



(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 I710558 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：107105054

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)****C07D405/14 (2006.01)****C07D451/02 (2006.01)****C07D451/14 (2006.01)****C07D487/08 (2006.01)****C07D491/08 (2006.01)****C07D495/08 (2006.01)****C07D519/00 (2006.01)****A61K31/4545(2006.01)****A61K31/506 (2006.01)****A61K31/55 (2006.01)****A61P25/16 (2006.01)****A61P25/28 (2006.01)**

(30)優先權：2013/05/01 美國

61/817,966

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾斯達安東尼 ESTRADA,ANTHONY (US)；奧利佛洛艾倫 OLIVERO,ALAN

(US)；派托爾史納黑爾 PATEL,SNAHEL (GB)；休麥克 SIU,MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I622587

CN 101389622A

Pharmaceuticals, 2011, 4, 1070-1087

審查人員：李東秀

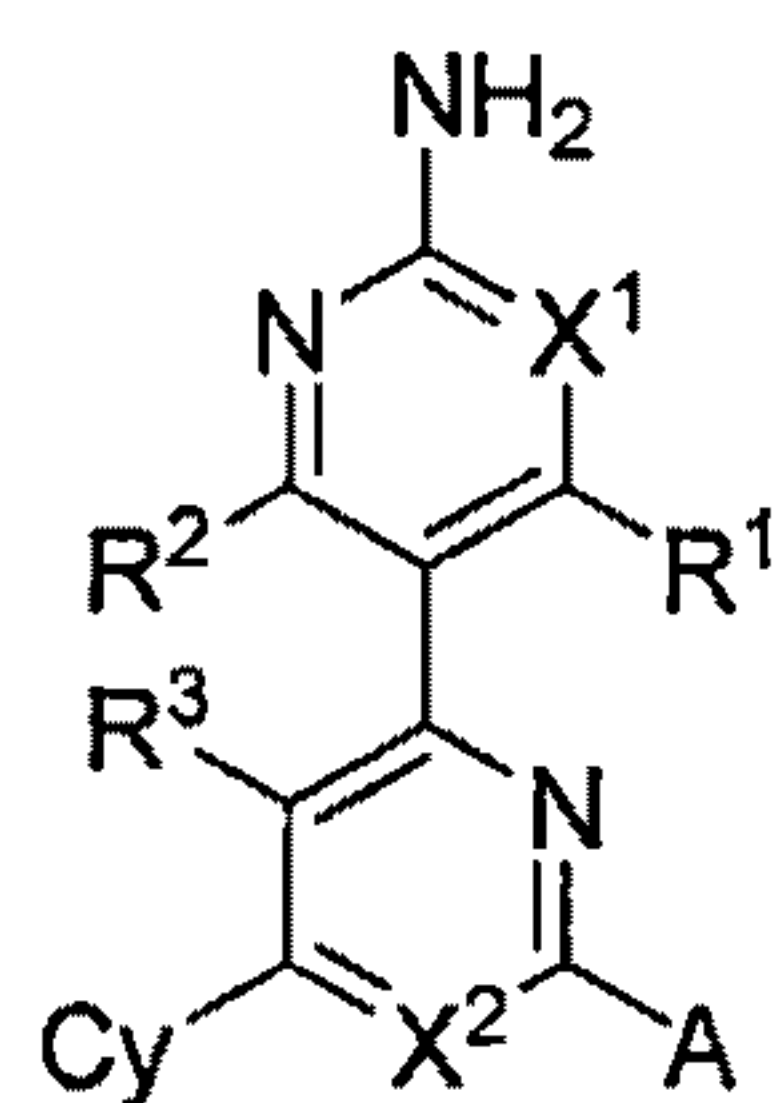
申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 171 頁

(54)名稱

二雜芳基化合物及其用途

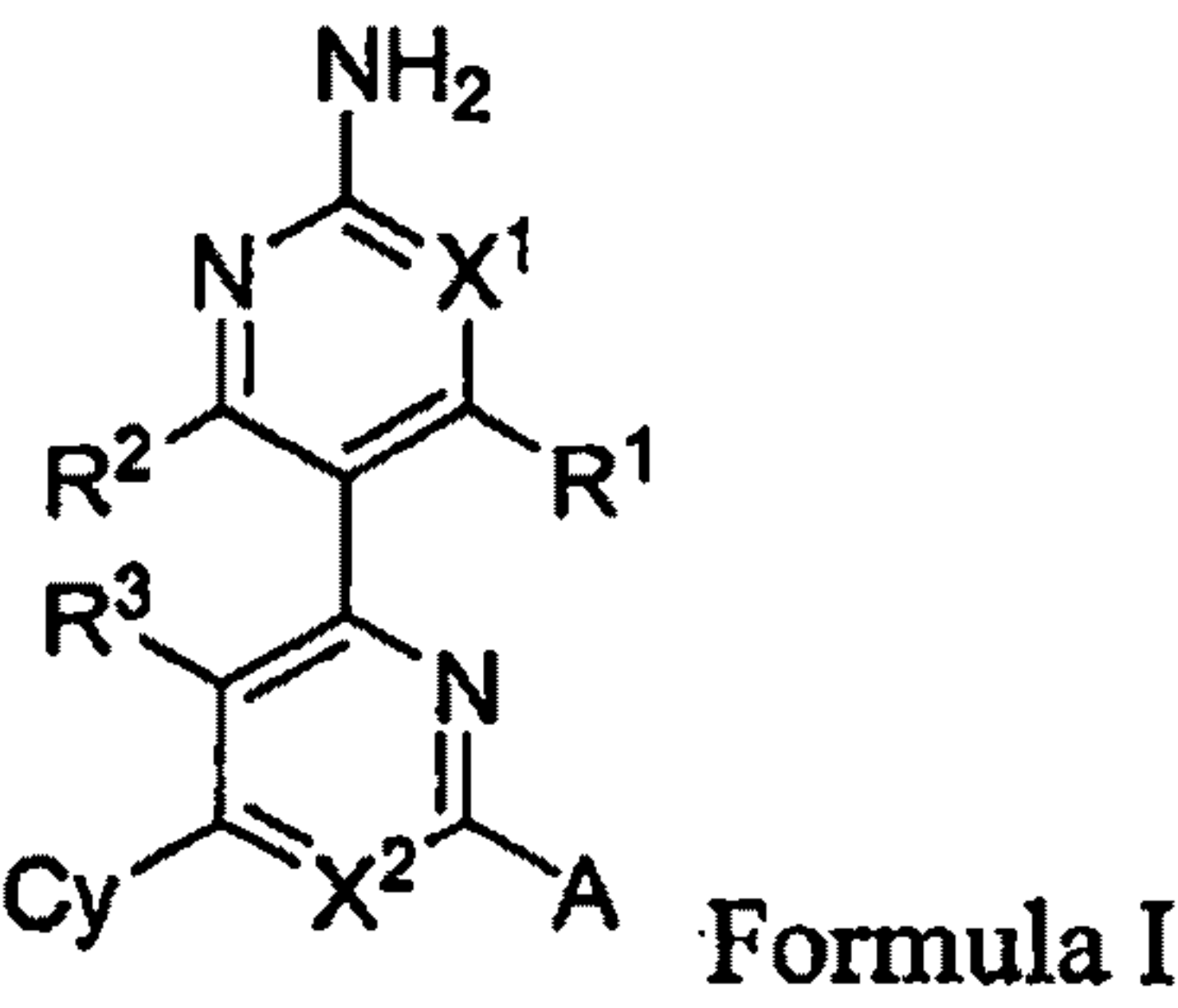
(57)摘要

本發明提供式 I 化合物及其實施例及鹽，其用於治療疾病(例如，神經退化疾病)。該式中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、A 及 Cy 變量皆具有如本文所定義之含義。

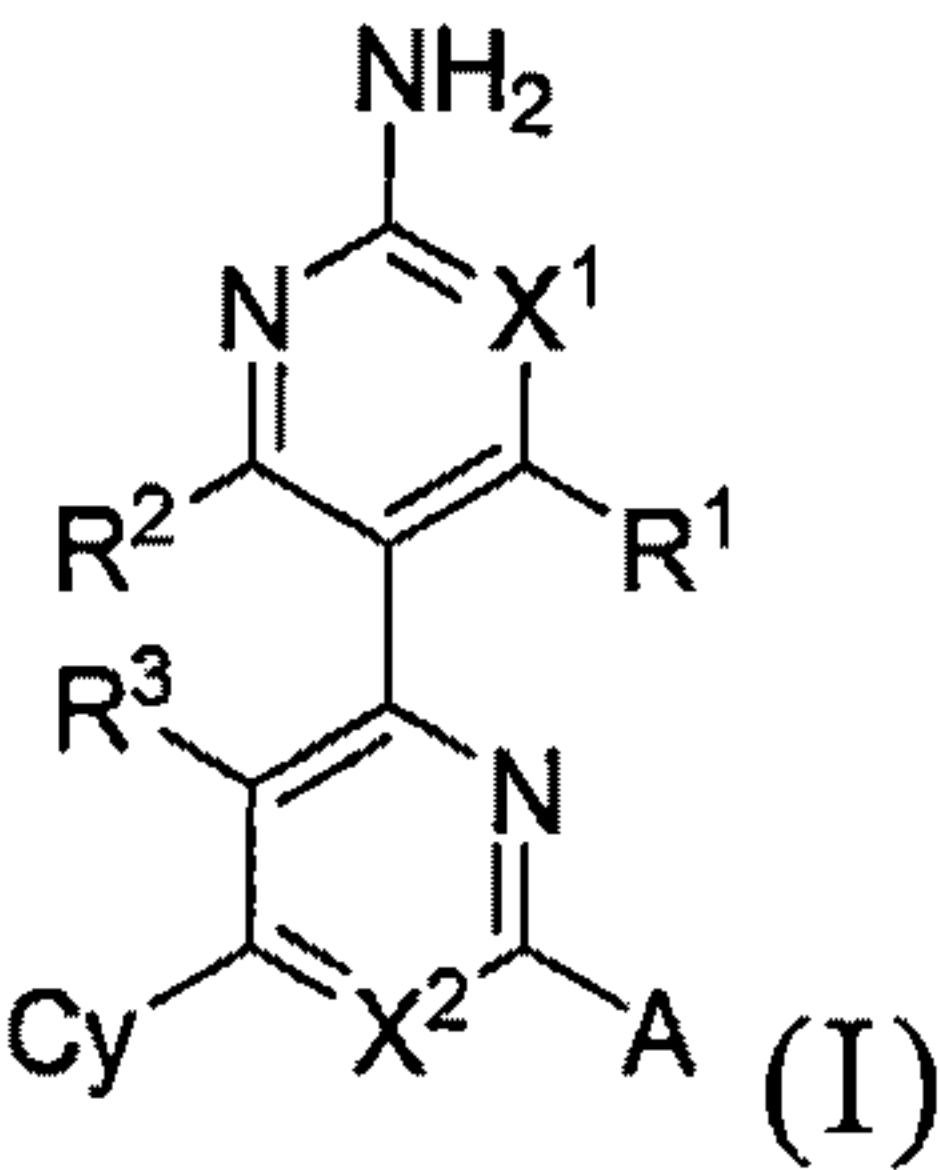


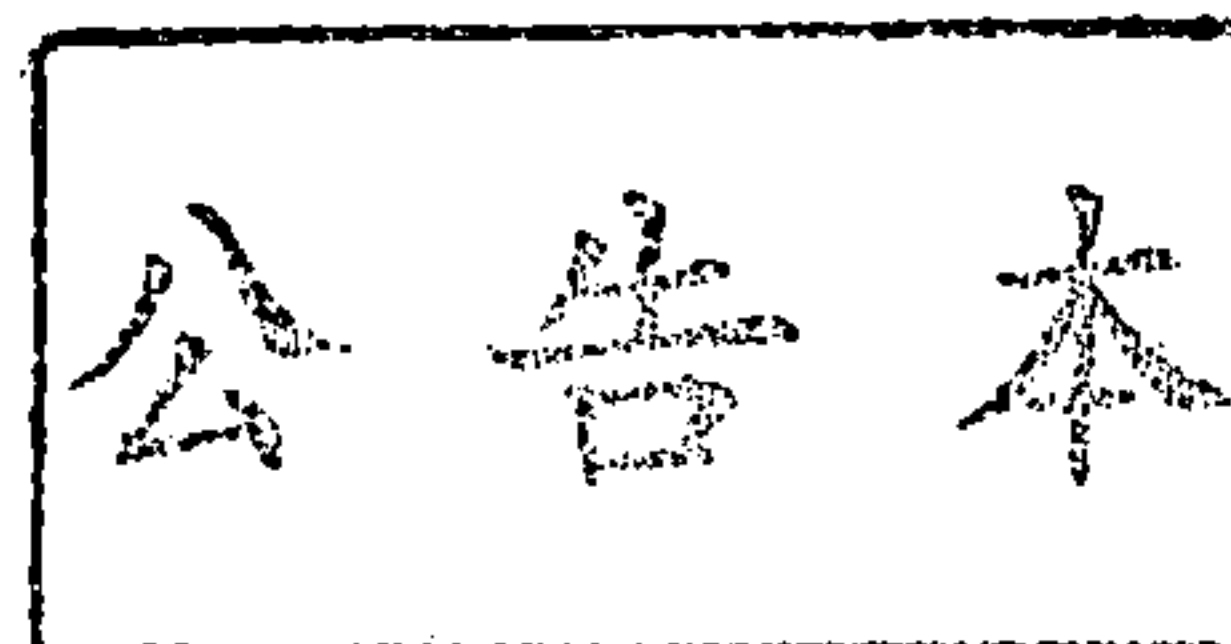
式 I

The present invention provides for compounds of Formula I and embodiments and salts thereof for the treatment of diseases (e.g., neurodegenerative diseases). R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , A and Cy variable in Formula all have the meaning as defined herein.



特徵化學式：





※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：C07D; A61K

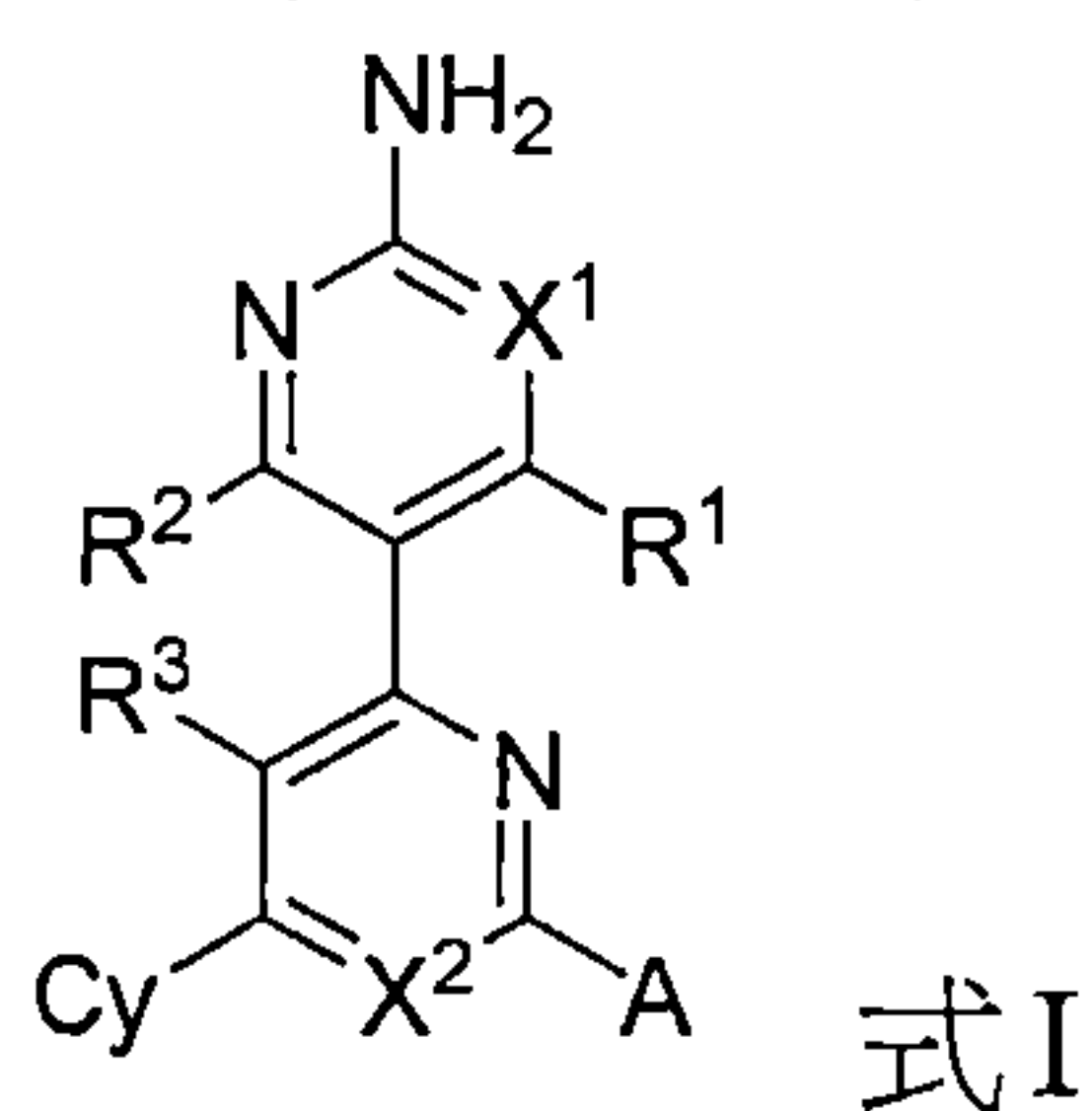
【發明名稱】

二雜芳基化合物及其用途

BIHETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

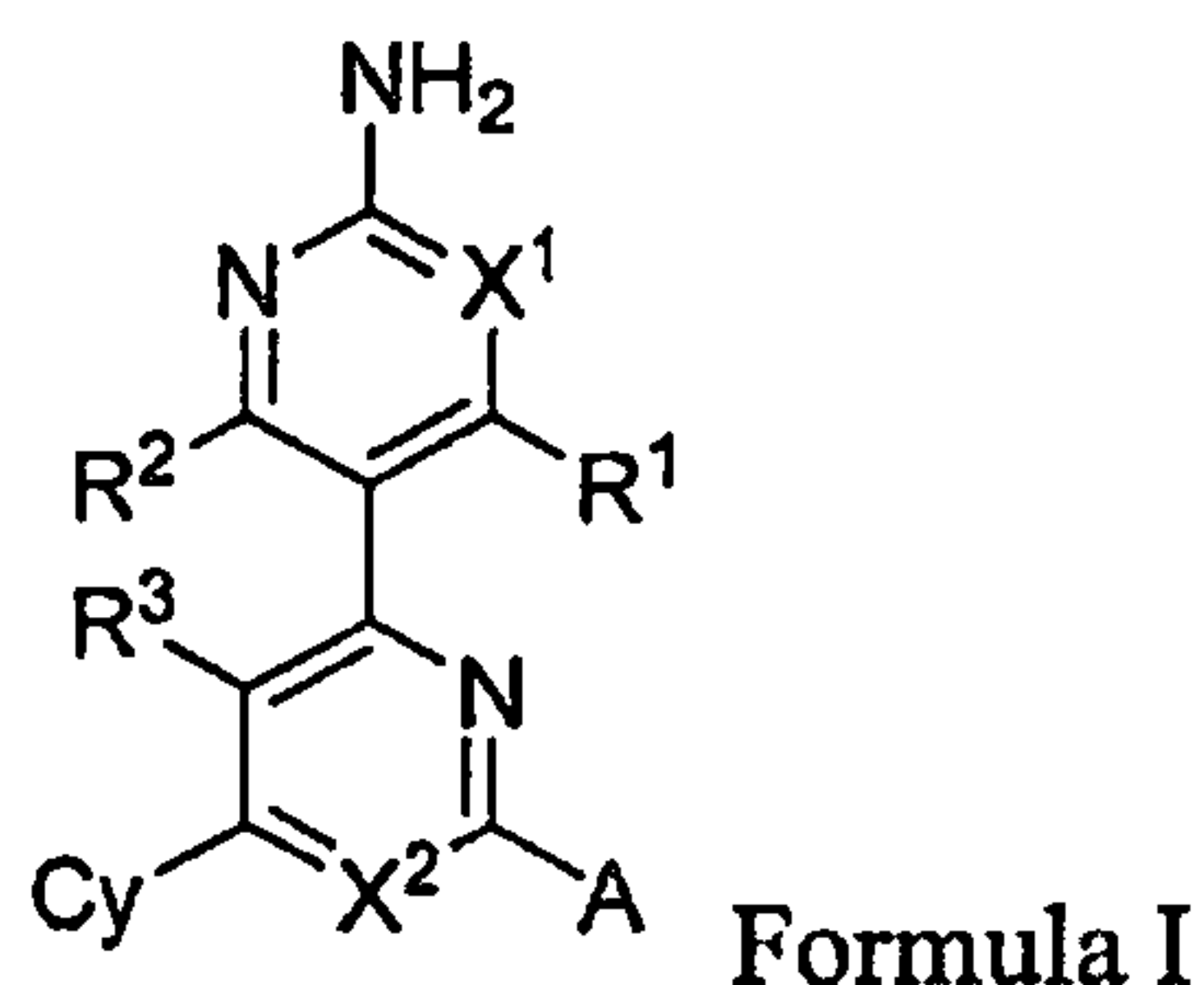
【中文】

● 本發明提供式I化合物及其實施例及鹽，其用於治療疾病(例如，神經退化疾病)。該式中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、A及Cy變量皆具有如本文所定義之含義。



【英文】

● The present invention provides for compounds of Formula I and embodiments and salts thereof for the treatment of diseases (e.g., neurodegenerative diseases). R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , A and Cy variable in Formula all have the meaning as defined herein.



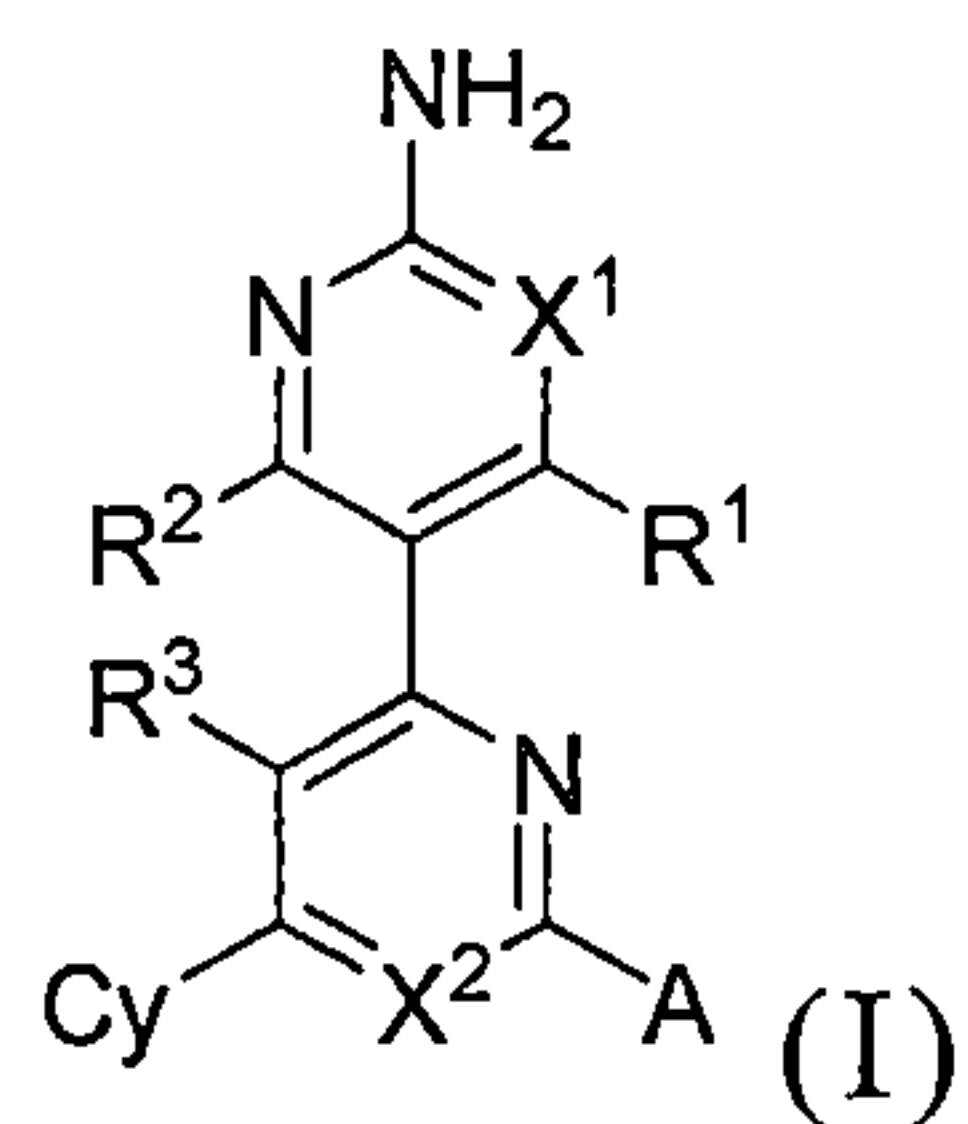
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

二雜芳基化合物及其用途

BIHETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

相關申請案交叉參考

本申請案主張於2013年5月1日提出申請之美國臨時申請案第61/817,966號之權益，該申請案之全文以引用方式併入本文中。

【技術領域】

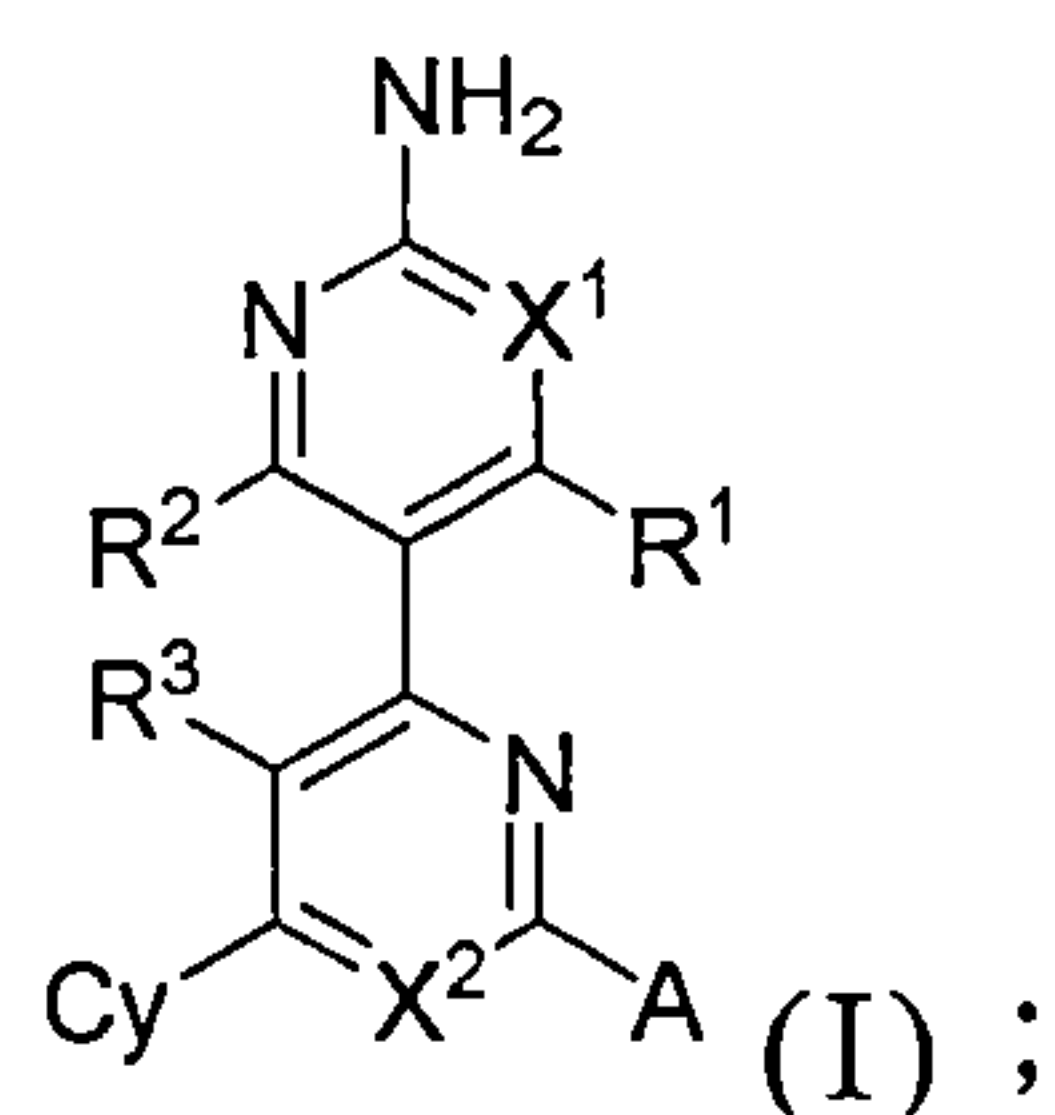
本發明係關於用於哺乳動物中之療法及/或預防之有機化合物，具體而言係關於用於治療神經退化疾病及病症之DLK之抑制劑。

【先前技術】

神經元或軸突退化在神經系統之適當發育中起關鍵作用，且係許多神經退化疾病(包括(例如)肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、青光眼、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)、以及對腦及脊髓之創傷性損傷)的標誌。以引用方式併入本文中之最近專利公開案WO2011/050192闡述雙重白胺酸拉鍊激酶(DLK) (亦稱作MAP3K12)引起神經元細胞死亡之作用。神經退化疾病及損傷對患者及護理者具破壞性，且亦導致大的經濟負擔，目前僅在美國年度費用即超過幾千億美元。目前大多數用於該等疾病及病況之治療不充分。以下事實增加了該等疾病引發之問題之緊迫性：許多該等疾病係與年齡相關，且因此其發病率隨人口統計變化而快速增加。非常需要研發治療神經退化疾病及神經系統損傷之有效方法，包括(例如)經由神經元中之DLK之抑制劑來治療。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式I化合物，(I)：



或其鹽，其中

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基；

X^1 係N或C- R^4 ，其中 R^4 係選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br、-I、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 雜烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3$ 至7員雜環烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6$ 至10員芳基及 $-(L^2)_{0-1}-5$ 至10員雜芳基，其中 L^1 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-S-、-N(C_{1-6} 烷基)-及-C(=O)-，且 L^2 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-S-、-C(=O)-、 C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 伸烯基、 C_{1-4} 伸炔基、 C_{1-4} 伸烷氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷基，且其中 R^4 視情況在碳原子及雜原子上經選自由以下組成之群之 R^{R^4} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、3至5員環烷基、3至5員雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂及-SF₅；

X^2 係N或CH；

A係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 二烷基胺基、3至12員環烷基及3至12員雜環烷基，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^A 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3$ 至8員環烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3$ 至8員雜環烷基、 $-(L^A)_{0-1}-5$ 至6員雜芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-$

$N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 及 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ ，其中 L^A 係選自由以下組成之群：C₁₋₄伸烷基、C₁₋₄伸雜烷基、C₁₋₄伸烷氧基、C₁₋₄胺基伸烷基、C₁₋₄硫代伸烷基、C₂₋₄伸烯基及C₂₋₄伸炔基；其中 R^{R1a} 及 R^{R1b} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至6員雜芳基及3至8員雜環烷基； R^{R1c} 係選自由以下組成之群：C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至6員雜芳基及3至7員雜環烷基，且其中 R^A 視情況在碳原子及雜原子上經選自以下之 R^{RA} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基；且

Cy 係選自由以下組成之群：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、3至12員環烷基及3至12員雜環烷基，其中Cy視情況在碳或雜原子上經選自由以下組成之群之 R^{Cy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3至8員環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3至8員雜環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5至6員雜芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-$

$N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-$
 $N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-$
 $N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ 、 $-($
 $L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}$
 $N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 及 $-(L^{Cy})_{0-1}-$
 $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ ，其中 L^{Cy} 係選自由以下組成之群：C₁₋₄伸烷基、
C₁₋₄伸雜烷基、C₁₋₄伸烷氧基、C₁₋₄胺基伸烷基、C₁₋₄硫代伸烷基、C₂₋₄
伸烯基及C₂₋₄伸炔基；其中 R^{RCa} 及 R^{RCb} 係獨立地選自由以下組成之
群：氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至
6員雜芳基及3至8員雜環烷基； R^{RCc} 係選自由以下組成之群：C₁₋₈烷
基、C₁₋₈鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至6員雜芳基及3至
7員雜環烷基，且其中 R^{Cy} 視情況在碳原子及雜原子上經1至5個選自以
下之 R^{RCy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、
=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-
C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄
(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)
烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-
C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-
OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-
、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，
A或Cy係多環碳環或多環雜環。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，
A或Cy係橋接二環碳環或橋接二環狀雜環。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，
A或Cy係C連接之碳環或C連接之雜環。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， X^1 係N。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， X^1 係C- R^4 。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， X^2 係N。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， X^2 係C(H)。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-(L^2)_{0-1}$ - C_{3-8} 環烷基、 $-(L^2)_{0-1}$ -3至7員雜環烷基、 $-(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 烷基、 $-(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 鹵代烷基、 $-(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 雜烷基、 $-(L^2)_{0-1}$ -6至10員芳基及 $-(L^2)_{0-1}$ -5至10員雜芳基，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{3-8} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-(O)$ - C_{3-8} 環烷基、 $-(O)$ -3至7員雜環烷基、 $-(O)$ - C_{1-6} 烷基及 $-(O)$ - C_{1-6} 鹵代烷基，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係選自由以下組成之群：甲氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及環戊基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係選自由以下組成之群： $(L^2)_{0-1}$ -苯基、 $-(L^2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-(L^2)_{0-1}$ -嘧啶基、 $-(L^2)_{0-1}$ -吡嗪基、 $-(L^2)_{0-1}$ -噻嗪基、 $-(L^2)_{0-1}$ -吡咯基、 $-(L^2)_{0-1}$ -吡唑基、 $-(L^2)_{0-1}$ -咪唑基、 $-(L^2)_{0-1}$ -噻吩基、 $-(L^2)_{0-1}$ -噻唑基及 $-(L^2)_{0-1}$ -噻

二唑基、 $-(L^2)_{0-1}$ -三唑并基、 $-(L^2)_{0-1}$ -噁唑基、 $-(L^2)_{0-1}$ -噁二唑基、 $-(L^2)_{0-1}$ -呋喃基且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係選自由 $-(L^2)_{0-1}$ -苯基及 $-(L^2)_{0-1}$ -吡啶基組成之群，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^4 係 $-OC(H)(CH_3)$ -苯基，其中該苯基環視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^1 、 R^2 及 R^3 係各自獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、CN、氫、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵代烷基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例， R^1 、 R^2 及 R^3 各自係氫。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A及Cy係獨立地選自由以下組成之群：吡咯啉、六氫吡啉、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、六氫吡嗪、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、嗎啉、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、環丙烷、環戊烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、四氫-2H-吡喃、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷及3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，且視情況經取代。

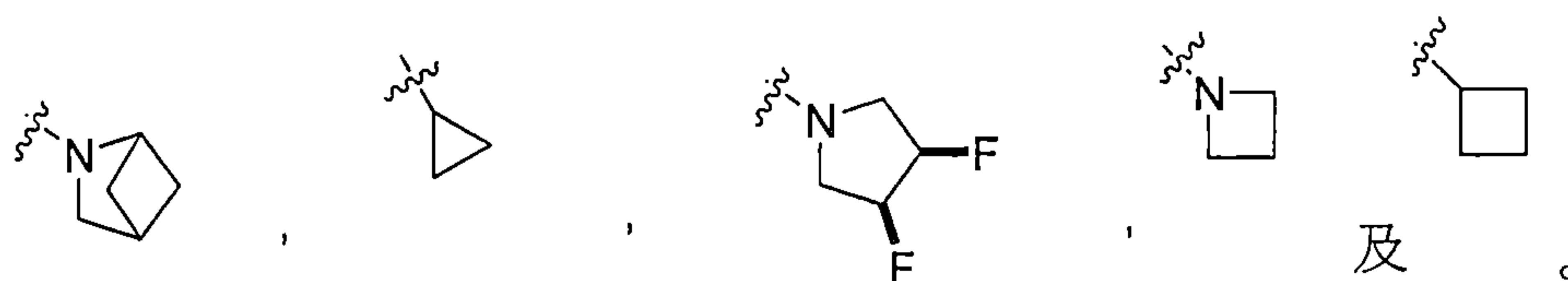
在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係選自由以下組成之群：吡咯啉、六氫吡啉、氮雜環丁烷、氮雜環

庚烷、六氫吡嗪、環丙烷、環丁烷、環戊烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、嗎啉、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯及2-氮雜二環[2.1.1]己烷，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係選自由以下組成之群：2-氮雜二環[2.1.1]己烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、環丙烷、環丁烷、環戊烷，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係選自由以下組成之群：(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係選自由以下組成之群：甲基、乙基、異丙基、



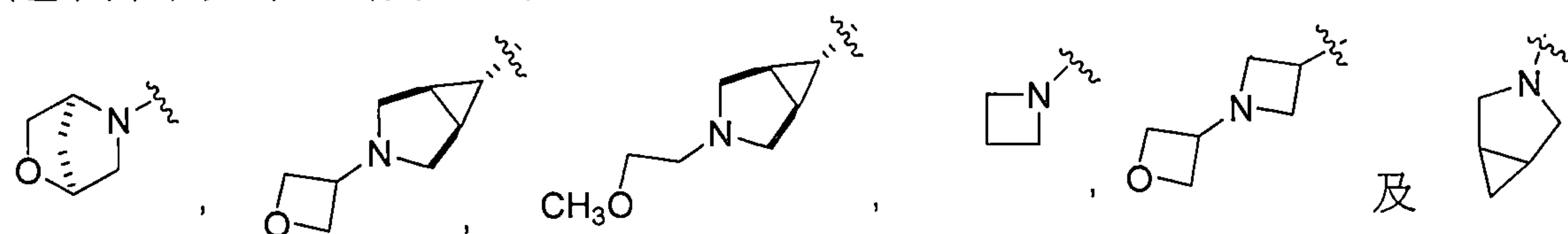
在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy係選自由以下組成之群：2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、六氫吡啶、吡咯啉、氮雜環丁烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、2-

氮雜二環[2.1.1]己烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、四氫-2H-吡喃、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy係選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy係3至12員碳環或C連接之3至12員雜環且X²係C(H)。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy係選自由以下組成之群：



在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係C₁₋₆烷基或C₁₋₆二烷基胺基，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A係甲基或乙基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy係C₁₋₆烷基，且視情況經取代。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^A取代基取代：F、Cl、

Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員環烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員雜環烷基、-(L^A)₀₋₁₋₅至6員雜芳基、-(L^A)₀₋₁-C₆芳基，其中L^A係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、-CH₂N(H)-、-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡啶、咪啶、噻吩、噻啶、噁啶、三啶、吡啶、嘧啶、吡嗪及噻嗪；其中該C₆芳基係苯基；且其中R^A視情況經1至5個選自以下之R^{RA}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^{Cy}取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₃至8員環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₃至8員雜環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₅至6員雜芳基及-(L^{Cy})₀₋₁-C₆芳基，其中L^{Cy}係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、-CH₂N(H)-、-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其

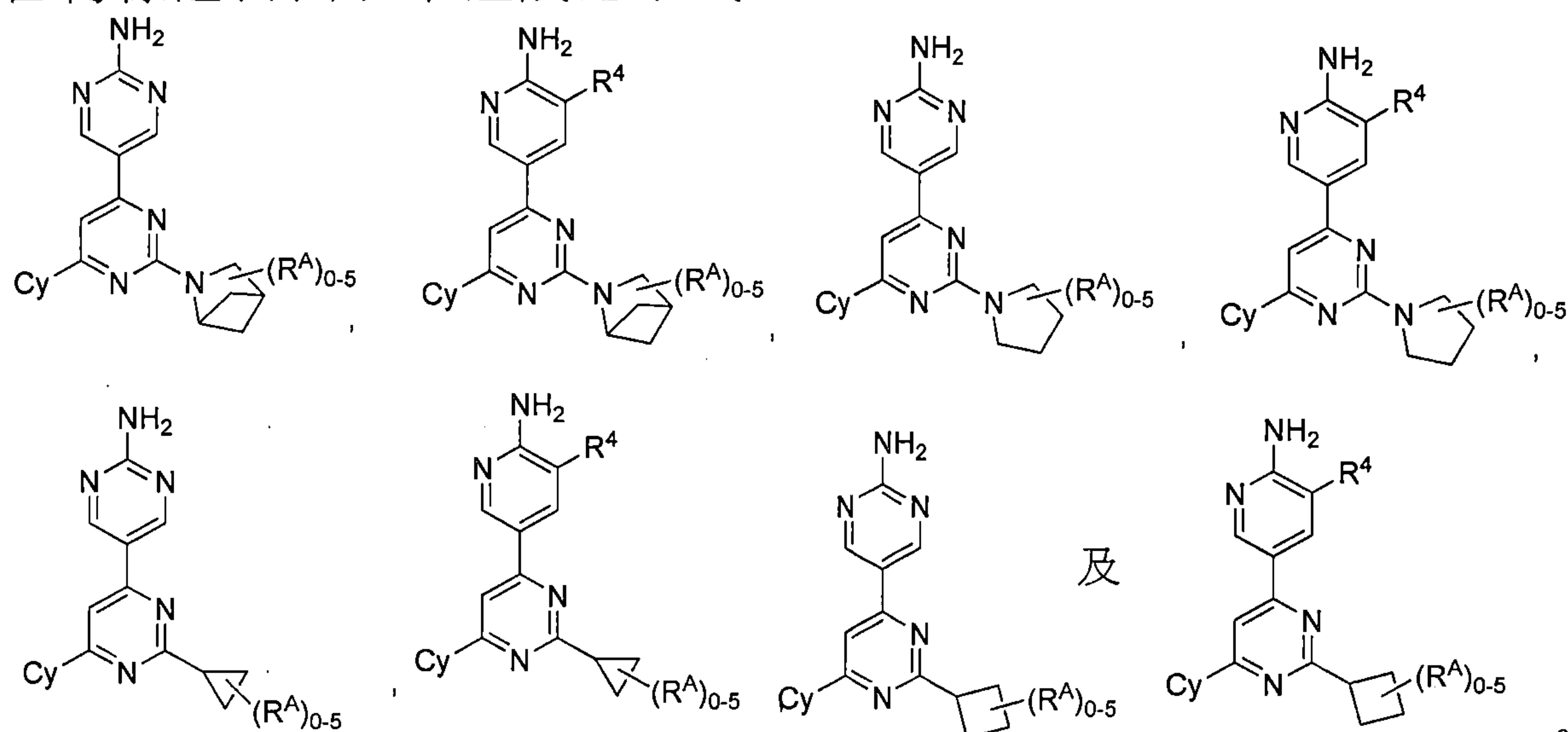
中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、噁唑、噤唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪及噻嗪；其中該C₆芳基係苯基；且其中R^{Cy}視情況經1至5個選自由以下之R^{RCy}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，Cy視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^{Cy}取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、OH、2,3-二氟苯-1-基-C(=O)-、4-氟苯-1-基-C(=O)-、3-氟苯-1-基-C(=O)-、3,5-二氟苯-1-基-C(=O)-、3-氟-4-甲基-苯-1-基-C(=O)-、2,5-二氟苯-1-基-C(=O)-、氧雜環丁烷、氧雜環丁-3-基、噁唑、噁唑-2-基、-CH₃CH₂C(=O)-、CH₃C(=O)-、CF₃CH₂-、(HO)C(CH₃)₂CH₂-、CH₃OCH₂CH₂-、CH₃OC(CH₃)₂C(=O)-、CH₃OCH₂C(=O)-、異丙基、乙基及甲基。

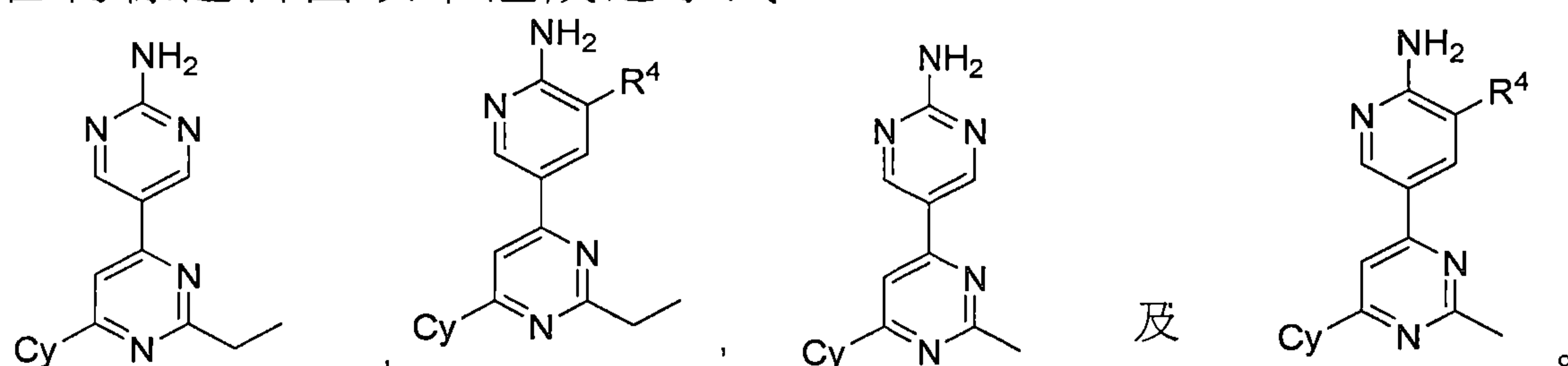
在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，A視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^A取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、CH₃O-、CH₃、環丙基甲基、CF₃及丁基。

在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，

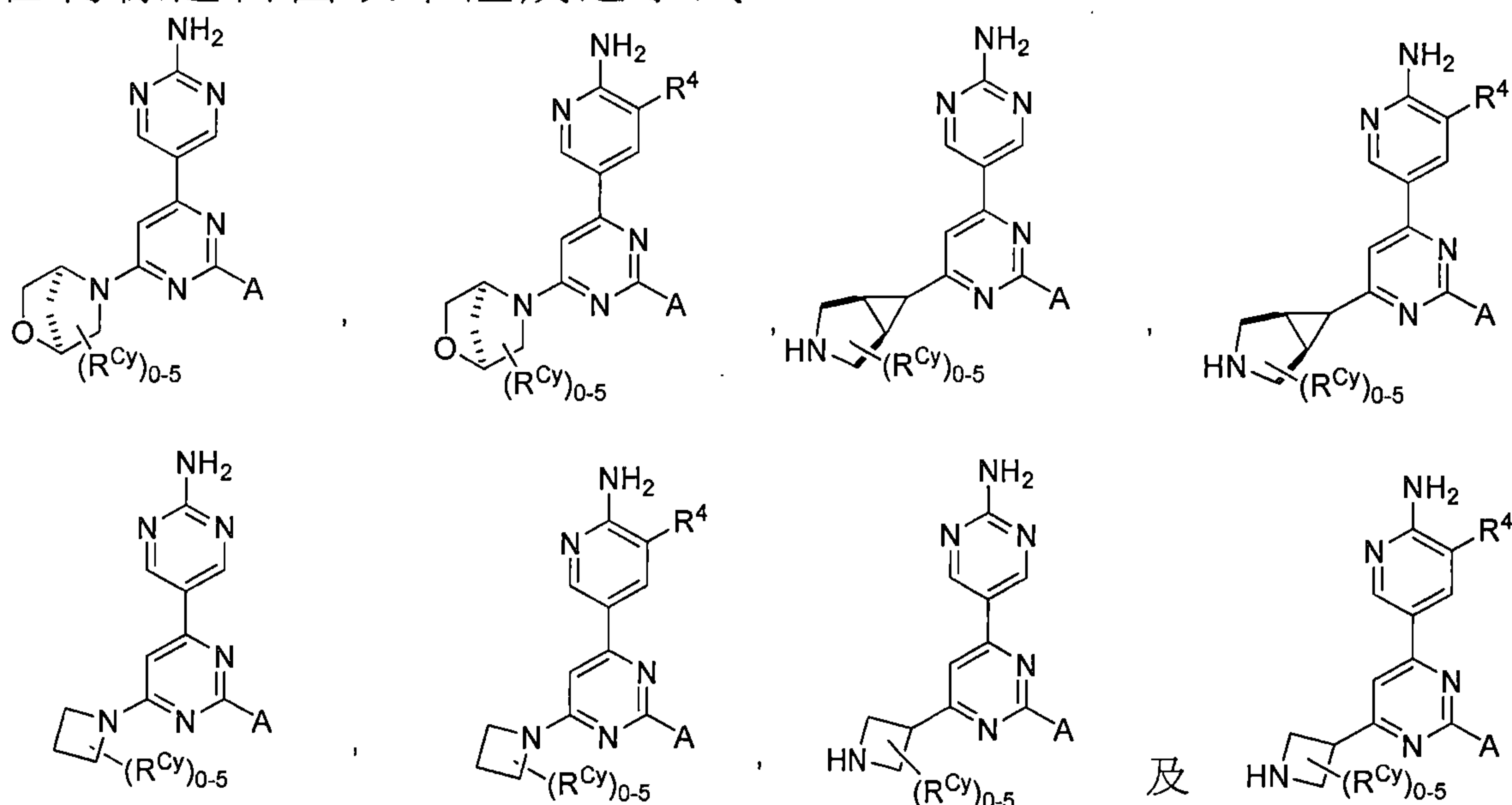
該化合物係選自由以下組成之子式：



在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，
該化合物係選自由以下組成之子式：



在式I之一個實施例中或作為式I之任何其他實施例之子實施例，
該化合物係選自由以下組成之子式：



其中 R^{Cy} (若存在) 置換附接至 Cy 環之碳或氮原子之氫原子。

在式I之一個實施例中，化合物係選自如表1中所述之群。

在另一態樣中，本發明提供組合物，其包含如上文所定義之式I化合物或其任一實施例及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在另一態樣中，本發明提供抑制或預防中樞神經系統(CNS)神經元或其一部分退化之方法，該方法包含向CNS神經元投與式I化合物。在某些實施例中，向CNS神經元之該投與係在活體外實施。在其他實施例中，該方法進一步包含在投與試劑後將CNS神經元移植或植入人類患者中。在另一實施例中，該CNS神經元係存於人類患者中。在其他實施例中，向CNS神經元之該投與包含投與存於醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑中之該式I化合物。在另一實施例中，向CNS神經元之該投與係藉由選自由以下組成之群之投與路徑實施：非經腸、皮下、靜脈內、腹膜內、大腦內、病灶內、肌內、眼內、動脈內間質輸注及植入遞送裝置。在另一實施例中，該方法進一步包含投與一或多種其他醫藥劑。在另一實施例中，式I化合物之該投與引起JNK磷酸化、JNK活性及/或JNK表現降低。在另一實施例中，式I化合物之該投與引起cJun磷酸化、cJun活性及/或cJun表現降低。在另一實施例中，式I化合物之該投與引起p38磷酸化、p38活性及/或p38表現降低。

在另一態樣中，本發明提供抑制或預防患有神經退化疾病或病況或處於發生該疾病或病況之風險之患者的中樞神經系統(CNS)神經元退化之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供減輕或預防患有神經退化疾病或病況之患者之該疾病或病況之一或多種症狀的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供降低患有神經退化疾病或病況之患

者之該疾病或病況之進展的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，該神經退化疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病、帕金森疊加病(Parkinson's-plus disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、三叉神經痛、舌咽神經痛、貝爾麻痺(Bell's Palsy)、重症肌無力、肌營養不良、進行性肌萎縮、原發性側索硬化症(PLS)、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮、遺傳性肌萎縮、椎間盤症候群、頸椎病、神經叢病症、胸廓出口破壞症候群、周圍神經病、卟啉症、多系統萎縮、進行性核上麻痺、皮質基底退化、路易體癡呆(dementia with Lewy bodies)、額顳葉癡呆、脫髓鞘疾病、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、多發性硬化症、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、朊病毒疾病、羅伊茨費爾特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、吉斯特曼-施特勞斯症候群(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, GSS)、家族致命性失眠症(FFI)、牛海綿狀腦病、皮克氏病(Pick's disease)、癲癇、AIDS癡呆複合症、因暴露於選自由重金屬、工業溶劑、藥物及化學治療劑組成之群之毒性化合物引起的神經損害；由物理、機械或化學創傷引起之對神經系統之損傷、青光眼、角膜網絡狀營養不良、色素性視網膜炎、老年性黃斑退化(AMD)、與濕式或乾式AMD相關之光感受器退化、其他視網膜退化、視神經小疣、視神經病變及視神經炎。在某一實施例中，患者中之該神經退化疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病，帕金森氏病及肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)，在某一實施例中，該式I化合物係與一或多種其他醫藥劑組合投與。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

A. 定義

除非另外指明，否則本文所用術語「烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指具有指定數目之碳原子之直鏈或具支鏈烴基團(即， C_{1-8} 意指1至8個碳)。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及諸如此類。術語「烯基」係指具有一或多個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語「炔基」係指具有一或多個三鍵之不飽和烷基。該等不飽和烷基之實例包括直鏈及具支鏈基團，包括乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-及3-丙炔基、3-丁炔基及更高同系物及異構物。術語「環烷基」、「碳環狀」或「碳環」係指具有指定總數目之環原子(例如，3至12員環烷基或 C_{3-12} 環烷基中之3至12個環原子)之烴環系統且完全飽和或對於3至5員環烷基在環頂角之間具有不超過一個雙鍵且飽和或對於6或更大員環烷基在環頂角之間具有不超過兩個雙鍵。單環或多環可視情況經一或多個側氧基取代。如本文所用「環烷基」、「碳環狀」或「碳環」亦欲指多環(包括稠合及橋接二環、稠合及橋接多環及螺環)烴環系統，例如二環[2.2.1]庚烷、蒎烷、二環[2.2.2]辛烷、金剛烷、降冰片烯、螺環 C_{5-12} 烷烴等。本文所用術語「烯基」、「炔基」、「環烷基」、「碳環」及「碳環狀」意指包括其單鹵化及多鹵化變體。

除非另外指明，否則術語「雜烷基」自身或與另一術語組合意指由所述數目之碳原子及1至3個選自由O、N、Si及S組成之群之雜原子組成的穩定之直鏈或具支鏈烴基團，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可放置在雜烷基之任何內部位置處。雜原子Si可放置在雜烷基之任何位置處，包括

烷基附接至分子之其餘部分之位置。「雜烷基」可含有至多三個不飽和單元，且亦包括單鹵化及多鹵化變體或其組合。實例包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多兩個雜原子可相連，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

術語「雜環烷基」、「雜環狀」或「雜環」係指具有有所指定數目之所述環原子總數且含有1至5個選自N、O及S之雜原子的飽和或部分不飽和環系統基團，其中氮及硫原子視情況經氧化，氮原子視情況經四級銨化，作為環原子(例如，可具有3至12環原子且包括至少一個雜原子之3至12員雜環烷基，亦可稱作 C_{2-11} 雜環烷基)。除非另有說明，否則「雜環烷基」、「雜環狀」或「雜環」環系統可為單環或稠合、橋接或螺環多環(包括稠合二環、橋接二環或螺環)環系統。單環或多環可視情況經一或多個側氧基取代。「雜環烷基」、「雜環狀」或「雜環」基團可經由一或多個環碳或雜原子附接至分子之其餘部分。「雜環烷基」、「雜環狀」或「雜環」環之非限制性實例包括吡咯啉、六氫吡啶、N-甲基六氫吡啶、咪唑啉、吡啶啉、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啉酮、乙內醯脲、二氧戊環、鄰苯二甲醯亞胺、六氫吡啶、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1,4-二噁烷、嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉-S-氧化物、硫嗎啉-S,S-氧化物、六氫吡嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、硫吡喃、吡喃酮、四氫呋喃、四氫噻吩、吡啶、莨菪烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮雜二環[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.2]辛烷及諸如此類。「雜環烷基」、「雜環狀」或「雜環」可包括其單鹵化及多鹵化變體。

術語「伸烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指衍生自烷

烴之二價基團，如由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 所例示，且可具支鏈。通常，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，彼等具有10或更少碳原子之基團在本發明中較佳。「伸烯基」及「伸炔基」分別係指具有雙鍵或三鍵之不飽和形式之「伸烷基」。「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」亦意指包括單鹵化及多鹵化變體。

術語「伸雜烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指衍生自雜烷基之飽和或不飽和或多不飽和之二價基團，如由 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 所例示。術語「伸雜烷基」亦意指包括單鹵化及多鹵化變體。

術語「伸烷氧基」及「胺基伸烷基」及「硫代伸烷基」自身或作為另一取代基之一部分分別意指衍生自烷氧基、烷基胺基及烷基硫基之飽和或不飽和或多不飽和之二價基團，如由 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 及 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 所例示。術語「伸烷氧基」及「胺基伸烷基」及「硫代伸烷基」意指包括單鹵化及多鹵化變體。

術語「烷氧基」、「烷基胺基」及「烷基硫基」以其習用含義使用，且係指彼等經由氧原子(「氧基」)、胺基(「胺基」)或硫基附接至分子之其餘部分之烷基，且進一步包括其單鹵化及多鹵化變體。另外，對於二烷基胺基，烷基位置可相同或不同。

除非另有說明，否則術語「鹵基」或「鹵素」自身或作為另一取代基之一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外，諸如「鹵代烷基」等術語意指包括單鹵代烷基及多鹵代烷基。例如，術語「 C_{1-4} 鹵代烷基」意指包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基及諸如此類。本文所用術語「(鹵基)烷基」包括視情況鹵化之烷基。因此，術語「(鹵基)烷基」包括烷基及鹵代烷基(例如，單鹵代

烷基及多鹵代烷基)。

除非另有說明，否則術語「芳基」意指多不飽和、通常芳族之烴環，其可為單環或稠合在一起之多環(至多3個環)。術語「雜芳基」係指含有1至5個選自N、O及S之雜原子之芳基環，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。雜芳基可經由雜原子附接至分子之其餘部分。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯苯，而雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及諸如此類。上述芳基及雜芳基環系統中之每一者之可選取代基可選自由下文進一步闡述之可接受之取代基之群。

在一些實施例中，上述術語(例如，「烷基」、「芳基」及「雜芳基」)將包括經取代及未經取代兩種形式之指示基團。下文提供每一類基團之較佳取代基。

烷基(包括彼等經常稱作伸烷基、烯基、炔基、雜烷基及環烷基之基團)可取代基可為多種基團，包括(但不限於)-鹵素、=O、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'''C(O)NR'R''、-NR''C(O)₂R'、-NHC(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR'、-NR'''C(NR'R'')=N-CN、-NR'''C(NR'R'')=NOR'、-NHC(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-NR'''S(O)₂NR'R''、-

CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$ ，數目在0至 $(2m'+1)$ 範圍內，其中 m' 係該基團中之碳原子之總數目。 R' 、 R'' 及 R''' 各種獨立地係指尤其包括(例如)氫、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代之雜烷基、未經取代之芳基、經1至3個鹵素取代之芳基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 硫基烷氧基或未經取代之芳基- C_{1-4} 烷基、未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基的基團。當 R' 及 R'' 附接至同一氮原子時，其可與氮原子組合以形成3-、4-、5-、6-或7員環。例如， $-\text{NR}'\text{R}''$ 意指包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。烷基(包括雜烷基及伸烷基)之其他取代基包括(例如) $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 及 $=\text{NH}$ ，其中 R' 包括如上文所述取代基。烷基(包括彼等經常稱作伸烷基、烯基、炔基、雜烷基及環烷基之基團)之取代基含有伸烷基、伸烯基或伸炔基連接體(例如，對於伸烷基為 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$)時，伸烷基連接體亦包括鹵基變體。例如，連接體「 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 」在用作取代基之一部分時意指包括二氟亞甲基、1,2-二氟伸乙基等。

類似地，芳基及雜芳基之取代基可變且通常係選自包括(但不限於)以下之群： $-\text{鹵素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 N_3 、全氟- C_{1-4} 烷氧基及全氟- C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$ ，數目在0至芳族環系統上之開價鍵之總數範圍內；且其中 R' 、 R'' 及 R''' 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、未經取代之芳基

及雜芳基、(未經取代之芳基)-C₁₋₄烷基及未經取代之芳基氧基-C₁₋₄烷基。其他適宜取代基包括藉由1至4個碳原子之伸烷基系鏈附接至環原子之上述芳基取代基中的任一者。在芳基或雜芳基之取代基含有伸烷基、伸烯基、伸炔基連接體(例如，對於伸烷基為-(CH₂)₁₋₄-NR'R'')時，伸烷基連接體亦包括鹵基變體。例如，連接體「-(CH₂)₁₋₄-」在用作取代基之一部分時意指包括二氟亞甲基、1,2-二氟伸乙基等。

本文所用術語「雜原子」意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)及矽(Si)。

● 本文所用術語「C連接」意指該術語所闡述之基團經由環碳原子附接分子之其餘部分。

本文所用術語「N連接」意指該術語所闡述之基團經由環氮原子附接至分子之其餘部分。

本文所用術語「對掌性」係指具有與其鏡像配偶體不重疊之性質的分子，而術語「非對掌性」係指與其鏡像配偶體可重疊之分子。

本文所用術語「立體異構物」係指具有相同化學構成、但關於原子或基團於空間中之佈置不同的化合物。

● 與化學結構片段中之鍵相交之如本文所用波形線「」指示波形鍵在化學結構片段中與分子或結構式相交之鍵的附接點。

如本文所用，括號內後隨整數範圍下標之基團(例如，X^d)之代表(例如，(X^d)₀₋₂)意指該基團可具有如該整數範圍指定之出現次數。例如，(X^d)₀₋₁意指基團X^d可不存在或可出現一次。

「非對映異構物」係指具有兩個或更多個對掌性中心且其分子並非彼此鏡像之立體異構物。非對映異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映異構物之混合物可在高解析度分析程序(例如電泳及層析)下分離。

「對映異構物」係指化合物之彼此不重疊之兩種立體異構物。

本文所用之立體化學定義及規則通常遵循S. P. Parker編輯，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book公司，New York；及Eliel, E.及Wilén, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons公司，New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。本發明化合物之所有立體異構形式(包括(但不限於)非對映異構物、對映異構物及阻轉異構物以及其混合物，例如外消旋混合物)皆意欲形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，即其具有使平面偏振光旋轉之能力。在闡述光學活性化合物中，前綴D及L或R及S用於表示分子在其對掌性中心附近之絕對構型。採用前綴d及l或(+)及(-)表示化合物之平面偏振光之旋轉符號，其中(-)或l意指化合物係左旋。有(+)或d前綴之化合物係右旋。對於給定化學結構而言，該等立體異構物相同，只是其係彼此之鏡像。特定立體異構物亦可稱作對映異構物，且該等異構物之混合物經常稱作對映異構物混合物。對映異構物之50:50混合物稱作外消旋混合物或外消旋物，若在化學反應或過程中無立體選擇或立體特異性，則此可出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，不含光學活性。

本文所用術語「互變異構物」或「互變異構物形式」係指經由低能量障壁可相互轉化之具有不同能量之結構異構物。舉例而言，質子互變異構物(亦稱為質子移變互變異構物)包括經由質子遷移之互變，例如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構物包括藉由一些鍵結電子重組之互變。

本文所用術語「溶劑合物」係指一或多種溶劑分子與本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語

「水合物」係指溶劑分子係水之複合物。

本文所用術語「保護基團」係指常用於封阻或保護化合物上之特定官能基之取代基。例如，「胺基保護基團」係附接至胺基且封阻或保護化合物中之胺基官能基之取代基。適宜胺基保護基團包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。類似地，「羥基保護基團」係指封阻或保護羥基官能基之羥基取代基。適宜保護基團包括乙醯基及矽基。「羧基保護基團」係指封阻或保護羧基官能基之羧基取代基。常見羧基保護基團包括苯基磺醯基乙基、氰基乙基、2-(三甲基矽基)乙基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基及諸如此類。對於保護基團及其使用之一般說明，參見P.G.M. Wuts及T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，Wiley-Interscience, New York, 2006。

本文所用術語「哺乳動物」包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、貓、馬、牛、豬及綿羊。

本文所用術語「鹽」意指包括活性化合物之鹽，端視本文所述化合物上發現之特定取代基而定，其係利用相對非毒性酸或鹼製備(例如，彼等醫藥上可接受之鹽)。當本發明化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量的純淨或存於適宜惰性溶劑中之期望鹼接觸來獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥上可接受之無機鹼之鹽之實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包括以下鹼之鹽：一級、二級及三級胺，包括經取代胺、環胺、天然胺及諸如此類，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因(caffeine)、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、

2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類。當本發明化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量的純淨或存於適宜惰性溶劑中之期望酸接觸來獲得酸加成鹽。醫藥上可接受酸加成鹽之實例包括彼等衍生自以下無機酸者：如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸、或磷酸及諸如此類；以及衍生自以下相對無毒有機酸的鹽：如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及諸如此類。亦包括胺基酸之鹽，例如精胺酸鹽及諸如此類，及諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及諸如此類等有機酸的鹽(參見(例如) Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許將化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基。

該等化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸並以習知方式分離出母體化合物來重新產生。化合物之母體形式在某些物理性質(例如在極性溶劑中之溶解性)方面不同於各種鹽形式，然而該等鹽用於本發明目的在其他方面卻與化合物之母體形式等效。

除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所用術語「前藥」係指在生理條件下易於經歷化學變化以提供本發明化合物的彼等化合物。此外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明化合物。舉例而言，當將前藥與適宜酶或化學試劑一起放置於經皮貼片容器中時，前藥可緩慢轉化成本發明化合物。

本發明之前藥包括化合物，其中胺基酸殘基或兩個或更多個(例如，2個、3個或4個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺或酯鍵共價結合至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧基團。胺基酸殘基包括(但不限於) 20種通常由三個字母符號指定之天然胺基酸且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、 γ -羧基麩胺酸鹽、馬尿酸、八氫吡啶-2-甲酸、施德丁(statine)、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸及第三丁基甘胺酸。

亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言，本發明化合物之游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。作為另一實例，包含游離羥基之本發明化合物可藉由將羥基轉化為諸如但不限於磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基胺基乙酸酯或磷醯基氧基甲基氧基羰基等基團衍生為前藥，如以下中所概述：Fleisher, D.等人, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥，例如羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋羥基衍生為(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基醚，其中醯基可為視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代的烷基酯，或其中醯基係如上文所述胺基酸酯。此類型之前藥闡述於J. Med. Chem., (1996), 39:10中。更具體實例包括用諸如(C₁₋₆)烷醯基氧基甲基、1-((C₁₋₆)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆)烷醯基氧基)乙基、(C₁₋₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁₋₆)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁₋₆)烷醯基、 α -胺基(C₁₋₄)烷醯基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基等基團置換醇基團之氫原子，其中每一 α -胺基醯基係獨立地選自天然L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-

P(O)(O(C₁₋₆)烷基)₂或糖基(由移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基產生之基團)。

對於前藥衍生物之其他實例，參見(例如) a) Design of Prodrugs, 由H. Bundgaard編輯 (Elsevier, 1985)及Methods in Enzymology, 第42卷，第309-396頁，由K. Widder等人編輯 (Academic Press, 1985)； b) A Textbook of Drug Design and Development, 由Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯，第5章，「Design and Application of Prodrugs」，由H. Bundgaard編輯，第113-191頁(1991)； c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)； d) H. Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988)；及 e) N. Kakeya等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)，其各自以引用方式明確併入本文中。

另外，本發明提供本發明化合物之代謝物。如本文所用，「代謝物」係指經由指定化合物或其鹽於體內之代謝產生的產物。該等產物可自(例如)所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及諸如此類產生。

代謝物產物通常係藉由以下方式鑑別：製備本發明化合物之放射性標記(例如，¹⁴C或³H)同位素，將其以可檢測劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)非經腸投與諸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴等動物或人，容許代謝進行足夠時間(通常約30秒至30小時)及自尿、血液或其他生物試樣分離其轉化產物。該等產物容易經分離，此乃因其經標記(其他係藉由使用能夠結合代謝產物中存活之表位的抗體來分離)。以習用方式藉由(例如) MS、LC/MS或NMR分析測定代謝物結構。一般而言，代謝物之分析係以與彼等熟習此項技術者熟知之習用藥物代謝研究相同的方式進行。代謝物產物只要不以其他方式在活體內發現即可用於診斷分析用於本發明化合物之治療性投藥。

本發明之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化形式等效且意欲涵蓋於本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多種結晶或非晶形式存在。通常，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途而言係等效的且意欲涵蓋於本發明範疇內。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非對映異構物、幾何異構物、區域異構物及個別異構物(例如，單獨對映異構物)均皆意欲涵蓋於本發明範疇內。

本發明化合物亦可在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，本發明亦涵蓋本發明之同位素標記之變體，除一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子之主要原子質量或質量數之原子置換外，該等變體與彼等本文所述者相同。如所指定任何特定原子或元素之所有同位素皆涵蓋於本發明化合物及其用途之範疇內。可納入本發明化合物中之實例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，例如 ^2H (「D」)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。本發明之某些經同位素標記之化合物(例如彼等使用 ^3H 或 ^{14}C 標記者)可用於化合物及/或受質組織分佈分析中。氚(^3H)及碳-14(^{14}C)同位素因其易於製備及可檢測性而可用。此外，用諸如氘(即， ^2H)等較重同位素取代可提供源自較高代謝穩定性之某些治療優勢(例如，活體內半衰期增加或劑量要求降低)，且因此在一些情況中可為較佳。正電子發射同位素(例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F)可用於正電子發射斷層掃描(PET)研究來檢查受質受體佔據。本發明之經同位素標記之化合物通常可藉由類似於彼等方案中及/或下文實例中所揭示者之以下程序、藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

術語「治療(treat及treatment)」係指治療性治療及預防性治療或防止性措施，其中目標係防止或減慢(減輕)不期望生理變化或病症，例如癌症發展或擴散。出於本發明之目的，有益或期望臨床結果包括(但不限於)減輕症狀、減小疾病或病症範圍、穩定疾病或病症狀態(即不惡化)、延遲或減慢疾病進展、改善或緩和疾病狀態或病症及可檢測或不可檢測地緩解病情(部分或全部)。「治療」亦可意指與不接受治療之預期存活相比延長存活。彼等需要治療者包括彼等已患有疾病或病症者以及彼等易患該疾病或病症者或彼等欲預防該疾病或病症者。

片語「治療有效量」意指本發明化合物如下之量：(i) 治療或預防特定疾病、病況或病症，(ii) 減弱、改善或消除特定疾病、病況或病症之一或多種症狀，或(iii) 預防或延遲本文所述特定疾病、病況或病症之一或多種症狀發作。在一些實施例中，治療有效量係足以顯著減輕或延遲神經元細胞死亡之本文所述化學實體。

本文所用術語「投與」係指使神經元或其一部分與本文所述化合物接觸。此投與包括向存在神經元或其一部分之個體(例如，患者、哺乳動物)投與化合物，以及將抑制劑引入培養神經或其一部分之基質中。

本文所用術語「患者」係指任何哺乳動物，包括人類、高等非人類靈長類動物、齧齒類家畜及農場動物(例如牛、馬、狗及貓)。在一個實施例中，患者係人類患者。

術語「生物利用度」係指給定量之投與患者之藥物的全身利用度(即，血液/血漿含量)。生物利用度係指示自所投與劑型到達一般循環之藥物之時間(速率)及總量(程度)二者的量測之絕對性術語。

本文所用片語「預防軸突退化」、「預防神經元退化」、「預防CNS神經元退化」、「抑制軸突退化」、「抑制神經元退化」、「抑制CNS神經

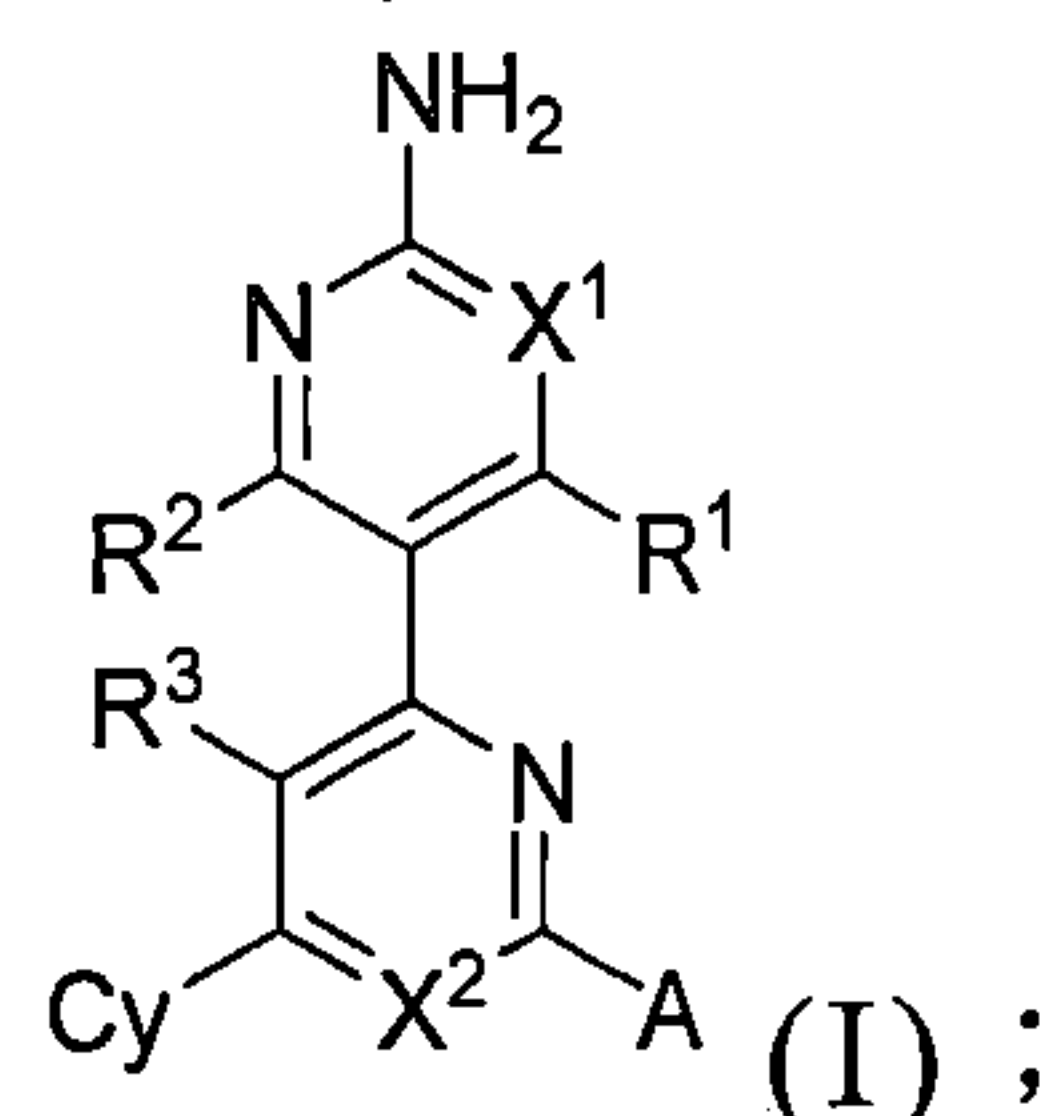
元退化」包括(i) 抑制或預防經診斷患有神經退化疾病或具有發生神經退化疾病風險之患者的軸突或神經元退化之能力，及(ii) 抑制或預防已經患有神經退化疾病或具有該疾病之症狀之患者的進一步軸突或神經元退化之能力。預防軸突或神經元退化包括減輕或抑制軸突或神經元退化，其特徵可在於完全或部分抑制神經元或軸突退化。此可藉由(例如)神經功能之分析來評定。上文所列舉術語亦包括活體外及離體方法。此外，片語「預防神經元退化」及「抑制神經元退化」包括關於整個神經元或其一部分(例如神經元細胞體、軸突及樹突)之該抑制。與未接受一或多種本文所述試劑之對照個體或群體相比，一或多種如本文所述試劑之投與可引起個體或群體之以下疾病之一或多個症狀減輕至少10% (例如，至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或甚至100%減輕)：神經系統病症、在神經系統外具有主要效應之疾病、病況或治療繼發的神經系統病況；由物理、機械或化學創傷引起之神經系統損傷、疼痛；及眼相關之神經退化；記憶喪失；或精神病症(例如，震顫、移動緩慢、運動失調、喪失平衡、抑鬱症、認知功能降低、短期記憶喪失、長期記憶喪失、錯亂、人格改變、語言困難、感官知覺喪失、對觸碰敏感、四肢麻木、肌無力、肌麻痺、肌痛性痙攣、肌肉痙攣、進食習慣明顯改變、過度害怕或擔心、失眠症、妄想症、幻覺、疲勞、背痛、胸痛、消化問題、頭痛、心率過快、頭暈、視力模糊、視力區域之陰影或缺失、視物變形症、色覺損傷、暴露於強光後視覺功能的降低恢復及視覺對比敏感性喪失。與在未投與一或多種本文所述試劑之神經元群體或個體中退化之神經元(或神經元體、軸突或其樹突)之數量相比，一或多種如本文所述試劑之投與可引起在神經元群體或個體中退化之神經元(或神經元體、軸突或其樹突)之數量減少至少10% (例如，至少15%、20%、25%、30%、35%、

40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或甚至100%減少)。與為經一或多種本文所述化合物治療之對照個體或群體相比，一或多種如本文所述試劑之投與可引起發生以下疾病之可能性減小至少10% (例如，至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或甚至100%減小)：神經系統病症；在神經系統外具有主要效應之疾病、病況或治療繼發的神經系統病況；由物理、機械或化學創傷引起之神經系統損傷、疼痛；眼相關之神經退化；記憶喪失；或精神病症。

本文所用術語「神經元」表示包括中心細胞體或體細胞及兩類延伸或突出之神經系統細胞，該兩類延伸或突出係：樹突，藉此一般而言大部分神經元信號傳送至細胞體；及軸突，藉此一般而言大部分神經元信號自細胞體傳送至效應子細胞(例如靶神經元或肌肉)。神經元可將資訊自組織及器官傳送至中樞神經系統(傳入或感覺神經元)中並將信號自中樞神經系統傳輸至效應子細胞(傳出或運動神經元)。其他神經元、指定中間神經元連接中樞神經系統(腦及脊柱)內之神經元。可經受本發明治療之神經元類型之某些具體實例包括小腦顆粒神經元、背根神經節神經元及皮質神經元。

B. 化合物

在一個態樣中，本發明提供新穎化合物。在該等化合物之第一實施例(實施例1；縮寫為「E1」)中，本發明提供式I化合物，(I)：



或其鹽，其中

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基；

X^1 係N或C- R^4 ，其中 R^4 係選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 雜烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3$ 至7員雜環烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6$ 至10員芳基及 $-(L^2)_{0-1}-5$ 至10員雜芳基，其中 L^1 係選自由以下組成之群： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 及 $-C(=O)-$ ，且 L^2 係選自由以下組成之群： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 伸烯基、 C_{1-4} 伸炔基、 C_{1-4} 伸烷氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷基，且其中 R^4 視情況在碳原子及雜原子上經選自由以下組成之群之 R^{R^4} 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、3至5員環烷基、3至5員雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及 $-SF_5$ ；

X^2 係N或CH；

A係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 二烷基胺基、3至12員環烷基及3至12員雜環烷基，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^A 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3$ 至8員環烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3$ 至8員雜環烷基、 $-(L^A)_{0-1}-5$ 至6員雜芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 及 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ ，其中 L^A 係選自由以下組成之群： C_{1-4} 伸烷基、

C_{1-4} 伸雜烷基、 C_{1-4} 伸烷基氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基及 C_{2-4} 伸炔基；其中 R^{R1a} 及 R^{R1b} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至6員雜芳基及3至8員雜環烷基； R^{R1c} 係選自由以下組成之群： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苄基、5至6員雜芳基及3至7員雜環烷基，且其中 R^A 視情況在碳原子及雜原子上經選自以下之 R^{RA} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 二烷基胺基；且

Cy係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、3至12員環烷基及3至12員雜環烷基，其中Cy視情況在碳或雜原子上經選自由以下組成之群之 R^{Cy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3至8員環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3至8員雜環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5至6員雜芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 及 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ ，其中 L^{Cy} 係選自由以下組成之群： C_{1-4} 伸烷基、

C_{1-4} 伸雜烷基、 C_{1-4} 伸烷氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基及 C_{2-4} 伸炔基；其中 R^{RCa} 及 R^{RCb} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苺基、5至6員雜芳基及3至8員雜環烷基； R^{RCc} 係選自由以下組成之群： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苺基、5至6員雜芳基及3至7員雜環烷基，且其中 R^{Cy} 視情況在碳原子及雜原子上經1至5個選自由以下之 R^{RCy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 二烷基胺基。

下文闡述本發明化合物之第一實施例之其他實施例(E)

E2. 如E1之化合物，其中A或Cy係多環碳環或多環雜環。

E3. 如E1或E2之化合物，其中 X^1 係N。

E4. 如E1或E2之化合物，其中 X^1 係C- R^4 。

E5. 如技術方案E1、E2、E3或E4之化合物，其中 X^2 係N。

E6. 如技術方案E1、E2、E3或E4之化合物，其中 X^2 係C(H)。

E7. 如技術方案E1、E2、E4、E5或E6之化合物，其中 R^4 係選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3$ 至7員雜環烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 雜烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6$ 至10員芳基及 $-(L^2)_{0-1}-5$ 至10員雜芳基，且視情況經取代。

E8. 如技術方案E1、E2、E4、E5、E6或E7之化合物，其中 R^4 係

選自由以下組成之群：-F、-Cl、C₃₋₈環烷基、3至7員雜環烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-(O)-C₃₋₈環烷基、-(O)-3至7員雜環烷基、-(O)-C₁₋₆烷基及-(O)-C₁₋₆鹵代烷基，且視情況經取代。

E9. 如技術方案E1、E2、E4、E5、E6、E7或E8之化合物，其中R⁴係選自由以下組成之群：甲氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及環戊基。

E10. 如技術方案E1、E2、E4、E5、E6或E7之化合物，其中R⁴係選自由以下組成之群：(L²)₀₋₁-苯基、-(L²)₀₋₁-吡啶基、-(L²)₀₋₁-嘧啶基、-(L²)₀₋₁-吡嗪基、-(L²)₀₋₁-噻嗪基、-(L²)₀₋₁-吡咯基、-(L²)₀₋₁-吡唑基、-(L²)₀₋₁-咪唑基、-(L²)₀₋₁-噻吩基、-(L²)₀₋₁-噻唑基及-(L²)₀₋₁-噻二唑基、-(L²)₀₋₁-三唑并基、-(L²)₀₋₁-噁唑基、-(L²)₀₋₁-噁二唑基、-(L²)₀₋₁-呋喃基，且視情況經取代。

E11. 如技術方案E1、E2、E4、E5、E6、E7或E10之化合物，其中R⁴係選自由以下組成之群：-(L²)₀₋₁-苯基及-(L²)₀₋₁-吡啶基，且視情況經取代。

E12. 如技術方案E1、E2、E4、E5、E6、E7、E10或E11之化合物，其中R⁴係-OC(H)(CH₃)-苯基，其中該苯基環視情況經取代。

E13. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11或E12之化合物，其中R¹、R²及R³係各自獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、CN、氫、C₁₋₄烷基及C₁₋₄鹵代烷基。

E14. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13之化合物，其中R¹、R²及R³各自係氫。

E15. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中A及Cy係獨立地選自由以

下組成之群：吡咯啉、六氫吡啶、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、六氫吡嗪、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、嗎啉、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、環丙烷、環戊烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷、2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、四氫-2H-吡喃、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷及3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，且視情況經取代。

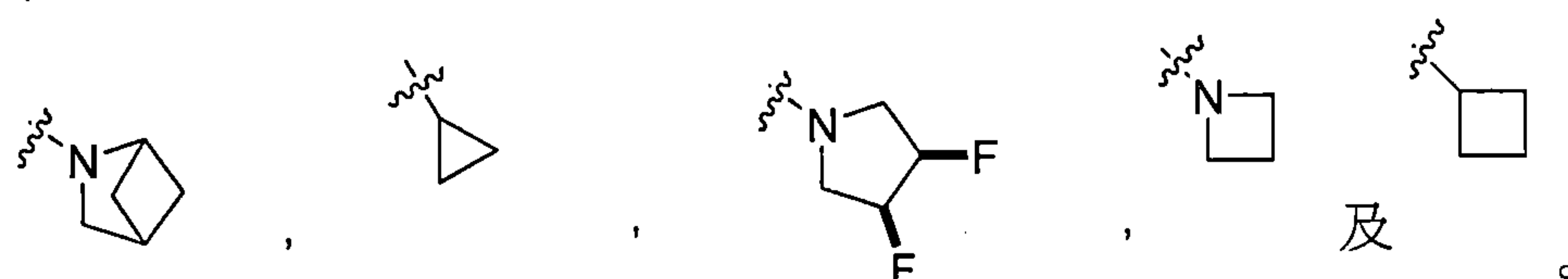
E16. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15之化合物，其中A係選自由以下組成之群：吡咯啉、六氫吡啶、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、六氫吡嗪、環丙烷、環丁烷、環戊烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、嗎啉、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯及2-氮雜二環[2.1.1]己烷，且視情況經取代。

E17. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15或E16之化合物，其中A係選自由以下組成之群：2-氮雜二環[2.1.1]己烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、環丙烷、環丁烷、環戊烷，且視情況經取代。

E18. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17之化合物，其中A係選

自由以下組成之群：(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且視情況經取代。

E19. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中A係選自由以下組成之群：甲基、乙基、異丙基、

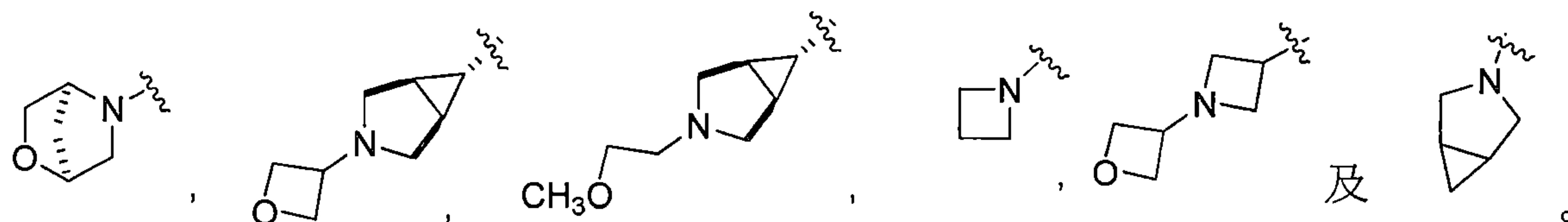


E20. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18或E19之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、六氫吡啶、吡咯啶、氮雜環丁烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、四氫-2H-吡喃、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，且視情況經取代。

E21. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-

氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且視情況經取代。

E22. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：



E23. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中A係C₁₋₆烷基或C₁₋₆二烷基胺基，且視情況經取代。

E24. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中A係甲基或乙基。

E25. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13或E14之化合物，其中Cy係C₁₋₆烷基，且視情況經取代。

E26. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18或E23之化合物，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^A取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^A)_{0.1-3}至8員環烷基、-(L^A)_{0.1-3}至8員雜環烷基、-(L^A)_{0.1-5}至6員雜芳基及-(L^A)_{0.1}-C₆芳基，其中L^A係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、-CH₂N(H)-、-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己

烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、噁唑、噁唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪及噻嗪；其中該C₆芳基係苯基；且其中R^A視情況經1至5個選自由以下之R^{RA}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

