



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201940481 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：108103175

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 28 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**C07D231/02 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**A61K31/395 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/01/29

美國

62/623,312

(71) 申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：查瑞爾 尚 達曼 CHARRIER, JEAN-DAMIEN (FR)；杜倫 史蒂芬 DURRANT, STEVEN (GB)；艾特賽巴里亞 伊 賈迪 哥卡 ETXEBARRIA I JARDI, GORKA (ES)；艾文特 賽門 EVERITT, SIMON (GB)；法瑞西 達曼 FRAYSSE, DAMIEN (FR)；尼格特爾 拉諾 KNEGTEL, RONALD (NL)；諾斯 基里 NORTH, KIRI (GB)；普林 羅柏特 PULLIN, ROBERT (GB)；史托克 皮耶 亨利 STORCK, PIERRE-HENRI (FR)；杜恩 海德 TWIN, HEATHER (GB)；安諾 麥瑞迪斯 蘇薩安 ENO, MEREDITH SUZANNE (US)；莫恰爾金 伊格爾 MOCHALKIN, IGOR (US)；邱暉 QIU, HUI (CN)；肖 玉方 XIAO, YUFANG (US)；董輝軍 DONG, HUIJUN (CN)；貝里屈 馬修 BLEICH, MATTHEW (US)；波里奇思 菲力波斯 PORICHIS, FILIPPOS (GR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 349 頁

(54) 名稱

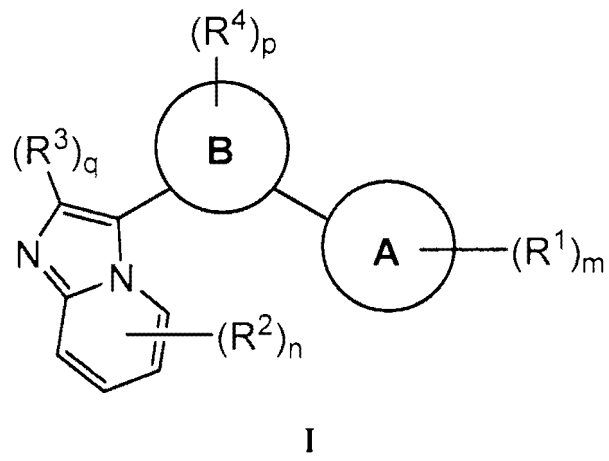
GCN2 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明提供化合物、其組合物及使用該等化合物及組合物之方法。

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

GCN2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

GCN2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於抑制一般胺基酸控制非去抑制2激酶(「GCN2」)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥上可接受之組合物及使用該等組合物以治療各種失調症之方法。

【先前技術】

【0002】 GCN2 (一般胺基酸控制非去抑制2)係經廣泛表現之蛋白激酶，該激酶涉及對真核生物中胺基酸缺乏之細胞反應(Castilho等人，2014)。一或多種胺基酸之細胞缺乏引起不帶電荷之同源轉移RNA (tRNA)之聚集，該等RNA由GCN2直接結合，導致激酶活化及真核起始因子2 α (eIF2 α)上之絲胺酸51之磷酸化(Wek等人，1989；Dong等人，2000)。eIF2 α 之磷酸化導致蛋白質轉譯之起始，其引起多數mRNA之轉譯減少，導致胺基酸總體利用率減小。同時，eIF2 α 磷酸化增加在5'非轉譯區域(5'-UTR)中含有某些上游開放式閱讀框之mRNA之特定子集(諸如(哺乳動物中之轉錄因子ATF4)之轉譯(Vattem及Wek, 2004)，此促進蛋白質內穩態之恢復。因此，GCN2係對胺基酸消耗反應之細胞命運之關鍵決定因素。

【0003】 誘導對胺基酸缺乏之細胞反應正在成為用於調節哺乳動物免疫系統之重要機制，特定言之在某些疾病情形包括癌症及自體免疫中。

各種免疫抑制細胞類型涉及在此等情形中控制免疫反應，包括致耐受性樹突狀細胞、髓源性抑制細胞(MDSC)、致耐受性/M2巨噬細胞及癌細胞本身，其等已各經報導使用胺基酸之消耗以抑制T細胞反應(Munn等人，2004；Munn等人，2005；Rodriguez等人，2010；Whyte等人，2011；Uyttenhove等人，2003)。此係藉由在此等細胞中，胺基酸之細胞內運輸外加胺基酸分解代謝酶(諸如(色胺酸分解代謝酶吲哚胺2,3-二氧合酶(IDO)及色胺酸2,3-二氧合酶(TDO)，及精胺酸分解代謝酶精胺酸酶1及2(ARG1、ARG2))之過表現達成。因此，此等細胞可減小特定胺基酸所留駐之處之局部細胞外濃度，且因此以抗原特異性方式誘導附近T細胞中之GCN2活性(Munn等人，2004)。在小鼠系統(活體外及活體內)中，局部色胺酸或精胺酸濃度之消耗(例如由IDO-或ARG1-表現樹突狀細胞消耗引起)已經報導以GCN2依賴性方式在T細胞中誘導增生抑制及無反應性(Munn等人，2005；Rodriguez等人，2007；Fletcher等人，2015)。另外，MDSC及免疫抑制調節T細胞(T-reg)之誘導及/或維持在消耗胺基酸之條件下亦可取決於GCN2活性(Fletcher等人，2015；Fallarino等人，2006)。最終，其他工作涉及IDO於致耐受性巨噬細胞內活化GCN2為用於抑制對凋亡細胞之全身性自體免疫反應之關鍵機制(Ravishankar等人，2015)。此等發現將GCN2識別為與各種疾病狀態相關聯之胺基酸消耗之免疫抑制作用之潛在關鍵效應物。

【0004】 為茁壯成長，初期癌症需逃避宿主抗癌免疫力(Corthay, 2014)。此可藉由調節腫瘤抗原呈遞及/或藉由使用腫瘤免疫逃避機制以主動抑制免疫攻擊達成。已跨患有各種腫瘤類型之大部分癌症病患於腫瘤、腫瘤引流淋巴結及/或外周循環中聚集之癌細胞本身及免疫抑制宿主細胞

類型中觀測到胺基酸分解代謝酶(諸如(IDO及ARG1)之高表現(Uyttenhove等人, 2003; Pilotte等人, 2012; Zea等人, 2005)。因此, 胺基酸消耗可為強有力且廣泛之免疫逃避機制, 藉此使抗癌免疫力受到約束。一致地, 已確立腫瘤及腫瘤引流淋巴結中之胺基酸消耗在數種同基因小鼠腫瘤模型中為對現存免疫腫瘤藥劑(包括核查點受體阻斷抗體)之抗性機制(Holmgaard等人, 2013; Spranger等人, 2014)。在此基礎上, IDO及TDO之抑制劑現於癌症之臨床試驗中不斷取得進展且額外之胺基酸分解代謝酶之抑制劑處於臨床前開發中。因此, GCN2之抑制劑藉由破壞胺基酸消耗於免疫系統中之節點效應物信號並啟動抗癌免疫反應而亦可適用於癌症治療。GCN2之基因切除在小鼠中在標準生長條件下係耐受性良好的(Zhang等人, 2002), 及GCN2之抑制劑可比個別胺基酸分解代謝酶之抑制劑具有更廣泛之效用, 因為GCN2對數種不同胺基酸之消耗具反應性。

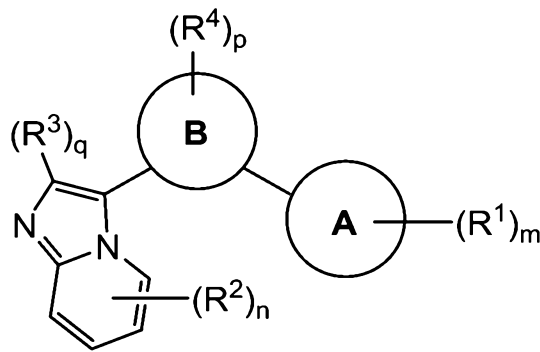
【0005】 另外, 相較於正常組織, 已於各種人類腫瘤中觀測到GCN2活化及過表現(Ye等人, 2010; Wang等人, 2013)。GCN2之消耗減少小鼠胚胎成纖維細胞及人類癌細胞在嚴苛之胺基酸或葡萄糖消耗條件下之活體外生長, 並阻斷人類腫瘤異種移植物於小鼠中之生長(Ye等人, 2010)。因此, GCN2抑制劑由於腫瘤微環境中營養素供應之頻繁中斷而可具有直接抗癌效應。

【0006】 出於此等原因, 需開發用於治療癌症之GCN2之有效及選擇性抑制劑, 作為單一藥劑或(例如)與抗CTLA4及抗PD1/PD-L1核查點阻斷抗體組合。

【發明內容】

【0007】 現已發現, 本發明之化合物及其醫藥上可接受之組合物作

為GCN2激酶之抑制劑係有效的。此等化合物具有通式I：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中各變量係如本文定義及描述。

【0008】 本發明之化合物及其醫藥上可接受之組合物係適用於治療與涉及GCN2激酶之傳訊路徑之調節相關聯之各種疾病、失調症或病症。此等疾病、失調症或病症包括彼等本文描述者。

【0009】 由本發明提供之化合物係亦適用於GCN2酶於生理學及病理學現象中之研究；身體組織中出現之細胞內信號轉導路徑之研究；及活體外或活體內激酶、傳訊路徑及細胞介素濃度之新穎GCN2抑制劑或其他調節物之比較評估。

【實施方式】

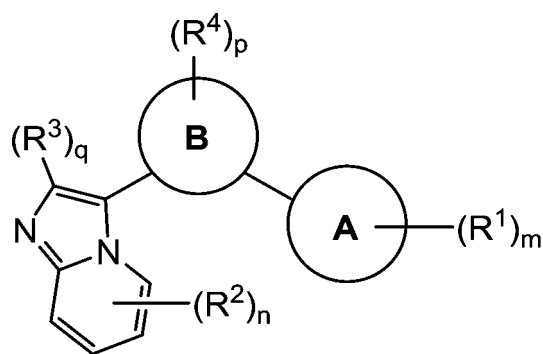
相關申請案之交叉參考

【0010】 本申請案依35 U.S.C. § 119(e)主張2018年1月29日申請之美國臨時申請案第62/623,312號之優先權，該案之內容係以全文引用之方式併入本文中。

1. 本發明之某些實施例之一般描述：

【0011】 本發明之化合物及其組合物適合用作GCN2蛋白激酶之抑制劑。在一些實施例中，本文提供之化合物抑制GCN2。

【0012】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物：

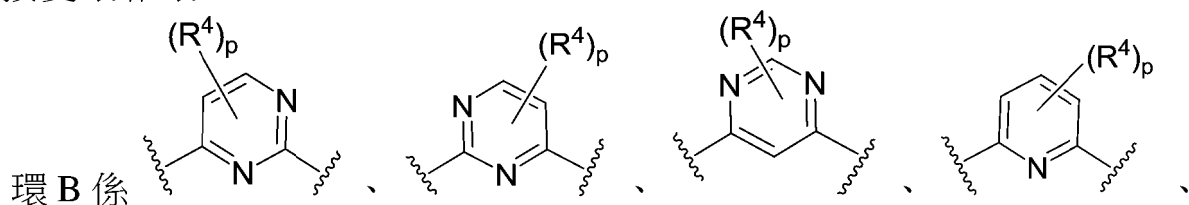


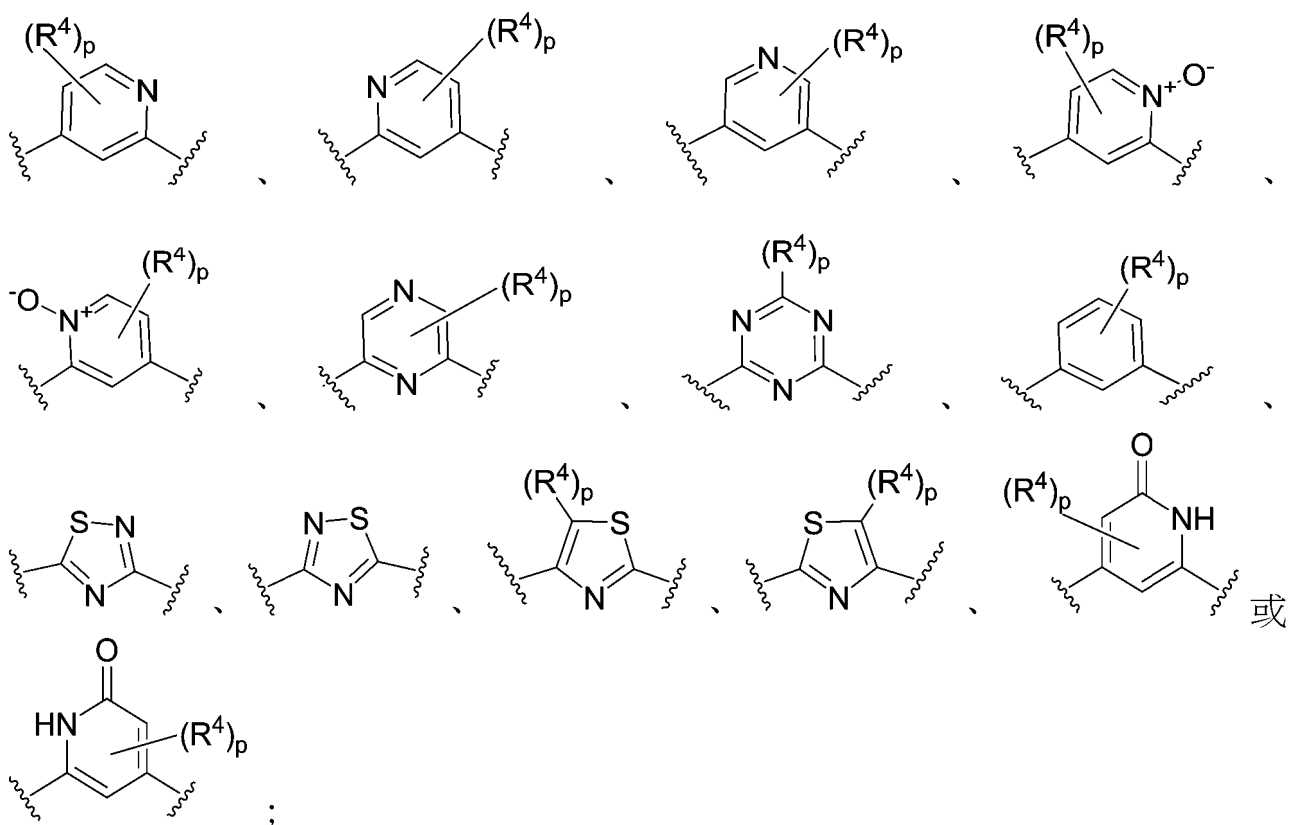
I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係選自3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、視需要稠合至具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員芳族環之具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員部分不飽和單環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和螺環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和雙環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和橋接雙環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環、具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環，或

Het，其中Het係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和螺環雜環、具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和雙環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和橋接雙環雜環；





或

各R係獨立地氫或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₆脂族基團、3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環；或

兩個R基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；

兩個R基團係視需要與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之3至7員飽和或部分不飽和單環；

各R'係獨立地氫或視需要經鹵素取代之C₁₋₃脂族基團；

R¹中之各者係獨立地氫、鹵素、-CN、-NO₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)NRS(O)₂R、-C(O)N=S(O)R₂、-NR₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-NRS(O)₂R、-NRS(O)₂NR₂、-OR、-

ON(R)SO₂R、-P(O)R₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)(NH)R、-S(O)₂N(R)₂、-S(NH₂)₂(O)OH、-N=S(O)R₂、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NHSO₂CH₃、-CD₃、-CD₂NRS(O)₂R或R；或：

兩個R¹基團係視需要一起形成=O或=NH；或

兩個R¹基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；

R²中之各者係獨立地氫、鹵素、-CN、-C(O)N(R')₂、-OR'、-N(R')₂、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-O-苯基，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、苯基、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環；

R³係氫、鹵素、-CN、-OR'、-N(R')₂，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、苯基，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環；

R⁴係氫、鹵素、-CN、-OR、-N=S(O)R₂、-N(R)₂，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環；

m係0、1、2、3、4或5；

n係0、1或2；

p係0或1；及

q係0或1。

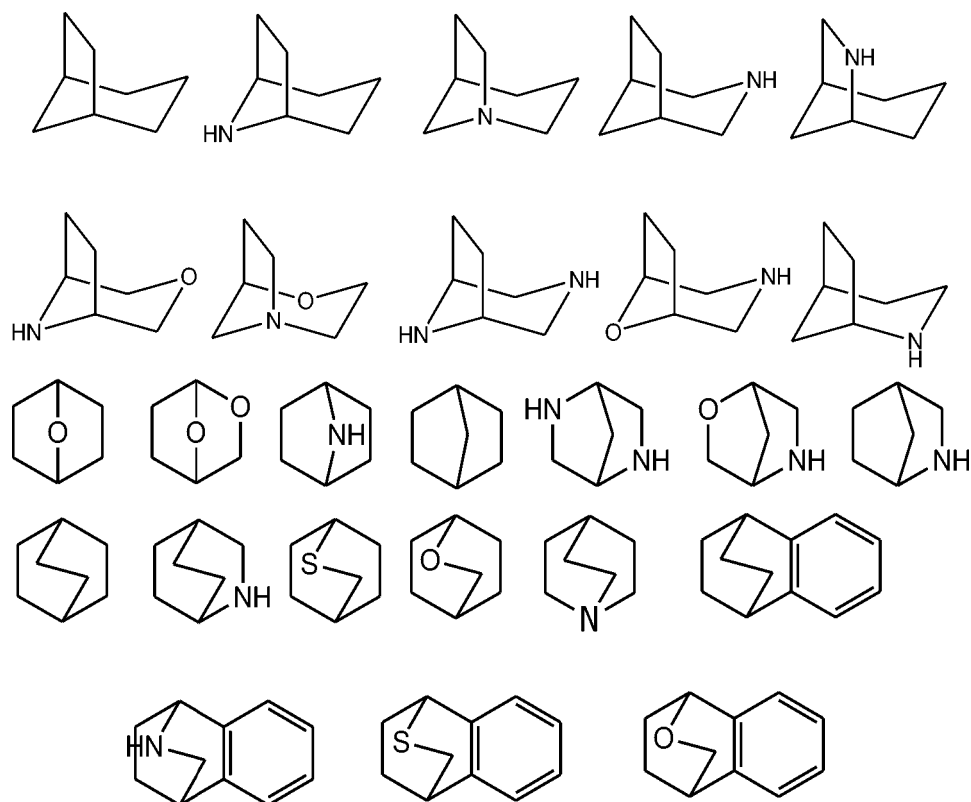
2. 化合物及定義：

【0013】 本發明之化合物包括彼等本文一般描述者，及係由本文揭示之類別、子類及種類進一步闡述。如本文使用，除非本文另有指示，否則下列定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表，CAS版，化學物理手冊，第75版識別。另外，有機化學之一般原則係描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，Smith, M.B.及March, J.編，John Wiley & Sons, New York: 2001，其等之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0014】 如本文使用，術語「脂族」或「脂族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(即，非分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和，但非芳族單元(本文中亦稱為「碳環」、「脂環族」或「環烷基」)之單環烴或雙環烴，該單環烴或雙環烴具有結合至分子剩餘部分之結合單點。除非本文另有規定，否則脂族基團含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1至4個脂族碳原子。在又其他實施例中，脂族基團含有1至3個脂族碳原子，及在又其他實施例中，脂族基團含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「脂環族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和但非芳族單元之單環C₃-C₆烴，該烴具有結合至分子剩餘部分之結合單點。合適之脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0015】 如本文使用，術語「橋接雙環」係指任何雙環環系統，即，碳環或雜環、飽和或部分不飽和、具有至少一個橋。如由IUPAC定

義，「橋」係原子之非分支鏈或連接兩個橋頭之原子或價鍵，其中「橋頭」係結合至三個或更多個架構原子(排除氫)之環系統之任何架構原子。在一些實施例中，橋接雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此等橋接雙環基團係為此項技術中熟知且包括彼等下文闡述之基團者，其中各基團係於任何可取代之碳或氮原子處結合至分子之剩餘部分。除非本文另有規定，否則橋接雙環基團係視需要經一或多個如針對脂族基團闡述之取代基取代。另外或或者，橋接雙環基團之任何可取代之氮係視需要經取代。示例性橋接雙環包括：



【0016】 術語「低碳數烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。示例性低碳數烷基係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

【0017】 術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。

【0018】 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包

括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四元形式；或雜環之可取代之氮，例如N (如於3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如於吡咯啉基中)或NR⁺ (如於N-經取代之吡咯啉基中)。

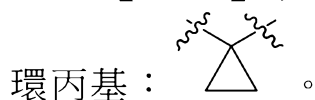
【0019】 如本文使用之術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

【0020】 如本文使用，術語「二價C₁₋₈ (或C₁₋₆) 飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈，其等如本文定義為直鏈或分支鏈。

【0021】 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係聚亞甲基，即，-(CH₂)_n-，其中n係正整數，較佳自1至6、自1至4、自1至3、自1至2或自2至3。經取代之伸烷基鏈係聚亞甲基，其中一或多個亞甲基氫原子係經取代基置換。合適之取代基包括彼等下文針對經取代之脂族基團描述者。

【0022】 術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈係含有至少一個雙鍵之聚亞甲基，其中一或多個氫原子係經取代基置換。合適之取代基包括彼等下文針對經取代之脂族基團描述者。

【0023】 如本文使用，術語「環丙烯基」係指具有下列結構之二價



【0024】 術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

【0025】 單獨使用或如於「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較長部分之一部分使用之術語「芳基」係指具有總計五至十四個環成員之單環或雙環系統，其中該系統中至少一個環係芳族的且其中該系統中各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使

【0027】 如上文定義，如本文使用，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環形基團」及「雜環形環」可互換使用且係指穩定之5至7員單環或7至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子外亦具有一或多個，較佳一至四個雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為一項實例，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，該氮可為N (如於3,4-二氮-2H-吡咯基中)、NH (如於吡咯啉基中)或⁺NR (如於N-經取代之吡咯啉基中)。

【0028】 雜環形環可於任何雜原子或碳原子處結合至其側基，導致穩定結構且該等環原子中之任何一者可視需要經取代。此等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呋基、噁氮呋基、硫氮呋基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環係稠合至一或多個芳基、雜芳基或脂環族環之基團，諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、苯并二氫哌喃基、菲啉基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環的。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中該烷基及雜環基部分獨立地係視需要經取代。

【0029】 如本文使用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。如本文定義，術語「部分不飽和」意欲包含具有多個不飽和位點之環，但無意包括芳基或雜芳基部分。

【0030】 如本文描述，本發明之化合物可含有「視需要經取代」之

部分。一般而言，術語「經取代」無論是否在術語「視需要」前均意謂指定部分之一或多個氫係經合適之取代基置換。除非本文另有指示，否則「視需要經取代」之基團於該基團之各可取代之位置處可具有合適之取代基，且當任何給定結構中多於一個位置可經多於一個選自指定基團之取代基取代時，該取代基於每個位置處可為相同或不同的。本發明設想之取代基之組合係較佳彼等導致穩定或化學上可行之化合物之形成者。如本文使用之術語「穩定」係指化合物在經受容許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化之條件，及用於本文揭示之目的中之任何一者或多者時，大體上未改變。

【0031】 於「視需要經取代」之基團之可取代之碳原子上之合適之單價取代基係獨立地鹵素； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ；可經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ；可經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ；可經 R° 取代之 $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ；可經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ； $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}$

$4S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)(NR^\circ)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)(NR^\circ)R^\circ_2$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-N=S(O)R^\circ_2$; $-N(OR^\circ)SO_2R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 可如下文定義經取代且係獨立地氫、 C_{1-6} 脂族基團、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5\text{至}6\text{員雜芳環})$, 或 5 至 6 員飽和、部分不飽和, 或具有 0 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳環, 或儘管上文之定義, 但兩個獨立出現之 R° 與其等穿插原子一起形成具有 0 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環形或雙環形環, 其可如下文定義經取代。

【0032】 於 R° (或兩個獨立出現之 R° 與其等穿插原子一起形成之環) 上之合適之單價取代基係獨立地鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中各 R^\bullet 係未經取代或在有前綴「鹵」之情況下係僅經一或多個鹵素取代, 且係獨立地選自 C_{1-4} 脂族基團、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 或具有 0 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 5 至 6 員飽和、部分不飽和或芳環。於 R° 之飽和碳原子上之合適之二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

【0033】 於「視需要經取代」之基團之飽和碳原子上之合適之二價取代基包括下列： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其

中 R^* 在每次獨立出現時係選自氫、可如下文定義經取代之 C_{1-6} 脂族基團，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳環。結合至「視需要經取代」之基團之鄰位可取代之碳之合適之二價取代基包括： $-O(CR^*)_{2-3}O-$ ，其中 R^* 在每次獨立出現時係選自氫、可如下文定義經取代之 C_{1-6} 脂族基團，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0034】 於 R^* 之脂族基團上之合適之取代基包括鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 R^\bullet 係未經取代或在有前綴「鹵」之情況下係僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地 C_{1-4} 脂族基團、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0035】 於「視需要經取代」之基團之可取代之氮上之合適之取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 R^\dagger 係獨立地氫、可如下文定義經取代之 C_{1-6} 脂族基團、未經取代之 $-OPh$ ，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳環，或儘管上文之定義，但兩個獨立出現之 R^\dagger 與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環形或雙環形環。

【0036】 於 R^\dagger 之脂族基團上之合適之取代基係獨立地鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、

NHR^\bullet 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 R^\bullet 係未經取代或在有前綴「鹵」之情況下係僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地 C_{1-4} 脂族基團、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0037】如本文使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等在健全之醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似狀況，且與合理之利益/風險比率相稱之鹽。醫藥上可接受之鹽係為此項技術中熟知。例如，S. M. Berge等人在以引用之方式併入本文中之J. *Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物之醫藥上可接受之鹽包括彼等衍生自合適之無機及有機酸及鹼者。醫藥上可接受之非毒性酸加成鹽之實例係胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用此項技術中使用之其他方法(諸如(離子交換)形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十

一酸鹽、戊酸鹽及類似物。

【0038】 衍生自適當之鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。典型之鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似物。視需要，其他醫藥上可接受之鹽包括非毒性銨、四級銨，及使用相對離子諸如(鹵化物、氫氧化物、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

【0039】 除非本文另有規定，否則本文描述之結構係亦意欲包括該結構之所有同分異構(例如，對映異構、非對映異構及幾何異構(或構象))形式；例如，針對各非對稱中心之R及S構型、Z及E雙鍵異構體，及Z及E構象異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體及對映異構體、非對映異構體及幾何(或構象)混合物係於本發明之範圍內。除非本文另有規定，否則本發明之化合物之所有互變異構形式係於本發明之範圍內。另外，除非本文另有規定，否則本文繪示之結構亦意欲包括不同之處僅在於一或多個同位素富集原子之存在之化合物。例如，包括由氘或氚置換氫或由經 ^{13}C -或 ^{14}C -富集之碳置換碳之具有本發明之結構之化合物係於本發明之範圍內。此等化合物適合用作例如分析工具、用作生物分析中之探針或用作根據本發明之治療劑。在某些實施例中，本文提供之化合物之 R^x 包含一或多個氘原子。

【0040】 如本文使用，術語「抑制劑」係定義為以可量測之親和力結合至及/或抑制GCN2之化合物。在某些實施例中，抑制劑具有小於約50 μM 、小於約1 μM 、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之 IC_{50} 及/或結合常數。

【0041】 可將本發明之化合物繫鏈至可偵測部分。應知曉此等化

物適合用作顯影劑。一般技術者應知曉可偵測部分可經由合適之取代基結合至本文提供之化合物。如本文使用，術語「合適之取代基」係指可共價結合至可偵測部分之部分。此等部分係為一般技術者熟知且包括含有(例如)羧酸鹽部分、胺基部分、硫醇部分或經基部分之基團，僅列舉數例。應知曉此等部分可直接結合至本文提供之化合物或經由繫鏈基團，諸如二價飽和或不飽和烴鏈結合至本文提供之化合物。在一些實施例中，此等部分可經由點擊化學結合。在一些實施例中，此等部分可經由疊氮化物與炔烴之1,3-環加成結合，視需要在銅觸媒之存在下。使用點擊化學之方法係為此項技術中已知且包括彼等由Rostovtsev等人，*Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-99及Sun等人，*Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52-57描述者。

【0042】 如本文使用，術語「可偵測部分」可與術語「標記」互換使用且係關於可經偵測之任何部分，例如，主要標記及次要標記。主要標記諸如放射性同位素(例如，氬、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 或 ^{14}C)、質量標籤及螢光標記係產生信號之信息基團，其等可經偵測而無進一步修飾。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

【0043】 如本文使用之術語「次要標記」係指諸如生物素及各種蛋白抗原之部分，其等需第二中間物之存在用於產生可偵測信號。對於生物素，該第二中間物可包括鏈黴親和素-酶共軛物。對於抗原標記，第二中間物可包括抗體-酶共軛物。一些螢光基團充當次要標記，因為其等在非輻射螢光共振能量轉移(FRET)之過程中將能量轉移至另一基團，且第二基團產生經偵測之信號。

【0044】 如本文使用之術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光

團」係指在指定激發波長下吸收光能且在不同波長下發射光能之部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基羅丹明6G、羧基-X-羅丹明)(ROX)、級聯藍、級聯黃、香豆素343、青色素染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、達泊基(Dapoxyl)、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅、赤藻紅、螢光素、FAM、羥香豆素、IRDyes (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺羅丹明B (Lissamine rhodamine B)、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、氟蔡烷(Naphthofluorescein)、俄勒岡綠488 (Oregon Green 488)、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘(Pyrene)、羅丹明B、羅丹明6G、羅丹明綠、羅丹明紅、羅多爾綠、2',4',5',7'-四-溴碘-螢光素、四甲基-羅丹明(TMR)、羧基四甲基羅丹明(TAMRA)、德州紅(Texas Red)、德州紅-X。

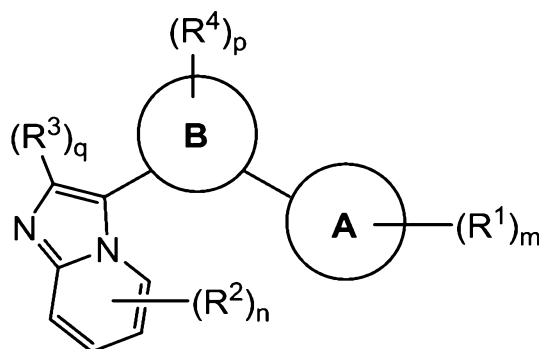
【0045】 如本文使用之術語「質量標籤」係指可藉助於自身質量使用質譜法(MS)偵測技術獨特地偵測之任何部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油醯基]異六氫菸鹼酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮，及其等衍生物。此等質量標籤之合成及效用係描述於美國專利案4,650,750、

4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量標籤之其他實例包括(但不限於)核苷酸、雙脫氧核苷酸、具有不同長度及鹼基組成之寡核苷酸、寡肽、寡醣，及具有不同長度及單體組成之其他合成聚合物。種類繁多之具有適當質量範圍(100至2000道爾頓)之中性及帶電有機分子(生物分子或合成化合物)亦可用作質量標籤。

【0046】 如本文使用之術語「可量測之親和力」及「可量測地抑制」意謂GCN2蛋白激酶活性在包含本發明之化合物或其組合物及GCN2蛋白激酶之樣本與包含GCN2蛋白激酶、缺乏該化合物或其組合物之當量樣本之間之可量測變化。

3. 示例性實施例之描述：

【0047】 如上文描述，在某些實施例中，本發明提供式I化合物：



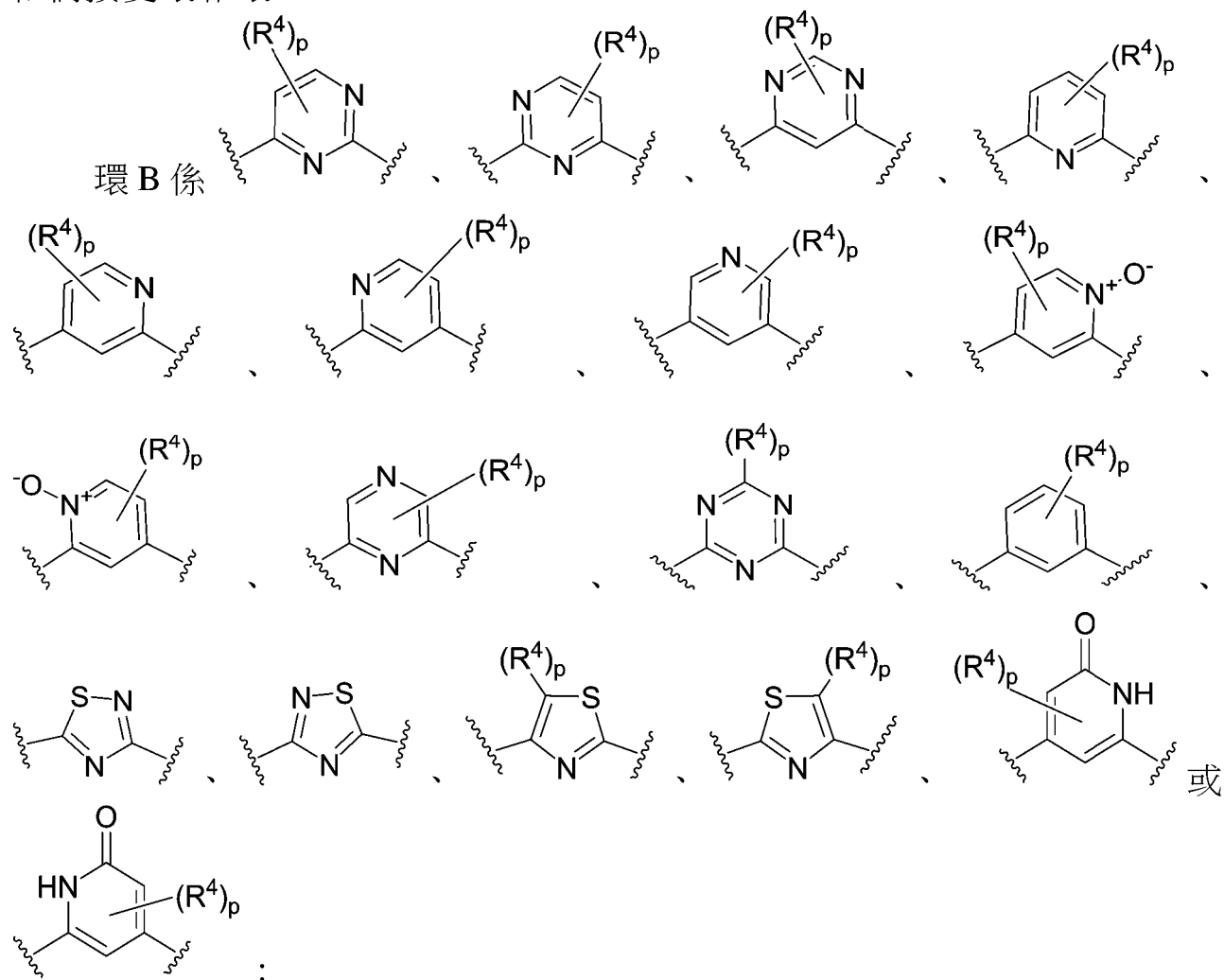
I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係選自3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、視需要稠合至具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員芳族環之具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員部分不飽和單環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和螺環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至

12員部分不飽和雙環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和橋接雙環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環、具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環，或

Het，其中Het係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和螺環雜環、具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和雙環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和橋接雙環雜環；



各R係獨立地氫或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₆脂族基團、

3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環；或

兩個R基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；

兩個R基團係視需要與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之3至7員飽和或部分不飽和單環；

各R'係獨立地氫或視需要經鹵素取代之C₁₋₃脂族基團；

R¹中之各者係獨立地氫、鹵素、-CN、-NO₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)NRS(O)₂R、-C(O)N=S(O)R₂、-NR₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-NRS(O)₂R、-NRS(O)₂NR₂、-OR、-ON(R)SO₂R、-P(O)R₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)(NH)R、-S(O)₂N(R)₂、-S(NH₂)₂(O)OH、-N=S(O)R₂、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NHSO₂CH₃、-CD₃、-CD₂NRS(O)₂R或R；或：

兩個R¹基團係視需要一起形成=O或=NH；或

兩個R¹基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；

R²中之各者係獨立地氫、鹵素、-CN、-C(O)N(R')₂、-OR'、-N(R')₂、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-O-苯基，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、苯基、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環；

R³係氫、鹵素、-CN、-OR'、-N(R')₂，或選自以下之視需要經取代

之基團：C₁₋₃脂族基團、苯基，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環；

R⁴係氫、鹵素、-CN、-OR、-N=S(O)R₂、-N(R)₂，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環；

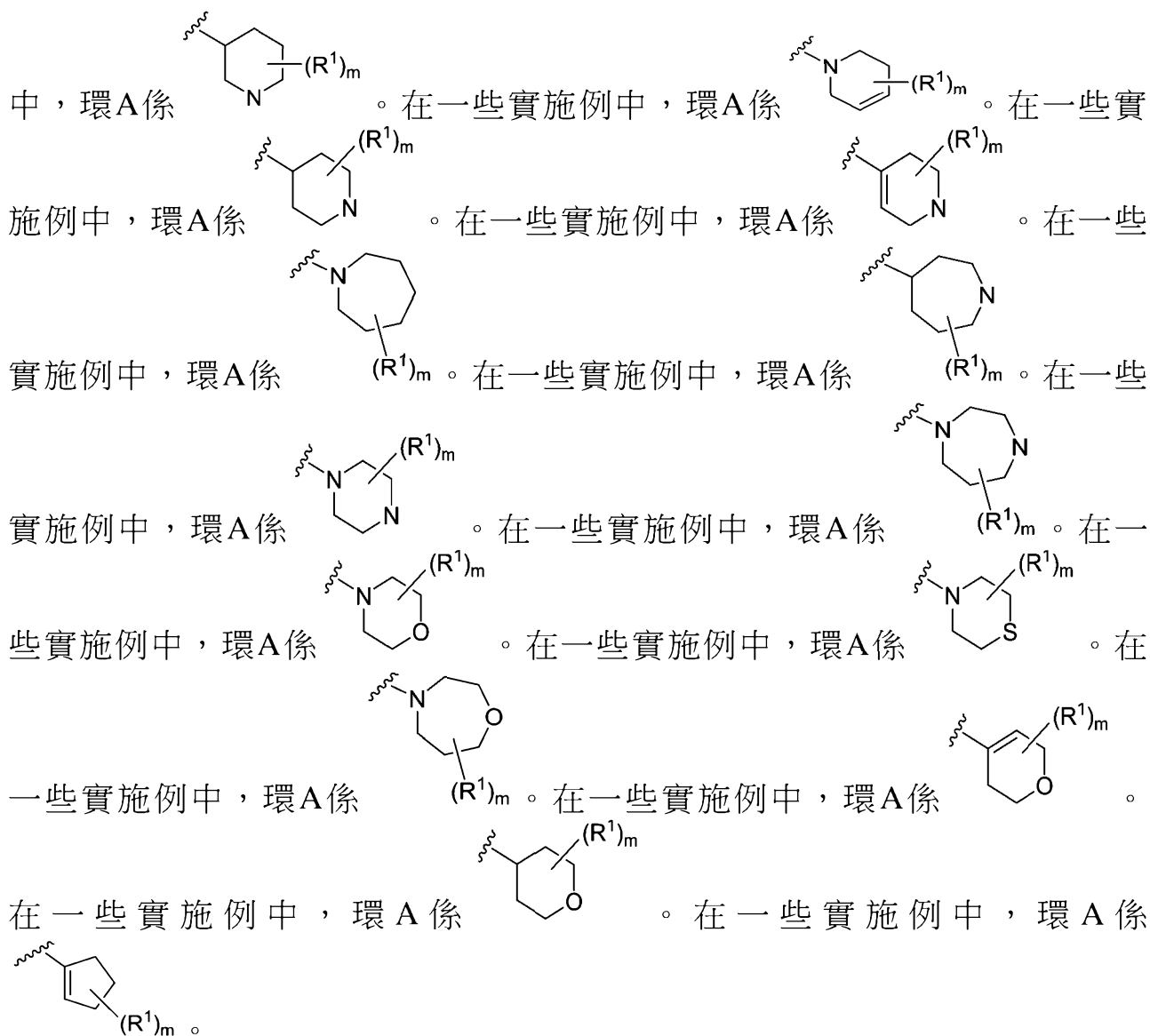
m係0、1、2、3、4或5；

n係0、1或2；

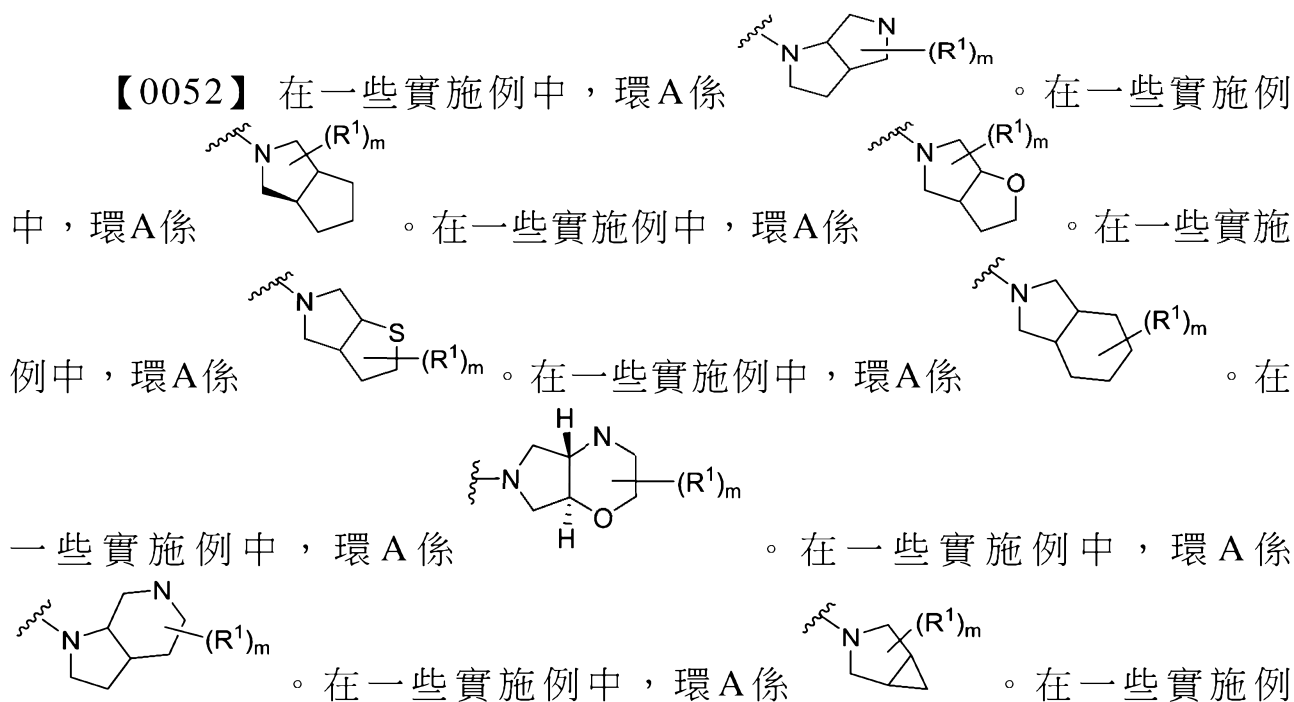
p係0或1；及

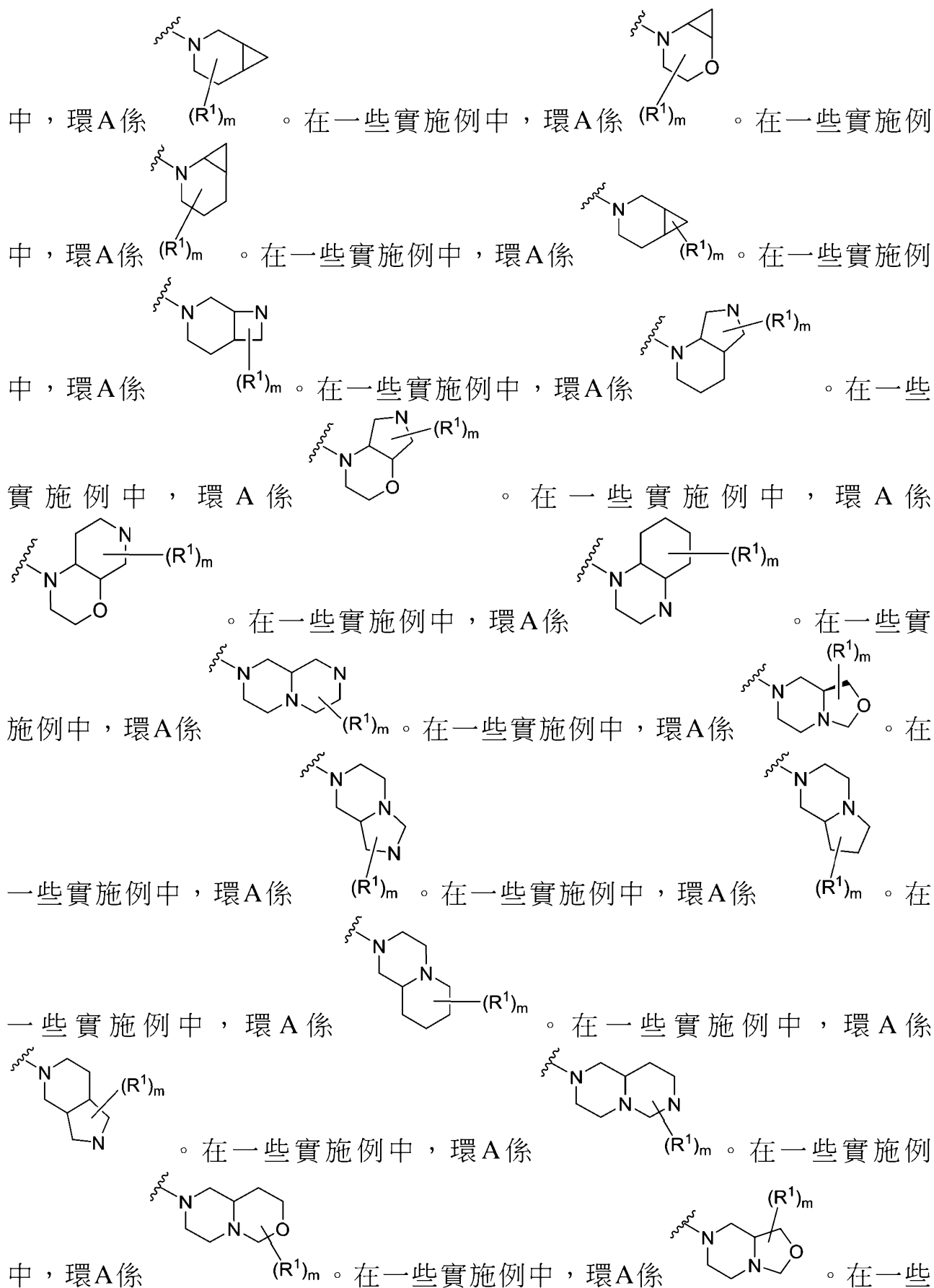
q係0或1。

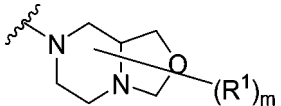
【0048】 如上文定義及本文描述，環A係選自3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、視需要稠合至具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員芳族環之具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員部分不飽和單環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和螺環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和雙環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和橋接雙環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環、具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環，或Het，其中Het係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和螺環雜環、具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和雙環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員

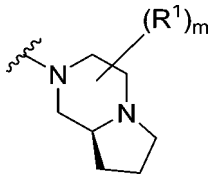


【0052】 在一些實施例中，環A係

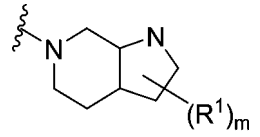




實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

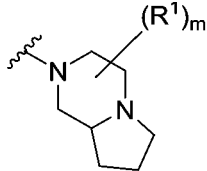


。在一些實施例中，環A係

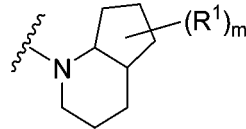


。在一些實施例

中，環A係

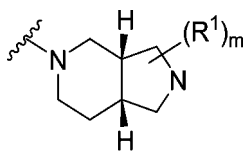


。在一些實施例中，環A係

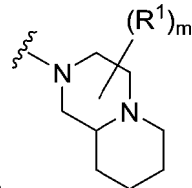


。在一些

實施例中，環A係

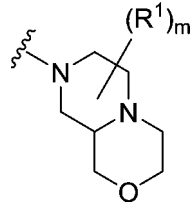


。在一些實施例中，環A係

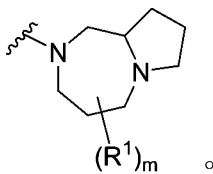


。

在一些實施例中，環A係

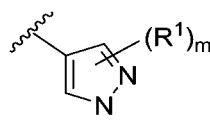


。在一些實施例中，環A係

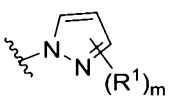


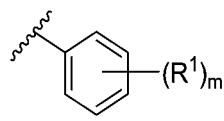
。

【0053】 在一些實施例中，環A係



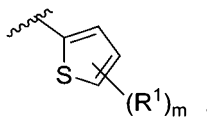
。在一些實施例中，

環A係 。在一些實施例中，環A係

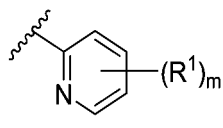


。在一些實施例

中，環A係

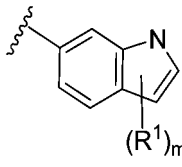


。在一些實施例中，環A係

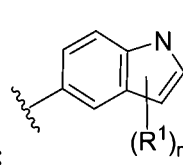


。在一些實

施例中，環A係



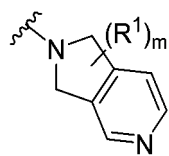
。在一些實施例中，環A係



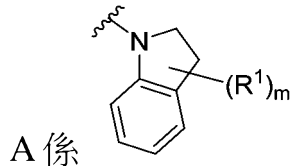
。在一些

實施例中，環A係 。

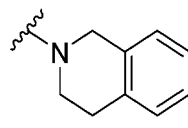
【0054】 在一些實施例中，環A係



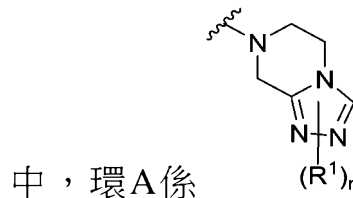
。在一些實施例中，環



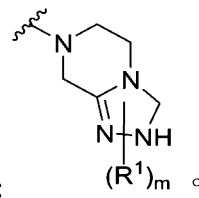
。在一些實施例中，環A係



。在一些實施例

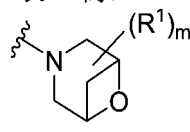


。在一些實施例中，環A係

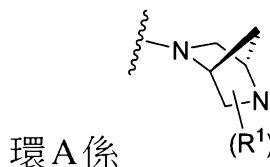


。

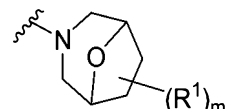
【0055】 在一些實施例中，環A係



。在一些實施例中，



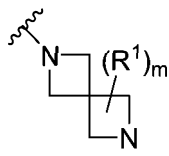
。在一些實施例中，環A係



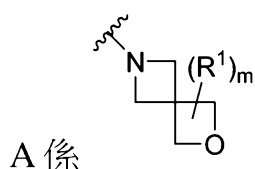
。在一些實施例



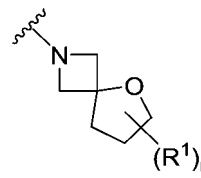
【0056】 在一些實施例中，環A係



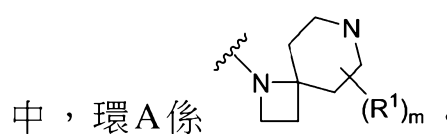
。在一些實施例中，環



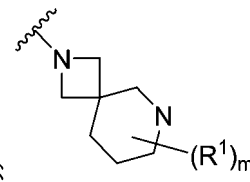
。在一些實施例中，環A係



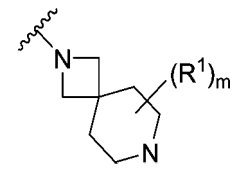
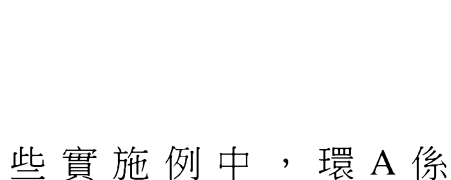
。在一些實施例



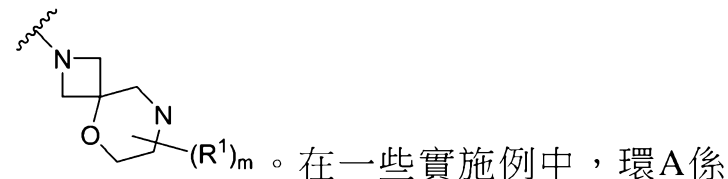
。在一些實施例中，環A係



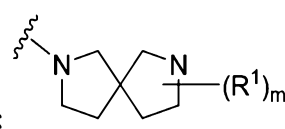
。在一



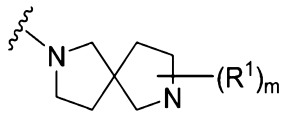
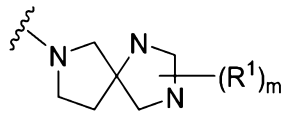
。在一些實施例中，環A係

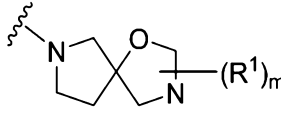


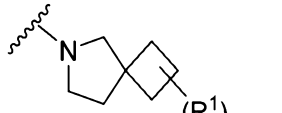
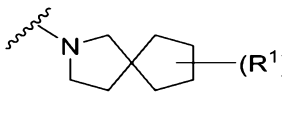
。在一些實施例中，環A係

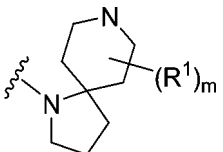
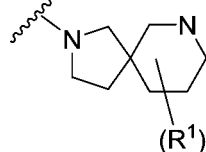


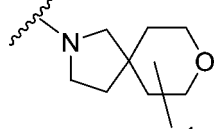
。在一些實施例

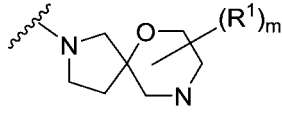
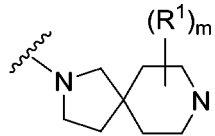
中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。

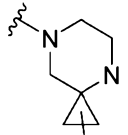
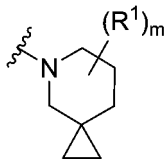
在一些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

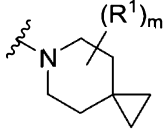
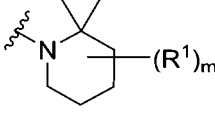
。在一些實施例中，環A係 。在一些實施

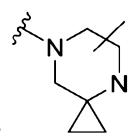
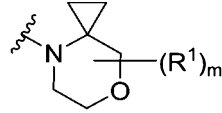
例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一

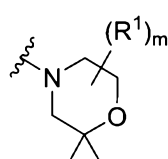
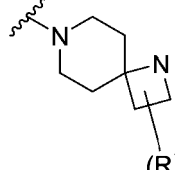
些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

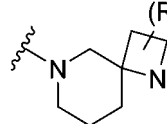
。在一些實施例中，環A係 。在一些實施例

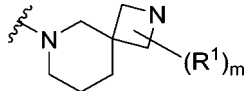
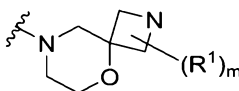
中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一些實施例

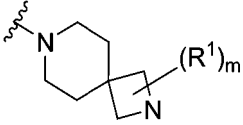
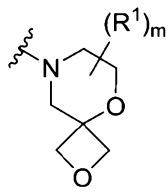
中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一些實

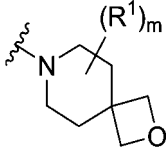
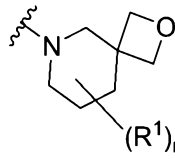
施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一

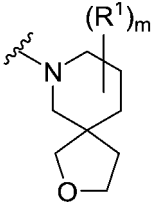
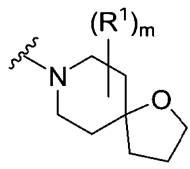
些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在

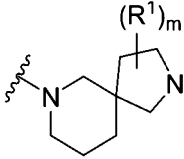
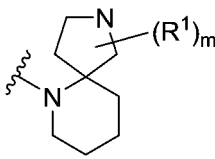
一些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

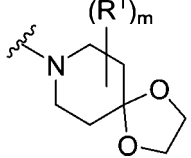
。在一些實施例中，環A係 。在一些實施例

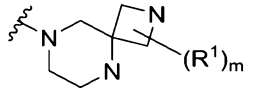
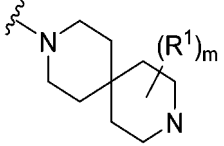
中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一些實

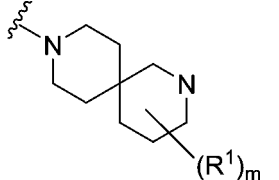
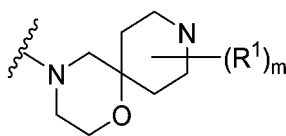
施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一些

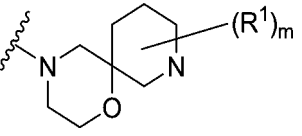
實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。在一

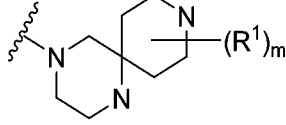
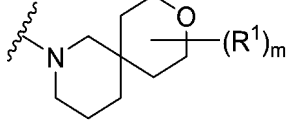
些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。

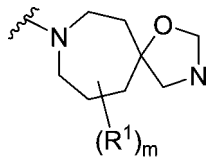
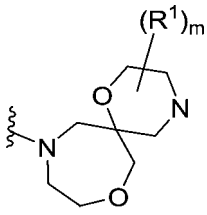
在一些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

。在一些實施例中，環A係 。在一些實施例

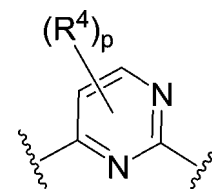
中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。

在一些實施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係

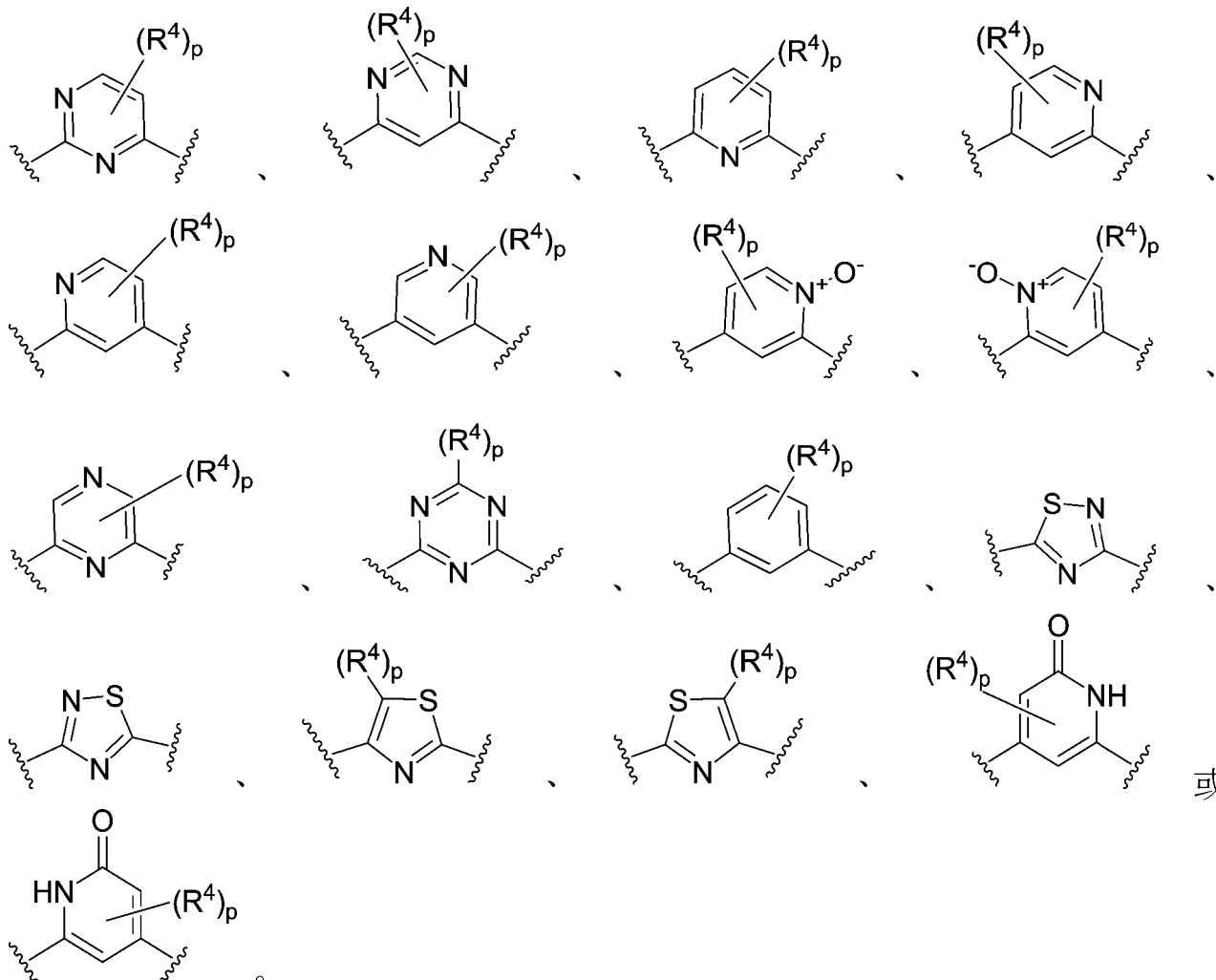
。在一些實施例中，環A係 。在一些實

施例中，環A係 。在一些實施例中，環A係 。

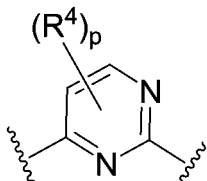
【0057】 在一些實施例中，環A係選自彼等下表1中描述者。



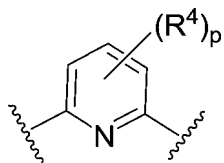
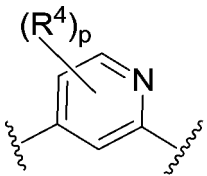
【0058】 如上文定義及本文描述，環B係

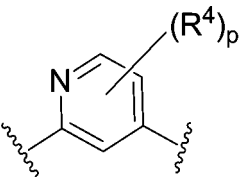


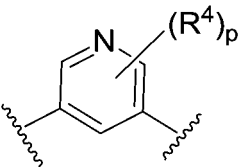
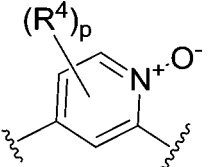
或

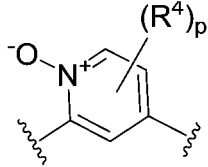
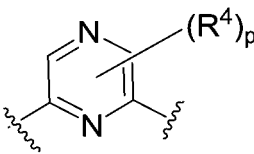
【0059】 在一些實施例中，環B係 。在一些實施例中，

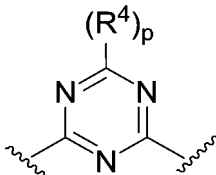
環B係 。在一些實施例中，環B係 。在一些實施例

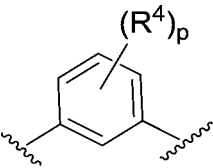
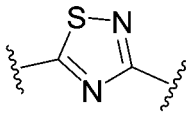
中，環B係 。在一些實施例中，環B係 。在一些

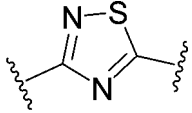
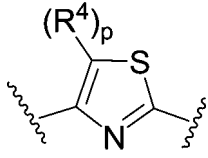
實施例中，環B係 。在一些實施例中，環B係

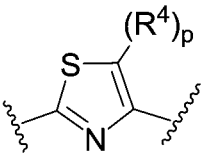
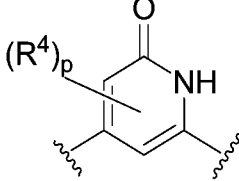
。在一些實施例中，環B係 。在一些實施例

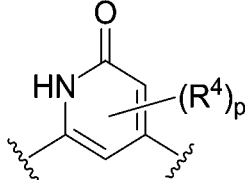
中，環B係 。在一些實施例中，環B係 。在一

些實施例中，環B係 。在一些實施例中，環B係

。在一些實施例中，環B係 。在一些實施例中，環

B係 。在一些實施例中，環B係 。在一些實施例

中，環B係 。在一些實施例中，環B係 。在一些

實施例中，環B係 。

【0060】 在一些實施例中，環B係選自彼等下表1中描述者。

【0061】 如上文定義及本文描述，各R係獨立地氫或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₆脂族基團、3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環；或兩個R基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；或兩個R基團係視需要與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之3至7員飽和或部分不飽和單環。

【0062】 在一些實施例中，R係氫。在一些實施例中，R係視需要經取代之C₁₋₆脂族基團。在一些實施例中，R係視需要經取代之3至8員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，R係視需要經取代之苯基。在一些實施例中，R係視需要經取代之8至10員雙環芳族碳環。在一些實施例中，R係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中，R係具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之5至6員單環雜芳族環。在一些實施例中，R係具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之8至10員雙環雜芳族環。在一些實施例中，兩個R基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈。在一些實施例中，兩個R基團係視需要與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之3至7員飽和或部分不飽和單環。

【0063】 在一些實施例中，R係選自彼等下表1中描述者。

【0064】 如上文定義及本文描述，R'中之各者係獨立地氫或視需要

經鹵素取代之 C_{1-3} 脂族基團。

【0065】 在一些實施例中， R' 係氫。在一些實施例中， R' 係視需要經鹵素取代之 C_{1-3} 脂族基團。

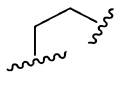
【0066】 在一些實施例中， R' 係選自彼等下表1中描述者。











【0067】 如上文定義及本文描述， R^1 中之各者係獨立地氫、鹵素、
 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、
 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、
 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、
 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、
 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$
 或 R ；或：兩個 R^1 基團係視需要一起形成 $=O$ 或 $=NH$ ；或兩個 R^1 基團係視需要一起形成二價 C_{2-4} 伸烷基鏈。

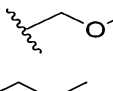
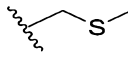
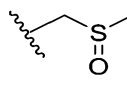
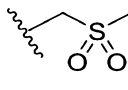
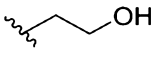
【0068】 在一些實施例中， R^1 係氫。在一些實施例中， R^1 係鹵素。在一些實施例中， R^1 係 $-CN$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NO_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-C(O)R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-C(O)OR$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-C(O)NR_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-C(O)NRS(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-C(O)N=S(O)R_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NR_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NRC(O)R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NRC(O)NR_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NRC(O)OR$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NRS(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NRS(O)_2NR_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-OR$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-ON(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-P(O)R_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-SR$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-S(O)R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-S(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-S(O)(NH)R$ 。在一些實施例中， R^1 係

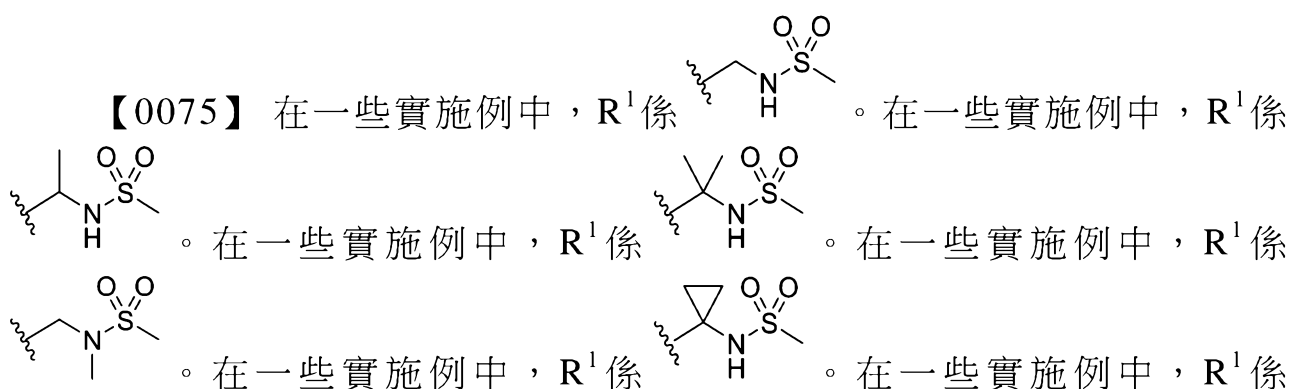
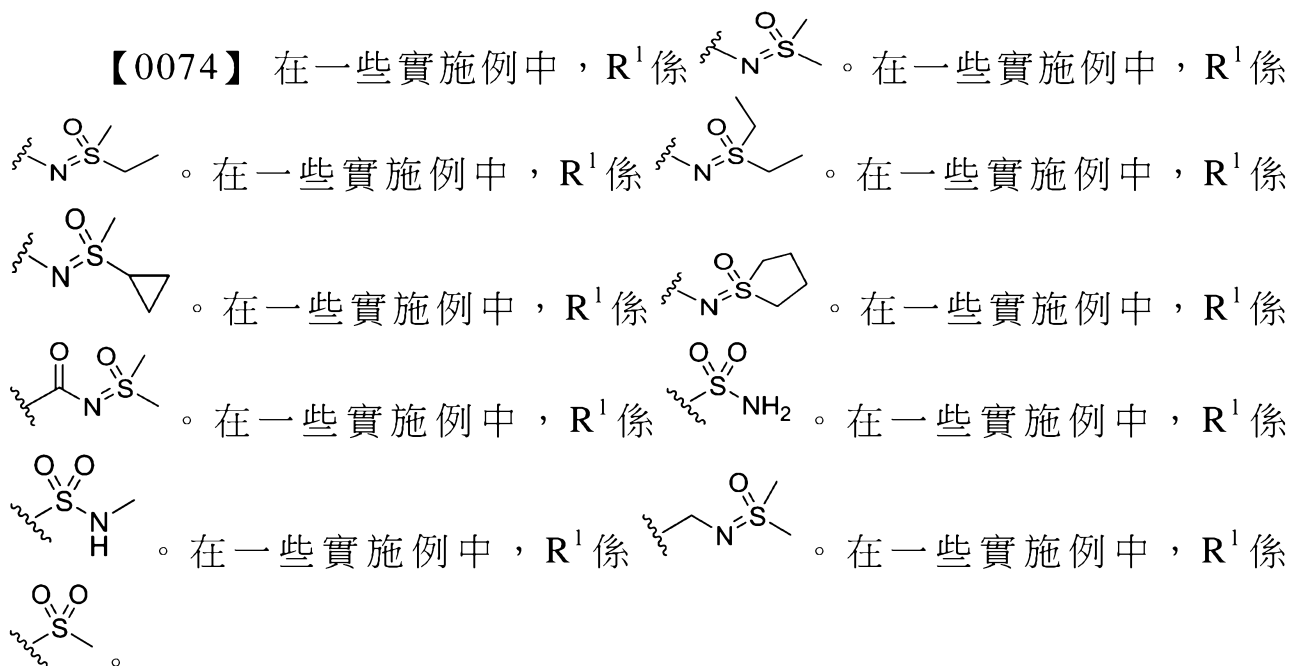
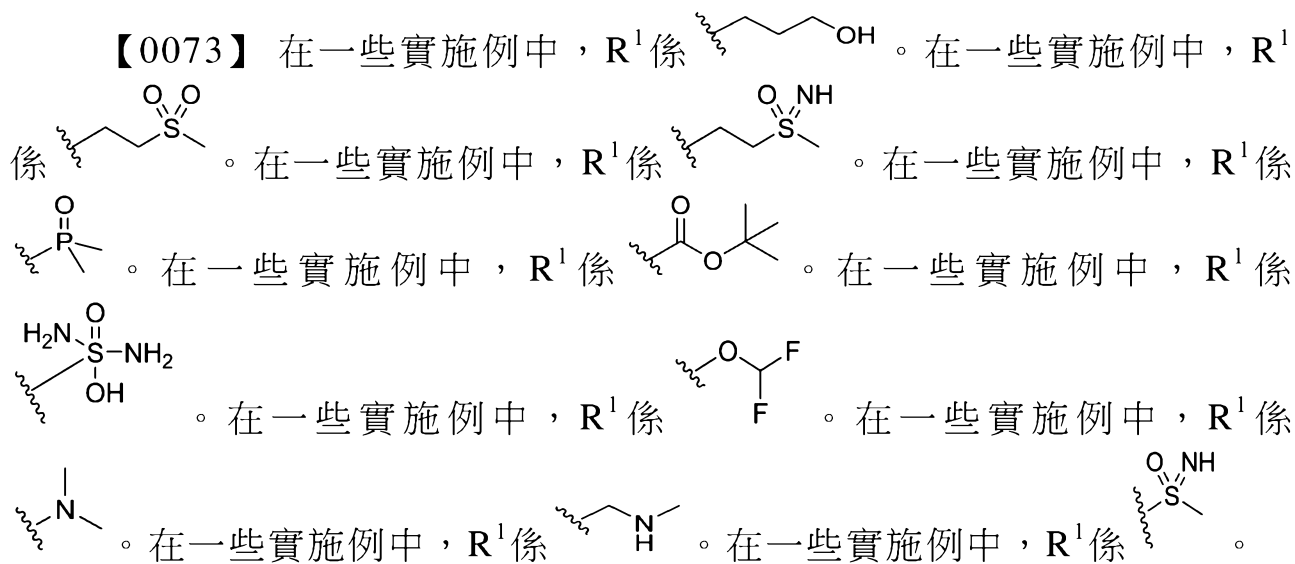
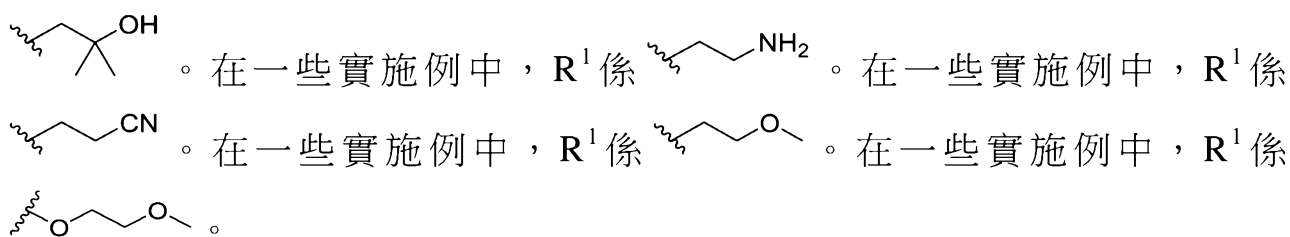
$-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-N=S(O)R_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CD_3$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CD_2NRS(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^1 係 R 。在一些實施例中，兩個 R^1 基團係視需要一起形成 $=O$ 或 $=NH$ 。在一些實施例中，兩個 R^1 基團係視需要一起形成二價 C_{2-4} 伸烷基鏈。

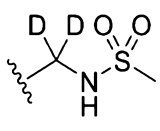
【0069】 在一些實施例中， R^1 係氟。在一些實施例中， R^1 係氯。在一些實施例中， R^1 係甲基。在一些實施例中， R^1 係乙基。在一些實施例中， R^1 係 $-OH$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CH_2CN$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CH_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-COOH$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-NH_2$ 。

【0070】 在一些實施例中，兩個 R^1 基團形成 $=O$ 。在一些實施例中，兩個 R^1 基團形成 $=NH$ 。在一些實施例中，兩個 R^1 基團形成.

