



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I582090 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：100126853

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D413/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/28 美國

61/368,570

(71)申請人：雷傑製藥公司(美國) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：李慧 LI, HUI (CN)；海克洛特 希羅 J HECKRODT, THILO J. (US)；陳燕 CHEN, YAN (CN)；麥摩崔 戴倫 約翰 MCMURTRIE, DARREN JOHN (CA)；泰勒 凡妮莎 TAYLOR, VANESSA (GB)；辛 拉金德 SINGH, RAJINDER (US)；丁平 羽 DING, PINGYU (CN)；嚴 柔絲 YEN, ROSE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0203161A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 268 頁

(54)名稱

用於抑制 J A K 路徑之組合物及方法

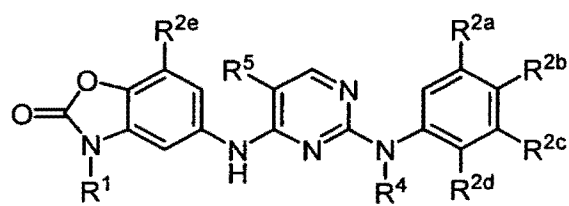
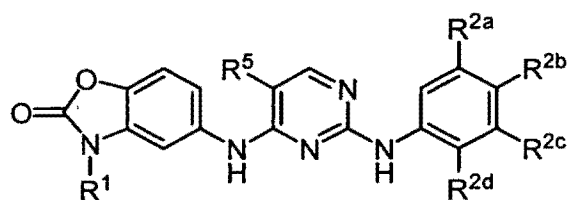
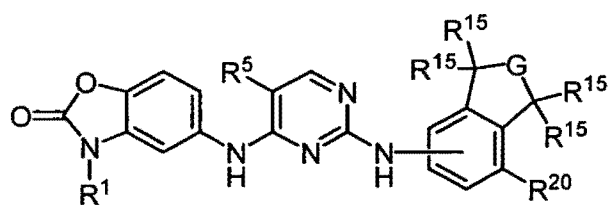
COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF THE JAK PATHWAY

(57)摘要

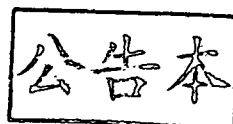
本發明揭示式 I 化合物、含有其之組合物及使用該等化合物及組合物治療可因調節 JAK 路徑或抑制 JAK 激酶(尤其 JAK 2 及 JAK3)而具有治療有效性之病狀的方法。亦揭示製備該等化合物之方法。

Disclosed are compounds of formula I, compositions containing them, and methods of use for the compounds and compositions in the treatment of conditions in which modulation of the JAK pathway or inhibition of JAK kinases, particularly JAK 2 and JAK3, are therapeutically useful. Also disclosed are methods of making the compounds.

特徵化學式：

**IA****IB****IC**

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

100126853

C07D413/12

(2006.01)

※申請日：

100. 7. 28

※IPC 分類：

~~E07D~~ A61K31/506

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/423

(2006.01)

用於抑制JAK路徑之組合物及方法

A61P37/06

(2006.01)

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF THE JAK
PATHWAY

二、中文發明摘要：

本發明揭示式I化合物、含有其之組合物及使用該等化合物及組合物治療可因調節JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK 2及JAK3)而具有治療有效性之病狀的方法。亦揭示製備該等化合物之方法。

三、英文發明摘要：

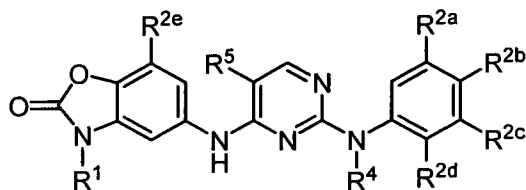
Disclosed are compounds of formula I, compositions containing them, and methods of use for the compounds and compositions in the treatment of conditions in which modulation of the JAK pathway or inhibition of JAK kinases, particularly JAK 2 and JAK3, are therapeutically useful. Also disclosed are methods of making the compounds.

四、指定代表圖：

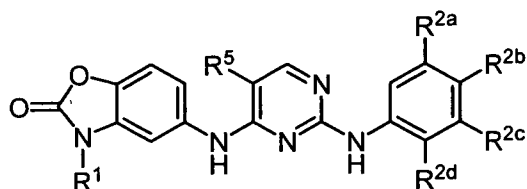
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

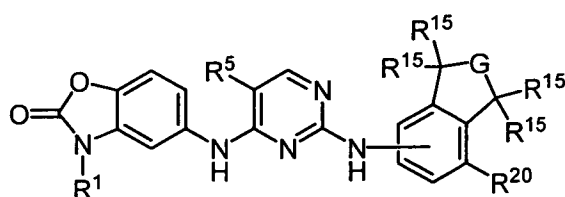
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



IA



IB



IC

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物及其用於調節JAK路徑、抑制一種或多種JAK激酶及治療調節JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀的方法。

【先前技術】

傑納斯激酶(JANUS Kinase)(或JAK)為細胞質蛋白酪胺酸激酶家族，其包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。JAK激酶各自對特定細胞激素之受體具有選擇性，但多種JAK激酶可受特定細胞激素或信號傳導路徑影響。研究表明JAK3與各種細胞激素受體之共有 γ 鏈(γc)結合。詳言之，JAK3選擇性結合於受體且為IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及IL-21之細胞激素信號傳導路徑之一部分。激酶JAK1與細胞激素IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及IL-21之受體相互作用，而JAK2與IL-9及TNF- α 之受體相互作用。在特定細胞激素(例如IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及IL-21)結合於其受體後，受體發生寡聚，使得所結合之JAK激酶之細胞質尾部接近且有助於JAK激酶上酪胺酸殘基之轉磷酸化。此轉磷酸化使JAK激酶活化。

磷酸化之JAK激酶結合各種信號轉導子及轉錄活化子(STAT)蛋白。作為由酪胺酸殘基磷酸化活化之DNA結合蛋白的此等STAT蛋白充當信號傳導分子及轉錄因子，且最終結合於細胞激素反應性基因之啟動子中所存在的特定DNA序列(Leonard等人，(2000), *J. Allergy Clin. Immunol.*

105:877-888)。JAK/STAT信號傳導與介導多種異常免疫反應(諸如過敏；哮喘；自體免疫疾病，諸如移植(同種異體移植)排斥反應、類風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化症及多發性硬化症)有關，且與實體惡性病及血液惡性病(諸如白血病及淋巴瘤)有關。關於JAK/STAT路徑之醫藥介入的評述，可見Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456及Seidel等人，(2000), *Oncogene* 19:2645-2656。

詳言之，JAK3與各種生物過程有關。舉例而言，IL-4及IL-9誘發之鼠類肥大細胞之增殖及存活已展示取決於JAK3信號傳導及 γ 鏈信號傳導(Suzuki等人，(2000), *Blood* 96:2172-2180)。由於JAK3激酶在IgE受體介導之肥大細胞去顆粒反應(degranulation response)中具有關鍵作用(Malaviya等人，(1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813)，故已展示抑制JAK3激酶可預防I型過敏反應，包括全身性過敏反應(Malaviya等人，(1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038)。JAK3抑制亦已展示對同種異體移植排斥反應產生免疫抑制(Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270)。激酶(尤其JAK3激酶)亦與以下中所涉及之機制有關：早期及晚期類風濕性關節炎(Muller-Ladner等人，(2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901)；家族性肌萎縮性側索硬化症(Trieu等人，(2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25)；白血病(Sudbeck等人，(1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582)；蕁樣真菌病，一種形式之T細胞淋巴瘤(Nielsen等人，(1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

94:6764-6769)；及異常細胞生長(Yu等人，(1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone等人，(1999), *Immunity* 10:105-115)。

JAK激酶(包括JAK3)大量表現於患有急性淋巴母細胞性白血病(兒童癌症之最常見形式)之兒童的原發性白血病細胞中，且研究將特定細胞中之STAT活化與調節細胞凋亡之信號關聯(Demoulin等人，(1996), *Mol. Cell. Biol.* 16:4710-6；Jurlander等人，(1997), *Blood.* 89:4146-52；Kaneko等人，(1997), *Clin. Exp. Immun.* 109:185-193；及Nakamura等人，(1996), *J. Biol. Chem.* 271:19483-8)。亦已知其對淋巴細胞分化、功能及存活很重要。JAK3尤其在淋巴細胞、巨噬細胞及肥大細胞之功能中發揮主要作用。已知JAK激酶(尤其JAK3)之重要性，故調節JAK路徑之化合物(包括對JAK3具有選擇性之化合物)可適用於治療涉及淋巴細胞、巨噬細胞或肥大細胞之功能的疾病或病狀(Kudlacz等人，(2004) *Am. J. Transplant* 4:51-57; Changelian (2003) *Science* 302:875-878)。靶向JAK路徑或調節JAK激酶(尤其JAK3)預期具有治療有效性之病狀包括白血病、淋巴瘤、移植排斥反應(例如胰島移植排斥反應)、骨髓移植應用(例如移植物抗宿主病)、自體免疫疾病(例如糖尿病)及發炎(例如哮喘、過敏反應)。下文將更詳細描述可受益於抑制JAK3之病狀。

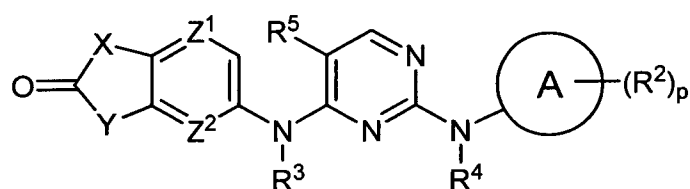
鑒於預期受益於涉及調節JAK路徑之治療的諸多病狀，即可顯而易知，調節JAK路徑之新穎化合物及使用此等化

合物之方法將向多種患者提供實質治療效益。本文提供新穎2,4-嘓啶二胺化合物，其用於治療靶向JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀。

【發明內容】

在一實施例中，本發明係關於化合物、前藥及使用此等化合物及其前藥治療調節JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK2、JAK3)或兩者具有治療有效性之病狀的方法。

一實施例為式I化合物、其鹽或包括該化合物之醫藥組合物：



I

其中：

X及Y各獨立地為O、S、S(O)、SO₂或NR¹；

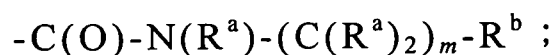
各R¹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰；

各R⁵⁰為-C(R⁹)₂-A-R¹⁰，其中A為O或S；各R⁹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基或視情況經取代之C₇₋₁₆芳基烷基；或者，兩個R⁹與其所連接之碳一起形成視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之3-8員雜脂環基；R¹⁰為R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂；

各 R^{11} 在每次出現時獨立地為 R^a 或單價陽離子基團；或兩個 R^{11} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀磷酸酯基，或兩個 R^{11} 一起表示二價陽離子基團；各 R^{12} 在每次出現時獨立地為 R^c 或 $-C_{1-3}$ 烷基 $-N(R^c)_2$ ；或各自在 $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$ 之各別氮上的兩個 R^{12} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀磷酸雙醯胺基；或基團 $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ 之一個 R^{12} 連同 R^{11} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀胺基磷酸 (phosphonamidate) 基；

環 A 為 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；

各 R^2 在每次出現時獨立地為 H； R^c ； R^b ；經一或多個相同或不同 R^a 、 R^b 或兩者取代之 R^c ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-OR^c$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-SR^c$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-C(O)R^c$ ； $-N(R^a)R^c$ ，其中 R^c 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-S(O)_2R^c$ ； $-N(R^a)-S(O)_2R^c$ ，其中 R^c 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代； $-B(OR^a)_2$ ； $-B(N(R^c)_2)_2$ ； $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ ； $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_m R^b)R^b$ ； $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N((C(R^a)_2)_m R^b)_2$ ； $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m$



各 R^a 在每次出現時獨立地為 H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

各 R^b 在每次出現時獨立地為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2H$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 或 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ ；

各 R^c 在每次出現時獨立地為 R^a ，或兩個 R^c 與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 10 員雜脂環基或 5-10 員雜芳基，其可視情況包括一或多個相同或不同額外雜原子且其視情況經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^d 基團取代；

各 R^d 為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O_2)R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、

-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OSO₃R^a、-OS(O)₂N(R^a)₂、
 -C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(NR^a)N(R^a)₂、
 -C(NOH)R^a、-C(NOH)N(R^a)₂、-OCO₂R^a、-OC(O)N(R^a)₂
 、-OC(NR^a)N(R^a)₂、-[N(R^a)C(O)]_nR^a、-(C(R^a)₂)_n-OR^a
 、-N(R^a)-S(O)₂R^a、-C(O)-C₁₋₆鹵烷基、-S(O)₂C₁₋₆鹵烷
 基、-OC(O)R^a、-O(C(R^a)₂)_m-OR^a、-S(C(R^a)₂)_m-OR^a、
 -N(R^a)C₁₋₆鹵烷基、-P(O)(OR^a)₂、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a
 、-[N(R^a)C(O)]_nOR^a、-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂、-[N(R^a)
 C(NR^a)]_nN(R^a)₂或-N(R^a)C(O)C₁₋₆鹵烷基；兩個R^d與其
 所連接之原子一起組合形成3-10員部分或完全飽和單
 環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一
 或多個R^a取代；

各R^e在每次出現時獨立地為C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₄₋₁₁
 環烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基烷基、2-6員雜烷
 基、3-10員雜脂環基、4-11員雜脂環基烷基、5-15員
 雜芳基或6-16員雜芳基烷基；

p為0、1、2、3或4；

各m為1、2或3；

各n為0、1、2或3；

兩個R²基團與其所連接之原子一起組合形成4-10員部分
 或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子
 且視情況經一或多個R^a及/或R^b取代；

Z¹及Z²各獨立地為CH、CR²或N；

R³為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或R⁵⁰；

R^4 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；且

R^5 為 H、鹵基、-CN、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、炔基、
羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、
 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。

另一實施例為抑制 JAK 激酶活性之方法，其包括使 JAK 激酶與有效抑制 JAK 激酶活性之量的化合物接觸，其中化合物根據如本文所述之式 I。在一實施例中，在活體外進行接觸，在另一實施例中，在活體內進行接觸。

另一實施例為治療 T 細胞介導之自體免疫疾病的方法，其包括投與罹患該自體免疫疾病之患者有效治療該自體免疫疾病之量的如本文所述之式 I 化合物。

另一實施例為治療移植接受者之同種異體移植排斥反應之方法，其包括投與該移植接受者有效治療或預防該排斥反應之量的如本文所述之式 I 化合物。此情形下之投藥可包括在移植前及/或在移植的同時投與接受者，使移植器官與本文所述之化合物或醫藥組合物接觸。

另一實施例為治療 IV 型過敏反應之方法，其包括投與個體有效治療或預防過敏反應之量的如本文所述之式 I 化合物。

另一實施例為治療眼部疾病或病症的方法，其包括投與個體有效治療或預防該眼部疾病或病症之量的如本文所述之式 I 化合物。

另一實施例為抑制 JAK3 激酶發揮作用之信號轉導級聯的方法，其包括使表現參與該信號傳導級聯之受體的細胞

與如本文所述之式I化合物接觸。

一實施例為治療JAK激酶介導之疾病的方法，其包括投與個體有效治療或預防該JAK激酶介導之疾病之量的如本文所述之式I化合物。

另一實施例為包括本文所述之式I化合物的醫藥調配物。使用本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物及醫藥調配物治療可單獨施用，或其可與其他免疫抑制療法組合施用或輔助該等療法施用。

另一實施例為一種套組，其包括本文所述之式I化合物、其前藥或包括化合物之其醫藥組合物、包裝及使用說明書。

另一實施例為單位劑量調配物，其包括本文所述之式I化合物、其前藥或包括式I化合物之醫藥組合物。

其他實施例包括使用該等化合物篩選用於治療或預防JAK激酶介導之疾病的其他藥劑的方法。

其他實施例包括製備本文所述化合物之方法。

下文提供此等及其他實施例之更詳細描述。

【實施方式】

概述

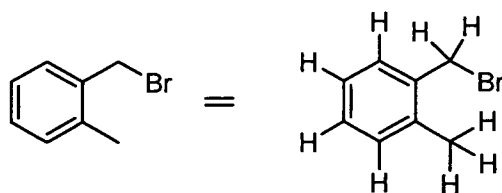
本發明包括式I化合物及組合物及使用此等化合物治療調節JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀的方法。亦描述調配物、作為篩選劑之用途及其他應用。

術語

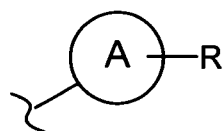
如本文所用，以下詞語及短語意欲具有下述含義，除非如下情況：其使用情形表明其他含義，或其明確定義為意謂不同含義。

符號「—」意謂單鍵，「＝」意謂雙鍵，「≡」意謂參鍵。符號「 $\sim$ 」係指雙鍵上之基團，其佔據該符號所連接之雙鍵的末端上的任一位置；亦即雙鍵之幾何構型*E*或*Z*尚不明確，且意欲包括兩種異構體。當基團描繪成自其母式移除時，將在理論上裂解以使該基團自其母結構式分離之鍵的末端使用「 $\sim$ 」符號。

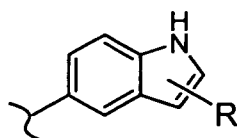
當描繪或描述化學結構時，除非另外明確說明，否則所有碳均假定為具有氫取代以符合四價。舉例而言，在以下示意圖之左手側的結構中，表明存在九個氫。該九個氫描繪在右手結構中。有時在本文之式中，結構中之特定原子描述為所具有氫(明確規定之氫)經取代，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。一般技術者應瞭解上述描述法在化學技術中通用以使對其他複雜結構之描述簡潔且簡單。



在本申請案中，一些環結構進行一般性描繪且將以文字方式進行描述。舉例而言，在以下示意圖中，若使用環A描述苯基，則環A上存在至多四個氫(其中R不為H)。

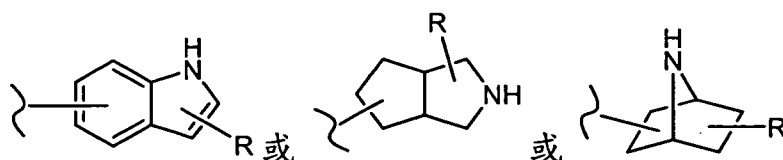


若基團R描繪成「漂浮」在環系統上，如例如在以下基團中：



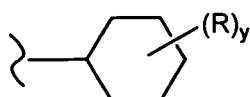
則除非另外定義，否則取代基R可存在於稠合雙環系統之任何原子上，不包括帶有具有「 $\sim$ 」符號之鍵的原子，只要形成穩定結構即可。在所描繪實例中，R基團可存在於吲哚基環系統之5員或6員環中之原子上。

當存在一個以上該等所描繪「漂浮」基團時，如例如在以下式中：

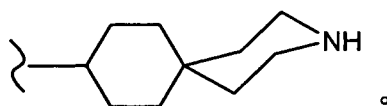


其中表明兩個基團(亦即R及鍵)連接於母結構；則除非另外定義，否則「漂浮」基團可存在於環系統之任何原子上，再次假定該等基團各置換環系統上之所描繪、所表明或明確規定之氫且藉由該排列將形成化學穩定化合物。

當基團R描繪成存在於含有飽和碳之環系統上時，如例如在以下式中：



其中，在此實例中， y 可大於1，假定該等R基團各置換環上當前所描繪、所表明或明確規定之氫；則除非另外定義，否則兩個R可存在於同一碳上。一簡單實例為當R為甲基時；所描繪環之碳(「環形」碳)上可存在偕位二甲基。在另一實例中，同一碳上之兩個R(包括該同一碳)可形成環，從而產生螺環(「螺環基」)結構。使用前述實例，其中兩個R形成例如哌啶環以與環己烷呈螺環排列，如例如下式：



「烷基(alkyl)」在其最廣泛意義上意欲包括直鏈、分支鏈或環狀烴結構及其組合。烷基可完全飽和或具有一或多個不飽和單元，但非芳族基。一般而言，烷基由下標(固定整數或整數範圍)定義。舉例而言，「 C_8 烷基」包括正辛基、異辛基、3-辛炔基、環己烯基乙基、環己基乙基及其類似基團；其中下標「8」表示由此術語定義之所有基團具有固定八個碳數。在另一實例中，術語「 C_{1-6} 烷基」係指具有1至6個碳原子及視任何不飽和性、分支鏈及/或環而定必需數目之氫的烷基。 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、乙烯基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、異丁烯基、戊基、戊炔基、己基、環己基、己烯基及其類似基團。當一般性命名具有特定碳數之烷基殘基時，意欲涵蓋具有該碳數之所有幾何異構體。舉例而

言，「丙基」或「C₃烷基」各包括正丙基、環丙基、丙烯基、丙炔基及異丙基。環烷基為烷基之子集且包括具有3至13個碳原子之環烴基。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、降冰片基、降冰片烯基、環己烯基、金剛烷基及其類似基團。所提及之烷基係指烷烴基、烯基及炔基殘基(及其組合)-其意欲包括例如環己基甲基、乙烯基、烯丙基、異戊二烯基及其類似基團。具有特定碳數之烷基可使用更特定但仍具一般性之幾何限制命名，例如意謂僅具有3至6個碳之環烷基的「C₃₋₆環烷基」意欲包括在該特定定義中。除非另外規定，否則單獨或為另一基團(例如-C(O)烷基)之一部分的烷基具有1至20個碳，亦即為C₁₋₂₀烷基。在實例「-C(O)烷基」(其中未規定碳計數限制)中，-C(O)烷基之羰基不包括在碳計數內，因為「烷基」為一般性表示。但若提供特定碳限制，例如在術語「視情況經取代之C₁₋₂₀烷基」(其中視情況存在之取代包括「側氧基」)中，則藉由該「側氧基」取代形成之任何羰基的碳包括在碳計數內，因為其為初始碳計數限制之一部分。然而，再次參看「視情況經取代之C₁₋₂₀烷基」，若視情況存在之取代包括含碳基團，例如-CH₂CO₂H，則此基團中之兩個碳不包括在C₁₋₂₀烷基碳限制內。

當在本身包含兩個術語之術語開頭提供碳數限制時，碳數限制應理解為包括兩個術語在內。舉例而言，對於術語「C₇₋₁₄芳基烷基」，該術語之「芳基」與「烷基」部分均包括在碳計數(在此實例中最大為14)內，但其上之其他取

代基不包括在原子計數內，除非其併入來自該基團指定碳計數之碳，如以上「側氧基」實例中。同樣，當提供原子數限制(例如「6-14員雜芳基烷基」)時，「雜芳基」與「烷基」部分均應包括在原子計數限制內，但其上之其他取代基不包括在原子計數內，除非其併入來自該基團指定碳計數之碳。在另一實例中，「C₄₋₁₀環烷基烷基」意謂經由伸烷基、亞烷基(alkylidene)或次烷基(alkylidyne)鍵結於母結構之環烷基；在此實例中，該基團限於10個碳，包括伸烷基、亞烷基或次烷基單元在內。作為另一實例，除非另外說明，否則例如「C₇₋₁₄芳基烷基」之「烷基」部分意謂包括伸烷基、亞烷基或次烷基，例如如術語「C₇₋₁₄芳基伸烷基」或「C₆₋₁₀芳基-CH₂CH₂-」中。

「伸烷基」係指直鏈、分支鏈及環狀(及其組合)二價基團，其僅由碳原子及氫原子組成，不含不飽和性且具有1至10個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基如烷基，指與烷基相同之殘基，但具有兩個連接點，且尤其為完全飽和的。伸烷基之實例包括伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、二甲基伸丙基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)、環己烷-1,4-二基及其類似基團。

「亞烷基」係指直鏈、分支鏈及環狀(及其組合)不飽和二價基團，其僅由碳原子及氫原子組成，具有2至10個碳原子，例如亞乙基、亞丙基、亞正丁基及其類似基團。亞烷基如烷基，指與烷基相同之殘基，但具有兩個連接點，且尤其具有至少一個雙鍵不飽和單元。亞烷基之實例包括

亞乙烯基(-CH=CH-)、環己基亞乙烯基(-CH=C(C₆H₁₃)-)、環己烯-1,4-二基及其類似基團。

「次烷基」係指直鏈、分支鏈及環狀(及其組合)不飽和二價基團，其僅由碳原子及氫原子組成，具有2至10個碳原子，例如次丙-2-基、次正丁-1-基及其類似基團。次烷基如烷基，指與烷基相同之殘基，但具有兩個連接點，且尤其具有至少一個參鍵不飽和單元。

上述基團「伸烷基」、「亞烷基」及「次烷基」中之任一者在視情況經取代時可含有烷基取代，該烷基取代本身可含有不飽和性。舉例而言，2-(2-苯基乙炔基-丁-3-烯基)-萘(IUPAC名稱)含有次正丁-3-基，在該基團之2位具有乙烯基取代基。烷基與其上含碳取代之組合限於30個碳原子。

「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基如本文所定義。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、環己氧基、環己烯氧基、環丙基甲氧基及其類似基團。

「鹵烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基如本文所定義，且此外，烷基經一或多個鹵素取代。舉例而言「鹵基C₁₋₃烷氧基」包括-OCF₃、-OCF₂H、-OCHF₂、-OCH₂CH₂Br、-OCH₂CH₂CH₂I、-OC(CH₃)₂Br、-OCH₂Cl及其類似基團。

「醯基」係指基團-C(O)H、-C(O)烷基、-C(O)芳基、-C(O)雜環基、-C(O)芳基烷基或-C(O)雜環基烷基。

「 α -胺基酸」係指天然存在及市售之 α -胺基酸及其光學異構體。典型天然及市售之 α -胺基酸為甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、高絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、正纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、正白胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸、鳥胺酸、組胺酸、精胺酸、半胱胺酸、高半胱胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、高苯丙胺酸、苯基甘胺酸、鄰酪胺酸、間酪胺酸、對酪胺酸、色胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、脯胺酸及羥基脯胺酸。「 α -胺基酸之側鏈」係指可見於如上文所定義之 α -胺基酸之 α -碳上的基團，例如氫(對於甘胺酸)、甲基(對於丙胺酸)、苯甲基(對於苯丙胺酸)等。

「胺基」係指基團 -NH_2 。

「醯胺」係指基團 -C(O)NH_2 或 -N(H)醯基 。

「芳基」(有時稱作「Ar」)係指除非另外規定，否則具有6至15個碳原子且具有單個環之單價芳族碳環基團(例如苯基)或具有多個縮合環之單價芳族碳環基團(例如萘基或蒽基)，該等縮合環可能為或可能不為芳族基(例如2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基、9,10-二氫菲基、二氫茛基、萘滿基及蒾基及其類似基團)，其限制條件為連接點為芳基之芳族部分的原子，且連接點處之芳族部分在芳族環中僅含有碳。若任何芳族環部分含有雜原子，則該基團為雜芳基且不為芳基。芳基為單環、雙環、三環或四環芳基。

「伸芳基」係指具有至少兩個基團與其連接之芳基。對於更特定實例，「伸苯基」係指二價苯環基團。因此，伸

苯基可連接有多於兩個基團，但規定最少兩個非氫基團與其連接。

「芳基烷基」(有時「芳烷基」)係指芳基部分經由伸烷基、亞烷基或次烷基之一連接於母結構的殘基。實例包括苯甲基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基及其類似基團。當規定為「視情況經取代」時，芳基烷基之芳基與相應伸烷基、亞烷基或次烷基部分均可視情況經取代。舉例而言，「C₇₋₁₁芳基烷基」係指限於總共11個碳之芳基烷基，例如苯基乙基、苯基乙烯基、苯基戊基及萘基甲基均為C₇₋₁₁芳基烷基之實例。

「芳氧基」係指基團-O-芳基，其中芳基如本文所定義，包括例如苯氧基、萘氧基及其類似基團。

「羧基」或「羧酸鹽」係指-CO₂H或其鹽。

「羧基酯」或「酯」係指基團-CO₂烷基、-CO₂芳基、-CO₂雜環基、-CO₂芳基烷基或-CO₂雜環基烷基。

「碳酸酯」係指基團-OCO₂烷基、-OCO₂芳基、-OCO₂雜環基、-OCO₂芳基烷基或-OCO₂雜環基烷基。

「胺基甲酸酯」係指基團-OC(O)NH₂、-N(H)羧基或-N(H)羧基酯。

「氰基」或「腈」係指基團-CN。

「甲醯基」係指特定醯基-C(O)H。

「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

「鹵烷基」及「鹵芳基」一般係指分別經一或多個鹵素取代之烷基及芳基。舉例而言，「二鹵芳基」、「二鹵烷

基」、「三鹵芳基」等係指經複數個鹵素(但並非必需複數個相同鹵素)取代之芳基及烷基；因此4-氯-3-氟苯基為二鹵芳基。

「雜烷基」係指一或多個而非所有碳經雜原子置換之烷基。雜烷基具有直鏈或分支鏈幾何結構。舉例而言，「2-6員雜烷基」為可含有不超過5個碳原子之基團，因為最多6個原子中至少一者必須為雜原子，且該基團為直鏈或分支鏈。出於本發明之目的，雜烷基亦總以碳原子起始，亦即，儘管雜烷基可含有一或多個雜原子，但與母分子之連接點不為雜原子。2-6員雜烷基包括例如 $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ 及其類似基團，其中X為例如O、NH、 NC_{1-6} 烷基及 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 。

修飾語「全鹵」意謂如此修飾之基團的所有可用氫經鹵素置換。一實例為「全鹵烷基」。全鹵烷基包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、全氯乙基及其類似基團。

「羥基」係指基團 $-\text{OH}$ 。

「雜原子」係指O、S、N或P。

「雜環基」在最廣泛意義上包括芳族及非芳族環系統，且更尤其係指穩定3至15員環基團，其由碳原子及1至5個雜原子組成。出於本發明之目的，雜環基可為單環、雙環或三環系統，其可包括稠合或橋接環系統以及螺環系統；且雜環基中之氮、磷、碳或硫原子可視情況氧化成各種氧化態。在一特定實例中，基團 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 係指 $-\text{S}$ -(硫)、 $-\text{S}(\text{O})$ -(亞磺)及 $-\text{SO}_2$ -(磺)鍵。為方便起見，特

定言之而非排他地，定義為環狀芳族氮之氮意謂包括其相應N-氧化物形式，但並未如此明確定義在一特定實例中。因此，對於具有例如吡啶基環之化合物；相應吡啶基-N-氧化物意欲包括在本發明所揭示化合物內。另外，環狀氮原子可視情況經四級銨化。「雜環」包括雜芳基及雜脂環基，亦即雜環可部分或完全飽和或為芳族基。因此，諸如「雜環基烷基」之術語包括雜脂環基烷基及雜芳基烷基。雜環基之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、吡啶基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烷基、苯并呋喃基、胍甲醯基、吡啶基、二氧雜環戊烷基、吡嗪基、噻啶基、全氮氮呋基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、呋嗪基、喋啶基、喋呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、四唑基、四氮異喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、二氮吡啶基、四氮吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑啶基、三唑基、異噁唑基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑基、吡啶基、異噻唑啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、八氮吡啶基、八氮異吡啶基、噻啉基、異噻啉基、十氮異噻啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并哌喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、二氮雜雙環庚烷、二氮環庚烷、二氮呋、四氮呋喃基、四氮哌喃

基、噻吩基、苯并噻吩基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碲、噻嗎啉基碲、二氧雜磷啉基及噁二唑基。

「雜芳基」係指具有1至10個環狀碳原子及1至4個環狀雜原子之芳族基。雜芳基具有至少一個芳族環組分，但雜芳基可為完全不飽和或部分不飽和。若基團中之任何芳族環具有雜原子，則該基團為雜芳基，即使例如若基團中之其他芳族環無雜原子。舉例而言，2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-7-基、吲哚基及苯并咪唑基為「雜芳基」。雜芳基可具有單個環(例如吡啶基、咪唑基或呋喃基)或多個縮合環(例如吲哚基、喹啉基、苯并咪唑基或苯并噻吩基)，其中縮合環可能為或可能不為芳族基及/或含有雜原子，其限制條件為與母分子之連接點經由雜芳基之芳族部分的原子。在一實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子視情況經氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亞磺醯基或磺醯基部分。本文所述之含有磷(在雜環中或不在雜環中)之化合物包括磷之氧化形式。雜芳基為單環、雙環、三環或四環。

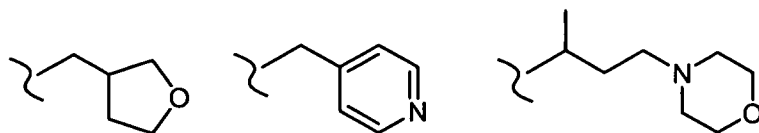
「雜芳氧基」係指-O-雜芳基。

「伸雜芳基」一般係指具有至少兩個基團與其連接之任何雜芳基。對於更特定實例，「伸吡啶基」係指二價吡啶基環基團。因此，伸吡啶基可連接有多於兩個基團，但規定最少兩個非氫基團與其連接。

「雜脂環」尤其指非芳族雜環基。雜脂環可含有不飽和基團，但不為芳族基。所提及之芳基及雜芳基經由芳族環連接於母結構。因此，例如2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-4-

基為雜脂環，而 2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基為芳基。
在另一實例中，2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-4-基為雜脂環，而 2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-7-基為雜芳基。

「雜環基烷基」係指經由例如伸烷基連接基團鍵聯於母結構之雜環基。舉例而言，術語「C₅₋₁₄雜環基烷基」包括諸如以下描繪之(四氫呋喃-3-基)甲基-、(吡啶-4-基)甲基及 4-(嗎啉-4-基)丁-2-基的基團。



「雜環氧基」係指基團-O-雜環基。

「雜環基烷氧基」係指基團-O-雜環基烷基。

「硝基」係指基團-NO₂。

「側氧基」係指雙鍵氧基團=O。

「氧基」係指-O基團(亦表示為→O)，亦即單鍵氧基團。舉例而言，N-氧化物為帶有氧基之氮。

當基團之鍵結結構表示為鍵結於兩個搭配物(亦即為二價基團，例如-OCH₂-)時，則除非明確另外陳述，否則應瞭解兩個搭配物中之任一者可結合於一端之特定基團，且另一搭配物必定結合於二價基團之另一末端，換言之，二價基團不應理解為限於所描繪位向，例如「-OCH₂-」意謂不僅表示所繪製之「-OCH₂-」，而且表示「-CH₂O-」。

「視情況存在」或「視情況」意謂隨後所述事件或狀況

可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或狀況發生之情況及並未發生之情況。一般技術者應瞭解，對於描述為含有一或多個視情況存在之取代基的任何分子，僅意欲包括可合成之化合物。「視情況經取代」係針對術語中後面之所有修飾對象(modifier)，例如在術語「視情況經取代之芳基C₁₋₈烷基」中，視情況存在之取代可在芳基C₁₋₈烷基之「C₁₋₈烷基」部分與「芳基」部分上發生。舉例而言，視情況經取代之烷基亦包括視情況經取代之環烷基。術語「經取代」在用於修飾規定基團時，意謂規定基團之一或多個氫原子各彼此獨立地經如下定義之相同或不同取代基置換。因此，當基團定義為「視情況經取代」時，該定義意欲涵蓋基團經一或多個如下定義之基團取代及不如此經取代之情況。

除非另外規定，否則取代規定基團中飽和碳原子上之一或多個氫(單個碳上之任兩個氫可經=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂或=S置換)的取代基為-R⁶⁰、鹵基、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-N(R⁸⁰)₂、全鹵烷基、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(O⁻)₂M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂⁻M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)N(R⁸⁰)₂、-C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂⁻M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰

及 $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ，其中 R^{60} 為 C_{1-6} 烷基、3 至 10 員雜環基、3 至 10 員雜環基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基；各 R^{70} 在每次出現時獨立地為氫或 R^{60} ；各 R^{80} 在每次出現時獨立地為 R^{70} ，或者兩個 R^{80} 與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 7 員雜脂環基，其視情況包括 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之相同或不同額外雜原子，其中 N 視情況具有 H 或 C_1 - C_3 烷基取代；且各 M^+ 為具有單一淨正電荷之相對離子。各 M^+ 在每次出現時獨立地為例如鹼金屬離子，諸如 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ ；銨離子，諸如 $^+N(R^{60})_4$ ；或鹼土金屬離子，諸如 $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 或 $[Ba^{2+}]_{0.5}$ (下標 0.5 意謂例如該等二價鹼土金屬離子之相對離子之一者可為本文所述化合物之離子化形式且另一者為典型相對離子(諸如氯離子)，或兩種離子化化合物可充當該等二價鹼土金屬離子之相對離子，或雙離子化化合物可充當該等二價鹼土金屬離子之相對離子)。作為特定實例， $-N(R^{80})_2$ 意欲包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ - 烷基、 $-NH$ -吡咯啉-3-基、 N -吡咯啉基、 N -哌嗪基、4*N*-甲基-哌嗪-1-基、 N -嗎啉基及其類似基團。

除非另外規定，否則置換含不飽和碳之基團中不飽和碳原子上之氫的取代基為 $-R^{60}$ 、鹵基、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-N(R^{80})_2$ 、全鹵烷基、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ 、 $-PO_3^{-2}M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$ 、

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 及 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及 M^+ 如先前所定義，其限制條件為在經取代之烯烴或炔烴之情況下，取代基不為 $-\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 或 $-\text{S}^-\text{M}^+$ 。

除非另外規定，否則置換含該等氮原子之基團中氮原子上之氮的取代基為 $-\text{R}^{60}$ 、 $-\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 、全鹵烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 及 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及 M^+ 如先前所定義。

在一實施例中，經取代之基團具有1、2、3或4個取代基，1、2或3個取代基，1或2個取代基，或1個取代基。

應瞭解，在所有經取代之基團中，藉由定義自身具有其他取代基之取代基獲得之聚合物(例如，經取代之芳基，其具有經取代之芳基作為取代基，該經取代之芳基本身經經取代之芳基取代，該經取代之芳基進一步經經取代之芳基取代等)不欲包括在本文中。在該情況下，該措辭允許

該等多重取代，該等反覆取代之最大次數為3。

「磺醯胺」係指基團 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 芳基或 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 雜環基。

「磺醯基」係指基團 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環基、 $-\text{SO}_2$ 芳基烷基或 $-\text{SO}_2$ 雜環基烷基。

「硫基」係指基團： $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ -烷基、 $-\text{S}$ -芳基、 $-\text{S}$ -雜環基、 $-\text{S}$ -芳基烷基或 $-\text{S}$ -雜環基烷基。

「亞磺醯基」係指基團： $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環基、 $-\text{S}(\text{O})$ -芳基烷基或 $-\text{S}(\text{O})$ -雜環基烷基。

「適合離去基」定義為一般技術者瞭解之術語；亦即，碳上之基團，其中在反應後形成新鍵，該碳在形成新鍵後失去該基團。使用適合離去基之典型實例為親核取代反應，例如在 sp^3 混成碳 (SN_2 或 SN_1) 上，例如其中離去基為鹵基 (諸如溴、氯、氟或碘)，反應物可為相應的苯甲基鹵化物。該反應之另一典型實例為親核芳族取代反應 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)。另一實例為在帶有離去基之芳族反應搭配物之間的鍵中進行插入反應 (例如插入過渡金屬)，繼而還原偶合。「適合離去基」並不限於該等機械限制。適合離去基之實例包括鹵素、視情況經取代之磺酸芳酯或烷酯、膦酸酯、疊氮化物及 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}$ ，其中 R 為例如視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。熟習有機合成技術者應容易鑑別適合離去基以在不同反應下執行所要反應。

「立體異構體」係指原子連接相同但空間之原子排列不

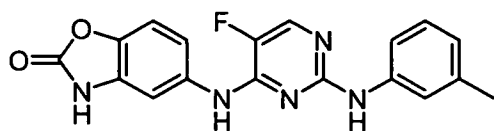
同的化合物。立體異構體包括順-反異構體、*E*型及*Z*型異構體、對映異構體及非對映異構體。本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及可根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-型或(*D*)-或(*L*)-型(對於胺基酸而言)的其他立體異構形式。本發明意欲包括所有該等可能異構體以及其外消旋及光學純形式。光活性(+)及(-)、(*R*)及(*S*)或(*D*)及(*L*)型異構體可使用對掌性合成組元、對掌性試劑製備，或使用習知技術解析，諸如藉由：形成可例如藉由結晶分離之非對映異構鹽或複合物；形成可例如藉由結晶分離之非對映異構衍生物，使一種對映異構體與對映異構體特異性試劑進行選擇性反應(例如酶法氧化或還原)，繼而分離經修飾及未經修飾之對映異構體；或在對掌性環境中、例如在對掌性支撐物(諸如二氧化矽)上用結合對掌性配位體或在對掌性溶劑存在下進行氣液層析或液相層析。應瞭解當藉由上述分離程序之一將所要對映異構體轉化為另一化學實體時，可能需要另一步驟釋放所要對映異構形式。或者，可藉由不對稱合成使用光活性試劑、受質、催化劑或溶劑，或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一種對映異構體來合成特定對映異構體。對於富含特定對映異構體之對映異構體混合物，主要組分對映異構體可進一步藉由再結晶而增濃(伴隨產量損失)。

當本文所述化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另作規定，否則預期該等化合物包括*E*型幾何