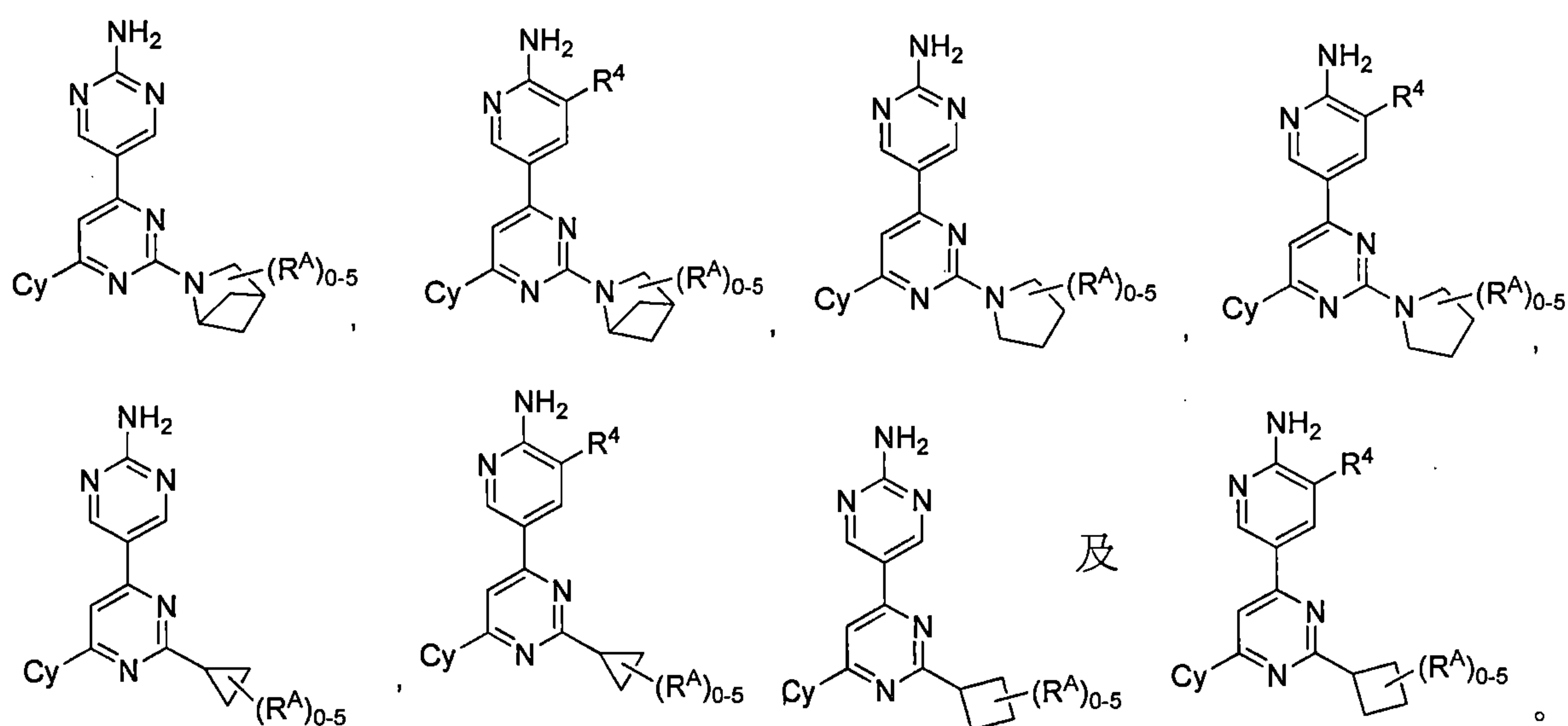
E27. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E20、E21或E25之化合物，其中Cy視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^{Cy}取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-3至8員環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-3至8員雜環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-5至6員雜芳基及-(L^{Cy})₀₋₁-C₆芳基，其中L^{Cy}係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、-CH₂N(H)-及-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、噁唑、噁唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪及噻嗪；其

中該C₆芳基係苯基；且其中R^{Cy}視情況經1至5個選自以下之R^{RCy}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

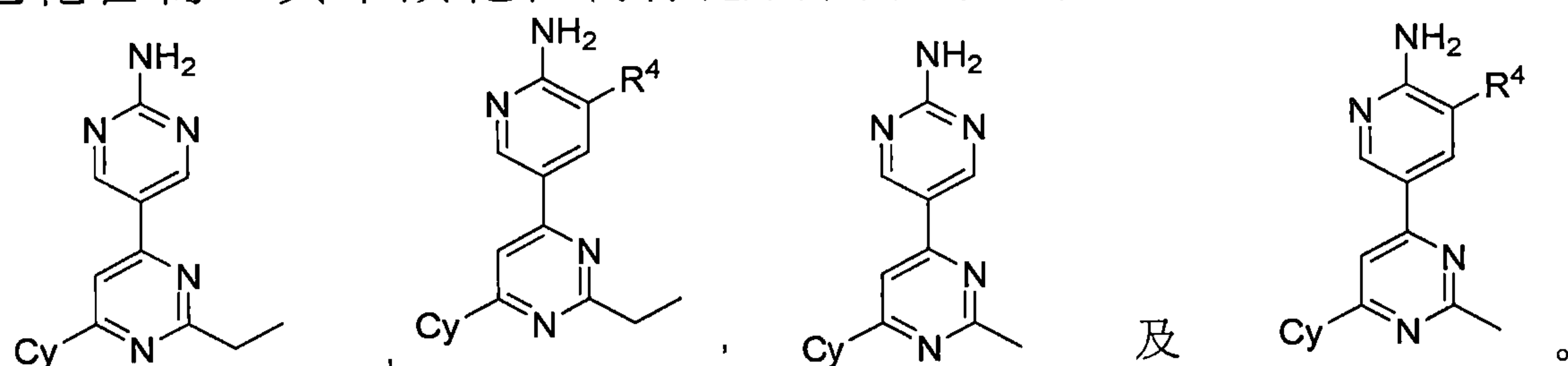
E28. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E20、E21、E24、E25或E26之化合物，其中Cy視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^{Cy}取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、OH、2,3-二氟苯-1-基-C(=O)-、4-氟苯-1-基-C(=O)-、3-氟苯-1-基-C(=O)-、3,5-二氟苯-1-基-C(=O)-、3-氟-4-甲基-苯-1-基-C(=O)-、2,5-二氟苯-1-基-C(=O)-、氧雜環丁烷、氧雜環丁-3-基、噻唑、噻唑-2-基、-CH₃CH₂C(=O)-、CH₃C(=O)-、CF₃CH₂-、(HO)C(CH₃)₂CH₂-、CH₃OCH₂CH₂-、CH₃OC(CH₃)₂C(=O)-、CH₃OCH₂C(=O)-、異丙基、乙基及甲基。

E29. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E23或E26之化合物，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之R^A取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、CH₃O-、CH₃、環丙基甲基、CF₃及丁基。

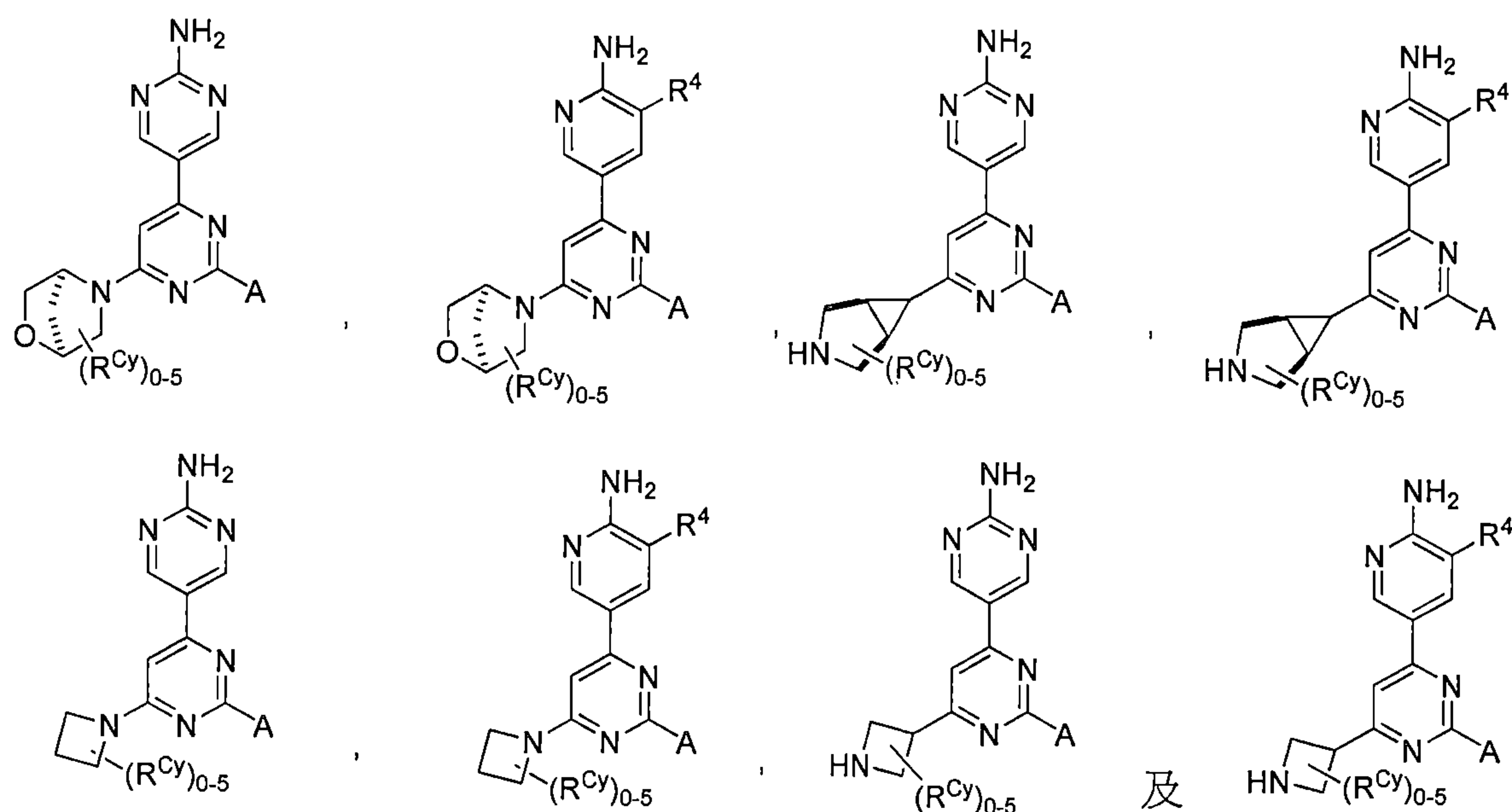
E30. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E25、E26、E27、E28或E29之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之子式：



E31. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E20、E21、E22、E25、E27、E28或E29之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之子式：



E32. 如技術方案E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E24、E26、E27、E28或E29之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之子式：



其中R^{Cy} (若存在)置換附接至該Cy環之碳或氮原子之氫原子。

E33. 如技術方案1之化合物，其係選自如表1中所述之群。

C. 化合物之合成

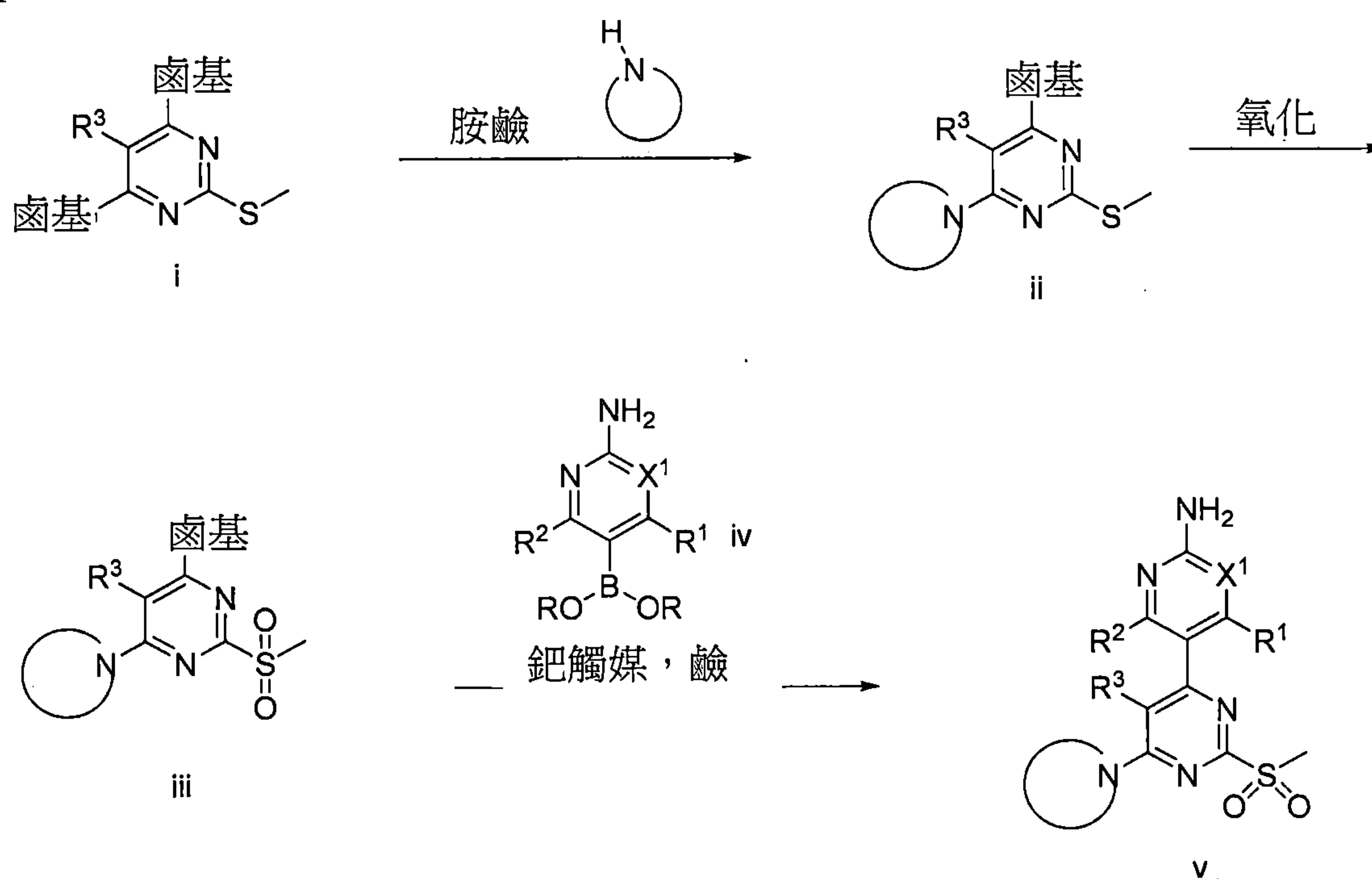
本發明化合物以及關鍵中間體可遵循下述一般合成方案(方案1-4)製備。在方案1-4中，R¹、R²、R³、R⁴、X¹及X²具有如針對式I化合物所述之含義；鹵基係指鹵素原子，例如Cl、F、Br、I；且R (若存在)意指環狀或非環狀非干擾取代基。個別反應步驟之更詳細說明參見下文實例部分。彼等熟習此項技術者應瞭解，可使用其他合成路徑來合成本發明化合物。儘管具體起始材料及試劑在方案中予以繪示並在下文論述，但其他起始材料及試劑可容易地代替以提供各種衍生物及/或反應條件。另外，藉由下文所述方法製得之許多化合物可根據本揭示內容使用彼等熟習此項技術者熟知之習用化學方法進一步予以改良。

在製備本發明化合物中，可能需要保護中間體之遠距離官能基(例如，一級或二級胺)。對該保護之需要可端視遠距離官能基之性質及製備方法之條件有所變化。適宜胺基保護基團包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧

基羰基(Fmoc)。對該保護之需要可由熟習此項技術者容易地確定。關於保護基團及其用途之一般說明，參見T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

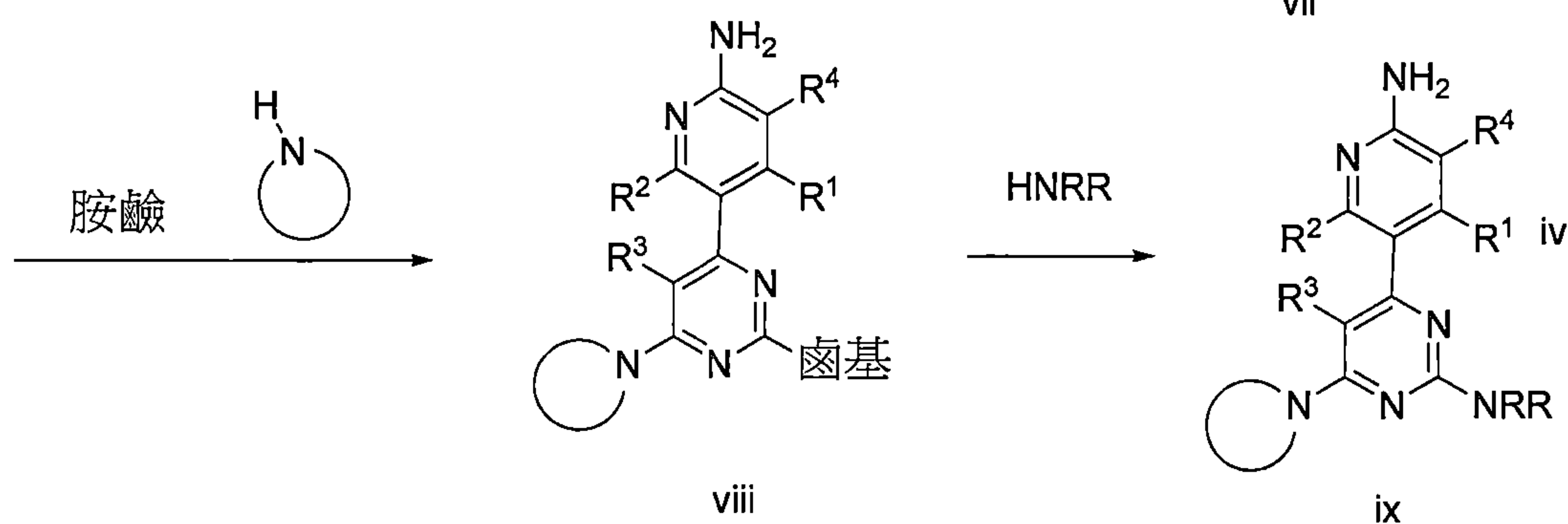
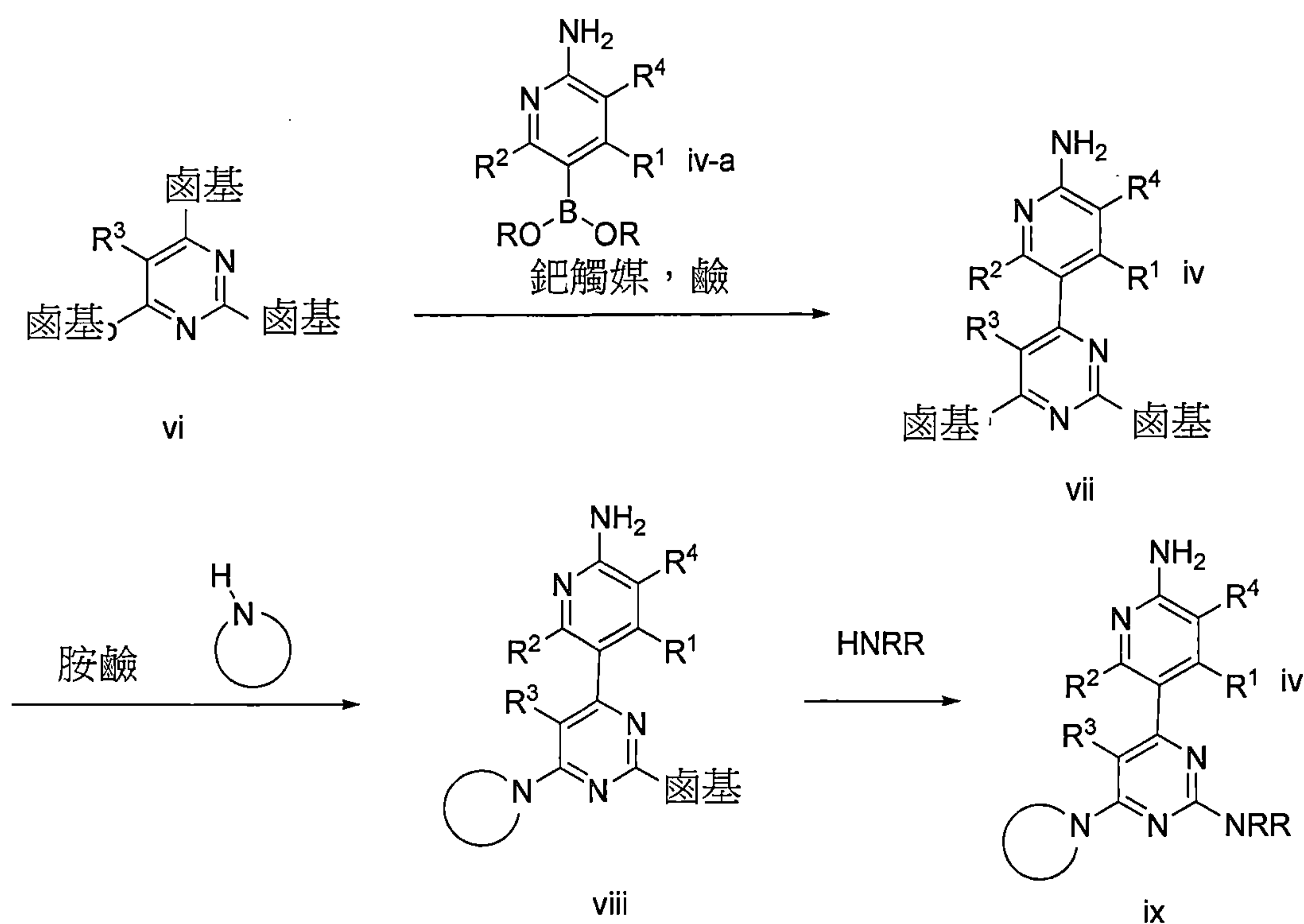
如方案1中所圖解說明，本發明之化合物或中間體可藉由在鹼性條件下用胺基團置換二鹵基硫代嘧啶化合物(i)之鹵素原子來製備。氧化條件下烷基硫基化合物(ii)之進一步處理提供氧化硫(ii)化合物。利用Pd(0)觸媒之(iii)與硼酸酯試劑(iv)之間之Suzuki-Miyaura偶合反應產生本發明之化合物及或中間體(v) (參見Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483)。

方案1



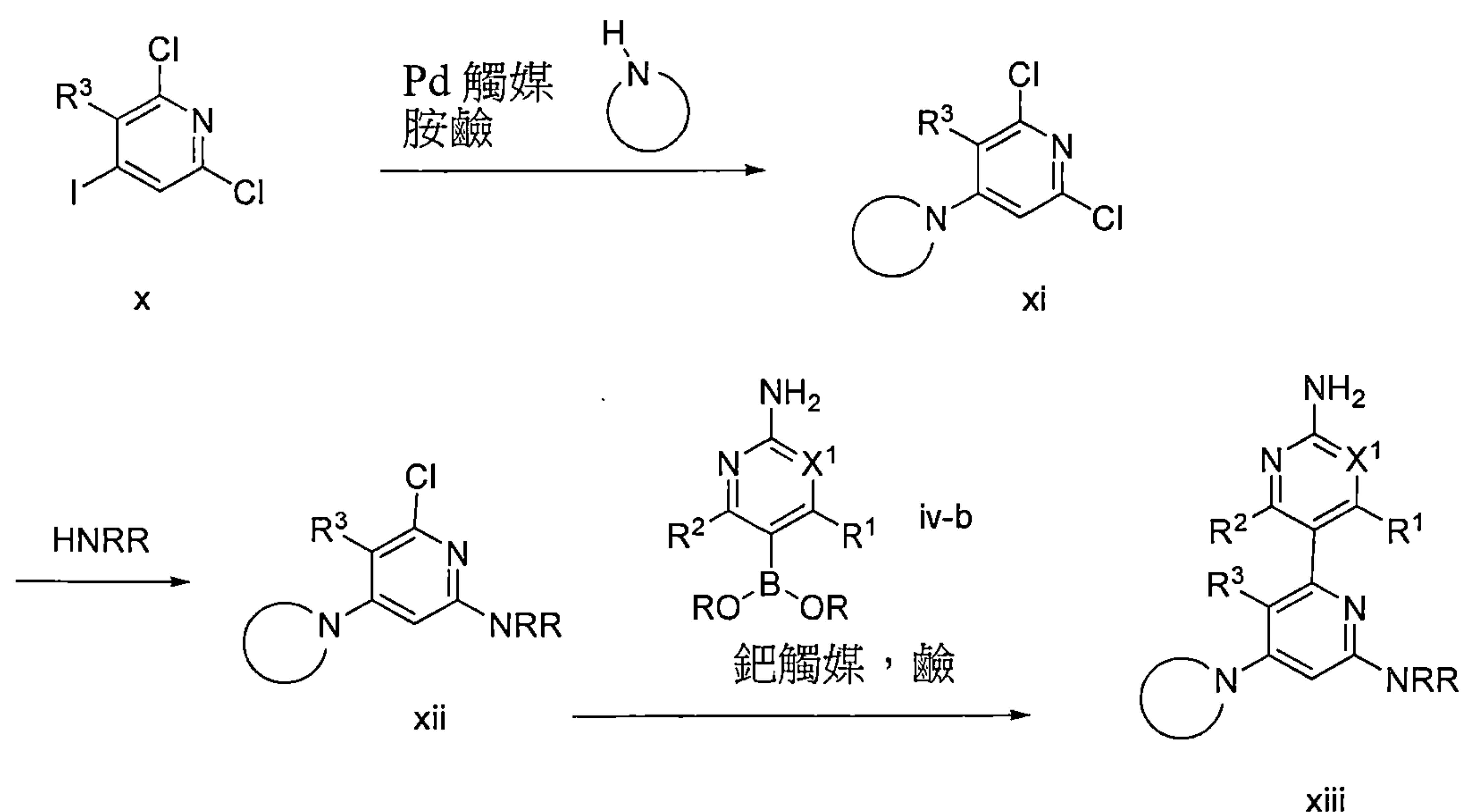
如方案2中所圖解說明，本發明之化合物或中間體可藉由三鹵基嘧啶(vi)與硼酸酯在Pd(0)偶合條件下反應以提供二雜芳基(vii)來製備。隨後在鹼性條件下依序用相同或不同胺試劑置換vii之鹵素原子，從而提供二雜芳基化合物(ix)。

方案2



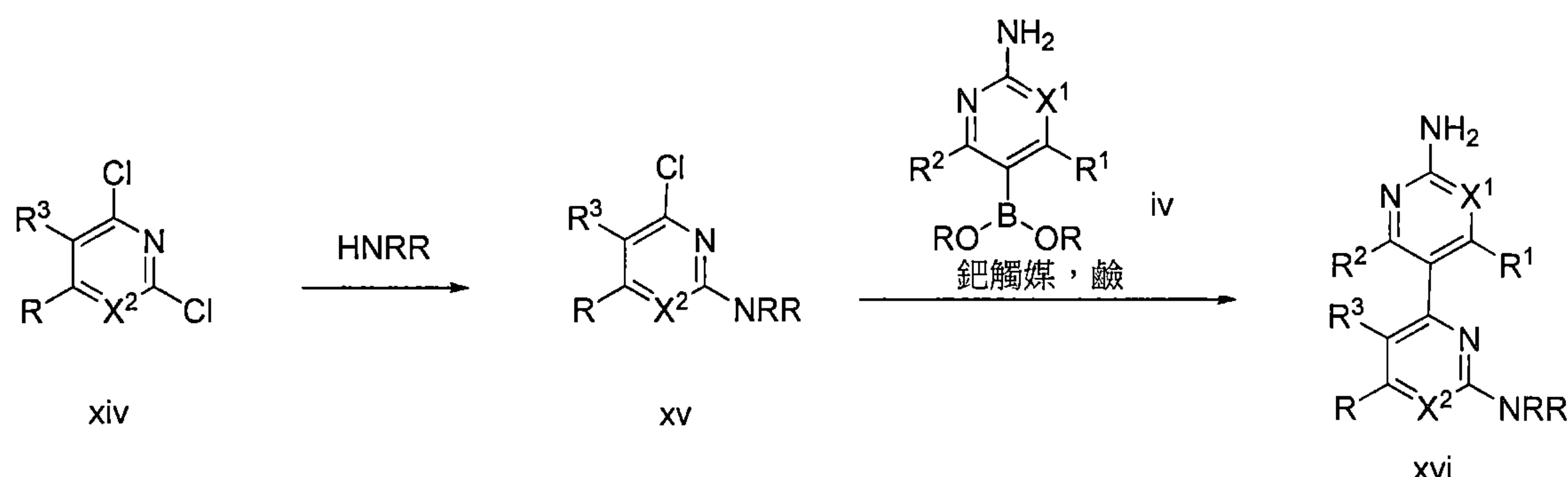
如方案3中所圖解說明，本發明之化合物或中間體可藉由二氯碘吡啶(x)與胺在Pd(0)催化之條件下之Suzuki-Miyaura偶合來製備(參見Hartwig, J.F. (1997), 「Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design」, Synlett 4: 329-340)。用胺置換xi中之氯基團，之後所得產物(xii)與硼酸酯(iv-b)進行Suzuki偶合，從而提供本發明之化合物及或中間體xiii。

方案3



方案4

如方案4中所圖解說明，本發明之化合物及或中間體可藉由在鹼性條件下用胺處理R取代之二氯化合物(xiv)以產生化合物xv來製備。隨後在Pd(0)觸媒偶合條件下處理化合物xv，從而提供本發明之化合物及或中間體(xvi)。



D. 醫藥組合物及投與

除上文所提供之化合物(或立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、其(醫藥上可接受之)鹽或前藥)中之一或多者外，本發明亦提供組合物及藥劑，其包含式I或其任一子式或任一實施例之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。本發明組合物可用於抑制患者(例如，人類)中之DLK活性。

本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成份的產品以及任何直接或間接地由指定量之指定成份組合而成的產品。

「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物(或藥劑)，其包含式I化合物(或立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、其醫藥上可接受之鹽或前藥)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在另一實施例中，本發明提供製備包含本發明化合物之組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供向有需要之患者(例如，人類患者)投與式I或I-I化合物及包含式I化合物或其任一實施

例之組合物。

組合物係以與良好醫療實踐一致之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個體患者之臨床病況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及從業醫師所知之其他因素。欲投與化合物之有效量應由該等考慮因素管控，且係如預防或治療不期望疾病或病症(例如神經退化、澱粉樣退化、神經元纖維纏結形成或不期望細胞生長)所需之抑制DLK活性需要之最小量。舉例而言，該量可低於對正常細胞或整個哺乳動物有毒之量。

在一個實例中，非經腸投與之本發明化合物之治療有效量/劑量將在約0.01 mg/kg至100 mg/kg、或者約(例如) 0.1 mg/kg至20 mg/kg患者體重/天範圍內，其中所用化合物之典型初始範圍係0.3 mg/kg/天至15 mg/kg/天。在某些實施例中，日劑量係以單一日劑量形式或以分開劑量一天2至6次或以持續釋放形式給予。在70 kg成年人類中，總日劑量通常將為約7 mg至約1,400 mg。可調節此劑量方案以提供最佳治療反應。化合物可以每天1至4次、較佳每天一次或兩次之方案投與。

本發明化合物可以任何方便投與形式投與，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠劑、乳液、貼劑等。該等組合物可含有醫藥製劑中之習用組份，例如稀釋劑、載劑、pH改良劑、甜味劑、膨脹劑及其他活性劑。

本發明化合物可藉由任何適宜方式來投與，包括經口、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、真皮內、鞘內及硬膜外及鼻內、以及(若期望用於局部治療)病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜腔內、大腦內、眼內、病灶內或皮下投與。

包含式I化合物或其任一實施例之組合物通常係根據標準醫藥實踐調配為醫藥組合物。典型調配物係藉由將本發明化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑混合來製備。適宜稀釋劑、載劑及賦形劑已為彼等熟習此項技術者所熟知且詳細闡述於以下中：例如 Ansel, Howard C. 等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R. 等人 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、加香劑、矯味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(即本發明化合物或其醫藥組合物)之較佳外觀或有助於醫藥產品(即藥劑)製造。

適宜載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知，且包括諸如以下等材料：碳水化合物、蠟、水溶性及/或可溶脹聚合物、親水或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及諸如此類。所用特定載劑、稀釋劑或賦形劑將端視應用本發明化合物之方式及目的而定。通常基於熟習此項技術者公認為安全(GRAS)而可投與哺乳動物之溶劑來選擇溶劑。一般而言，安全溶劑係無毒水性溶劑，例如水及其他可溶於水或可與水混溶之無毒溶劑。適宜水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、PEG300)等及其混合物。該等調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、加香劑、矯味劑及其他已知添加劑以提供藥物(即，本發明化合物或其醫藥組合物)之較佳外觀或有助於醫藥產品(即，藥劑)

製造。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖、及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型表面活性劑，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。亦可將本發明之活性醫藥成份(例如，式I化合物或其任一實施例)裝入分別(例如)藉由凝聚技術或藉由介面聚合製備之微膠囊中，例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，該等微膠囊分別呈膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)形式或呈粗乳液形式。該等技術揭示於Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, PA中。

可製備本發明化合物(例如，式I化合物或其任一實施例)之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適宜實例包括含有式I化合物或其任一實施例之固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成型物件之形式，例如膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如

聚(甲基丙烯酸-2-羥乙基酯)或聚(乙烯基醇))、聚交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與L-麩胺酸 γ -乙基酯之共聚物(Sidman等人, *Biopolymers* 22:547, 1983)、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人, *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167, 1981)、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(例如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林組成之可注射微球體))及聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988A)。持續釋放組合物亦包括脂質體包埋化合物，其可藉由本身已知之方法製備(Epstein等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688, 1985；Hwang等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4030, 1980；美國專利第4,485,045號及第4,544,545號；及EP 102,324A)。通常，脂質體屬小的(約200至800埃)單室型，其中直至含量係大於約30 mol %膽固醇，所選比例經調節用於最佳療法。

調配物包括彼等適合於本文所詳述之投與路徑者。該等調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由製藥技術中熟知之任何方法來製備。技術及調配物通常參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, PA。該等方法包括使活性成份與構成一或多種輔助成份之載劑締合的步驟。

一般而言，調配物係藉由使活性成份與液體載劑、稀釋劑或賦形劑或精細固體載劑、稀釋劑或賦形劑或二者均勻且充分締合且隨後(若需要)使產物成形來製備。典型調配物係藉由將本發明化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑混合來製備。該等調配物可使用習用溶解及混合程序來製備。舉例而言，在一或多種上述賦形劑存在下使散裝藥物物質(即本發明化合物或該化合物之穩定形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))溶解於適宜溶劑中。通常將本發明化合物調配成醫藥劑型以提供藥物之易控制劑量並使患者順應服用方案。

在一個實例中，式I化合物或其任一實施例可藉由在環境溫度下在適當pH下及以期望純度與生理上可接受之載劑(即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合成蓋侖氏投與形式來調配。調配物之pH主要取決於化合物之特定用途及濃度，但較佳地在約3至約8之任一處範圍內。在一個實例中，於pH 5下將式I化合物或其任一實施例調配於乙酸鹽緩衝液中。在另一實施例中，式I化合物或其任一實施例無菌。化合物可以(例如)固體或非晶形組合物形式、以凍乾調配物形式或以水溶液形式儲存。

適於經口投與之本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之調配物可製備為離散單元，例如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑，其各自含有預定量之本發明化合物。

壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成份來製得，該活性成份視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀活性成份之混合物製得。錠劑可視情況經塗佈或刻痕且視情況經調配以便提供其中活性成份之緩慢或控制釋放。

錠劑、含片、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳液、硬質或軟質膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑可製備用於經口使用。意欲經口使用之本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之調配物可根據業內已知用於製造醫藥組合物之任何方法來製備且該組合物可含有一或多種試劑(包括甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)以提供可口之製劑。含有活性成份與適於製造錠劑之無毒、醫藥上可接受之賦形劑之混合物的錠劑係可接受的。該等賦形劑可係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠

或阿拉伯膠(acacia)；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可未經塗佈，或可藉由包括微囊化之已知技術來塗佈以延遲在胃腸道中之崩解及吸收且藉此在較長時期中提供持續作用。例如，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料可單獨或與蠟一起使用。

適宜經口投與形式之實例係含有約1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、30 mg、50 mg、80 mg、100 mg、150 mg、250 mg、300 mg及500 mg與約90 mg至30 mg無水乳糖、約5 mg至40 mg克斯卡美羅斯鈉鹽(sodium croscarmellose)、約5 mg至30 mg聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30及約1 mg至10 mg硬脂酸鎂複合之本發明化合物的錠劑。首先將粉末狀成份混合在一起，且然後與PVP溶液混合。可將所得組合物乾燥，製粒，與硬脂酸鎂混合並使用習用設備壓縮成錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將本發明化合物(例如5 mg至400 mg)溶於適宜緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中、若需要添加滲透壓調節劑(tonicifier) (例如諸如氯化鈉等鹽)來製備。可(例如)使用0.2 μm 過濾器來過濾溶液以移除雜質及污染物。

對於眼睛或其他外部組織(例如嘴及皮膚)治療而言，該等調配物較佳作為含有(例如) 0.075 w/w至20% w/w之量之活性成份局部軟膏或乳霜施用。在軟膏中調配時，活性成份可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。或者，可使用水包油乳霜基質將活性成份調配成乳霜。

若期望，則乳霜基質之水性相可包括多元醇(即具有兩個或更多個羥基之醇)，例如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部調配物可期望地包括增強活性成份穿過皮膚或其他受影響區域之吸收或滲透之化合物。該等皮膚滲透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

本發明乳液之油性相可由已知成份以已知方式構成。儘管該相

可僅包含乳化劑，但其期望地包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑與用作穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳者包括油與脂肪二者。同時，該(等)乳化劑在有或沒有穩定劑之情況下形成所謂乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起形成所謂乳化軟膏基質，其形成該乳霜調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括 Tween® 60、Span® 80、十八十六醇、苧醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性材料。該等賦形劑包括懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、克斯卡美羅斯、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃耆膠及阿拉伯樹膠；及分散劑或潤濕劑，例如天然磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇單油酸酯)。該等水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種矯味劑；及一或多種甜味劑，例如蔗糖或糖精。

本發明化合物(例如，式I或I-I化合物)之調配物可呈無菌可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)形式。此懸浮液可根據習知技術使用彼等已於上文提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液(例如存於1,3-丁二醇中之溶液)或可製備為凍乾粉劑。可採用之可接受媒劑及溶劑係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，通常可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成甘油單酸酯或甘油二酸

酯之任何溫和的不揮發性油。另外，在可注射製劑中同樣可使用諸如油酸等脂肪酸。

活性成份可與載劑材料組合以產生單一劑型之量將端視所治療主體及具體投與模式而變。舉例而言，意欲用於經口投與人類之長效型調配物可含有約1至1000 mg活性材料，該活性材料與適宜且方便量之載體材料複合，該載體材料之量可自總組成之約5%至約95% (重量:重量)變化。可製備醫藥組合物以提供用於投與之易量測量。舉例而言，意欲靜脈內輸注之水性溶液可含有約3 µg至500 µg活性成份/毫升溶液，從而使得可以約30 mL/小時之速率進行適宜體積之輸注。

適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及可使該調配物與既定接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

適於局部投與眼睛之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成份溶於或懸浮於適宜載劑、尤其活性成份之水性溶劑中。活性成份較佳係以約0.5 w/w至20% w/w (例如約0.5 w/w至10% w/w，例如約1.5% w/w)之濃度存於該等調配物中。

適於口腔中局部投與之調配物包括於矯味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)中包含活性試劑之菱形錠劑、於惰性基質(例如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成份之香錠；及於適宜液體載劑中包含活性成份之漱口劑。

用於直腸投藥之調配物可作為具有適宜基質(例如，可可脂或水楊酸酯)之栓劑存在。

適用於經肺內或經鼻投與之調配物具有(例如) 0.1微米至500微米範圍內之粒徑(包括以諸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等增量微米介於0.1微米與500微米之間的粒徑)，其係藉由穿過鼻通道快速

吸入或藉由經由口腔吸入以便到達肺泡囊來投與。適宜調配物包括活性成份之水性或油性溶液。適於氣溶膠或乾粉投與之調配物可根據習用方法製備且可與其他治療劑(例如以前用於治療如下文所述病症之化合物)一起遞送。

可將調配物包裝於單位劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)中，且可將其儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下且僅需在即將使用前添加無菌注射用液體載劑(例如水)。臨時注射溶液及懸浮液係自先前所述之種類的無菌粉劑、顆粒及錠劑來製備。較佳單位劑量調配物係彼等如上文所述含有日劑量或單位日子劑量(或其適宜部分)之活性成份者。

在結合靶標位於腦中時，本發明之某些實施例提供式I化合物(或其實施例)以穿越血腦屏障。某些神經退化疾病與血腦屏障之滲透性增加以使式I化合物(或其實施例)可易於引入腦中相關。在血腦屏障保持完整時，存在若干業內已知之跨越其輸送分子之方法，包括(但不限於)物理方法、基於脂質之方法及基於受體通道之方法。

跨越血腦屏障輸送式I化合物(或其實施例)之物理方法包括(但不限於)完全繞過血腦屏障或藉由在血腦屏障中產生開口。

繞過方法包括(但不限於)直接注射至腦中(參見(例如) Papanastassiou等人, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002)、間質輸注/對流增強遞送(參見(例如) Bobo等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 :2076-2080, 1994)及在腦中植入遞送裝置(參見(例如) Gill等人, *Nature Med.* 9:589-595, 2003；及 Gliadel Wafers™, Guildford.

Pharmaceutical)。在屏障中產生開口之方法包括(但不限於)超音(參見(例如)美國專利公開案第2002/0038086號)、滲透壓(例如，藉由投與高滲甘露醇(Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 第1及2卷, Plenum Press, N.Y., 1989))及藉由(例

如)緩激肽或可滲透劑A-7滲透(參見(例如)美國專利第5,112,596號、第5,268,164號、第5,506,206號及第5,686,416號)。

跨越血腦屏障輸送式I化合物(或其實施例)之基於脂質之方法包括(但不限於)將式I或I-I化合物(或其實施例)囊封於與結合至血腦屏障之血管內皮上之受體的抗體結合片段偶聯的脂質體中(參見(例如)美國專利公開申請案第2002/0025313號)，及在低密度脂蛋白粒子中塗佈式I化合物(或其實施例)(參見(例如)美國專利公開申請案第2004/0204354號)或脂蛋白元E (參見(例如)美國專利公開申請案第2004/0131692號)。

跨越血腦屏障輸送式I化合物(或其實施例)之基於受體及通道之方法包括(但不限於)使用糖皮質激素阻斷劑以增加血腦屏障之滲透性(參見(例如)美國專利公開申請案第2002/0065259號、第2003/0162695號及第2005/0124533號)；活化鉀通道(參見(例如)美國專利公開申請案第2005/0089473號)、抑制ABC藥物轉運蛋白(參見(例如)美國專利公開申請案第2003/0073713號)；用轉鐵蛋白塗佈式I或I-I化合物(或其實施例)及調節一或多種轉鐵蛋白受體之活性(參見(例如)美國專利公開申請案第2003/0129186號)及使抗體陽離子化(參見(例如)美國專利第5,004,697號)。

對於大腦內使用，在某些實施例中，化合物可藉由輸注至CNS之流體儲存器中連續投與，但濃注可為可接受的。可將抑制劑投與至腦室中或以其他方式引入CNS或脊髓液中。投與可藉由使用留置導管及連續投與構件(例如幫浦)實施，或其可藉由植入(例如，大腦內植入持續釋放媒劑)來投與。更特定而言，可經由長期植入插管來注射抑制劑或在滲透性微幫浦輔助下長期輸注抑制劑。可使用皮下幫浦，其經由小輸液管將蛋白質遞送至大腦室中。可經由皮膚對極複雜幫浦實施重填，且可在無外科幹預之情況下設定其遞送速率。涉及皮下幫浦裝

置或經由總體植入式藥物遞送系統實施連續腦室內輸注之適宜投與方案及遞送系統之實例係彼等用於將多巴胺(dopamine)、多巴胺激動劑及膽鹼能激動劑投與阿茲海默氏病患者及帕金森氏病動物模型者，如由Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987；及DeYebenes等人, Mov. Disord. 2: 143, 1987所述。

本發明中所用式I化合物(或其實施例)係符合良好醫療實踐之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個體患者之臨床病況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及從業醫師所知之其他因素。式I化合物(或其實施例)不必(但視情況)與一或多種當前用於預防或治療所討論病症之藥劑一起調配。此等其他藥劑之有效量端視調配物中存在之本發明化合物之量、病症或治療之類型及上文所論述之其他因素而定。

該等藥劑通常以相同劑量且以如本文所述之投與路徑、或本文所述劑量之約1%至99%、或以經驗/臨床確定為合適之任一劑量及任一路徑使用。

對於疾病之預防或治療，式I或I-I化合物(或其實施例)之適當劑量(在單獨使用或與其他治療劑組合使用時)將取決於欲治療疾病之類型、化合物之性質、疾病之嚴重程度及病程、投與化合物係用於預防目的抑或治療目的、先前療法、患者之臨床史及對化合物之反應以及主治醫師之判斷。該化合物適宜地向患者一次性地或經一系列治療投與。端視疾病之類型及嚴重程度而定，無論(例如)藉由一或多次分開投與抑或藉由連續輸注，投與患者之化合物之初始候選劑量為約1 $\mu\text{g/kg}$ 至15 mg/kg (例如0.1 mg/kg 至10 mg/kg)。端視上述因素而定，一種典型日劑量可在約1 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg 或更高之範圍內。對於經若干天或更長時間重複投與，端視病況而定，治療通常持續至對疾病

症狀之期望阻抑出現為止。式I化合物(或其實施例)之一個實例性劑量將在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。因此，可向患者投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或10 mg/kg之一或多個劑量(其任一組合)。該等劑量可間歇性投與，例如每週一次或每三週一次(例如，以使患者接受約2個至約20個或例如約6個劑量之抗體)。可在開始時投與較高負荷劑量，隨後投與一或多個較低劑量。實例性投藥方案包含投與約4 mg/kg之初始負荷劑量，之後每週維持約2 mg/kg之劑量之化合物。然而，可使用其他劑量方案。此療法之進展可容易地藉由習用技術及分析來監測。

端視上述因素而定，其他典型日劑量可在(例如)約1 g/kg至至多100 mg/kg或更多之範圍內(例如，約1 µg/kg至1 mg/kg、約1 µg/kg至約5 mg/kg、約1 mg/kg至10 mg/kg、約5 mg/kg至約200 mg/kg、約50 mg/kg至約150 mg/mg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、約100 mg/kg至約400 mg/kg及約200 mg/kg至約400 mg/kg)。通常，臨床醫師應投與化合物直至達到產生所治療疾病或病況之一或多種症狀改良或最佳消除的劑量。此療法之進展藉由習用析容易地監測。本文提供之一或多種藥劑可一起投與或於不同時間投與(例如，投與一種藥劑，之後投與第二藥劑)。可使用不同技術向個體投與一或多種藥劑(例如，可經口投與一種藥劑，而經由肌內注射或鼻內投與第二藥劑)。可投與一或多種藥劑以使該一或多種藥劑同時在個體中具有藥理效應。或者，可投與一或多種藥劑，以使第一投與藥劑之藥理活性在投與一或多種第二投與藥劑(例如，1、2、3或4種第二投與藥劑)之前終止。

E. 適應症及治療方法

在另一態樣中，本發明提供藉由使存於活體外或活體內環境中之雙重白胺酸拉鍊激酶(DLK)與式I化合物或其實施例接觸抑制活體外(例如，神經移植物或神經移植體)或活體內環境(例如，在患者中)中

之DLK的方法。在本發明之該等方法中，用式I化合物或其實施例抑制DLK信號傳導或表現引起JNK磷酸化下游降低(例如，JNK2及/或JNK3磷酸化降低)、JNK活性降低(例如，JNK2及/或JNK3活性降低)及/或JNK表現降低(例如，JNK2及/或JNK3表現降低)。因此，根據本發明方法投與一或多種式I化合物或其實施例可引起DLK信號傳導級聯之激酶靶標下游之活性降低，例如，(i) JNK磷酸化、JNK活性及/或JNK表現降低，(ii) cJun磷酸化、cJun活性及/或cJun表現降低，及/或(iii) p38磷酸化、p38活性及/或p38 表現降低。

本發明化合物可用於抑制神經元或軸突退化之方法中。因此，抑制劑可用於諸如以下之療法中：(i) 神經系統病症(例如，神經退化疾病)，(ii) 在神經系統外具有主要效應之疾病、病況或治療繼發的神經系統病況，(iii) 由物理、機械或化學創傷引起之神經系統損傷，(iv) 疼痛，(v) 眼相關神經退化，(vi) 記憶喪失及(vii) 精神病症。下文提供該等疾病、病況及損傷中的一些之非限制性實例。

可根據本發明預防或治療之神經退化疾病及病況的實例包括肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、三叉神經痛、舌咽神經痛、貝爾麻痺、重症肌無力、肌營養不良、進行性肌萎縮、原發性側索硬化症(PLS)、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮、進行性延髓麻痺、遺傳性肌萎縮、椎間盤症候群(例如，突出性、破裂性及脫垂性椎間盤症候群)、頸椎病、神經叢病症、胸廓出口破壞症候群、周圍神經病、卟啉症、輕度認知損害、阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病、帕金森疊加病(例如，多系統萎縮、進行性核上麻痺及皮質基底退化)、路易體癡呆、額顳葉癡呆、脫髓鞘疾病(例如，格林-巴利症候群及多發性硬化症)、恰克-馬利-杜斯氏病(CMT；亦稱作遺傳性運動及感知神經病變(HMSN)、遺傳性感覺運動神經病變(HSMN)及腓肌萎縮)、朊病毒疾病(例如，羅伊茨費爾特-雅各布病、吉斯特曼

-施特勞斯症候群(GSS)、家族致命性失眠症(FFI)及牛海綿狀腦病(BSE，通常稱作瘋牛病))、皮克氏病、癲癇及AIDS癡呆複合症(亦稱作HIV癡呆、HIV腦病及HIV相關癡呆)。

本發明方法亦可用於預防及治療眼相關之神經退化及相關疾病及病況，例如青光眼、角膜網絡狀營養不良、色素性視網膜炎、老年性黃斑退化(AMD)、與濕式或乾式AMD相關之光感受器退化、其他視網膜退化、視神經小疣、視神經病變及視神經炎。可根據本發明預防或治療之不同類型之青光眼的非限制性實例包括原發性青光眼(原發性開角型青光眼、慢性開角型青光眼、慢性單純性青光眼及單純型青光眼)、低眼壓性青光眼、原發性閉角型青光眼(亦原發性閉合角型青光眼、窄角型青光眼、瞳孔阻滯性青光眼及急性充血性青光眼)、急性閉角型青光眼、慢性閉角型青光眼、間歇性閉角型青光眼、慢性開角閉角型青光眼、色素性青光眼、剝脫性青光眼(亦稱作假性表皮脫離性青光眼或囊膜性青光眼)、發育性青光眼(例如，原發性先天性青光眼及嬰幼兒型青光眼)、繼發性青光眼(例如，發炎性青光眼(例如，葡萄膜炎及福斯氏異色虹膜睫狀體炎(Fuchs heterochromic iridocyclitis)))、晶狀體溶解性青光眼(例如，具有成熟內障之閉角型青光眼、繼發於晶狀體囊破裂之晶狀體過敏性青光眼、由於對晶狀體有毒之網眼阻斷之晶狀體溶解性青光眼及晶狀體不全脫位)、繼發於眼內出血之青光眼(例如，前房積血及溶血性青光眼，亦稱作紅血球破碎性青光眼)、創傷性青光眼(例如，角後退型青光眼、前房角上創傷性後退、手術後青光眼、無晶狀體性瞳孔阻滯及睫狀環阻塞性青光眼)、新生血管性青光眼、藥物誘導之青光眼(例如，皮質類固醇誘導之青光眼及 α -胰凝乳蛋白酶青光眼)、毒性青光眼及與眼內腫瘤、視網膜脫落、眼睛嚴重化學燒傷及虹膜萎縮相關之青光眼。

可根據本發明方法治療之各類疼痛之實例包括彼等與以下病況

相關者：慢性疼痛、纖維肌痛、脊椎疼痛、腕隧道症候群、因癌症、關節炎、坐骨神經痛、頭痛引起之疼痛、因手術、肌肉痙攣、背痛、內臟痛引起之疼痛、因損傷、牙痛、神經痛(例如神經元性或神經性疼痛)、神經發炎或損害、帶狀皰疹、椎間盤突出、韌帶撕裂及糖尿病引起之疼痛。

在神經系統外具有主要效應之某些疾病及病況可導致神經系統損害，其可根據本發明方法得以治療。該等病況之實例包括由(例如)糖尿病、癌症、AIDS、肝炎、腎功能障礙、科羅拉多蜱熱(Colorado tick fever)、白喉、HIV感染、麻風病、萊姆病(lyme disease)、結節性多動脈炎、類風濕性關節炎、結節病、薛格連氏症候群(Sjogren syndrome)、梅毒、全身性紅斑狼瘡及澱粉樣退化引起之周圍神經病變及神經痛。

另外，本發明方法可用於治療神經損害，例如周圍神經病變，其係因暴露於毒性化合物(包括重金屬(例如，鉛、砷及汞)及工業溶劑)以及藥物(包括化學治療劑(例如，長春新鹼(vincristine)及順鉑(cisplatin))、胺苯砒(dapsone)、HIV藥劑(例如，齊多夫定(Zidovudine)、去羥肌苷(Didanosine)、司他夫定(Stavudine)、紮西他濱(Zalcitabine)、利托那韋(Ritonavir)及氨普那韋(Amprenavir))、膽固醇降低藥物(例如，洛伐他汀(Lovastatin)、吲達帕胺(Indapamid)及吉非貝齊(Gemfibrozil))、心臟或血壓藥劑(例如，胺碘酮(Amiodarone)、肼屈嗪(Hydralazine)、哌克昔林(Perhexiline))及甲硝唑(Metronidazole)引起。

本發明方法亦可用於治療由物理、機械或化學創傷引起之神經系統損傷。因此，該等方法可用於治療由物理損傷(與(例如)燒傷、傷口、手術及事故相關)、局部缺血、長期暴露於冷溫度(例如，凍瘡)引起之周圍神經損害以及由於(例如)中風或顱內出血(例如腦出血)之中

樞神經系統損害。

此外，本發明方法可用於預防或治療記憶喪失，例如年齡相關性記憶喪失。可由喪失影響且因此根據本發明治療之各類記憶包括情節記憶、語意記憶、短期記憶及長期記憶。可根據本發明治療之與記憶喪失相關之疾病及病況的實例包括輕度認知損害、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、化學療法、應激、中風及創傷性腦損傷(例如，腦震盪)。

本發明方法亦可用於治療精神病症，包括(例如)精神分裂症、妄想症、情感性分裂症、精神分裂症樣病症、共有型精神病、精神病、偏執型人格障礙、分裂型人格障礙、邊緣型人格障礙、反社會型人格障礙、自戀型人格障礙、強迫性障礙、譫妄、癡呆、情感病症、雙極性情感障礙、抑鬱症、壓力病症、驚恐障礙、廣場恐怖症、社交恐怖症、創傷後壓力病症、焦慮症及衝動控制障礙(例如，盜竊症、病理性賭博、縱火癖及拔毛癖)。

除上述活體內方法外，本發明方法亦可用於離體治療神經，其可在神經移植物或神經移植體之背景下有幫助。因此，本文所述抑制劑可用作培養基之組份用於培養活體外神經細胞。

因此，在另一態樣中，本發明提供抑制或預防中樞神經系統(CNS)神經元或其一部分退化之方法，該方法包含向CNS神經元投與式I化合物或其實施例。

在一個實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部分退化之方法中，在活體外實施向CNS神經元之投與。

在另一實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部分退化之方法中，該方法進一步包含在投與藥劑後將CNS神經元移植或植入人類患者中。

在另一實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部

分退化之方法中，CNS神經元存於人類患者中。

在另一實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部分退化之方法中，向CNS神經元之投與包含投與存於醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑中之該式I化合物或其實施例。

在另一實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部分退化之方法中，向CNS神經元之投與係藉由選自由以下組成之群投與路徑實施：非經腸、皮下、靜脈內、腹膜內、大腦內、病灶內、肌內、眼內、動脈內 間質輸注及植入遞送裝置。

在另一實施例中，在抑制或預防中樞神經系統神經元或其一部分退化之方法中，該方法方法進一步包含投與一或多種其他醫藥劑。

抑制劑可視情況彼此或與已知用於治療相關疾病或病況之其他藥劑組合或一起投與。因此，在ALS之治療中，例如，抑制劑可與利魯唑(Riluzole) (力如太(Rilutek))、米諾環素(minocycline)、胰島素樣生長因子1 (IGF-1)、及/或甲基鈷胺素(methylcobalamin)組合投與。在另一實施例中，在帕金森氏病之治療中，抑制劑可與左旋多巴(L-dopa)、多巴胺(dopamine)激動劑(例如，溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、卡麥角林(cabergoline)、阿撲嗎啡(apomorphine)及利舒脲(lisuride))、多巴胺脫羧酶抑制劑(例如，左旋多巴(levodopa)、苧絲肼(benserazide)及卡比多巴(carbidopa))及/或MAO-B抑制劑(例如，司立吉林(selegiline)及雷沙吉蘭(rasagiline))一起投與。在又一實施例中，在阿茲海默氏病之治療中，抑制劑可與乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)及里斯的明(rivastigmine))及/或NMDA受體拮抗劑(例如，美金剛(memantine))一起投與。組合療法可涉及藉由如由彼等熟習此項技術者確定合適之相同或不同路徑同時或依序投與。本發明亦包括包含如本文所述組合之醫藥組合物及套組。

除上述組合外，本發明中包括之其他組合係不同神經元區域退化之抑制劑的組合。因此，本發明包括以下藥劑之組合：(i) 抑制神經元細胞體退化，及(ii) 抑制軸突退化。例如，發現GSK及轉錄之抑制劑可預防神經元細胞體退化，同時發現EGFR及p38 MAPK之抑制劑可預防軸突退化。因此，本發明包括GSK及EGFR（及/或p38 MAPK）之抑制劑之組合、轉錄抑制劑及EGF（及/或p38 MAPK）之組合、以及具有雙重白胺酸拉鍊之激酶(DLK)、糖原合酶激酶3 β (GSK3)、p38 MAPK、EGFF、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、細胞週期調節蛋白依賴性激酶5 (cdk5)、腺苷酸環化酶、c-Jun N末端激酶(JNK)、BCL2相關之X蛋白質(Bax)、通道內、鈣/鈣調蛋白依賴性蛋白激酶激酶(CaMKK)、G蛋白、G蛋白偶聯受體、轉錄因子4 (TCF4)及 β -連環蛋白之抑制劑的其他組合。該等組合中使用之抑制劑可為本文所述彼等中之任一者或如WO 2011/050192（以引用方式併入本文中）中所述之該等靶標之其他抑制劑。

組合療法可提供「協同作用」且證明「協同性」，即，在活性成份一起使用時達成之效應大於由單獨使用該等化合物產生之效應之和。在活性成份如下時獲得協同效應：(1) 在組合單位劑量調配物中共調配且同時投與或遞送；(2) 交替或與單獨調配物平行遞送；或(3) 藉由一些其他方案。在交替療法中遞送時，在藉由(例如)單獨注射器中之不同注射、單獨丸劑或膠囊或單獨輸注中依序投與或遞送化合物時，可獲得協同效應。一般而言，在交替療法期間，依序、即連續投與每一活性成份之有效劑量，而在組合療法中，一起投與兩種或更多種活性成份之有效劑量。

F. 實例

藉由參照以下實例來更全面地理解本發明。然而，不應將其理解為對本發明範疇加以限制。該等實例並不意欲限制本發明之範疇，

而是為熟習此項技術者提供製備及使用本發明之化合物、組合物及方法的指導。儘管闡述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者應瞭解，可進行各種改變及修飾，此並不背離本發明之精神及範疇。

所述實例中之化學反應可易於適合製備本發明之多種其他化合物，且認為製備本發明化合物之替代方法屬本發明之範疇。舉例而言，可藉由彼等熟習此項技術者明瞭之修飾、例如藉由適當保護干擾基團、藉由利用業內已知除彼等所述外之其他適宜試劑及/或藉由對反應條件進行常規修飾成功地實施本發明之非例示化合物之合成。或者，本文揭示或業內已知之其他反應可識別為可應用於製備本發明之其他化合物。因此，提供以下實例以闡釋但不限制本發明。

在下述實例中，除非另外指明，否則所有溫度皆係以攝氏度闡述。市售試劑係自諸如 Aldrich Chemical 公司、Lancaster、TCI 或 Maybridge 等供應商購得，且除非另外指明，否則未經進一步純化即使用。下述反應通常係在氮或氬之正壓下或利用乾燥管(除非另有說明)在無水溶劑中進行，且反應燒瓶通常裝配有橡膠隔膜用於經由注射器引入基質及試劑。玻璃器具經爐乾燥及/或熱乾燥。在具有矽膠管柱之 Biotage 系統(製造商：Dyax 公司)上或在二氧化矽 SEP PAK® 柱(Waters)上實施管柱層析；或另一選擇為，使用具有矽膠管柱之 ISCO 層析系統(製造商：Teledyne ISCO)實施管柱層析。在以 400 MHz 操作之 Varian 儀器上記錄 ^1H NMR 光譜。在氘化 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CH_3OD 或 d_6 -丙酮溶液(以 ppm 報告)中使用四甲基矽烷(TMS)作為參考標樣(0 ppm)獲得 ^1H NMR 光譜。在報告峰多重性時，使用以下縮寫：s (單峰)、d (雙峰)、t (三峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (加寬)、dd (雙重峰之雙重峰)、dt (三重峰之雙重峰)。偶合常數(在給出時)係以赫茲(Hz)報告。

若可能，藉由 LC/MS 監測反應混合物中形成之產物。高壓液相層

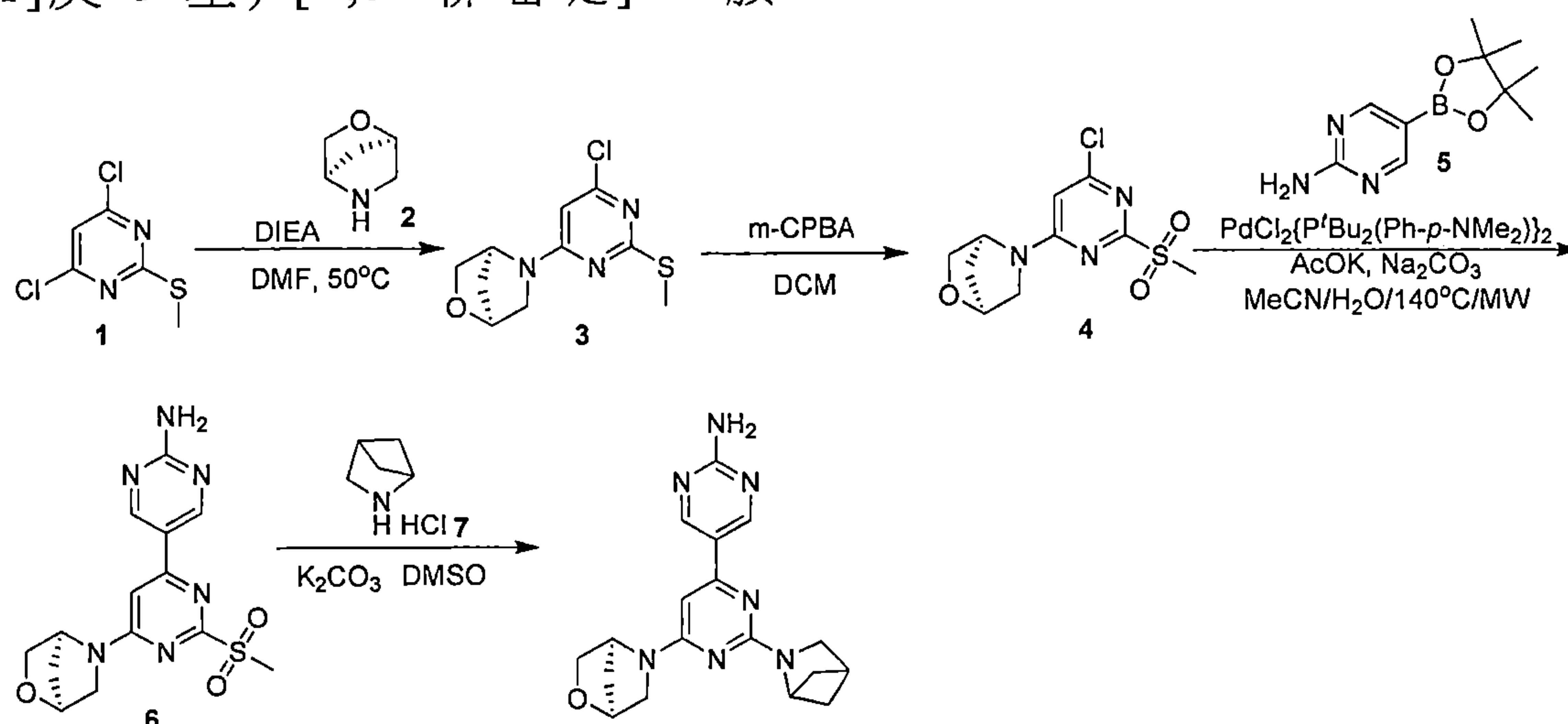
析-質譜(LCMS)實驗。分析之實例性條件包括在與6140 四極柱質譜儀偶聯且使用線性梯度為在1.4分鐘內5%-95%乙腈/水(每一流動相中具有0.1%三氟乙酸)並於95%下保持0.3分鐘之Supelco Ascentis Express C18管柱的Agilent 1200 Series LC上或在使用線性梯度為在5分鐘內5%-95%乙腈/水(每一流動相中具有0.1%三氟乙酸)並於95%下保持1分鐘之Phenomenex DNYC單片C18管柱的PE Sciex API 150 EX上監測以測定滯留時間(R_T)及相關質量離子。

用於闡述所用試劑、反應條件或設備之所有縮寫皆與每年由the Journal of Organic Chemistry (American Chemical Society journal)出版之「List of standard abbreviations and acronyms」中所述定義一致。使用常用程式(包括ChemBioDraw 11.0版、Accelrys' Pipeline Pilot IUPAC化合物命名程式)之結構命名特徵獲得本發明之離散化合物之化學名稱。

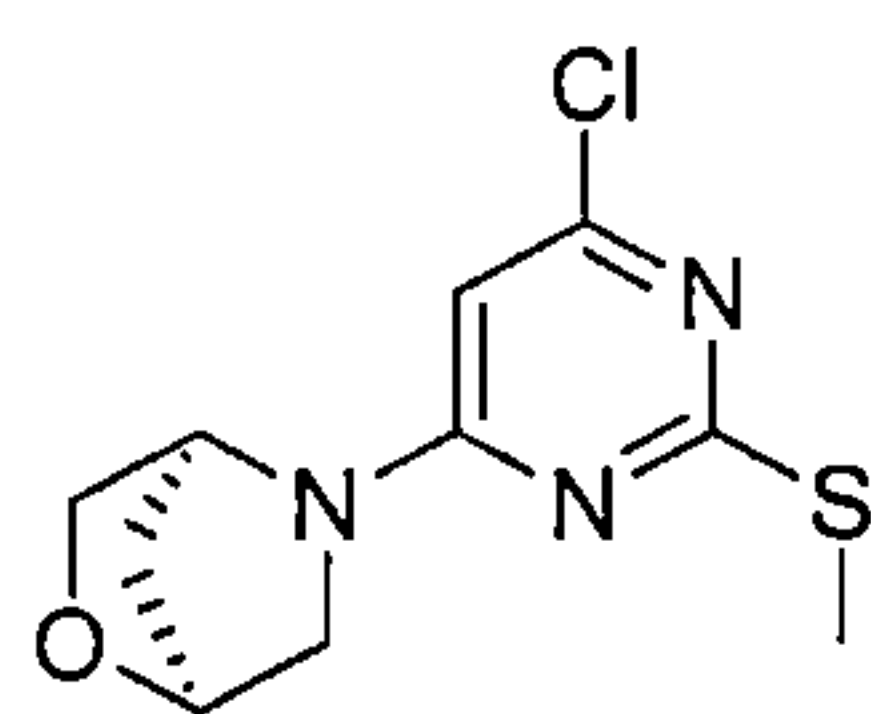
實例1

方法A

2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-[4,5'-聯嘓啶]-2'-胺



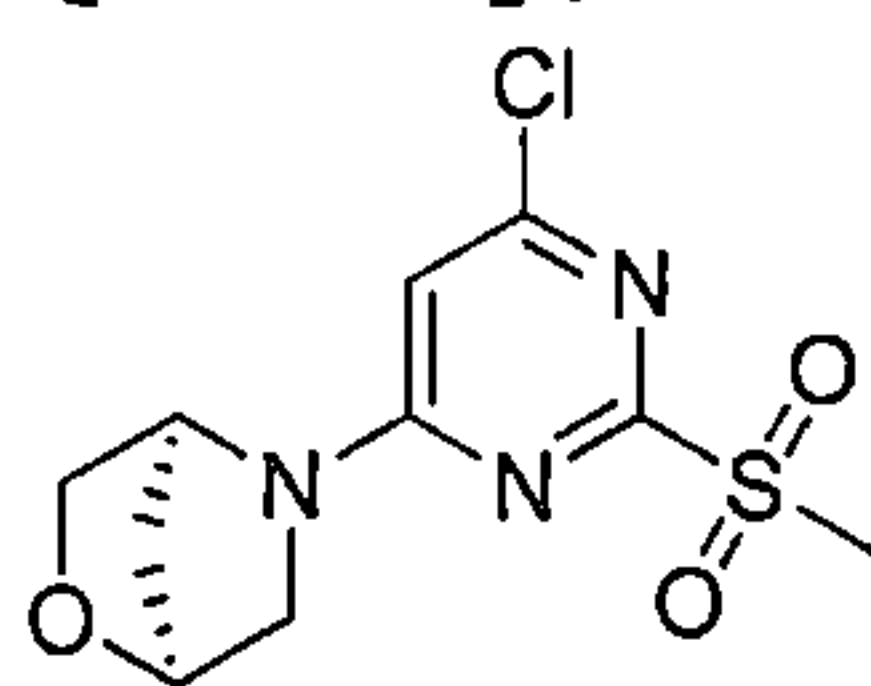
步驟1：(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基硫基)嘓啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]-庚烷之合成



將4,6-二氯-2-(甲基硫基)嘧啶(450 mg, 2.31 mmol)、DIEA (894 mg, 6.92 mmol)及2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(328 mg, 2.42 mmol)存於DMF (5 mL)中之混合物於50℃小攪拌12小時。添加水(20 mL)並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以產生白色固體狀(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環-[2.2.1]庚烷(550 mg, 92.5%產率)，其未經進一步純化即用於

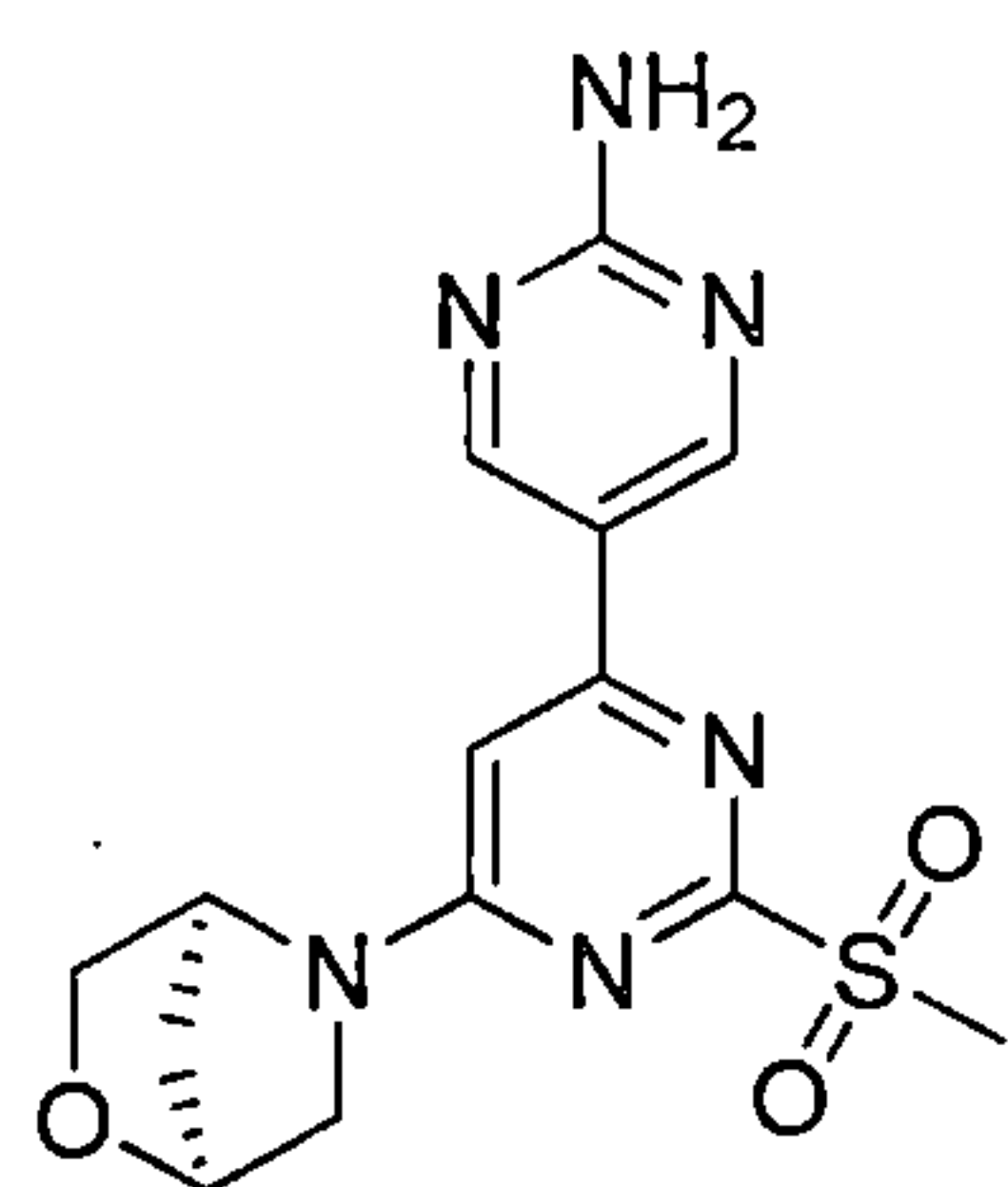
● 下一步驟，LCMS (ESI): [MH]⁺ = 258.0。

步驟2：(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環-[2.2.1]庚烷之合成



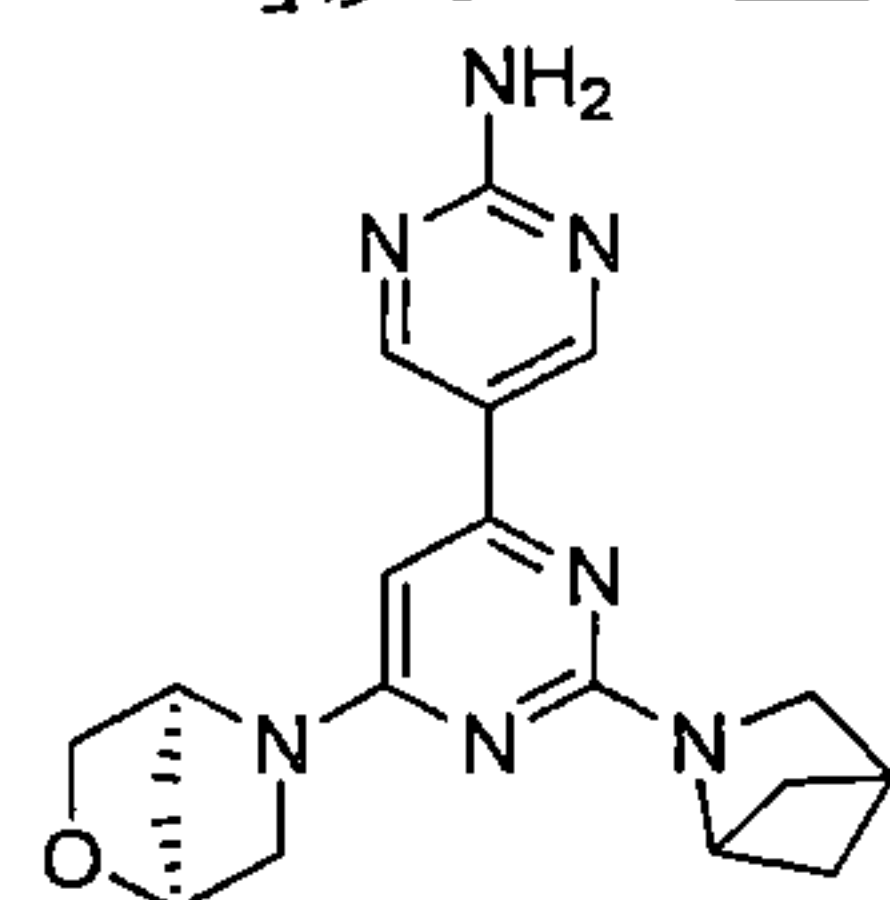
向(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(550 mg, 2.13 mmol)存於DCM (50 mL)中之混合物中逐份添加m-CPBA (1.73 g, 8.53 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。將混合物用Na₂SO₃ (飽和水溶液，20 mL)洗滌並在真空中濃縮，以得到白色固體(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]-庚烷(600 mg, 97.0%產率)，LCMS (ESI): [MH]⁺ = 289.7，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺之合成



在氮氣下向裝有存於乙腈/水(5:1, 6.0 mL)中之(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]-庚烷(600 mg, 2.07 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺(641 mg, 2.90 mmol)、乙酸鉀(284 mg, 2.90 mmol)及碳酸鈉(307 mg, 2.90 mmol)之微波小瓶中添加PdCl₂{PtBu₂(Ph-p-NMe₂)}₂ (147 mg, 0.21 mmol)。將小瓶密封並藉由於140°C下微波輻照40分鐘加熱。在真空中濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析(存於二氯甲烷中之5%甲醇)純化所得殘餘物，以提供6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺(380 mg, 52.7%產率)。LCMS (ESI): [MH]⁺ = 349.0。

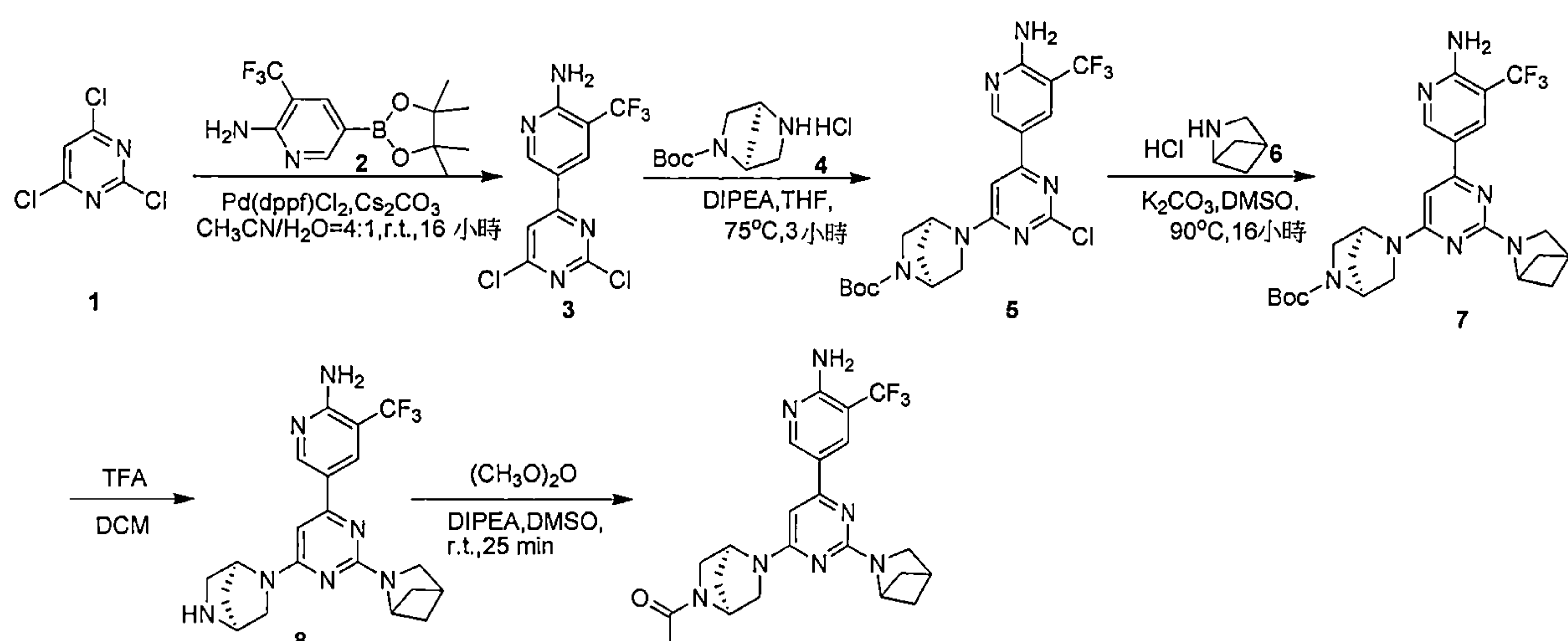
步驟4：2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺之合成：



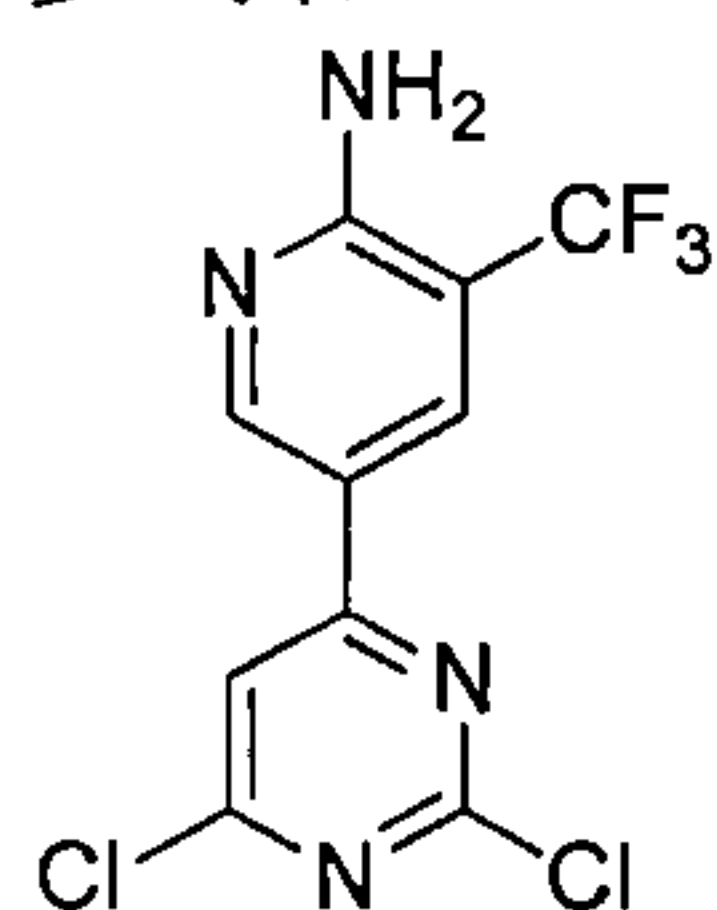
向6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺(380 mg, 1.09 mmol)及碳酸鉀(754 mg, 5.45 mmol)存於DMSO (5 mL)中之混合物中添加2-氮雜二環[2.1.1]己烷鹽酸鹽(326 mg, 2.73 mmol)。將混合物於100°C下攪拌5小時。在移除溶劑後，藉由Prep-HPLC (甲酸)純化殘餘物，以得到2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺(220 mg, 57%產率)。LCMS (ESI): [MH]⁺ = 352.1；¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.30 - 6.10 (m, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 3.78 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 4H), 1.32 - 1.31 (m, 2H)。

方法B：

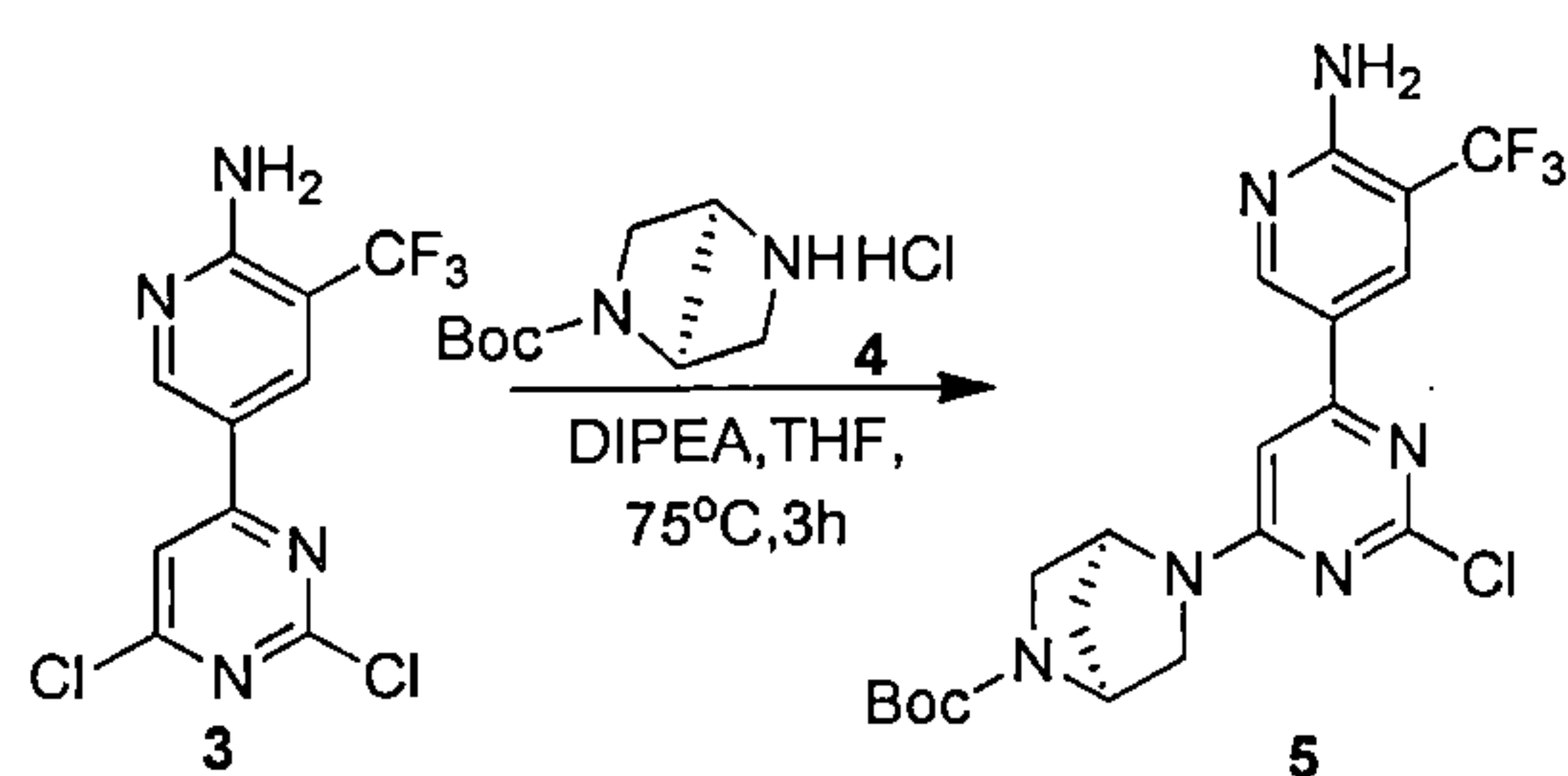


步驟1：5-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺之合成



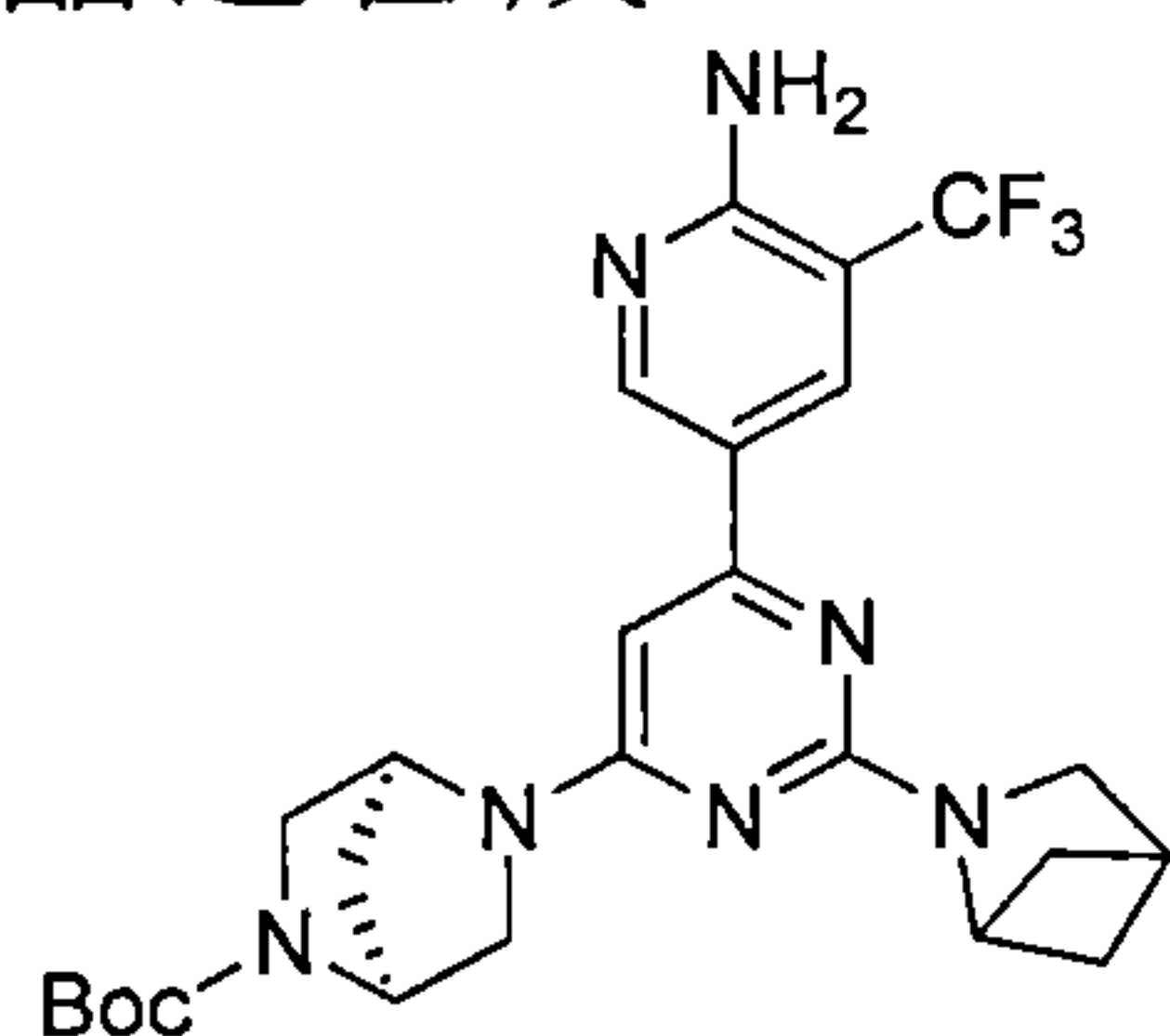
在氮氣下向裝有存於乙腈/水(4:1, 30 mL)中之2,4,6-三氯嘧啶(300 mg, 1.64 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(518 mg, 1.80 mmol)及碳酸銨(1.07 g, 3.27 mmol)之微波小瓶中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(II) (60 mg, 0.05 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析(存於石油醚中之15%乙酸乙酯至存於石油醚中之50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，以提供5-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300 mg, 59.3%產率)。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 308.7$ 。