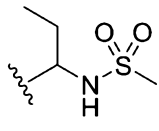
【0071】 在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。

【0072】 在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係。在一些實施例中， R^1 係

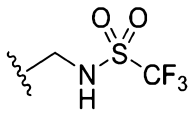




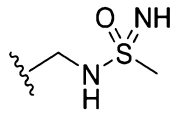
。在一些實施例中，R¹係



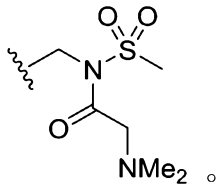
。在一些實施例中，R¹係



。在一些實施例中，R¹係

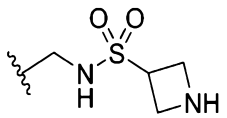


。在一些實施例中，R¹係



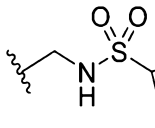
NMe₂。

【0076】 在一些實施例中，R¹係

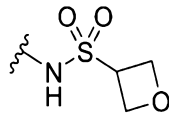


。在一些實施例中，

R¹係

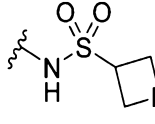


。在一些實施例中，R¹係

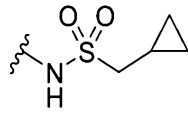


。在一些實施例中，

R¹係

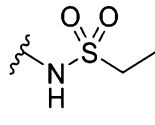


。在一些實施例中，R¹係

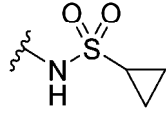


。在一些實施例中，

R¹係

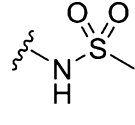


。在一些實施例中，R¹係

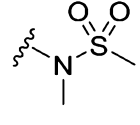


。在一些實施例中，R¹

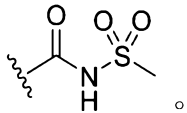
係



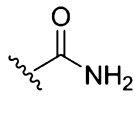
。在一些實施例中，R¹係



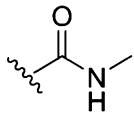
。在一些實施例中，R¹係



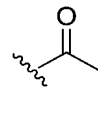
【0077】 在一些實施例中，R¹係



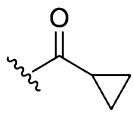
。在一些實施例中，R¹係



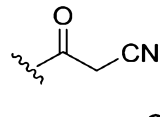
。在一些實施例中，R¹係



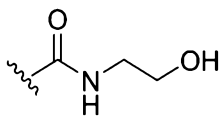
。在一些實施例中，R¹係



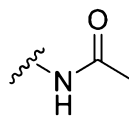
。在一些實施例中，R¹係



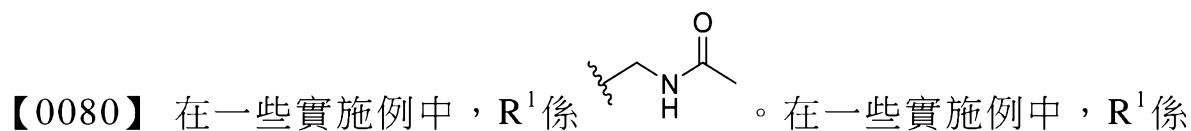
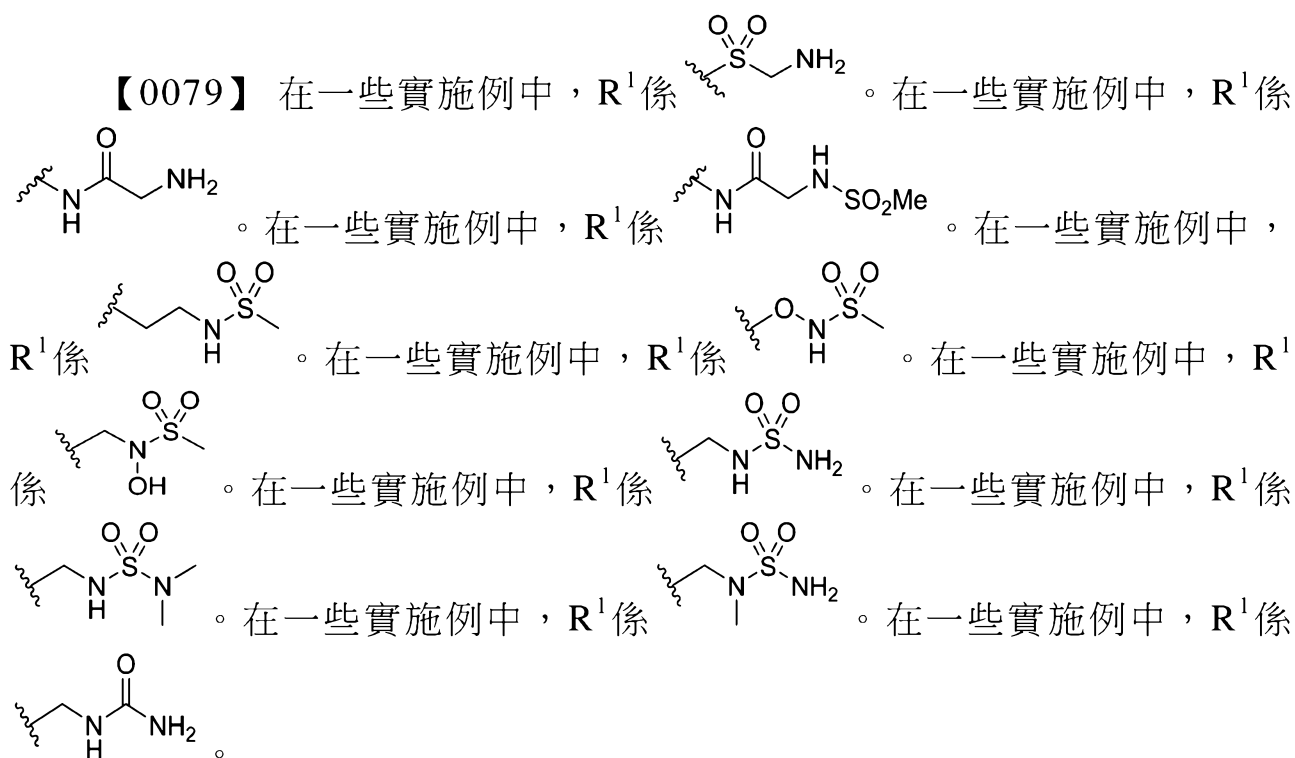
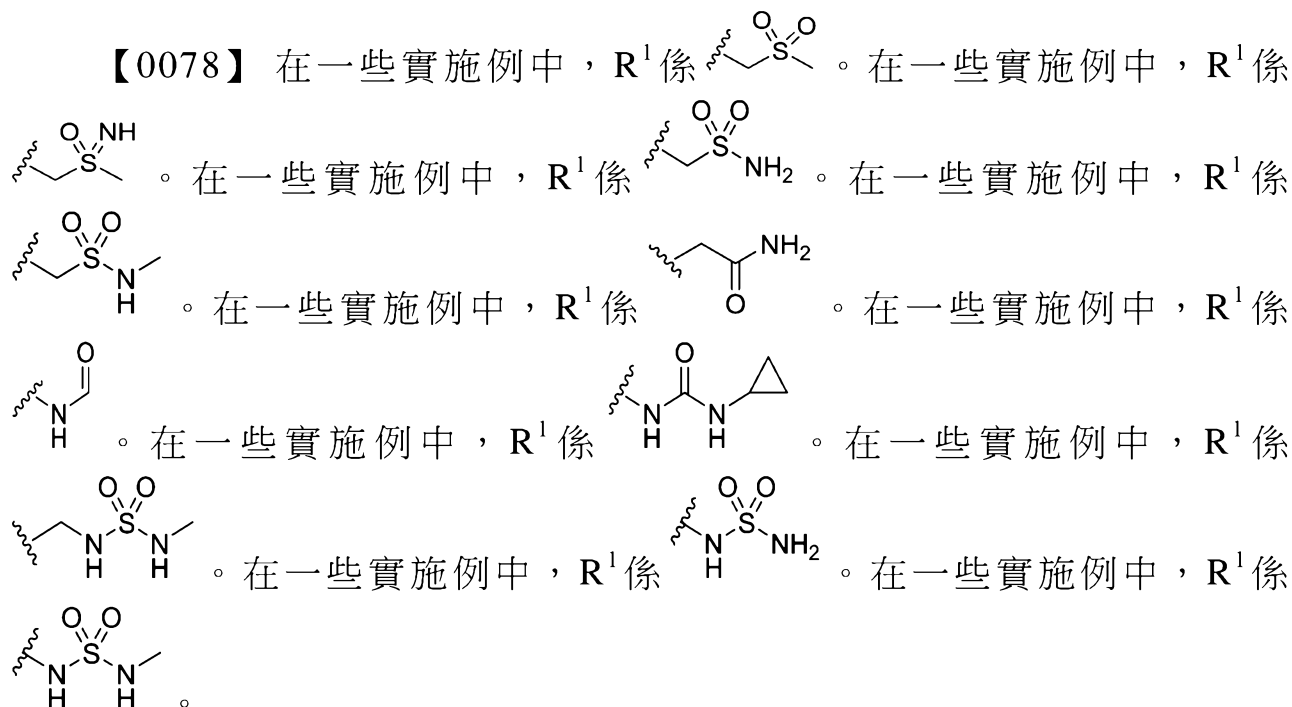
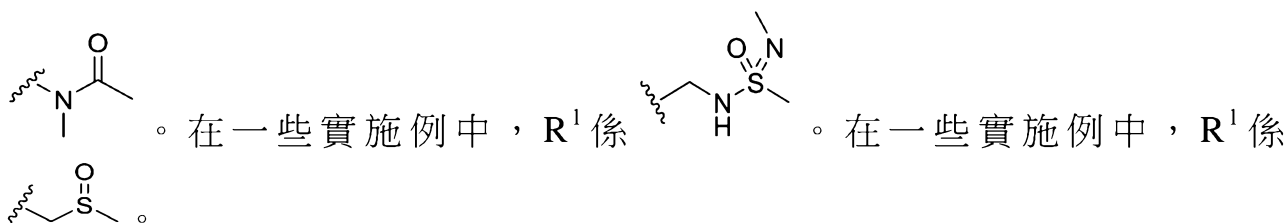
。在一些實施例中，R¹係

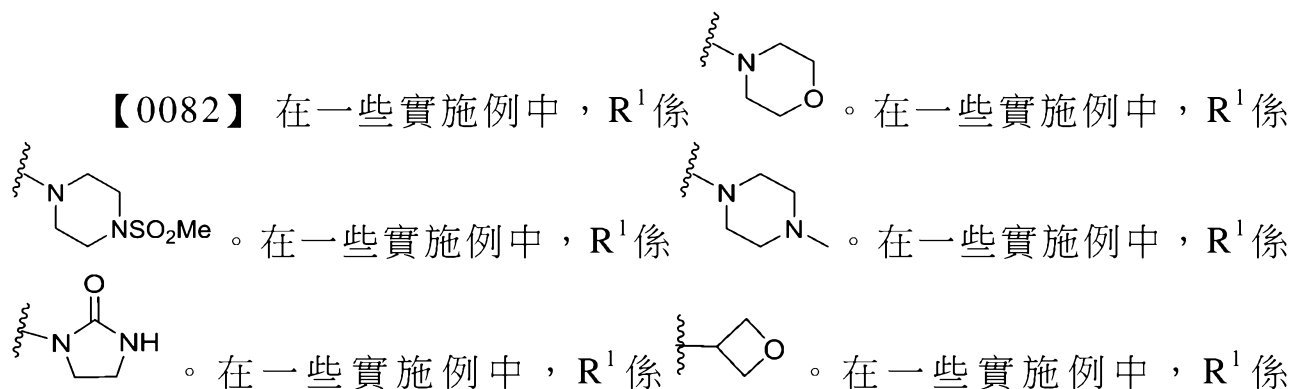
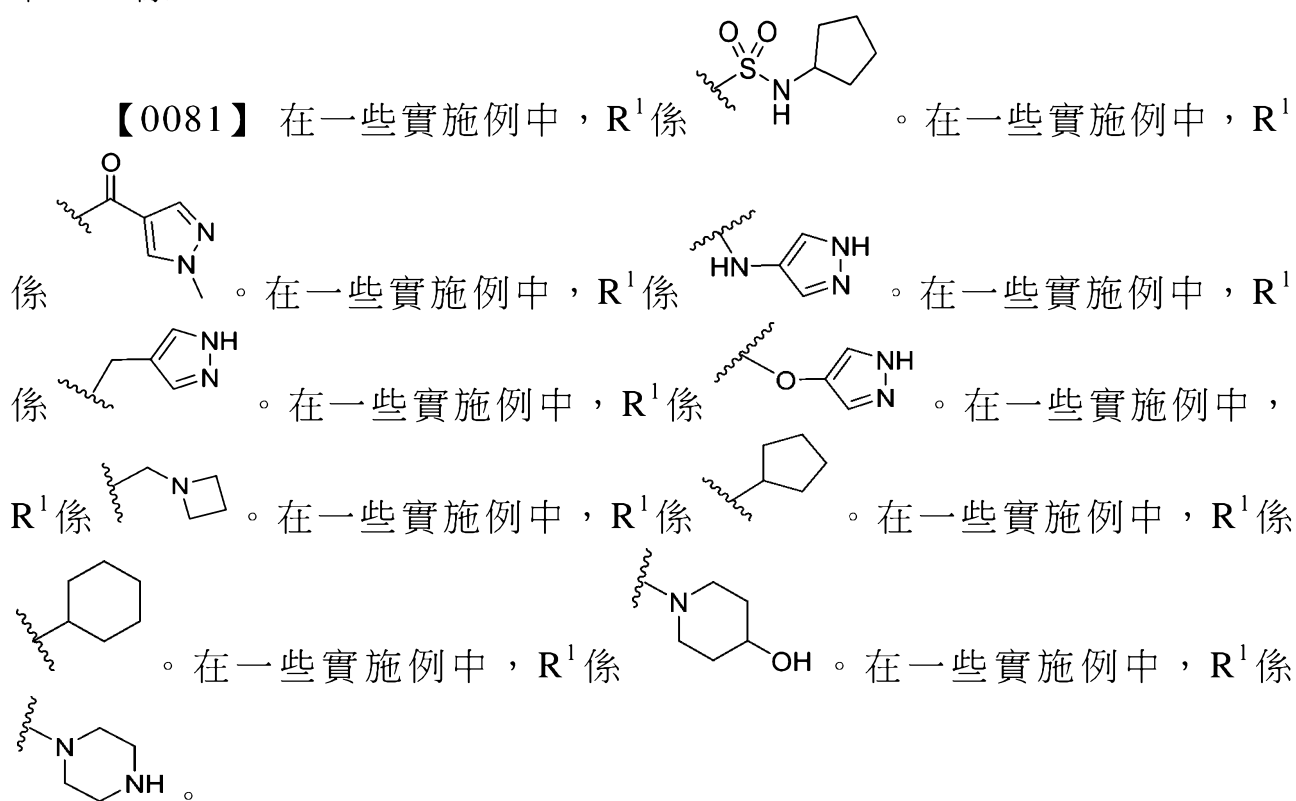
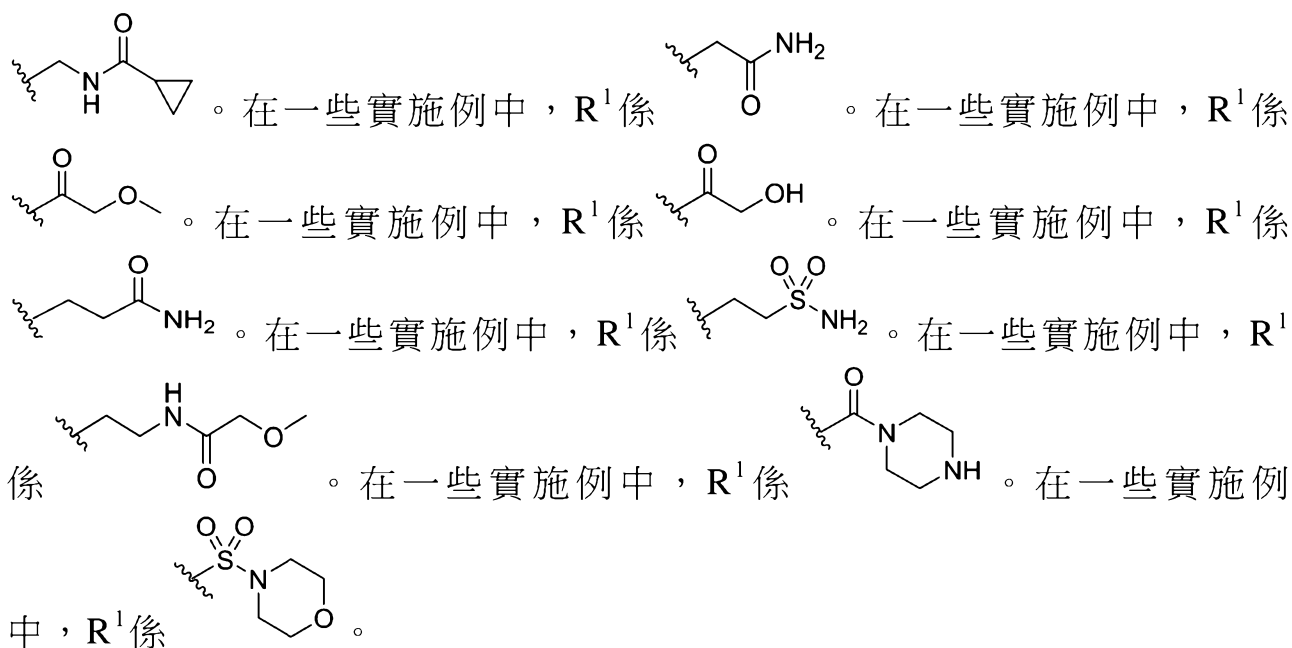


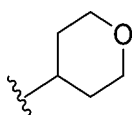
。在一些實施例中，R¹係



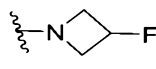
。在一些實施例中，R¹係



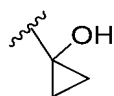




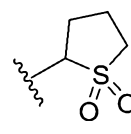
。在一些實施例中， R^1 係



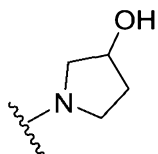
。在一些實施例中， R^1 係



。在一些實施例中， R^1 係

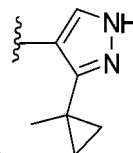


。在一些實施例中， R^1 係

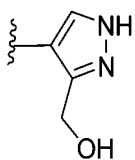


。

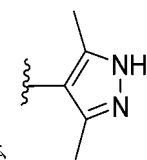
【0083】 在一些實施例中， R^1 係



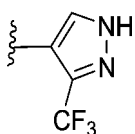
。在一些實施例中， R^1 係



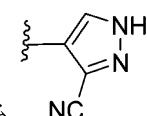
。在一些實施例中， R^1 係



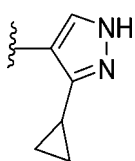
。在一些實施例中， R^1 係



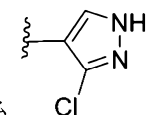
。在一些實施例中， R^1 係



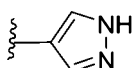
。在一些實施例中， R^1 係



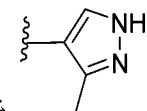
。在一些實施例中， R^1 係



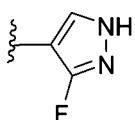
。在一些實施例中， R^1 係



。在一些實施例中， R^1 係

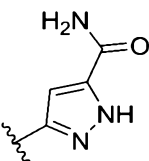


。在一些實施例中， R^1 係

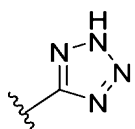


。

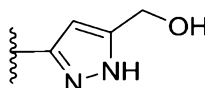
【0084】 在一些實施例中， R^1 係



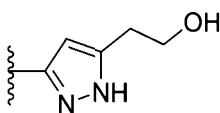
。在一些實施例中， R^1 係



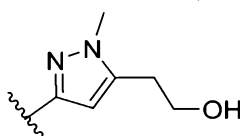
。在一些實施例中， R^1 係



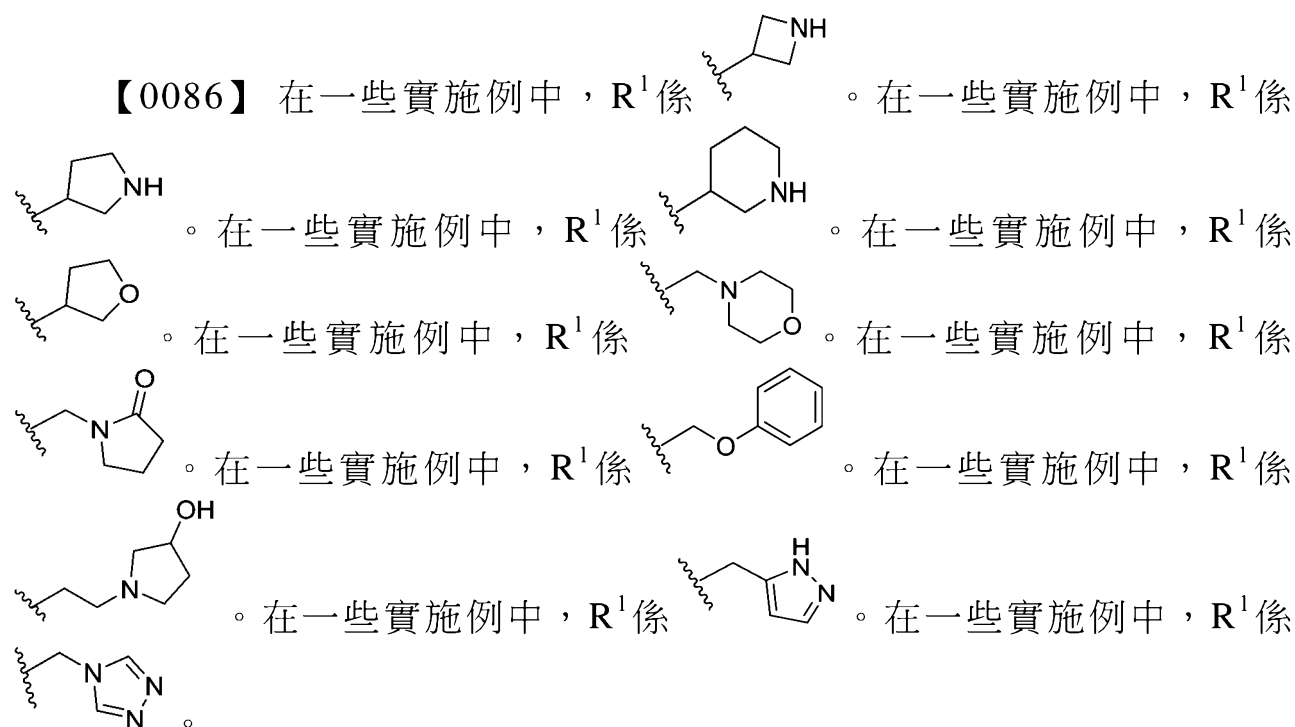
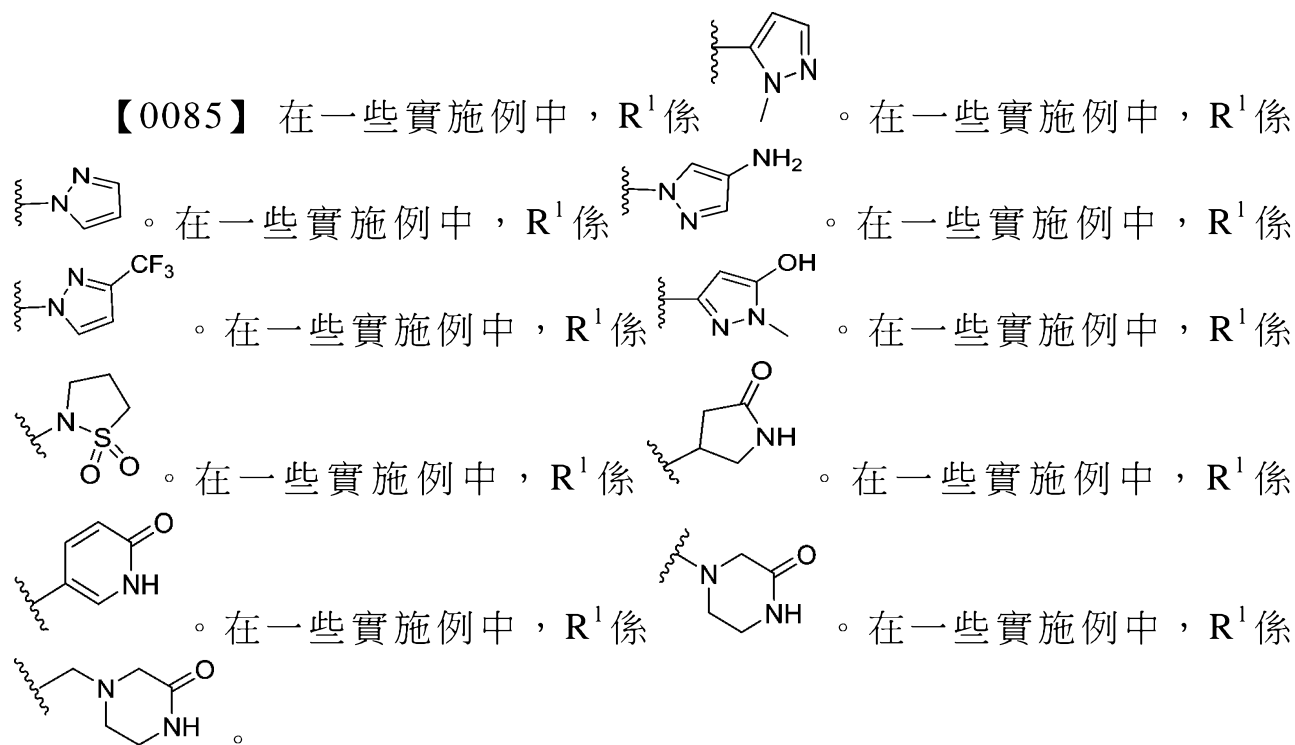
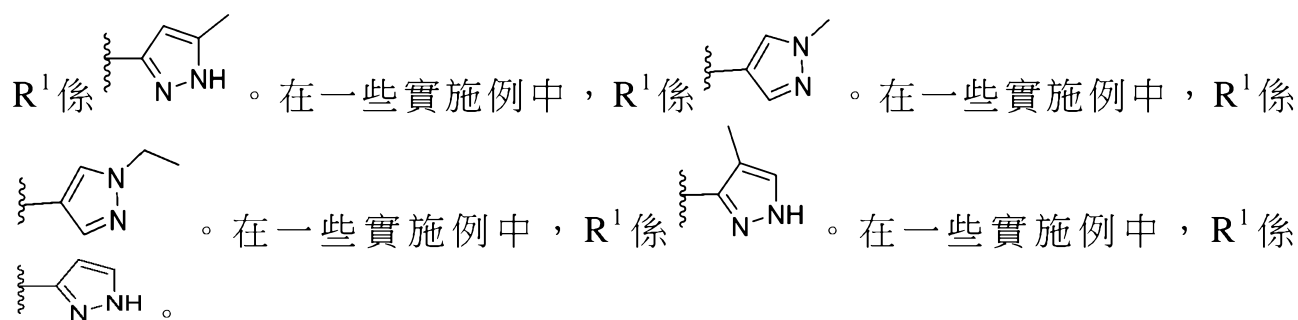
。在一些實施例中， R^1 係

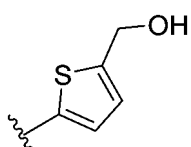


。在一些實施例中， R^1 係

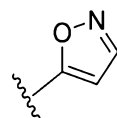


。在一些實施例中，

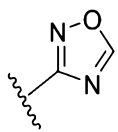




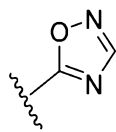
。在一些實施例中， R^1 係



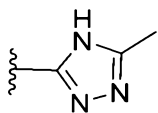
。在一些實施例中， R^1 係



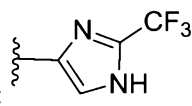
。在一些實施例中， R^1 係



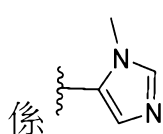
。在一些實施例中， R^1 係



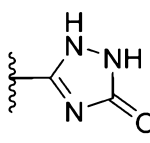
【0090】 在一些實施例中， R^1 係



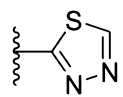
。在一些實施例中， R^1



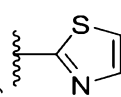
係。在一些實施例中， R^1 係



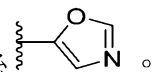
。在一些實施例中， R^1 係



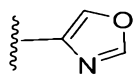
。在一些實施例中， R^1 係



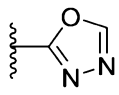
。在一些實施例中， R^1 係



在一些實施例中， R^1 係

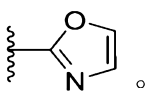


。在一些實施例中， R^1 係

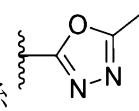


。在一些

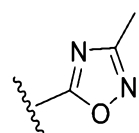
實施例中， R^1 係



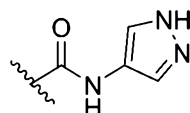
【0091】 在一些實施例中， R^1 係



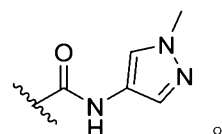
。在一些實施例中， R^1 係



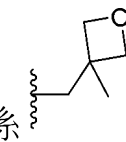
。在一些實施例中， R^1 係



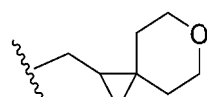
。在一些實施例中， R^1 係



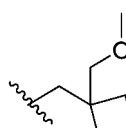
【0092】 在一些實施例中， R^1 係



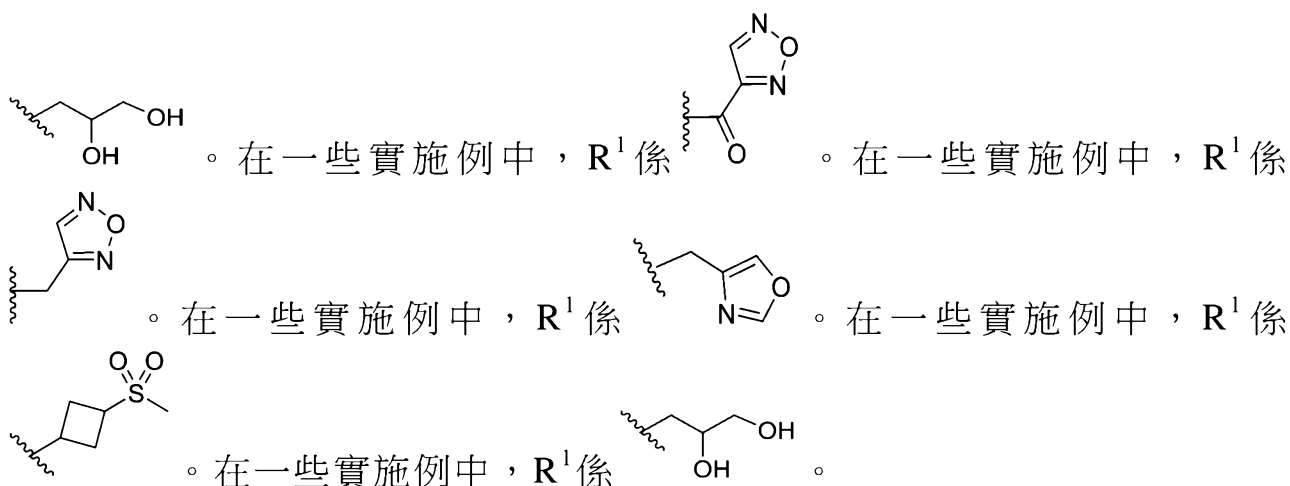
。在一些實施例中， R^1 係



。在一些實施例中， R^1 係



。在一些實施例中， R^1 係




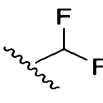


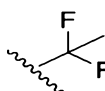

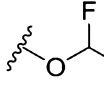




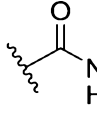



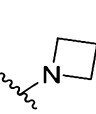
【0093】 在一些實施例中， R^1 係選自彼等下表1中描述者。











【0094】 如上文定義及本文描述， R^2 中之各者係獨立地氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-O-$ 苯基，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團、苯基、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環。

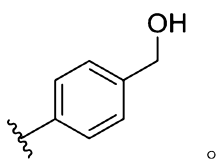
【0095】 在一些實施例中， R^2 係氫。在一些實施例中， R^2 係鹵素。在一些實施例中， R^2 係 $-CN$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)N(R')_2$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-OR'$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-N(R')_2$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-S(O)_2R$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-O-$ 苯基。在一些實施例中， R^2 係視需要經取代之 C_{1-3} 脂族基團。在一些實施例中， R^2 係視需要經取代之苯基。在一些實施例中， R^2 係具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之5至6員單環雜芳族環。在一些實施例中， R^2 係視需要經取代之具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環。

【0096】 在一些實施例中， R^2 係氟。在一些實施例中， R^2 係氯。在一些實施例中， R^2 係溴。在一些實施例中， R^2 係甲基。在一些實施例中，

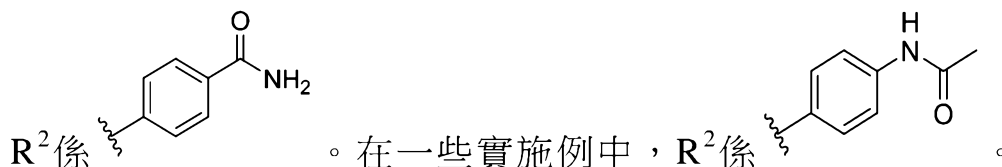
R^2 係乙基。在一些實施例中， R^2 係 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。

【0097】 在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。

【0098】 在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中， R^2 係 。



【0099】 在一些實施例中， R^2 係 。在一些實施例中，



【0100】 在一些實施例中， R^2 係選自彼等下表1中描述者。

【0101】 如上文定義及本文描述， R^3 係氫、鹵素、-CN、-OR'、-N(R')₂，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、苯基，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環。

【0102】 在一些實施例中， R^3 係氫。在一些實施例中， R^3 係鹵素。在一些實施例中， R^3 係-CN。在一些實施例中， R^3 係-OR'。在一些實施例中， R^3 係-N(R')₂。在一些實施例中， R^3 係視需要經取代之C₁₋₃脂族基團。在一些實施例中， R^3 係視需要經取代之苯基。在一些實施例中， R^3 係具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之5至6員單環雜芳族環。



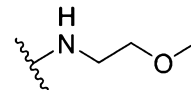
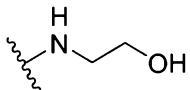
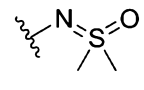
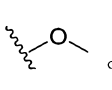
【0103】 在一些實施例中， R^3 係選自彼等下表1中描述者。

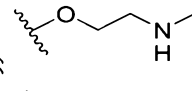
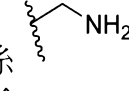
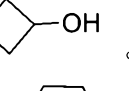
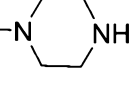
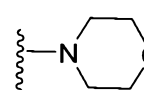
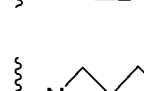
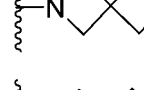
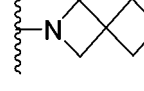

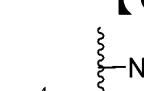
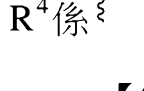

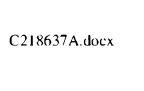
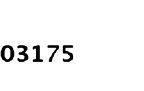
【0104】 如上文定義及本文描述， R^4 係氫、鹵素、-CN、-OR、-N=S(O)R₂、-N(R)₂，或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₃脂族基團、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環。

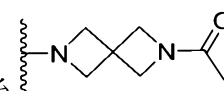
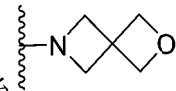
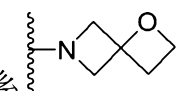
【0105】 在一些實施例中， R^4 係氫。在一些實施例中， R^4 係鹵素。

在一些實施例中， R^4 係-CN。在一些實施例中， R^4 係-OR。在一些實施例中， R^4 係-N=S(O) R_2 。在一些實施例中， R^4 係-N(R) $_2$ 。在一些實施例中， R^4 係視需要經取代之 C_{1-3} 脂族基團。在一些實施例中， R^4 係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， R^4 係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環。

【0106】 在一些實施例中， R^4 係氟。在一些實施例中， R^4 係氯。在一些實施例中， R^4 係甲基。在一些實施例中， R^4 係- CF_3 。在一些實施例

中， R^4 係-OH。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。

【0107】 在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。

【0108】 在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。

【0109】 在一些實施例中， R^4 係選自彼等下表1中描述者。

【0110】 如上文定義及本文描述，m係0、1、2、3、4或5。

【0111】 在一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。在一些實施例中，m係3。在一些實施例中，m係4。在一些實施例中，m係5。

【0112】 在一些實施例中，m係1、2或3。

【0113】 在一些實施例中，m係選自彼等下表1中描述者。

【0114】 如上文定義及本文描述，n係0、1或2。

【0115】 在一些實施例中，n係0。在一些實施例中，n係1。在一些實施例中，n係2。

【0116】 在一些實施例中，n係選自彼等下表1中描述者。

【0117】 如上文定義及本文描述，p係0或1。

【0118】 在一些實施例中，p係0。在一些實施例中，p係1。

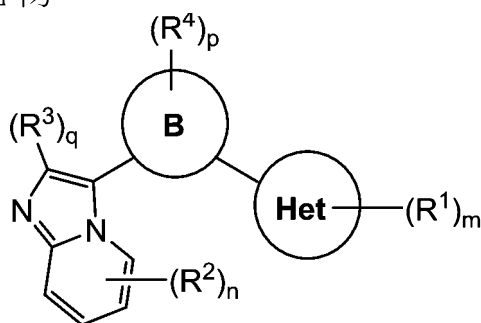
【0119】 在一些實施例中，p係選自彼等下表1中描述者。

【0120】 如上文定義及本文描述，q係0或1。

【0121】 在一些實施例中，q係0。在一些實施例中，q係1。

【0122】 在一些實施例中，q係選自彼等下表1中描述者。

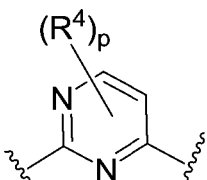
【0123】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het，藉此形成式II化合物：

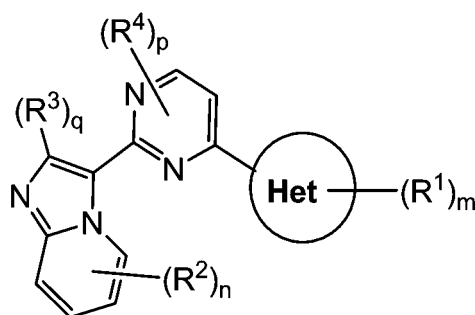


II

或其醫藥上可接受之鹽，其中環B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0124】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het

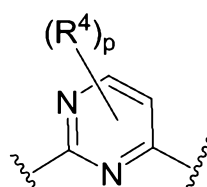
及環B係 ，藉此形成式III化合物：

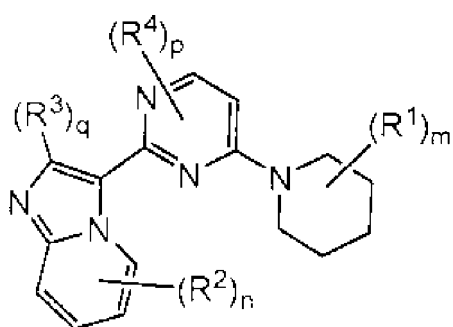


III

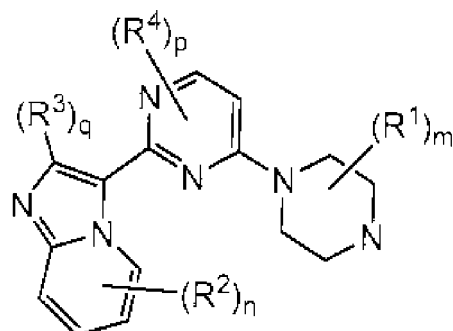
或其醫藥上可接受之鹽，其中Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0125】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係哌啶

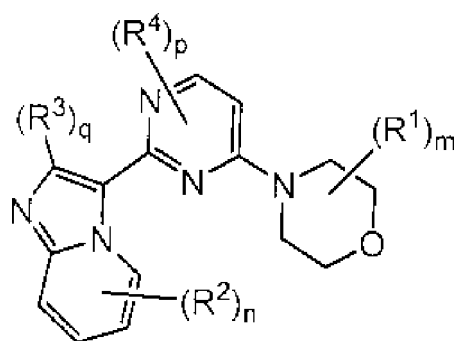
基、哌嗪基或嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成式IV-a、IV-b或IV-c化合物：



IV-a



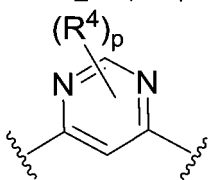
IV-b

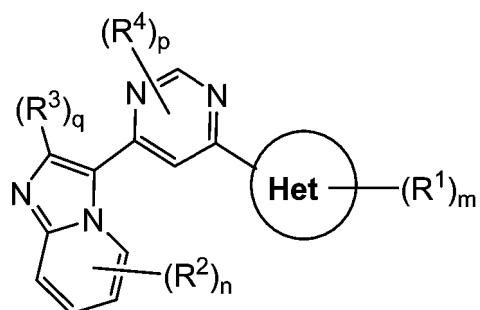


IV-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0126】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het

及環B係 ，藉此形成式V化合物：

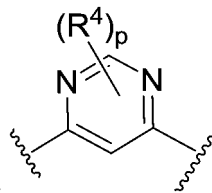



V

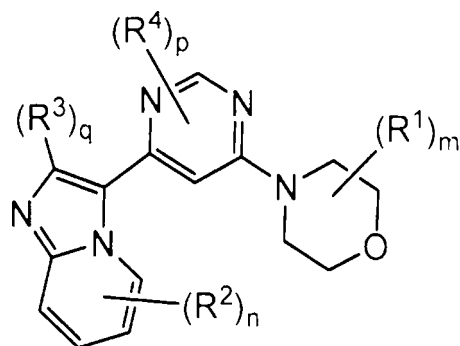
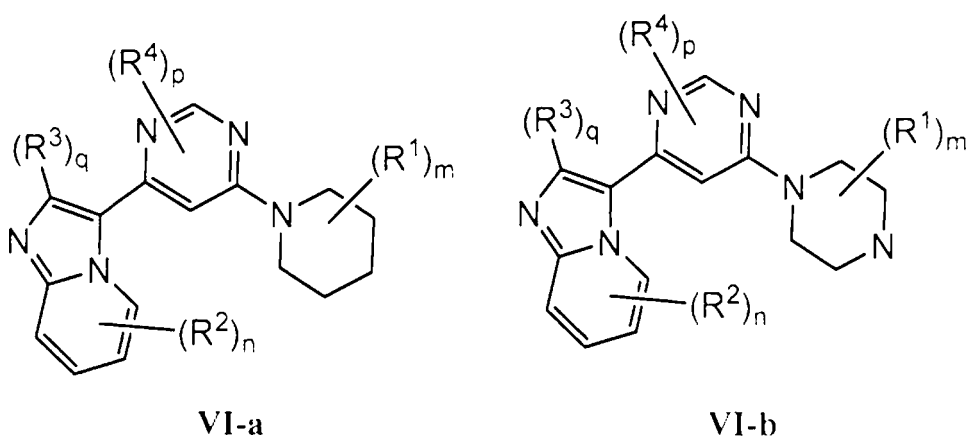
或其醫藥上可接受之鹽，其中Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q

中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0127】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係哌啶



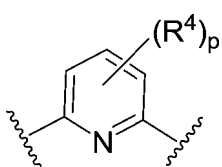
基、哌嗪基或嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成式VI-a、VI-b或VI-c化合物：

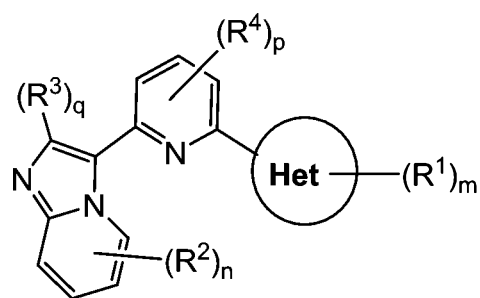


VI-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0128】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het

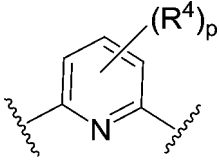
及環B係 ，藉此形成式VII化合物：

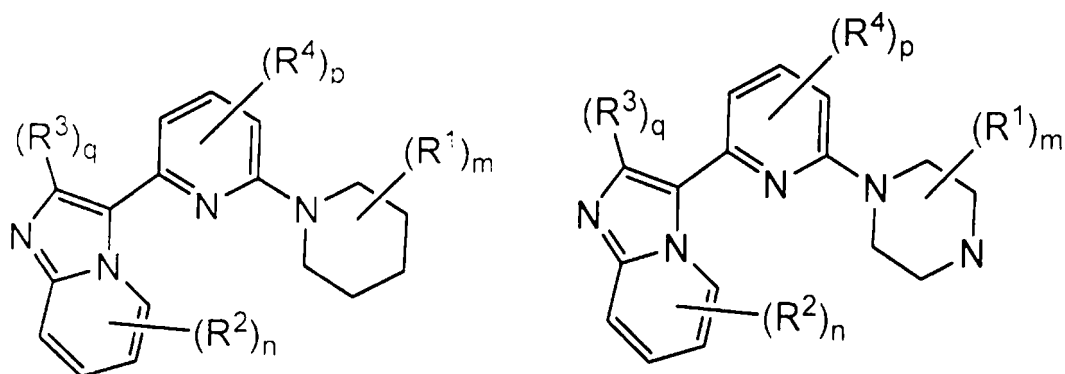


VII

或其醫藥上可接受之鹽，其中Het、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、p及q中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

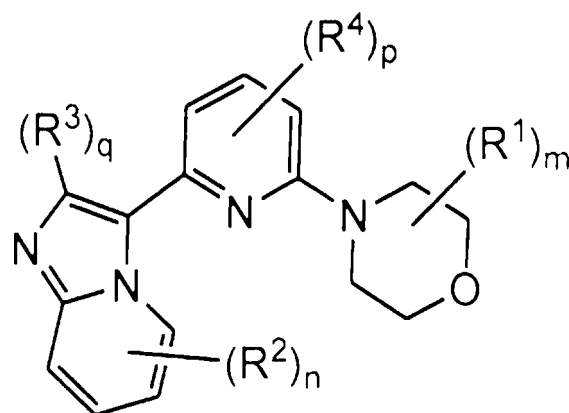
【0129】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係哌啶

基、哌嗪基或嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成式VIII-a、VIII-b或VIII-c化合物：



VIII-a

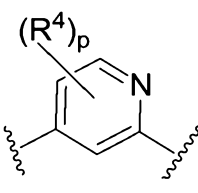
VIII-b

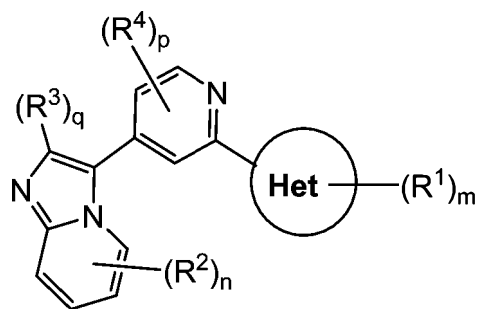


VIII-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0130】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het

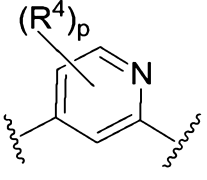
及環B係 ，藉此形成式IX化合物：

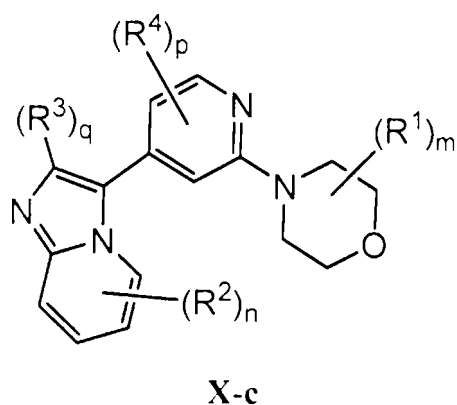
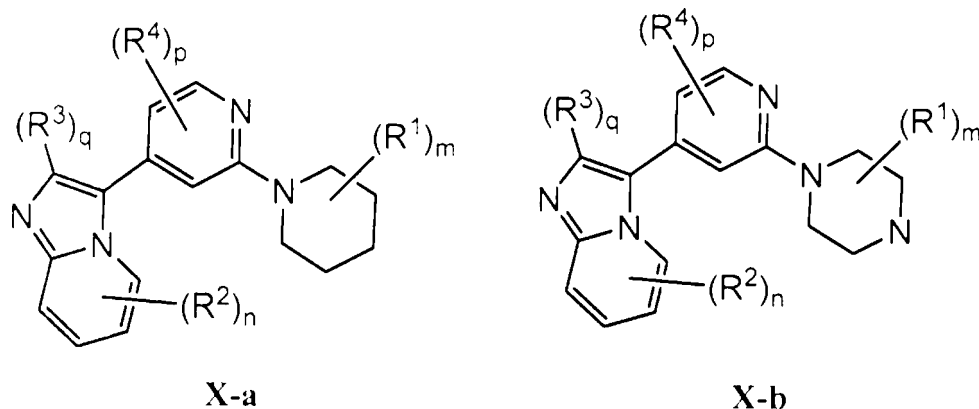


IX

或其醫藥上可接受之鹽，其中Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

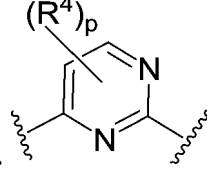
【0131】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係哌啶

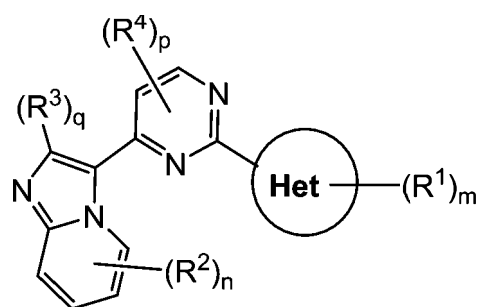
基、哌嗪基或嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成式X-a、X-b或X-c化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0132】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係Het

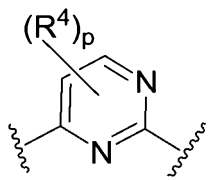
及環B係 ，藉此形成式XI化合物：



XI

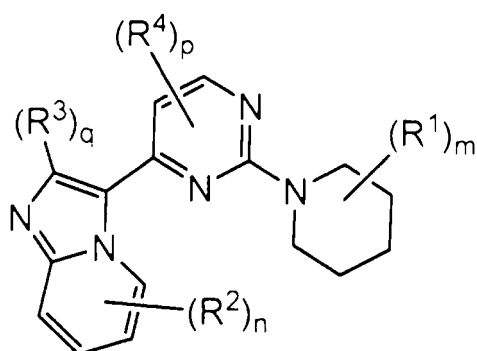
或其醫藥上可接受之鹽，其中Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0133】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中環A係哌啶

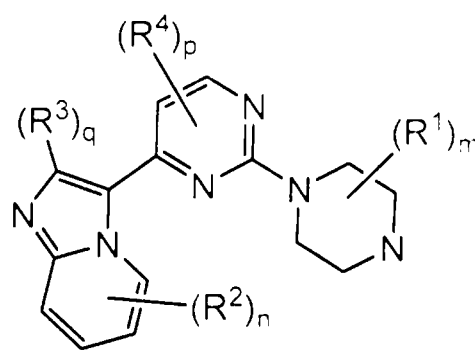


基、哌嗪基或嗎啉基，及環B係

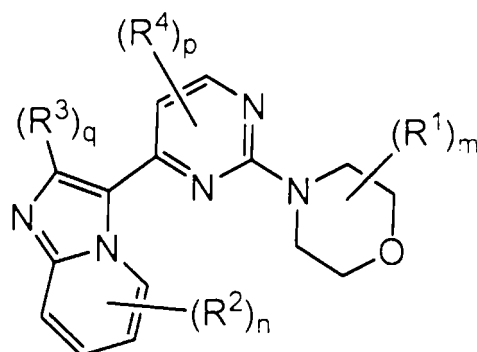
XII-b或XII-c化合物：



XII-a



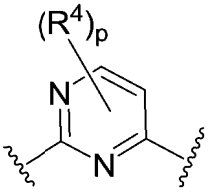
XII-b

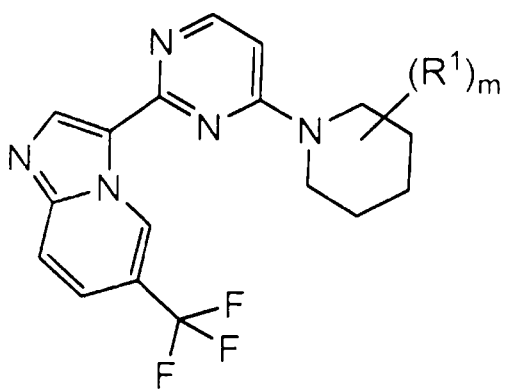


XII-c

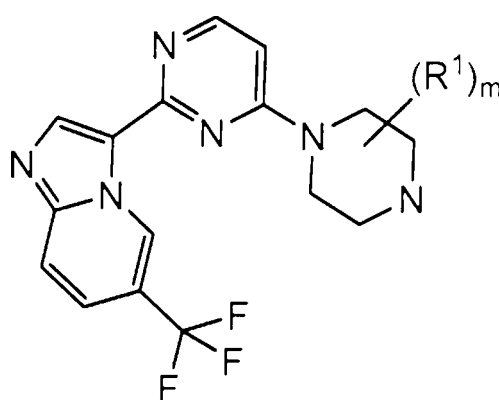
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 及 q 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0134】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係 $-CF_3$ ， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉

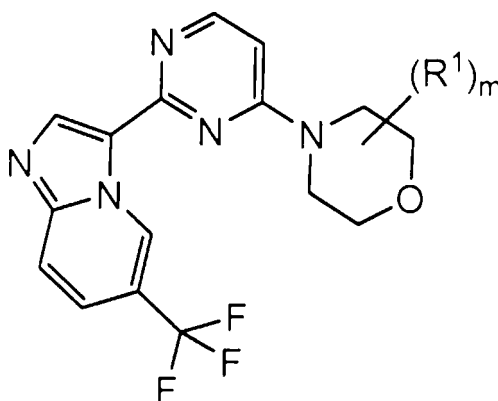
基，及環B係，藉此分別形成式XIII-a、XIII-b或XIII-c化合物：



XIII-a



XIII-b



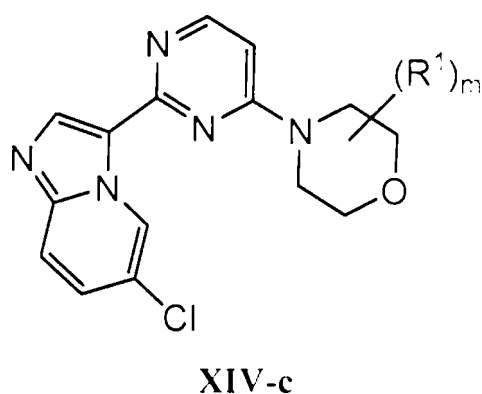
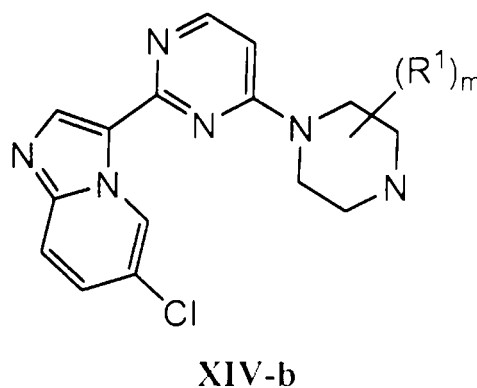
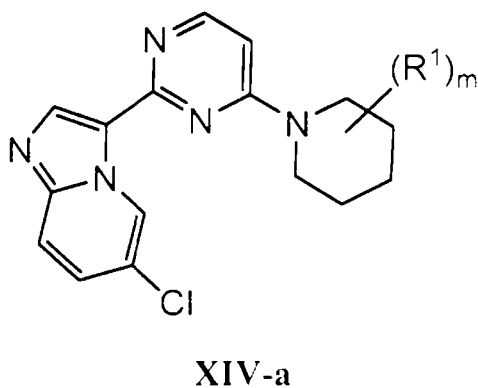
XIII-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0135】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係

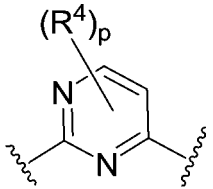
1, q係1, R²係氫, R³係氫, R⁴係氫, 環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉基,

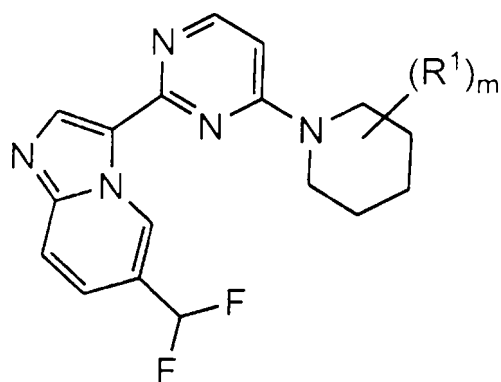
及環B係 , 藉此分別形成式XIV-a、XIV-b或XIV-c化合物:



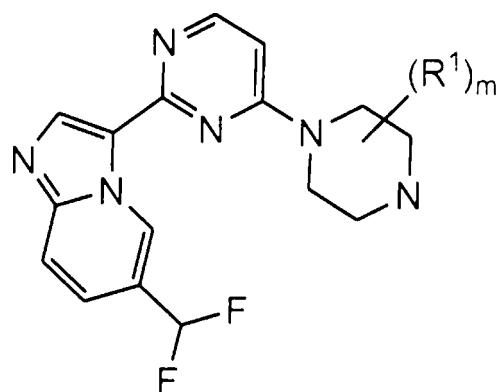
或其醫藥上可接受之鹽, 其中R¹及m中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0136】 在某些實施例中, 本發明提供式I化合物, 其中n係1, p係1, q係1, R²係-CHF₂, R³係氫, R⁴係氫, 環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉

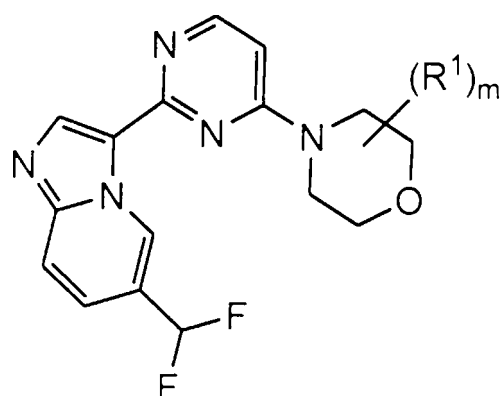
基, 及環B係 , 藉此分別形成式XV-a、XV-b或XV-c化合物:



XV-a



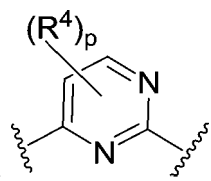
XV-b



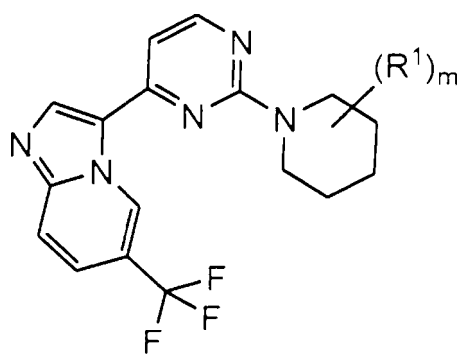
XV-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

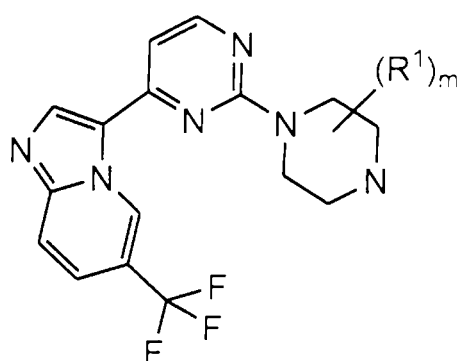
【0137】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係 $-CF_3$ ， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉



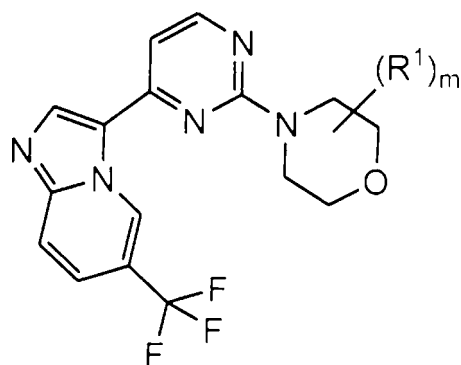
基，及環B係，藉此分別形成式XVI-a、XVI-b或XVI-c化合物：



XVI-a



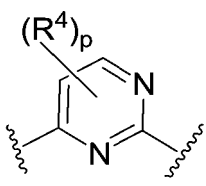
XVI-b

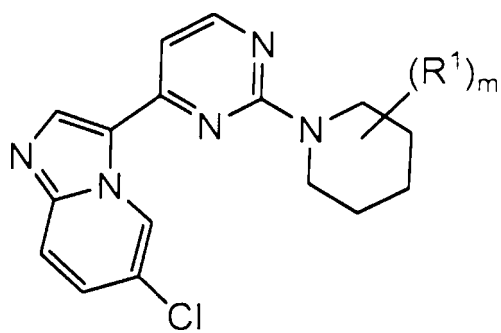


XVI-c

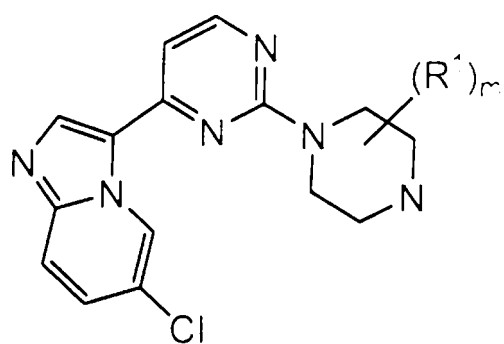
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地，描述於本文之實施例中。

【0138】在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係氯， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，

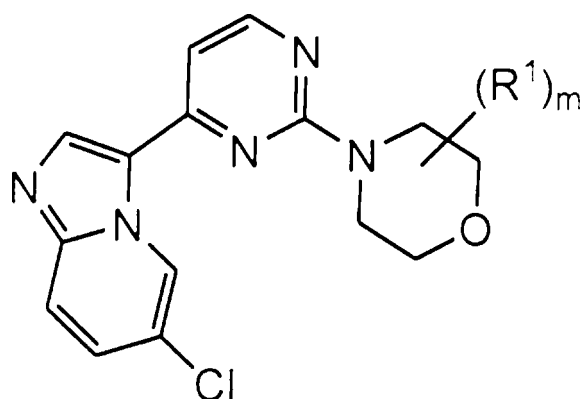
及環B係 ，藉此分別形成式XVII-a、XVII-b或XVII-c化合物：



XVII-a



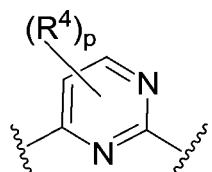
XVII-b



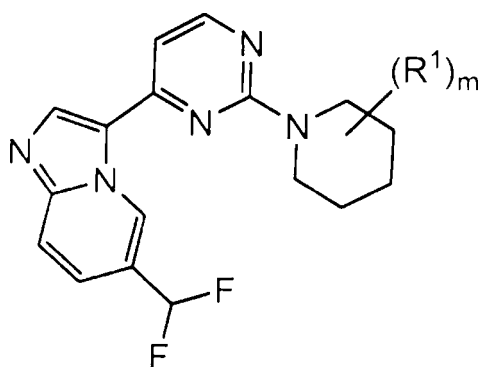
XVII-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

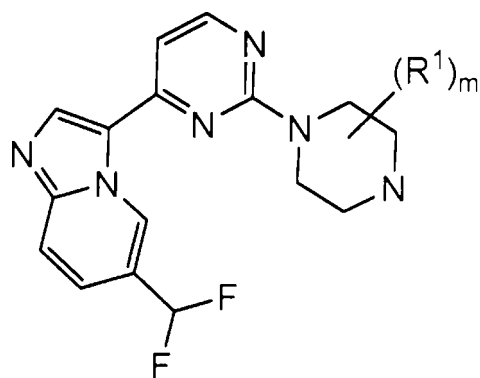
【0139】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係 $-CHF_2$ ， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉



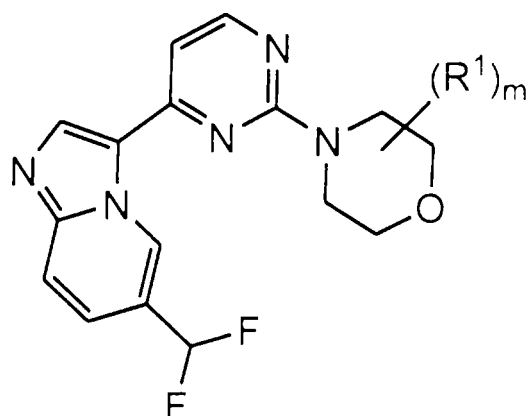
基，及環B係，藉此分別形成式XVIII-a、XVIII-b或XVIII-c化合物：



XVIII-a



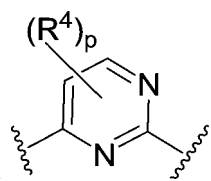
XVIII-b



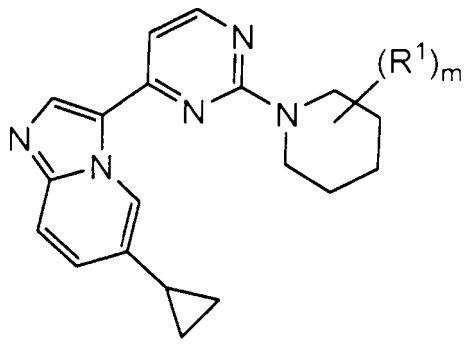
XVIII-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

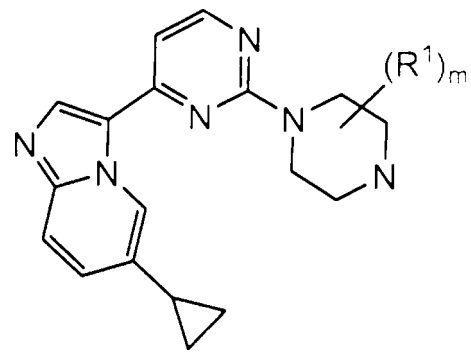
【0140】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係環丙基， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或嗎啉



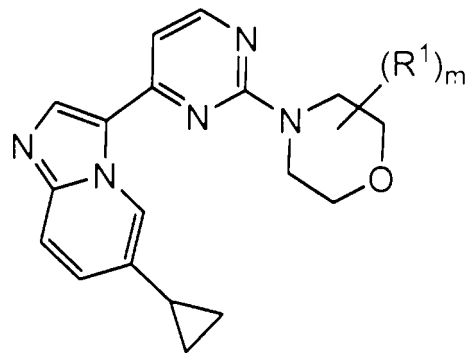
基，及環B係，藉此分別形成式XIX-a、XIX-b或XIX-c化合物：



XIX-a



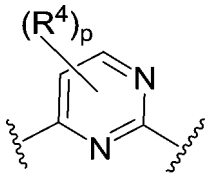
XIX-b

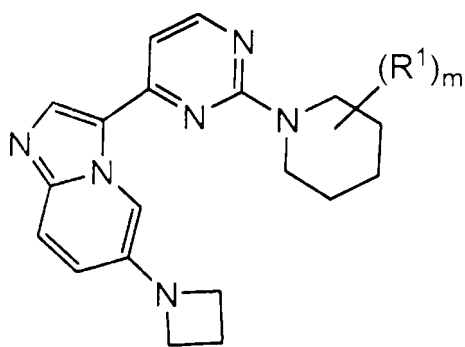


XIX-c

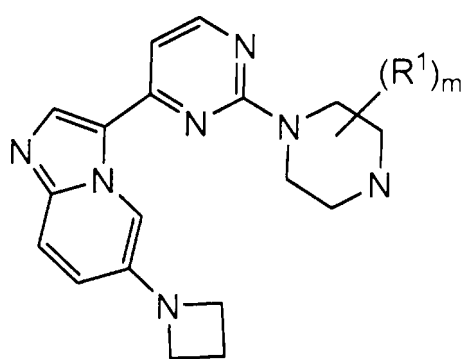
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0141】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係1， q 係1， R^2 係氮雜環丁基， R^3 係氫， R^4 係氫，環A係哌啶基、哌嗪基或

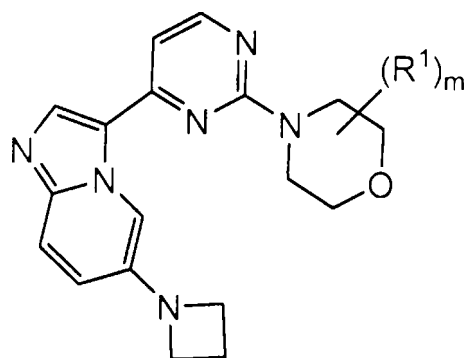
嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成式XX-a、XX-b或XX-c化合物：