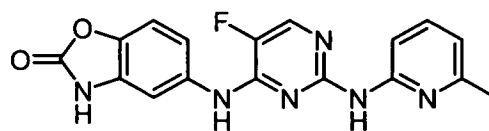
異構體與Z型幾何異構體。

「互變異構體」係指分子之變換形式，其僅原子之電子鍵結及/或質子之位置不同，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體，或含有-N=C(H)-NH-環原子排列之雜芳基之互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。一般技術之人士應認識到亦可為其他互變異構環原子排列且本文涵蓋該等排列。

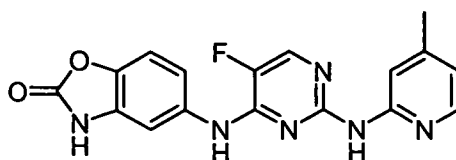
出於本發明之目的，「間位」係指苯基或六員雜芳基環上取代基相對於該環上另一取代基之位置；該相對位置為1,3-取代。亦即，由連接於六員環之第一原子的一取代基開始且計數原子(包括第一原子在內)，另一取代基在該六員環之第3個原子上，則該等取代基圍繞六員環之相對位向為「間位」。舉例而言，下文描繪之化合物J所具有的甲基處於嘧啶二胺之N2的「間位」；化合物K1及K2所具有的甲基亦處於嘧啶二胺之N2的「間位」。因此，在一些情況下，使用術語「間」而不使用特定環原子編號。在該等情況下，意欲包括兩種間位異構體。



J

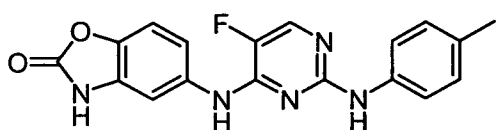


K1

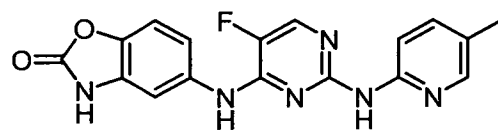


K2

出於本發明之目的，「對位」係指苯基或六員雜芳基環上取代基相對於該環上另一取代基之位置；該相對位置為1,4-取代。亦即，由連接於六員環之第一原子的一取代基開始且計數原子(包括第一原子在內)，另一取代基在該六員環之第4個原子上，則該等取代基圍繞六員環之相對位向為「對位」。舉例而言，下文描繪之化合物L所具有的甲基處於嘧啶二胺之N2的「對位」；化合物M所具有的甲基亦處於嘧啶二胺之N2的「對位」。因此，在一些情況下，使用術語「對」而不使用特定環原子編號。



L



M

「患者」或「個體」係指哺乳動物及其他動物，尤其人類。因此，該等方法適用於人類療法及獸醫應用。在一實施例中，患者或個體為哺乳動物。在另一實施例中，患者或個體為人類。

「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等鹽衍生自此項技術中熟知之各種有機及無機相對離子，且包括(僅以實例之方式)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨鹽及其類似鹽；且當分子含有鹼性官能基時，為有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸酯、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽及其類似鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽為保留游離鹼之生物有效性且

由不會在生物學上或其他方面不適宜之酸搭配物形成的鹽，該等酸搭配物例如無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；以及有機酸，諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、水楊酸、羥萘甲酸(xinafoic acid)(1-羥基-2-萘甲酸)、雙羥萘酸(亦稱作恩波酸或4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-萘甲酸))及其類似酸。醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括衍生自無機鹼的鹽，諸如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及其類似鹽。例示性鹽為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒性鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及三級胺，經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺，環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、2-胺基-2-羥基甲基-丙烷-1,3-二醇(「Tris」鹽)、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似鹼。例示性有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。(參見例如 S. M. Berge, 等人, 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, 該文獻以引用的方式併入本文中。)

「醫藥學上有效量」及「治療有效量」係指化合物足以治療規定病症或疾病或其一或多種症狀及/或預防疾病或病症發生的量。形成「治療有效量」之化合物之量視化合物、疾病病況及其嚴重性、欲治療患者之年齡及其類似因素而變化。治療有效量可由一般技術者常規確定。

「前藥」係指例如藉由在腸中水解或在血液中進行酶法轉化而活體內轉化產生母化合物之化合物。常用實例包括(但不限於)化合物之酯及醯胺形式，其具有帶有羧酸部分之活性形式。本發明化合物之醫藥學上可接受之酯的實例包括(但不限於)烷酯(例如具有約1至約6個碳)，其中烷基為直鏈或分支鏈。可接受之酯亦包括環烷酯及芳基烷酯，諸如(但不限於)苯甲酯。本發明化合物之醫藥學上可接受之醯胺的實例包括(但不限於)一級醯胺以及二級及三級烷基醯胺(例如具有約1至約6個碳)。本發明化合物之醯胺及酯可根據習知方法製備。T. Higuchi及V. Stella，「Prodrugs as Novel Delivery Systems,」A.C.S.專論叢書第14卷，及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供前藥之全面論述，出於所有目的該兩者均以引用的方式併入本文中。

「代謝物」係指化合物或其鹽藉由在動物體或人體中代謝或生物轉化(例如諸如藉由氧化、還原或水解而生物轉化為更具極性之分子或共軛物)所得之分解或最終產物(參見 Goodman 及 Gilman，「The Pharmacological Basis of

Therapeutics」，第8版，Pergamon Press, Gilman等人(編)，1990，其以引用的方式併入本文中)。本文所述化合物或其鹽之代謝物本身可在體內為生物學活性化合物。儘管本文所述之前藥應滿足此標準，亦即在活體內形成所述生物學活性母化合物，但「代謝物」意欲涵蓋不能預期失去前藥基團(progroup)之化合物，而是涵蓋在投與本文所述化合物後在活體內形成之保留本文所述之生物活性的所有其他化合物。因此，一態樣揭示之本文尤其涵蓋之2,4-嘧啶二胺化合物為本文所述化合物之代謝物。舉例而言，生物學活性代謝物為偶然發現，亦即本身未進行前藥設計。換言之，本文涵蓋且揭示由於本文所述之實踐方法而固有形成的生物學活性化合物。「溶劑合物」係指藉由溶劑分子與溶質之分子或離子組合形成的複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑之一些實例包括(但不限於)甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砜及水。本文所述化合物可以未溶劑化形式以及與醫藥學上可接受或不可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑化形式存在。本文中涵蓋本發明所揭示化合物之溶劑化形式且本發明至少在通用術語中涵蓋該等形式。

如本文所用之「治療」覆蓋治療患有相關疾病或病狀之哺乳動物、較佳人類之相關疾病或病狀，且包括：

(i)預防哺乳動物產生疾病或病狀，尤其在該哺乳動物易患該病狀但尚未診斷為患有該病狀時；

(ii)抑制疾病或病狀，例如使其發展停滯或減緩；

(iii)緩解疾病或病狀，例如使疾病或病狀或其症狀消退；或

(iv)使疾病或病狀穩定。

如本文所用之術語「疾病」及「病狀」可互換使用，或不同之處可能在於特定病態或病狀可能無已知病原體(因此尚未找出病因)，因此其尚未被認為是疾病，而僅認為是不適宜病狀或症候群，其中臨床醫師已鑑別或多或少之特定症狀組。

類似地，應瞭解上述定義不欲包括不允許之取代模式(例如經5個氟基取代之甲基)。該等不允許之取代模式容易由熟習此項技術之人士識別。

化合物及組合物

本文揭示新穎2,4-嘧啶二胺化合物，該等化合物之前藥，製備該等化合物之方法及使用此等化合物治療靶向JAK路徑或調節(包括抑制)JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀的方法。此等病狀包括(但不限於)白血病、淋巴瘤、移植排斥反應(例如胰島移植排斥反應、心臟移植排斥反應、腎移植排斥反應、肝移植排斥反應、肺移植排斥反應)、骨髓移植應用(例如移植物抗宿主病)、自體免疫疾病(例如糖尿病)及發炎(例如哮喘、過敏反應、眼部病症)。已知此等疾病及病狀之嚴重性及發病率，故需要新穎療法。

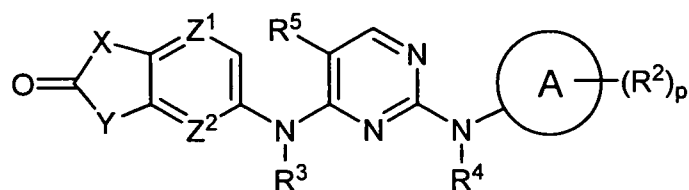
化合物

本文所述之化合物及其鹽一般為嘧啶2,4-二胺，在5-位

5

經各種基團取代；在2-胺上經各種視情況經取代之芳族基取代；且在4-胺上經以下之一取代：苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、苯并[d][1,3]二硫醇-2-酮、苯并[d][1,3]氧硫醇-2-酮、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-2-酮、[1,3]氧硫雜環戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、噻唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮、噁唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮、[1,3]氧硫雜環戊烯并[5,4-b]吡啶-2-酮、噻唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、噁唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、[1,3]二硫雜環戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、[1,3]氧硫雜環戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮、噻唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮、噁唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮、[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮、[1,3]二硫雜環戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮及1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；各視情況經一或多個包括本文所述前藥部分之基團取代。除上述基團以外，嘧啶二胺系統之N2-胺及N4-胺亦可具有視情況經取代之烷基及/或前藥基團。

更特定言之，化合物以式I描述：



I

其中：

X及Y各獨立地為O、S、S(O)、SO₂或NR¹；

各R¹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰；

各R⁵⁰為-C(R⁹)₂-A-R¹⁰，其中A為O或S；各R⁹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基或視情況經取代之C₇₋₁₆芳基烷基；或者，兩個R⁹與其所連接之碳一起形成視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之3-8員雜脂環基；R¹⁰為R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂；各R¹¹在每次出現時獨立地為R^a或單價陽離子基團；或兩個R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸酯基，或兩個R¹¹一起表示二價陽離子基團；各R¹²在每次出現時獨立地為R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂；或各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂之各別氮上的兩個R¹²與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸雙醯胺基；或基團-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂之一個R¹²連同R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀胺基磷酸基；

環A為C₆₋₁₀芳基或5-10員雜芳基；

各R²在每次出現時獨立地為H；R^e；R^b；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之R^e；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-OR^e；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-SR^e；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-C(O)R^e；-N(R^a)R^e，其中R^e經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代；經一或多個相同或不同R^a及/或

R^b 取代之 $-S(O)_2R^c$; $-N(R^a)-S(O)_2R^c$, 其中 R^c 經一或多個相同或不同 R^a 及/或 R^b 取代 ; $-B(OR^a)_2$; $-B(N(R^c)_2)_2$; $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$; $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$; $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$; $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$; $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

各 R^a 在每次出現時獨立地為 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

各 R^b 在每次出現時獨立地為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2H$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 或 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ ；

各 R^c 在每次出現時獨立地為 R^a ，或兩個 R^c 與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 10 員雜脂環基或 5-10 員雜芳基，其可視情況包括一或多個相同或不同額外雜原子且其視情況經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^d 基團取代；

各 R^d 為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O_2)R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-N(R^a)C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 或 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 鹵烷基；兩個 R^d 與其所連接之原子一起組合形成 3-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 取代；

各 R^e 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 m 為 1、2 或 3；

各 n 為 0、1、2 或 3；

兩個 R^2 基團與其所連接之原子一起組合形成 4-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 及 / 或 R^b 取代；

Z^1 及 Z^2 各獨立地為 CH 、 CR^2 或 N ；

R^3 為 H 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；

R^4 為 H 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；且

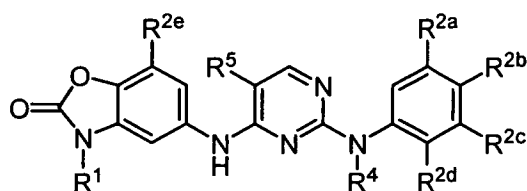
R^5 為 H 、鹵基、 $-CN$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、炔基、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。

在一實施例中，結構式 I 包括環 A 為經一或多個基團取代之苯基或吡啶基的化合物。在一實施例中，環 A 為苯基，其中至少一個基團處於嘧啶二胺之 $N2$ 的對位。在另一實施例中，環 A 為吡啶基，其中至少一個基團處於嘧啶二胺之 $N2$ 的對位。在一更特定實施例中，環 A 為吡啶-3-基(其中嘧啶二胺之 $N2$ 在 3-基位置)，其中至少一個基團處於嘧啶二胺之 $N2$ 的對位。在另一更特定實施例中，環 A 為吡啶-2-基(其中嘧啶二胺之 $N2$ 在 2-基位置)，其中至少一個基團處於嘧啶二胺之 $N2$ 的對位。在其他實施例中，可用一個或兩個間位基團置換上述實施例之對位基團或可關於該對位基團增加一個或兩個間位基團。在所有以上實施例中，對位及 / 或間位之基團可包括氫，例如視情況經取代之胺，其直接連接於環 A 或在一些實施例中經由伸烷基連接於環

5

A。該等視情況經取代之胺包括由 $-N(R^c)_2$ 如關於式 I 定義之胺。在一特定實施例中，視情況經取代之胺經由 C_{1-6} 伸烷基連接於環 A。在一甚至更特定實施例中，視情況經取代之胺經由 C_{1-3} 伸烷基連接於環 A，且如關於式 I 所述之胺 $-N(R^c)_2$ 本身經 $-N(R^c)_2$ 基團取代。

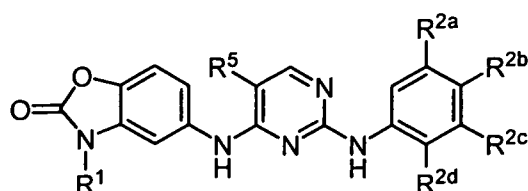
如所述，本發明所揭示之某些化合物具有結構式 I，其中環 A 為經一或多個 R^2 基團取代之苯基。因此，在一實施例中，所揭示之化合物具有式 IA：



IA

其中變數如關於式 I 所述，且此外： R^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及 R^{2e} 在每次出現時各獨立地如對於 R^2 所定義；且 R^5 為 H、鹵基、 $-CN$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。在一實施例中， R^{2e} 為鹵基或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在另一實施例中， R^{2e} 為鹵基或甲基。在另一實施例中， R^{2e} 為 F 或甲基。

在一實施例中， R^{2e} 與 R^4 均為 H。一該實施例為式 IB 化合物：



IB

其中 R^1 為 H 或 R^{50} ； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及 R^{2d} 在每次出現時各獨立地如對於式 I 中之 R^2 所定義；且 R^5 為 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 。在一實施例中， R^5 為 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 。在另一實施例中， R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基。在另一實施例中， R^5 為 H、鹵基或甲基。在另一實施例中， R^5 為鹵基或甲基。在另一實施例中， R^5 為 F 或 CH_3 。在另一實施例中， R^5 為 CH_3 。

在上述式 IB 化合物之一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、鹵基、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^a)_2)_m-\text{R}^b$ 或 $-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_m-\text{R}^b$ ；且 R^{2d} 為 H 或 F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之至少一者不為 H。在另一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、鹵基、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{OR}^a$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{R}^b$ ；且 R^{2d} 為 H 或 F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之至少一者不為 H。在另一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 H、 C_{1-2} 烷基、 $-\text{OC}_{1-2}$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-2}$ 烷

基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、鹵基、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{OC}_{1-2}\text{烷基}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ ；且 R^{2d} 為H或F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之至少一者不為H。在另一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、鹵基、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{OC}_{1-2}\text{烷基}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ ；且 R^{2d} 為H或F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 之至少一者不為H。在另一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、鹵基或 $-\text{CF}_3$ ；且 R^{2d} 為H或F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 之至少一者不為H。在另一實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-2}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、鹵基或 $-\text{CF}_3$ ；且 R^{2d} 為H或F；其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 之至少一者不為H。

對於式IB化合物之各上述實施例，存在實施例，其中：

- 1) R^{2a} 為H，且 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為所述非H基團之一，
- 2) R^{2b} 為H，且 R^{2a} 及 R^{2c} 各獨立地為所述非H基團之一，
- 3) R^{2c} 為H，且 R^{2a} 及 R^{2b} 各獨立地為所述非H基團之一，
- 4) R^{2a} 及 R^{2b} 為H，且 R^{2c} 為所述非H基團之一，
- 5) R^{2a} 及 R^{2c} 為H，且 R^{2b} 為所述非H基團之一，
- 6) R^{2b} 及 R^{2c} 為H，且 R^{2a} 為所述非H基團之一，
- 7) R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為所述非H基團之一。

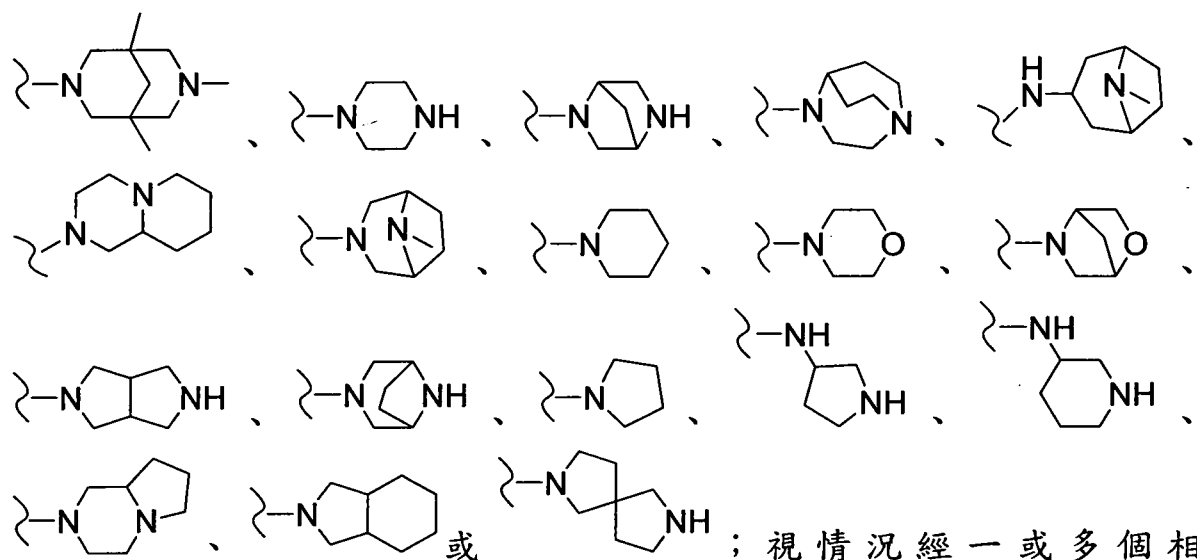
根據以上實施例1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為H； R^{2b} 為 $\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、F或 $-\text{OC}_{1-3}\text{烷基}$ ； R^{2c} 為 $-\text{OC}_{1-3}\text{烷基}$ ；且

R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 C_{1-3} 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 C_{1-3} 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 CH_3 ； R^{2c} 為 $-OCH_3$ ；且 R^{2d} 為 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 F。根據以上實施例 1)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OCH_3$ ； R^{2c} 為 $-OCH_3$ ；且 R^{2d} 為 F。

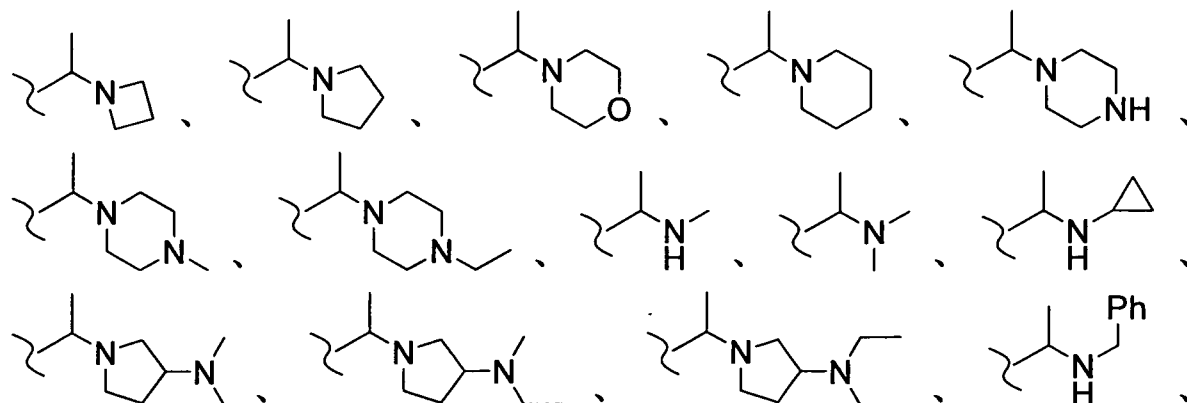
根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 CH_3 、 $-OCH_3$ 或 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 $-OCH_3$ ；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 $-OCH_3$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 $-OCH_3$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 CH_3 ；且 R^{2d} 為 H 或 F。根據以上實施例 7)，一實施例為如下化合物，其中

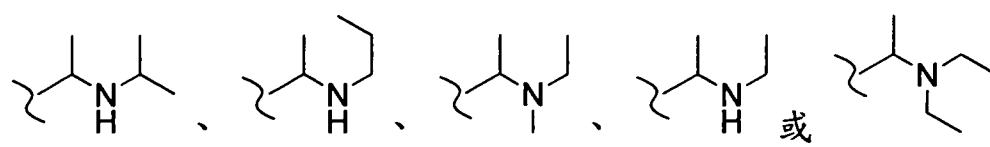
R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為 $-OCH_3$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為F；且 R^{2d} 為H或F。

另一實施例為式IB化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者各獨立地為H、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 或 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為：



視情況經一或多個相同或不同 R^a 及/或 R^b 基團取代；且 R^{2d} 為H或F。另一實施例為式IB化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者各獨立地為H、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 或 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為：

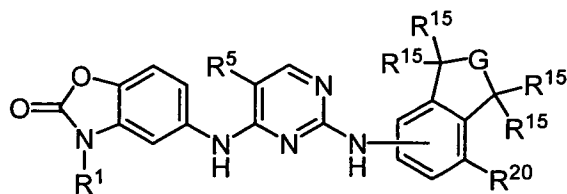



 ; 視情況經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 基團取代，且 R^{2d} 為 H 或 F。

另一實施例為式 IB 化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者各獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 或 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為水溶性基團；且 R^{2d} 為 H 或 F。水溶性基團為具有親水特徵之基團，相較於不包括該基團之類似化合物，其足以改良或提高包括其之化合物的水溶性。親水特徵可藉由例如包括在使用條件下離子化而形成帶電部分之官能基(例如羧酸、磺酸及鹽、磷酸及鹽、胺等)；包括永久電荷之基團(例如四級銨基團)；及 / 或雜原子或雜原子基團達成。舉例而言 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 及 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 。更特定實例包括 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-S-C_{1-6}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基 $-R^a$ (其中 R^a 為雜環基)、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基 $-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-C_{1-6}$ 伸烷基 $-R^b$ 及 $-N((C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$ 。甚至更特定實例包括 $-O-C_{1-4}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-S-C_{1-4}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-O-C_{1-4}$ 伸烷基 $-R^a$ (其中 R^a 為雜環基)、 $-N(H)-C_{1-4}$ 伸烷基 $-R^b$ 、 $-O-C_{1-4}$ 伸烷基 $-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$ 、 $-C(O)N(H)-C_{1-4}$ 伸烷基 $-R^b$ 及 $-N((CH_2)_{1-3}R^b)_2$ 。在另一特定實例中，根據上文對

於水溶性基團提供之式，水溶性基團為胺基酸，其經由鍵結於胺基酸之氮的鍵與分子連接。在一更特定實例中，水溶性基團為連接於母環(例如環A)之 α -胺基酸或其衍生物，及/或經由 α -胺基酸之氮連接於 Z^1 或 Z^2 之 α -胺基酸或其衍生物，例如 $-N(H)C(R^a)_2-R^b$ ，其中 R^b 為 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)N(R^c)_2$ 。在另一特定實施例中，水溶性基團為嗎啉基、哌啉基、N-C₁₋₆烷基哌啉基、哌嗪基、N-C₁₋₆烷基哌嗪基、吡咯啉基、N-C₁₋₆烷基吡咯啉基、二氮呋基、N-C₁₋₆烷基氮呋基、高哌嗪基、N-C₁₋₆烷基高哌嗪基、咪唑基及其類似基團。在另一實例中，水溶性基團為經由伸烷基、亞烷基、次烷基連接基團連接於母分子之上述環之一。在一更特定實施例中，水溶性基團為經由C₁₋₆伸烷基連接於母分子之上述環之一，其中伸烷基碳中之一或兩者獨立地經O、S或NH之一置換，但在連接基團中上述雜原子中之任兩者不相鄰。熟知其他水溶性基團且包括例如親水性基團，諸如經以下中之一或多者取代之烷基或雜脂環基：胺、醇、羧酸、亞磷酸、亞砷、碳水化合物、糖醇、胺基酸、硫氫基、多元醇、醚、硫醚及四級胺鹽。

另一實施例為具有結構式IC之式I化合物：



IC

其中 R^1 為 H 或 R^{50} ； R^5 為 H、鹵基、-CN、 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ ； R^{20} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；各 R^{15} 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，或同一碳上之兩個 R^{15} 一起為側氧基；且 G 為 O 或 NH。在另一實施例中， R^5 為 H、鹵基、-CN、 C_{1-6} 烷基或硝基。在另一實施例中， R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基。在另一實施例中， R^5 為 H、鹵基或甲基。在另一實施例中， R^5 為鹵基或甲基。在另一實施例中， R^5 為 F 或 CH_3 。在另一實施例中， R^5 為 CH_3 。

對於結構式 I、IA、IB 及 IC 之化合物的各上述實施例，存在如下實施例，其中 R^1 為 H 或 R^{50} ； R^{50} 為 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ ；且各 R^{11} 在每次出現時獨立地為 R^a 或單價陽離子基團；或兩個 R^{11} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀磷酸酯基，或兩個 R^{11} 一起表示二價陽離子基團。對於各此等實施例，亦存在如下更特定實施例，其中各 R^{11} 在每次出現時獨立地為 H、第三丁基或醫藥學上可接受之陽離子，諸如 $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$ 、 Na^+ 、 Li^+ 或 K^+ 。

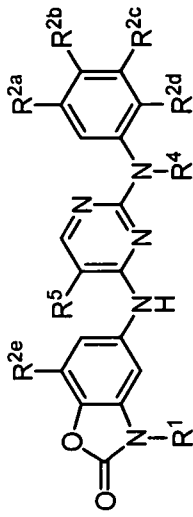
如所述，如此項技術中所熟知，2,4-嘓啶二胺化合物及前藥以及其鹽亦可為水合物、溶劑合物及 N-氧化物之形式。一實施例為式 I 化合物之醫藥學上可接受之鹽形式。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知方式形成，諸如藉由使該游離鹼形式之產物與一或多當量適當酸在不溶解該鹽之溶劑或介質中或在藉由冷凍乾燥於真空中移除之溶劑(諸如水)中反應，或藉由用所存在鹽之陰離子交換適合離子交換樹脂上之另一陰離子。本發明之範疇內包括 2,4-嘓啶二胺化合物及鹽之溶劑合物及其水合物，例如水合

酸鹽。

一實施例為選自表I及表II之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。本文所述之多種化合物可製備成母化合物、至少一種鹽形式或母化合物與一或多種鹽。所製得之表I-II以其名稱提及的一些特定鹽包括精胺酸鹽：化合物I-130；鈣鹽：化合物I-118；Tris鹽：化合物I-132；二鉀鹽：化合物I-136；甲酸鹽：化合物I-1、I-8、I-16、I-67、I-84至I-87、I-157至I-166、I-196、I-197、I-207至I-209、II-4、II-5及II-23至II-25；二甲酸鹽：化合物II-2及II-3；單三氟乙酸鹽：化合物I-2至I-7、I-10、I-11；I-13至I-15、I-18、I-20至I-22、I-24、I-29、I-32、I-35至I-45、I-47至I-49、I-51、I-54至I-61、I-64至I-66、I-68、I-69、I-71至I-83、I-109至I-112、I-116、I-117、I-120至I-127、I-129、I-167、I-168、I-171至I-185、I-187至I-195、I-198至I-202、II-1、II-6、II-7及II-26至II-28；二(三氟乙酸)鹽：化合物I-89、I-90、I-95、I-97、I-103、I-104、I-169、I-170、I-186及II-29至II-31；苯磺酸鹽：化合物I-107、I-108、I-131及I-146；硫酸鹽：化合物I-114及I-151；鹽酸鹽：化合物I-156；二鈉鹽：化合物I-115；甲磺酸鹽：化合物I-106及I-137；雙羥苯酸鹽：化合物I-135；及離胺酸鹽：化合物I-216。

如一般技術者所認識，除本文特別描述之形式以外，本發明之式包括其他鹽形式。類似地，一般技術者應瞭解本發明揭示之式涵蓋溶劑合物，諸如水合物。

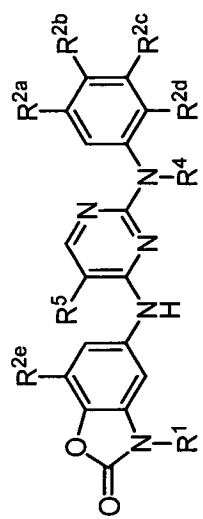
表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-1	H	H	F	H	CH ₃	CN	H	H
I-2	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-3	H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H
I-4	H	H	Cl	H	H	H	H	H
I-5	H	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
I-6	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-7	H	H	Cl	H	F	OCH ₃	F	H
I-8	H	H	Cl	Cl	H	F	H	H
I-9	H	H	Cl	H	CH ₃	CF ₃	H	H
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-13	H	H	H	F	H	F	H	H
I-14	H	H	Cl	F	H	F	H	H
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H
I-16	H	H	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

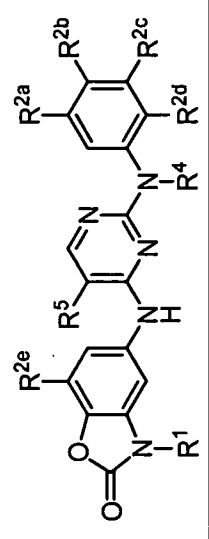
5

表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	F	H
I-20	H	H	F	H	H	OCH ₃	F	H
I-21	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	F	H
I-22	H	H	Br	H	H	OCH ₃	F	H
I-23	H	H	H	H	H	OCH ₃	F	H
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
I-27	H	H	CH ₃	H	Br	OCH ₃	F	H
I-28	H	H	CH ₃	H	Br	H	F	H
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	H
I-30	H	H	CH ₃	H	CH ₂ C(O)H	H	H	H
I-31	H	H	CH ₃	H	H	C≡CH	H	H
I-32	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-33	H	H	Cl	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	NH ₂	H	H
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H

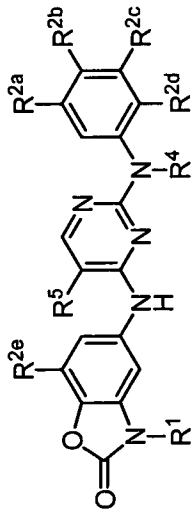
表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-39	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H
I-40	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCH ₃	F	H
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-47	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-48	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	OCH ₃	F	H
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-54	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H	H

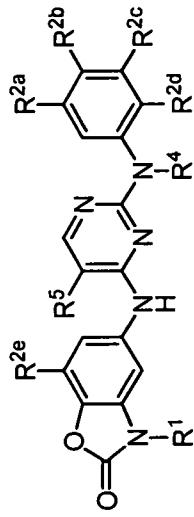
5

表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-55	H	H	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-56	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-57	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-58	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-59	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-61	H	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-62	H	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-63	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-64	H	H	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-65	H	H	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H
I-66	H	H	Cl	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-67	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	F	H
I-68	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H
I-69	H	H	Cl	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-70	H	H	F	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-71	H	H	Cl	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	F	H

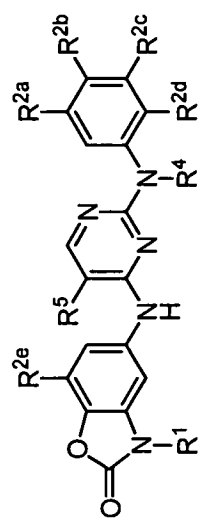
表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	F	H
I-74	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	H
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	F	H
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-79	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-80	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-81	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H

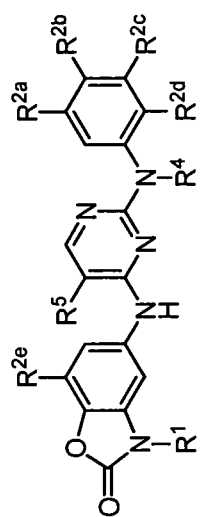
表I									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-88	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-89	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	

表I



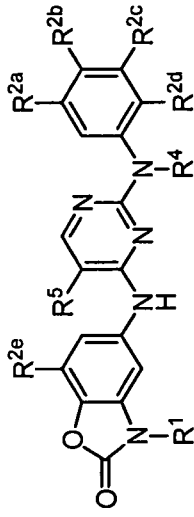
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-94	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-95	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-96	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

表I



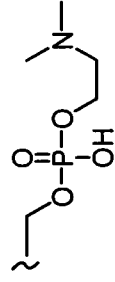
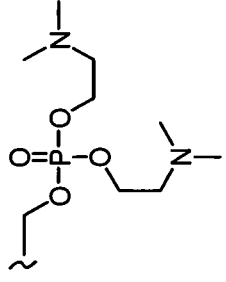
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-97	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-98	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-99	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-100	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	F	H
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H

表I

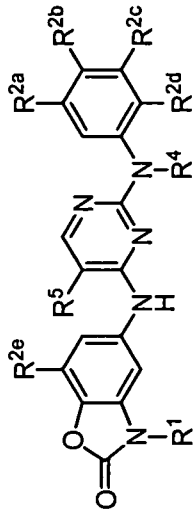


化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-107	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-108	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-109	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-110	H	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-111	H	F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-112	H	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-113	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-114	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-115	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-116	H	H	CH ₃	OH	F	CH ₃	H	H
I-117	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	H
I-118	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	F	H
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	H	H

51

表I									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	F	H	
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	F	H	
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	H	H	
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	

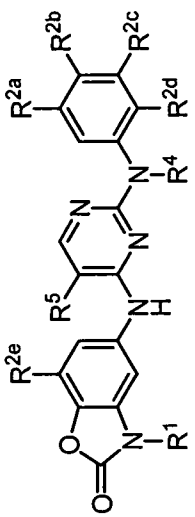
表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C H ₃
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	H	H
I-141	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	H
I-142	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-143	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH ₃	CH ₃	H	H
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-146	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H	H
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	H	H
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	H	H
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H

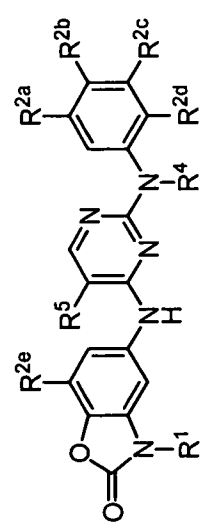
5

表I



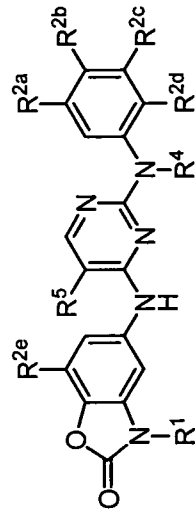
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	H	H
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	H	H
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	H	H
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-157	H	H	F	H	C(O)CH ₃	H	H	H
I-158	H	H	F	H		H	H	H
I-159	H	H	F	H		H	H	H
I-160	H	H	F	H		H	H	H
I-161	H	H	F	H		H	H	H
I-162	H	H	F	H		H	H	H

表I



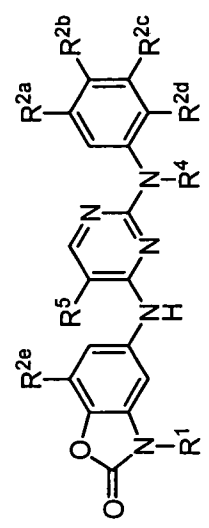
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-163	H	H	F	H		H	H	H
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	H	H
I-165	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-166	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-169	H	H	F	F	H		H	H
I-170	H	H	F	F	H		H	H
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H

表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-173	H	CH ₃	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-175	H	H	F	CH ₃	H	OCD ₃	H	H
I-176	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-177	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-178	H	CH ₃	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃	H	H
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H

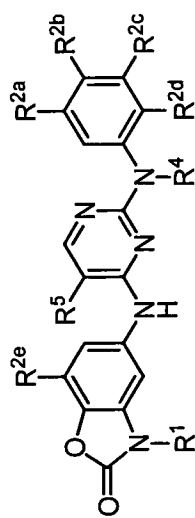
表I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	H
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₂ H	H	H
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₂ H	H	H
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	H	H
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	H	H
I-203	H	H	F	H	CH ₃	吡啶-4-基	H	H
I-204	H	H	F	H	CH ₃	吡啶-3-基	H	H
I-205	H	H	F	H	F	吡啶-4-基	H	H

5

表I



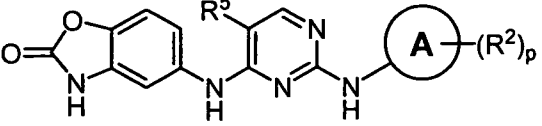
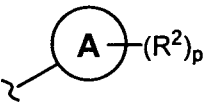
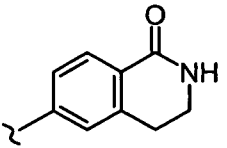
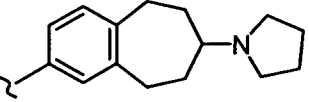
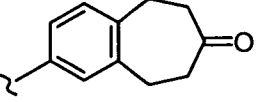
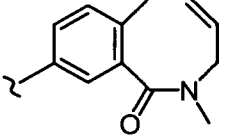
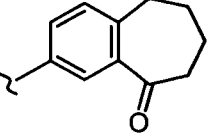
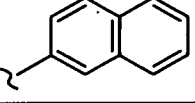
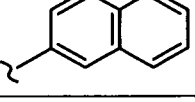
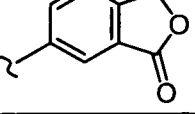
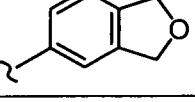
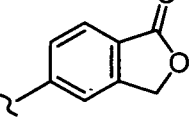
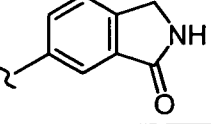
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-206	H	H	F	H	F	吡啶-3-基	H	H
I-207	H	H	F	OCH ₃	吡啶-4-基	H	H	H
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	吡啶-4-基	H	H
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	吡啶-3-基	H	H
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	H	H
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	H	H
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		H	H
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	F	H
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H

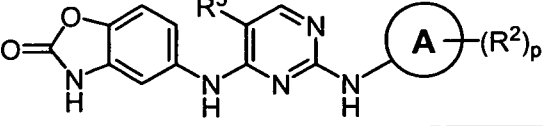
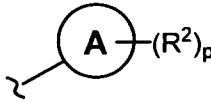
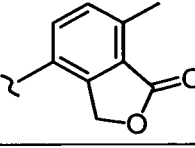
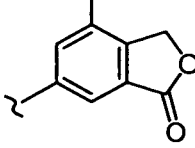
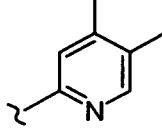
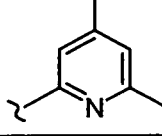
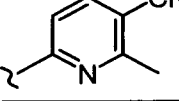
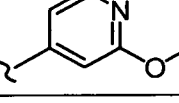
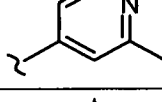
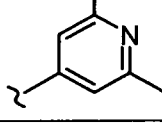
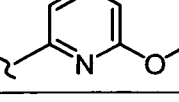
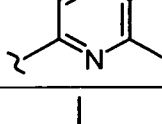
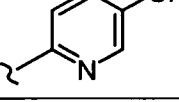
44

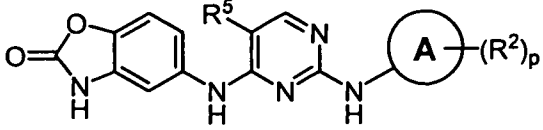
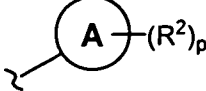
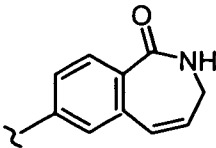
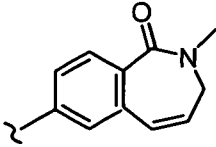
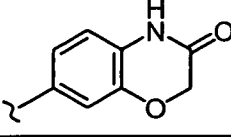
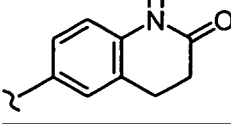
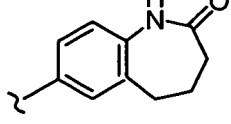
表I

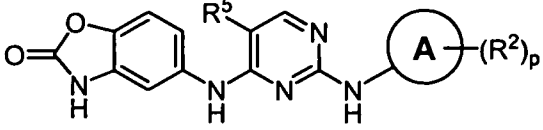
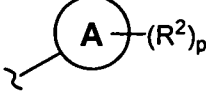
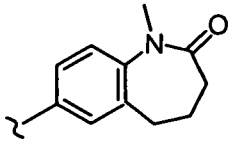
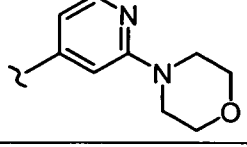
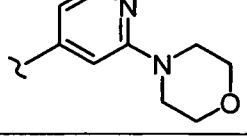
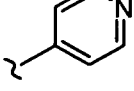
The chemical structure shows a pyrazole ring with a carbonyl group at position 3 and a substituent R¹ at position 4. At position 5, there is a phenyl ring with a substituent R^{2e} at position 2 and a pyrazole ring at position 1. The pyrazole ring has substituents R⁵ at position 3 and R^{2a} at position 4. At position 5 of the pyrazole ring, there is a phenyl ring with substituents R^{2b}, R^{2c}, and R^{2d} at positions 2, 3, and 4 respectively, and a substituent R⁴ at position 1.