步驟2：(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-氯嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯之合成



向5-(2,6-二氯嘓啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300 mg, 0.84 mmol)存於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中添加(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(197 mg, 0.84 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2 mL)。將混合物於75°C下加熱3小時。在冷卻至室溫後，向其中添加水(50 mL)。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由急驟管柱層析(存於石油醚中之25%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯)純化，以提供(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-氯嘓啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(220 mg, 48.1%產率)。TLC (薄層層析) (石油醚(PE): 乙酸乙酯(EA) = 3:1, R_f = 0.3~0.4)。

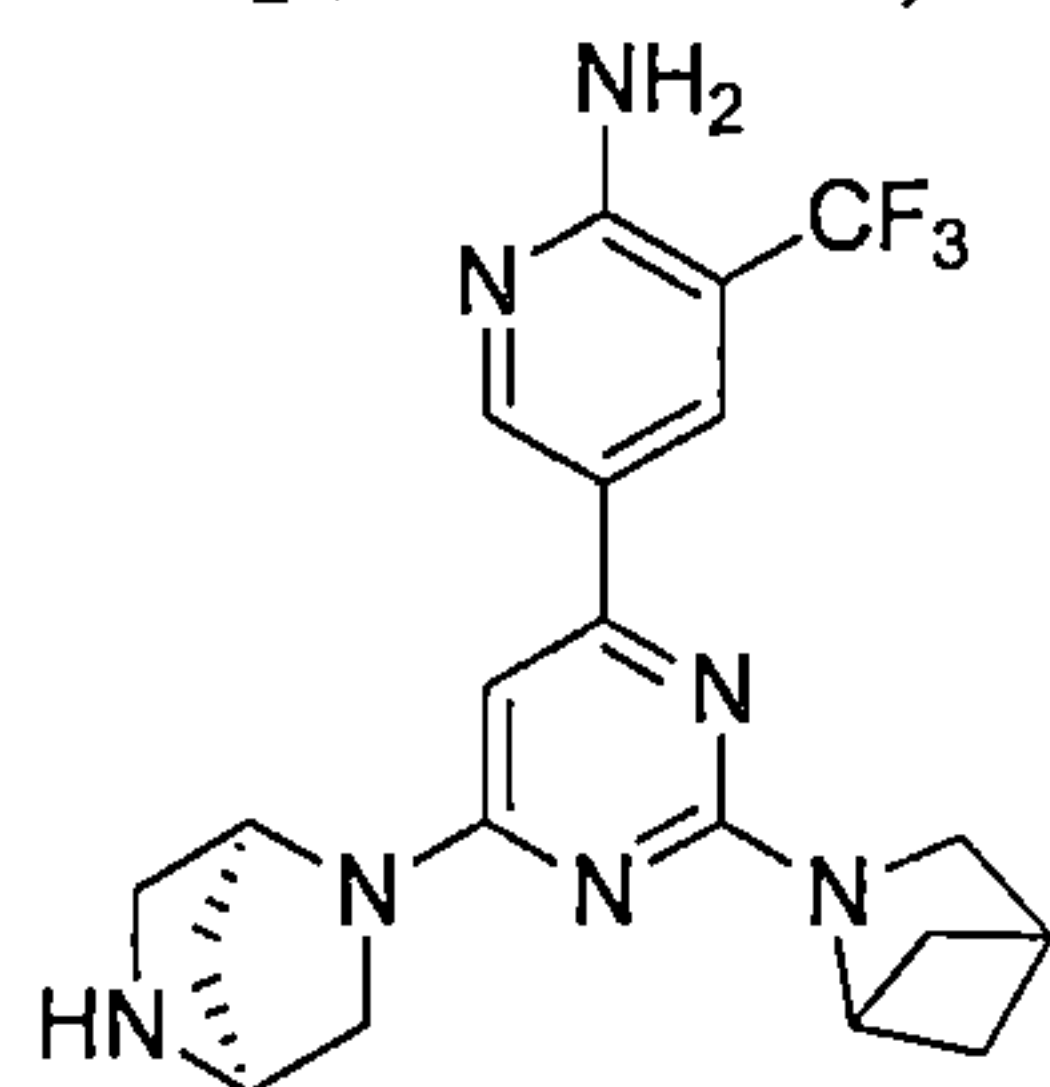
步驟3：(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)嘓啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯之合成



向(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-氯嘓啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(220 mg, 0.47 mmol)存於DMSO (2 mL)中之溶液中添加2-氮雜二環[2.1.1]己烷鹽酸鹽(68 mg, 0.56 mmol)及碳酸鉀(130 mg, 0.93 mmol)。將混合物於90°C下加熱16小時。在冷卻至室溫後，向其中添加水(50 mL)。用乙酸乙酯(30 mL (3次))萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由急驟管柱層

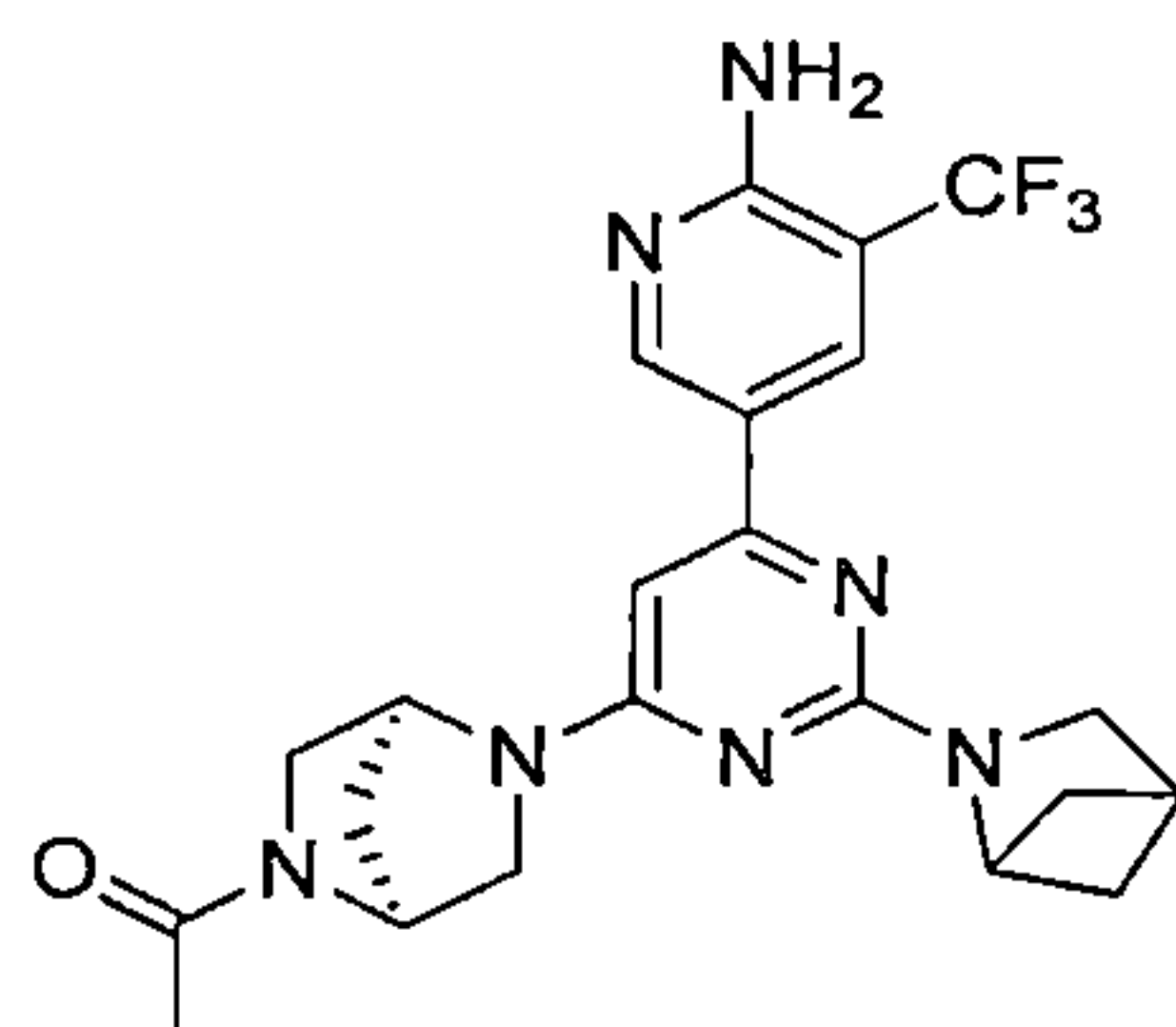
析(存於石油醚中之50%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯)純化，以提供(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(130 mg, 53.7%產率)。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 518.0$ 。

步驟4：5-(2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺之合成



向(1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.25 mmol)存於二氯甲烷(6 mL)中之冰冷卻之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。將混合物於室溫下攪拌0.5小時。在移除溶劑後，將殘餘物用水(30 mL)溶解，鹼化並用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，以提供5-(2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80 mg, 75.0%產率)。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 417.9$ 。

步驟5：1-((1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)乙酮之合成

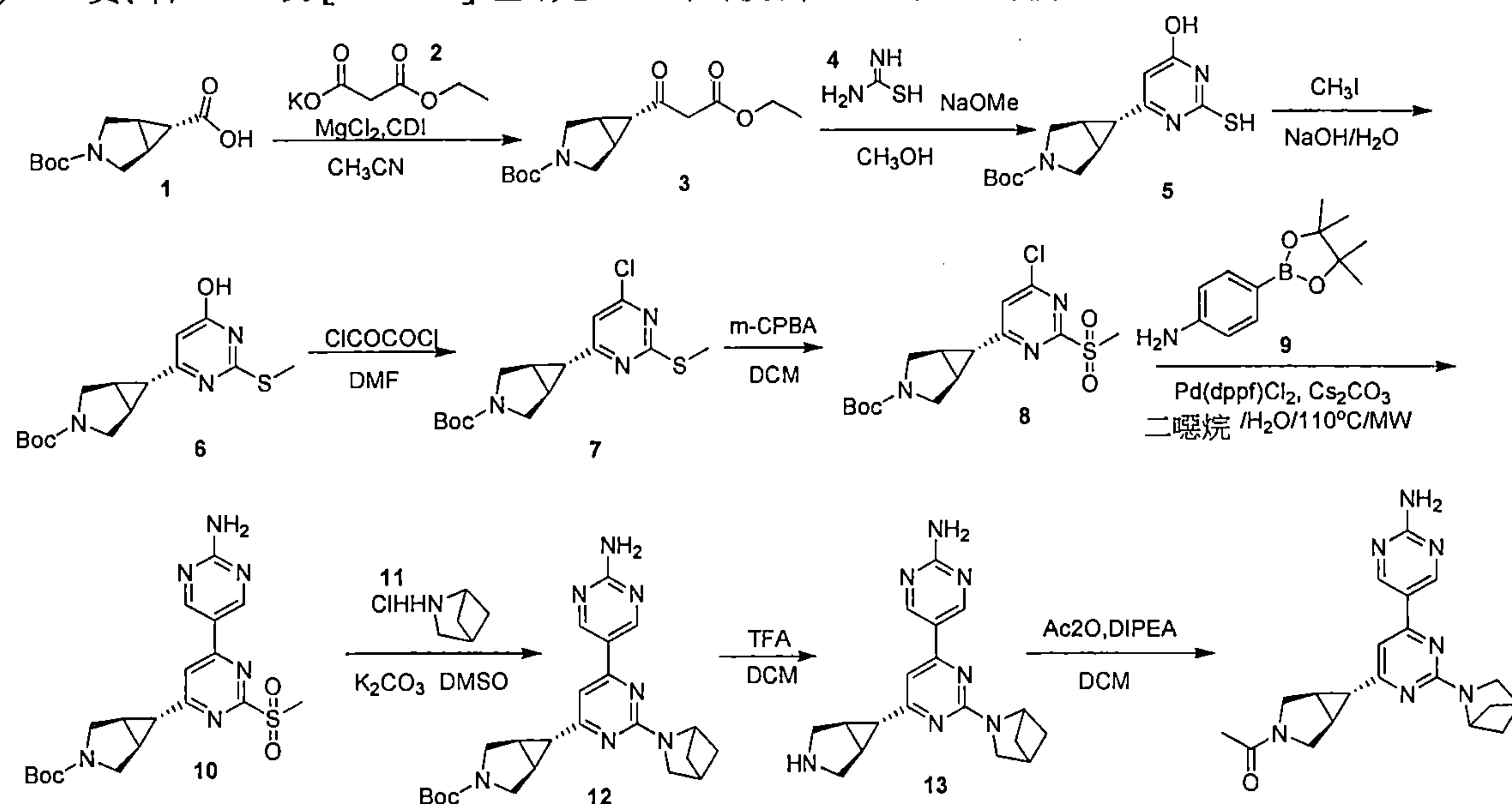


向5-(2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80 mg, 0.22 mmol)

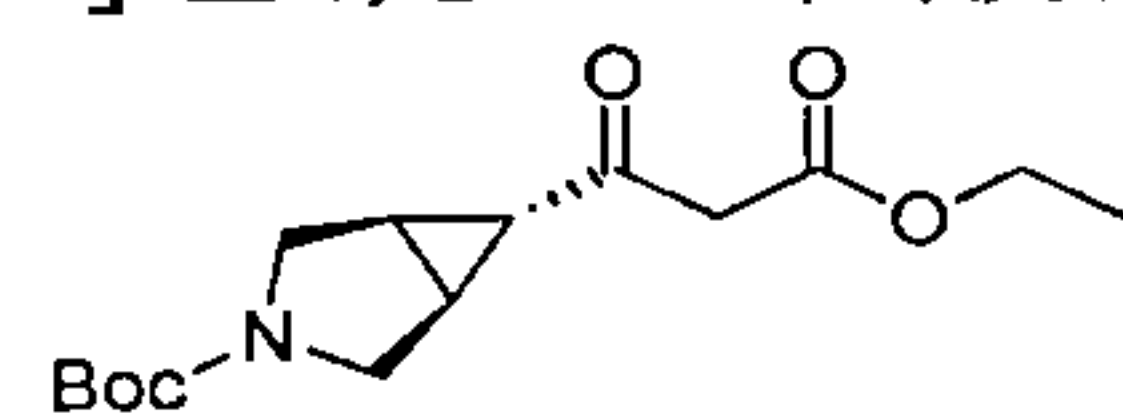
存於DMSO (2 mL)中之溶液中添加乙酸酐(46 mg, 0.44 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.1 mL)。將混合物於室溫下攪拌25分鐘。在真空中濃縮混合物並藉由Prep-HPLC (BASE)純化殘餘物，以提供1-((1S,4S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)嘧啶-4-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)乙酮(46.34 mg, 40.0% 產率)。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 459.9$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53 - 6.21 (m, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.81 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H)。

方法C：

(1R,5S,6r)-6-(2'-胺基-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯



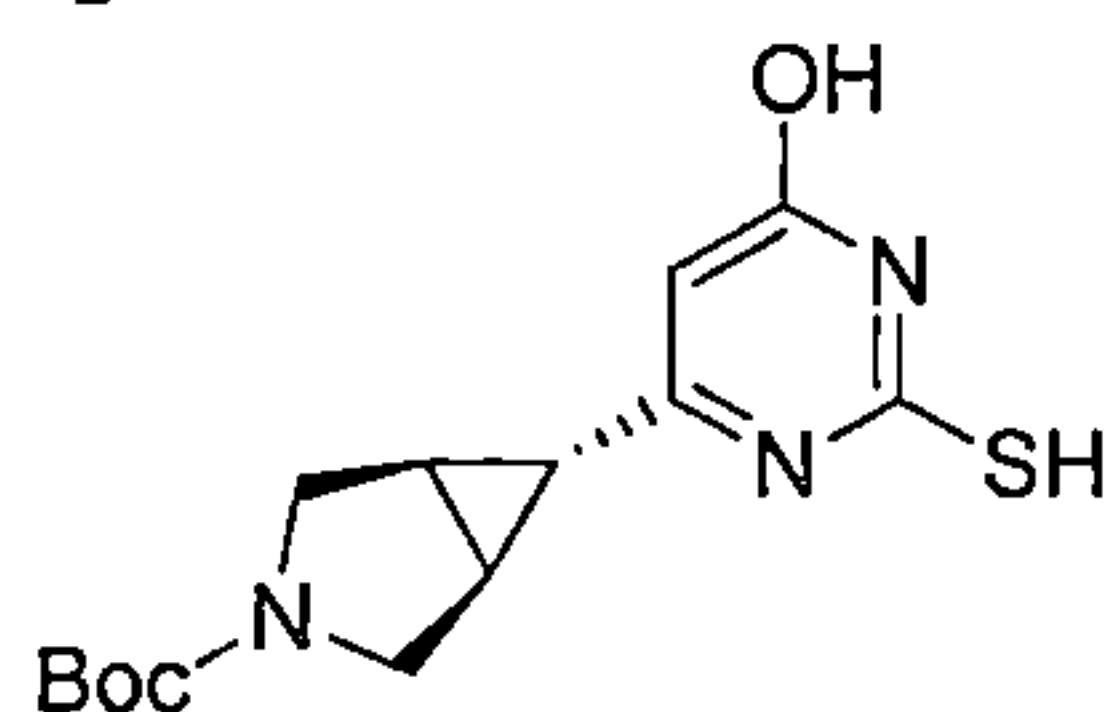
步驟 1：(1R,5S,6r)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



向(1R,5S,6r)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-甲酸

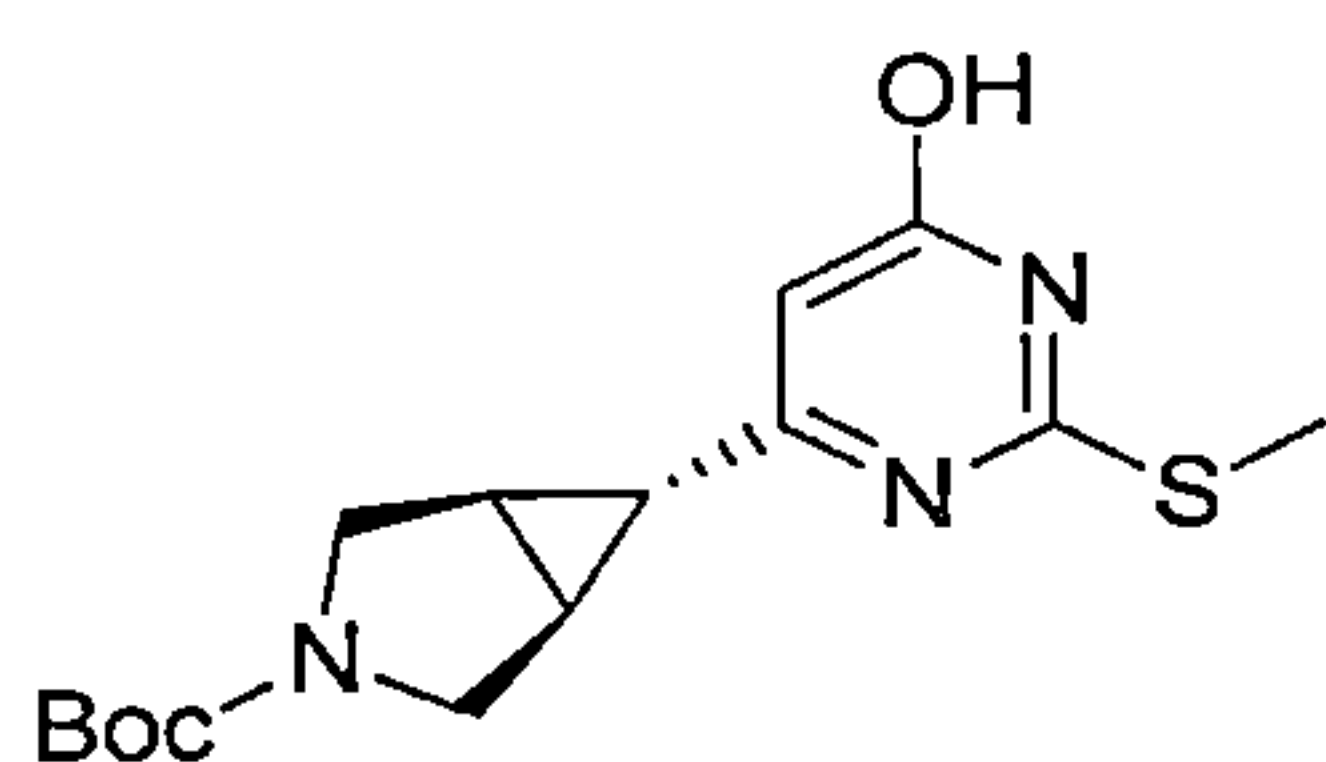
(2 g, 8.8 mmol)存於乙腈(150 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.71 g, 10.56 mmol)。於20℃下攪拌1小時後，向其中添加氯化鎂(827 mg, 8.8 mmol)及3-乙氧基-3-側氧基丙酸鉀(1.5 g, 8.8 mmol)並將反應混合物於20℃攪拌16小時。將反應溶液過濾，濃縮並藉由急驟管柱(存於石油醚中之60%乙酸乙酯)純化，以得到(1R,5S,6r)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 57.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.21 - 4.16 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 - 3.90 (m, 2H), 2.15 - 2.13 (m, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.28 - 1.24 (m, 3H)

步驟2：(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-巰基嘓啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



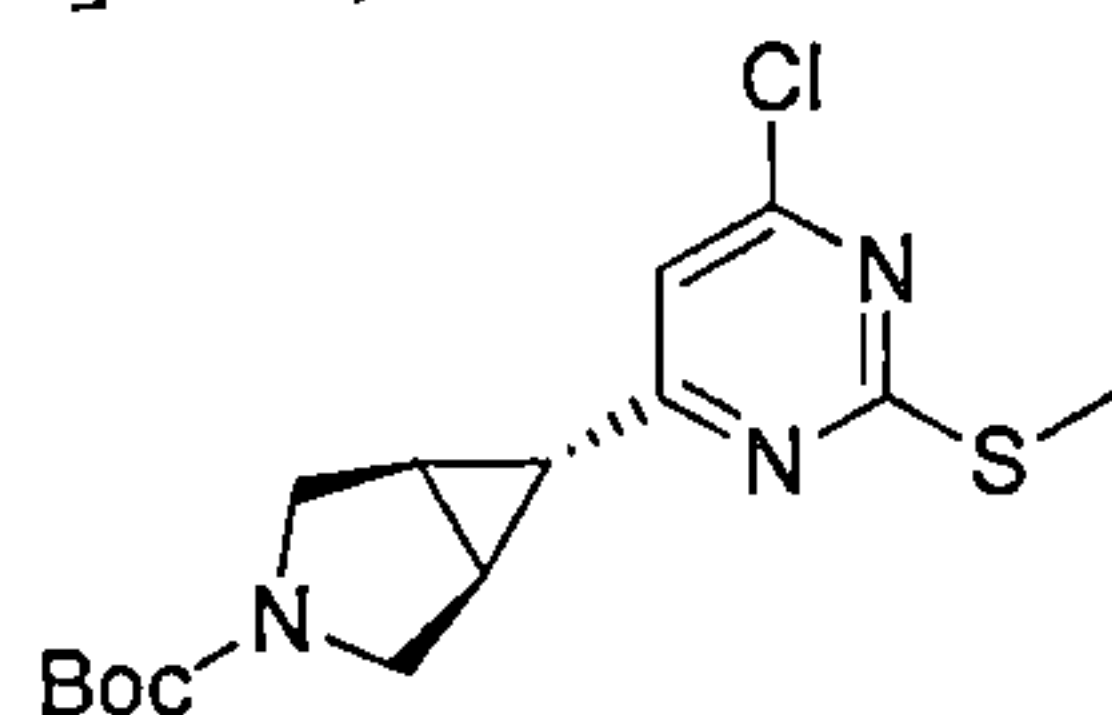
將(1R,5S,6r)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(7.6 g, 25.6 mmol)、硫代胺基亞胺酸(carbamimidothioic acid)(7.77 g, 102.3 mmol)及甲醇鈉(5.52 g, 102.3 mmol)存於無水甲醇(250 mL)中之混合物在N₂下回流16小時。在移除溶劑後，用鹽酸水溶液(2 M)將殘餘物調節至pH 6。過濾混合物且固體係(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-巰基嘓啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(7 g, 88.6%產率)之期望產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.58 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

步驟3：(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-(甲基硫基)嘓啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



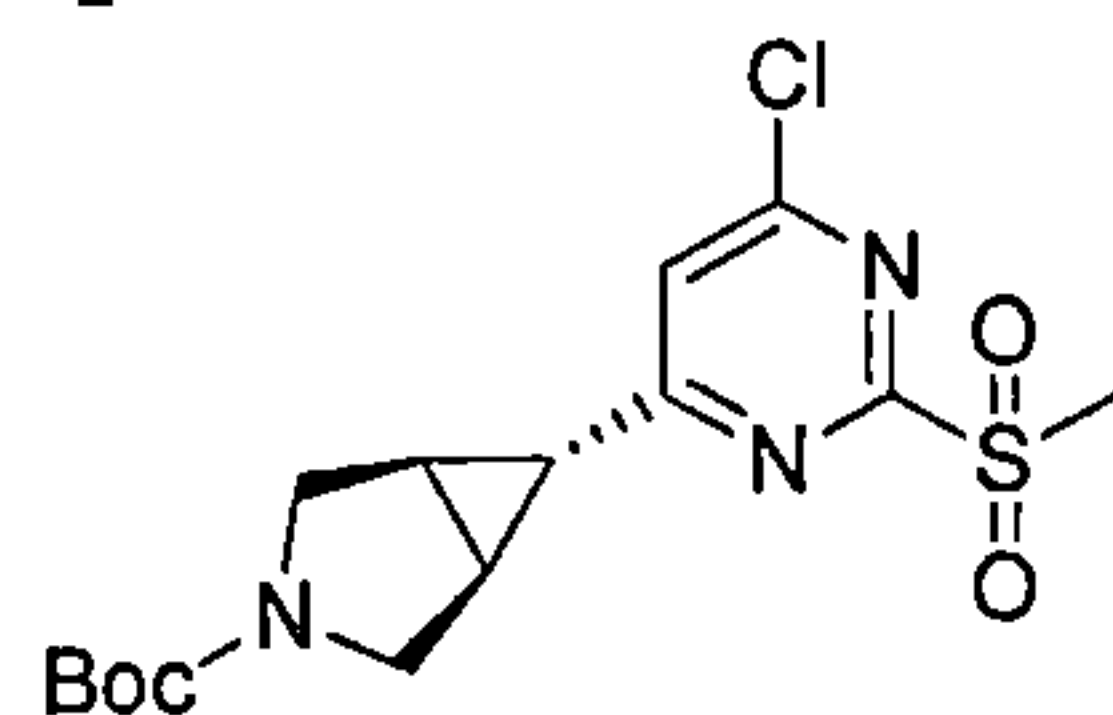
向(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-巯基嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(7 g, 22.65 mmol)存於氫氧化鈉水溶液(8%)中之溶液中添加碘甲烷(6.43 g, 45.3 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌1小時。用鹽酸水溶液(2 M)將反應混合物調節至pH = 5~6。過濾混合物且固體係(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(6 g, 粗製, 約65%, 53.4%產率)之期望產物。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 324.1$ 。

步驟4：(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



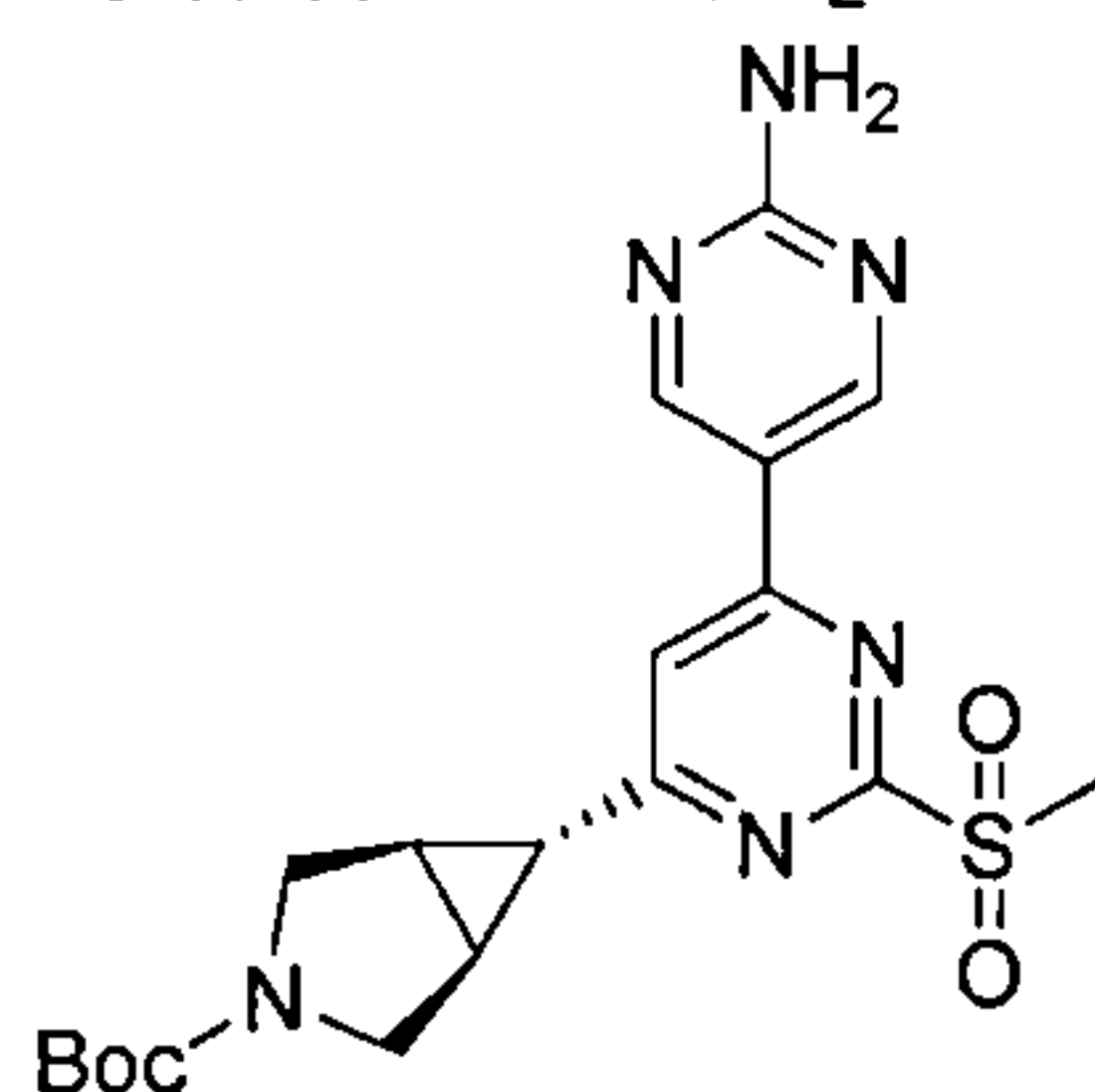
於0℃下向(1R,5S,6r)-6-(6-羥基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(6 g, 18.57 mmol, 65%)存於無水二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加草醯氯(2.83 g, 22.3 mmol)及DMF (0.5 mL)。將混合物於0℃下攪拌2小時且倒入包括Et₃N之冰水中。用二氯甲烷(250 mL*2)萃取該混合物。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮並藉由急驟管柱層析(存於石油醚中之20%乙酸乙酯)純化, 以得到(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(3.8 g, 92.7%產率)。

步驟5：(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基磺基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



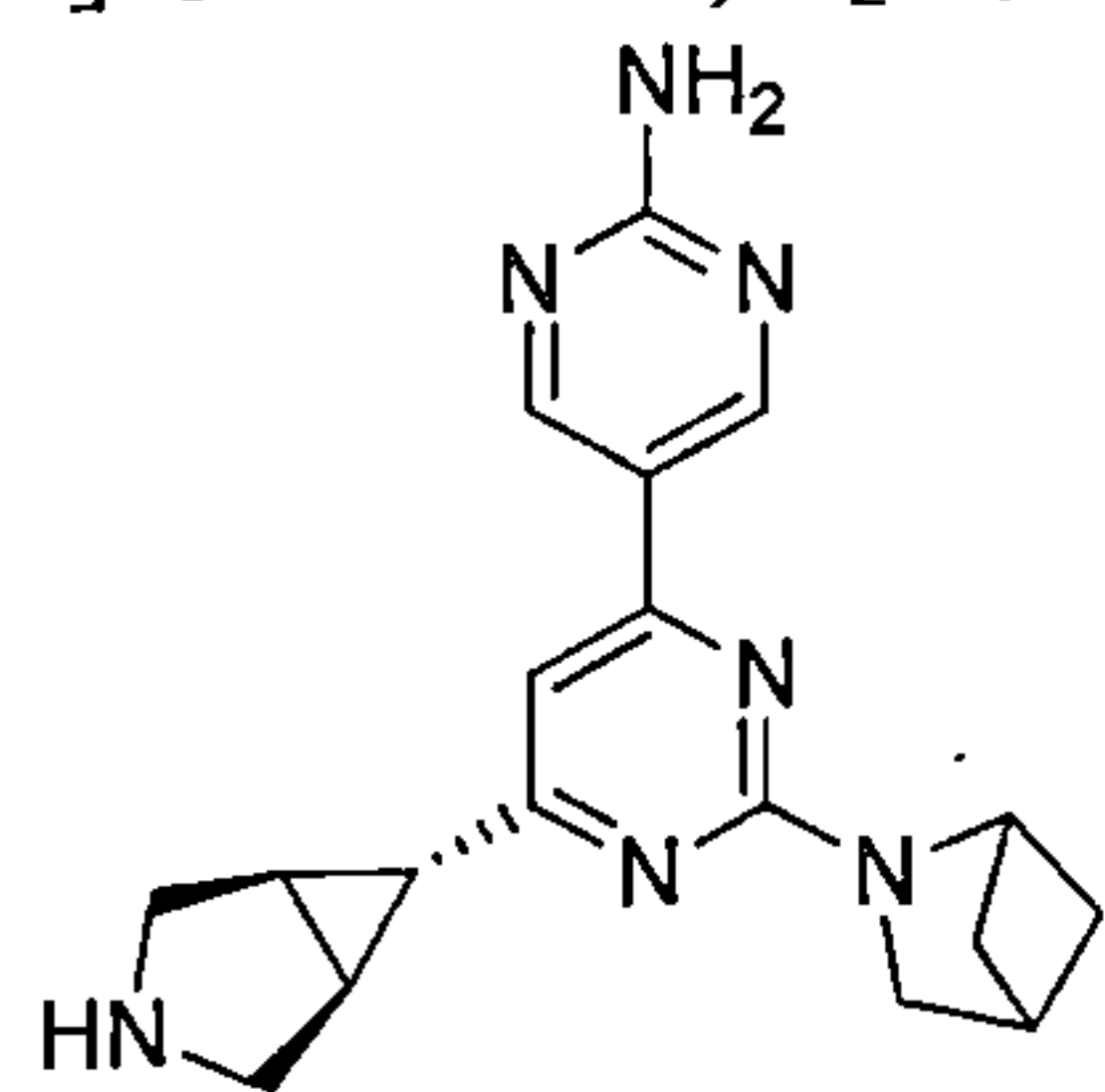
向(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(800 mg, 2.35 mmol)存於無水二氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加m-CPBA (2 g, 11.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取該混合物。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由急驟管柱層析(存於石油醚中之30%乙酸乙酯)純化，以提供(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(700 mg, 80%產率) ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 (s, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 1.96 - 1.94 (m, 1H), 1.47 (s, 1H)。

步驟6：(1R,5S,6r)-6-(2'-胺基-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯之合成



在氮氣下向裝有存於二噁烷/水(5:1, 15 mL)中之(1R,5S,6r)-6-(6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(820 mg, 2.2 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺(972 mg, 4.4 mmol)及碳酸鉀(1.43 g, 4.4 mmol)之微波小瓶中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(II) (161 mg, 0.22 mmol)。將小瓶密封並藉由於110°C下微波輻照30分鐘加熱。在真空中濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析(存於石油醚中之25%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯)純化所得殘餘物，以提供(1R,5S,6r)-6-(2'-胺基-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(700 mg, 94.7%產率) LCMS (ESI): $[\text{MH}]^+ = 432.8$ 。

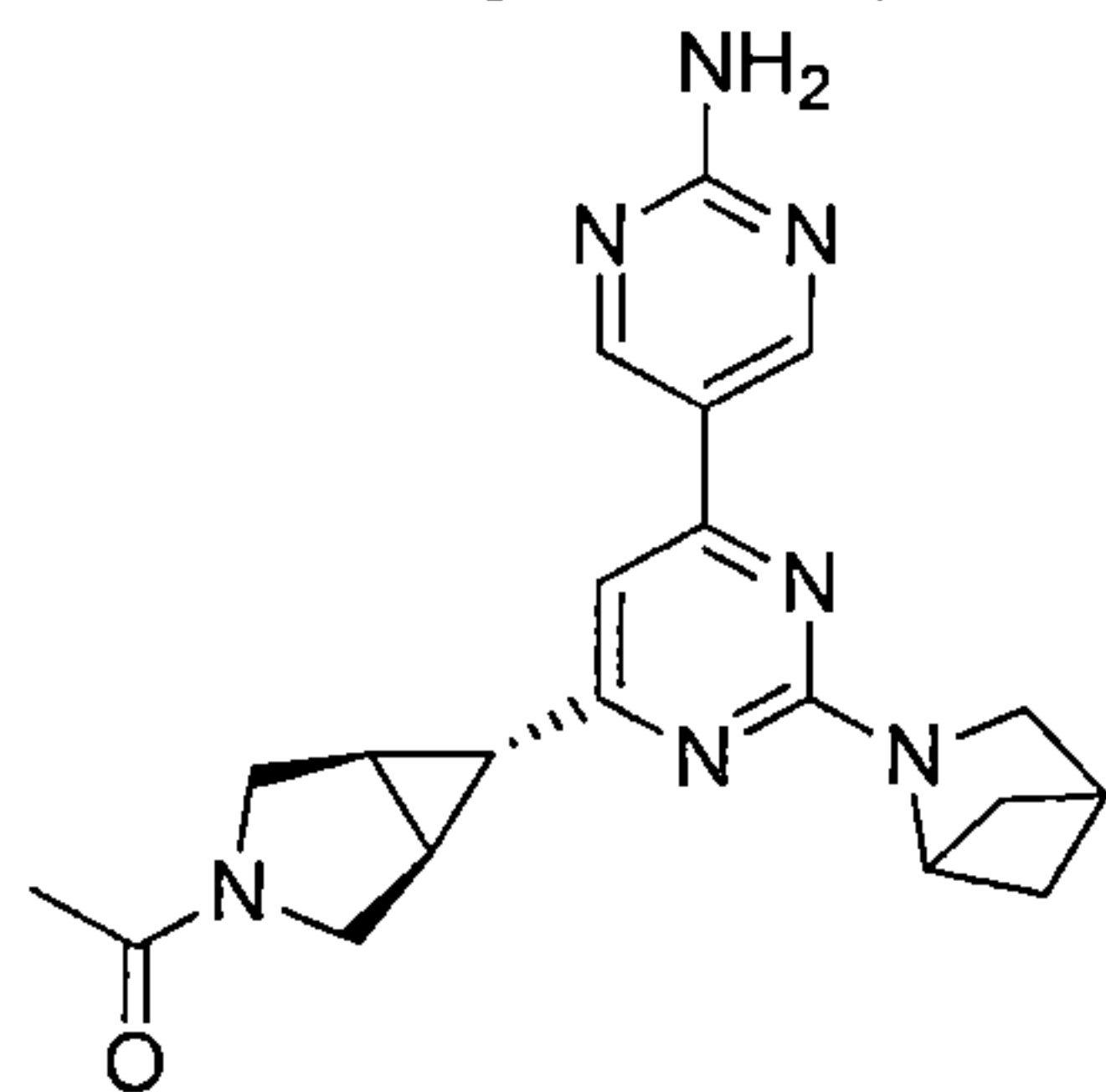
步驟 8：2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1R,5S,6r)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺之合成



C211230A.docx

一步純化即使用。TLC (EA, $R_f = 0$)。

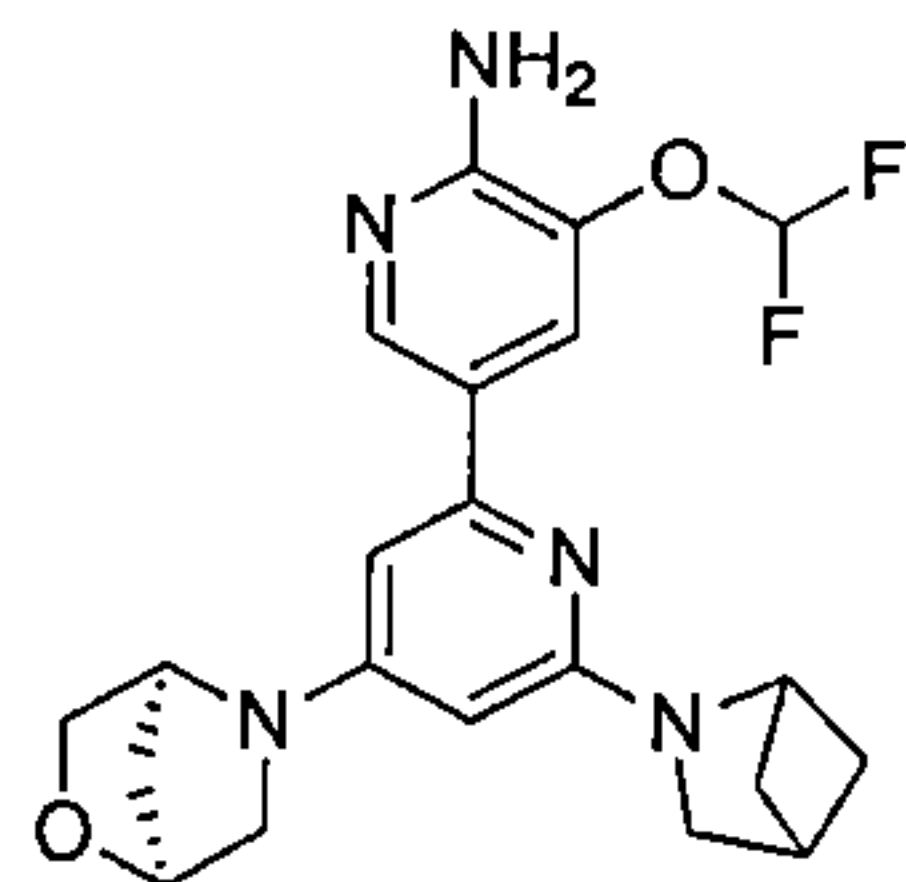
步驟 9：1-((1R,5S,6r)-6-(2'-胺基-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)乙酮之合成

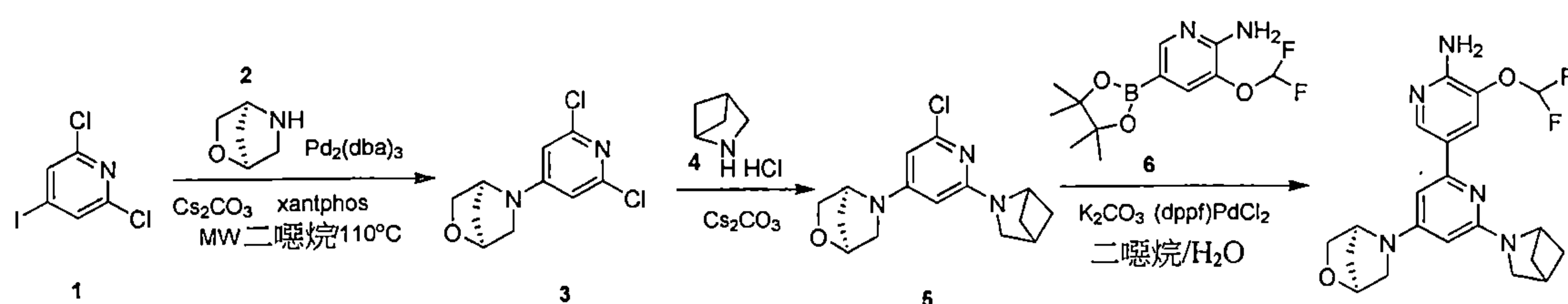


向 2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-((1R,5S,6r)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺 (80 mg, 0.24 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (62 mg, 0.48 mmol) 存於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加乙酸酐 (49 mg, 0.48 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。在移除溶劑後，藉由 PR-HPLC (BASE) 純化殘餘物，以提供 1-((1R,5S,6r)-6-(2'-胺基-2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)乙酮 (88 mg, 97.2% 產率)。LCMS (ESI): $[MH]^+ = 377.8$; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H)。

方法 D：

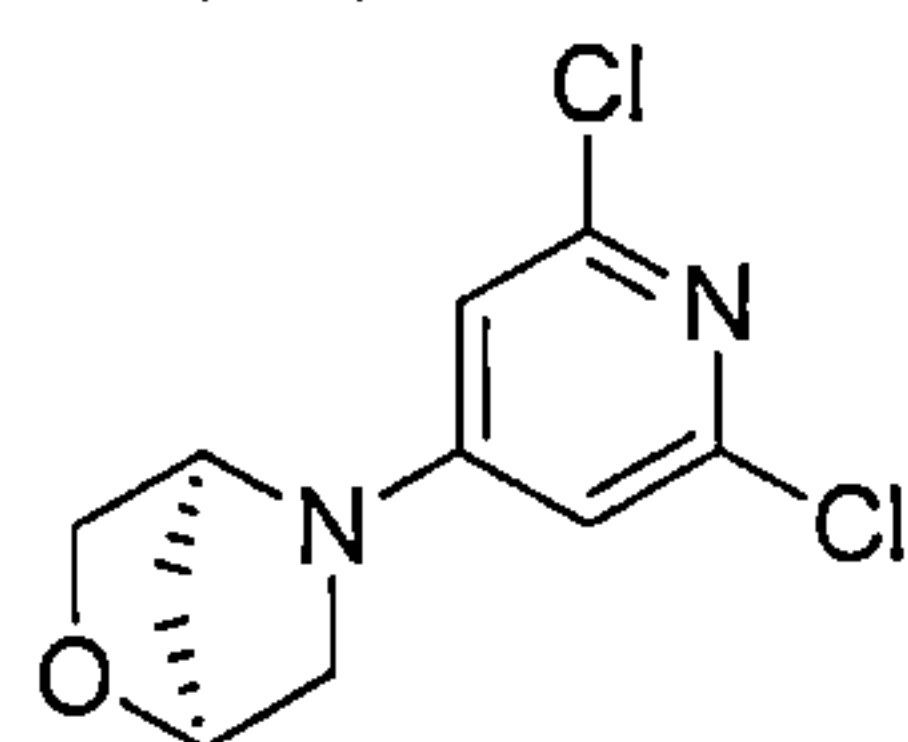
5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺之製備





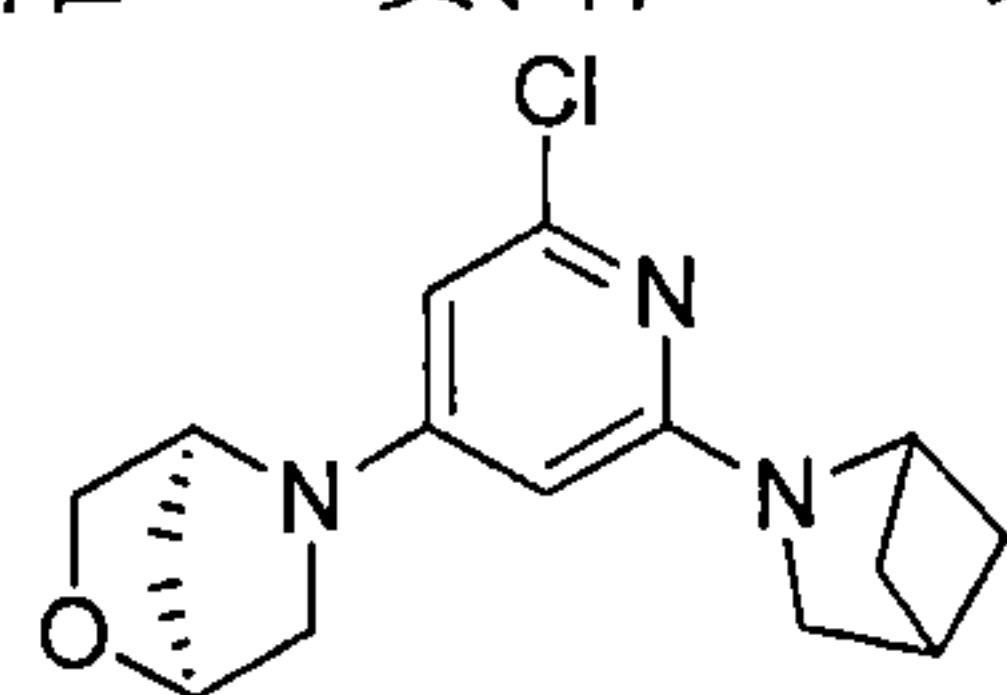
步驟1：(1S,4S)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]

庚烷之合成



在氮氣下向裝有存於二噁烷(5 mL)中之2,6-二氯-4-碘吡啶(100 mg, 0.37 mmol)、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(49.19 mg, 0.44 mmol)及碳酸鉀(66.29 mg, 0.48 mmol)之微波小瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.5 mg, 0.048 mmol)及xantphos (3.5 mg, 0.048 mmol)。將小瓶密封並藉由於 140°C 下微波輻照1小時加熱。在真空中濃縮反應混合物，且藉由TLC (PE: EA= 2:1)純化所得殘餘物，以得到(1S,4S)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(40 mg, 35%產率)。

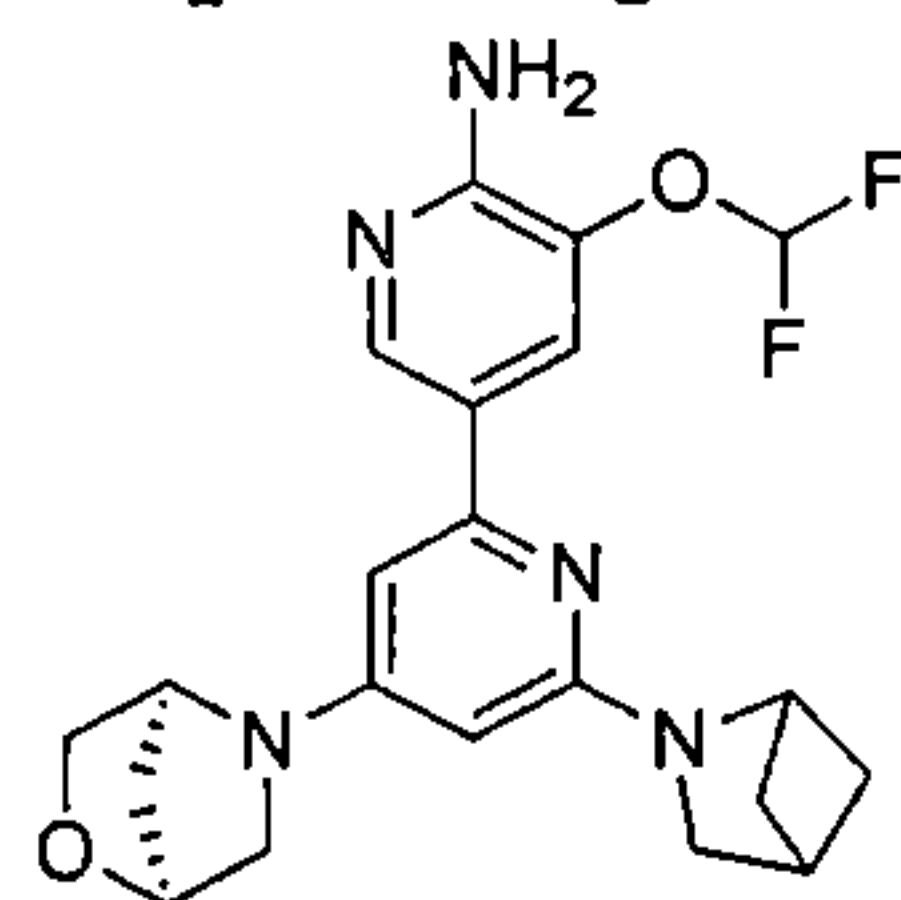
步驟2：(1S,4S)-5-(2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-氯吡啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷之合成



向裝有存於NMP (3 mL)中之(1S,4S)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(100 mg, 0.41 mmol)及2-氮雜二環[2.1.1]己烷鹽酸鹽(244 mg, 2.04 mmol)之微波小瓶中添加碳酸鉀(1.33 g, 4.08 mmol)。將小瓶密封並藉由於 150°C 下微波輻照18小時加熱。在真空中濃縮反應混合物，且藉由TLC (PE: EA = 1:1)純化所得殘餘物，以得到化合物 **5** (80 mg, 77.7%產率)。LCMS (ESI) $[\text{MH}]^+ = 291.8$ 。

步驟3：5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮

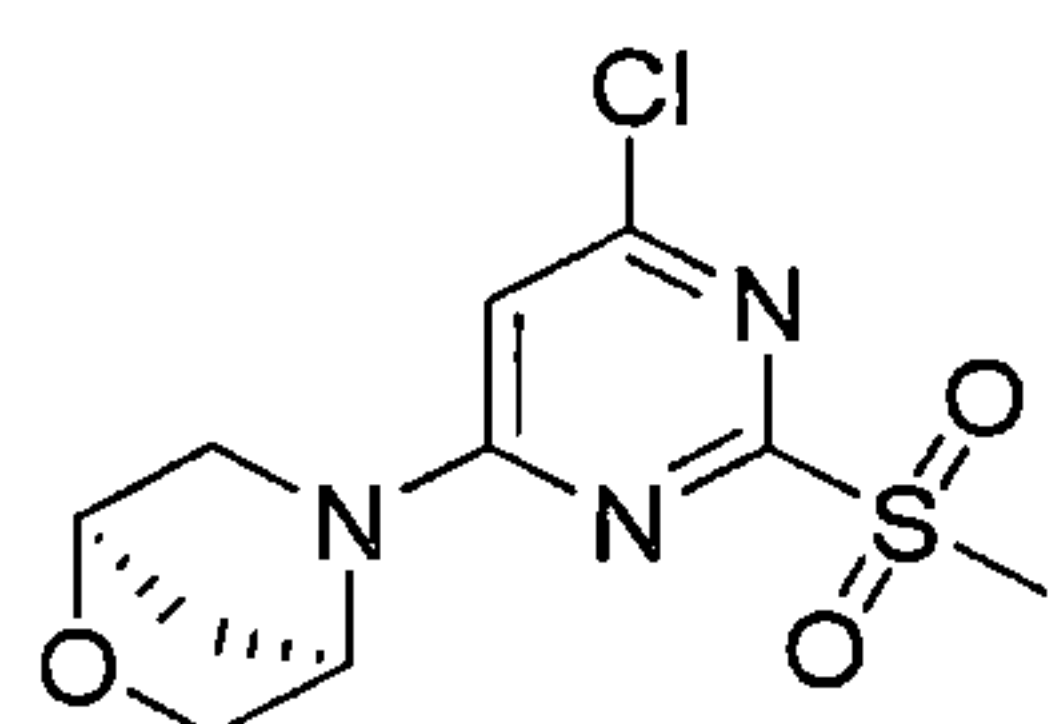
雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺之合成



在氮氣下向裝有存於二噁烷/水(5:1, 3.0 mL)中之(1S,4S)-5-(2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-氯吡啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(70 mg, 0.24 mmol)、3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-胺(75.53 mg, 0.26 mmol)及碳酸鉀(66.29 mg, 0.48 mmol)之微波小瓶中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(II) (3.5 mg, 0.048 mmol)。將小瓶密封並藉由於120℃下微波輻照1小時加熱。在真空中濃縮反應混合物，且藉由PR-HPLC (Basic)純化所得殘餘物，以得到5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(24.55 mg, 24.6%產率)。LCMS (ESI) $[MH]^+ = 416.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 - 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.86 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 4H), 1.27 - 1.26 (m, 2H)。

方法E：

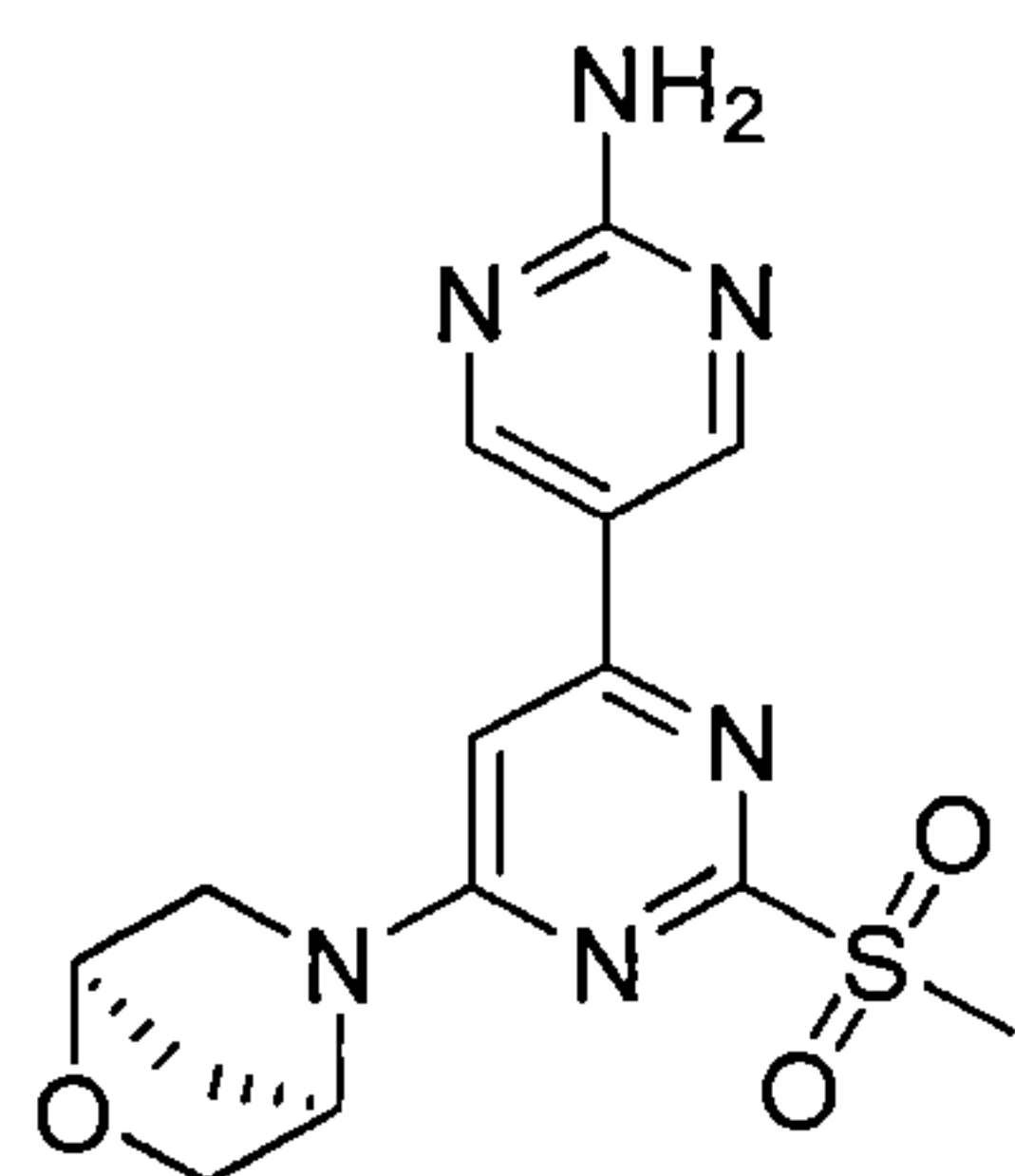
步驟1 - (1S,4S)-5-(6-氯-2-甲基磺醯基-嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(70929-339-C)之合成



向4,6-二氯-2-甲基磺醯基-嘧啶(3.41 g, 15 mmol)及(1S,4S)-2-氧雜

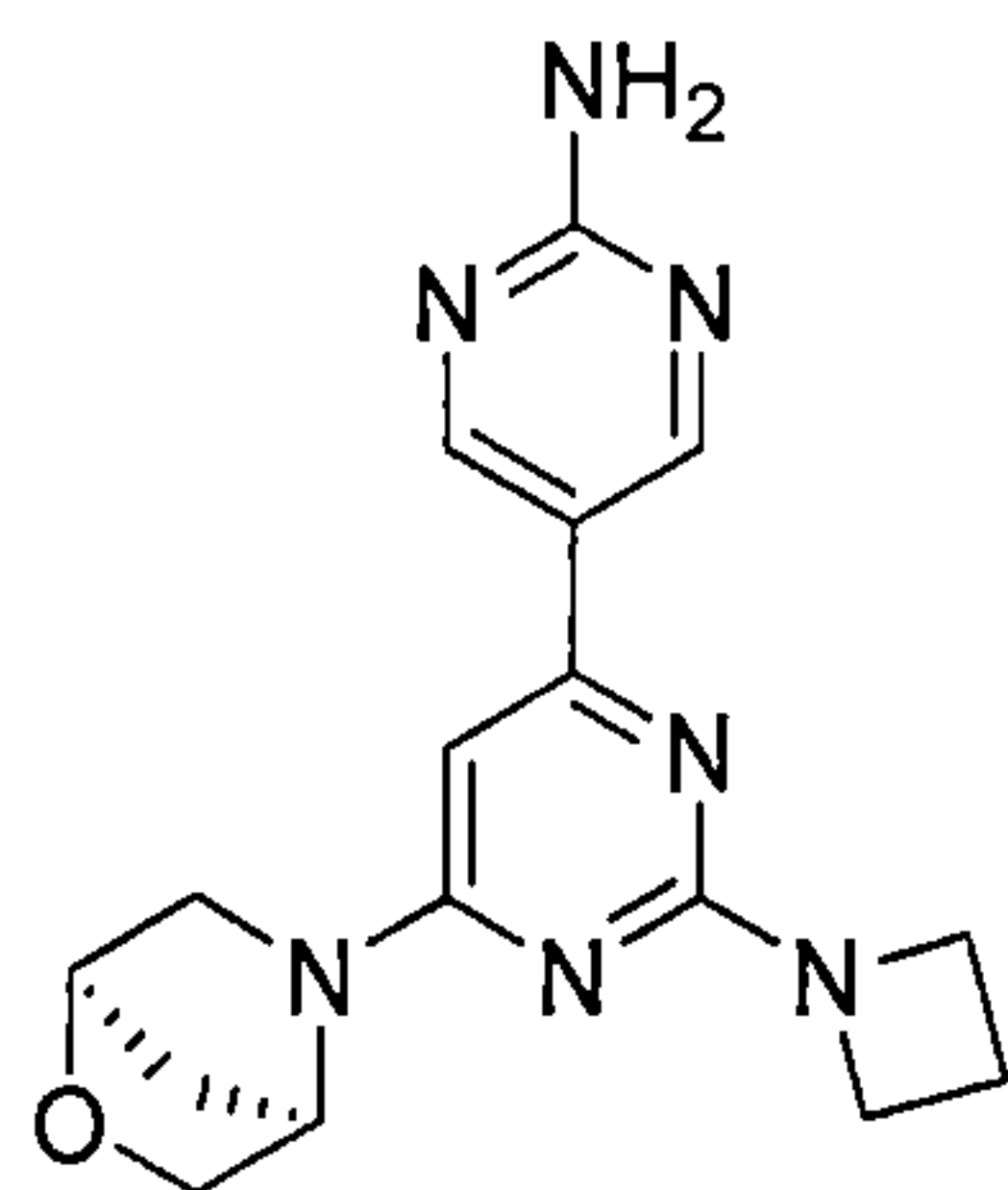
-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(2.03 g, 15.0 mmol)存於N,N-二甲基乙醯胺(40.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺 (6.60 mL)。於室溫下攪拌所得混合物。30分鐘後，將反應混合物濃縮成固體。藉由管柱層析使用80 g管柱以存於庚烷中之0%至100%乙酸乙酯之梯度純化粗物質。在減壓下濃縮含有合併部分之產物，以提供(1S,4S)-5-(6-氯-2-甲基磺醯基-嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(3.03 g)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.30 (s, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H)。

步驟2 - 6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺(70929-339-E)之合成



向(1S,4S)-5-(6-氯-2-甲基磺醯基-嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(500 mg, 1.73 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺(382 mg, 1.73 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (63.8 mg, 0.0863 mmol)存於乙腈(6.90 mL)中之溶液中添加配備有攪拌棒之微波小瓶中之存於水(3.45 mL)中之乙酸鉀。將混合物於110°C下微波處理5分鐘。將固體用乙酸乙酯(5 mL)洗滌並在真空下過濾，從而提供6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-2-(甲基磺醯基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺(598 mg, 粗製)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.40-6.97 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 27.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 22.0 Hz, 2H)。

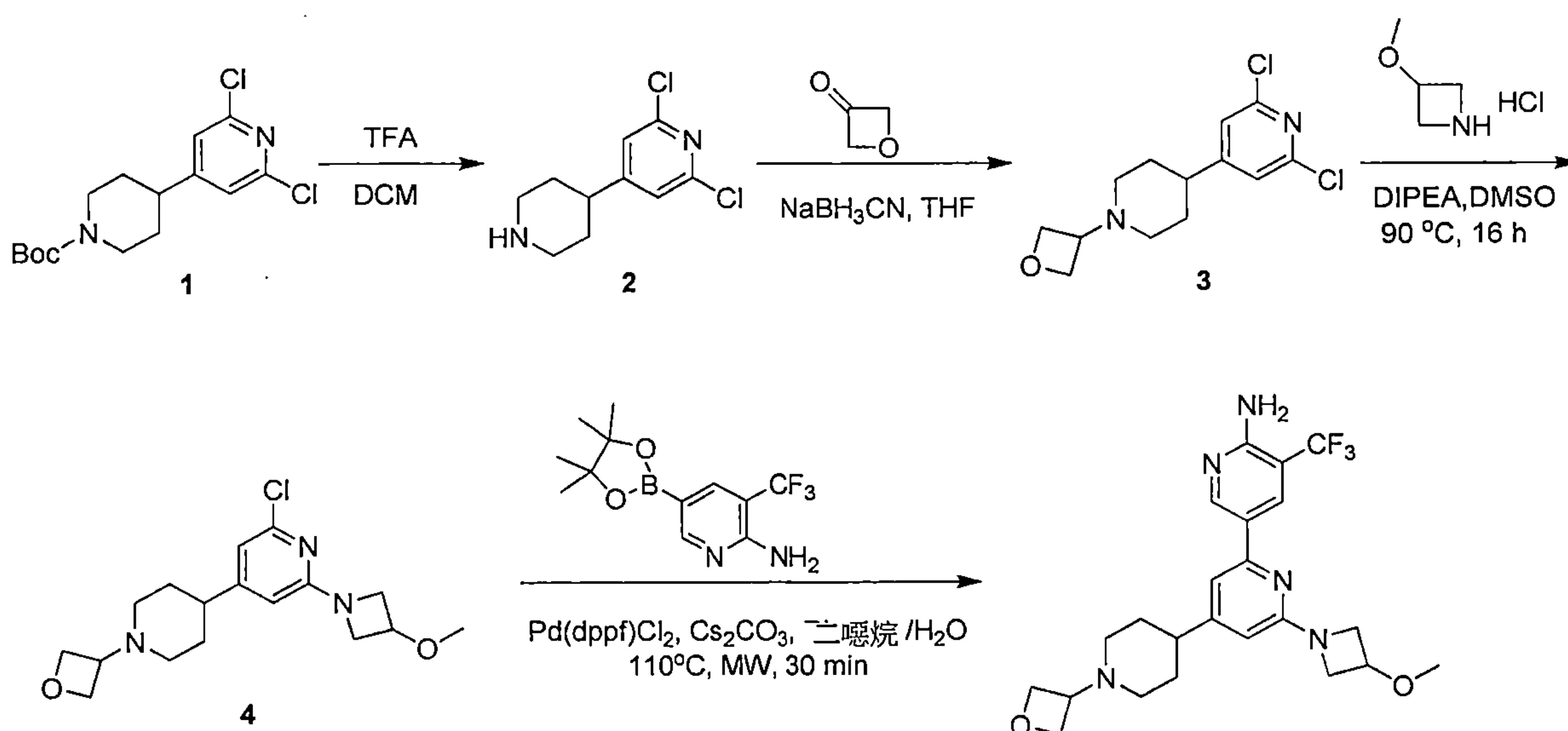
步驟3 - 2-(氮雜環丁-1-基)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺之合成



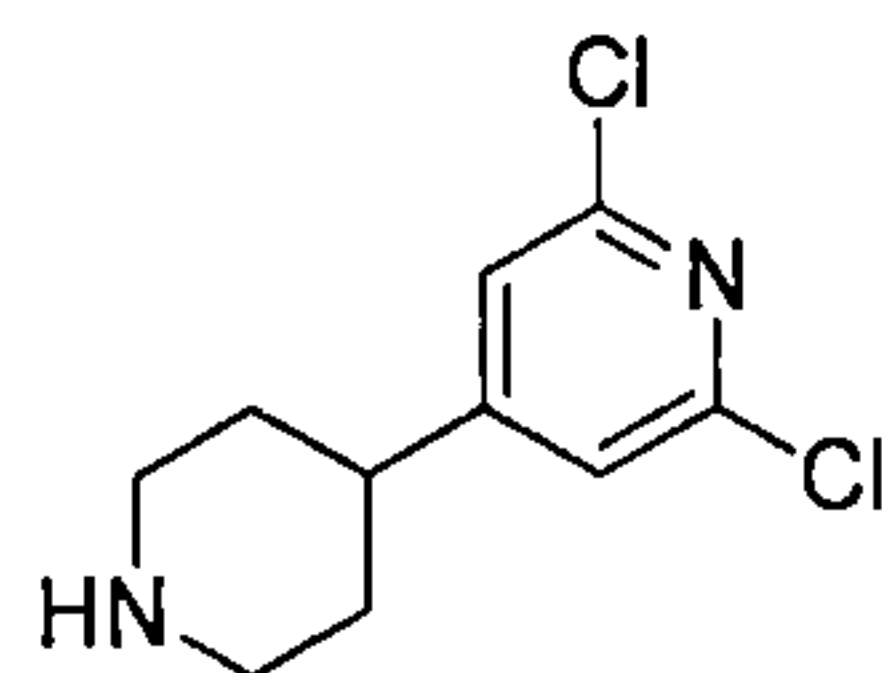
將5-[2-甲基磺醯基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺(30.0 mg, 0.861 mmol)、氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.7 mg, 0.258 mmol)、碳酸鉀(71.4 mg, 0.517 mmol)及1-甲基-2-吡咯啉酮(0.861 mL)在反應燒瓶中合併並加熱至130℃並保持16小時。過濾反應物並藉由反相管柱層析使用存於水中之0.1%氫氧化銨中之20%至60%乙腈之梯度進行純化。在減壓下濃縮含有合併部分之產物，以提供2-(氮雜環丁-1-基)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-[4,5'-聯嘧啶]-2'-胺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.77 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H)。

方法F：

6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺之製備

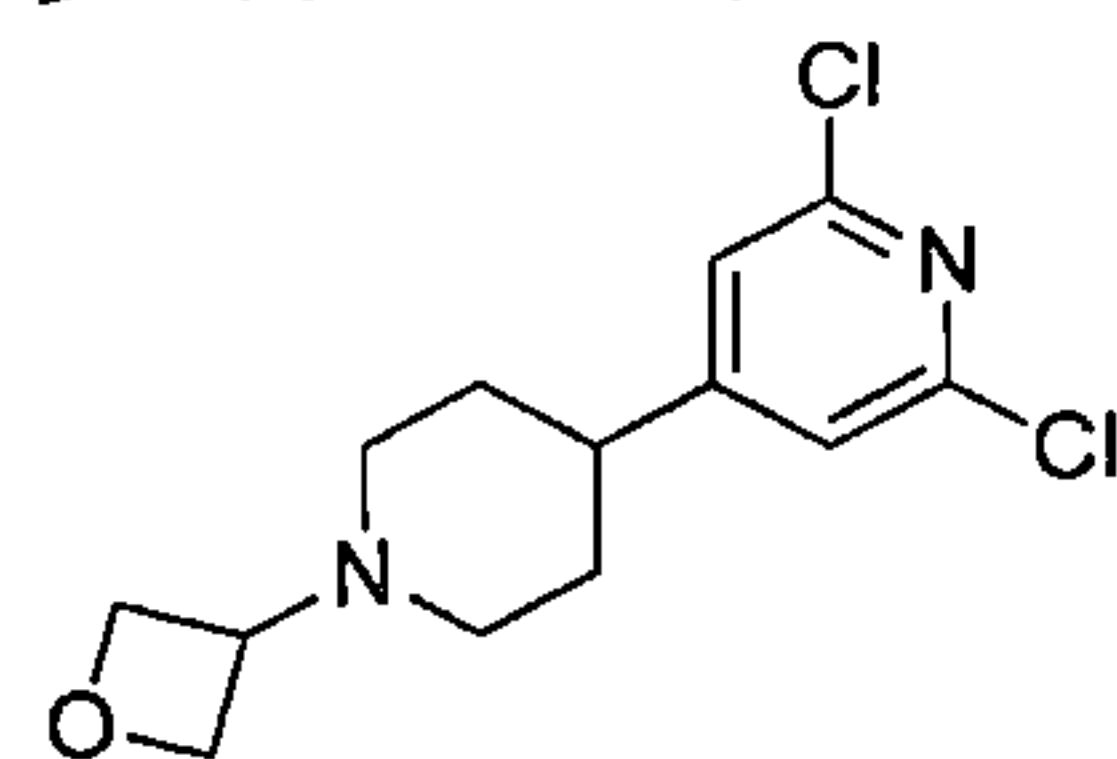


步驟1：2,6-二氯-4-(六氫吡啶-4-基)吡啶之合成。



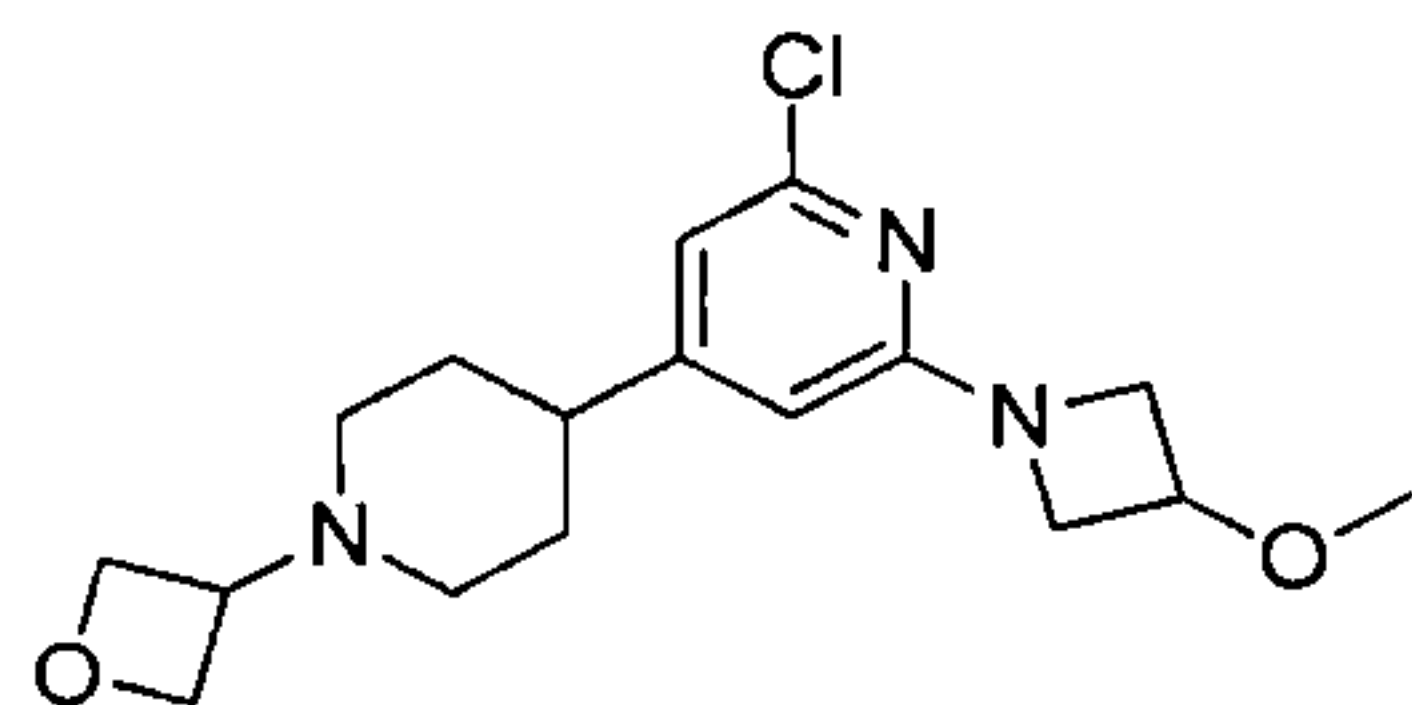
向4-(2,6-二氯吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2 g, 6.06 mmol)存於DCM(2 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL)。將溶液於室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應溶液，以得到TFA鹽形式之2,6-二氯-4-(六氫吡啶-4-基)吡啶，其未經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[MH]^+ = 231.1$ 。

步驟2：2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶之合成



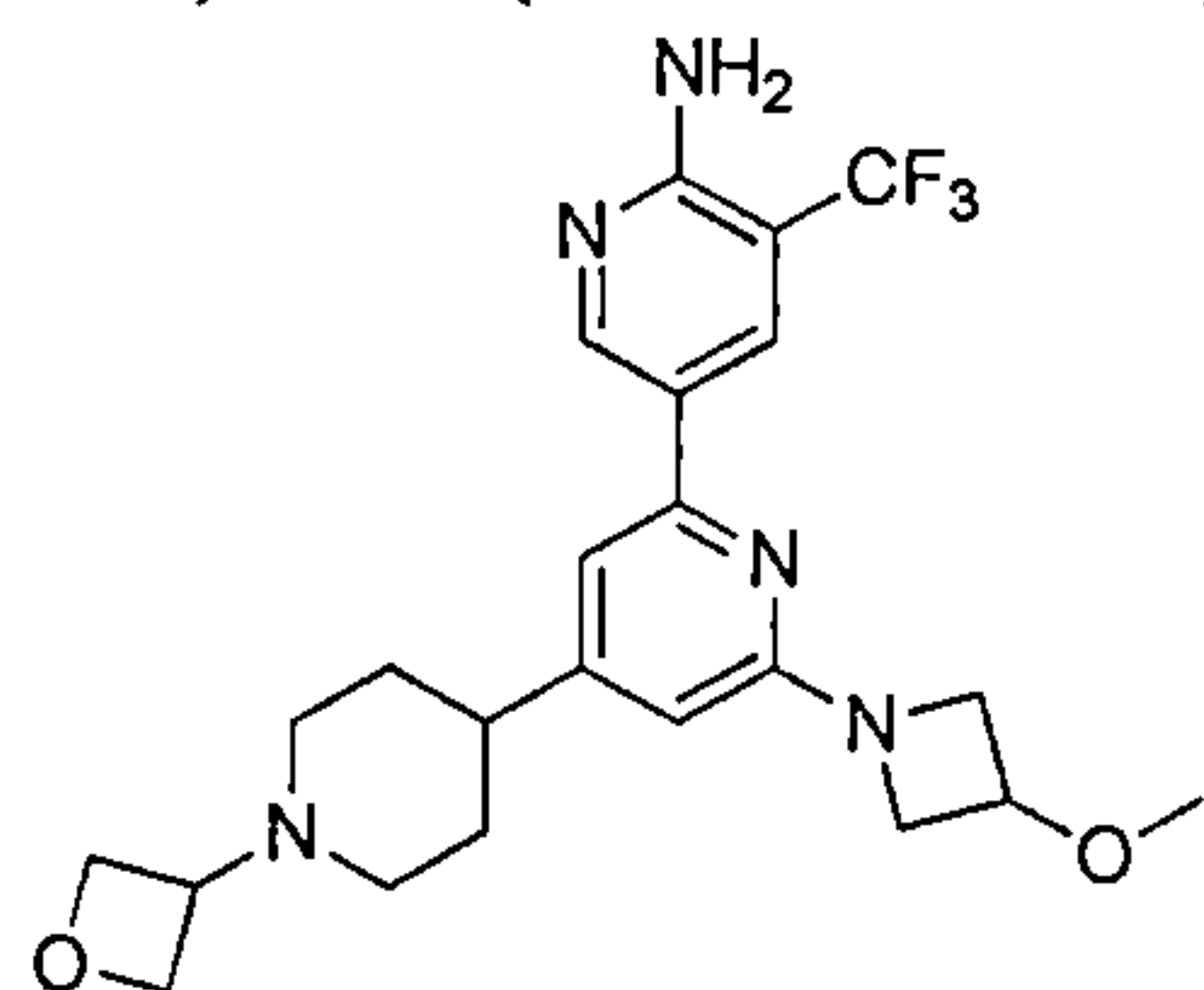
將2,6-二氯-4-(六氫吡啶-4-基)吡啶(2 g, 8.7 mmol)及氧雜環丁-3-酮(6.26g, 87 mmol)存於THF (50 mL)中之溶液於70°C下攪拌30分鐘且隨後向混合物中添加氰基硼氫化鈉(2.74g, 43.5mmol)並將混合物溶液於70°C下再攪拌30分鐘。過濾反應溶液並濃縮濾液，以產生粗產物，藉由矽膠上急驟管柱層析(存於石油醚中之30%乙酸乙酯)對其進行純化，以得到2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶。(2 g, 88.7%產率)。LCMS (ESI) $[MH]^+ = 286.7$ 。

步驟3：2-氯-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶之合成



將2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶(450 mg, 1.57 mmol)、3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(963 mg, 7.83 mmol)及DIPEA (3 mL, 16.9 mmol)存於DMSO (5 mL)中之混合物於100℃下攪拌16小時。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，蒸發並藉由矽膠上急驟管柱層析(存於石油醚中之30%乙酸乙酯)純化，以產生2-氯-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶(320 mg, 60.3%產率)。LCMS (ESI) [MH]⁺ = 337.8

步驟4：6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺之合成



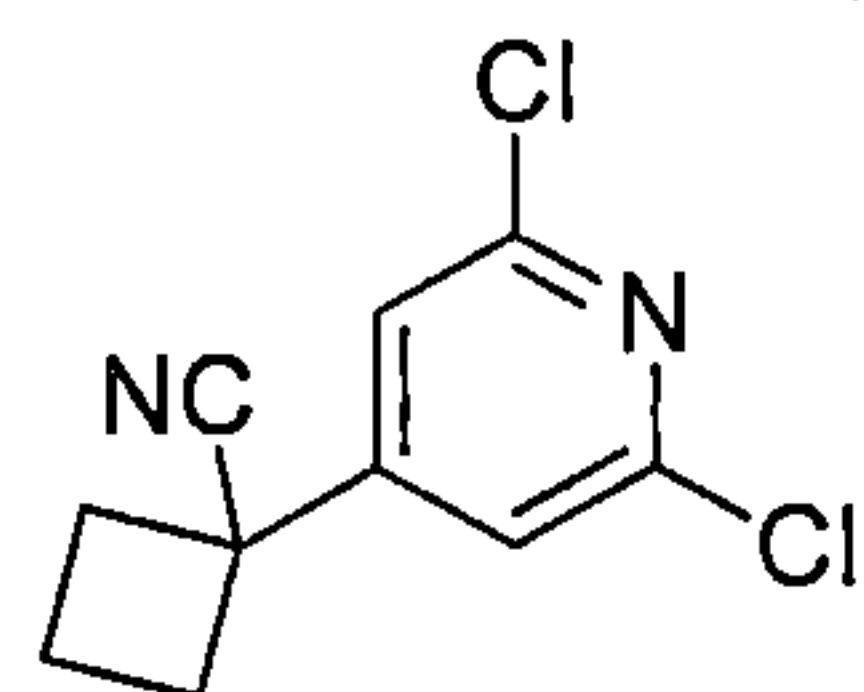
在氮氣下向2-氯-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)吡啶(80 mg, 0.24 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(140 mg, 0.48 mmol)及碳酸銨(160 mg, 0.48 mmol)存於二噁烷/H₂O (5:1, 4 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (18 mg, 0.024 mmol)。將混合物於110℃下微波輻照30分鐘。過濾反應混合物，濃縮濾液並藉由Prep-HPLC純化，以得到6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺(68.3 mg, 61.5%產率)。

率) 。 LCMS (ESI) $[MH]^+ = 464$, ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ 8.745(s, 1H), δ 8.363(s, 1H), δ 8.232(s, 1H), δ 8.832(s, 1H), δ 6.109(s, 1H), δ 5.642(s, 2H), δ 4.74-4.67(m, 4H), δ 4.39-4.22 (m, 3H), δ 3.94-3.90 (m, 2H), δ 3.63-3.56(m, 1H), δ 3.346(s, 3H), δ 2.980(d, $J=10.8$ Hz, 2H), δ 2.55-2.46 (m, 1H), δ 2.06-1.99 (m, 1H), δ 1.93-1.87(m, 4H). LCMS: 464.0(M+1)。

方法 G :