XX-a



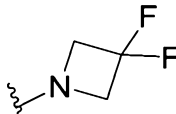
XX-b

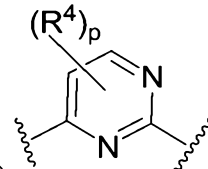


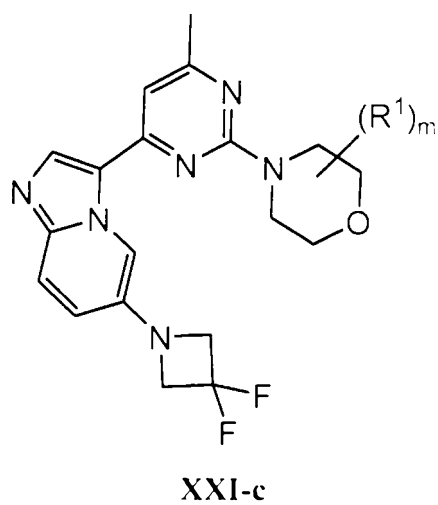
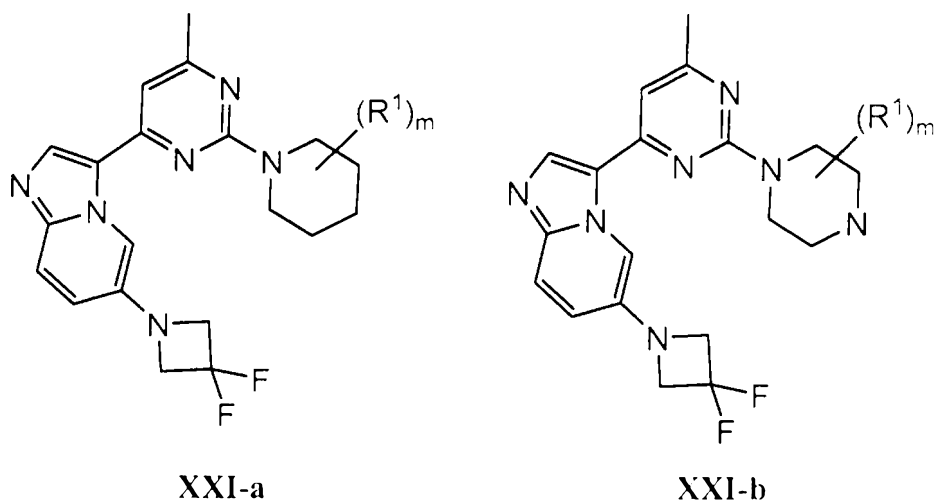
XX-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

【0142】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 n 係1， p 係

1， q 係1， R^2 係 ， R^3 係氫， R^4 係甲基，環A係哌啶基、哌嗪基

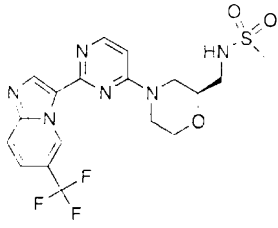
或嗎啉基，及環B係 ，藉此分別形成XXI-a、XXI-b或XXI-c化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 m 中之各者係如上文定義並單獨地及組合地描述於本文之實施例中。

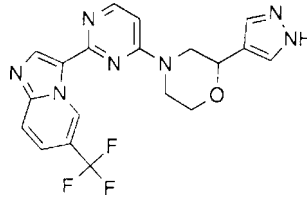
【0143】 本發明之示例性化合物係闡述於下表1中。

表1：示例性式I化合物



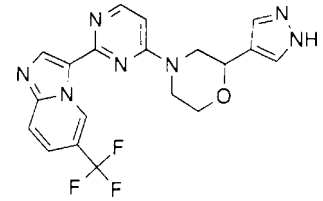
I-1

單一立體異構體

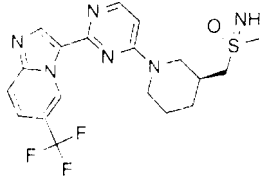


I-2

單一立體異構體

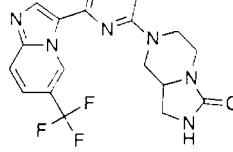


I-3



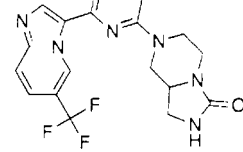
I-4

單一立體異構體

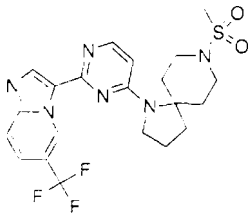


I-5

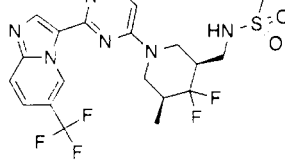
單一立體異構體



I-6

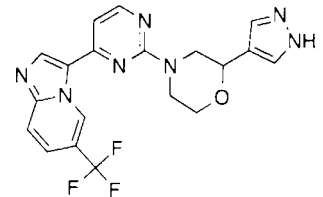


I-7



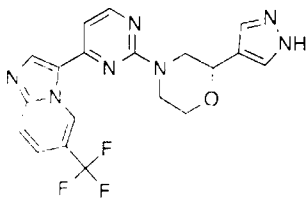
I-8

單一立體異構體

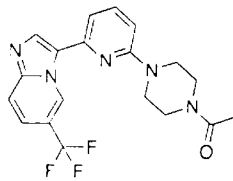


I-9

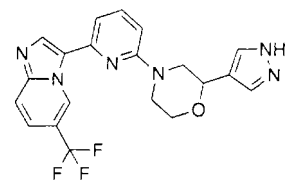
單一立體異構體



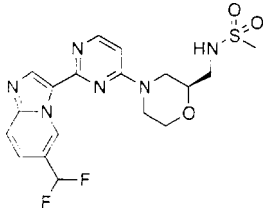
I-10



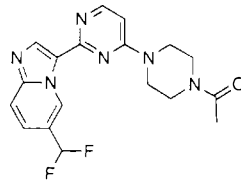
I-11



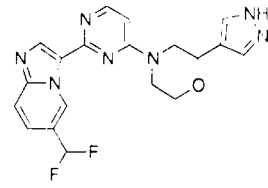
I-12



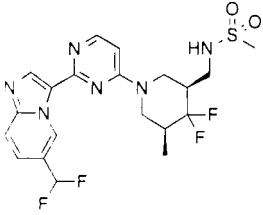
I-13



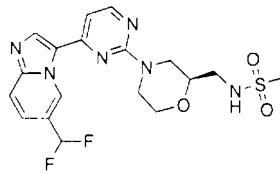
I-14



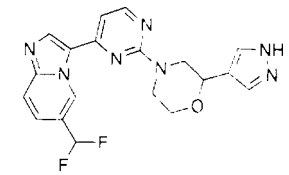
I-15



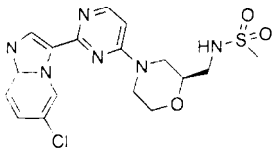
I-16



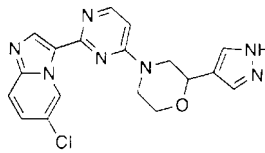
I-17



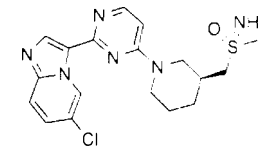
I-18



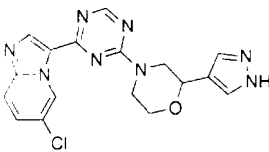
I-19



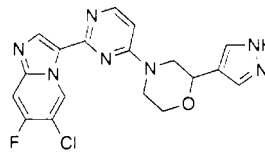
I-20



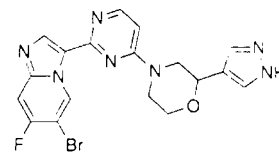
I-21



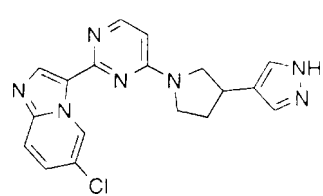
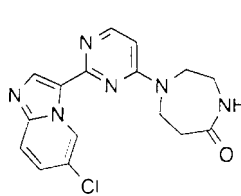
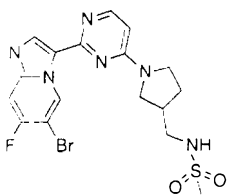
I-22



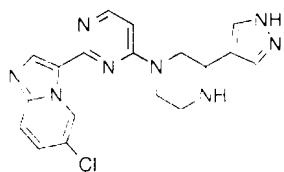
I-23



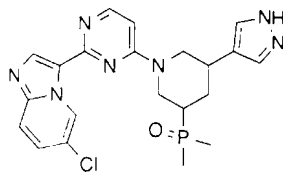
I-24



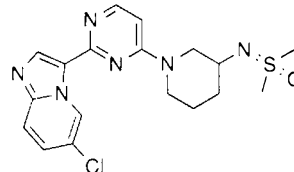
I-25



I-26

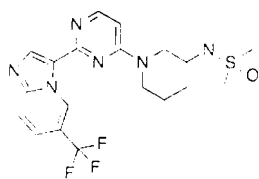


I-27



I-28

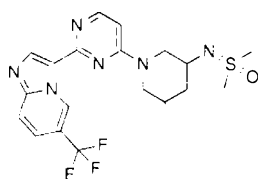
單一立體異構體



I-31

I-29

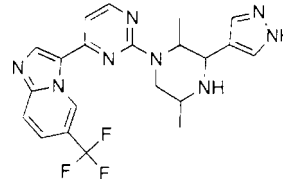
單一立體異構體



I-32

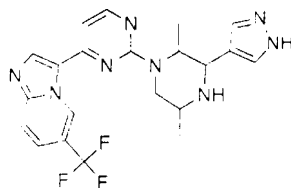
I-30

單一立體異構體



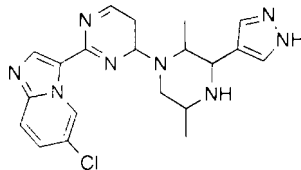
I-33

單一立體異構體



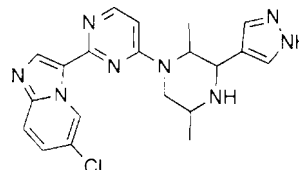
I-34

單一立體異構體

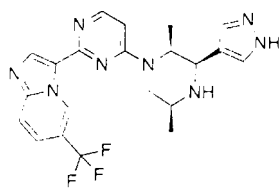


I-35

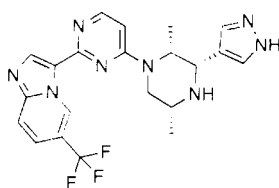
單一立體異構體



I-36

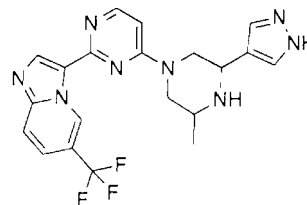


I-37



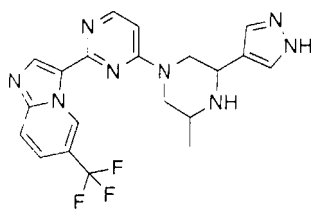
I-38

單一立體異構體



I-39

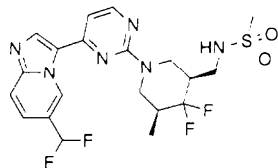
單一立體異構體



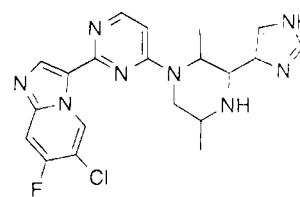
I-40

單一立體異構體

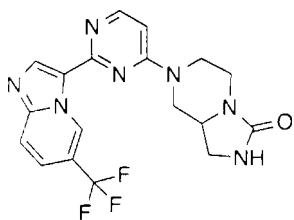
(對映異構體對)



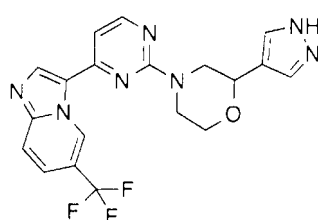
I-41



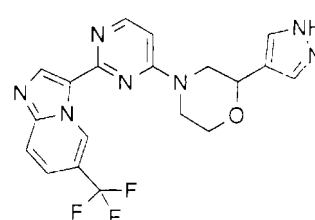
I-42



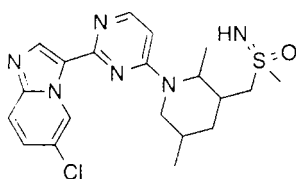
I-43



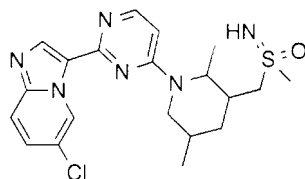
I-44



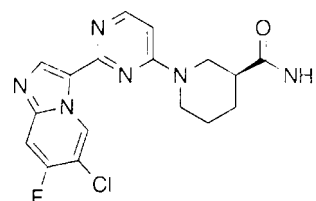
I-45

單一非對映異構體
(對映異構體對)

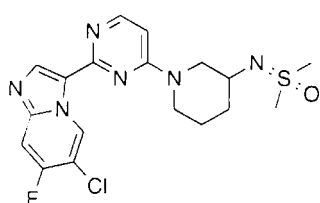
I-46

單一非對映異構體
(對映異構體對)

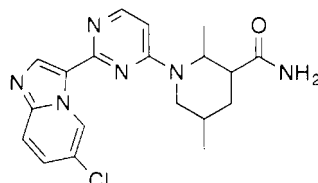
I-47



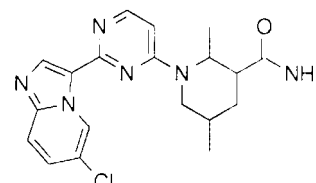
I-48



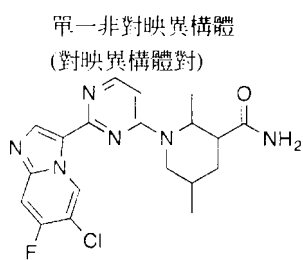
I-49

單一非對映異構體
(對映異構體對)

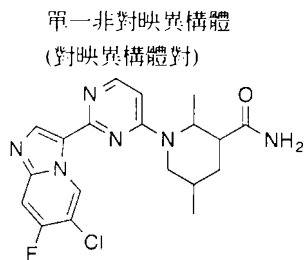
I-50

單一非對映異構體
(對映異構體對)

I-51

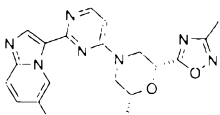


I-52



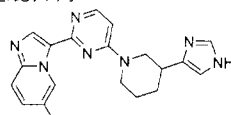
I-53

單一非對映異構體，對映異構體對



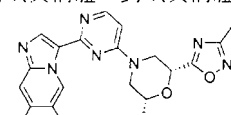
I-54

外消旋混合物



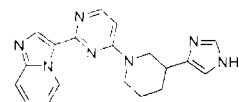
I-55

單一非對映異構體，對映異構體對



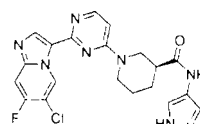
I-56

外消旋混合物



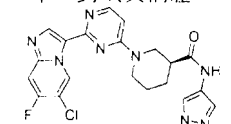
I-57

單一對映異構體



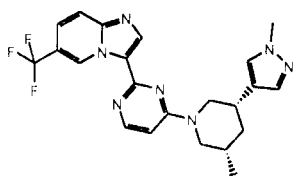
I-58

單一對映異構體



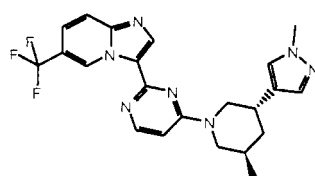
I-59

單一非對映異構體，對映異構體對



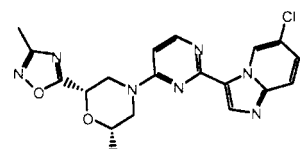
I-60

單一非對映異構體，對映異構體對



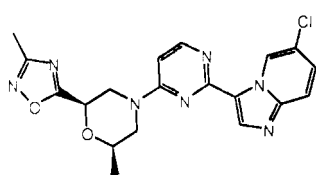
I-61

單一對映異構體

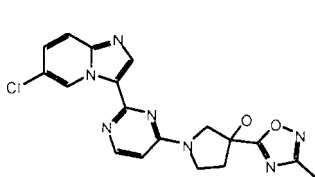


I-62

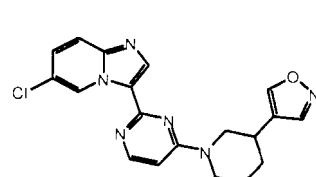
單一對映異構體



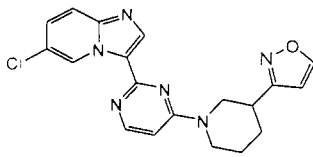
I-63



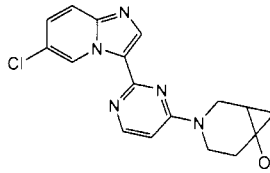
I-64



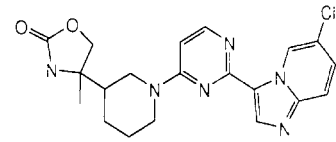
I-65



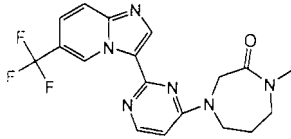
I-66



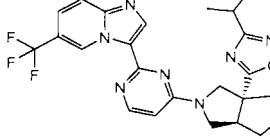
I-67



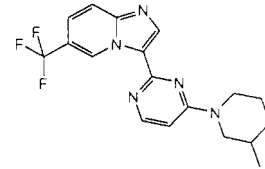
I-68



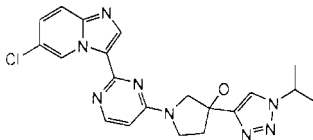
I-69



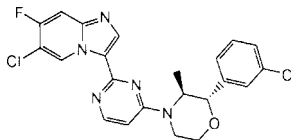
I-70



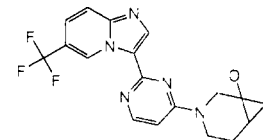
I-71



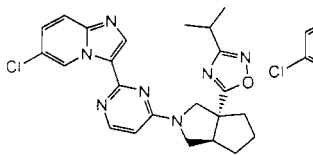
I-72



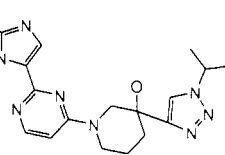
I-73



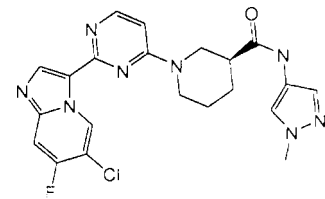
I-74



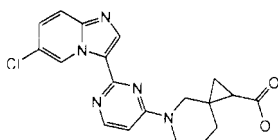
I-75



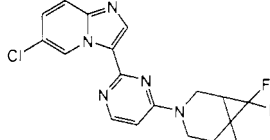
I-76



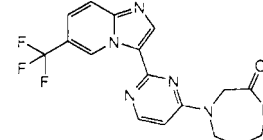
I-77



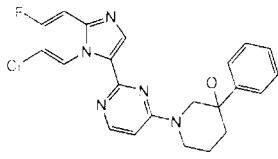
I-78



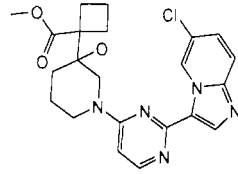
I-79



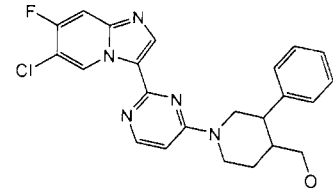
I-80



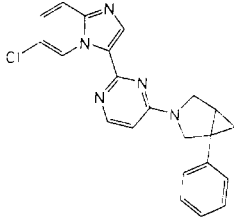
I-81



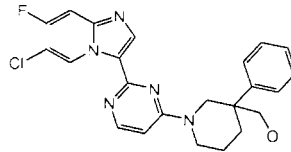
I-82



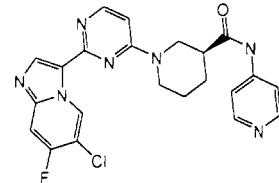
I-83



I-84

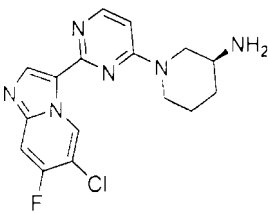


I-85

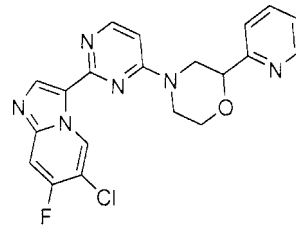


I-86

單一對映異構體

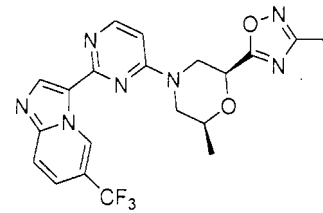


I-87



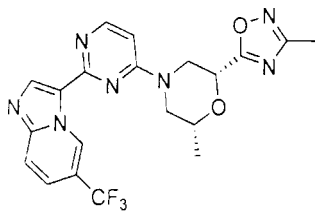
I-88

單一對映異構體



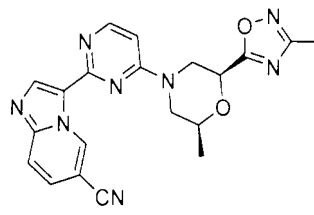
I-89

單一對映異構體



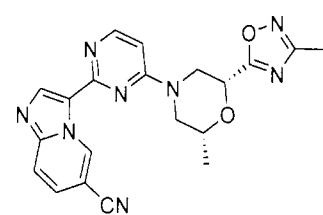
I-90

單一對映異構體



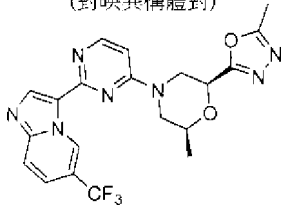
I-91

單一對映異構體



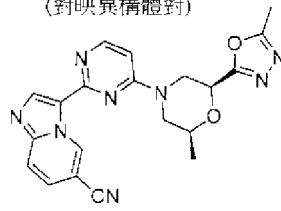
I-92

單一非對映異構體
(對映異構體對)



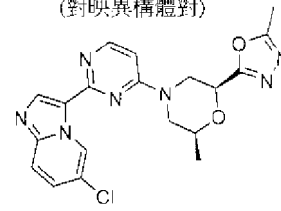
I-93

單一非對映異構體
(對映異構體對)

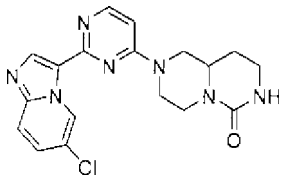


I-94

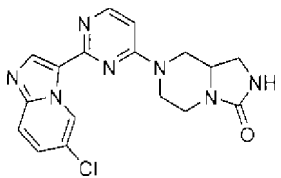
單一非對映異構體
(對映異構體對)



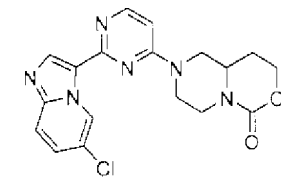
I-95



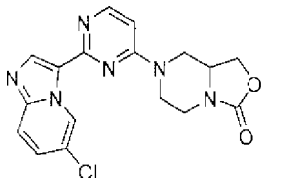
I-96



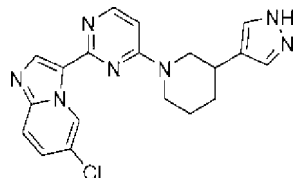
I-97



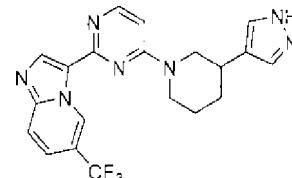
I-98



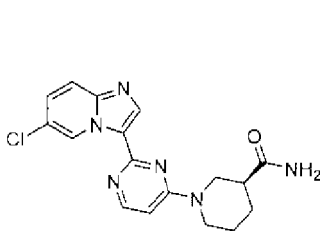
I-99



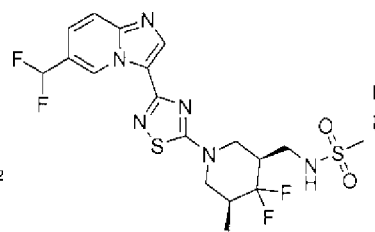
I-100



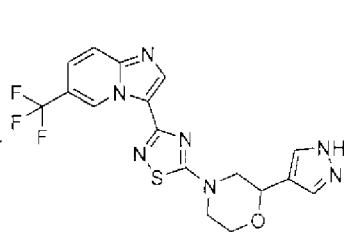
I-101



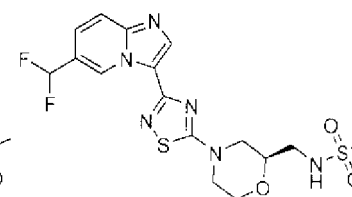
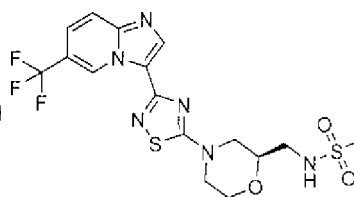
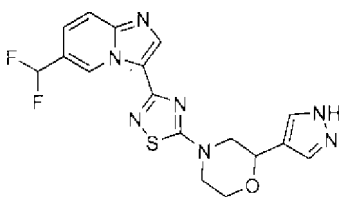
I-102