化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-224	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	H	H
I-225	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	H	H
I-226	CH ₂ OP(O)[OC(CH ₃) ₃] ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-227	CH ₂ OP(O)OH[OC(CH ₃) ₃]	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-228	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-229	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-230	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-231	H	H	CH ₃	OCH ₃	C(O)OH	CH ₃	H	H

表II		
		
化合物	R ⁵	
II-1	F	
II-2	F	
II-3	F	
II-4	F	
II-5	F	
II-6	NO ₂	
II-7	CO ₂ CH ₃	
II-8	CH ₃	
II-9	CH ₃	
II-10	CH ₃	
II-11	CH ₃	

表II		
		
化合物	R ⁵	
II-12	CH ₃	
II-13	CH ₃	
II-14	CH ₃	
II-15	CH ₃	
II-16	CH ₃	
II-17	CH ₃	
II-18	CH ₃	
II-19	CH ₃	
II-20	CH ₃	
II-21	CH ₃	
II-22	CH ₃	

表II		
		
化合物	R ⁵	
II-23	F	
II-24	F	
II-25	F	
II-26	F	
II-27	F	

表II		
		
化合物	R ⁵	
II-28	F	
II-29	CH ₃	
II-30	F	
II-31	CH ₃	

前藥

熟習此項技術者應瞭解本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物可包括可用前藥基團遮蔽以產生前藥的官能基。該等前藥通常(但無需)在藥理學上無活性，直至轉化為其活性藥物形式。實際上，本發明中所述之多種2,4-嘧啶二胺化合物包括在使用條件下可水解或可以其他方式裂解之前藥部分。舉例而言，酯基在暴露於胃之酸性條件時通常進行酸催化之水解而產生母羧酸，或在暴露於腸或血液之鹼性條件時進行鹼催化之水解。因此，當經口投與個體時，包括酯部分之2,4-嘧啶二胺化合物可認為是其相應羧酸的前

藥，無論酯形式是否具有藥理學活性。

前藥基團代謝之機制並不關鍵，且可例如藉由在上述胃之酸性條件下水解及/或藉由身體之消化道及/或組織或器官中所存在的酶引起。實際上，前藥基團可經選擇而在體內特定部位代謝。舉例而言，多種酯在可見於胃中之酸性條件下裂解。設計成在胃中化學裂解成活性2,4-嘓啶二胺之前藥可使用包括該等酯之前藥基團。或者，前藥基團可設計成在酶(諸如酯酶、醯胺酶、脂肪酶(lipolase)及磷酸酶(包括ATP酶及激酶)等)存在下代謝。熟知包括能夠在活體內代謝之鍵的前藥基團且包括例如(但不限於)醚、硫醚、矽烷基醚、矽烷基硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、胺基甲酸酯、硫代胺基甲酸酯、脲、硫脲及羧醯胺。在一些情況下，可選擇由氧化酶(諸如肝臟之細胞色素P₄₅₀)氧化為可代謝基團之「前驅」基團。

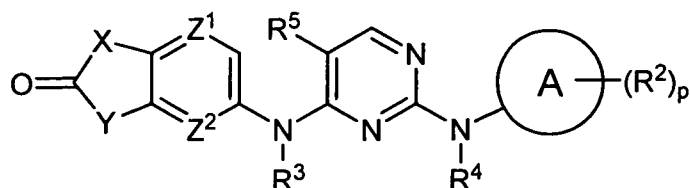
在前藥中，任何有用官能部分可用前藥基團遮蔽而產生前藥。2,4-嘓啶二胺化合物內可用前藥基團遮蔽以包括在前藥部分內之官能基包括(但不限於)胺(一級及二級胺)、羥基、硫基(硫氫基)及羧基。適用於遮蔽活性2,4-嘓啶二胺化合物中之官能基以產生前藥的多種前藥基團以及所得前藥部分為此項技術所熟知。舉例而言，羥基官能基可遮蔽成磺酸酯、酯或碳酸酯前藥部分，其可在活體內水解而提供羥基。胺基官能基可遮蔽成醯胺、胺基甲酸酯、亞胺、脲、苯膦基(phosphenyl)、磷醯基或次磺醯基前藥部分，其可在活體內水解而提供胺基。羧基可遮蔽成酯(包

括矽烷酯及硫酯)、醯胺或醯肼前藥部分，其可在活體內水解而提供羧基。適合前藥基團及其各別前藥部分之其他特定實例對於熟習此項技術者顯而易知。所有此等前藥基團可以單獨或組合形式包括於前藥中。

在2,4-嘓啶二胺化合物及使用該等化合物之方法的一些實施例中，前藥基團可連接於任何可用一級或二級胺，包括例如2,4-嘓啶二胺之N2氮原子、2,4-嘓啶二胺之N4氮原子及/或2,4-嘓啶二胺上取代基中所包括的一級或二級氮原子。

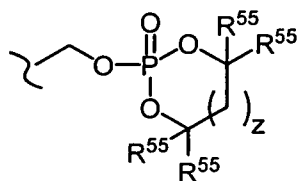
如上所述，前藥基團之特性並不關鍵，只要其可在適宜使用條件下(例如在可見於胃中之酸性條件下)及/或藉由活體內可見之酶代謝產生生物學活性基團即可，例如本文所述之2,4-嘓啶二胺。因此，熟習此項技術者應瞭解前藥基團可基本上包括任何已知或後來發現之羥基、胺或硫醇保護基。適合保護基之非限制性實例可見於例如 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene及Wuts，第2版，John Wiley & Sons, New York, 1991(尤其第10-142頁(醇)、第277-308頁(硫醇)及第309-405頁(胺)，其揭示內容以引用的方式併入本文中，本文稱作「*Green及Wuts*」)中。

所揭示之例示性化合物中所用之尤其適用前藥基團為 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ 以及其酯、混合酸酯及鹽。在一些實施例中， $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ 前藥基團經由氮原子(環狀或非環狀)連接母分子。可存在一個以上該前藥基團。因此，一實施例為式I化合物，



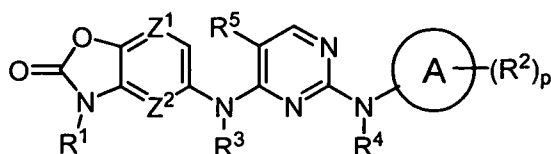
I

或其溶劑合物，其中A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵及p如上文所述，且R¹(在存在時)、R³及R⁴中之至少一者為R⁵⁰；其中R⁵⁰為-CH₂OP(O)(OR¹¹)₂；各R¹¹在每次出現時獨立地為H、C₁₋₆烷基或單價陽離子基團，或兩個R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸酯基



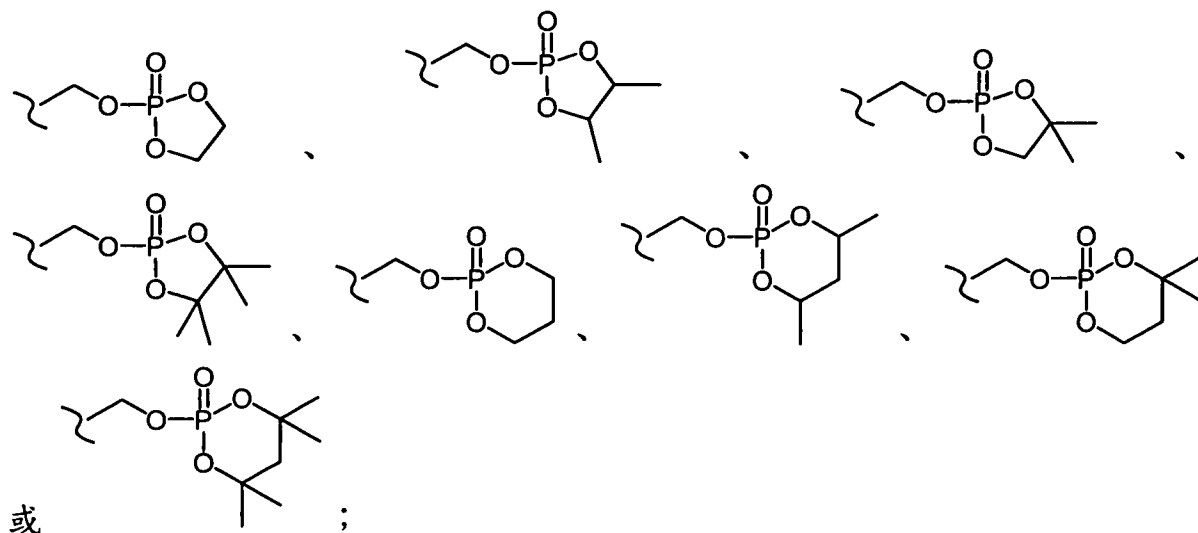
其中各R⁵⁵在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之3-8員雜脂環基、視情況經取代之C₆₋₁₄芳基、視情況經取代之C₇₋₂₀芳基烷基、視情況經取代之5-14員雜芳基或視情況經取代之6-15員雜芳基烷基；z為0、1、2或3；或兩個R¹¹一起表示二價有機或無機陽離子基團，其中例示性無機二價陽離子基團包括選自Ba²⁺、Bi²⁺、Ca²⁺、Cu²⁺、Mg²⁺、Ni²⁺、Sr²⁺及Zn²⁺之基團。

另一實施例為式II化合物，



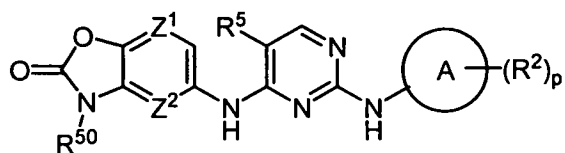
II

或其溶劑合物，其中A、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及p如上文所述，且 R^1 、 R^3 及 R^4 中之至少一者為 R^{50} ；其中 R^{50} 為 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ ；各 R^{11} 在每次出現時獨立地為H、 C_{1-6} 烷基或單價陽離子基團，或兩個 R^{11} 與其所連接之原子一起形成5或6員環狀磷酸酯基，其中 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 為



或兩個 R^{11} 一起表示醫藥學上可接受之二價陽離子基團，例如包括選自 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 及 Zn^{2+} 之基團。

另一實施例為式III化合物，

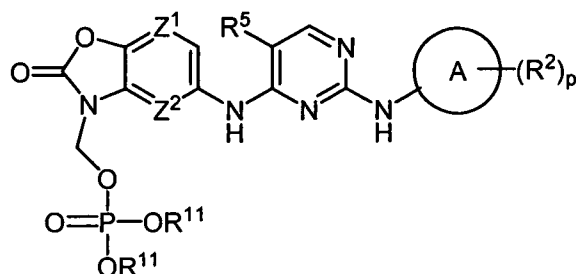


III

或其溶劑合物，其中A、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^5 及p如上文所述，且 R^{50} 為 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ ；各 R^{11} 在每次出現時獨立地為H、 C_{1-6} 烷基、 Li^+ 、 K^+ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 Na^+ 或 NH_4^+ ；或兩個 R^{11} 一起表示選自 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 及 Zn^{2+} 之二價陽

離子基團。

另一實施例為式IV化合物，

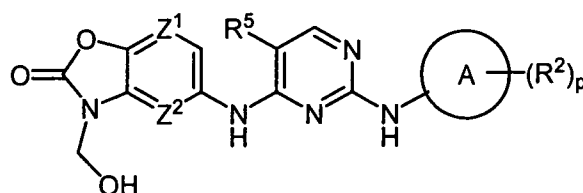


IV

或其溶劑合物，其中A、Z¹、Z²、R²、R⁵及p如上文所述，且各R¹¹在每次出現時獨立地為H、第三丁基、Li⁺、HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺、K⁺、Na⁺或NH₄⁺；或兩個R¹¹一起表示選自Ca²⁺、Mg²⁺及Zn²⁺之二價陽離子基團。

對於前四段中關於式I、II、III及IV所述之各前藥實施例，上文關於式I、IA、IB及IC之各實施例適用。換言之，對於上文關於式I、IA、IB及IC所述之各實施例，存在另一實施例，其中前四段中所述之特定前藥實施例適用。

儘管不欲受任何特定操作原理限制，但咸信前藥基團-CH₂OP(O)(OR¹¹)₂(例如根據式IV)經由下文所說明之相應羥基甲胺中間物代謝成活性化合物：



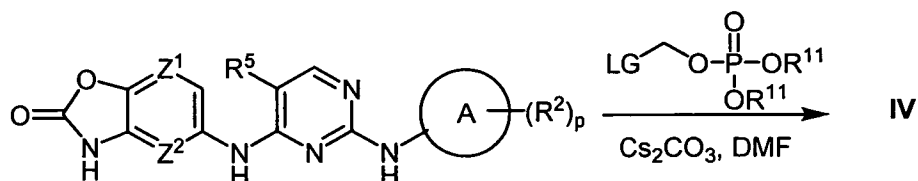
該等羥基甲胺化合物儘管通常可在控制條件下分離，但已知在生理條件下及各種pH範圍內不穩定，其中其在活體內水解產生甲醛及活性藥物。基於此觀察結果，本文所述化合物包括可在活體內例如藉由胃之酸性條件及/或藉由體內消化道或其他器官及/或組織或流體中所存在之酶代謝產生活性藥物2,4-嘧啶二胺的羥基甲基前藥基團。

此外，預期此等羥基甲胺之胺基及硫基類似物類似地在生理條件下不穩定，且在活體內水解為活性2,4-嘧啶二胺藥物。因此，本文所述化合物包括此等相應第一胺基及硫醇化合物。本發明亦包括如下化合物，其中一級胺基、硫醇基及羥基用「保護」基遮蔽，該等「保護」基在使用之生理條件下移除而產生相應羥基甲基、硫醇甲基及胺基甲基化合物，亦即此等化合物同樣可用此等「保護基」製備適合前藥。

對於適宜投藥模式，任何特定前藥基團之適合性可在生物化學檢測法中證實。舉例而言，若前藥藉由注射投與特定組織或器官，且該組織或器官中所表現之各種酶的特性已知，則可在生物化學檢測法中用分離之酶測試特定前藥之代謝情況。或者，可用組織及/或器官提取物測試特定前藥向活性2,4-嘧啶二胺化合物之代謝。在目標組織或器官中所表現之酶的特性未知時或在所分離之酶不宜使用之情況下，可能尤其宜使用組織及/或器官提取物。一般技術者應能夠使用該等活體外測試容易地選擇具有適用於特定應用之代謝特性(諸如動力學)的前藥基團。亦可在活體

外動物模型中測試特定前藥之適合代謝性。

本文所述之帶有 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 前藥基團的化合物可例如如以下對於式 IV 化合物所描繪來合成。



通常，噁唑啉酮環之 NH 上的質子可用適當磷酸酯試劑 (其中 LG 為適合離去基) 選擇性烷基化，形成本文所述化合物 (在此情況下為式 IV 化合物)。如何製備本文所述之式 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 前藥基團之進一步描述尤其教示於名為「Pyrimidinediamine Prodrugs and their Uses」之美國專利第 7,449,458 號中，該專利之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

一般技術者應瞭解本文所述化合物可展現互變異構、構形異構、幾何異構及/或光學異構之現象。舉例而言，本文所述之化合物及前藥可包括一或多個對掌性中心及/或雙鍵，因此可以立體異構體形式存在，諸如雙鍵異構體 (諸如幾何異構體)、對映異構體、非對映異構體及其混合物 (諸如外消旋混合物)。作為另一實例，本文所述化合物可以數種互變異構形式存在，包括烯醇形式、酮形式及其混合物。儘管說明書及申請專利範圍中之各種化合物名稱、式及化合物圖式僅可表示可能互變異構、構形異構、光學異構或幾何異構形式之一，但應瞭解本發明涵蓋本文所述化合物之任何互變異構、構形異構、光學異構及/或

幾何異構形式，以及此等各種不同異構形式之混合物。在受限旋轉(例如圍繞2,4-嘧啶二胺核心結構)之情況下，亦可能為滯轉異構體且亦尤其包括於本文所述化合物中。預期本文涵蓋之化合物除異構形式以外在化學上穩定且可分離。

如一般技術者所瞭解，某些原子以一種以上同位素形式存在。舉例而言，氫以氕(^1H)、氘(^2H)及氚(^3H)形式存在，且碳天然以三種不同同位素(^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)形式存在。因此，本發明揭示之式包括具有一或多種不同同位素形式之特定元素(包括氫及碳)的化合物。一般技術之人士應認識到所揭示化合物之任何位置的任何原子可富含同位素，用至少一個同位素標記或其組合，其中任何同位素為當前已知或以後發現之同位素。同位素之特定實例包括以下之同位素：碳、氫、氮、氧、磷、鹵素(例如氯、氟、溴及碘)及其組合。在一實施例中，本發明所揭示化合物以富含同位素形式提供。在特定實例中，相對於氕，式I化合物富含氘。在一實施例中，附接於環A之一或多個基團具有氘而非H。在另一實施例中， R^5 處之烷基具有氘而非H。氘之天然豐度為約0.015%。因此，對於自然界中存在之每約6,500個氫，存在一個氘原子。本文揭示一或多個位置富含氘之化合物。因此，本發明之含氘化合物在一或多個位置(視情況而定)具有豐度大於0.015%之氘。

在一實施例中，式(I)化合物在指定具有氘之位置，在化合物中指定為氘之各原子處的最小同位素增濃因數為至少

2000(併入30%氙)或至少3000(併入45%氙)。

在其他實施例中，式(I)化合物之各指定氙原子的同位素增濃因數為至少3500(在各指定氙原子處併入52.5%氙)，至少4000(併入60%氙)，至少4500(併入67.5%氙)，至少5000(併入75%氙)，至少5500(併入82.5%氙)、至少6000(併入90%氙)，至少6333.3(併入95%氙)，至少6466.7(併入97%氙)，至少6600(併入99%氙)或至少6633.3(併入99.5%氙)。

醫藥組合物

另一實施例為包括如本文任何實施例中所述之化合物的醫藥組合物。本文所述之醫藥組合物可藉助於習知混合、溶解、製粒、糖衣藥丸製備、水磨、乳化、囊封、包埋或凍乾製程來製造。組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑調配，該等載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑有助於將活性化合物加工成為醫藥學上可使用之製劑。

2,4-嘓啶二胺化合物可本身調配於醫藥組合物中或以本文所述之水合物、溶劑合物、N-氧化物或醫藥學上可接受之鹽形式調配於醫藥組合物中。通常，相較於相應游離酸及鹼，該等鹽更可溶於水溶液，但亦可能形成溶解度低於相應游離酸及鹼之鹽。

一實施例為包括本文所述之式I化合物或其前藥及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、防腐劑、穩定劑或其混合物的醫藥調配物。

化合物可以各種調配物及劑量提供。化合物可以醫藥學上可接受之形式提供，包括其中化合物可本身調配於醫藥組合物中或以本文所述之水合物、溶劑合物、N-氧化物或醫藥學上可接受之鹽形式調配於醫藥組合物中。通常，相較於相應游離酸及鹼，該等鹽更可溶於水溶液，但亦可能形成溶解度低於相應游離酸及鹼之鹽。應瞭解，如熟習此項技術者已知，適當時，在論述調配物時提及化合物、2,4-嘓啶二胺化合物或「活性」化合物亦意欲包括2,4-嘓啶二胺化合物之前藥的調配物。

在一實施例中，如先前所述，化合物以醫藥學上可接受之無毒性鹽形式提供。本文所述化合物之適合醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如與鹽酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、順丁烯二酸、丁二酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸形成之酸加成鹽。胺基之鹽亦可包括四級銨鹽，其中胺基氮原子帶有適合有機基團，諸如烷基、烯基、炔基或經取代之烷基部分。此外，若本發明所揭示化合物帶有酸性部分，則其適合醫藥學上可接受之鹽可包括金屬鹽，諸如鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；及鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽。

用於投與2,4-嘓啶二胺化合物的醫藥組合物宜呈單位劑型且可藉由藥學技術中熟知之任何方法製備。醫藥組合物可例如藉由使活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密締合，隨後必要時使產物成型為適宜調配物而製備。活性目標化合物以足以產生所要治療作用之量包

括在醫藥組合物中。

2,4-嘧啶二胺化合物可藉由如下方式投與：經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、藉由經鼻吸入噴霧劑、經陰道、經直腸、舌下、經尿道(例如尿道栓)或表面投藥途徑(例如凝膠、軟膏、乳膏、氣霧劑等)，且可單獨或一起調配於含有適合於各投藥途徑之醫藥學上可接受之習知無毒性載劑、佐劑、賦形劑及媒劑的適合劑量單位調配物中。除治療溫血動物(諸如小鼠、大鼠、馬、牛、綿羊、狗、貓及猴)以外，本文所述化合物可有效用於人類。

投與純形式或適當醫藥組合物形式之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經由任何可接受之投藥模式或用於提供類似應用之試劑進行。因此，投藥可例如經口、經鼻、非經腸(靜脈內、肌肉內或皮下)、表面、經皮、陰道內、膀胱內、腦池內或經直腸以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型(諸如錠劑、栓劑、丸劑、軟彈性及硬明膠膠囊、散劑、溶液、懸浮液或氣霧劑或其類似劑型，較佳以適用於簡單投與精確劑量之單位劑型)進行。

為表面投藥，JAK選擇性化合物或前藥可如此項技術中熟知調配成溶液、凝膠、軟膏、乳膏、懸浮液等。該等調配物可包括於貼片或其他經皮傳遞系統或調配物中，例如具有尤其設計成可輔助傳輸化合物穿過皮膚且進入身體組織之成分的調配物。

全身性調配物包括設計成藉由注射(例如皮下、靜脈

內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射)投與之調配物以及設計成經皮、經黏膜、經口或經肺投與之調配物。

適用可注射製劑包括活性化合物於水性或油性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。組合物亦可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於注射之調配物可呈單位劑型(例如安瓿或多劑量容器)且可含有所添加之防腐劑。

或者，可注射調配物可以粉末形式提供以在使用前用適合媒劑(包括(但不限於)無菌無熱原水、緩衝劑及右旋糖溶液)復原。為此目的，活性化合物可藉由此項技術中任何已知技術(諸如凍乾)乾燥且在使用前復原。

為經黏膜投藥，在調配物中使用適合於欲滲透之障壁的浸透劑。該等浸透劑為此項技術中已知。

為經口投藥，醫藥組合物可採用例如口含錠、錠劑或膠囊之形式，該等口含錠、錠劑或膠囊藉由習知方式用如下醫藥學上可接受之賦形劑製備：諸如黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯基吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法用例如糖、膜或腸衣包覆。另外，適用於經口使用之形式的含有2,4-取代之嘧啶二胺或其前藥作為活性成分的醫藥組合物亦可包括例如糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、分散性粉末或顆粒、乳液、

硬膠囊或軟膠囊或糖漿或酏劑。欲用於經口使用之組合物可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑之試劑以提供醫藥學上精緻且可口的製劑。錠劑含有活性成分(包括藥物及/或前藥)與適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒性賦形劑的混合物。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；製粒劑及崩解劑(例如玉米澱粉或褐藻酸)；黏合劑(例如澱粉、明膠或阿拉伯膠)；及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可保持無包衣或其可藉由已知技術包覆包衣以延遲在胃腸道中的崩解及吸收，從而提供經較長時間之持續作用。舉例而言，可使用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號；第4,166,452號；及第4,265,874號中所述之技術包覆包衣以形成控制釋放之滲透治療性錠劑。本文所述之醫藥組合物亦可為水包油乳液之形式。

用於經口投與之液體製劑可採用例如酏劑、溶液、糖漿或懸浮液之形式，或其可以乾燥產物形式呈現以在使用前用水或其他適合媒劑構建。該等液體製劑可由習知方式用如下醫藥學上可接受之添加劑製備：諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇、cremophoreTM或分級分離之植物油)；及防腐劑

(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。
該等製劑亦可視需要含有緩衝鹽、防腐劑、調味劑、著色劑及甜味劑。

用於經口投藥之製劑宜如熟知般調配以提供活性化合物之控制釋放。

為頰內投藥，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或口含錠之形式。

為經鼻投藥或藉由吸入或吹入投藥，活性化合物或前藥宜以來自乾燥粉末吸入器之乾燥粉末形式(單獨，混合物形式(例如與乳糖之乾摻合物形式)或混合之組分粒子形式(例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合))或來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧形式藉助於適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氟碳化物、二氧化碳或其他適合氣體)傳遞。在加壓氣霧劑情況下，劑量單位可藉由提供閥以傳遞計量量來確定。用於吸入器或吹入器中之膠囊及藥筒(例如包括明膠之膠囊及藥筒)可調配成含有化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

在用於乾燥粉末或懸浮液調配物中之前，藥物產物通常微米尺寸化至適用於藉由吸入傳遞之尺寸(通常小於約5微米)。此可如熟習此項技術者已知藉由適當方法(諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理、噴霧乾燥及其類似方法)達成。

醫藥組合物可為無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。

此懸浮液可根據已知技術使用上述適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒性稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。2,4-嘧啶二胺化合物亦可以栓劑之形式投與以經直腸或經尿道投與該藥物。對於經直腸及經陰道投藥途徑，活性化合物可調配成含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)之溶液(對於保留灌腸劑)、栓劑或軟膏。在特定實施例中，化合物可調配成尿道栓劑，例如用於治療生育病狀，尤其男性之生育病狀(例如用於治療睪丸功能障礙)。

本發明所揭示之2,4-嘧啶二胺化合物可用於製造組合物或藥物，包括適用於表面投與之藥物。因此，尤其涵蓋製造呈適用於表面投藥之形式且包括2,4-嘧啶二胺化合物之組合物的方法。為表面使用，可使用含有2,4-嘧啶二胺化合物之乳膏、軟膏、膠狀物、凝膠、溶液、懸浮液等。在某些實施例中，2,4-嘧啶二胺化合物可調配成用於與聚乙二醇(PEG)一起表面投與。此等調配物可視情況包括其他醫藥學上可接受之成分，諸如稀釋劑、穩定劑及/或佐劑。在特定實施例中，表面調配物調配成用於治療過敏性病狀及/或皮膚病狀，包括本文所述之牛皮癬、接觸性皮膚炎及異位性皮膚炎。

如熟習此項技術者所認識，2,4-嘧啶二胺化合物之調配物、所傳遞調配物之量及單次劑量之投與持續時間取決於

所用吸入裝置之類型以及其他因素。對於一些氣霧劑傳遞系統(諸如噴霧器)，投藥頻率及啟動系統之時間長度主要取決於氣霧劑中2,4-嘧啶二胺化合物之濃度。舉例而言，在噴霧器溶液中之2,4-嘧啶二胺化合物濃度較高時可使用較短投藥時間。在一些實施例中，諸如計量劑量吸入器之裝置可產生較高氣霧劑濃度且可操作較短時間而傳遞所要量之2,4-嘧啶二胺化合物。諸如乾燥粉末吸入器之裝置傳遞活性劑直至自裝置排出既定裝載量之藥劑為止。在此類吸入器中，既定量之粉末中2,4-嘧啶二胺化合物之量決定單次投藥中所傳遞之劑量。選擇2,4-嘧啶二胺之調配物以在所選吸入裝置中產生所要粒徑。

可用於投與2,4-嘧啶二胺化合物之特定實例的裝置包括此項技術中熟知之裝置，諸如計量劑量吸入器、液體噴霧器、乾燥粉末吸入器、噴霧器、熱汽化器及其類似裝置。投與特定2,4-嘧啶二胺化合物之其他適合技術包括電流體動力學氣霧器。

另外，吸入裝置在如下意義上較佳為實用的：其易於使用，足夠小而便於攜帶，能夠提供多次劑量且耐用。市售吸入裝置之一些特定實例為都保吸入器(Turbohaler)(Astra, Wilmington, DE)、輪狀吸入器(Rotahaler)(Glaxo, Research Triangle Park, NC)、准納器(Diskus)(Glaxo, Research Triangle Park, NC)、奧特文噴霧器(Ultravent nebulizer)(Mallinckrodt)、艾考恩II噴霧器(Acorn II nebulizer)(Marquest Medical Products, Totowa, NJ)、喘樂寧計量劑

量吸入器(Ventolin metered dose inhaler)(Glaxo, Research Triangle Park, NC)及其類似吸入裝置。在一實施例中，2,4-嘧啶二胺化合物可藉由乾燥粉末吸入器或噴霧器傳遞。

用於自乾燥粉末吸入器投與之2,4-嘧啶二胺化合物之調配物通常可包括含有2,4-嘧啶二胺化合物之細粉狀乾燥粉末，但該粉末亦可包括增積劑、緩衝劑、載劑、賦形劑、其他添加劑或其類似物。在一態樣中，羥基萘甲酸鹽(諸如本發明之2,4-嘧啶二胺之1-羥基-或3-羥基-2-萘甲酸鹽)相較於相應游離鹼形式具有低吸濕性且與賦形劑具有極佳相容性，穩定，可充分微米尺寸化且具有其他醫藥特性。1-羥基-2-萘甲酸鹽可稱作「羥萘甲酸鹽」。本文揭示本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物的羥萘甲酸鹽。本文所述之2,4-嘧啶二胺的羥萘甲酸鹽可單獨投與，但亦可與一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或其類似物結合以調配物形式投與。本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物的羥萘甲酸鹽形式的乾燥粉末調配物為一實施例。含或不含載劑或其他添加劑之該等乾燥粉末調配物適用於經由吸入投與。2,4-嘧啶二胺化合物之乾燥粉末調配物中可包括添加劑以例如稀釋該粉末以有助於自特定粉末吸入器傳遞，有助於加工調配物，向調配物提供有利粉末特性，有助於使吸入裝置中之粉末分散，使調配物穩定(例如抗氧化劑或緩衝劑)，向調配物提供味道或其類似作用。典型添加劑包括單醣、二醣及多醣；糖醇及其他多元醇，諸如乳糖、葡萄

糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麥芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇、澱粉或其組合；界面活性劑，諸如山梨糖醇、二磷脂醯膽鹼或卵磷脂；及其類似物。舉例而言，乾燥粉末調配物可以數種方式使用習知技術製造，諸如上文所述且以引用的方式明確併入本文中之任何公開案及例如 Baker 等人，美國專利第 5,700,904 號(其全部揭示內容以引用的方式明確併入本文中)中所述之技術。可藉由微米尺寸化、研磨或其類似方法製備尺寸範圍適合於最大沈積於下呼吸道中之粒子。液體調配物可藉由將一或多種本發明 2,4-嘧啶二胺化合物溶解於適當 pH 值下之適合溶劑(諸如水，包括緩衝劑或其他賦形劑)中製造。

為經眼投藥，2,4-嘧啶二胺化合物或前藥可調配成適用於投與眼睛之溶液、乳液、懸浮液等。投與眼睛一般經由使眼睛表面暴露於調配物達成，且必要時包括注射於眼睛中。適用於向眼睛投與化合物之各種媒劑為此項技術中已知。特定非限制性實例描述於美國專利第 6,261,547 號；美國專利第 6,197,934 號；美國專利第 6,056,950 號；美國專利第 5,800,807 號；美國專利第 5,776,445 號；美國專利第 5,698,219 號；美國專利第 5,521,222 號；美國專利第 5,403,841 號；美國專利第 5,077,033 號；美國專利第 4,882,150 號；及美國專利第 4,738,851 號中。

通常，用於經眼投與之調配物含有醫藥學有效量之本文所揭示之 2,4-嘧啶二胺化合物，諸如約 0.0001 重量%(w/w)至約 1.0 重量%(w/w)。在某些調配物中，化合物之醫藥學

有效量為 0.0003% 至約 0.1%(w/w)，諸如約 0.003% 至約 0.5%(w/w) 或約 0.01% 至約 0.03%(w/w)。

在某些實例中，用於經眼投與之含有本發明所揭示之 2,4-嘧啶二胺化合物的眼用組合物包括張力劑、緩衝劑或兩者。在眼用組合物之某些實例中，張力劑為簡單碳水化合物或糖醇。如熟習此項技術者已知，張力劑可用於本發明之組合物中以調節組合物之張力，較佳調至正常眼淚之張力。適合張力劑之實例包括(但不限於)氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、碳水化合物(諸如右旋糖、果糖、半乳糖)、多元醇(諸如糖醇，包括例如甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇、異麥芽酮糖醇(isomalt)、麥芽糖醇)及其組合。在一些實施例中，含緩衝劑之組合物含有磷酸鹽、檸檬酸鹽或兩者。

在一態樣中，用於經眼投與本發明所揭示之 2,4-嘧啶二胺化合物的組合物視情況含有界面活性劑、穩定聚合物或兩者。在某些組合物中使用界面活性劑以有助於傳遞較高濃度之所投與 2,4-嘧啶二胺化合物。該等界面活性劑可用於溶解化合物。例示性界面活性劑包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)、聚煙氧 40 硬脂酸酯(polyosyl 40 stearate)、聚煙氧蓖麻油(polyoxyl castor oil)、泰洛沙泊(tyloxapol)、曲通(triton)及脫水山梨糖醇單月桂酸酯。在某些實施例中，界面活性劑係選自曲通 X114、泰洛沙泊及其組合。在用於經眼投與之組合物的另一實施例中，穩定聚合物為卡波姆(carbomer)974p。

為延長傳遞，2,4-嘧啶二胺化合物或前藥可調配成儲槽式製劑以藉由植入或肌肉內注射投與。活性成分可與適合聚合或疏水性材料(例如於可接受油中之乳液形式)或離子交換樹脂一起調配，或調配成難溶性衍生物(例如難溶性鹽)。或者，可使用製造成緩慢釋放活性化合物之黏著盤或貼片的經皮傳遞系統以經皮吸收。為此目的，可使用滲透增強劑以有助於經皮滲透活性化合物。適合經皮貼片描述於例如美國專利第5,407,713號；美國專利第5,352,456號；美國專利第5,332,213號；美國專利第5,336,168號；美國專利第5,290,561號；美國專利第5,254,346號；美國專利第5,164,189號；美國專利第5,163,899號；美國專利第5,088,977號；美國專利第5,087,240號；美國專利第5,008,110號；及美國專利第4,921,475號中。

或者，可使用其他醫藥傳遞系統。脂質體及乳液為可用於傳遞活性化合物或前藥之傳遞媒劑之熟知實例。亦可使用某些有機溶劑(諸如二甲亞砜(DMSO))，但通常以毒性較大為代價。

必要時，醫藥組合物可在可含有一或多個含有活性化合物之單位劑型的包裝或施配裝置中提供。包裝可例如包括金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或施配裝置可附有投藥說明書。

另一實施例為包括如以上任何實施例中所述之化合物、前藥或醫藥組合物的套組。下文更詳細描述套組實施例。

使用方法

本發明提供本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物、其前藥及醫藥組合物以用於治療本文所述之病狀。本發明進一步提供本發明化合物之用途，其用於製造供治療靶向JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀的藥物。此等病狀包括涉及淋巴細胞、巨噬細胞或肥大細胞之功能的病狀。靶向JAK路徑或抑制JAK激酶(尤其JAK3)具有治療有效性之病狀包括白血病、淋巴瘤、移植排斥反應(例如胰島移植排斥反應)、骨髓移植應用(例如移植物抗宿主病)、自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎等)、發炎(例如哮喘等)及本文更詳細描述之其他病狀。

在另一實施例中，該等方法可作為治療本文所述之病狀的治療方法實踐。因此，在一特定實施例中，可使用2,4-嘧啶二胺化合物(及本文所述之各種形式，包括含有該等化合物(各種形式)之醫藥調配物)治療動物個體(包括人類)之本文所述之病狀。該等方法一般包括投與個體有效治療病狀之量的本文所述化合物或其鹽、前藥、水合物或N-氧化物。在一實施例中，個體為非人類哺乳動物，包括(但不限於)牛、馬、貓、犬、齧齒動物或靈長類動物。在另一實施例中，個體為人類。

如先前所述，諸多病狀可使用本文所述之2,4-取代之嘧啶二胺、其前藥及治療方法治療。如本文所用之「治療」患者之疾病係指(1)預防易患或尚未展示疾病症狀之患者產生疾病；(2)抑制疾病或使其發展停滯；或(3)改善疾病或使疾病消退。如此項技術中充分瞭解，「治療」為獲得有

益或所要結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或所要結果可包括(但不限於)以下中之一或多種：減輕或改善一或多種症狀，降低病狀(包括疾病)程度，使病狀(包括疾病)之病況穩定(亦即不惡化)，預防疾病擴散，延遲或減緩病狀(包括疾病)發展，改善或緩和病狀(包括疾病)病況及緩解(部分或完全)病狀，無論可偵測或不可偵測。較佳為相較於整個類別相對有效且可以低劑量投與、較佳(但非必需)局部投與，從而使全身性副作用達最小的化合物。

本文所述化合物為JAK激酶之有效及選擇性抑制劑且尤其對含有JAK3之細胞激素信號傳導路徑具有選擇性。由於此活性，該等化合物可用於各種活體外、在活體內及離體情形以調節或抑制JAK激酶活性、JAK激酶發揮作用之信號傳導級聯及藉由該等信號傳導級聯實現之生物反應。舉例而言，在一實施例中，可在活體外或活體內使用該等化合物抑制表現JAK激酶之基本上任何細胞類型(諸如例如大量表現JAK3之造血細胞)中之JAK激酶。其亦可用於調節JAK激酶(尤其JAK3)發揮作用之信號轉導級聯。該等JAK依賴性信號轉導級聯包括(但不限於)涉及共有 γ 鏈之細胞激素受體的信號傳導級聯，諸如IL-4、IL-7、IL-5、IL-9、IL-15及IL-21，或IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及IL-21受體信號傳導級聯。化合物亦可在活體外或活體內用於調節且尤其抑制受該等JAK依賴性信號轉導級聯影響之細胞或生物反應。該等細胞或生物反應包括(但不限

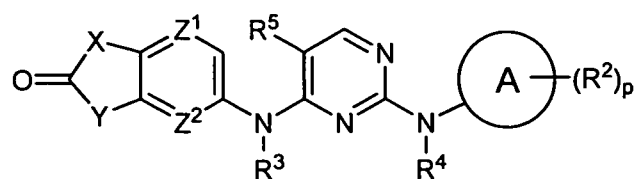
於)IL-4/ramos CD23上調及IL-2介導之T細胞增殖。重要地是，該等化合物可用於活體內抑制JAK激酶作為治療或預防完全或部分由JAK激酶活性介導之疾病(在本文中稱作「JAK激酶介導之疾病」)的治療方法。可用本發明所揭示化合物治療或預防之JAK激酶介導之疾病的非限制性實例包括(但不限於)以下：過敏；哮喘；自體免疫疾病，包括全身性自體免疫病症、移植排斥反應(例如腎、心臟、肺、肝、胰臟、皮膚；宿主抗移植反應(HVGR)及移植抗宿主反應(GVHR))、類風濕性關節炎及肌萎縮性側索硬化症；T細胞介導之自體免疫疾病，諸如多發性硬化症、牛皮癬及休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；II型發炎疾病，諸如血管發炎(包括血管炎、動脈炎、動脈粥樣硬化及冠狀動脈病)；中樞神經系統疾病，諸如中風；肺部疾病，諸如閉塞性支氣管炎及原發性肺動脈高血壓；實質性延遲IV型過敏反應(solid, delayed Type IV hypersensitivity reaction)；及血液惡性病，諸如白血病及淋巴瘤。

除上列病症以外，所揭示化合物尤其適用於治療任何類型、病因或發病機制之阻塞性、限制性或發炎性氣管病，尤其包括以下之阻塞性、限制性或發炎性氣管病：上述之哮喘、尤其異位性哮喘、過敏性哮喘、非異位性哮喘、支氣管哮喘、非過敏性哮喘、肺氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、情緒誘發性哮喘、由環境因素所致之外因性哮喘、與細菌、真菌、原蟲及/或病毒感染有關之感染性哮喘、細

支氣管炎、咳嗽變異性哮喘、藥物誘發性哮喘及其類似氣管病。本發明所揭示化合物亦尤其適用於治療不同病因之鼻炎或竇炎，包括(但不限於)季節性過敏性鼻炎、長年性過敏性鼻炎、血管舒縮性鼻炎、竇炎(包括急性竇炎、慢性竇炎、篩竇炎、額竇炎、上頷竇炎或蝶竇炎)。所揭示化合物亦適用於治療慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、慢性阻塞性肺病(COLD)、慢性阻塞性氣管病(COAD)或小氣管阻塞，包括(但不限於)慢性支氣管炎、肺氣腫、支氣管擴張、囊性纖維化、阻塞性細支氣管炎。此外，所揭示化合物可用於治療支氣管炎，包括尤其急性支氣管炎、急性喉氣管性支氣管炎、慢性支氣管炎、乾性支氣管炎、增生性支氣管炎、感染性哮喘性支氣管炎、葡萄球菌或鏈球菌支氣管炎及肺泡性支氣管炎。