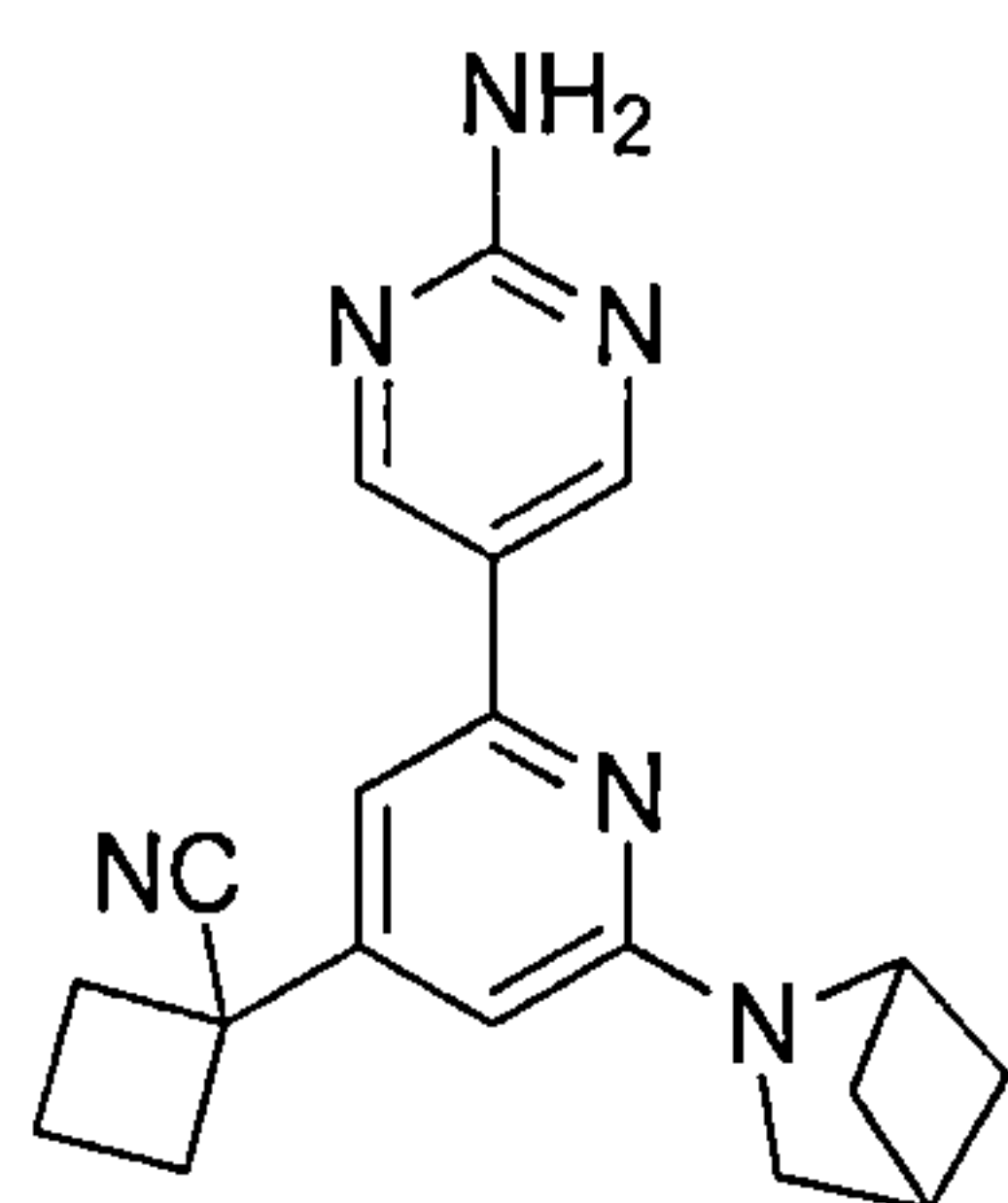
6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)六氫吡啶-4-基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺

步驟 1 : 1-(2,6-二氯-4-吡啶基)環丁烷甲腈



於 $-78^\circ C$ 下且在氮氣下向 2,4,6-三氯吡啶 (1.00 g, 5.48 mmol) 及環丁烷甲腈 (0.53 mL, 5.5 mmol) 存於無水 THF (27 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰 (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M 溶液, 存於 THF 中)。移除冷卻浴並繼續攪拌 1 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液驟冷反應物, 用 CH_2Cl_2 萃取並經 $MgSO_4$ 乾燥有機物。在濃縮後, 藉由急驟管柱層析 (100:0 庚烷/EtOAc - 85:15 庚烷/EtOAc) 純化反應殘餘物, 以得到白色固體狀標題化合物 (0.995 g, 76%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.68 - 2.40 (m, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H)。

步驟 2 : 1-[2-(2-胺基嘓啶-5-基)-6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-吡啶基]環丁烷甲腈



向1-(2,6-二氯-4-吡啶基)環丁烷甲腈(100 mg, 0.440 mmol)存於無水DMSO (0.44 mL)中之溶液中添加2-氮雜二環[2.1.1]己烷鹽酸鹽(60 mg, 0.48 mmol)及碳酸鉀(122 mg, 0.881 mmol)。密封容器並將反應混合物於100°C下攪拌92小時。在冷卻至rt後，將混合物用二乙醚稀釋並用水(2x)、鹽水(1x)洗滌並經MgSO₄乾燥並濃縮至乾燥。向粗產物中添加以下化合物：2-胺基吡啶-5-酮酸頻那醇(110 mg, 0.48 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II) (16.6 mg, 0.0220 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(21.4 mg, 0.0440 mmol)及磷酸三鉀(289 mg, 1.32 mmol)。在氮氣流下，添加無水脫氣THF (1.3 mL)及脫氣水(0.22 mL)並緊密封小瓶。將反應混合物於80°C下攪拌3小時，冷卻至rt，並經由用CH₂Cl₂沖洗之矽藻土過濾。藉由RPLC純化濃縮後獲得之殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物(85.4 mg，經2個步驟58%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.39 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 2H)。

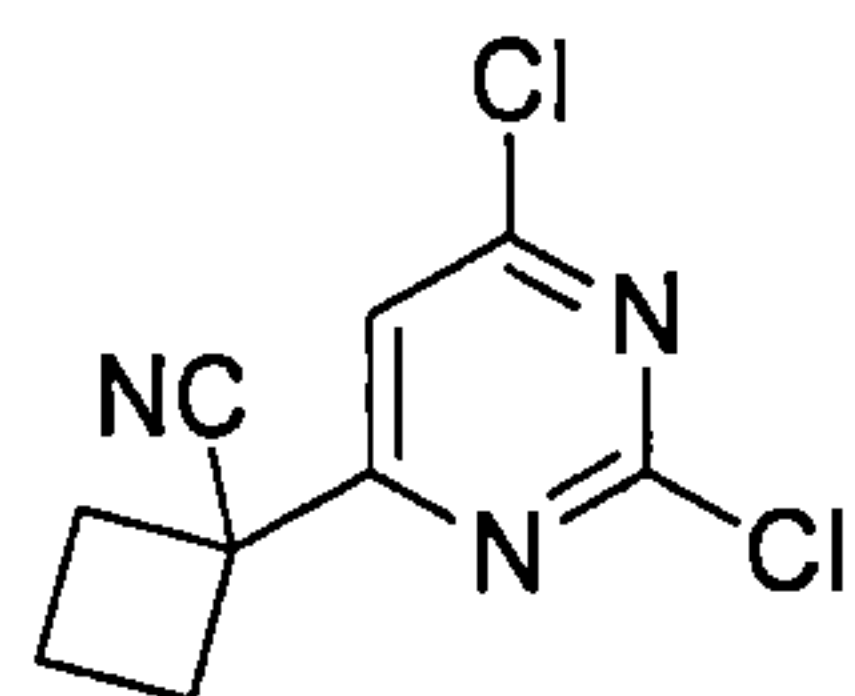
方法H：

[3-[6-[2-胺基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-甲基-嘧啶-4-基]-1-六氮吡啶基]-苯基-甲酮。



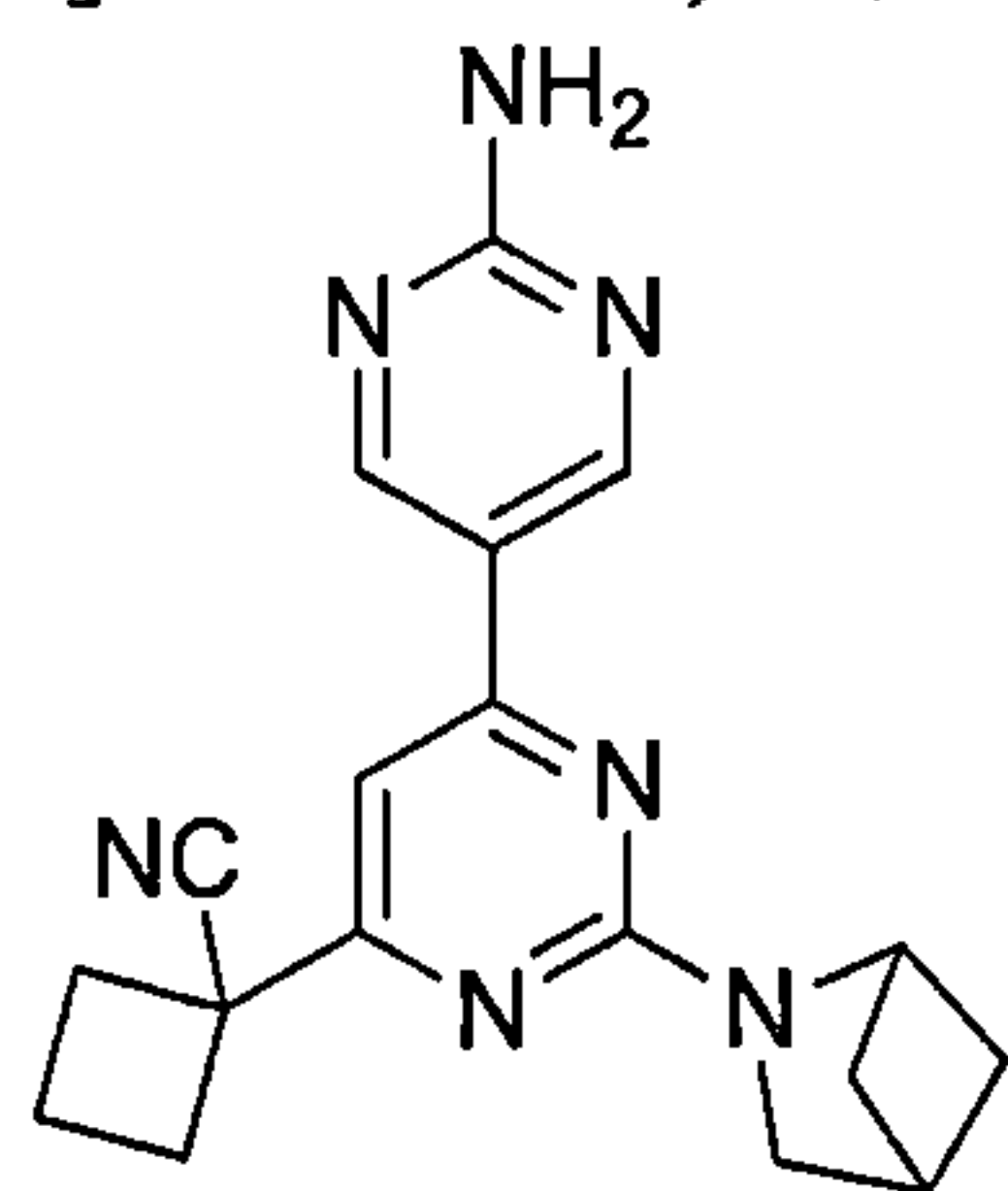
3-基)嘧啶-4-基]環丁烷甲腈

步驟1：1-(2,6-二氯嘧啶-4-基)環丁烷甲腈



於 -78°C 下且在氮氣下經3分鐘向2,4,6-三氯嘧啶(1.00 g, 5.45 mmol)及環丁烷甲腈(0.53 mL, 5.5 mmol)存於無水THF (27 mL)中之攪拌溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M溶液, 存於THF中)。再5分鐘後移除冷卻浴, 並繼續攪拌3小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液驟冷反應物, 用 CH_2Cl_2 萃取並經 MgSO_4 乾燥有機物。在濃縮後, 藉由急驟管柱層析(100:0庚烷/ EtOAc - 85:15庚烷/ EtOAc)純化反應殘餘物, 以得到無色固體狀標題化合物(0.147 g, 12%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 1H)。

步驟2：1-[6-[6-胺基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]環丁烷甲腈

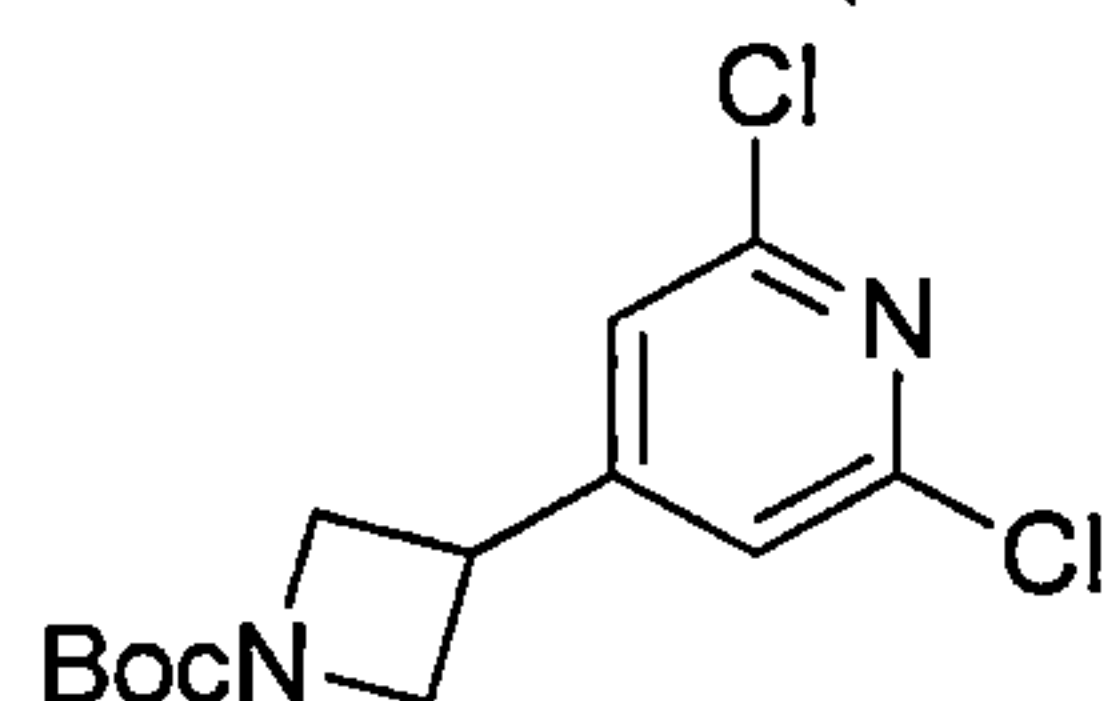


向小瓶中稱重1-(2,6-二氯嘧啶-4-基)環丁烷甲腈(64.2 mg, 0.281 mmol)、2-胺基吡啶-5-酮酸頻那醇(64.2 mg, 0.281 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (16.3 mg, 5 mol %)及碳酸鈉(90 mg, 0.84 mmol)。在氮氣流下, 添加無水脫氣THF (0.84 mL)及脫氣水(0.14 mL)並緊密封小瓶。將反應混合物於 90°C 攪拌68小時, 冷卻至rt, 經由用 CH_2Cl_2 沖洗之矽藻土過濾, 並濃縮至乾燥。向此粗產物中添加2-氮雜二環[2.1.1]

己烷鹽酸鹽(49 mg, 0.39 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.147 mL, 0.844 mmol)及無水DMF (1.1 mL)。密封容器並將反應混合物於80°C下攪拌4.5小時。在冷卻至rt後，濃縮混合物並使殘餘物經受RPLC純化，以產生白色固體狀標題化合物(36.9 mg，經2個步驟39%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t, J = 74.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 2H)。

方法J：

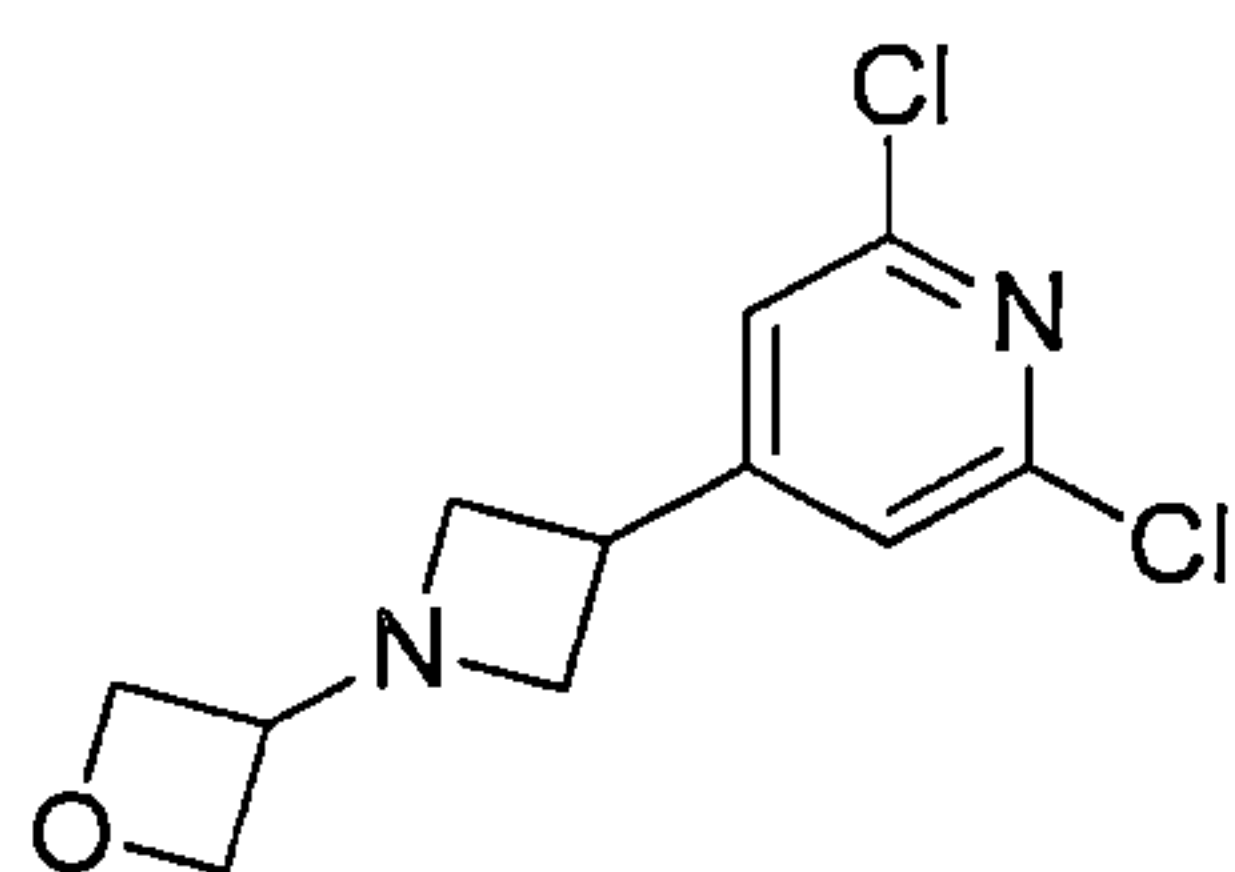
步驟1：3-(2,6-二氯吡啶-4-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



在氮氣氣氛下，將鋅粉(6.91 g, 105 mmol)懸浮於*N,N*-二甲基乙醯胺(10 mL)中並添加1,2-二溴乙烷(1.08 mL, 12.4 mmol)，之後小心添加三甲基矽基氯化物(1.61 mL, 12.4 mmol)並經5分鐘小心添加，同時燒瓶位於冰床上。移除浴，且再攪拌15分鐘後，經30分鐘添加*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘氮雜環丁烷(25.1 g, 86.9 mmol)存於*N,N*-二甲基乙醯胺(30 mL)中之溶液並再繼續攪拌30分鐘。在開放氣氛中，儘可能快地經由矽藻土過濾此混合物，用*N,N*-二甲基乙醯胺(100 mL)沖洗。將所得黃色溶液注入單獨製備之氮沖洗容器中，該容器含有[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (2.56 g, 3.10 mmol)、碘化銅(I) (1.18 g, 6.21 mmol)及2,6-二氯-4-碘吡啶(17.0 g, 62.1 mmol)並將此混合物於80°C下攪拌19.5小時。在冷卻至rt後，將混合物用EtOAc稀釋並用水(3×)洗滌。需要第三次經由矽藻土過濾以使乳液破碎，其後將有機物用鹽水洗滌且隨後經MgSO₄乾燥。在不含揮發物後，藉由急驟管柱層析

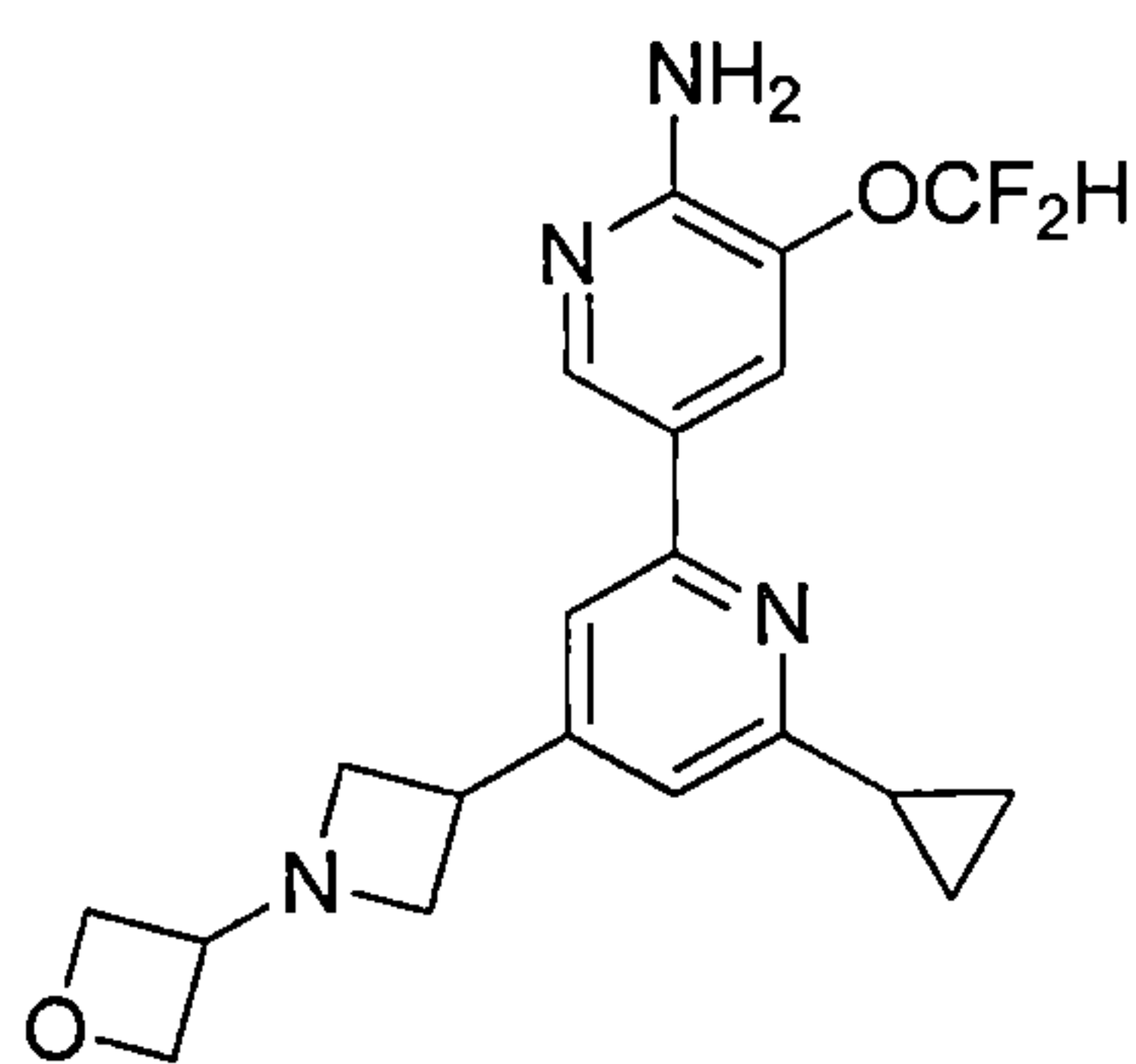
(100:0 - 70:30庚烷/EtOAc)純化所得殘餘物，以得到白色固體狀3-(2,6-二氯吡啶-4-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(10.98 g, 58%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)吡啶



將3-(2,6-二氯吡啶-4-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(0.940 g, 3.10 mmol)存於三氟乙酸(3.1 mL)中之溶液攪拌1小時，且隨後濃縮至乾燥，以得到白色固體狀TFA鹽。將固體重新懸浮於無水THF (12.4 mL)中並經受三乙胺(2.62 mL, 18.6 mmol)及3-氧雜環丁酮(0.60 mL, 9.3 mmol)之作用。在攪拌10分鐘後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.07 g, 9.30 mmol)並於35°C下繼續攪拌18.5小時。將反應混合物用CH₂Cl₂稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液洗滌並經MgSO₄乾燥有機物。濃縮，從而產生足夠純之黃色液體狀2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)吡啶(640 mg, 經2個步驟80%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 2H), 4.72 (dd, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 2H), 4.54 (dd, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 2H)。

步驟3：6-環丙基-5'-(二氟甲氧基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺



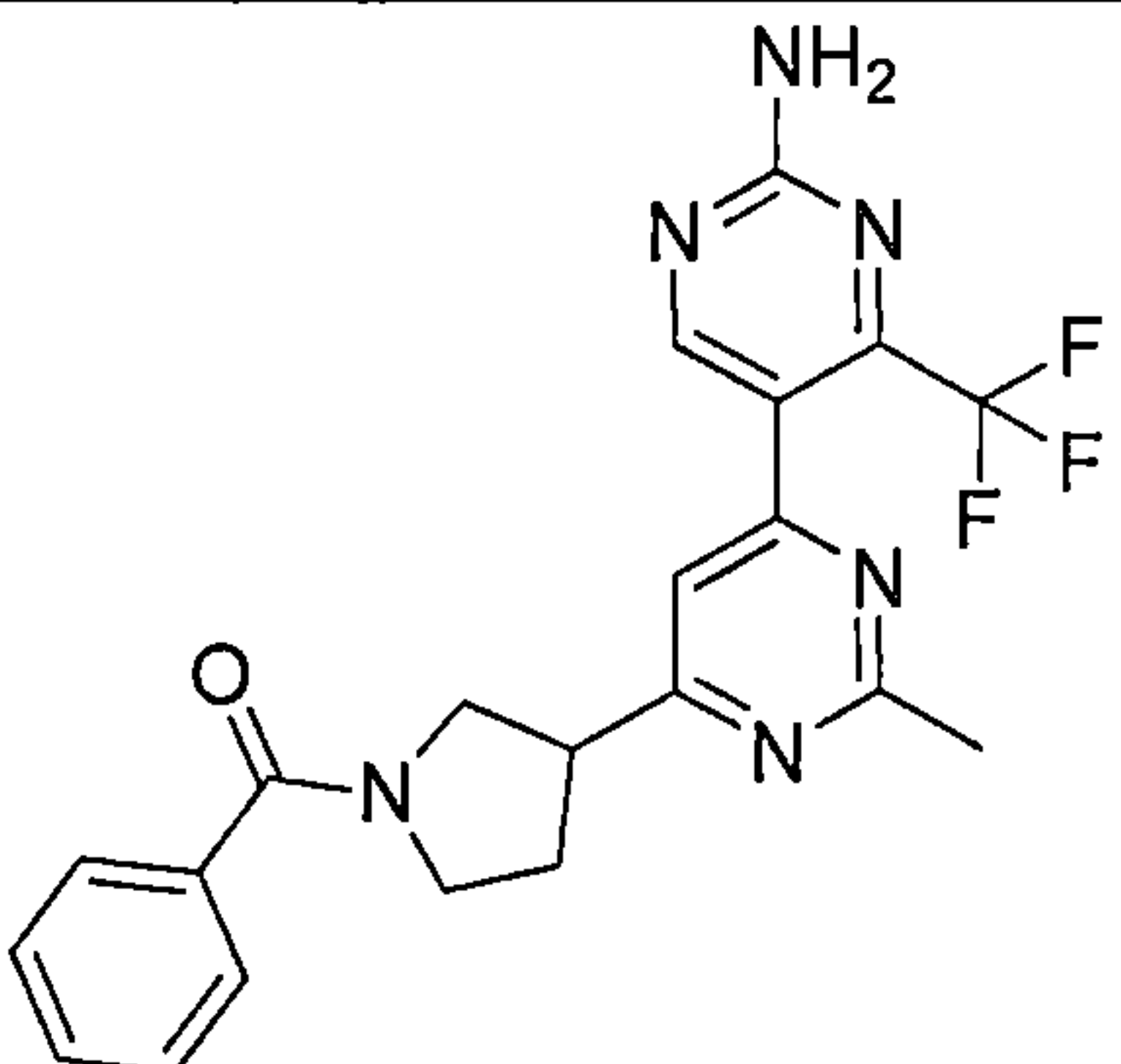
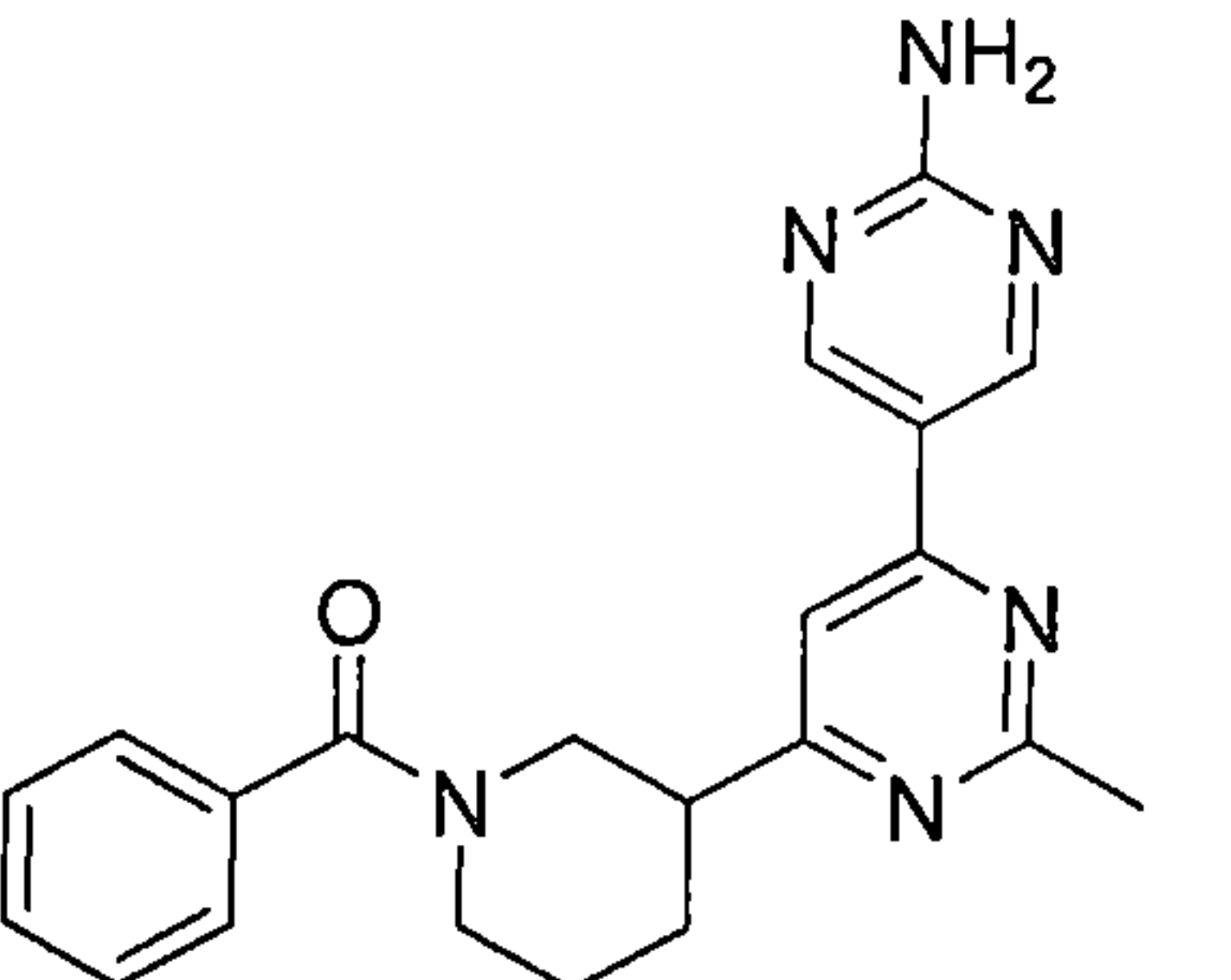
向小瓶裝入2,6-二氯-4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)吡啶 (133 mg, 0.513 mmol)、乙酸鈮(II) (5.8 mg, 5 mol %)、丁基二-1-金剛烷基膦(14.5 mg, 7.5 mol %)、環丙基三氟硼酸鉀(79.9 mg, 0.523 mmol)及碳酸銨(502 mg, 1.54 mmol)並在氮氣下吹掃，之後添加脫氣甲苯(2.6 mL)及去離子水(0.25 mL)。將混合物於110°C下攪拌過夜且隨後冷卻至rt。向混合物中添加3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-胺(220 mg, 0.770 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈮(II) (38.7 mg, 0.0513 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(50.0 mg, 0.103 mmol)及磷酸三鉀單水合物(366 mg, 1.54 mmol)。將小瓶用氮氣吹掃，密封並於110°C下攪拌2小時。在冷卻至rt後，將混合物濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(100:0 - 80:20 CH₂Cl₂/MeOH)並藉由RPLC純化由此獲得之反應殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物(22.9 mg，經2個步驟12%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.05 - 0.85 (m, 4H)。

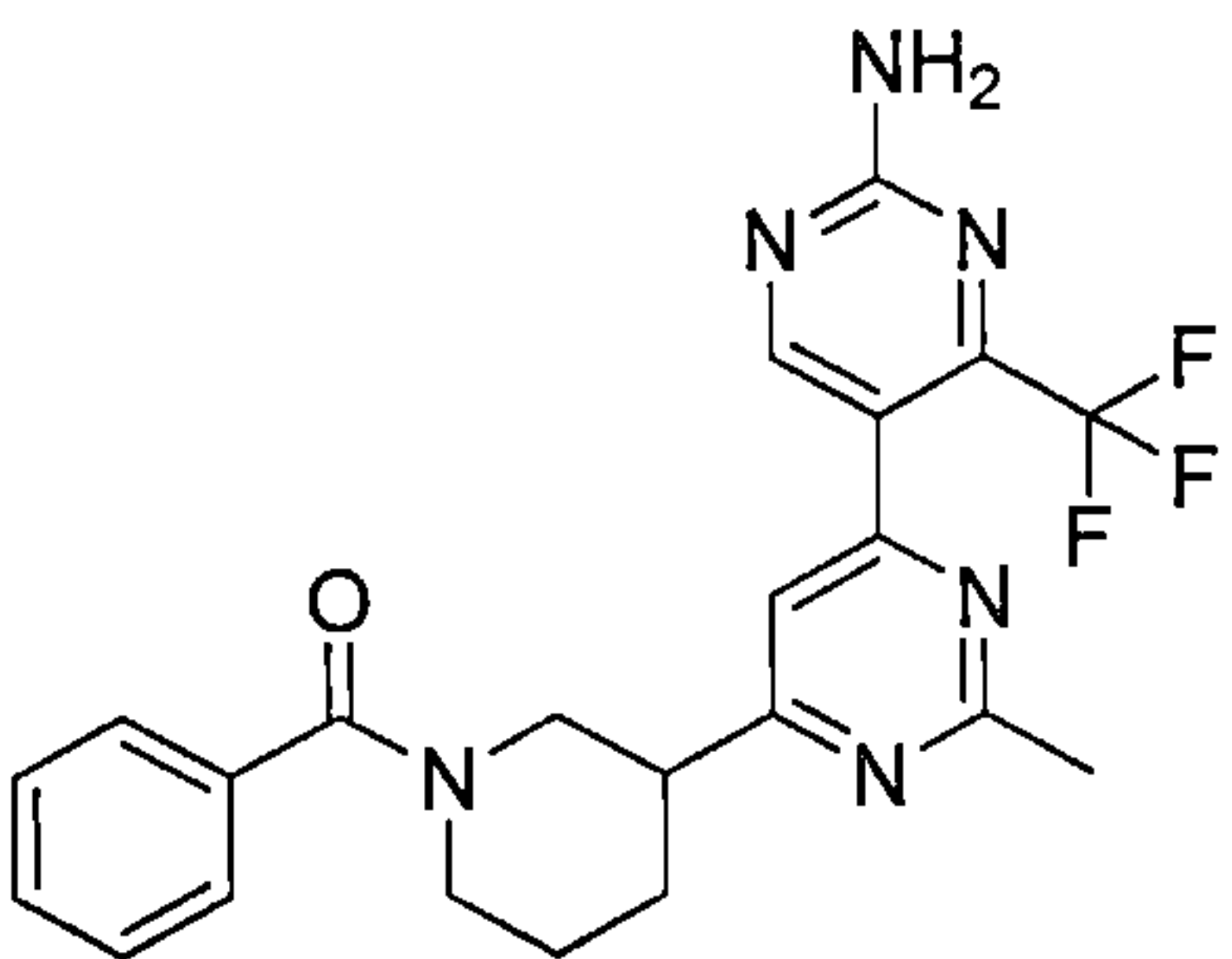
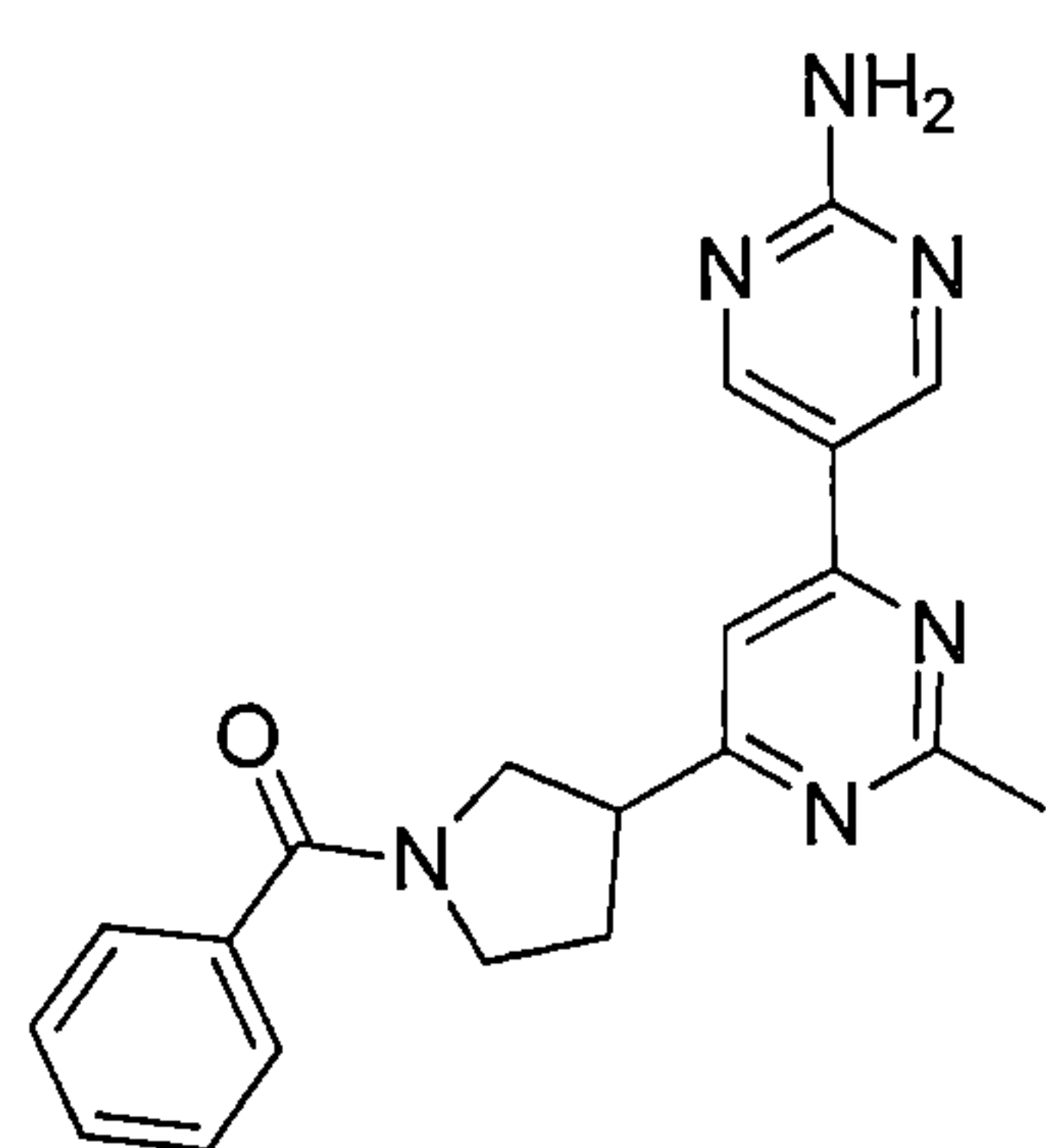
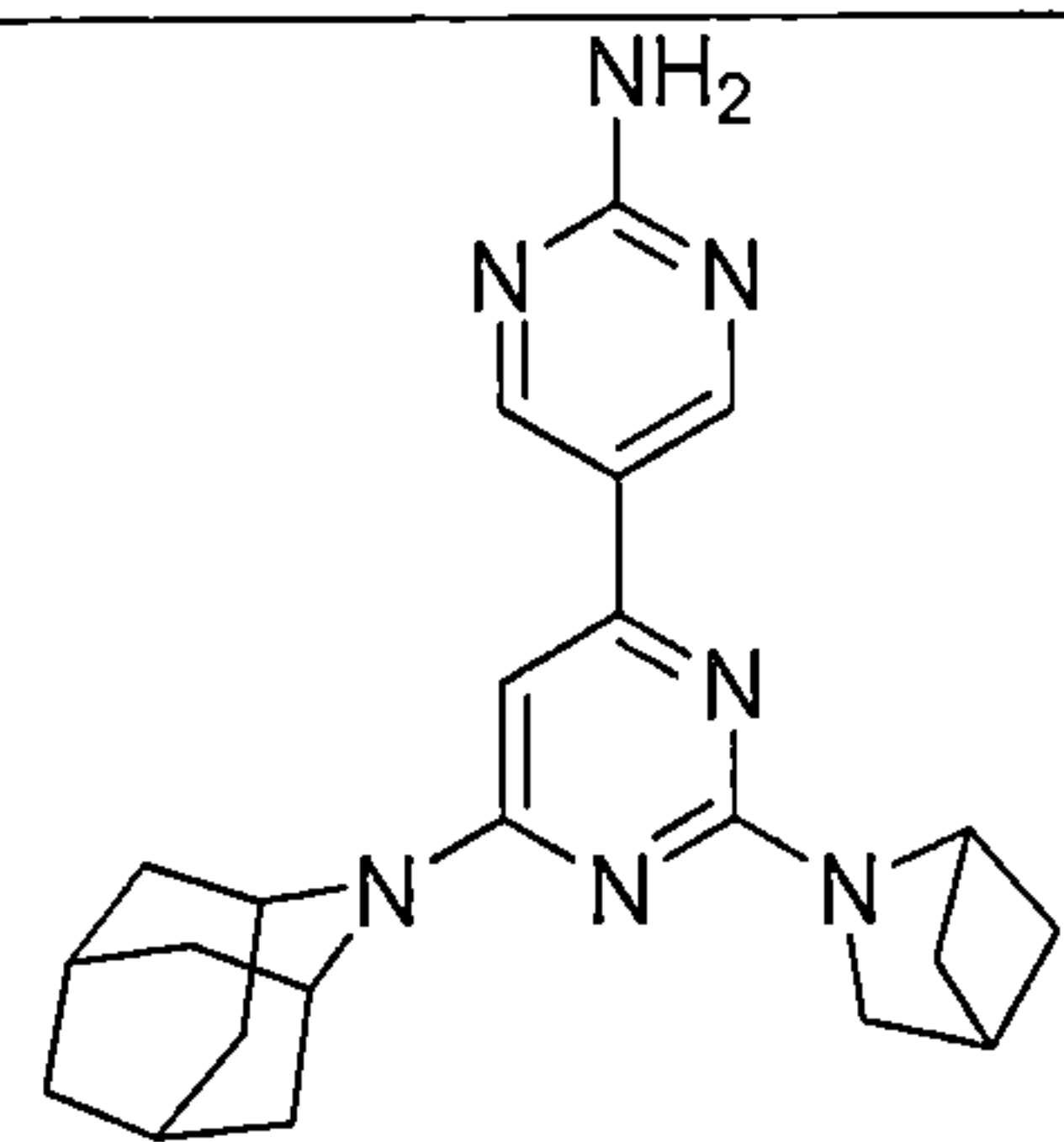
實例2

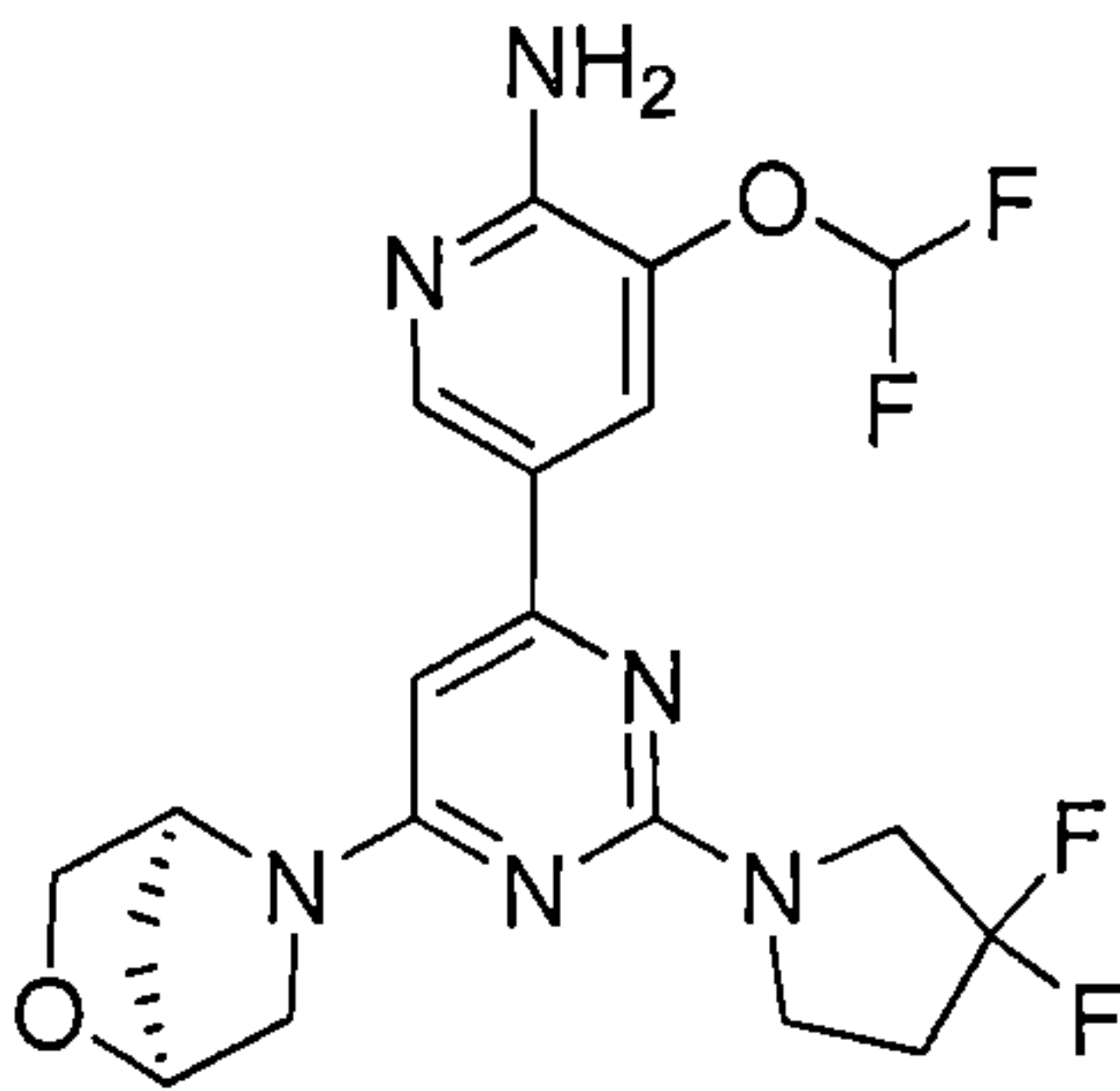
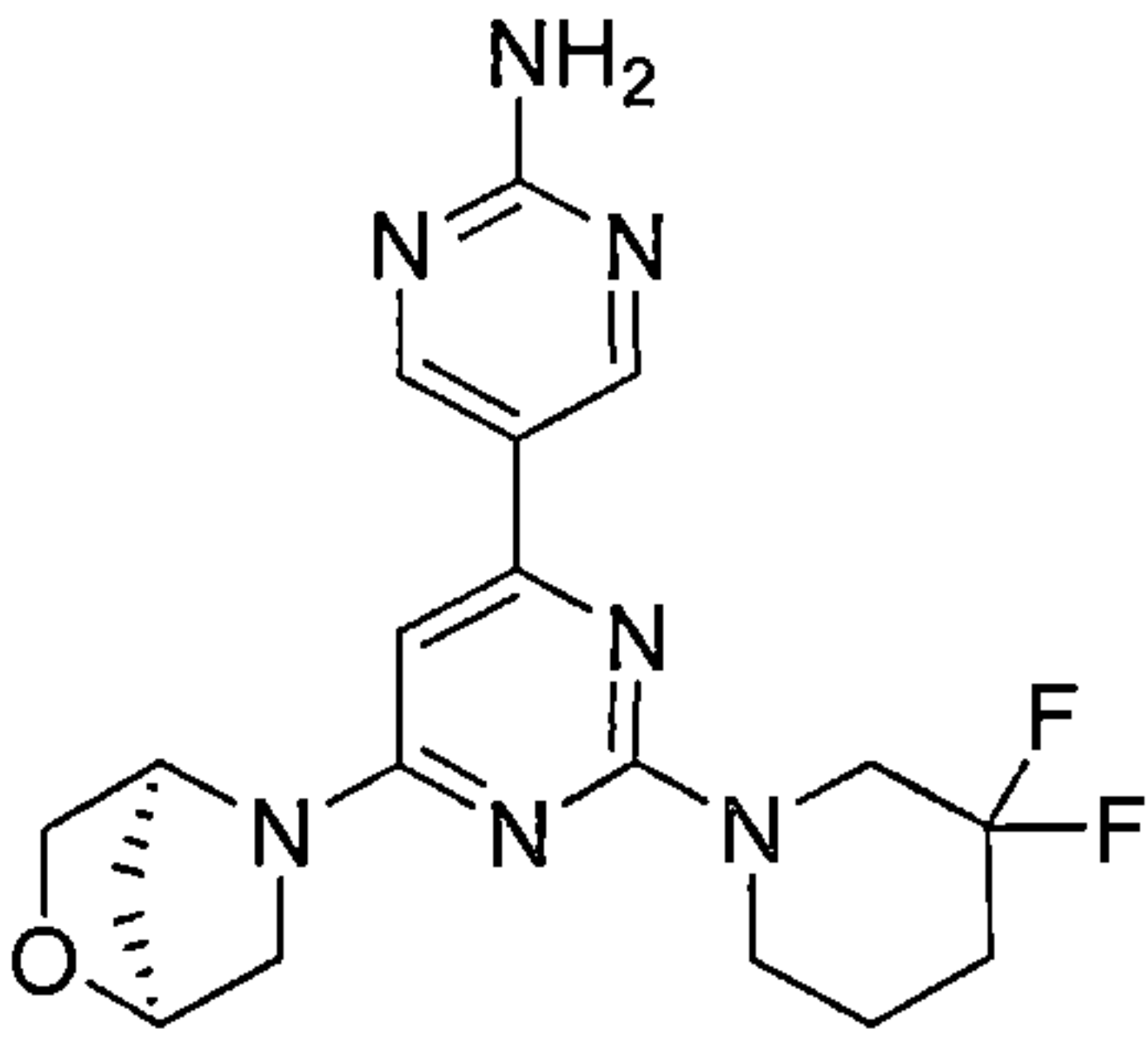
表1中所揭示之化合物係遵循實例1中如上文所述一般方法A-J (其中改變起始反應物及/或中間體)及如彼等熟習此項技術者鑒於最終

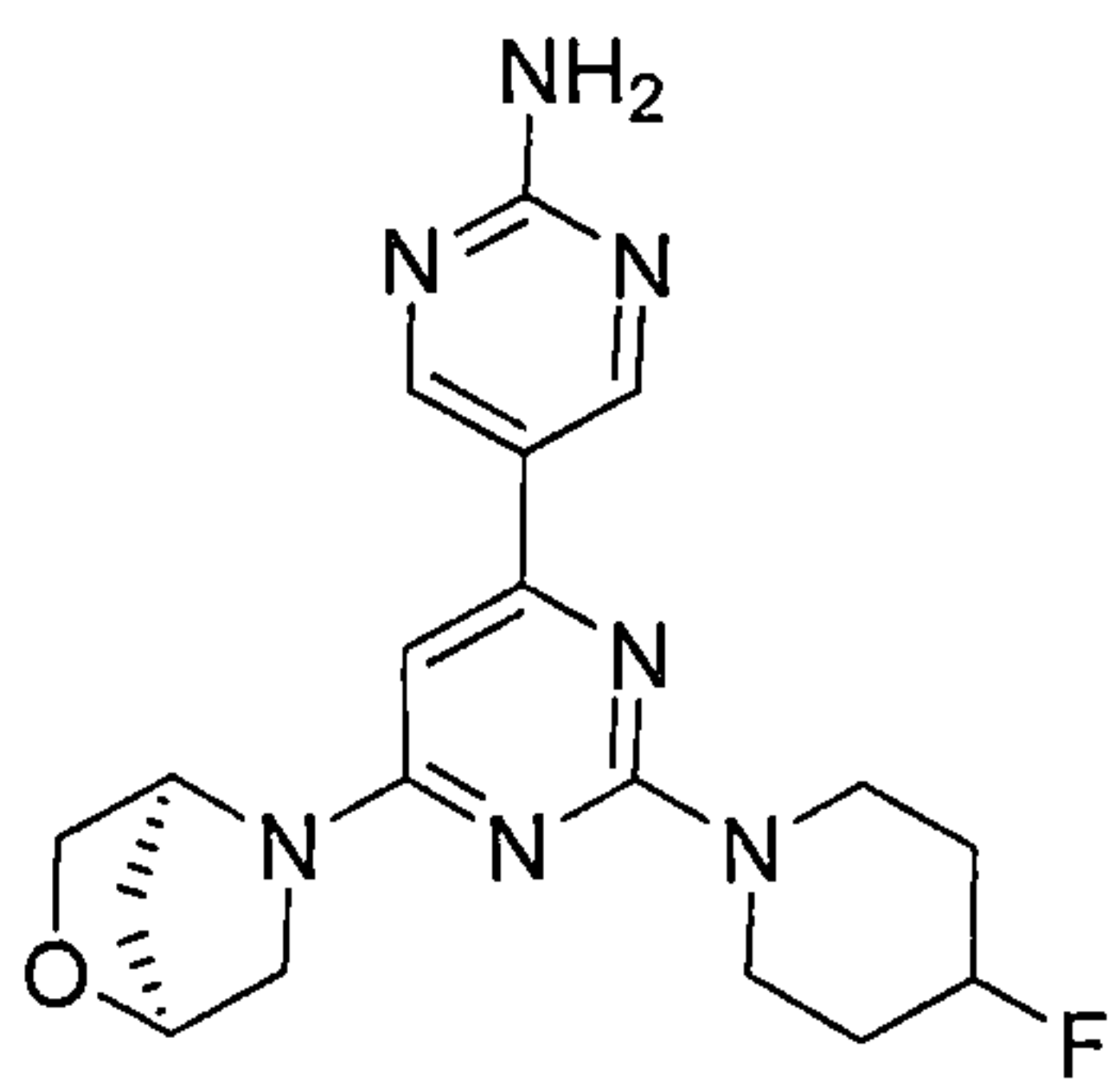
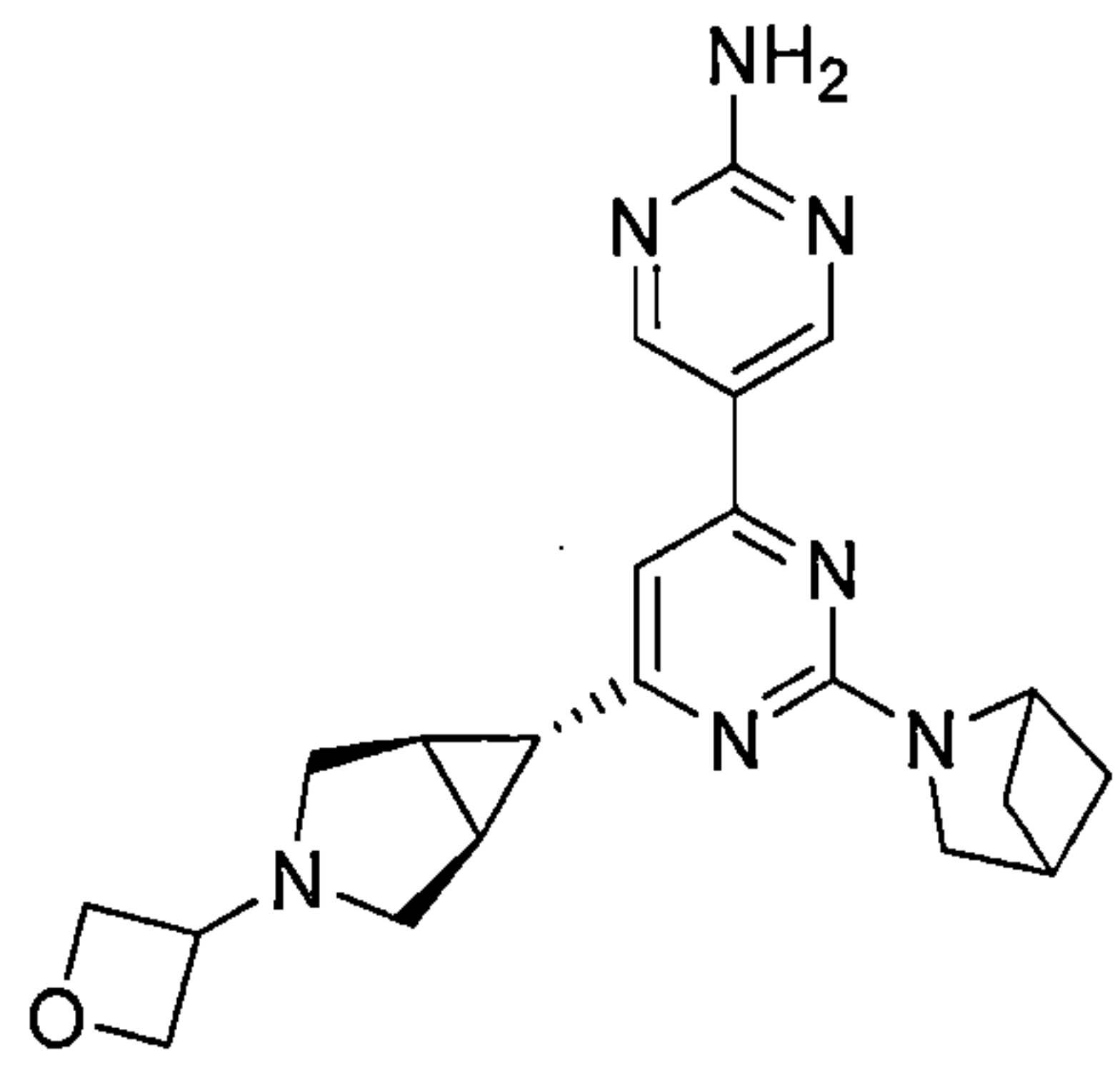
化合物結構以獲得表1中之化合物已知的彼等方法中所述之合成步驟製備。測試表1中所揭示之化合物的DLK抑制活性，如實例3中所述。

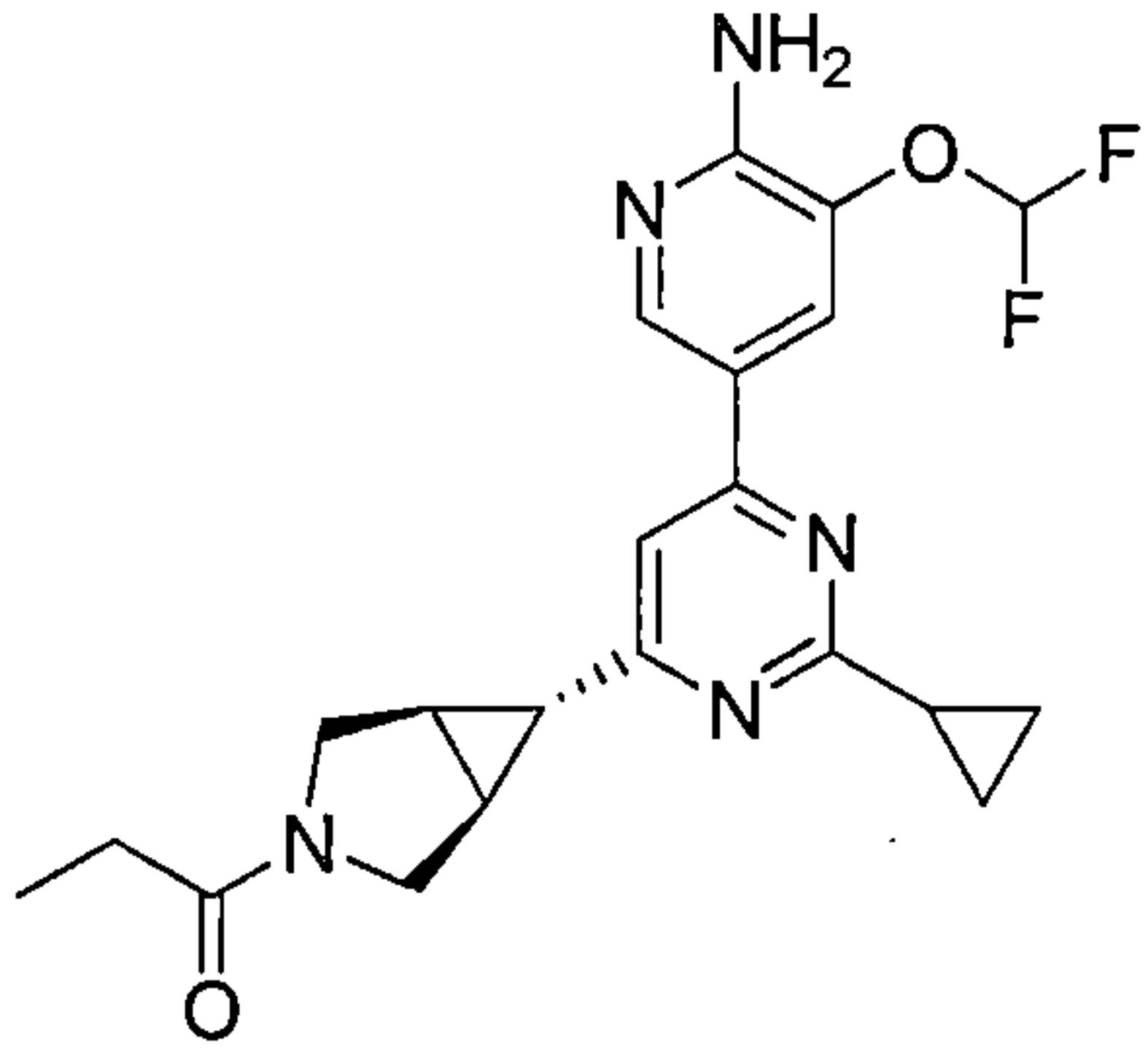
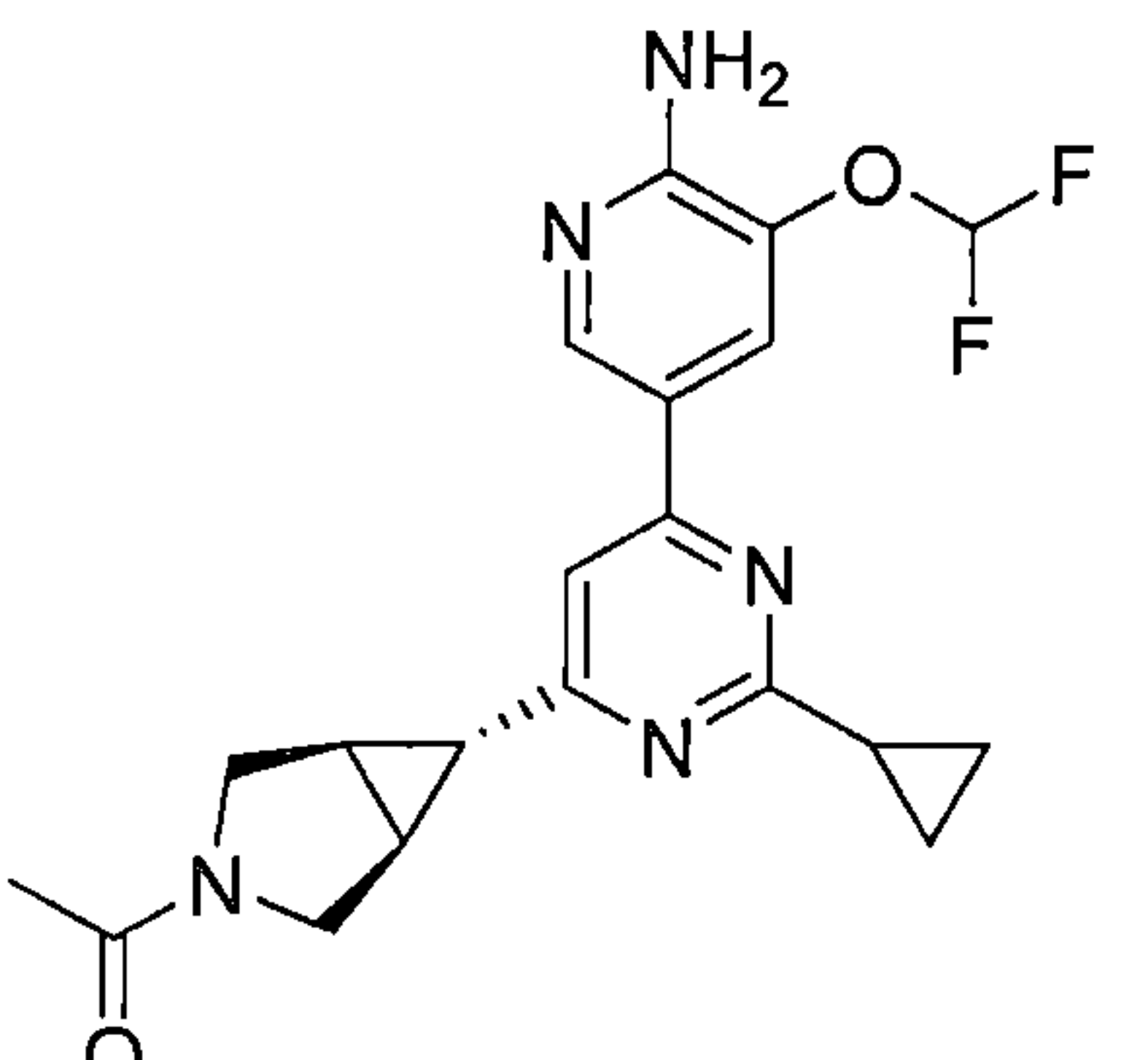
表1

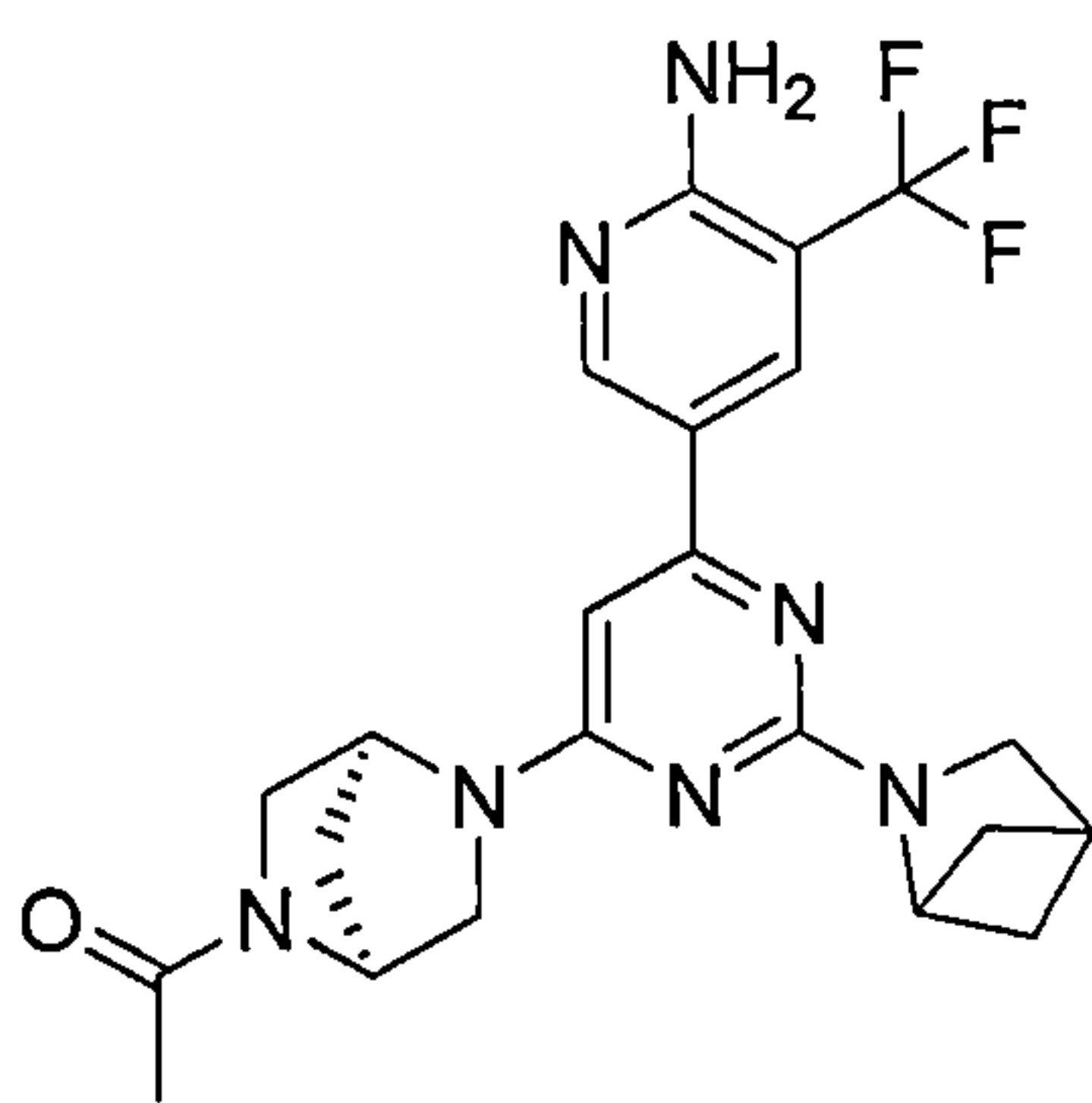
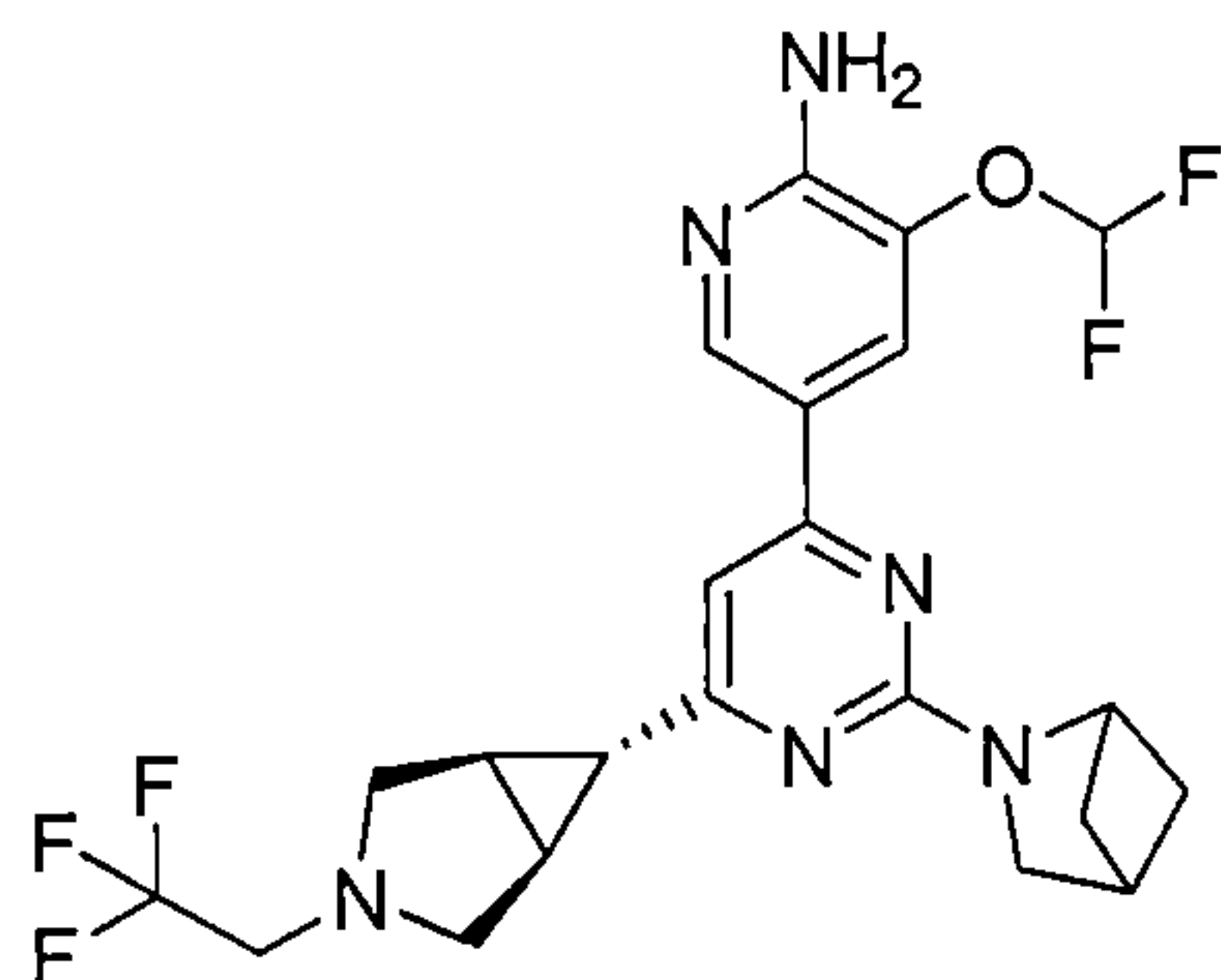
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
1	6.43	 [3-[6-[2-胺基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-甲基-嘧啶-4-基]吡咯啉-1-基]-苯基-甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 6H), 4.12 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 4H), 3.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.41 - 2.04 (m, 2H)。	429	H
2	1.7	 [3-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-1-六氫吡啶基]-苯基-甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 2H), 7.79 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.12 - 6.91 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 1H), 3.19 - 2.80 (m, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.47 (m, 3H)。	375	H

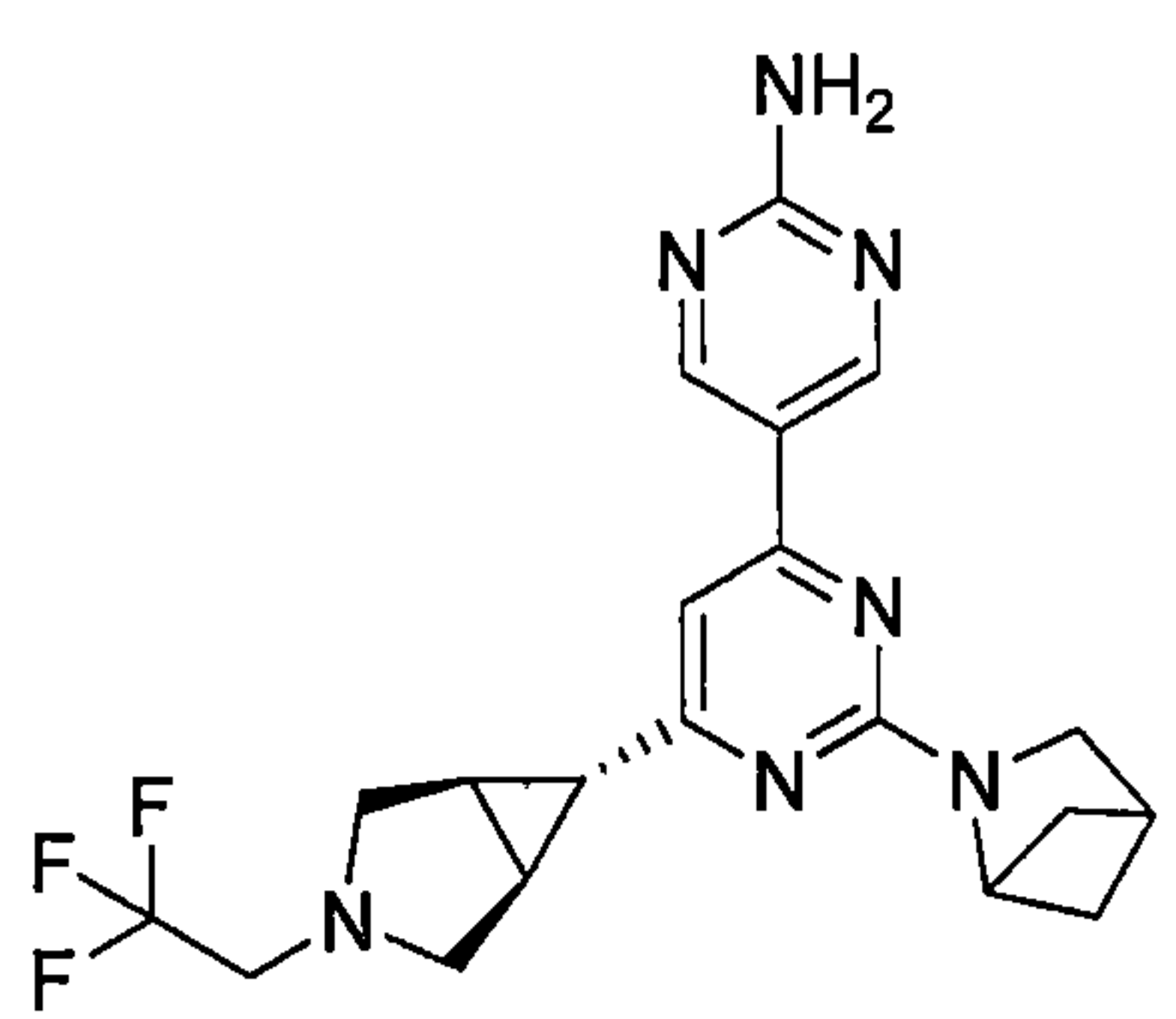
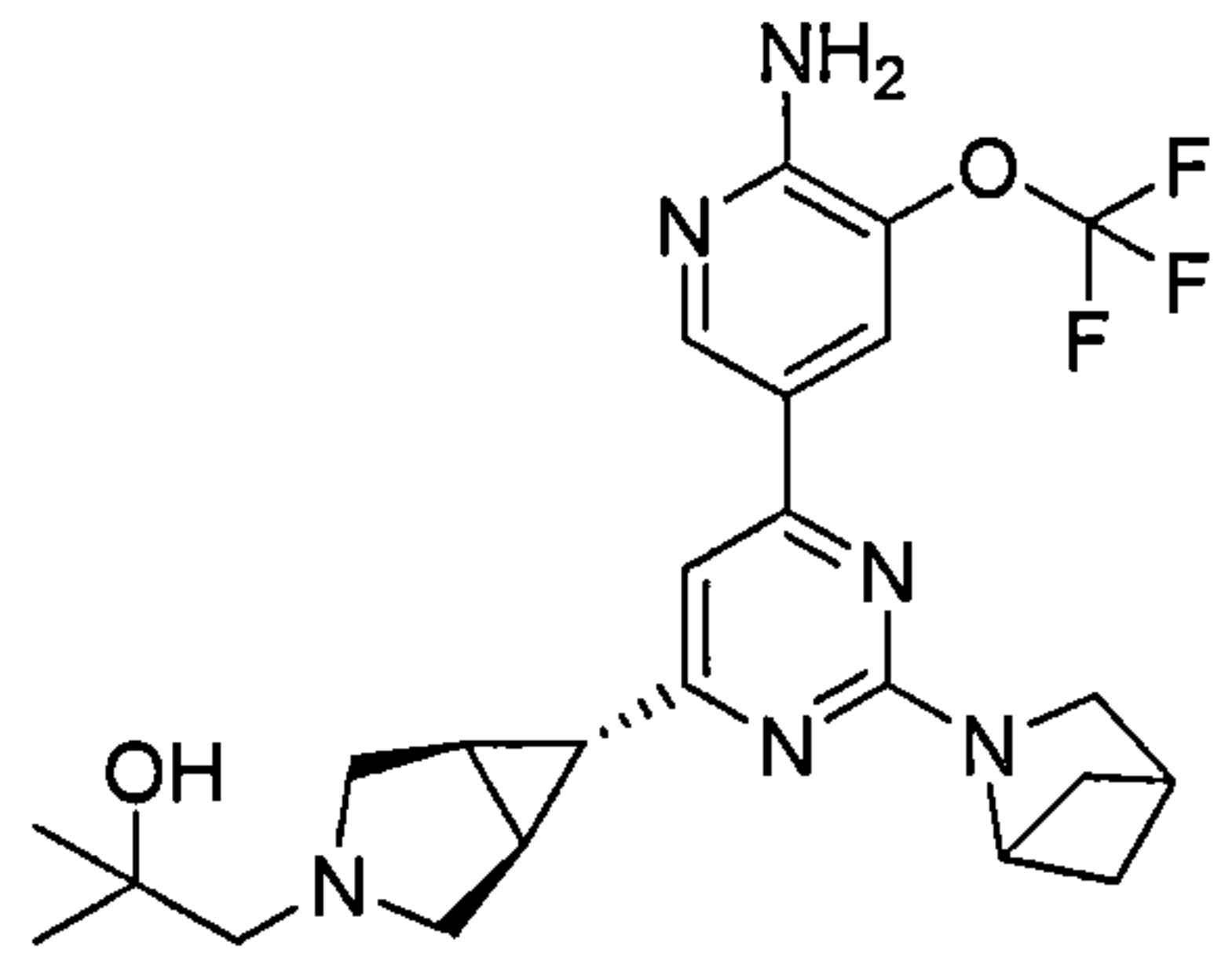
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
3	6.43	 [3-[6-[2-胺基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-甲基-嘧啶-4-基]-1-六氫吡啶基]-苯基-甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.14 - 2.89 (m, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.50 (m, 3H)。	443	H
4	1.73	 [3-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]吡咯啉-1-基]-苯基-甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.00 - 3.43 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.42 - 2.06 (m, 2H)。	361	H
5	0.83	 6-((1R,3R,5R,7R)-2-氮雜金		390	I

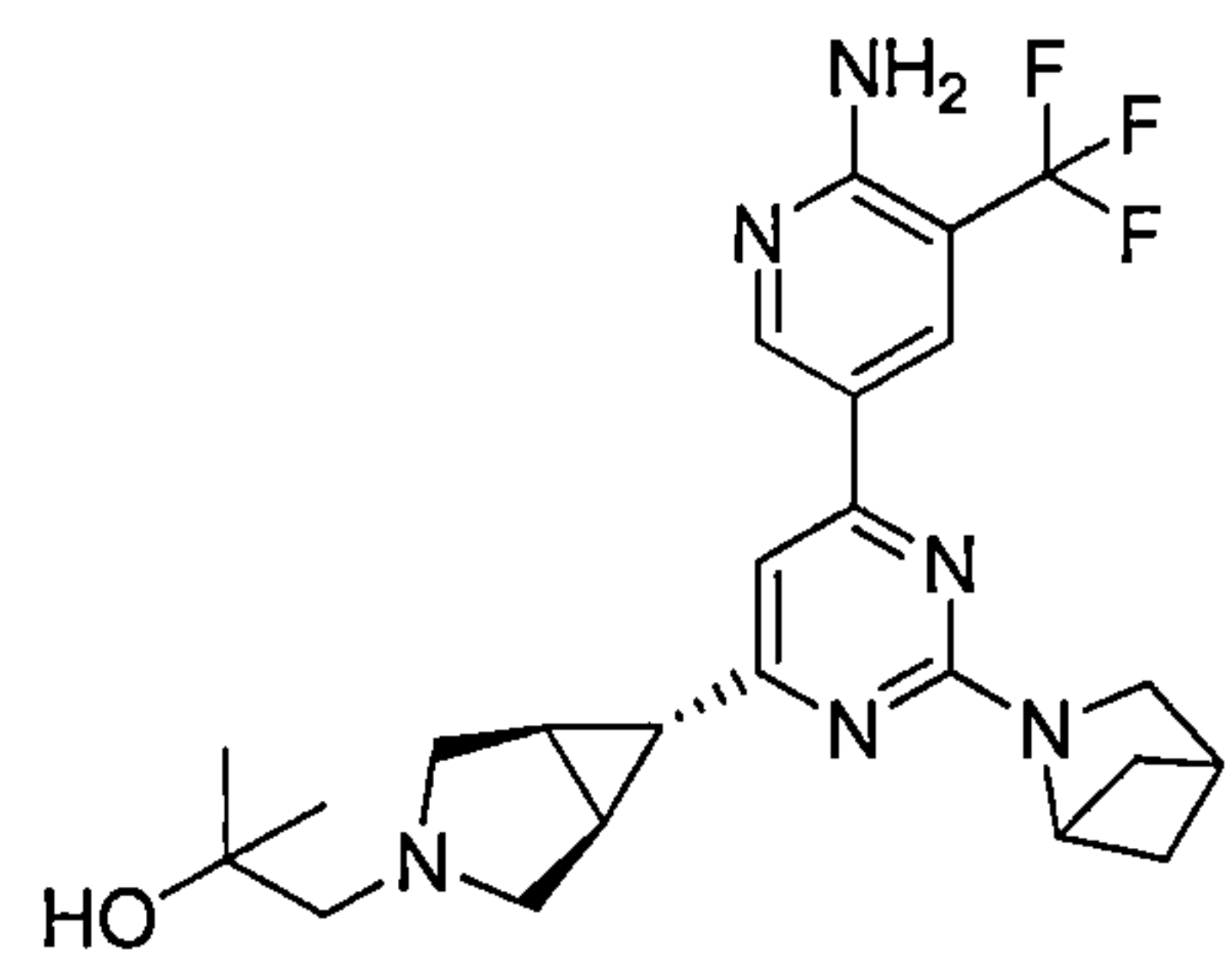
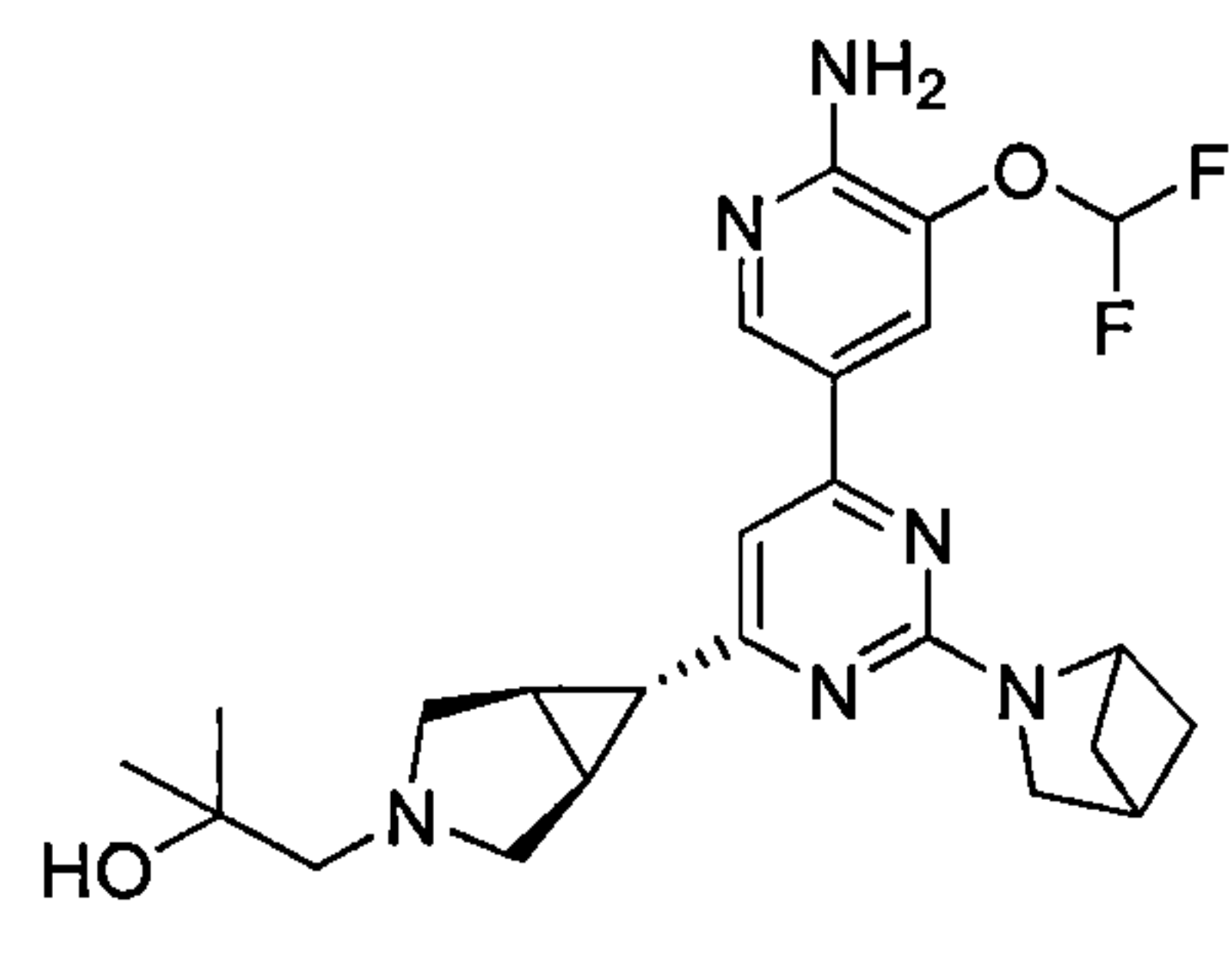
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		剛烷-2-基)-2-(2-氮雜二環 [2.1.1]己-2-基)-[4,5'-聯嘧 啶]-2'-胺			
6	0.001	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3,3- 二氟吡咯啉-1-基)-6- [(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二 環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4- 基]吡啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 3H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 2.46 (q, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H), 1.87 (s, 2H)。	441	E
7	0.10	 5-[2-(3,3-二氟-1-六氫吡啶 基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮 雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶 -4-基]嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.08 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (s,	390	E