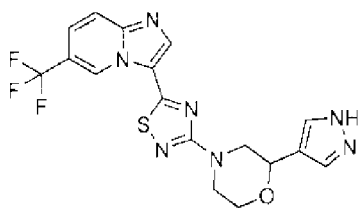
I-103



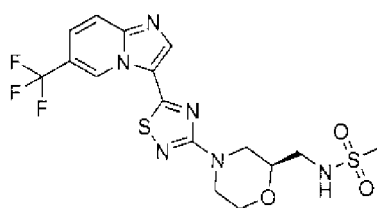
I-104



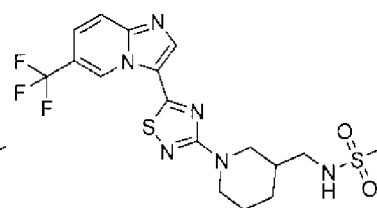
I-105



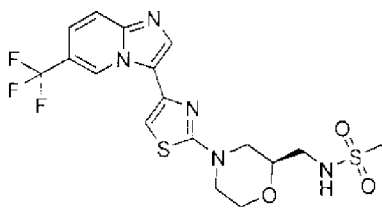
I-106



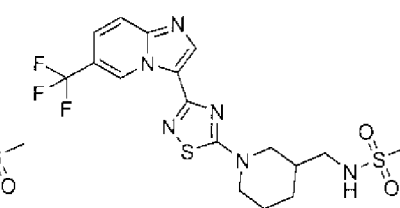
I-107



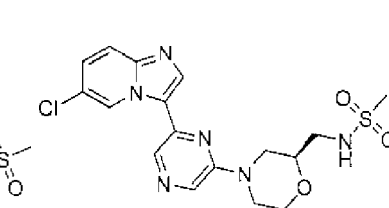
I-108



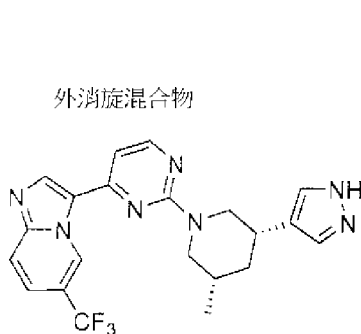
I-109



I-110

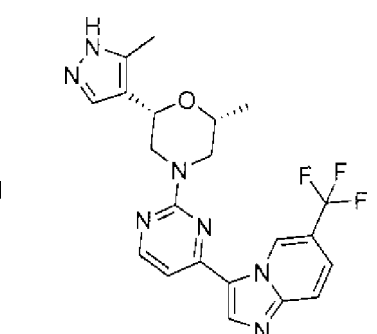


I-111



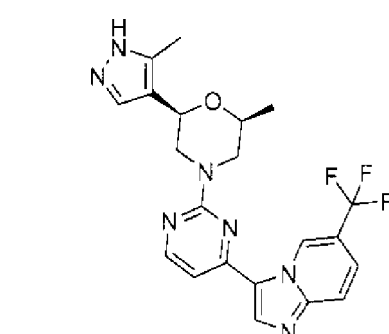
外消旋混合物

I-112



單一非對映異構體

I-113



外消旋混合物

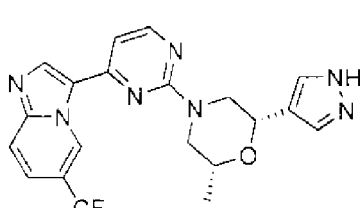
I-114

I-115

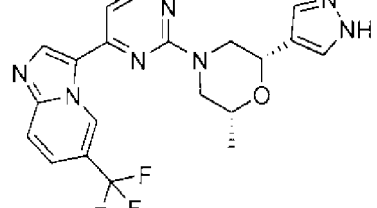
I-116

單一非對映異構體

外消旋混合物

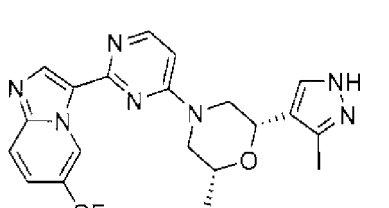


I-117



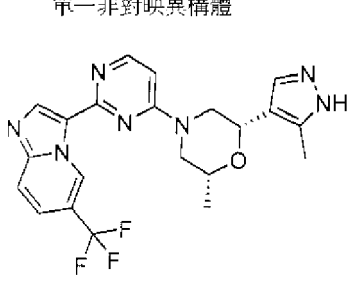
I-118

外消旋混合物

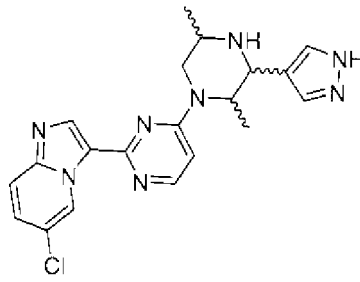


I-119

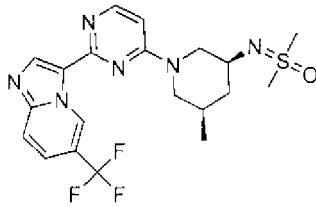
單一非對映異構體



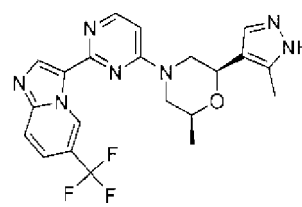
I-120



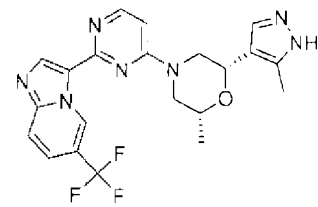
I-122



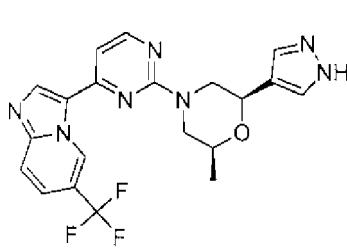
I-123



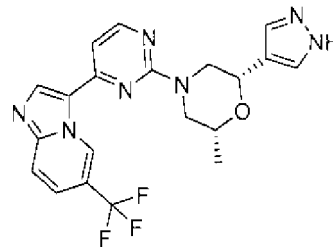
I-124



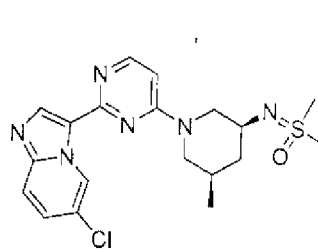
I-125



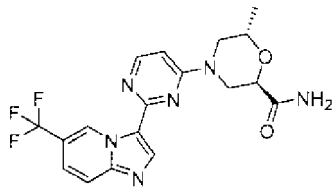
I-126



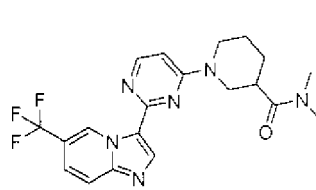
I-127



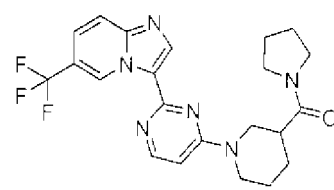
I-128



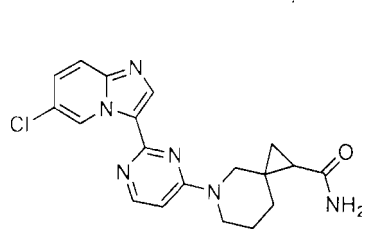
I-129



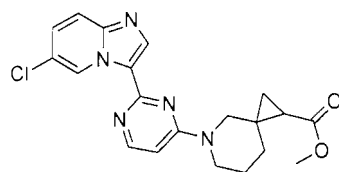
I-130



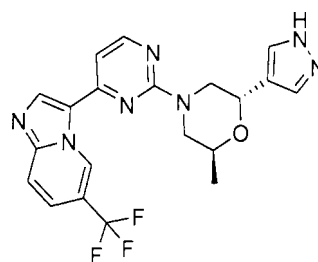
I-131



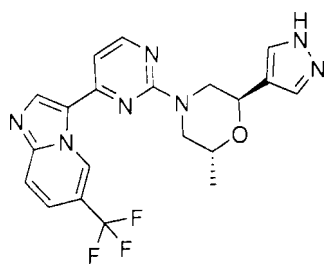
I-132



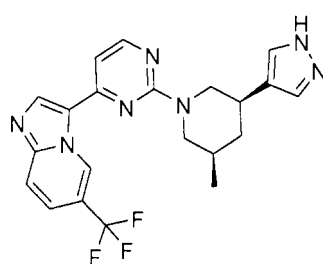
I-133



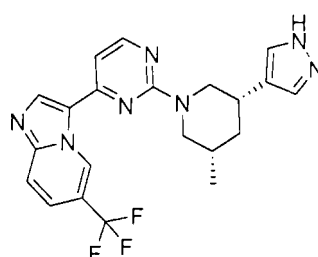
I-134



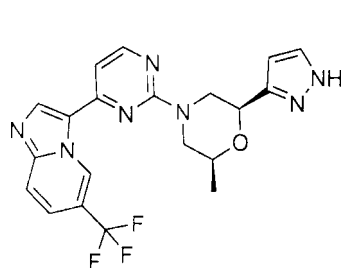
I-135



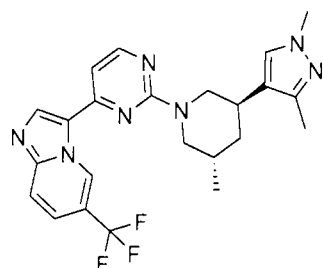
I-136



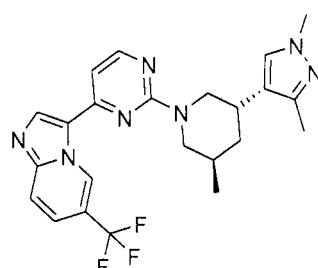
I-137



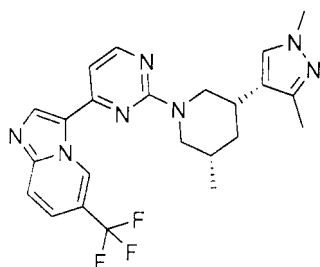
I-138



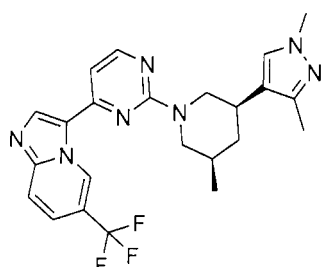
I-139



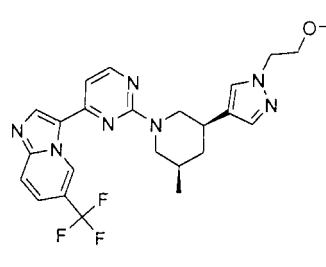
I-140



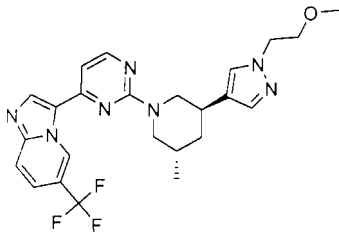
I-141



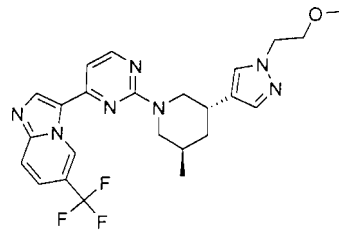
I-142



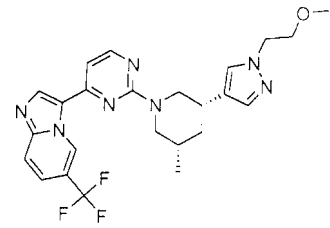
I-143



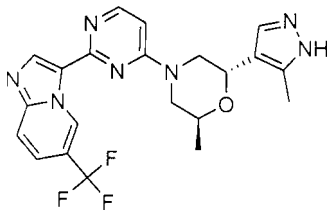
I-144



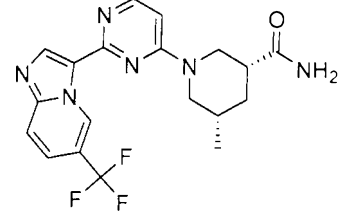
I-145



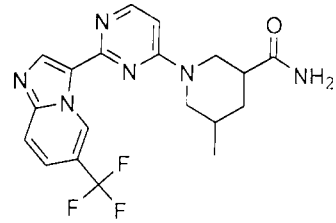
I-146



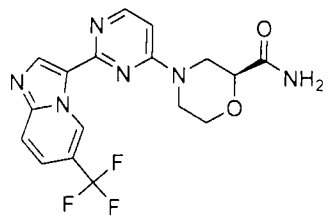
I-147



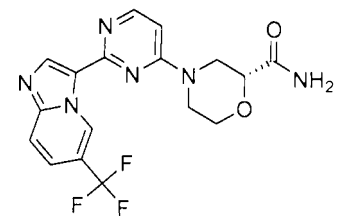
I-148



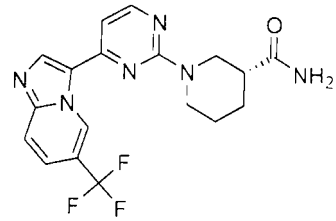
I-149



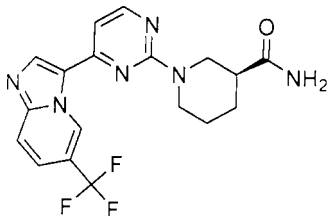
I-150



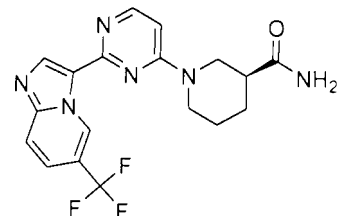
I-151



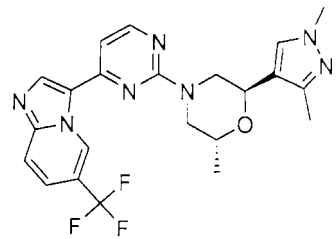
I-152



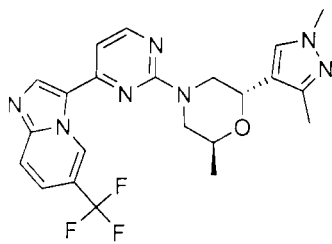
I-153



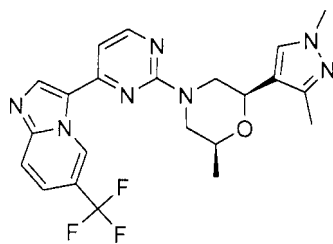
I-154



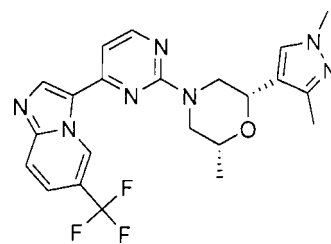
I-155



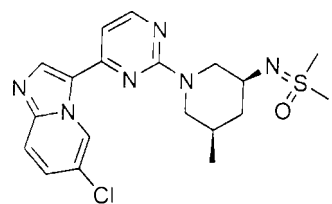
I-156



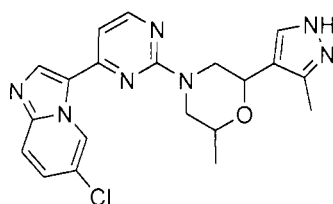
I-157



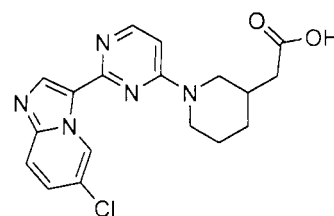
I-158



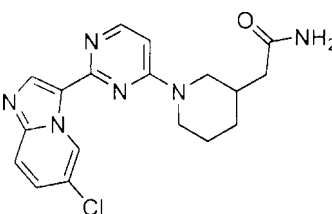
I-159



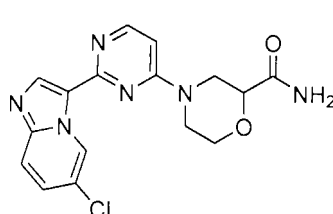
I-160



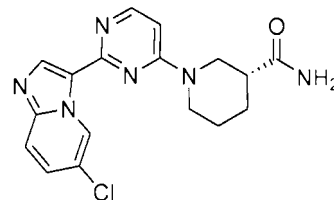
I-161



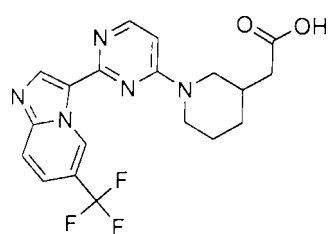
I-162



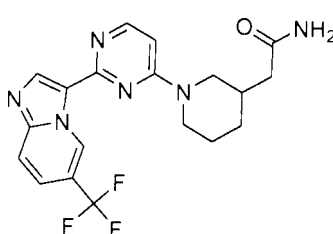
I-163



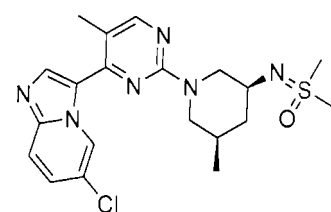
I-164



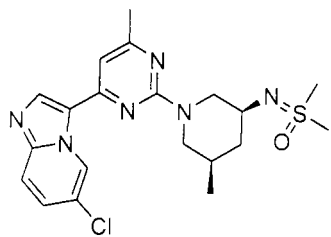
I-165



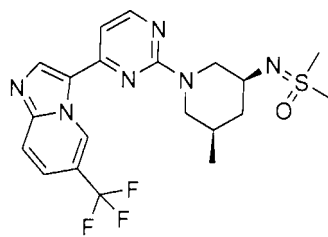
I-166



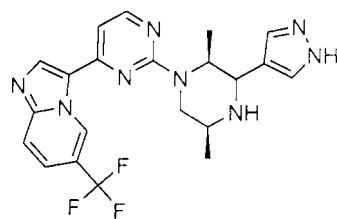
I-167



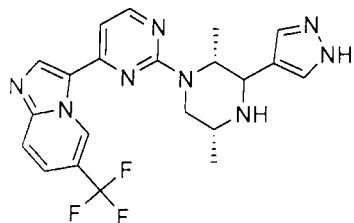
I-168



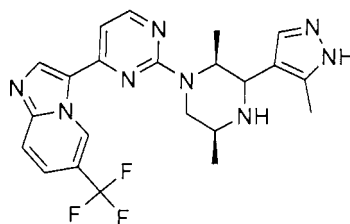
I-169



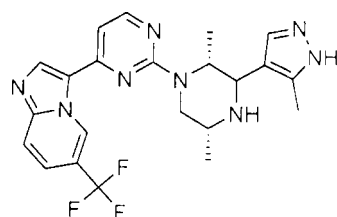
I-170



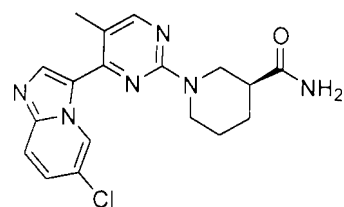
I-171



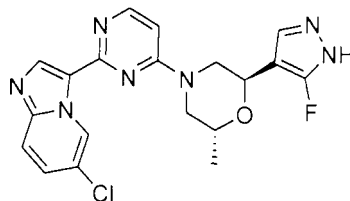
I-172



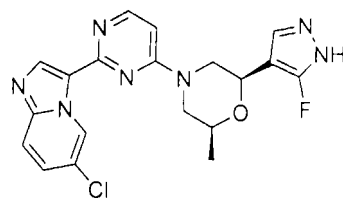
I-173



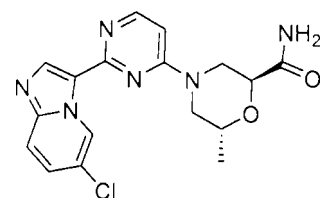
I-174



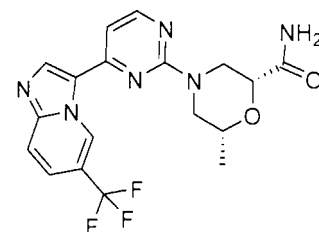
I-175



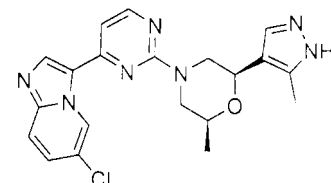
I-176



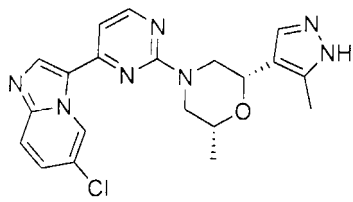
I-177



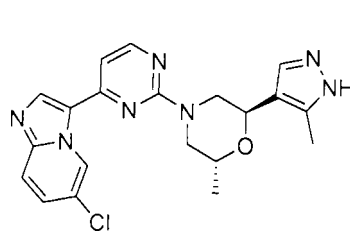
I-178



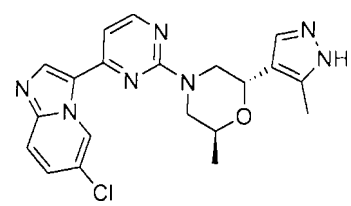
I-179



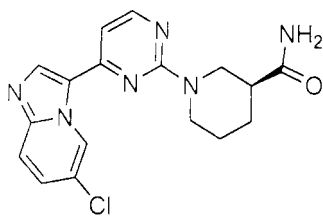
I-180



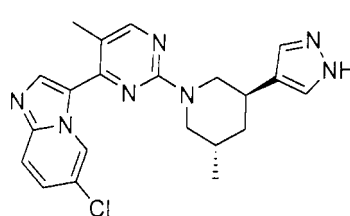
I-181



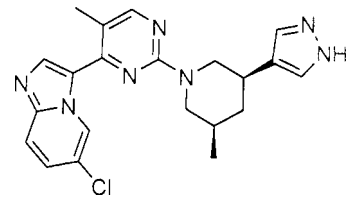
I-182



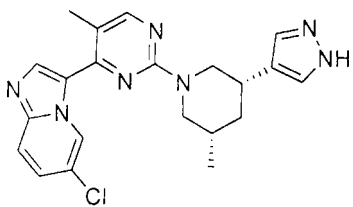
I-183



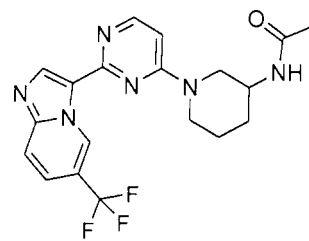
I-184



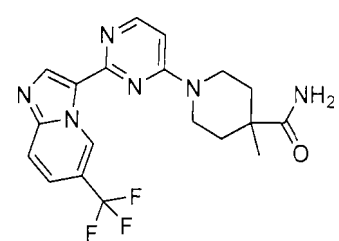
I-185



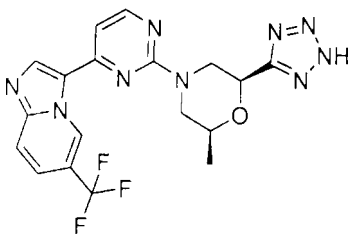
I-186



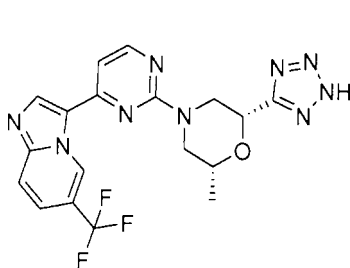
I-187



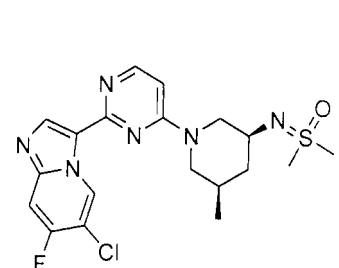
I-188



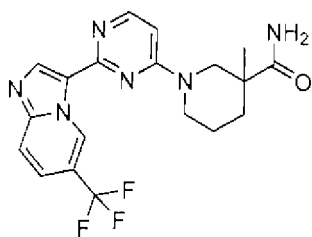
I-189



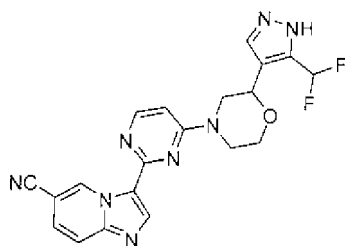
I-190



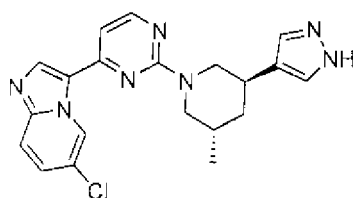
I-191



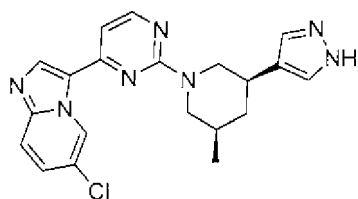
I-192



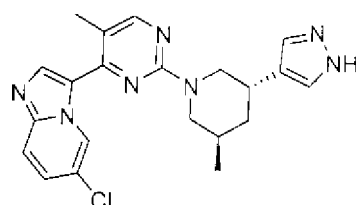
I-193



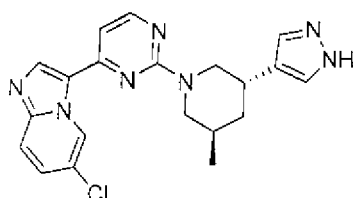
I-195



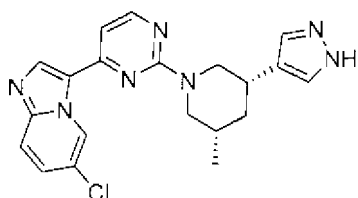
I-196



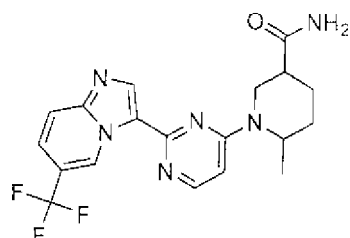
I-197



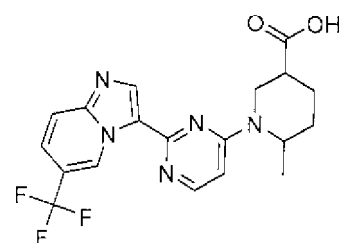
I-198



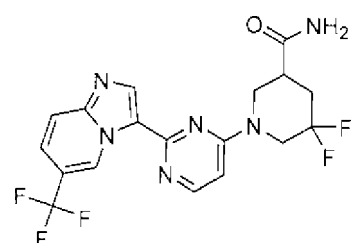
I-199



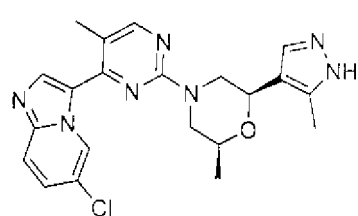
I-200



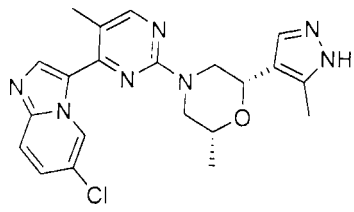
I-201



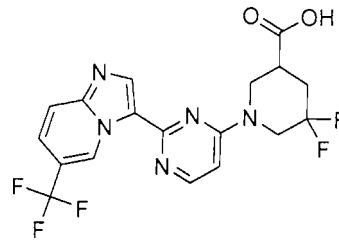
I-202



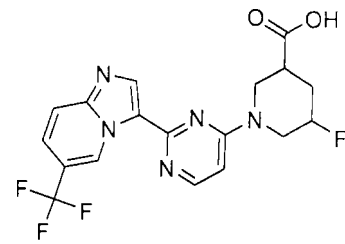
I-203



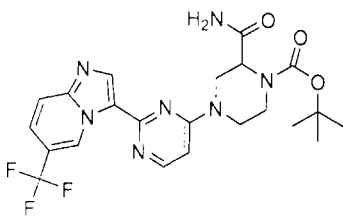
I-204



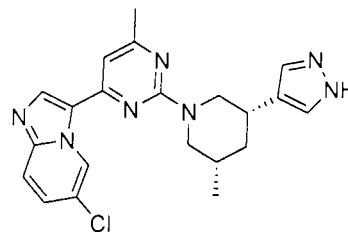
I-205



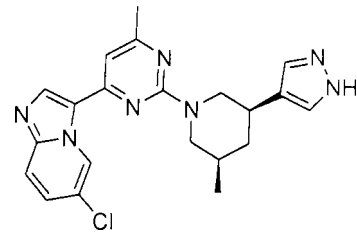
I-206



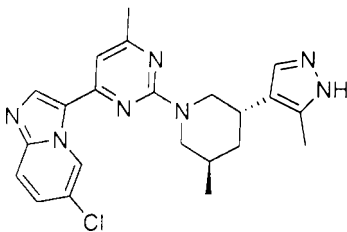
I-207



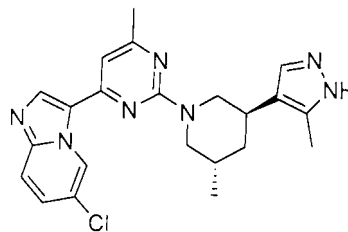
I-208



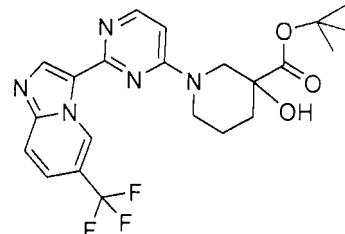
I-209



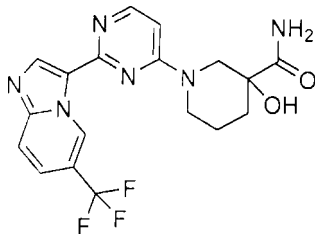
I-210



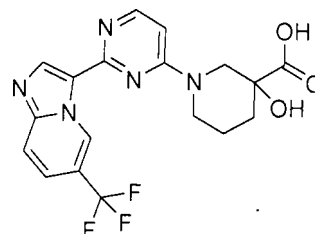
I-211



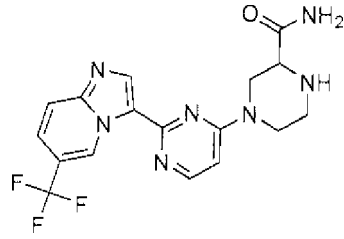
I-212



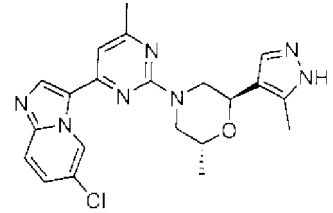
I-213



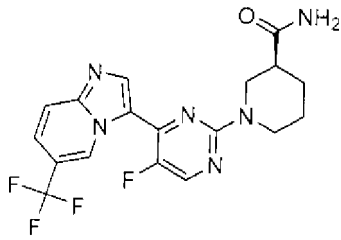
I-214



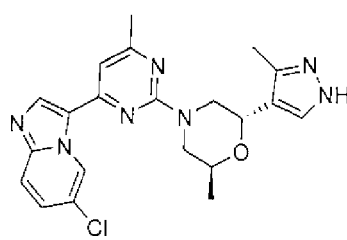
I-217



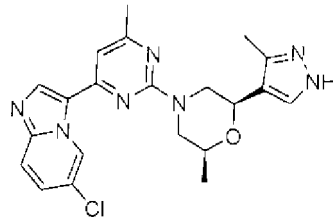
I-218



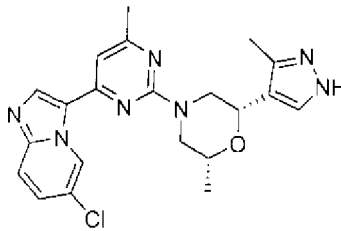
I-219



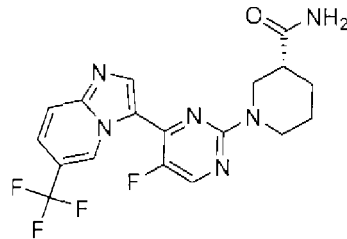
I-220



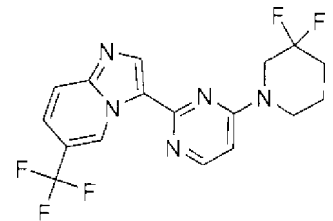
I-221



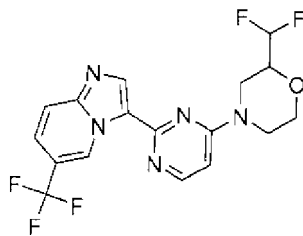
I-222



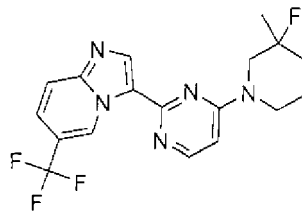
I-223



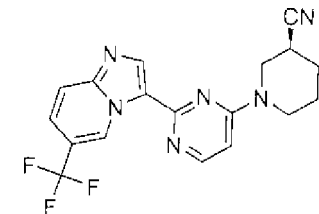
I-224



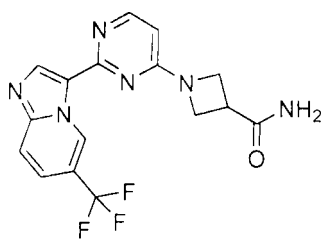
I-225



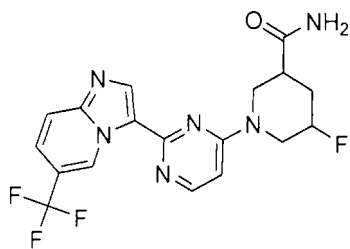
I-226



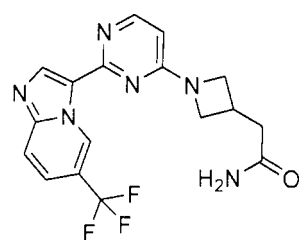
I-227



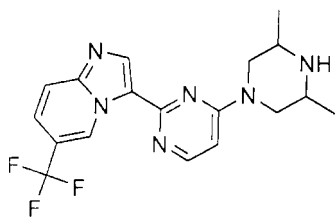
I-228



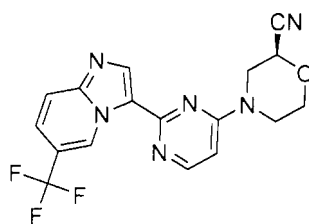
I-229



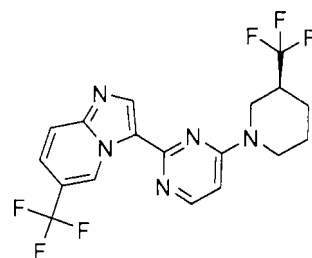
I-230



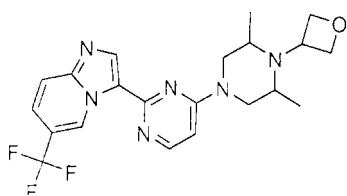
I-231



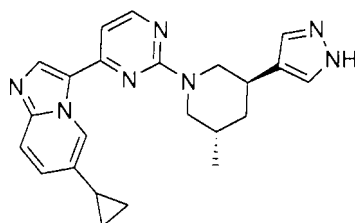
I-232



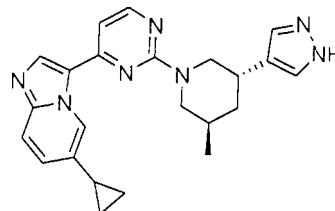
I-233



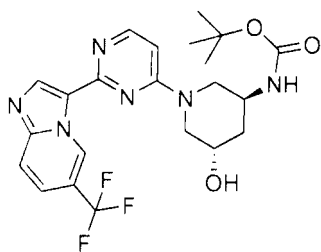
I-234



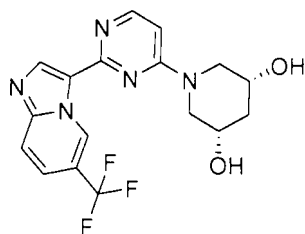
I-235



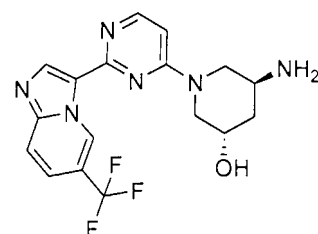
I-236



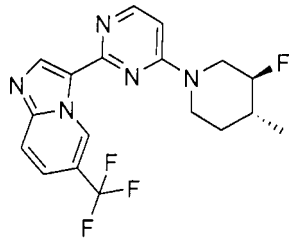
I-237



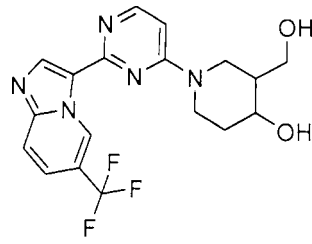
I-238



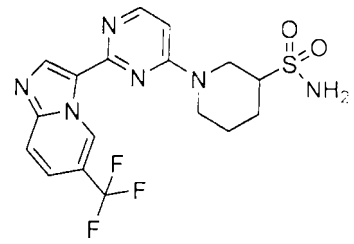
I-239



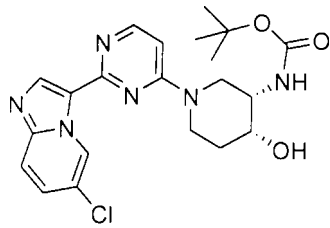
I-240



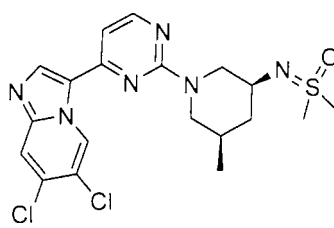
I-241



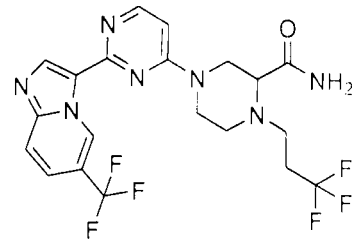
I-242



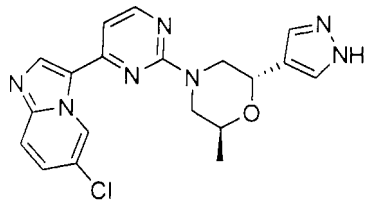
I-243



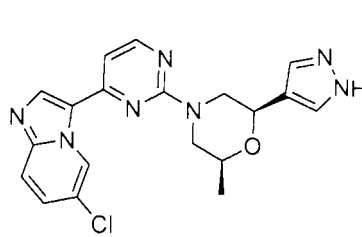
I-244



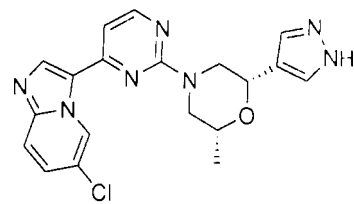
I-245



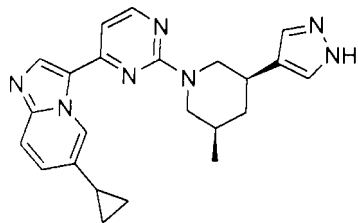
I-246



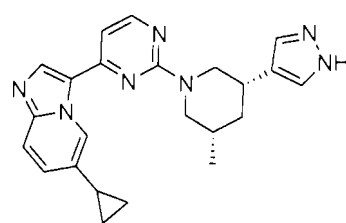
I-247



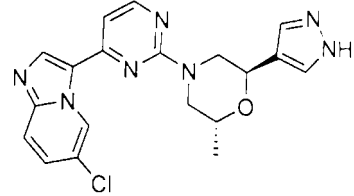
I-248



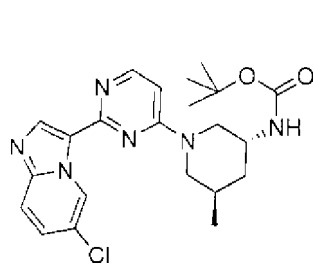
I-249



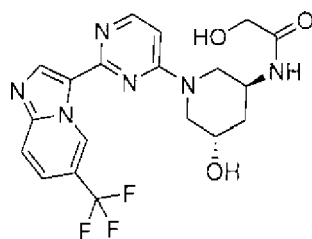
I-250



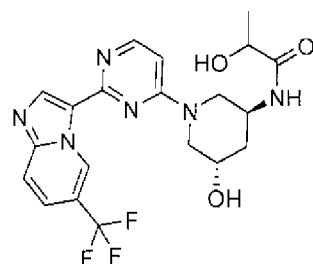
I-251



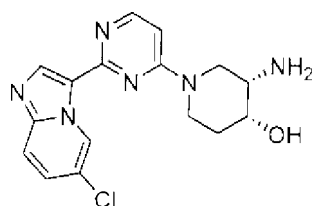
I-252



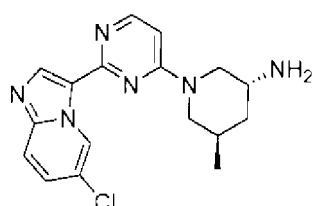
I-253



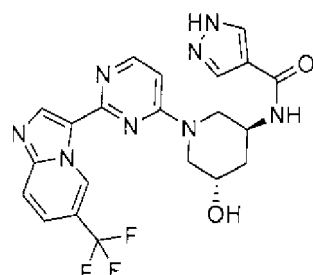
I-254



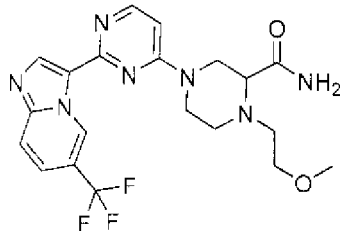
I-255



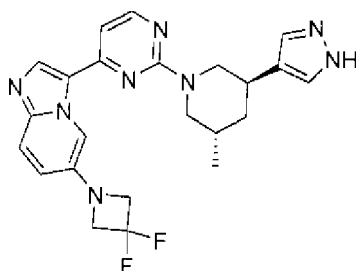
I-256



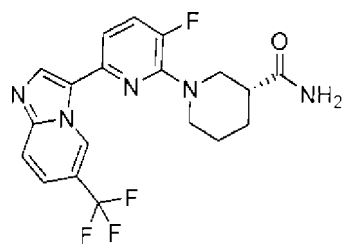
I-257



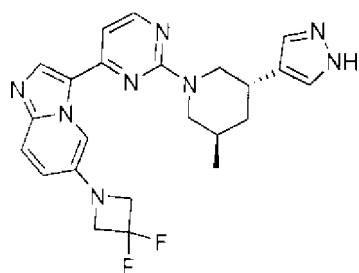
I-258



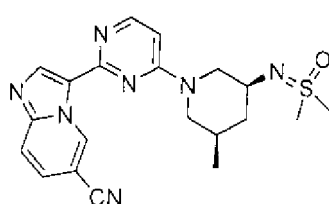
I-259



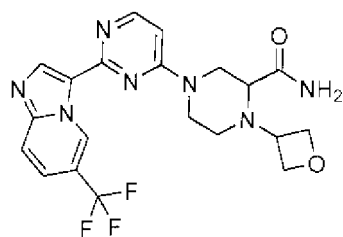
I-260



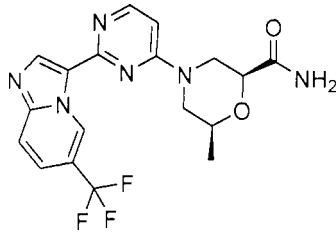
I-261



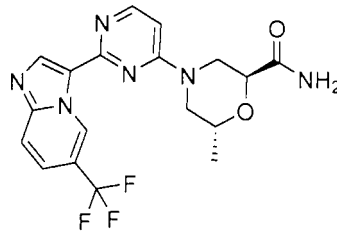
I-262



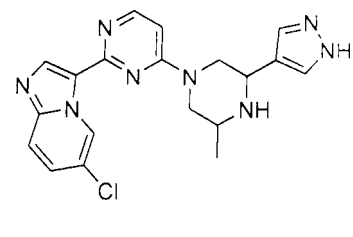
I-263



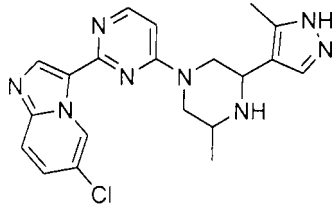
I-264



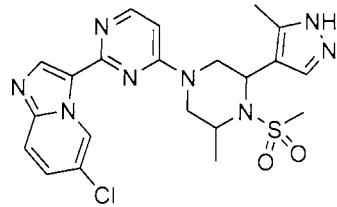
I-265



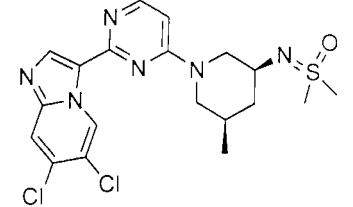
I-266



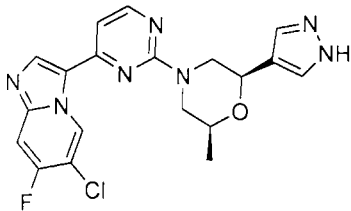
I-267



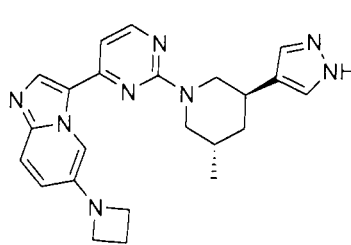
I-268



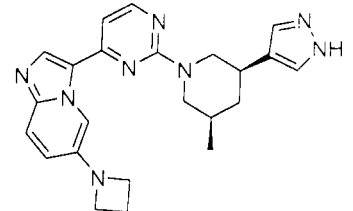
I-269



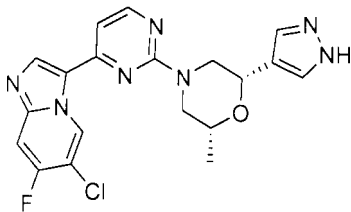
I-270



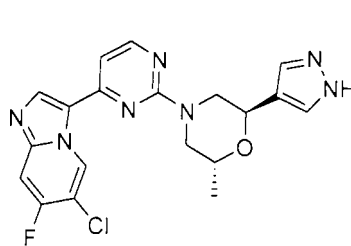
I-271



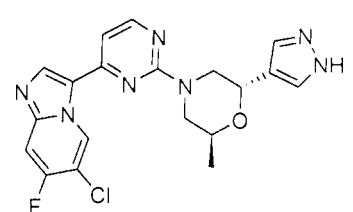
I-272



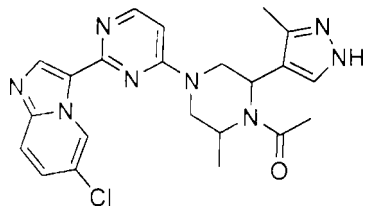
I-273



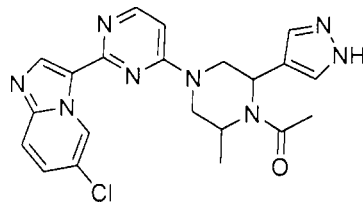
I-274



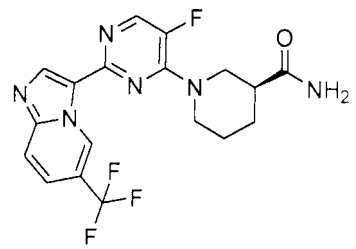
I-275



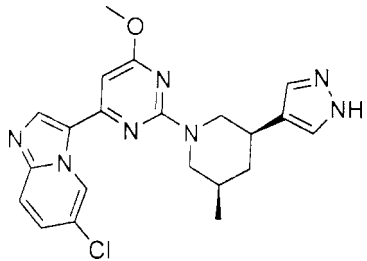
I-276



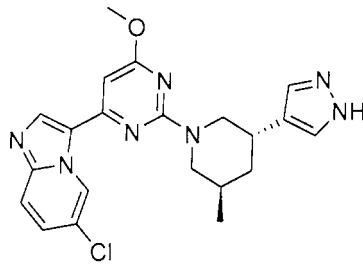
I-277



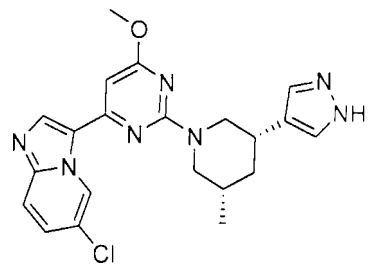
I-278



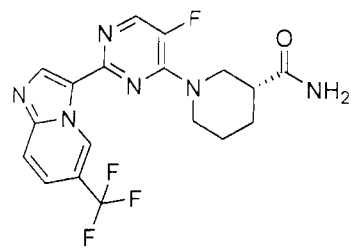
I-279



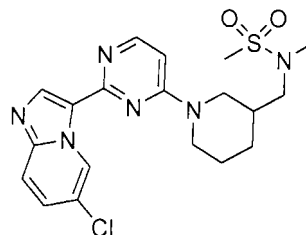
I-280



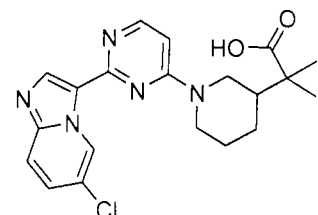
I-281



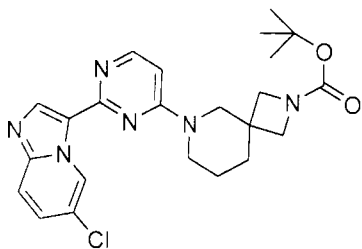
I-282



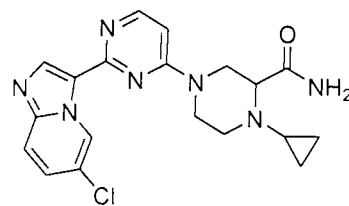
I-283



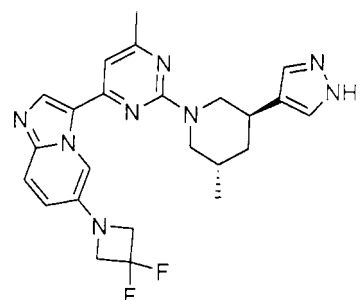
I-284



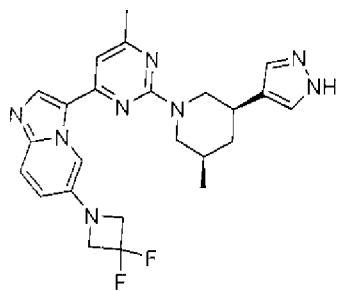
I-285



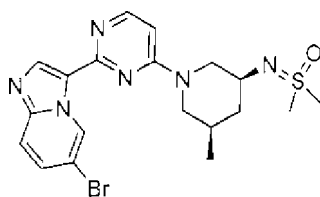
I-286



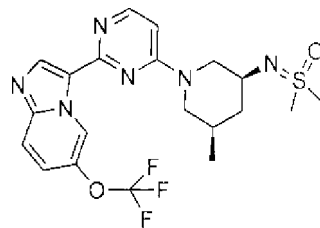
I-287



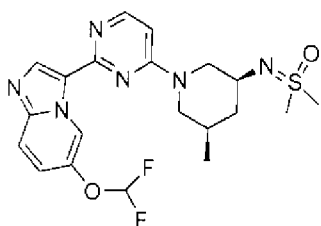
I-288



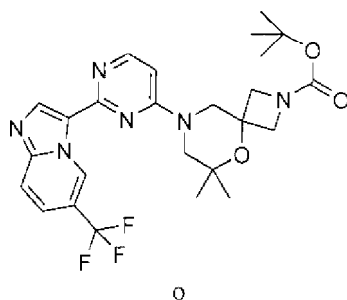
I-289



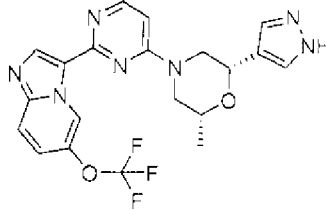
I-290



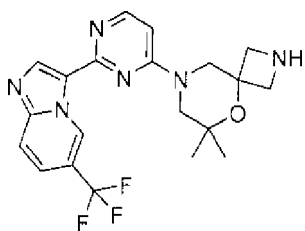
I-291



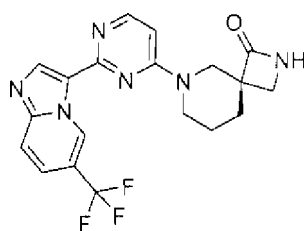
I-292



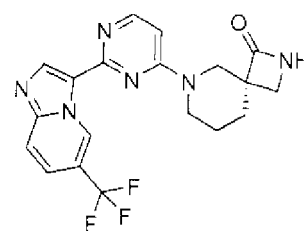
I-293



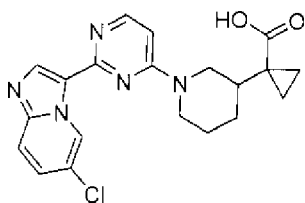
I-294



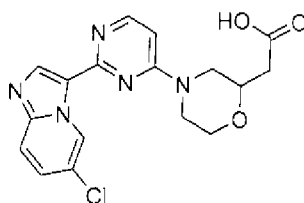
I-295



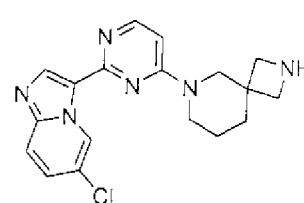
I-296



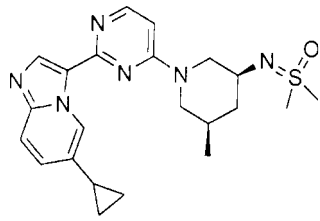
I-297



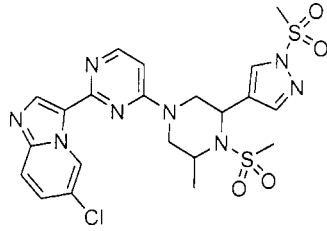
I-298



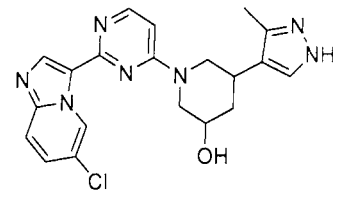
I-299



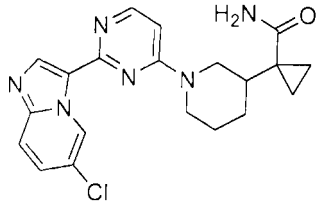
I-300



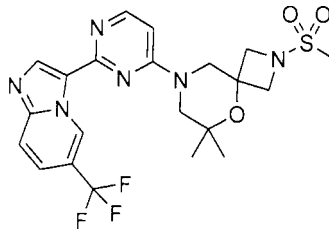
I-301



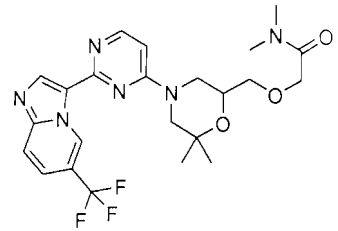
I-302



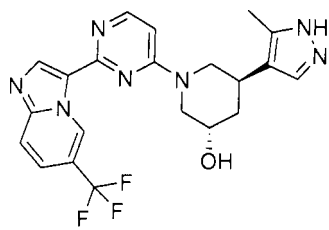
I-303



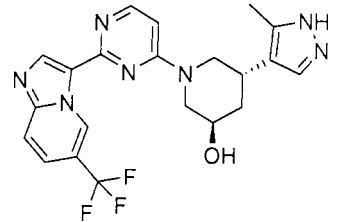
I-304



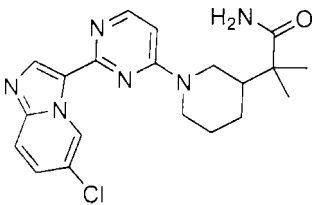
I-305



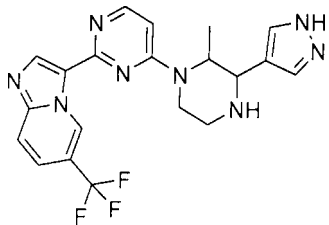
I-307



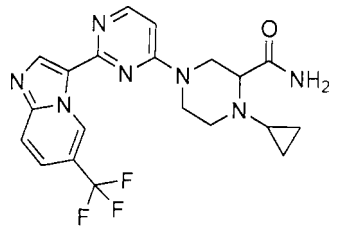
I-308



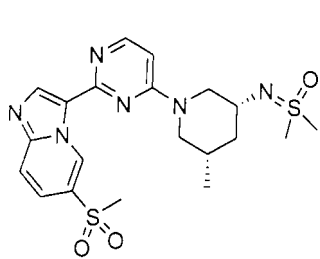
I-309



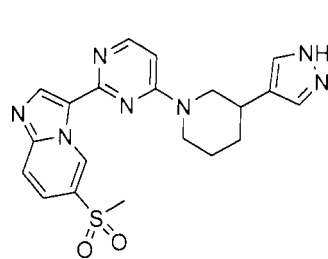
I-310



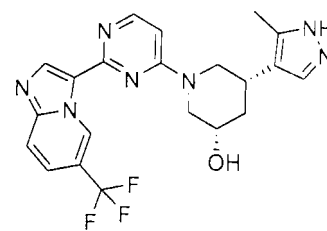
I-311



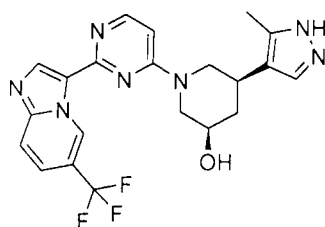
I-312



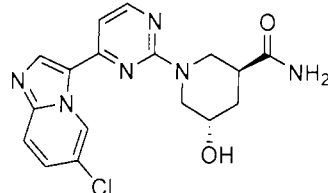
I-313



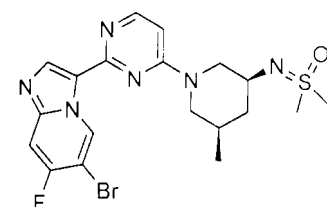
I-314



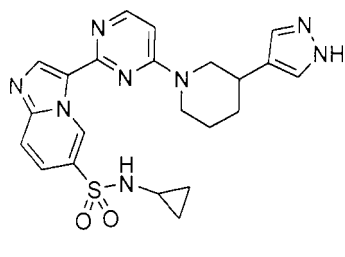
I-315



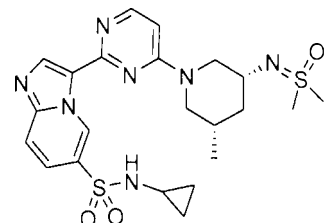
I-316



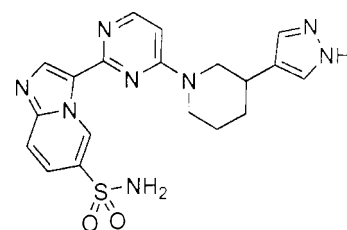
I-317



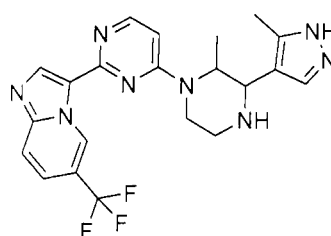
I-318



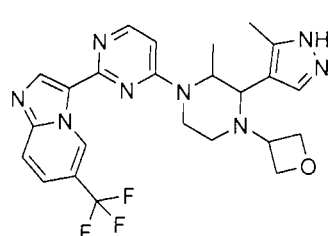
I-319



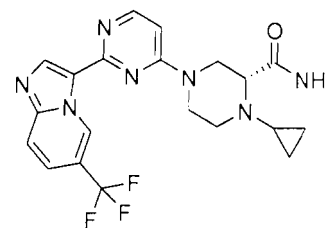
I-320



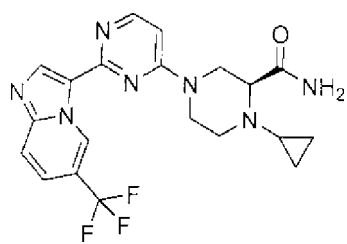
I-321



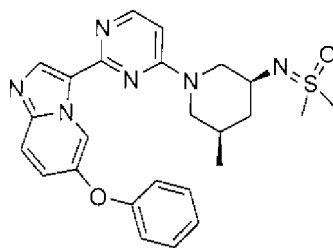
I-322



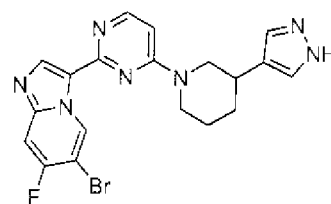
I-323



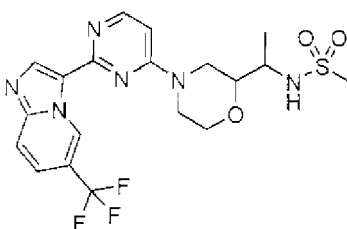
I-324



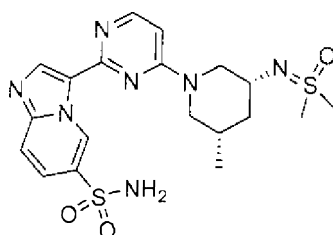
I-325



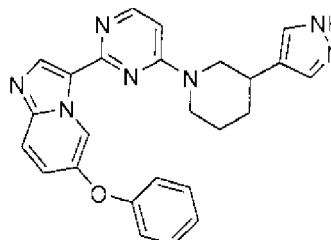
I-326



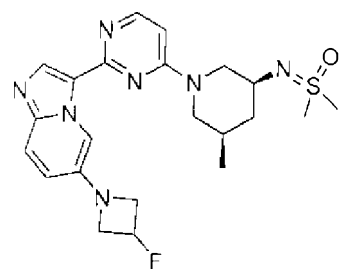
I-327



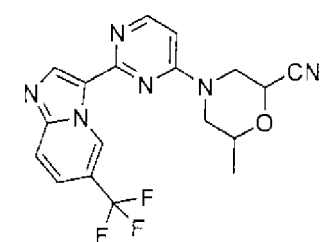
I-328



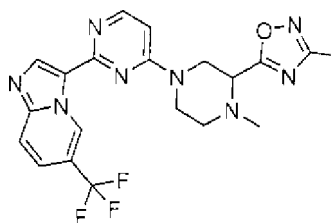
I-329



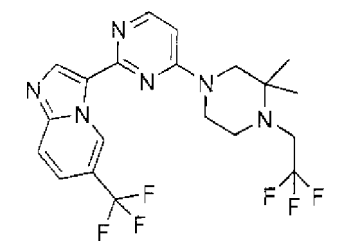
I-330



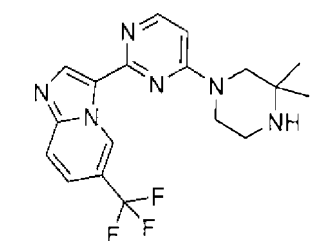
I-331



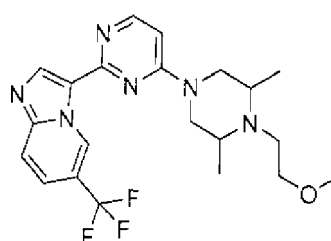
I-332



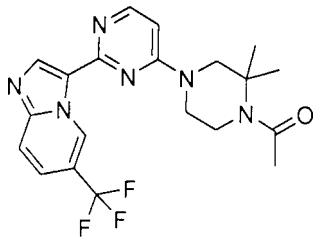
I-333



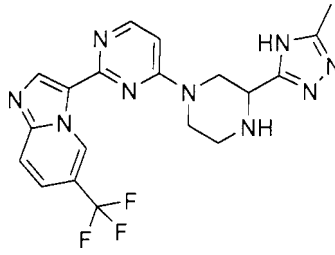
I-334



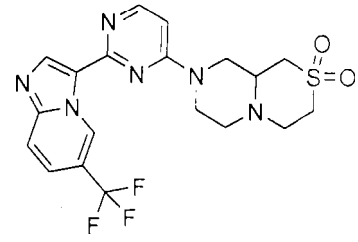
I-335



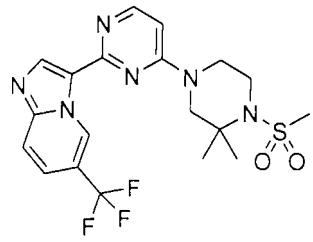
I-336



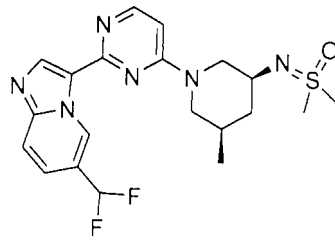
I-337



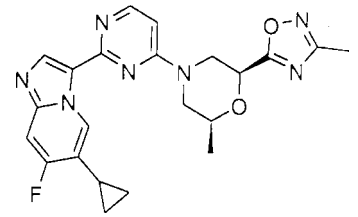
I-338



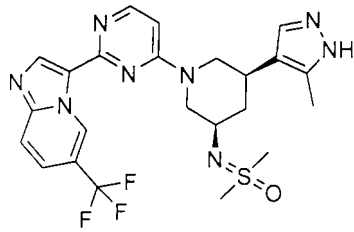
I-339



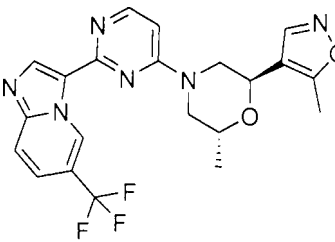
I-340



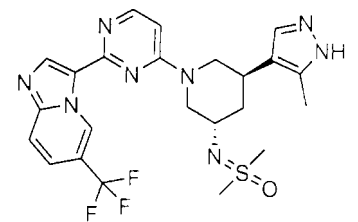
I-341



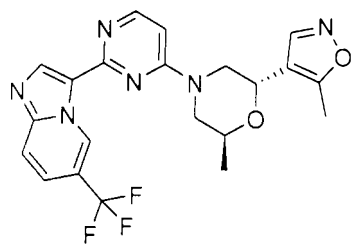
I-342



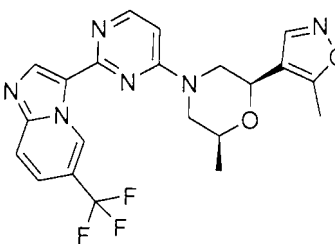
I-343



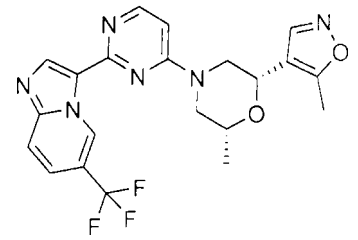
I-344



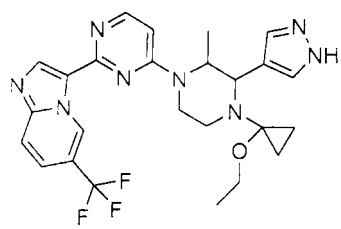
I-345



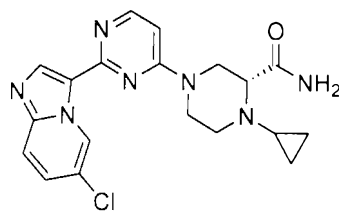
I-346



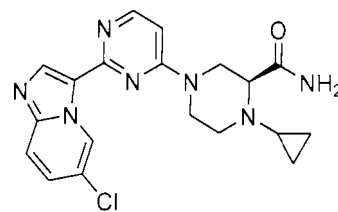
I-347



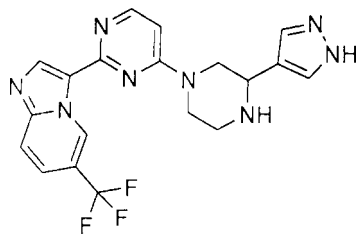
I-348



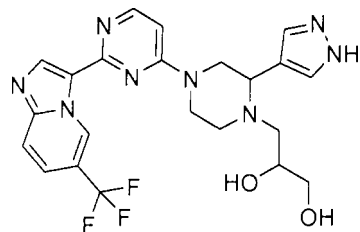
I-349



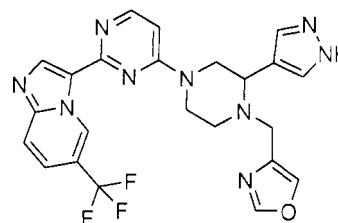
I-350



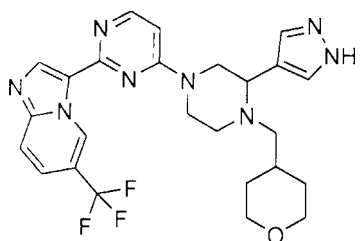
I-351



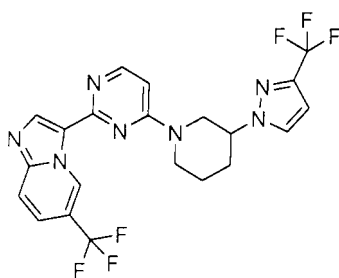
I-352



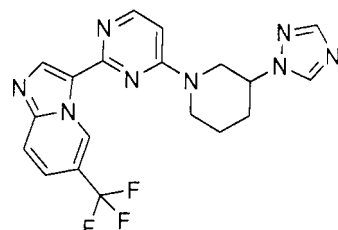
I-353



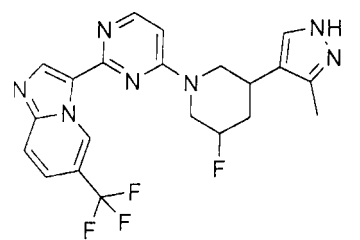
I-354



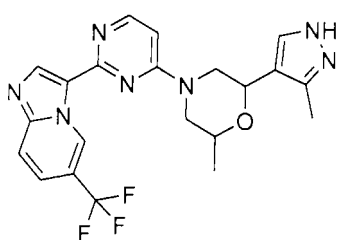
I-355



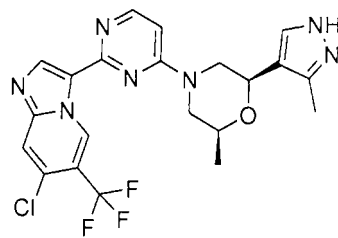
I-356



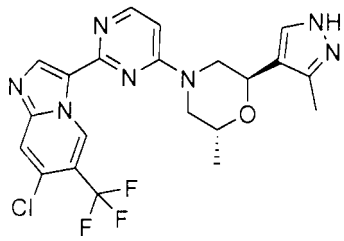
I-357



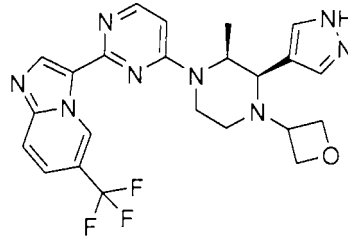
I-358



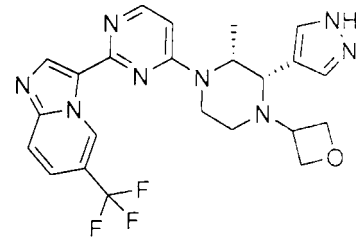
I-359



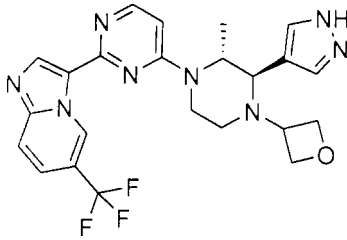
I-360



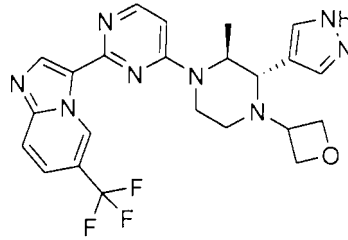
I-361



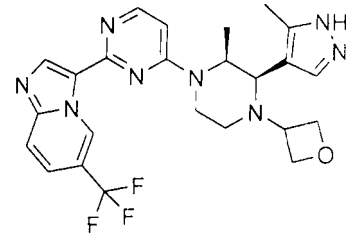
I-362



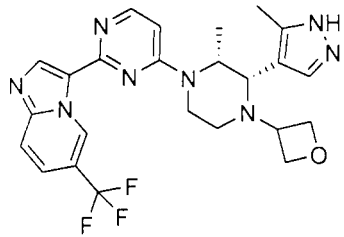
I-363



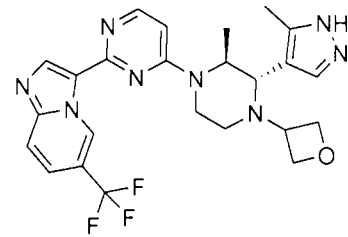
I-364



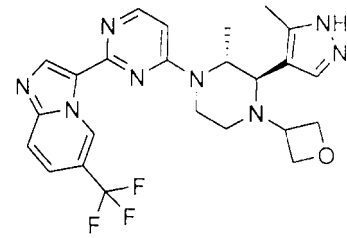
I-365



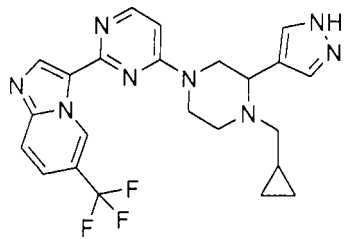
I-366



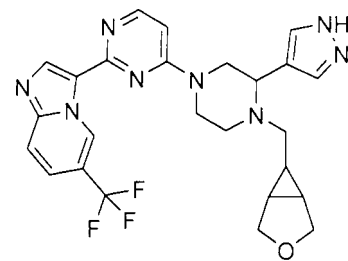
I-367



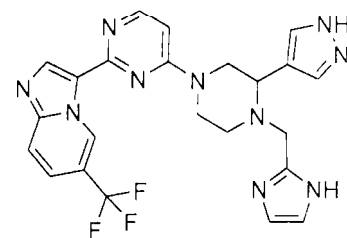
I-368



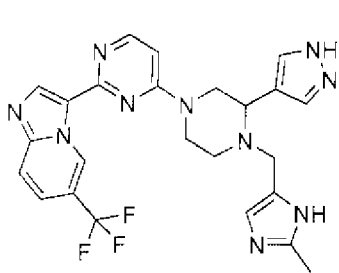
I-369



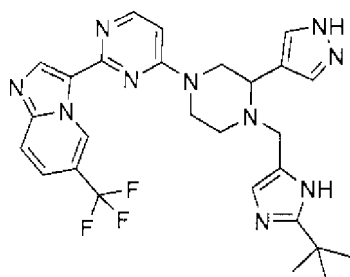
I-370



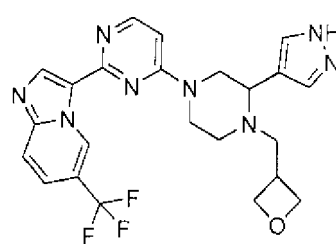
I-371



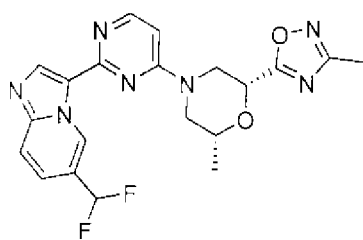
I-372



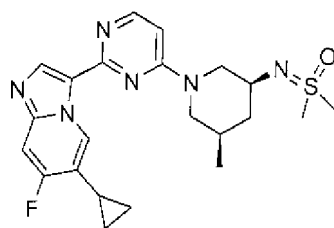
I-373



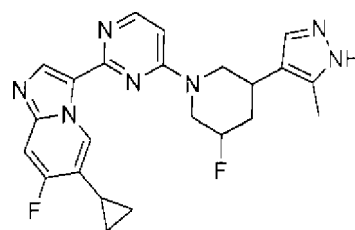
I-374



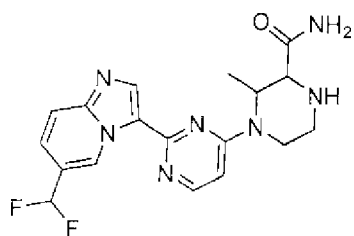
I-375



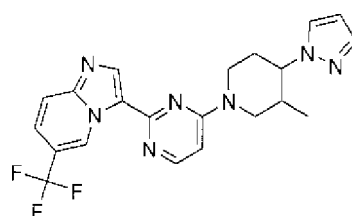
I-376



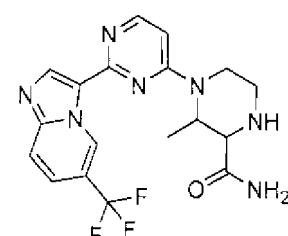
I-377



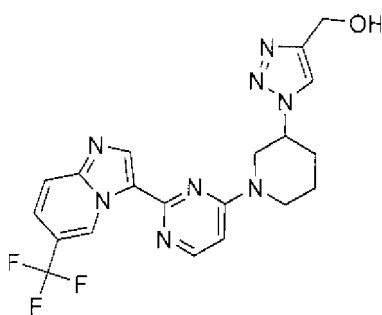
I-378



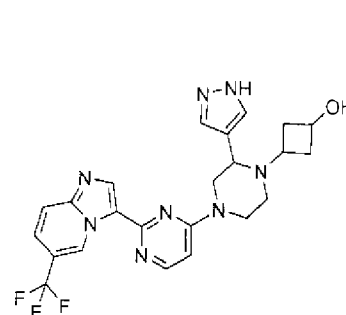
I-379



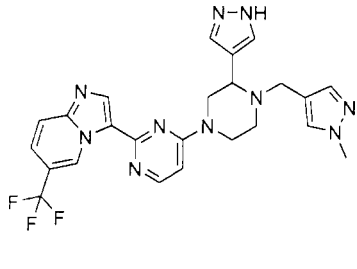
I-380



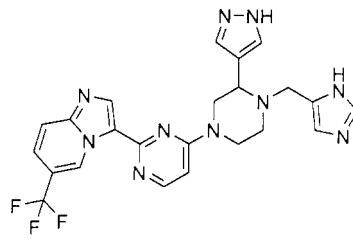
I-382



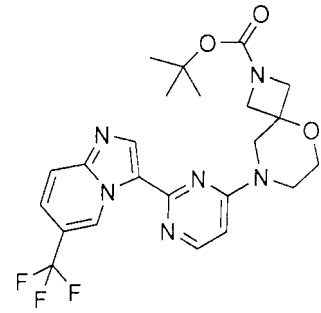
I-383



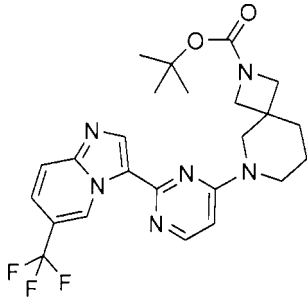
I-384



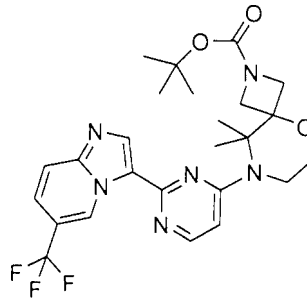
I-385



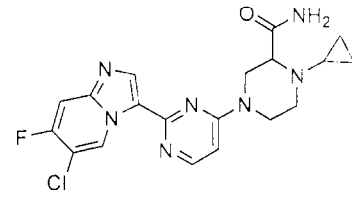
I-386



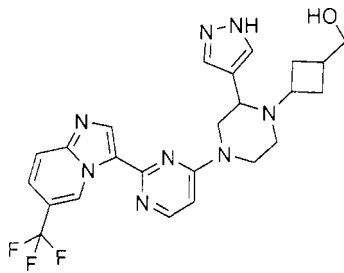
I-387



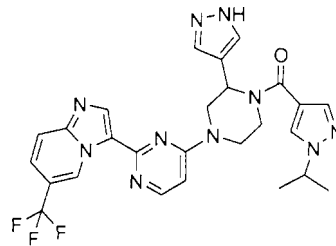
I-388



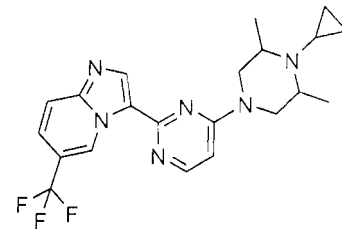
I-389



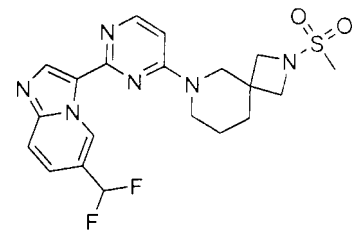
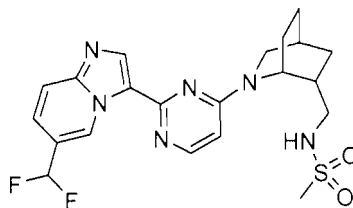
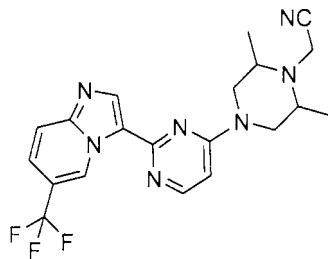
I-390



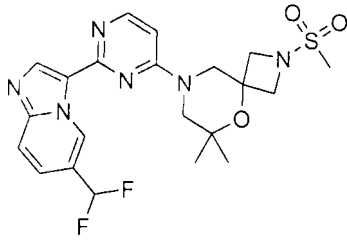
I-391



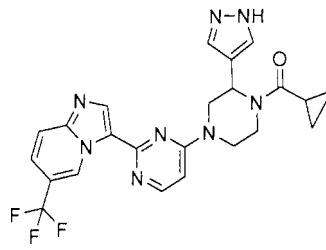
I-392



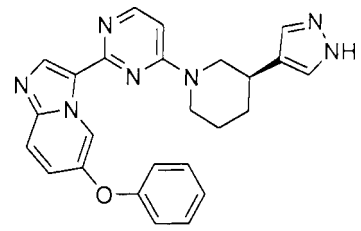
I-393



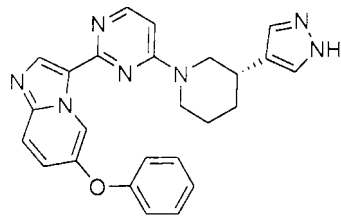
I-394



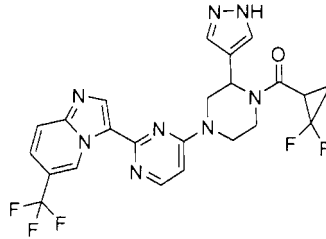
I-395



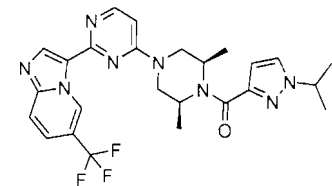
I-396



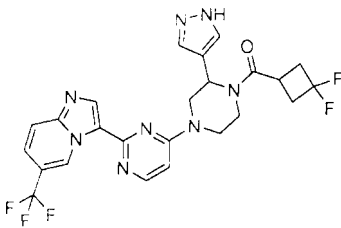
I-397



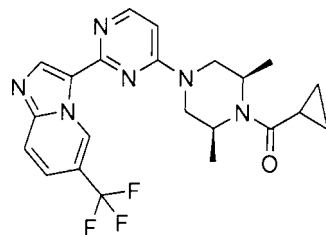
I-398



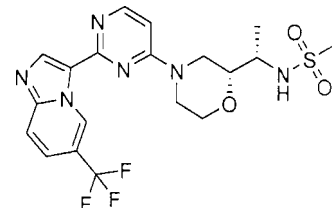
I-399



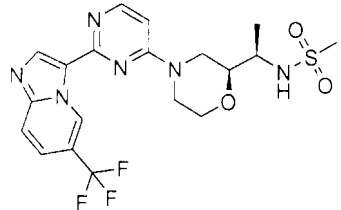
I-400



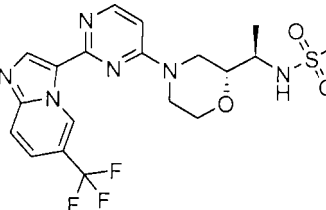
I-401



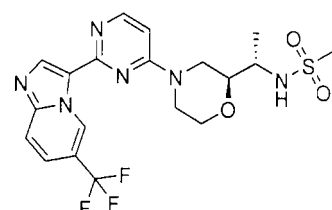
I-402



I-403



I-404



I-405

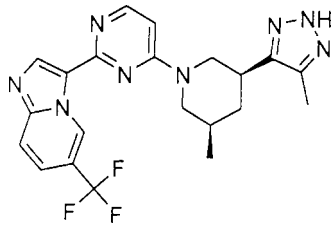


I-406

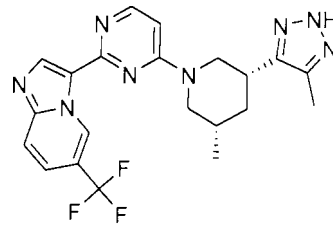


I-407

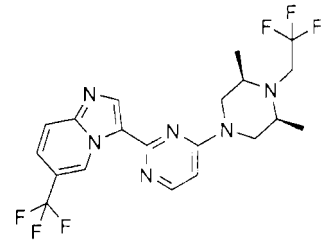




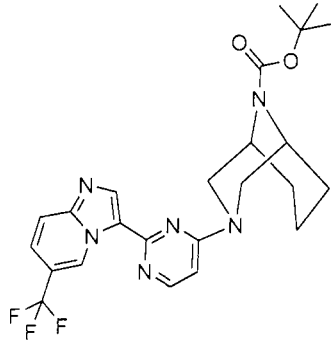
I-408



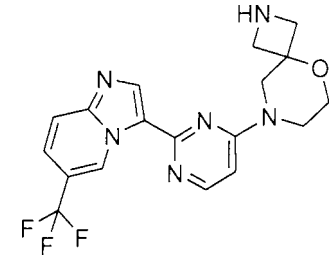
I-409



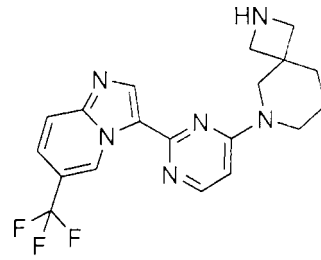
I-410



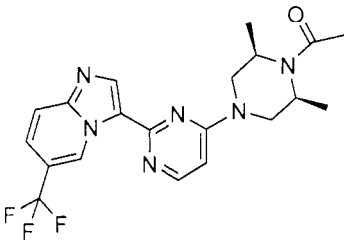
I-411



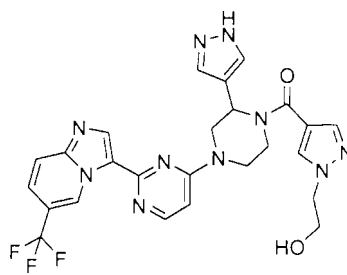
I-412



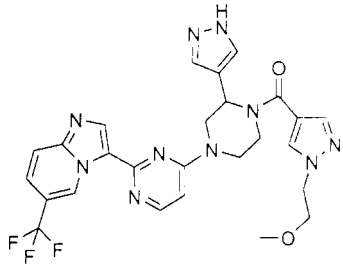
I-413



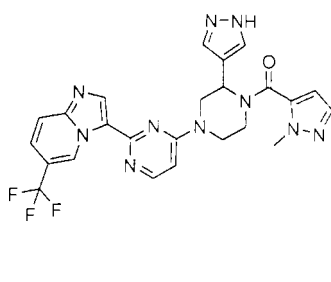
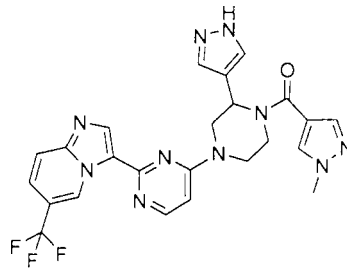
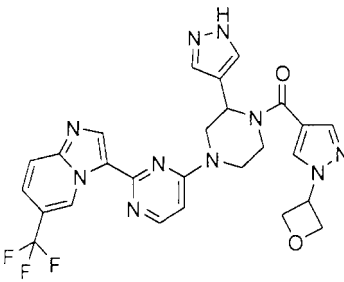
I-414