一實施例為本文所述之方法，其使用式I化合物，或在一更特定實施例中使用式IA、IB、IC、II、III或IV之化合物，在一甚至更特定實施例中，使用本文所述之物質。為簡便起見，所述方法提及式I化合物，但亦意欲包括根據各種化合物及組合物亞種及物質的相應方法。

一實施例為抑制JAK激酶活性之方法，其包括使JAK激酶與有效抑制JAK激酶活性之量的式I化合物接觸：



其中：

X及Y各獨立地為O、S、S(O)、SO₂或NR¹；

各R¹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰；

各R⁵⁰為-C(R⁹)₂-A-R¹⁰，其中A為O或S；各R⁹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基或視情況經取代之C₇₋₁₆芳基烷基；或者，兩個R⁹與其所連接之碳一起形成視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之3-8員雜脂環基；R¹⁰為R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂；各R¹¹在每次出現時獨立地為R^a或單價陽離子基團；或兩個R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸酯基，或兩個R¹¹一起表示二價陽離子基團；各R¹²在每次出現時獨立地為R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂；或各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂之各別氮上的兩個R¹²與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸雙鹼胺基；或基團-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂之一個R¹²連同R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀胺基磷酸基；

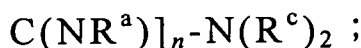
環A為C₆₋₁₀芳基或5-10員雜芳基；

各R²在每次出現時獨立地為H；R^c；R^b；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之R^c；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-OR^c；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-SR^c；經一或多個相同或不同R^a及/或R^b取代之-C(O)R^c；-N(R^a)R^c，其中R^c經一或多個相同

或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-S(O)_2R^c$ ； $-N(R^a)-S(O)_2R^c$ ，其中 R^c 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代； $-B(OR^a)_2$ ； $-B(N(R^c)_2)_2$ ； $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ ； $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ ； $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ ； $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ； $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ；

各 R^a 在每次出現時獨立地為 H、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

各 R^b 在每次出現時獨立地為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2H$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 或 $-[N(R^a)]_nS$



各 R^c 在每次出現時獨立地為 R^a ，或兩個 R^c 與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 10 員雜脂環基或 5-10 員雜芳基，其可視情況包括一或多個相同或不同額外雜原子且其視情況經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^d 基團取代；

各 R^d 為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O_2)R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-N(R^a)C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 或 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 鹵烷基；兩個 R^d 與其所連接之原子一起組合形成 3-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 取代；

各 R^e 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 m 為 1、2 或 3；

各 n 為 0、1、2 或 3；

兩個 R^2 基團與其所連接之原子一起組合形成 4-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 及 / 或 R^b 取代；

Z^1 及 Z^2 各獨立地為 CH、 CR^2 或 N；

R^3 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；

R^4 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；且

R^5 為 H、鹵基、-CN、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、炔基、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。

另一實施例為一種抑制 JAK 激酶活性之方法，其包括使 JAK 激酶與有效抑制 JAK 激酶活性之量的如本文所述之式 I 化合物接觸。在本文所述方法之某些實施例中，該方法在活體內進行。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制 JAK 激酶活性之方法，其包括活體外使 JAK 激酶與有效抑制 JAK 激酶活性之量的如本文所述之式 I 化合物接觸。

在一特定實施例中，化合物可用於治療及 / 或預防器官及 / 或組織移植接受者之排斥反應 (亦即治療及 / 或預防同種異體移植排斥反應)。同種異體移植物可能因接受者針對供體細胞膜上存在的移植 (組織相容性) 抗原產生的細胞介導之免疫反應或體液免疫反應而受排斥。最強抗原由稱作

人類白血球A組(HLA)抗原之遺傳基因座的複合物控制。其與ABO血型抗原一起為人類中可偵測到之主要移植抗原。

移植後排斥一般可分成三類：超急性，移植後數小時至數天發生；急性，移植後數天至數月發生；及慢性，移植後數月至數年發生。

超急性排斥主要由產生侵襲移植物組織之宿主抗體造成。在超急性排斥反應中，移植後不久即在移植血管中觀察到抗體。之後不久，產生血管凝塊，從而造成缺血，最終壞死且死亡。移植物感染(graft infarction)對已知免疫抑制療法無反應。因為HLA抗原可在活體外鑑別，故可使用移植前篩選顯著降低超急性排斥。由於此篩選，現今超急性排斥相對少見。

認為急性排斥由移植物組織中抗原特異性細胞之累積介導。T細胞介導之針對此等抗原之免疫反應(亦即HVGR或GVHR)為急性排斥之原理機制。此等細胞之累積造成移植物組織損傷。咸信CD4+輔助性T細胞及CD8+細胞毒性T細胞參與該過程且抗原由供體及宿主之樹突狀細胞呈現。CD4+輔助性T細胞輔助向移植物募集其他效應細胞(諸如巨噬細胞及嗜伊紅血球)。亦涉及進入T細胞活化信號轉導級聯(例如CD28、CD40L及CD2級聯)。

在許多情況下可藉由加強免疫療法逆轉細胞介導之急性排斥反應。成功逆轉後，移植物之嚴重損傷元件藉由纖維化修復，且移植物之其餘部分呈現出很正常。解決急性排

斥反應後，免疫抑制藥物之劑量可降至極低水準。

作為腎移植中之特定問題，慢性排斥反應通常隱匿地進行，儘管已增加免疫抑制療法。認為此在很大程度上是由於細胞介導之IV型過敏。其病理學概況不同於急性排斥反應。動脈內皮主要涉及大量增殖，其可逐漸遮蔽血管腔，從而造成缺血、纖維化、內膜增厚及動脈粥樣硬化改變。慢性排斥主要由於移植物血管結構之進行性閉塞且類似於緩慢血管炎病程。

在IV型過敏中，CD8細胞毒性T細胞及CD4輔助性T細胞在細胞內或細胞外合成抗原分別與I類或II類MHC分子複合時對其進行識別。巨噬細胞充當抗原呈現細胞且釋放促進輔助性T細胞增殖之IL-1。輔助性T細胞釋放干擾素 γ 及IL-2，其一起調節由巨噬細胞活化介導之延遲過度活性反應及由T細胞介導之免疫性。在器官移植之情況下，細胞毒性T細胞在接觸時破壞移植物細胞。

因為JAK激酶在T細胞活化中發揮關鍵作用，故本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物可用於治療及/或預防移植排斥反應之多種態樣，且尤其適用於治療及/或預防至少部分由T細胞介導之排異反應(諸如HVGR或GVHR)。2,4-嘧啶二胺化合物亦可用於治療及/或預防移植接受者且尤其腎移植接受者之慢性排斥反應。亦可在移植組織或器官於移植接受者中之前向該組織或器官投與該化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療T細胞介導之自體免疫疾病的方法，其包括投與罹患該自體免疫疾病之患

者有效治療該自體免疫疾病之量的如本文所述之式I化合物。在該等方法之某些實施例中，自體免疫疾病為多發性硬化症(MS)、牛皮癬或休格連氏症候群。

使用本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物的療法可單獨施用，或其可與諸如以下之其他常用免疫抑制療法組合施用或輔助該等療法進行施用：巯基嘌呤；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)；甲基潑尼松龍(methylprednisolone)及潑尼松龍(prednisolone)；烷化劑，諸如環磷醯胺；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如環孢靈(cyclosporine)、西羅莫司(sirolimus)及他克莫司(tacrolimus)；肌苷單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑，諸如黴酚酸酯(mycophenolate)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)及硫唑嘌呤(azathioprine)；及設計成可抑制細胞免疫性同時使接受者之體液免疫反應保持完整之藥劑，包括各種抗體(例如抗淋巴細胞球蛋白(ALG)、抗胸腺細胞球蛋白(ATG)、單株抗T細胞抗體(OKT3))及照射。此等各種藥劑可根據其標準或常用劑量使用，如附於市售形式之藥物的指定資訊(亦參見：The Physician's Desk Reference之2006版中的指定資訊)所規定，其揭示內容以引用的方式併入本文中。硫唑嘌呤目前以商標名AZASAN購自Salix Pharmaceuticals, Inc.；巯基嘌呤目前以商標名PURINETHOL購自Gate Pharmaceuticals, Inc.；潑尼松及潑尼松龍目前購自Roxane Laboratories, Inc.；甲基潑尼松龍目前購自Pfizer；西羅莫司(雷帕黴素(rapamycin))目前以商標名RAPAMUNE購自

Wyeth-Ayerst；他克莫司目前以商標名 PROGRAF 購自 Fujisawa；環孢靈目前以商標名 SANDIMMUNE 購自 Novartis 且以商標名 GENGRAF 購自 Abbott；IMPDH 抑制劑 (諸如 徵 酚 酸 嗎 啉 乙 酯 及 徵 酚 酸) 目前以商標名 CELLCEPT 購自 Roche 且以商標名 MYFORTIC 購自 Novartis；硫唑嘌呤目前以商標名 IMURAN 購自 Glaxo Smith Kline；且抗體目前以商標名 ORTHOCLONE 購自 Ortho Biotech，以商標名 SIMULECT(巴利昔單抗(basiliximab))購自 Novartis，且以商標名 ZENAPAX(達利珠單抗(daclizumab))購自 Roche。

在另一實施例中，2,4-嘧啶二胺化合物與 Syk 激酶抑制劑組合投與或輔助 Syk 激酶抑制劑投與。Syk 激酶為已知在 Fc γ 受體信號傳導以及其他信號傳導級聯 (諸如涉及 B 細胞受體信號傳導之信號傳導級聯 (Tumer 等人，(2000), Immunology Today 21:148-154) 及嗜中性白血球中整合素 $\beta(1)$ 、 $\beta(2)$ 及 $\beta(3)$ 之信號傳導級聯 (Mocsavi 等人，(2002), Immunity 16:547-558)) 中發揮關鍵作用之酪氨酸激酶。舉例而言，Syk 激酶在肥大細胞中之高親和性 IgE 受體信號傳導中發揮重要作用，該信號傳導活化且隨後釋放多種引發過敏性侵襲之化學介體。然而，不同於輔助調節參與延遲或細胞介導之 IV 型過敏反應之路徑的 JAK 激酶，Syk 激酶輔助調節參與 IgE 介導之即時 I 型過敏反應之路徑。影響 Syk 路徑之某些化合物可能或可能不會同時影響 JAK 路徑。

適合 Syk 抑制性化合物例如描述於以下中：2003 年 1 月 31

日申請之第10/355,543號(公開案第2004/0029902號)；WO 03/063794；2003年7月29日申請之第10/631,029號(公開案第2007/0060603號)；WO 2004/014382；2004年7月30日申請之第10/903,263號(公開案第2005/0234049號)；2004年7月30日申請之PCT/US2004/24716(WO005/016893)；2004年7月30日申請之第10/903,870號(公開案第2005/0209224號)；2004年7月30日申請之PCT/US2004/24920；2004年11月24日申請之第60/630,808號；2005年1月19日申請之第60/645,424號；及2005年2月18日申請之第60/654,620號，其揭示內容以引用的方式併入本文中。本文所述之2,4-嘧啶二胺及Syk抑制性化合物可單獨使用或與上述一或多種習知移植排斥反應療法組合使用。

在一特定實施例中，2,4-嘧啶二胺化合物可用於治療或預防如下患者之此等疾病，該等患者起初對使用Syk抑制性化合物之療法或該特定疾病之其他當前療法之一不反應(具有抗性)或變得對其不反應。2,4-嘧啶二胺化合物亦可與Syk抑制性化合物組合用於對Syk化合物具有抗性或不反應之患者。前述文獻中提供可與2,4-嘧啶二胺化合物一起投與之適合Syk抑制性化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療T細胞介導之自體免疫疾病的方法，其包括與以至少10 μ M之IC₅₀值抑制Syk激酶之化合物組合投與或輔助該化合物投與罹患該自體免疫疾病之患者有效治療該自體免疫疾病之量的式I化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療移植接受者之急性或慢性同種異體移植排斥反應之方法，其包括投與該移植接受者有效治療或預防排斥反應之量的式I化合物。在另一實施例中，在移植組織或器官於移植接受者中之前或與此同時向組織或器官投與化合物。在另一實施例中，向組織或器官及患者投與化合物。在一特定實施例中，同種異體移植排斥反應由HVGR或GVHR介導。在另一實施例中，同種異體移植器官為腎、心臟、肝或肺。在同種異體移植器官為腎、心臟、肝或肺之另一實施例中，化合物與另一免疫抑制劑組合投與或輔助另一免疫抑制劑投與。在一更特定實施例中，免疫抑制劑為環孢靈、他克莫司、西羅莫司、IMPDH抑制劑(黴酚酸酯、黴酚酸嗎啉乙酯)、抗T細胞抗體或OKT3。

本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物為IL-4信號傳導之細胞激素緩和劑。因此，2,4-嘧啶二胺化合物可減緩I型過敏反應之反應。因此，在一特定實施例中，2,4-嘧啶二胺化合物可用於預防性治療該等反應及因此與該等過敏反應有關、由其介導或由其所致之疾病(例如過敏)。舉例而言，過敏患者可在預期暴露於過敏原之前服用本文所述之一或多種JAK選擇性化合物以延遲過敏反應之發作或進展或完全消除過敏反應。

在用於治療或預防該等疾病時，2,4-嘧啶二胺化合物可單獨投與，以一或多種2,4-嘧啶二胺化合物之混合物形式投與或與適用於治療該等疾病及/或與該等疾病有關之症

狀的其他藥劑混合或組合投與。2,4-嘧啶二胺化合物亦可與適用於治療其他病症或病態之藥劑混合或組合投與，諸如類固醇、膜穩定劑、5-脂肪加氧酶(5LO)抑制劑、白三烯合成及受體抑制劑、IgE同型轉變或IgE合成抑制劑、IgG同型轉變或IgG合成抑制劑、 β -促效劑、類胰蛋白酶抑制劑、阿司匹林(aspirin)、環加氧酶(COX)抑制劑、甲胺喋呤(methotrexate)、抗TNF藥、利妥昔單抗(rituximab)、PD4抑制劑、p38抑制劑、PDE4抑制劑及抗組織胺。2,4-嘧啶二胺化合物可本身以前藥之形式投與或以包括活性化合物之醫藥組合物形式投與。

在另一實施例中，本發明提供治療IV型過敏反應之方法，其包括投與個體有效治療或預防過敏反應之量的如本文所述之式I化合物。在一實施例中，該方法為預防性實踐。在一些實施例中，在暴露於過敏原之前投與化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制JAK3激酶發揮作用之信號轉導級聯的方法，其包括使表現參與該信號轉導級聯之受體的細胞與如本文所述之式I化合物接觸。

在另一實施例中，本發明提供一種治療JAK激酶介導之疾病的方法，其包括投與個體有效治療或預防該JAK激酶介導之疾病之量的如本文所述之式I化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療JAK激酶介導之疾病的方法，其中該JAK介導之疾病為HVGR或GVHR，其包括投與個體有效治療或預防該JAK激酶介導之疾病之量的如本文所述之式I化合物。

在另一實施例中，使用有效量之如本文所述之式I化合物治療眼部病症。在治療眼部病症之所揭示方法之一態樣中，相較於未處理眼淚產生體積，投與一或多種本發明所揭示之2,4-嘧啶二胺化合物有效增加眼淚產生體積，從而改善乾眼症候群之症狀。在一態樣中，眼淚產生體積在五天内(諸如小於四天內，且在一些實施例中小於兩天內)增加。在一實施例中，在用本發明所揭示之2,4-嘧啶二胺化合物初步治療兩天內眼淚產生體積相較於初始眼淚產生增加至少約25%。在其他實施例中，在小於兩天內眼淚產生相較於初始眼淚產生增加至少約30%，諸如至少約50%。投與本發明化合物後眼淚產生增加在一些情況下產生類似於正常眼淚產生之眼淚產生體積。通常，在用於表面治療眼部病症時，所揭示化合物每天至少投與一次且通常一天至多投與兩次。

如所述，另一實施例提供一種治療眼睛之疾病及/或病症的方法，其包括投與個體有效治療該眼睛之疾病及/或病症之量的如本文所述之式I化合物。眼睛之疾病及病症包括(但不限於)乾眼症候群、葡萄膜炎、過敏性結膜炎、青光眼及玫瑰斑(眼睛)。乾眼症候群(DES)(或者稱作乾燥性角膜結膜炎(KCS)、乾燥性角膜炎、乾燥症候群(sicca syndrome)或乾眼病)為常見於人類及一些動物中之由眼淚產生減少或淚膜蒸發增加所致之眼病。葡萄膜炎或虹膜睫狀體炎係指眼睛中間層(「葡萄膜」)發炎，且在一般使用中可指涉及眼睛內部之任何發炎病程。過敏性結膜炎為由

過敏所致之結膜(覆蓋眼睛白色部分之膜)發炎。青光眼係指影響視神經之一類疾病，且涉及以特徵模式喪失視網膜神經節細胞，亦即一種視覺神經病。眼內壓力升高為產生青光眼之顯著風險因素(高於22 mmHg或2.9 kPa)，且發炎病程(例如葡萄膜炎)可能造成此眼內壓力升高。玫瑰斑為特徵為面部紅斑但可影響眼睛之慢性發炎病狀。如所述，本文所述化合物可用於治療發炎反應。儘管不欲受理論限制，但咸信本文所述化合物至少部分因為其JAK抑制活性而有效治療此等眼睛病症。

在一實施例中，為治療眼睛之疾病及/或病症，將本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式與抗組織胺、抗生素、消炎藥、抗病毒藥及青光眼藥物中之至少一者組合投與或輔助其投與。常見眼用抗生素之實例為磺胺醋醯胺(sulfacetamide)、紅黴素(erythromycin)、健大黴素(gentamicin)、妥布黴素(tobramycin)、環丙沙星(ciprofloxacin)及氧氟沙星(ofloxacin)。皮質類固醇(有時稱作「類固醇」)類似於腎上腺產生之天然物質且為多種眼睛問題之極有效消炎藥。皮質類固醇可安全地用於眼睛且無與口服類固醇(如潑尼松)有關之大多數風險。用於治療眼睛之皮質類固醇包括(但不限於)潑尼松龍、氟米龍(fluorometholone)及地塞米松(dexamethasone)。眼用非類固醇消炎藥包括(但不限於)布洛芬(ibuprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、酮洛酸(ketorolac)及氟比洛芬(flurbiprofen)。常用抗組織胺包括立複汀(livostin)、帕坦

洛 (patanol)、色甘酸 (cromolyn)、阿樂邁 (alomide)。亦存在非處方眼用抗組織胺，其不太有效但可能極有助於較輕度病例，諸如非尼拉敏 (pheniramine)。常用抗病毒眼藥包括 (但不限於) 三氟胸苷 (triflurthymidine)、腺嘌呤、阿拉伯糖苷 (arabinoside) 及碘苷 (idoxuridine)。青光眼藥物均試圖降低眼內壓力、眼睛內部之流體壓力以預防損傷視神經，從而造成視力喪失。此等藥物可藉由減少眼睛中產生之流體之量、藉由提高經由眼睛之天然排水管離開之流體之量或藉由提供流體離開眼睛之其他路徑降低壓力。通常應同時使用一種以上青光眼藥物，因為可組合此等作用以相較於用單獨一種藥物更進一步地降低壓力。常用青光眼藥物包括 (但不限於) β 阻斷劑，諸如噻嗎洛爾 (timolol)、美替洛爾 (metipranolol)、卡替洛爾 (carteolol)、倍他洛爾 (betaxolol) 及左布諾洛爾 (levobunolol)；前列腺素類似物，諸如拉坦前列腺素 (latanoprost)；膽鹼激導性促效劑，諸如毛果芸香素 (pilocarpine) 及卡巴膽鹼 (carbachol)； α 促效劑，諸如溴莫尼定 (bromonidine) 及阿可樂定 (iopidine)；碳酸酐酶抑制劑，諸如多佐胺 (dorzolamide)；及腎上腺素激導性促效劑，諸如腎上腺素及腎上腺素異戊酯 (dipivefrin)。

本文所述之活性化合物通常抑制 JAK/Stat 路徑。可在活體外或在活體內評定規定化合物作為 JAK 激酶抑制劑之活性。在一些實施例中，可在細胞檢測法中測試規定化合物之活性。適合檢測法包括測定對 JAK 激酶之磷酸化活性或

ATP酶活性之抑制的檢測法。因此，若化合物以約20 μM 或20 μM 以下之 IC_{50} 值抑制JAK激酶之磷酸化或ATP酶活性，則該化合物稱為抑制JAK激酶之活性。

「細胞增殖病症」係指特徵為異常細胞增殖之病症。增殖病症並不表明對細胞生長速率存在任何限制，而僅表明喪失影響生長及細胞分裂之正常控制。因此，在一些實施例中，增殖病症之細胞可與正常細胞具有相同細胞分裂速率，但不對限制該生長之信號起反應。贅瘤或腫瘤屬於「細胞增殖病症」範疇內，其為組織異常生長。癌症係指特徵為具有侵襲周圍組織及/或轉移至新拓殖部位之能力的細胞增殖的各種惡性贅瘤中之任一者。

「造血性贅瘤」係指由造血譜系之細胞產生的細胞增殖病症。一般而言，造血為一種生理過程，由此未分化細胞或幹細胞發育成可見於周邊血液中之各種細胞。在初始發育階段，通常可見於骨髓中之造血幹細胞進行一系列細胞分裂，形成多潛能祖細胞，其定型為兩個主要發育路徑：淋巴譜系及骨髓譜系。骨髓譜系之定型祖細胞分化成三個主要子分支，包括紅血球、巨核細胞及顆粒性細胞/單核細胞發育路徑。另一路徑導致形成參與抗原呈現之樹突狀細胞。紅血球譜系產生紅血球，而巨核細胞譜系產生血小板。顆粒性細胞/單核細胞譜系之定型細胞分成顆粒性細胞或單核細胞發育路徑，前一路徑形成嗜中性白血球、嗜伊紅血球及嗜鹼性血球，且後一路徑產生血液單核細胞及巨噬細胞。

淋巴譜系之定型祖細胞發育成B細胞路徑、T細胞路徑或非T/B細胞路徑。類似於骨髓譜系，另一淋巴路徑呈現出產生參與抗原呈現之樹突狀細胞。B細胞祖細胞發育成前驅B細胞(pre-B)，其分化成負責產生免疫球蛋白之B細胞。T細胞譜系之祖細胞分化成前驅T細胞(pre-T)，其基於影響某些細胞激素，發育成參與細胞介導之免疫性的細胞毒性或輔助性/抑制性T細胞。非T/B細胞路徑產生自然殺手(NK)細胞。造血細胞之贅瘤可涉及造血任何階段之細胞，包括造血幹細胞、多潛能祖細胞、寡潛能定型祖細胞、前驅細胞及成熟分化細胞。造血性贅瘤之類別一般可遵循熟習此項技術者使用之描述及診斷準則(參見例如 International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003))。造血性贅瘤亦可根據分子特徵表徵，諸如細胞表面標記物及基因表現概況、由異常細胞展現之細胞表型及/或特定造血性贅瘤之特徵染色體畸變(例如缺失、易位、插入等)，諸如慢性骨髓性白血病中存在之費城染色體(Philadelphia chromosome)。其他分類法包括 National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135)及修正之 European-American Lymphoma Classification (REAL)。

「淋巴贅瘤」係指涉及造血之淋巴譜系細胞的增殖病症。淋巴贅瘤可源自造血幹細胞以及淋巴定型祖細胞、前驅細胞及終末分化細胞。此等贅瘤可根據異常細胞之表型特徵或產生異常細胞之分化狀態而再分。子類尤其包括B

細胞贅瘤、T細胞贅瘤、NK細胞贅瘤及霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)。

「骨髓贅瘤」係指造血之骨髓譜系細胞的增殖病症。該等贅瘤可源自造血幹細胞、骨髓定型祖細胞、前驅細胞及終末分化細胞。骨髓贅瘤可根據異常細胞之表型特徵或產生異常細胞之分化狀態而再分。子類包括尤其骨髓增生病、骨髓發育不良/骨髓增生病、骨髓發育不良症候群、急性骨髓性白血病及急性雙表型白血病。

一般而言，可用本文所揭示化合物治療之細胞增殖病症係指特徵為異常細胞增殖之任何病症。其包括各種腫瘤及癌症，良性或惡性，轉移性或非轉移性。癌症之特定特性(諸如組織侵襲性或轉移性)可使用本文所述方法靶向。細胞增殖病症包括各種癌症，包括尤其乳癌、卵巢癌、腎癌(renal cancer)、胃腸癌、腎癌(kidney cancer)、膀胱癌、胰臟癌、肺鱗癌及腺癌。更特定言之，關於身體之特定組織、器官或區域，心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨性錯構瘤(chondromatous hanlartoma)、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島素瘤、升血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌、VIP瘤(vipoma))、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌、卡波西

氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、小管腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:腎(腺癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤);肝:肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞腫瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液纖維腫(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤;神經系統:顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃瘤、變形性骨炎)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦(星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚組織瘤[松果體瘤]、多形性膠質母細胞瘤、少枝膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤;婦科:子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤]、顆粒-卵泡膜細胞瘤、塞萊二氏細胞瘤、無性細胞瘤、惡性

畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤[胚胎性橫紋肌肉瘤])、輸卵管(癌瘤);血:血液(骨髓性白血病[急性及慢性]、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓增生病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)[惡性淋巴瘤];皮膚:惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、發育不良胎記痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬;及腎上腺:神經母細胞瘤。如本文所提供之術語「癌細胞」包括罹患任一上述病狀之細胞。

在一些實施例中,所治療之細胞增殖病症為造血性贅瘤,其為造血系統之細胞異常生長。造血性惡性病症可來源於參與造血之多能性幹細胞、多潛能祖細胞、寡潛能定型祖細胞、前驅細胞及終末分化細胞。咸信一些血液惡性病症源自具有自我更新之能力的造血幹細胞。舉例而言,能夠在移植後產生急性骨髓性白血病(AML)之特定次型的細胞展示造血幹細胞之細胞表面標記物,表明造血幹細胞為白血病細胞之來源。無造血幹細胞特徵性細胞標記物之母細胞呈現出移植後不能形成腫瘤(Blaire等人,1997, *Blood* 89:3104-3112)。某些血液惡性病症源於幹細胞亦可由如下觀察結果證明:與特定類型之白血病有關的特定染色體異常可存在於造血譜系之正常細胞以及白血病母細胞

中。舉例而言，與約95%慢性骨髓性白血病有關之相互易位t(9q34;22q11)呈現出存在於骨髓、紅血球及淋巴譜系之細胞中，表明染色體畸變源於造血幹細胞。某些類型CML中之細胞亞群展示造血幹細胞之細胞標記物表型。

儘管造血性贅瘤通常源自幹細胞，但發育譜系之定型祖細胞或終末分化程度較高之細胞亦可為一些白血病之來源。舉例而言，在常用骨髓祖細胞或顆粒性細胞/巨噬細胞祖細胞中強制性表現融合蛋白Bcr/Abl(與慢性骨髓性白血病有關)產生白血病樣病狀。此外，一些與白血病次型有關之染色體畸變不存在於具有造血幹細胞之標記物表型的細胞群中，而是存在於展示較高分化狀態之造血路徑之標記物的細胞群中(Turhan等人，1995, *Blood* 85:2154-2161)。因此，儘管定型祖細胞及其他分化細胞可能僅具有有限細胞分裂潛力，但白血病細胞可能獲得生長不受調控之能力，在一些情況下模擬造血幹細胞之自我更新特徵(Passegue等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100: 11842-9)。

在一些實施例中，所治療之造血性贅瘤為淋巴贅瘤，其中異常細胞源自淋巴譜系之細胞及/或展示淋巴譜系細胞之特徵性表型。淋巴贅瘤可再分為B細胞贅瘤、T細胞贅瘤及NK細胞贅瘤及霍奇金氏淋巴瘤。B細胞贅瘤可進一步再分為前驅B細胞贅瘤及成熟/周邊B-細胞贅瘤。例示性B細胞贅瘤為前驅B-淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤(前驅B細胞急性淋巴母細胞性白血病)，而例示性成熟/周邊B-細胞贅

瘤為B細胞慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、毛細胞白血病、漿細胞骨髓瘤/漿細胞瘤、MALT型淋巴結外邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤及勃克氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)/勃克氏細胞白血病(Burkitt cell leukemia)。本發明所揭示化合物尤其適用於治療T細胞及Nk細胞贅瘤，其進一步再分為前驅T細胞贅瘤及成熟(周邊)T細胞贅瘤。例示性前驅T細胞贅瘤為前驅T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病(前驅T細胞急性淋巴母細胞性白血病)，而例示性成熟(周邊)T細胞贅瘤為T細胞幼淋巴細胞性白血病、T細胞顆粒狀淋巴細胞性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成人T細胞淋巴瘤/白血病(HTLV-1)、淋巴結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻型、腸病型T細胞淋巴瘤、肝脾性 γ - δ T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、蕁樣真菌病/塞紮里症候群(Sezary syndrome)、T細胞/裸細胞、原發性皮膚型多形性大細胞淋巴瘤、無其他特徵之周邊T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、T細胞/裸細胞、原發性全身型多形性大細胞淋巴瘤。淋巴贅瘤之第三個成員為霍奇金氏淋巴瘤，亦稱作霍奇金氏病。可用該等化合物治療之此類疾病之例示性診斷包括尤其結節性淋巴細胞為主型之霍奇金氏淋巴瘤及各種經典形式之霍奇金氏病，其例示性成員為結節性硬化症性霍奇金氏淋巴瘤

(1級及2級)、富含淋巴細胞之經典霍奇金氏淋巴瘤、混合細胞型霍奇金氏淋巴瘤及淋巴細胞消滅型霍奇金氏淋巴瘤。在各種實施例中，與異常JAK活性有關之任何淋巴贅瘤均可用JAK抑制性化合物治療。

在一些實施例中，所治療之造血性贅瘤為骨髓贅瘤。此群組包括細胞增殖病症中涉及或展示骨髓譜系細胞之特徵性表型的一大類。骨髓贅瘤可再分為骨髓增生病、骨髓發育不良/骨髓增生病、骨髓發育不良症候群及急性骨髓性白血病。例示性骨髓增生病為慢性骨髓性白血病(例如費城染色體陽性(t(9;22)(qq34;q11)))、慢性嗜中性白血球性白血病、慢性嗜伊紅血球性白血病/嗜伊紅血球過多症候群、慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症及原發性血小板增多。例示性骨髓發育不良/骨髓增生病為慢性骨髓單核細胞性白血病、非典型慢性骨髓性白血病及青少年骨髓單核細胞性白血病。例示性骨髓發育不良症候群為含環狀含鐵母細胞及不含環狀含鐵母細胞之難治性貧血、伴有多系發育異常之難治性血細胞減少(骨髓發育不良症候群)、含過量母細胞之難治性貧血(骨髓發育不良症候群)、5q症候群及骨髓發育不良症候群。在各種實施例中，與異常JAK活性有關之任何骨髓贅瘤均可用JAK抑制性化合物治療。

在一些實施例中，JAK抑制性化合物可用於治療急性骨髓性白血病(AML)，其表示骨髓贅瘤之一大類，包括病症自身之子類。此等子類包括尤其伴有復發性細胞遺傳易位

之AML、伴有多系發育異常之AML及未另外分類之其他AML。例示性伴有復發性細胞遺傳易位之AML包括尤其伴有t(8;21)(q22;q22)之AML、AML1(CBF- α)/ETO、急性前髓細胞性白血病(伴有t(15;17)(q22;q11-12)及變異體之AML, PML/RAR- α)、伴有異常骨髓嗜伊紅血球之AML(inv(16)(p13q22)或t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X)及伴有11q23(MLL)異常之AML。例示性伴有多系發育異常之AML為與預先骨髓發育不良症候群有關或無關之AML。未歸於任何可定義群組內之其他急性骨髓性白血病包括微分化型AML、未成熟型AML、成熟型AML、急性骨髓單核細胞性白血病、急性單核細胞性白血病、急性紅血球性白血病、急性巨核細胞性白血病、急性嗜鹼性血球性白血病及伴有骨髓纖維化之急性全骨髓增生。

一種檢測該抑制作用之方式為偵測2,4-嘧啶二胺化合物對上調下游基因產物之作用。在Ramos/IL4檢測法中, 用細胞激素介白素-4(IL-4)刺激B細胞, 使得經由JAK家族激酶(JAK1及JAK3)磷酸化而活化JAK/Stat路徑, 從而又磷酸化且活化轉錄因子Stat-6。藉由活化Stat-6上調之基因之一為低親和性IgE受體CD23。為研究抑制劑(例如本文所述之2,4-取代之嘧啶二胺化合物)對JAK1及JAK3激酶之作用, 用人類IL-4刺激人類Ramos B細胞。刺激後20至24小時, 將細胞染色以研究CD23上調且使用FACS分析。相較於對照狀況所存在之CD23之量減少表明測試化合物有效抑制JAK激酶路徑。此類例示性檢測法更詳細描述於實例2

中。

本文所述化合物之活性可進一步藉由檢測本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物對初級人類T細胞之增殖反應的作用而表徵。在此檢測法中，源自周邊血液且經由刺激T細胞受體及CD28預活化之初級人類T細胞響應於細胞激素介白素2(IL-2)在培養物中增殖。此增殖反應取決於JAK1及JAK3酪胺酸激酶之活化，從而磷酸化且活化轉錄因子Stat-5。將初級人類T細胞與2,4-嘧啶二胺化合物一起在IL-2存在下培育72小時，且在檢測終點量測細胞內ATP濃度以評定細胞活力。相較於對照狀況細胞增殖減少表明JAK激酶路徑受抑制。

本文所述化合物之活性可另外藉由檢測本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物對A549肺上皮細胞及U937細胞之作用表徵。A549肺上皮細胞及U937細胞響應於各種不同刺激上調ICAM-1(CD54)表面表現。因此，可使用ICAM-1表現作為讀數在相同細胞類型中評定測試化合物對不同信號傳導路徑之作用。用IL-1 β 經由IL-1 β 受體刺激可活化TRAF6/NF κ B路徑，從而上調ICAM-1。IFN γ 經由活化JAK1/JAK2路徑而誘導ICAM-1上調。可藉由流式細胞測量術在化合物劑量曲線上定量ICAM-1之上調且計算EC₅₀值。

如本文所述之活性化合物一般以約1 mM或1 mM以下範圍內之IC₅₀值抑制JAK激酶路徑，如本文所述之檢測法中所量測。當然，一般技術者應瞭解，展現較低IC₅₀值(約為5

例如 100 μM 、75 μM 、50 μM 、40 μM 、30 μM 、20 μM 、15 μM 、10 μM 、5 μM 、1 μM 、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM 或甚至 1 nM 以下) 之化合物可尤其適用於治療應用。在需要特異於特定細胞類型之活性的情況下，可用所要細胞類型檢測化合物之活性且針對對其他細胞類型無活性進行反向篩選(counter-screen)。該等反向篩選中所要之「無活性」程度或有活性比無活性之所要比率可視不同情形變化且可由使用者選擇。

2,4-嘧啶二胺活性化合物亦通常以在約 20 μM 或 20 μM 以下範圍內、通常在約 10 μM 、1 μM 、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM 或甚至 1 nM 以下範圍內的 IC_{50} 值抑制 B 細胞中 IL-4 刺激之 CD23 表現。可使用之適合檢測法為實例 2「用 IL-4 刺激之 Ramos B 細胞株的檢測法」中所述之檢測法。在某些實施例中，在實例 2 中所述之檢測法中，活性 2,4-嘧啶二胺化合物之 IC_{50} 值小於或等於 5 μM 、大於 5 μM 但小於 20 μM 、大於 20 μM 、或大於 20 μM 但小於 50 μM 。

另外，2,4-嘧啶二胺活性化合物通常以在約 20 μM 或 20 μM 以下範圍內、通常在約 10 μM 、1 μM 、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM 或甚至 1 nM 以下範圍內的 IC_{50} 值抑制人類初級 T 細胞之活性。可在標準活體外檢測法中用分離之人類初級 T 細胞測定對人類初級 T 細胞之 IC_{50} 值。可使用之適合檢測法為上述檢測法「用 IL-2 刺激之初級人類 T 細胞增殖檢測法」。在一些實施例中，在上述檢測法中，活性 2,4-嘧啶二胺化合物之 IC_{50} 值小於或等於 5 μM 、大於 5 μM

但小於 20 μM 、大於 20 μM 、或大於 20 μM 但小於 50 μM 。

2,4-嘧啶二胺活性化合物亦通常以在約 20 μM 或 20 μM 以下範圍內、通常在約 10 μM 、1 μM 、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM或甚至 1 nM以下範圍內的 IC_{50} 值抑制 U937或 A549細胞中藉由 $\text{IFN}\gamma$ 暴露誘導之 ICAM1(CD54)表現。可在功能細胞檢測法中用分離之 A549或 U937細胞株測定針對 $\text{IFN}\gamma$ 刺激之細胞中 ICAM(CD54)表現之 IC_{50} 值。在該檢測法中，活性 2,4-嘧啶二胺化合物之 IC_{50} 值通常小於或等於 20 μM 、大於 20 μM 、或大於 20 μM 但小於 50 μM 。

該等化合物作為研究工具之應用

一般技術者應瞭解，某些蛋白質-配位體結晶複合物(尤其 JAK-配位體複合物)及其相應 X射線結構配位可用於揭示適用於瞭解本文所述激酶之生物活性的新結構資訊。上述蛋白質之關鍵結構特徵、尤其配位體結合位點之形狀亦適用於設計或鑑別激酶之選擇性調節劑的方法中及適用於解出具有類似特徵之其他蛋白質的結構。該等具有本文所述化合物作為其配位體組分之蛋白質-配位體複合物為本發明之一態樣。

一般技術者亦應瞭解，該等適合 X射線品質晶體可用作鑑別能夠結合於激酶且調節激酶活性之候選藥劑之方法的一部分。該等方法之特徵可在於以下態樣：a)向適合電腦程式中引入界定一種構形之激酶之配位體結合域的資訊(例如由獲自上述適合 X射線品質晶體之 X射線結構配位(X-ray structure coordinate)界定)，其中電腦程式產生配位

體結合域之三維結構的模型，b)引入電腦程式中候選藥劑之三維結構的模型，c)將候選藥劑之模型重疊於配位體結合域之模型上，及d)評定候選藥劑模型是否空間擬合於配位體結合域。態樣a-d並非必須按照上述次序執行。該等方法可能進一步需要：用三維結構模型執行合理藥物設計，及結合電腦模擬選擇可能候選藥劑。

另外，熟習此項技術者應瞭解該等方法可能進一步需要：在激酶調節之生物活性檢測法中使用如此判定以空間擬合於配位體結合域之候選藥劑，及判定該候選藥劑是否可在該檢測法中調節激酶活性。該等方法亦可包括向罹患可藉由激酶調節治療之病狀(諸如上述病狀)的哺乳動物投與判定為可調節激酶活性之候選藥劑。

熟習此項技術者亦應瞭解，本文所述化合物可用於評估測試藥劑與包括激酶之配位體結合域之分子或分子複合物結合之能力的方法。該方法之特徵可在於以下態樣：a)使用獲自激酶之適合X射線品質晶體之結構配位產生激酶結合袋之電腦模型，b)使用計算演算法執行測試藥劑與結合袋之電腦模型之間的擬合運算，及c)分析擬合運算之結果以定量測試藥劑與結合袋之電腦模型之間的結合。

該等化合物作為篩選劑之應用

為在篩選結合於例如JAK蛋白之候選藥劑的方法中使用本文所述化合物，使該蛋白質結合於支撐物，且向該檢測法中添加本文所述化合物。或者，使本文所述化合物例如經由不會過分影響生物活性之連接子結合於支撐物，且添

加該蛋白質。可尋得新穎結合劑之候選藥劑類別包括特定抗體、化學文庫篩選中鑑別出之非天然結合劑、肽類似物等。對人類細胞具有低毒性之候選藥劑的篩選檢測法備受關注。多種檢測法可用於此目的，包括活體外標記蛋白質-蛋白質結合測定、電泳遷移率變動檢測法、蛋白質結合之免疫檢測法、功能檢測法(磷酸化檢測法等)及其類似檢測法。

判定候選藥劑是否結合於例如JAK蛋白可以多種方式進行。在一實例中，例如用螢光或放射性部分標記候選藥劑(本文所述化合物)且直接測定結合。舉例而言，此可藉由以下進行：使JAK蛋白中之全部或一部分連接於固體支撐物，添加經標記藥劑(例如本文所述化合物，其中至少一個原子置換為可偵測同位素)，洗去過量試劑，且判定該量之標記是否存在於固體支撐物上。如此項技術中已知可使用各種阻斷及洗滌步驟。「標記」意謂化合物直接或間接用提供可偵測信號之物質(例如放射性同位素、螢光標籤、酶、抗體、粒子(諸如磁粒子)、化學發光標籤或特異性結合分子等)標記。特異性結合分子包括對，諸如生物素與抗生蛋白鏈菌素、地高辛(digoxin)與抗地高辛(antidigoxin)等。對於特異性結合成員，互補成員通常如上所述根據已知程序用供偵測用之分子標記。標記可直接或間接提供可偵測信號。