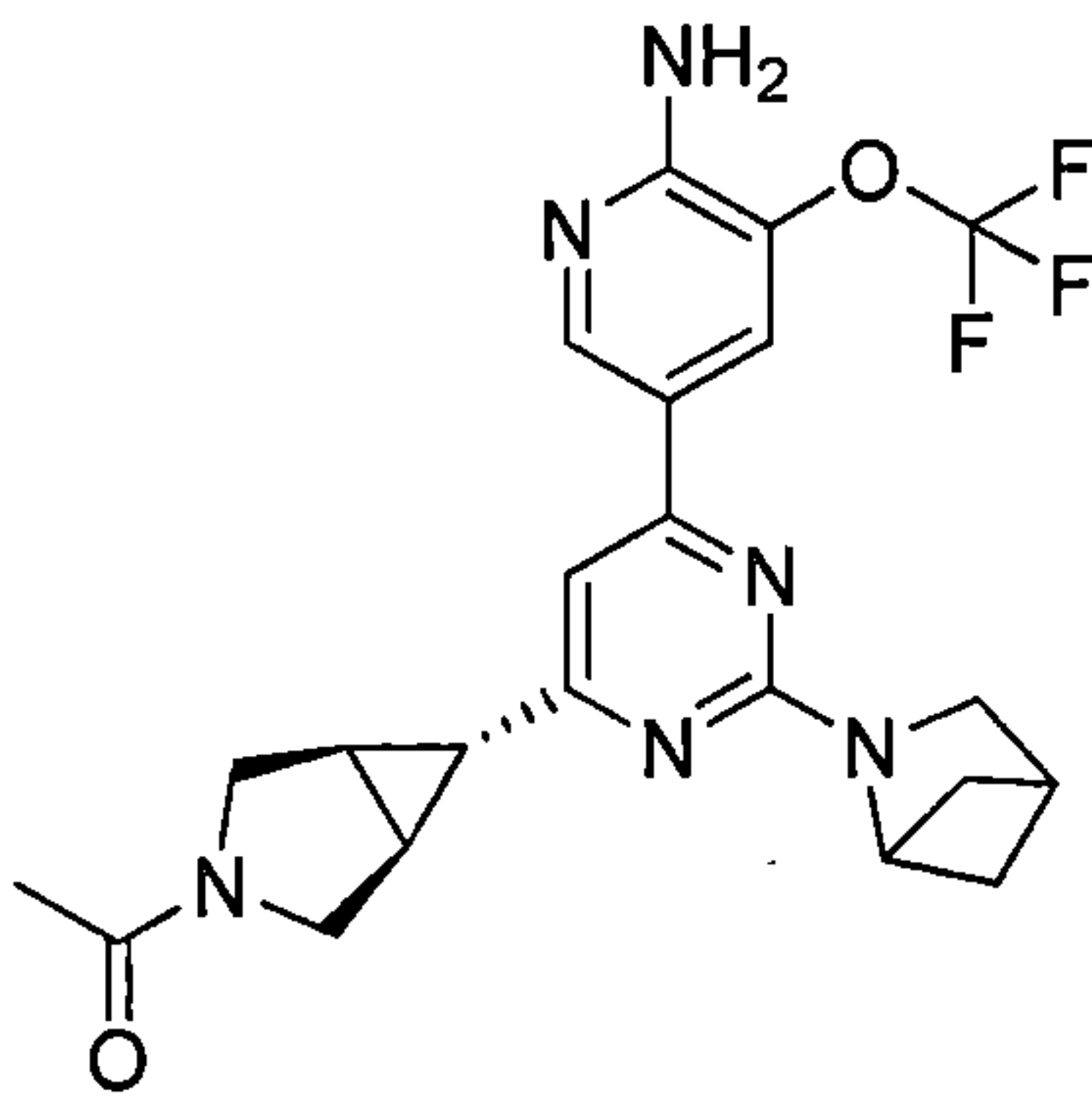
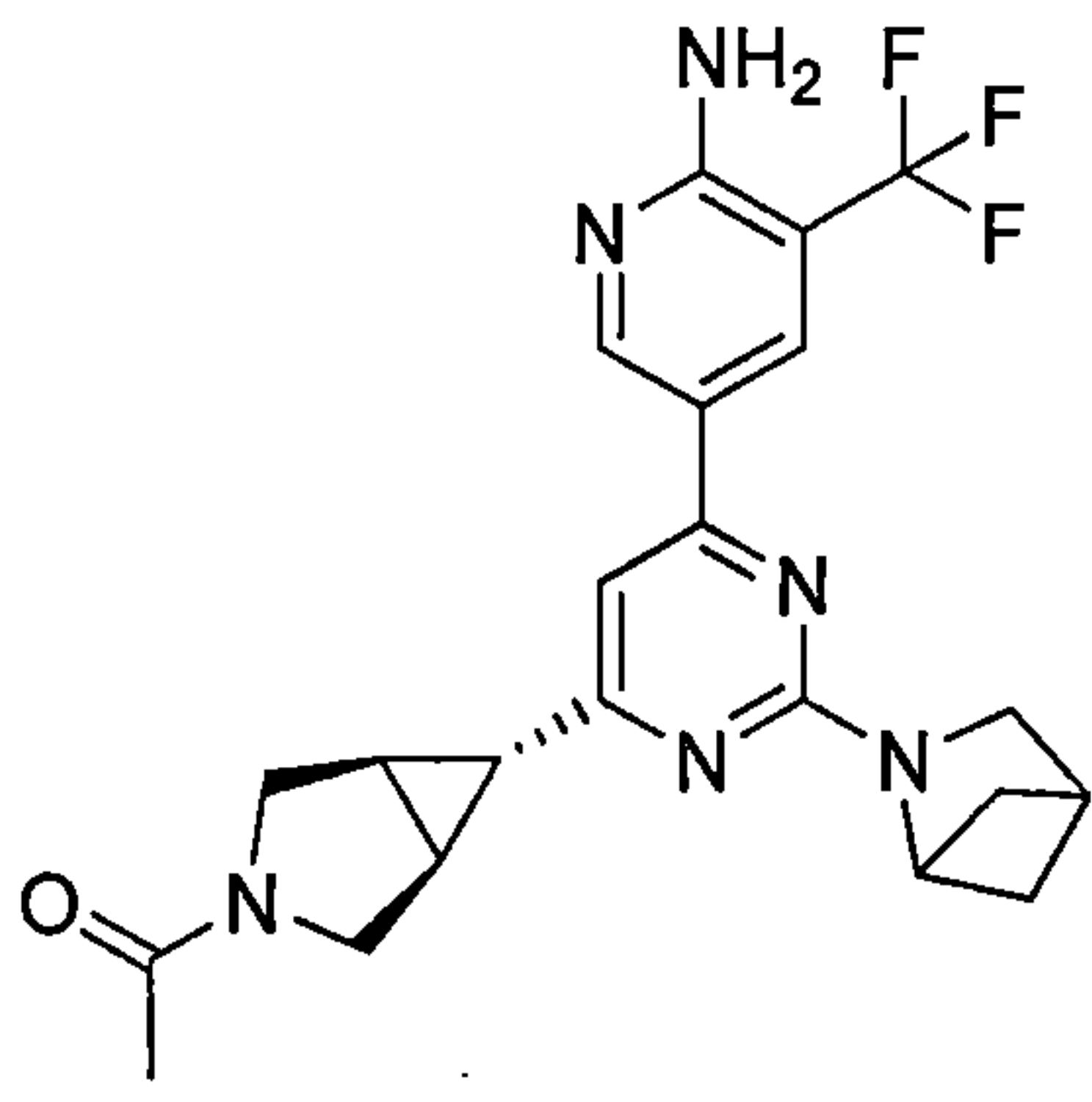
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			2H), 1.78 - 1.58 (m, 2H)。		
8	0.22	 5-[2-(4-氟-1-六氫吡啶基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.11 - 4.74 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 3H), 3.45 (d, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.58 (m, 2H)。	372	E
9	0.11	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 - 4.95 (m, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 4H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 - 1.44 (m, 2H)。	392.2	C

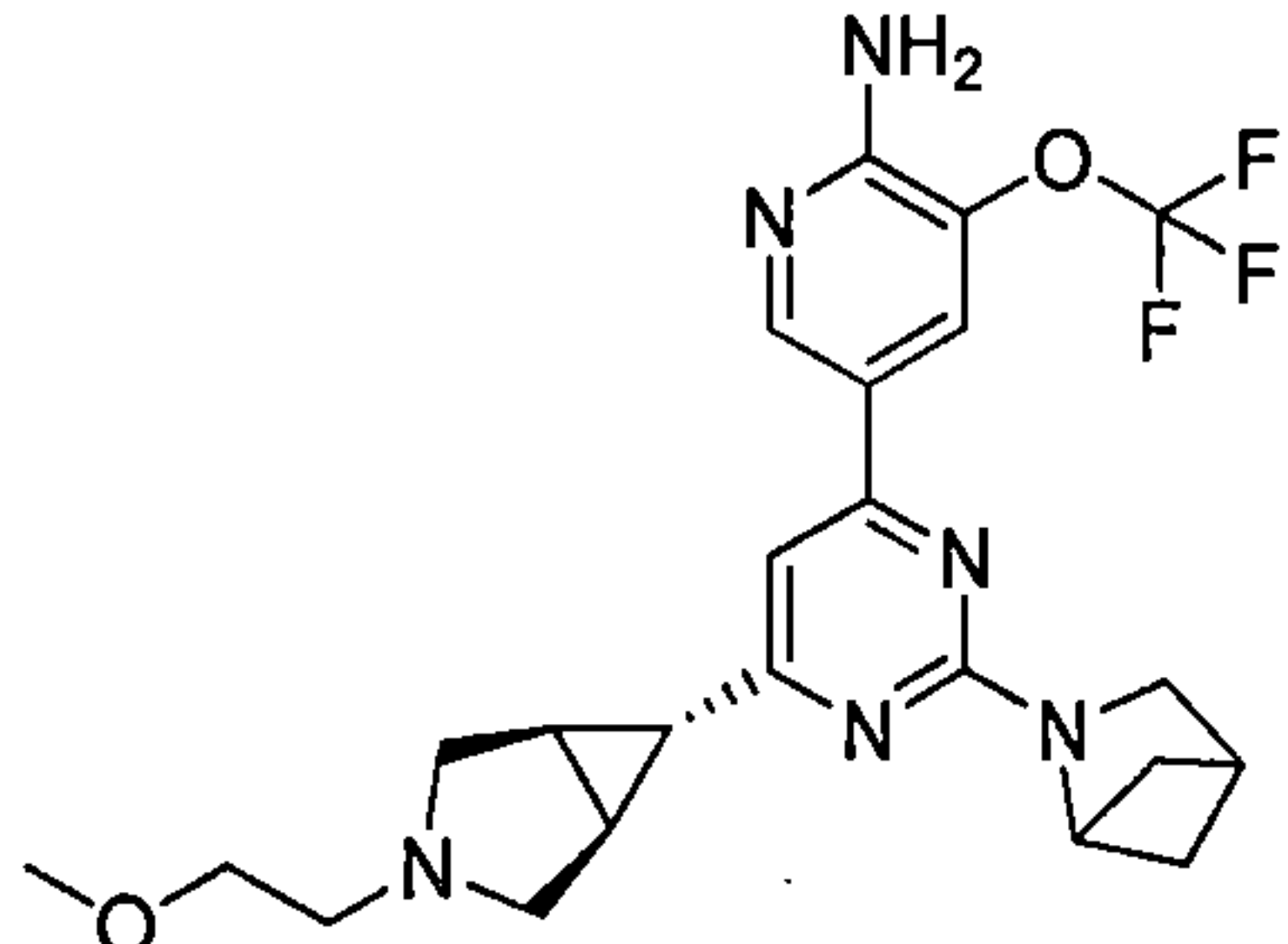
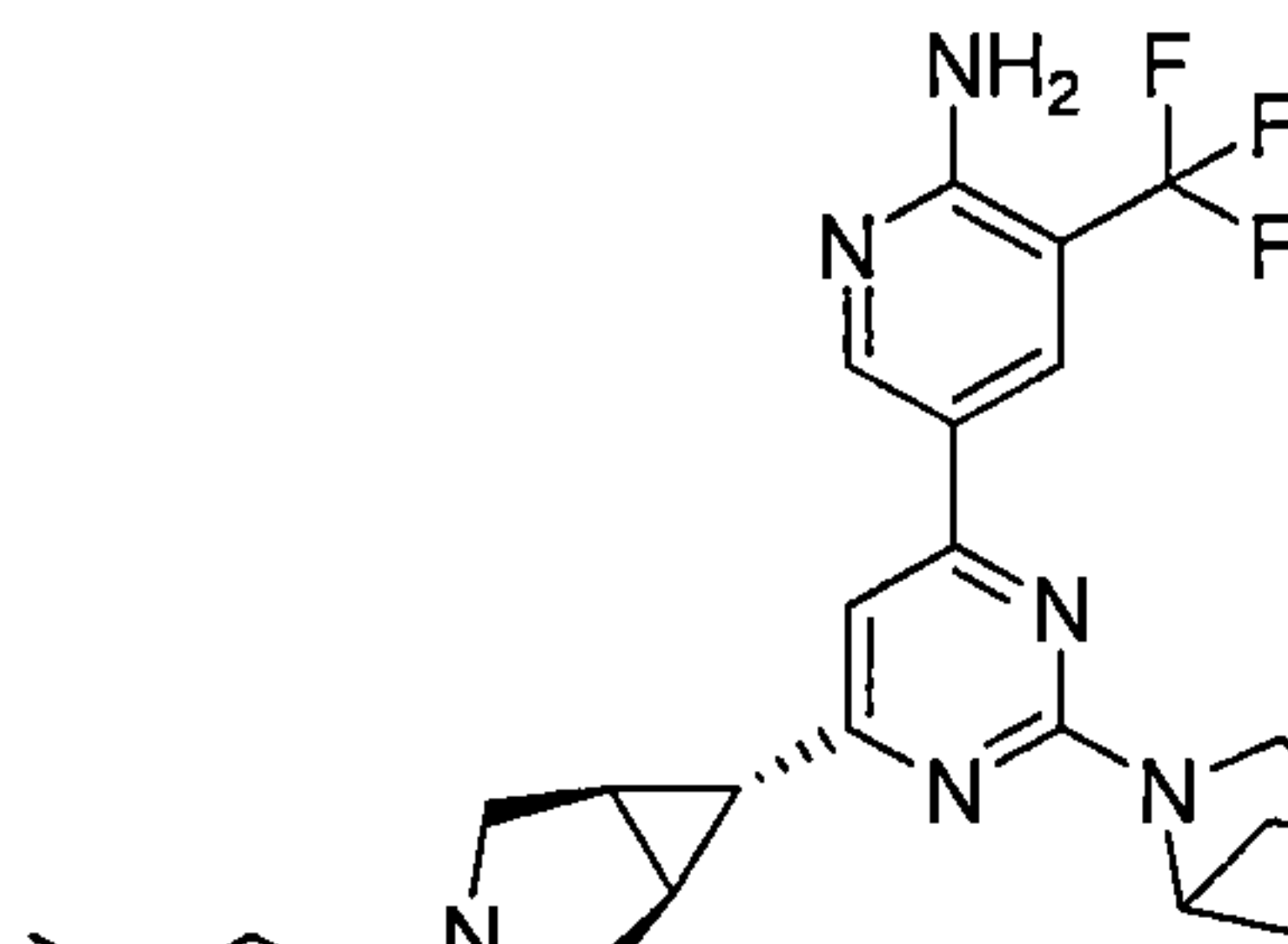
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
10	0.01	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-環丙基-嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]丙-1-酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 5H), 1.85 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 7H) 。	416.1	C
11	0.01	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-環丙基-嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.68 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.86 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 4H) 。	402.1	C

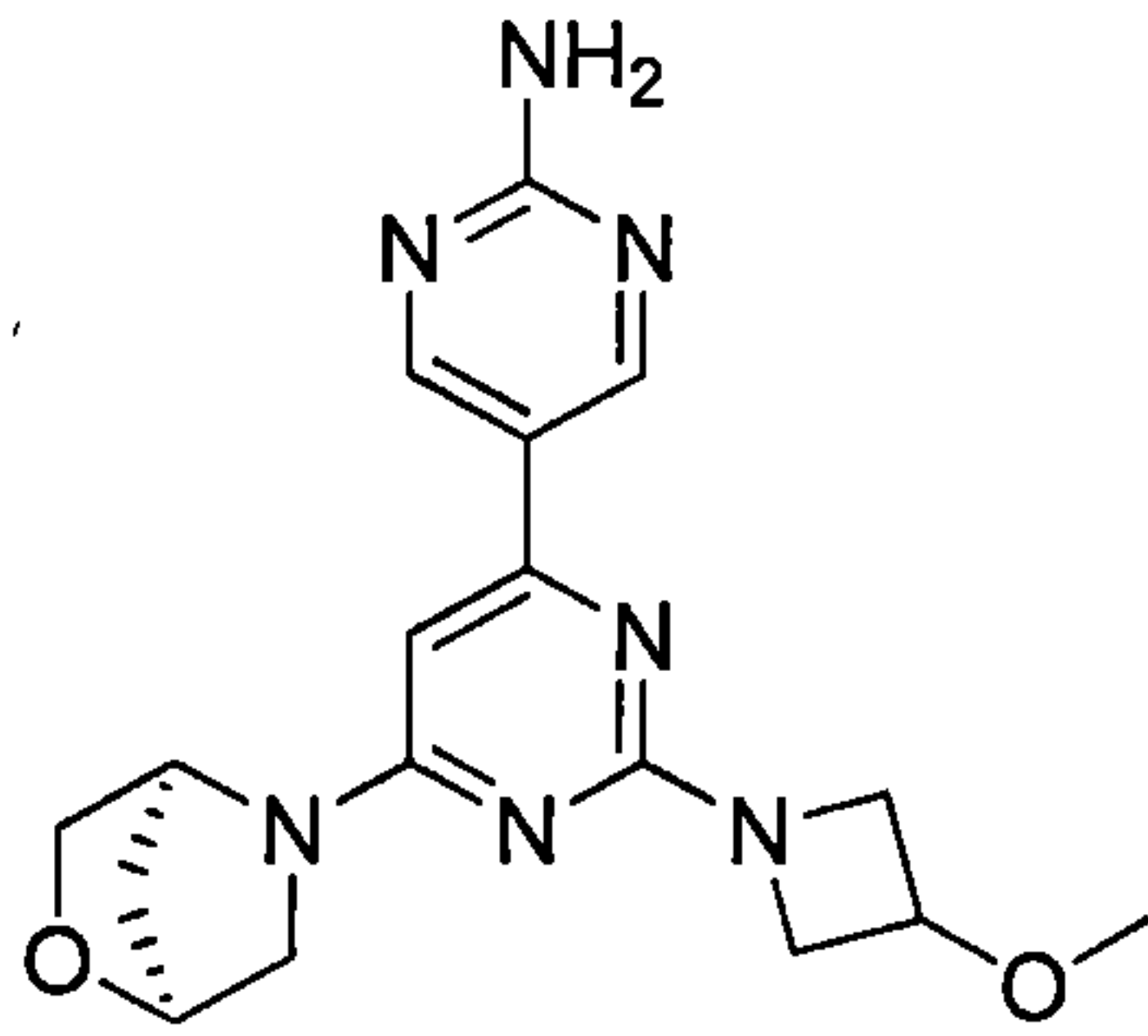
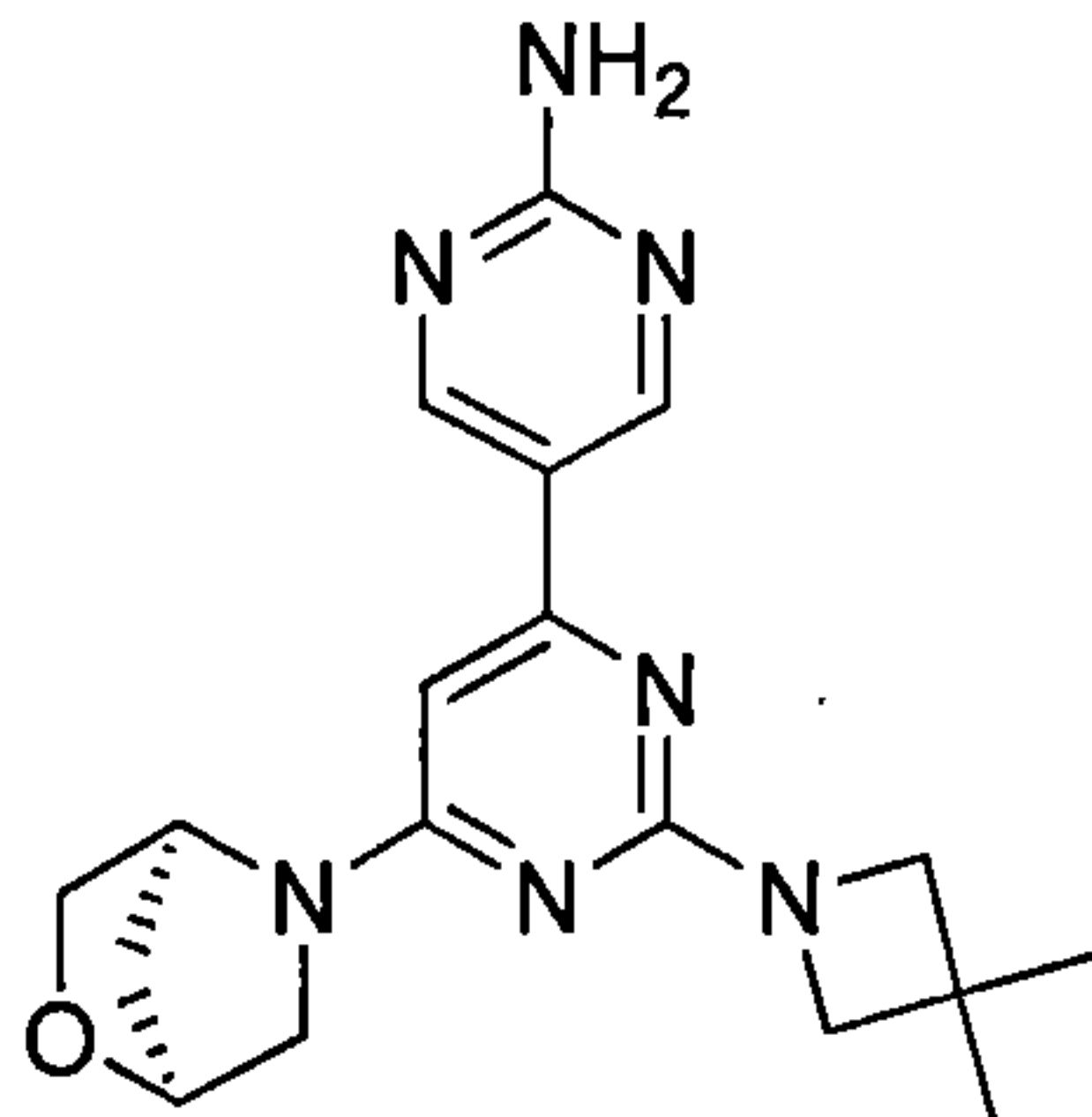
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
12	0.01	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53 - 6.21 (m, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.81 (m, 2H), 1.29 (d, J = 2.0 Hz, 2H)。	459.9	B
13	0.20	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 - 1.43 (m,	483.14	C

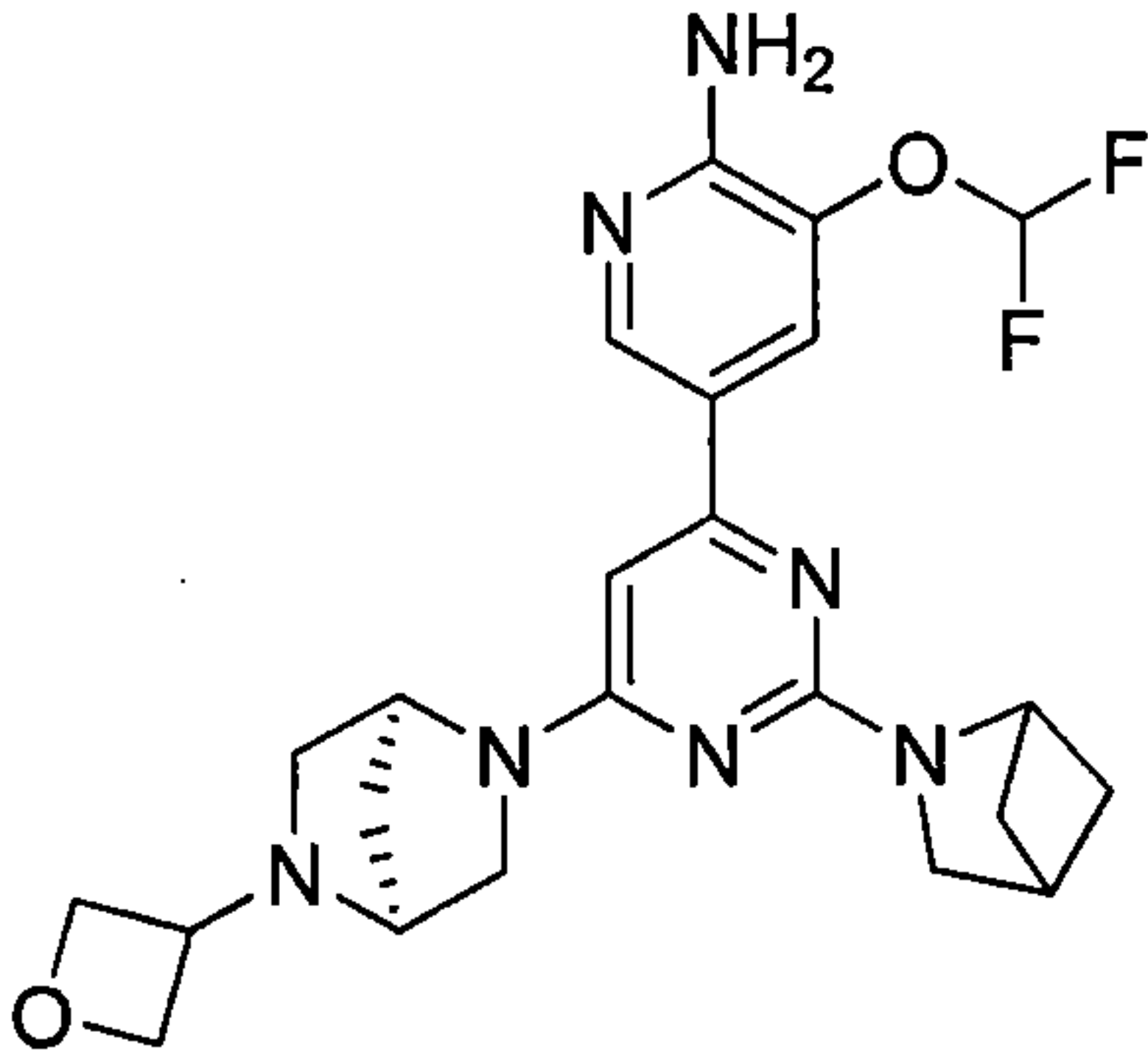
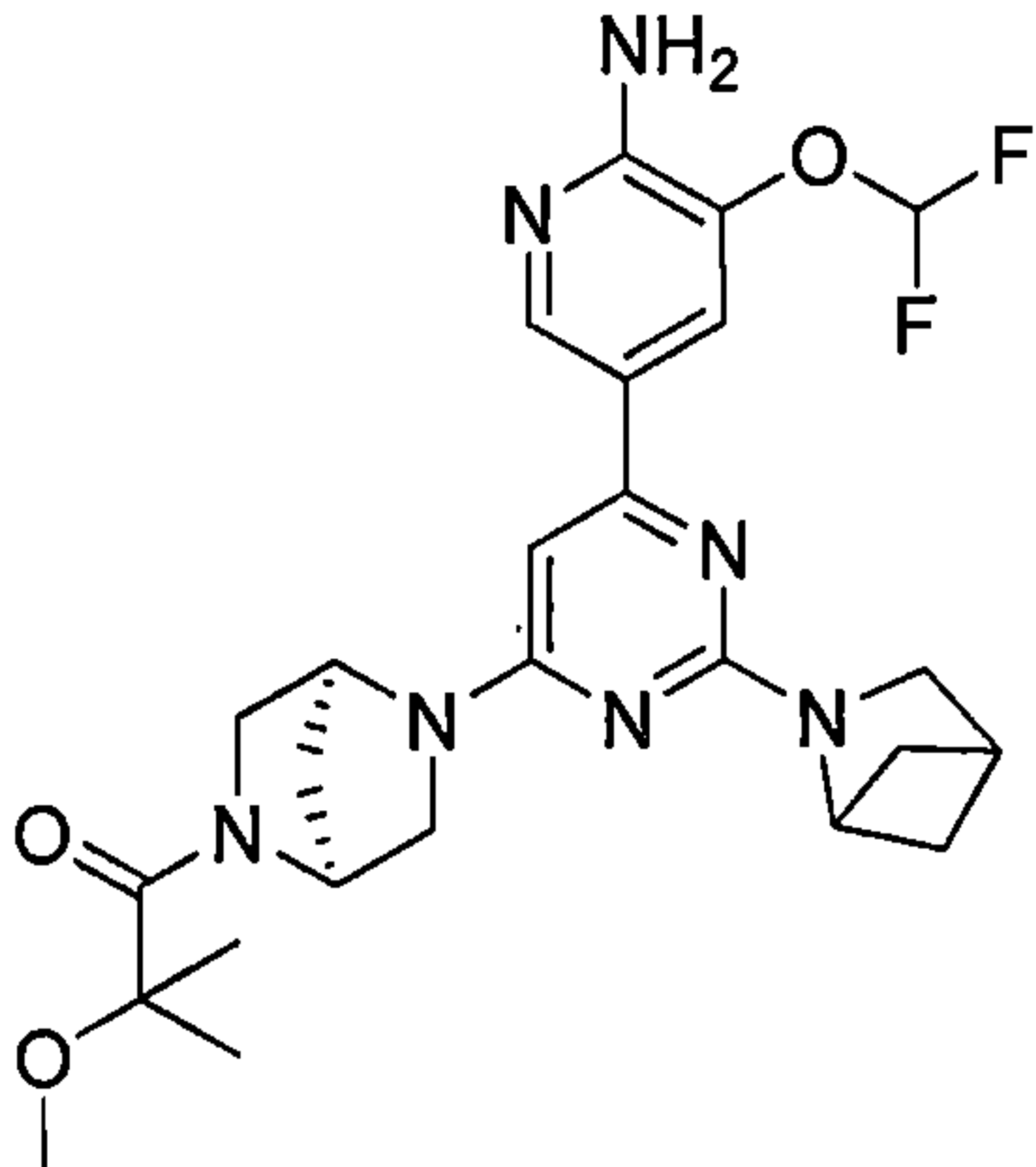
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			2H)。		
14	0.43	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氨基二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.83 (br.s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.26 - 3.24 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.74 - 2.72 (m, 2H), 2.12 - 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.30 - 1.29 (m, 2H)。	418.1	C
15	0.001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氨基二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 4H), 1.33 - 1.32 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	491.2	C

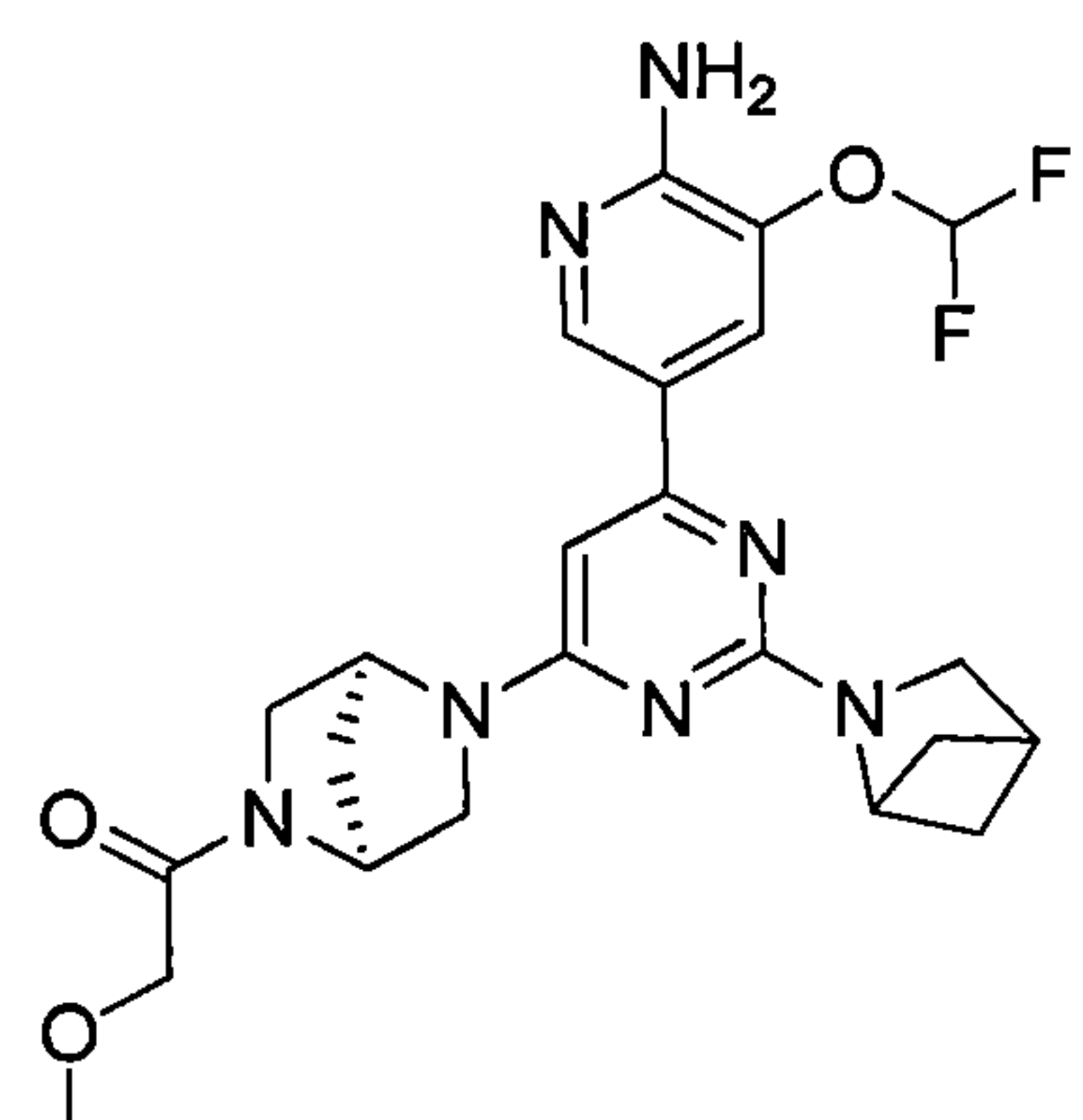
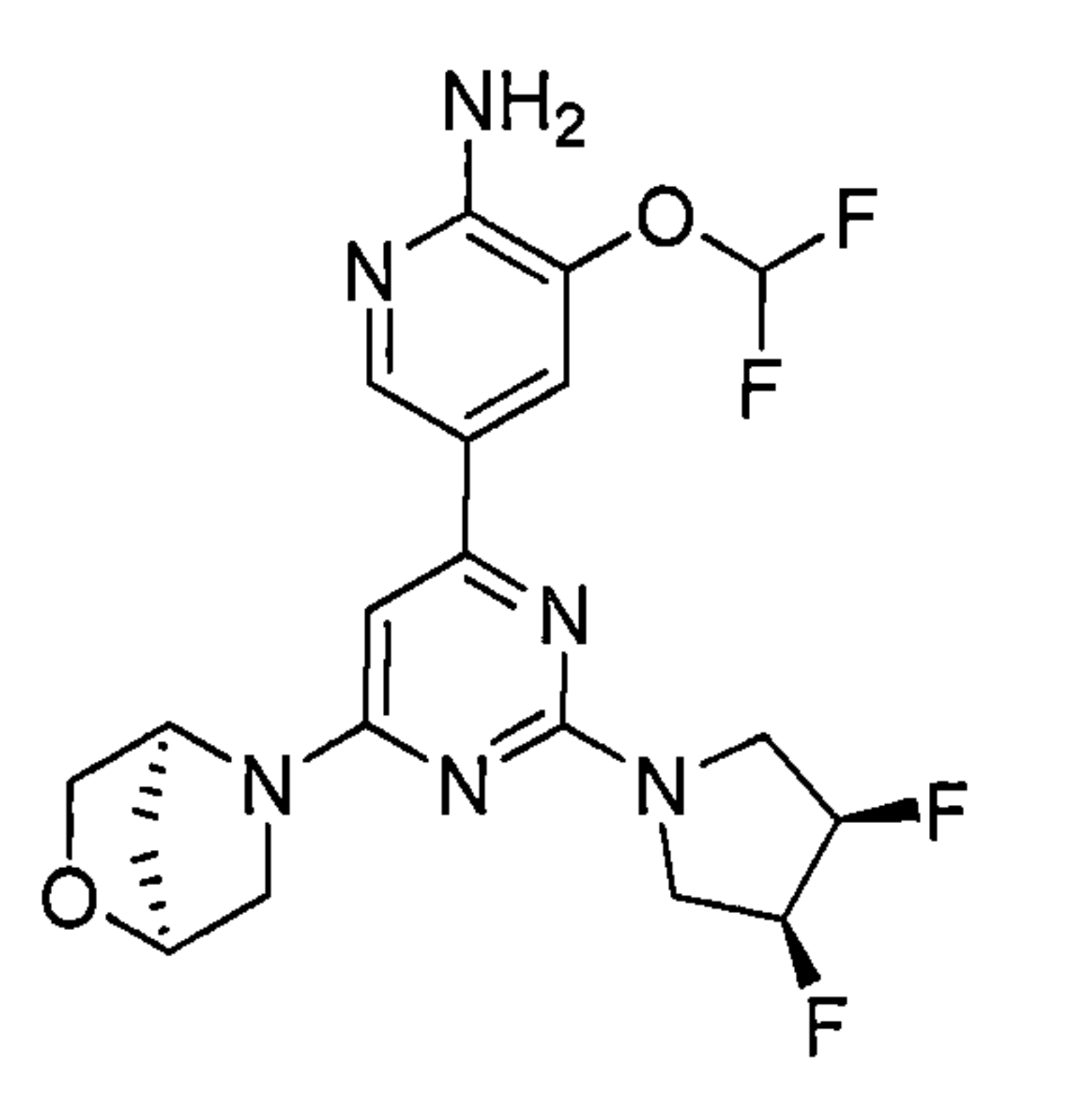
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
16	0.001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-胺基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.95 - 1.92 (m, 4H), 1.29 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 1.05 (s, 6H)。	475.0	C
17	0.001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-胺基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.19 (s, 6H)。	473.17	C

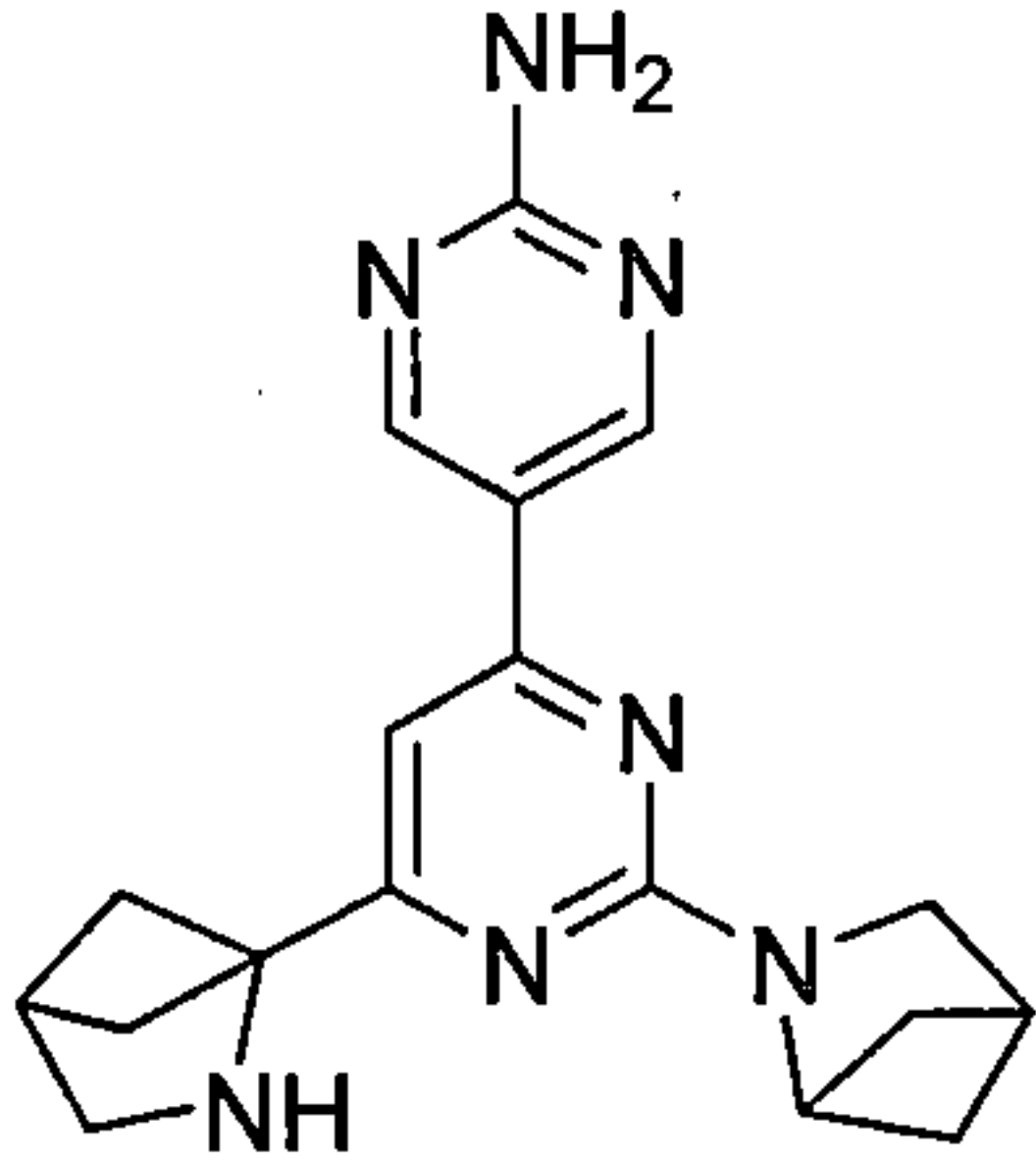
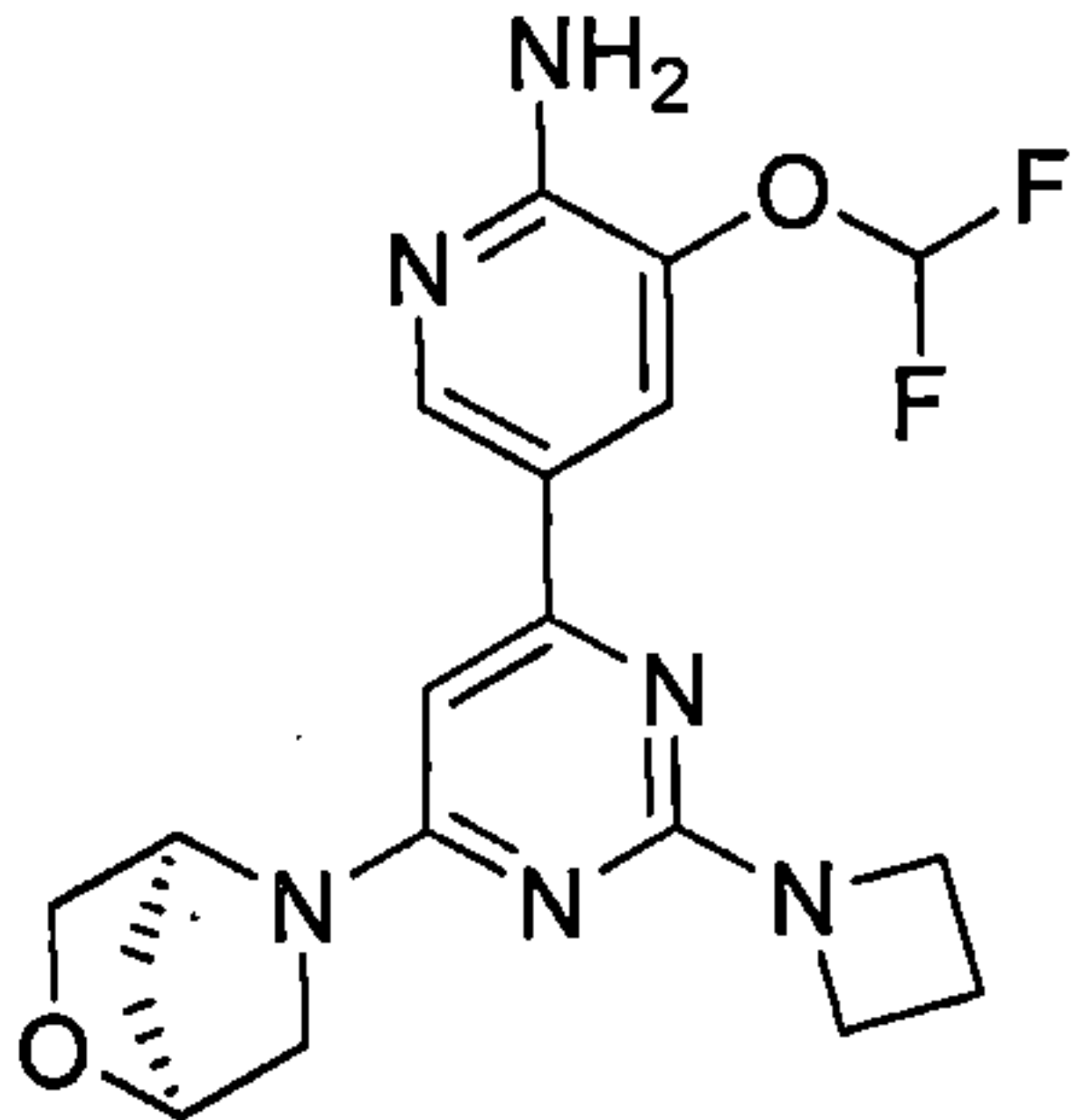
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] ⁺	方法
18	0.05	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H) 。	460.9	C
19	0.03	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.71 (m, 4H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H) 。	445.0	C

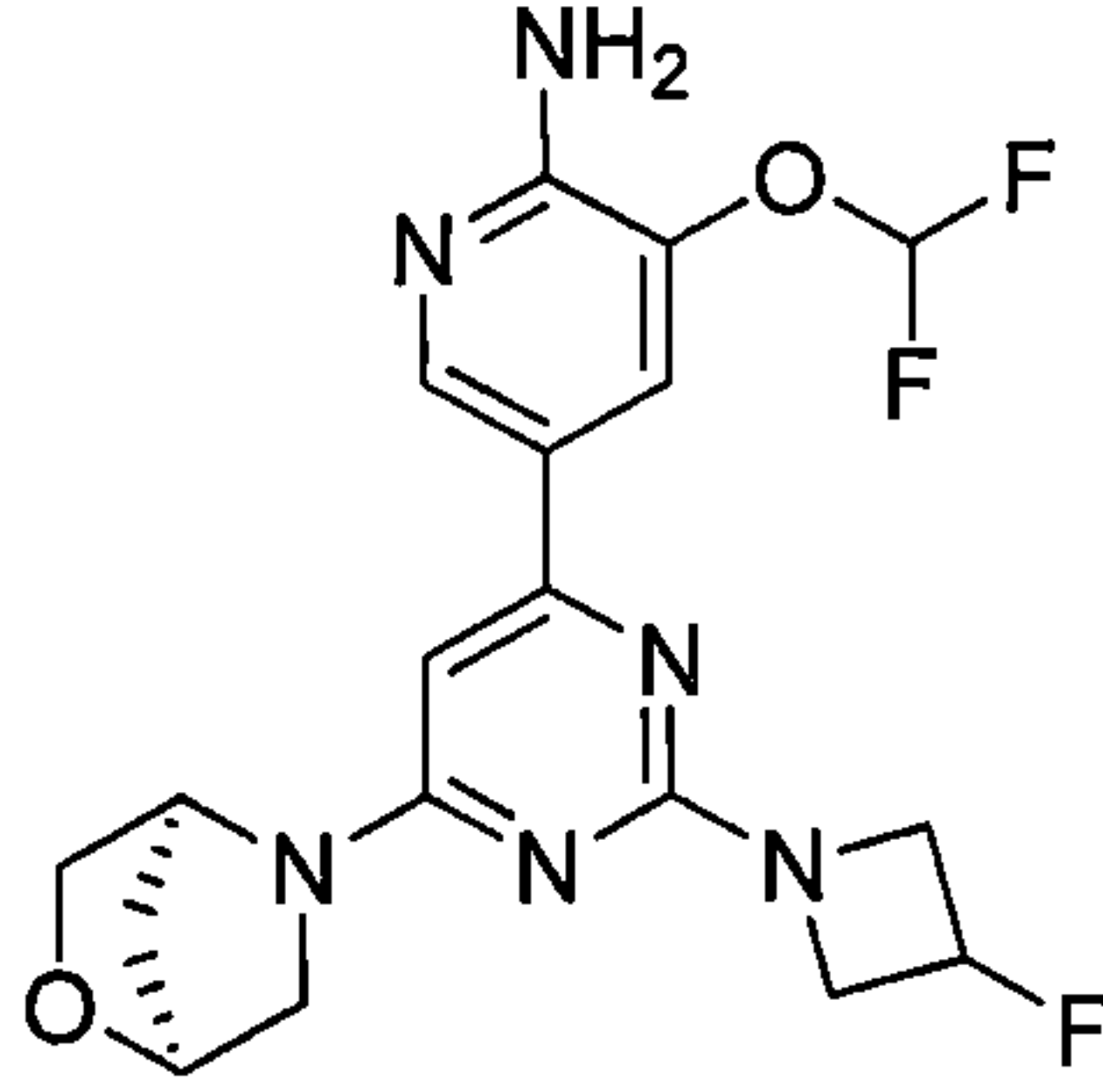
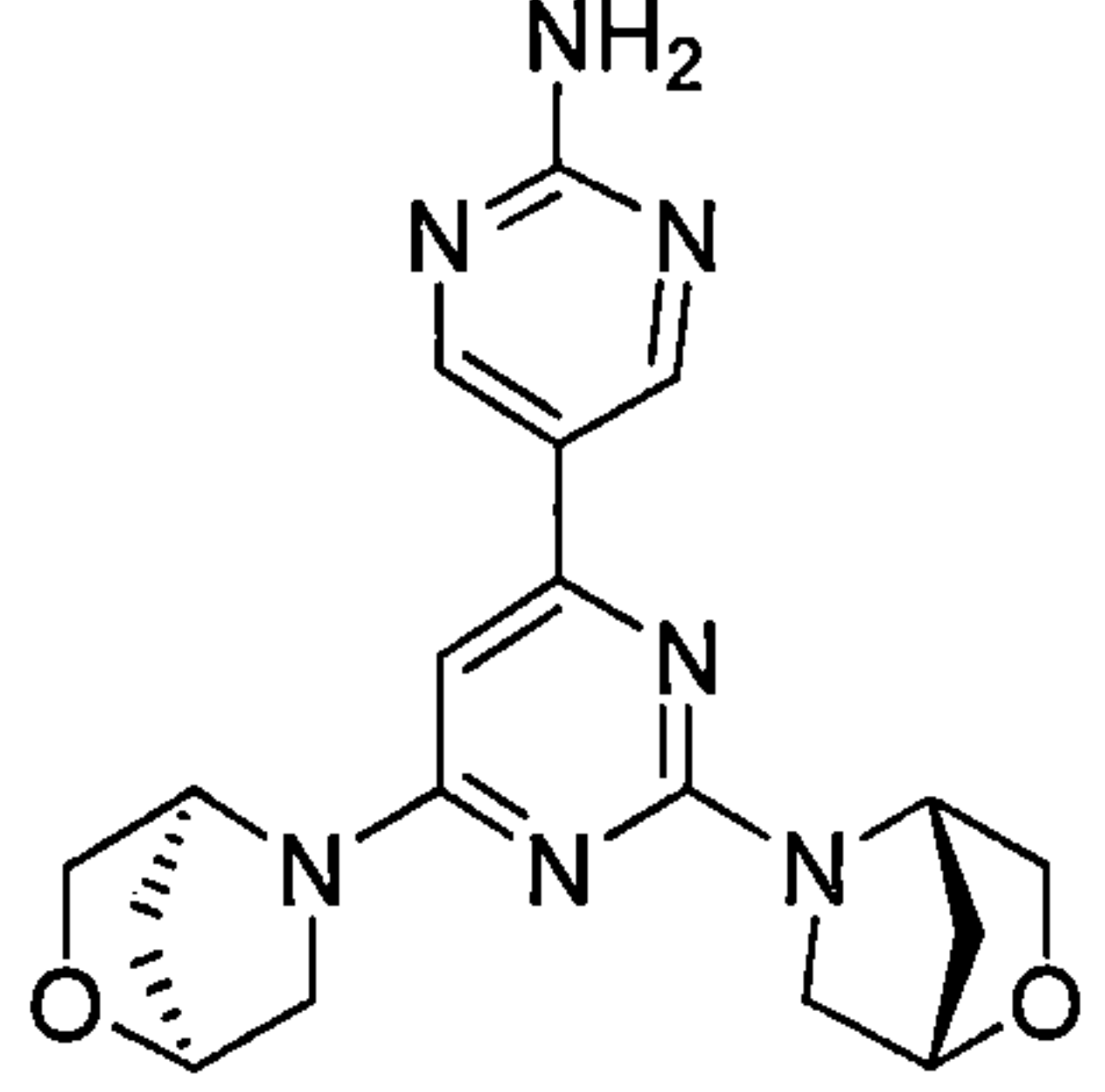
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
20	0.01	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.42 - 1.41 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。	477.14	C
21	0.007	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 8H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.58 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 2.4	461.0	C

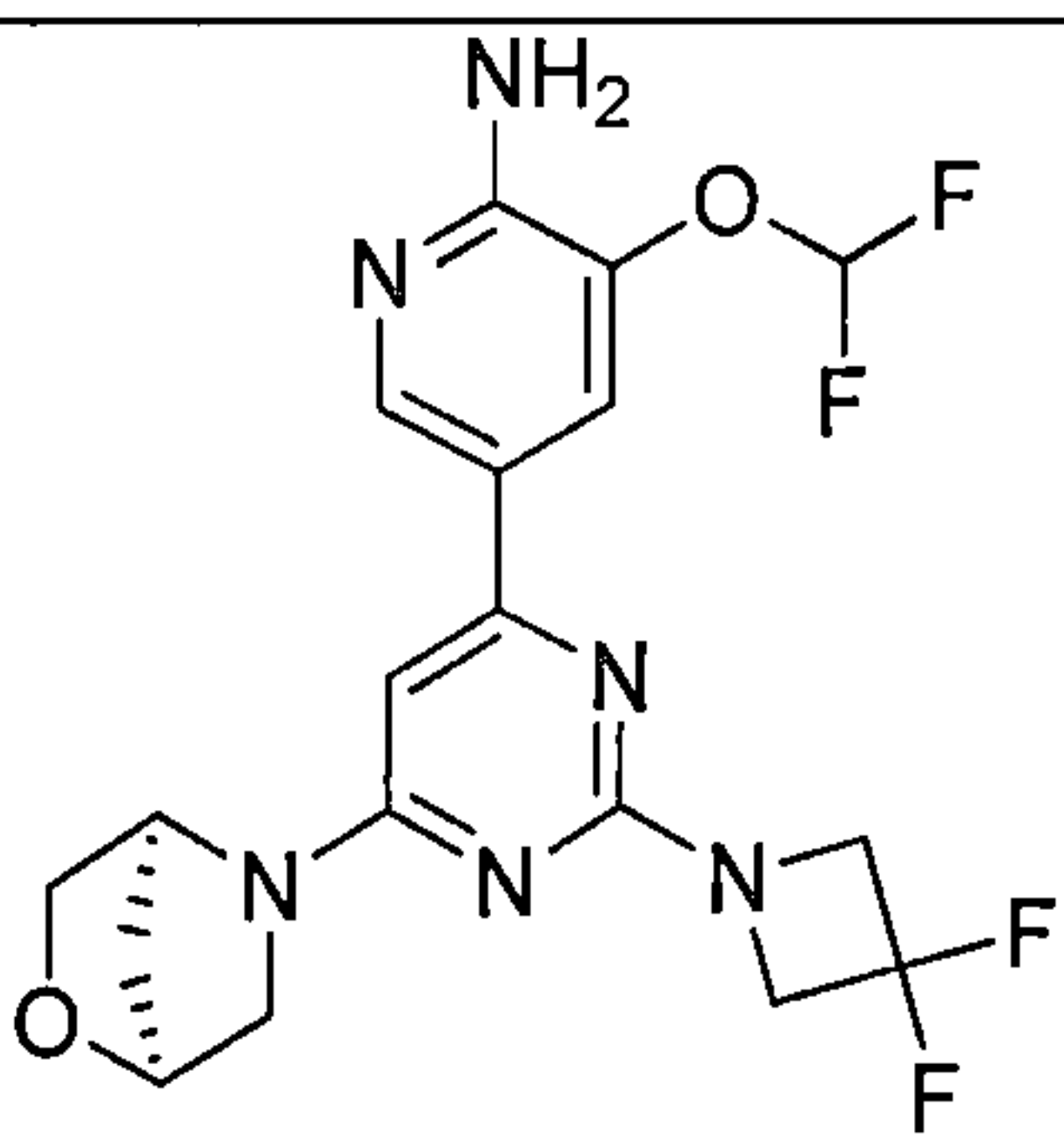
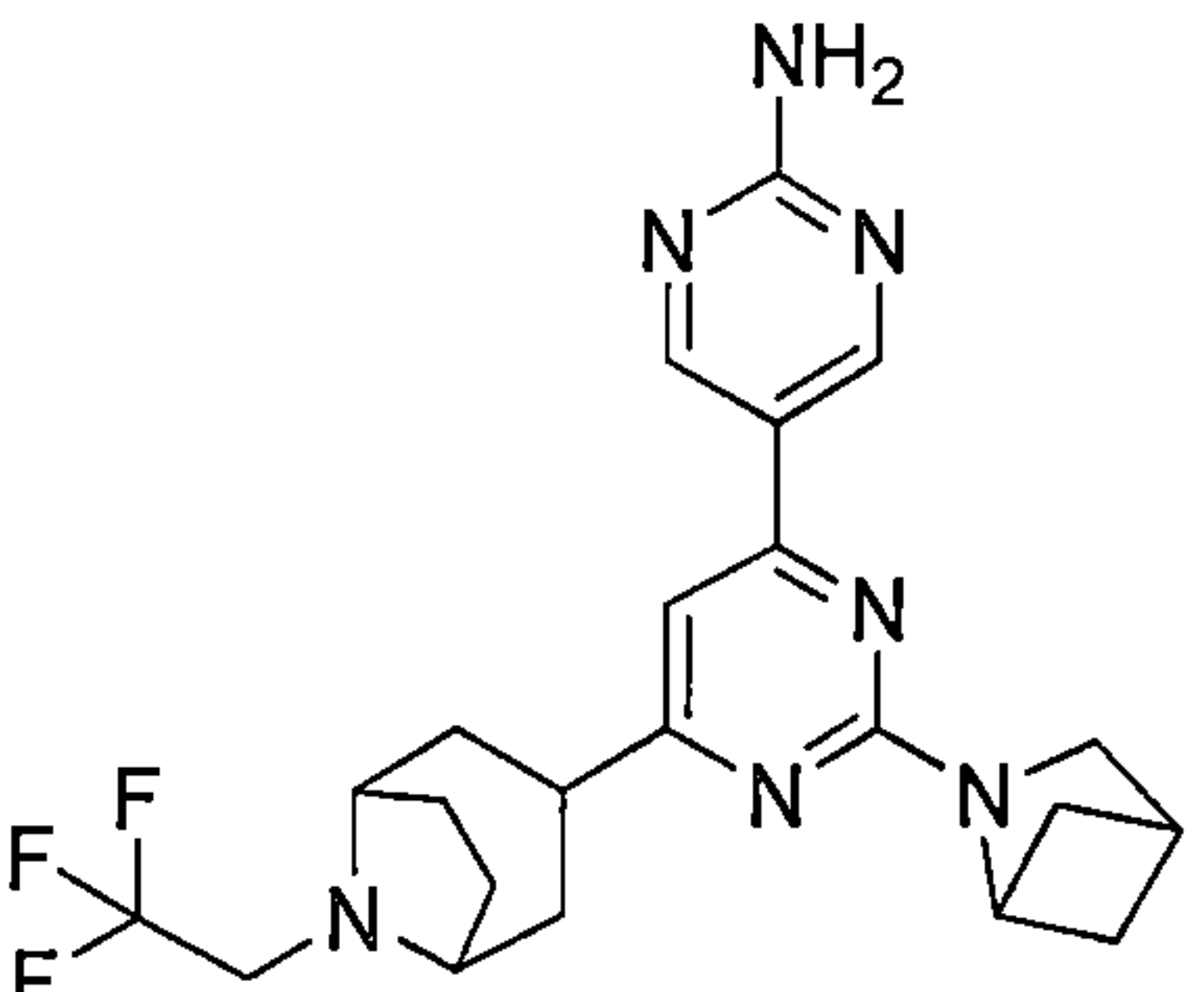
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			0.95 - 0.92 (m, 2H) °		
24	1.61	 5-[2-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.89 (s, 2H) °	355	E
25	1.09	 5-[2-(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.26 (s, 5H) °	353	E

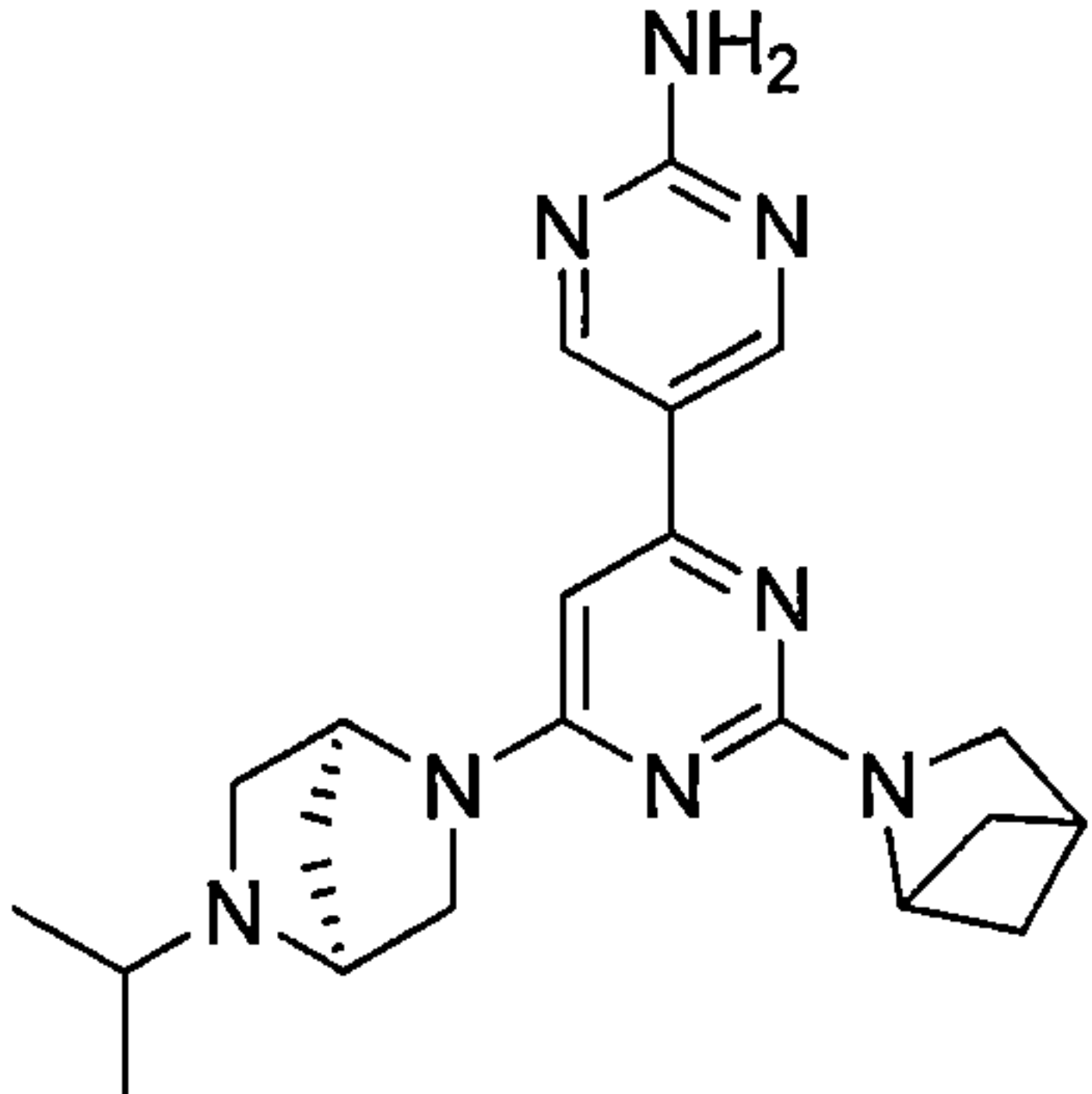
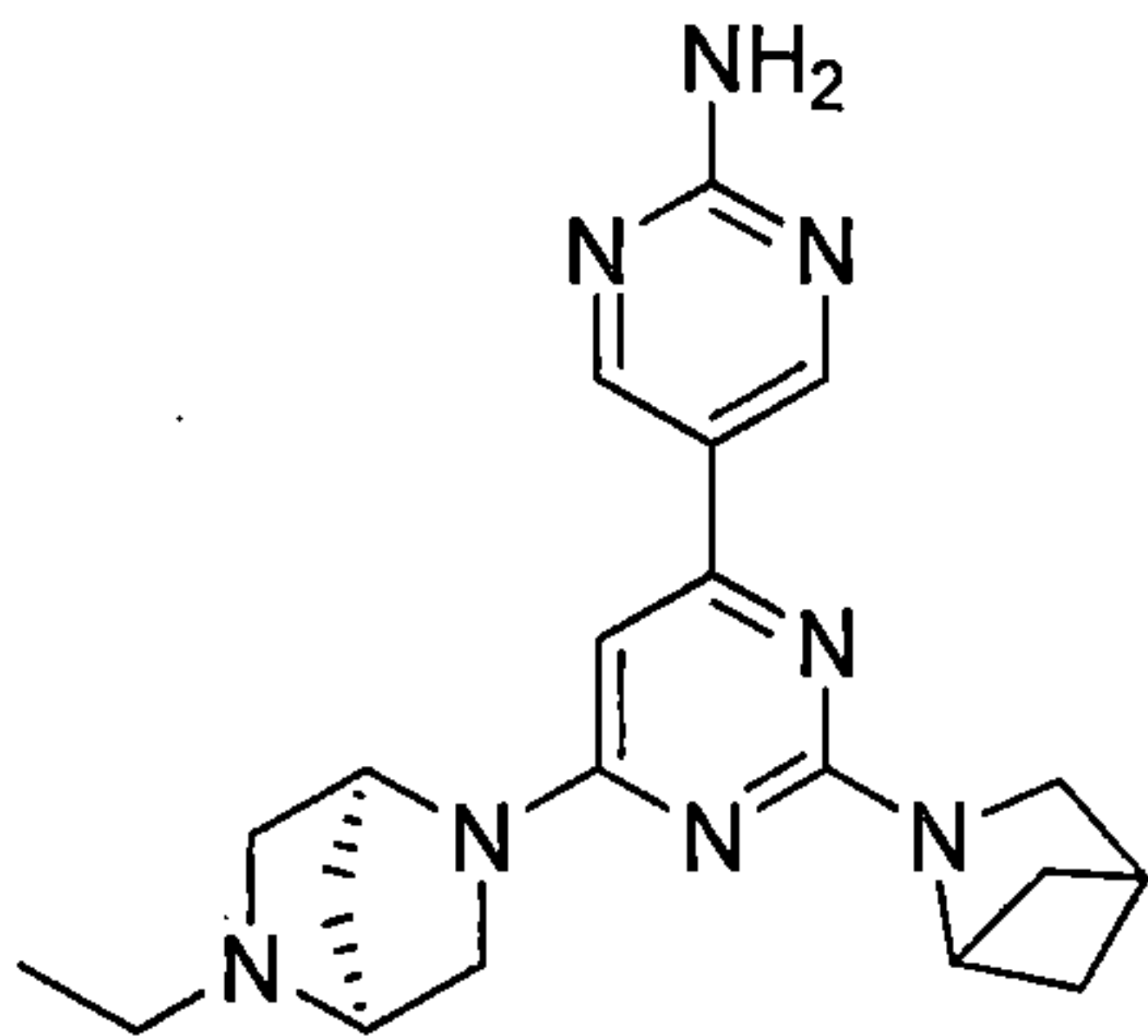
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
26	0.01	 5-[2-(2-氮雜二環[2.1.1]己-2-基)-6-[(1S,4S)-5-(氧雜環丁-3-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 72.0 Hz, 1H), 6.24 (br.s, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 3H), 4.79 - 4.74 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 3H), 1.96 - 1.94 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)。	472.0	B
27	0.001	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-胺基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-2-甲氧基-2-甲基-丙-1-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.30 (br.s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 3H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 4H),	516.0	B

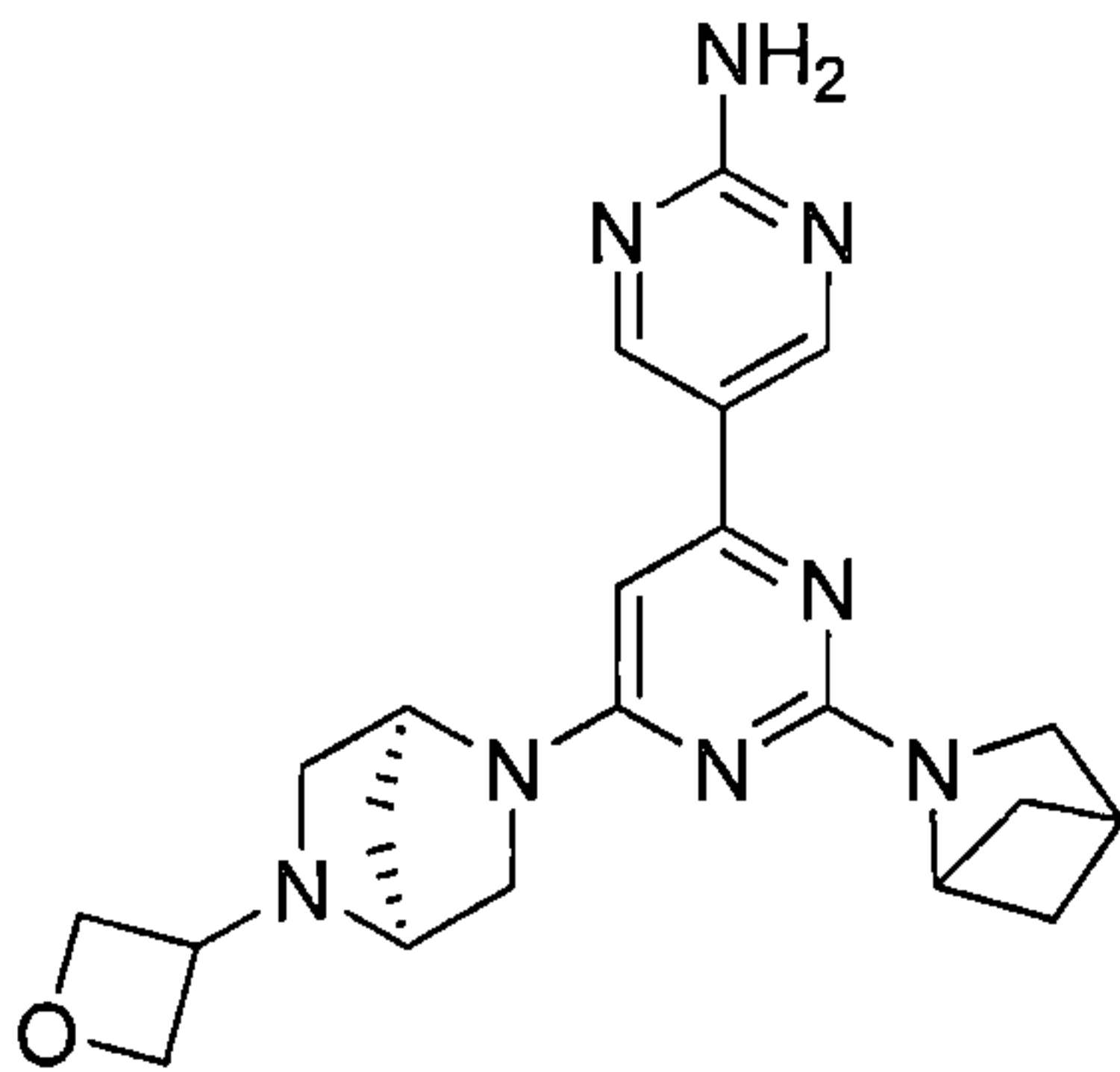
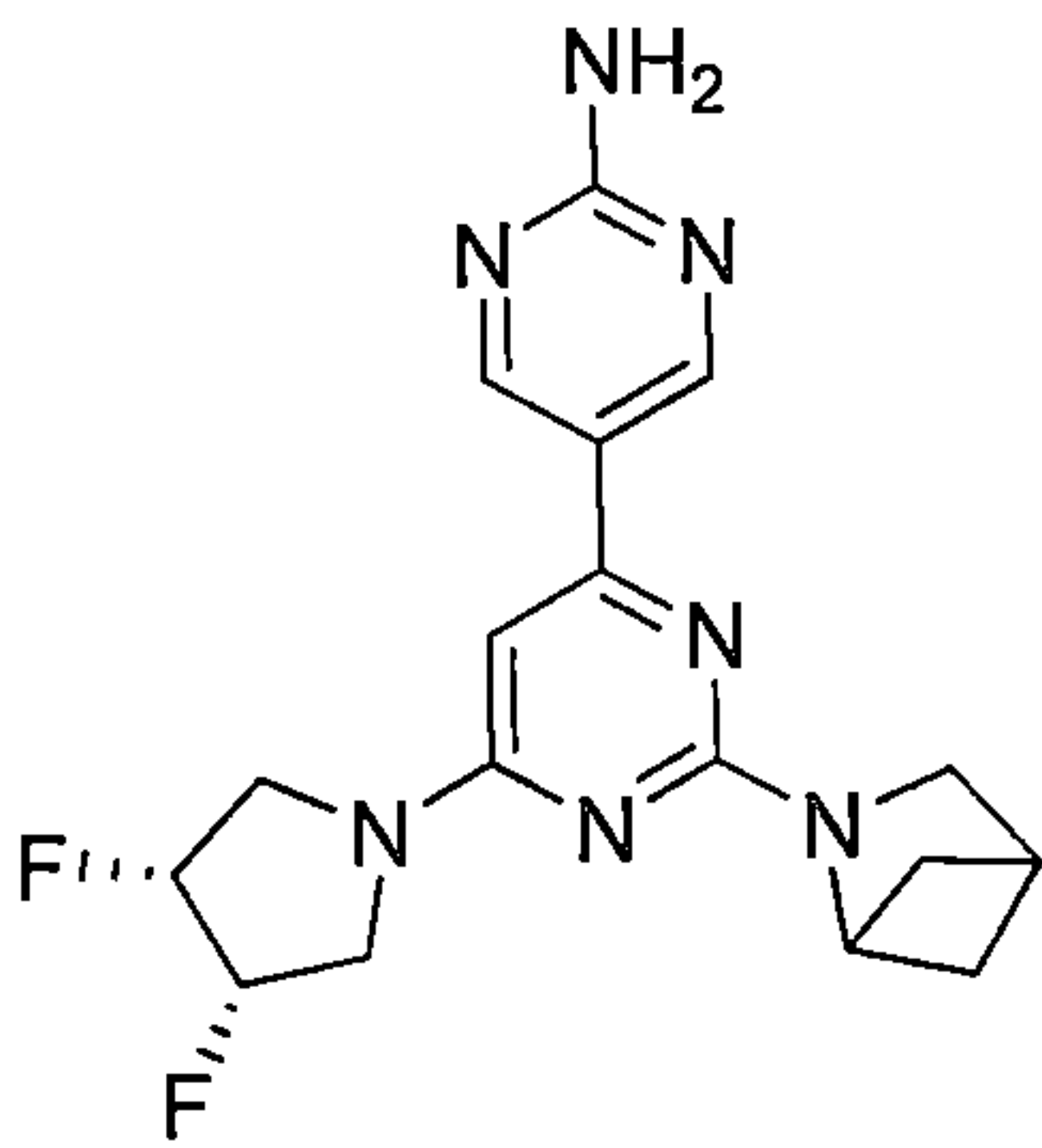
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1.34 - 1.20 (m, 8H) °		
28	0.001	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-[胺基-5-二氟甲氧基]-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-2-甲氧基-乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.16 (br.s, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 5H), 3.30 - 3.24 (m, 5H), 2.90 - 2.88 (m, 5H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H) °	488.0	B
29	0.005	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啉-1-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 - 6.96 (m, 1H), 6.66 - 6.12 (m, 3H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.47 (d, <i>J</i> = 10.4, 1.4 Hz, 1H),	441	E

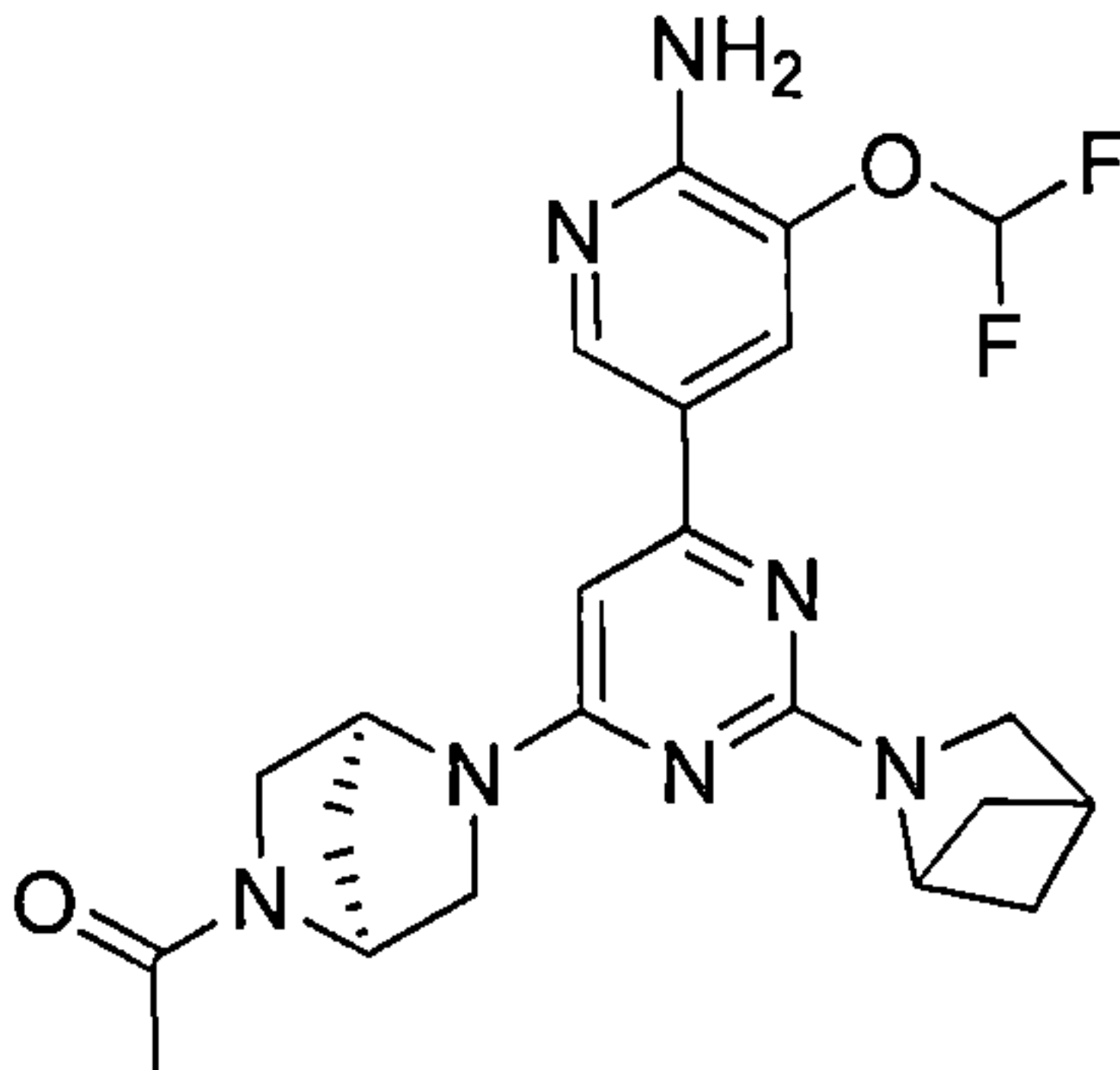
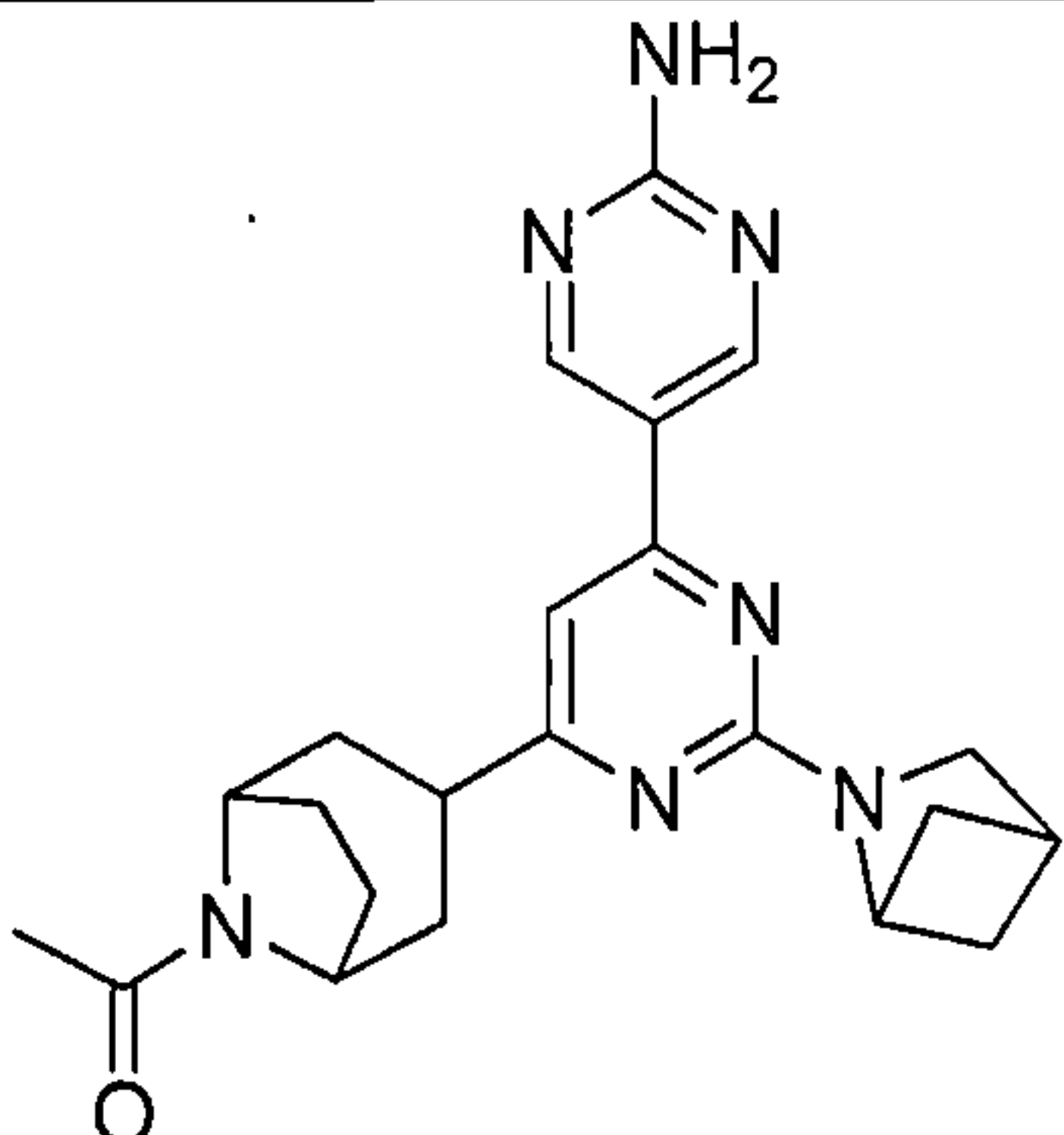
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H)。		
30	0.81	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氨基二環[2.1.1]己-4-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 3H), 2.76 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 16.4 Hz, 4H), 1.47 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 2H), 1.36 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。	336	C
31	0.03	 5-[2-(氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 - 6.93 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 1.85 (s, 2H)。	391	E