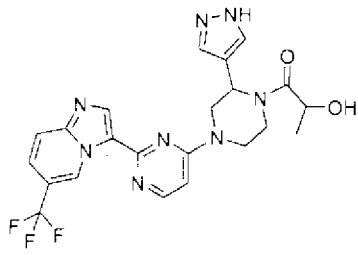
I-415



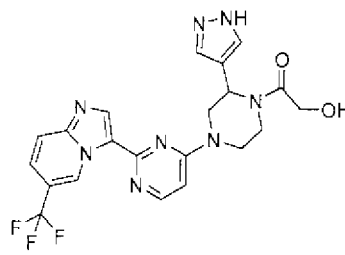
I-416



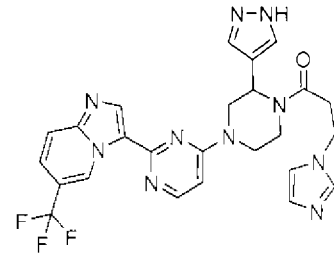
I-417



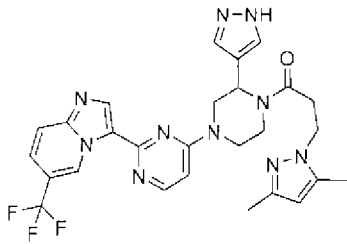
I-418



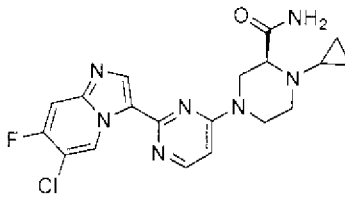
I-419



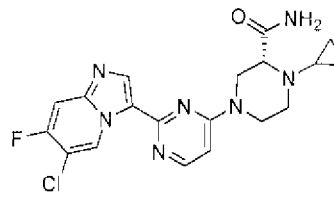
I-420



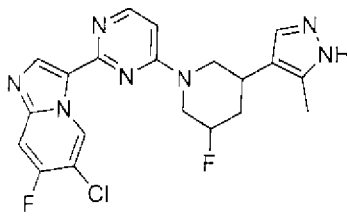
I-421



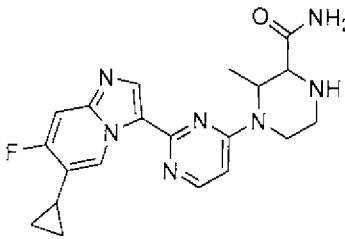
I-422



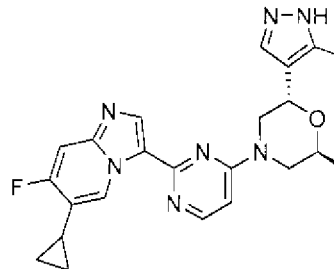
I-423



I-424



I-425



I-426

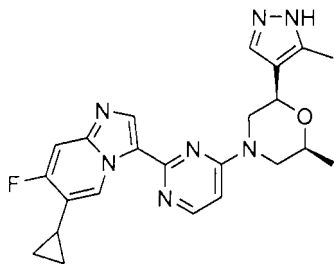


I-427

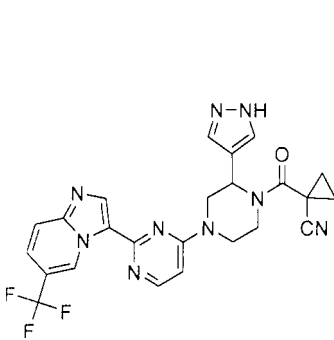


I-428

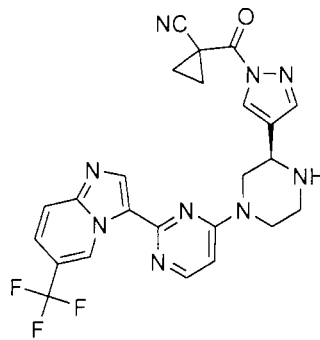




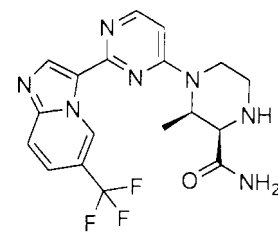
I-429



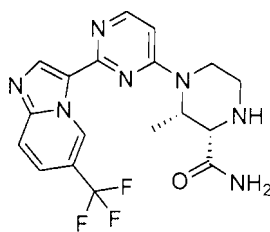
I-432



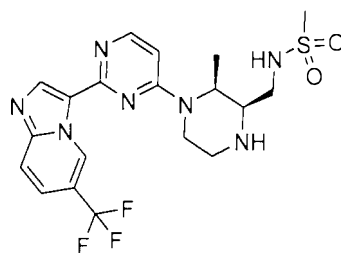
I-433



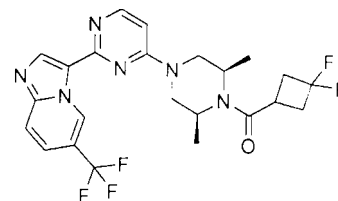
I-434



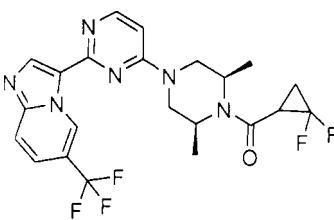
I-435



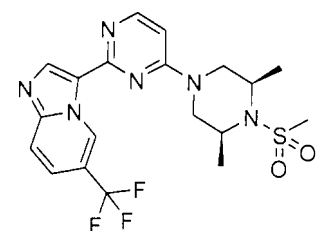
I-436



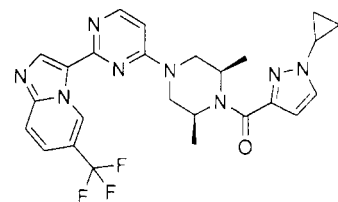
I-437



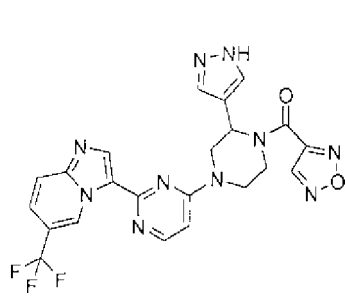
I-438



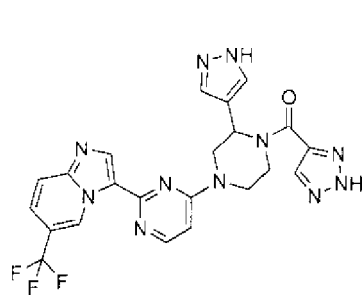
I-439



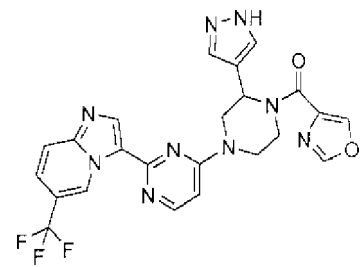
I-440



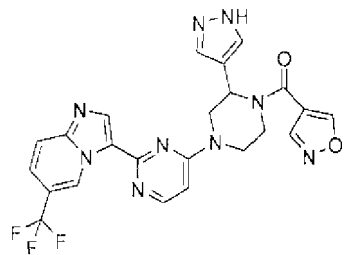
I-441



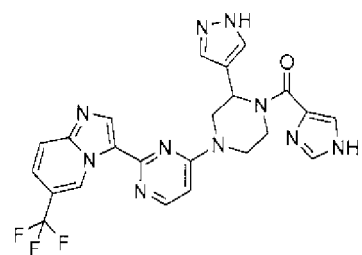
I-442



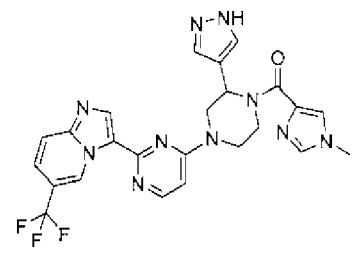
I-443



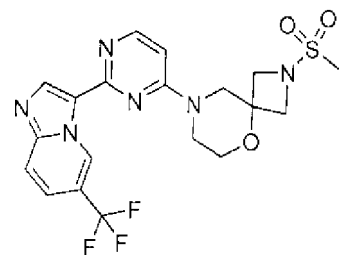
I-444



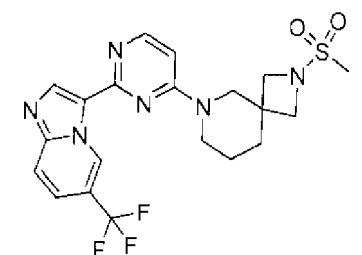
I-445



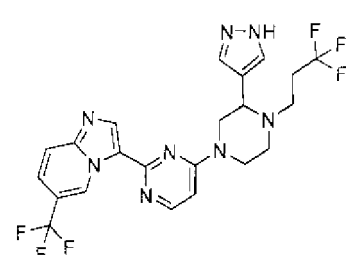
I-446



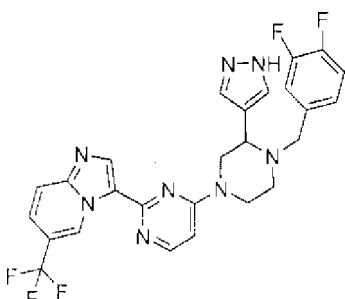
I-447



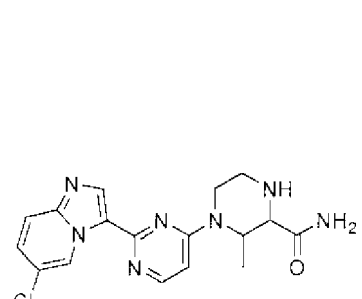
I-448



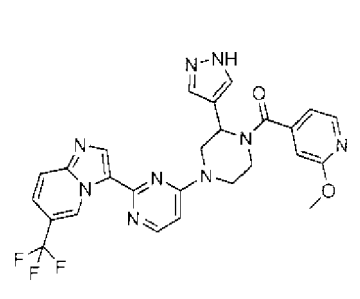
I-449



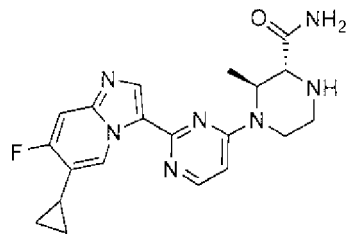
I-450



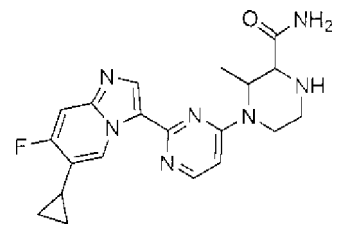
I-451



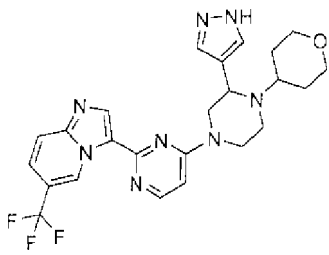
I-452



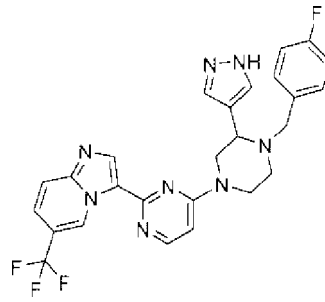
I-454



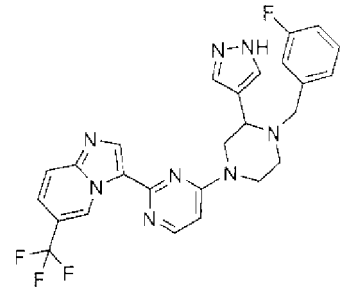
I-455



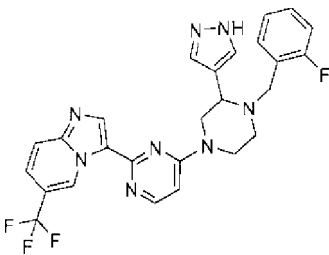
I-456



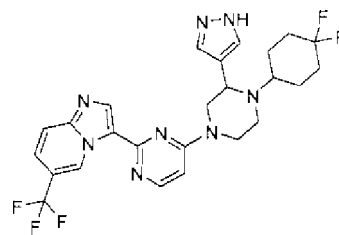
I-457



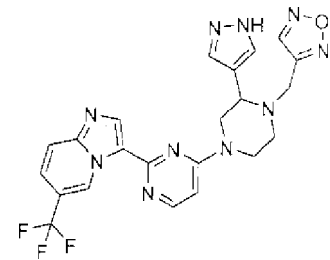
I-458



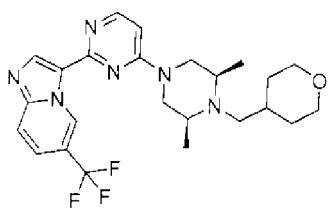
I-459



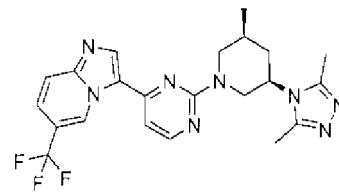
I-460



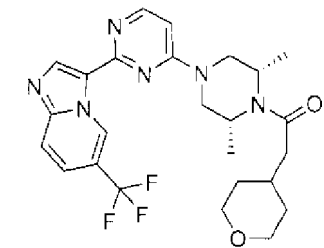
I-461



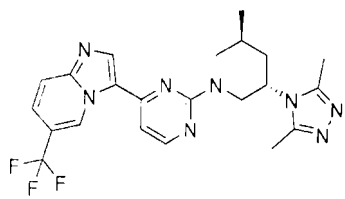
I-462



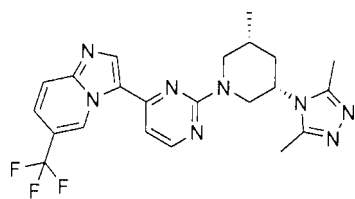
I-463



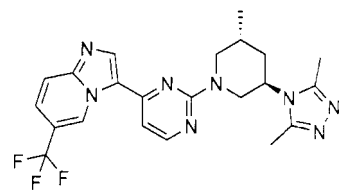
I-464



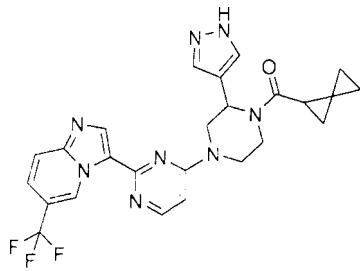
I-465



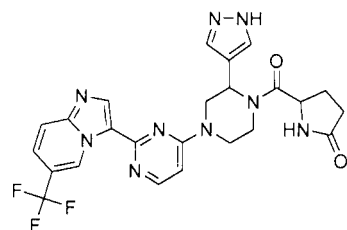
I-466



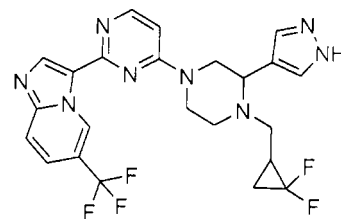
I-467



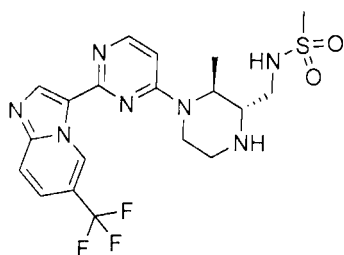
I-468



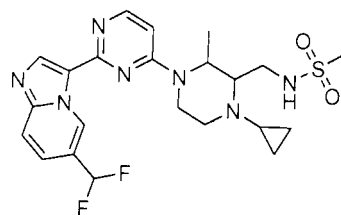
I-469



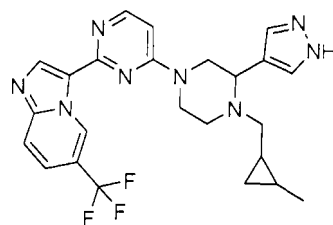
I-470



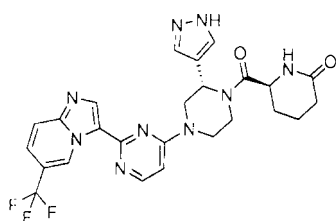
I-471



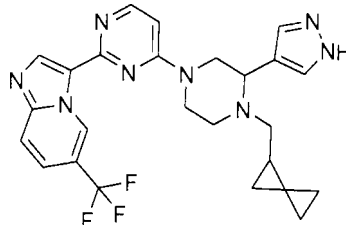
I-472



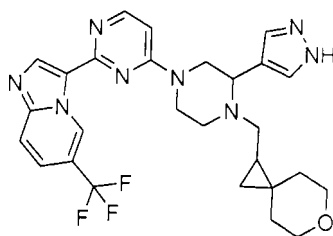
I-473



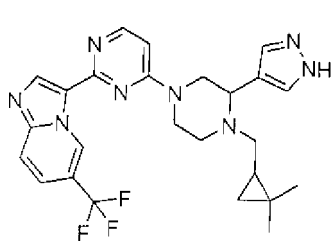
I-474



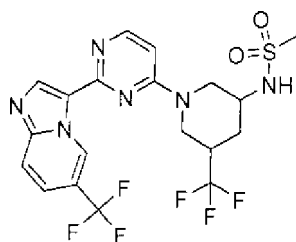
I-475



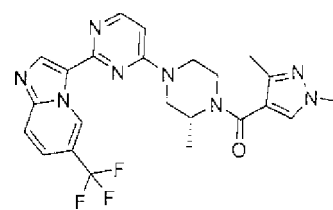
I-476



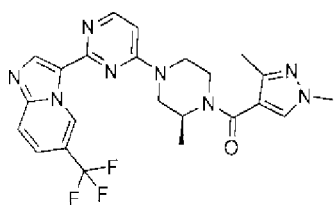
I-477



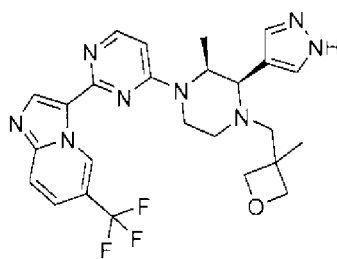
I-478



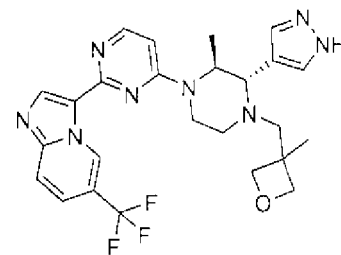
I-479



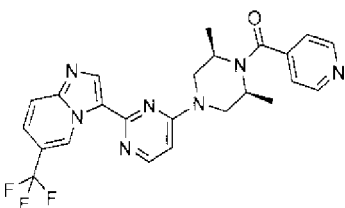
I-480



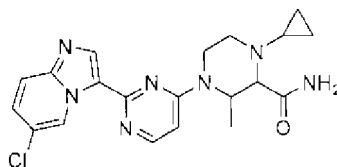
I-481



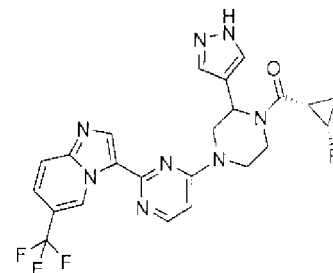
I-482



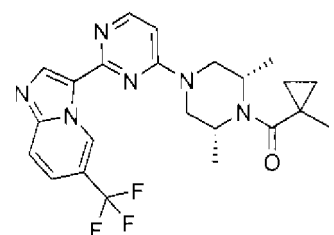
I-483



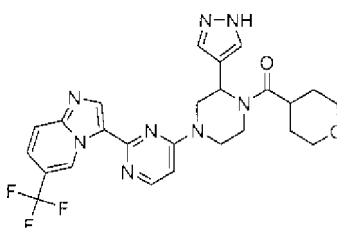
I-484



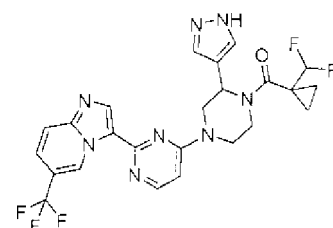
I-485



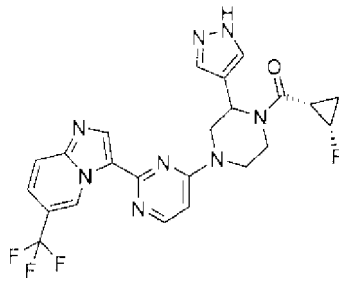
I-486



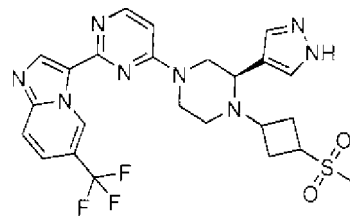
I-487



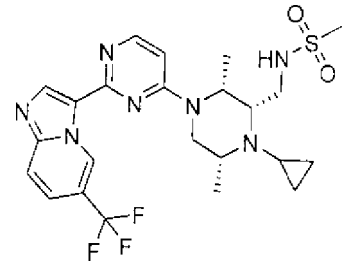
I-488



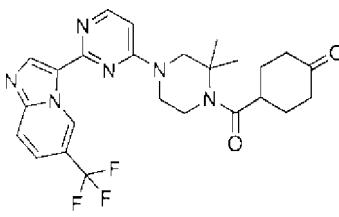
I-489



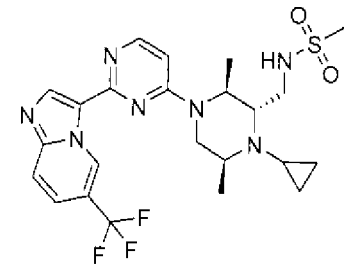
I-490



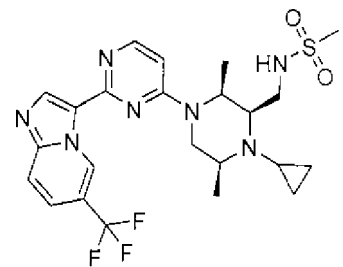
I-491



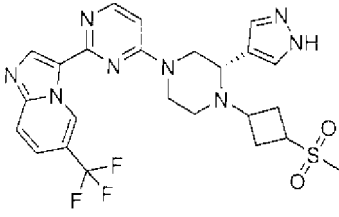
I-492



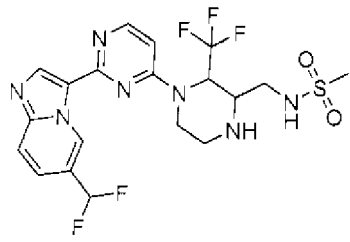
I-493



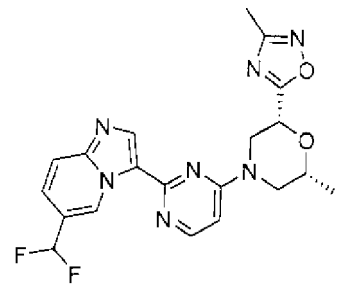
I-494



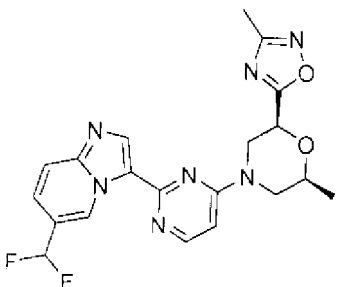
I-495



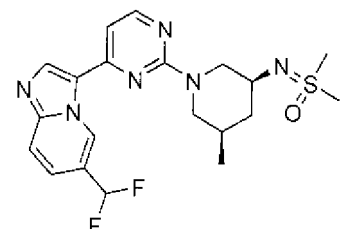
I-496



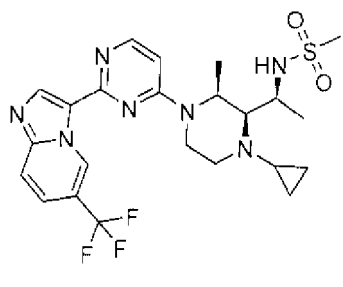
I-497



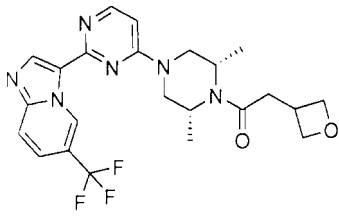
I-498



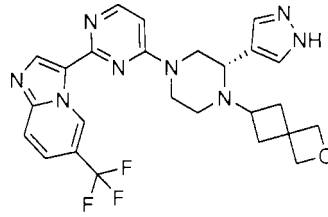
I-499



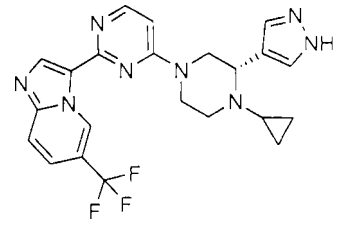
I-500



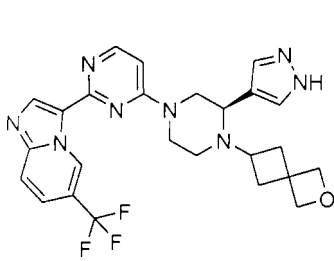
I-501



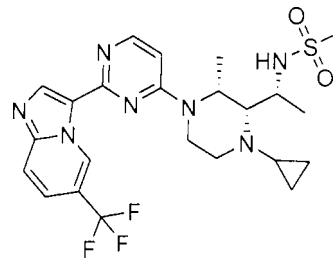
I-502



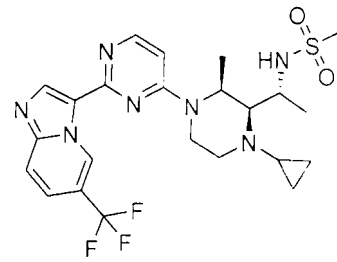
I-503



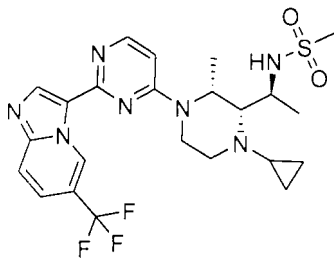
I-504



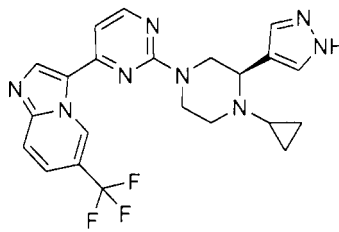
I-505



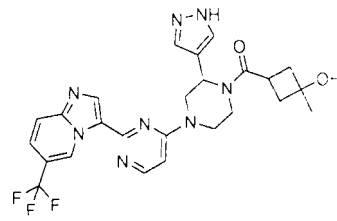
I-506



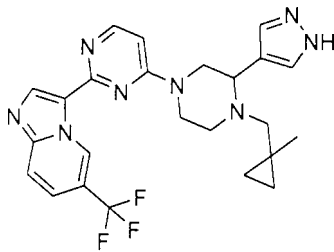
I-507



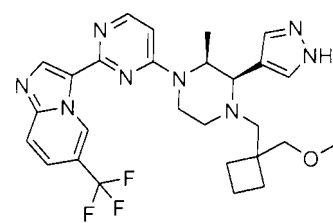
I-508



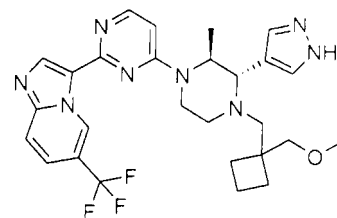
I-509



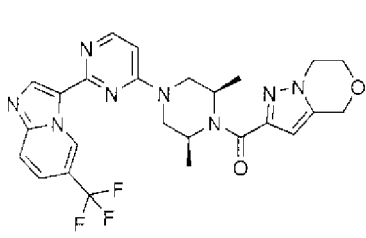
I-510



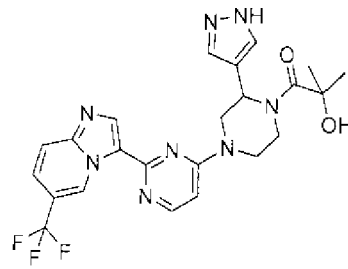
I-511



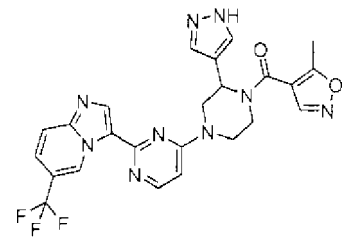
I-512



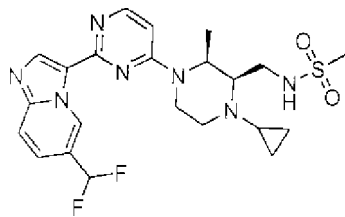
I-513



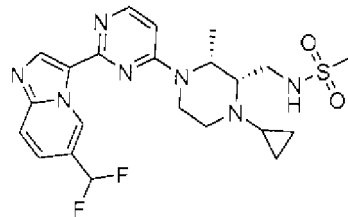
I-514



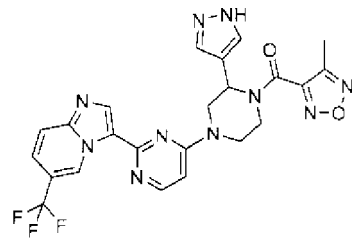
I-515



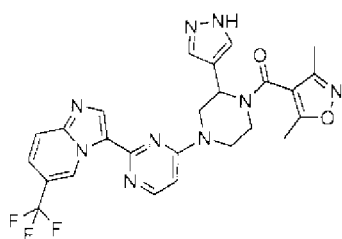
I-516



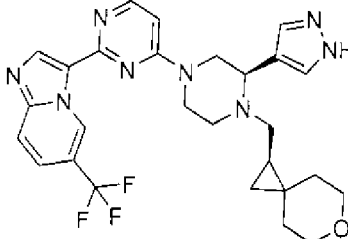
I-517



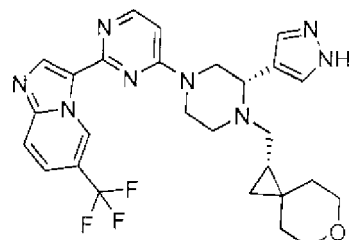
I-518



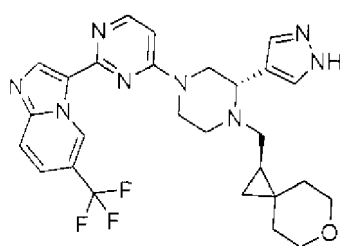
I-519



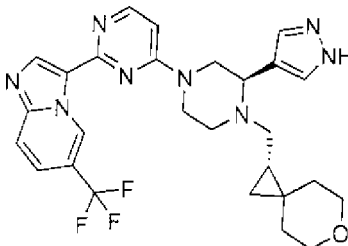
I-520



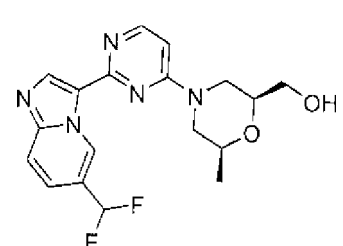
I-521



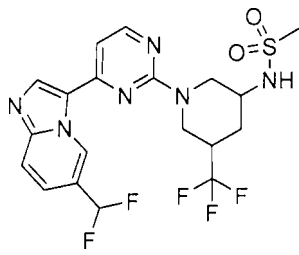
I-522



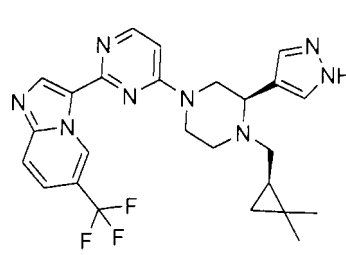
I-523



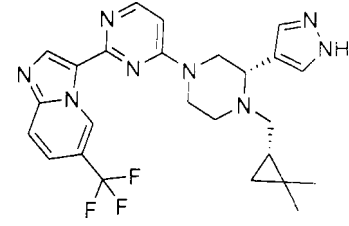
I-524



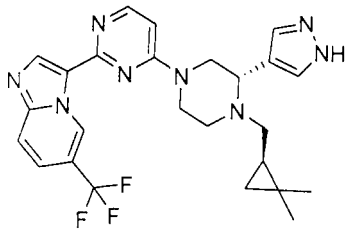
I-525



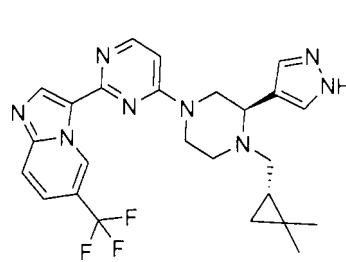
I-526



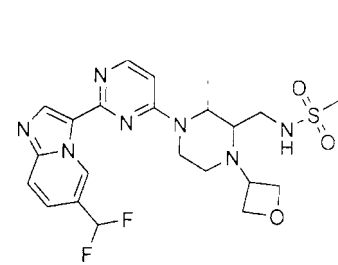
I-527



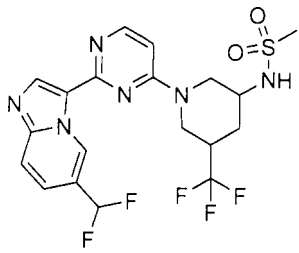
I-528



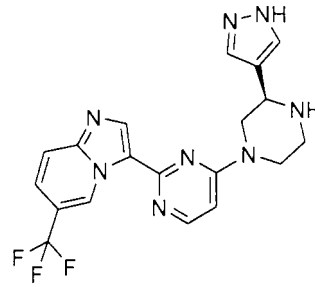
I-529



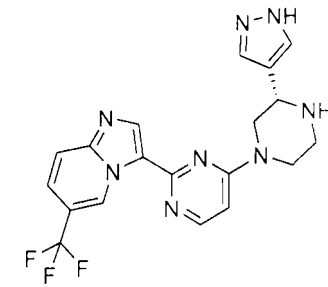
I-530



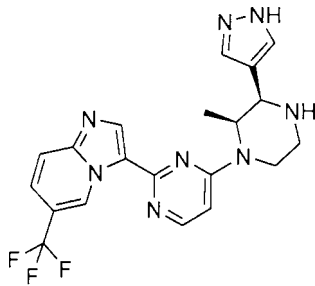
I-531



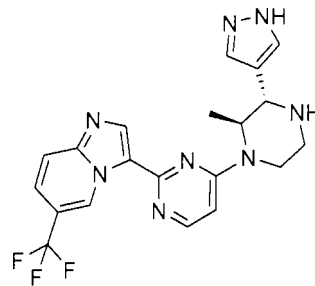
I-532



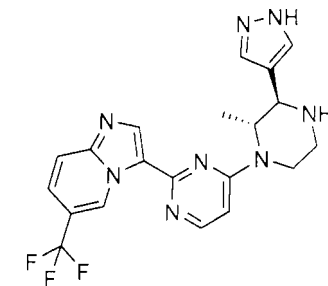
I-533



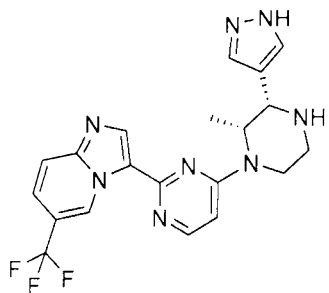
I-534



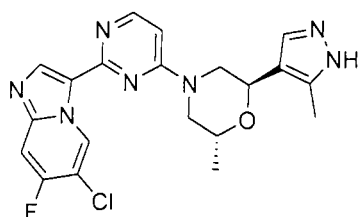
I-535



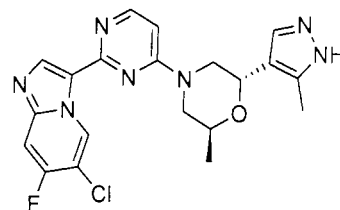
I-536



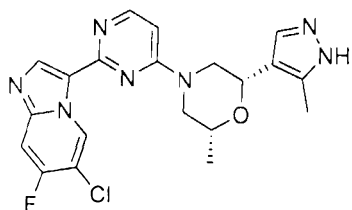
I-537



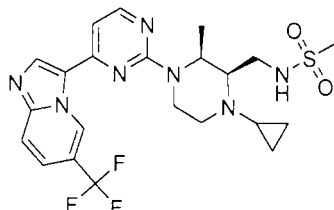
I-538



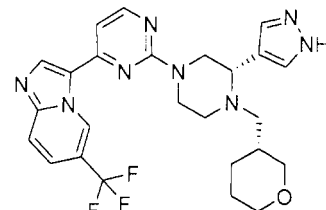
I-539



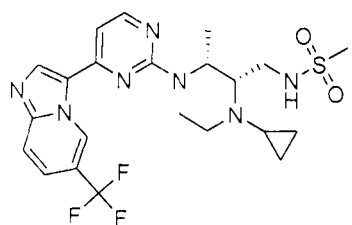
I-540



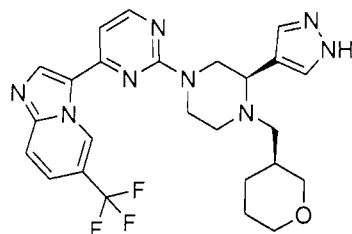
I-541



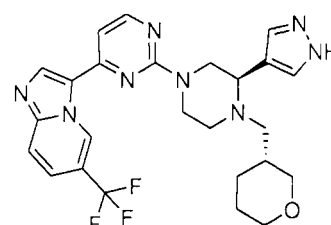
I-542



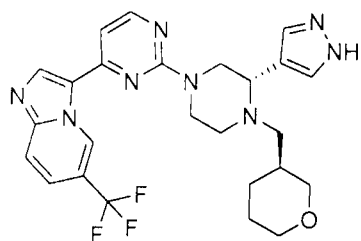
I-543



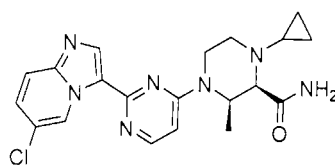
I-544



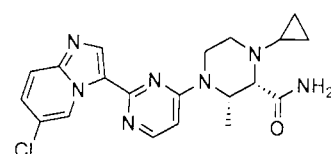
I-545



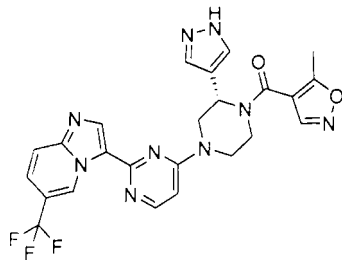
I-546



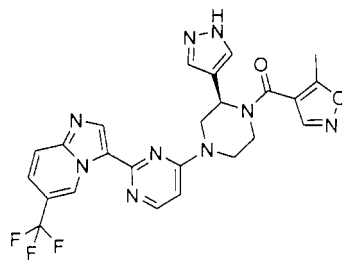
I-547



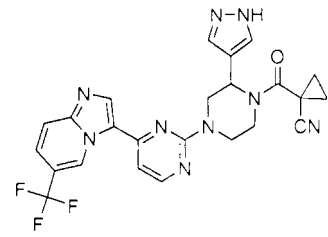
I-548



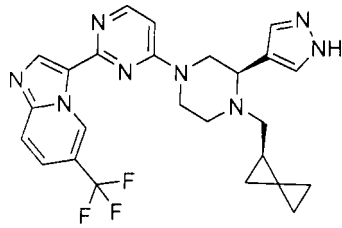
I-549



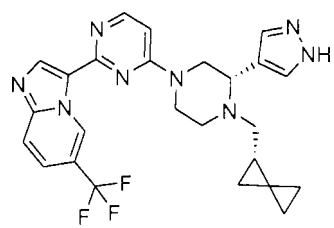
I-550



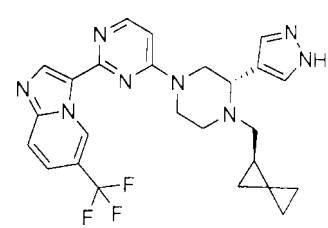
I-551



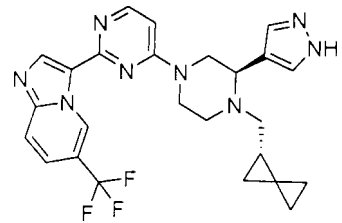
I-552



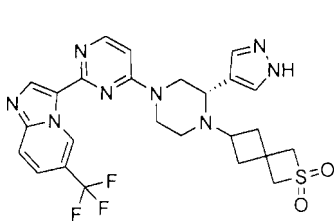
I-553



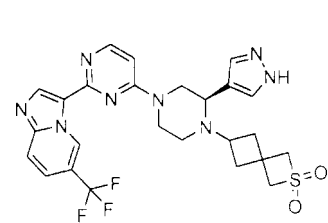
I-554



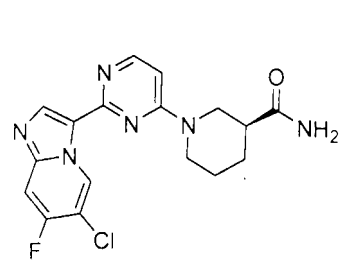
I-555



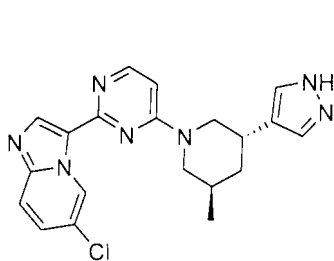
I-556



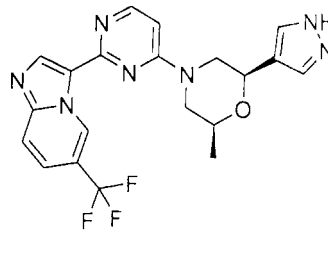
I-557



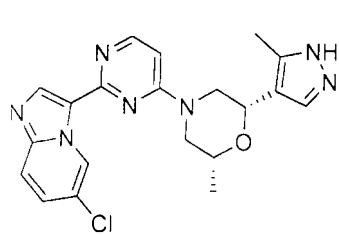
I-558



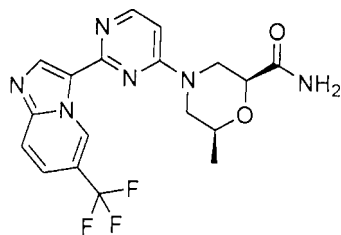
I-559



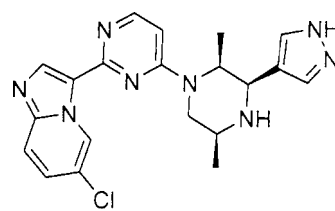
I-560



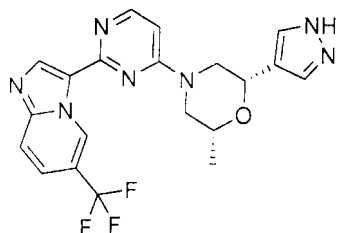
I-561



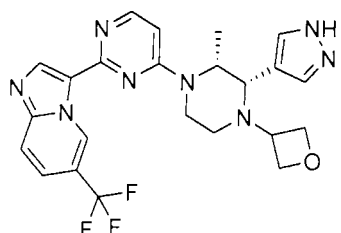
I-562



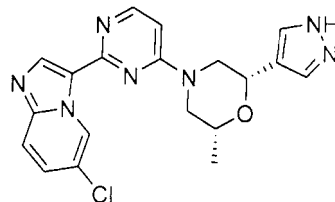
I-563



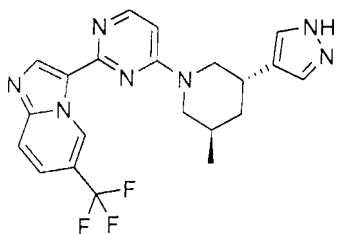
I-564



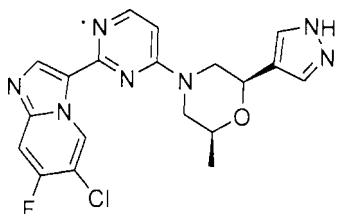
I-565



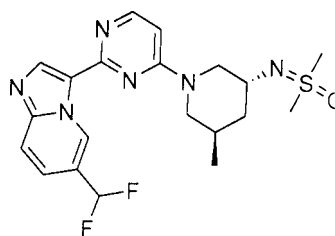
I-566



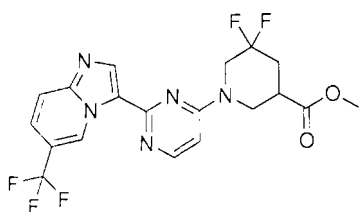
I-567



I-568



I-569



I-570

[0144] 在一些實施例中，本發明提供上表1中闡述之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

[0145] 在某些實施例中，本發明提供包含GCN2及抑制劑之複合物。

4. 提供本發明化合物之一般方法

[0146] 本發明之化合物一般而言可藉由熟習此項技術者已知用於

類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法進行製備或分離。

【0147】 在其中繪示特定保護基(「PG」)、離去基(「LG」)或轉化條件之下文方案中，一般技術者應知曉其他保護基、離去基及轉化條件係亦合適的且經預期的。此等基團及轉化係詳細描述於March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith 及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999, 及 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中，其等中之各者之全部內容係以引用之方式併入本文中。

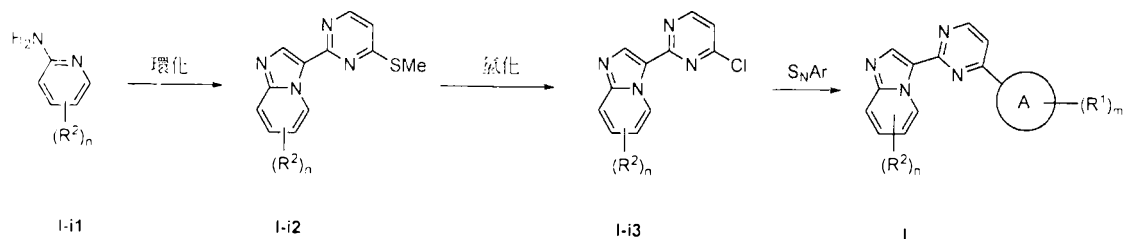
【0148】 如本文使用，片語「離去基」(LG)包括(但不限於)鹵素(例如，氟化物、氯化物、溴化物、碘化物)、磺酸根(例如，甲磺酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根、對溴苯磺酸根、硝基苯磺酸根、三氟甲磺酸根)、重氮鎊及類似物。

【0149】 如本文使用，片語「氧保護基」包括(例如)羰基保護基、羥基保護基等。羥基保護基係為此項技術中熟知且包括彼等詳細描述於Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中者，其全部內容係以引用之方式併入本文中。合適之羥基保護基之實例包括(但不限於)酯、烯丙基醚、醚、矽基醚、烷基醚、芳基烷基醚及烷氧基烷基醚。此等酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯及磺酸酯。特定實例包括甲酸酯、甲酸苯甲醯酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸

酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯、4,4-(仲乙基二硫)戊酸酯、新戊酸酯(三甲基乙醯基)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯諸如(甲基酯、9-萸基甲基酯、乙基酯、2,2,2-三氯乙基酯、2-(三甲基矽基)乙基酯、2-(苯基磺醯基)乙基酯、乙烯基酯、烯丙基酯，及對硝基苯甲基酯)。此等矽基醚之實例包括三甲基矽基醚、三乙基矽基醚、第三丁基二甲基矽基醚、第三丁基二苯基矽基醚、三異丙基矽基醚及其他三烷基矽基醚。烷基醚包括甲基醚、苯甲基醚、對甲氧基苯甲基醚、3,4-二甲氧基苯甲基醚、三苯甲基醚、第三丁基醚、烯丙基醚及烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括縮醛諸如甲氧基甲基醚、甲基硫甲基醚、(2-甲氧基乙氧基)甲基醚、苯甲氧基甲基醚、 β -(三甲基矽基)乙氧基甲基醚及四氫吡喃基醚。芳基烷基醚之實例包括苯甲基醚、對甲氧基苯甲基醚(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基醚、O-硝基苯甲基醚、對硝基苯甲基醚、對鹵苯甲基醚、2,6-二氯苯甲基醚、對氰基苯甲基醚及2-及4-皮考基醚。

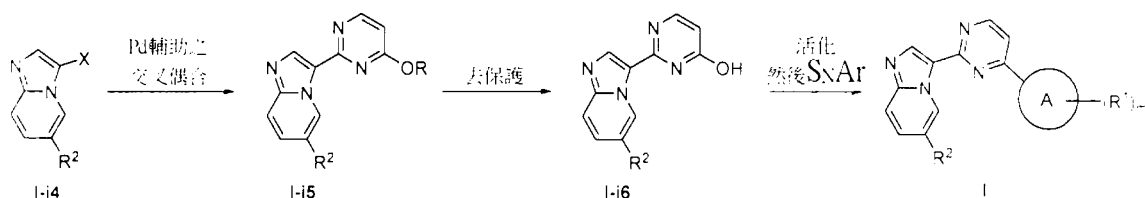
【0150】 胺基保護基係為此項技術中熟知且包括彼等詳細描述於 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999 中者, 其全部內容係以引用之方式併入本文中。合適之胺基保護基包括(但不限於)芳烷基胺、胺甲酸酯、環醯亞胺、烯丙基胺、醯胺及類似物。此等基團之實例包括第三丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、苯甲基側氧基羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苯甲基(Bn)、萸基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯基乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基及類似物。

【0151】 方案1：用於製備式I化合物之一般方案，其中環B係自位置2連接至雙環核心之嘧啶， R^3 係氫， R^4 係氫，p係1，及q係1。



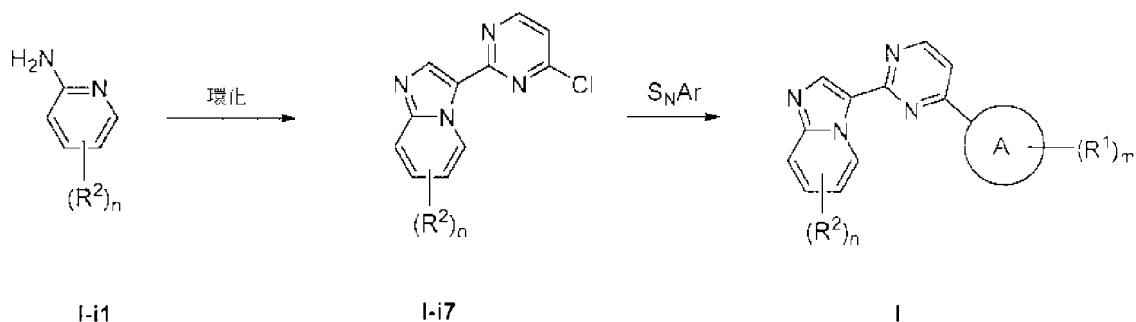
【0152】 在上文方案1中，環A、 R^1 、 R^2 、m及n中之各者係如上文及下文定義且在如本文描述之類別及子類中。

【0153】 方案2：用於製備式I化合物之一般方案，其中環B係自位置2連接至雙環核心之嘧啶， R^3 係氫， R^4 係氫，n係1，p係1，及q係1。



【0154】 在上文方案2中，環A、 R^1 、 R^2 及m中之各者係如上文及下文定義且在如本文描述之類別及子類中。

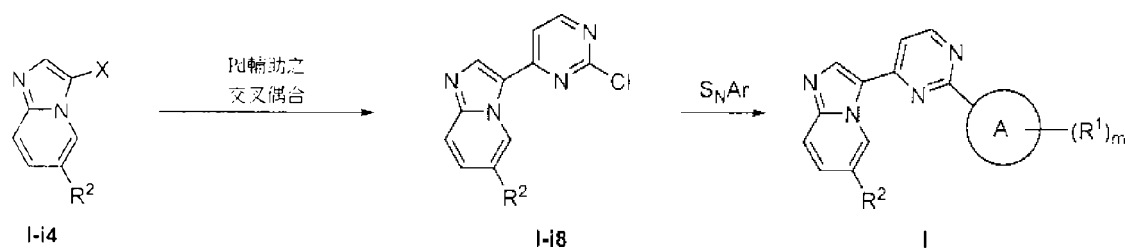
【0155】 方案3：用於製備式I化合物之一般方案，其中環B係自位置2連接至雙環核心之嘧啶， R^3 係氫， R^4 係氫，p係1，及q係1。



【0156】 在上文方案3中，環A、 R^1 、 R^2 、m及n中之各者係如上文及下文定義且在如本文描述之類別及子類中。

【0157】 方案4：用於製備式I化合物之一般方案，其中環B係自位

置4連接至雙環核心之嘓啶， R^3 係氫， R^4 係氫， n 係1， p 係1，及 q 係1。



【0158】 在上文方案4中，環A、 R^1 、 R^2 及 m 中之各者係如上文及下文定義且在如本文描述之類別及子類中。

【0159】 熟習此項技術者應知曉式I化合物可含有一或多個立體中心，且可呈外消旋或非對映異構體混合物形式呈現。熟習此項技術者亦應知曉此項技術中已知存在用於分離異構體以獲得彼等化合物之立體富集或立體純異構體之許多方法，包括(但不限於) HPLC、掌性HPLC、非對映異構體鹽之分步結晶、動力學酶解(例如，藉由真菌、細菌或動物衍生之脂酶或酯酶)，及使用對映體富集試劑形成共價非對映異構體衍生物。

【0160】 熟習此項技術者應知曉本發明之化合物中存在之各種官能基諸如脂族基團、醇、羧酸、酯、醯胺、醛、鹵素及腓可藉由此項技術中熟知的技術相互轉化，該等技術包括(但不限於)還原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分還原、鹵化、脫水、部分水合及水合。「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，Smith, M.B.及March, J.編，John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容係以引用之方式併入本文中。此等相互轉化可需前述技術中之一或多者，及用於合成本發明之化合物之某些方法係描述於下文範例中。

5. 用途、調配及投與

a. 醫藥上可接受之組合物

【0161】 根據另一實施例，本發明提供包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之衍生物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑之組合物。化合物於本發明之組合物中之量係使得在生物樣本中或在病患中，可有效可量測地抑制GCN2蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，化合物於本發明之組合物中之量係使得在生物樣本中或在病患中，可有效可量測地抑制GCN2蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物係經調配用於向需此組合物之病患投與。在一些實施例中，本發明之組合物係經調配用於向病患經口投與。

【0162】 如本文使用之術語「病患」意謂動物，較佳哺乳動物，且最佳人類。

【0163】 術語「醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指非毒性載劑、佐劑或媒劑，其不破壞與其調配之化合物之醫藥活性。可用於本發明之組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽酸膠、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0164】 「醫藥上可接受之衍生物」意謂本發明之化合物之任何非毒性鹽、酯、醚或其他衍生物之鹽，一經向受體投與，即可直接或間接提供本發明之化合物或其抑制性活性代謝物或殘餘物。

【0165】 如本文使用，術語「其抑制性活性代謝物或殘餘物」意謂

係亦GCN2蛋白激酶或GCN2蛋白激酶之突變體之抑制劑或其代謝物或殘餘物。

【0166】 本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型藥盒投與。如本文使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、囊內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組合物係經口、腹腔內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水懸浮液或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知的技術使用合適之分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。該無菌可注射製劑亦可為於非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可使用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌、固定油係習知用作溶劑或懸浮介質。

【0167】 出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成之甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)係適用於製備可注射物，諸如天然之醫藥上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其以其等聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或類似分散劑，其等通常用於調配醫藥上可接受之劑型，包括乳液及懸浮液。常用於製造醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型之其他常用表面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑或生物利用度增強劑)亦可用於調配之目的。

【0168】 本發明之醫藥上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水懸浮液或水溶液。在用

於經口投與之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)。就以膠囊形式之經口投與而言，有用之稀釋劑包括乳糖及經乾燥之玉米澱粉。當經口用途需水懸浮液時，活性成分係與乳化劑及懸浮劑組合。視需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0169】 或者，本發明之醫藥上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑之形式投與。該等組合物可藉由將該藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放藥物之合適之非刺激性賦形劑混合進行製備。此等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0170】 本發明之醫藥上可接受之組合物亦可局部投與，尤其在治療標靶包括藉由局部施用可容易接近之區域或器官，包括眼、皮膚或下腸道之疾病。合適之局部調配物係針對此等區域或器官中之各者容易地製備。

【0171】 針對下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以合適之灌腸劑完成。亦可使用局部經皮貼劑。

【0172】 就局部應用而言，本文提供之醫藥上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之合適之藥膏。用於局部投與本發明之化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，本文提供之醫藥上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組分之合適之乳液或乳霜。合適之載劑包括(但不限於)礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

【0173】 就眼用途而言，本文提供之醫藥上可接受之組合物可調配

成於等滲、pH調整之無菌生理鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳地，調配成於等滲、pH調整之無菌生理鹽水、含或不含防腐劑(諸如苯紮氯銨)中之溶液。或者，就眼用途而言，醫藥上可接受之組合物可調配成藥膏，諸如凡士林。

【0174】 本發明之醫藥上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入投與。此等組合物係根據醫藥調配物領域中熟知的技術製備且可製備成於生理鹽水中之溶液，採用苯甲醇或其他合適之防腐劑、吸收促進劑以增強生物利用度、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑。

【0175】 最佳地，本發明之醫藥上可接受之組合物係經調配用於經口投與。此等調配物可與食物一起或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥上可接受之組合物係不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥上可接受之組合物係與食物一起投與。

【0176】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物之本發明之化合物之量將取決於所治療之宿主、特定之投與模式而變化。較佳地，本文提供之組合物應經調配使得可向接受此等組合物之病患投與在0.01至100 mg/kg體重/天之間的抑制劑之劑量。

【0177】 亦應瞭解用於任何特定病患之特定劑量及治療方案將取決於各種因素，包括採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及治療中之特定疾病之嚴重性。本發明之化合物於組合物中之量亦將取決於該組合物中之特定化合物。

b. 化合物及醫藥上可接受之組合物之用途

【0178】 本文描述之化合物及組合物一般適用於抑制GCN2激酶活

性。

【0179】 本發明中用作GCN2或其突變體之抑制劑之化合物之活性可活體外、活體內或於細胞系中進行分析。活體外分析包括測定經活化之GCN2或其突變體之磷酸化活性及/或後續功能結果，或ATP酶活性之抑制之分析。替代之活體外分析定量抑制劑結合至GCN2之能力。抑制劑結合可藉由放射性標記抑制劑，然後結合、分離抑制劑/GCN2複合物並確定結合之放射性標記之量進行量測。或者，抑制劑結合可藉由運行競爭實驗測定，其中新穎抑制劑係用結合至已知放射性配體之GCN2培養。用於分析本發明中用作GCN2之抑制劑或其突變體之化合物之詳細條件係列舉於下文實例中。

【0180】 如本文使用，術語「治療」係指逆轉、緩解、延遲疾病或失調症或其一或多種症狀之發病或抑制疾病或失調症或其一或多種症狀之進展，如本文描述。在一些實施例中，治療可在已發展一或多種症狀之後投與。在其他實施例中，治療可在缺乏症狀之情況下投與。例如，治療可在症狀發病之前向易感個體投與(例如，鑒於症狀之歷史及/或鑒於遺傳或其他易感因素)。治療亦可在症狀已解決之後投與(例如)以防止或延遲其等復發。

【0181】 本文提供之化合物係GCN2中多者之一者之抑制劑且因此適用於治療一或多種與GCN2之活性相關聯之失調症。因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療GCN2介導之失調症之方法，其包括向有此需要之病患投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之組合物之步驟。

【0182】 如本文使用，如本文使用之術語「GCN2介導」之失調症、疾病及/或病症意謂其中已知GCN2或其突變體發揮作用之任何疾病或

其他有害病症。因此，本發明之另一實施例係關於治療或減輕其中已知GCN2或其突變體發揮作用之一或多種疾病之嚴重性。

【0183】 在一些實施例中，本發明提供用於治療一或多種失調症、疾病及/或病症之方法，其中該等失調症、疾病或病症係選自由以下組成之群：發炎病症、免疫病症、自體免疫病症、過敏病症、風濕病症、血栓形成病症、癌症、感染、神經退化性疾病、退化性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病及代謝病症。

【0184】 在一些實施例中，欲治療之癌症係實體瘤或血液及免疫系統之腫瘤。

【0185】 在一些實施例中，該癌症係實體瘤，其中該實體瘤起源自以下之腫瘤之群：上皮、膀胱、胃、腎、頭頸、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝、腦、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃、喉、骨(包括軟骨肉瘤及尤文肉瘤)、生殖細胞(包括胚胎組織腫瘤)及/或肺，選自單核細胞白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、神經纖維瘤、血管肉瘤、乳癌及/或惡性黑色素瘤。

【0186】 在一些實施例中，該自體免疫病症係類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、休格倫氏症候群(Sjögrens syndrome)或移植器官排斥。

【0187】 在一些實施例中，該代謝病症係糖尿病。

【0188】 在一些實施例中，該退化性疾病係骨關節炎。

【0189】 在一些實施例中，該發炎病症係哮喘、發炎腸病或巨細胞動脈炎。

【0190】 在一些實施例中，該心血管疾病係缺血性損傷。

【0191】 在一些實施例中，該神經退化性疾病係阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、唐氏症侯群(Down's syndrome)、荷蘭型澱粉樣變性遺傳性腦出血、腦澱粉樣血管病、庫賈氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉癡呆、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)或帕金森氏症(Parkinson's disease)。

【0192】 在一些實施例中，該感染係由利什曼原蟲屬 (leishmania)、分枝桿菌(mycobacteria)(包括麻風分枝桿菌(M. leprae)、結核分枝桿菌(M. tuberculosis)及/或鳥型結核桿菌(M. avium))、瘧原蟲、人類免疫缺陷病毒、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein Barr virus)、疱疹單純型病毒或C型肝炎病毒引起。

【0193】 此外，本發明提供根據本文之定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物或溶劑合物於製備用以治療發炎病症、免疫病症、自體免疫病症、過敏病症、風濕病症、血栓形成病症、癌症、感染、神經退化性疾病、退化性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病或代謝病症之藥劑之用途。

c. 組合療法

【0194】 取決於欲治療之特定病症或疾病，通常投與以治療該病症之額外治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文使用，通常投與以治療特定疾病或病症之額外治療劑被稱為「適用於治療中之疾病或病症」。

【0195】 在一些實施例中，本發明提供治療本文揭示之疾病或病症之方法，其包括向有此需要之病患投與有效量之本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽並同時或依序共投與有效量之一或多種額外治療劑(諸如

彼等本文描述者)。在一些實施例中，該方法包括共投與一種額外治療劑。在一些實施例中，該方法包括共投與兩種額外治療劑。在一些實施例中，本文揭示之化合物及額外治療劑或藥劑之組合協同發揮作用。

【0196】 本發明之化合物亦可與已知的治療過程組合使用，例如，投與激素或放射。在某些實施例中，本文提供之化合物係用作放射致敏劑，尤其用於治療對放射治療顯示較差敏感性之腫瘤。

【0197】 本發明之化合物可單獨投與或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能之組合治療採取固定組合之形式或交錯投與本發明之化合物及一或多種其他治療化合物或彼此獨立給藥，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。除外或另外，本發明之化合物可尤其與化學治療、放射治療、免疫治療、光療、手術干預或此等之組合相組合用於腫瘤治療。如上文描述，在其他治療對策之情形下，長期治療與輔助治療係同樣可能的。其他可能之治療係在腫瘤消退或甚至化學預防治療後維持病患狀態之治療，例如在處於風險之病患中。

【0198】 在某些實施例中，本文提供之組合或其組合物係與其他治療劑組合投與。

【0199】 亦可與本發明之組合相組合之藥劑之實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏症之治療，諸如Aricept[®]及Excelon[®]；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏症之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)及金剛烷胺(amantadine)；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如，Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]，及

米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇(albuterol)及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、維思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；抗發炎藥劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢菌素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏症藥劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及他汀；用於治療肝疾病之藥劑，諸如皮質類固醇、鎔膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒藥劑；用於治療血液失調症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病藥劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(即，代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如，酮康唑(ketokenazole)及利托那韋，及用於治療免疫缺陷疾病之藥劑，諸如丙種球蛋白。

【0200】 在某些實施例中，本發明之組合治療或其醫藥上可接受之組合物係與單株抗體或siRNA治療劑組合投與。

【0201】 彼等額外藥劑可與本文提供之組合治療分開投與，作為多劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物混合於單一組合物中。若作為多劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一段時間內，通常彼此間隔五小時內呈遞。

【0202】 如本文使用，術語「組合」、「經組合」及相關術語係指

根據本發明之治療劑之同時或依序投與。例如，本發明之組合可與另一治療劑同時或依序以單獨單位劑型或與單一單位劑型一起投與。

【0203】 存在於本發明之組合物中之一或多種其他治療劑之量可不超過在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常投與之量。較佳地，一或多種額外治療劑於本文揭示之組合物中之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量之約50%至100%之範圍內。在一些實施例中，一或多種其他治療劑係以該藥劑通常投與之量之約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%之劑量進行投與。如本文使用，片語「通常投與」意謂為用於根據FDA標籤插頁給藥所提供之經FDA批准之治療劑之量。

【0204】 在一項實施例中，本發明提供包含式I化合物及一或多種額外治療劑之組合物。該治療劑可與式I化合物一起投與，或可在投與式I化合物之前或之後投與。合適之治療劑係更詳細描述於下文中。在某些實施例中，式I化合物可在治療劑前長達5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，式I化合物可在治療劑後長達5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

【0205】 在另一實施例中，本發明提供藉由向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種額外治療劑治療發炎疾病、失調症或病症之方法。此等額外治療劑可為小分子或重組生物劑，且包括(例如)對乙醯胺基酚、

非甾類抗發炎藥(NSAID)諸如(阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac) (Lodine®)及塞來昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine) (Colcrys®)、皮質類固醇(corticosteroid)諸如(強的松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、氫化可的松(hydrocortisone)及類似物、丙磺舒(probenecid)、別嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat) (Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) (Azulfidine®)、抗瘧疾劑諸如(羥基氯喹(hydroxychloroquine) (Plaquenil®)及氯喹(chloroquine) (Aralen®)、胺甲喋呤(methotrexate) (Rheumatrex®)、金鹽(gold salt)諸如(金硫葡萄糖(gold thioglucose) (Solganal®)、金硫蘋果酸鹽(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin) (Ridaura®)、D-青黴胺(D-penicillamine) (Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(azathioprine) (Imuran®)、環磷醯胺(cyclophosphamide) (Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(chlorambucil) (Leukeran®)、環孢菌素(cyclosporine) (Sandimmune®)、來氟米特(leflunomide) (Arava®)及「抗TNF」藥劑諸如(依那西普(etanercept) (Enbrel®)、英夫利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)、聚乙二醇賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)、「抗IL-1」藥劑諸如(阿那白滯素(anakinra) (Kineret®)及利納西普(rilonacept) (Arcalyst®)、卡納單抗(canakinumab) (Ilaris®)、抗Jak抑制劑諸如托法替尼(tofacitinib)、抗體諸如(利妥昔單抗(利妥昔單抗(rituximab)) (Rituxan®)、「抗T細胞」藥劑諸如(阿巴西普(abatacept) (Orencia®)、「抗IL-6」藥劑諸如(托珠單抗(tocilizumab) (Actemra®)、雙氯芬酸

(diclofenac)、可的松(cortisone)、透明質酸(hyaluronic acid) (Synvisc®或Hyalgan®)、單株抗體諸如坦納唑單抗(tanezumab)、抗凝劑諸如(肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及殺鼠靈(warfarin) (Coumadin®)、止瀉劑諸如(地芬諾酯(diphenoxylate) (Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide) (Imodium®)、膽酸結合劑諸如鎔膽胺(鎔膽胺(cholestyramine))、阿洛司瓊(alosetron) (Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone) (Amitiza®)、緩瀉藥諸如氧化鎂乳劑(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®、抗膽鹼能藥物或解痙藥諸如雙環維林(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®、β-2促效劑諸如沙丁胺醇(沙丁胺醇(albuterol)) (Ventolin® HFA、(Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levsalbuterol) (Xopenex®)、奧西那林(metaproterenol) (Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate) (Maxair®)、硫酸叔丁喘寧(terbutaline sulfate) (Brethaire®)、沙美特羅昔萘酸酯(salmeterol xinafoate) (Serevent®)及福莫特羅(formoterol) (Foradil®)、抗膽鹼能藥諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide) (Atrovent®)及噻托溴銨(tiotropium) (Spiriva®)、吸入皮質類固醇諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate) (Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(去炎鬆(triamcinolone) acetonide) (Azmacort®)、莫米松(mometasone) (Asthmanex®)、布地奈德(budesonide) (Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide) (Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(cromolyn sodium) (Intal®)、甲基黃嘌呤諸如茶鹼(theophylline) (Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及氨茶鹼(aminophylline)、IgE抗體諸如奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)、核

核苷逆轉錄酶抑制劑諸如齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定 (Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(didanosine) (Videx®)、恩曲他濱(emtricitabine) (Emtriva®)、拉米夫定(lamivudine) (Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine) (Hivid®)、非核苷逆轉錄酶抑制劑諸如地拉夫定(delavirdine) (Rescriptor®)、依法韋崙(efavirenz) (Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine) (Viramune®)及依曲韋林(etravirine) (Intelence®)、核苷酸逆轉錄酶抑制劑諸如替諾福韋(tenofovir) (Viread®)、蛋白酶抑制劑諸如安普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir) (Prezista®)、福沙那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茆地那韋(indinavir) (Crixivan®)、洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®)、進入抑制劑諸如恩夫韋地(enfuvirtide) (Fuzeon®)及馬拉韋羅(maraviroc) (Selzentry®)、整合酶抑制劑諸如雷特格韋(raltegravir) (Isentress®)、多柔比星(doxorubicin) (Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(長春新鹼(vincristine)) (Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及與來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)組合之地塞米松(dexamethasone) (Decadron®), 或其任何組合。

【0206】 在另一實施例中，本發明提供治療痛風之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：非甾

類抗發炎藥(NSAID)諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布、秋水仙鹼(Colcrys®)、皮質類固醇諸如強的松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松及類似物、丙磺舒、別嘌呤醇及非布索坦(Uloric®)。

【0207】 在另一實施例中，本發明提供治療類風濕性關節炎之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：非甾類抗發炎藥(NSAID)諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布、皮質類固醇諸如強的松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松及類似物、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、抗瘧疾劑諸如羥基氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)、胺甲喋呤(Rheumatrex®)、金鹽諸如金硫葡萄糖(Solganal®)、金硫蘋果酸(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)(Leukeran®)、環孢菌素(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑諸如依那西普(Enbrel®)、英夫利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)、「抗IL-1」藥劑諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)、抗體諸如利妥昔單抗(Rituxan®)、「抗T細胞」藥劑諸如阿巴西普(Orencia®)及「抗IL-6」藥劑諸如托珠單抗(Actemra®)。

【0208】 在一些實施例中，本發明提供治療骨關節炎之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：對乙醯胺基酚、非甾類抗發炎藥(NSAID)諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布、雙氯芬酸、可的松、透明質酸

(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體諸如他尼珠單抗。

【0209】 在一些實施例中，本發明提供治療狼瘡之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：對乙醯胺基酚、非甾類抗發炎藥(NSAID)諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布、皮質類固醇諸如強的松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松及類似物、抗瘡疾劑諸如羥基氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)、環磷醯胺(Cytosan®)、胺甲蝶呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)及抗凝劑諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及殺鼠靈(Coumadin®)。

【0210】 在一些實施例中，本發明提供治療發炎腸病之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：美沙拉明(mesalamine) (Asacol®)、柳氮磺胺吡啶 (Azulfidine®)、止瀉劑諸如地芬諾酯(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)、膽酸結合劑諸如鈔膽胺、阿洛司瓊(Lotronex®)、魯比前列酮(Amitiza®)、緩瀉藥諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®及抗膽鹼能藥物或解痙藥諸如雙環維林(Bentyl®)、抗TNF治療劑、類固醇及抗生素諸如甲硝噻唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)。

【0211】 在一些實施例中，本發明提供治療哮喘之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：Singulair®、 β -2 促效劑諸如沙丁胺醇 (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、奧西那林(Alupent®)、乙酸吡布特羅 (Maxair®)、硫酸叔丁喘寧(Brethaire®)、沙美特羅昔萘酸酯(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)、抗膽鹼能藥諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托溴

銨(Spiriva®)、吸入皮質類固醇諸如強的松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®)、Qvar®及Vanceril®、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®、色甘酸鈉(Intal®)、甲基黃嘌呤諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)及氨茶鹼及IgE抗體諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

【0212】 在一些實施例中，本發明提供治療COPD之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑： β -2促效劑諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、奧西那林(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸叔丁喘寧(Brethaire®)、沙美特羅昔萘酸酯(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)、抗膽鹼能藥諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托溴銨(Spiriva®)、甲基黃嘌呤諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)及氨茶鹼、吸入皮質類固醇諸如強的松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®)、Qvar®及Vanceril®、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

【0213】 在一些實施例中，本發明提供治療HIV之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：核苷逆轉錄酶抑制劑諸如齊多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韋(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epizicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、恩曲他濱(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®)、非核苷

逆轉錄酶抑制劑諸如地拉夫定(Rescriptor®)、依法韋崙(Sustiva®)、奈瓦拉平(nevairapine) (Viramune®)及依曲韋林(Intelence®)、核苷酸逆轉錄酶抑制劑諸如替諾福韋(Viread®)、蛋白酶抑制劑諸如安普那韋(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、地瑞那韋(Prezista®)、福沙那韋(Lexiva®)、茆地那韋(Crixivan®)、洛匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(Fortovase® 或 Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®)、進入抑制劑諸如恩夫韋地(Fuzeon®)及馬拉韋羅(Selzentry®)、整合酶抑制劑諸如雷特格韋(Isentress®)，及其組合。

【0214】 在另一實施例中，本發明提供治療惡性血液腫瘤之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟傳訊抑制劑(hedgehog signaling inhibitor)、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑，及其組合。

【0215】 在另一實施例中，本發明提供治療實體瘤之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟傳訊抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑，及其組合。

【0216】 在另一實施例中，本發明提供治療惡性血液腫瘤之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及刺蝟(Hh)傳訊路徑抑制劑。在

一些實施例中，該惡性血液腫瘤為DLBCL (Ramirez等人，「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012)，7月17日在線公開，且該案係以全文引用之方式併入本文中)。

【0217】 在另一實施例中，本發明提供治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟傳訊抑制劑，及其組合。

【0218】 在另一實施例中，本發明提供治療多發性骨髓瘤之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟傳訊抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑與來那度胺(Revlimid®)之組合。

【0219】 在另一實施例中，本發明提供治療華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：氯芥苯丁酸(Leukeran®)、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®)、氟達拉濱(fludarabine)(Fludara®)、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、刺蝟傳訊抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0220】 在一些實施例中，本發明提供治療阿茲海默氏症之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療

劑：多奈哌齊 (donepezil) (Aricept[®])、卡巴拉汀 (rivastigmine) (Exelon[®])、加蘭他敏 (galantamine) (Razadyne[®])、他克林 (tacrine) (Cognex[®])及美金剛(memantine) (Namenda[®])。

【0221】 在另一實施例中，本發明提供治療器官移植排斥或移植物抗宿主病之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：類固醇、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、刺蝟傳訊抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0222】 在另一實施例中，本發明提供治療或減輕疾病嚴重性之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎腸病、關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癍(ITP)、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、青少年關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化症、全身性硬化症、萊姆神經疏鬆症(Lyme neuroborreliosis)、格林-巴厘症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、愛迪生病(Addison's disease)、斜視眼陣攣-肌陣攣症候群、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫性胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癍、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、瑞特症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顛動脈炎、溫型自體免疫性溶血性貧血、華格

納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、禿頭症、白塞病(Behcet's disease)、慢性疲勞、自主神經障礙、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、尋常性天皰瘡、大皰性類天皰瘡、神經性肌強直、硬皮病、外陰痛、過度增生性疾病、移植器官或組織之排斥、獲得性免疫缺陷症候群(AIDS, 亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、輸血、重度過敏、過敏症(例如, 對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂花萼過敏)、I型過敏症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎, 及特應性皮炎、哮喘、闌尾炎、特應性皮炎、哮喘、過敏、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、黏液囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-許蘭紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、陰道炎、血管炎或外陰炎、B細胞增生性疾病, 例如, 瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、B細胞幼淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/華氏巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞

淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱膈(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、勃兒基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣的肉芽腫病、乳癌、前列腺癌或肥大細胞之癌症(例如，肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結直腸癌、胰癌，骨及關節之疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清陰性脊柱關節病(包括強直性脊柱炎、銀屑病性關節炎及瑞特氏病(Reiter's disease))、白塞病、休格倫氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆症、骨癌、骨轉移、血栓栓塞性疾病(例如，心肌梗死、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈旁路術後再閉塞、主動脈旁路術後再狹窄、中風、短暫性缺血、周圍動脈閉塞性疾病、肺栓塞、深靜脈血栓形成)、發炎盆腔疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、局部肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮炎、牙齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、丙種球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、過敏性腸症候群、潰瘍性結腸炎、休格倫氏症候群、組織移植排斥、移植器官之超急性排斥、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、自體免疫性多腺病(亦稱為自體免疫性多腺體症候群)、自體免疫性脫髮、惡性貧血、腎小球腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫性溶血及血小板減少狀態、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、愛迪生病、帕金森氏症、阿茲海默氏症、糖尿病、感染性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、青少年關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、華氏巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、特應性皮炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫性低腦垂腺功能症、格林-巴

厘症候群、白塞病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及缺血/再灌注損傷)，及格雷夫斯病。

【0223】 在另一實施例中，本發明提供治療或減輕疾病嚴重性之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性疾病、血管生成障礙、病毒性疾病、自體免疫性疾病、發炎性疾病、激素相關疾病、與器官移植相關聯之病症、免疫缺陷病、破壞性骨骼疾病、增生性疾病、傳染病、與細胞死亡相關聯之病症、凝血酶誘導之血小板聚集、慢性粒細胞白血病(CML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、肝疾病、涉及T細胞活化之病理性免疫病症、心血管疾病及CNS失調症。

【0224】 在另一實施例中，本發明提供治療或減輕疾病嚴重性之方法，其包括向有此需要之病患投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自以下之良性或惡性腫瘤、癌或實體瘤：腦、腎(例如，腎細胞癌(RCC))、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨或甲狀腺、肉瘤、神經膠質母細胞瘤、成神經細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸道癌，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮性腫瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括，例如，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳癌、濾泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤或白血病、包括考登症候群(Cowden syndrome)、勒米特-杜多斯疾病(Lhermitte-Dudos disease)及班納揚-佐納症候群(Bannayan-Zonana

syndrome)之疾病，或其中PI3K/PKB路徑係經異常活化之疾病、任何類型或成因之哮喘，包括內在(非過敏性)哮喘及外在(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘導之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘導之哮喘、急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病、氣道或肺疾病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與其相關聯之呼吸困難、氣腫及其他藥物治療(特定言之，其他吸入藥物治療)後氣道高反應性惡化、任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生、卡他性、格魯布(croupus)、慢性或癆病樣支氣管炎、任何類型或成因之塵肺病(發炎性，通常職業性肺疾病，通常伴有氣道阻塞，無論慢性或急性，且藉由反復吸入粉塵引起)，包括(例如)鋁腳病、炭末沉著症、石綿沉著症、石硝沈著病、睫毛脫落、鐵質沈積症、矽肺病、草末沉著病及棉屑沉著病、洛夫勒症候群(Loffler's syndrome)、嗜酸性粒細胞增多症、肺炎、寄生蟲(特定言之，後生動物)感染(包括熱帶嗜酸性粒細胞增多症)、支氣管肺曲黴菌病、結節性多動脈炎(包括丘格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome))、由藥物反應引起之影響呼吸道之嗜酸性肉芽腫及與嗜酸性粒細胞相關聯之失調症、牛皮癬、接觸性皮炎、特應性皮炎、斑禿、多形性紅斑、皰疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天皰瘡、紅斑狼瘡、天皰瘡、大皰性表皮鬆解症、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎，及春季結膜炎，影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎，及其中涉及自體免疫反應或具有自體免疫組分或病因學之發炎疾病，包括自體免疫性血液病(例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅細胞貧血和特發性血小板減少症)、全身性紅斑紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多發性軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病

(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂文-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎、自體免疫發炎腸病(例如，潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、內分泌性眼病、格雷夫斯病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、眼色素層炎(前部及後部)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、銀屑病性關節炎及腎小球腎炎(有無腎病症候群，例如，包括特發性腎病症候群或微小病變腎病、再狹窄、心臟肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化、杭丁頓氏舞蹈症，及腦缺血，及由創傷性損傷、麩胺酸鹽神經毒性及缺氧引起之神經退化性疾病。

【0225】 根據本發明之方法之化合物及組合物可使用有效治療或減輕癌症、自體免疫性失調症、增生性疾病、發炎性疾病、神經退化性或神經性失調症、精神分裂症、骨相關失調症、肝疾病或心臟失調症之嚴重性之任何量及任何投與途徑進行投與。所需之精確量將因個體不同而變化，取決於個體之物種、年齡及一般情況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投與模式及類似狀況。為便於投與及劑量之均勻性，本發明之化合物係較佳調配成劑量單位形式。如本文使用之表達「劑量單位形式」係指適用於欲治療之病患之藥劑之物理上離散單位。然而，應瞭解本發明之化合物及組合物之總每日用量將由主治醫師於健全之醫學判斷之範圍內決定。任何特定病患或生物體之特定有效劑量將取決於各種因素，包括治療中之失調症及該失調症之嚴重性；採用之特定化合物之活性；採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；採用之特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄率；治療之持續時間；與採用之特定化合物組合使用或與

採用之特定化合物一致之藥物，及醫學領域中熟知的類似因素。如本文使用，術語「病患」意謂動物，較佳哺乳動物，且最佳人類。

【0226】 取決於治療中之感染之嚴重性，本發明之醫藥上可接受之組合物可向人類及其他動物經口、直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹腔內、局部(諸如藉由粉末、藥膏或滴劑)、經頰(經口或鼻腔噴霧)或類似物投與。在某些實施例中，本發明之化合物可以每天約0.01 mg/kg至約50 mg/kg及較佳自約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重之劑量，一天一或多次經口或非經腸投與，以獲得所需之治療效應。

【0227】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型可含有此領域中常用之惰性稀釋劑諸如例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0228】 可注射製劑(例如，無菌可注射水懸浮液或含油懸浮液)可根據已知技術使用合適之分散劑或潤濕劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為於非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如，諸如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌、固定油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成之甘油單酯或甘油二酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)係用於製備可注

射物中。

【0229】 可注射調配物可(例如)藉由通過細菌截留過濾器過濾，或藉由以可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物之形式併入殺菌劑進行殺菌。

【0230】 為延長本發明之化合物之效應，通常需減緩該化合物自皮下或肌內注射之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶型材料之液體懸浮液完成。然後，化合物之吸收速率取決於其分解速率，其分解速率進一步可取決於結晶大小及晶形。或者，非經腸投與之化合物形式之延遲吸收係藉由將該化合物溶解或懸浮於油媒劑中完成。可注射儲積形式係藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質製造。取決於化合物相對於聚合物之比率及採用之特定聚合物之性質，可控制該化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲積可注射調配物亦係藉由將該混合物截留於可與身體組織相容之脂質體或微乳液中進行製備。

【0231】 用於直腸或陰道投與之組合物係較佳栓劑，該等栓劑可藉由混合本發明之化合物及合適之非刺激性賦形劑或載劑諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟進行製備，該等載劑在周圍溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物。

【0232】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、藥丸、粉末及顆粒。在此等固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：a) 填料或增量劑諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b) 黏合劑諸如例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯樹膠；

c)保濕劑諸如甘油；d)崩解劑諸如(瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液緩凝劑諸如石蠟；f)吸收增強劑諸如四級銨化合物；g)潤濕劑諸如例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸收劑諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及藥丸之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0233】 相似類型之固體組合物亦可作為填料用於軟質及硬質填充之明膠膠囊中，使用諸如乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇及類似物之賦形劑。錠劑、糖衣丸、膠囊、藥丸及顆粒之固體劑型可用包衣及外殼諸如醫藥調配領域中熟知的腸溶衣及其他包衣製備。固體劑型可視需要含有遮光劑且亦可為如下組合物之固體劑型：其等僅釋放活性成分或優先地在腸道之某一部分中視需要以延遲方式釋放活性成分。可使用之嵌入組合物之實例包括聚合物質及蠟。相似類型之固體組合物亦可作為填料用於軟質及硬質填充之明膠膠囊中，使用諸如乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇及類似物之賦形劑。

【0234】 活性化合物亦可與如上文所示之一或多種賦形劑一起呈微膠囊形式。錠劑、糖衣丸、膠囊、藥丸及顆粒之固體劑型可用包衣及外殼諸如腸溶衣、控釋包衣及醫藥調配領域中熟知的其他包衣製備。在此等固體劑型中，活性化合物可與至少一種毒性稀釋劑諸如蔗糖、乳糖或澱粉混合。作為正常實務，此等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之額外物質，例如，製錠潤滑劑及其他製錠助劑諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及藥丸之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。該等劑型可視需要含有遮光劑且亦可為如下組合物之固體劑型：其等僅釋放活性成分或優先地在腸道之

某一部分中視需要以延遲方式釋放活性成分。可使用之嵌入組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0235】 用於本發明之化合物之局部或經皮投與之劑型包括藥膏、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼劑。活性組分係在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及任何需要之防腐劑或(視需要)緩衝液混合。眼用調配物、滴耳劑及眼藥水亦視為在本發明之範圍內。另外，本發明預期經皮貼劑之用途，該等貼劑具有提供化合物至身體之受控遞送之額外優點。此等劑型可藉由將該化合物溶解或分散於適當之介質中製造。吸收增強劑亦可用以增加化合物跨皮膚之流量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中進行控制。

【0236】 根據一項實施例，本發明係關於抑制生物樣本中之蛋白激酶活性之方法，其包括使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

【0237】 根據另一實施例，本發明係關於抑制生物樣本中之GCN2或其突變體活性之方法，其包括使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

【0238】 如本文使用，術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；獲得自哺乳動物之生檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

【0239】 抑制生物樣本中之蛋白激酶或GCN2蛋白激酶或其突變體之活性係適用於熟習此項技術者已知的各種目的。此等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官-移植、生物樣品儲存及生物分析。

【0240】 本發明之另一實施例係關於抑制病患中之蛋白激酶活性之

方法，其包括向該病患投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物之步驟。

【0241】 根據另一實施例，本發明係關於抑制病患中之GCN2或其突變體活性之方法，其包括向該病患投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物之步驟。在其他實施例中，本發明提供用於治療有此需要之病患之由GCN2或其突變體介導之失調症之方法，其包括向該病患投與根據本發明之化合物或其醫藥上可接受之組合物之步驟。此等失調症係詳細描述於本文中。

【0242】 取決於待治療之特定病症或疾病，通常投與以治療該病症之額外治療劑亦可存在於本發明之組合物中。如本文使用，通常投與以治療特定疾病或病症之額外治療劑被稱為「適用於治療中之疾病或病症」。

【0243】 本發明之化合物亦可用以與其他抗增生化合物組合之優點。此等抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素劑；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白去乙酰酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環氧合酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗腫瘤抗代謝藥；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；戈那瑞林促效劑；抗雄激素劑；甲硫胺酸胺肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應修飾劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌異型體之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用以治療血液系統惡性腫瘤之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑諸如17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去

甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、來自Conforma Therapeutic之CNF1010；替莫唑胺(Temodal[®])；驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒/氯丙嗪；MEK抑制劑諸如(來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸)。如本文使用之術語「芳香酶抑制劑」係關於抑制雌激素產生之化合物，例如，受質雄固烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)，且特定言之，非類固醇，尤其氨魯米特(aminoglutethimide)、洛太米特(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法偈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦係以商品名Aromasin[™]銷售。福美司坦係以商品名Lentaron[™]銷售。法偈唑係以商品名Afema[™]銷售。阿那曲唑係以商品名Arimidex[™]銷售。來曲唑係以商品名Femara[™]或Femar[™]銷售。氨魯米特係以商品名Orimeten[™]銷售。包含化學治療劑(其為芳香酶抑制劑)之本發明之組合係特別適用於治療激素受體陽性腫瘤諸如乳腫瘤。

【0244】 如本文使用之術語「抗雌激素劑」係關於在雌激素受體層面拮抗雌激素之效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及雷洛昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬係以商品名Nolvadex[™]銷售。雷洛昔芬鹽酸鹽係以商品名Evista[™]銷售。氟維司群可以商品名Faslodex[™]投與。包含化學治療劑

(其為抗雌激素劑)之本發明之組合係特別適用於治療雌激素受體陽性腫瘤諸如乳腫瘤。

【0245】如本文使用之術語「抗雄激素劑」係關於可抑制雄性激素之生物效應之任何物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文使用之術語「戈那瑞林促效劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)。戈舍瑞林可以商品名Zoladex™投與。

【0246】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係雄激素受體抑制劑。用於本發明中之經批准之雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide)(Xtandi®, Astellas/Medivation)；雄激素合成之經批准之抑制劑包括阿比特龍(abiraterone)(Zytiga®, Centocor/Ortho)；促性腺激素釋放激素(GnRH)受體之經批准之拮抗劑(地加瑞克(degaralix), Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals)。

【0247】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係選擇性雌激素受體調節物(SERM)，其干擾雌激素之合成或活性。適用於本發明中之經批准之SERM包括雷洛昔芬(Evista®, Eli Lilly)。

【0248】如本文使用之術語「拓撲異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓撲替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼共軛物PNU-166148。伊立替康可(例如)以其銷售形式(例如)以商品名Camptosar™投與。拓撲替康係以商品名Hycamptin™銷售。

【0249】如本文使用之術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素(anthracycline)，諸如多柔比星(包括脂質體調配物，諸如

Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蔥醌類(米托蔥醌及洛索蔥醌(losoxantrone))，及鬼臼毒素類(依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide))。依託泊苷係以商品名Etopophos™銷售。替尼泊苷係以商品名VM 26-Bristol銷售。多柔比星係以商品名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星係以商品名Farmorubicin™銷售。伊達比星係以商品名Zavedos™銷售。米托蔥醌係以商品名Novantron銷售。

【0250】術語「微管活性劑」係關於微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管蛋白聚合抑制劑，其等包括(但不限於)紫杉烷(taxane)，諸如紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；長春花生物鹼(vinca alkaloid)，諸如長春花鹼(vinblastine)或硫酸長春花鹼、長春新鹼(vincristine)或硫酸長春新鹼，及長春瑞濱(vinorelbine)；圓皮海綿內酯(discodermolide)；秋水仙素(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。紫杉醇係以商品名Taxol™銷售。多西他賽係以商品名Taxotere™銷售。硫酸長春花鹼係以商品名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商品名Farmistin™銷售。

【0251】如本文使用之術語「烷化劑」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺、美法崙或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺係以商品名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商品名Holoxan™銷售。

【0252】術語「組蛋白去乙醯酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係關於抑制組蛋白去乙醯酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯苯胺羧酸(SAHA)。

【0253】術語「抗腫瘤抗代謝藥」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-

FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物諸如5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine)、胺甲喋呤及依達曲沙(edatrexate)，及葉酸拮抗劑諸如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他濱係以商品名Xeloda™銷售。吉西他濱係以商品名Gemzar™銷售。

【0254】 如本文使用之術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑、順式-鉑、順鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可(例如)以其銷售之形式，(例如)以商品名Carboplat™投與。奧沙利鉑可(例如)以銷售之形式，(例如)以商品名Eloxatin™投與。

【0255】 如本文使用之術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR之活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘓啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制成纖維細胞生長因子受體(FGFR)之活性之化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I (IGF-IR)之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性之化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性之化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域之抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族或肝配蛋白B4抑制劑之活性之化合物；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺

酸激酶之活性之化合物，C-kit受體酪胺酸激酶為PDGFR家族之一部分，諸如靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族之成員、其等基因融合產物(例如，BCR-Abl激酶)及突變體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其等基因融合產物之活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘓啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib) (AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib) (BMS-354825)；j) 靶向、降低或抑制蛋白激酶C (PKC)及絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族之成員，及/或週期蛋白依賴性激酶家族(CDK)之成員之活性之化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哌妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚抑素1 (Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福星(ilmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Ispis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTI；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k) 靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑

AG 556、AG957及阿當福斯汀(adaphostin) (4-{{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿當福斯汀)；l) 靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶表皮生長因子家族(呈同二聚體或異二聚體形式之EGFR₁、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其等突變體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性之化合物係尤其抑制EGF受體酪胺酸激酶家族之成員諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4或結合至EGF或EGF相關配體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180之化合物、蛋白質或抗體；曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab) (愛必妥 (Erbix)™)、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m) 靶向、降低或抑制c-Met受體之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met之活性之化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性之化合物，或靶向c-Met之細胞外域或結合至HGF之抗體，n) 靶向、降低或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或泛JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、SB-1578、巴里替尼(baricitinib)、帕利替尼(pacritinib)、莫莫替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼及盧梭利替尼(ruxolitinib)；o) 靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕利布(buparlisib)、苦苣苔素(pictralisib)、PF-4691502、BYL-719、達克利西布(dactolisib)、XL-147、XL-765及依達拉西布(idelalisib)；及q) 靶向、降低或抑制刺蝟蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之傳訊效應之化合物，包

括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、埃裡斯莫吉布(erismodegib)及IPI-926(薩里德吉布(saridegib))。

【0256】如本文使用之術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)對磷脂酸肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶(包括(但不限於)PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101及p87)具有抑制活性之化合物。用於本發明中之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕利布、苦苣苔素、PF-4691502、BYL-719、達克利西布、XL-147、XL-765及依達拉西布。

【0257】如本文使用之術語「BTK抑制劑」包括(但不限於)對布魯頓酪胺酸激酶(BTK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)AVL-292及依魯替尼(ibrutinib)。

【0258】如本文使用之術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607及福斯馬替尼(fostamatinib)。

【0259】BTK抑制化合物之其他實例及可藉此等化合物與本發明之化合物之組合治療之病症可參見WO2008039218及WO2011090760中，其等之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0260】SYK抑制化合物之其他實例及可藉此等化合物與本發明之化合物之組合治療之病症可參見WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，其等之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0261】 PI3K抑制化合物之其他實例及可藉此等化合物與本發明之化合物之組合治療之病症可參見WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，其等之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0262】 JAK抑制化合物之其他實例及可藉此等化合物與本發明之化合物之組合治療之病症可參見WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，其等之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0263】 其他抗血管生成化合物包括針對其等活性具有另一機制(例如，與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙利度胺(thalidomide) (Thalomid™)及TNP-470。

【0264】 適用於與本發明之化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、雙硫侖(disulfiram)、沒食子兒茶素-3-沒食子酸鹽(EGCG)、鹽孢醯胺A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0265】 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物係(例如)磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25之抑制劑，諸如岡田酸或其衍生物。

【0266】 誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、 α - γ -或 δ -生育酚或 α - γ -或 δ -生育三烯酚。

【0267】 如本文使用之術語環氧合酶抑制劑包括(但不限於) Cox-2抑制劑、經5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物，諸如塞來昔布(Celebrex™)、羅非考昔(Vioxx™)、依託考昔、伐地考昔或5-烷基-2-芳

基胺基苯基乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、羅美昔布。

【0268】如本文使用之術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etidronic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸係以商品名Didronel™銷售。氯膦酸係以商品名Bonfos™銷售。替魯膦酸係以商品名Skelid™銷售。帕米膦酸係在商品名Aredia™下銷售。阿侖膦酸係以商品名Fosamax™銷售。伊班膦酸係以商品名Bondranat™銷售。利塞膦酸係以商品名Actonel™銷售。唑來膦酸係以商品名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係關於抑制雷帕黴素(mTOR)之哺乳動物標靶且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus) (Certican™)、CCI-779及ABT578。

【0269】如本文使用之術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文使用之術語「生物反應修飾劑」係指淋巴激素或干擾素。

【0270】如本文使用之術語「Ras致癌異型體之抑制劑」諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras係指靶向、降低或抑制Ra之致癌活性之化合物；例如，「法尼基轉移酶抑制劑」諸如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra™)。如本文使用之術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物係尤其抑制端粒酶受體之化合物，諸如端粒抑素(telomestatin)。

【0271】如本文使用之術語「甲硫胺酸胺肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶之活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶之活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0272】如本文使用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)及MLN 341。

【0273】如本文使用之術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原擬肽及非擬肽抑制劑、四環素衍生物，例如，羥肟酸鹽擬肽抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可利用之類似物馬馬司他(marimastat) (BB-2516)、普馬司他(prinomastat) (AG3340)、美托司他(metastat) (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0274】如本文使用之術語「用於治療血液系統惡性腫瘤中之化合物」包括(但不限於) FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其等為靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖基呋喃胞嘧啶) (ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，其等為靶向、降低或抑制間變性淋巴瘤激酶之化合物。

【0275】靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物係尤其抑制Flt-3R受體激酶家族之成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米喏妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0276】如本文使用之術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路

徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物係尤其抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)、格爾德黴素衍生物；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素及HDAC抑制劑。

【0277】如本文使用之術語「抗增生抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553 (抗CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整之單株抗體、多株抗體、形成自至少2個完整抗體之多特異性抗體、及抗體片段，只要其等顯示所需生物活性即可。

【0278】對於治療急性髓性白血病(AML)，本發明之化合物可與標準白血病治療組合使用，尤其與適用於治療AML之治療組合。特定言之，本發明之化合物可與(例如)法尼基轉移酶抑制劑及/或適用於治療AML之其他藥物一起投與，諸如道諾黴素、亞德里亞黴素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、卡鉑及PKC412。

【0279】其他抗白血病化合物包括(例如) Ara-C (嘧啶類似物)，其係脫氧胞苷之2'- α -羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。本文亦包括次黃嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑之活性之化合物諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺羥肟酸(SAHA)抑制被稱為組蛋白去乙醯酶之酶之活性。特定HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (原名FR901228)、曲古抑菌素A (Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，其等包括(但不限於) N-羥基-3-[4-

[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺，或其醫藥上可接受之鹽及N-羥基-3-[4-[(2-羥基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺，或其醫藥上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文使用之生長抑制素受體拮抗劑係指靶向、治療或抑制生長抑制素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。損害腫瘤細胞之方法係指諸如電離輻射之方法。術語「電離輻射」在上下文中係指作為電磁射線(諸如X射線及 γ 射線)或粒子(諸如 α 及 β 粒子)出現之電離輻射。電離輻射係提供於(但不限於)放射治療中且為此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編，第4版，第1卷，第248至275頁(1993)。

【0280】 本文亦包括EDG結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文使用之術語「EDG結合劑」係指一類調節淋巴球再循環之免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，其等包括(但不限於)氟達拉濱及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱、6-巰基嘌呤(尤其與針對ALL之ara-C組合)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑係尤其羥基脲或2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物。

【0281】 本文亦包括(特定言之) VEGF之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，諸如(1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥上可接受之鹽，1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab，VEGF適配體諸如Macugen；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、

VEGFR-2 IgG1抗體、Angiozyme (RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0282】如本文使用之光動力治療係指使用被稱為光敏化化合物之某些化學藥品以治療或預防癌症之治療。光動力治療之實例包括使用化合物(諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium))之治療。

【0283】如本文使用之血管抑制性類固醇係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如例如阿奈可他(anecortave)、去炎松(triamcinolone)、氫化可的松、11- α -表氫化可的松(epihydrocortisol)、皮質酮(cortexolone)、17 α -羥基黃體酮、皮質固酮(corticosterone)、去氧皮質固酮(desoxycorticosterone)、睪固酮、雌酮及地塞米松。

【0284】含有皮質類固醇之植入體係指諸如氟輕松(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

【0285】其他化學治療化合物包括(但不限於)植物生物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應修飾劑，較佳淋巴激素或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

【0286】本發明之化合物亦適合用作共治療化合物以與其他原料藥諸如抗發炎、支氣管擴張或抗組胺劑原料藥組合使用，尤其用以治療阻塞性或發炎呼吸道疾病諸如彼等上文中提及者，例如作為此等藥物之治療活性之增效劑或作為減少所需劑量或此等藥物之潛在副作用之方式。本發明之化合物可與其他原料藥混合於固定醫藥組合物中或其可在投與其他原料藥之前、同時或之後分別投與。因此，本發明包括如上文中描述之本發明之化合物與抗發炎、支氣管擴張、抗組胺劑或止咳原料藥之組合，本發明之該化合物及該原料藥係於相同或不同之醫藥組合物中。

【0287】 合適之抗發炎藥包括類固醇，特定言之醣皮質類固醇諸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非甾類糖皮質素受體促效劑；LTB₄拮抗劑諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD₄拮抗劑諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑諸如西洛司特(cilomilast) (Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12- 281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID(TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)；A_{2a}促效劑；A_{2b}拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑諸如沙丁胺醇(舒喘靈)、奧西那林、特布他林、沙美特羅非諾特羅(salmeterol fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)，且尤其，福莫特羅及其醫藥上可接受之鹽。合適之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，特定言之異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

【0288】 合適之抗組胺劑原料藥包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、對乙醯胺基酚、富馬酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地洛替丁(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑

(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非那定(tefenadine)。

【0289】本發明之化合物與抗發炎藥之其他有用組合係彼等具有趨化因子受體之拮抗劑者，例如，CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-氯化銨(TAK-770)。

【0290】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一些實施例中，PARP抑制劑係選自奧拉帕尼(olaparib) (Lynparza®，AstraZeneca)；魯卡帕裡布(rucaparib) (Rubraca®，Clovis Oncology)；尼拉帕利(niraparib) (Zejula®，Tesaro)；他唑巴厘布(talazoparib) (MDV3800/BMN 673/LT00673，Medivation/Pfizer/Biomarin)；維利帕利(veliparib) (ABT-888，AbbVie)；及BGB-290 (BeiGene, Inc.)。

【0291】如本文使用之術語「Bcl-2抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、Ascenta之泛-Bcl-2抑制劑、薑黃素(及其類似物)、雙重Bcl-2/Bcl-xL抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、Genasense (G3139)、HA14-1 (及其類似物；參見WO2008118802)、納維克拉(navitoclax) (及其類似物，參見US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical

University)、奧巴克拉(obatoclox) (及其類似物, 參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(美國密西根州大學), 及維特克拉(venetoclox)。在一些實施例中, 該Bcl-2抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中, 該Bcl-2抑制劑為擬肽。

【0292】 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑係抗凋亡蛋白(諸如BCL-2)之抑制劑。可用於本發明中之經批准之抗凋亡劑包括維特克拉(Venclexta®, AbbVie/Genentech); 及博納吐單抗(blinatumomab)(Blincyto®, Amgen)。已經臨床測試且可用於本發明中之靶向凋亡蛋白之其他治療劑包括納維克拉(ABT-263, Abbott), 一種BCL-2抑制劑(NCT02079740)。

【0293】 由編碼號、通用名稱或商品名稱識別之活性化合物之結構可取自標準綱要「The Merck Index」之實際版本或取自資料庫例如Patents International (例如, IMS World Publication)。

【0294】 本發明之化合物亦可與已知治療方法例如激素或放射之投與組合。在某些實施例中, 本文提供之化合物係用作放射致敏劑, 尤其用於治療對放射治療顯示較差敏感性之腫瘤。

【0295】 本發明之化合物可單獨投與或與一或多種其他治療化合物組合投與, 可能之組合治療採取固定組合之形式或交錯投與本發明之化合物及一或多種其他治療化合物或彼此獨立給藥, 或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。除外或另外, 本發明之化合物可尤其與化學治療、放射治療、免疫治療、光療、手術干預或此等之組合相組合用於腫瘤治療。如上文描述, 在其他治療對策之情形下, 長期治療與輔助治療係同樣可能的。其他可能之治療係在腫瘤消退或甚至化學預防治療後維持病患

狀態之治療，例如在處於風險之病患中。

【0296】 彼等額外藥劑可與含有本發明化合物之組合物分開投與，作為多劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起混合於單一組合物中。若作為多劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一段時間內，通常彼此間隔五小時內呈遞。

【0297】 如本文使用，術語「組合」、「經組合」及相關術語係指根據本發明之治療劑之同時或依序投與。例如，本發明之化合物可與另一治療劑同時或依序以單獨單位劑型或與單一單位劑型一起投與。因此，本發明提供包含本發明之化合物、額外治療劑及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

【0298】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(在彼等包含如上文描述之額外治療劑之組合中)之量將取決於治療之宿主及特定之投與模式而變化。較佳地，本發明之組合物應經調配使得可投與在0.01至100 mg/kg體重/天之間的本發明化合物之劑量。

【0299】 在包含額外治療劑之彼等組合物中，該額外治療劑及本發明之化合物可協同作用。因此，額外治療劑於此等組合物中之量將少於利用僅該治療劑之單藥治療中所需之量。在此等組合物中，可投與在0.01至1,000 µg/kg體重/天之間的額外治療劑之劑量。

【0300】 存在於本發明之組合物中之額外治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常投與之量。較佳地，額外治療劑於本文揭示之組合物中之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量之約50%至100%之範圍內。

【0301】 本發明之化合物或其醫藥組合物亦可併入用於塗佈可植入醫療裝置(諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管)之組合物內。血管支架例如已用以克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之病患有血塊形成或血小板活化之風險。此等非所需效應可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥上可接受之組合物預塗佈裝置來預防或減輕。經本發明之化合物塗佈之可植入裝置為本發明之另一實施例。

示例性免疫腫瘤藥劑

【0302】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係免疫腫瘤藥劑。如本文使用，術語「免疫腫瘤藥劑」係指有效增強、刺激及/或上調個體中之免疫反應之藥劑。在一些實施例中，投與免疫腫瘤藥劑及本發明之化合物在治療癌症中具有協同效應。

【0303】 免疫腫瘤藥劑可為(例如)小分子藥物、抗體或生物或小分子。生物免疫腫瘤藥劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞介素。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為人類化或人類單株抗體。

【0304】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑，或(ii) T細胞上之抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，其等兩者均導致增強抗原特異性T細胞反應。

【0305】 某些刺激及抑制分子係免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配體之一個重要家族係B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配體之另一家族係結合至同源TNF受體家族成員之分子之

TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0306】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係抑制T細胞活化之細胞介素(例如，IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF，及其他免疫抑制細胞介素)或刺激T細胞活化之細胞介素，用於刺激免疫反應。

【0307】 在一些實施例中，本發明之化合物及免疫腫瘤藥劑之組合可刺激T細胞反應。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑為：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如，免疫核查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；或(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0308】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係NK細胞上之抑制受體之拮抗劑或NK細胞上之活化受體之促效劑。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係KIR之拮抗劑，諸如利魯單抗(lirilumab)。

【0309】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係抑制或消耗巨噬細胞或單核細胞之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249；WO13169264；WO14/036357)。