在一些實施例中，僅一種組分經標記。舉例而言，可在酪胺酸位置使用¹²⁵I或用螢光團標記JAK蛋白。或者，可用

不同標記來標記一種以上組分；舉例而言使用¹²⁵I標記蛋白質，且使用螢光團標記候選藥劑。

本文所述化合物亦可用作篩選其他藥物候選者之競爭物。如本文所用之「候選生物活性藥劑」或「藥物候選者」或語法等效物描述欲測試生物活性之任何分子，例如蛋白質、寡肽、小有機分子、多醣、聚核苷酸等。其可能能夠直接或間接改變細胞增殖表型或細胞增殖序列(包括核酸序列與蛋白質序列)之表現。在其他情況下，篩選細胞增殖蛋白質結合及/或活性變化。在篩選蛋白質結合或活性之情況下，一些實施例排除已知結合於特定蛋白質之分子。本文所述檢測法之例示性實施例包括在內源天然狀態下不結合目標蛋白質之候選藥劑(在本文中稱作「外源」藥劑)。在一實例中，外源藥劑進一步排除JAK蛋白之抗體。

候選藥劑可涵蓋諸多化學類別，但其通常為分子量為高於約100道爾頓(dalton)且小於約2,500道爾頓之有機分子。候選藥劑包括與蛋白質結構相互作用所必需之官能基，尤其氫鍵結及親脂性結合，且通常包括至少一個胺基、羰基、羥基、醚基或羧基，例如至少兩個官能性化學基團。候選藥劑通常包括經一或多個上述官能基取代之環狀碳結構或雜環基結構及/或芳族結構或多芳族結構。候選藥劑亦見於包括肽、醣、脂肪酸、類固醇、嘌呤、嘧啶、衍生物、結構類似物或其組合之生物分子中。

候選藥劑可獲自多種來源，包括合成或天然化合物之文

庫。舉例而言，可使用諸多方式隨機及直接合成多種有機化合物及生物分子，包括表現隨機化寡核苷酸。或者，可獲得或易於產生細菌、真菌、植物及動物提取物形式之天然化合物的文庫。另外，天然或合成產生之文庫及化合物易於經由習知化學、物理及生物化學方式修飾。已知藥理學藥劑可進行直接或隨機化學修飾(諸如醃基化、烷基化、酯化、醃胺化)以產生結構類似物。

在一實例中，候選藥劑之結合經由使用競爭性結合檢測法來判定。在此實例中，競爭物為已知結合於JAK蛋白之結合部分，諸如抗體、肽、結合搭配物、配位體等。在某些情況下，候選藥劑與結合部分之間可能存在競爭性結合，其中結合部分可置換候選藥劑。

在一些實施例中，候選藥劑經標記。首先向例如JAK蛋白中添加候選藥劑或競爭物或兩者達足以允許結合(若存在結合)之時間。可在任何有助於最佳活性之溫度下、通常在4°C至40°C下執行培育。培育時間經選擇以獲得最佳活性，但亦可經最佳化以有助於快速高通量篩選。一般移除或洗去過量試劑。隨後添加第二組分，跟蹤標記組分之存在或不存在以表明結合。

在一實例中，首先添加競爭物，繼而添加候選藥劑。置換競爭物指示候選藥劑結合於JAK蛋白、從而能夠結合於JAK蛋白且可能調節JAK蛋白之活性。在此實施例中，可標記任一組分。因此，例如，若競爭物經標記，則洗滌溶液中標記之存在表明競爭物經該藥劑置換。或者，若候選

藥劑經標記，則支撐物上標記之存在表明發生置換。

在一替代性實施例中，首先添加候選藥劑，培育且洗滌，繼而添加競爭物。不存在競爭物之結合表明候選藥劑以較高親和性結合於JAK蛋白。因此，若候選藥劑經標記，則支撐物上存在標記且無競爭物結合可表明候選藥劑能夠結合於JAK蛋白。

鑑別JAK蛋白之結合位點可能很重要。此可以各種方式進行。在一實施例中，一旦JAK蛋白鑑別為結合於候選藥劑後，該JAK蛋白裂解或修飾且重複檢測以鑑別結合之必需組分。

藉由篩選能夠調節JAK蛋白活性之候選藥劑來測試調節作用，其包括如下步驟：如上所述組合候選藥劑與JAK蛋白，及測定JAK蛋白之生物活性變化。因此，在此實施例中，候選藥劑應結合於JAK蛋白(但此可能並非必需)且如本文所定義改變其生物或生物化學活性。該等方法包括針對細胞活力、形態及其類似因素變化的活體外篩選方法及活體內細胞篩選。

或者，可使用差異篩選鑑別結合於天然JAK蛋白但不能結合於經修飾JAK蛋白之藥物候選者。

篩選檢測法中可包括各種其他試劑。其包括的試劑如鹽、中性蛋白質(例如白蛋白)、清潔劑等，該等試劑可用於促進最佳蛋白質-蛋白質結合及/或減少非特異性或背景相互作用。亦可使用以其他方式改良檢測效率之試劑，諸如蛋白酶抑制劑、核酸酶抑制劑、抗微生物劑等。可以提

供必要結合之任何次序添加組分混合物。

投藥方法

本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物或前藥或其組合物一般以有效達成預期結果之量(例如有效治療或預防所治療之特定病狀之量)使用。化合物可治療性投與以達成治療效益或預防性投與以達成預防效益。治療效益意謂根除或改善所治療之潛在病症，及/或根除或改善一或多種與潛在病症有關之症狀，使得患者報導感覺或狀況改良，但患者可能仍患有該潛在病症。舉例而言，投與罹患過敏之患者化合物不僅在潛在過敏反應根除或改善時提供治療效益，而且在患者暴露於過敏原後報導與過敏有關之症狀的嚴重性降低或持續時間縮短時提供治療效益。作為另一實例，在哮喘情形下，治療效益包括哮喘侵襲發作後呼吸改良或哮喘發作之頻率或嚴重性降低。作為另一特定實例，在移植排斥反應情形下，治療效益包括減輕急性排斥發作(諸如HVGR或GVHR)之能力或延長急性排斥發作及/或慢性排斥發作之間的時間的能力。治療效益亦包括疾病之發展停止或減緩，無論是否實現改良。

所投與化合物之量應取決於各種因素，包括例如所治療之特定病狀、投藥模式、所治療病狀之嚴重性、患者之年齡及體重、特定活性化合物之生物可用性。有效劑量之確定完全在熟習此項技術者之能力範疇內。

如熟習此項技術者已知，2,4-嘧啶二胺化合物之較佳劑量亦應取決於所治療個體之年齡、體重、一般健康狀況及

病狀之嚴重性。劑量亦可能需要適合於個體之性別及/或個體之肺容量(在藉由吸入投藥時)。劑量亦可能需要適合於罹患一種以上病狀之個體或患有通常影響肺容量及呼吸能力之其他病狀(例如氣腫、支氣管炎、肺炎及呼吸道感染)的個體。化合物或其前藥之劑量及投與頻率亦應取決於化合物調配成用於治療病狀之急性發作抑或用於病症之預防性處理。舉例而言，過敏性病狀(包括過敏相關哮喘、移植排斥反應等)之急性發作。熟習此項技術者應能夠確定特定個體之最佳劑量。

對於預防性投藥，可向具有產生前述病狀之一之風險的患者投與化合物。舉例而言，若未知患者是否對特定藥物過敏，則可在投與藥物之前投與化合物以避免或改善對藥物之過敏反應。或者，可施用預防性投藥以避免診斷患有潛在病症之患者的症狀發作。舉例而言，可在預期暴露於過敏原之前向過敏患者投與化合物。化合物亦可預防性投與反覆暴露於已知會誘發上述病態之一之試劑的健康個體以預防病症之發作。舉例而言，化合物可投與反覆暴露於已知會誘發過敏之過敏原(諸如乳膠)的健康個體以試圖預防個體產生過敏。或者，化合物可在參與會引發哮喘發作之活動之前投與罹患哮喘之患者以減輕哮喘發作之嚴重性或完全避免哮喘發作。

在移植排斥反應之情形下，化合物可在患者未發生急性排斥反應時投與以避免排斥反應發作及/或在出現慢性排斥反應之臨床適應症之前投與。化合物可在患者移植組織

或器官之前全身性投與患者以及投與組織或器官。

所投與化合物之量應取決於各種因素，包括例如所治療之特定適應症、投藥模式、所要效益為預防性抑或治療性的、所治療適應症之嚴重性及患者之年齡及體重、及特定活性化合物之生物可用性。有效劑量之確定完全在熟習此項技術者之能力範疇內。

有效劑量可最初由活體外檢測法估算。舉例而言，用於動物之初始劑量可經調配以使活性化合物之循環血液或血清濃度為如活體外檢測法中所測得之特定化合物的 IC_{50} 值或高於 IC_{50} 值。達成該等循環血液或血清濃度之計算劑量(考慮特定化合物之生物可用性)完全在熟習此項技術者之能力範疇內。關於導引，讀者可參考Fingl及Woodbury，「General Principles,」 Goodman 及 Gilman 之 The Pharmaceutical Basis of Therapeutics，第1章，第1-46頁，最新版本，Pergamagon Press及其中所引用之參考文獻。

初始劑量亦可由活體內資料(諸如動物模型)估算。適用於測試化合物治療或預防各種上述疾病之功效的動物模型為此項技術所熟知。過敏或過敏反應之適合動物模型描述於Foster, (1995) Allergy 50(增刊 21):6-9，論述34-38及Tumas等人，(2001), J. Allergy Clin. Immunol.107(6):1025-1033中。過敏性鼻炎之適合動物模型描述於Szelenyi等人，(2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42；Kawaguchi等人，(1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244及Sugimoto等人，(2000), Immunopharmacology 48(1):1-7

中。過敏性結膜炎之適合動物模型描述於Carreras等人，(1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514；Saiga等人，(1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50；及Kunert等人，(2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489中。全身性肥大細胞增多症之適合動物模型描述於O'Keefe等人，(1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80及Bean-Knudsen等人，(1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92中。高IgE症候群之適合動物模型描述於Claman等人，(1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53中。B細胞淋巴瘤之適合動物模型描述於Hough等人，(1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858及Hakim等人，(1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511中。異位性病症(諸如異位性皮膚炎、異位性濕疹及異位性哮喘)之適合動物模型描述於Chan等人，(2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983及Suto等人，(1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(增刊1):70-75中。移植排斥反應之適合動物模型(諸如HVGR之模型)描述於O'Shea等人，(2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564；Cetkovic-Curlje及Tibbles，(2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784；及Chengelian等人，(2003), Science 302:875-878中。一般技術者可常規改適該資訊以確定適用於人類投藥之劑量。

劑量通常在約0.0001或0.001或0.01毫克/公斤/天至約100毫克/公斤/天範圍內，但尤其可視化合物之活性、其生物可用性、投藥模式及上述各種因素而定為更高或更低。可

S

個別調節劑量及時間間隔以提供化合物足以維持治療或預防作用之血漿含量。舉例而言，化合物可尤其視投藥模式、所治療之特定適應症及開藥醫師之判斷而定每週投與一次、每週投與數次(例如每隔一天投與)、每天投與一次或每天投與多次。在局部投藥或選擇吸收(諸如局部表面投藥)之情況下，活性化合物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。一般技術者應能夠不經過度實驗而使有效局部劑量達最佳。

化合物較佳應提供治療或預防效益而不會引起實質毒性。化合物之毒性可使用標準醫藥程序確定。毒性與治療(或預防)作用之間的劑量比為治療指數。展現高治療指數之化合物為較佳。

上述關於2,4-取代之嘧啶二胺化合物之劑量要求的揭示內容與前藥所需之劑量有關，但熟習此項技術者顯而易知，應認識到所投與前藥之量亦應取決於各種因素，包括例如特定前藥之生物可用性及在所選投藥途徑下轉化為活性藥物化合物之速率及效率。針對特定用途及投藥模式確定前藥之有效劑量完全在熟習此項技術者之能力範疇內。

有效劑量可最初由活體外活性及代謝檢測法估算。舉例而言，用於動物之前藥之初始劑量可調配成代謝活性化合物之循環血液或血清濃度為如活體外檢測法中所測得之特定化合物之 IC_{50} 值或高於 IC_{50} 值，該活體外檢測法諸如活體外CHMC或BMMC及以下中所述之其他活體外檢測法：

2003年1月31日申請之美國申請案第10/355,543號(US

2004/0029902A1)、2003年1月31日申請之國際申請案第PCT/US 03/03022號(WO 03/063794)、2003年7月29日申請之美國申請案第10/631,029號、國際申請案第PCT/US 03/24087號(WO 2004/014382)、2004年7月30日申請之美國申請案第10/903,263號及國際申請案第PCT/US 2004/24716號(WO 005/016893)。達成該等循環血液或血清濃度之計算劑量(考慮特定前藥經由所要投藥途徑之生物可用性)完全在一般技術者之能力範疇內。關於導引,讀者可參考Fingl及Woodbury,「General Principles,」Goodman及Gilman之The Pharmaceutical Basis of Therapeutics,第1章,第1-46頁,最新版本,Pergamagon Press及其中所引用之參考文獻。

亦提供投與2,4-嘧啶二胺、其前藥或包括該化合物之醫藥調配物的套組,其可包括一定劑量之本文所揭示之至少一種2,4-嘧啶二胺或包括至少一種2,4-嘧啶二胺之組合物。套組可進一步包括適合包裝及/或化合物之使用說明書。套組亦可包括傳遞至少一種2,4-嘧啶二胺或包括至少一種2,4-嘧啶二胺之組合物的構件,諸如吸入器、噴霧劑施配器(例如經鼻噴霧器)、用於注射之注射器、或膠囊、錠劑、栓劑之壓力包裝(pressure pack)或如本文所述之其他裝置。套組亦可提供製備投與用之組合物的化合物及試劑。組合物可為乾燥或凍乾形式或溶液形式,尤其無菌溶液形式。當組合物為乾燥形式時,試劑可包括醫藥學上可接受之稀釋劑以製備液體調配物。套組可含有用於投藥或

分配組合物之裝置，包括(但不限於)注射器、吸管、經皮貼片或吸入器。

套組可包括用於與本文所述化合物結合使用之其他治療性化合物。在一實施例中，該等治療劑為免疫抑制劑或抗過敏原化合物。此等化合物可以各別形式提供或與本發明化合物混合。

套組應包括關於製備及投與組合物、組合物之副作用及任何其他相關資訊之適當說明書。說明書可為任何適合形式，包括(但不限於)印刷物、錄影帶、電腦可讀磁碟或光碟。

一實施例為一種套組，其包括式I化合物或其前藥、包裝及使用說明書。

在另一實施例中，本發明提供一種套組，其包括包含式I化合物或其前藥及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、防腐劑、穩定劑或其混合物的醫藥調配物、包裝及使用說明書。

另一實施例提供一種用於治療罹患或易患本文所述病狀之個體的套組，其包括具有一種劑量之本文所揭示之2,4-嘧啶二胺或組合物的容器及使用說明書。該容器可為此項技術中已知且適合於儲存及傳遞經口、靜脈內、表面、經直腸、經尿道或吸入調配物的任何容器。

亦可提供含有足夠劑量2,4-嘧啶二胺或組合物以向個體提供長時期(諸如1週、2週、3週、4週、6週或8週或8週以上)有效治療的套組。

熟習此項技術者應瞭解，上文所概述之實施例可一起以任何適合組合形式使用而產生上文未明確描述之其他實施例，且認為該等實施例為本發明之一部分。

製備方法

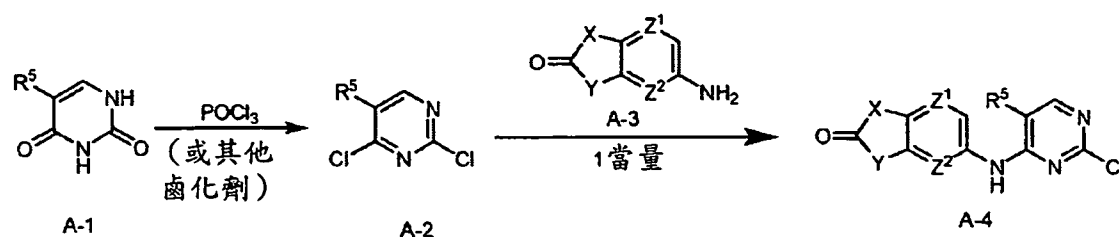
本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物可經由各種不同合成途徑使用市售起始物質及/或藉由習知合成法製備之起始物質合成。可常規改適以合成本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物及前藥的適合例示性方法見於美國專利第5,958,935號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。描述合成多種2,4-嘧啶二胺化合物及前藥以及用於合成之中間物的特定實例描述於2003年1月31日申請之美國申請案第10/355,543號(US 2004/0029902A1)中，其內容以引用的方式併入本文中。可常規使用及/或改適以合成活性2,4-取代之嘧啶二胺化合物的適合例示性方法亦可見於以下中：2003年1月31日申請之國際申請案第PCT/US 03/03022號(WO 03/063794)、2003年7月29日申請之美國申請案第10/631,029號、國際申請案第PCT/US 03/24087號(WO 2004/014382)、2004年7月30日申請之美國申請案第10/903,263號及國際申請案第PCT/US 2004/24716號(WO 005/016893)，該等案之揭示內容以引用的方式併入本文中。所有本文所述化合物(包括前藥)可藉由常規改適此等方法製備。

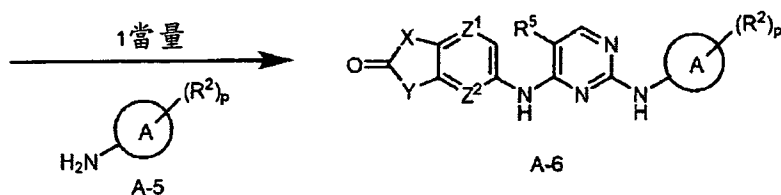
可用於合成本文所述之2,4-嘧啶二胺化合物的例示性合成途徑描繪於以下流程(I)-(II)中。此等方法可經常規改適

而合成本文所述之2,4-取代之嘧啶二胺化合物。各反應步驟後，產物可經純化或視化學反應而定可不經純化即用於下一步驟中。製備本文所述之2,4-取代之嘧啶二胺的特定例示性方法亦包括於以下實例中。熟習此項技術者亦應能夠容易地改適此等實例以合成如本文所述之其他2,4-取代之嘧啶二胺。

如以下流程(I)中所說明，本文所揭示化合物可例如由經取代或未經取代之尿嘧啶合成。在流程(I)中，環A、 R^5 、 $(R^2)_p$ 、X、Y、 Z^1 及 Z^2 如本文所定義。根據流程(I)，在標準條件下，使用標準鹵化劑(諸如POCl₃或其他標準鹵化劑)使尿嘧啶A-1在2位及4位二鹵代，得到2,4-二氯嘧啶A-2。視 R^5 取代基而定，在嘧啶二胺A-2中，C4位置之氯可能比C2位置之氯對親核試劑更具反應性。可利用此不同反應性合成2,4-嘧啶二胺I，例如當 R^5 為F時，藉由首先使2,4-二氯嘧啶A-2與1當量胺A-3反應，得到4N-取代-2-氯-4-嘧啶胺A-4，繼而與胺A-5反應，得到式A-6之2,4-嘧啶二胺(式I化合物，其中 R^3 及 R^4 各為H)。可例如經由使嘧啶-2,4-二胺之C2或C4之NH基團烷基化來製備式I化合物(其中 R^3 及 R^4 中任一者或兩者不為H)。

流程(I)





通常，C4鹵基對親核試劑更具反應性。然而，如一般技術者所認識， R^5 取代基之特性可改變此反應性。舉例而言，當 R^5 為三氟甲基時，獲得4N-取代-4-嘓啶胺A-4與相應2N-取代-2-嘓啶胺(未描繪)之50:50混合物。如此項技術中熟知，反應之區位選擇性亦可藉由調節溶劑及其他合成條件(諸如溫度)控制。替代合成方法使得可實現區位選擇性，例如當製備分子A-6時。一種該方法關於以下流程(II)描述。

流程(I)中所描繪之製備A-4及A-6之反應(及以下流程(II)中製備A-6之反應)當反應混合物經由微波加熱時可更迅速進行。當以此方式加熱時，可使用以下條件：在史密斯反應器(Smith Reactor)(Personal Chemistry, Uppsala, Sweden)中，在密封管中(在20巴(bar)壓力下)，在乙醇中加熱至175°C後維持5-20分鐘。

尿嘓啶A-1起始物質可購自市售來源或使用標準有機化學技術製備。可用作流程(I)之起始物質的市售尿嘓啶包括例如(但不限於)尿嘓啶(Aldrich第13,078-8號；CAS登錄號66-22-8)；5-溴尿嘓啶(Aldrich第85,247-3號；CAS登錄號51-20-7)；5-氟尿嘓啶(Aldrich第85,847-1號；CAS登錄號51-21-8)；5-碘尿嘓啶(Aldrich第85,785-8號；CAS登錄號

696-07-1)；5-硝基尿嘧啶(Aldrich第85,276-7號；CAS登錄號611-08-5)；5-(三氟甲基)-尿嘧啶(Aldrich第22,327-1號；CAS登錄號54-20-6)。其他5-取代之尿嘧啶可由Canada, Inc., Edmonton, CA及/或Interchim, Cedex, France之通用中間物獲得或可使用標準技術製備。下文提供教示適合合成法之諸多教科書參考文獻。

胺A-3及A-5可購自市售來源或者可使用標準技術合成。舉例而言，適合胺可由硝基前驅物使用標準化學方法合成。實例部分提供用於製備苯胺之特定例示性反應。亦參見Vogel, 1989, *Practical Organic Chemistry*, Addison Wesley Longman, Ltd.及John Wiley & Sons, Inc.。

一般技術者應認識到在一些情況下，胺A-3及A-5及/或尿嘧啶A-1上之取代基X可包括在合成期間需要保護之官能基。所用任何保護基之精確特性應取決於所保護官能基之特性且對於熟習此項技術者顯而易知。選擇適當保護基之導引以及其連接及移除之合成策略可見於例如Green及Wuts中。

因此，保護基係指當連接於分子中之反應性官能基時可遮蔽、降低或阻礙官能基之反應性的原子團。通常，保護基可視需要在合成過程中選擇性移除。保護基之實例亦可見於Harrison等人，*Compendium of Synthetic Organic Methods*，第1-8卷，1971-1996, John Wiley & Sons, NY中。代表性胺基保護基包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基(「CBZ」)、第三丁

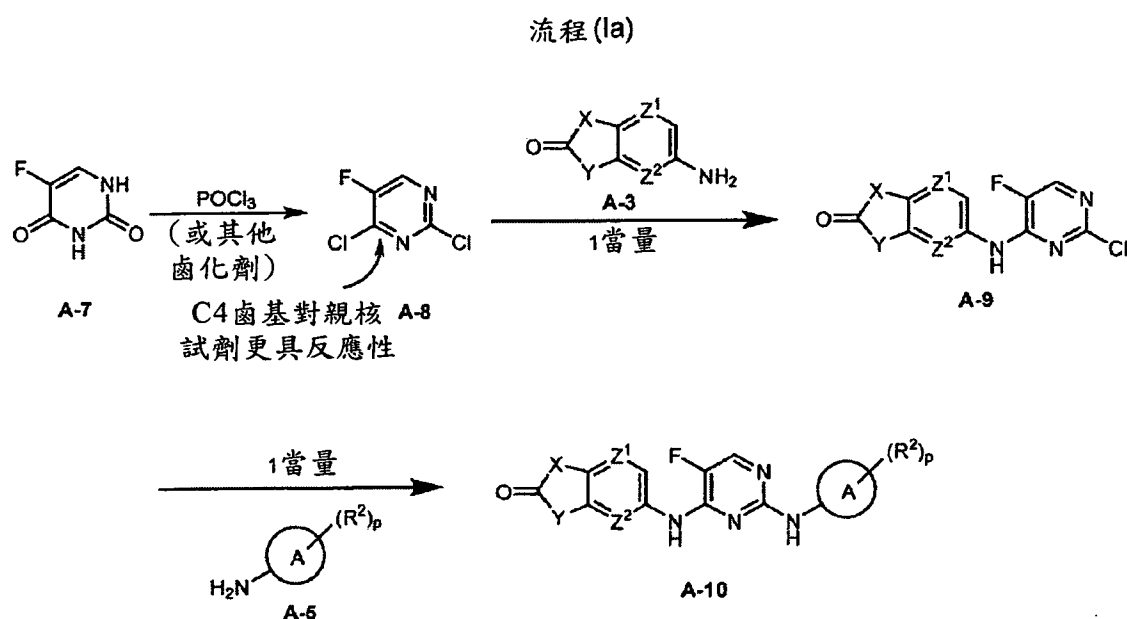
氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽烷基(「TMS」)、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基(「TES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(「FMOC」)、硝基-藜蘆氧基羰基(「NVOC」)及其類似基團。代表性羥基保護基包括(但不限於)羥基經醯基化以形成乙酸酯及苯甲酸酯或經烷基化以形成苯甲基及三苯甲基醚以及烷基醚、四氫吡喃基醚、三烷基矽烷基醚(例如TMS或TIPPS基團)及烯丙基醚之保護基。

教示適用於一般合成嘧啶以及合成流程中所述之起始物質之方法的諸多參考文獻為此項技術中已知。關於特定導引，讀者可參考Brown, D. J., 「The Pyrimidines」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第16卷 (Weissberger, A.編), 1962, Interscience Publishers, (John Wiley & Sons之分公司), New York (「Brown I」); Brown, D. J., 「The Pyrimidines」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第16卷, 增刊I (Weissberger, A.及 Taylor, E. C.編), 1970, Wiley-Interscience, (John Wiley & Sons之分公司), New York (「Brown II」); Brown, D. J., 「The Pyrimidines」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第16卷, 增刊II (Weissberger, A.及 Taylor, E. C.編), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York (「Brown III」); Brown, D. J., 「The Pyrimidines」 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第52卷 (Weissberger, A.及 Taylor, E. C.編), 1994, John Wiley &

Sons, Inc., New York, 第 1-1509 頁 (「Brown IV」); Kenner, G. W. 及 Todd, A., *Heterocyclic Compounds*, 第 6 卷, (Elderfield, R. C. 編), 1957, John Wiley, New York, 第 7 章 (嘧啶); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, 第 1-401 頁 (尿嘧啶合成, 第 313、315 頁; 嘧啶二胺合成, 第 313-316 頁; 胺基嘧啶二胺合成, 第 315 頁); Joule, J. A., Mills, K. 及 Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 第 3 版, 1995, Chapman and Hall, London, UK, 第 1-516 頁; Vorbrüggen, H. 及 Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, 第 1-631 頁 (嘧啶藉由醯基化保護, 第 90-91 頁; 嘧啶矽烷基化, 第 91-93 頁); Joule, J. A., Mills, K. 及 Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 第 4 版, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, 第 1-589 頁; 及 *Comprehensive Organic Synthesis*, 第 1-9 卷 (Trost, B. M. 及 Fleming, I. 編), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK。

以下流程(Ia)中說明流程(I)之使用 5-氟尿嘧啶(Aldrich 第 32,937-1 號)作為起始物質之特定實施例。在流程(Ia)中, 環 A、 $(R^2)_p$ 、X、Y、 Z^1 及 Z^2 如先前關於流程(I)及式 I 所定義。化合物 A-10(2N,4N-二取代-5-氟-2,4-嘧啶二胺)可藉由以下獲得: 使 2,4-二氯-5-氟嘧啶 A-8(市售或由 A-7 如所描繪例如以尿嘧啶為起始物且用例如 $POCl_3$ 去氫鹵化製成)與最佳 1 當量胺 A-3 反應, 得到 2-氯-N4-取代-5-氟-4-嘧啶胺 **5**

A-9，繼而與一或多當量胺A-5(通常約1.1當量A-5至約2當量A-5)反應。A-9與A-5之反應可例如經由傳統加熱、藉由微波照射及藉由布赫瓦爾德型偶合(Buchwald type coupling)使用金屬催化劑(例如鈀偶合)進行。後面金屬催化之偶合反應通常在親核性搭配物A-5之親核性不良，因此使用鍵插入及還原性偶合適用之反應來實現轉化時使用。

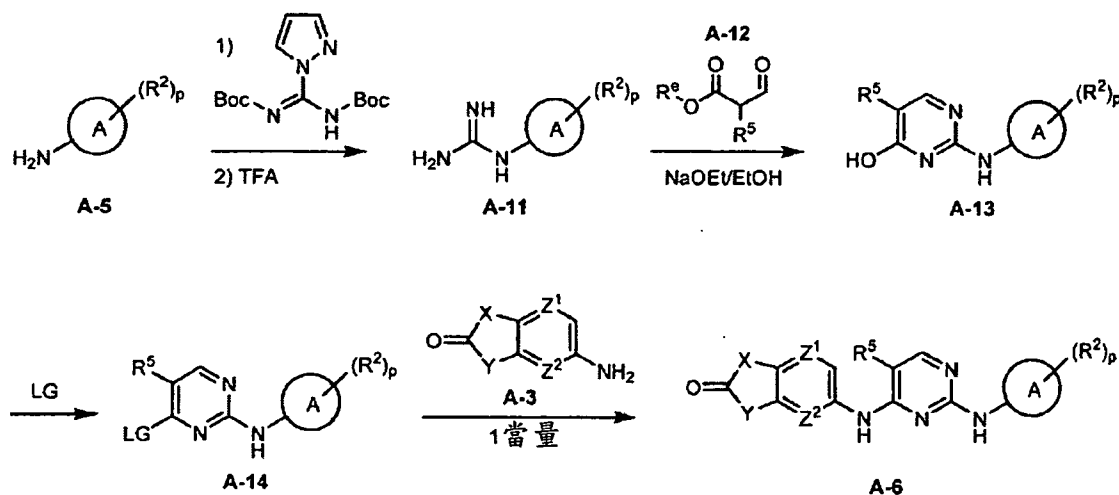


儘管諸多上述合成流程未說明使用保護基，但一般技術者應認識到，在一些情況下，某些取代基(諸如 R^2 及/或其他基團)可包括需要保護之官能基。所用保護基之精確特性取決於尤其所保護之官能基的特性及特定合成流程中所用之反應條件，且對於熟習此項技術者顯而易知。適用於特定應用之選擇保護基、其連接及移除之導引可見於例如Green及Wuts中。

以上流程I及Ia描述藉由向嘧啶二親電子劑(例如2,4-二鹵

基嘓啖)添加兩種胺親核試劑來合成本文所述之2,4-嘓啖二胺。以下流程II描述本文所述化合物之新穎合成法，其以環A苯胺作為起始物，經由甲脒基類似物於苯胺上構造嘓啖系統，隨後形成4N-雜芳基環系統。首先，將胺A-5轉化為相應脒基衍生物A-11。舉例而言，例如在鹼(例如三級胺鹼)存在下，使胺A-5與經適當保護之甲脒基親電子搭配物(例如N,N-雙-Boc-1-甲脒基吡啖)反應。通常將反應物(但非必需)加熱至約40°C至約60°C後維持約24小時至約48小時。此步驟後，移除任何保護基。

流程(II)



舉例而言，當使用N,N-雙-Boc-1-甲脒基吡啖時，向混合物中添加酸(視情況首先自反應物移除揮發物)以移除Boc保護基且提供A-11。舉例而言，藉由於醇溶劑中，在鹼存在下加熱脒A-11使脒與適當1,3-二親電子劑(例如β-醛酯A-12，其中R^e如式I中所定義)反應。在一實例中，使用乙醇鈉之乙醇溶液。將反應物加熱至約40°C至約80°C後維持約24小時至約48小時，得到相應4-羥基-嘓啖-2-胺A-13。

一般技術者應瞭解，可使用如下其他1,3-二親電子劑製備嘧啶中間物A-13，例如2-取代之氰基乙醛及 α,β -不飽和酯(諸如2-(乙醯氧基甲基)丙烯酸烷酯，貝利斯-希爾曼(Baylis-Hillman)乙酸酯，例如*Bull. Korean Chemical Soc.* 2007，第28卷，第12期，2505-2507中所報導，該文獻以引用的方式併入本文中以用於所有目的)及其類似物。在一些情況下，中間物A-13可進行純化或「原樣」用於下一反應中，在該反應中，其轉化為相應4-離去基-嘧啶-2-胺A-14。舉例而言，中間物A-13可與例如POCl₃反應，得到相應4-氯-嘧啶-2-胺，亦即LG為氯之胺A-14。一般技術者應瞭解，其他離去基亦適用，例如中間物A-13之羥基可轉化為甲磺酸酯，隨後例如代替4-鹵基中間物用於下一步驟。化合物A-6(式I化合物，其中R³及R⁴為H)藉由例如如上文在流程I及流程Ia中分別關於與中間物A-2及/或A-8反應所述，使中間物A-14與胺A-3反應而形成。式I化合物(其中R³及/或R⁴不為H)例如如一般技術者所瞭解，藉由用適當烷基化試劑使A-6烷基化而製備。或者，可使用胍(如A-11，但其中帶有環A之NH宜為NR⁴(其中R⁴為例如烷基))製備式I化合物(其中R⁴不為H)。

因此，一實施例為一種製備式A-6化合物之方法，其中變數如關於式I所定義，其包括：

- (i) 使式A-11之胍與1,3-二親電子劑反應，得到式A-13之4-羥基-嘧啶-2-基-胺；
- (ii) 將A-13轉化為式A-14之4-離去基-嘧啶-2-基-胺；及

(iii) 使 4-離去基-嘧啶-2-基-胺 A-14 與芳基或雜芳基胺 A-3 反應。

在一實施例中，1,3-二親電子劑為 β -醛酯 A-12。在一實施例中，A-14 之離去基為鹵基，在一更特定實施例中為氯基。在一實施例中，雜芳基胺 A-3 為 5-胺基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮，經式 I 之基團取代。在另一實施例中，雜芳基胺 A-3 為 6-胺基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮，經式 I 之基團取代。在另一實施例中，雜芳基胺 A-3 為 5-胺基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮，經式 I 之基團取代。

實例

藉由參考以下實例可進一步瞭解本發明，該等實例並不意欲限制本發明。功能上等效之任何合成法在本發明之範疇內。一般技術者由上述描述及附圖應顯而易知本文所述實施例之各種修改。該等修改屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

一實施例為如以下實例中所述之式 I 化合物。

在以下實例以及整個申請案中，以下縮寫具有以下含義。若未定義，則術語具有其一般公認含義。

TFA	= 三氟乙酸	mmol	= 毫莫耳
MeOH	= 甲醇	nM	= 奈莫耳濃度
EtOAc	= 乙酸乙酯	DMSO	= 二甲亞碸
<i>i</i> -PrOH	= 異丙醇	mL 或 ml	= 毫升
EtOH	= 乙醇	mg	= 毫克
s	= 單峰	psi	= 磅/吋 ²
d	= 雙重峰	N	= 當量濃度

t	= 三重峰	μM	= 微莫耳濃度
q	= 四重峰	rpm	= 轉/分鐘
m	= 多重峰	rt	= 室溫
dd	= 雙二重峰	aq.	= 水溶液
br	= 寬峰	μL	= 微升
MS	= 質譜	FBS	= 胎牛血清
MS (ES)	= 質譜(電噴霧)	LCMS	= 液相層析質譜
RP- HPLC	= 逆相高壓液相層析	FACS	= 螢光活化細胞分選(流 式細胞測量術)
DMF	= 二甲基甲醯胺	THF	= 四氫呋喃
MeCN	= 乙腈	TLC	= 薄層層析
HPLC	= 高壓液相層析	DCM	= 二氯甲烷
LRMS	= 低解析度質譜	LC	= 液相層析
BINAP	= 2,2'-雙(二苯基膦基)- 1,1'-聯萘	NMP	= N-甲基吡咯啉酮
MEK	= 甲基乙基酮	M	= 莫耳濃度

實例 1：合成苯胺

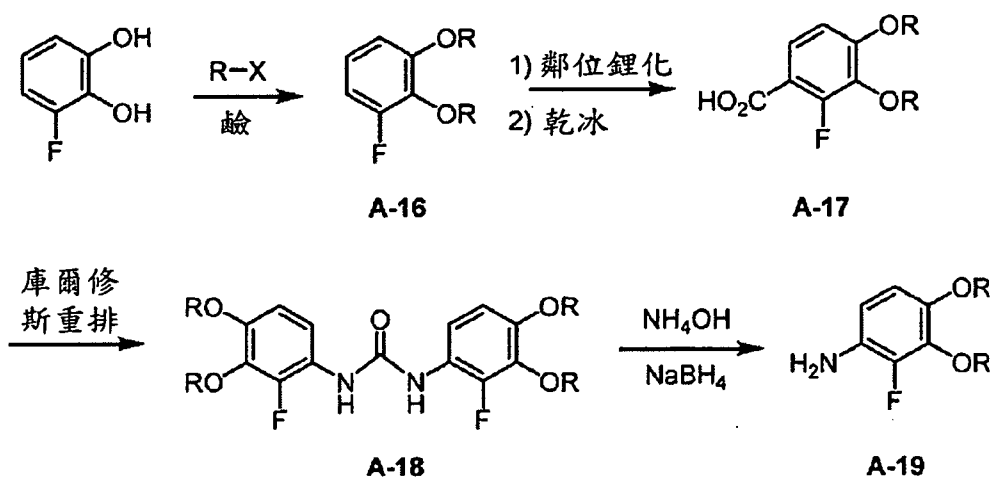
用於製備本文所述化合物之苯胺可購得及/或藉由本文教示且熟習此項技術者已知之方法合成。以下流程(III)-(VII)描述如何合成一些苯胺。

流程(III)描繪式 A-16 之苯胺的通用合成途徑，其中基團「OR」用作 R^2 之縮寫，其中 R^2 為如關於式 I 定義之經一或多個相同或不同 R^a 及/或 R^b 取代之 $-OR^e$ 。首先，在鹼(例如 K_2CO_3)存在下用適當烷基化試劑(例如烷基鹵)使 3-氟兒茶酚烷基化(通常 2.5 當量烷基鹵及鹼)。在一實例中，在回流下在丙酮中加熱混合物隔夜。在減壓下移除一半溶劑且濾出鹽。在真空中移除剩餘溶劑且進一步藉由急驟層析用己烷/乙酸乙酯(梯度 0% 乙酸乙酯至 15% 乙酸乙酯)溶離來純化

粗產物，得到中間物 A-16。

將產物 A-16 溶解於無水 THF 中且用橡膠隔片密封燒瓶。經由注射器添加 N,N,N',N',N''-五甲基二伸乙基三胺 (PMDTA, 1.2 當量) 且使用丙酮/乾冰浴冷卻燒瓶至 -75°C 。經由注射器添加正丁基鋰 (1.2 當量) 且攪拌反應混合物 90 分鐘。隨後將反應混合物傾倒於含有碎乾冰之燒杯中且升溫至室溫。向粗產物中添加 2 M NaOH 溶液且用 Et_2O (2×) 及 EtOAc (1×) 洗滌混合物。使用 HCl 中和水相。藉由過濾收集沈澱之產物 A-17 且在真空下乾燥。

流程 (III)



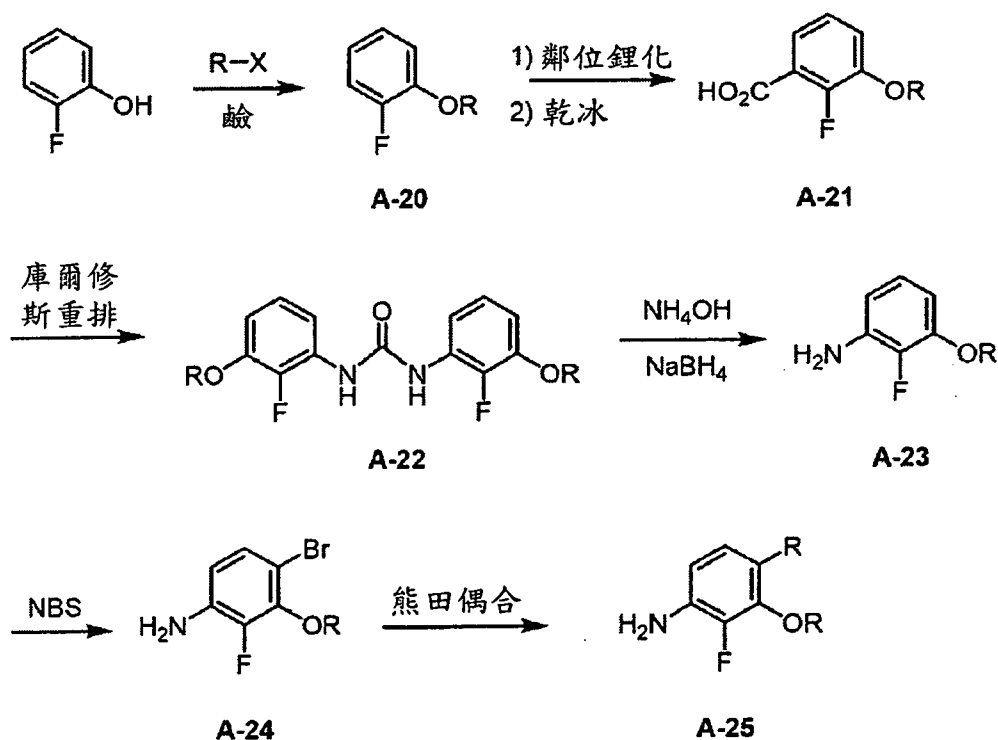
將羧酸 A-17 與二苯基磷醯基疊氮化物 (DPPA, 1.3 當量)、三乙胺 (1.3 當量) 組合且溶解於甲苯中。使所得透明溶液回流六小時，隨後在減壓下濃縮，獲得庫爾修斯重排產物。進一步藉由急驟層析用二氯甲烷/MeOH (梯度 0% 至 5% MeOH) 分離來純化粗產物 A-18。