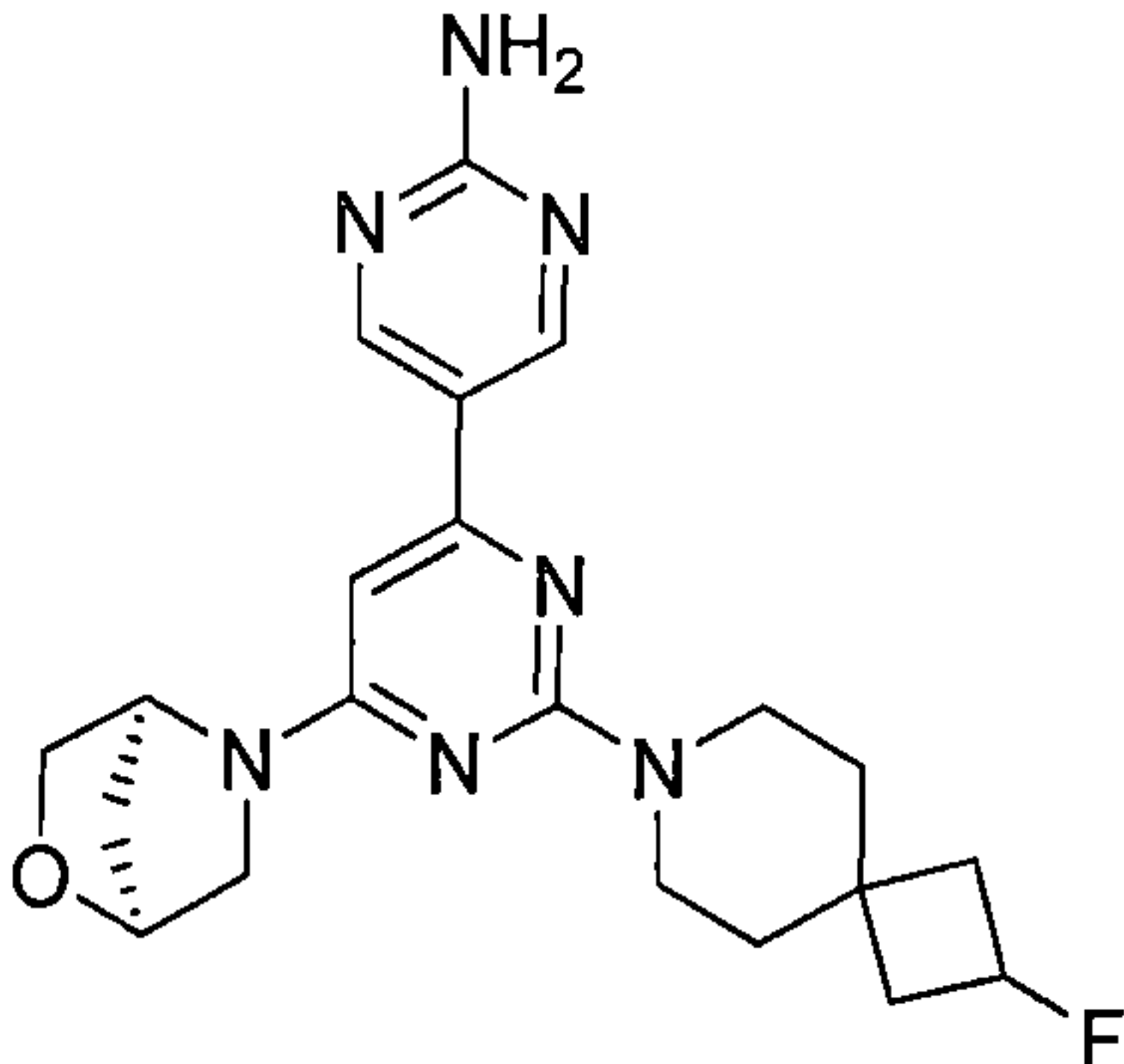
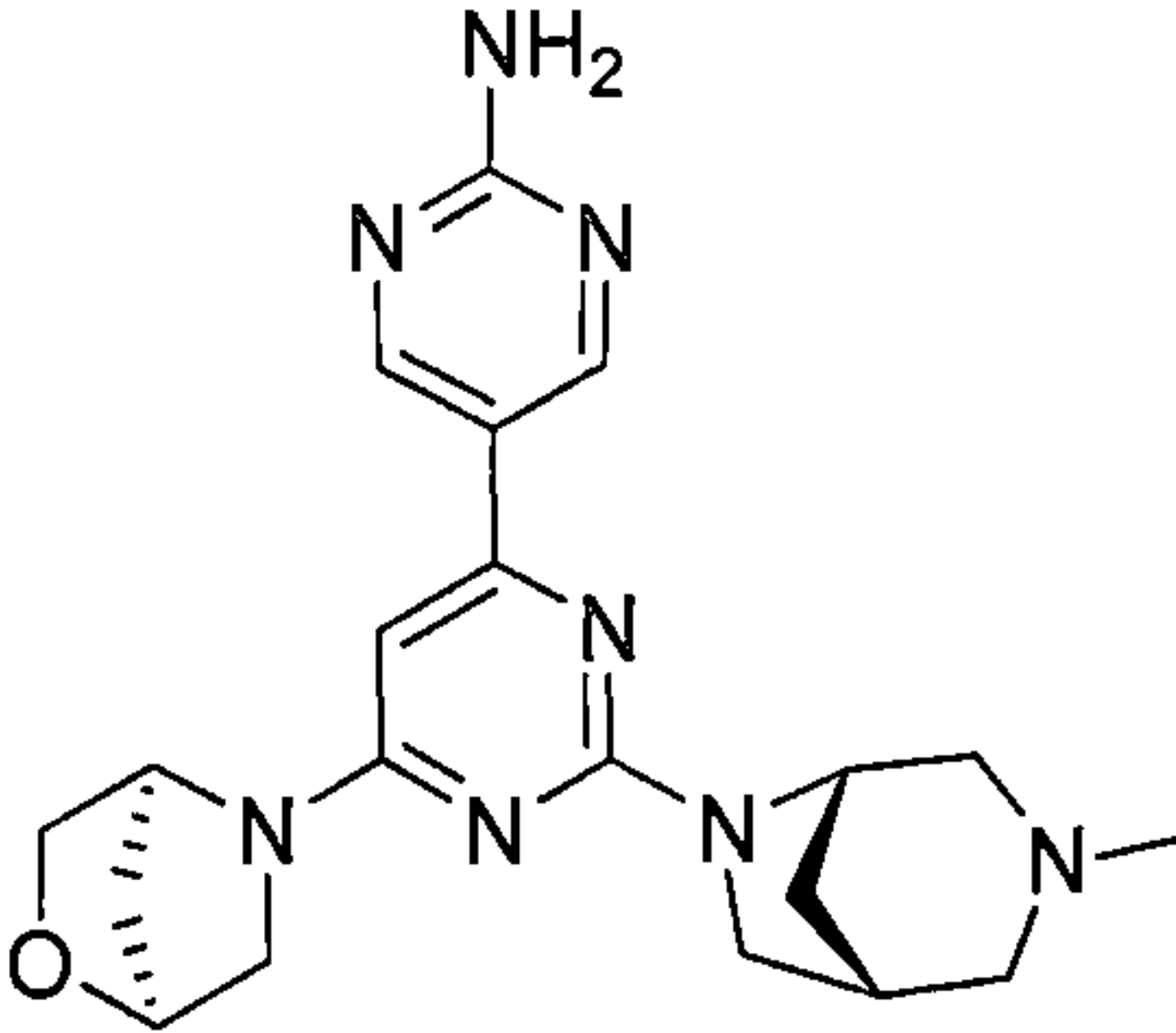
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
32	0.02	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3-氟 氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)- 2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1] 庚-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2- 胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 - 6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.58 - 5.33 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.00 (d, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H)。	409	E
33	1.07	 5-[2,6-雙[(1S,4S)-2-氧雜-5- 氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧 啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 3.45 (td, J = 8.6, 7.4, 4.3 Hz, 3H), 3.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 4H)。	368	E

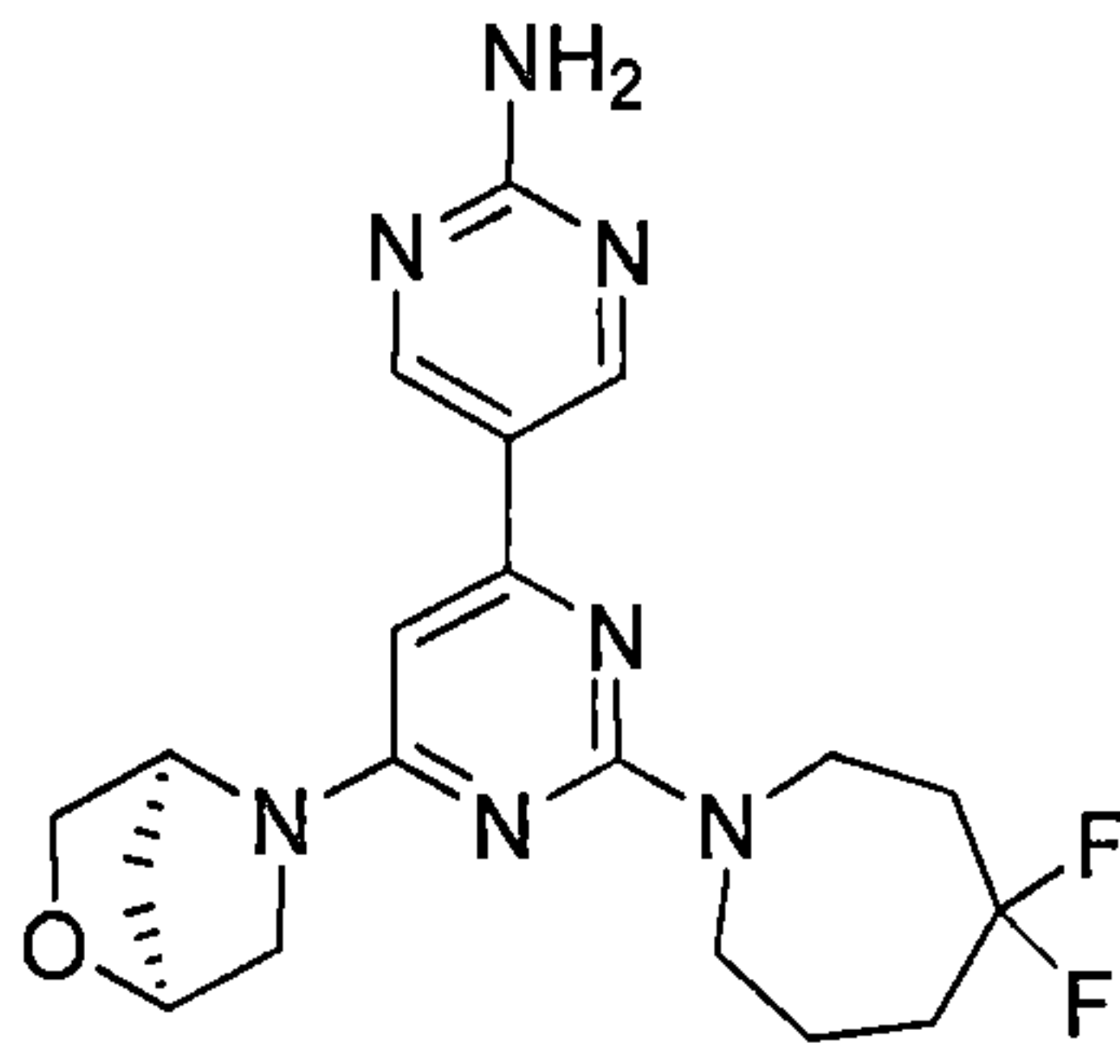
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
34	0.024	 5-[2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺		427	E
35	0.17	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (q, J = 10.2 Hz, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H)。	446	C

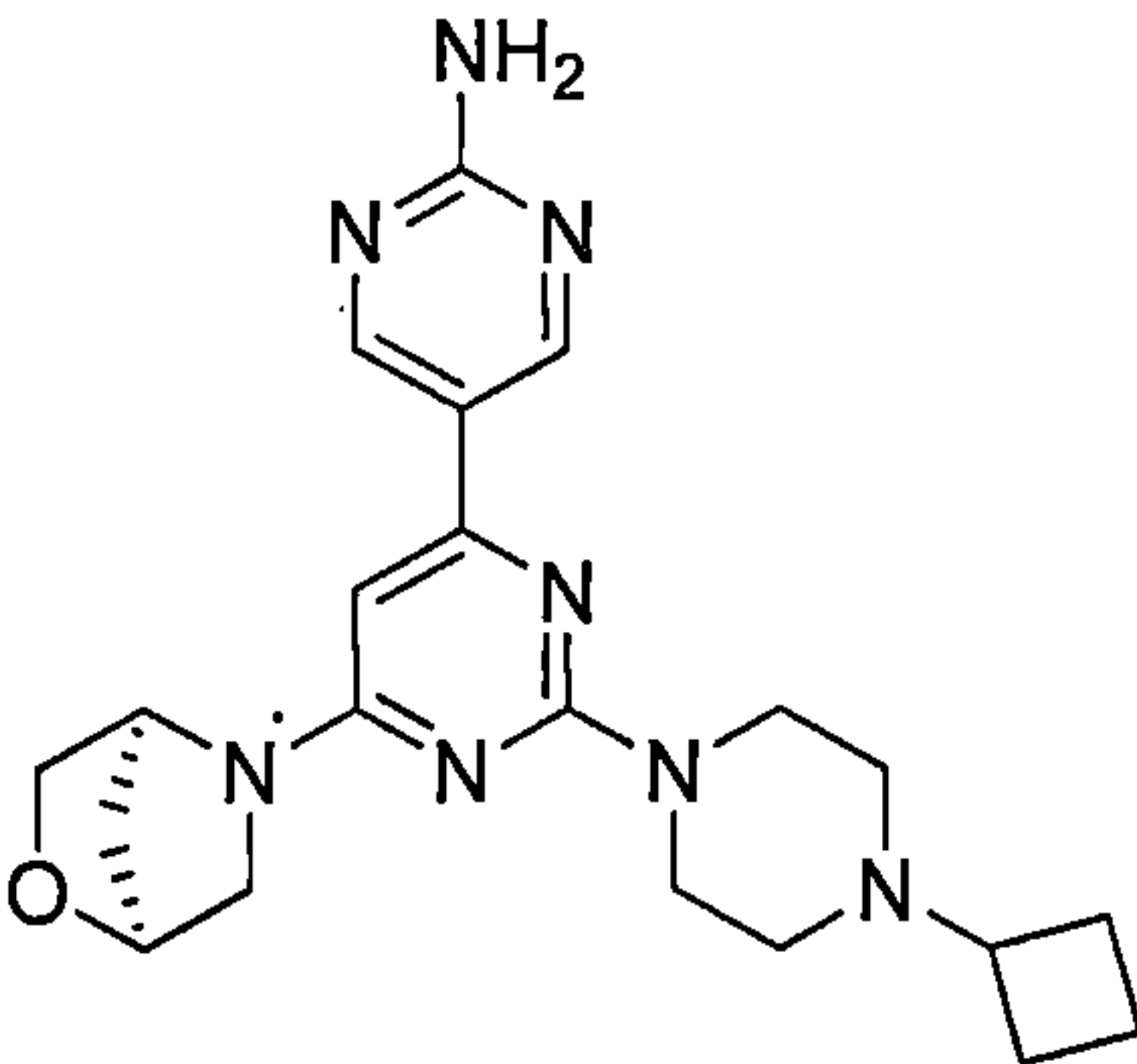
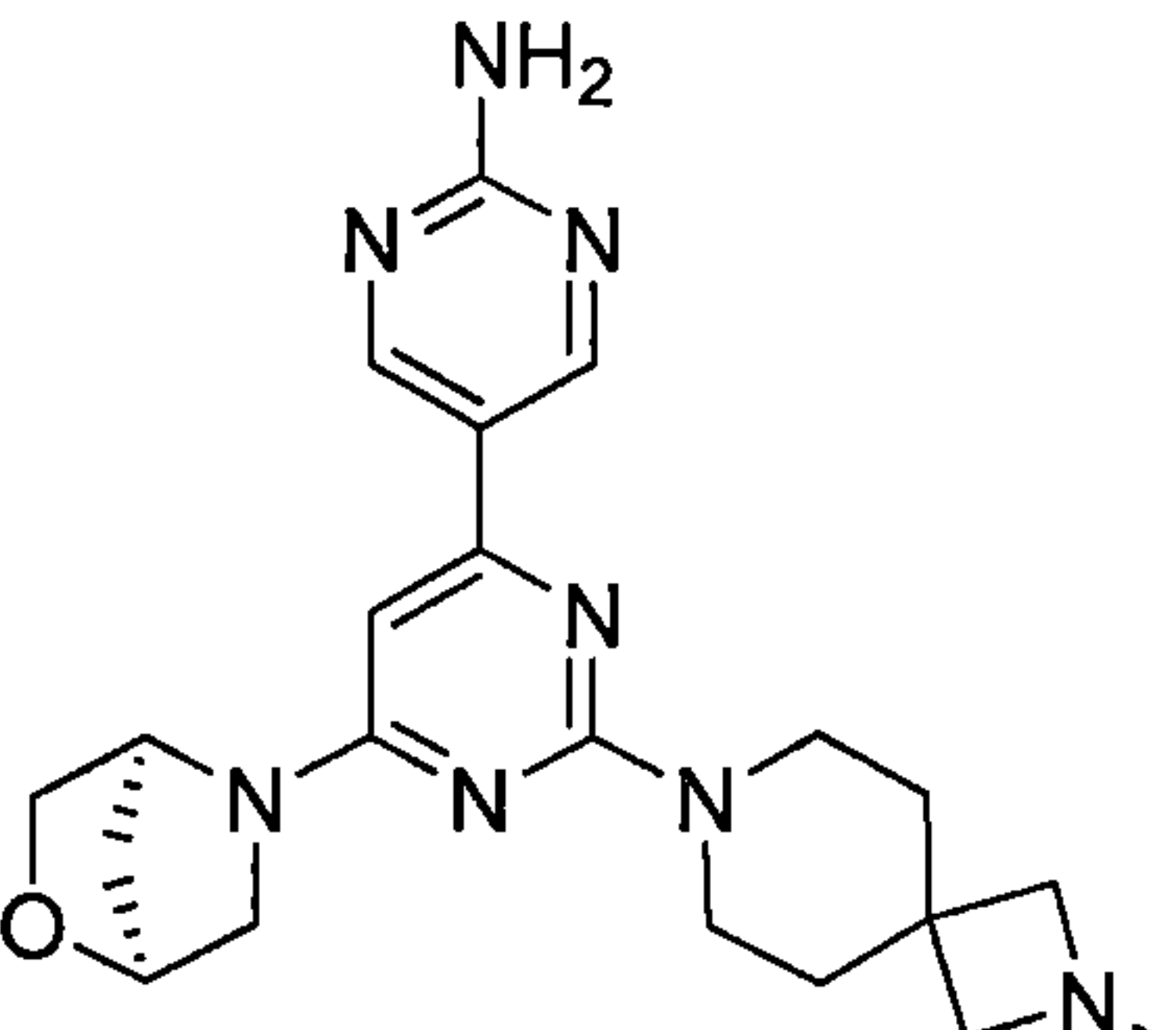
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
36	0.22	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-異丙基-2,5-二氨基二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.85 (s, 2H), 6.07 (br.s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (br.s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 6.0, 15.2 Hz, 6H)。	393.22	B
37	0.22	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氨基二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.86 (s, 2H), 6.11 (br.s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.41 - 1.40 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H)。	379.23	B

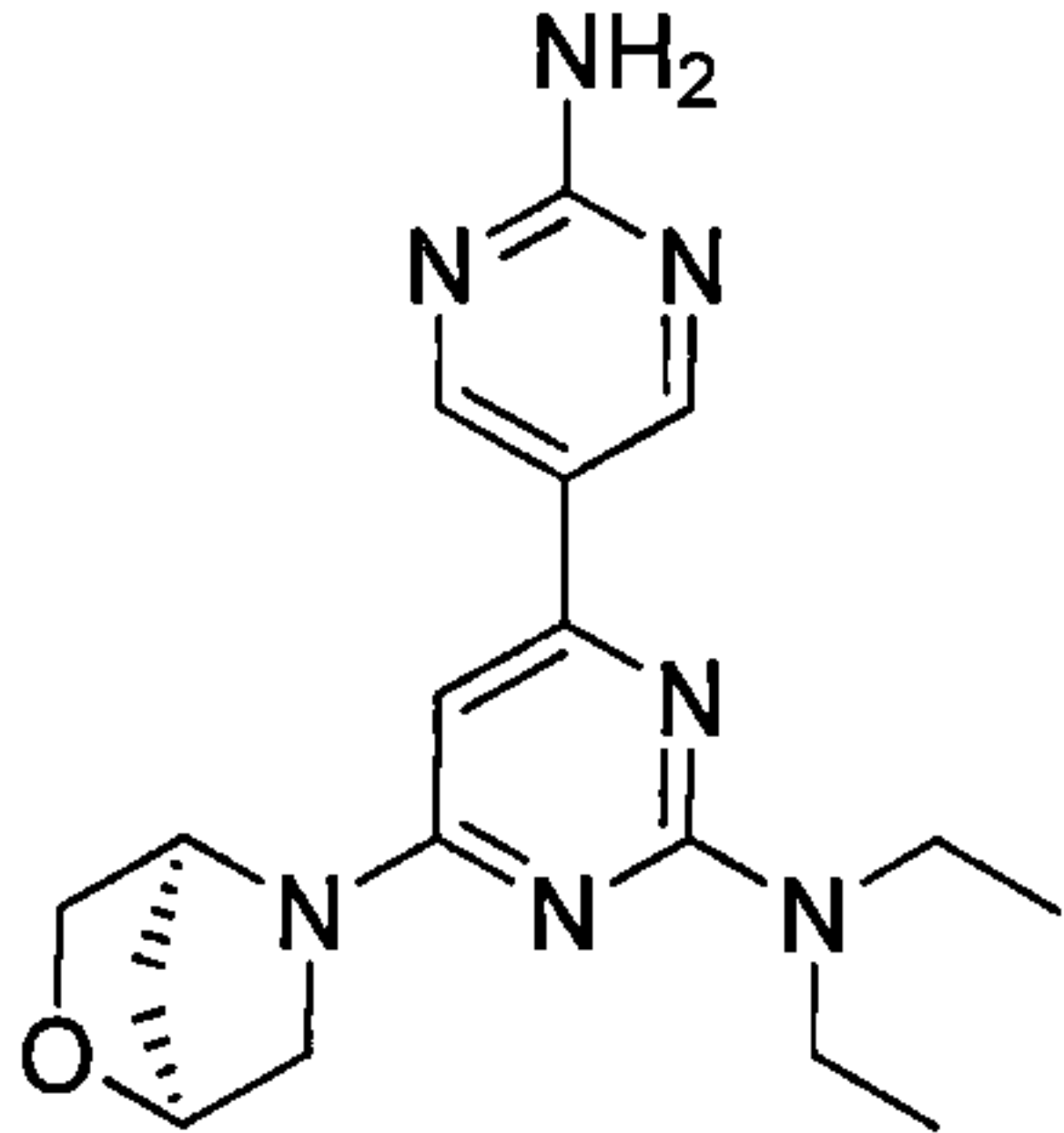
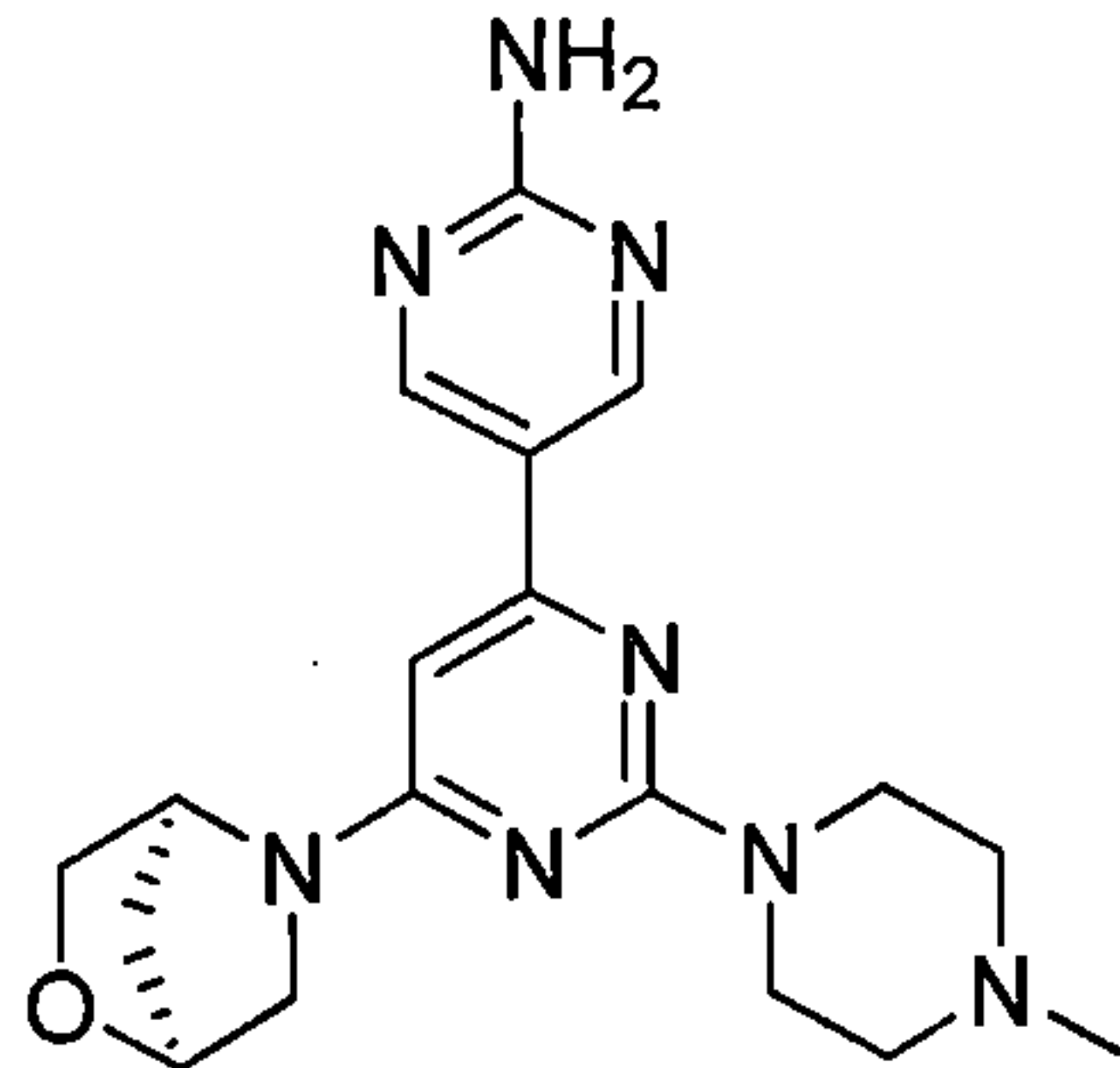
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
38	0.29	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-(氧雜環丁-3-基)-2,5-二氨基二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.56 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.32 - 1.15 (m, 2H)。	407.2	B
39	0.07	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(3S,4R)-3,4-二氟吡咯啉-1-基]嘧啶-4-基]嘧	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.49 - 5.34 (m, 2H), 4.85 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.90 - 2.88 (m,	359.8	B

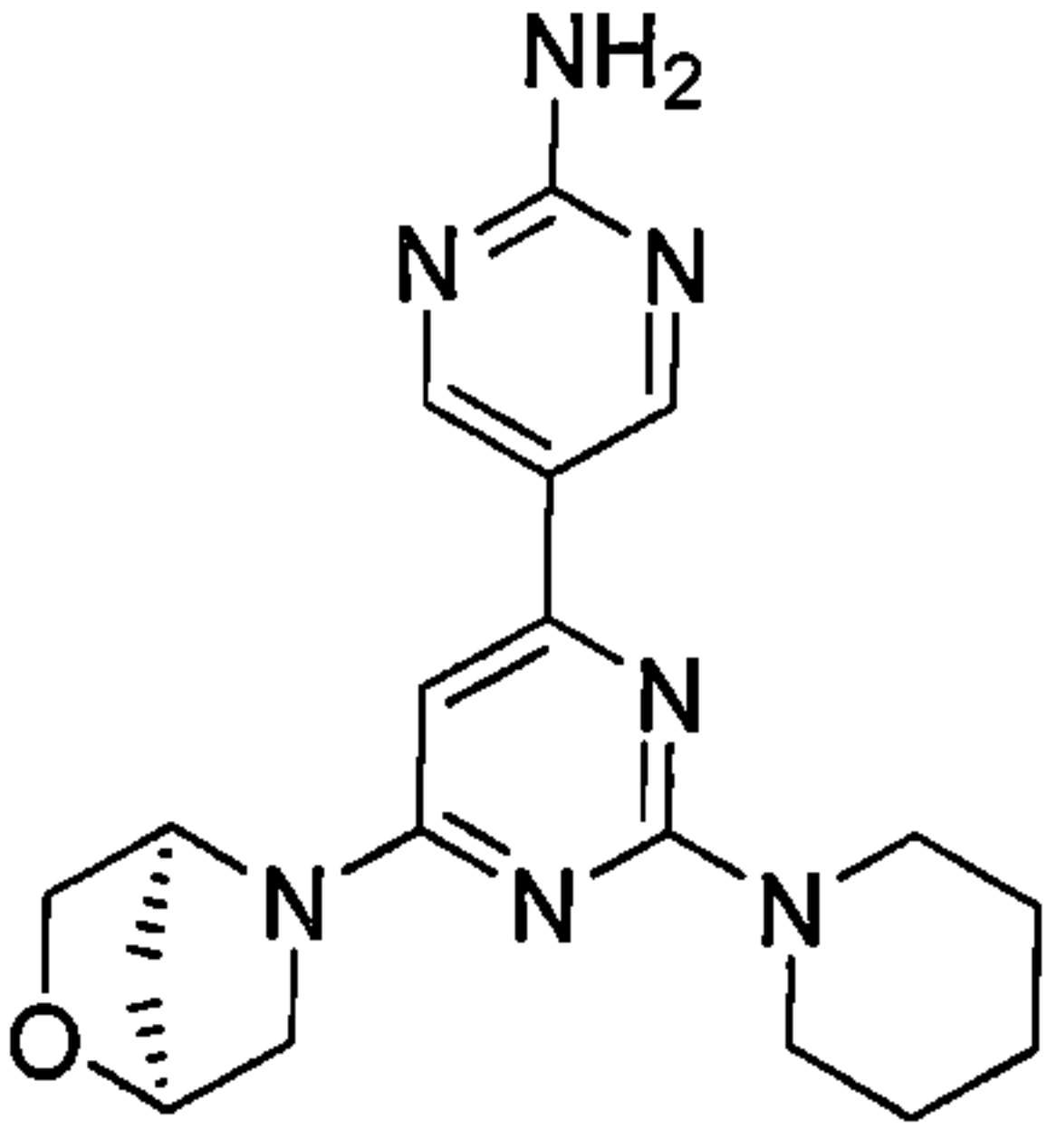
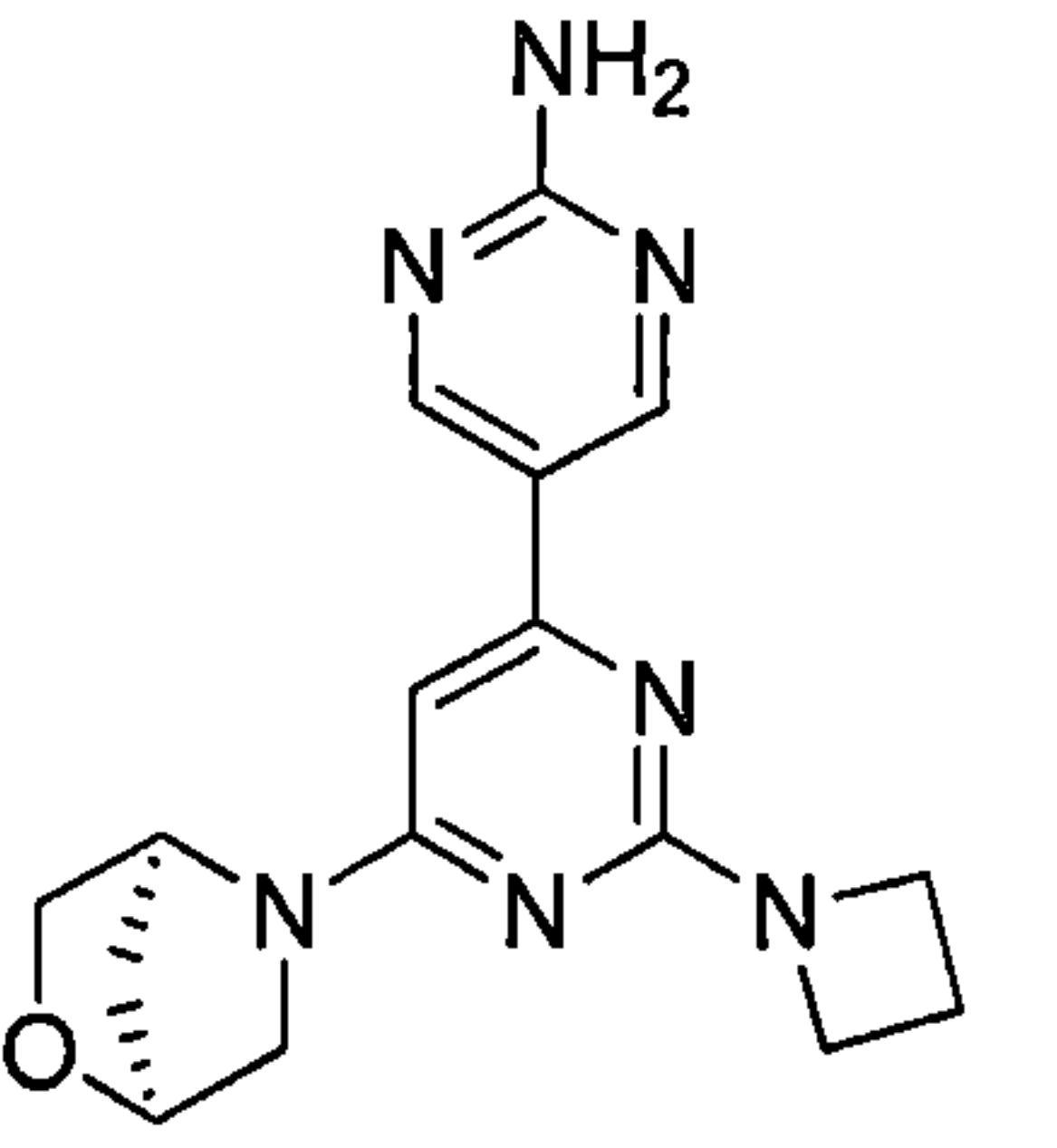
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		啖-2-胺	1H), 1.94 (s, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H) °		
40	0.004	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-氨基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.17 (br.s, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 2H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.88 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.32 - 1.31 (m, 2H) °	457.9	B
41	0.28	 1-[3-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H)	406	C

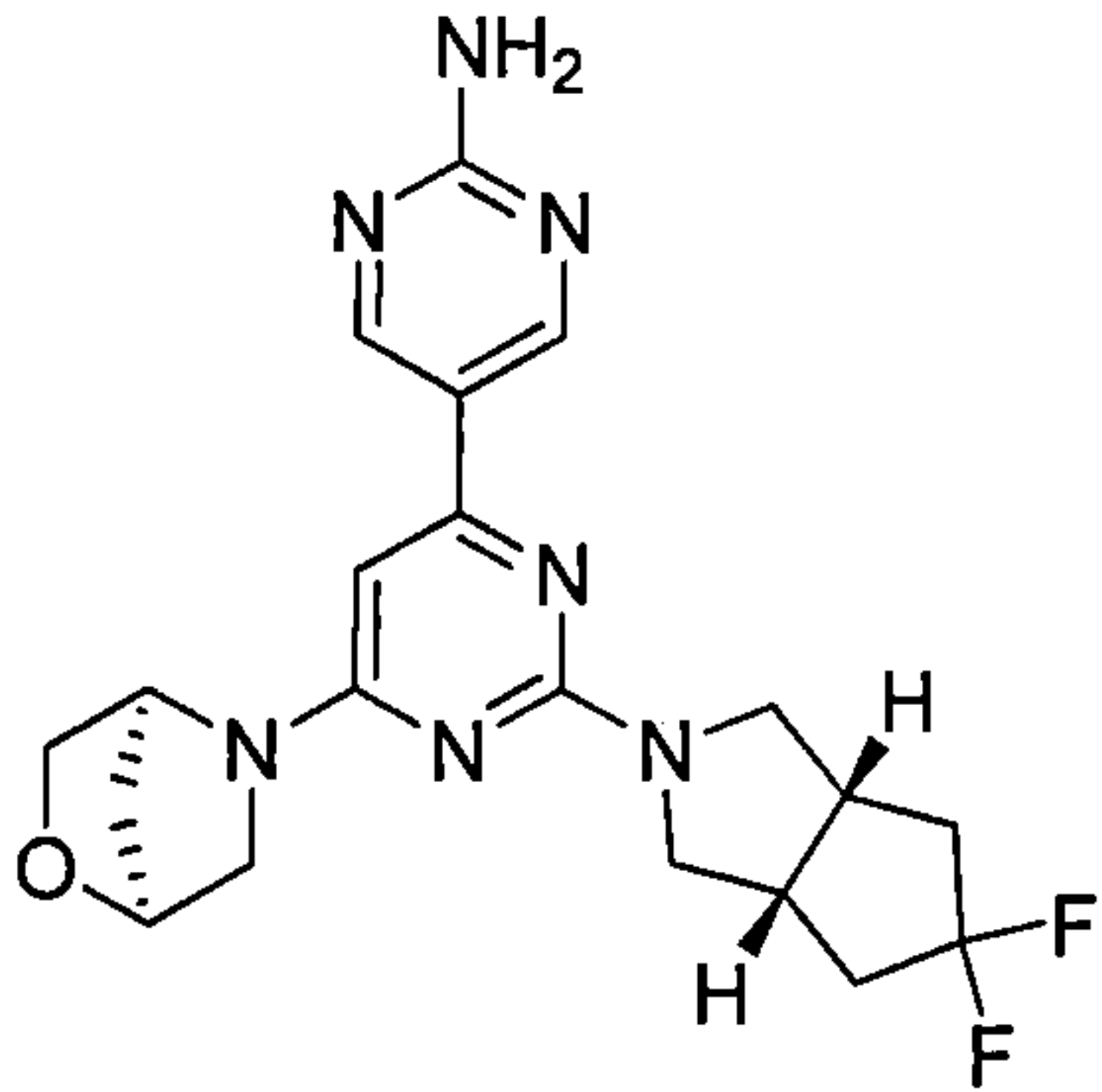
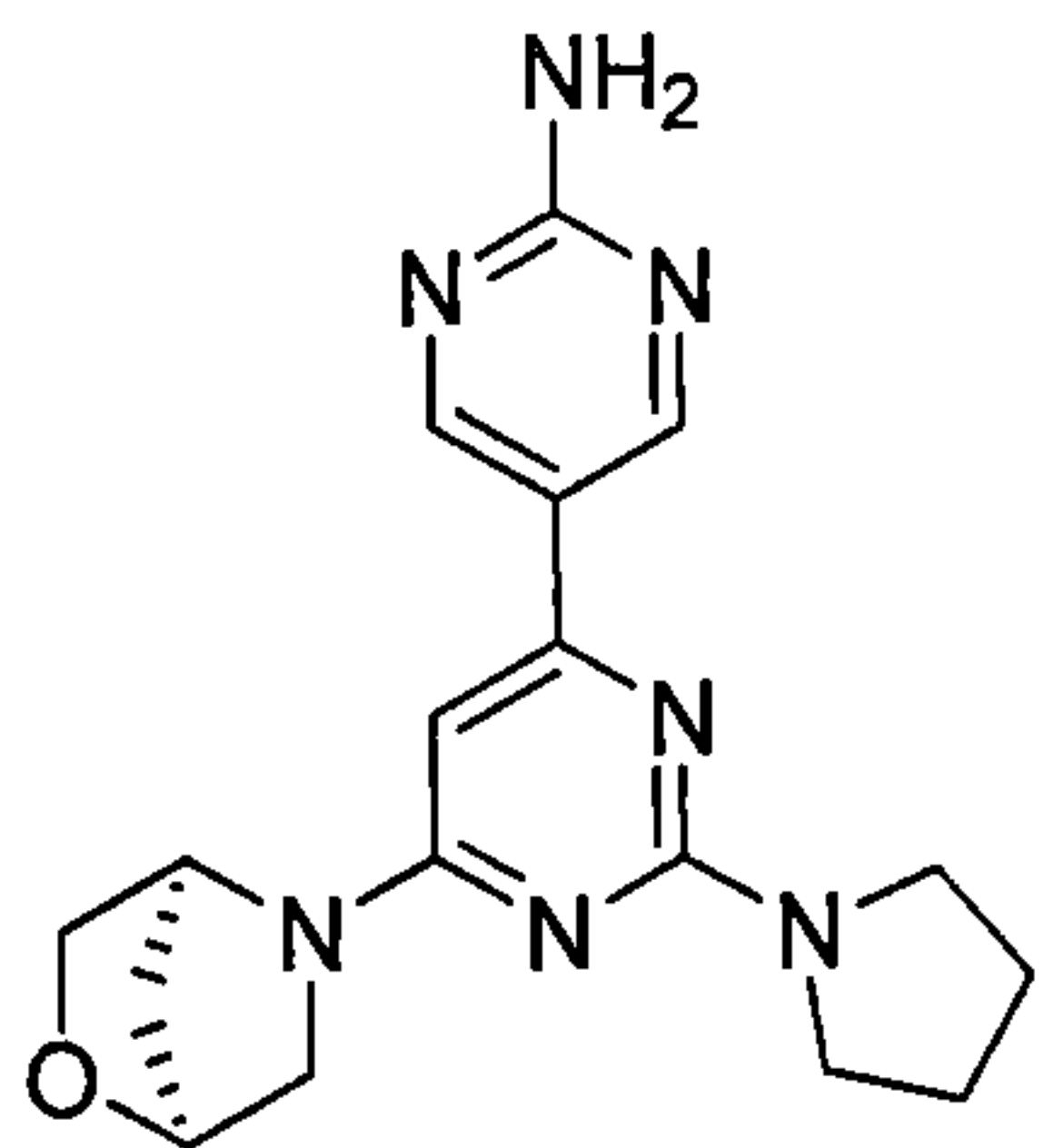
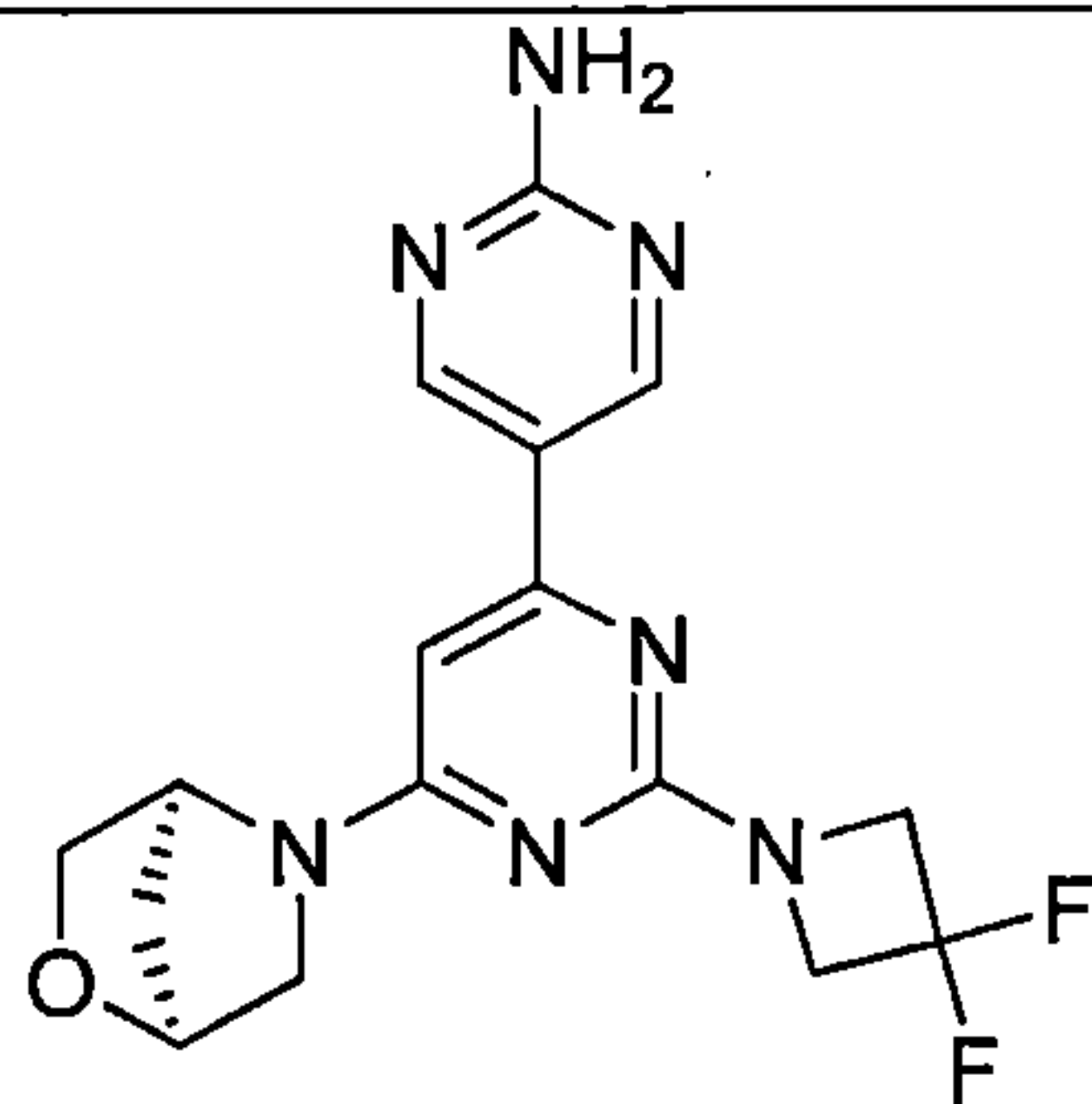
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		[3.2.1]辛-8-基]乙酮	1H), 2.00 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 7H), 1.34 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 2H) °		
42	0.17	 5-[2-(2-氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.91 - 5.77 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 2H) °	412	E
43	1.61	 5-[2-	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.13 (d, J = 3.4	395	E

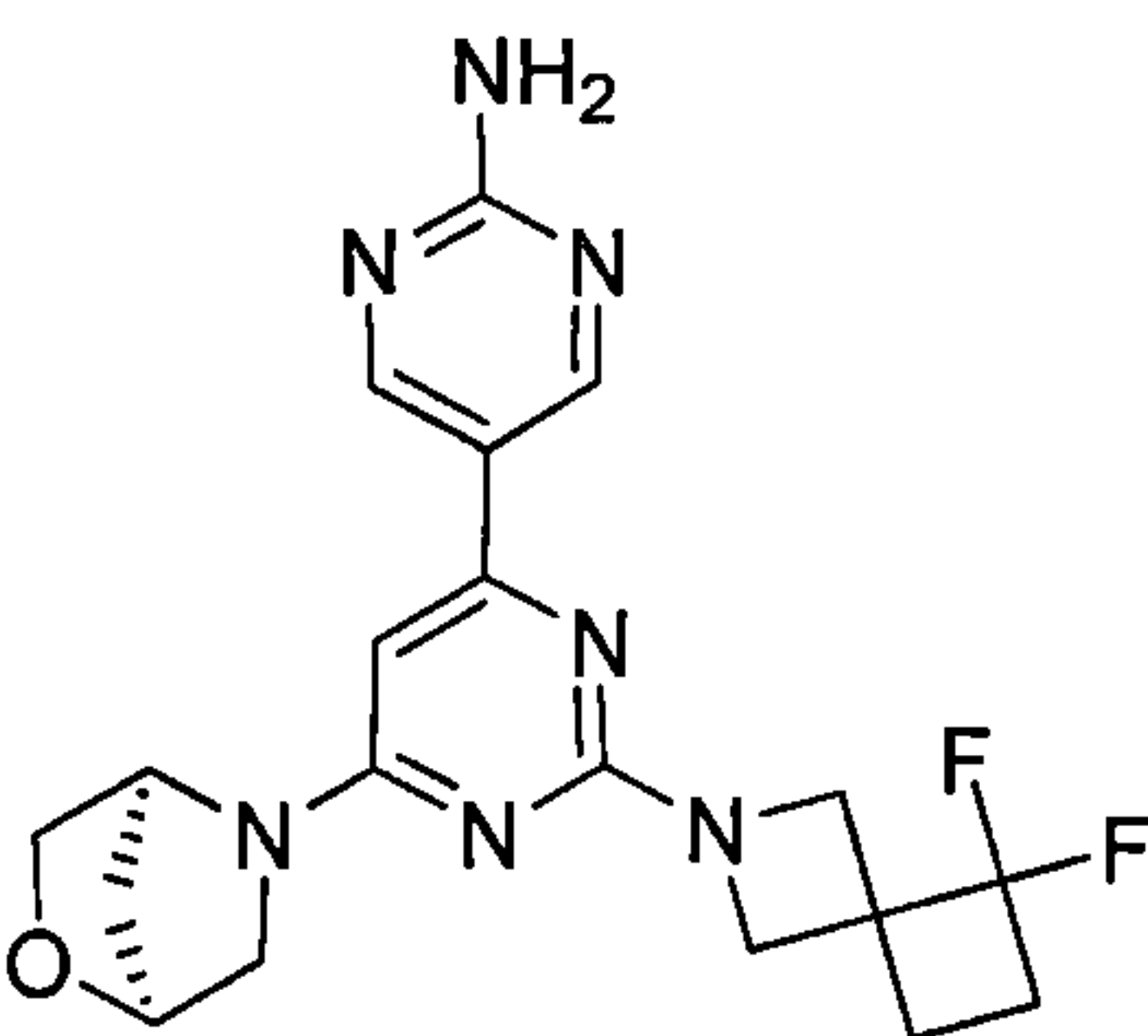
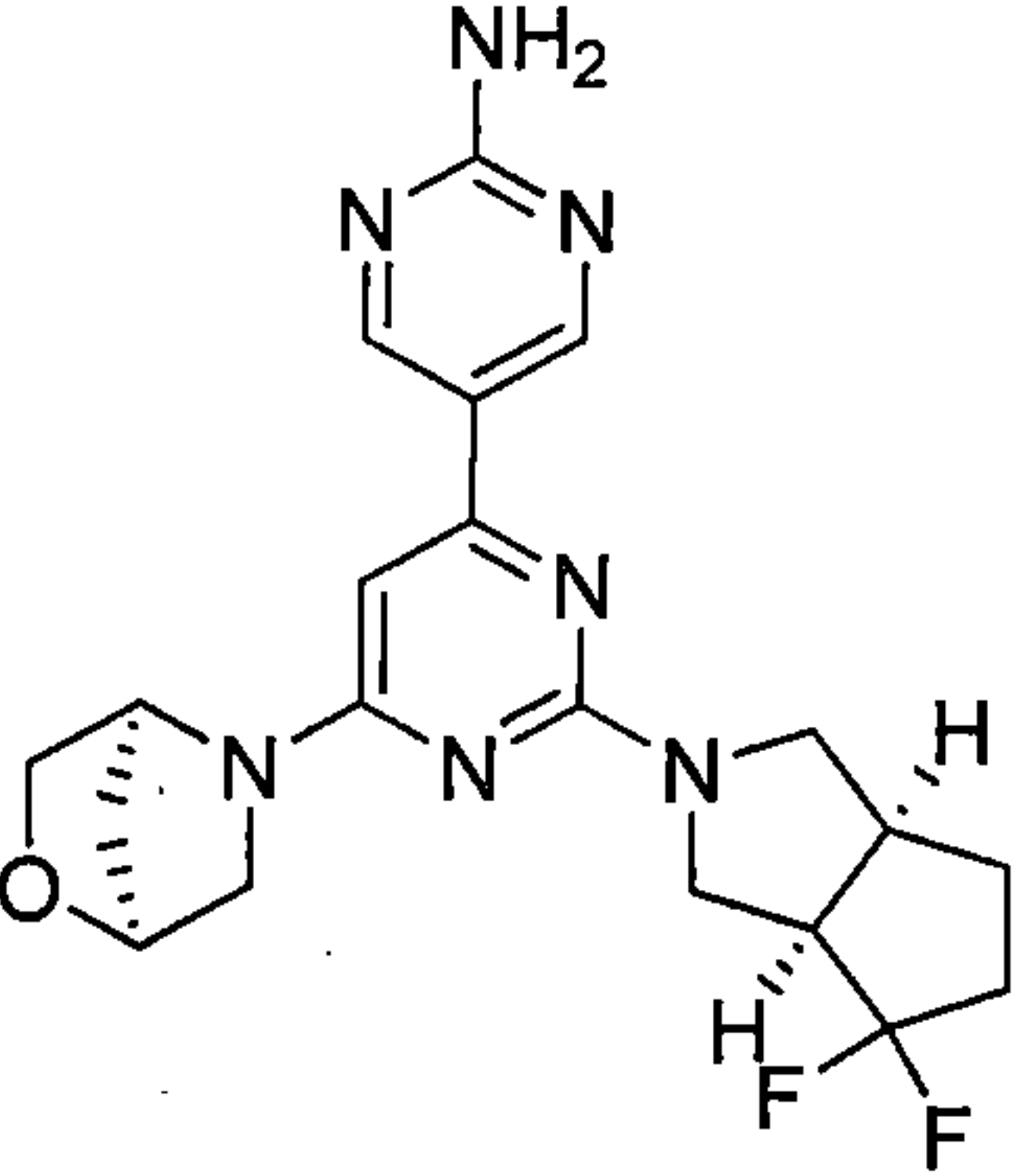
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		[(1R,5S)-3- 甲基-3,6- 二氮雜二環[3.2.1]辛-6-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	Hz, 3H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 8.89 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 1H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 3H)。		
44	0.07	 5-[2-(4,4-二氟氮雜環庚-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 5H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 4H)。	404	E

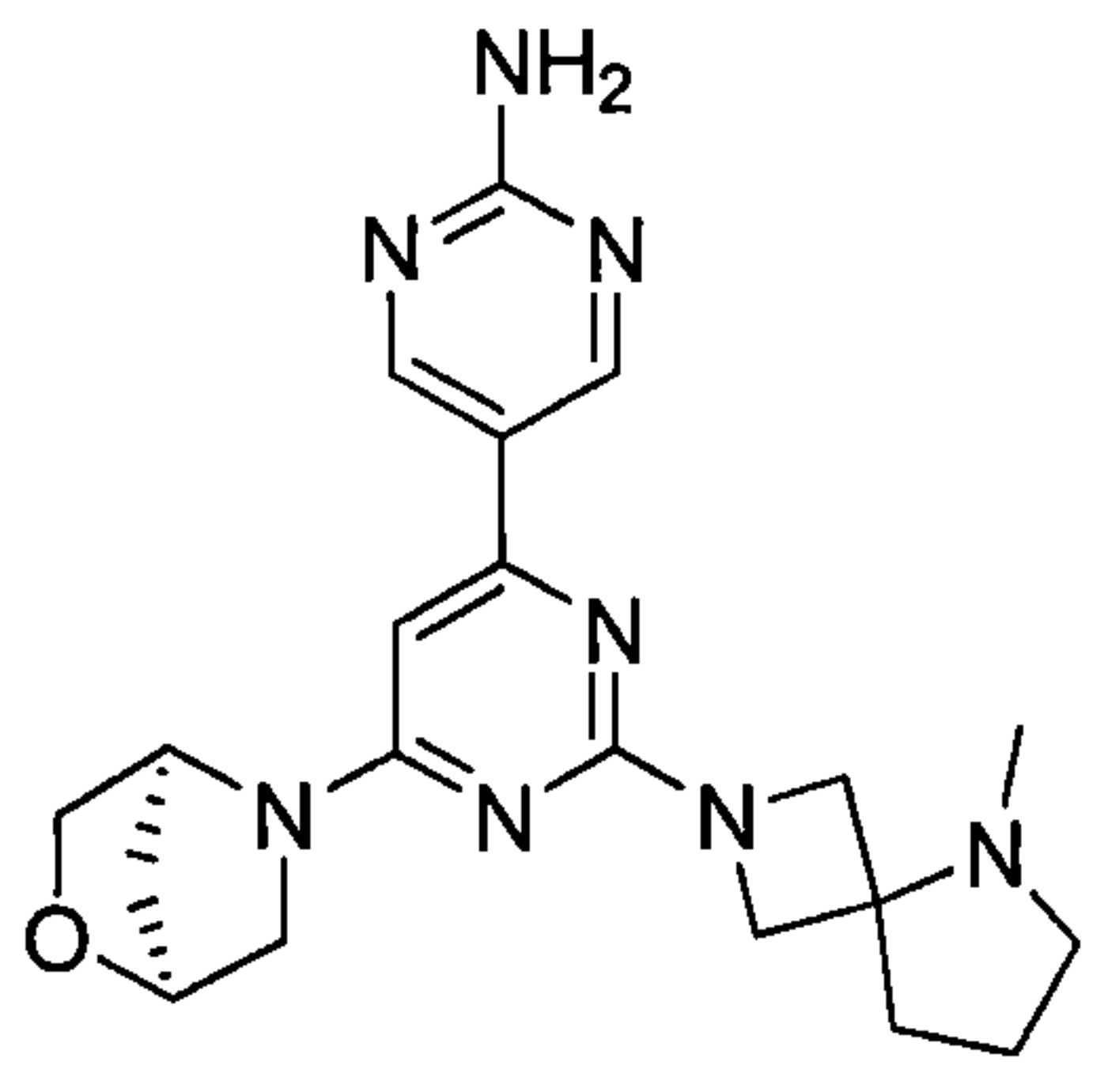
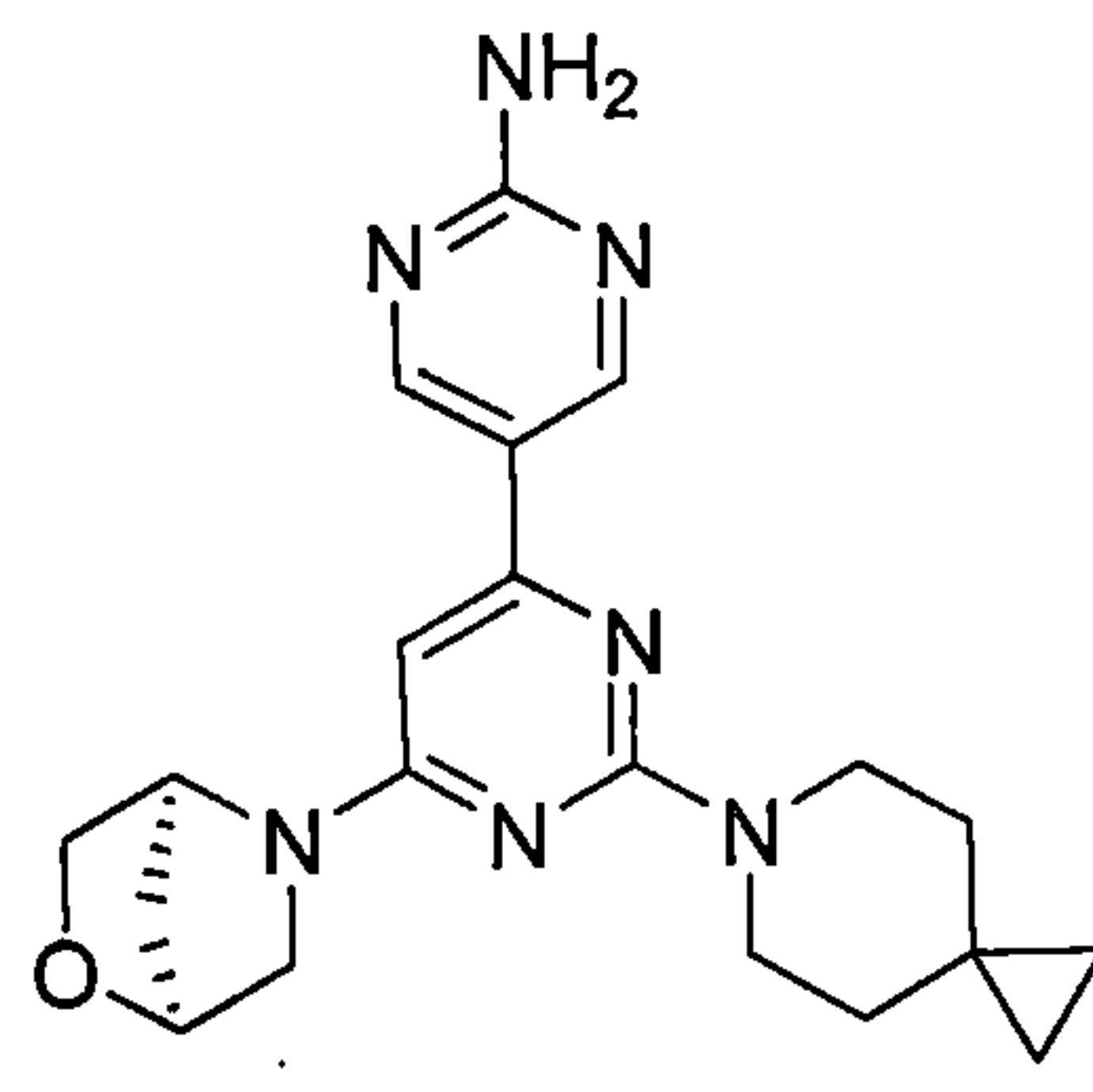
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
45	1.75	 5-[2-(4-環丁基六氫吡嗪-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.27 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.97 (qd, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.54 (m, 2H)。	409	E
46	1.61	 5-[2-(2-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.71 (t, J = 5.3 Hz, 4H)。	409	E

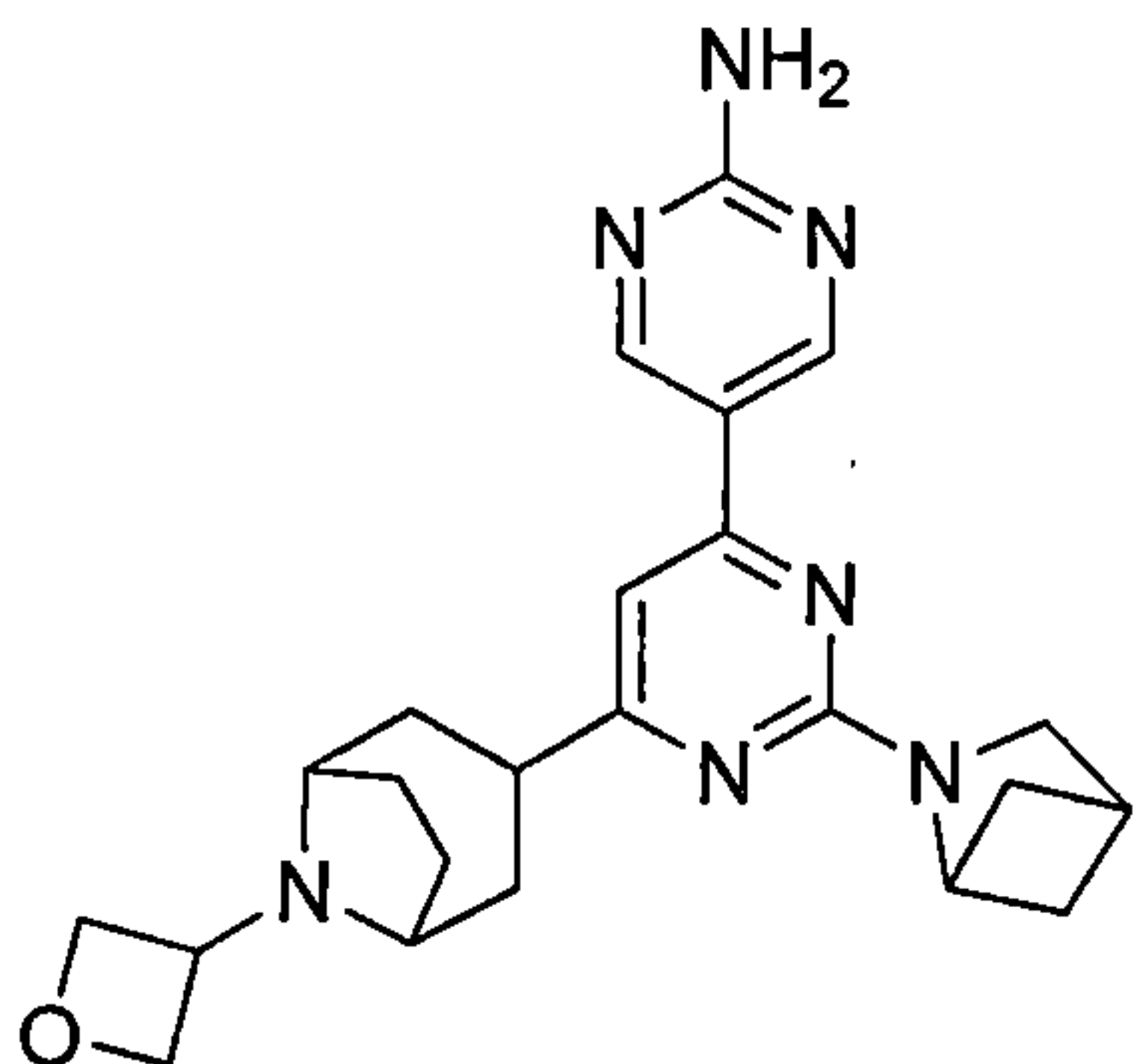
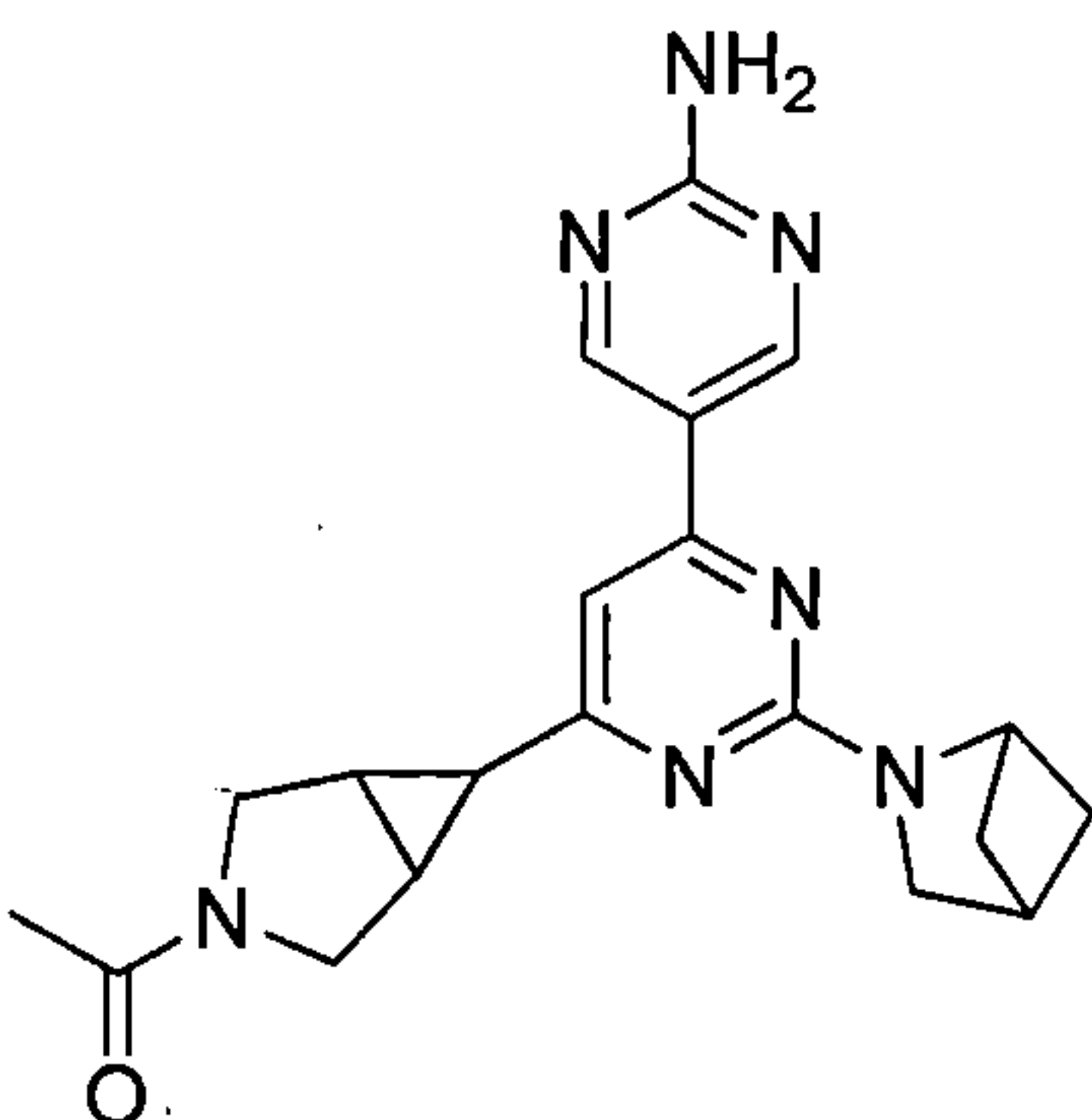
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
47	0.07	 4-(2-胺基嘧啶-5-基)-N,N- 二乙基-6-[(1S,4S)-2-氧雜- 5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基] 嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 1.87 (t, 2H), 1.14 (t, 6H)。	342	E
48	1.61	 5-[2-(4-甲基六氫吡嗪-1- 基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮 雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶 -4-基]嘧啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H)。	369	E

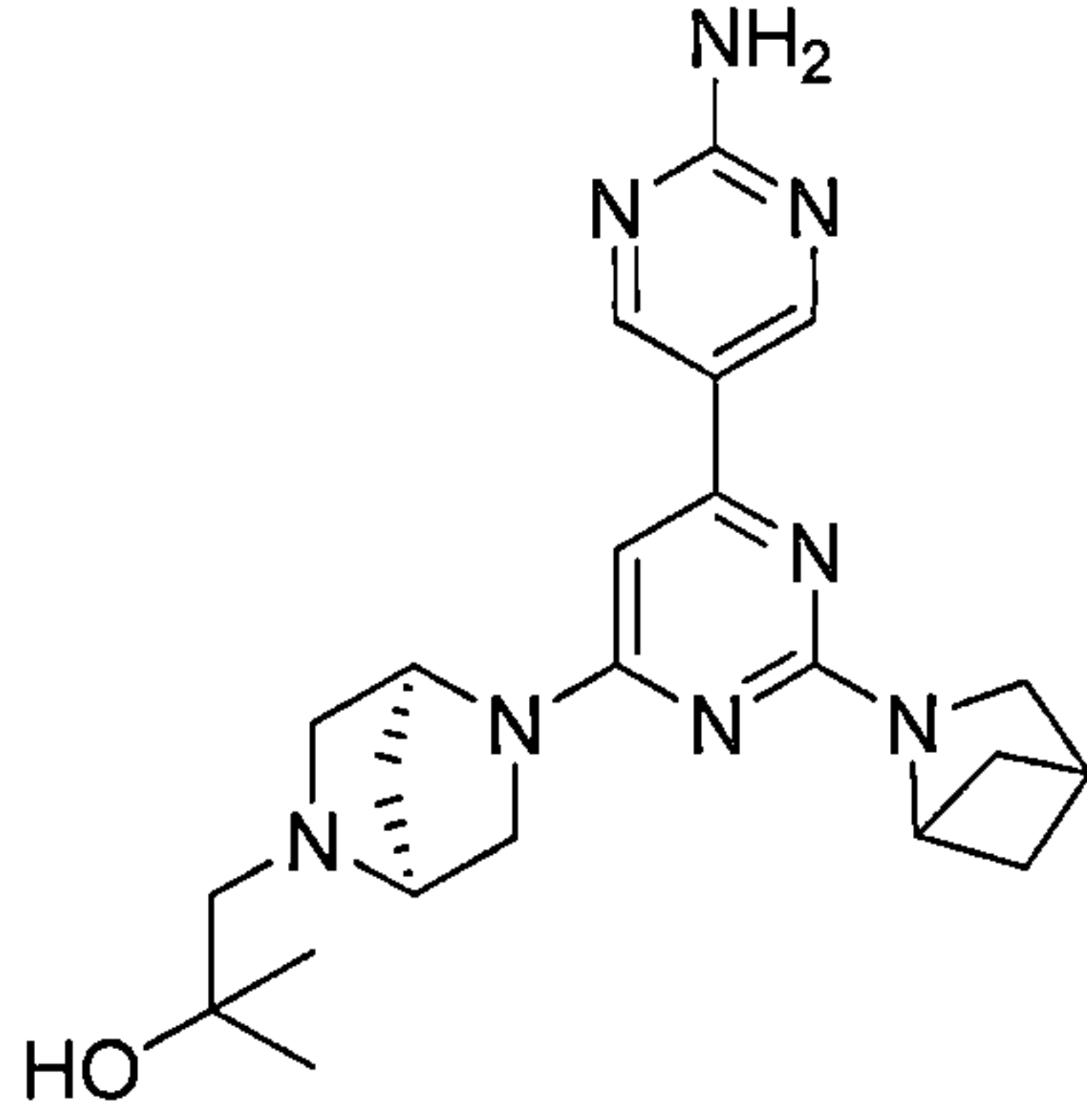
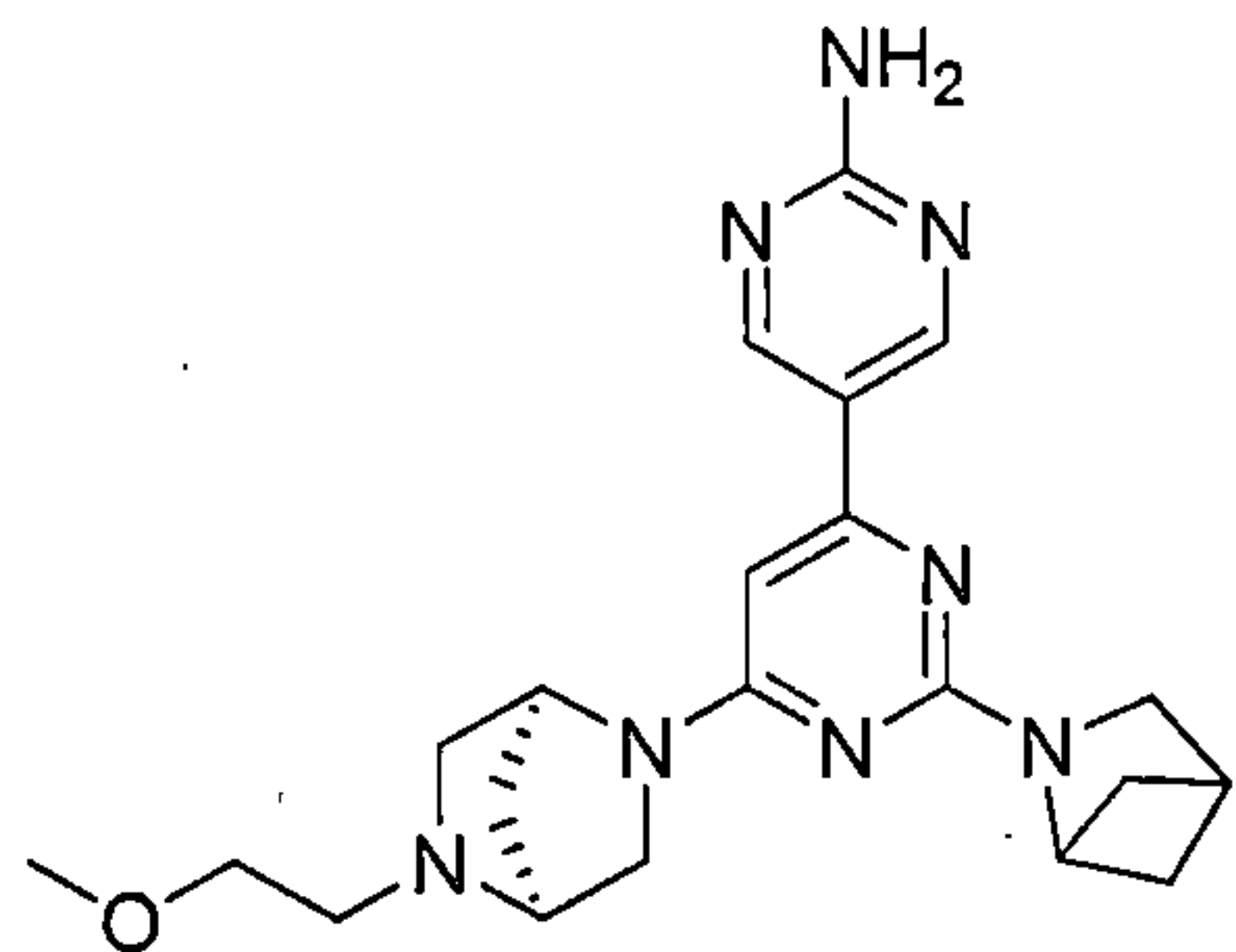
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
49	0.54	 5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-(1-六氫吡啶基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 5H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 4H) 。	354	E
50	0.41	 5-[2-(氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.77 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H) 。	326	E

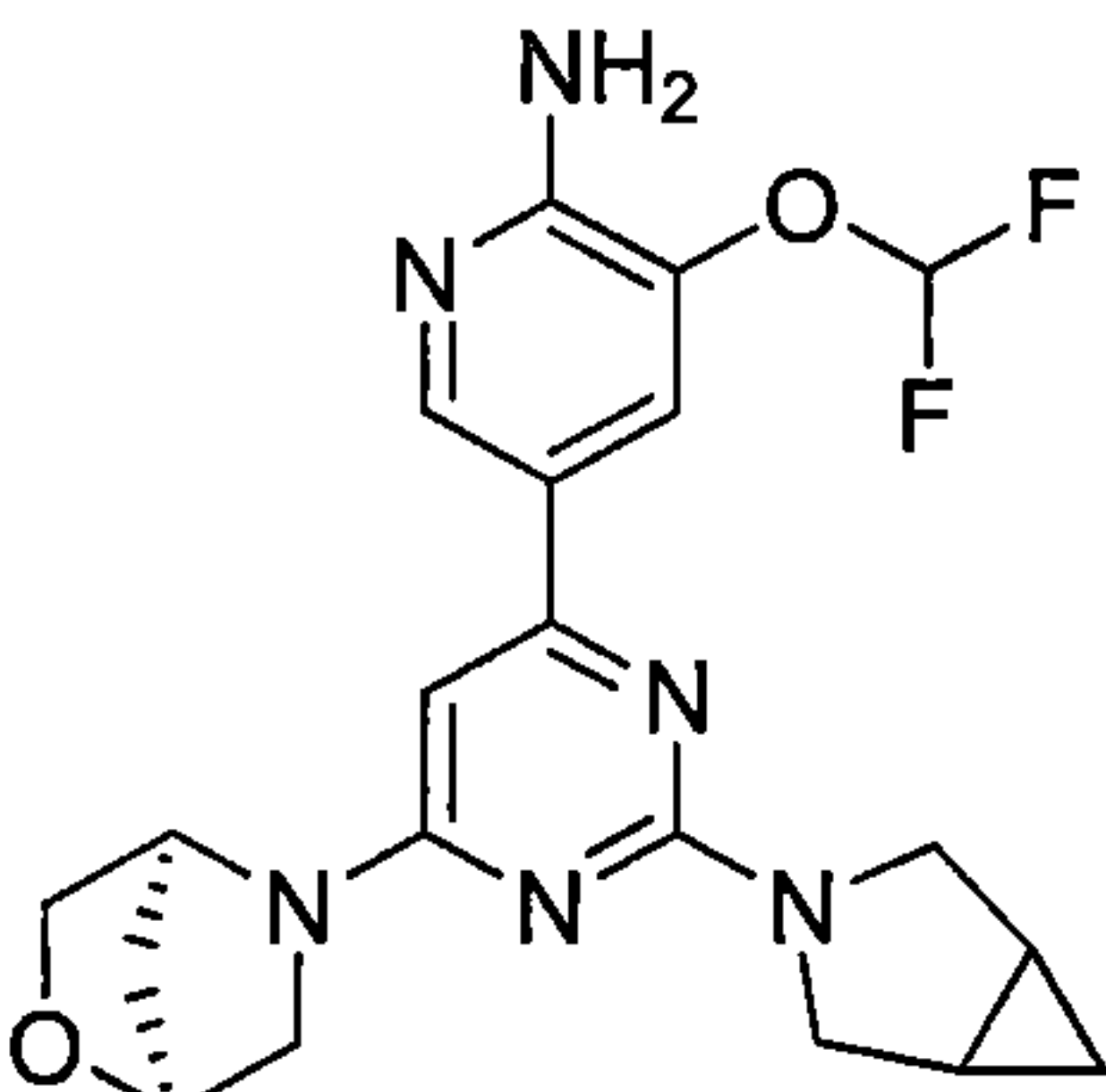
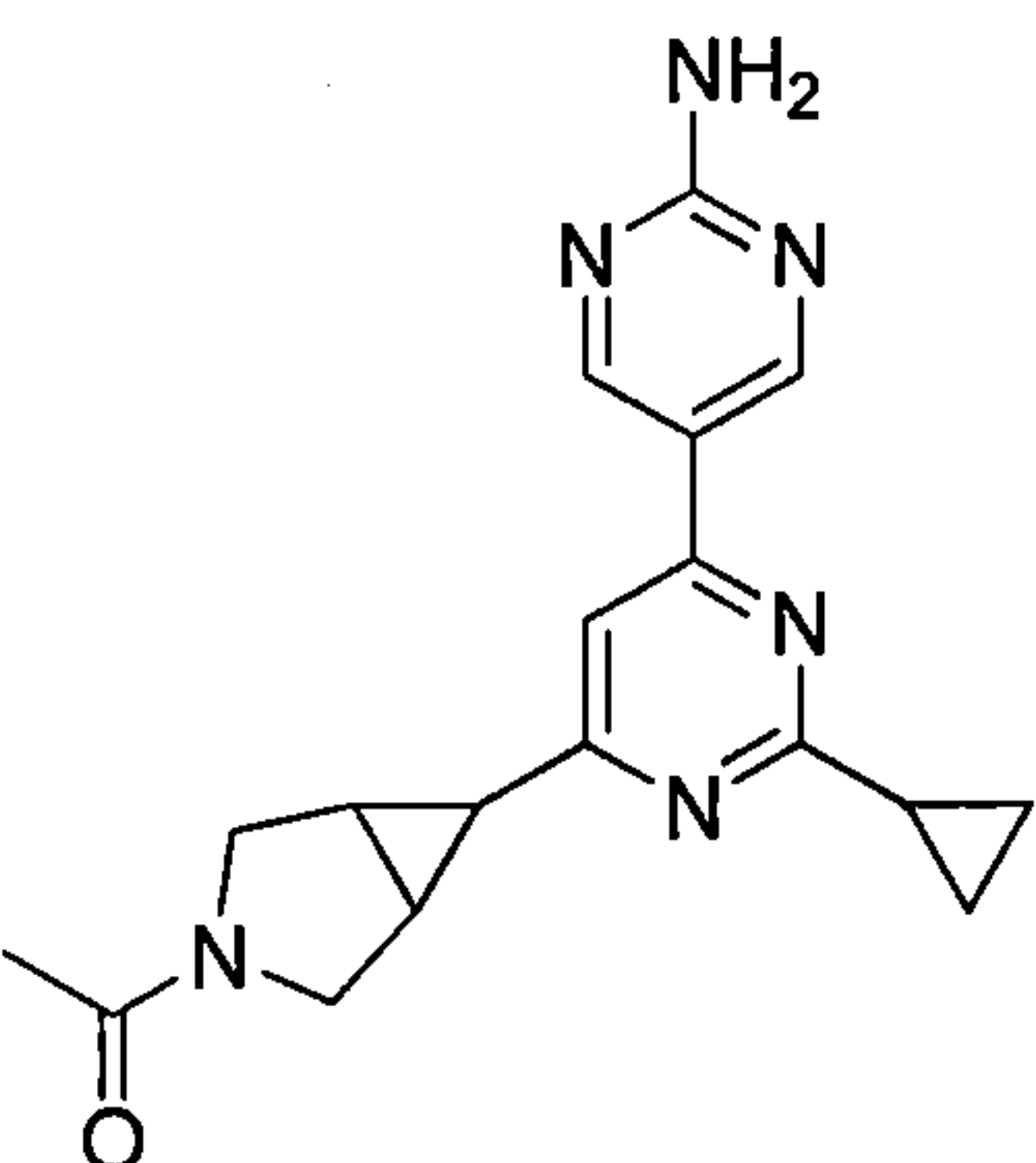
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
51	0.20	 5-[2-[(3aS,6aR)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 2.89 (q, J = 9.3, 8.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.86 (s, 2H) 。	416	E
52	0.086	 5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡咯啶-1-基-嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 5H), 1.96 - 1.79 (m, 6H) 。	340	E
53	0.27	 5-[2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (t, J = 12.6 Hz, 1H) 。	362	E

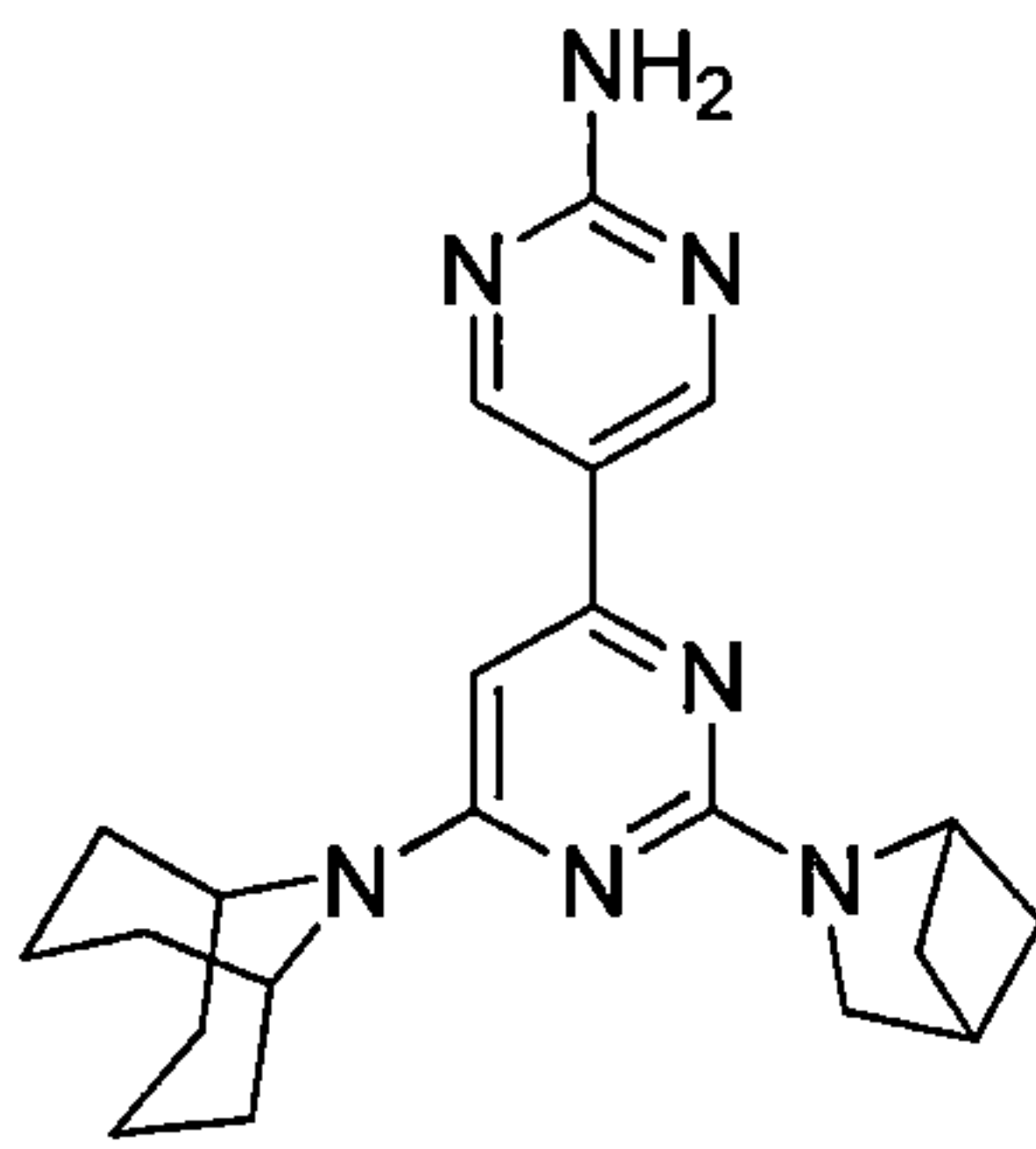
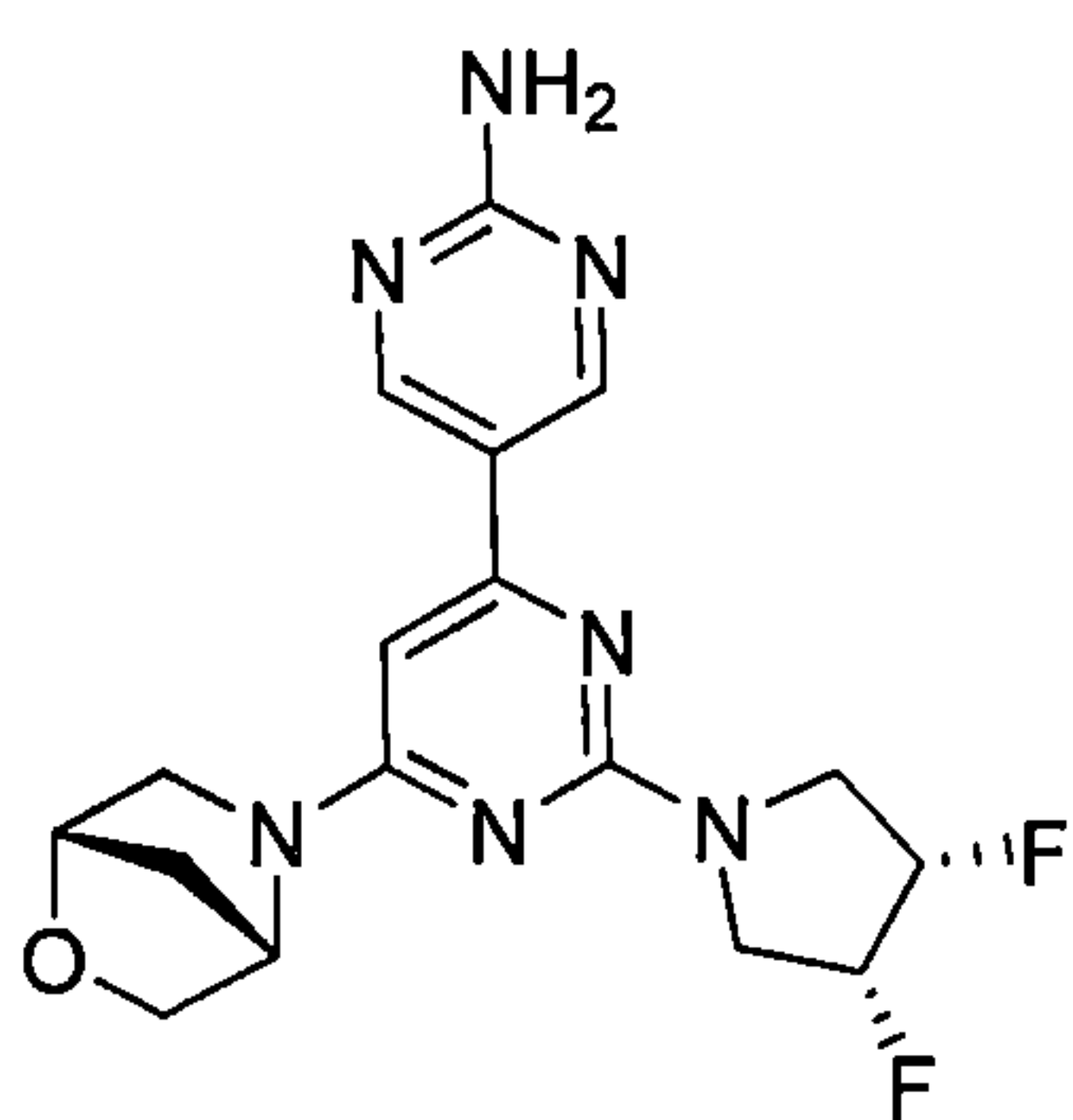
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	4H), 3.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 1.87 (s, 2H)。		
54	0.16	 5-[2-(7,7-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.19 (d, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.86 (s, 2H)。	402	E
55	0.13	 5-[2-[(3aR,6aS)-4,4-二氟-1,3,3a,5,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 5H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.86 (s, 2H),	416	E