【0310】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自連接陽性共刺激受體之促效劑、通過抑制受體減弱傳訊之阻斷劑、拮抗劑及全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率之一或多種藥劑、於腫瘤微環境內克服不同免疫抑制路徑之藥劑(例如，阻斷抑制受體參與(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、消耗或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠消耗)、抑制代謝酶(諸如IDO)或逆轉/防止T細胞能量或耗盡)及於腫瘤位點處觸發先天免疫活化及/或發炎之藥劑。

【0311】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，CTLA-4拮抗劑係拮抗性CTLA-4抗體。在一些實施例中，拮抗性CTLA-4抗體係YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或替西木單抗(tremelimumab)。

【0312】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係PD-1拮抗劑。在一些實施例中，PD-1拮抗劑係藉由輸注投與。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係特異性結合至程序性死亡-1 (PD-1)受體並抑制PD-1活性之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，PD-1拮抗劑係拮抗性PD-1抗體。在一些實施例中，拮抗性PD-1抗體係OPDIVO (尼沃單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派姆單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑可為匹利珠單抗

(pidilizumab) (CT-011)。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係包含PD-L2 (B7-DC)之細胞外域與IgG1之Fc部分融合之重組蛋白，名為AMP-224。

【0313】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係PD-L1拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑係拮抗性PD-L1抗體。在一些實施例中，PD-L1抗體係MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、杜伐單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0314】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係LAG-3拮抗劑。在一些實施例中，LAG-3拮抗劑係拮抗性LAG-3抗體。在一些實施例中，LAG3抗體係BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO009/44273)。

【0315】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係CD137 (4-1BB)促效劑。在一些實施例中，CD137 (4-1BB)促效劑係促效性CD137抗體。在一些實施例中，CD137抗體係烏洛單抗(urelumab)或PF-05082566 (WO12/32433)。

【0316】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係GITR促效劑。在一些實施例中，GITR促效劑係促效性GITR抗體。在一些實施例中，GITR抗體係BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)或MK-4166 (WO11/028683)。

【0317】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係吡啶胺(2,3)-二氧合酶(IDO)拮抗劑。在一些實施例中，IDO拮抗劑係選自埃帕卡斯特(epacadostat) (INCB024360，Incyte)；吡啶美辛(indoximod) (NLG-8189，NewLink Genetics公司)；卡普米蒂布(capmanitib) (INC280，

Novartis) ; GDC-0919 (Genentech/Roche) ; PF-06840003 (Pfizer) ; BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb) ; Phy906/KD108 (Phytoceutica) ; 分解犬尿胺酸(kynurenine)之酶(Kynase , Kyn Therapeutics) ; 及NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0318】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑係促效性OX40抗體。在一些實施例中，OX40抗體係MEDI-6383或MEDI-6469。

【0319】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係OX40L拮抗劑。在一些實施例中，OX40L拮抗劑係拮抗性OX40抗體。在一些實施例中，OX40L拮抗劑係RG-7888 (WO06/029879)。

【0320】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係CD40促效劑。在一些實施例中，CD40促效劑係促效性CD40抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係CD40拮抗劑。在一些實施例中，CD40拮抗劑係拮抗性CD40抗體。在一些實施例中，CD40抗體係盧卡珠單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0321】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係CD27促效劑。在一些實施例中，CD27促效劑係促效性CD27抗體。在一些實施例中，CD27抗體係伐利單抗(varlilumab)。

【0322】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係MGA271 (對B7H3) (WO11/109400)。

【0323】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達卡莫單抗(adecatumumab)、阿曲珠單抗(afutuzumab)、阿崙單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab

mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿托唑胺單抗(atezolimab)、阿利庫單抗(avelumab)、博納吐單抗、BMS-936559、卡妥索單抗(catumaxomab)、杜伐單抗、埃帕卡斯特、依帕珠單抗(epratuzumab)、吡哌美辛、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、英特侖單抗(intelumumab)、伊匹單抗、伊沙昔單抗(isatuximab)、蘭布利單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、尼沃單抗、奧匹妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉他單抗(olatatumab)、派姆單抗、匹利珠單抗、利妥昔單抗(rituximab)、替昔單抗(ticilimumab)、沙馬利單抗(samalizumab)或替西木單抗。

【0324】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係免疫刺激劑。例如，阻斷PD-1及PD-L1抑制軸之抗體可釋放經活化之腫瘤反應性T細胞且已在臨床試驗中顯示誘導持久之抗腫瘤反應來增加腫瘤組織學之數量，包括習知尚未考慮免疫治療敏感之一些腫瘤類型。參見，例如，Okazaki, T.等人，(2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou等人，(2016) Sci. Transl. Med. 8。抗PD-1抗體尼沃單抗(Opdivo®，Bristol-Myers Squibb，亦稱為ONO-4538、MDX1106及BMS-936558)已顯示改善在抗血管生成治療期間或之後已經歷疾病進展之患有RCC之病患之整體存活率之潛力。

【0325】 在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性誘導腫瘤細胞之凋亡。可用於本發明中之經批准之免疫調節治療劑包括泊馬度胺(pomalidomide) (Pomalyst®，Celgene)；來那度胺 (Revlimid®，Celgene)；巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato®，LEO Pharma)。

【0326】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係癌症疫苗。在一些實施例中，該癌症疫苗係選自西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge®，Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，其已經批准用於治療無症狀或症狀輕微之轉移性去勢抗性(激素難治性)前列腺癌；及拉他莫金溶瘤病毒 (talimogene laherparepvec) (Imlygic®，BioVex/Amgen，先前被稱為T-VEC)，一種經批准用於治療黑色素瘤中無法切除之皮膚、皮下及淋巴結病變之基改溶瘤病毒治療。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自溶瘤病毒治療，諸如培薩替莫金溶瘤病毒 (pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594, SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)，一種經改造以表現GM-CSF之胸苷激酶-(TK-)缺陷型牛痘病毒，用於肝細胞癌 (NCT02562755) 及黑色素瘤 (NCT00429312)；培拉瑞 (pelareorep) (Reolysin®，Oncolytics Biotech)，呼吸道腸道孤兒病毒(呼腸孤病毒)之變體，其在許多癌症中在未經RAS活化之細胞中不複製，該等癌症包括結直腸癌 (NCT01622543)；前列腺癌 (NCT01619813)；頭頸鱗狀細胞癌 (NCT01166542)；胰腺癌 (NCT00998322)；及非小細胞肺癌 (NSCLC) (NCT 00861627)；依那妥瑞 (enadenotucirev) (NG-348, PsiOxus，先前被稱為ColoAd1)，一種經改造以表現全長CD80及對T細胞受體CD3蛋白具特異性之抗體片段之腺病毒，用於卵巢癌 (NCT02028117)；轉移性或晚期上皮腫瘤中，諸如用於結直腸癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌及唾液腺癌 (NCT02636036)中；ONCOS-102 (Targovax/formerly Oncos)，一種經改造以表現GM-CSF之腺病毒，用於黑色素瘤 (NCT03003676)；及腹膜疾病、結直腸癌或卵巢癌 (NCT02963831)中；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH)，一種經改造以分別表現 β -半乳糖苷酶(β -gal)/ β -

葡萄糖醛酸酶或 β -gal/人體碘化鈉同向運輸蛋白(hNIS)之牛痘病毒，其等係於腹膜轉移癌(NCT01443260)；輸卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究；或CG0070 (Cold Genesys)，一種經改造以表現GM-CSF之腺病毒，用於膀胱癌(NCT02365818)中。

【0327】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自 JX-929 (SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)，一種經改造以表現胞嘧啶去胺酶之TK-及牛痘生長因子缺陷型牛痘病毒，其可將前藥5-氟胞嘧啶轉化為細胞毒性藥物5-氟尿嘧啶；TG01及TG02 (Targovax/formerly Oncos)，靶向難以治療之RAS突變之基於肽之免疫治療劑；及TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，名為Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20之經改造之腺病毒；及VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經改造以表現淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之醣蛋白(GP)之水皰性口腔炎病毒(VSV)，其可經進一步改造以表現經設計以引發抗原特異性CD8+ T細胞反應之抗原。

【0328】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係經改造以表現嵌合抗原受體之T細胞，或CAR。經改造以表現此嵌合抗原受體之T細胞被稱為CAR-T細胞。

【0329】 由結合域組成之CAR已經構築，結合域可衍生自天然配體，衍生自對細胞表面抗原具特異性之單株抗體之單鏈可變片段(scFv)，融合至為T細胞受體(TCR)之官能端之胞內結構域，諸如來自TCR之CD3- ζ 傳訊域，其可在T淋巴球中產生活化信號。一經抗原結合，則此等CAR在效應細胞中連接至內源性傳訊路徑並產生與彼等由TCR複合物起始者類似之活化信號。

【0330】 例如，在一些實施例中，CAR-T細胞係彼等描述於美國專利案8,906,682 (June；藉由全文引用之方式併入本文中)中之任何一者，美國專利案8,906,682揭示經改造以包含具有抗原結合域(諸如結合至CD19之域)之細胞外域與 T細胞抗原受體複合物ζ鏈(諸如CD3 ζ)之細胞內傳訊域融合之CAR-T細胞。當在T細胞中表現時，該CAR可基於抗原結合特異性重定向抗原識別。在CD19之情況下，該抗原係於惡性B細胞上表現。目前正在進行200多項在廣泛範圍之適應症中採用CAR-T之臨床試驗。

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

【0331】 在一些實施例中，免疫刺激劑係視黃酸受體相關孤兒受體 γ (ROR γ t)之活化子。ROR γ t係在CD4+ (Th17)及CD8+ (Tc17) T細胞之17型效應物子集之分化及維持，及IL-17表現先天免疫細胞子群(諸如NK細胞)之分化中發揮關鍵作用之轉錄因子。在一些實施例中，ROR γ t之活化子係LYC-55716 (Lycera)，其當前正在臨床試驗中進行評估用於治療實體瘤(NCT02929862)。

【0332】 在一些實施例中，免疫刺激劑係鐸樣受體(TLR)之促效劑或活化子。TLR之合適之活化子包括TLR9之促效劑或活化子，諸如SD-101 (Dynavax)。SD-101係免疫刺激CpG，其正針對B細胞、濾泡及其他淋巴瘤(NCT02254772)進行研究。可用於本發明中之TLR8之促效劑或活化子包括莫托莫德 (motolimod) (VTX-2337， VentiRx Pharmaceuticals)，其正針對頭頸之鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)進行研究。

【0333】 可用於本發明中之其他免疫腫瘤藥劑包括烏洛單抗(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 一種抗CD137單株抗體; 伐利單抗(CDX-1127, Celldex Therapeutics), 一種抗CD27單株抗體; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), 一種抗OX40單株抗體; 利魯單抗(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), 一種抗KIR單株抗體; 莫那珠單抗(monalizumab) (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), 一種抗NKG2A單株抗體; 及依凱西單抗(ecaliximab) (GS-5745, Gilead Sciences), 一種抗MMP9抗體; MK-4166 (Merck & Co.), 一種抗GITR單株抗體。

【0334】 在一些實施例中, 免疫刺激劑係選自伊洛珠單抗(elotuzumab)、米非那肽(mifamurtide)、鐸樣受體之促效劑或活化子, 及ROR γ t之活化子。

【0335】 在一些實施例中, 免疫刺激治療劑為重組人類介白素15(rhIL-15)。rhIL-15已在臨床中作為用於黑色素瘤及腎細胞癌(NCT01021059及NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之治療進行測試。在一些實施例中, 免疫刺激劑係重組人類介白素12(rhIL-12)。在一些實施例中, 基於IL-15之免疫治療劑係異二聚體IL-15(hetIL-15, Novartis/Admune), 一種包含內源性IL-15之合成形式與可溶性IL-15結合蛋白IL-15受體 α 鏈(IL15:sIL-15RA)之複合之融合複合物, 其已在階段1臨床試驗中針對黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸鱗狀細胞癌(NCT02452268)進行測試。在一些實施例中, 重組人類介白素12(rhIL-12)係NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

【0336】 在一些實施例中, 免疫腫瘤藥劑係選自彼等描述於Jerry

L. Adams 等人，「Big opportunities for small molecules in immuno-oncology」，Cancer Therapy 2015，第14卷，第603至622頁中者，其內容係以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自Jerry L. Adams等人之表1中描述之實例。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係靶向免疫-腫瘤學標靶之小分子，其選自彼等Jerry L. Adams等人之表2中列舉者。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自彼等Jerry L. Adams等人之表2中列舉者之小分子劑。

【0337】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自Peter L. Toogood，「Small molecule immuno-oncology therapeutic agents」，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018，第28卷，第319至329頁中描述之小分子免疫腫瘤藥劑，其內容係以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係靶向如Peter L. Toogood中描述之路徑之藥劑。

【0338】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係選自彼等Sandra L. Ross等人，「Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing」，PLoS ONE 12(8): e0183390中描述者，其內容係以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體係CD19/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體係EGFR/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體活化T細胞。在一些實施例中，雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，其等釋放細胞介素，該等細胞介素

誘導旁鄰細胞上之細胞間黏附分子1 (ICAM-1)及FAS之上調。在一些實施例中，雙特異性T細胞銜接器(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，其等導致誘導之旁鄰細胞溶解。在一些實施例中，該等旁鄰細胞係於實體瘤中。在一些實施例中，經溶解之旁鄰細胞靠近經BiTE®活化之T細胞。在一些實施例中，該等旁鄰細胞包含腫瘤相關抗原(TAA)陰性癌細胞。在一些實施例中，該等旁鄰細胞包含EGFR-陰性癌細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係阻斷PD-L1/PD1軸及/或CTLA4之抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係經離體擴增之腫瘤浸潤T細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係直接連接T細胞及腫瘤相關表面抗原(TAA)之雙特異性抗體構築體或嵌合抗原受體(CAR)。

示例性免疫核查點抑制劑

【0339】 在一些實施例中，免疫腫瘤藥劑係如本文描述之免疫核查點抑制劑。

【0340】 如本文使用之術語「核查點抑制劑」係關於適用於防止癌細胞迴避病患之免疫系統之藥劑。抗腫瘤免疫顛覆之一種主要機制被稱為係「T細胞耗盡」，其由慢性曝露於抗原引起，慢性曝露於抗原已導致抑制受體之上調。此等抑制受體充當免疫核查點以防止失控之免疫反應。

【0341】 PD-1及共抑制受體諸如細胞毒性T-淋巴球抗原4 (CTLA-4，B及T淋巴球弱化子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴球活化基因-3 (Lag-3；CD223)，及其他通常被稱為核查點調節物。其等充當分子之「看門基因」，該等看門基因容許細胞外資訊指示細胞週期進展及其他細胞內傳訊過程是否應繼續進行。

【0342】 在一些實施例中，免疫核查點抑制劑係對PD-1之抗體。

PD-1結合至程序性細胞死亡1受體(PD-1)以防止該受體結合至抑制配體PDL-1，因此超越腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0343】 在一項態樣中，核查點抑制劑係生物治療劑或小分子。在另一態樣中，該核查點抑制劑係單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融合蛋白及其組合。在又一態樣中，該核查點抑制劑抑制選自以下之核查點蛋白：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一額外態樣中，該核查點抑制劑與選自以下之核查點蛋白之配體相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一項態樣中，該核查點抑制劑係免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在又一態樣中，該介白素係IL-7或IL-15。在一特定態樣中，該介白素係醮化IL-7。在一額外態樣中，該疫苗係樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0344】 核查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑之任何藥劑。此等抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括結合至免疫核查點受體且阻斷或抑制免疫核查點受體之抗體或其抗原結合片段，或結合至免疫核查點受體配體且阻斷或抑制免疫核查點受體配體之抗體。可靶向阻斷或抑制之說明性核查點分子包括(但不限於) CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之CD2家族且係表現於所有NK、 $\gamma\delta$ ，及記憶CD8+ ($\alpha\beta$) T細胞上)、CD160 (亦稱為BY55)、

CGEN-15049、CHK 1及CHK2激酶、A2aR及各種B-7家族配體。B7家族配體包括(但不限於) B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6及B7-H7。核查點抑制劑包括結合至CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160及CGEN-15049中之一或多者且阻斷或抑制其活性之抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白、生物治療劑或小分子。說明性免疫核查點抑制劑包括替西木單抗(CTLA-4阻斷抗體)、抗OX40、PD-L1單株抗體(抗B7-H1；MEDI4736)、MK-3475 (PD-1阻斷劑)、尼沃單抗(抗PD1抗體)、CT-011 (抗PD1抗體)、BY55單株抗體、AMP224 (抗PDL1抗體)、BMS-936559 (抗PDL1抗體)、MPLDL3280A (抗PDL1抗體)、MSB0010718C (抗PDL1抗體)及伊匹單抗(抗CTLA-4核查點抑制劑)。核查點蛋白配體包括(但不限於)PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及TIM-3。

【0345】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑係選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑及CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，該核查點抑制劑係選自由以下組成之群：尼沃單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及派姆單抗(Keytruda®)。在一些實施例中，該核查點抑制劑係選自尼沃單抗(抗PD-1抗體，Opdivo®，Bristol-Myers Squibb)；派姆單抗(抗PD-1抗體，Keytruda®，Merck)；伊匹單抗(抗CTLA-4抗體，Yervoy®，Bristol-Myers Squibb)；杜伐單抗(抗PD-L1抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)；及阿托唑單抗(atezolizumab) (抗PD-L1抗體，Tecentriq®，Genentech)。

【0346】 在一些實施例中，核查點抑制劑係選自由以下組成之群：蘭布利單抗(MK-3475)、尼沃單抗(BMS-936558)、匹利珠單抗(CT-

011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利爾單抗(lirilumab)、IPH2101、派姆單抗(Keytruda®)及替西木單抗。

【0347】 在一些實施例中，免疫核查點抑制劑係REGN2810(Regeneron)，在患有基底細胞癌(NCT03132636)；NSCLC(NCT03088540)；皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)；淋巴瘤(NCT02651662)；及黑色素瘤(NCT03002376)之病患中經測試之抗PD-1抗體；匹利珠單抗(CureTech)，亦稱為CT-011，一種結合至PD-1之抗體，其在臨床試驗中用於瀰漫性大B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤；阿利庫單抗(Bavencio®，Pfizer/Merck KGaA)，亦稱為MSB0010718C)，一種完全人類IgG1抗PD-L1抗體，其在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、默克爾細胞癌、間皮瘤、實體瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌及胃癌；或PDR001(Novartis)，一種結合至PD-1之抑制抗體，其在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、黑色素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體瘤。替西木單抗(CP-675,206；Astrazeneca)係針對CTLA-4之完全人類單株抗體，其已在臨床試驗中針對許多適應症進行研究，包括：間皮瘤、結直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰腺導管腺癌、胰癌、生殖細胞癌、頭頸之鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝中之轉移性癌症、肝癌、大B細胞淋巴瘤、卵巢癌、宮頸癌、轉移性間變性甲狀腺癌、尿路上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑色素瘤。AGEN-1884(Agenus)係正在階段I臨床試驗中針對晚期實體瘤(NCT02694822)進行研究之抗CTLA4抗體。

【0348】 在一些實施例中，核查點抑制劑係T細胞免疫球蛋白及黏

蛋白-3 (TIM-3)之抑制劑。可用於本發明中之TIM-3抑制劑包括TSR-022、LY3321367及MBG453。TSR-022 (Tesaro)係正在實體瘤(NCT02817633)中進行研究之抗TIM-3抗體。LY3321367 (Eli Lilly)係正在實體瘤(NCT03099109)中進行研究之抗TIM-3抗體。MBG453 (Novartis)係正在晚期惡性腫瘤(NCT02608268)中進行研究之抗TIM-3抗體。

【0349】 在一些實施例中，核查點抑制劑係具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體或TIGIT (某些T細胞及NK細胞上之免疫受體)之抑制劑。可用於本發明中之TIGIT抑制劑包括BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗TIGIT單株抗體(NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；及抗TIGIT單株抗體(NCT03119428)。

【0350】 在一些實施例中，核查點抑制劑係淋巴球活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之LAG-3抑制劑包括BMS-986016及REGN3767及IMP321。BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)(一種抗LAG-3抗體)係正在惡性膠質瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中進行研究。REGN3767 (Regeneron)亦為抗LAG-3抗體且正在惡性腫瘤(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)係LAG-3-Ig融合蛋白，其正在黑色素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

【0351】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括OX40促效劑。正處於臨床試驗研究中之OX40促效劑包括PF-04518600/PF-8600 (Pfizer)，一種促效性抗OX40抗體，用於轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中；GSK3174998 (Merck)，一種促效

性抗OX40抗體，用於階段1癌症試驗(NCT02528357)中；MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca)，一種促效性抗OX40抗體，用於晚期實體瘤(NCT02318394及NCT02705482)中；MEDI6469，一種促效性抗OX40抗體(Medimmune/AstraZeneca)，用於患有結直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之病患中；及BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種促效性抗OX40抗體，用於晚期癌症(NCT02737475)中。

【0352】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括CD137 (亦稱為4-1BB)促效劑。正處於臨床試驗研究中之CD137促效劑包括烏托米單抗(utumilumab) (PF-05082566, Pfizer)，一種促效性抗CD137抗體，用於瀰漫性大B細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及用於晚期癌症及腫瘤(NCT02554812及NCT05082566)中；烏洛單抗(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)，一種促效性抗CD137抗體，用於黑色素瘤及皮膚癌(NCT02652455)及惡性膠質瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中。

【0353】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括CD27促效劑。正處於臨床試驗研究中之CD27促效劑包括伐利單抗(CDX-1127, Celldex Therapeutics)，一種促效性抗CD27抗體，用於鱗狀細胞頭頸癌、卵巢癌、結直腸癌、腎細胞癌及惡性膠質瘤(NCT02335918)；淋巴瘤(NCT01460134)；及膠質瘤和星形細胞瘤(NCT02924038)中。

【0354】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括糖皮質素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。正處於臨床試驗研究中之GITR促效劑包括TRX518 (Leap Therapeutics)，一種促效性抗GITR抗體，用於惡性黑色素瘤及其他惡性實體瘤(NCT01239134及NCT02628574)中；GWN323

(Novartis)，一種促效性抗GITR抗體，用於實體瘤及淋巴瘤(NCT02740270)中；INCAGN01876 (Incyte/Agenus)，一種促效性抗GITR抗體，用於晚期癌症(NCT02697591及NCT03126110)中；MK-4166 (Merck)，一種促效性抗GITR抗體，用於實體瘤(NCT02132754)中；及MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca)，一種具有人類IgG1 Fc域之促效性六聚體GITR-配體分子，用於晚期實體瘤(NCT02583165)中。

【0355】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括可誘導之T細胞共刺激子(ICOS，亦稱為CD278)促效劑。正處於臨床試驗研究中之ICOS促效劑包括MEDI-570 (Medimmune)，一種促效性抗ICOS抗體，用於淋巴瘤(NCT02520791)中；GSK3359609 (Merck)，一種促效性抗ICOS抗體，用於階段1 (NCT02723955)中；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，一種促效性抗ICOS抗體，用於階段1 (NCT02904226)中。

【0356】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括殺手IgG樣受體(KIR)抑制劑。正處於臨床試驗研究中之KIR抑制劑包括利魯單抗(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)，一種抗KIR抗體，用於白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中；IPH2101 (1-7F9，Innate Pharma)，用於骨髓瘤(NCT01222286及NCT01217203)中；及IPH4102 (Innate Pharma)，一種結合至長細胞質尾之三個域之抗KIR抗體(KIR3DL2)，用於淋巴瘤(NCT02593045)中。

【0357】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括CD47與信號調節蛋白 α (SIRPa)相互作用的CD47抑制劑。正處於臨床試驗研究中之CD47/SIRPa抑制劑包括ALX-148 (Alexo Therapeutics)，一種結合至

CD47並防止CD47/SIRPa介導之傳訊之(SIRPa)之拮抗性變體，用於階段1 (NCT03013218)中；TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics)，一種藉由連接SIRPa之N端CD47-結合域及人類IgG1之Fc域產生之可溶性重組融合蛋白，藉由結合人類CD47發揮作用，並防止TTI-621將其「不吃」信號遞送至巨噬細胞，係處在臨床試驗的階段1 (NCT02890368及NCT02663518)中；CC-90002 (Celgene)，抗CD47抗體，用於白血病中 (NCT02641002)；及Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.)，用於結腸直腸腫瘤及實體瘤(NCT02953782)、急性髓性白血病(NCT02678338)及淋巴瘤(NCT02953509)中。

【0358】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括CD73抑制劑。正處於臨床試驗研究中之CD73抑制劑包括MEDI9447 (Medimmune)，一種抗CD73抗體，用於實體瘤(NCT02503774)中；及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗CD73抗體，用於實體瘤(NCT02754141)中。

【0359】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括干擾素基因蛋白之刺激子(STING，亦稱為跨膜蛋白173或TMEM173)之促效劑。正處於臨床試驗研究中之STING之促效劑包括MK-1454 (Merck)，一種促效性合成環二核苷酸，用於淋巴瘤中(NCT03010176)；及ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis)，一種促效性合成環二核苷酸，用於階段1 (NCT02675439及NCT03172936)中。

【0360】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括CSF1R抑制劑。正處於臨床試驗研究中之CSF1R抑制劑包括培昔達尼 (pexidartinib) (PLX3397, Plexxikon)，一種CSF1R小分子抑制劑，用於結直腸癌、胰癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)及黑色素瘤、非小細胞肺癌、鱗狀

細胞頭頸癌、胃腸道間質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中；及IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), 一種抗CSF-1R抗體, 用於胰癌(NCT03153410)、黑色素瘤(NCT03101254)及實體瘤(NCT02718911)中；及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺, Novartis), 一種CSF1R之可口服抑制劑, 用於晚期實體瘤(NCT02829723)中。

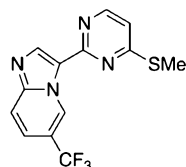
【0361】 可用於本發明中之核查點抑制劑包括NKG2A受體抑制劑。正處於臨床試驗研究中之NKG2A受體抑制劑包括莫那珠單抗(IPH2201, Innate Pharma), 一種抗NKG2A抗體, 用於頭頸腫瘤(NCT02643550)及慢性淋巴細胞白血病(NCT02557516)中。

【0362】 在一些實施例中, 免疫核查點抑制劑係選自尼沃單抗、派姆單抗、伊匹單抗、阿利庫單抗、杜伐單抗、阿托唑單抗或匹利珠單抗。

範例

【0363】 如下文實例中繪示, 在某些示例性實施例中, 化合物係根據下列一般程序製備。應知曉儘管一般方法繪示本發明之某些化合物之合成, 但下列一般方法及一般技術者已知的其他方法可施用至所有化合物及此等化合物中之各者之子類及種類, 如本文描述。

製法1: 3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



【0364】 將NBS (165.2 mg, 0.928 mmol)添加至2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲基氫硫基-嘧啶(181.4 mg, 0.924 mmol)於1,4-二噁烷(5.5 mL)及水(2 mL)中之溶液並在周圍溫度下將該反應混合物攪拌15分鐘。添加5-

(三氟甲基)吡啶-2-胺(150 mg, 0.925 mmol)並在65至75°C下將該反應混合物加熱7小時。將該混合物冷卻至周圍溫度並用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用DCM萃取。將經組合之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，EtOAc/汽油梯度)純化以產生3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(165 mg, 58%)；ESV-MS m/z 311.1 (M+H)。

【0365】 下列化合物係使用與製法1中描述者類似之方法論製備：

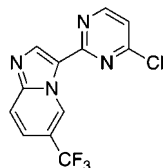
6-氯-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，使用5-氯吡啶-2-胺；

6-氯-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，使用5-氯-4-氟-吡啶-2-胺；

6-溴-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，使用5-溴-4-氟-吡啶-2-胺；

6-氯-7-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，使用5-氯-4-氟吡啶-2-胺。

製法2：3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



【0366】 將磺醯氯(174.9 μL, 2.160 mmol)添加至3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(165 mg, 0.532 mmol)及濃HCl (47.1 μL之37%w/w, 0.860 mmol)於MeCN (13 mL)中之溶液並將該反應混合物攪拌5分鐘。滴加經冷卻之飽和NaHCO₃水溶液並將該混合物攪拌10分鐘。所得沈澱係藉由過濾分離，用水清洗並乾燥以產生3-(4-氯

嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(125 mg, 79%)。

【0367】 下列化合物係使用與製法2中描述者類似之方法論製備：

6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，使用6-氯-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶，使用6-氯-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-溴-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶，使用6-溴-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶，使用6-氯-7-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶。

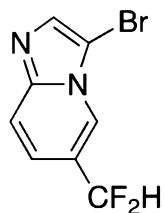
4-氯-2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶

4-氯-2-{6-甲磺醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶

3-(4-氯嘧啶-2-基)-N-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺

3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺

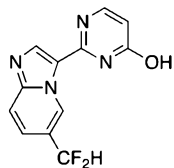
製法3：3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



【0368】 在0°C下將(二乙胺基)三氟化硫(528.5 μ L, 4.00 mmol)滴加至於DCM (4.5 mL)中之3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(450 mg, 2.00 mmol)。2.5小時後，添加額外之(二乙胺基)三氟化硫(150 μ L, 1.135 mmol)並在室溫下將該反應攪拌16小時。粗混合物係用甲醇稀釋並藉助於離子交換SCX-2濾芯純化以提供3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(310 mg, 63%)；ESV-MS m/z 247.0 (M+H)。

第 183 頁(發明說明書)

製法4：2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇



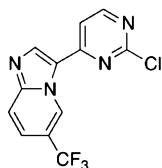
步驟1：6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶

【0369】將3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(120 mg, 0.486 mmol)、三丁基-(4-甲氧基嘧啶-2-基)錫烷(200 μ L, 0.583 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂ (102.3 mg, 0.146 mmol)組合於DMF (4 mL)中並用氮脫氣且在120°C下加熱16小時。容許將該混合物冷卻，過濾及然後藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶之三氟乙酸鹽(97 mg, 72%)；ESV-MS m/z 277.1 (M+H)。

步驟2：2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇

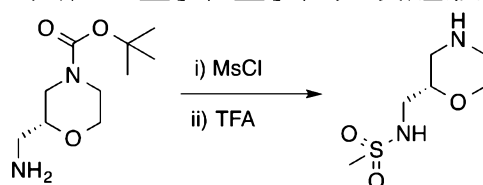
【0370】將氯三甲基矽烷(267 μ L, 2.107 mmol)添加至6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(97 mg, 0.351 mmol)及NaI (315.8 mg, 2.107 mmol)於MeCN (4 mL)中之溶液並在80°C下將該混合物加熱16小時。將該反應混合物冷卻至室溫並在減壓下移除溶劑。將殘餘物懸浮於水中並用飽和硫代硫酸鈉水溶液清洗。將固體過濾，用水清洗，並在真空下乾燥以提供2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇(75 mg, 81%)；ESV-MS m/z 263.1 (M+H)。該材料無需進一步純化即可使用。

製法5：3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



【0371】將NBS (241 mg, 1.354 mmol)添加至2-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)嘓啶(250 mg, 1.354 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL) / 水(3 mL)中之溶液並將該反應混合物攪拌15分鐘。添加5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(220 mg, 1.357 mmol)並在80°C下將該反應混合物加熱3小時。將該混合物冷卻至室溫並用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用DCM萃取。將經組合之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由快速管柱層析術(矽膠，EtOAc/汽油梯度，然後MeOH/DCM梯度)純化以提供呈米色固體之3-(2-氯嘓啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(234.5 mg, 58%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H)；¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -60.86；ESV-MS m/z 299.1 (M+H)。

製法6：N-[[*(2S)*-嗎啉-2-基]甲基]甲磺醯胺



步驟1：(*S*)-2-(甲磺醯胺基甲基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯

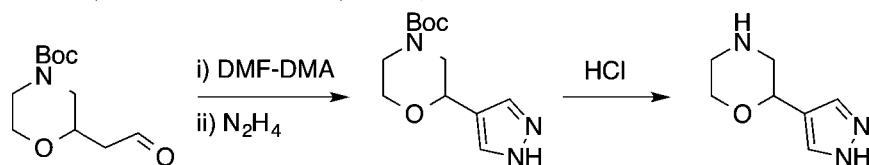
【0372】向圓底燒瓶添加(*2R*)-2-(胺甲基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(5 g, 23 mmol)及Et₃N (16.1 mL, 115 mmol)，接著添加THF (100 mL)。添加DCM (50 mL)並將該混合物冷卻至0°C。滴加甲磺醯氯(2.4 mL, 30.5 mmol)並將該混合物攪拌0.5小時，然後在周圍溫度下在N₂氛圍下放置16小時。該反應係用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)淬滅並在真空中移除大部分揮發物。水層係用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經組合之有機物係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠；70至100% EtOAc / 石油醚梯度溶析)純化。將產物溶離份組合並在真空中濃

縮。在真空下將殘餘物乾燥整夜以產生呈白色固體之(S)-2-(甲基磺醯胺基甲基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(3.61 g, 53%)；¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 4.71 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

步驟2：N-[(2S)-嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺

【0373】 將TFA (9 mL, 115 mmol)添加至(2S)-2-(甲烷磺醯胺基甲基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(3.6 g, 12 mmol)於DCM (60 mL)中之攪拌溶液並在周圍溫度下將該反應攪拌6小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物與DCM (x 2)及乙醚(x 2)共沸。將殘餘物溶解於甲醇中並通過離子交換濾芯，用甲醇(廢棄)，然後2M甲醇氨溶液溶析。在真空中濃縮濾液以產生N-[(2S)-嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺(2.3 g, 97%)；¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 4.73 (s, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.66 (dd, 1H)；MS m/z: 195 (M+H)⁺。

製備法：2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉



步驟1：2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯

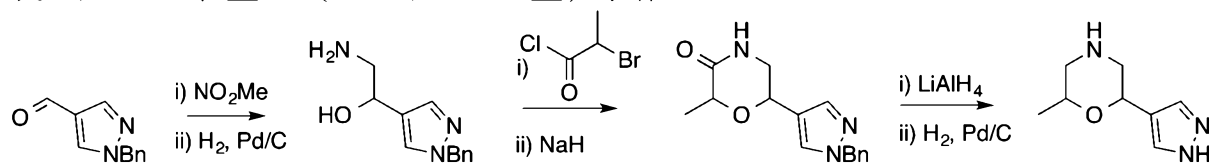
【0374】 在80°C下將2-(2-側氧基乙基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(5.77 g, 25 mmol)及DMF-DMA (6.7 mL, 50 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物攪拌17小時。將該反應混合物冷卻至周圍溫度並在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOH (100 mL)中並在周圍溫度下邊攪拌邊添加水合肼(1.3

mL, 26.5 mmol)。3小時後，在真空中移除溶劑並藉由層析術(矽膠，PE/EtOAc梯度溶析)純化殘餘物以產生呈黃色固體之2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(2.35 g, 37%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (s, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.68 (td, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.51 (s, 9H)；MS m/z: 254.1 (M+H)⁺。

步驟2：2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉

【0375】 將於甲醇中之3M HCl (45 mL 3M, 135 mmol)添加至2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯(2.35 g, 9.3 mmol)於DCM (75 mL)中之攪拌溶液並在回流下將該反應加熱5小時。將該反應冷卻至周圍溫度並在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於最小量DCM/MeOH中並裝載至離子交換濾芯上。該濾芯係用廢棄之MeOH/DCM混合物清洗。產物係藉由使用於MeOH/DCM中之2M NH₃清洗進行溶析。在真空中移除溶劑以產生呈橙色固體之2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉(1.27 g, 89%)，其無需進一步純化即可用於下一反應中；¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.60 (s, 2H), 4.56 (dd, 1H), 3.98 (ddd, 1H), 3.77 (td, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.00 (td, 1H), 2x.93 - 2.88 (m, 2H)；MS m/z: 154.2 [M+H]⁺。

製法8：2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉。



【0376】 向在冰浴中冷卻之1-苯甲基吡啶-4-甲醛(2 g, 10.7 mmol)及硝基甲烷(7 mL, 129 mmol)之溶液添加Et₃N (150 μL, 1.1 mmol)。將該混合物邊冷卻邊攪拌15分鐘，然後在周圍溫度下攪拌18小時。在真空中濃縮該反應混合物並藉由層析術(矽膠，EtOAc/石油醚梯度溶析)純化殘

餘物。組合相關溶離份並在真空中濃縮以產生無色油(1 g, 37%)；MS m/z: 248 (M+H)⁺。此材料係直接用於下一反應中。

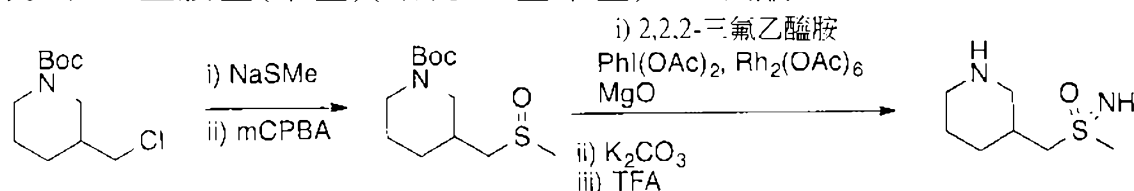
【0377】 在周圍溫度下在H₂下在1大氣壓下將1-(1-苯甲基吡啶-4-基)-2-硝基-乙醇(100 mg, 0.4 mmol)、碳載鈀(濕, 德固賽)(20 mg, 0.2 mmol)於甲醇(4 mL)中之混合物攪拌18小時。過濾該反應混合物並在真空中濃縮濾液以產生無色膠(90 mg)；MS m/z: 218 (M+H)⁺。此材料係直接用於下一反應中。

【0378】 在N₂下將2-溴丙醯溴(114 mg, 0.5 mmol)添加至2-胺基-1-(1-苯甲基吡啶-4-基)乙醇(100 mg, 0.5 mmol)及Et₃N (83 μL, 0.6 mmol)於DCM (4 mL)中之冰冷溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌1小時。該反應混合物係用DCM稀釋, 用2M HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水清洗。有機相係於硫酸鈉上乾燥, 過濾並在真空中濃縮以產生無色油。將此材料溶解於THF (3 mL)中並在冰浴中冷卻該溶液。添加氫化鈉(於礦物油中之37 mg 60%分散液, 0.9 mmol)並在周圍溫度下將所得懸浮液攪拌2小時。該反應係用甲醇淬滅, 然後用EtOAc稀釋, 用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗。有機相係於MgSO₄上乾燥, 過濾並在真空中濃縮以產生淡黃色膠(100 mg), MS m/z: 272 (M+H)⁺, 其無需純化即可直接用於下一反應中。

【0379】 在60°C下將6-(1-苯甲基吡啶-4-基)-2-甲基-嗎啉-3-酮(100 mg, 0.4 mmol)及LiAlH₄ (184 μL 2M, 0.4 mmol)於THF (3 mL)中之混合物攪拌1小時。所得懸浮液係用Na₂SO₄·10H₂O集結粒淬滅並攪拌30分鐘, 然後過濾。在真空中濃縮濾液並將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中。將三滴濃HCl及碳載鈀(濕, 德固賽)(20 mg, 0.02 mmol)添加至該溶液。在周

圍溫度下在H₂下在1大氣壓下將該反應混合物攪拌18小時。將該反應混合物倒於離子交換濾芯上並用甲醇(廢棄濾液)溶析，然後用2M甲醇NH₃溶液溶析。在真空中濃縮濾液以產生2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉(23 mg)，MS m/z: 168 (M+H)⁺。此材料係直接用於下一反應中。

製法9：亞胺基(甲基)(哌啶-3-基甲基)-λ⁶-硫酮



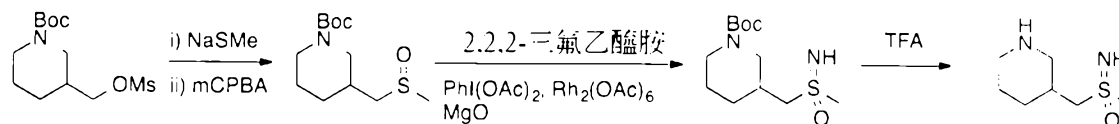
【0380】在80°C下將3-(氯甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg，2.14 mmol)、NaSMe (3 mL 20% w/v, 8.56 mmol)、KI (355 mg，2.14 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物攪拌22小時。將該反應混合物冷卻至周圍溫度，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配至EtOAc與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。有機相係用鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮以產生呈淡棕色油之產物(460 mg 88%)，其無需進一步純化或表徵即可用於下一步驟中。

【0381】在N₂下將m-CPBA (324 mg，1.88 mmol)添加至3-(甲基亞磺基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(460 mg，1.88 mmol)於DCM (7 mL)中之冰冷溶液。將該反應混合物攪拌20小時，及將該溫度上升至周圍溫度。該反應混合物係用DCM稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗。有機相係於MgSO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生淡棕色油(460 mg)；MS m/z: 262 (M+H)⁺，其無需進一步純化或表徵即可用於下一步驟中。在N₂下將3-(甲基亞磺基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.5 g，21.0 mmol)、2,2,2-三氟乙醯胺(5.2 g，46.3 mmol)、二乙醯氧基碘苯(10.2 g，31.6 mmol)及MgO (3.39 g，84.2 mmol)組合於DCM (250 mL)中。添加

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_6$ (0.9 g, 2.0 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌16小時。使該混合物濾過矽藻土，用甲醇及DCM清洗。在真空中濃縮濾液並將殘餘物溶解於甲醇(5 mL)及MeCN/水 (3:1) (5 mL)中。添加 K_2CO_3 (17.4 g, 126.0 mmol)並在90°C下將該混合物攪拌2小時。該混合物係用EtOAc稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮以產生呈琥珀色油之3-[(甲基磺亞胺鹽基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.96 g, 定量產率)；MS m/z: 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺，其直接用於下一反應中。

【0382】 用TFA (1.7 mL, 21.7 mmol)處理於DCM (3 mL)中之3-[(甲基磺亞胺鹽基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(600 mg, 2.17 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌16小時。在真空中濃縮該反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇中並裝載至離子交換濾芯上。該濾芯係用MeOH/DCM (廢棄濾液)，然後用甲醇氨溶析。在真空中濃縮濾液以產生亞胺基(甲基)(哌啶-3-基甲基)- λ^6 -硫酮(250 mg, 65%)；¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.61 (dtq, 1H), 1.37 (dtd, 1H)。

製法10：亞胺基(甲基)(哌啶-3-基甲基)- λ^6 -硫酮



【0383】 將甲硫醇鈉(4.06 g, 58 mmol)添加至3-(甲基磺鹽氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(8.5 g, 29 mmol)於乙醇(170 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該混合物攪拌6小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配至

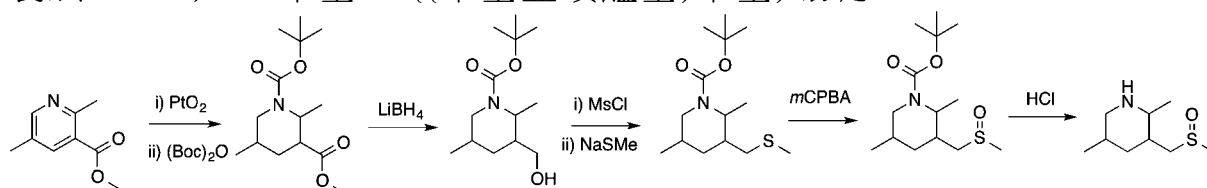
DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間。乾燥有機相並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠，MeOH/DCM梯度溶析)純化以產生淡黃色油(6.9 g)。將此材料溶解於DCM (100 mL)中並在冰浴中冷卻該溶液。分批添加m-CPBA (6.93 g之70%純w/w，28 mmol)。添加完成後，將該反應混合物攪拌10分鐘，然後分配至DCM、飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和硫代硫酸鈉水溶液之間。乾燥有機相並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠，DCM/MeOH梯度溶析)純化以產生呈無色油之產物。

【0384】 將3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.5 g，21.0 mmol)、2,2,2-三氟乙醯胺(5.23 g，46.3 mmol)、(二乙醯氧基碘基)苯(10.17 g，31.6 mmol)及氧化鎂(3.39 g，84.2 mmol)溶解於DCM (250 mL)中並添加二乙醯氧基(二乙醯氧基銻基)銻(0.9 g，2.04 mmol)。在周圍溫度下將該混合物攪拌整夜，然後濾過矽藻土並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(50 mL)及水(10 mL)中並添加K₂CO₃ (17.44 g，126.2 mmol)。在周圍溫度下將該混合物攪拌3小時，然後加熱50°C，歷時3天。在真空中濃縮該混合物並將殘餘物溶解於甲醇(5 mL)及乙腈/水(3:1混合物，5 mL)中。1.5小時後，在90°C下，冷卻該混合物，稀釋於EtOAc中並用鹽水及飽和NaHCO₃水溶液清洗。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生呈琥珀色油之3-((S-甲基磺亞胺醯基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.96 g)，其無需進一步純化即可使用。

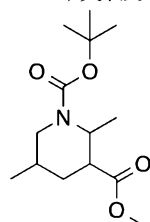
【0385】 在周圍溫度下將3-[(甲基磺亞胺醯基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(600 mg，2.17 mmol)及TFA (1.67 mL，21.71 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液攪拌16小時，然後在真空中濃縮並使殘餘物通過SCX-2濾芯。產物係用於甲醇中之氨溶析以產生亞胺基(甲基)(哌啶-3-基甲基)-λ⁶-

酮(250 mg, 65%) ; ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J = 12.4, 11.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd, $J = 30.1, 10.9, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.75 (dq, $J = 13.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.61 (dtq, $J = 13.6, 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.37 (dtd, $J = 12.8, 11.3, 3.9$ Hz, 1H)。

製法11：2,5-二甲基-3-((甲基亞磺酰基)甲基)哌啶



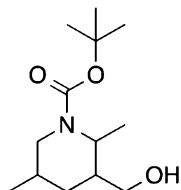
步驟1：2,5-二甲基哌啶-1,3-二羧酸1-(第三丁基) 3-甲酯



【0386】 在 H_2 氣球下攪拌2,5-二甲基吡啶-3-羧酸甲酯(2.6 g, 15.74 mmol)及 PtO_2 (713 mg, 3.14 mmol)於 HCl (於 MeOH 中之57 mL 3M溶液, 171.1 mmol)中之混合物。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時, 然後瀘過矽藻土並在真空中濃縮瀘液。將殘餘物溶解於 THF (27 mL)中並依序添加三乙胺(6.6 mL, 47.3 mmol)、 DMAP (96 mg, 0.79 mmol)及二碳酸二第三丁酯(於 THF 中之17.4 mL 1M溶液, 17.4 mmol)。將該反應混合物攪拌16小時, 然後分配至 EtOAc 與水之間。分離有機層並用 NH_4Cl 溶液、水(1 x)、鹽水(1 x)清洗, 然後乾燥(MgSO_4), 過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠, 0至10% EtOAc /石油醚梯度溶析)純化以產生含有非對映異構體之混合物之呈無色油之2,5-二甲基哌啶-1,3-二

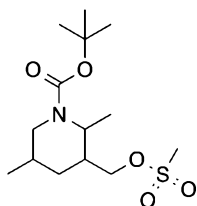
羧酸1-(第三丁基) 3-甲酯(1.4 g, 33%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.80 - 4.62 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 3H), 2.71 (dq, 1H), 2.46 (dt, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.48 (q, 10H), 1.10 - 0.92 (m, 7H)。

步驟2：3-(羥甲基)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0387】 將2,5-二甲基哌啶-1,3-二羧酸O1-第三丁酯O3-甲酯(1.40 g, 5.16 mmol)溶解於THF (42 mL)中並冷卻至 0°C 。添加硼氫化鋰(於THF中之10.3 mL 2M溶液, 20.6 mmol)並容許將該反應升溫至周圍溫度。30分鐘後, 將該反應混合物升溫至 50°C 並攪拌16小時。將該反應冷卻至周圍溫度, 然後用水淬滅。該混合物係用EtOAc (x 3)萃取。乾燥經組合之有機物並在真空中濃縮以產生呈無色油之3-(羥甲基)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.25 g, 100%), 其無需進一步純化即可直接用於下一反應中; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 2.33 (dt, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.95 - 0.87 (m, 3H), 0.86 - 0.76 (m, 4H)。

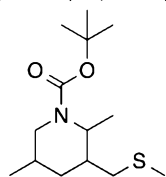
步驟3：2,5-二甲基-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0388】 將甲磺醯氯(2.77 mL, 35.7 mmol)添加至3-(羥甲基)-2,5-

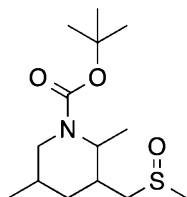
二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.80 g, 23.8 mmol)及三乙胺(6.64 mL, 47.7 mmol)於DCM (116 mL)中之溶液，在0°C下攪拌。30分鐘後，該反應係用飽和NaHCO₃水溶液淬滅，攪拌5分鐘，及然後使用相分離器濾芯分離層。在真空中蒸發有機相以產生2,5-二甲基-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(7.6 g)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

步驟4：2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0389】將甲硫醇鈉(9.94 g, 141.8 mmol)添加至2,5-二甲基-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(7.6 g, 23.6 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液，在0°C下攪拌。添加後，移除冷卻並在60°C下將該反應加熱16小時。將該反應冷卻至周圍溫度，在真空中濃縮並藉由管柱層析術(矽膠，以0至12.5% MeOH/DCM梯度溶析)純化以產生呈無色油之2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.4 g, 66%)；¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.86 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.10 - 0.99 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。

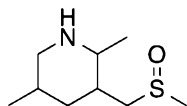
步驟5：2,5-二甲基-3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0390】將2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2

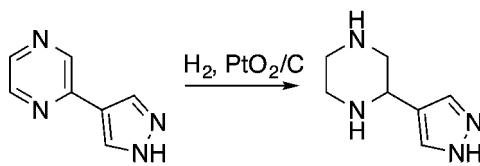
g, 7.31 mmol) 溶解於 DCM (73 mL) 中並將該溶液冷卻至 0°C。分批添加 m-CPBA (1.80 g, 7.31 mmol)，歷時 5 分鐘，並將該反應再攪拌 5 分鐘，然後藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液 (40 mL) 淬滅並攪拌 5 分鐘，然後用 DCM (3 x 50 mL) 萃取。經組合之有機物係用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 40 mL) 清洗，瀘過相分離器瀘芯並在真空中濃縮以產生呈無色油之 2,5-二甲基-3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.1 g, 100%)，其無需進一步純化即可使用。

步驟 6：2,5-二甲基-3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶



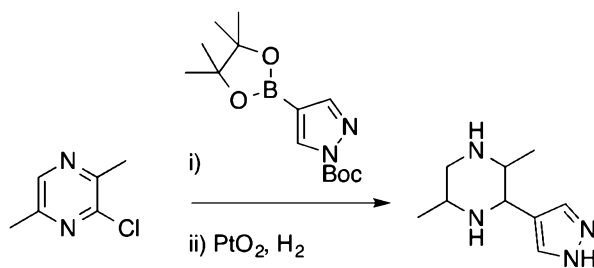
【0391】將 2,5-二甲基-3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.1 g, 7.26 mmol) 溶解於甲醇 (36 mL) 中並添加於二噁烷中之 4M HCl (9.1 mL, 36.3 mmol)。在周圍溫度下將該反應攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮以產生呈白色固體之 2,5-二甲基-3-((甲基亞磺醯基)甲基)哌啶 (1.85 g, 97%)；MS m/z: 190.1 (M+H)⁺。

製法 12：2-(1H-吡啶-4-基)哌嗪



【0392】在周圍溫度下在 60psi H₂ 壓力下將 2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (400 mg, 2.7 mmol)、PtO₂ (100 mg, 0.4 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之混合物搖晃 18 小時。過瀘該反應混合物並在真空中濃縮瀘液以產生呈無色油之 2-(1H-吡啶-4-基)哌嗪，其無需純化即可直接用於下一反應中；MS m/z: 153 (M+H)⁺。

製法 13：2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪



【0393】 在配備回流冷凝器及溫度計之3頸燒瓶中裝入於1,4-二噁烷 (100 mL)中之3-氯-2,5-二甲基-吡嗪(5 mL, 40 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡唑-1-羧酸第三丁酯(10 g, 34 mmol)。添加 Pd(PPh₃)₄ (2 g, 2 mmol)及Na₂CO₃ (60 mL 2M, 100 mmol)且該溶液用 N₂ (x 2)排空及回填。在100°C下加熱該溶液並攪拌整夜。將該反應混合物冷卻至周圍溫度並過濾，用乙醚清洗。在真空中濃縮濾液並藉由層析術(矽膠，0至100% [EtOAc+2% 2M甲醇氨]-石油醚梯度溶析)純化殘餘物。組合產物溶離份並在真空中濃縮以產生呈白色固體之2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡嗪(4.5 g, 64%)；MS m/z: 175 (M+H)⁺。

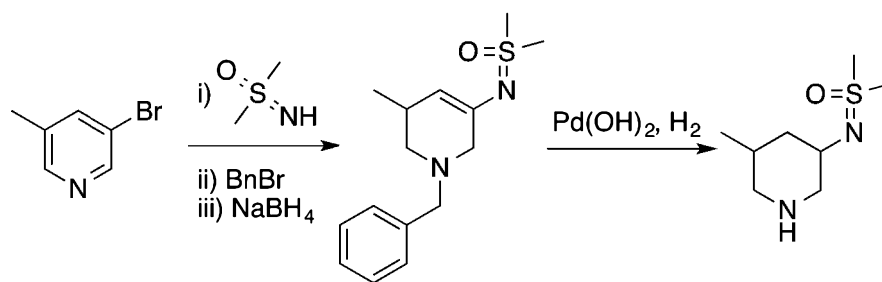
【0394】 在帕爾氫化器中在60psi H₂之壓力下將2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡嗪(4.5 g, 26 mmol)、PtO₂ (1 g, 4 mmol)及HCl (於MeOH中之60 mL 3M溶液, 200 mmol)之混合物搖晃24小時。過濾該反應混合物並在真空中濃縮濾液以產生呈灰白色固體之產物2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪(4.0 g, 61%)；MS m/z: 181 (M+H)⁺。假定已分離二鹽酸鹽，則此材料係用於下一反應中。

【0395】 下列化合物係使用與製法213中描述者類似之方法論製備：

2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)哌嗪；

3-(1H-咪唑并1-4-基)-2,5-二甲基哌嗪。

製法14：二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)-λ⁶-硼酮



步驟1：二甲基((5-甲基-吡啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -硫酮

【0396】 將3-溴-5-甲基-吡啶(250 g, 1.439 mol)、亞胺基二甲基- λ^6 -硫烷(142.6 g, 1.454 mol)、Xantphos (24.976 g, 43.16 mmol)、 K_2CO_3 (218.8 g, 1.583 mol)及參(苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (19.76 g, 21.58 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(2.4 L)中。將該反應混合物脫氣(真空/氮3個循環)並在回流下在125°C下攪拌16小時。容許將該反應混合物冷卻至周圍溫度，然後瀘過矽藻土，用EtOAc清洗。該油係用少量MTBE (僅足以可見沈澱之跡象；~150ml)稀釋，用少量真實樣本結晶接種並在周圍溫度下攪拌2小時。過濾該固體並用最少量之MTBE清洗以產生淡粉色固體，在烘箱中在30°C下在真空中乾燥該淡粉色固體以產生所需產物(105.9 g, 40%)。在真空中濃縮母液以產生247.4 g深棕色油。247.4 g粗混合物係於管柱層析術(3 kg矽膠管柱；產物吸附至350 g矽膠墊上；於EtOAc中之0至10% MeOH)上純化。組合含有產物之溶離份並在真空中濃縮以在用乙醚(106.4 g 40%)研磨後產生產物。總產率212.3 g (80%)； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.22 (d, J = 0.8 Hz, 3H)；ESV-MS m/z 185.0 ($M+1$) $^+$ 。

步驟2：1-苯甲基-3-((二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)胺基)-5-甲基吡啶-1-鎊溴化物

【0397】 向二甲基((5-甲基-吡啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -硫酮(105.9 g,

574.73 mmol) 於 MeCN (900 mL) 中之溶液添加 BnBr (69 mL, 580 mmol)。在 100°C 下將該混合物攪拌 4 小時。容許將該反應混合物冷卻至周圍溫度並藉由過濾收集所得沈澱，用冷 MeCN 清洗。獲得呈灰白色固體之產物 (158.8 g, 78%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.41 (s, 3H)。ESV-MS m/z 275.1 (M+1)⁺。

步驟 3：((1-苯甲基-5-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ⁶-磺酮

【0398】 歷時 2 小時，在 0°C 下在 N₂ 下經由注射泵將 NaBH₄ (43 g, 1.137 mol) 於氫氧化鈉 (1.6 L 0.01 M 16.00 mmol) 中之溶液滴加至 1-苯甲基-3-((二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)胺基)-5-甲基吡啶-1-鎘溴化物 (200 g, 562.9 mmol) 於乙醇 (600 mL) / 水 (600 mL) 中之溶液。該混合物係用 MTBE (3 x 1.6L) 萃取，組合有機物並用鹽水 (1 x 600 mL) 清洗，乾燥 (MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮以產生所需產物 (142 g, 91%)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 - 7.17 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。ESV-MS m/z 279.1 (M+1)⁺。

步驟 4：二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)-λ⁶-磺酮

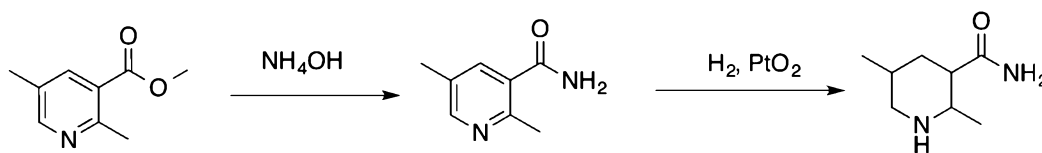
【0399】 將 Pd(OH)₂ (59 g, 20% w/w, 德固賽, 84.03 mmol) 轉移至充氮瓶且該容器用氮排空並重新充滿。然後添加((1-苯甲基-5-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ⁶-磺酮 (117 g, 420.2 mmol) 於甲

醇(700 mL)中之溶液及所得溶液藉由真空/氬循環(x 3)脫氣。該氬圍係藉由真空/氬循環交換並在帕爾氬化器上將該反應混合物搖晃16小時。將該反應混合物冷卻至周圍溫度，然後瀘過矽藻土並在真空中濃縮以留下橙色油，其係經分析且顯示不完全反應。將產物重新溶解於甲醇(700 mL)中並添加至含有二羥基鈣(59 g之20%w/w，84.03 mmol)之帕爾瓶。然後在50 °C及30 psi之分子氬下將該混合物搖晃整夜。將該反應混合物冷卻至周圍溫度，然後瀘過矽藻土並在真空中濃縮瀘液以留下橙色油，其係藉由UPLC-MS分析-顯示不完全反應。再次將該混合物重新溶解於甲醇(700 mL)中並添加至含有二羥基鈣(59 g之20%w/w，84.03 mmol)之帕爾瓶。在50°C下及在30 psi分子氬氬圍下在帕爾氬化器上將該混合物搖晃整夜。將該混合物冷卻至周圍溫度，然後瀘過矽藻土，然後在真空中濃縮以產生二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -𨾏酮(56.7 g，71%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.54 (掩蔽信號，1H), 3.09 (tt, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 12.0, 10.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.1, 11.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 0.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0400】 下列化合物係使用與製法214中描述者類似之方法論製備：

二甲基((哌啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -𨾏酮。

製法15：2,5-二甲基哌啶-3-甲醯胺



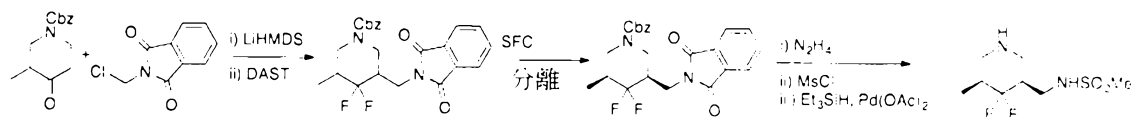
步驟1：2,5-二甲基菸鹼醯胺

【0401】將2,5-二甲基吡啶-3-羧酸甲酯(100 mg, 0.61 mmol)溶解於氫氧化銨(480 μ L, 12.3 mmol)中並在密封管中將該混合物加熱至70 $^{\circ}$ C。16小時後，將該反應稀釋於水中並在真空中濃縮該混合物以產生呈白色固體之2,5-二甲基吡啶-3-甲醯胺(91 mg, 100%)；MS m/z: 151.0 (M+H)⁺。

步驟2：2,5-二甲基吡啶-3-甲醯胺

【0402】將2,5-二甲基菸鹼醯胺(99 mg, 0.66 mmol)及PtO₂ (30.4 mg, 0.13 mmol)溶解於甲醇(3 mL)及3M HCl (1.1 mL, 3.30 mmol)中。將該混合物脫氣並在H₂之氣球下攪拌90分鐘，然後通過矽藻土並在真空中濃縮濾液以產生2,5-二甲基吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (150 mg, 99%)；MS m/z: 157.0 (M+H)⁺。

製法16：N-(((3S,5S)-4,4-二氟-5-甲基吡啶-3-基)甲基)甲磺醯胺



步驟1：3-(((1,3-二側氧基異吲哚-2-基)甲基)-5-甲基-4-側氧基吡啶-1-羧酸苯甲酯

【0403】在N₂下將3-甲基-4-側氧基-吡啶-1-羧酸苯甲酯(20 g, 0.08 mol)溶解於THF (300 mL)中。將該溶液冷卻至-78 $^{\circ}$ C並滴加LiHMDS (1M於THF中, 101.1 mL, 0.1 mol)，歷時20分鐘，保持溫度低於-70 $^{\circ}$ C。在-78 $^{\circ}$ C下攪拌90分鐘後，歷時25分鐘滴加2-(氯甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(23.7 g, 0.12 mol)於THF (200 mL)中之溶液，保持溫度低於-70 $^{\circ}$ C。在-78 $^{\circ}$ C下將該反應攪拌1小時，然後在-78 $^{\circ}$ C下藉由添加飽和氯化銨水溶液(65 mL)淬滅並容許將該混合物升溫至周圍溫度。重複該反應並組合獲得之兩種混合物且用EtOAc (300 mL)萃取。有機相係用飽和碳酸氫鈉水溶

第 200 頁(發明說明書)

液(300 mL)及鹽水(300 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠，EtOAc/石油醚溶析)純化。組合產物溶離份並在真空中濃縮且使殘餘物重結晶自EtOAc以產生呈白色固體之產物(7.56 g，23%)。

步驟2：(3R,5S)-3-[(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯

【0404】在燒瓶中裝入3-((1,3-二側氧基異吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-4-側氧基哌啶-1-羧酸苯甲酯(60 g，0.15 mol)並在冰/水浴中冷卻。一次性添加DAST (325 mL，2.5 mol)並在周圍溫度下將該混合物攪拌3天。所得黃色溶液係用DCM (1 L)稀釋並緩慢添加至冰/水之混合物並在頂部攪拌固體碳酸氫鈉。保持溫度低於 0°C 並添加額外之碳酸氫鈉以維持7至8之pH。將該混合物升溫至周圍溫度並分離層。水相係用DCM (2 L)萃取。經組合之有機物係用鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠，EtOAc/石油醚溶析)純化。組合產物溶離份並在真空中濃縮。獲得呈玻璃之產物3-((1,3-二側氧基異吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯(32.5 g，51%)； ^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.89 - 7.64 (4H, m), 7.42 - 7.11 (5H, m), 5.15 - 5.03 (2H, m), 4.39-4.07 (3H, m), 3.83 - 3.66 (1H, m), 2.97 - 2.60 (2H, m), 2.56 - 2.31 (1H, m), 2.08 - 1.89 (1H, m), 1.05 (3H, d)，呈異構體之混合物。

【0405】使用製備型掌性超臨界流體層析術(條件：Chiralpak[®] IC 5 μm ， CO_2/iPrOH 90/10，230 nm)以分離單一對映異構體(3R,5S)-3-[(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯，(98.7% ee)。

步驟3：(3R,5S)-3-(胺甲基)-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯

【0406】向(3R,5S)-3-[(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯(9.6 g, 22.4 mmol)於乙醇(144 mL)中之懸浮液添加水合肼(8.5 mL, 112 mmol)。將該反應混合物加熱至回流，歷時5小時，然後容許整夜冷卻至周圍溫度。過濾所得懸浮液且沈澱用EtOH (x 2)清洗。將濾液裝載至離子交換濾芯(50 g x 10)上。該等濾芯係用MeOH/DCM混合物(廢棄濾液)，然後用2M甲醇氨溶液清洗。組合濾液並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中並在真空中濃縮(x 2)，然後用庚烷處理並在真空中濃縮。在真空下將所得黃色油乾燥整夜以產生呈固體之產物(6.77 g)，其係直接用於下一反應中；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.17 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.41 (ddt, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.41 (dd, 1H), 2.15 - 1.78 (m, 2H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, 3H)；MS m/z: 299 (M+H)⁺。

步驟4：(3S,5S)-4,4-二氟-3-(甲磺醯胺基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯

【0407】將(3R,5S)-3-(胺甲基)-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯(6.6 g, 22 mmol)溶解於DCM (66 mL)中並在冰浴中冷卻。達成之內部溫度為3°C。攪拌添加Et₃N (3.4 mL, 24 mmol)。歷時5分鐘以使得保持內部溫度低於10°C的速率添加甲磺醯氯(1.88 mL, 24 mmol)。30分鐘後，移除冰浴。將該溶液升溫至周圍溫度並用飽和NaHCO₃水溶液(66 mL)淬滅。分離層且水相用DCM (33 mL)萃取。經組合之有機物係於MgSO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠；0至100% EtOAc /石油醚梯度溶析)純化。組合產物溶離份並在真空中濃縮。在真空

下將殘餘物乾燥整夜以產生白色固體(7.92 g ; 95%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 - 7.31 (m, 5H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 0.95 (d, 3H) ; MS m/z: 377 (M+H) $^+$ 。

步驟5 : N-(((3S,5S)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺

【0408】 向(3S,5S)-4,4-二氟-3-(甲烷磺醯胺基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸苯甲酯(7.54 g , 20 mmol)於DCM (113 mL)中之溶液添加 Et_3N (8.38 mL , 60 mmol) , 接著添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.799 g , 8 mmol) 。添加 Et_3SiH (19.20 mL , 120 mmol) , 歷時5分鐘。在周圍溫度下將該溶液攪拌1小時, 然後分為6等份, 並裝載至離子交換濾芯(50 g)上。該等濾芯係用DCM , 1:1 MeOH:DCM及甲醇清洗。廢棄濾液。該等濾芯係用2M甲醇氨溶液清洗。組合濾液並在真空中濃縮。使殘餘物與DCM共沸, 然後溶解於甲醇(45 mL)中並在周圍溫度下用SPM32 (3-巰基丙基乙基硫醚二氧化矽)攪拌2小時, 然後在 50°C 下攪拌1小時。冷卻該混合物及濾過矽藻土並在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中並在真空中濃縮。在真空下將殘餘物乾燥整夜以產生呈白色固體之N-(((3S,5S)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(4.40 g , 91%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (t, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 4H), 2.79 (dtd, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 1.78 (m, 2H), 0.89 (d, 3H) ; MS m/z: 243.0 (M+H) $^+$ 。

製法17 : N-(吡咯啶-3-基甲基)甲烷磺醯胺



步驟1：3-(甲磺醯胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

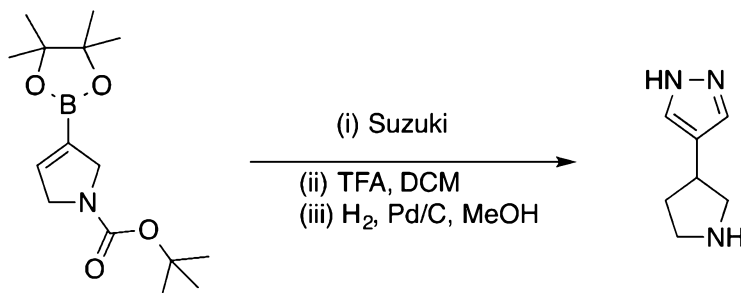
【0409】 在氮氣氛圍下將甲磺醯氯(222 mg, 150 μ L, 1.938 mmol)添加至3-(胺甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.498 mmol)及三乙胺(232.3 mg, 320 μ L, 2.296 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液並在周圍溫度下將該反應攪拌1.5小時。該反應係用DCM及飽和NaHCO₃水溶液稀釋並將該混合物攪拌10分鐘。分離層且水層用DCM (x 2)萃取。將經組合之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮以產生呈淡黃色油之3-(甲磺醯胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，假定100%產率及純度使其去保護；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)；ESV-MS m/z計算值：278.13004，實測值：223.1 (M+1)⁺。

步驟2：N-(吡咯啉-3-基甲基)甲磺醯胺

【0410】 將TFA (2.960 g, 2 mL, 25.96 mmol)添加至3-(甲磺醯胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(417 mg, 1.498 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液並在周圍溫度下將該反應混合物攪拌15小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物與DCM (x 2)及乙醚(x 2)共沸。使殘餘物通過10 g SCX-2濾芯並用MeOH/DCM混合物清洗。產物係藉由用於MeOH/DCM混合物中之2M NH₃清洗濾芯溶析。在真空中移除溶劑以產生呈淡黃色固體之N-(吡

咯啉-3-基甲基)甲烷磺醯胺(227.4 mg, 85%) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 氯仿-d) δ 3.16 (qd, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H) 。 ESV-MS m/z 179.2 ($M+1$)⁺ 。

製法18：4-吡咯啉-3-基-1H-吡啶



步驟1：3-(1H-吡啶-4-基)-2,5-二氫吡咯-1-羧酸第三丁酯

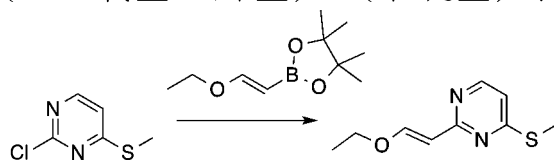
【0411】 將4-溴吡啶-1-羧酸第三丁酯(230 mg, 0.931 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,5-二氫吡咯-1-羧酸第三丁酯(250 mg, 0.847 mmol)及碳酸鉀(1.3 mL之2M, 2.60 mmol)組合於二噁烷(3 mL)中並將該混合物脫氣(x 2個真空循環)。添加Pd(dppf)Cl₂.DCM (70 mg, 0.086 mmol)並將該混合物脫氣(x 2個真空循環)，然後在90°C下加熱整夜。將該反應混合物分配至EtOAc與水之間。將有機相乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術(矽膠，0至100% EtOAc/石油醚梯度溶析)純化。將產物溶離份組合並濃縮以產生呈淡黃色膜之產物(65 mg, 33%)，其係用於下一反應中。ESV-MS m/z 236.0 ($M+1$)⁺ 。

步驟2及3：4-吡咯啉-3-基-1H-吡啶

【0412】 將3-(1H-吡啶-4-基)-2,5-二氫吡咯-1-羧酸第三丁酯(550 mg, 2.338 mmol)溶解於DCM (10 mL)中並添加TFA。1小時後，在真空中濃縮該反應混合物並使殘餘物與DCM (x 2)共沸。將殘餘物溶解於甲醇中(10 mL)並將該溶液脫氣(x 3個真空- N₂循環)。添加碳載鈣(濕，德固

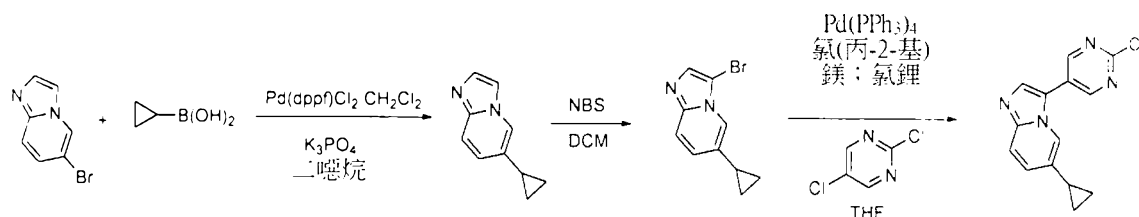
賽)(200 mg之10%w/w，0.188 mmol)並將該混合物脫氣(x 3個循環)。N₂ 氛圍係用氫(x 3個循環)置換並在周圍溫度下攪拌該混合物。90分鐘後，使該反應混合物於矽藻土上過濾，用甲醇清洗。在真空中濃縮濾液(冷水浴)以產生粗4-吡咯啉-3-基-1H-吡啶(三氟乙酸鹽) (600 mg，定量產率)；ESV-MS m/z 136.0 (M+1)⁺。