將脲 A-18 與 NH_4OH 溶液及 NaBH_4 (5.0 當量) 一起置於耐壓燒瓶中。密封容器且在 140°C 下加熱兩天。在減壓下移除

溶劑且使用急驟層析用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ [含有 2 M NH_3] (梯度 0% 至 5%) 溶離來純化粗產物，得到苯胺 A-19。使用此程序製備化合物 I-50、I-77、I-101 及 I-102 之苯胺 (環 A)。

流程 (IV) 描繪式 A-25 之苯胺的通用合成途徑，其中基團「R」用作 R^2 之縮寫，其中 R^2 為如關於式 I 定義之經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-\text{R}^c$ 。以如上文關於流程 (III) 所述之類似方式將鄰氟苯酚烷基化，得到中間物 A-20。進行鄰位鋰化及二氧化碳淬滅，得到酸 A-21。進行庫爾修斯重排，得到相應苯胺 A-22，使用上述胺解自脲羰基釋放，得到苯胺 A-23。使用苯胺 A-23 製備例如化合物 I-19 至 I-23。

流程 (IV)



亦使用 N-溴丁二醯亞胺 (NBS)，藉由將苯胺 A-23 溶解於

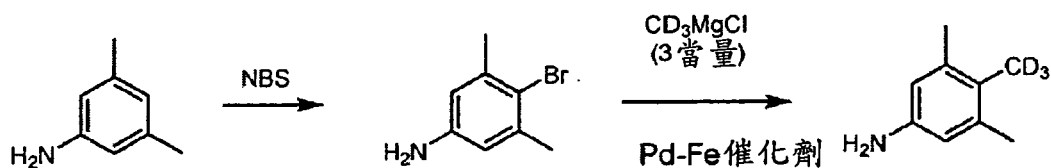
MeCN中，添加NBS(1.0當量)且在室溫下攪拌反應混合物2小時來溴化苯胺A-23。溴化反應在NH₂基團之區位選擇性對位進行。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析用己烷/乙酸乙酯(9/1)溶離來純化粗產物，得到苯胺A-24。使用苯胺A-24例如製備化合物I-27。

苯胺A-24亦藉由溶解於THF中且向壓力容器中添加該溶液進行熊田偶合(Kumada Coupling)。經由注射器逐滴添加所需鹵化烷基鎂(3 M THF溶液，3.3當量)。因為前兩當量之烷基MgX奪取苯胺質子，故觀察到氣體釋放及變熱。添加格林納試劑(Grignard reagent)後，小份添加Pd催化劑([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)，5 mol%)。密封燒瓶且在80°C下加熱隔夜。為淬滅反應物，極小心地添加水。隨後用EtOAc(3×)萃取混合物且使經合併之有機層通過MgSO₄塞以移除殘餘水。蒸發溶劑後，進一步藉由急驟層析用CHCl₃/MeOH[2 M NH₃](梯度0%至5%)溶離來純化粗產物，得到苯胺A-25。使用苯胺A-25製備化合物I-29、I-53及I-68。

流程(V)說明使用熊田偶合反應於苯胺環上形成烷基之另一實例。特定言之，流程(V)描繪3,4(d₃),5-三甲基苯胺之合成。首先，將3,5-二甲基苯胺(10.0 g，82.5 mmol)溶解於MeCN中。添加NBS(15.4 g，86.6 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物兩天。TLC及HPLC分析表明除所要產物以外，已形成數種副產物(區位異構體及二溴化副產物)。向反應混合物中添加矽膠且在減壓下蒸發溶劑。將所得乾燥

粗產物負載於層析管柱上且藉由用己烷/乙酸乙酯(梯度0%至15%乙酸乙酯)溶離來純化。獲得50%產率(8.21 g)之產物4-溴-3,5-二甲基苯胺。MS (ES) 200/202(M+H)。

流程 (V)

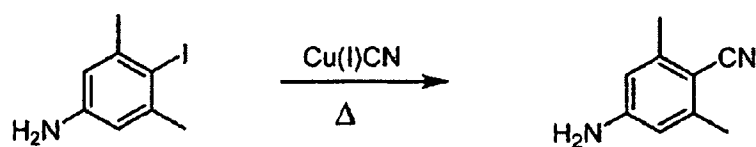


將該溴化物(5.00 g, 24.9 mmol)溶解於無水THF(50 ml)中且置放於壓力容器中。經由注射器逐滴添加氯化甲基- d_3 鎂(82.2 ml, 82.2 mmol, 1 M Bu_2O 溶液)。在添加前兩當量強反應物時，因為苯胺質子與格林納試劑反應，故觀察到氣體釋放及變熱。完成添加後，小份添加Pd催化劑([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈹(II), 0.911 g, 5 mol%)。密封燒瓶且在 80°C 下加熱隔夜。用水小心地淬滅反應物。隨後用EtOAc(3×)萃取混合物且使經合併之有機層通過 MgSO_4 塞以移除殘餘水。蒸發溶劑後，藉由急驟層析用DCM/MeOH(梯度0%至1% MeOH)溶離來純化粗產物。獲得產率為43%的4-全氘化之3,4,5-三甲基苯胺(1.48 g)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 139 (M+H)。可使用此苯胺製備化合物I-35。

流程(VI)展示4-胺基-2,6-二甲基苯甲腈之合成。首先，將3,5-二甲基-4-碘苯胺(5.0 g, 20.2 mmol)、 Cu(I)CN (2.17 g, 24.3 mmol)及DMF(80 ml)置於壓力容器中。在 185°C 下

於油浴中加熱密封燒瓶。10分鐘後，自油浴移除燒瓶且冷卻至室溫。藉由LCMS分析反應混合物表明峰峰反應。在高真空下使用旋轉蒸發儀移除大多數DMF。將剩餘粗產物負載於急驟層析管柱上且用CHCl₃/MeOH[2 M NH₃](梯度0%至2%)溶離來純化。獲得產率為62%之產物(2.21 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.29 (s, 2H), 5.92 (s br, 2H), 2.23 (s, 6H) ppm; MS (ES) 147 (M+H)。可使用此苯胺製備化合物I-64。

流程(VI)

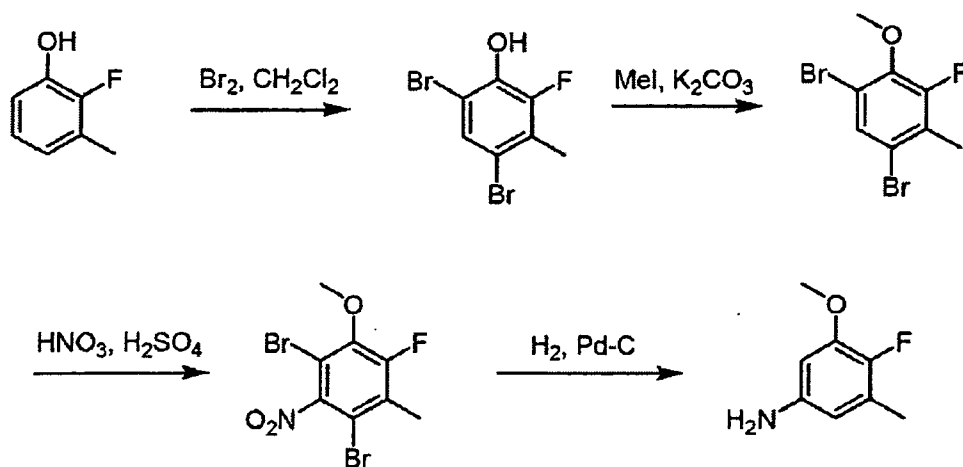


流程(VII)描繪4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺之合成。首先，在0°C下，經45分鐘向2-氟-3-甲基苯酚(1，12.6 g，100 mmol)及HOAc(12 mL，210 mmol)之CH₂Cl₂(150 mL)溶液中逐滴添加溴(10.5 mL，205 mmol)之CH₂Cl₂(50 mL)溶液。15分鐘後，藉由LCMS監控到反應趨於完成，且藉由添加H₂O(200 mL)淬滅反應物。充分混合兩個層，隨後分離，用CH₂Cl₂(50 mL)萃取水層，合併有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾，在真空中移除溶劑。獲得呈固體狀之4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚：28.4 g(>99%產率)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J*=2.1, 1H), 5.49 (d, *J*=2.8, 1H), 2.30 (d, *J*=2.8, 3H)；LRMS (M-) *m/z* 282.94。

在室溫下，向4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚(2，28.4 g，100

mmol)之均質 CH_3CN (200 mL) 溶液中依序添加 K_2CO_3 (16.59 g, 120 mmol) 及 MeI (9.3 mL, 150 mmol)。在 30°C 下攪拌渾濁溶液隔夜。藉由 LC 及 TLC 監控到反應趨於完成。冷卻混合物至室溫，藉由添加 H_2O (100 mL) 及飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) 淬滅，充分混合兩個層，隨後分離，用 EtOAc (50 mL) 萃取水層，合併有機層，乾燥 (MgSO_4)，過濾，在真空中移除溶劑。將粗產物 (油狀物) 溶解於 CH_2Cl_2 (約 80 mL) 中，且使溶液通過矽膠墊 (約 50 g 矽膠)，用 CH_2Cl_2 (約 100 mL) 洗滌。收集濾液且在真空中移除溶劑。獲得呈固體狀之 1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯：31.62 g (>99% 產率)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=2.1$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, $J=2.8$, 3H)。

流程 (VII)



參考流程 VII，在 0°C 下，經 2 小時向 2-氟-3-甲基苯酚 (可購自 Wonda Science, Montreal, Canada) (100 g, 792.8 mmol) 及 HOAc (95 mL, 1.66 mol) 之 CH_2Cl_2 (600 mL) 溶液中逐滴添加溴 (83 mL, 1.625 mol) 之 CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液。

藉由 LC-MS 表明反應完成 >99%，且藉由添加 H_2O (500 mL) 淬滅反應物。充分混合兩個層，隨後分離，用 CH_2Cl_2 (200 mL) 萃取水層，合併有機層，乾燥 (MgSO_4)，過濾，在真空中移除溶劑。獲得呈灰白色固體狀之 4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚：247.96 g (>99% 產率)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=2.1$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 2.31 (d, $J=2.8$, 3H)；LRMS (M-) m/z 282.92。

由 4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚 (約 225.1 g, 792.8 mmol) 之均質 CH_3CN (1 L) 溶液藉由在室溫下依序添加 K_2CO_3 (131.5 g, 1.18 mol) 及 MeI (74 mL, 951 mmol) 製備 1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯。在 30°C 下攪拌渾濁溶液，且如 LC 所監控，21 小時時反應趨於完成。冷卻反應混合物至室溫，藉由過濾濾出固體，用 CH_2Cl_2 (約 100 mL $\times$ 2) 洗滌。收集濾液，在真空中移除溶劑。將粗產物懸浮於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中且使溶液通過矽膠墊 (約 50 g 矽膠) (請注意，以移除一些顏色較深之基線雜質及最初溶解於 CH_3CN 中之固體)，用 CH_2Cl_2 (約 100 mL $\times$ 3) 洗滌。收集濾液，在真空中移除溶劑。獲得呈灰白色固體狀之 1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯：249.46 g (>99% 產率)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=2.1$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, $J=2.8$, 3H)。

經 10 分鐘向 1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯 (3.30 g, 100 mmol) 之 H_2SO_4 (100 mL) 懸浮液中添加 HNO_3 (90% 水溶液, 5.0 mL, 110 mmol)，同時間或進行冰浴冷卻。在 30°C 下再繼續攪拌 30 分鐘。藉由 LC 監控到反應趨於完成。

冷卻濃稠糊狀混合物至室溫且傾倒於冰(約 600 mL 固體體積)上。藉由過濾收集沈澱物，用水(約 100 mL，最終水溶液體積：約 600 mL)洗滌且進一步在真空下乾燥。獲得呈黃色固體狀之粗 1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯 (33.7 g) 且在 50°C 下於 90 mL EtOH 中攪拌隔夜。隨後冷卻渾濁溶液至室溫，藉由過濾收集固體，用冰冷 EtOH 洗滌。獲得呈淡黃色固體狀之第一批 1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯：22.6 g；由母液獲得呈黃色固體狀之第二批產物：3.90 g (77% 合併產率)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 3H), 2.39 (d, $J=3.0$, 3H)。

在 N_2 氛圍下，向含有 1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯 (4, 102.9 g, 300 mmol) 及碳酸鈉 (33.4 g, 315 mmol) 之帕爾燒瓶 (Parr flask) 中依序添加 MeOH (600 mL) 及 Pd-C (10%，於活性碳上，50% 濕潤，5.0 g)。在 30-45 psi 氬氣下將帕爾燒瓶置於帕爾震盪器 (Parr shaker) 上。21 小時後，藉由 LCMS 監控到反應趨於完成。藉由經矽藻土墊過濾移除固體且用 MeOH 洗滌。收集濾液且在真空中移除溶劑。獲得淡米色固體且用 EtOAc (200 mL) 及 H_2O (200 mL) 處理，充分混合兩個層，隨後分離，用 EtOAc (150 mL) 萃取水層。合併有機層且在攪拌下添加至含有 25 mL 濃 HCl 水溶液之燒瓶中。藉由過濾收集沈澱之固體，用 EtOAc 洗滌且進一步在高真空下乾燥。獲得白色疏鬆固體作為第一批產物：29.99 g，鹽酸鹽形式；自濾液收集到更多白色沈澱物作為第二批產物：17.12 g，鹽酸鹽形式；在移除溶劑且

將固體再懸浮於EtOAc中後由濾液獲得第三批產物：灰白色固體，8.90 g，鹽酸鹽形式。合併鹽酸鹽形式之4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺：56.01 g(97%產率)； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.92 (dd, $J=6.9, 2.5, 1\text{H}$), 6.82 (dd, $J=5.3, 2.5, 1\text{H}$), 3.90 (s, 3H), 2.30 (d, $J=2.4, 3\text{H}$)；LRMS (M+) m/z 156.21。可使用此苯胺製備化合物I-58、I-80、I-105至I-107、I-114、I-118、I-127、I-181、I-190及I-191。

以如關於流程(VII)所述之類似方式以2,3-二甲基苯酚(61.08 g, 500 mmol)為起始物製備3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺。在溴化反應中，獲得呈固體狀之4,6-二溴-2,3-二甲基苯酚：140.74 g(>99%產率)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)；LRMS (M-) m/z 278.97。在烷基化反應中，在室溫下獲得呈淡棕色油狀之1,5-二溴-2-甲氧基-3,4-二甲基苯，且在用乾冰冷卻後轉化為黃色固體：144.97 g(98.6%產率，經2個步驟)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。在硝化反應中，獲得呈灰白色固體狀之1,3-二溴-4-甲氧基-5,6-二甲基-2-硝基苯：58.3 g(35%合併產率，來自兩批結晶產物)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。在還原反應中，獲得24 g(合併產量，來自三批結晶產物)(77%)呈白色固體狀之3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺(鹽酸鹽)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)；
5

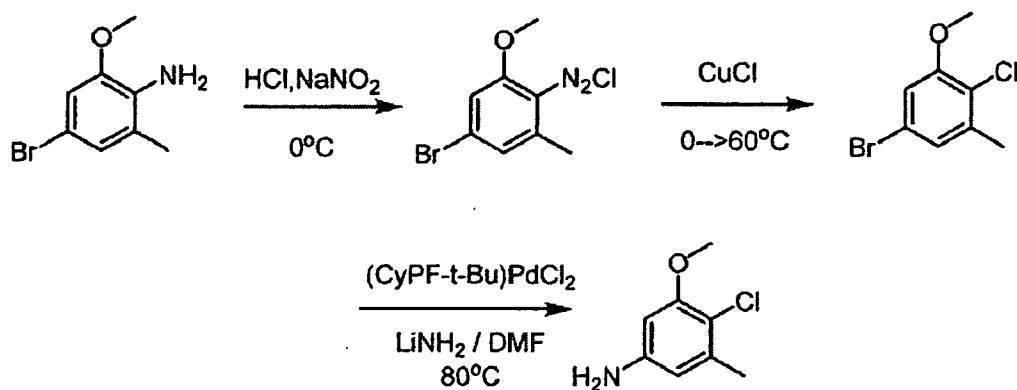
LRMS (M+) m/z 152.20。可使用此苯胺製備化合物I-52、I-59、I-81、I-108至I-113、I-115、I-125及I-195。

流程(VIII)描繪類似於 *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1866-1882中所報導之4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯胺之合成。在冰浴中冷卻4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯胺(1 g, 4.63 mmol)於28% HCl(2 mL)中之懸浮液。在劇烈攪拌下向其中逐滴添加亞硝酸鈉(323 mg, 4.68 mmol)於水(1 mL)中之冷卻溶液。於各別燒瓶中製備氯化亞銅(2.29 g, 23.1 mmol)於濃HCl(2 mL)中之溶液，亦於冰浴中冷卻。將苯胺混合物迅速傾倒於此反應燒瓶中。使燒瓶升溫至室溫隔夜。再添加1 mL 28% HCl，且在60°C下加熱反應物3小時，藉由LCMS監控。冷卻至室溫後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取三次。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化粗5-溴-2-氯-1-甲氧基-3-甲基苯，得到0.9 g(83%)淡黃色固體3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

根據Q.Shen及J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128(31)(包括10028-29補充資訊)製備催化劑(CyPF-t-Bu)PdCl₂。於小瓶中，在氬氣吹洗下，組合5-溴-2-氯-1-甲氧基-3-甲基苯(235 mg, 1.0 mmol)、胺化鋰(95%，230 mg, 10 mmol)及(CyPF-t-Bu)PdCl₂(7.3 mg, 0.01 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)中之溶液。加熱反應物至80°C後維持24小時。冷卻至室溫後，將反應物傾倒於冰水(2 mL)

上，添加 1 M HCl(1 mL)且攪拌 5 分鐘。隨後將其用飽和 NaHCO_3 溶液中和且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。經 MgSO_4 乾燥有機層且藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化。此得到 30 mg 4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯胺。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LCMS (m/z): 172 (MH^+)。可使用此苯胺製備化合物 I-124。

流程(VIII)

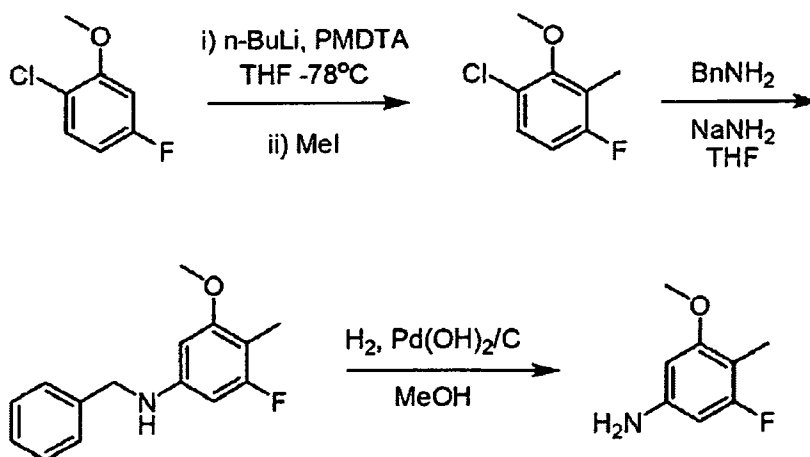


流程(IX)描繪 3-氯-5-甲氧基-4-甲基苯胺之合成。於圓底燒瓶中製備 1-氯-4-氯-2-甲氧基苯(500 mg, 3.11 mmol)溶解於無水 THF(10 mL)中之溶液。冷卻至 -78°C 後，添加 N,N,N',N',N''-五甲基二伸乙基三胺(PMDTA, 715 μL , 3.42 mmol)。20 分鐘後，在維持內部溫度在 -78°C 下逐滴添加正丁基鋰。3 小時後，添加碘甲烷，移除冷卻浴且使反應物升溫至室溫隔夜。於 1:1 乙酸乙酯/己烷中進行之 TLC 展示無起始物質。經由旋轉蒸發減少溶劑體積，隨後用水及乙酸乙酯稀釋反應物。用 1 N HCl 洗滌有機相兩次，用飽和 NaHCO_3 溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次，隨後經 Na_2SO_4

乾燥且濃縮。此得到 474 mg (87%) 呈無色油狀之 1-氯-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

向 1-氯-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯 (470 mg, 2.69 mmol) 於 THF (5.5 mL) 中之 -78°C 冷卻溶液中添加胺化鈉 (95%, 276 mg, 6.72 mmol)。30 分鐘後，使溶液升溫至 -20°C 至 -30°C，隨後經 1 分鐘逐滴添加苯甲胺 (441 μ L, 4.05 mmol)。攪拌反應物隔夜且 LCMS 展示無起始物質。藉由於冰浴中冷卻繼而逐滴添加飽和 NH₄Cl 及水淬滅反應物。攪拌 1 小時後，用乙酸乙酯萃取反應混合物兩次，經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機相且經由旋轉蒸發作用濃縮。藉由矽膠層析 (0-30% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗產物，得到 223 mg (34%) 呈橙色油狀之 N-苯甲基-3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.06-6.00 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；LCMS (m/z): 246 (MH⁺)。

流程 (IX)



向於帕爾震盪器燒瓶中製得之N-苯甲基-3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺(223 mg, 0.91 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加氫氧化鈣(20%, 於碳上)。對其進行45 psi氫氣處理隔夜直至LCMS展示完全轉化。過濾催化劑且在真空中濃縮溶液, 得到117 mg(83%)呈油狀之3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 156 (MH⁺)。可使用此苯胺製備化合物I-120。

實例2：合成2-鹵基-嘓啶-4-胺

合成5-(2-氟-5-甲基嘓啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮：

向含有5-胺基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(300.1 mg, 2.0 mmol)及2,4-二氟-5-甲基嘓啶(423.8 mg, 2.6 mmol)之小瓶中添加MeOH(8 mL)及H₂O(2 mL)。在室溫下攪拌渾濁混合物64小時。藉由過濾收集反應混合物之沈澱物, 用EtOAc(3 mL×2)洗滌且進一步在真空中乾燥。獲得呈灰白色固體狀之5-(2-氟-5-甲基嘓啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮：394 mg(71%產率)；¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=0.8, 1H), 6.97 (d, *J*=2.0, 1H), 6.82 (d, *J*=8.1, 1H), 6.74 (dd, *J*=2.0, 8.1, 1H), 2.15 (s, 3H); LCMS (M⁺) *m/z* 277.10。

合成5-(2-氟-5-氟嘓啶-4-基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮：

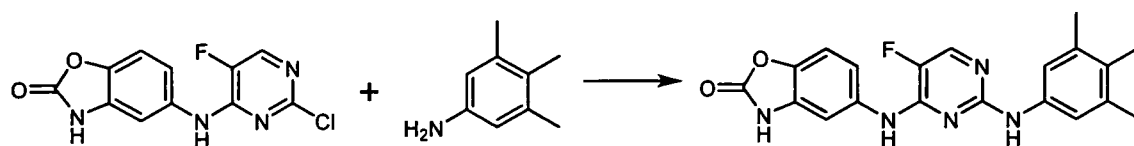
向含有5-胺基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(298.3 mg, 2.0

mmol)及2,4-二氯-5-氟嘧啶(434.1 mg, 2.6 mmol)之小瓶中
 添加MeOH(8 mL)及H₂O(2 mL)。在室溫下攪拌渾濁溶液3
 天。藉由過濾收集來自反應混合物之沈澱物，用EtOAc(3
 mL×2)洗滌且進一步在真空中乾燥。獲得呈灰白色固體狀
 之5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮：
 390.3 mg(70%產率)；¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.69
 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=3.6, 1H),
 7.35 (d, *J*=1.9, 1H), 7.18 (dd, *J*=1.9, 8.3, 1H), 6.93 (d,
J=8.3, 1H)；LCMS (M⁺) *m/z* 279.80。

合成6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-
 酮：

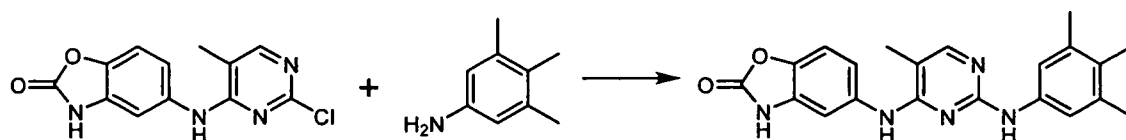
向含有6-胺基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1.0 g, 6.7 mmol)及
 2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1.4 g, 8.7 mmol)之小瓶中添加溶劑
 MeOH(20 mL)及H₂O(5 mL)。在室溫下攪拌渾濁混合物2
 天。藉由過濾收集來自反應混合物之沈澱物，用H₂O(3
 mL×2)及EtOAc(3 mL×2)洗滌且進一步在真空中乾燥。獲
 得呈淡棕褐色固體狀之6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并
 [d]噁唑-2(3H)-酮：1.59 g(86%產率)；¹H NMR (300 MHz,
 DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s,
 1H), 7.28 (d, *J*=8.3, 1H), 7.06 (d, *J*=8.3, 1H), 2.14 (s,
 3H)。

實例3：使用2-鹵基-嘧啶-4-胺合成2,4-嘧啶二胺。



5-氯-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺

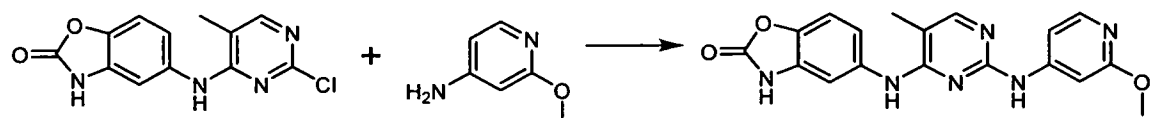
將 2-氯-5-氯-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺 (50 mg) 及 3,4,5-三甲基苯胺 (50 mg) 懸浮於異丙醇 (1 mL) 及 TFA (5 滴) 中。在 100°C 下於密封管中加熱溶液隔夜，隨後冷卻至室溫。LCMS 展示完全轉化為產物。用 2.0 M NH₃ 之甲醇溶液 (5 mL) 稀釋反應溶液。對溶液進行音波處理。濾出沈澱且用甲醇 (10 mL) 洗滌，乾燥，得到所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=3.6, 1H), 7.42 (d, *J*=8.7, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, *J*=8.7, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -181.06; LCMS: 純度: 100%; MS (*m/e*): 380.13 (MH⁺)。



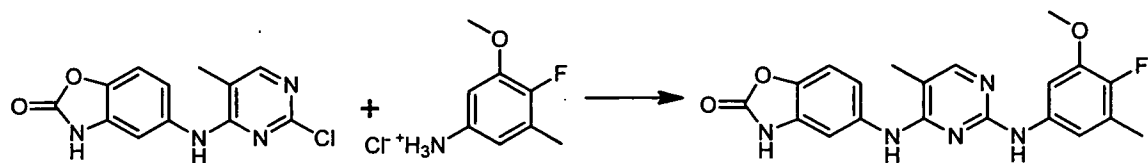
N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺

將 2-氯-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺 (300 mg) 及 3,4,5-三甲基苯胺 (300 mg) 懸浮於異丙醇 (3 mL) 及 TFA (10 滴) 中。在 160°C 下於密封管中用微波加熱溶液 30 分鐘，隨後冷卻至室溫。LCMS 展示完全轉化為產物。用 2.0 M NH₃ 之甲醇溶液 (5 mL) 稀釋反應溶液。對溶液進行音波處理。濾出沈澱且用甲醇 (10 mL) 洗

滌，乾燥，得到所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, $J=6.3$, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 純度: 96.73%; MS (m/e): 376.27 (MH⁺)。



將N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺-氯-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(50 mg)、2-甲氧基-4-胺基吡啶(50 mg)、乙酸鉍(30 mg)、BINAP(30 mg)及碳酸鉍(30 mg)懸浮於二噁烷(1 mL)及NMP(0.5 mL)中。在180°C下於密封管中用微波加熱反應混合物30分鐘，隨後冷卻至室溫。用甲醇(5 mL)稀釋反應溶液且進行音波處理。經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌。蒸發濾液且藉由HPLC純化，得到所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.39%; MS (m/e): 365.35 (MH⁺)。



5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

向三頸圓底燒瓶中依序添加5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基胺基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(33.2 g, 120 mmol)及4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺鹽酸鹽(32.19 g, 168 mmol)以及*i*-PrOH(750 mL)及TFA(23.1 mL, 300 mmol)。在氮氣氛圍下，在緩和回流下攪拌反應混合物(請注意：用頂置式攪拌器在75-80°C之內部溫度下進行)。22小時後，藉由LC-MS展示反應完成>95%(請注意：當2-氯嘧啶起始物質剩餘≤3%時，即使再經一天或兩天反應亦不會有很大進展)。冷卻反應混合物至室溫，藉由過濾收集沈澱物，用*i*-PrOH(約50 mL×2)洗滌。獲得呈淡棕褐色固體狀之化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽(仍有點潮濕)且添加至NaHCO₃水溶液(15.12 g(180 mmol)NaHCO₃溶解於1 L H₂O中之溶液)中。在室溫下攪拌水性懸浮液隔夜。藉由過濾收集固體，用H₂O(約150 mL×3)洗滌且進一步在高真空下乾燥。獲得呈灰白色固體狀之游離鹼化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮：44.51 g(93.8%產率)。

如下獲得所說明產物之苯磺酸鹽：在攪拌下，向5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(游離鹼；39.5 g, 100 mmol)之MeOH(400 mL)懸浮液中添加苯磺酸(16.61 g, 105 mmol)(請注

意：反應混合物短暫變為幾乎均質淡棕色溶液，之後立刻出現沈澱物)。在50°C下攪拌渾濁溶液90分鐘，冷卻至室溫，藉由過濾收集固體，用EtOAc(約150 mL×2)洗滌且進一步在高真空下乾燥。獲得呈極淡棕褐色固體狀之化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸鹽：52.09 g(94%產率)；¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)；LRMS (M⁺) *m/z* 396.15

實例4：合成2,4-嘧啶二胺(其中嘧啶核心經由環A甲脒基類似物形成)。

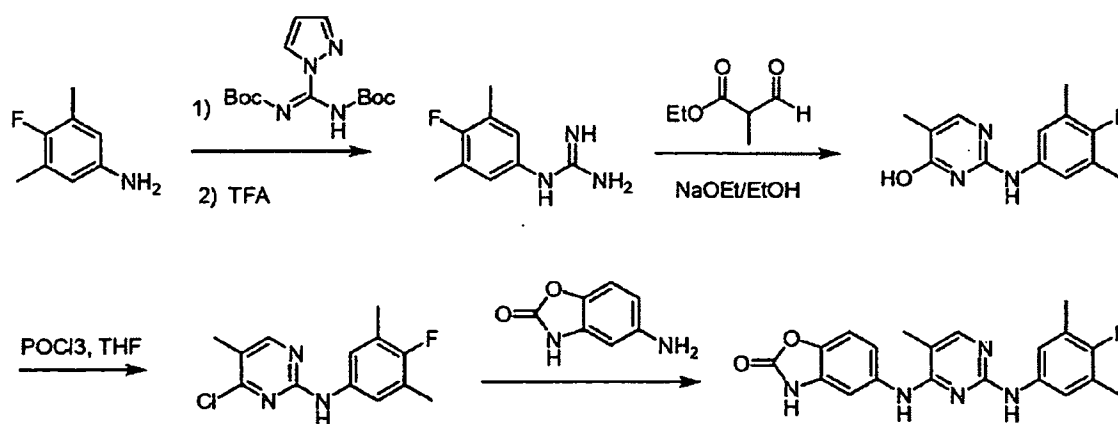
流程(X)描繪以3,5-二甲基-4-氟苯胺作為起始物合成N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。首先將3,5-二甲基-4-氟苯胺(500 mg)、N,N-雙-Boc-1-甲脒基吡唑(1.7 g, 1.5當量)及三乙胺(0.75 mL, 1.5當量)溶解於無水THF(10 mL)中。在50°C下加熱反應溶液兩天，隨後蒸發至乾。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，隨後向溶液中添加三氟乙酸(9 mL)。在室溫下攪拌溶液隔夜。LCMS證實形成脒。蒸發溶液且使殘餘物自乙酸乙酯及己烷再結晶，得到3,5-二甲基-4-氟苯基脒TFA鹽形式之米色固體(740 mg, 70%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28

S

(s, 3H), 6.96 (d, $J=6.3$, 2H), 2.20 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -139.45。

將3,5-二甲基-4-氟苯基胍TFA鹽(700 mg)及2-甲醯基丙酸乙酯(724 mg)溶解於無水乙醇(10 mL)中。向此溶液中添加乙醇鈉(1.18 g)。在70℃下加熱反應溶液兩天。LCMS展示剩餘10%胍起始物質。冷卻溶液至室溫且用水(100 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物且蒸發。藉由管柱層析(甲醇之二氯甲烷溶液=0-30%，在35分鐘內)純化殘餘物，得到N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-4-羥基-5-甲基-2-嘓啶胺(320 mg, 60%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.76 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, $J=6.0$, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.79 (s, 3H); LCMS: 純度: 93.45%; MS (m/e): 248.07 (MH⁺)。

流程(X)



將N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-4-羥基-5-甲基-2-嘓啶胺(120 mg)懸浮於無水THF(2 mL)中。隨後向混合物中添加POCl₃(0.2 mL)。在60℃下加熱溶液1小時。LCMS展示4-羥基起始物質完全轉化為相應4-氯產物。用水(40 mL)淬滅反

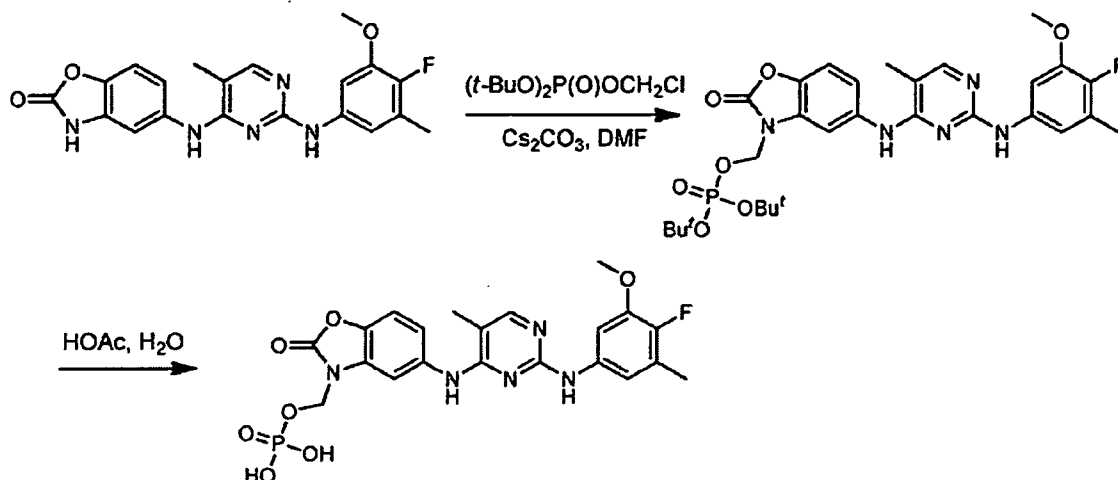
應物且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。蒸發有機層且藉由管柱層析(EtOAc之己烷溶液=0-60%，在35分鐘內)純化，得到4-氯-N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-2-嘧啶胺(100 mg，77%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.34 (d, $J=6.6$, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -145.51; LCMS: 純度: 97.40%; MS (m/e): 266.06 (MH+).