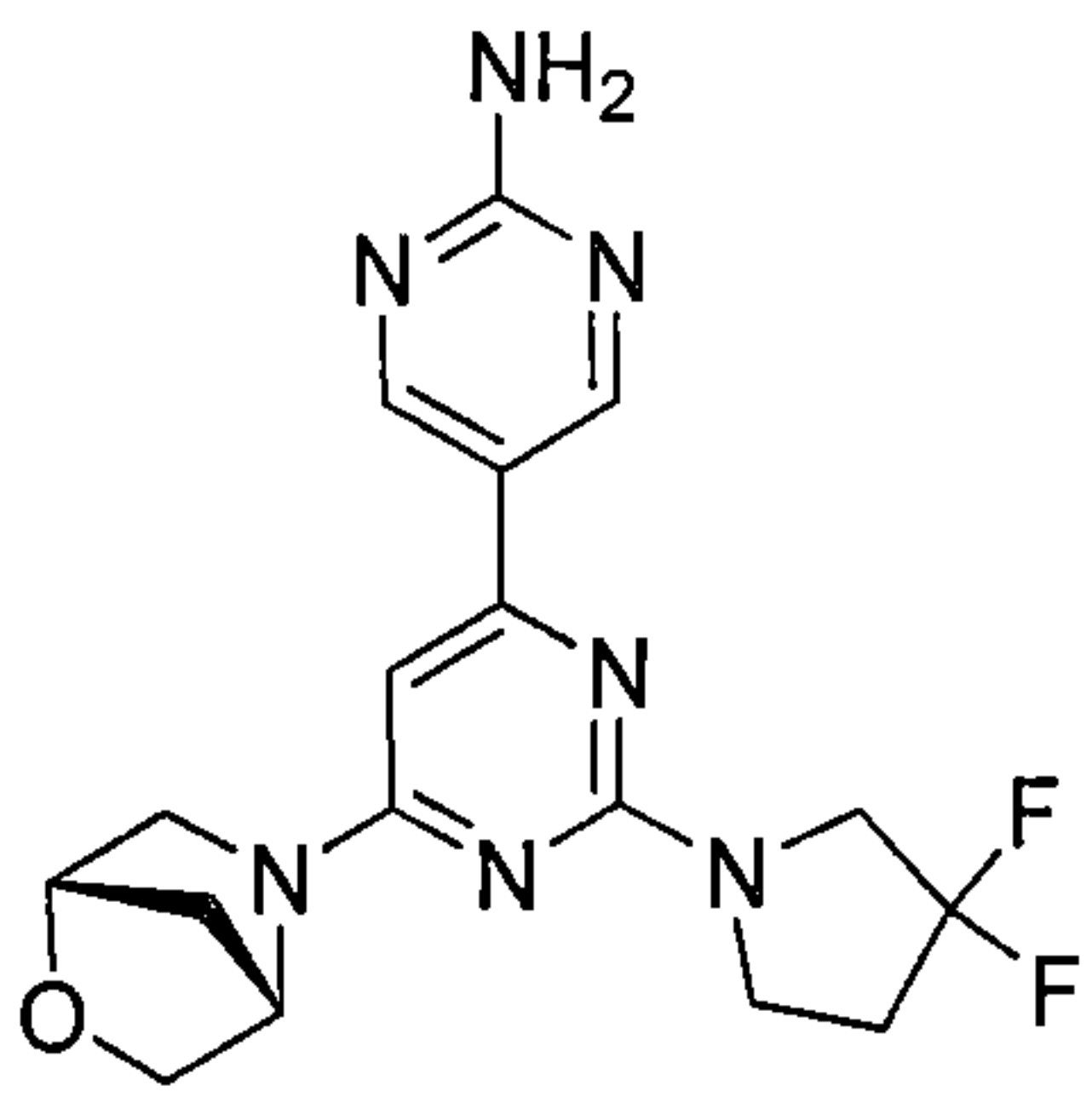
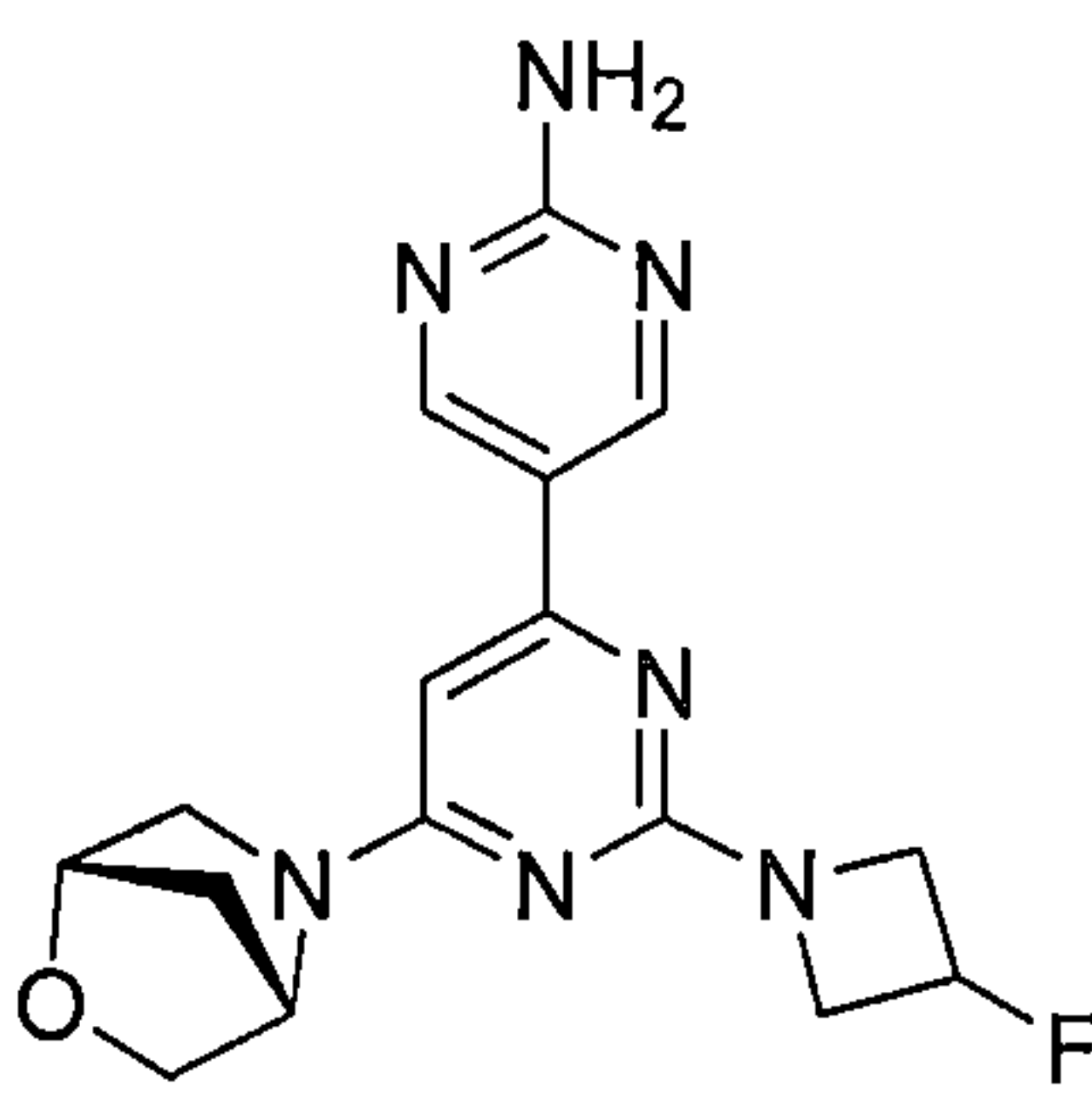
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	1.68- 1.57 (m, 1H)。		
56	1.61	 5-[2-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.0, 3.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)。	395	E
57	0.12	 5-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 4H), 0.34 (s, 4H)。	380	E

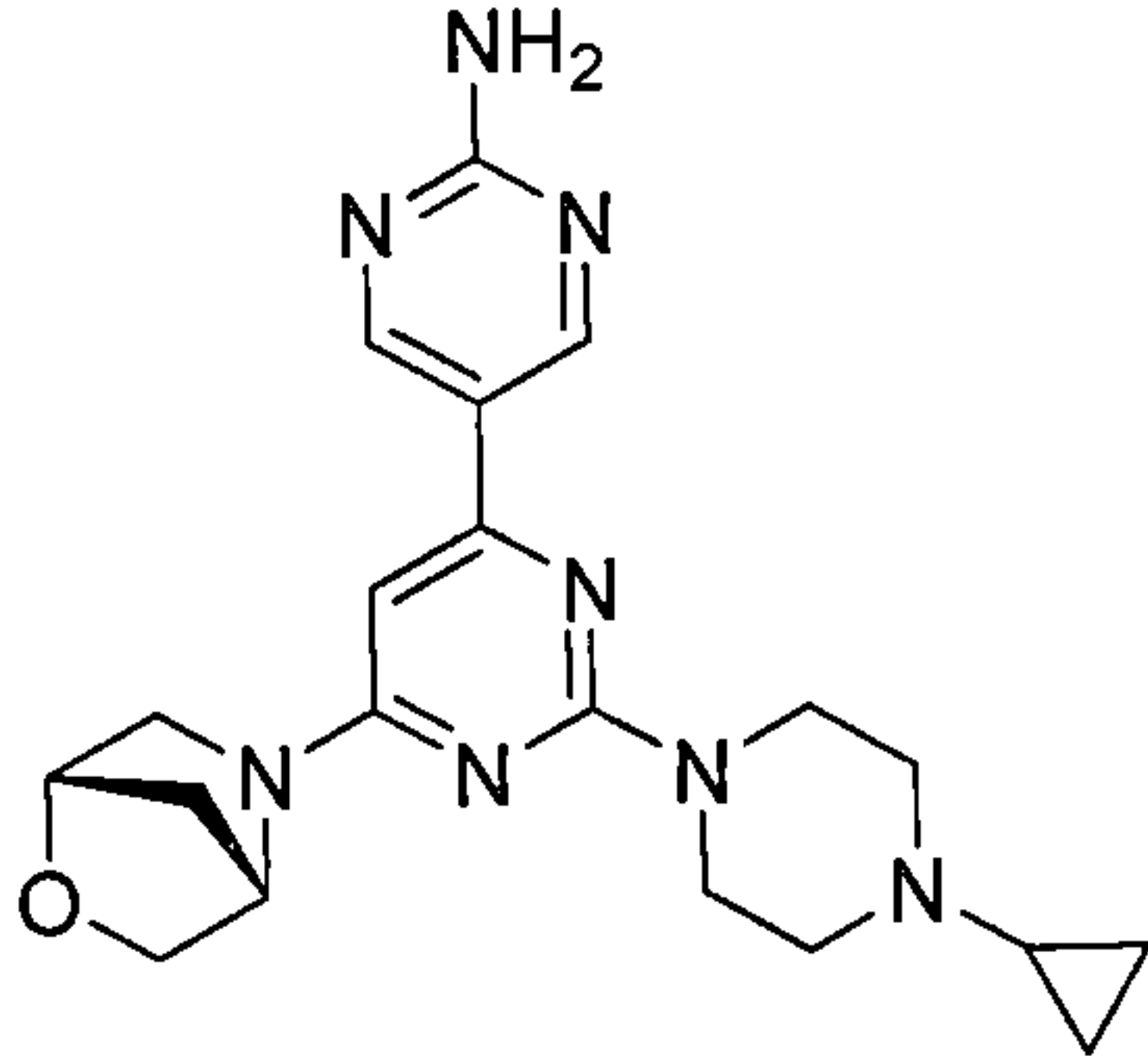
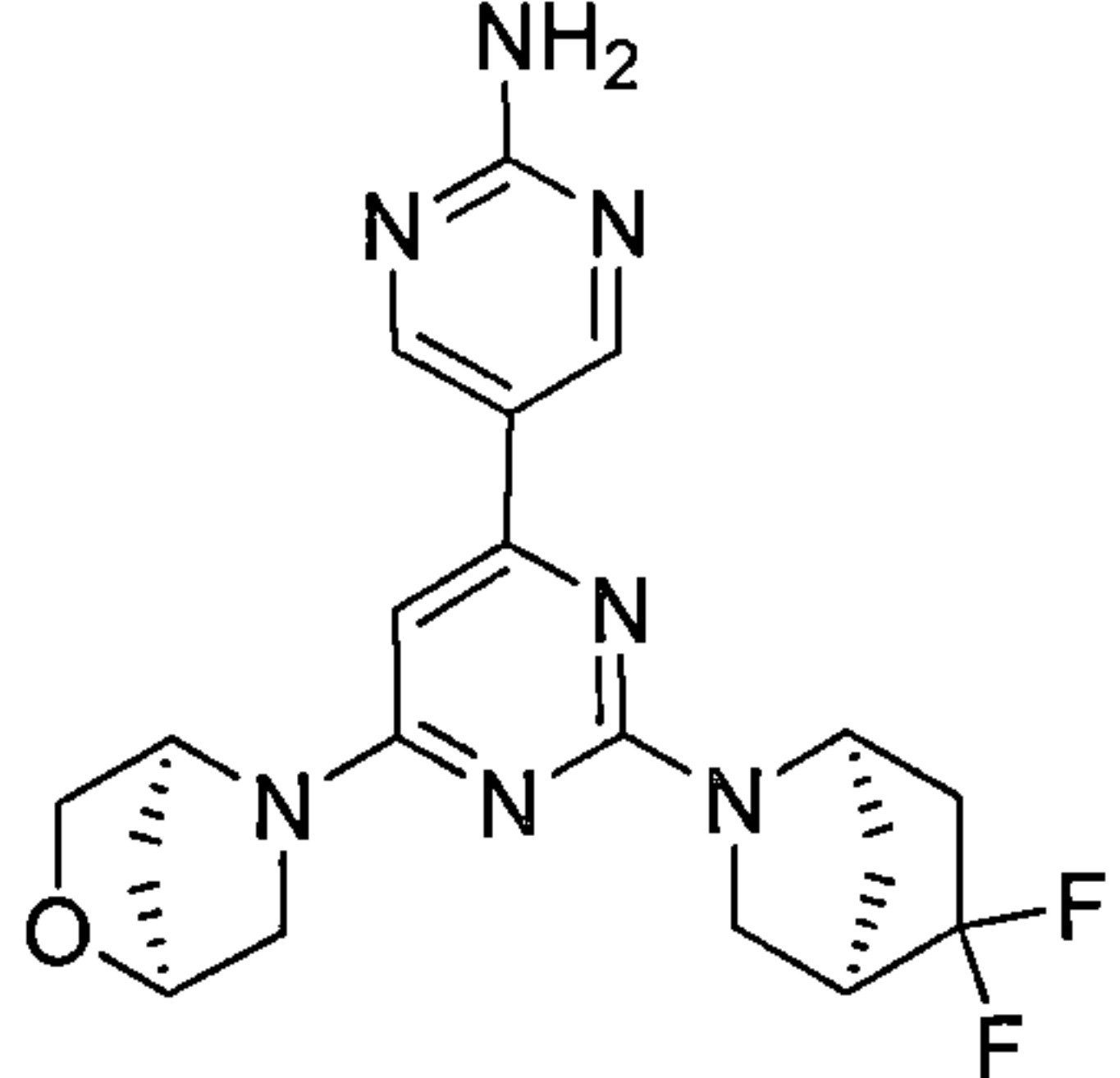
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] ⁺	方法
58	0.21	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[8-(氧雜環丁-3-基)-8-氨基二環[3.2.1]辛-3-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 6H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 2H)	420	C
59	0.02	 1-[6-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氨基二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H) 。	377.8	C

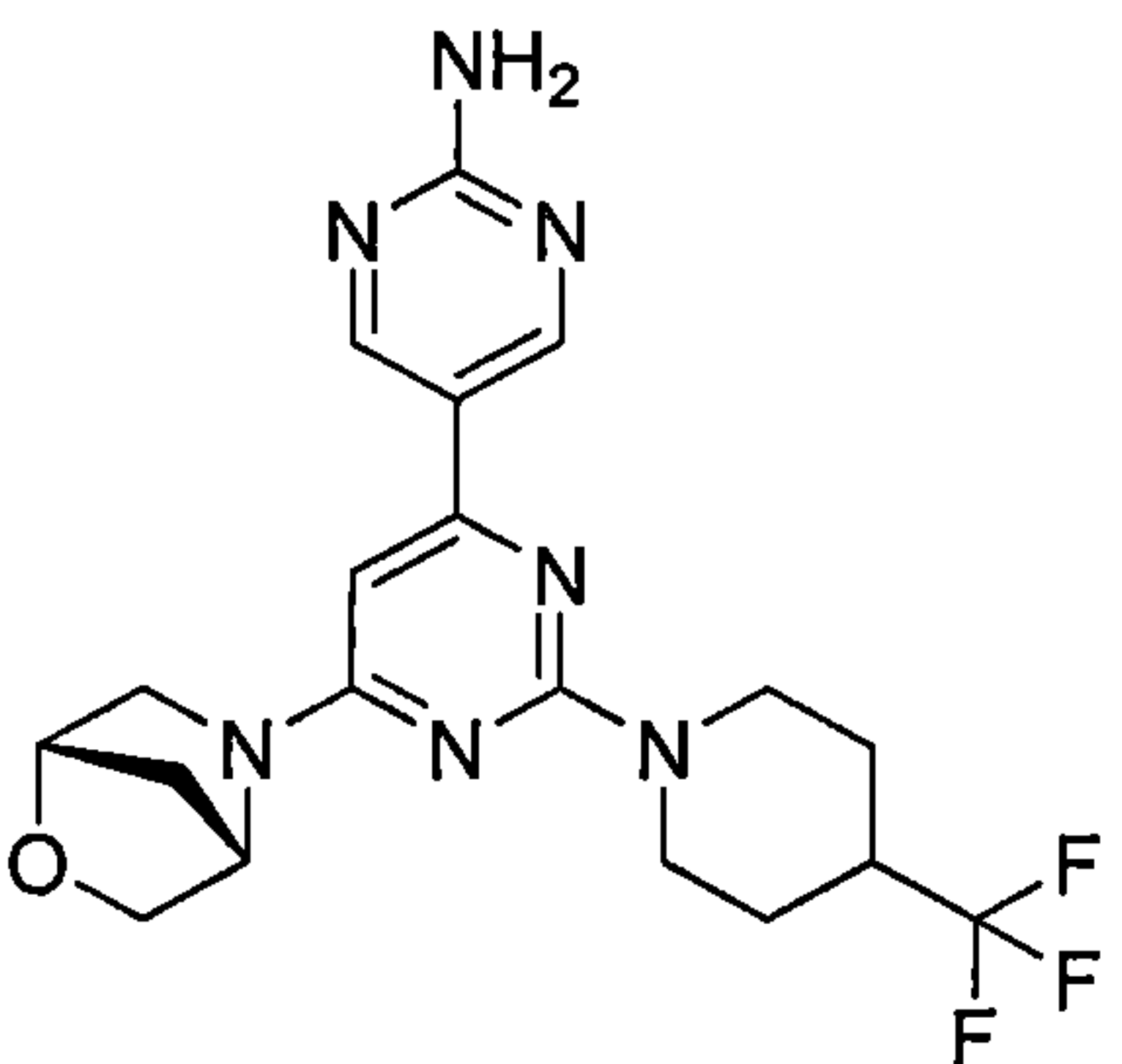
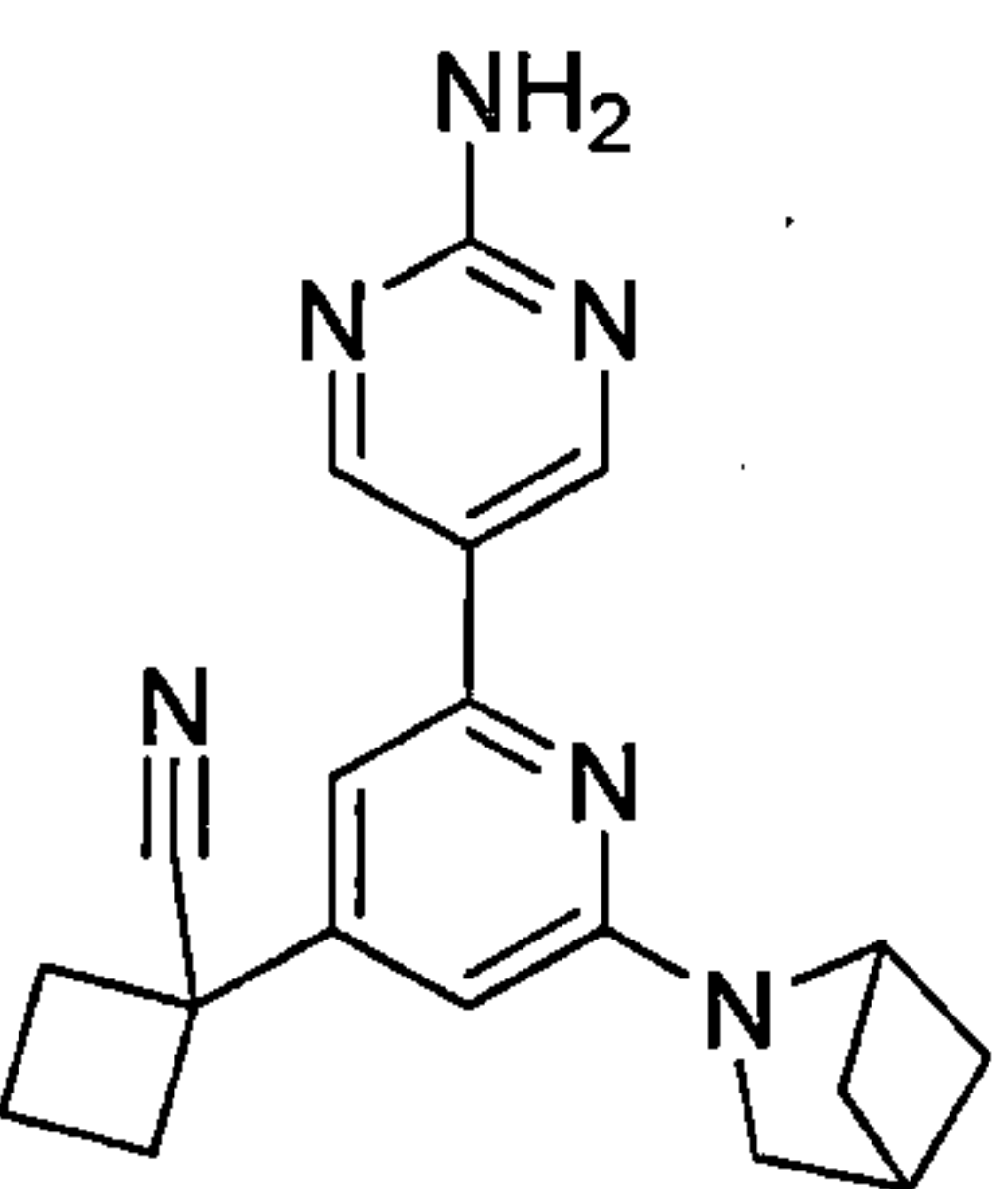
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
60	0.01	 1-[(1S,4S)-2-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.40 - 6.14 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.28 - 3.27 (m, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 6H)。	423.2	B
61	0.01	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-(2-甲氧基乙基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.84 (s, 2H), 6.09 (br.s, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 2H), 4.67 (br.s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 3H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.76 - 2.74	409.2	B

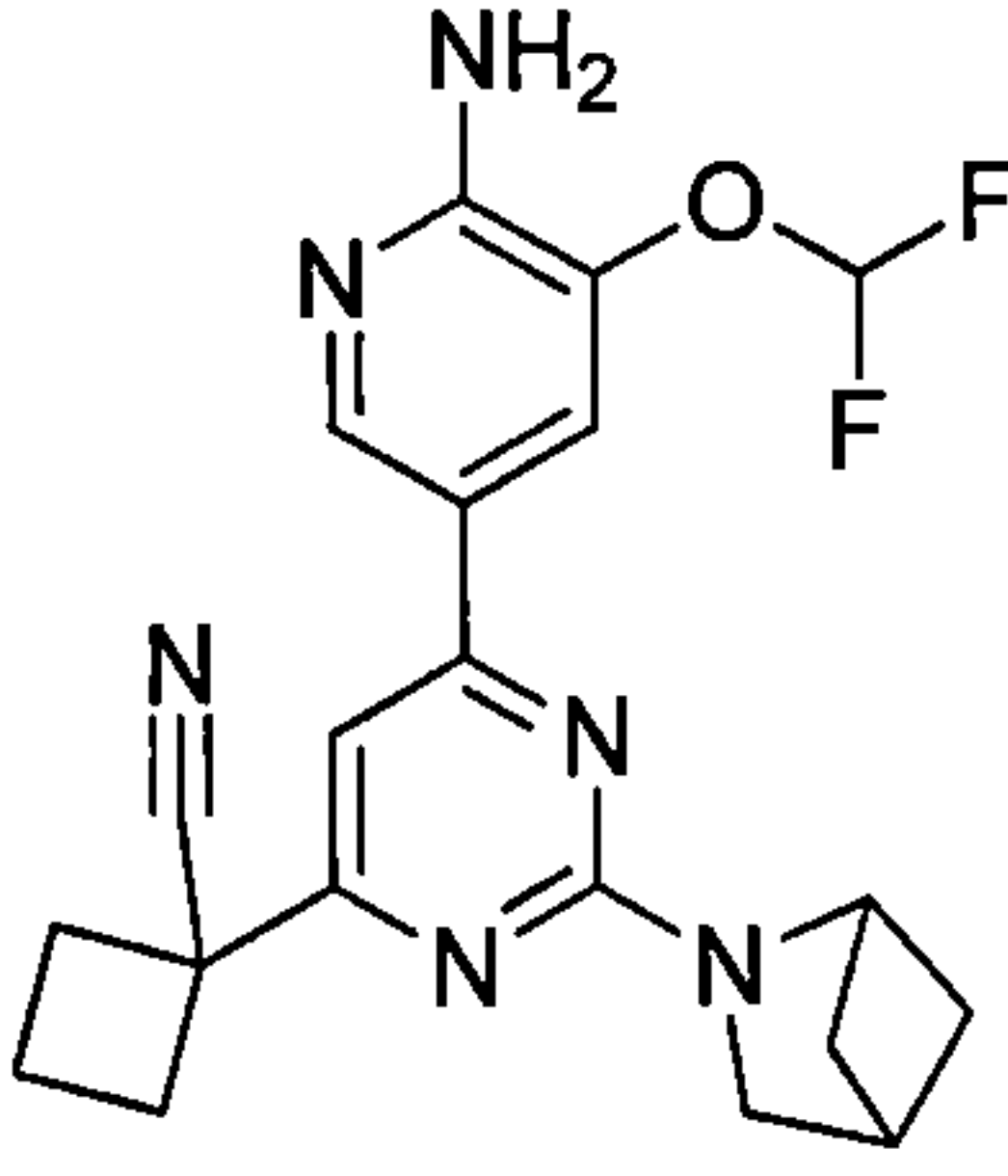
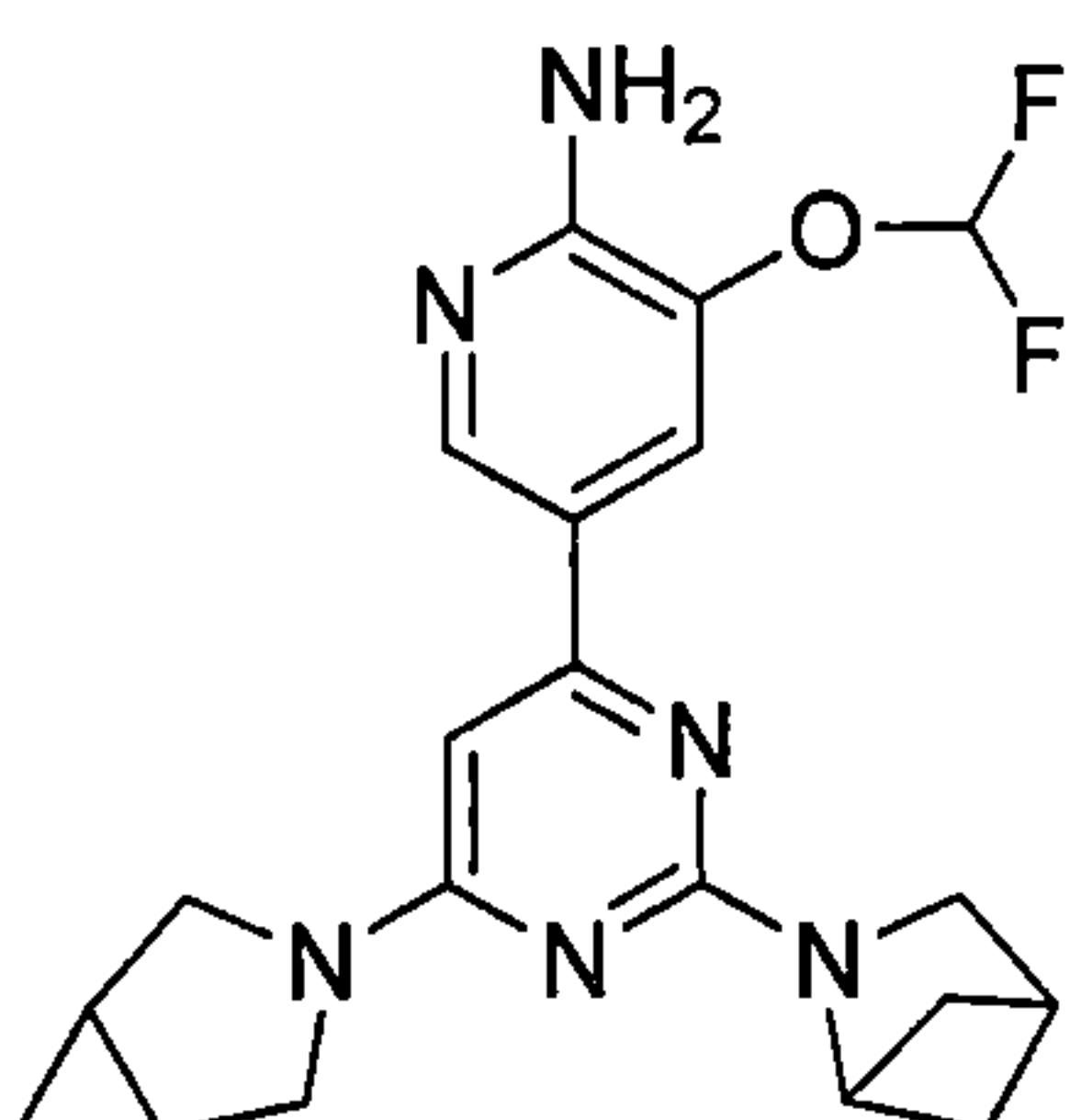
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			(m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 2H)。		
62	0.003	 5-[2-(3-氨基雜二環[3.1.0]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.30 (br.s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 3H), 3.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 1H), 0.14 - 0.11 (m, 1H)。	416.8	A
63	0.53	 1-[6-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-環丙基-嘧啶-4-基]-3-氨基雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (s, 2H), 1.17 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (s,	336.9	C

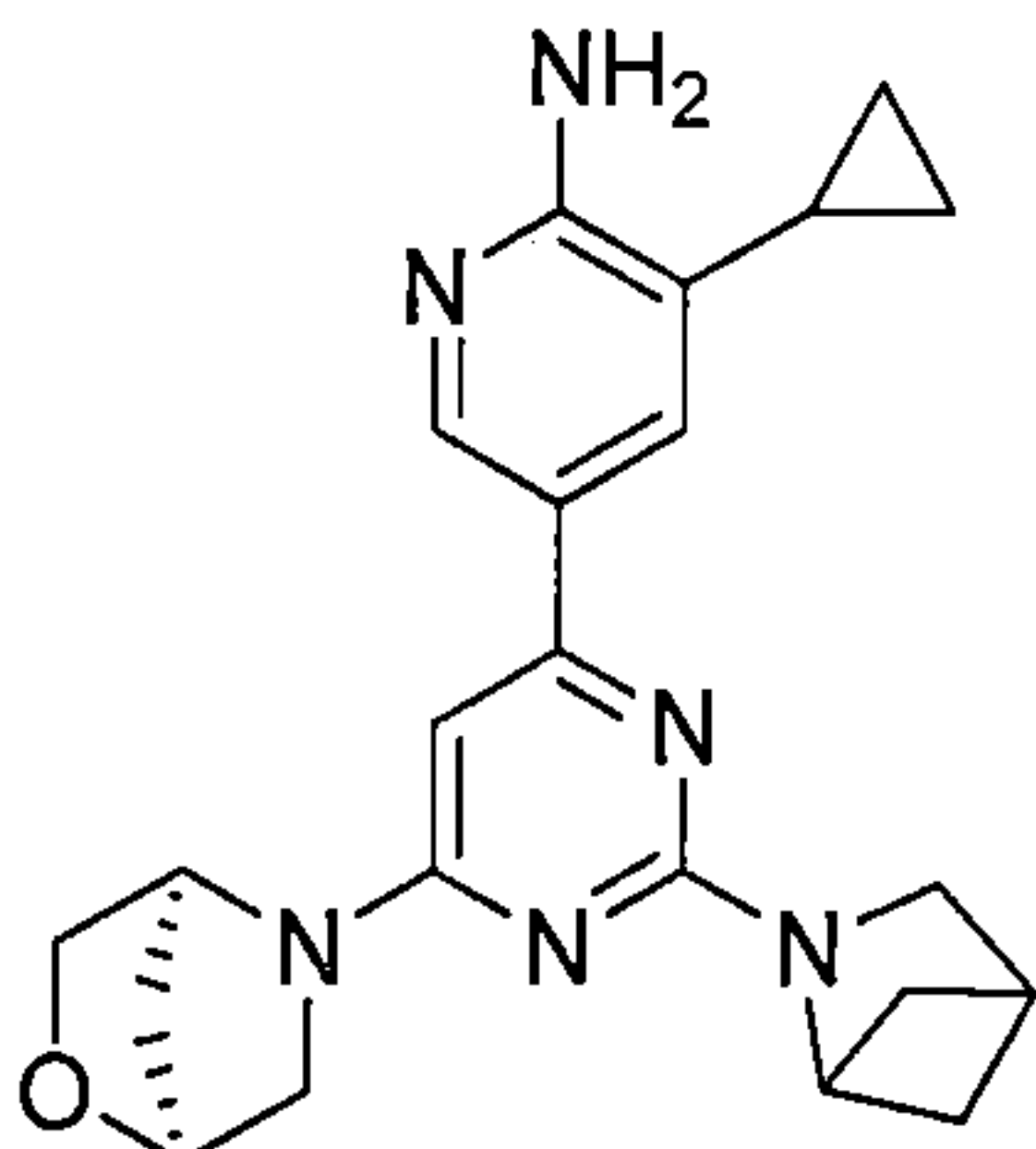
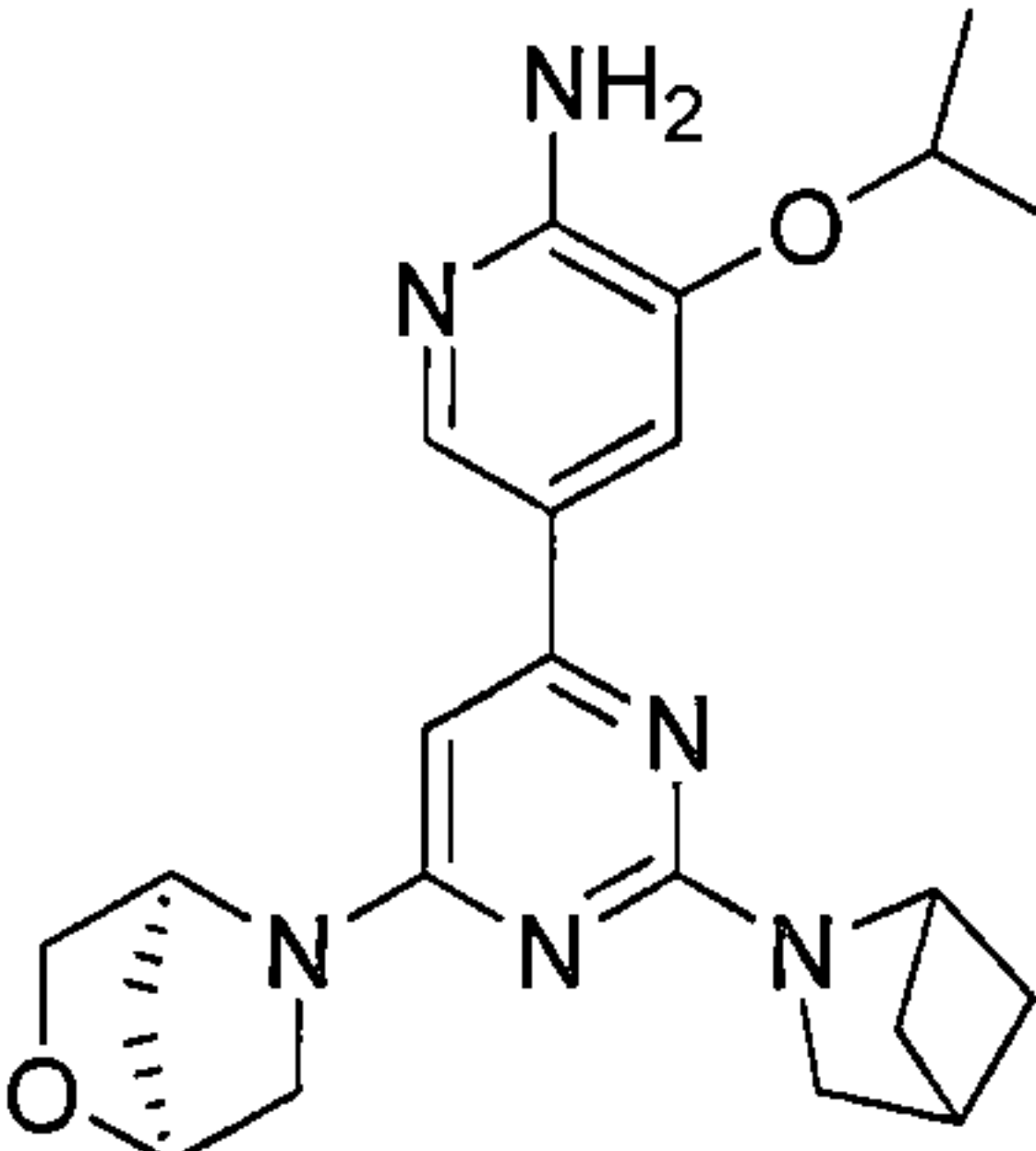
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			3H), 1.80 - 1.78 (m, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 2H)。		
64	0.27	 5-[2-(3-氨基雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(9-氨基雜二環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 2H), 6.92 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.18 - 1.51 (m, 14H), 1.39 - 1.27 (m, 2H)。	378	I
65	0.04	 5-[2-[(3S,4R)-3,4-二氟吡咯啉-1-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 3H), 3.46 (d, <i>J</i> = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H)。	376	E

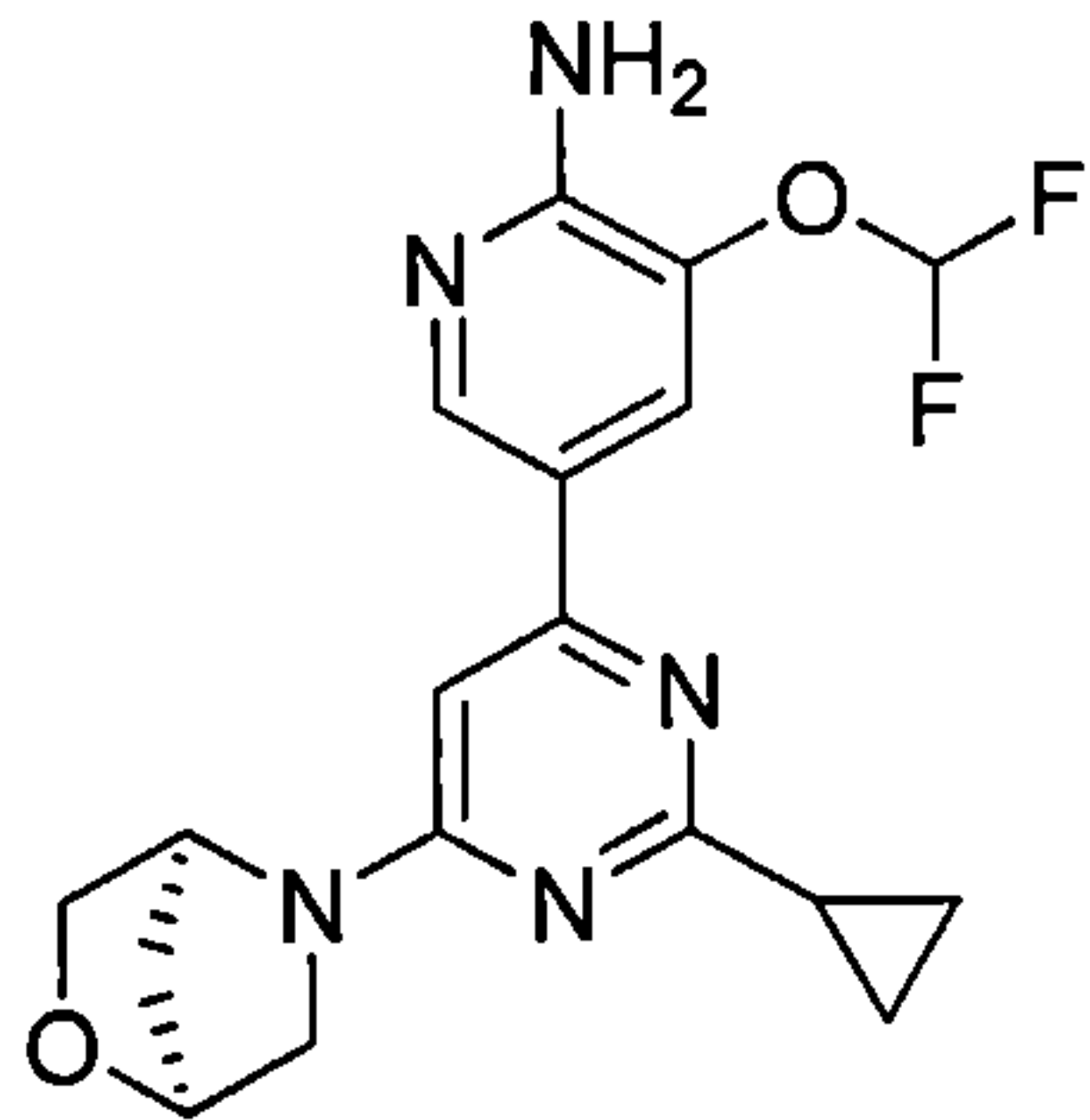
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
66	0.03	 5-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.91 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H) 。	376	E
67	0.65	 5-[2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.45 (d, J = 57.9, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.77 (d, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.86 (s, 2H) 。	395	E

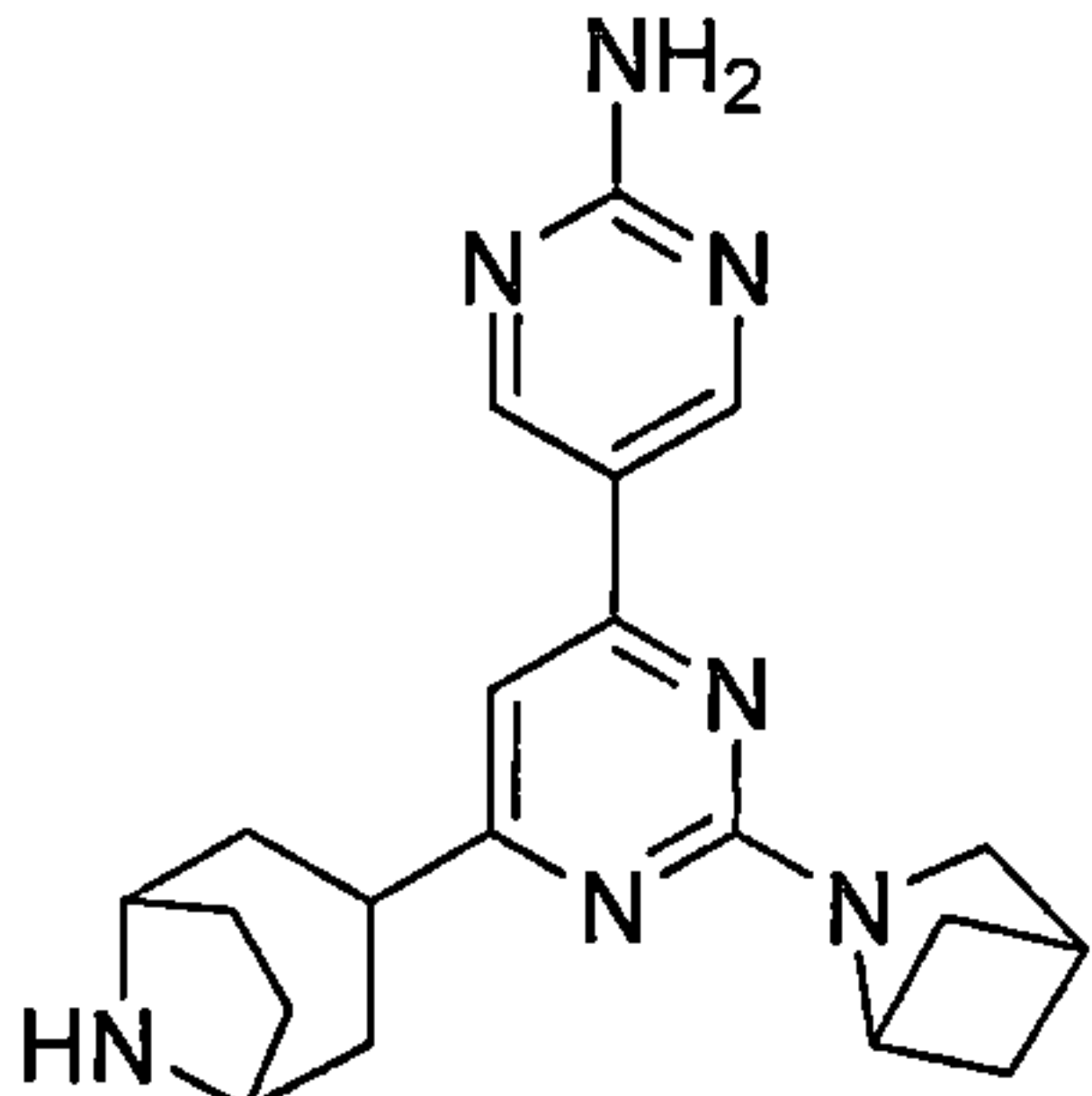
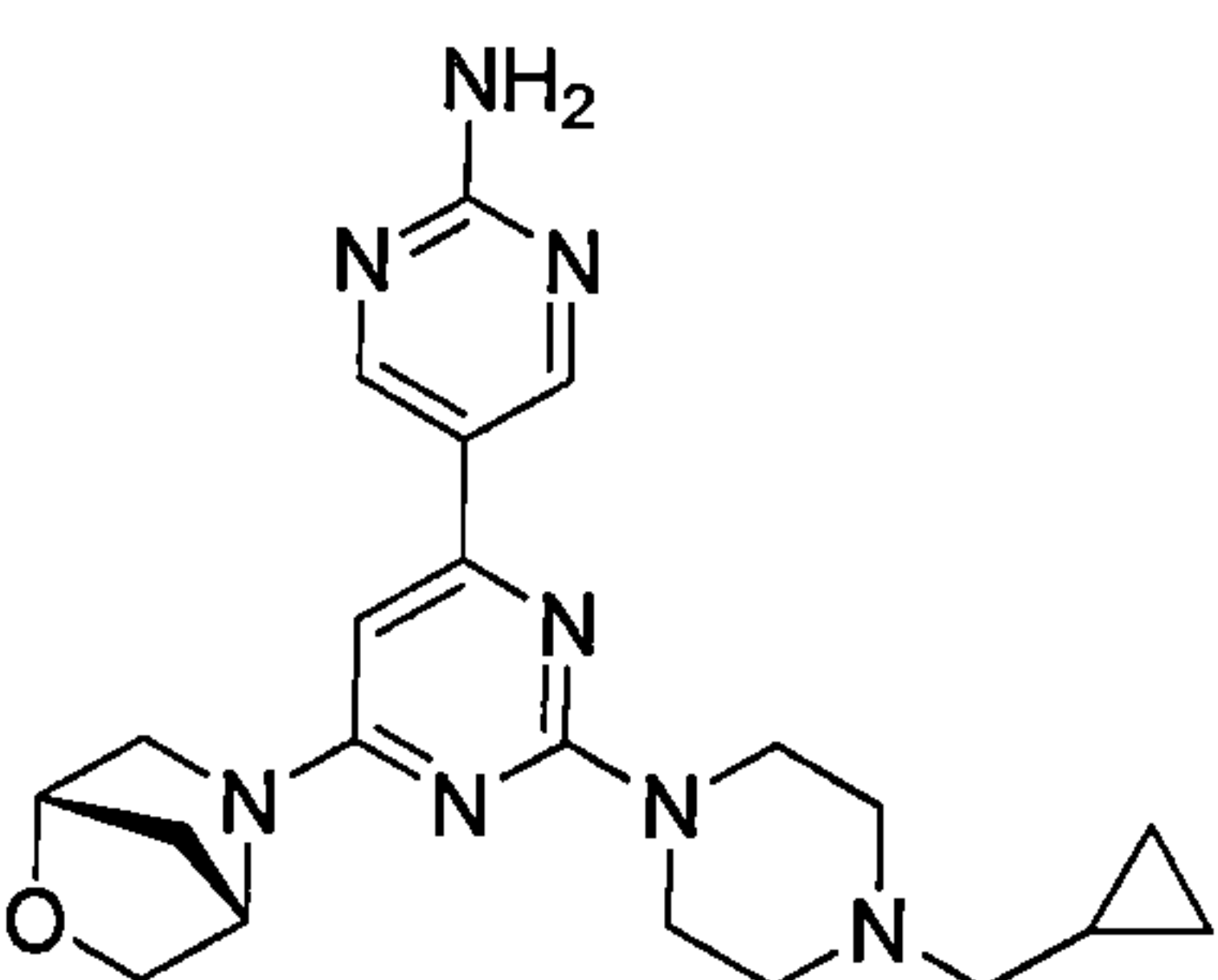
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
68	1.61	 5-[2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 5H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (q, J = 3.2, 2.6 Hz, 2H)。	395	E
69	0.11	 5-[2-[(1R,4R)-5,5-二氟-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (d, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.45 (d, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H),	402	E

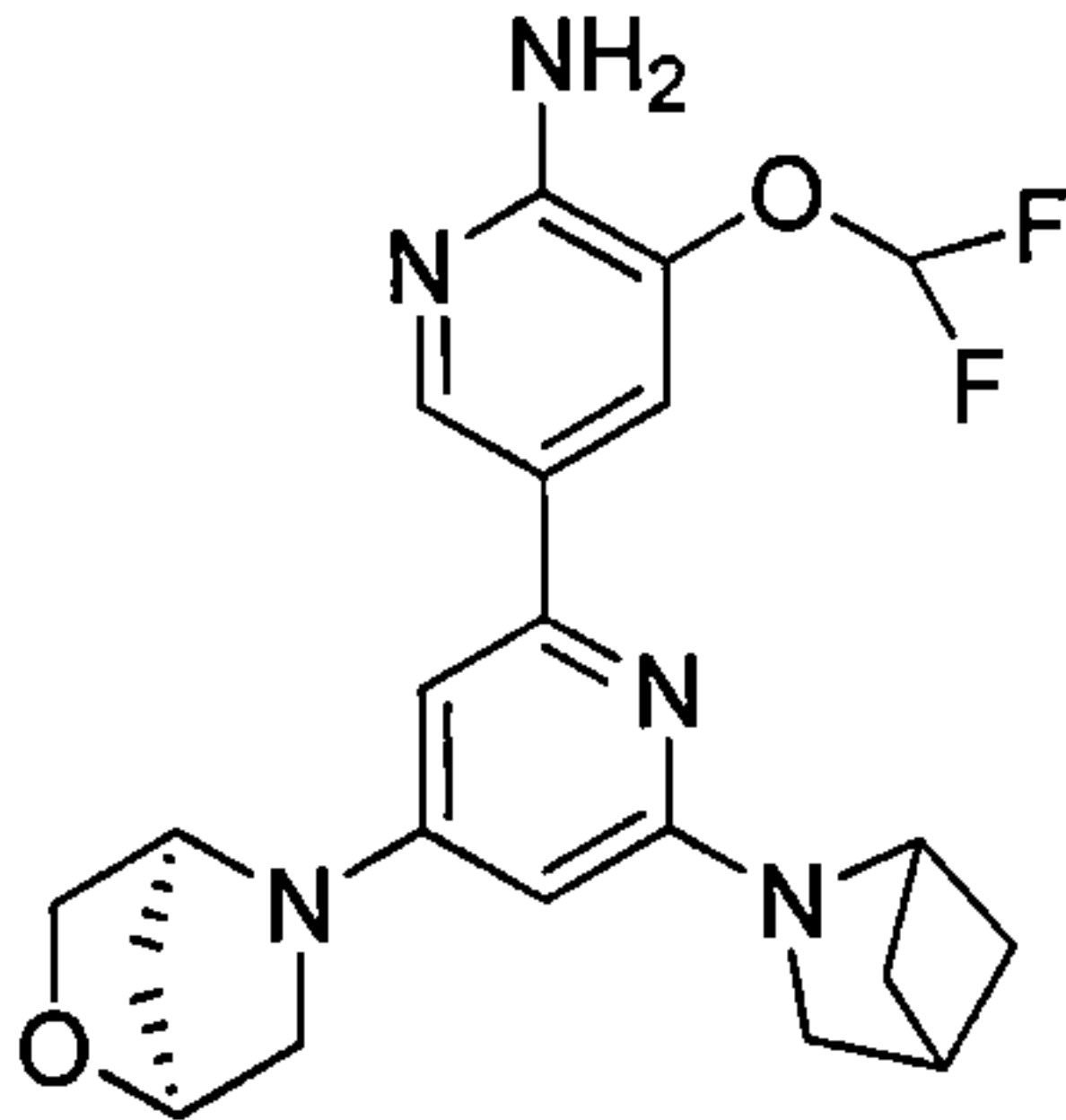
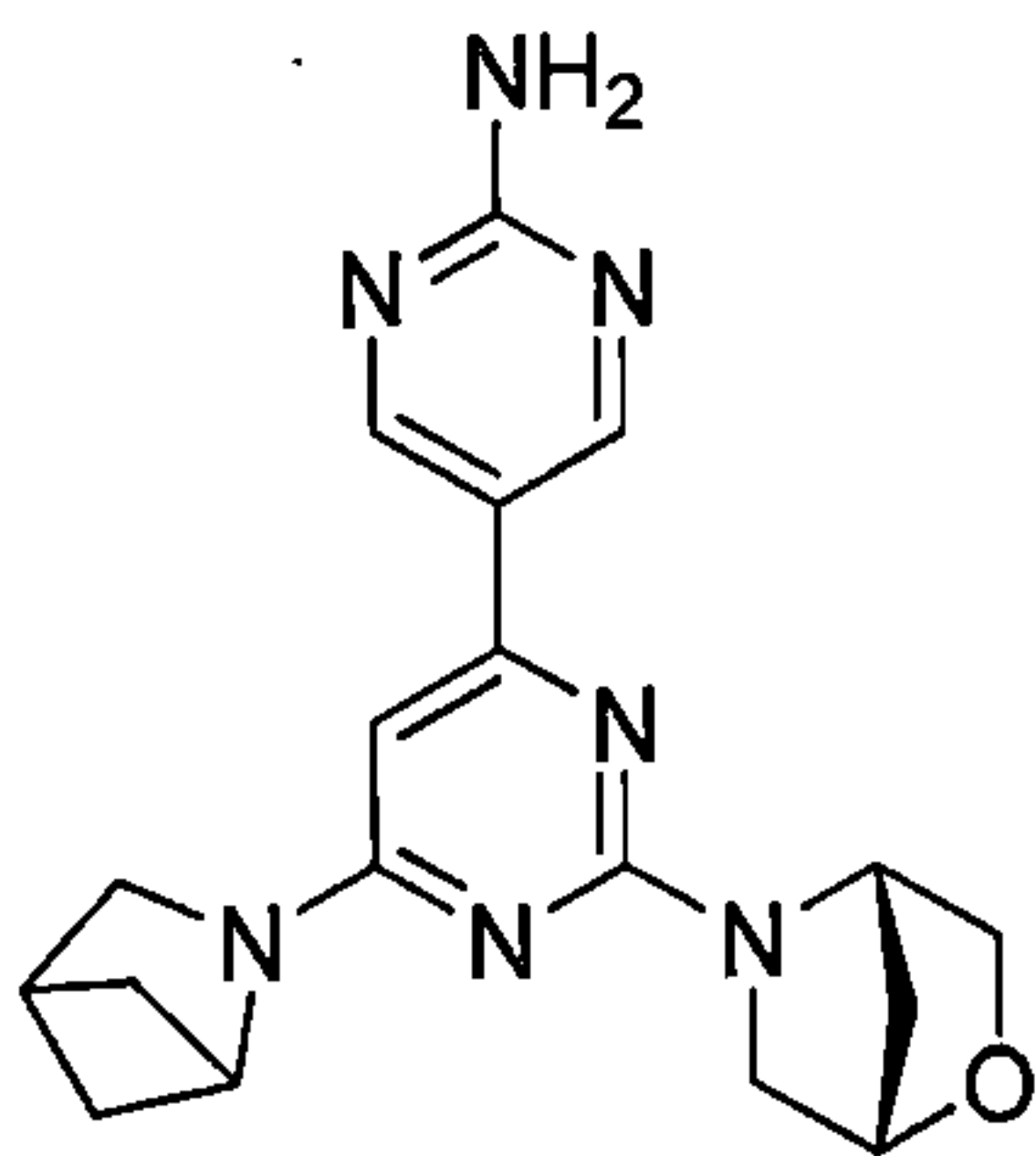
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 18.5 Hz, 4H)。		
70	0.22	 5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮 雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2- [4-(三氟甲基)-1-六氫吡啶 基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.78 (d, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.82 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.45 - 1.28 (m, 2H)。	422	E
71	0.09	 1-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6- (3-氮雜二環[2.1.1]己-3- 基)-4-吡啶基]環丁烷甲腈	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 2H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.39 - 2.18 (m,	333	G

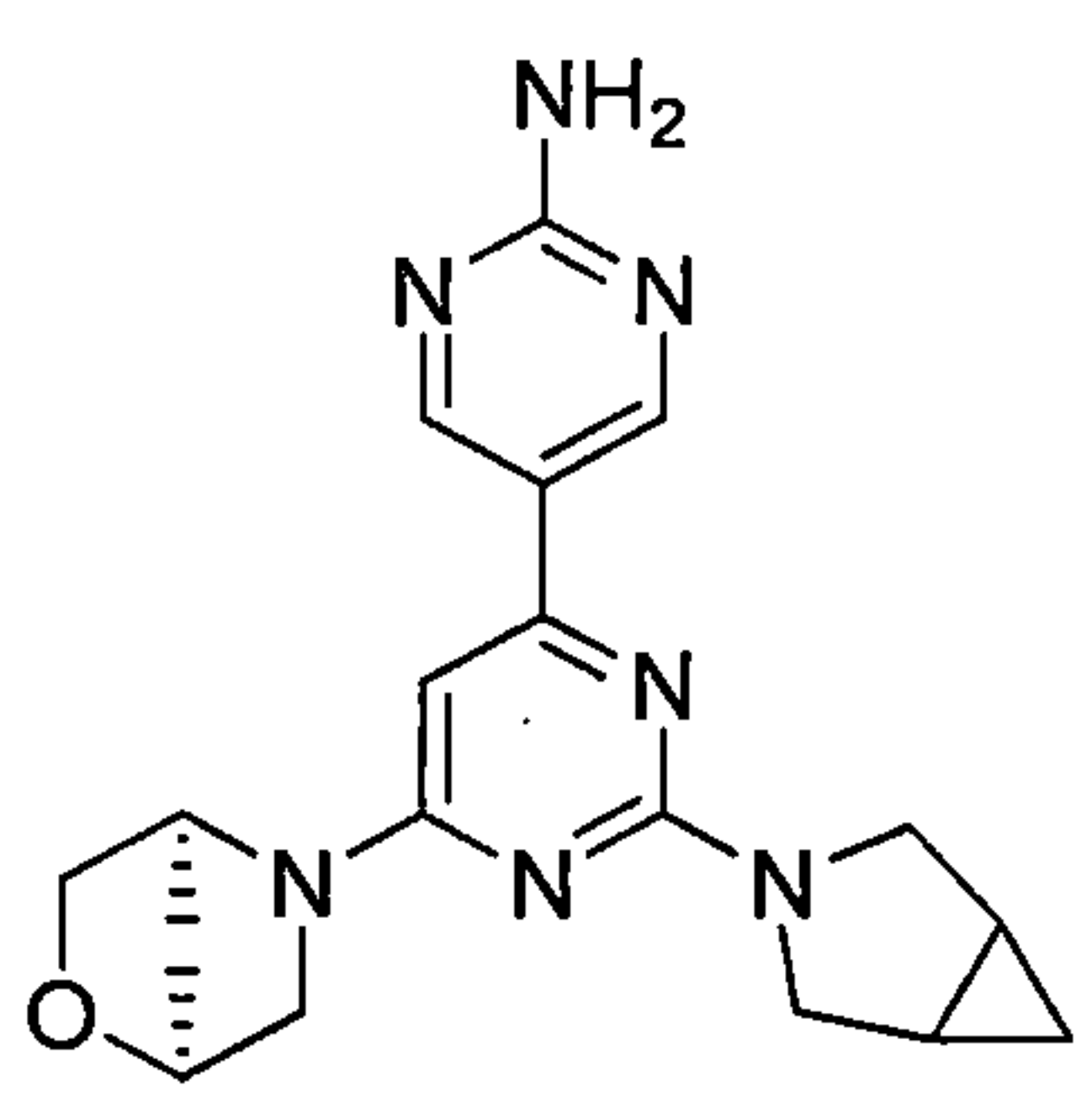
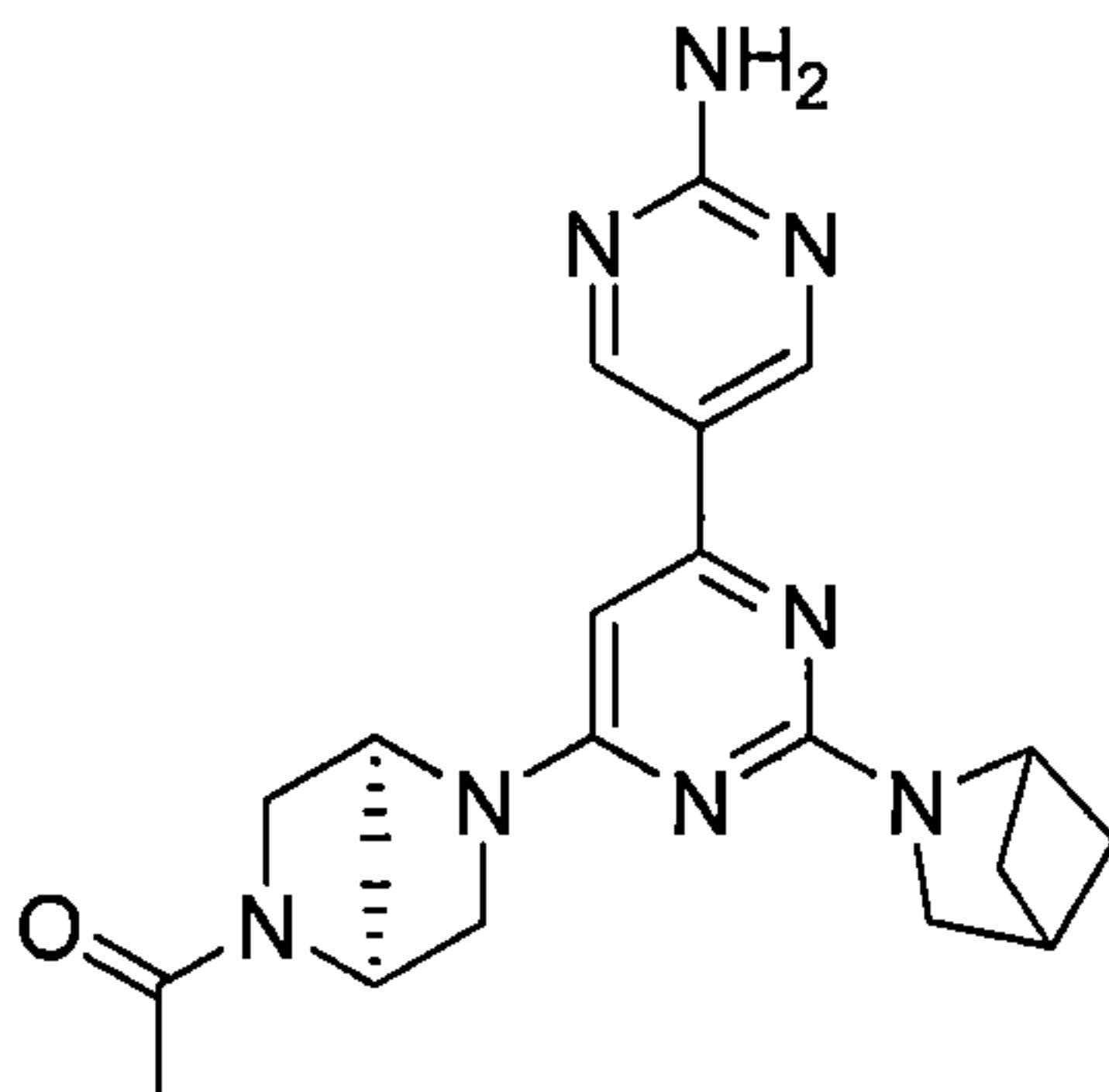
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 2H)。		
72	0.04	 1-[6-[6-氨基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]環丁烷甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t, J = 74.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 2H)。	399	I
73	0.002	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 3.62 (br.s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.30 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.51 - 1.50 (m, 2H), 1.24 - 1.22 (m, 2H), 0.64 - 0.61 (m,	401.0	A

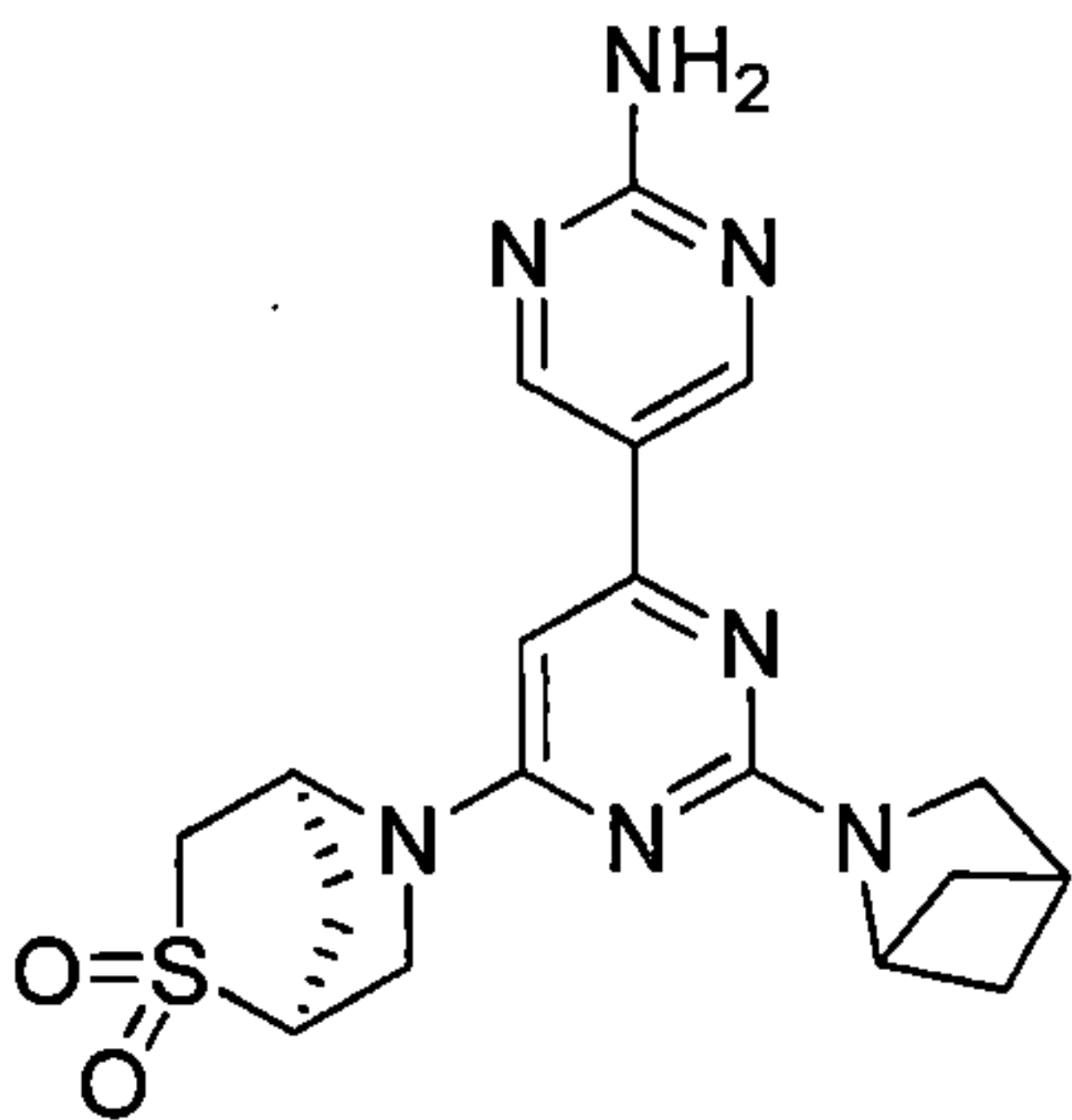
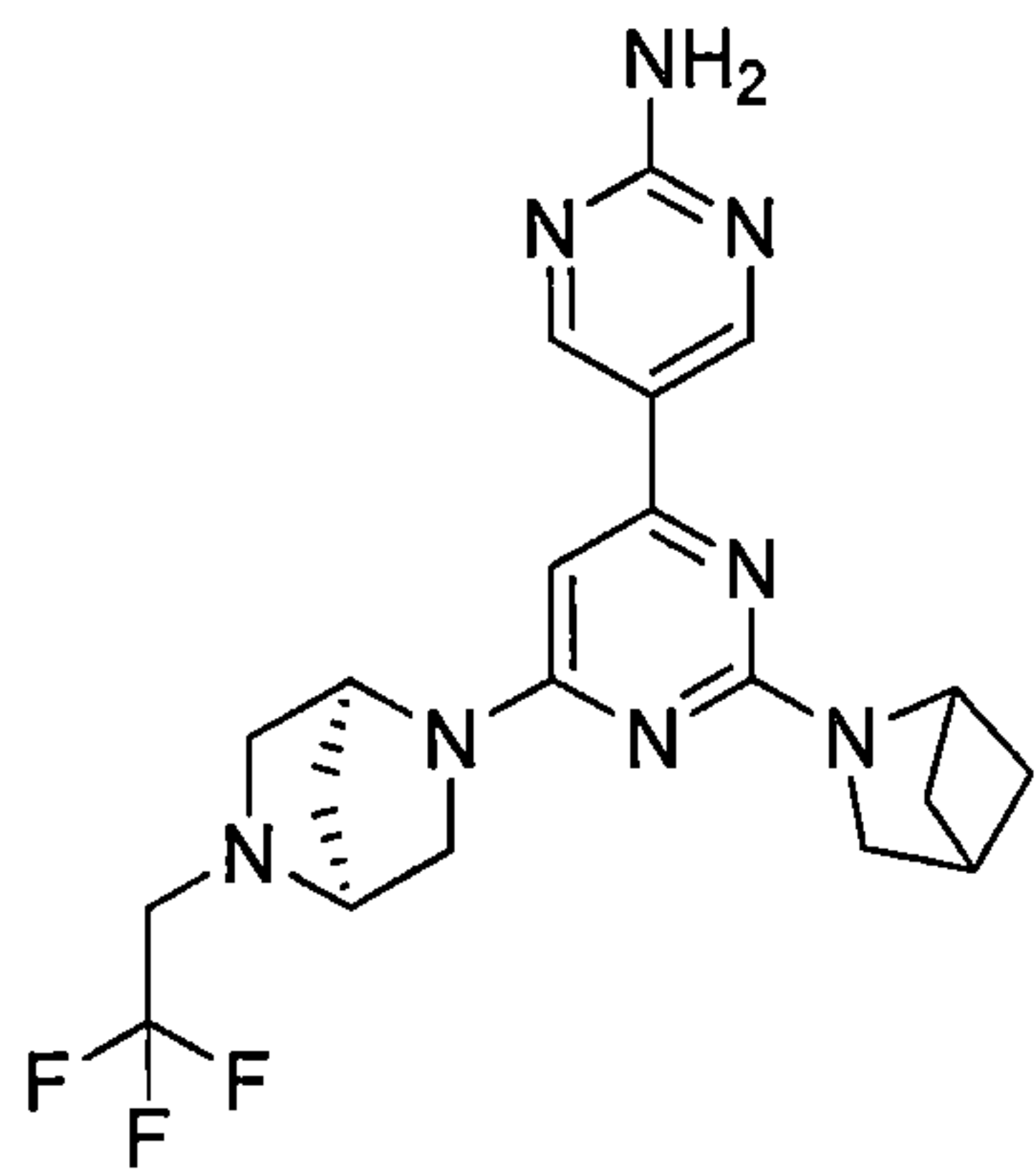
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1H), 0.02 - 0.01 (m, 1H)。		
74	0.05	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-環丙基-吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 - 4.94 (m, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 1.96 - 1.93 (m, 4H), 1.68 - 1.66 (m, 1H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.67 (m, 2H)。	390.9	A
75	0.009	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-異丙氧基-吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (br.s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 4H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 1.91 -	409.2	A

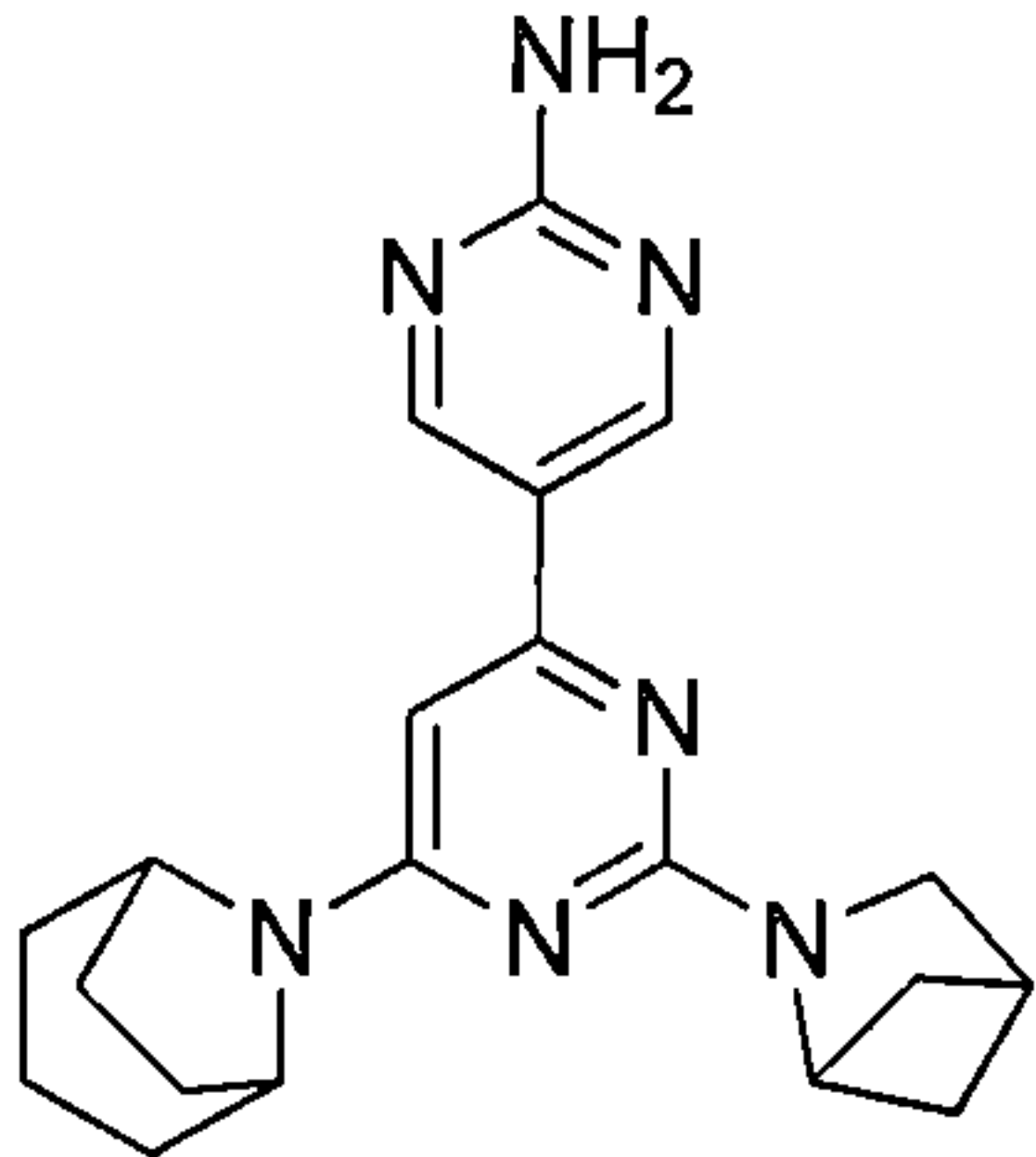
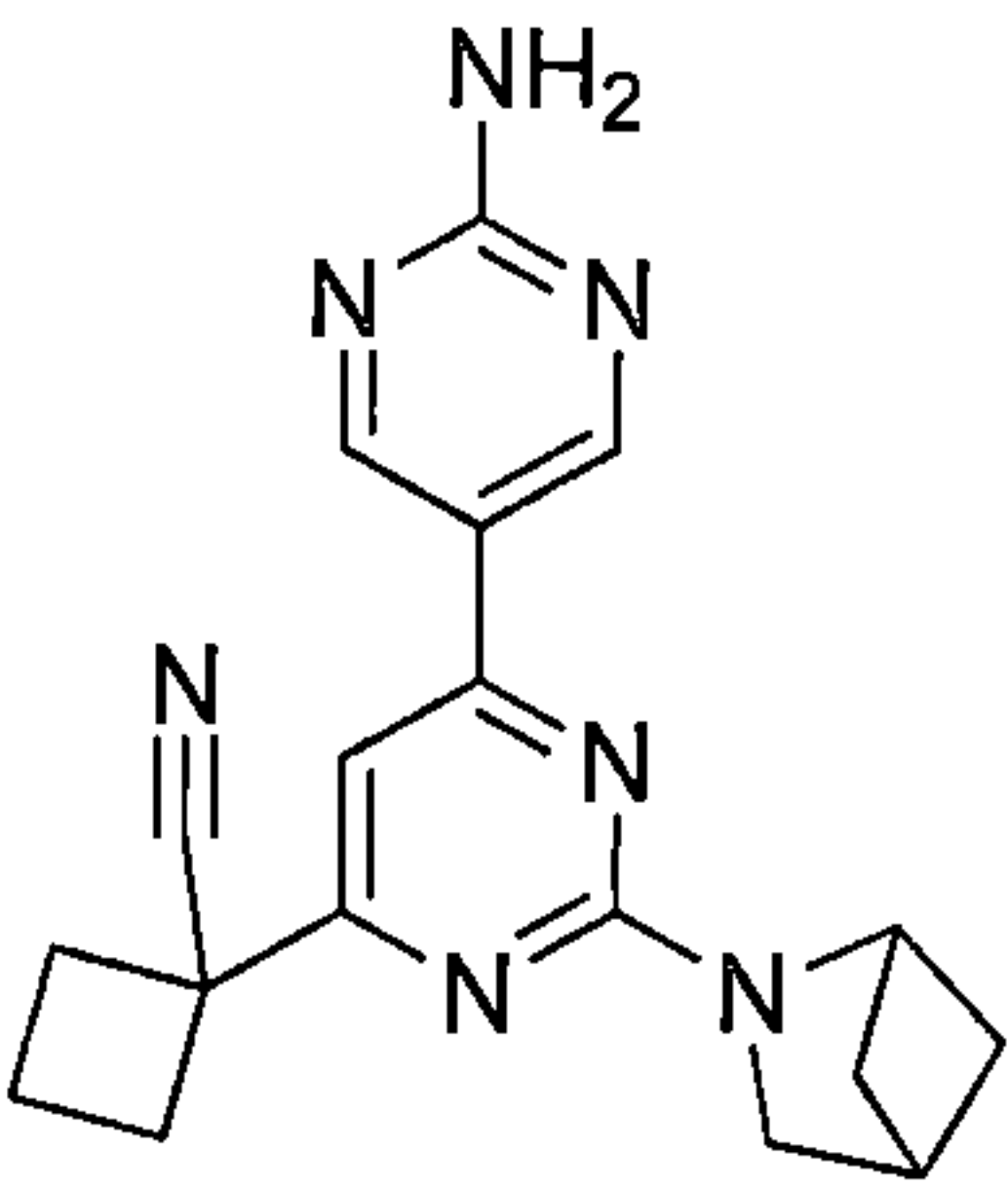
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1.83 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 8H)。		
76	0.008	 5-[2-環丙基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (br.s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.97 - 0.95 (m, 2H)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.80 (br.s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 4H)。	376.1	A