製法19：(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4-(甲硫基)嘧啶



【0413】向2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(56.1 g，349.3 mmol)及2 M Na₂CO₃水溶液(524 mL，1.05 mol)於1,2-二甲氧基乙烷(730 mL)中之懸浮液添加2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(76.1 g，384 mmol)。添加Pd(PPh₃)₄ (20.2 g，17.5 mmol)並將該混合物脫氣。將該反應放置於氮氣氛圍下並在回流下加熱4小時。將該混合物冷卻至周圍溫度並分配至EtOAc (1.1 L)與水(560 mL)之間。有機層係水清洗(2 x 560 mL)，經組合之有機層係用EtOAc (280 mL)再萃取且經組合之有機相係用鹽水(x 1)清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，用0至25% EtOAc/石油醚溶析)純化以產生呈淡黃色結晶固體之(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4-(甲硫基)嘧啶(62.4 g，91%)；¹H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；ES+ [M+H]= 197.1。

製法20：2-氯-4-{6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶



【0414】 步驟1：6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。在150-mL圓底燒瓶中放置6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(5 g, 22.84 mmol, 1當量, 90%)、環丙基硼酸(3.1 g, 34.26 mmol, 1.50當量, 95%)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.0 g, 2.33 mmol, 0.10當量, 95%)、二噁烷(20 mL, 224.28 mmol, 9.82當量, 95%)、K₃PO₄ (10.2 g, 45.68 mmol, 2.00當量, 95%)。在100°C下在油浴中將所得溶液攪拌整夜。濃縮所得混合物。將殘餘物施用至具有乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上。此導致呈白色固體之3.6 g (89.67%)之6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。

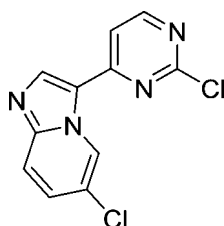
【0415】 步驟2：3-溴-6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。在150-mL圓底燒瓶中放置6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(3.6 g, 20.48 mmol, 1當量, 90%)、NBS (3.8 g, 20.28 mmol, 0.99當量, 95%)、DCM (20 mL, 298.87 mmol, 14.59當量, 95%)。在25°C下將所得溶液攪拌3小時。濃縮所得混合物。將殘餘物施用至具有乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上。此導致呈白色固體之4.3 g (79.70%)之3-溴-6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。

【0416】 步驟3：2-氯-4-{6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶。在-10°C下在氮氣氛圍下向3-溴-6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.5 g, 5.694 mmol, 1當量, 90%)於THF (10 mL, 117.259 mmol, 21.0當量, 95%)中之攪拌溶液滴加iPrMgCl·LiCl (1.74 g, 11.388 mmol, 2當量, 95%)。在0°C下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2小時。在室溫下將上文混合物添加至2,4-二氯嘧啶(1.07 g, 6.824 mmol, 1.20當量, 95%)及Pd(PPh₃)₄

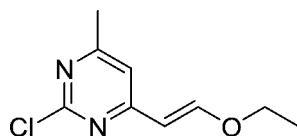
(0.35 g, 0.285 mmol, 0.05 當量, 95%) 於 THF (10 mL, 117.259 mmol, 21.0 當量, 95%) 中之攪拌混合物。在 70°C 下將所得混合物攪拌額外之 4 小時。濃縮所得混合物。將殘餘物施用至具有乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 之矽膠管柱上。此導致呈白色固體之 1 g (58.39%) 之 2-氯-4-[6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。

【0417】 下列化合物係使用與製法 20 中描述者類似之方法論製備：

2-氯-4-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶



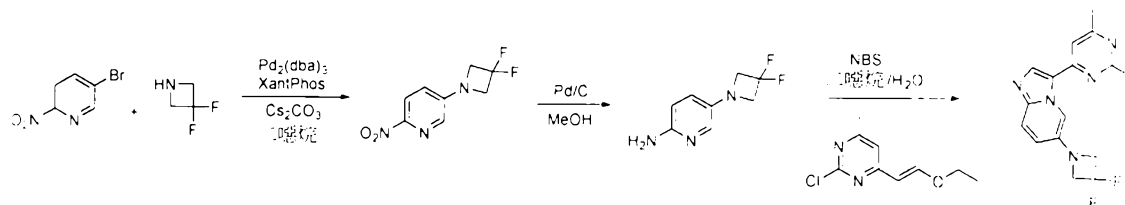
製法 21：2-氯-4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基嘧啶



【0418】 在室溫下在氮氣氛圍下向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (246.88 mg, 1.439 mmol, 1.20 當量, 95%)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉 (250 mg, 1.199 mmol, 1 當量, 95%) 及 K_3PO_4 (535.84 mg, 2.398 mmol, 2.00 當量, 95%) 於 MeCN (12.45 mL, 303.230 mmol, 187.63 當量, 95%) 及 H_2O (4 mL, 210.932 mmol, 364.96 當量, 95%) 中之攪拌溶液添加 SPhos (36.27 mg, 0.084 mmol, 0.07 當量, 95%) 及 $Pd(AcO)_2$ (8.50 mg, 0.036 mmol, 0.03 當量, 95%)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌整夜。將所得混合物濃縮至小體積。所得混合物係用鹽水 (20 mL) 稀釋。所得混合物係用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取。經組合之有機層係用鹽水 (2x20 mL) 清洗，於無水 $MgSO_4$ 上乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化，用

PE/EtOAc (5:1)溶析以提供呈淡黃色油之2-氯-4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基嘧啶(100 mg, 37.78%)。

製法22：2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶



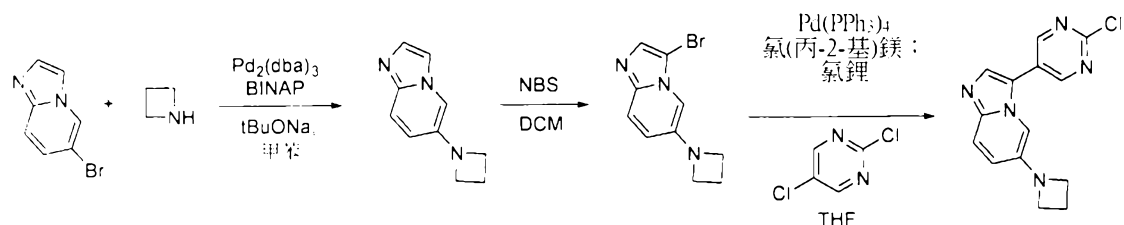
【0419】 步驟1：5-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-硝基吡啶。在室溫下在氮氣氛圍下向5-溴-2-硝基吡啶(500 mg, 2.340 mmol, 1當量, 95%)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(350.95 mg, 2.574 mmol, 1.1當量, 95%)及Cs₂CO₃ (4012.66 mg, 11.700 mmol, 5.00當量, 95%)於二噁烷(37.50 mL, 425.622 mmol, 179.71當量, 95%)中之攪拌溶液添加Pd₂(dba)₃ (112.78 mg, 0.117 mmol, 0.05當量, 95%)及XantPhos (142.52 mg, 0.234 mmol, 0.10當量, 95%)。在100°C下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3小時。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化, 用PE/EtOAc (1:1)溶析以提供呈淡黃色固體之5-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-硝基吡啶(200 mg, 27.81%)。

【0420】 步驟2：5-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-胺。在室溫下在氮氣氛圍下向5-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-硝基吡啶(175 mg, 0.569 mmol, 1當量, 70%)於MeOH (56.00 mL, 1747.713 mmol, 2307.89當量, 95%)中之攪拌溶液一次性添加Pd/C (318.89 mg, 2.847 mmol, 5當量, 95%)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌整夜。過濾所得混合物, 濾餅係用MeOH (3x30 mL)清洗。在減壓下濃縮濾液。粗產物/所得混合物係無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

【0421】 步驟3：2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶。在室溫下向2-氯-4-[(E)-2-乙氧基乙基]-6-甲基嘧啶(550 mg, 2.630 mmol, 1當量, 95%)於H₂O (18 mL, 999.151 mmol, 379.87當量, 9%)及H₂O (18 mL, 999.151 mmol, 379.87當量, 9%)中之攪拌溶液添加NBS (492.78 mg, 2.630 mmol, 1當量, 95%)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。向上文混合物添加5-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-胺(666.51 mg, 3.419 mmol, 1.3當量, 95%)。在85°C下將所得混合物再攪拌2.5小時。所得混合物係用EtOAc (20 mL)稀釋。用飽和Na₂CO₃ (水溶液)將該混合物中和至pH 7。所得混合物係用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。經組合之有機層係用鹽水(2x50 mL)清洗，於無水MgSO₄上乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化，用CH₂Cl₂ / MeOH (20:1)溶析。此導致呈淡黃色固體之2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶(290 mg, 31.85%)。

【0422】 下列化合物係使用與製法22中描述者類似之方法論製備：
2-氯-4-[6-(3-氟氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶

製法23：5-[6-(氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶



【0423】 步驟1：1-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氮雜環丁烷。在室溫下在500 mL圓底燒瓶中添加6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(3.5 g, 15.99 mmol, 1當量, 90%)、氮雜環丁烷(1441.3 mg, 23.98 mmol, 1.50當量,

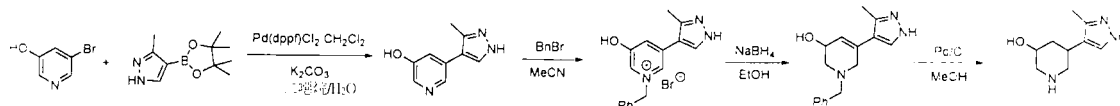
95%)、甲苯(300 mL, 2678.69 mmol, 167.55 當量, 95%)、BINAP (1047.9 mg, 1.60 mmol, 0.10 當量, 95%)及t-BuONa(3234.5 mg, 31.97 mmol, 2.00 當量, 95%)。在100°C下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌整夜。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化, 用PE/EtOAc (5:1)溶析以提供呈綠色固體之1-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮雜環丁烷(2.5 g, 78.72%)。

【0424】 步驟2: 1-{3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氮雜環丁烷。在室溫下在25 mL圓底燒瓶中添加1-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮雜環丁烷(1 g, 5.03 mmol, 1 當量, 87.2%)、NBS (896.0 mg, 4.78 mmol, 0.95 當量, 95%)及DCM (60 mL, 896.61 mmol, 178.11 當量, 95%)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌整夜。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化, 用PE/EtOAc (5:1)溶析以提供呈綠色固體之1-[3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮雜環丁烷(1.1 g, 56.25%)。

【0425】 步驟3: 5-[6-(氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶。在-10°C下在N₂氣氛圍下滴加1-[3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮雜環丁烷(200 mg, 0.777 mmol, 1 當量, 98%)於THF(20 mL, 234.517 mmol, 301.66 當量, 95%)中之攪拌溶液。添加氯(丙-2-基)氯化鋰鎂(1 mL, 1.084 mmol, 1.39 當量, 17.5%)。在0°C下在N₂氣氛圍下將所得混合物攪拌2小時。在室溫下將上文混合物添加至2,4-二氯嘧啶(182.86 mg, 1.166 mmol, 1.50 當量, 95%)及Pd(PPh₃)₄(47.28 mg, 0.039 mmol, 0.05 當量, 95%)於THF中之攪拌混合物。在80°C下將所得混合物再攪拌4小時。在室溫下用飽和NH₄Cl (水溶液)淬滅該反應。水層係用EtOAc (3x20 mL)萃取。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管

柱層析術純化，用EA:PE (1:1)溶析以提供呈綠色固體之4-[6-(氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶(120 mg, 19.61%)。

製法24：5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇



【0426】 步驟1：5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇。在100°C下在氮氣氛圍下將5-溴吡啶-3-醇(10 g, 54.599 mmol, 1當量, 95%)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.35 g, 2.730 mmol, 0.05當量, 95%)、K₂CO₃ (11.91 g, 81.898 mmol, 1.50當量, 95%)及3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑(14.35 g, 65.518 mmol, 1.2當量, 95%)於二噁烷(150.01 mL, 1682.194 mmol, 30.81當量, 95%)及H₂O (29.99 mL, 1664.971 mmol, 28.97當量, 95%)中之混合物攪拌整夜。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化，用CH₂Cl₂/MeOH (10:1)溶析以提供呈棕色固體之5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇(6.5 g, 61.16%)。

【0427】 步驟2：1-苯甲基-3-羥基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-鎊溴化物。在60°C下在氮氣氛圍下將5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇(6.2 g, 31.851 mmol, 1當量, 90%)及BnBr (6.88 g, 0.038 mmol, 1.2當量, 95%)於MeCN (300.00 mL, 6942.365 mmol, 170.23當量, 95%)中之混合物攪拌整夜。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化，用CH₂Cl₂ / MeOH (85:15)溶析以提供呈棕色固體之1-苯甲基-3-羥基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-鎊溴化物(9g, 73.45%)。

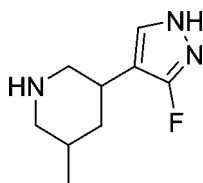
【0428】 步驟3：1-苯甲基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-醇。在室溫下在氮氣氛圍下將1-苯甲基-3-羥基-5-(3-甲基-1H-吡唑

-4-基)吡啶-1-鎊溴化物(6.5 g, 16.896 mmol, 1當量, 90%)及NaBH₄(2.68 g, 67.296 mmol, 3.98當量, 95%)於EtOH (260.00 mL, 5643.864 mmol, 251.64當量, 95%)中之混合物攪拌整夜。在室溫下用飽和NH₄Cl(水溶液)淬滅該反應。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化, 用CH₂Cl₂/MeOH (10:1)溶析以提供呈黃色油之1-苯甲基-5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-醇(5 g, 98.88%)。

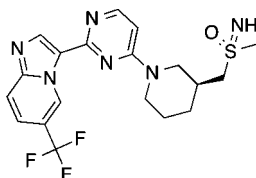
【0429】 步驟4: 5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-醇。在室溫下在氫氣氛圍下將1-苯甲基-5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-醇(3.2 g, 10.692 mmol, 1當量, 90%)及Pd/C (1137.89 mg, 1.069 mmol, 0.10當量, 10%)於MeOH (200.00 mL, 5929.777 mmol, 438.89當量, 95%)中之混合物攪拌4小時。過濾所得混合物, 濾餅係用MeOH (3x5 mL)清洗。在減壓下濃縮濾液以提供呈無色半固體之5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-醇(2 g, 92.88%)。

【0430】 下列化合物係使用與製法24中描述者類似之方法論製備:

3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶



實例1: 3-(4-(3-((S-甲基磺亞胺基)甲基)哌啶-1-基)嘓啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-4



【0431】 在80°C下加熱於DMF中之3-(4-氯嘓啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(13.2 mg, 0.05 mmol)、3-((S-甲基磺亞胺基)甲基)

哌啶(8 mg, 0.045 mmol)、二異丙基乙胺(8 μ L, 0.045 mmol)。20分鐘後，將該反應冷卻至室溫並過濾該混合物及藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供3-(4-(3-((S-甲基磺亞胺醯基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶之三氟乙酸鹽(12.7 mg, 40%)。

【0432】 下列化合物係使用與實例1中描述者類似之方法論製備：

8-甲基磺醯基-1-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]-1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷，I-7

N-[-4,4-二氟-5-甲基-1-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]-3-哌啶基]甲基甲烷磺醯胺，I-8

N-[(2S)-4-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]嗎啉-2-基]甲基甲烷磺醯胺，I-19 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

4-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-20 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

6-氯-3-(4-(3-((甲基磺亞胺醯基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-21 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

4-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-23 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

4-[2-(6-溴-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-24 (使用6-溴-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

N-[[1-[2-(6-溴-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]吡咯啶-3-基]甲基]甲烷磺醯胺I-25 (使用6-溴-7-氟-3-(4-甲基氫硫基嘧啶-2-基)咪唑

并[1,2-a]吡啶)

1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚-5-酮
I-26 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)；

6-氯-3-[4-[3-(1H-吡唑-4-基)吡咯啉-1-基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡
啶I-27 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

6-氯-3-[4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶
I-28 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

6-氯-3-[4-[3-二甲基磷醯基-5-(1H-吡唑-4-基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]
咪唑并[1,2-a]吡啶I-29 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)二
甲基- λ^6 -硼酮I-30 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

N-[[1-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]-4,4-二
氟-5-甲基-3-哌啶基]甲基]甲烷磺醯胺，I-41 (使用3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-
(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)；

6-氯-7-氟-3-[4-[3-(1H-咪唑并1,4-基)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-
基]咪唑并[1,2-a]吡啶I-42 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-
a]吡啶)

7-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]-1,2,5,6,8,8a-
六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮I-43 (使用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪
唑并[1,2-a]吡啶)

2-(1H-吡唑-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-
2-基]嗎啉I-44 (使用3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

(3S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]哌啶-3-甲

醯胺I-48 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

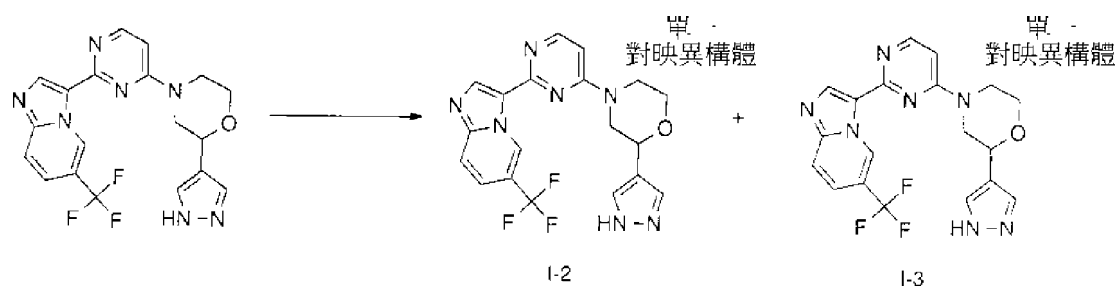
((1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ^6 -磺酮I-49 (使用(使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲醯胺I-50 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)；

1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲醯胺I-51 (使用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲醯胺I-52及1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲醯胺I-53

實例2：1H-吡啶-4-基-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉及1H-吡啶-4-基-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉，I-2及I-3



【0433】 2-(1H-吡啶-4-基)-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉(使用與實例107中描述者類似之方法論製得)之外消旋混合物係藉由掌性超臨界流體層析術(條件：OD-H, 45% MeOH, 20 mM NH₃, 290 nm)分離。待溶析之第一物質係化合物I-2 (99.3% ee)；ESV-MS m/z 416.8 (M+H)。待溶析之第二物質係化合物I-3 (98.2% ee)；

第 216 頁(發明說明書)

ESV-MS m/z 416.4 (M+H)。

【0434】 下列化合物係使用與實例2中描述者類似之方法論製備：

7-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3(2H)-酮，I-5

7-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3(2H)-酮，I-6

2-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-9

2-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-10

二甲基((5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -𨮗酮I-31及二甲基((5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)- λ^6 -𨮗酮I-32

3-[2-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-33及3-[2-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-34

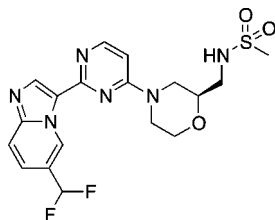
6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶I-35及6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶I-36

3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-37及3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-38

3-[4-[3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪

唑并[1,2-a]吡啶I-39及3-[4-[3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-40

實例3：N-[[[(2S)-4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺，I-13



【0435】 將DBU (79.8 μ L, 0.534 mmol)及PyBroP (124.5 mg, 0.267 mmol)添加至2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇(35 mg, 0.134 mmol)於MeCN (700 μ L)中之溶液。5分鐘後，添加N-[[[(2S)-嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺(31.1 mg, 0.160 mmol)並在40°C下加熱該混合物。2小時後，將該反應冷卻至室溫並過濾該混合物及藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供N-[[[(2S)-4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺之三氟乙酸鹽(28.2 mg, 45%)。

【0436】 下列化合物係使用與實例3中描述者類似之方法論製備：

N-[[[(2S)-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺，I-1 (使用2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1H-嘧啶-6-酮)

1-[4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙酮，I-14

4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-15

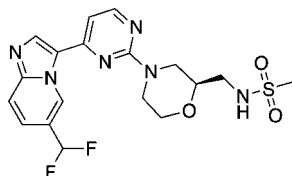
N-(((3S,5S)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-

第 218 頁(發明說明書)

4,4-二氟-5-甲基吡啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-16

2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-45

實例4：N-[[[(2S)-4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺，I-17

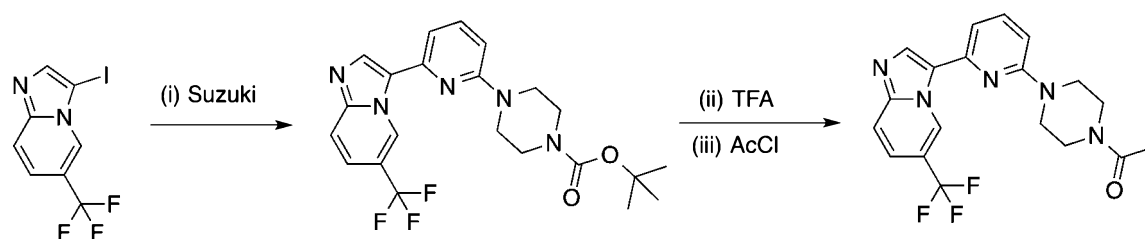


【0437】 將3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(70 mg，0.283 mmol)、三丁基-(2-氯嘧啶-4-基)錫烷(137.3 mg，0.340 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂ (59.7 mg，0.085 mmol)組合於DMF (2.1 mL)中並用氫脫氣，然後在120°C下加熱。向該混合物添加N-[[[(2S)-嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺(27.7 mg，0.143 mmol)及二異丙基乙胺(49.6 μL，0.285 mmol)並在150°C下加熱該反應。16小時後，將該反應冷卻至室溫並過濾該混合物且藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供N-[[[(2S)-4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]嗎啉-2-基]甲基]甲烷磺醯胺之三氟乙酸鹽(6.5 mg，5%)。

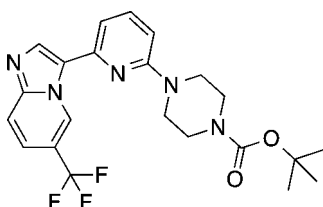
【0438】 下列化合物係使用與實例4中描述者類似之方法論製備：

4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-18

實例5：1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮，I-11

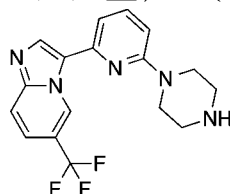


步驟1：4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸第三丁酯



【0439】 3-碘-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (50 mg, 0.160 mmol)、4-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (62.4 mg, 0.160 mmol)、dppf (8.8 mg, 0.016 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.8 mg, 0.008 mmol)、CuCl (15.9 mg, 0.160 mmol) 及 Cs₂CO₃ (156.6 mg, 0.481 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物係用氮脫氣並加熱至 90°C，歷時 16 小時。將該反應冷卻至周圍溫度，濾過矽膠墊並在減壓下濃縮以提供 4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸第三丁酯；ESV-MS m/z 448.2 (M+H)。該材料無需進一步純化即可使用。

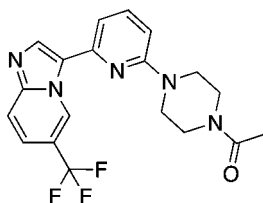
步驟2：3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



【0440】 將 4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸第三丁酯 溶解於 DCM (2 mL) 中並添加 TFA (1 mL, 12.98 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時及然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲

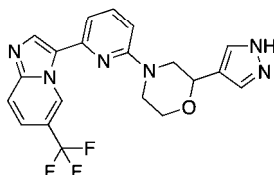
醇中並藉助於離子交換SCX-2濾芯純化以提供3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶；ESV-MS m/z 348.1 (M+H)。

步驟3：1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮



【0441】將乙醯氯(15 μ L, 0.208 mmol)及三乙胺(67 μ L, 0.481 mmol)添加至3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液並攪拌20分鐘。濃縮該混合物並藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮之三氟乙酸鹽(5.5 mg, 5%)。

實例6：2-(1H-吡啶-4-基)-4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]嗎啉，I-12

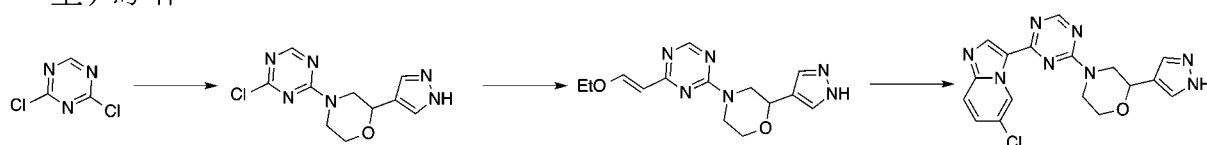


【0442】於DMF (2 mL)中之3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(100 mg, 0.377 mmol)、2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶(84.2 mg, 0.377 mmol)、dppf (20.6 mg, 0.038 mmol)、Pd(OAc)₂ (4.2 mg, 0.0189 mmol)、CuCl (37.4 mg, 0.377 mmol)及Cs₂CO₃ (368.8 mg, 1.132 mmol)係用氮脫氣並加熱至90°C，歷時16小時。將該反應冷卻至周圍溫度並濾過矽膠墊。將二異丙基乙胺(48.8 mg, 66 μ L, 0.377 mmol)及2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉(57.8 mg, 0.377 mmol)直接添加至濾液並

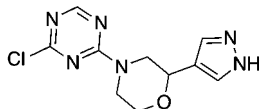
第 221 頁(發明說明書)

在120°C下將該混合物加熱16小時。將該反應混合物冷卻至周圍溫度，過濾並藉由逆相層析術(C18；MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供2-(1H-吡唑-4-基)-4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]嗎啉之三氟乙酸鹽(3.1 mg, 2%)。

實例7：4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-22

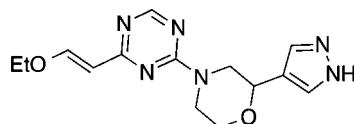


步驟1：4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉



【0443】向2,4-二氯-1,3,5-三嗪(50 mg, 0.333 mmol)及二異丙基乙胺(128 μ L, 0.734 mmol)於1,4-二噁烷(500 μ L)中之溶液添加2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉(51.1 mg, 0.333 mmol)。將該反應混合物攪拌90分鐘及然後分配至DCM與水之間，有機物經萃取，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮以提供4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉；ESV-MS m/z 267.1 (M+H)。該材料無需進一步純化即可使用。

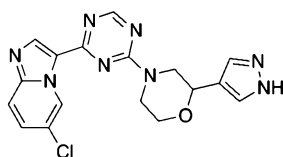
步驟2：4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉



【0444】將4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)嗎啉溶解於DME (750 μ L)中並添加2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(99 mg, 0.5 mmol)及Na₂CO₃ (500 μ L of 2M, 1 mmol)。該混合物係經由真空/氮循環(x 3)脫氣，然後添加Pd(PPh₃)₄ (38.5 mg, 0.033

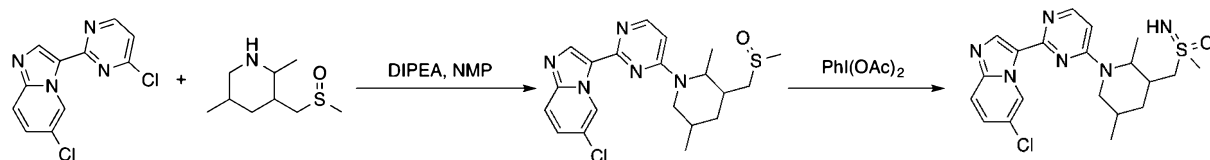
mmol)且該混合物係經由真空/氮循環(x 3)再次脫氣。在40°C下將該混合物加熱2小時。該反應係藉由管柱層析術(矽膠, EtOAc/石油醚梯度)純化以提供4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉; ESV-MS m/z 303.2 (M+H)。

步驟3: 4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉

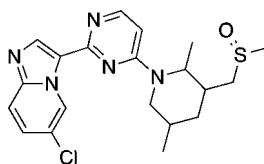


【0445】將NBS (5.9 mg, 0.033 mmol)添加至4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉(10 mg, 0.033 mmol)於1,4-二噁烷(300 μ L) /水(100 μ L)中之溶液並將該反應混合物攪拌15分鐘。然後添加5-氯吡啶-2-胺(5.1 mg, 0.040 mmol)並在65°C下加熱該反應混合物。16小時後,將該反應混合物冷卻至周圍溫度,過濾並藉由逆相層析術(C18; MeCN/水/0.05% TFA作為溶析液)純化以提供4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉之三氟乙酸鹽(4.9 mg, 26%)。

實例8: ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亞胺基)(甲基)- λ^6 -硫酮(反式非對映異構體), I-46

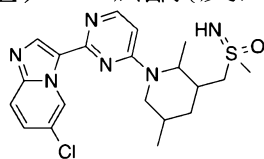


步驟1: 6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亞磺酰基甲基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶(反式非對映異構體)



【0446】 在微波小瓶中裝入6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(30 mg, 0.113 mmol)、2,5-二甲基-3-(甲基亞磺酰基甲基)哌啶(二鹽酸鹽) (42 mg, 0.160 mmol)、DIPEA (60 μ L, 0.345 mmol)及NMP (900 μ L), 然後密封並在100°C下加熱16小時。容許將該反應冷卻, 然後藉由逆相層析術(C18; MeCN / 水- 0.1%氫氧化銨作為溶析液)純化以提供6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亞磺酰基甲基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶(11 mg, 45%)。

步驟2: ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亞胺基)(甲基)- λ^6 -硫酮(反式非對映異構體)

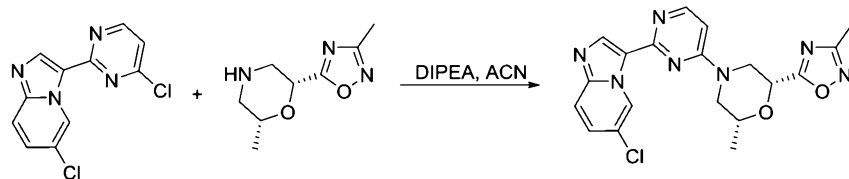


【0447】 將甲醇(375 μ L)添加至6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亞磺酰基甲基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶(11.2 mg, 0.144 mmol)及(二乙磺氧基碘基)苯(34.7 mg, 0.108 mmol)之混合物, 接著添加DCM (375 μ L)。在周圍溫度下將該反應攪拌3小時。過濾粗反應混合物, 然後藉由逆相層析術(C18; MeCN / 水- 0.1%氫氧化銨作為溶析液)純化以產生((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亞胺基)(甲基)- λ^6 -硫酮(3 mg, 19%, 反式非對映異構體) I-46。

【0448】 下列化合物係使用與實例8中描述者類似之方法論製備:

((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亞胺基)(甲基)- λ^6 -硫酮(順式非對映異構體), I-47

實例9：6-氯-3-{4-順式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-54



【0449】向含有6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(50.00 mg；0.19 mmol；1.00當量)及外消旋-(2r,6r)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉鹽酸鹽(41.43 mg；0.19 mmol；1.00當量)之微波小瓶添加DIPEA (0.11 ml；0.66 mmol；3.50當量)及乙腈(2.00 ml)。在85°C下將該反應攪拌2小時，然後將該混合物稀釋於5 mL DMSO (部分溶解)中，過濾並用鹼性製備型HPLC (C18，10至90% ACN/H₂O/0.1% NH₄OH作為溶析液)純化以提供6-氯-3-{4-順式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(5.0 mg，6.4%)。

【0450】下列化合物係使用與實例9中描述者類似之方法論製備：

6-氯-3-{4-[3-(1H-咪唑并1-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-55

3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-136 (在掌性分離後)

3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-137 (在掌性分離後)

5-甲基-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺，I-149

(S)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺，I-154

5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸甲酯，I-570

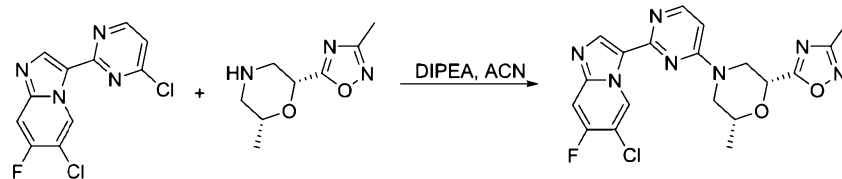
【0451】 2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-136及3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-137 係藉由製備型掌性HPLC如下純化：

【0452】 (2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(200 mg，0.42 mmol，1當量，90%) 係藉由製備型掌性HPLC以下列條件純化(管柱：Chiralpak IA，2*25 cm，5 um；移動相A：Hex(8 mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC，移動相B：IPA--HPLC；流動速率：20 mL/分鐘；梯度：在25分鐘內，20 B至20 B；254/220 nm；RT1：11.829)。此導致呈白色固體之116.2 mg (63.86%)之2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-136。

【0453】 2-[(3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(200 mg，0.42 mmol，1當量，90%) 係藉由製備型掌性HPLC以下列條件純化(管柱：Chiralpak IA，2*25 cm，5 um；移動相A：Hex(8 mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC，移動相B：IPA--HPLC；流動速率：20 mL/分鐘；梯度：在25分鐘內，20 B至20 B；254/220 nm；RT2：19.149)。此導致呈白色固體之117.8 mg之2-[(3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-137。

實例10：6-氯-7-氟-3-{4-[順式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-

基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-56



【0454】向含有6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(50.00 mg ; 0.18 mmol ; 1.00當量)及外消旋-(2*r*,6*r*)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉鹽酸鹽(38.80 mg ; 0.18 mmol ; 1.00當量)之微波小瓶添加DIPEA (0.10 ml ; 0.62 mmol ; 3.50當量)及乙腈(2.00 ml)。在85°C下將該反應攪拌2小時。將白色沈澱過濾，用H₂O (2 mL X 2)清洗，乾燥以提供6-氯-7-氟-3-{4-[順式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(75.9 mg，79.2%)。

【0455】下列化合物係使用與實例10中描述者類似之方法論製備：

6-氯-7-氟-3-{4-[3-(1*H*-咪唑并1-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-57

3-{4-[(3*S*,5*S*)-3-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物)，I-60

3-{4-[(3*R*,5*S*)-3-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物)，I-61

1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡咯啶-3-醇，I-64

6-氯-3-[4-(3-異噁唑-4-基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-65

6-氯-3-[4-(3-異噁唑-3-基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-66

3-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-醇，I-67

4-{1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-4-甲基-噁唑啉-2-酮，I-68

1-甲基-4-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[1,4]二氮雜環庚-2-酮，I-69

3-{4-[(3aR,6aR)-3a-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫-環戊烷并[c]吡咯-2-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-70

3-[4-(3-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-71

1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(1-異丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡咯啉-3-醇，I-72

6-氯-3-{4-[(2S,3S)-2-(3-氯-苯基)-3-甲基-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物)，I-73

3-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-1-醇，I-74

6-氯-3-{4-[(3aR,6aR)-3a-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫-環戊烷并[c]吡咯-2-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物)，I-75

1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(1-異丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-哌啶-3-醇，I-76

(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-醯胺，I-77

5-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-5-氮雜-螺[2.5]辛烷-

1-羧酸，I-78

6-氯-3-[4-(7,7-二氟-6-甲基-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-3-基)-咪唑-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-79

4-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-[1,4]二氮雜環庚-2-酮，I-80

1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-3-苯基-哌啶-3-醇，I-81

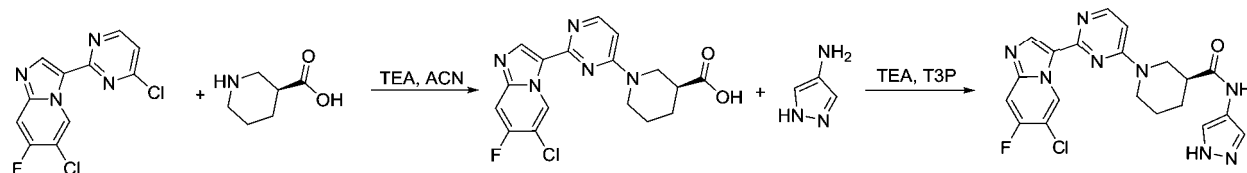
1-{1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-3-羥基-哌啶-3-基}-環丁烷羧酸甲酯，I-82

{1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-3-苯基-哌啶-4-基}-甲醇，I-83

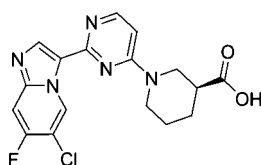
6-氯-3-[4-(1-苯基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-咪唑-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-84

{1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-3-苯基-哌啶-3-基}-甲醇，I-85

實例11：(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸，I-58



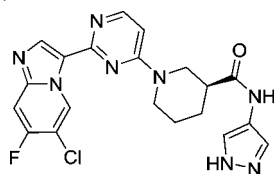
步驟1：(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸



第 229 頁(發明說明書)

【0456】向6-氯-3-(4-氯-嘓啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(120.00 mg ; 0.42 mmol ; 1.00當量)及(R)-(-)-六氫菸鹼酸(54.75 mg ; 0.42 mmol ; 1.00當量)於乙腈(2.00 ml)中之溶液添加TEA (0.15 ml ; 1.06 mmol ; 2.50當量)並容許在85°C下攪拌3小時。將白色沈澱乾燥並用於下一步驟中。

步驟2：(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘓啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1H-吡啶-4-基)-醯胺



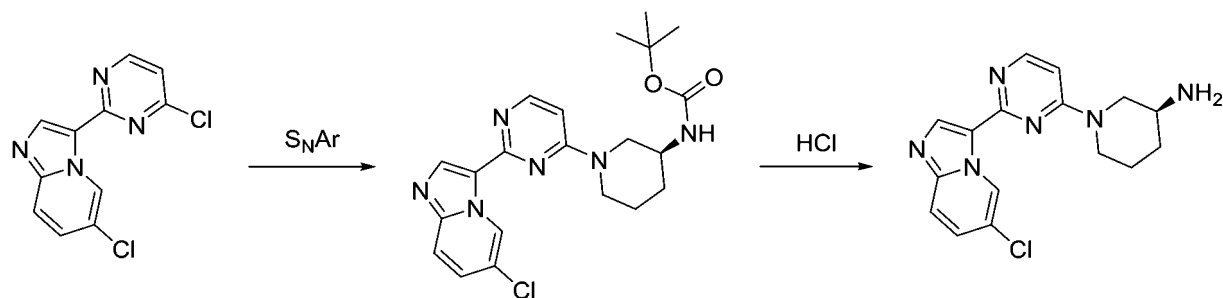
【0457】向含有於DCM (2.00 ml)中之(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘓啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(50.00 mg ; 0.10 mmol ; 1.00當量)及1H-吡啶-4-基胺(8.27 mg ; 0.10 mmol ; 1.00當量)之rbf添加TEA (0.03 ml ; 0.22 mmol ; 2.20當量)。在室溫下攪拌2分鐘後，分兩次添加1-丙烷膦酸酐(63.37 mg ; 0.20 mmol ; 2.00當量)。在室溫下將該反應攪拌15分鐘，然後將其濃縮，用2 mL MeOH/1mL DMSO稀釋，過濾並用鹼性製備型HPLC (10至90% I/H₂O/0.1% NH₄OH作為溶析液)純化以提供(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘓啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1H-吡啶-4-基)-醯胺(43.9 mg , 15.6%)。

【0458】下列化合物係使用與實例11中描述者類似之方法論製備：

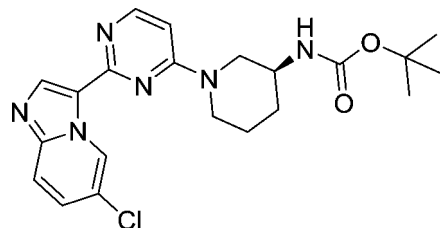
(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘓啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-醯胺，I-59

(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘓啶-4-基]-哌啶-3-羧酸吡啶-4-基醯胺，I-86

實例12：(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-胺，I-87

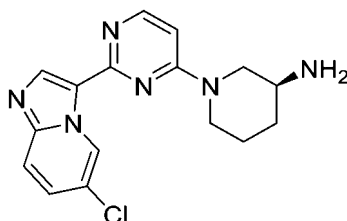


步驟1：N-[(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0459】 向N-[(3S)-哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯(195.3 mg, 0.98 mmol)及6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(198.8 mg, 0.75 mmol)於DCM (3.75 mL)中之混合物添加三乙胺(0.21 mL, 1.50 mmol)。在室溫下攪拌整夜後，反應用水(3 mL)淬滅並用CM (2 x 5 mL)萃取。經組合之有機層係於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中移除溶劑以提供N-[(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯；ESI-MS m/z 429.2 (M+H)。該材料無需進一步純化即可使用。

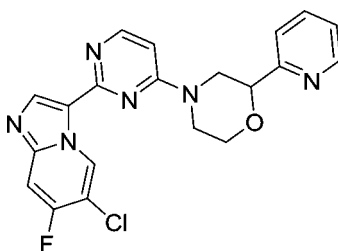
步驟2：(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-胺



【0460】 將N-[(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)

哌啶-3-基]胺甲酸酯溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中並添加於1,4-二噁烷中之4H HCl (3 mL, 35.2 mmol)。在40°C下將該混合物攪拌1小時及然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中並藉由逆相層析術(C18; MeCN/水/0.01% NH₄OH作為溶析液)純化以提供(3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-胺(72.7 mg, 29%)。

實例13：6-氯-7-氟-3-[4-(2-吡啶-2-基-嗎啉-4-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-88



【0461】在80°C下加熱於DMF (1.0 mL)中之6-氯-4-(4-氯-嘧啶-2-yl)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(50.0 mg, 0.18 mmol)、2-(吡啶-2-基)嗎啉(35.0 mg, 0.21 mmol)、三乙胺(20 μL, 0.18 mmol)。14小時後，將該反應冷卻至室溫並過濾該混合物且藉由逆相層析術(C18; MeCN/水/0.01% NH₄OH作為溶析液)純化以提供6-氯-7-氟-3-[4-(2-吡啶-2-基-嗎啉-4-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(11.1 mg, 16%)。

【0462】下列化合物係使用與實例13中描述者類似之方法論製備：

順式-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}嗎啉，I-93 (使用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

3-{4-[順式-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)嗎啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，I-94 (使用3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈)

順式-4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)嗎啉，I-95 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

2-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶-4-基)-八氫-1H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-6-酮，I-96 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

7-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶-4-基)-八氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮，I-97 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

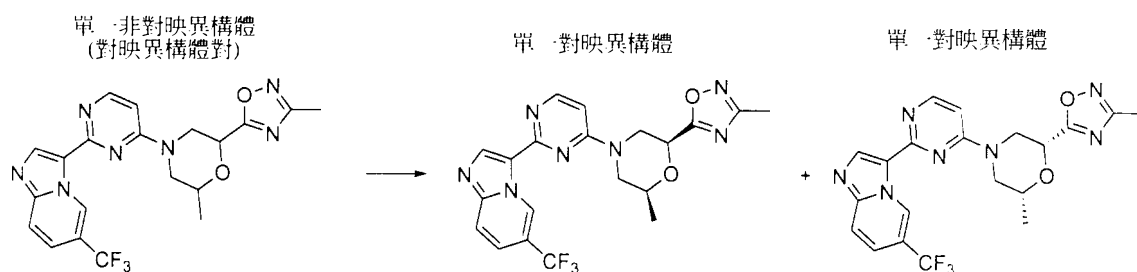
2-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶-4-基)-八氫吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮，I-98 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

7-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶-4-基)-六氫-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，I-99 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]噻啶，I-100 (使用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}噻啶)

4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]噻啶，I-101 (使用3-(4-氯噻啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

實例14：2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]噻啶-4-基}嗎啉，I-89及I-90



【0463】 順式-(2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]噻啶-4-基}嗎啉)之外消旋混合物(使用與實

例1中描述者類似之方法論製得)係藉由掌性超臨界流體層析術(條件：IA-H，MeOH + 0.5% DMEA，2 mL/分鐘，220 nm)分離。待溶析之第一物質係化合物I-89 (98% ee)；ESI-MS m/z 446.2 (M+H)。待溶析之第二物質係化合物I-90 (98% ee)；ESI-MS m/z 446.2 (M+H)。

【0464】 下列化合物係使用與實例14中描述者類似之方法論製備：

3-{4-[(2S,6S)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，I-91及3-{4-[(2R,6R)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，I-92
實例15：示例性化合物I-102至I-113。

【0465】 額外化合物係使用與彼等上文實例1至14中描述者類似之方法論製備：

(S)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-102

N-(((3S,5S)-1-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-103

2-(1H-吡啶-4-基)-4-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉，I-104

4-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-105

(S)-N-((4-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-106

(S)-N-((4-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-107

2-(1H-吡啶-4-基)-4-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)嗎啉，I-108

(S)-N-((4-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)嗎啉-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-109

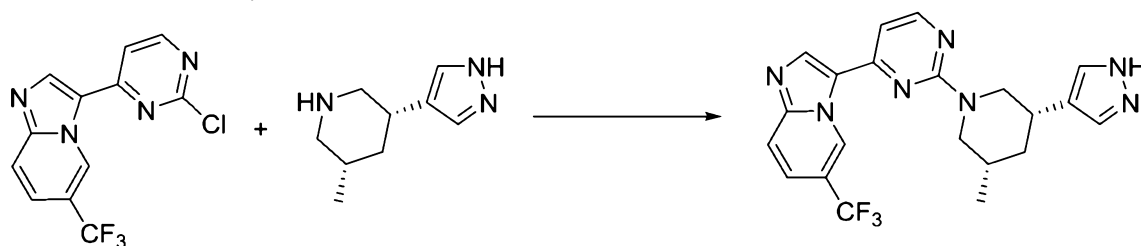
N-((1-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)哌啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-110

(S)-N-((4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)噻唑-2-基)嗎啉-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-111

N-((1-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)哌啶-3-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-112

(S)-N-((4-(6-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡嗪-2-基)嗎啉-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-113

實例16：6-氯-3-{4-順式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-114



【0466】 向25-mL密封管中放置2-氯-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(200.000 mg, 0.60 mmol, 1.00當量, 90%)、3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶(110.658 mg, 0.60 mmol, 1.00當量, 90%)、DIEA(163.993 mg, 1.21 mmol, 2.00當量, 95%)、異丙醇(10.000 mL, 124.30 mmol, 206.24當量, 95%)。在100°C下將所得溶液攪拌整夜。在真空下濃縮所得混合物。粗產物(300 mg)係藉由製備型HPLC以下列條件

(製備型HPLC-015)純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5 um；移動相：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O) 及ACN (在9分鐘內，43.0% CAN多達47.0%)；偵測器：uv 254 nm。此導致呈白色固體之23.9 mg (9%)之2-[3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-114。

【0467】 下列化合物係使用與實例16中描述者類似之方法論製得：

順式-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉，I-115

順式-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉，I-117

3-{4-[順式-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-119

表2：式I化合物之分析資料

【0468】 來自本發明之化合物之純度及滯留時間係藉由HPLC量測。

【0469】 HPLC方法：分析逆相UPLC-MS係在配備waters BEH 1.7 mm C-18逆相管柱(2.1 mm x 50 mm，1.7 μm)之waters Acquity UPLC-MS系統上進行。移動相為乙腈及水/乙腈(95:5，具有10 mM甲酸銨，pH 9)。運行時間5分鐘

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫，分鐘)	¹ H NMR
I-1	457.2	2.46	(500 MHz，甲醇-d ₄) δ 10.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H)

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
I-2	416.8	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, 2H)
I-3	416.4	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 13.1, 10.6 Hz, 2H)
I-4	439.2	2.41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 - 10.36 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (d, 3H), 3.37 - 3.08 (m, 2H), 2.36 (d, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 2H)
I-5	404.5	2.24	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-6	404.4	2.24	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-7	481.2	3.13	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (dd, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.96 (p, 2H), 1.51 (d, 2H)
I-8	398.1	1.47	(400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 8.81 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 2.68 (tt, 1H), 2.05 (dt, 1H), 1.88 - 1.58 (m, 3H)
I-9	416.1	2.39	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-10	416.3	2.38	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.70 (dd,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-11	390.1	2.65	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 8H), 2.20 (s, 3H)
I-12	415.2	2.6	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (dt, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.78 (td, 1H), 3.10 (td, 1H), 3.05 (dd, 1H)
I-13	439.1	2.18	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.18 (tt, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.12 (ddd, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H)
I-14	373.1	2.12	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.17 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)
I-15	398.1	2.16	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H)
I-16	487.2	2.71	----
I-17	439.1	2.25	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.38 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (td, 1H), 4.60 (ddd, 1H), 4.50 (dt, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-18	398.1	2.2	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.38 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.71 (dt, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.14 (ddd, 1H), 3.86 (td, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H)
I-19	423.1	2.3	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.13 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.91 (d,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.34 (d, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-20	382.1	2.24	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.22 (td, 2H)
I-21	405.1	2.26	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.64 (d, 3H), 3.23 (dd, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 2H)
I-22	383.1	2.23	(500 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (d, 1H)
I-23	400.1	2.36	(500 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 10.14 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.56 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H)
I-24	446	2.35	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H)
I-25	469.1	2.5	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.81 - 3.42 (m, 5H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.84 (s, 1H)
I-26	343.1	2.0	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.04 - 9.98 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H) °
I-27	366.1	2.42	(400 MHz, DMSO-d6) δ 12.68 (s, 1H), 10.13 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			(dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 30.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 35.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 1H) °
I-28	381.1	2.0	----
I-29	456.1	1.89	----
I-30	405.1	2.25	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.05 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.91 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.50 (t, J = 9.4 Hz, 2H) °
I-31	453.1	2.55	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.22 (被掩蔽, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H) °
I-32	453.1	2.55	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.22 (被掩蔽, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H) °
I-33	443.1	2.37	----
I-34	443.1	2.37	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.60 - 10.22 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 - 0.97 (m, 3H) °
I-35	409.1	2.29	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H) °
I-36	409.3	2.48	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H) °
I-37	443.4	2.45	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 5.92-5.45 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.98 (m, 3H) °
I-38	443.4	2.45	----
I-39	429.4	2.35	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.26 (d, 3H) °
I-40	429.4	2.35	----
I-41	487.3	2.79	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H) °
I-42	427.8	2.2	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.39 - 10.32 (m, 1H), 8.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 18.3, 6.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.8, 3.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 3H), 1.31 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 3H) °
I-43	404.1	2.24	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.9

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, J = 13.3, 12.0, 3.4 Hz, 1H)。
I-44	416.1	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H)。
I-45	416.2	2.33	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.8, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H)。
I-46	433.3	2.53	----
I-47	433.2	2.53	----
I-48	377.1	2.19	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 13.5, 9.4 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.71 (tt, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)。
I-49	423.0	2.29	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.89 (tt, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 7H), 3.55 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.05 (ddq, J = 13.4, 6.9, 3.9, 3.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H)。
I-50	385.1	2.32	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.05 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.59

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			(dd, J = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
I-51	385.1	2.38	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。
I-52	403.1	2.41	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
I-53	403.1	2.47	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 10.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。
I-54	412	1.92	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 8.61 - 8.37 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (d, 3H)。
I-55	380	0.89	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.55 (m, 3H)。
I-56	430	2.22	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.01 - 3.70 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.28 (d, 3H)。
I-57	398	0.98	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 10.12 (d, 1H), 8.50 - 8.16 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 -

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			6.59 (m, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.77 (dq, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.60 (dd, 1H) °
I-58	441	1.27	(400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.52 - 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.92 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (d, 1H) °
I-59	455	1.40	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (d, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.08 (t, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, 1H) °
I-60	442	1.84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 39.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H) °
I-61	442	1.91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H) °
I-62	412		
I-63	412		
I-64	398	1.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 3.56 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) °
I-65	381	1.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.00 (q, J = 16.5, 14.9 Hz, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H) °

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
I-66	381	1.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.22 (ddd, J = 13.6, 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (tt, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.84 (dtd, J = 13.9, 10.3, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 12.9 Hz, 1H) °
I-67	342	1.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 - 9.94 (m, 1H), 8.41 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.68 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 1H), 0.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 0.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H) °
I-68	413	1.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 21.9, 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 23.5, 14.1 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 11.8 Hz, 3H) °
I-69	390	1.57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 47.0, 23.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 2H) °
I-70	484	2.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dq, J = 16.2, 8.8, 7.9 Hz, 2H), 1.92 (ddp, J = 34.3, 13.4, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.72 (dt, J = 13.0, 6.4

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 1.26 (s, 6H) °
I-71	362	2.43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.02 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 33.2, 13.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-72	425	1.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 19.6, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 45.7, 12.7 Hz, 3H), 3.66 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 7H) °
I-73	459	2.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (td, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H) °
I-74	376	1.44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.76 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 0.36 (t, J = 5.1 Hz, 1H) °
I-75	450	2.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.31 (m, 1H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 35.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dp, J = 16.1, 8.0, 7.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 6H) °

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
I-76	439	1.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.46 (m, 6H)。
I-77	455	1.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, J = 12.9 Hz, 1H)。
I-78	384	1.39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.47 (m, 1H), 1.93 - 1.46 (m, 5H), 1.22 - 0.98 (m, 1H), 0.91 (dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H)。
I-79	376	2.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.51 - 8.16 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 1H), 6.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.54 (m, 2H), 2.01 - 1.64 (m, 3H), 1.26 (s, 3H)。
I-80	377	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 - 3.63 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H)。
I-81	424	1.79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.16 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 40.4, 7.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。
I-82	442	1.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H),

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			4.73 (s, 1H), 2.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, J = 24.0, 11.6 Hz, 3H), 1.55 (q, J = 13.0, 12.2 Hz, 2H)。
I-83	438	1.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.13 (m, 5H), 6.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.75 (s, 2H)。
I-84	388	2.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.0 (m, 1H)。
I-85	438	1.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.70 (s, 1H)。
I-86	452	1.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.22 (m, 4H), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 12.4 Hz, 1H)。
I-87	329.1	0.80	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.17 - 10.04 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.64 (q, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H)。
I-88	411.1	1.49	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (d, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 2H), 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			(dd, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.81 (td, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H) °
I-89	446.2	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-90	446.2	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-91	403.2	1.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, J = 10.9, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-92	403.2	1.26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, J = 10.9, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-93	446.3	1.28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 103.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.83 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-94	403.2	1.07	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 106.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I-95	412.2	1.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.90 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
I-96	384.1	1.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 40.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.07 (m, 4H), 3.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 37.3, 12.3 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 11.5 Hz, 1H)。
I-97	370.1	0.82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.55 (d, J = 55.4 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.15 - 2.79 (m, 4H)。
I-98	385.1	1.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 44.9 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.22 - 2.90 (m, 4H), 2.77 (dt, J = 23.4, 12.1 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H)。
I-99	371.1	0.91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.3

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 40.0, 12.6 Hz, 3H) °
I-100	380.2	0.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.65 (s, 1H), 10.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.39 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.76 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 2H) °
I-101	414.2	1.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.09 (q, J = 11.9 Hz, 3H), 2.85 - 2.60 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (tq, J = 24.5, 12.3, 11.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H) °
I-102	357.1	1.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 32.0, 12.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 24.2, 13.3 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 13.1 Hz, 1H) °
I-114	441	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.73 (d, J = 50.4 Hz, 4H), 2.16 (d, J = 31.7 Hz, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H) °
I-115	443	1.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ◦ 1.2分鐘, 443).
I-116	443	1.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ◦ 1.2分鐘, 443).
I-117	429	1.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ◦
I-118	429	1.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ◦
I-119	443	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.52(s,1H),10.38(s,1H),8.56(s,1H),8.38(d, J = 6.2Hz,1H), 7.96(d, J = 9.4Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, J = 6.3Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, J = 12.0Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, J = 6.2Hz,3H) ◦
I-120	443	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.52 (s,1H), 10.38(s,1H), 8.56(s,1H), 8.38(d, J = 6.2Hz,1H), 7.96(d, J = 9.4Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, J = 6.3Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, J = 12.0Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, J = 6.2Hz,3H) ◦
I-123	452.90	1.825	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H),

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			3.03 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.28 - 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H) °
I-126	430.1	1.47	(300MHz,DMSO , ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-127	430.1	1.47	(300MHz,DMSO , ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-136	407.1	1.59	(300MHz,DMSO , ppm): 12.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-137	407.1	1.46	(300MHz,DMSO , ppm): 12.64 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.31 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-149	405.2	1.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 15.4, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.54

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			(m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 3.78-3.50 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.45 - 2.0 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 2H), 1.02 - 0.74 (m, 3H) °
I-154	391.2	1.31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 - 6.74 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.11 (dt, J = 35.7, 12.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.94 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 24.5, 13.2 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H) °
I-202	427.1	1.76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 3H) °
I-214	444.1	1.67	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.48 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.49-4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.09 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H) °
I-247	396.0	1.11	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 32.9 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.17 - 2.63 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H) °
I-248	396.0	1.10	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.23 - 2.68 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H) °
I-249	400.1	1.71	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.36 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.80 (dd, J = 37.2, 11.9 Hz, 2H), 3.45 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.66 (m,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			2H), 2.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.26 (dd, J = 20.9, 8.9 Hz, 1H), 1.09 - 0.85 (m, 5H), 0.64 (s, 2H) °
I-259	451.1	2.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.66 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.14 - 3.71 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-261	451.2	1.19	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.53 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H) °
I-271	415.0	1.15	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.56 (br s, 4H), 2.76 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-287	465.1	1.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-288	465.1	1.23	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.67 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.77 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, J =

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.28 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-272	415.0	1.16	(300 MHz, DMSO-d6, ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-310	429	1.392	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-312	463.1	1.08	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 10.50 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14 - 3.91 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (td, J = 10.4, 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H), 1.17 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H) °
I-313	424.2	1.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 12.61 (s, 1H), 10.54 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 54.0 Hz, 4H), 3.11 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 24.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 2H) °
I-314	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.34 (d, J = 35.0 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 26.7 Hz, 3H), 2.16 (s, 4H), 1.60 (s, 1H) °
I-315	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.33 (d, J = 36.2 Hz, 1H),

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.25 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.01 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.87 - 2.54 (m, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.59 (s, 1H) °
I-318	465.5	1.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 12.61 (s, 1H), 10.50 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 66.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 0.60 - 0.45 (m, 2H), 0.41 (qd, J = 5.4, 2.4 Hz, 2H) °
I-319	504.2	1.23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.46 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.07 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.05 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.57 (m, 1H), 1.17 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.60 - 0.46 (m, 2H), 0.47 - 0.34 (m, 2H) °
I-320	425.1	1.09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 10.49 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.41 (m, 4H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 59.9 Hz, 2H), 3.11 (tt, J = 10.6, 4.5 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 22.7, 11.5, 2.9 Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H) °
I-322	485	2.037	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
I-325	477.25	1.392	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.29 (dq, J = 10.5, 5.3, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 13.3 Hz, 7H), 2.73 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.31 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
I-328	464.2	1.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 3.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 1.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
I-329	437.90	1.857	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.88 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H)。
I-330	458.2	1.16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 57.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.03 (ddd, J = 34.5, 23.2, 9.1 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.1 Hz, 7H), 2.65 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.13 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
I-340	434.90	1.546	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.22 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.10 (d,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			J = 0.9 Hz, 3H), 3.07 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.09 (ddt, J = 12.7, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
I-352	489	0.979	12.7 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 7.90 (2H), 7.42 (1H), 6.84 (1H), 4.42 (1H), 4.25 (1H), 3.52 (1H), 3.43 (1H), 3.11 (1H), 2.32 (1H), 1.83 (1H)
I-353	496	1.255	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 7.01 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-362	485	1.671	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-369	469	1.059	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.32 (2H), 3.39 (2H), 3.22 (2H), 2.39 (2H), 1.95 (1H), 0.85 (1H), 0.45 (2H), 0.04 (2H)
I-380	406.1	1.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 38.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 43.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.62 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。
I-398	437.95	1.398	¹ H NMR (400 MHz, 氬仿-d) δ 9.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 38.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (q, J = 9.0, 7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.28 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。
I-399	437.95	1.419	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 - 9.66 (m, 1H), 8.42 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 12.9, 6.3

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 4.35 (d, J = 73.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 32.7, 12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.61 (m, 1H), 2.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.72 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H) 。 光譜
I-461	497	2.101	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-476	538.85	1.469	¹ H NMR (400 MHz, 氬仿-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 (ddd, J = 20.2, 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (tq, J = 21.0, 11.1, 9.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.37 (m, 2H), 2.17 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 0.96 (m, 2H), 0.78 (s, 1H), 0.62 (s, 1H) 。
I-481	512.80	1.832	¹ H NMR (400 MHz, 氬仿-d) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) 。
I-484	411.9	1.38	因有限量而未獲得NMR 。
I-490	547.2	0.085	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.81 - 3.44 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 3H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H) 。
I-495	547.2	1.65	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.46 (br, 1H), 6.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63-3.51(m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 3H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H) 。
I-499	434.90	1.847	¹ H NMR (400 MHz, 氬仿-d) δ 10.28 - 10.15 (m,

化合物編號	LCMS (ES+)	LCMS (室溫, 分鐘)	¹ H NMR
			1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 3.37 (tt, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 6H), 2.78 (dd, J = 12.8, 10.7 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.34 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
I-508	455.1	0.98	(300 MHz, 氯仿-d, ppm) 10.36 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.74 (m, 3H), 3.02 (br, 1H), 2.67 (br, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.52 - 0.18 (m, 4H)。
I-511	540.90	1.849	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 12.34 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.65 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 51.1, 38.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.49 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.03 - 3.11 (m, 5H), 3.03 (s, 1H), 1.97 (s, 7H), 1.27 (s, 4H), 0.88 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 0.10 (s, 3H)。
I-537	429	1.416	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-543	510.2	1.67	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.36 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.62 (br, 1H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 0.50 (p, J = 4.6, 4.2 Hz, 2H), 0.42-0.31 (m, 1H)。

實例17：GCN2酶抑制分析

【0470】 使用Transcreener[®] ADP²螢光偏振分析篩選化合物之抑制GCN2激酶活性之能力，該分析偵測ADP濃度(BellBrook Labs, WI)。分

析係在由25 mM Tris-HCl (pH 7.5)、50 mM NaCl、10 mM MgCl₂及1 mM DTT組成之緩衝液中進行。最終受質濃度為280 μM ATP及200 μM肽受質 (H-Gly-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-OH [(RS)₇], Bachem, Switzerland)。分析係在25°C下在(典型)最終濃度之4 nM GCN2激酶之存在下進行。

【0471】 製備含有GCN2激酶及(RS)₇之分析緩衝液。將4.7 μL此儲備液放置於黑色低體積384孔微量滴定盤(例如, 目錄編號3676, Corning Inc., NY)之每孔中。向此添加含有測試化合物之連續稀釋液(測試化合物之典型最終濃度為0至8 μM)之0.65 μM DMSO。在25°C下將該盤培養10分鐘, 然後添加4.7 μL ATP儲備緩衝液以開始酶反應。容許該反應在25°C下進行1小時, 然後添加10 μL偵測緩衝液(由適當濃度之ADP²抗體及ADP Alexa633示蹤物於1 x停止及偵測緩衝液中組成, 如由BellBrook Labs供應)。將該反應留在25°C下培養1小時, 然後使用PHERAstar FS讀數器(BMG Labtech, Germany)量測各孔中的螢光偏振信號(mP)。

【0472】 將螢光偏振值標準化為盤內標準曲線, 其由分析緩衝液中ATP相對於ADP之各種比率至280 μM之最終總濃度組成。將9.4 μL各ATP:ADP比率緩衝液與0.65 μL DMSO一起添加至該盤, 然後添加偵測緩衝液, 以模擬分析體積及條件。標準曲線係用以將獲得自測試孔之mP值轉化為轉化為ADP之ATP百分率。然後在各化合物劑量下計算酶活性之百分率抑制。IC₅₀及K_{i(app)} (使用已知分析及動力學參數)值係使用非線性、緊束縛演算法計算自百分率抑制資料。所有資料分析係使用Screener[®]軟體包(Genedata, Switzerland)進行。

表3：式I化合物之酶活性

【0473】 +++ 為 $K_i < 10$ nM 為； ++ 為 K_i 在 10 nM 至 100 nM 之範圍

內；及 + 為 K_i 100 nM 至 1 μ M。

化合物	GCN2 (K_i)
I-1	++
I-2	+++
I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-7	+
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	++
I-12	+++
I-13	+++
I-14	++
I-15	+++
I-16	+++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	+++
I-26	+
I-27	+++
I-28	+++
I-29	+++
I-30	+
I-31	++
I-32	++
I-33	++
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-38	++

I-39	+++
I-40	+++
I-41	+++
I-42	+++
I-43	+++
I-44	+++
I-45	+++
I-46	++
I-47	+++
I-48	+++
I-49	++
I-50	+++
I-51	+++
I-52	+++
I-53	+++
I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-87	+
I-88	+
I-89	++
I-90	+++
I-91	++
I-92	+++
I-93	++
I-94	+
I-95	++
I-96	+++
I-97	++

I-98	++
I-99	++
I-100	+++
I-101	+++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++
I-105	++
I-106	++
I-107	+++
I-108	+++
I-109	++
I-110	+++
I-111	++
I-112	+++
I-113	+++
I-114	+++
I-115	+++
I-116	+++
I-117	+++
I-118	+++
I-119	+++
I-120	+++
I-137	+++
I-154	+++
I-137	+++
I-149	+++
I-202	+++
I-380	+++
I-484	+++

表4：式I化合物之酶活性

【0474】 +++為 $IC_{50} < 10$ nM； ++為 IC_{50} 在10 nM至100 nM之範圍內； +為 IC_{50} 100 nM至1 μ M。

化合物	GCN2 (IC_{50})
I-122	+++
I-123	++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++

I-128	++
I-129	++
I-130	++
I-131	+
I-132	++
I-133	+
I-134	++
I-135	+++
I-136	+++
I-137	+++
I-138	++
I-139	+
I-140	+
I-141	+
I-142	+
I-143	++
I-144	+
I-145	+
I-146	+
I-147	++
I-148	+++
I-149	+++
I-150	++
I-151	+
I-152	++
I-153	+++
I-154	+++
I-155	+
I-156	+
I-157	+
I-158	++
I-159	++
I-160	+++
I-161	++
I-162	++
I-163	++
I-164	++
I-165	++
I-166	++
I-167	+
I-168	++
I-169	++
I-170	++

第 266 頁(發明說明書)

I-171	++
I-172	++
I-173	+
I-174	++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	++
I-178	+
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++
I-182	++
I-183	++
I-184	++
I-185	++
I-186	+++
I-187	++
I-188	++
I-189	++
I-190	+
I-191	++
I-192	++
I-193	+++
I-195	++
I-196	+++
I-197	++
I-198	+++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++
I-203	++
I-204	++
I-205	++
I-206	++
I-207	+
I-208	++
I-209	++
I-210	+
I-211	+
I-212	+
I-213	++
I-214	+

第 267 頁(發明說明書)

I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	++
I-223	+++
I-224	+
I-225	+
I-226	+
I-227	++
I-228	+
I-229	+++
I-230	++
I-231	+
I-232	+
I-233	+
I-234	++
I-235	++
I-236	++
I-238	++
I-239	+
I-240	+
I-241	++
I-242	++
I-243	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++
I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	++
I-251	++
I-252	+
I-253	+
I-254	+
I-255	+
I-256	+
I-257	+
I-258	++
I-259	+++
I-260	+++

I-261	+++
I-262	++
I-263	++
I-264	+++
I-265	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	+++
I-269	++
I-270	+++
I-271	++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	++
I-275	+++
I-276	+
I-277	++
I-278	+++
I-279	++
I-280	++
I-281	++
I-282	+
I-283	++
I-284	++
I-285	+
I-286	+++
I-287	++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-292	+
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-296	+
I-297	++
I-298	+
I-299	+
I-300	++
I-301	+
I-302	+++
I-303	++

第 269 頁(發明說明書)

I-304	++
I-305	+
I-307	++
I-308	++
I-309	+
I-310	+++
I-311	++
I-312	+
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-319	+
I-320	++
I-321	++
I-322	++
I-323	+++
I-324	+
I-325	+
I-326	+++
I-327	++
I-328	+
I-329	++
I-330	+
I-331	+
I-332	+
I-333	+
I-334	+
I-335	+
I-336	++
I-337	+
I-338	+
I-339	++
I-340	+++
I-341	+
I-342	++
I-343	+
I-344	+
I-345	+
I-346	++
I-347	+

第 270 頁(發明說明書)

I-348	++
I-349	++
I-350	+
I-351	+++
I-352	+++
I-353	+++
I-354	+++
I-355	+
I-356	++
I-357	++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	+
I-364	+
I-365	+
I-366	+++
I-367	+
I-368	+
I-369	+++
I-370	+++
I-371	+++
I-372	+++
I-373	+++
I-374	+++
I-375	++
I-376	++
I-377	++
I-378	++
I-379	++
I-380	+++
I-382	+
I-383	+++
I-384	+++
I-385	+++
I-386	+
I-387	+
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	+

I-392	+
I-393	+
I-394	+
I-395	+
I-396	++
I-397	++
I-398	+
I-399	++
I-400	++
I-401	+
I-402	+
I-403	+
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++
I-408	++
I-409	++
I-410	+
I-411	+
I-412	+
I-413	+
I-414	++
I-415	+
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	++
I-422	++
I-423	+
I-424	++
I-425	+
I-426	++
I-427	++
I-428	++
I-429	+++
I-432	++
I-433	++
I-434	+
I-435	+++
I-436	++

第 272 頁(發明說明書)

I-437	+
I-438	++
I-439	+
I-440	+
I-441	++
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++
I-450	++
I-451	++
I-452	+
I-454	++
I-455	++
I-456	++
I-457	++
I-458	++
I-459	+++
I-460	++
I-461	+++
I-462	+
I-463	++
I-464	+
I-465	+
I-466	++
I-467	++
I-468	+
I-469	++
I-470	+++
I-471	+
I-472	++
I-473	+++
I-474	+
I-475	++
I-476	+++
I-477	++
I-478	++
I-479	+
I-480	+

第 273 頁(發明說明書)

I-481	+++
I-482	++
I-483	+
I-484	+++
I-485	++
I-486	+
I-487	+
I-488	++
I-489	++
I-490	+++
I-491	++
I-492	++
I-493	++
I-494	+
I-495	+++
I-496	+
I-497	+
I-498	++
I-499	+++
I-500	+
I-501	+
I-502	++
I-503	++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	+
I-508	+++
I-509	+
I-510	+++
I-511	+++
I-512	+
I-513	+
I-514	+
I-515	+
I-516	+++
I-517	+
I-518	++
I-519	+
I-520	++
I-521	+++
I-522	+++
I-523	++

I-524	++
I-525	++
I-526	++
I-527	++
I-528	++
I-529	+++
I-530	++
I-531	++
I-532	++
I-533	+++
I-534	+
I-535	+
I-536	+
I-537	+++
I-538	++
I-539	++
I-540	+++
I-541	+
I-542	+++
I-543	+++
I-544	+++
I-545	+++
I-546	+++
I-547	+++
I-548	++
I-549	+
I-550	+
I-551	++

實例18：GCN2細胞抑制分析

【0475】可使用AlphaScreen分析(Perkin Elmer)偵測GCN2受質eIF2 α 於經抗螺旋體鏈絲菌素處理之細胞中之磷酸化來篩選化合物抑制細胞內GCN2之能力。將U2OS細胞以每孔5,000個細胞接種於384孔白色聚苯乙烯盤(Corning 3570)中之於用10%胎牛血清(SAFC 12103C)、經1:100稀釋之青黴素/鏈黴素溶液(Sigma P0781)及2 mM L-麩醯胺酸(Sigma G7513)補充之McCoy's 5A培養基(GIBCO 26600-023)中，並容許在37°C下在5% CO₂中黏附整夜。然後將化合物自40 μ M之最終濃度以4倍連續稀

釋液添加至細胞培養基。將抗螺旋體鏈絲菌素(FluoroChem M01440)立即添加至該等孔至10 μM 之最終濃度並在37°C下在5% CO_2 中將該等細胞培養1小時。用抗螺旋體鏈絲菌素處理1小時後，移除培養基，且用溶解緩衝液(TGR BioSciences TGRLB)在周圍溫度下溶解該等細胞。

【0476】 使用 AlphaScreen SureFire P-eIF2 α (Ser51) 分析套組 (Perkin Elmer TGREIF2S) 以量測絲胺酸51上磷酸化之eIF2 α 濃度。將連接抗磷酸化eIF2 α Ser51抗體之受體珠(TGR BioScience 6760617)添加至細胞勻漿(1:250稀釋於活化(TGR BioScience TGRAB)及反應緩衝液(TGR BioScience TGREIF2S)之混合物中，在使用前即時製備)。然後，將該盤在周圍溫度下在黑暗中培養2小時。然後添加(1:100稀釋於稀釋緩衝液(TGR BioScience TGRDB)中，在使用前即時製備)連接抗eIF2 α 抗體之供體珠(TGR BioScience 6760617)。然後在周圍溫度下在黑暗中將該盤培養整夜。