將4-氯-N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-2-嘧啶胺(80 mg)及5-胺基-2(3H)-苯并噁唑酮(80 mg)溶解於異丙醇(1 mL)及三氟乙酸(5滴)中。在75°C下加熱溶液隔夜，隨後用2.0 M氨之甲醇溶液(10 mL)稀釋。對反應混合物進行音波處理且濾出沈澱，用甲醇洗滌，乾燥，得到N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, $J=9.0$, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -147.88; LCMS: 純度: 99.86%; MS (m/e): 380.21 (MH+). 游離鹼化合物轉化為苯磺酸鹽化合物I-146及硫酸鹽化合物I-151。

實例5：合成例示性前藥化合物

如流程(XI)所說明合成本文所揭示之例示性前藥化合物。

流程 (XI)



參考流程 (XI)，在室溫下，在氮氣氛圍下攪拌 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽(如實例 3 中所述製備)(40.38 g，79 mmol)及 Cs_2CO_3 (78.3 g，238 mmol)之 DMF(300 mL)懸浮液，2.5 小時後，添加磷酸二(第三丁酯)氯甲酯(26.6 g，103 mmol)且在室溫下繼續攪拌。49 小時後，藉由 LC-MS 展示反應完成 >90%(請注意：由於此批次之烷基化試劑之品質不良，故再添加約 7 g 磷酸二(第三丁酯)氯甲酯)。在攪拌下，將反應混合物傾倒於 1.2 L H_2O 中，形成沈澱物且略微結塊，再添加 500 mL H_2O 以確保形成不黏結固體。藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌且進一步在高真空下乾燥。獲得呈淡棕色固體狀之化合物磷酸二(第三丁酯)(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯且直接用於下一反應中。

向粗磷酸二(第三丁酯)(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯中添加 HOAc(280 mL)及 H_2O (70 mL)，在 65°C 下攪拌

所得淡棕色均質溶液(請注意：15-45分鐘之間形成顏色更淡之沈澱物)。藉由LC-MS監控反應。1小時後，冷卻混合物至室溫，藉由過濾收集沈澱物，用H₂O(約50 mL×2)洗滌。獲得呈淡粉米色固體狀之產物磷酸二氫(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯且直接用於鹽形成。

在攪拌下，在冰浴冷卻下，經15分鐘向粗磷酸二氫(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯之H₂O(500 mL)懸浮液中逐滴添加1 N NaOH(水溶液，163 mL，163 mmol)。移除冰浴，再添加H₂O直至最終體積達約1 L。藉由濾紙過濾移出固體，用H₂O洗滌。所出現之固體(約3 g)為前藥與母化合物(I-105)(在先前水解反應期間形成)之1:1混合物。收集濾液且藉由凍乾移除大多數H₂O(留下約20 mL固體冰形式之H₂O)。在攪拌下向固體中添加*i*-PrOH(800 mL)，繼續攪拌1小時直至固體均勻分散於溶液中。藉由過濾收集固體，用*i*-PrOH(約100 mL×3)洗滌且進一步在高真空下乾燥。獲得呈淡米色固體狀之化合物磷酸(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二鈉：38.87 g(89%產率，經3個步驟，以上述TFA鹽作為起始物)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.63 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.41 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.01 (br s, 3H), 1.99 (br s, 3H)；LRMS (M⁻) *m/z* 504.12。

實例5：例示性合成化合物

以類似於上述實例之方式或藉由本文所述或一般技術者已知之方法製備以下化合物。在下文中，製備所選化合物之分析數據及/或例示性實驗程序在其名稱之後。

I-1：5-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基苯甲腈甲酸鹽

I-2：4-(4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

I-3：3-(4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

I-4：5-(5-氟-2-(苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-5：5-(5-氟-2-(3,4-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-6：5-(5-氟-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-7：5-(5-氟-2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-8：5-(5-氟-2-(3-氟-5-氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-9：5-(5-氟-2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-10：5-(5-氟-2-(3,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-11 : 4-(5-氯-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

I-12 : 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-13 : 5-(2-(3,5-二氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-14 : 5-(5-氯-2-(3,5-二氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-15 : 5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-16 : 5-(5-溴-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-17 : 5-[2-(3-二甲胺基-4-甲基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 8.32 (d, $J=13.0$, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3$, 16.0, 3H), 7.10 (d, $J=8.7$, 1H), 6.92 (t, $J=8.3$, 1H), 6.78 (t, $J=8.0$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.07 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 391 (M+H)。

I-18 : 5-[5-乙炔基-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 MS (ES) 386 (M+H)。

I-19 : 5-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26-7.06 (m, 4H), 6.99 (d, $J=5.6$, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

5

ppm ; MS (ES) 382 (M+H)。

I-20 : 5-(5-氟-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-21 : 5-(5-氟-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-22 : 5-(5-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-23 : 5-(2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-24 : 5-[2-(3-二甲胺基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.03 (t, J=8.1, 1H), 6.73 (d, J=8.1, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (d, J=8.2, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.12 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 377 (M+H)。

I-25 : 5-[2-(4-二甲胺基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.63 (s br, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.9, 2H), 7.34 (d, J=7.9, 2H), 7.18 (d, J=9.0, 1H), 6.57 (d, J=9.0, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.05 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 377 (M+H)。

I-26 : 5-[5-甲基-2-(甲基-苯基-胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 5H), 7.13 (t, J=7.1, 1H), 6.96 (s, 1H)

(d, $J=8.7$, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 348 (M+H)。

I-27 : 5-[2-(4-溴-2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (t, $J=8.5$, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.3$, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.06 (s, 2H) ppm ; MS (ES) 460/462 (M+H)。

I-28 : 5-[2-(4-溴-2-氟-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J=10.3$, 1H), 7.51 (t, $J=8.6$, 1H), 7.38-7.02 (m, 4H), 2.12 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 430/432 (M+H)。

I-29 : 5-[2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.12 (d, $J=7.9$, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 396 (M+H)。

I-30 : {4-[5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-乙醛 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (q, $J=8.9$, 3H), 7.28 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 376 (M+H)。

I-31 : 5-[2-(3-乙炔基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-

S

苯并噁唑-2-酮¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, $J=14.0$, 1H), 7.68 (d, $J=9.3$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.6$, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, $J=7.5$, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 358 (M+H)。

I-32: 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-33: 5-(5-氯-2-(3-(二甲胺基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-34: 5-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$, 1H), 7.03 (d, $J=2.2$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$, 1H), 6.71 (dd, $J=2.3, 8.6$, 1H), 6.57 (d, $J=8.7$, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 379 (M+H)。

I-35: 5-[5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 6H) ppm; MS (ES) 379 (M+H)。

I-36: 5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-37: 5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-38 : 5-(2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-39 : 4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-苯胺基-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.97 (d, *J*=30.6, 2H), 8.70 (d, *J*=3.4, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.43-7.08 (m, *J*=20.8, 5H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (s, *J*=3.4, 3H), 3.40 (s, 2H) ppm ; MS (ES) 378 (M+H)。

I-40 : 4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=4.8, 1H), 7.49-7.19 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm ; MS (ES) 420 (M+H)。

I-41 : 5-(5-硝基-2-(苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-42 : 5-(5-硝基-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-43 : 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-44 : 5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-45 : 5-(2-(3-(二甲胺基)-4-甲基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-46 : 5-(5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-47 : 5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-48 : 2-(2,4-二氟-3-甲氧基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 MS (ES) 444 (M+H)。

I-49 : 4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-5-甲酸三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71-7.49 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 3.42 (s, 12H), 2.48 (s, 5H), 2.02 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 406 (M+H)。

I-50 : 5-[2-(2-氟-3,4-二甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J=5.3, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.4, 1H), 6.74 (d, J=9.2, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 412 (M+H)。

I-51 : 5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-二甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-52 : 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-53 : 5-{2-[2-氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-苯胺基]-5-甲基-嘧啶-4-基胺基}-3H-苯并噁唑-2-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71-7.49 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 3.42 (s, 12H), 2.48 (s, 5H), 2.02 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 406 (M+H)。

MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 3H), 7.09 (d, $J=8.6$, 1H), 6.80 (d, $J=8.5$, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 440 (M+H)。

I-54 : 2-(4-胺甲鹽基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.86-8.62 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 421 (M+H)。

I-55 : 2-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24 (d, $J=8.4$, 2H), 7.20-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 473 (M+H)。

I-56 : 2-(3-甲氧基-4-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 MS (ES) 422 (M+H)。

I-57 : 2-(3-二甲胺基-4-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 10.25-9.90 (m, 2H), 8.79-8.64 (m, 1H), 7.81-7.44 (m, 2H), 7.44-7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.30 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 435 (M+H)。

I-58 : 2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.98-9.66 (m, 1H), 8.68 (d, $J=2.8$, 1H), 7.44-7.01 (m, $J=37.0$, 5H), 3.81 (d, $J=2.7$, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 440 (M+H)。

I-59 : 2-(3-甲氧基-4,5-二甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.89-9.68 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.44-7.17 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.06-6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 436 (M+H)。

I-60 : 4-(5-硝基-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

I-61 : 5-(5-氟-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-62 : 5-(2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-63 : 5-[5-羥基甲基-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75-11.40 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.3$, 15.4, 3H), 5.12 (t, $J=5.6$, 1H), 4.43 (d, $J=5.3$, 2H), 2.48 (d, $J=1.7$, 6H), 2.01 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 392 (M+H)。

I-64 : 2,6-二甲基-4-[5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-苯甲腈三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.47-9.99 (m, 1H), 9.55-9.23 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29-7.07 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.13 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 387 (M+H)。

I-65 : 5-[5-甲基-2-(3-乙烯基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.04 (m, 5H), 6.37 (dd, $J=10.9, 17.6$, 1H), 5.50 (d, $J=17.7$, 1H), 5.09 (d, $J=10.9$, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm ; MS (ES) 360 (M+H)。

I-66 : 5-(5-氯-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-67 : 5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-68 : 5-[2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 10.11-9.84 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.34-7.05 (m, 3H), 6.92 (d, $J=8.6$, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (dd, $J=6.6, 14.2$, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.10 (t, $J=7.5$, 2H) ppm ; MS (ES) 410 (M+H)。

I-69 : 4-(5-氯-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2,6-二甲基苯甲腈]三氟乙酸鹽

I-70 : 4-(5-氯-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)

嘧啶-2-基胺基)-2,6-二甲基苯甲腈

I-71: 5-(5-氯-2-(4-乙基-2-氯-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-72: 2-氯-3-(5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲腈三氟乙酸鹽

I-73: 3-(5-氯-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-氯苯甲腈三氟乙酸鹽

I-74: 2-(4-氯-3,5-二甲基苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽

I-75: 5-(2-(2-氯-4-甲氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-76: 5-(5-氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-77: 5-(2-(2-氯-3,4-雙(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-78: 5-(5-氯-2-(2-氯-3,4-雙(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-79: 5-(2-(4-氯-3,5-二甲基苯胺基)-5-(羥基甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-80: 5-(2-(4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-(羥基甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-81: 5-(5-(羥基甲基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-82: 5-(2-(3-(二甲胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-5

4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-83 : 5-(5-氯-2-(3-(二甲胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-84 : 5-(2-(3-(二乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-85 : 5-(2-(3-(乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-86 : 5-(5-氯-2-(3-(二乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-87 : 5-(5-氯-2-(3-(乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-88 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-6-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
 $C_{28}H_{25}N_5O_4$ 。MS (ESI) m/z 496.27 (M+1)⁺。

I-89 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((二甲胺基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽
 $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 433.19 (M+1)⁺。

I-90 : 7-((二乙胺基)甲基)-5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽
 $C_{26}H_{32}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 461.24 (M+1)⁺。

I-91 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((吡咯啉-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{26}H_{30}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 459.23 (M+1)⁺。

I-92 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-

((哌啶-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{27}H_{32}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 473.22 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 3H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 9H, 3CH₃), 1.53 (m, 4H, 3CH₂)。

I-93 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{27}H_{33}N_7O_2$ 。MS (ESI) m/z 488.25 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.43 (m, 8H, 4CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 9H, 3CH₃)。

I-94 : 4-((5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 $C_{31}H_{39}N_7O_4$ 。MS (ESI) m/z 574.36 $(M+1)^+$ 。

I-95 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 $C_{26}H_{31}N_7O_2$ 。MS (ESI) m/z 474.45 $(M+1)^+$ 。

I-96 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((E)-3-氯丙-1-烯基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{24}H_{24}ClN_5O_2$ 。MS (ESI) m/z 450.17 $(M+1)^+$ 。

I-97 : 5-(5-((二乙胺基)甲基)-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽

$C_{25}H_{30}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 447.41 (M+1)⁺。

I-98 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((吡咯啉-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{25}H_{28}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 445.42 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.30 (m, 3H, ArH), 7.16 (m, 2H, ArH), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.77 (m, 4H, 2CH₂)。

I-99 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((哌啶-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{26}H_{30}N_6O_2$ 。MS (ESI) m/z 459.44 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, NH), 7.30-7.20 (m, 6H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.57 (m, 4H, 2CH₂), 1.46 (m, 4H, 2CH₂)。

I-100 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{26}H_{31}N_7O_2$ 。MS (ESI) m/z 474.48 (M+1)⁺。

I-101 : 5-(2-(3,4-二乙氧基-2-氟苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{22}H_{22}FN_5O_4$ 。MS (ESI) m/z 440.23 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.54 (s, 1H, NH), 7.85 (m, br, 2H, 2NH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.32 (m, 1H, ArH), 7.21 (m, 2H, ArH), 7.09 (d, $J=10.0$, 1H, ArH), 6.74 (d, $J=10.0$, 1H, ArH), 4.03 (q, $J=6.7$, 2H, CH₂), 3.94 (q, $J=6.7$, 2H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.32 (t, $J=6.7$, 3H,

S

CH_3), 1.19 (t, $J=6.7$, 3H, CH_3)。

I-102 : 5-(2-(2-氟-3,4- d_6 -二甲氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-103 : 5-(2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽

I-104 : 5-(5-氟-2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽

I-105 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-106 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲烷磺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.03 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.97 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.92 (br d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 396.14。

I-107 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (br d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 396.15。

I-108 : 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-₅

基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (br d, $J=3.3$, 1H), 7.63 (br d, $J=1.5$, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.29-7.28 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M^+) m/z 392.26。

I-109: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.06 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M^+) m/z 410.09。

I-110: 5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-111: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 414.05。

I-112: 7-氟-5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.26 (s,

S

1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05。

I-113: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 392.09。

I-114: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮硫酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.08 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.06。

I-115: 磷酸(5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二鈉 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.34 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.95 (br s, 6H), 1.93 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 500.22。

I-116: 5-(2-(4-氟-3-羥基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.08 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 396.06。

s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.84 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 382.27。

I-117: 5-(2-(3-羥基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.21-10.08 (m, 1H), 9.77 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 378.06。

I-118: 磷酸二氫(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯鈣鹽

I-119: 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

I-120: 5-(2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); LCMS (m/z): 396 ($M\text{H}^+$)。

I-121: 5-(5-氟-2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-122 : 5-(2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 4H), 6.98 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LCMS (m/z): 396 (MH^+)。

I-123 : 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽

I-124 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS (m/z): 412 (MH^+)。

I-125 : 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 6H); LCMS (m/z): 406 (MH^+)。

I-126 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.5 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 6H); LCMS (m/z): 406 (MH^+)。

1H), 6.98 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS (m/z): 390 (MH^+)。

I-127: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LCMS (m/z): 410 (MH^+)。

I-128: 4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 450 (MH^+)。

I-129: 4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (m/z): 408 (MH^+)。

I-130: 5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺精胺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (br, 1H),

S

8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (br, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 5.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); LCMS: 純度: 91.62%; MS (m/e): 486.33 (MH⁺)。

I-131: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺苯磺酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 9H); LCMS: 純度: 95.77%; MS (m/e): 376.39 (MH⁺)。

I-132: 5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺 Tris鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.43 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.42 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.81%; MS (m/e): 486.30 (MH⁺)。

I-133: N4-{3-[2-(N,N-二甲胺基)乙氧基]氧磷基氧基甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.29 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.11 (s, 3H)

(s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.97%; MS (m/e): 557.40 (MH⁺)。

I-134: N4-{3-雙[2-(N,N-二甲胺基)乙氧基]氧磷基氧基甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.20 (br, 1H), 8.86 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.51 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.52 (br, 4H), 3.01 (s, 8H), 2.14 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 純度: 98.27%; MS (m/e): 628.63 (MH⁺)。

I-135: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺雙羧萆酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 7.14 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); LCMS: 純度: 95.55%; MS (m/e): 376.37 (MH⁺)。

I-136: 5-甲基-N4-[3-(磷鹽氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺二鉀鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.18 (br, 4H), 5.39 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LCMS: 純度: 99.19%; MS (m/e): 486.38 (MH⁺)。

I-137: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-
S

基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺甲烷磺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); LCMS: 純度: 99.23%; MS (m/e): 376.24 (MH⁺)。

I-138: N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS: 純度: 99.74%; MS (m/e): 420.27 (MH⁺)。

I-139: N2-乙基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.71 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, $J=6.6$ Hz, 3H); LCMS: 純度: 93.99%; MS (m/e): 404.33 (MH⁺)。

I-140: N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將N2-(4-第三丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(500 mg)懸浮於甲醇(5 mL)中。添加4.0 M HCl之二噁烷溶液(1.0 mL)。在40°C下加熱溶液2小時且在50°C下加熱6小時。蒸發溶液且用水(10 mL)稀釋。向溶液中添加NaHCO₃至pH 3。濾出沈澱且用水洗滌, 乾燥, 得到所要酸(440 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); LCMS: 純度: 99.23%; MS (m/e): 376.24 (MH⁺)。

MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 6H); LCMS: 純度: 99.92%; MS (m/e): 406.32 (MH⁺)。

I-141: N2-(4-苯甲氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 9.86 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 496.33 (MH⁺)。

I-142: N2-(3,5-二甲基-4-羥基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 向 N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 (440 mg) 中添加 BH₃ (1.0 M THF 溶液, 4 mL)。在 0°C 下攪拌混合物至室溫隔夜, 隨後用甲醇 (10 mL) 淬滅且添加 4.0 M HCl 之二噁烷溶液至 pH 7。蒸發反應溶液且藉由管柱層析 (甲醇之二氯甲烷溶液 = 0-30%, 在 30 分鐘內) 純化, 得到所要苯甲醇。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); LCMS: 純度: 88.12%; MS (m/e): 392.20 (MH⁺)。

I-143: N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將 N2-(3,5-二甲基-4-羥基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二

S

氮-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺溶解於甲醇中且用 1.0 M HCl 之二噁烷溶液 (0.1 mL) 處理。蒸發溶液且藉由管柱層析 (甲醇之二氯甲烷溶液 = 0-30%，在 30 分鐘內) 純化，得到苯甲基甲基醚。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 9H); LCMS: 純度: 85.20%; MS (m/e): 406.25 (MH⁺)。

I-144: N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氮-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將 2,3-二甲基苯甲酸 (1 g) 及 K₂CO₃ (1.1 g, 1.2 當量) 懸浮於 DMF (10 mL) 中。向反應混合物中添加碘甲烷 (0.5 mL, 1.2 當量)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後用水 (80 mL) 稀釋。用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取溶液且蒸發，得到甲酯。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

將 2,3-二甲基苯甲酸甲酯溶解於濃硫酸 (10 mL) 中。在 0°C 下向溶液中添加 KNO₃ (808 mg, 1.2 當量)，隨後緩慢升溫至室溫隔夜。用水 (80 mL) 淬滅反應物，用乙酸乙酯 (2×80 mL) 萃取。蒸發有機層，得到硝酸酯與酸之混合物 (1:1)。將混合物再溶解於 DMF (10 mL) 中。向溶液中添加 K₂CO₃ (1.1 g) 及碘甲烷 (0.5 mL)。在室溫下攪拌反應物三天，隨後用水 (80 mL) 稀釋。用乙酸乙酯 (3×80 mL) 萃取其且蒸發。藉由管柱層析 (EtOAc 之己烷溶液 = 0-30%，在 45

分鐘內)純化殘餘物，得到所要硝基苯甲酸酯。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

將2,3-二甲基-5-硝基苯甲酸甲酯溶解於甲醇中且裝入10% Pd-C。使混合物在40 psi之氫氣下反應1小時。經矽藻土濾出催化劑，用甲醇洗滌且蒸發，得到苯胺(500 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

將2-氯-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(500 mg)及5-胺基-2,3-二甲基苯甲酸甲酯(500 mg)懸浮於異丙醇(5 mL)及TFA(20滴)中。在100°C下於密封管中加熱溶液隔夜，隨後冷卻至室溫。LCMS展示完全轉化為產物。用2.0 M NH_3 之甲醇溶液(10 mL)稀釋反應溶液。對溶液進行音波處理。濾出沈澱且用甲醇(50 mL)洗滌直至濾液溶液變為無色，乾燥，得到所要產物(630 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.93%; MS (m/e): 420.38 (MH+)。

I-145: N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羧基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-

1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(500 mg)懸浮於THF(6 mL)中。向反應混合物中添加1.0 M KOH水溶液(6 mL)。在60°C下加熱反應物2小時，隨後用甲醇(10 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液中中和至pH約6。蒸發反應混合物，隨後用水(20 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱物且用水洗滌，乾燥，得到所要酸(420 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); LCMS: 純度: 96.84%; MS (m/e): 406.23 (MH⁺)。

I-146: N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺苯磺酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.4, 7.2$ Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.19 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 6H); LCMS: 純度: 97.04%; MS (m/e): 380.24 (MH⁺)。

I-147: N2-(3,4-二甲基-5-羥基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(270 mg)懸浮於無水THF(2 mL)中，隨後向反應物中添加BH₃(1.0 M THF溶液，2 mL)。在室溫下攪拌混合物3天，隨後用甲醇(10 mL)及HCl之二噁烷溶液(1.0 M，3滴)淬滅。蒸發反應溶液且藉

由管柱層析(甲醇之二氯甲烷溶液=0-30%，在30分鐘內)純化，得到所要苯甲醇(150 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.32 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 純度: 88.60%; MS (m/e): 392.24 (MH+).

I-148: N2-(4-正丁基-3-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 9.52 (br, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24-7.04 (m, 6H), 2.27 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 0.80 (m, 3H); LCMS: 純度: 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH+).

I-149: N2-(4-溴-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.80%; MS (m/e): 442.13 (MH+).

I-150: N2-(4-第三丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺: 將3,5-二甲基苯胺(3 g)溶解於二氯甲烷(50 mL)中。於水浴中向反應溶液中添加三氟乙酸酐(4.8 mL, 1.4當量)。在室溫下攪拌反應物15分鐘後，於水浴中緩慢添加溴(1.27

mL, 1當量)。在室溫下攪拌反應物三小時，隨後用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL) 淬滅。用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取溶液。經 MgSO_4 乾燥有機層。隨後用活性炭處理，過濾且蒸發。使殘餘物自二氯甲烷及己烷結晶，得到 N1-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (6.2 g, 84%, 兩個步驟)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.23 (br, 1H), 7.46 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)。

將 N1-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (3 g) 溶解於 THF (50 mL) 中。在 -78°C 下，向溶液中添加 MeLi 之乙醚溶液 (1.6 M, 8.9 mL, 1.4 當量) 且攪拌 5 分鐘。隨後添加 s-BuLi 之環己烷溶液 (1.4 M, 10 mL, 1.4 當量) 且攪拌 5 分鐘。隨後在 -78°C 下添加 Boc 酸酐 (4 g, 1.8 當量)。使反應溶液升溫至室溫且攪拌 3.5 小時。用水 (100 mL) 淬滅反應物。用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取溶液。蒸發有機層且藉由管柱層析 (EtOAc 之己烷溶液 = 0-50%, 在 45 分鐘內) 純化，得到所要第三丁酯。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.22 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -89.51。

將 N1-[4-(第三丁氧基)羰基-3,5-二甲基苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺溶解於甲醇 (50 mL) 及 NaOH 水溶液 (1.0 N, 50 mL) 中。在 60°C 下加熱溶液 1 小時且在室溫下隔夜。用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取，蒸發，藉由管柱層析 (EtOAc 之己烷溶液 = 0-50%, 在 45 分鐘內) 純化，得到所要苯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.17 (s, 2H), 5.22 (br, 2H), 2.10 (s, 5

6H), 1.47 (s, 9H)。

將 2-氯-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(500 mg)及 4-胺基-2,6-二甲基苯甲酸第三丁酯(500 mg)懸浮於異丙醇(5 mL)及 TFA(15 滴)中。在 100°C 下於密封管中加熱溶液隔夜，隨後冷卻至室溫。LCMS 展示完全轉化為產物。用 2.0 M NH₃之甲醇溶液(20 mL)稀釋反應溶液。對溶液進行音波處理。濾出沈澱且用甲醇(50 mL)洗滌直至濾液溶液變為無色，乾燥，得到所要產物(560 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.24 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.49 (s, 9H); LCMS: 純度: 91.21%; MS (*m/e*): 462.28 (MH⁺)。

I-151: N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺硫酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.15 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS: 純度: 98.02%; MS (*m/e*): 380.26 (MH⁺)。

I-152: N2-(3-羧基-4-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 純度: 99.90%; MS (*m/e*): 392.28 (MH⁺)。

I-153 : N2-(4-氟-3-甲氧基羰基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -140.96; LCMS : 純度 : 97.45%; MS (m/e): 424.28 (MH+).

I-154 : N2-(4-氟-3-羥基甲基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -144.80; LCMS : 純度 : 90.56%; MS (m/e): 396.31 (MH+).

I-155 : N2-(3-羧基-4-氟-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.28 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); LCMS : 純度 : 94.88%; MS (m/e): 410.21 (MH+).

I-156 : 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺鹽酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.97 (s, 3H)

(s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); LCMS: 純度: 98.50%; MS (m/e): 376.19 (MH⁺)。

I-157: 5-(2-(4-乙醯基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-158: 5-(2-(4-(1-(環丙基胺基)乙基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

I-159: N-環丁基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽

I-160: 4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-丙基苯甲醯胺甲酸鹽

I-161: N-環丙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽

I-162: N-乙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽

I-163: 4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺甲酸鹽

I-164: N-環丁基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苯甲醯胺甲酸鹽

I-165: N-環丙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺甲酸鹽

I-166: 4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-苯基-2-(三氟甲基)苯甲醯胺甲酸鹽

I-167: 5-(2-(4-甲基-3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300

S

MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H);) ; LRMS (M+) m/z 429.97。

I-168 : 5-(2-(4-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H);) ; LRMS (M+) m/z 433.94。

I-169 : 5-(2-(3-氟-5-嗎啉并苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 441.03。

I-170 : 5-(2-(3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430.99。

I-171 : 3-(5-氟-4-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5

5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 430.99。

I-172: 5-(2-(3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 429.94。

I-173: 5-(2-(4-氟-3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.38 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 447.95。

I-174: 3-(5-氟-4-(7-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.02 (ddd, $J=7.7$, 3.0, 3.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=13.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=7.6$, 3.0, 3.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H); LRMS (M^+) m/z 434.89。

I-175: 5-(5-氟-2-(3- d_3 -甲氧基-5-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 385.07。

I-176: 5-(2-(3-(三氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.19 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450.06。

I-177: 5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.08。

I-178: 5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.08。

I-179 : 5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.07。

I-180 : 5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.17 (br d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.08。

I-181 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.01。

I-182 : 5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.16 (br d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LRMS (M+)

m/z 412.04。

I-183：5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)；LRMS (M+) m/z 426.08。

I-184：5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)；LRMS (M+) m/z 430.04。

I-185：5-(2-(3-氯-4,5-二甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.18 (br d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)；LRMS (M+) m/z 432.17。

I-186：5-(2-(4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)-3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)；LRMS (M+) m/z 432.17。

$J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.07-3.57 (m, 10H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 495.11。

I-187: 5-(2-(3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.20 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 384.03。

I-188: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 398.06。

I-189: 5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 2.15 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 402.03。

I-190: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 5

2H), 7.12 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (d, $J=1.6$ Hz, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05。

I-191: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=13.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (d, $J=1.7$ Hz, 3H); LRMS (M+) m/z 418.02。

I-192: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 3.90 (br s, 3H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 418.08。

I-193: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (t, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.33 (br dd, $J=14.3, 8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H); 422.04。

I-194: 5-(2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H),
5

8.17 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 3.61 (s, 6H), 1.95 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 412.40。

I-195: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LRMS (M^+) m/z 396.21。

I-196: 5-(2-(4-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS (m/z): 368 (MH+)。

I-197: 5-(2-(3-(二氟甲基)-4-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=61.4$, 49.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H); LCMS (m/z): 418 (MH+)。

I-198: 5-(2-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.13 (s, 1H),

7.44-7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79 (t, $J=57.0$ Hz 1H), 6.60 (s, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS (m/z): 418 (MH⁺)。

I-199 : 5-(2-(3-(氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.13 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.21 (d, $J=47.7$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (m/z): 400 (MH⁺)。

I-200 : 5-(2-(4-異丙基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.79 (dt, $J=13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); LCMS (m/z): 380 (MH⁺)。

I-201 : 5-(2-(4-第三丁基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS (m/z): 394 (MH⁺)。

I-202 : 5-(2-(對甲苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.12 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)

3H) ; LCMS (m/z): 352 (MH⁺) 。

I-203 : 5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ; LCMS (m/z): 429 (MH⁺) 。

I-204 : 5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H) ; LCMS (m/z): 429 (MH⁺) 。

I-205 : 5-(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.67 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) ; LCMS (m/z): 433 (MH⁺) 。

I-206 : 5-(2-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 9.49 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m,

5

1H), 6.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); LCMS (m/z): 433 (MH+).

I-207: 5-(2-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.25 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).

I-208: 5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.02 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).

I-209: 5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 6.99 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).

I-210: 5-氟-N2-[3-(1-羥基-2,2,2-三氟乙基)]苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.11 (d, $J=3.9$, 1H), 7.73 (d, $J=8.7$, 1H), 7.62 (s, 1H),
5

7.47 (dd, $J=2.1, 8.7$, 1H), 7.34 (d, $J=2.4$, 1H), 7.22 (d, $J=7.8$, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$, 1H), 6.77 (br, 1H), 4.93 (q, $J=6.9$, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -92.49 (d, $J=9$); LCMS : 純度 : 98.08% ; MS (m/e): 436.14 (MH+)。

I-211 : 5-氟-N2-(3-甲氧基-5-三氟甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.53 (br, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.14 (d, $J=3.9$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.7$, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -76.96, -179.03 ; LCMS : 純度 : 96.31% ; MS (m/e): 436.20 (MH+)。

I-212 : 5-氟-N2-(4-甲氧基-3-三氟甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.08 (d, $J=3.6$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.3$, 1H), 7.40 (d, $J=9.0$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$, 1H), 7.10 (d, $J=8.7$, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -76.38, -180.13 ; LCMS : 純度 : 98.02% ; MS (m/e): 436.19 (MH+)。

I-213 : N2-[3-(環丙基胺基羰基甲氧基)-4-甲氧基]苯基-5-氟-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.14 (d, $J=3.9$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.7$, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -76.96, -179.03 ; LCMS : 純度 : 96.31% ; MS (m/e): 436.20 (MH+)。

1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, $J=3.6$, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$, 2H), 7.18 (d, $J=8.7$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4$, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 0.60 (q, $J=5.7$, 2H), 0.45 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -180.69; LCMS: 純度: 83.84%; MS (m/e): 481.23 (MH+).

I-214: 5-氟-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, $J=3.6$, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, $J=8.7$, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -181.06; LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 380.13 (MH+).

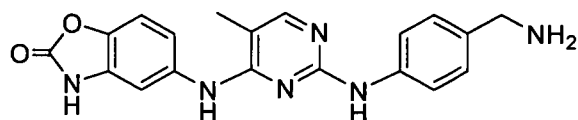
I-215: N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-氟-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.27 (br, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.9$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.21 (d, $J=9.0$, 1H), 2.04 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -119.33, -180.66; LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 384.10 (MH+).

I-216: 5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺離胺酸鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.44 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.598 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.60 (s, 3H), 0.55 (s, 3H), 0.50 (s, 3H), 0.45 (s, 3H), 0.40 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -180.69; LCMS: 純度: 83.84%; MS (m/e): 481.23 (MH+).

(s, 2H), 5.42 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 4H); LCMS: 純度: 92.76%; MS (m/e): 486.33 (MH⁺)。

I-217: N²-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N⁴-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, $J=6.3$, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 純度: 96.73%; MS (m/e): 376.27 (M+H)。

I-220: 5-(2-(4-(胺基甲基)苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

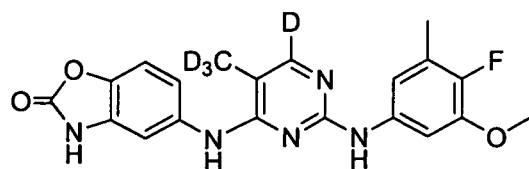


MS (ES) 363 (M+H), 361 (M-H)。

一般如上所述且進一步如下製備氘化化合物。將 d_4 -胸腺嘧啶 (3.00 g, 23.1 mmol) 置於壓力容器中且添加 POCl_3 (25 ml)。在 130°C 下加熱白色懸浮液3小時。約1小時後，懸浮液變成透明黃色溶液。隨後藉由向含有碎冰之烘爐中緩慢傾倒反應混合物淬滅反應物。隨後用 DCM (3×50 ml) 萃取水相且經 MgSO_4 乾燥。蒸發溶劑後，獲得呈白色固體狀之反應產物 (3.72 g, 96%)。藉由與 LHS 胺基甲酸酯苯胺進行第一 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反應及與 RHS 苯胺或 d_3 -苯胺 (氘化苯胺

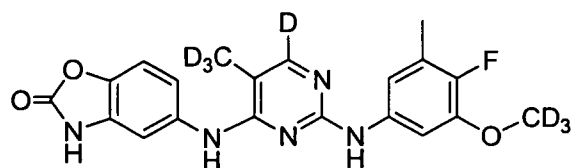
以與非氘化苯胺相同之方式使用 CD_3I 替代 MeI 製備) 進行第二 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反應之標準工序製備 JAK 抑制劑。

I-221 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



MS (ES) 400 ($\text{M}+\text{H}$), 398 ($\text{M}-\text{H}$)。

I-222 : 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.37-7.13 (m, 3H), 6.88 (ddd, $J=7.6, 6.5, 2.0$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H); MS (ES) 403 ($\text{M}+\text{H}$), 401 ($\text{M}-\text{H}$)。

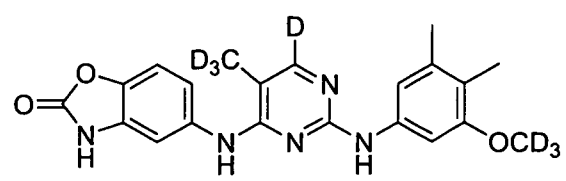
I-223 : 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



MS (ES) 396 ($\text{M}+\text{H}$), 394 ($\text{M}-\text{H}$)。

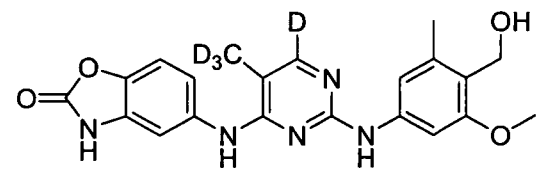
I-224 : 5-(2-(3-三氘代甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-6-D-5-三

氘代甲基嘧啶-4-基(氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



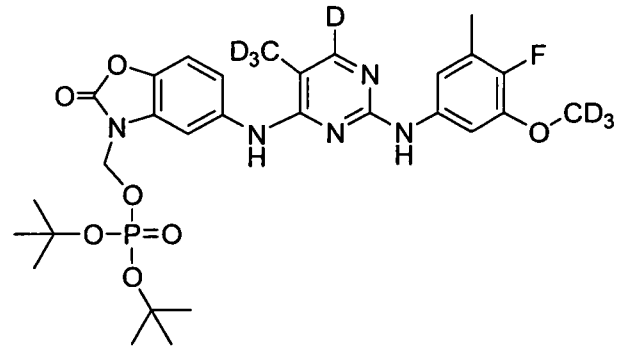
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.97 (s, 6H) ; MS (ES) 399 (M+H), 397 (M-H) 。

I-225 : 5-(2-(4-(羟基甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基(氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



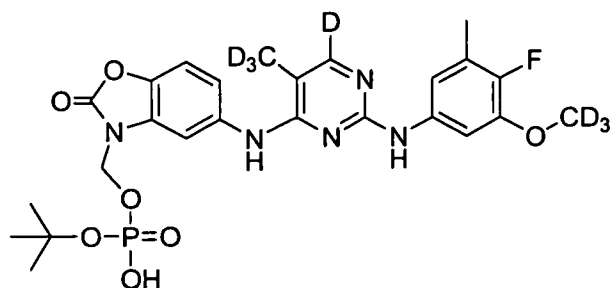
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s br, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ; MS (ES) 412 (M+H), 410 (M-H) 。

I-226 : 磷酸 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基(氨基)-2-侧氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二(第三丁酯)



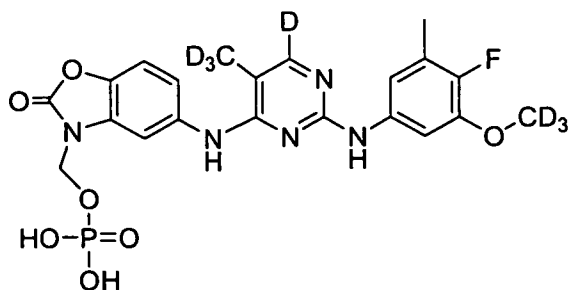
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.78 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (s, 18H); MS (ES) 625 (M+H), 623 (M-H)。

I-227：磷酸氫 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯第三丁酯



MS (ES) 569 (M+H), 567 (M-H)。

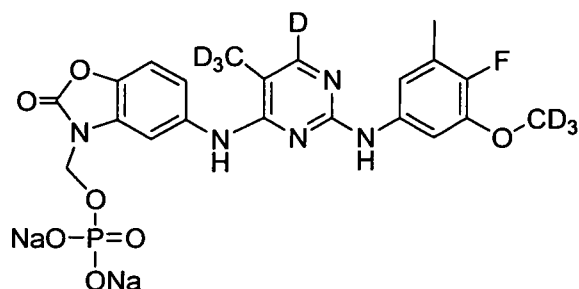
I-228：磷酸二氫 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯



MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H)。

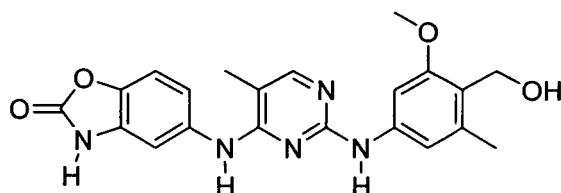
I-229：磷酸 (5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-

D-5-(三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二鈉



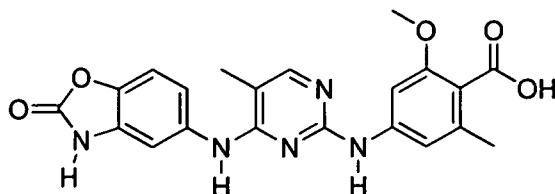
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H); MS (ES) 513 ($\text{M}+\text{H}$), 511 ($\text{M}-\text{H}$)。

I-230：4-(4-(2,3-二氘-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。LCMS (m/z): 408.4 (MH^+)。

I-231：4-(4-(2,3-二氘-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.71 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). LCMS (m/z): 422.2 (MH^+).

II-1 : 5-(5-氟-2-(1-侧氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

II-2 : 5-(5-氟-2-(7-(吡咯啉-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二甲酸盐

II-3 : 5-(5-氟-2-(7-侧氧基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二甲酸盐

II-4 : (Z)-5-(5-氟-2-(2-甲基-1-侧氧基-1,2,3,6-四氢苯并[c]氮吡-9-基氨基)咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

II-5 : 5-(5-氟-2-(5-侧氧基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

II-6 : 5-(2-(萘-2-基氨基)-5-硝基咪啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

II-7 : 2-(萘-2-基氨基)-4-(2-侧氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-咪啉-5-甲酸甲酯三氟乙酸盐 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.29-10.14 (m, 1H), 9.99 (s, 1H),
5

8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01-7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 4H), 7.25-6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428 (M+H)。

II-8: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-異苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.50 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); LCMS: 純度: 88.61%; MS (m/e): 390.40 (MH+)。

II-9: N2-(1,3-二氫-異苯并呋喃-5-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.42 (br, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.07 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.34%; MS (m/e): 376.30 (MH+)。

II-10: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-基)-2,4-嘧啶二胺
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.04 (br, 1H), 8.98 (br, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 純度: 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH+)。

II-11: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-

N2-(1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-6-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.34 (br, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 389.21 (MH⁺)。

II-12: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-7-甲基異苯并呋喃-4-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.73 (br, 1H), 9.53 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: 純度: 90.64%; MS (m/e): 404.26 (MH⁺)。

II-13: 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-4-甲基異苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 9.37 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: 純度: 97.52%; MS (m/e): 404.29 (MH⁺)。

II-14: N2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LCMS: 5

純度：96.43%；MS (m/e): 363.38 (MH+)。

II-15：N2-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)；LCMS：純度：95.84%；MS (m/e): 363.39 (MH+)。

II-16：N2-(5-氟基-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)；LCMS：純度：86.13%；MS (m/e): 374.36 (MH+)。

II-17：N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)；LCMS：純度：97.39%；MS (m/e): 365.35 (MH+)。

II-18：5-甲基-N2-(2-甲基吡啶-4-基)-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)；LCMS：純度：98.95%；MS (m/e):

S

349.35 (MH⁺)。

II-19 : N2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (br, 2H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.15 (s, 3H); LCMS : 純度 : 99.04% ; MS (m/e): 363.37 (MH⁺)。

II-20 : N2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LCMS : 純度 : 90.96% ; MS (m/e): 365.34 (MH⁺)。

II-21 : N2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 11.14 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS : 純度 : 98.29% ; MS (m/e): 363.35 (MH⁺)。

II-22 : N2-(5-氟基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.53 (br, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

3H) ; LCMS : 純度 : 78.01% ; MS (*m/e*): 374.32 (MH⁺) 。

II-23 : 5-(5-氟-2-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[c]氮呋-7-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

II-24 : 5-(5-氟-2-(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[c]氮呋-7-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽

II-25 : 7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮甲酸鹽

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H) ; LCMS (*m/z*): 409 (MH⁺) 。

II-26 : 6-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H

NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.36 (t, *J*=7.5 Hz, 2H) ; LCMS (*m/z*): 407 (MH⁺) 。

II-27 : 7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮三氟

乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H, 與DMSO峰重疊), 2.08

5

(t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.98 (dd, $J=13.5, 6.7$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 421 (MH⁺)。

II-28 : 7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-4,5-二氫-1-甲基-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮三氟乙酸鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.93 (dd, $J=13.5, 7.1$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 435 (MH⁺)。

II-29 : 5-(5-甲基-2-(2-嗎啉并吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 7.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); LRMS (M⁺) m/z 419.98。

II-30 : 5-(5-氟-2-(2-嗎啉并吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H); LRMS (M⁺) m/z 423.96。

II-31 : 5-(5-甲基-2-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (br s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.16-8.10 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 335.03。

實例6：羥萘甲酸鹽

製備實例：以下實例說明本文所述之2,4-嘧啶二胺之羥萘甲酸鹽的製備。加熱本文所述2,4-嘧啶二胺(1當量)於酮溶劑中之懸浮液(每公克2,4-嘧啶二胺約20 ml溶劑，例如MEK)至約50°C至約60°C。添加水(每公克2,4-嘧啶二胺約1 ml水)，得到溶液。必要時可使溶液通過過濾器以進行淨化。將溶液在約50°C至約60°C保持約30分鐘至約1.5小時。添加1-羥基-2-萘甲酸(1.1當量)於酮溶劑中之均質溶液(每公克萘甲酸約4 ml溶劑，例如MEK)，從而在約5分鐘至15分鐘後產生固體沈澱。冷卻反應物至環境溫度，攪拌約15小時至約20小時，隨後冷卻至約0°C至約10°C後維持約1小時至約2小時。隨後過濾沈澱之羥萘甲酸鹽且收集。舉例而言用酮溶劑(每公克約2 ml，例如MEK)洗滌過濾之固體兩次，且在約40°C至約60°C下在減壓下乾燥約10小時至約20小時。羥萘甲酸鹽進行相應處理(例如微粉化)且如本文所述，例如於用於藉由吸入投與之調配物中調配。在一特定實施例中，化合物I-217為此實例中所用之2,4-嘧啶二胺。

實例 7：經 IL-4 刺激之 Ramos B 細胞上 CD23 表現的檢測法

經過細胞激素介白素-4(IL-4)刺激之B細胞可經由磷酸化 JAK 家族激酶(JAK-1及JAK-3)而活化 JAK/Stat 路徑，從而又磷酸化且活化轉錄因子 Stat-6。藉由活化 Stat-6 上調之基因之一為低親和性 IgE 受體 CD23。為研究抑制劑對 JAK 家族激酶之作用，使用人類 IL-4 刺激人類 Ramos B 細胞且量測 CD23 之表面表現。

Ramos B 細胞株獲自 ATCC(ATCC 目錄號 CRL 1596)。根據 ATCC 增殖方案，將細胞培養於含有 10% FBS 之 RPMI 1640(Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, 目錄號 10-040-CM) 中，熱滅活(JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, 目錄號 12106-500M)。將細胞之密度維持在 3.5×10^5 。實驗前一天，稀釋 Ramos B 細胞至 3.5×10^5 個細胞/毫升，以確保其處於對數生長期。

將細胞離心且懸浮於含有 5% 血清之 RPMI 中。在 96 孔組織培養盤之每個位置中使用 5×10^4 個細胞。將細胞與化合物或 DMSO(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, 目錄號 D2650) 媒劑對照一起在 37°C 之培育箱中預培育 1 小時。隨後用 IL-4(Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, 目錄號 200-04)(使最終濃度為 50 單位/毫升)刺激細胞 20-24 小時。隨後將細胞離心且用抗 CD23-PE(BD Pharmingen, San Diego, CA, 目錄號 555711)染色且藉由 FACS 分析。使用 BD LSR I 系統流式細胞儀(購自 Becton Dickinson Biosciences of San Jose, California)執行偵測。表 IX 中提供根據此檢測法之結果計