【0477】 盤係於 Alpha Technology 相容之 PHERAstar FS 平板讀數器(BMG Labtech, 1.14版)上進行分析以定量磷酸化eIF2 α Ser51濃度。磷酸化eIF2 α 之百分率抑制係藉由與用抗螺旋體鏈絲菌素單獨刺激之對照孔比較進行計算。此等資料係針對化合物之濃度進行繪製及 IC_{50} 係使用 Genedata 分析器(Genedata AG, 12.0.3版)進行測定。

表5：式I化合物之細胞活性(生物標誌物分析)

【0478】 +++ 為 $\text{IC}_{50} < 0.5 \mu\text{M}$ ；++ 為 IC_{50} 在 $0.5 \mu\text{M}$ 至 $5 \mu\text{M}$ 之範圍內；及+為 $\text{IC}_{50} > 5 \mu\text{M}$ 。

化合物	GCN2生物標誌物(IC_{50})
I-1	++
I-2	+++

I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	+
I-12	+++
I-13	++
I-14	++
I-15	+++
I-16	++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	++
I-27	+++
I-28	++
I-29	+
I-31	++
I-32	++
I-33	+
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-39	+++
I-41	++
I-42	++
I-43	++
I-44	+++
I-45	+++
I-46	++
I-47	++
I-48	+++
I-49	+
I-50	++

I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-88	+++
I-90	+++
I-92	++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++
I-105	+
I-106	+
I-107	+++
I-108	+++
I-109	++
I-110	++
I-111	++
I-112	++
I-113	++
I-114	+++
I-115	+++
I-116	++
I-117	+++
I-118	+++
I-120	+++
I-123	+++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++

I-128	+++
I-130	++
I-134	+++
I-135	+++
I-136	+++
I-137	+++
I-138	+++
I-143	+++
I-144	+++
I-145	+++
I-146	++
I-147	+++
I-148	+++
I-149	+++
I-150	+++
I-153	+++
I-154	+++
I-157	+++
I-159	+++
I-169	++
I-170	+++
I-171	+++
I-172	+++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	+++
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++
I-182	+++
I-183	+++
I-184	+++
I-185	+++
I-186	+++
I-191	+++
I-193	+++
I-196	+++
I-197	+++
I-198	++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++

I-203	++
I-204	++
I-208	+++
I-209	+++
I-213	++
I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	+++
I-223	+++
I-224	+++
I-225	++
I-226	++
I-227	++
I-232	++
I-233	++
I-235	+++
I-236	+++
I-238	++
I-240	++
I-241	++
I-242	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++
I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	+++
I-251	++
I-252	++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	+
I-263	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	++
I-269	++
I-270	+++

第 280 頁(發明說明書)

I-271	+++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	++
I-275	++
I-277	++
I-278	+++
I-279	++
I-280	+++
I-281	+++
I-283	++
I-284	+
I-285	++
I-286	++
I-287	+++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-297	++
I-298	+
I-300	++
I-301	++
I-302	+++
I-303	++
I-304	++
I-307	++
I-308	++
I-310	+++
I-311	++
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-320	++
I-321	++
I-322	+++
I-323	++

I-324	+
I-325	++
I-326	+++
I-327	++
I-329	+++
I-339	++
I-340	+++
I-342	+++
I-343	++
I-344	++
I-345	++
I-346	+++
I-347	++
I-348	+++
I-349	++
I-351	+++
I-352	++
I-353	+++
I-354	+++
I-355	++
I-356	++
I-357	+++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	++
I-363	++
I-364	+
I-365	++
I-366	+++
I-368	++
I-369	+++
I-370	+++
I-371	++
I-372	++
I-373	+++
I-383	++
I-384	+++
I-385	++
I-386	++
I-387	++

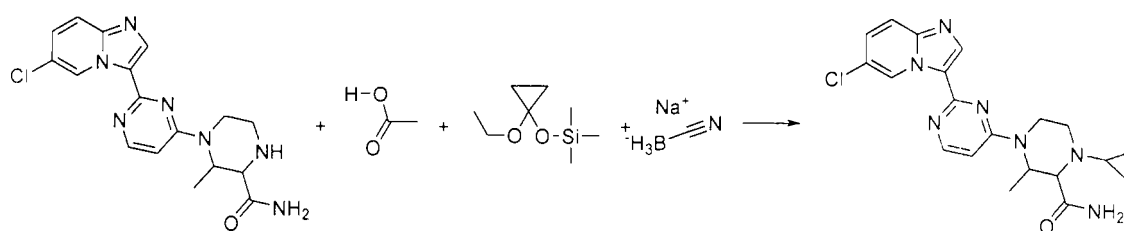
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	++
I-392	++
I-393	++
I-395	++
I-396	+
I-397	++
I-398	++
I-399	++
I-400	++
I-401	++
I-402	++
I-403	++
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++
I-408	++
I-409	+++
I-413	+
I-414	++
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	+
I-422	+
I-423	+
I-424	++
I-426	++
I-440	+
I-441	+
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++

第 283 頁(發明說明書)

I-450	+++
I-461	+++
I-464	++
I-470	+++
I-472	+++
I-473	+++
I-476	+++
I-477	+++
I-478	+++
I-481	+++
I-490	+++
I-491	+++
I-492	++
I-493	+++
I-494	++
I-495	+++
I-499	+++
I-500	++
I-501	++
I-502	+++
I-503	+++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	++
I-508	+++
I-510	+++
I-511	+++
I-512	++
I-516	+++
I-517	++
I-520	+++
I-521	+++
I-522	+++
I-523	+++
I-524	++
I-525	++
I-526	+++
I-527	++
I-528	+++
I-529	+++
I-530	++
I-531	+++

I-532	++
I-533	+++
I-536	++
I-537	+++
I-538	++
I-540	+++
I-541	++
I-543	+++
I-544	+++
I-545	+++
I-546	+++
I-552	+++
I-553	+++
I-554	+++
I-556	++

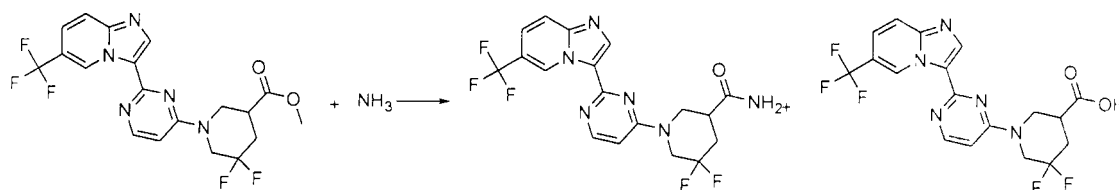
實例19：4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-484



【0479】 向4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺I-451 (49.00 mg ; 0.13 mmol ; 1.00當量)及1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(0.13 ml ; 0.66 mmol ; 5.00當量)於甲醇(2.50 ml ; 61.72 mmol ; 468.32當量)中之溶液添加乙酸(0.06 ml ; 1.05 mmol ; 8.00當量)及然後添加氰基硼氫化鈉(66.25 mg ; 1.05 mmol ; 8.00當量)。容許在70 °C 下將反應攪拌整夜並用製備型HPLC (在12分鐘內，10至90% ACN/NH₄OH-H₂O)純化以提供呈白色固體之4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺(17.6 mg，31%)。

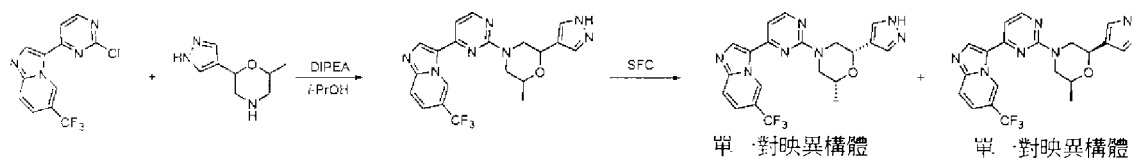
實例20：5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-

4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺，I-202



【0480】 在含有5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸甲酯(118.23 mg ; 0.27 mmol ; 1.00當量)之微波小瓶添加於MeOH中之7N氨(2.00 ml)。在100°C下將該反應攪拌72小時，然後其用製備型HPLC (在12分鐘內，10至90% ACN/0.1%NH₄OH-H₂O)純化以提供呈白色固體之5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺(2.2 mg，1.9%)。

實例21：3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-127及(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉I-126

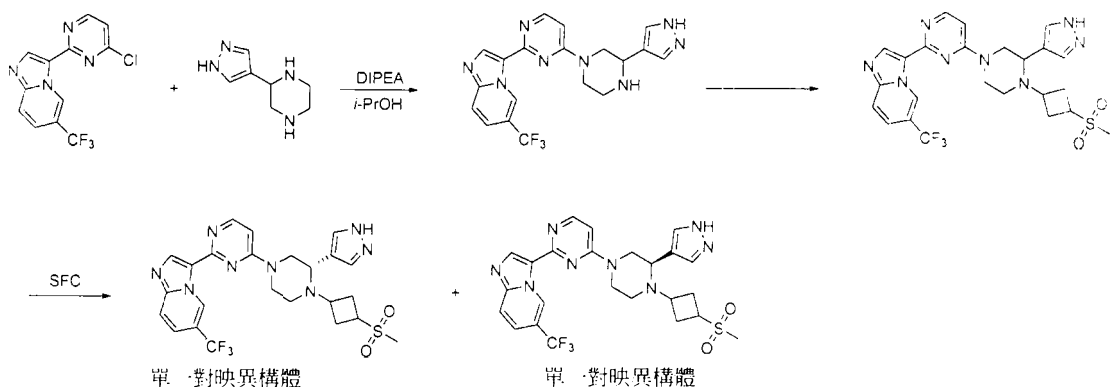


【0481】 步驟1：2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉。在100°C下在氮氣氛圍下將2-氯-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(200 mg，0.60 mmol，1當量，90%)、2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉(112.0 mg，0.60 mmol，1當量，90%)及DIPEA (155.8 mg，1.21 mmol，2當量，95%)於i-PrOH (10 mL，124.30 mmol，206.24當量，95%)中之溶液攪拌16小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化，用己烷/ EtOAc (1:1)溶析以提供呈白色固體之2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲

基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]嗎啉(100 mg, 34.77%)。

【0482】 步驟2：3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶及(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉。2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]嗎啉之外消旋混合物係藉由掌性製備型HPLC以下列條件(製備型HPLC-032)純化：管柱：Chiralpak IA, 2*25 cm, 20 μm；移動相：Hex (8 mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC及IPA--HPLC (在29分鐘內，保持15% IPA--HPLC)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得兩種純化合物：峰1 3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-127，滯留時間=18.029分鐘，10.6 mg (22%)，白色固體；峰2 (2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}嗎啉I-126，滯留時間= 25.76分鐘，12.3 mg (25%)，白色固體。

實例22：3-{4-[(S)-4-(3-甲磺醯基-環丁基)-3-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-495及3-{4-[(R)-4-(3-甲磺醯基-環丁基)-3-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-490



【0483】 步驟1：4-[3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。在室溫下在氮氣氛圍下向4-氯-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(600.00 mg, 1.808 mmol, 1.00當量, 90%)及2-(1H-吡啶-4-基)哌嗪(458.67 mg, 2.712 mmol, 1.50當量, 90%)於i-PrOH (15.00 mL, 245.293 mmol, 271.32當量, 95%)中之攪拌混合物滴加DIEA (491.98 mg, 3.616 mmol, 2.00當量, 95%)。在100°C下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3小時。所需產物可藉由LCMS偵測。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術純化, 用CH₂Cl₂ / MeOH (8:1)溶析以提供呈淡黃色油之4-[3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(510 mg, 61.26%)。

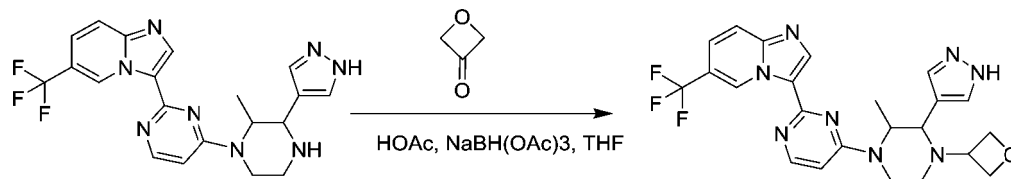
【0484】 步驟2：4-[4-(3-甲磺醯基環丁基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。在室溫下在氮氣氛圍下向4-[3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(100.00 mg, 0.217 mmol, 1.00當量, 90%)及3-甲磺醯基環丁-1-酮(169.38 mg, 1.086 mmol, 5.00當量, 95%)於MeOH (2.50 mL, 74.121 mmol, 270.09當量, 95%)中之攪拌混合物分批添加CH₃COOH (109.83 mg, 1.737 mmol, 8.00當量, 95%)及NaBH₃CN (57.47 mg, 0.869 mmol, 4.00當量, 95%)。在70°C下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3小時。所需產物可藉由LCMS偵測。粗產物(110 mg)係藉由製備型HPLC以下列條件(2#SHIMADZU (HPLC-01))純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 30*150 mm, 5 um；移動相：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)及ACN (在8分鐘內, 30%相B多達35%)；偵測器：UV 254 nm。獲得80 mg外消旋產物。外消旋產物(80) mg係藉由掌

性製備型HPLC以下列條件(製備型HPLC-032)解析：管柱，CHIRAL ART纖維素-SB，2*25 cm，5 um；移動相：Hex (8 mmol/L NH₃.MeOH)及EtOH (在17分鐘內，保持50% EtOH)；偵測器：UV 254 nm。此得到峰1：呈白色固體之4-[(3S)-4-(3-甲磺醯基環丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(11.0 mg 9.08%)，滯留時間= 4.501分鐘，ee:99；峰值2：呈白色固體之4-[(3R)-4-(3-甲磺醯基環丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(12.1 mg，9.17%)，滯留時間= 5.529分鐘，ee:98。

實例23：4-[4-({6-氧雜螺[2.5]辛-1-基}甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-476

【0485】 向含有4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(50.00 mg；0.12 mmol；1.00當量)及6-氧雜螺[2.5]辛烷-1-甲醛(84.57 mg；0.60 mmol；5.00當量)於甲醇(2.50 ml；61.72 mmol；640.56當量)中之溶液之微波小瓶添加乙酸(0.01 ml；0.24 mmol；2.00當量)及然後添加氰基硼氫化鈉(30.33 mg；0.48 mmol；4.00當量)。容許在70°C下將反應攪拌整夜。LCMS-3顯示所需產物質量且完全轉化。容許將反應冷卻，然後用DCM稀釋。然後將該反應滴加至飽和NaHCO₃中並用NaHCO₃清洗3次及用鹽水清洗兩次。有機層係用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物溶解於DMSO中，然後藉由PuriFlash PF-C18HP，15 uL 10至90% MeCN/水(0.1%甲酸)，14分鐘梯度，然後90%，歷時3分鐘純化。將純溶離份組合並凍乾以提供產物：4-[4-({6-氧雜螺[2.5]辛-1-基}甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(46.60 mg；0.09 mmol)。

【0486】 實例24：4-[2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-322



【0487】 用三乙醯氧基硼氫化鈉(742.07 mg；3.50 mmol；10.00當量)處理4-[2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(150.00 mg；0.35 mmol；1.00當量)、氧雜環丁-3-酮(30.28 mg；0.42 mmol；1.20當量)及乙酸(210.26 mg；3.50 mmol；10.00當量)於THF (3ml)中之溶液並在室溫下將該混合物攪拌整夜。LCMS-3顯示可見所需產物。將粗產物裝載於逆相HPLC上並用於含有0.1% NH₄OH至100% ACN之水中之20% ACN，在10分鐘內，以60 mL/分鐘之流動速率純化，以提供16%產率的產物4-[2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。M/z (M+H): 485；H NMR (DMSO-d₆): 12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)

實例25：示例性化合物I-122至I-563。

【0488】 額外化合物係使用與彼等上文實例中描述者類似之方法論製備：

6-氯-3-(4-(2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-122

二甲基(((3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-3-基)亞胺基)-λ6-砒酮，I-123

3-{4-[(2S,6R)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-124

(2R,6S)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-125

((3R,5S)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-磺酮，I-128

(2R,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-129

N,N-二甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-130

吡咯啉-1-基(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲酮，I-131

5-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺，I-132

5-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羧酸甲酯，I-133

(2S,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-134

(2R,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-135

3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-136 (掌性分離後)。

3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三

氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-137 (掌性分離後)。

(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-138

3-(2-((3R,5S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-139

3-(2-((3S,5R)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-140

3-(2-((3S,5S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-141

3-(2-((3R,5R)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-142

3-(2-((3R,5R)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-143

3-(2-((3R,5S)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-144

3-(2-((3S,5R)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-145

3-(2-((3S,5S)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-146

(2S,6S)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-147

(3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-148

5-甲基-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺，I-149

(S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-150

(R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-151

(R)-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-152

(S)-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-153

(S)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸醯胺，I-154

(2R,6R)-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-155

(2S,6S)-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-156

(2R,6S)-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-157

(2S,6R)-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-158

((3R,5S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砒酮，I-159

4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-

吡啶-4-基)嗎啉，I-160

2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸，I-161

2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-162

4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-163
(R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-164

2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸，I-165

2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-166

((3S,5R)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-砒酮，I-167

((3S,5R)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-砒酮，I-168

二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)亞胺基)- λ 6-砒酮，I-169

3-(2-((2S,5S)-2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-170

3-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-171

3-(2-((2S,5S)-2,5-二甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-

4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-172

3-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-

4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-173

(S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-174

(2S,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嗎啉，I-175

(2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嗎啉，I-176

(2S,6R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基嗎啉-2-甲醯胺，I-177

(2R,6R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基嗎啉-2-甲醯胺，I-178

(2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-179

(2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-180

(2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-181

(2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-182

(S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-183

6-氯-3-(5-甲基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-184

6-氯-3-(5-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-185

6-氯-3-(5-甲基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-186

N-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-187

4-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺，I-188

(2S,6S)-2-甲基-6-(2H-四唑-5-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-189

(2R,6R)-2-甲基-6-(2H-四唑-5-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)嗎啉，I-190

((3S,5R)-1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-碲酮，I-191

3-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-192

3-(4-(2-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嗎啉基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，I-193

6-氯-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-195

6-氯-3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)

咪唑并[1,2-a]吡啶，I-196

6-氯-3-(5-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-197

6-氯-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-198

6-氯-3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-199

6-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-200

6-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-羧酸，I-201

(2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-203

(2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-204

5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸，I-205

5-氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸，I-206

2-胺甲醯基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯，I-207

6-氯-3-(6-甲基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-208

6-氯-3-(6-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-209

6-氯-3-(6-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-210

6-氯-3-(6-甲基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-211

3-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-羧酸第三丁酯，I-212

3-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-213

3-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-羧酸，I-214

4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲醯胺，I-217

(2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-218

(S)-1-(5-氟-4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-219

(2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-220

(2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-221

(2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲

基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-222

(R)-1-(5-氟-4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-223

3-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-224

2-(二氟甲基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-225

3-(4-(3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-226

(S)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈，I-227

1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺，I-228

5-氟-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-229

2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-基)乙醯胺，I-230

3-(4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-231

(S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲腈，I-232

(S)-6-(三氟甲基)-3-(4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-233

3-(4-(3,5-二甲基-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-234

6-環丙基-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-235

6-環丙基-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-236

((3S,5S)-5-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯，I-237

(3R,5S)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二醇，I-238

(3S,5S)-5-胺基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇，I-239

3-(4-((3R,4R)-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-240

3-(羥甲基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇，I-241

1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-磺醯胺，I-242

((3R,4R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4-羥基哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯，I-243

((3S,5R)-1-(4-(6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砒酮，I-244

4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-(3,3,3-三氟

丙基)哌嗪-2-甲醯胺，I-245

(2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-246

6-氯-3-{2-[(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-247

6-氯-3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-嗎啉-4-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-248

6-環丙基-3-{2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-249

6-環丙基-3-{2-[(3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-250

(2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-251

((3R,5R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯，I-252

2-羥基-N-((3S,5S)-5-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙醯胺，I-253

2-羥基-N-((3S,5S)-5-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙醯胺，I-254

(3R,4R)-3-胺基-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇，I-255

(3R,5R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺，I-256

N-((3S,5S)-5-羥基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺，I-257

1-(2-甲氧基乙基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲醯胺，I-258

6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-259

(R)-1-(3-氟-6-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-3-甲醯胺，I-260

6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-261

3-(4-((3S,5R)-3-((二甲基(側氧基)-λ6-亞硫烷基)胺基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，I-262

1-(氧雜環丁-3-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲醯胺，I-263

(2S,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-264

(2S,6R)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺，I-265

6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-266

6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-267

6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-

基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-268

((((3S,5R)-1-(2-(6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-磺酮，I-269

(2S,6R)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-270

6-(氮雜環丁-1-基)-3-(2-(((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-271

6-(氮雜環丁-1-基)-3-(2-(((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-272

(2R,6S)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-273

(2R,6R)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-274

(2S,6S)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-275

1-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮，I-276

1-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮，I-277

(S)-1-(5-氟-2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-278

6-氯-3-(6-甲氧基-2-(((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-279

6-氯-3-(6-甲氧基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-280

6-氯-3-(6-甲氧基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-281

(S)-1-(5-氟-2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺，I-282

N-((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺，I-283

2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙酸，I-284

6-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯，I-285

4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-286

6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(6-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-287

6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(6-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-288

((3S,5R)-1-(2-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砒酮，I-289

二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)-λ6-砒酮，I-290

二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(2-(6-(二氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)-λ6-砜酮， I-291

6,6-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯， I-292

(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉， I-293

6,6-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷， I-294

(R)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-1-酮， I-295

(S)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-1-酮， I-296

1-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)環丙烷-1-羧酸， I-297

2-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙酸， I-298

6-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷， I-299

((3S,5R)-1-(2-(6-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砜酮， I-300

6-氯-3-(4-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)-5-(1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶， I-301

1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇， I-302

1-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)環丙烷-1-甲醯胺，I-303

6,6-二甲基-2-(甲基磺醯基)-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-304

2-((6,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙醯胺，I-305

(3S,5R)-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇，I-307

(3R,5S)-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇，I-308

2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙醯胺，I-309

3-(4-((3R)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-310

1-環丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲醯胺，I-311

二甲基(((3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(甲基磺醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)-λ6-砒酮，I-312

3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(甲基磺醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-313

(3S,5S)-5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-醇I-314

(3R,5R)-5-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-醇I-315

(3S,5S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-羥基哌啶-3-甲醯胺，I-316

(((3S,5R)-1-(2-(6-溴-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-磺酮，I-317

3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-N-環丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺，I-318

N-環丙基-3-(4-((3R,5S)-3-((二甲基(側氧基)- λ 6-亞硫烷基)胺基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺，I-319

3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺，I-320

3-(4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-321

(R)-1-環丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-2-甲醯胺，I-323

(S)-1-環丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-2-甲醯胺，I-324

二甲基({[(3S,5R)-5-甲基-1-(2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-基]亞胺基})- λ 6-磺酮，I-325

3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-溴-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶，I-326

N-(1-(4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-327

3-(4-((3R,5S)-3-((二甲基(側氧基)- λ 6-亞硫烷基)胺基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺，I-328

2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶，I-329

((((3S,5R)-1-(2-(6-(3-氟氮雜環丁-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-磺酮，I-330

6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲脞，I-331

3-甲基-5-(1-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)-1,2,4-噁二唑，I-332

3-(4-(3,3-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-333

3-(4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-334

3-(4-(4-(2-甲氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-335

1-(2,2-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮，I-336

3-(4-(3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-337

8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)八氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪2,2-二氧化物，I-338

3-(4-(3,3-二甲基-4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)

咪唑并[1,2-a]吡啶，I-339

(((3S,5R)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砜酮，I-340

(2S,6S)-4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉，I-341

二甲基(((3R,5R)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)-λ6-砜酮，I-342

(2R,6R)-2-甲基-6-(5-甲基異噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-343

二甲基(((3S,5R)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亞胺基)-λ6-砜酮，I-344

(2S,6S)-2-甲基-6-(5-甲基異噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-345

(2S,6R)-2-甲基-6-(5-甲基異噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-346

(2R,6S)-2-甲基-6-(5-甲基異噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-347

3-(4-(4-(1-乙氧基環丙基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-348

(R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-349

(s)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-350

3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-351

3-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1,2-二醇，I-352

4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑，I-353

3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-354

6-(三氟甲基)-3-(4-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-355

3-(4-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-356

3-(4-(3-氟-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-357

2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉，I-358

(2S,6R)-4-(2-(7-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-359

(2R,6R)-4-(2-(7-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-360

3-(4-((2S,3R)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-361

4-[(2R,3S)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-

2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-362

3-(4-((2R,3R)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-363

3-(4-((2S,3S)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-364

3-(4-(2S,3R)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-365

3-(4-(2R,3S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-366

3-(4-(2S,3S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-367

3-(4-(2R,3R)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-368

4-[4-(環丙基甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-369

3-(4-(4-((3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-370

3-(4-(4-((1H-咪唑并1-2-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-371

3-(4-(4-((2-甲基-1H-咪唑并1-5-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-372

3-(4-(4-((2-(第三丁基)-1H-咪唑并1-5-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-373

3-(4-(4-(氧雜環丁-3-基甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-374

(2R,6R)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉，I-375

((3S,5R)-1-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砒酮，I-376

6-環丙基-7-氟-3-(4-(3-氟-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-377

4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-378

3-(4-(3-甲基-4-(1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-379

3-甲基-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}哌嗪-2-甲醯胺，I-380

(1-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇，I-382

3-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)環丁-1-醇，I-383

3-(4-(4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-384

3-(4-(4-((1H-咪唑并1-5-基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-385

8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-

二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯，I-386

6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯，I-387

9,9-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯，I-388

4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-389

(3-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)環丁基)甲醇，I-390

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)甲酮，I-391

3-(4-(4-環丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-392

2-(2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙腈，I-393

N-(((1R,4S)-2-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-394

6-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-395

8-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-2-(甲基磺醯基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-396

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮，I-397

2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[(3R)-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶，I-398

2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[(3S)-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶I-399

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2,2-二氟環丙基)甲酮，I-400

(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)甲酮，I-401

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮，I-402

環丙基(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-403

N-((R)-1-((S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-404

N-((S)-1-((R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-405

N-((R)-1-((R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-406

N-((S)-1-((S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-407

3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-408

3-(4-((3S,5R)-3-甲基-5-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶

-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-409

3-(4-(順式-3,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-410

3-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-羧酸第三丁酯，I-411

8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-412

6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-413

1-(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮，I-414

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮，I-415

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮，I-416

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮，I-417

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮，I-418

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮，I-419

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮，I-420

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羧基乙-1-酮，I-421

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(1H-咪唑并1-1-基)丙-1-酮，I-422

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮，I-423

(S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-424

(R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基哌嗪-2-甲醯胺，I-425

6-氯-7-氟-3-(4-(3-氟-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-426

4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-427

(2S,6S)-4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-428

(2S,6R)-4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉，I-429

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)環丙烷-1-甲腈，I-432

(R)-1-(4-(4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)-1H-吡唑-1-羰基)環丙烷-1-甲腈，I-433

(2R,3R)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-

基)哌嗪-2-甲醯胺，I-434

(2S,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-

基)哌嗪-2-甲醯胺，I-435

N-(((2R,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-436

(3,3-二氟環丁基)(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-437

(2,2-二氟環丙基)(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-438

3-(4-(順式-3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-439

(1-環丙基-1H-吡啶-3-基)(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-440

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1,2,5-噁二唑-3-基)甲酮，I-441

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲酮，I-442

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(噁唑-4-基)甲酮，I-443

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(異噁唑-4-基)甲酮，I-444

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1H-咪唑并1-4-基)甲酮，I-445

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-咪唑并1-4-基)甲酮，I-446

2-(甲基磺醯基)-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-447

2-(甲基磺醯基)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷，I-448

3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-449

3-(4-(4-(3,4-二氟苯基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-450

4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-451

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2-甲氧基吡啶-4-基)甲酮，I-452

(2R,3S)-4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-454

4-(2-(6-環丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-455

3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-456

3-(4-(4-(4-氟苯基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-457

3-(4-(4-(3-氟苯基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三

氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-458

3-(4-(4-(2-氟苯甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三

氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-459

3-(4-(4-(4,4-二氟環己基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-

(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-460

4-{4-[(1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基}-2-[6-

(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-461

3-(4-(順式-3,5-二甲基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-

2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-462

3-(2-((3R,5S)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)

嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-463

1-(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶

-4-基)哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮，I-464

3-(2-((3S,5S)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)

嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-465

3-(2-((3S,5R)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)

嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-466

3-(2-((3R,5R)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)

嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-467

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-

4-基)哌嗪-1-基)(螺[2.2]戊-1-基)甲酮，I-468

5-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧

啶-4-基)哌嗪-1-羰基)吡咯啶-2-酮，I-469

3-(4-(4-((2,2-二氟環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-470

N-(((2S,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-471

N-((1-環丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-472

3-(4-(4-((2-甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-473

(S)-6-((S)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-2-酮，I-474

3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(螺[2.2]戊-1-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-475

3-(4-(4-((2,2-二甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-477

N-(5-(三氟甲基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲烷磺醯胺，I-478

(R)-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-479

(S)-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-480

3-(4-((2S,3R)-2-甲基-4-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-481

3-(4-((2S,3S)-2-甲基-4-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-

基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-482

(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(吡啶-4-基)甲酮，I-483

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)((1R,2R)-2-氟環丙基)甲酮，I-485

(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基環丙基)甲酮，I-486

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲酮，I-487

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(二氟甲基)環丙基)甲酮，I-488

(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)((1R,2R)-2-氟環丙基)甲酮，I-489

N-(((2R,3S,6S)-1-環丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-491

4-(2,2-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)環己-1-酮，I-492

N-(((2R,3R,6R)-1-環丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-493

N-(((2S,3R,6R)-1-環丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-494

N-((4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-496

(2R,6R)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉，I-497

(2S,6S)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嗎啉，I-498

((3S,5R)-1-(4-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基-λ6-砒酮，I-499

N-((S)-1-((2S,3S)-1-環丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-500

1-(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(氧雜環丁-3-基)乙-1-酮，I-501

(S)-3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-502

(R)-3-(4-(4-環丙基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-503

(R)-3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-504

N-((R)-1-((2R,3R)-1-環丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-505

N-((R)-1-((2S,3S)-1-環丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-506

N-((S)-1-((2R,3R)-1-環丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺醯胺，I-507

3-{2-[(R)-4-環丙基-3-(1H-吡唑-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-4-基}-6-三

氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶，I-508

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3-羥基-3-甲基環丁基)甲酮，I-509

3-(4-(4-((1-甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-510

4-[(2R,3S)-4-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}}-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-511

4-[(2S,3S)-4-{{[1-(甲氧基甲基)環丁基]甲基}}-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-512

(6,7-二氫-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(順式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮，I-513

1-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮，I-514

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(5-甲基異噁唑-4-基)甲酮，I-515

N-(((2R,3S)-1-環丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-516

N-(((2S,3R)-1-環丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-517

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲酮，I-518

(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲酮，I-519

3-(4-((R)-4-(((R)-6-氧雜螺[2.5]辛-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-520

3-(4-((S)-4-(((S)-6-氧雜螺[2.5]辛-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-521

3-(4-((S)-4-(((R)-6-氧雜螺[2.5]辛-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-522

3-(4-((R)-4-(((S)-6-氧雜螺[2.5]辛-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-523

((2S,6S)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基嗎啉-2-基)甲醇，I-524

N-(1-(4-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲烷磺醯胺，I-525

3-(4-((R)-4-(((R)-2,2-二甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-526

3-(4-((S)-4-(((S)-2,2-二甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-527

3-(4-((S)-4-(((R)-2,2-二甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-528

3-(4-((R)-4-(((S)-2,2-二甲基環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-529

N-((4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-530

N-(1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-(三氟甲

基)哌啶-3-基)甲烷磺醯胺，I-531

(R)-3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-532

(S)-3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-533

3-(4-((2S,3R)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-534

3-(4-((2S,3S)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-535

3-(4-((2R,3R)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-536

4-[(2R,3S)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶，I-537

(2R,6R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-538

(2S,6S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-539

(2R,6S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-540

N-(((2R,3S)-1-環丙基-3-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺醯胺，I-541

3-(2-((S)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-542

N-{(2S,3R)-1-環丙基-3-甲基-4-[4-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-2-基甲基}-甲烷磺醯胺，I-543

3-(2-((R)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((S)-四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-544

3-(2-((R)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-545

3-(2-((S)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((S)-四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-546

(2R,3R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-547

(2S,3S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-環丙基-3-甲基哌嗪-2-甲醯胺，I-548

(S)-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(5-甲基異噁唑-4-基)甲酮，I-549

(R)-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(5-甲基異噁唑-4-基)甲酮，I-550

1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)環丙烷-1-甲腈，I-551

3-(4-((R)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((R)-螺[2.2]戊-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-552

3-(4-((S)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((S)-螺[2.2]戊-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-553

3-(4-((S)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((R)-螺[2.2]戊-1-基)甲基)哌嗪-1-基)

嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-554

3-(4-((R)-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(((S)-螺[2.2]戊-1-基)甲基)哌嗪-1-基)

嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-555

(S)-6-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物, I-556

(R)-6-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物, I-557

(S)-1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲醯胺, I-558

6-氯-3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-559

(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉, I-560

(2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嗎啉, I-561

(2S,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺, I-562

6-氯-3-(4-((2S,3R,5S)-2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-563

(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)嗎啉, I-564

3-(4-((2R,3S)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-565

(2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-566

3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶，I-567

(2S,6R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)嗎啉，I-568

((3R,5R)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亞胺基)二甲基- λ 6-砒酮，I-569

實例26：GCN2抑制之人類IL-2分析

【0489】 腫瘤微環境具有極強之免疫抑制作用。此可歸因於胺基酸(諸如(精胺酸及色胺酸)之消耗，此觸發GCN2於免疫細胞(包括T細胞及骨髓細胞)中之活化。在T細胞中，GCN2之活化導致減少CD8 T細胞之效應功能並誘導及/或維持免疫抑制T-reg。GCN2抑制劑對該免疫抑制反應之抑制使得能夠藉由活化效應物T細胞進行抗癌免疫反應。本文中吾人描述吾人使用在低胺基酸條件下經刺激以參與GCN2生物學之人類T細胞所建立之活體外系統。本文描述之方法涉及調節由人類T細胞因應本文揭示之GCN2抑制劑而分泌之IL-2濃度。

【0490】 無胺基酸RPMI係用除標準RMPI中發現之一種胺基酸(例如，精胺酸、色胺酸)外之所有胺基酸、10%木炭剝離之胎牛血清、100單位/mL青黴素及0.1 mg/mL鏈黴素重構。初級人類泛T細胞係使用泛T細胞分離套組，來自單采錐(apheresis cones)之人類(MACS Miltenyi biotech Cat#訂單編號130-096-535)及 5×10^4 個泛T細胞每孔進行分離。將經純化之T細胞接種於Nunc™ 96孔聚苯乙烯圓底微孔盤中(使該等細胞在15 ml法

爾康(falcon)管中在培養器中於無TRP培養基中停留30至45分鐘，同時進行針對色胺酸及GCN2抑制劑化合物之滴定)。研發盤基質以滴定GCN2抑制劑及受關注之胺基酸，介於自「無胺基酸」條件至多達常規RPMI培養基中發現之濃度(就TRP而言，20 μM ，及就精胺酸而言，950 μM)之範圍內。在37°C下，該等細胞用GCN2抑制劑培養30分鐘及然後用每孔 5×10^4 個抗CD3/CD28 dynabeads®進行刺激。培養96小時後，上清液中IL-2濃度係使用ELISA (R&D系統Cat# DY202 (人類IL-2 DuoSet ELISA)量測。將資料繪製於GraphPad Prism軟體中並計算 EC_{50} 。

表6：基於自T細胞之IL-2分泌之 EC_{50} 值

【0491】 +++為 $\text{EC}_{50} < 100 \text{ nM}$ ；++為 EC_{50} 在100至500 nM之範圍內；+為 $\text{EC}_{50} > 500 \text{ nM}$ ；及「-」為非活性

化合物I#	IL2/T細胞 EC_{50} (nM)
I-102	++
I-116	+++
I-123	+, -
I-124	++, +++
I-125	+++ , ++, +
I-126	++
I-127	+++
I-128	+
I-134	+
I-135	++
I-136	+++ , ++
I-137	++
I-148	++
I-154	+++
I-160	++
I-170	++
I-176	+++
I-179	++
I-185	-
I-191	-
I-200	++

第 329 頁(發明說明書)

I-209	++
I-223	++
I-247	+++
I-248	++
I-249	++
I-250	-
I-259	+++
I-293	+++
I-314	-
I-315	++
I-323	+
I-354	++
I-359	++
I-366	+++
I-409	+
I-473	++
I-481	+++
I-482	+
I-495	+
I-499	+
I-504	++
I-547	++
I-558	++
I-559	+++
I-560	+++
I-561	++
I-562	++
I-563	++
I-564	+++
I-565	+++
I-566	+++
I-567	+++
I-568	++
I-569	++
I-562	++

【0492】 儘管吾人已描述本發明之許多實施例，但顯然吾人之基本實例可經改變以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應知曉本發明之範圍係由隨附申請專利範圍而非由已藉助於實例呈現之特定實施例界定。



201940481

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GCN2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

GCN2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供化合物、其組合物及使用該等化合物及組合物之方法。

【英文】

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

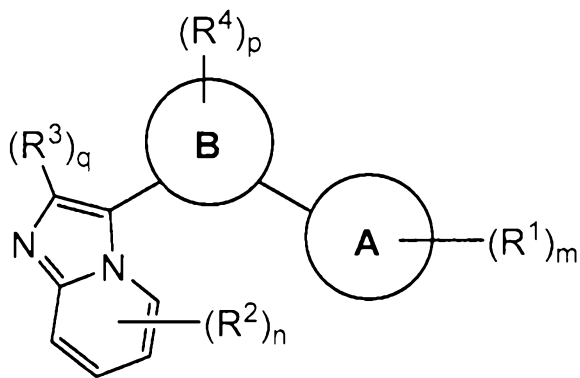
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

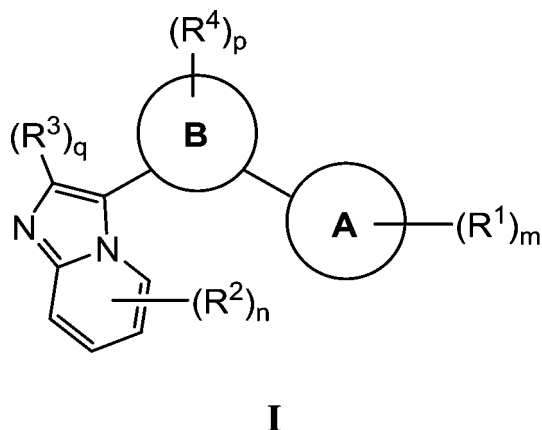


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

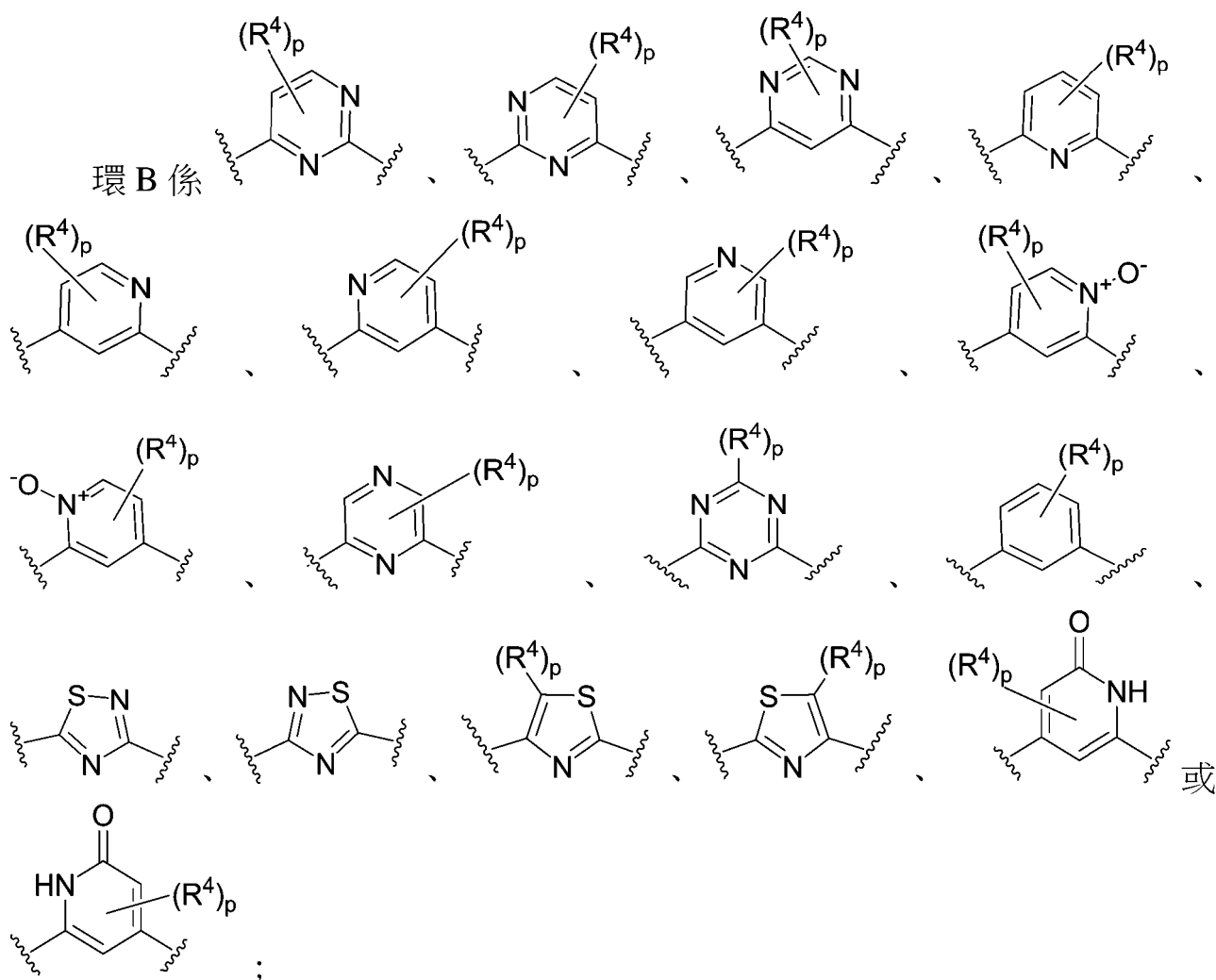
一種式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係選自3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、視需要稠合至具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員芳族環之具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員部分不飽和單環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和螺環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和雙環雜環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員部分不飽和橋接雙環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環、具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環，或

Het，其中Het係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和螺環雜環、具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和雙環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和橋接雙環雜環；



各R係獨立地氫或選自以下之視需要經取代之基團：C₁₋₆脂族基團、3至8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8至10員雙環芳族碳環、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8至10員雙環雜芳族環；或

兩個R基團係視需要一起形成二價C₂₋₄伸烷基鏈；

兩個R基團係視需要與其等穿插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視需要經取代之3至7員飽和或部分不飽和單環；

各R'係獨立地氫或視需要經鹵素取代之C₁₋₃脂族基團；

R^1 中之各者係獨立地氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHHSO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 或 R ；或：

兩個 R^1 基團係視需要一起形成 $=O$ 或 $=NH$ ；或

兩個 R^1 基團係視需要一起形成二價 C_{2-4} 伸烷基鏈；

R^2 中之各者係獨立地氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')$ ₂、 $-OR'$ 、 $-N(R')$ ₂、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-O$ -苯基，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團、苯基、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環；

R^3 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')$ ₂，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團、苯基，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環；

R^4 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-N(R)_2$ ，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環；

m 係0、1、2、3、4或5；

n 係0、1或2；

p 係0或1；及

q係0或1。

【第2項】

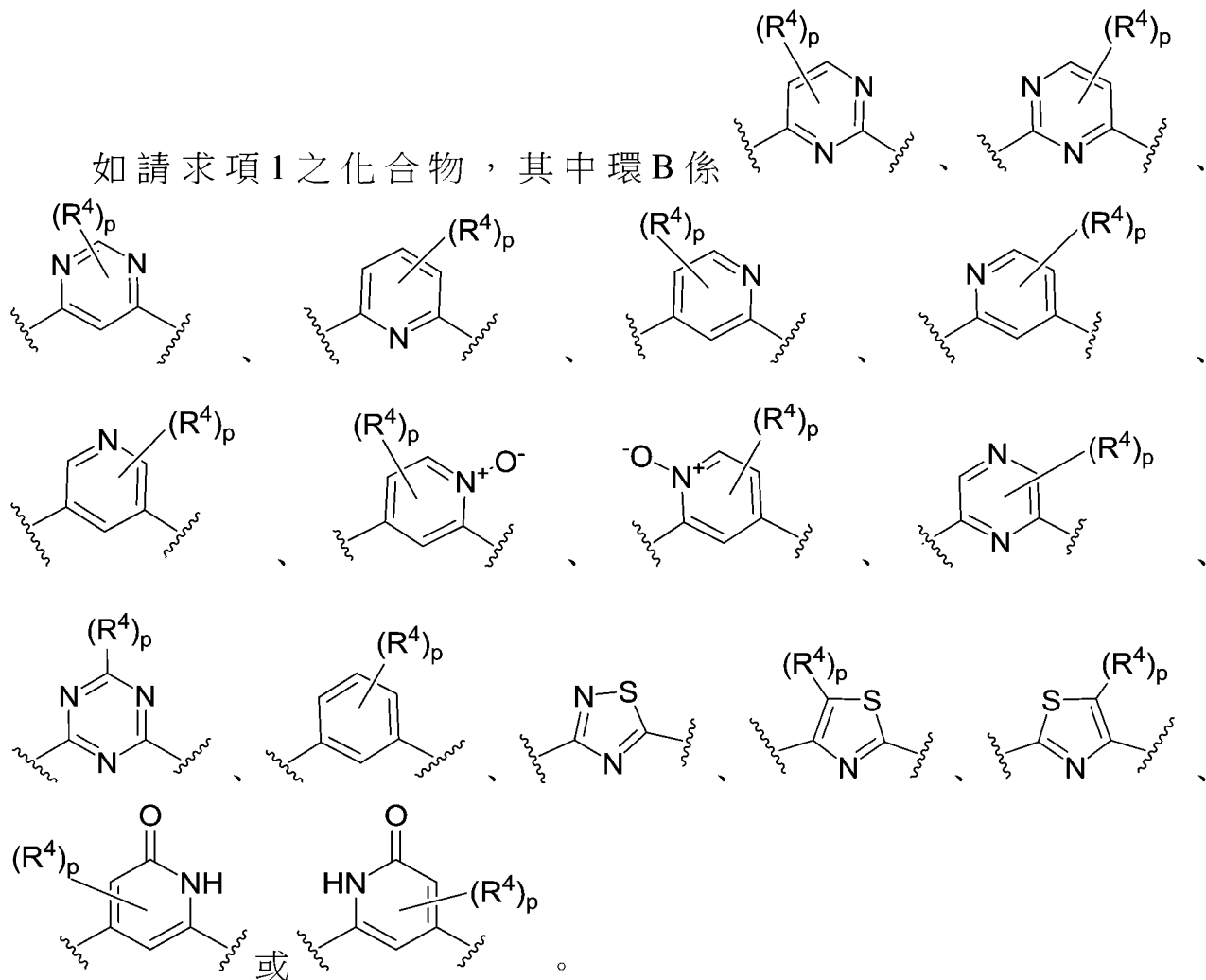
如請求項1之化合物，其中環A係Het。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中Het係具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和單環雜環、具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和螺環雜環，或具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和雙環雜環。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中環B係



【第5項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 中之各者係獨立地氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 或 R 。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 中之各者係獨立地氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環。

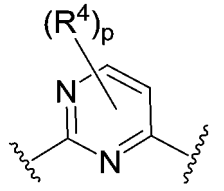
【第7項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團，或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員單環雜芳族環。

【第8項】

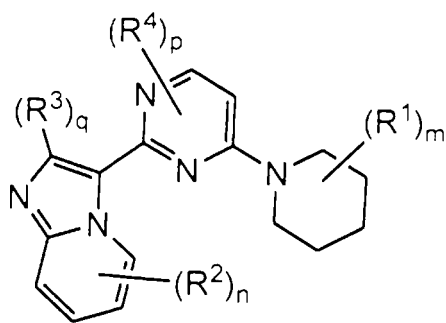
如請求項1之化合物，其中 R^4 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ ，或選自以下之視需要經取代之基團： C_{1-3} 脂族基團、具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4至8員飽和或部分不飽和單環雜環，或具有1至2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之7至12員飽和或部分不飽和螺環雜環。

【第9項】

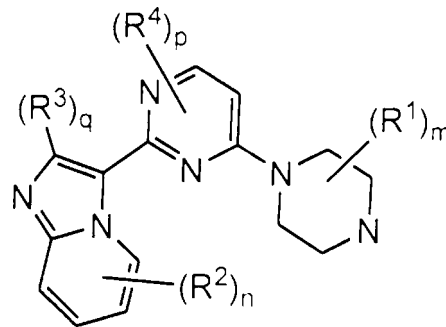
如請求項1之化合物，其中環B係 。

【第10項】

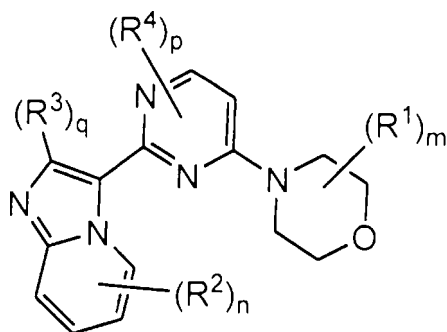
如請求項9之化合物，其為式IV-a、IV-b或IV-c中之一者：



IV-a



IV-b

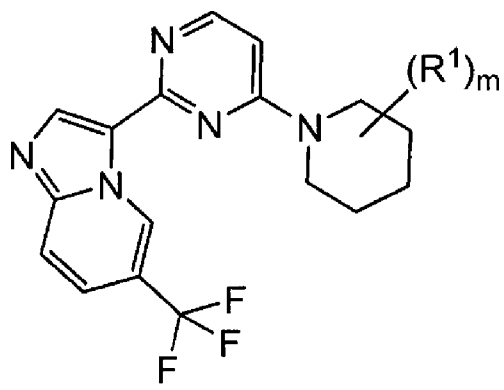


IV-c

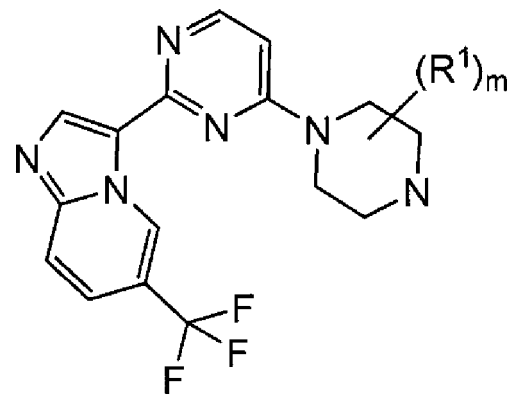
或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

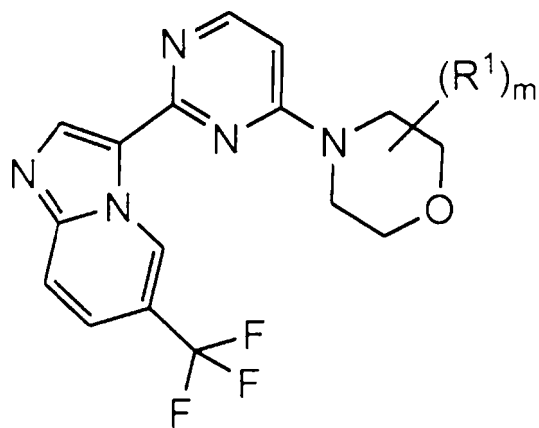
如請求項9之化合物，其為式XIII-a、XIII-b或XIII-c中之一者：



XIII-a



XIII-b

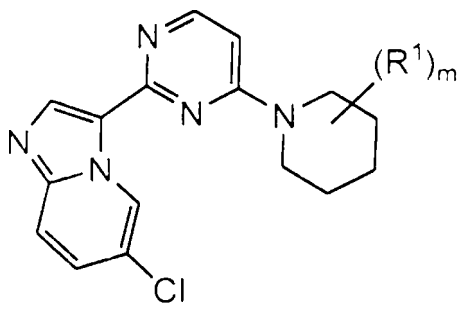


XIII-c

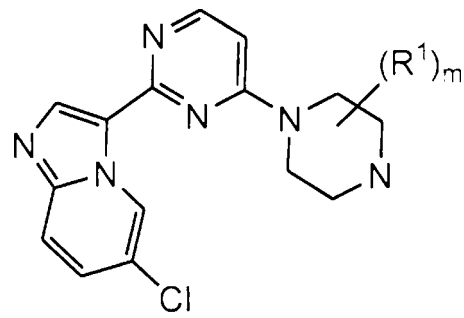
或其醫藥上可接受之鹽。

【第12項】

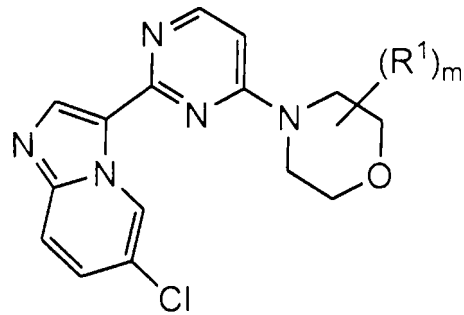
如請求項9之化合物，其為式XIV-a、XIV-b或XIV-c中之一者：



XIV-a



XIV-b

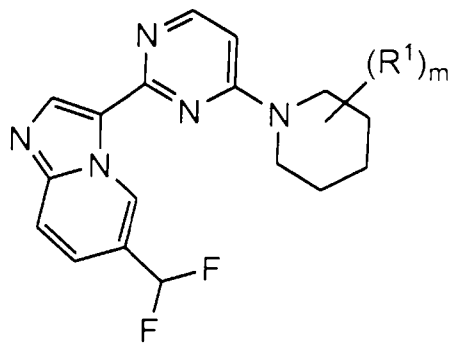


XIV-c

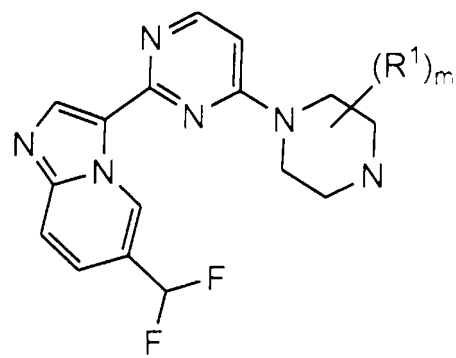
或其醫藥上可接受之鹽。

【第13項】

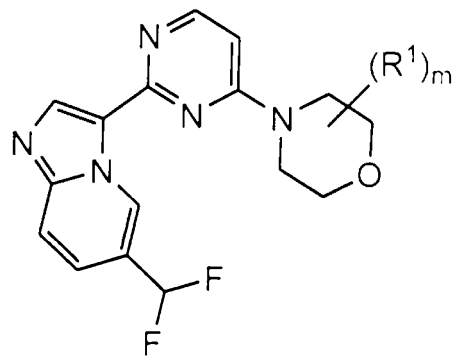
如請求項9之化合物，其為式XV-a、XV-b或XV-c中之一者：



XV-a



XV-b

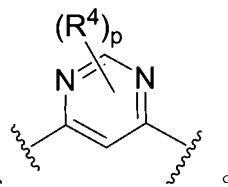


XV-c

或其醫藥上可接受之鹽。

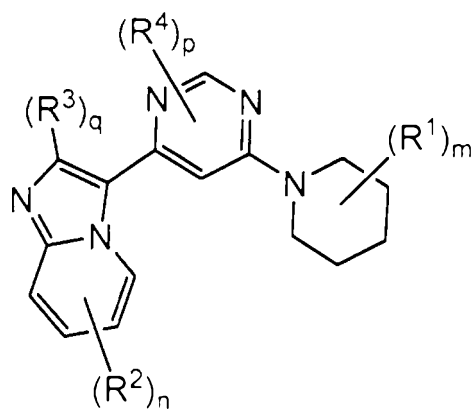
【第14項】

如請求項1之化合物，其中環B係

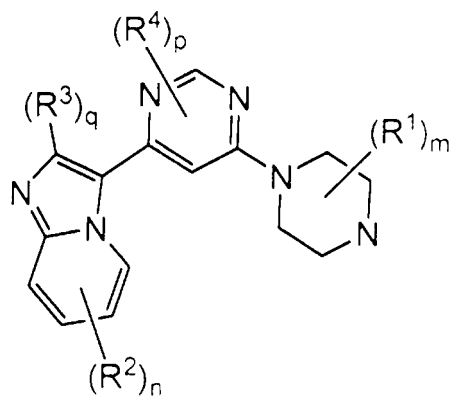


【第15項】

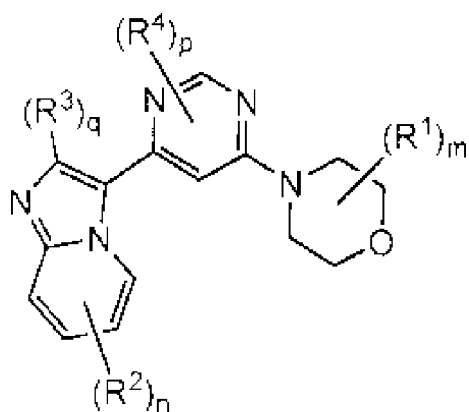
如請求項14之化合物，其為式VI-a、VI-b或VI-c中之一者：



VI-a



VI-b

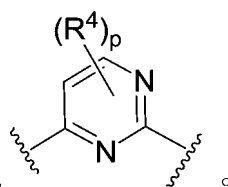


VI-c

或其醫藥上可接受之鹽。

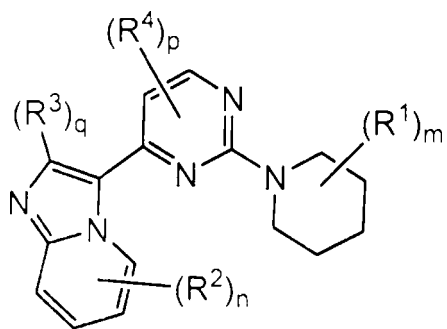
【第16項】

如請求項1之化合物，其中環B係

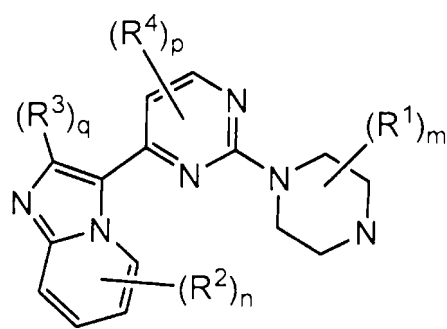


【第17項】

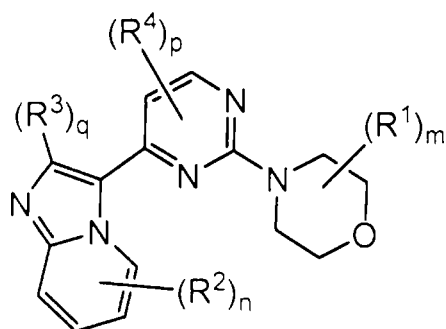
如請求項16之化合物，其為式XII-a、XII-b或XII-c中之一者：



XII-a



XII-b

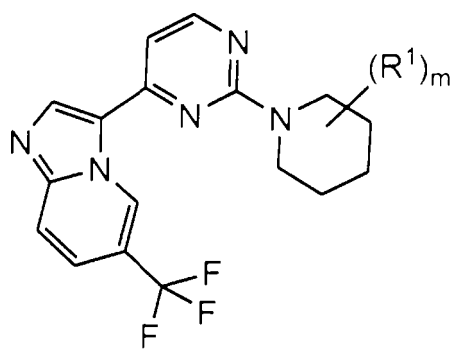


XII-c

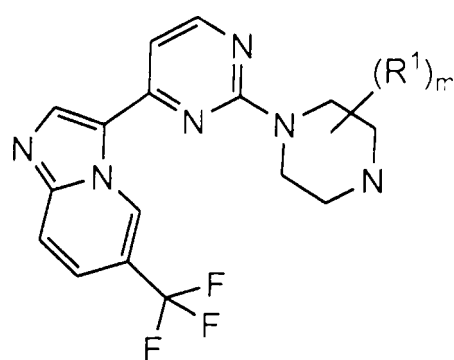
或其醫藥上可接受之鹽。

【第18項】

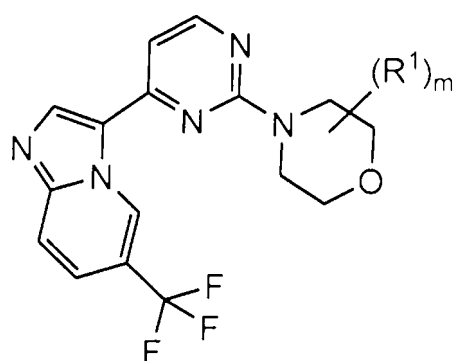
如請求項16之化合物，其為式XVI-a、XVI-b或XVI-c中之一者：



XVI-a



XVI-b

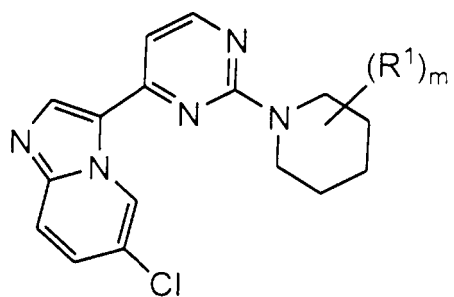


XVI-c

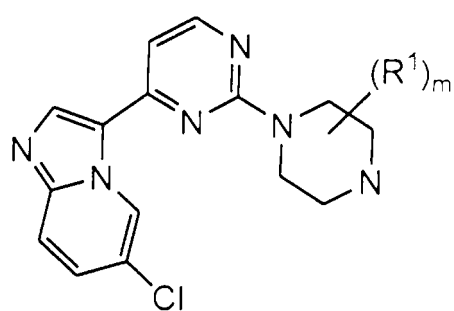
或其醫藥上可接受之鹽。

【第19項】

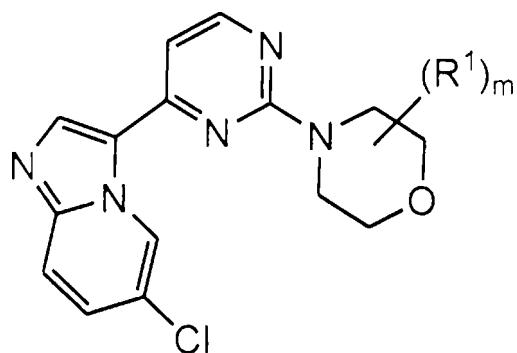
如請求項16之化合物，其為式XVII-a、XVII-b或XVII-c中之一者：



XVII-a



XVII-b

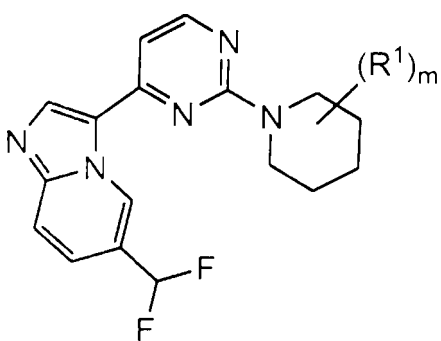


XVII-c

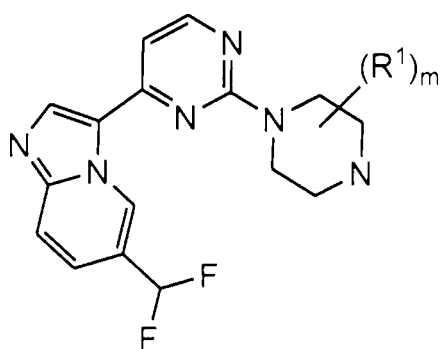
或其醫藥上可接受之鹽。

【第20項】

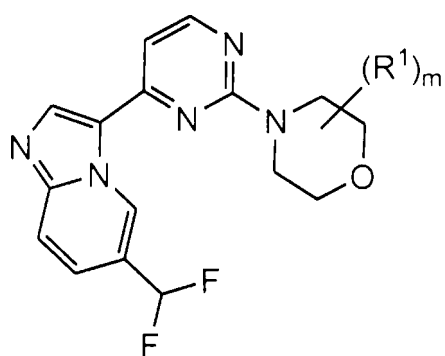
如請求項16之化合物，其為式XVIII-a、XVIII-b或XVIII-c中之一者：



XVIII-a



XVIII-b

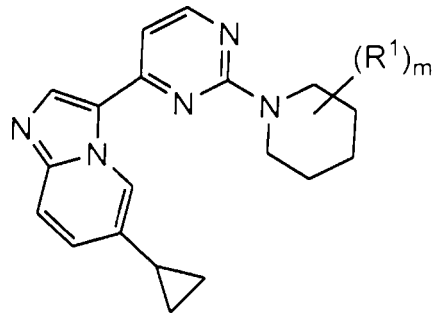


XVIII-c

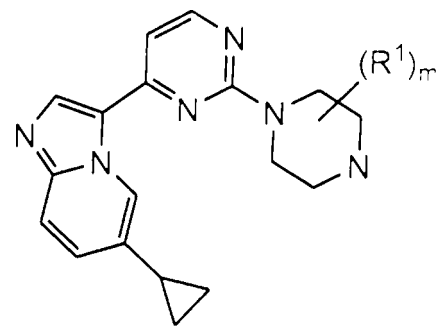
或其醫藥上可接受之鹽。

【第21項】

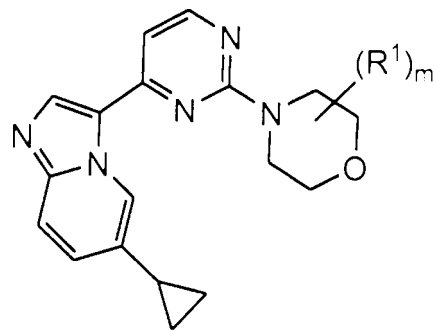
如請求項16之化合物，其為式XIX-a、XIX-b或XIX-c中之一者：



XIX-a



XIX-b

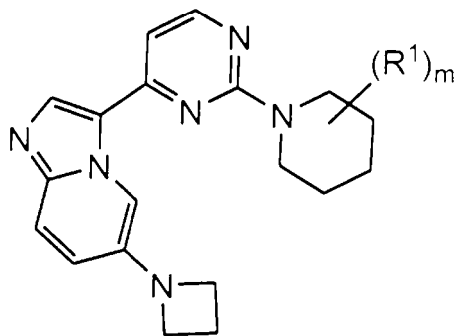


XIX-c

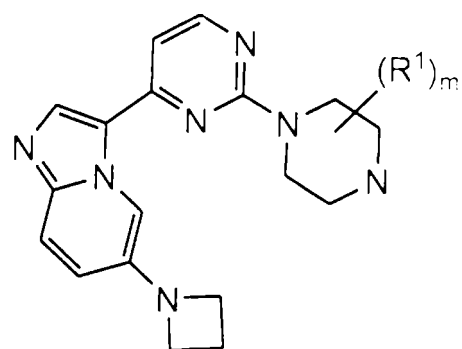
或其醫藥上可接受之鹽。

【第22項】

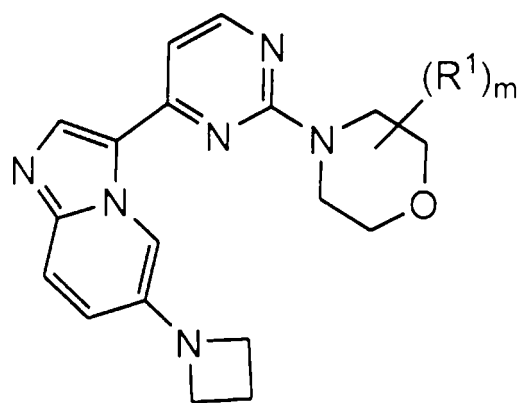
如請求項16之化合物，其為式XX-a、XX-b或XX-c中之一者：



XX-a



XX-b

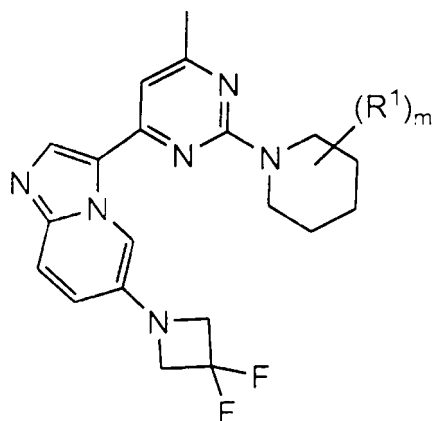


XX-c

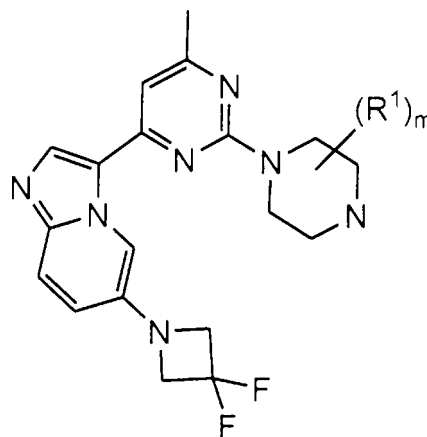
或其醫藥上可接受之鹽。

【第23項】

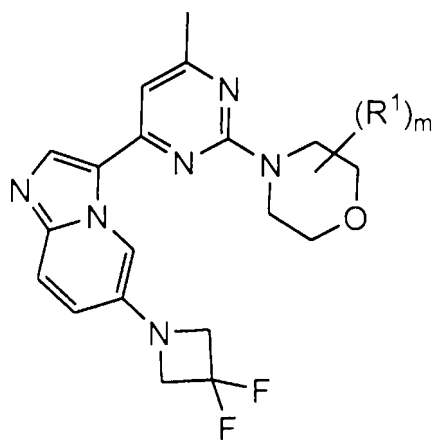
如請求項16之化合物，其為式XXI-a、XXI-b或XXI-c中之一者：



XXI-a



XXI-b



XXI-c

或其醫藥上可接受之鹽。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中m係1、2、3、4或5，特定言之，1、2或3。

【第25項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自彼等表1中描述者。

【第26項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至25中任一項之化合物，及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第27項】

一種抑制病患或生物樣本之GCN2之方法，其包括向該病患投與如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥組合物，或使該生物樣本與如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥組合物接觸。

【第28項】

一種治療病患中GCN2介導之失調症、疾病或病症之方法，其包括向該病患投與如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥組合物。

【第29項】

如請求項28之方法，其中該GCN2介導之失調症、疾病或病症係選自由以下組成之群：發炎病症、免疫病症、自體免疫病症、過敏病症、風濕病症、血栓形成病症、癌症、感染、神經退化性疾病、退化性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病及代謝病症。

【第30項】

如請求項29之方法，其中該癌症係選自由實體瘤及血液及免疫系統之腫瘤組成之群，其中該實體瘤起源自以下之腫瘤之群：上皮、膀胱、

胃、腎、頭頸、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝、腦、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃、喉、骨(包括軟骨肉瘤及尤文肉瘤)、生殖細胞(包括胚胎組織腫瘤)及/或肺，選自單核細胞白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、神經纖維瘤、血管肉瘤、乳癌及/或惡性黑色素瘤。

【第31項】

如請求項29之方法，其中該自體免疫病症係類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、休格倫氏症候群(Sjögrens syndrome)或移植器官排斥。

【第32項】

如請求項29之方法，其中該代謝病症係糖尿病。

【第33項】

如請求項29之方法，其中該退化性疾病係骨關節炎。

【第34項】

如請求項29之方法，其中該發炎病症係哮喘、發炎腸病或巨細胞動脈炎。

【第35項】

如請求項29之方法，其中該心血管疾病係缺血性損傷。

【第36項】

如請求項29之方法，其中該神經退化性疾病係阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、唐氏症候群(Down's syndrome)、荷蘭型澱粉樣變性遺傳性腦出血、腦澱粉樣血管病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉癡呆、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)或帕金森

氏症(Parkinson's disease)。

【第37項】

如請求項29之方法，其中該感染係由利什曼原蟲屬(leishmania)、分枝桿菌(mycobacteria)(包括麻風分枝桿菌(M. leprae)、結核分枝桿菌(M. tuberculosis)及/或鳥型結核桿菌(M. avium))、瘧原蟲、人類免疫缺陷病毒、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein Barr virus)、疱疹單純型病毒或C型肝炎病毒引起。

【第38項】

如請求項28之方法，其中該GCN2介導之失調症、疾病或病症係癌症且該方法進一步包括投與第二藥劑用於治療癌症。