5

算的IC₅₀值。

實例8：經IL-2刺激之人類初級T細胞增殖的檢測法

源自周邊血液且經由T細胞受體及CD28之刺激而預活化之初級人類T細胞會因應細胞激素介白素2(IL-2)而於活體外增殖。此增殖反應取決於JAK-1及JAK-3酪胺酸激酶之活化，從而磷酸化且活化轉錄因子Stat-5。

人類初級T細胞如下製備。由健康志願者獲得全血，與PBS 1:1混合，以2:1血液/PBS:聚蔗糖(ficoll)比率，於聚蔗糖泛影葡胺(Ficoll Hypaque, Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ，目錄號17-1440-03)上分層，且在4°C下以1750 rpm離心30分鐘。回收血清:聚蔗糖界面處之淋巴細胞且用5體積PBS洗滌兩次。將細胞再懸浮於含有40 U/mL重組IL2(R and D Systems, Minneapolis, MN，目錄號202-IL(20 µg))之耶賽爾氏培養基(Yssel's medium, Gemini Bio產品, Woodland, CA，目錄號400-103)中，且接種於預塗佈有1 µg/mL抗CD3(BD Pharmingen, San Diego, CA，目錄號555336)及5 µg/mL抗CD28(Immunotech, Beckman Coulter of Brea California，目錄號IM1376)之燒瓶中。刺激初級T細胞3-4天，隨後轉移至新鮮燒瓶且維持於含有10% FBS及40 U/mL IL-2之RPMI中。

進行檢測前一天，將初級T細胞離心且再懸浮於含有10% FBS但無IL-2之新鮮RPMI中且使其饑餓隔夜。為進行檢測法，將初級T細胞離心且以 2×10^6 個細胞/毫升再懸浮於耶賽爾氏培養基中。向平底96孔黑色盤之各孔中添加50

μL 含有 80 U/mL IL-2之細胞懸浮液。對於未刺激對照組，培養盤最後一行中省略IL-2。用二甲亞砜(DMSO，99.7%純，所測試細胞培養物，Sigma-Aldrich, St. Louis, MO，目錄號D2650)自 5 mM開始以3倍稀釋度連續稀釋化合物，隨後用耶賽爾氏培養基1:250稀釋。每孔一式兩份添加50 μL 2 $\times$ 化合物且使細胞在37°C下增殖72小時。

使用CellTiter-Glo®發光細胞活力檢測法(Promega)量測增殖，該檢測法基於作為代謝活性細胞之指標的所存在ATP之定量來測定培養物中活細胞之數目。使受質融化且達環境溫度。將Cell Titer-Glo試劑與稀釋劑混合在一起後，添加100 μL 至各孔中。將培養盤於迴轉式震盪器上混合兩分鐘以誘導溶解且在環境溫度下再培育十分鐘以使信號平衡。使用Wallac Victor2 1420多標記計數器(購自Perkin Elmer, Shelton, CT)執行偵測。

實例9：經IFN γ 刺激之A549上皮細胞上ICAM1表現的 檢測法

肺上皮細胞A549響應於各種不同刺激上調ICAM-1(CD54)表面表現。因此，可使用ICAM-1表現作為讀數在相同細胞類型中評定化合物對不同信號傳導路徑之作用。IFN γ 經由活化JAK/Stat路徑而上調ICAM-1。在此實例中評定IFN γ 對ICAM-1的上調。

A549肺上皮癌細胞株源自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection)。使用含有10%胎牛血清、100 I.U.青黴素(penicillin)及100 ng/mL鏈黴素(streptomycin)之

F12K培養基(Mediatech Inc., Lenexa, KS, 目錄號10-025-CV)(完全F12k培養基)進行常規培養。在37°C下, 在5% CO₂濕潤氛圍下培育細胞。在用於檢測法前, 用PBS洗滌A549細胞且胰蛋白酶化(Mediatech Inc., 目錄號25-052-CI)以使細胞抬升(lift)。用完全F12K培養基中和胰蛋白酶細胞懸浮液且離心以使細胞集結成粒。將細胞集結粒以 2.0×10^5 個/毫升之濃度再懸浮於完全F12K培養基中。將細胞以每孔20,000個(總體積為100 μ L)接種於平底組織培養盤中且使其黏著隔夜。

在第二天, 將A549細胞與測試化合物或DMSO(對照)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, 目錄號D2650)一起預培育1小時。隨後用IFN γ (75 ng/mL)(Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, 目錄號300-02)刺激細胞且培育24小時。最終測試化合物在200 μ L含有5% FBS、0.3% DMSO之F12K培養基中之劑量範圍為30 μ M至14 nM。

在第三天, 移除細胞培養基且用200 μ L PBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)洗滌細胞。將各孔胰蛋白酶化以使細胞解離, 隨後藉由添加200 μ L完全F12K培養基中和。將細胞集結成粒且在4°C下用APC結合之小鼠抗人類ICAM-1(CD54)(BD Pharmingen, San Diego, CA, 目錄號559771)抗體染色20分鐘。用冰冷FACS緩衝液(PBS + 2% FBS)洗滌細胞且藉由流式細胞測量術分析表面ICAM-1表現。使用BD LSR I系統流式細胞儀(購自BD Biosciences of San Jose, California)執行偵測。針對活細胞散射(live scatter)對細胞

數進行閘控，且計算幾何平均值(Becton-Dickinson CellQuest軟體3.3版，Franklin Lakes, NJ)。將幾何平均值對化合物濃度繪圖，得到劑量反應曲線。

實例10：經IFN γ 刺激之U937骨髓細胞上ICAM1表現的檢測法

人類U937單核細胞響應於各種不同刺激上調ICAM-1 (CD54)表面表現。因此，可使用ICAM-1表現作為讀數在相同細胞類型中評定化合物對不同信號傳導路徑之作用。IFN γ 經由活化JAK/Stat路徑而上調ICAM-1。在此實例中評定IFN γ 對ICAM-1的上調。

自Rockville Maryland之ATCC獲得U937人類單核細胞株，目錄號為CRL-1593.2，且培養於含有10%(v/v)FCS之RPMI-1640培養基中。使U937細胞在10% RPMI中生長。隨後將細胞以每160微升100,000個細胞之濃度塗佈於96孔平底盤中。隨後如下稀釋測試化合物：用DMSO 1:5稀釋10 mM測試化合物(3 μ L 10 mM測試化合物於12 μ L DMSO中)，繼而用DMSO 1:3連續稀釋測試化合物(6 μ L測試化合物連續稀釋於12 μ L DMSO中，得到3倍稀釋液)。隨後將4 μ L測試化合物轉移至76 μ L 10% RPMI中，得到10 $\times$ 溶液(100 μ M測試化合物，5% DMSO)。對於對照孔，將4 μ L DMSO稀釋於76 μ L 10% RPMI中。在刺激條件下對8個位置(由10 μ M開始，8個3倍稀釋濃度)及4個僅DMSO孔(對照孔)且在未刺激條件下對4個僅DMSO孔一式兩份執行檢測法。

使用 multimek(Beckman Coulter of Brea, California)2次混合經稀釋化合物盤，隨後將20 μL 經稀釋化合物轉移至含有160 μL 細胞之96孔盤中，隨後再次在低速下混合兩次。隨後在37°C下在5% CO_2 下預培育細胞及化合物30分鐘。

藉由製備人類 $\text{IFN}\gamma$ 於10% RPMI中之100 ng/mL溶液製備10 $\times$ 刺激混合物。隨後用20 μL $\text{IFN}\gamma$ 刺激混合物刺激細胞及化合物，得到10 ng/mL $\text{IFN}\gamma$ 、10 μM 測試化合物及0.5% DMSO之最終濃度。在37°C下在5% CO_2 下將細胞保持在刺激條件下18-24小時。

將細胞轉移至96孔圓底盤中進行染色，隨後在染色程序期間保持於冰上。將細胞在4°C下以1000 rpm離心5分鐘，之後移除上清液。移除上清液後，每100 μL FACS緩衝液添加1 μL APC結合之小鼠抗人類ICAM-1抗體。隨後在黑暗中於冰上培育細胞30分鐘。培育後，添加150 μL FACS緩衝液且將細胞在4°C下以1000 rpm離心5分鐘，之後移除上清液。移除上清液後，添加200 μL FACS緩衝液且將細胞再懸浮。懸浮後，將細胞在4°C下以1000 rpm離心5分鐘。隨後移除上清液，然後將細胞再懸浮於150 μL FACS緩衝液中。

使用BD LSR I系統流式細胞儀(購自BD Biosciences of San Jose, California)執行偵測。針對活細胞散射對活細胞進行閘控，且量測ICAM-APC之幾何平均值(Becton-Dickinson CellQuest軟體3.3版，Franklin Lakes, NJ)。分析

S

活細胞%與ICAM-1表現。測試化合物之檢測法與已知活性之對照化合物同時進行。對照化合物之EC₅₀值通常為40-100 nM。

實例 11：JAK1、JAK2及JAK3螢光偏振激酶檢測法

此檢測法可用於測定本文所述化合物針對特定JAK激酶之效能及本文所述化合物在活體外抑制特定JAK激酶活性中之選擇性。

試劑及緩衝液

酪胺酸激酶套組Green(Invitrogen，目錄號P2837)

乙醯基化牛γ球蛋白(BGG)(Invitrogen，目錄號P2255)

活性JAK1(Carna Biosciences)

活性JAK2(Carna Biosciences)

活性JAK3(Carna Biosciences)

TK2肽(生物素-EGPWLEEEEEAYGWMDF-CONH₂)(SynPep Custom Synthesis)

方法

用DMSO由所要最終濃度之500倍開始連續稀釋測試化合物，隨後用激酶緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.4)、5 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mg/mL乙醯基化BGG)稀釋至1% DMSO。在環境溫度下，將測試化合物於1% DMSO(最終為0.2% DMSO)中之溶液與ATP及受質於激酶緩衝液中1:5混合。

激酶反應在含有肽受質及ATP之20 μL最終體積中執行且藉由添加含激酶之激酶緩衝液起始。使反應在環境溫度下

進行。不同激酶檢測法之最終受質、ATP及酶濃度及反應時間列於表III中。

表III 最終受質、ATP、酶濃度及反應時間					
酶	每個反應之酶量	受質	受質濃度	ATP濃度	檢測時間
JAK1	20 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20分鐘
JAK2	0.3 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20分鐘
JAK3	2 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20分鐘

根據製造商之說明書(Invitrogen)，反應藉由添加 20 μ L PTK淬滅混合物中止，該混合物含有稀釋於FP稀釋緩衝液中之EDTA/抗磷酸酪胺酸抗體(最終為1 $\times$)/螢光磷肽示蹤劑(最終為0.5 $\times$)。在環境溫度下在黑暗中培育培養盤30分鐘，隨後於Polarion螢光偏振板讀取器(Tecan)上讀取。

使用藉由與酪胺酸激酶檢測套組Green(Invitrogen)中提供之磷肽競爭物競爭產生的校正曲線將數據轉化為存在之磷肽之量。為進行IC₅₀值測定，在11個濃度下一式兩份測試化合物，且藉由非線性回歸分析使用Matlab 6.5版(MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)執行曲線擬合。

實例12：組成性活性JAK2依賴性細胞增殖檢測法

慢性骨髓增生病症以及急性骨髓性白血病(AML)細胞株子集中已描述JAK2之JH2假性激酶域之突變(JAK2 V617F)。負調節性JH2域之突變異常調節激酶，使其與EPO受體組成性結合且變得活化。源自AML患者之UKE-1細胞表現驅使其增殖之JAK2 V617F。將IL-3依賴性BaF3骨

髓細胞株工程改造成表現JAK2 V617F，以使其以不依賴於IL-3之方式增殖。JAK抑制劑對此等細胞株增殖之作用可用於評定該等化合物對JAK2之細胞活性。

試劑及緩衝液

二甲亞砜(DMSO)(Sigma-Aldrich，目錄號D2650)(對照)

伊斯科夫氏DMEM(Iscove's DMEM)，ATCC目錄號30-2005

1 M HEPES，Cellgro目錄號25-060-CI(100 mL)

100 mM丙酮酸鈉，Cellgro目錄號25-000-CI(100 mL)

青黴素/鏈黴素，各10000 U/mL，Cellgro目錄號30-002-CI(100 mL)

RPMI 1640(Cellgro，目錄號10-040-CM)

胎牛血清(JRH，目錄號12106-500M)

供體馬血清，Hyclone目錄號SH30074.02(100 mL)

50 μ M氫皮質酮溶液，Sigma目錄號H6909-10 ml(10 mL)

培養條件

將BaF3 V617F細胞維持且塗佈於含有10% FBS之RPMI中。此等細胞之塗佈密度為 1×10^5 個細胞/毫升。

將UKE-1維持且塗佈於含有10% FBS、10%馬血清、1%青黴素/鏈黴素及1 μ M氫皮質酮之伊斯科夫氏DMEM中。此等細胞之塗佈密度為 0.4×10^6 個細胞/毫升。

方法

將細胞以所要細胞密度(參見上文)再懸浮於相應培養基中。向平底96孔白色盤之各孔中添加100 μ L細胞懸浮液。

5

用 DMSO 自 5 mM 開始以 3 倍稀釋度連續稀釋化合物，隨後用含有 5% FBS 及青黴素/鏈黴素 (pen/strep) 之 RPMI 1640 培養基 1:250 稀釋。每孔一式兩份添加 100 μ L 所得 2 $\times$ 化合物溶液且使細胞在 37 $^{\circ}$ C 下增殖 72 小時。

使用 Cell Titer-Glo 量測增殖。使受質融化且達室溫。自各孔移除頂部 100 μ L 培養基後，向各孔中添加 100 μ L 預混合 Cell Titer-Glo 試劑。將培養盤於迴轉式震盪器上混合三分鐘以誘導溶解且在環境溫度下再培育五分鐘以使信號平衡。於 Wallac 盤讀取器上讀取發光。

下表 IV 中展示當在以上實例 3 中所述之條件下測試時本文所述化合物抑制 JAK3 活性之能力的結果。表 IV 中之化合物名稱與上表 I-II 中一致。在表 IV 中，活性由以下範圍表示：「A」表示 IC₅₀ 值 < 0.5 μ M 之化合物；「B」表示 IC₅₀ 值 $\geq$ 0.5 μ M 且 < 5 μ M 之化合物；「C」表示 IC₅₀ 值 $\geq$ 5 μ M 且 < 10 μ M 之化合物；且「D」表示活性 $\geq$ 10 μ M 之化合物。表 IV 中之空白表明該化合物未在實例 3 之檢測法中測試。

表IV	
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	A
I-6	D
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A

表IV	
I-12	A
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	A

表IV	
I-23	B
I-24	A
I-25	A
I-26	B
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A

表IV	
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	D
I-38	A
I-39	D
I-40	A
I-41	C
I-42	D
I-43	D
I-44	D

表IV	
I-45	D
I-46	A
I-47	D
I-48	D
I-49	D
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	A
I-54	D
I-55	D
I-56	D
I-57	D
I-58	D
I-59	D
I-60	D
I-61	A
I-62	B
I-63	A
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	C
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	B
I-81	B
I-82	A

表IV	
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	D
I-89	B
I-90	B
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	D
I-100	B
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	C
I-120	A

表IV	
I-121	A
I-122	B
I-123	C
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	C
I-134	D
I-135	A
I-136	B
I-137	A
I-138	A
I-139	D
I-140	B
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-146	A
I-147	A
I-148	C
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	C
I-153	A
I-154	A
I-155	B
I-156	A
I-157	A
I-158	A

表IV	
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A
I-176	D
I-177	D
I-178	A
I-179	D
I-180	A
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A
I-185	A
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	B
I-191	A
I-192	B
I-193	B
I-194	B
I-195	A
I-196	A

表IV	
I-197	A
I-198	A
I-199	A
I-200	B
I-201	B
I-202	B
I-203	A
I-204	A
I-205	A
I-206	A
I-207	D
I-208	A

表IV	
I-209	A
I-210	A
I-211	A
I-212	A
I-213	A
I-214	D
I-215	A
I-216	
I-217	A
II-1	A
II-2	A
II-3	A

表IV	
II-4	A
II-5	A
II-6	D
II-7	D
II-8	A
II-9	A
II-10	A
II-11	A
II-12	A
II-13	A
II-14	D
II-15	B

表IV	
II-16	D
II-17	A
II-18	A
II-19	A
II-20	A
II-21	B
II-22	B
II-23	A
II-25	A
II-26	A
II-27	A
II-28	A

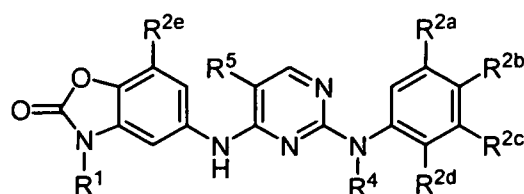
儘管上述發明已相當詳細地進行描述以有助於理解，但所述實施例應視為說明性而非限制性的。一般技術者應顯而易知，在隨附申請專利範圍之範疇內可進行某些變化及修改。

七、申請專利範圍：

公告本

105年12月19日修正本

1. 一種式IA化合物，



IA

或其鹽，其中：

R^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 CO_2-C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；

各 R^{50} 為 $-C(R^9)_2-A-R^{10}$ ，其中 A 為 O 或 S；各 R^9 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基或視情況經取代之 C_{7-16} 芳基烷基；或者，兩個 R^9 與其所連接之碳一起形成視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基或視情況經取代之 3-8 員雜脂環基； R^{10} 為 R^a 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ 或 $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$ ；各 R^{11} 在每次出現時獨立地為 R^a 或單價陽離子基團；或兩個 R^{11} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀磷酸酯基；各 R^{12} 在每次出現時獨立地為 R^c 或 $-C_{1-3}$ 烷基 $-N(R^c)_2$ ；或各自在 $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$ 之各別氮上的兩個 R^{12} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀磷酸雙醯胺基；或該基團 $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ 之一個 R^{12} 連同 R^{11} 與其所連接之原子一起形成 4-8 員環狀胺基磷酸基 (phosphonamidate group)；

R^{2a-2e} 在每次出現時各獨立地為 H、 R^e 、 R^b 、經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 R^e ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-OR^e$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-SR^e$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-C(O)R^e$ ； $-N(R^a)R^e$ ，其中 R^e 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-S(O)_2R^e$ ； $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ ，其中 R^e 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代； $-B(OR^a)_2$ 、 $-B(N(R^c)_2)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ；各 R^a 在每次出現時獨立地為 H、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；各 R^b 在每次出現時獨立地為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、

-OS(O)₂N(R^c)₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^c)₂、
 -C(NR^a)-N(R^c)₂、-C(NOH)-R^a、-C(NOH)-N(R^c)₂、
 -OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)N(R^c)₂、-OC(NH)
 -N(R^c)₂、-OC(NR^a)-N(R^c)₂、-N(R^a)-S(O)₂H、-[N(R^a)
 C(O)]_nR^a、-[N(R^a)C(O)]_nOR^a、-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂
 或-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂；

各 R^c在每次出現時獨立地為 R^a，或兩個 R^c與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 10 員雜脂環基或 5-10 員雜芳基；其可視情況包括一或多個相同或不同額外雜原子且其視情況經一或多個相同或不同 R^a及/或 R^d基團取代；

各 R^d為=O、-OR^a、鹵基 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆烷基、=S、-SR^a、
 =NR^a、=NOR^a、-N(R^a)₂、鹵基、-CF₃、-CN、-NC、
 -OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^a、
 -S(O₂)R^a、-SO₃R^a、-S(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、
 -OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OSO₃R^a、-OS(O)₂N(R^a)₂、
 -C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(NR^a)N(R^a)₂、
 -C(NOH)R^a、-C(NOH)N(R^a)₂、-OCO₂R^a、-OC(O)N(R^a)₂
 、-OC(NR^a)N(R^a)₂、-[N(R^a)C(O)]_nR^a、-(C(R^a)₂)_n-OR^a
 、-N(R^a)-S(O)₂R^a、-C(O)-C₁₋₆鹵烷基、-S(O)₂C₁₋₆鹵
 烷基、-OC(O)R^a、-O(C(R^a)₂)_m-OR^a、-S(C(R^a)₂)_m-OR^a
 、-N(R^a)C₁₋₆鹵烷基、-P(O)(OR^a)₂、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a
 、-[N(R^a)C(O)]_nOR^a、-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂、-[N(R^a)
 C(NR^a)]_nN(R^a)₂或-N(R^a)C(O)C₁₋₆鹵烷基；或兩個 R^d

與其所連接之原子一起組合形成 3-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 取代；

各 R^e 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

各 m 為 1、2 或 3；

各 n 為 0、1、2 或 3；

或 R^{2a-2d} 基團中之兩者與其所連接之原子一起組合形成 4-10 員部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原子且視情況經一或多個 R^a 及 / 或 R^b 取代；

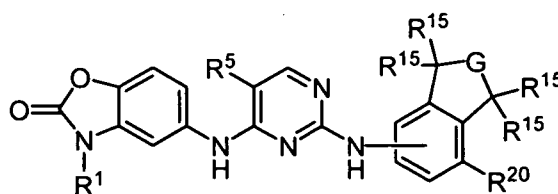
R^4 為 H 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^5 為 H、鹵基、 $-CN$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 C_{1-3} 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 F。
3. 如請求項 2 之化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 CH_3 ； R^{2c} 為 $-OCH_3$ ；且 R^{2d} 為 F。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 H 或 F。
5. 如請求項 4 之化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基； R^{2c} 為 $-OC_{1-3}$ 烷基；且 R^{2d} 為 F。
6. 如請求項 5 之化合物，其中 R^{2a} 為 H； R^{2b} 為 $-OCH_3$ ； R^{2c}

為 $-\text{OCH}_3$ ；且 R^{2d} 為 F。

7. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 或 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。
8. 如請求項 7 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。
9. 如請求項 7 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 $-\text{OCH}_3$ ；且 R^{2d} 為 H 或 F。
10. 如請求項 7 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 $-\text{OCH}_3$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。
11. 如請求項 7 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者為 $-\text{OCH}_3$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之另一者為 CH_3 ；且 R^{2d} 為 H 或 F。
12. 如請求項 7 之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為 CH_3 ； R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為 $-\text{OCH}_3$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者為 F；且 R^{2d} 為 H 或 F。
13. 如請求項 1 之化合物，其具有結構式 IC：



IC

其中 R^1 為 H 或 R^{50} ； R^5 為 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、硝

基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ ； R^{20} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；各 R^{15} 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，或同一碳上之兩個 R^{15} 一起為側氧基；且 G 為 O 或 NH。

14. 如請求項 13 之化合物，其中 R^5 為 H、鹵基或 C_{1-6} 烷基。

15. 一種化合物，其為：

I-1：5-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基苯甲腈甲酸鹽；

I-2：4-(4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽；

I-3：3-(4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽；

I-4：5-(5-氟-2-(苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-5：5-(5-氟-2-(3,4-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-6：5-(5-氟-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-7：5-(5-氟-2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-8：5-(5-氟-2-(3-氟-5-氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-9：5-(5-氟-2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-10：5-(5-氟-2-(3,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯

并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-11：4-(5-氯-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽；

I-12：5-(5-氯-2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-13：5-(2-(3,5-二氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-14：5-(5-氯-2-(3,5-二氟苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-15：5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-16：5-(5-溴-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-17：5-[2-(3-二甲胺基-4-甲基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-18：5-[5-乙炔基-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-19：5-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-20：5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-21：5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-22：5-(5-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺

基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-23：5-(2-(2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-24：5-[2-(3-二甲胺基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-25：5-[2-(4-二甲胺基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-26：5-[5-甲基-2-(甲基-苯基-胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-27：5-[2-(4-溴-2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-28：5-[2-(4-溴-2-氟-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-29：5-[2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-30：{4-[5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-乙醛；

I-31：5-[2-(3-乙炔基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-32：5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-33：5-(5-氯-2-(3-(二甲胺基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-34：5-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-

基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-35：5-[5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-36：5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-37：5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-38：5-(2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-39：4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-苯胺基-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-40：4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-41：5-(5-硝基-2-(苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-42：5-(5-硝基-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-43：5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-44：5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-45：5-(2-(3-(二甲胺基)-4-甲基苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-46：5-(5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯胺基)嘧啶

-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-47：5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-48：2-(2,4-二氟-3-甲氧基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-49：4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-5-甲酸三氟乙酸鹽；

I-50：5-[2-(2-氟-3,4-二甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-51：5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-二甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-52：5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-53：5-{2-[2-氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-苯胺基]-5-甲基-嘧啶-4-基胺基}-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-54：2-(4-胺甲醯基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-55：2-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-56：2-(3-甲氧基-4-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-57：2-(3-二甲胺基-4-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-

二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-58：2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-59：2-(3-甲氧基-4,5-二甲基-苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-60：4-(5-硝基-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽；

I-61：5-(5-氟-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-62：5-(2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-63：5-[5-羥基甲基-2-(3,4,5-三甲基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮；

I-64：2,6-二甲基-4-[5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-苯甲腈三氟乙酸鹽；

I-65：5-[5-甲基-2-(3-乙烯基-苯胺基)-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-66：5-(5-氟-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-67：5-(5-氟-2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-68 : 5-[2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基-苯胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基胺基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸鹽；

I-69 : 4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2,6-二甲基苯甲腈]三氟乙酸鹽；

I-70 : 4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2,6-二甲基苯甲腈；

I-71 : 5-(5-氟-2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-72 : 2-氟-3-(5-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲腈三氟乙酸鹽；

I-73 : 3-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-氟苯甲腈三氟乙酸鹽；

I-74 : 2-(4-氟-3,5-二甲基苯胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

I-75 : 5-(2-(2-氟-4-甲氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-76 : 5-(5-氟-2-(2-氟-4-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-77 : 5-(2-(2-氟-3,4-雙(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-78 : 5-(5-氟-2-(2-氟-3,4-雙(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-79 : 5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯胺基)-5-(羥基甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-80 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-(羥基甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-81 : 5-(5-(羥基甲基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-82 : 5-(2-(3-(二甲胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-83 : 5-(5-氯-2-(3-(二甲胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-84 : 5-(2-(3-(二乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-85 : 5-(2-(3-(乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-86 : 5-(5-氯-2-(3-(二乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-87 : 5-(5-氯-2-(3-(乙胺基)-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-88 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-6-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-89 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((二甲胺基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-90 : 7-((二乙胺基)甲基)-5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙

酸)鹽；

I-91：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((吡咯啉-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-92：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((哌啶-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-93：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-94：4-((5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

I-95：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-96：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-((E)-3-氯丙-1-烯基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-97：5-(5-((二乙胺基)甲基)-2-(3,4,5-三甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-98：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((吡咯啉-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-99：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((哌啶-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-100：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-101：5-(2-(3,4-二乙氧基-2-氟苯胺基)-5-甲基嘧啶-

4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-102：5-(2-(2-氟-3,4-d₆-二甲氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-103：5-(2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-104：5-(5-氟-2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-105：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-106：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲烷磺酸鹽；

I-107：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸鹽；

I-108：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸鹽；

I-109：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-110：5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-111：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-112：7-氟-5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-113：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶

-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-114：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮硫酸鹽；

I-115：磷酸(5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二鈉；

I-116：5-(2-(4-氟-3-羥基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-117：5-(2-(3-羥基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-118：磷酸二氫(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯鈣鹽；

I-119：5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-120：5-(2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-121：5-(5-氟-2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-122：5-(2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-123：5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-124：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧

啖-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-125：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-126：5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-127：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-128：4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯；

I-129：4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇三氟乙酸鹽；

I-130：5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺精胺酸鹽；

I-131：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺苯磺酸鹽；

I-132：5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺 Tris 鹽；

I-133：N4-{3-[2-(N,N-二甲胺基)乙氧基]氧膦基氧基甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺；

I-134 : N4-{3-雙[2-(N,N-二甲胺基)乙氧基]氧磷基氧基甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺 ;

I-135 : 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺雙羥茶酸鹽 ;

I-136 : 5-甲基-N4-[3-(磷醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺二鉀鹽 ;

I-137 : 5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺甲烷磺酸鹽 ;

I-138 : N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ;

I-139 : N2-乙基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ;

I-140 : N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ;

I-141 : N2-(4-苯甲氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ;

I-142 : N2-(3,5-二甲基-4-羥基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺 ;

I-143 : N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二

胺；

I-144：N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-145：N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-146：N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺苯磺酸鹽；

I-147：N2-(3,4-二甲基-5-羥基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-148：N2-(4-正丁基-3-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-149：N2-(4-溴-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-150：N2-(4-第三丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-151：N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺硫酸鹽；

I-152：N2-(3-羧基-4-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-153：N2-(4-氟-3-甲氧基羰基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二

胺；

I-154：N2-(4-氟-3-羥基甲基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-155：N2-(3-羧基-4-氟-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-156：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺鹽酸鹽；

I-157：5-(2-(4-乙醯基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-158：5-(2-(4-(1-(環丙基胺基)乙基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-159：N-環丁基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽；

I-160：4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-丙基苯甲醯胺甲酸鹽；

I-161：N-環丙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽；

I-162：N-乙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)苯甲醯胺甲酸鹽；

I-163：4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺甲酸鹽；

I-164：N-環丁基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苯甲醯胺甲酸鹽；

I-165：N-環丙基-4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺甲酸鹽；

I-166：4-(5-氟-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N-苯基-2-(三氟甲基)苯甲醯胺甲酸鹽；

I-167：5-(2-(4-甲基-3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-168：5-(2-(4-氟-3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-169：5-(2-(3-氟-5-(N-嗎啉基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-170：5-(2-(3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-172：5-(2-(3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-173：5-(2-(4-氟-3-(甲基磺醯基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-175：5-(5-氟-2-(3-d₃-甲氧基-5-甲基苯胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-176：5-(2-(3-(三氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-177：5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-178 : 5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-179 : 5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-180 : 5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-181 : 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-182 : 5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-183 : 5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-184 : 5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-185 : 5-(2-(3-氟-4,5-二甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-186 : 5-(2-(4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)-3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

I-187 : 5-(2-(3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-188 : 5-(2-(3,4,5-三甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-189 : 5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基

胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-190：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-191：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-192：5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-193：5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-194：5-(2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-195：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-196：5-(2-(4-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-197：5-(2-(3-(二氟甲基)-4-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-198：5-(2-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-199：5-(2-(3-(氟甲基)-5-甲氧基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-200：5-(2-(4-異丙基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-201：5-(2-(4-第三丁基苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)

苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-202：5-(2-(對甲苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

I-203：5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-204：5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-205：5-(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-206：5-(2-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-207：5-(2-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-208：5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-209：5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯胺基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

I-210：5-氟-N2-[3-(1-羥基-2,2,2-三氟乙基)]苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-211：5-氟-N2-(3-甲氧基-5-三氟甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-212：5-氟-N2-(4-甲氧基-3-三氟甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-213：N2-[3-(環丙基胺基羰基甲氧基)-4-甲氧基]苯基

-5-氟-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-214：5-氟-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-215：N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-氟-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-216：5-甲基-N4-[3-(膦醯氧基)甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺離胺酸鹽；

I-217：N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

I-218：5-(2-(2,4-二氟-3-仲乙氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-219：5-(2-(2,4-二氟-3-異丙氧基苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-220：5-(2-(4-(胺基甲基)苯胺基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-221：5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-222：5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-223：5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-224：5-(2-(3-三氘代甲氧基-4,5-二甲基苯胺基)-6-D-

5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-225：5-(2-(4-(羥基甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

I-226：磷酸 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二(第三丁酯)；

I-227：磷酸氫 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯第三丁酯；

I-228：磷酸二氫 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯；

I-229：磷酸(5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯胺基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基胺基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲酯二鈉；

I-230：4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇；或

I-231：4-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸。

16. 一種化合物，其為：

II-1：5-(5-氟-2-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

II-2：5-(5-氟-2-(7-(吡咯啶-1-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-

酮二甲酸鹽；

II-3：5-(5-氟-2-(7-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二甲酸鹽；

II-4：(Z)-5-(5-氟-2-(2-甲基-1-側氧基-1,2,3,6-四氫苯并[c]氮吡-9-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

II-5：5-(5-氟-2-(5-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

II-6：5-(2-(萘-2-基胺基)-5-硝基嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；

II-7：2-(萘-2-基胺基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯三氟乙酸鹽；

II-8：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-異苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-9：N2-(1,3-二氫-異苯并呋喃-5-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-10：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-11：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-6-基)-2,4-嘧啶二

胺；

II-12：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-7-甲基異苯并呋喃-4-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-13：5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-側氧基-1,3-二氫-4-甲基異苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-23：5-(5-氟-2-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[c]氮呋-7-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

II-24：5-(5-氟-2-(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[c]氮呋-7-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸鹽；

II-25：7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮甲酸鹽；

II-26：6-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸鹽；

II-27：7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮三氟乙酸鹽；或

II-28：7-(4-(2,3-二氫-2-側氧基苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-氟嘧啶-2-基胺基)-4,5-二氫-1-甲基-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮三氟乙酸鹽。

17. 一種化合物，其為：

II-14：N2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-15：N2-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-16：N2-(5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-17：N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-18：5-甲基-N2-(2-甲基吡啶-4-基)-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-19：N2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-20：N2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-21：N2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-22：N2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺；

II-29：5-(5-甲基-2-(2-嗎啉并吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；

II-30：5-(5-氟-2-(2-嗎啉并吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽；或

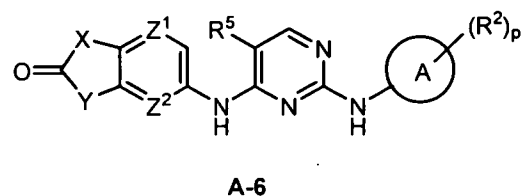
II-31：5-(5-甲基-2-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯

并[d]噁唑-2(3H)-酮二(三氟乙酸)鹽。

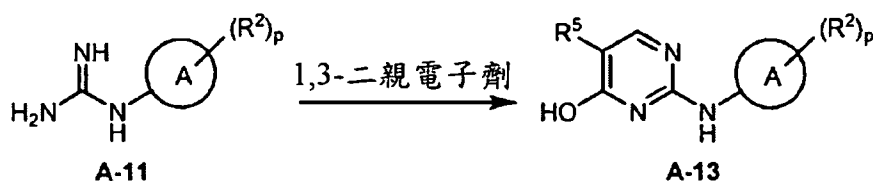
18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1、15、16或17中任一項之化合物。
19. 一種活體外抑制JAK激酶活性之方法，其包括使該JAK激酶與有效抑制該JAK激酶活性之量的如請求項1、15、16或17之化合物或如請求項18之醫藥組合物接觸。
20. 一種如請求項1、15、16或17之化合物或如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供抑制JAK激酶活性之藥物。
21. 一種如請求項1、15、16或17之化合物或如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療T細胞介導之自體免疫疾病的藥物。
22. 如請求項21之用途，其中該化合物與以小於10 μM 之 IC_{50} 值抑制Syk激酶之化合物或醫藥組合物組合投與或輔助該化合物或醫藥組合物投與。
23. 一種如請求項1、15、16或17之化合物或如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療移植接受者之同種異體移植排斥反應的藥物。
24. 如請求項23之用途，其中該同種異體移植為腎、心臟、肝或肺移植。
25. 如請求項23之用途，其中該藥物與另一免疫抑制劑組合投與或輔助該免疫抑制劑投與。
26. 一種如請求項1、15、16或17之化合物或如請求項18之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療IV型過敏反應

之藥物。

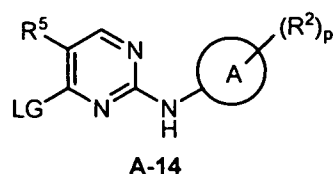
27. 一種如請求項 1、15、16 或 17 之化合物或如請求項 18 之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療 JAK 激酶介導之疾病的藥物。
28. 一種如請求項 1、15、16 或 17 之化合物或如請求項 18 之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療眼睛之疾病及/或病症的藥物。
29. 如請求項 28 之用途，其中該眼睛之疾病及/或病症為乾眼症候群、葡萄膜炎、過敏性結膜炎、青光眼或玫瑰斑 (rosacea)。
30. 一種製備式 A-6 化合物之方法，其包含：



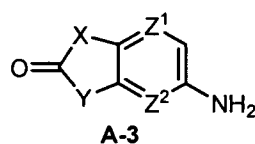
- (i) 使式 A-11 之胍與 1,3-二親電子劑反應，得到式 A-13 之 4-羥基-嘓啶-2-基-胺；



- (ii) 將 A-13 轉化為式 A-14 之 4-離去基-嘓啶-2-基-胺；及



(iii)使該4-離去基-嘓啖-2-基-胺A-14與芳基或雜芳基胺A-3反應；



其中：

X及Y各獨立地為O、S、S(O)、SO₂或NR¹；

各R¹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰；

各R⁵⁰為-C(R⁹)₂-A-R¹⁰，其中A為O或S；各R⁹在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基或視情況經取代之C₇₋₁₆芳基烷基；或者，兩個R⁹與其所連接之碳一起形成視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之3-8員雜脂環基；R¹⁰為R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂；各R¹¹在每次出現時獨立地為R^a或單價陽離子基團；或兩個R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸酯基，或兩個R¹¹一起表示二價陽離子基團；各R¹²在每次出現時獨立地為R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂；或各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂之各別氮上的兩個R¹²與其所連接之原子一起形成4-8員環狀磷酸雙鹽胺基；或該基團-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂之一個R¹²連同R¹¹與其所連接之原子一起形成4-8員環狀胺基磷酸基；

環 A 為 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；

各 R^2 在每次出現時獨立地為 H； R^e ； R^b ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 R^e ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-OR^e$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-SR^e$ ；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-C(O)R^e$ ； $-N(R^a)R^e$ ，其中 R^e 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代；經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代之 $-S(O)_2R^e$ ； $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ ，其中 R^e 經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^b 取代； $-B(OR^a)_2$ 、 $-B(N(R^c)_2)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ ；

各 R^a 在每次出現時獨立地為 H、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

各 R^b 在每次出現時獨立地為 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m$ 、 $-OR^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、

$-\text{SO}_3\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})-\text{R}^a$
 $-\text{C}(\text{NOH})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$
 $\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}^a)-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)$
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^a$ 、 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^a$ 、
 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{N}(\text{R}^c)_2$ 或 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{]}_n-\text{N}(\text{R}^c)_2$ ；

各 R^c 在每次出現時獨立地為 R^a ，或兩個 R^c 與其所鍵結之氮原子一起形成 3 至 10 員雜脂環基或 5-10 員雜芳基，其可視情況包括一或多個相同或不同額外雜原子且其視情況經一或多個相同或不同 R^a 及 / 或 R^d 基團取代；

各 R^d 為 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $=\text{S}$ 、
 $-\text{SR}^a$ 、 $=\text{NR}^a$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$
 $-\text{OC}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_n-\text{OR}^a$
 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 鹵
 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^a)_2)_m-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^a)_2)_m-\text{OR}^a$
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_m$
 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^a$ 、 $-\text{[N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、

$-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 或 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 鹵烷基；或
兩個 R^d 與其所連接之原子一起組合形成 3-10 員部分
或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個雜原
子且視情況經一或多個 R^a 取代；

各 R^e 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、
 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員
雜烷基、3-10 員雜脂環基、4-11 員雜脂環基烷基、
5-15 員雜芳基或 6-16 員雜芳基烷基；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 m 為 1、2 或 3；

各 n 為 0、1、2 或 3；

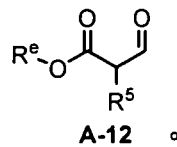
或兩個 R^2 基團與其所連接之原子一起組合形成 4-10 員
部分或完全飽和單環或雙環，視情況含有一或多個
雜原子且視情況經一或多個 R^a 及/或 R^b 取代；

Z^1 及 Z^2 各獨立地為 CH 、 CR^2 或 N ；

R^5 為 H 、鹵基、 $-CN$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、炔
基、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、硝
基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ ；且

LG 為鹵素、磺酸芳酯、磺酸烷酯、膦酸酯、疊氮化物
或 $-S(O)_{0-2}R^e$ 。

31. 如請求項 30 之方法，其中該 1,3-二親電子劑為式 A-12 之
 β -醛酯：



32. 如請求項31之方法，其中由式A-11之胍與該式A-12之 β -醛酯得到該式A-13之4-羥基-嘓啶-2-基-胺之反應包括在醇溶劑中，在鹼存在下加熱。
33. 如請求項32之方法，其中該醇溶劑為乙醇，該鹼為乙醇鈉，且該反應物加熱至約40°C至約80°C後維持約24小時至約48小時。
34. 如請求項30之方法，其中LG為氯。
35. 如請求項34之方法，其中將A-13轉化為式A-14之4-離去基-嘓啶-2-基-胺之反應包括在POCl₃存在下加熱A-13。
36. 如請求項34之方法，其中X為O；Y為NR¹；且Z¹及Z²各為CH。
37. 如請求項36之方法，其中該4-離去基-嘓啶-2-基-胺A-14與該芳基或雜芳基胺A-3之反應包括在約60°C至約80°C下，在溶劑中，在酸存在下，加熱A-14與A-3之混合物。
38. 如請求項37之方法，其中該溶劑為異丙醇且該酸為三氟乙酸。
39. 如請求項37之方法，其中環A為苯基。