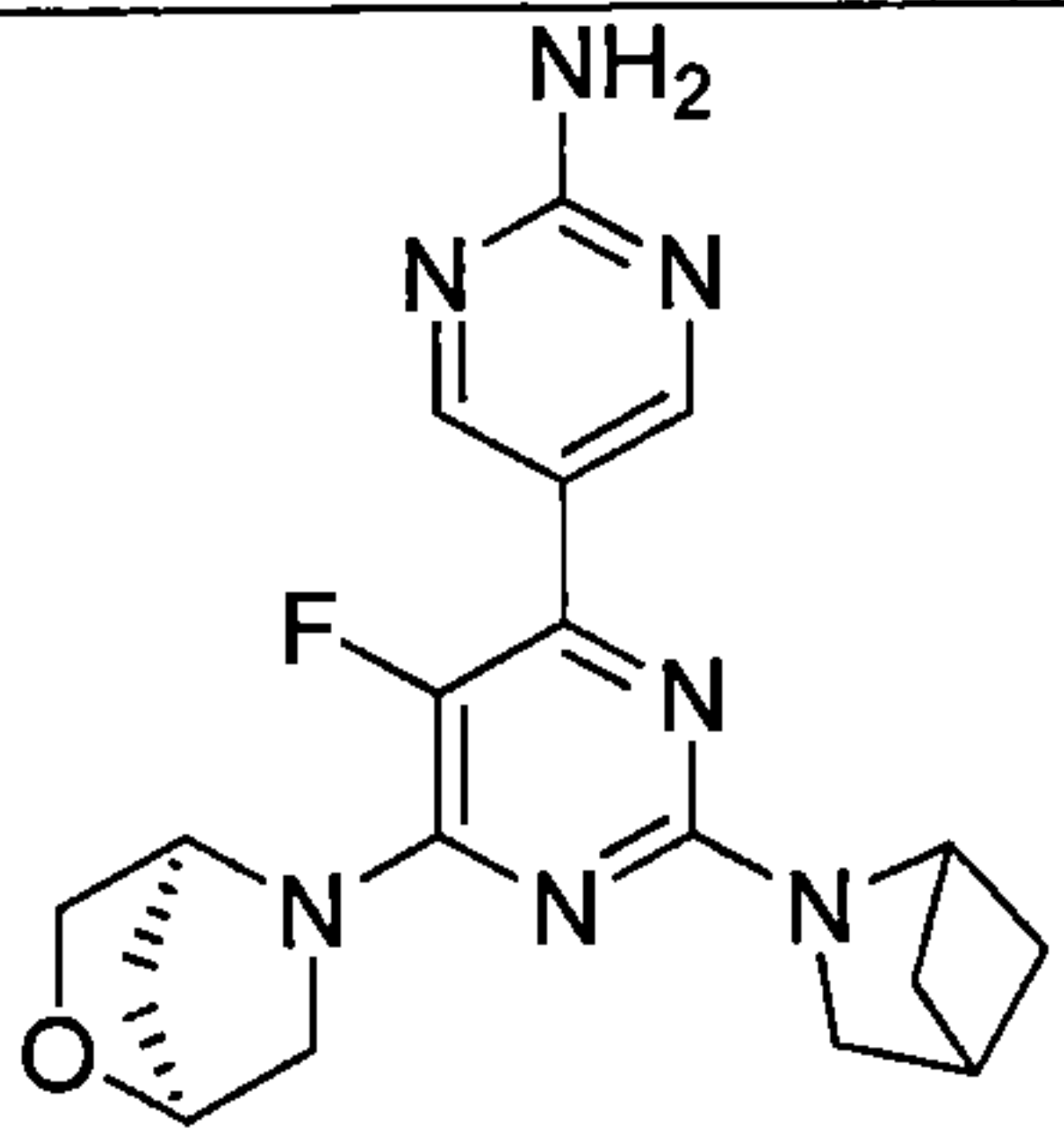
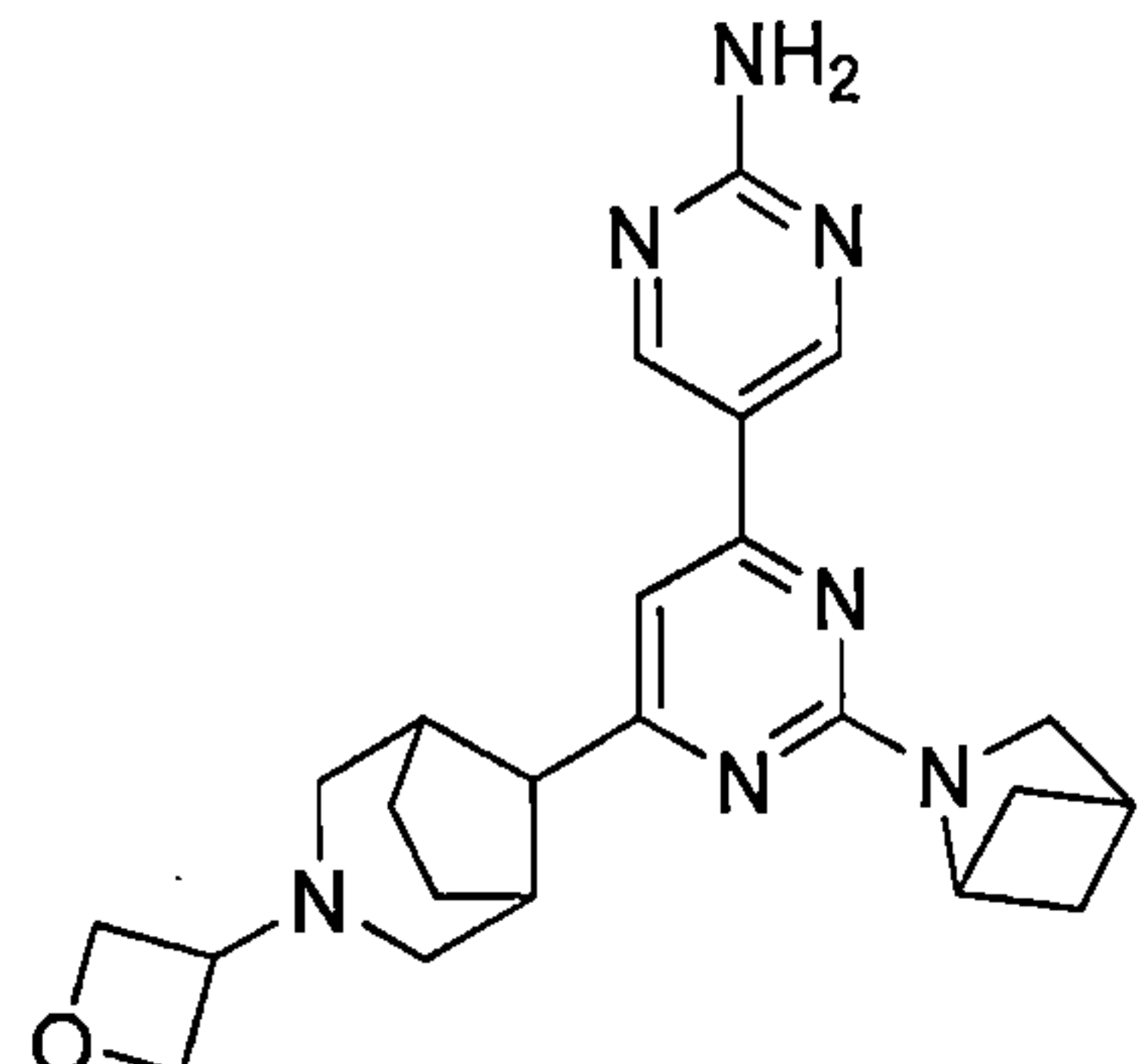
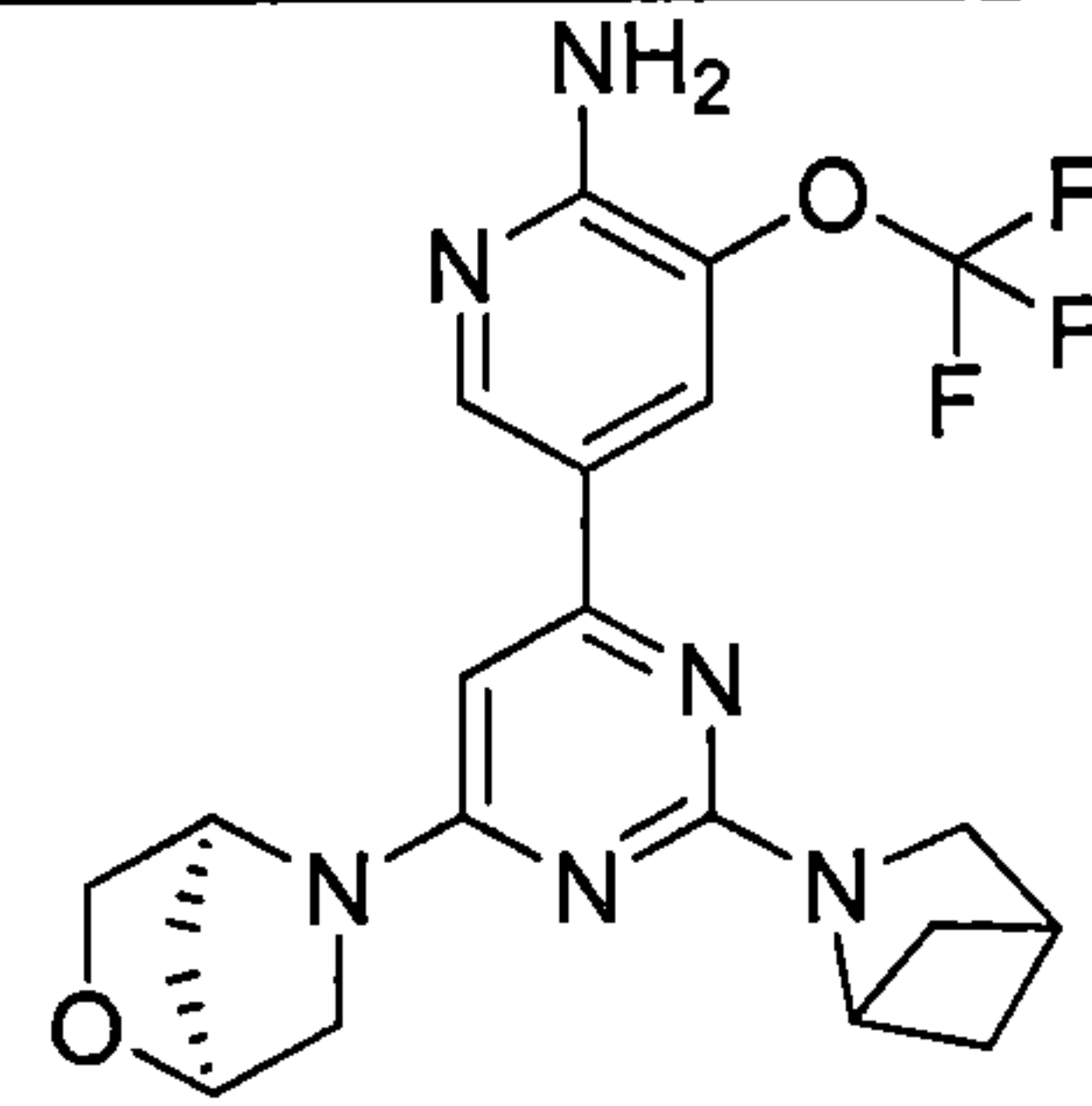
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
77	0.16	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.76 (m, 7H), 1.35 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H)。	364	C
78	1.61	 5-[2-[4-(環丙基甲基)六氫吡嗪-1-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.10-2.52 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 0.96 (s, 1H), 0.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.21 (s, 2H), 3.10 - 2.52 (m, 4H)。	409	E

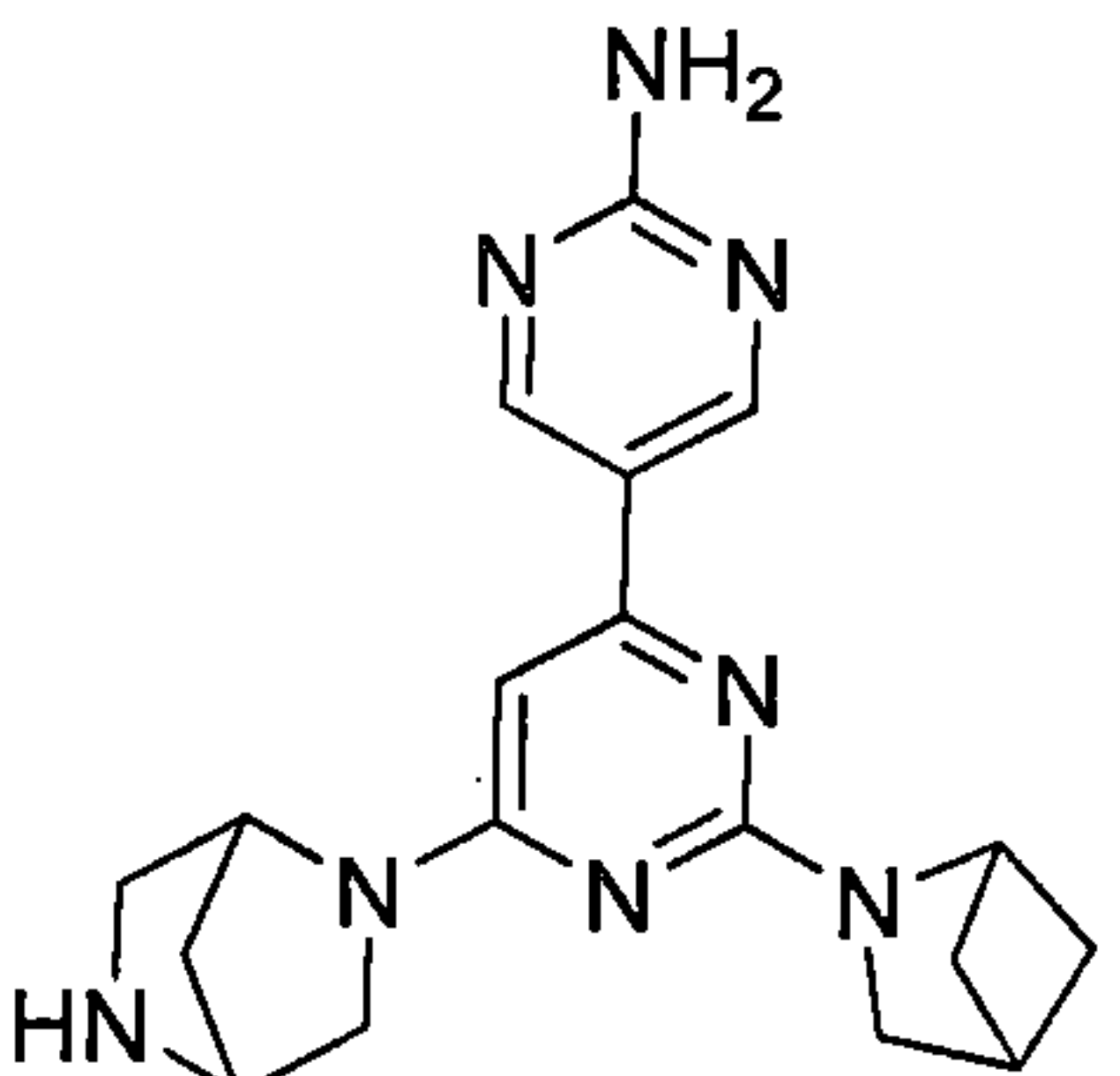
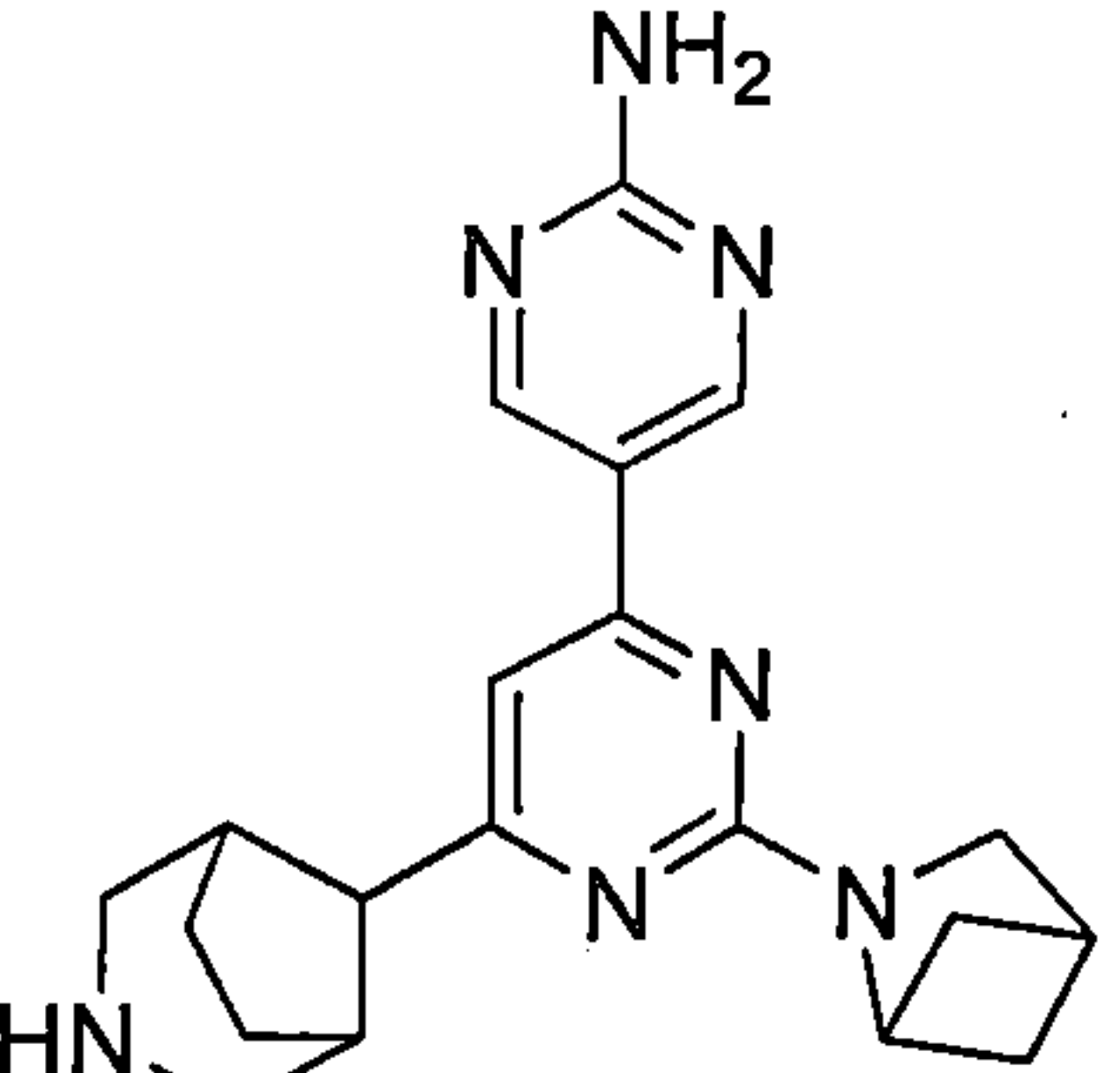
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
79	0.06	 5-[6-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 - 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.86 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 4H), 1.27 - 1.26 (m, 2H)。	416.1	D
80	0.08	 5-[6-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-2-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.38 (br.s, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.33 (d, J = 2.8	351.8	B

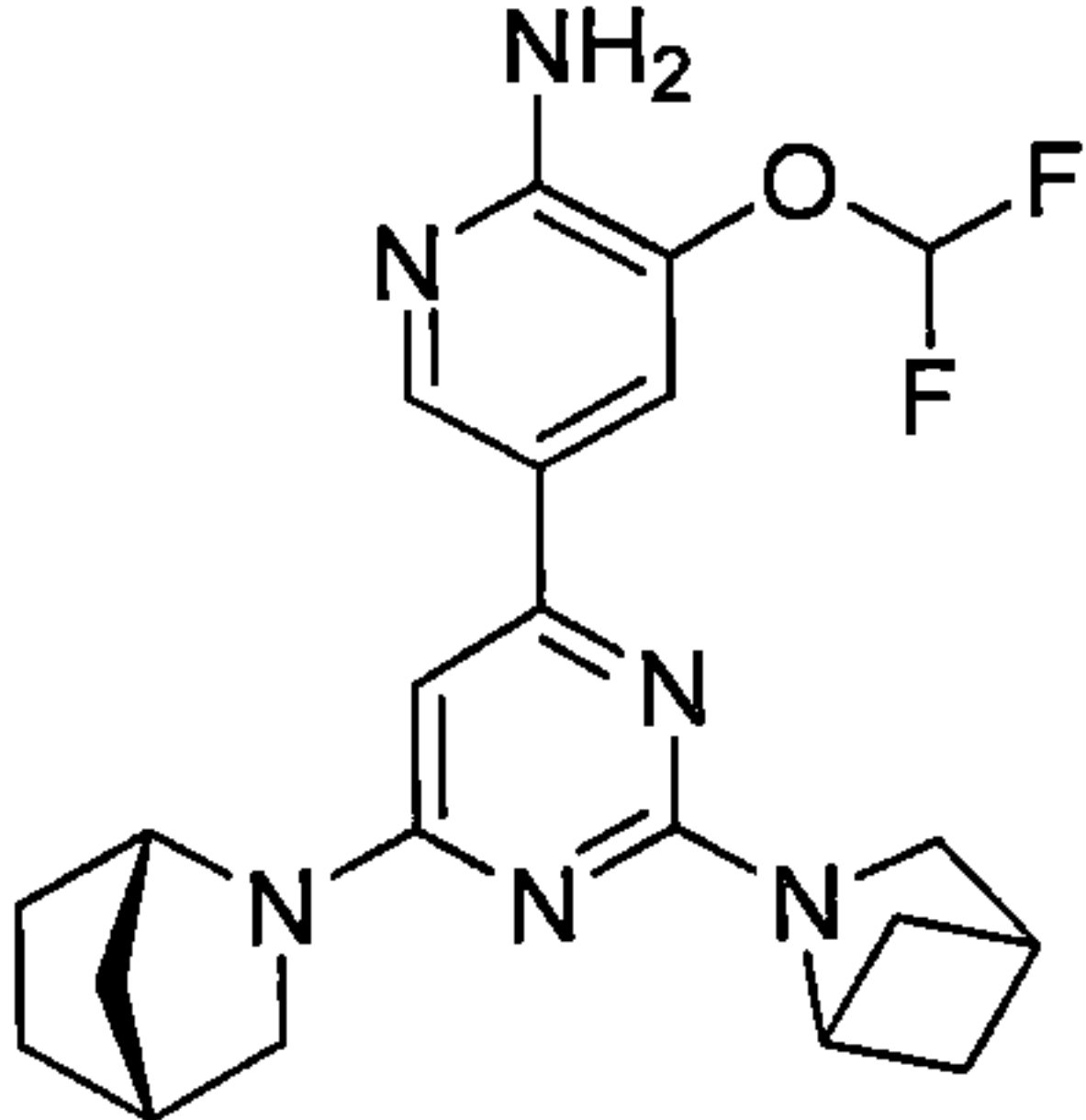
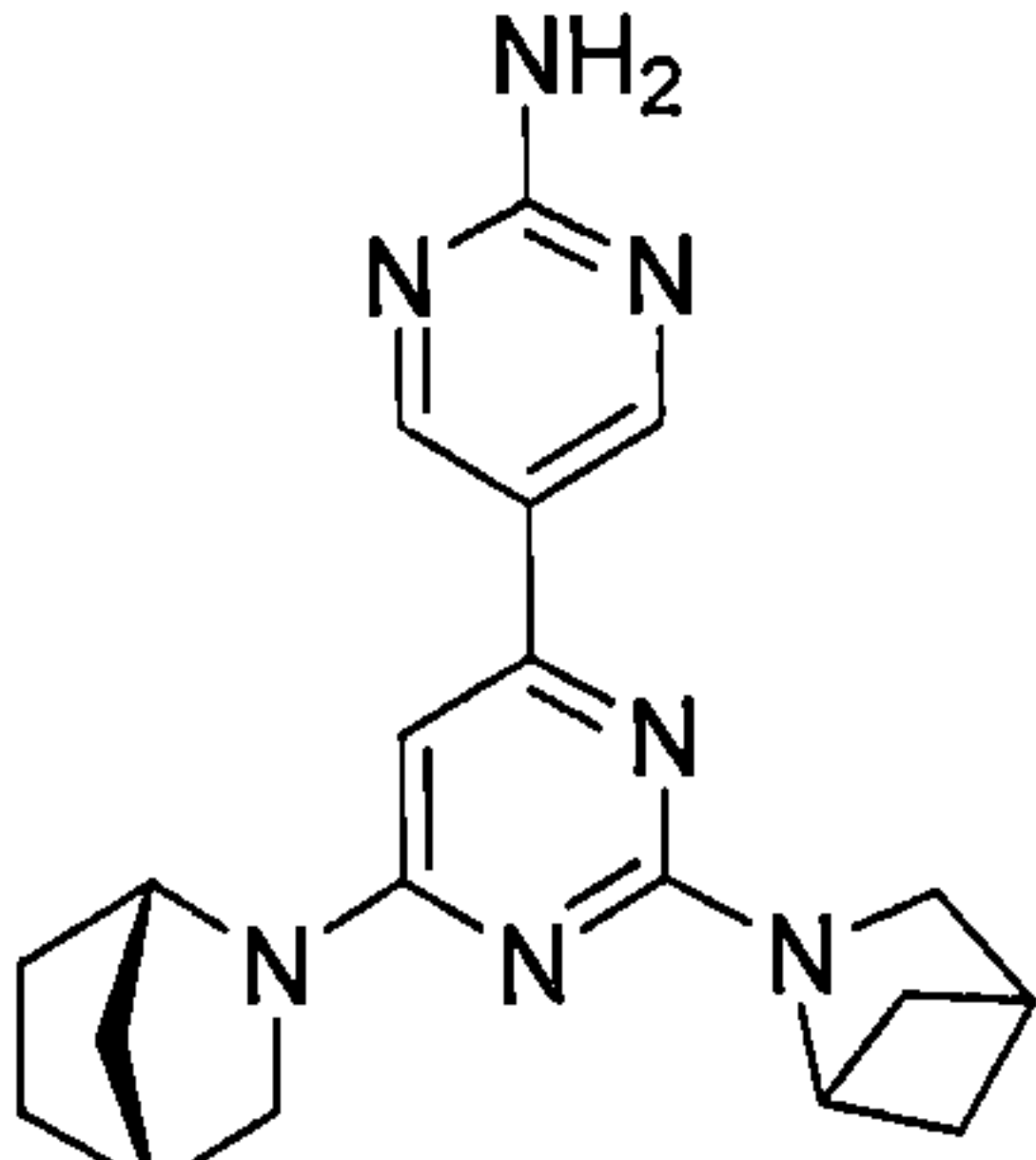
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			Hz, 2H)。		
81	0.038	 5-[2-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.54 - 6.10 (br.s, 1H), 5.08 - 4.96 (br.s, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.60 - 1.58 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 1H), 0.14 - 0.12 (m, 1H)。	352.19	B
82	0.034	 1-[(1S,4S)-5-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 6.68 - 6.12 (br.s, 1 H), 5.11 - 4.95 (br.s, 1 H), 4.88 - 4.65 (m, 2 H), 3.55 - 3.33 (m, 5 H), 3.28 - 3.23 (m, 1 H), 2.88 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 2.02 (s, 2 H), 1.93 (s, 3 H), 1.86 - 1.83 (m, 2 H), 1.31 (s, 2 H)。	393.15	B

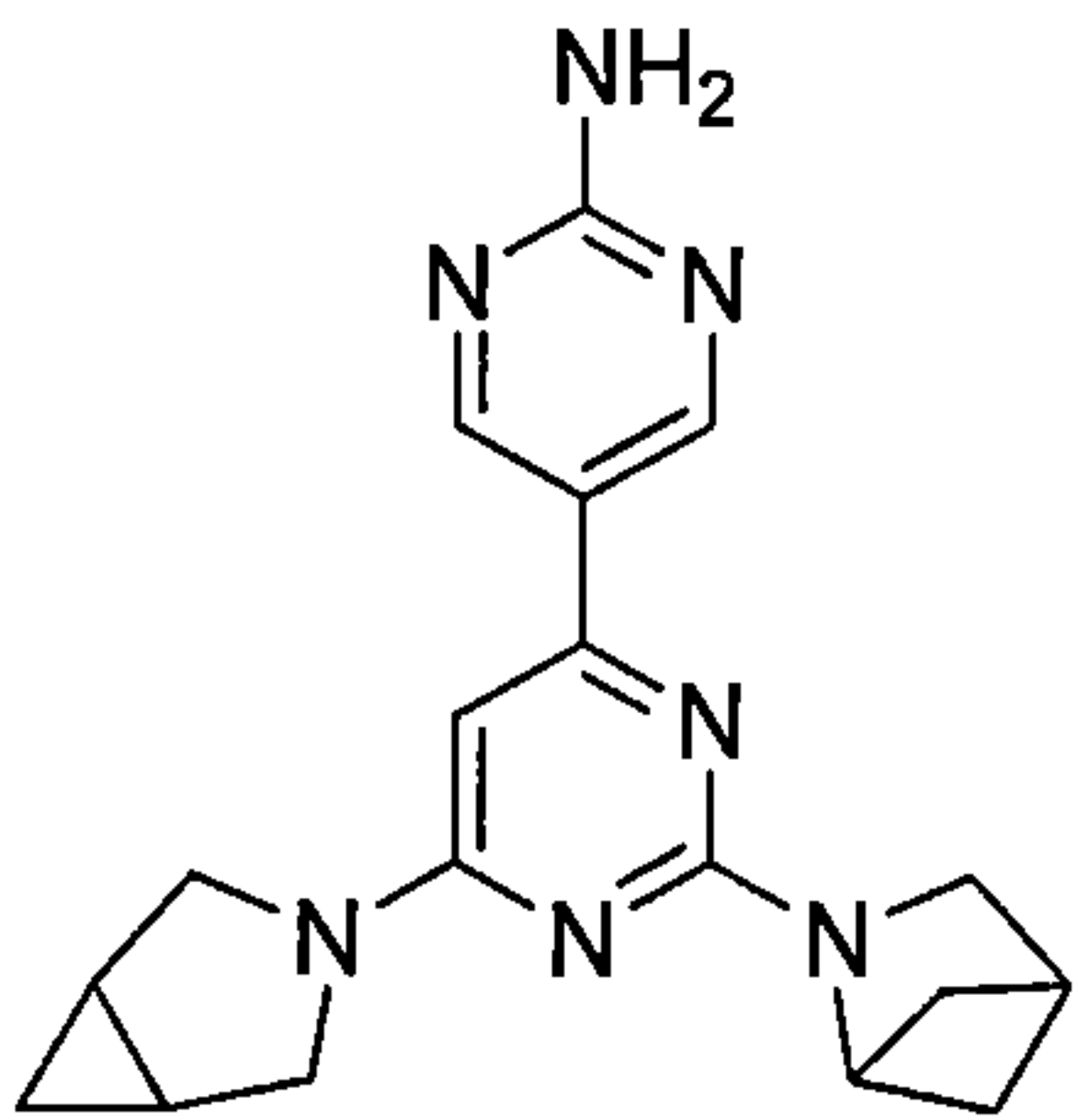
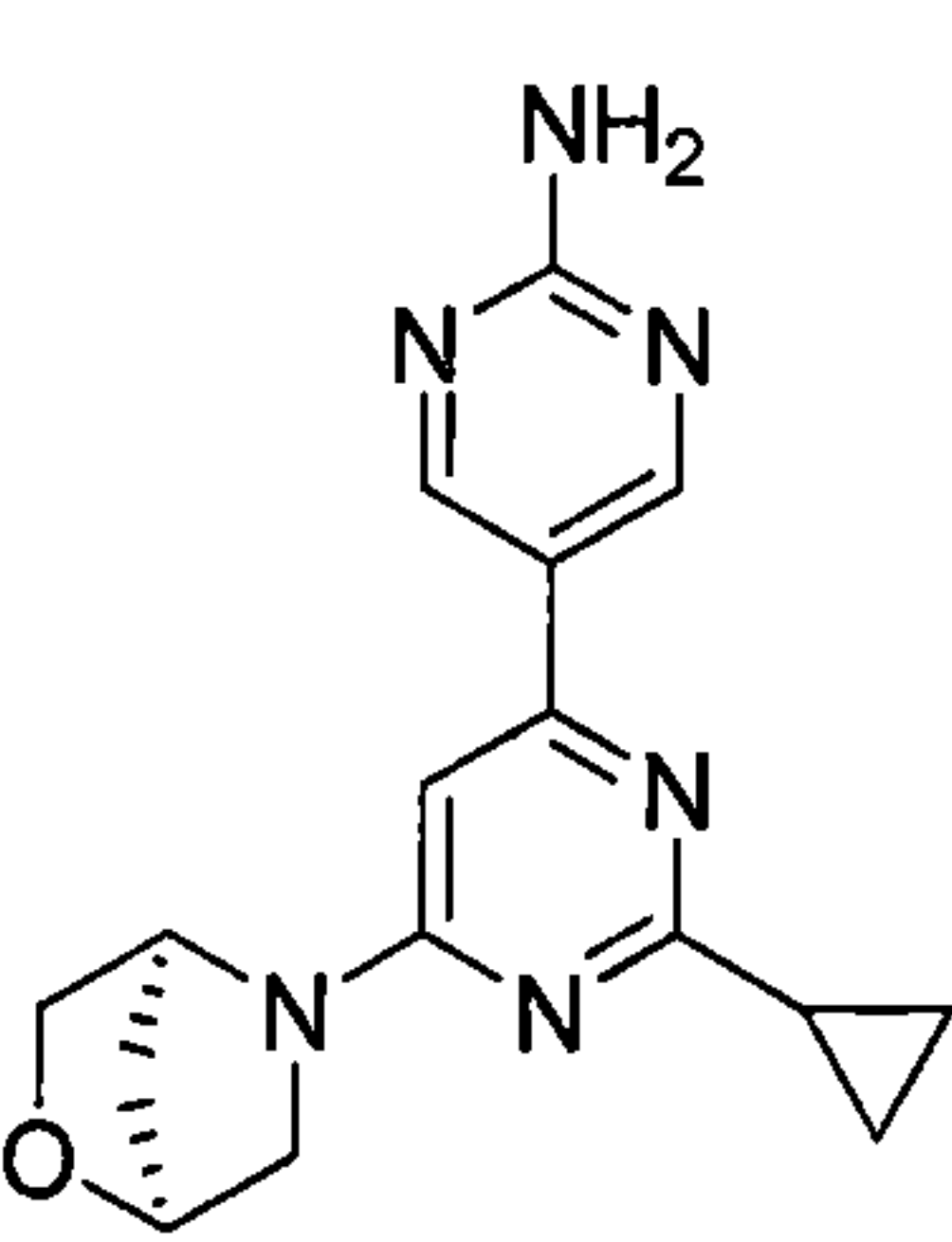
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
83	0.17	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2,2-二側氧基-2λ⁶-硫雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.91 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H)。	399.8	B
84	0.051	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.50 - 6.15 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87 - 1.86 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.38 (s,	433.1	A

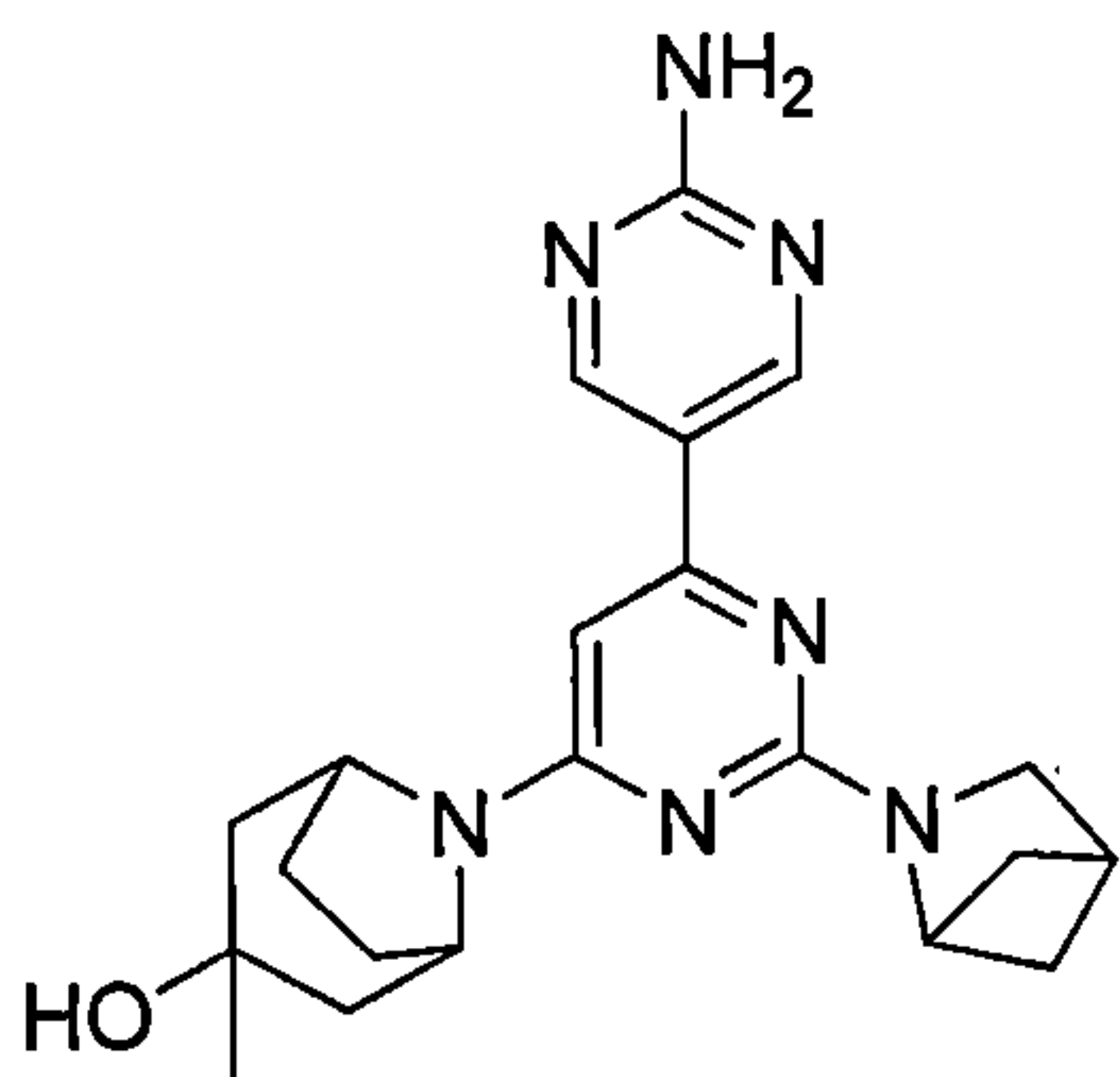
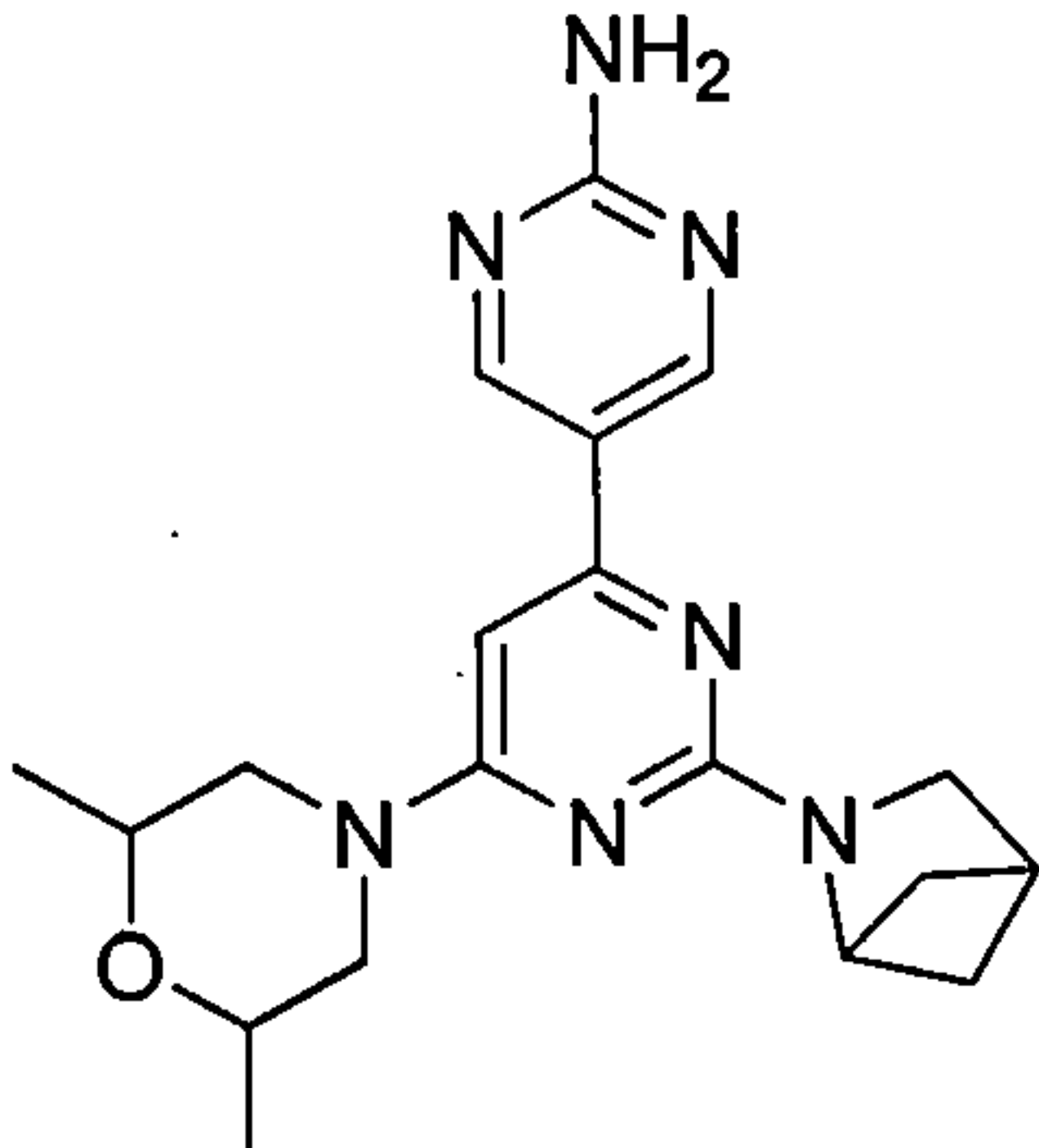
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			3H), 1.33 - 1.32 (m, 2H)。		
85	0.05	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氨基二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2 H), 6.94 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.78 - 4.76 (m, 1 H), 4.54 (br.s, 2 H), 2.84 - 2.83 (m, 1 H), 2.46 (s, 2 H), 1.88 (s, 4 H), 1.75 - 1.67 (m, 5 H), 1.42 - 1.27 (m, 5 H)。	363.9	A
86	0.21	 1-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]環丁烷甲腈	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 2H), 7.21 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.06 - 4.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 2H)。	334	I

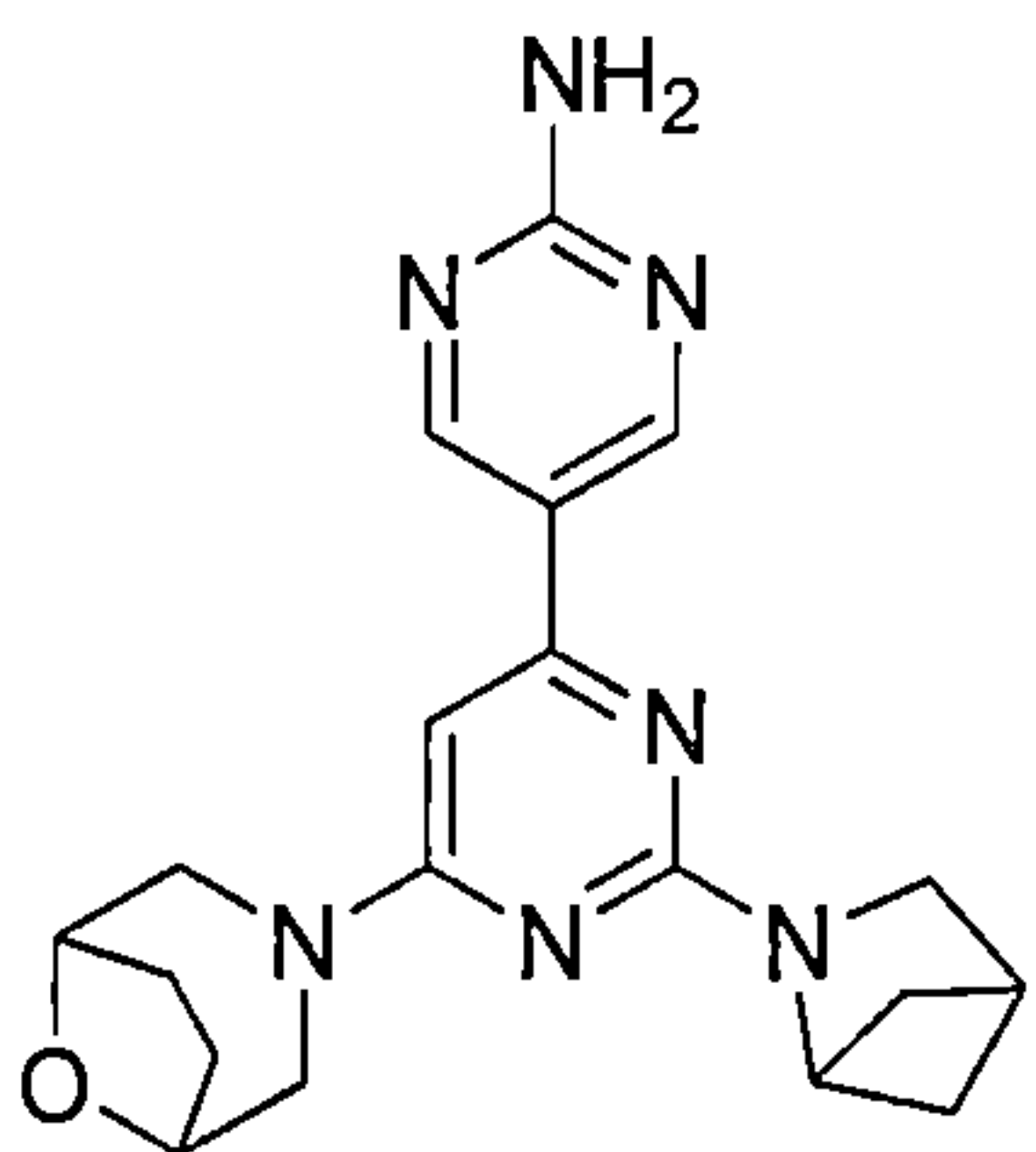
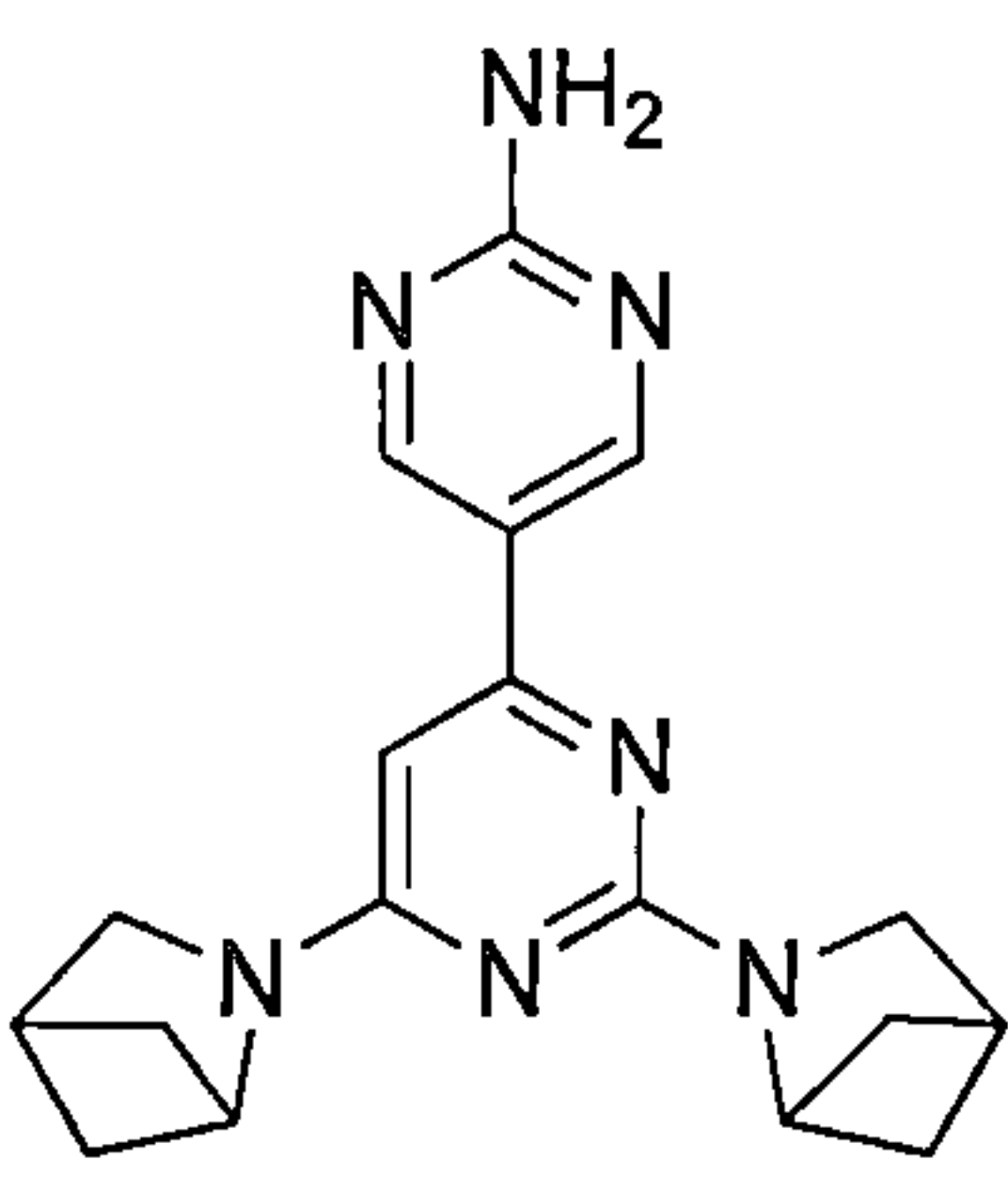
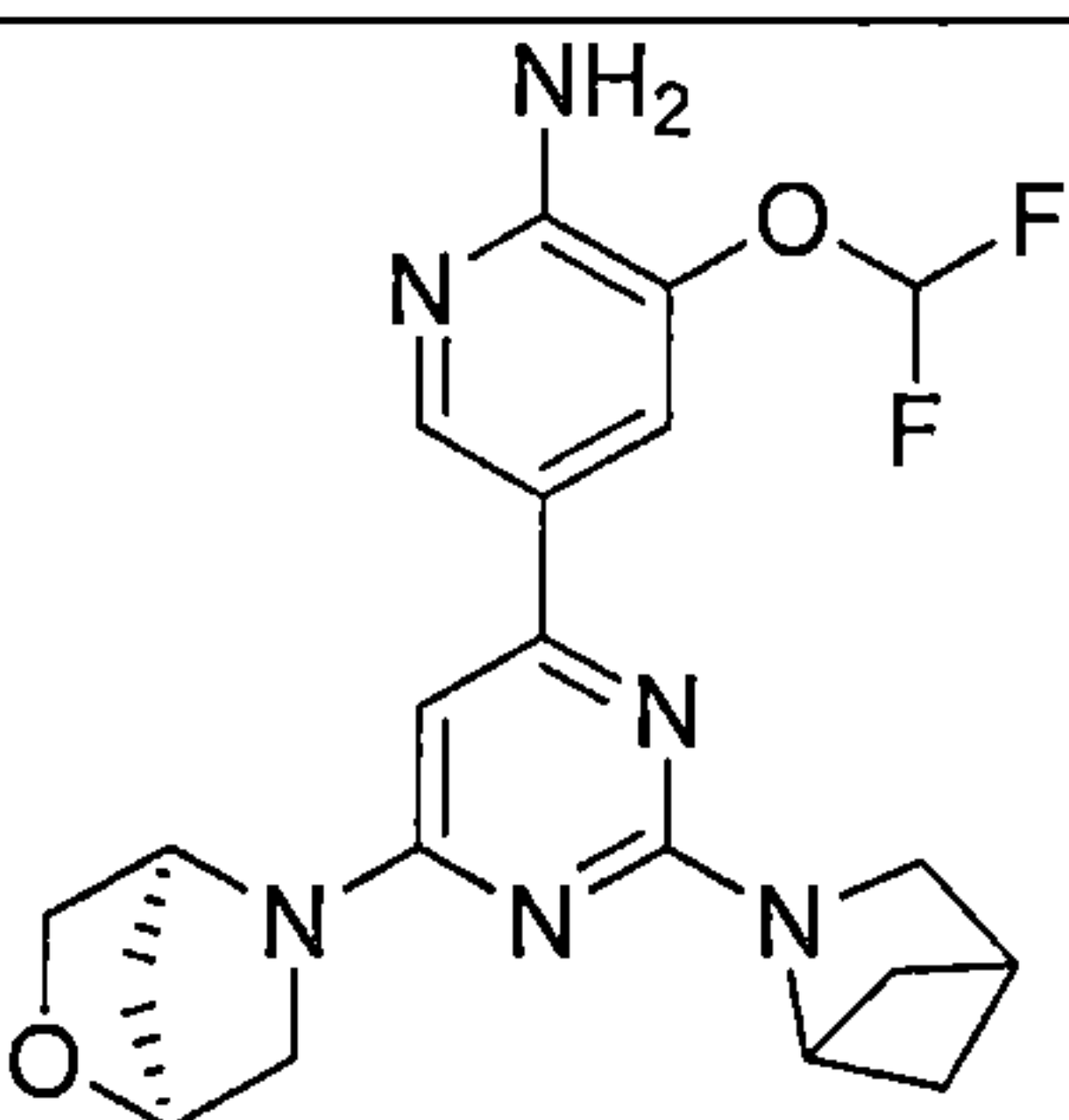
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
87	0.21	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-5-氟-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺		370	B
88	0.41	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 19.6, 6.2 Hz, 4H), 3.57 - 3.45 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.40 - 1.33 (m, 2H)。	420	C
89	0.01	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.23 (br.s, 1H), 5.00 (br.s, 1H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H),	434.9	A

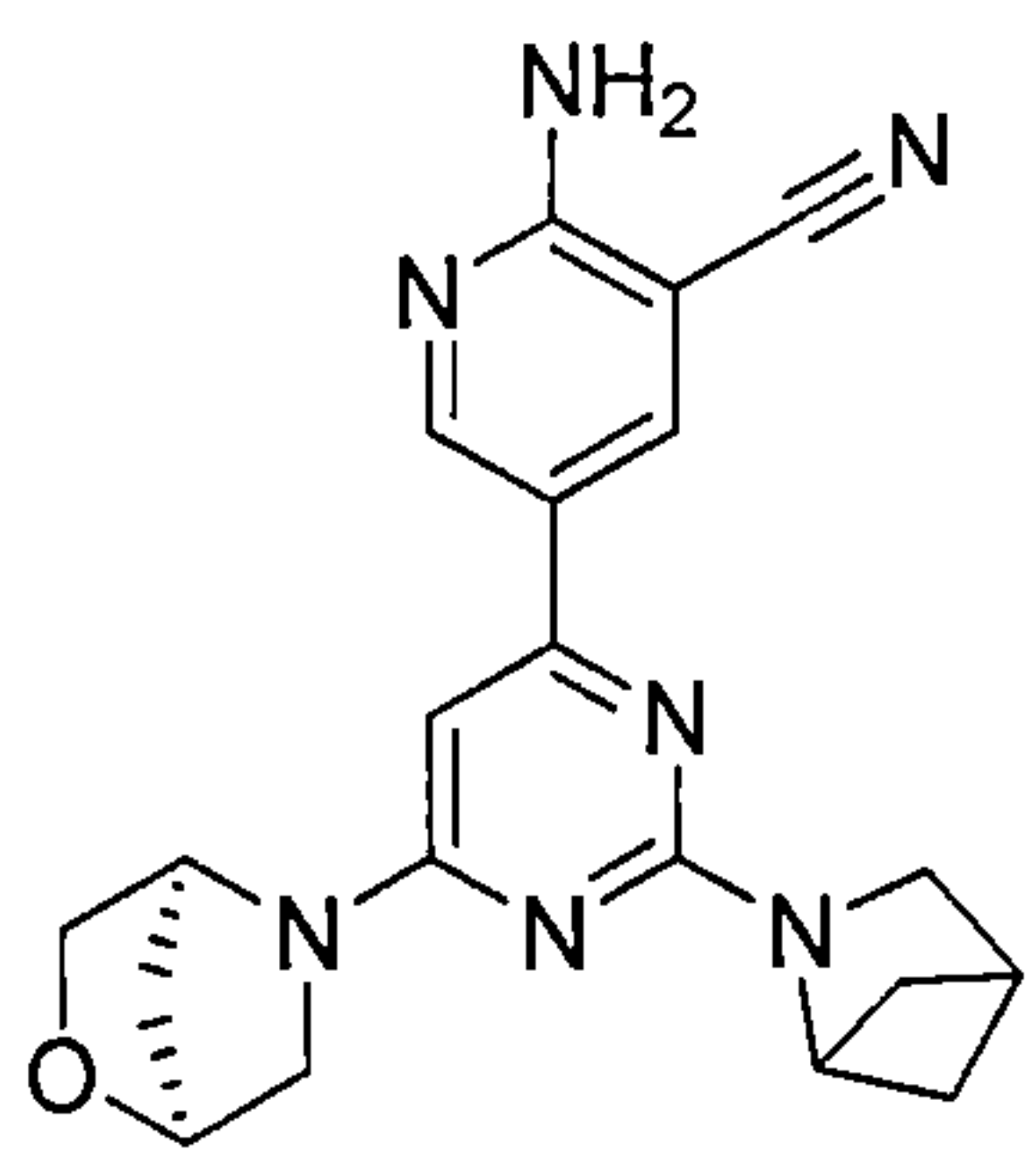
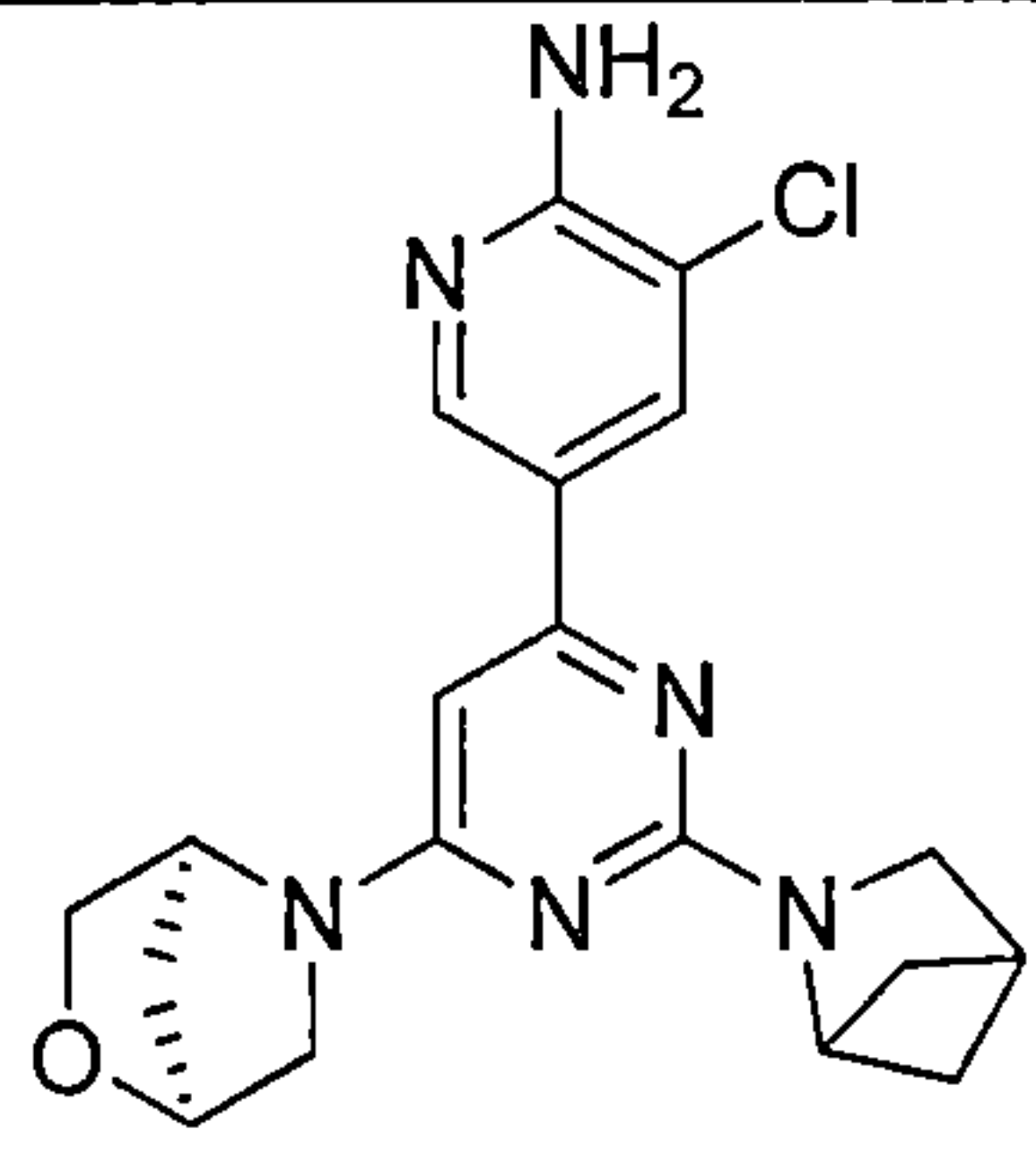
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺	3.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 4H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 4H), 1.32 - 1.31 (m, 2H)。		
90	0.13	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.43 - 6.09 (m, 1H), 4.90 - 4.65 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 5H), 2.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.76 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H)。	351.18	B
91	0.1	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.51 (m,	364	C

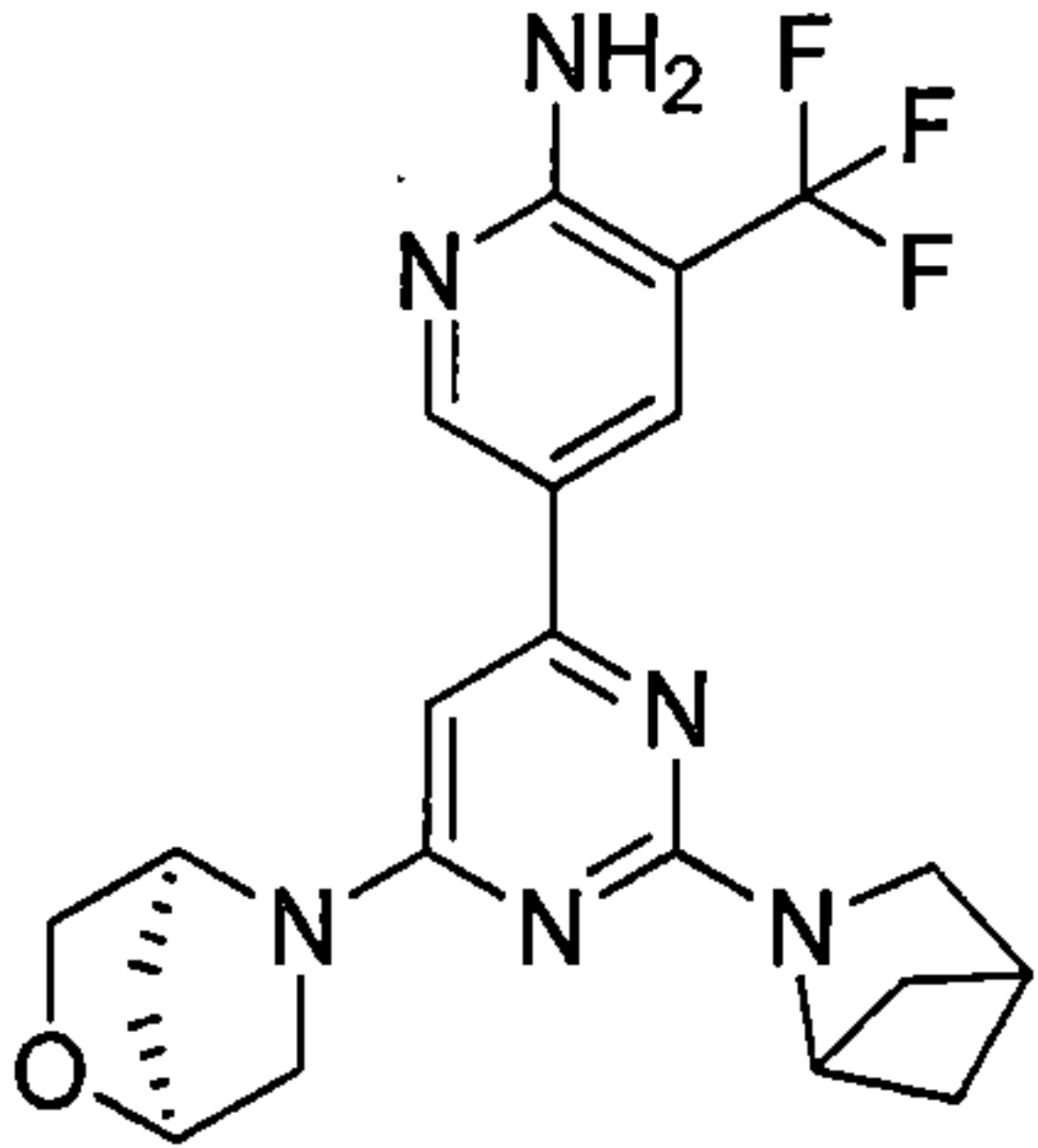
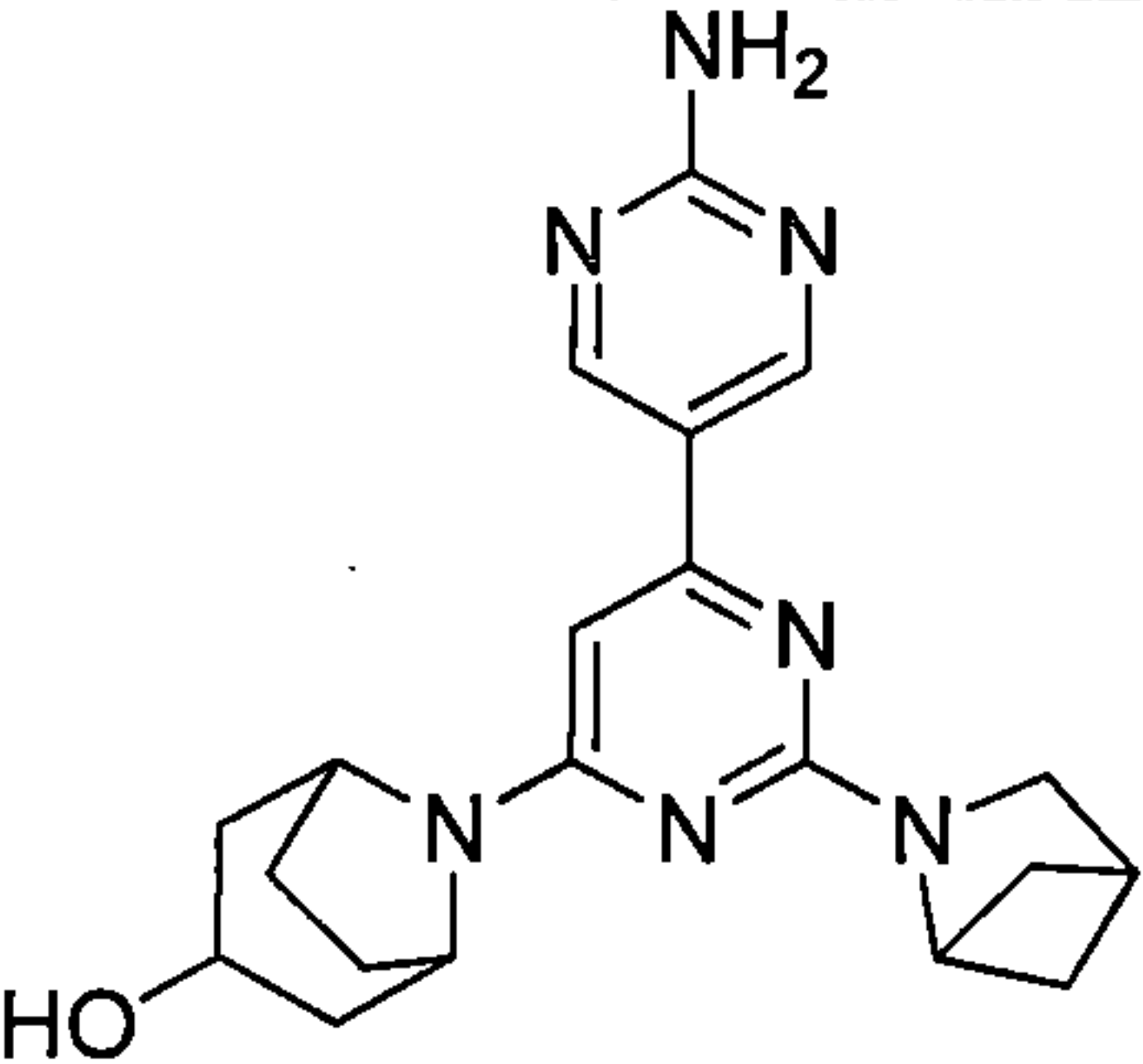
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			4H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 2H)		
92	0.002	 5-[6-[(1R,4S)-3-氮雜二環[2.2.1]庚-3-基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 6.36 - 6.00 (m, 1H), 4.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.45 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 - 1.44 (m, 5H), 1.41 - 1.26 (m, 3H)。	415	E
93	0.01	 5-[6-[(1R,4S)-3-氮雜二環[2.2.1]庚-3-基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.35 - 6.10 (m, 1H), 4.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 1.9	350	E

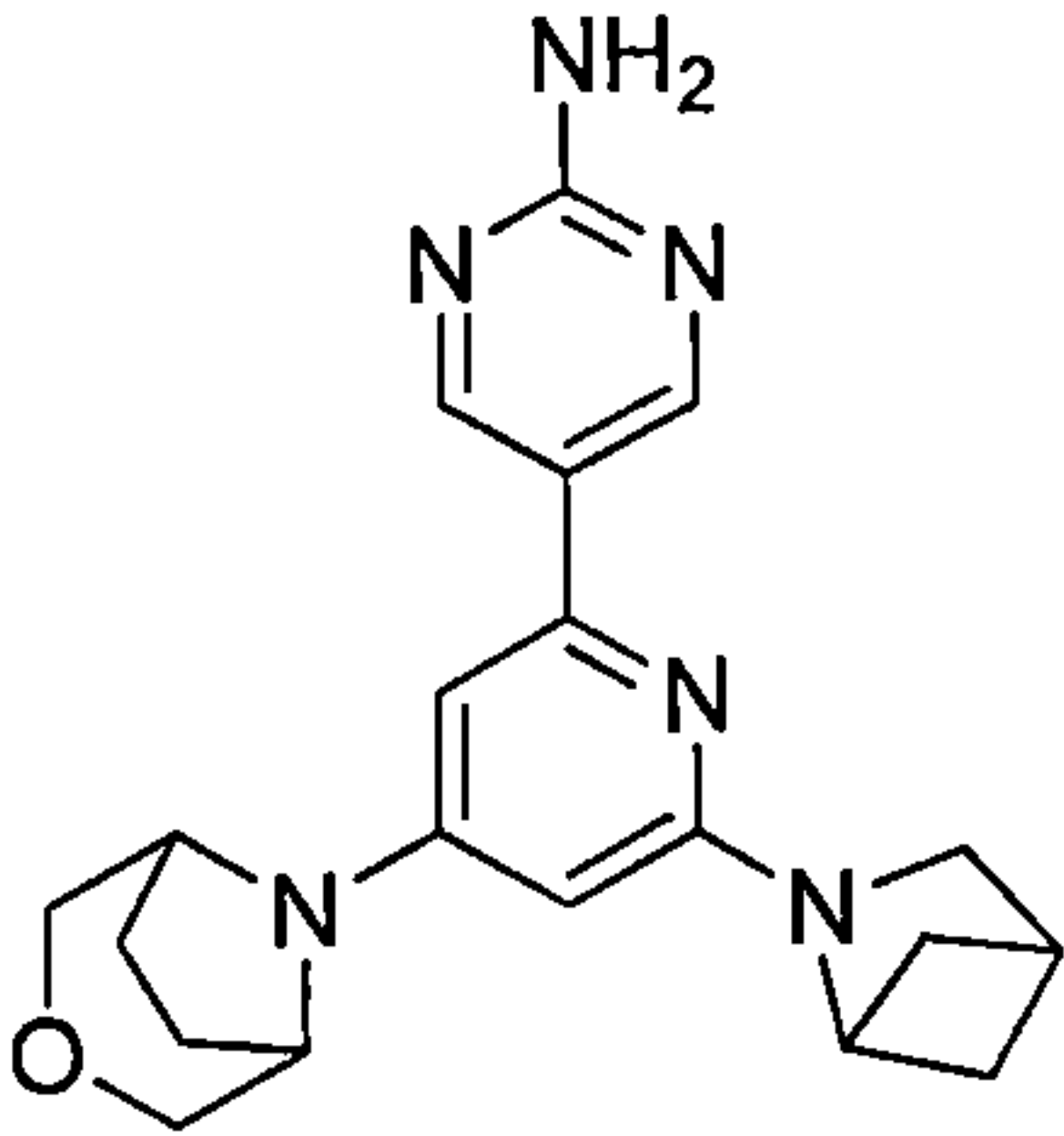
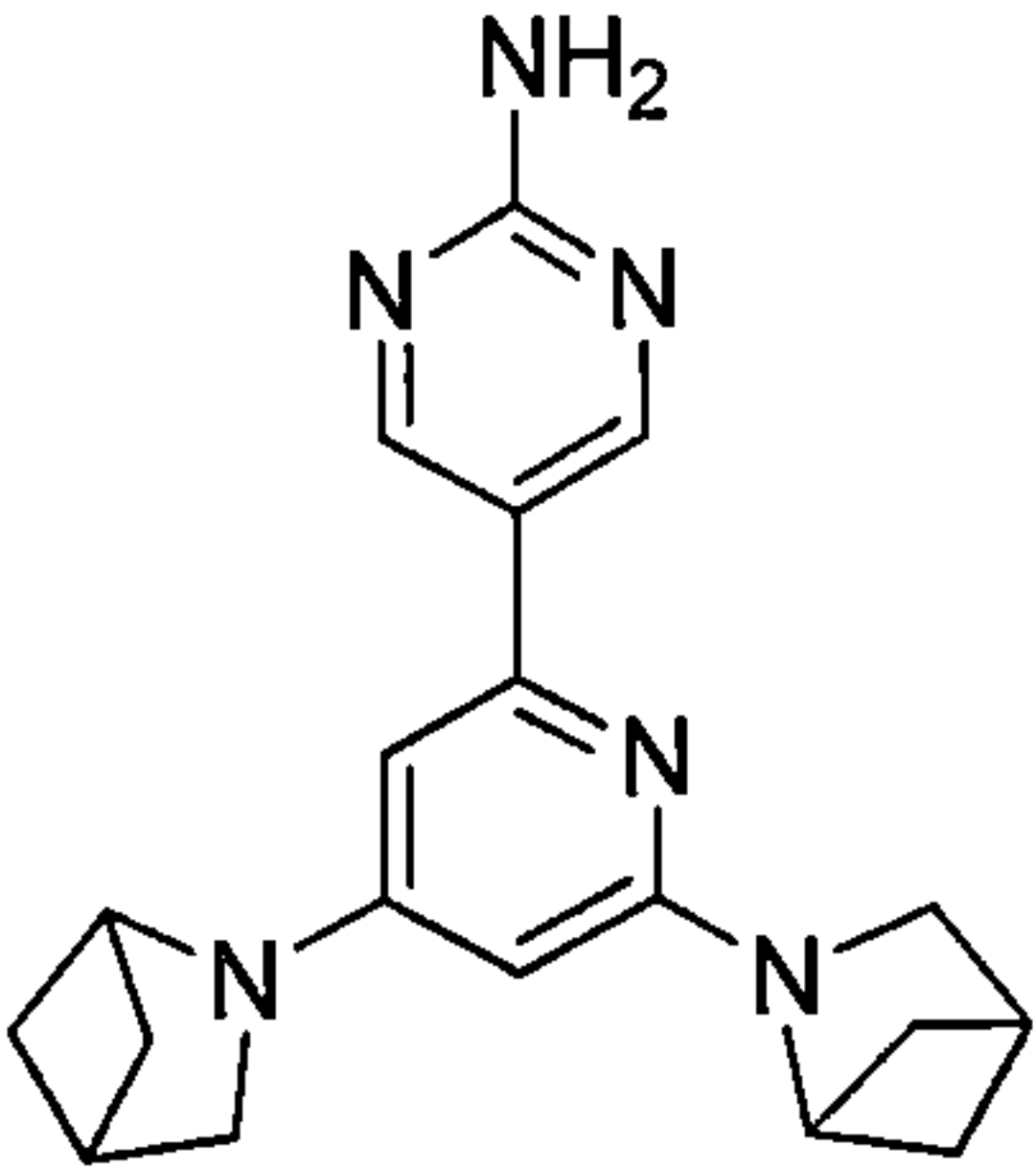
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 2H)。		
94	0.028	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (br.s, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.88 - 2.87 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.73 - 0.72 (m, 1H), 0.13 - 0.12 (m, 1H)。	335.8	A
95	0.68	 5-[2-環丙基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 2H), 6.45 (br.s, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 1.98 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.18 -	311.19	A

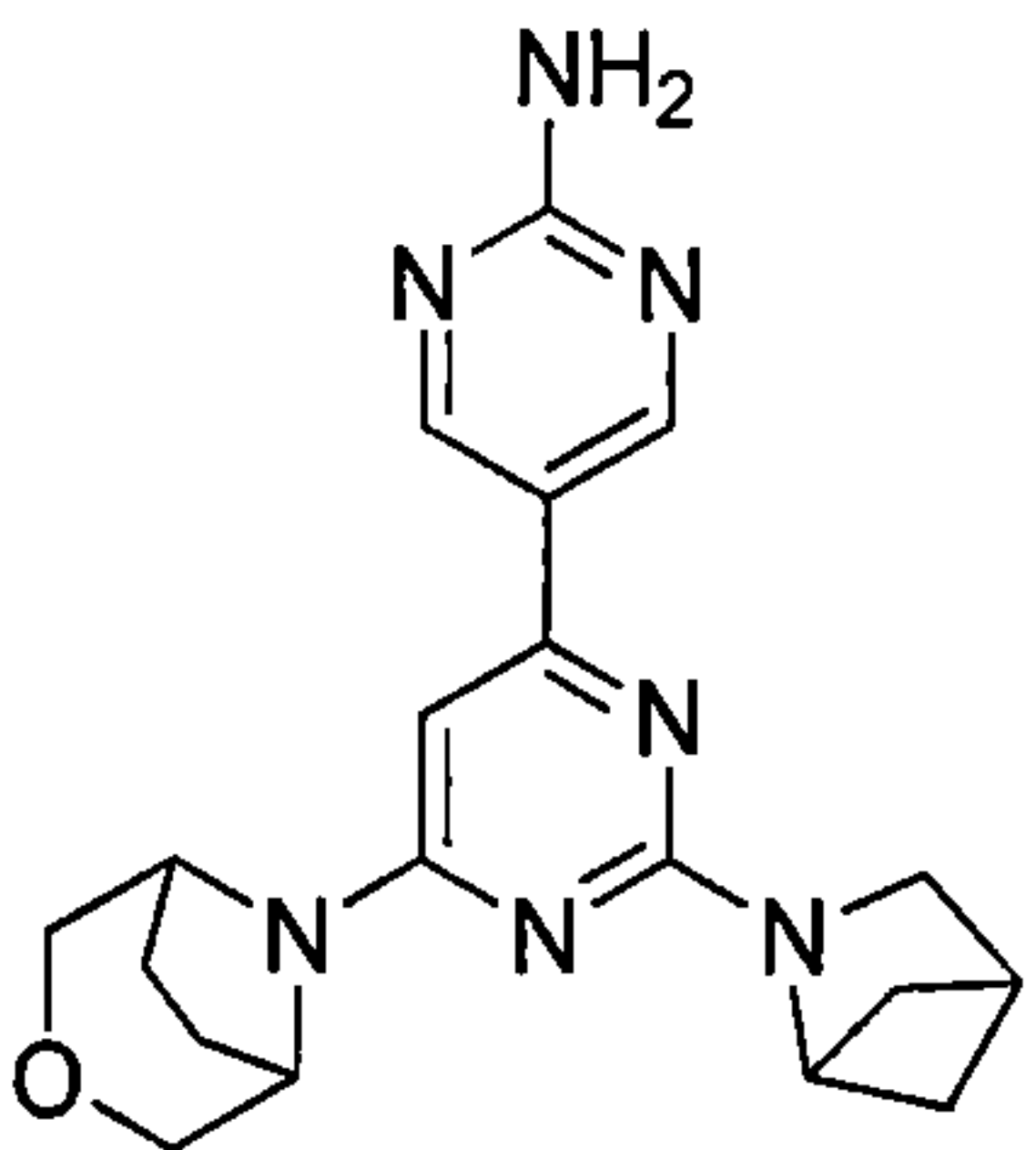
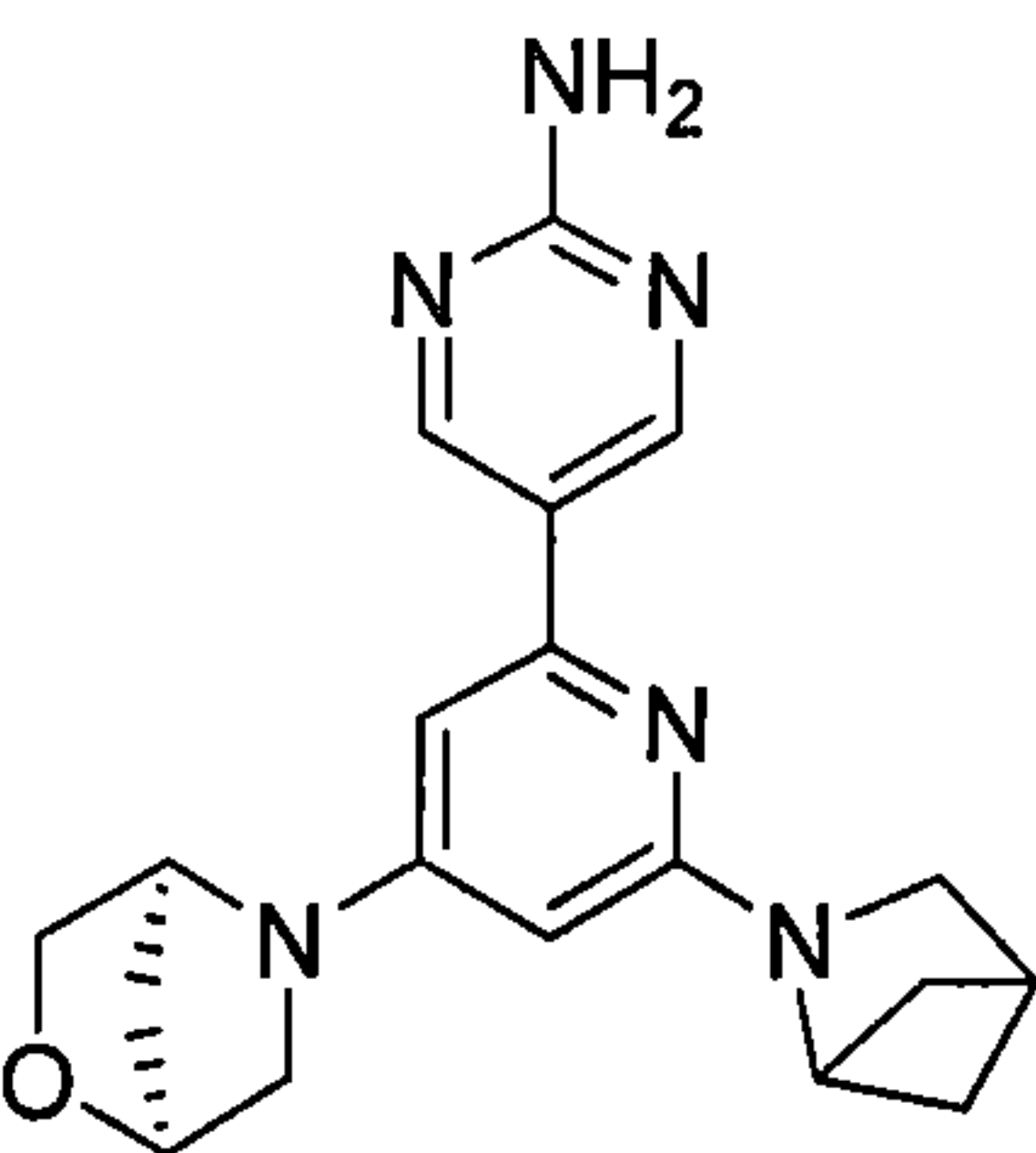
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			0.97 (m, 2H), 0.86 - 0.83 (m, 2H)。		
96	0.14	 8-[6-(2-胺基咪啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)咪啶-4-基]-3-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.70 - 4.44 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.70 - 2.69 (m, 2H), 2.25 - 2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 4H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.31 - 1.30 (m, 2H), 0.95 (s, 3H)。	394.2	A
97	0.32	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(2,6-二甲基嗎啉-4-基)咪啶-4-基]咪啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.88 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 1.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	368.0	A

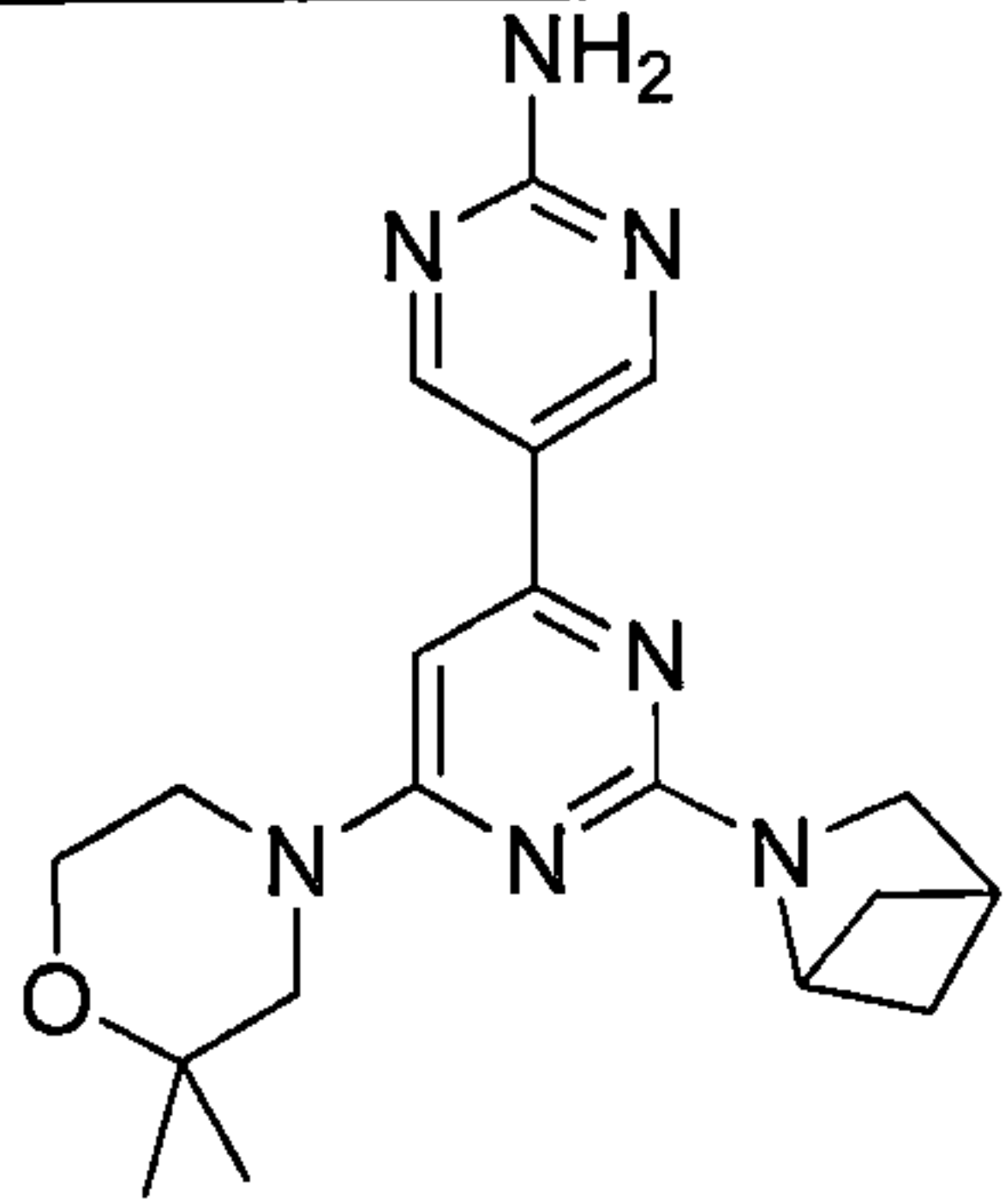
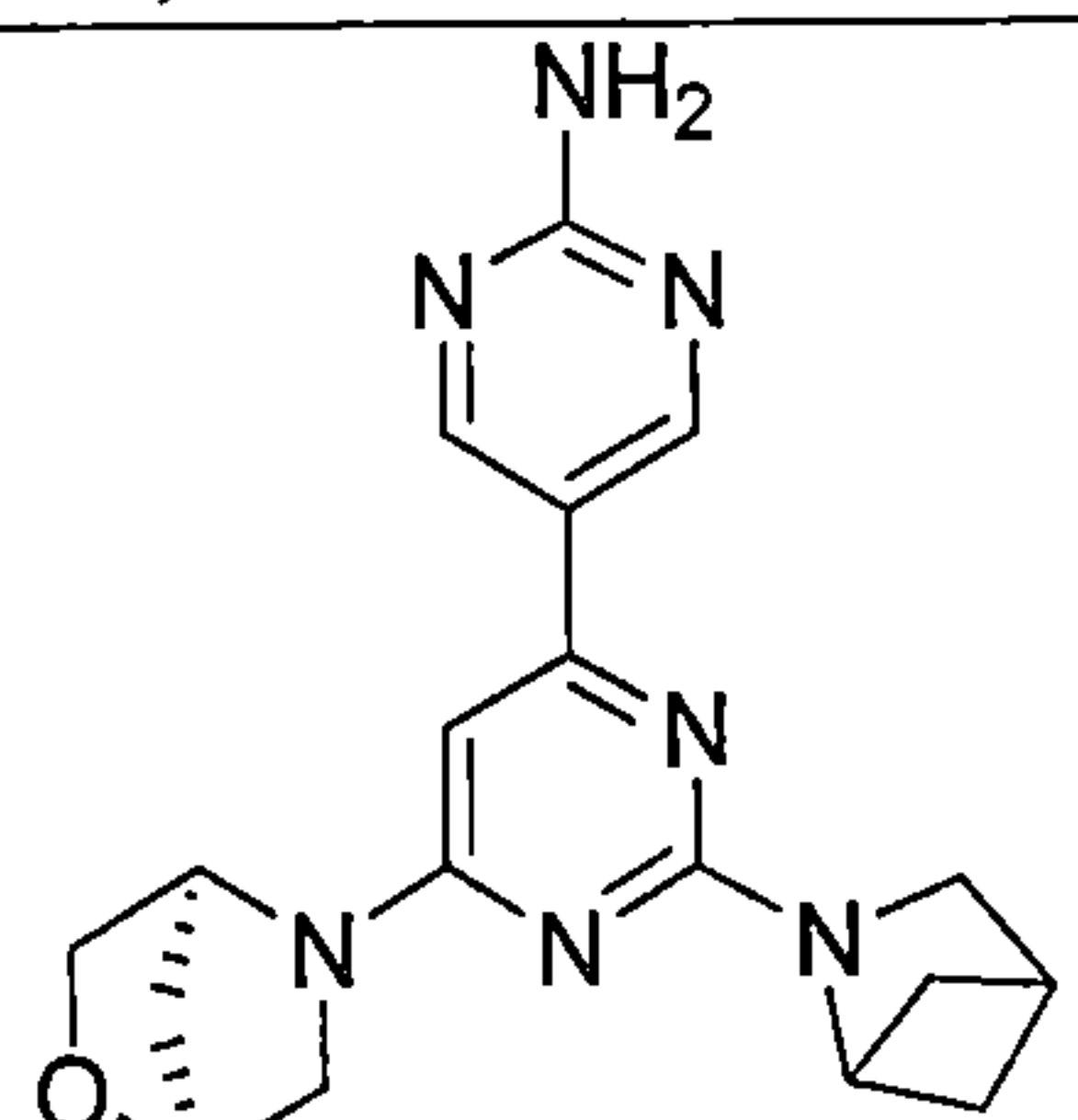
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
98	0.101	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.85 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.44 - 4.43 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 3H), 1.40 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 2H) 。	365.9	A
99	0.043	 5-[2,6- 雙 (3- 氮 雜 二 環 [2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 4.84 - 4.82 (m, 2 H), 3.40 (s, 4 H), 2.96 - 2.86 (m, 2 H), 1.95 (d, J = 19.6 Hz, 4 H), 1.32 - 1.31 (m, 4 H) 。	336.1	A
100	0.001	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 5.00 -	416.9	A

編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	4.97 (m, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 4H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.32 (s, 2H)。		
101	0.026	 2-胺基-5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.26 (br.s, 2H), 6.50 (br.s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.35 - 1.33 (m, 2H)。	375.9	A
102	0.024	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.30 - 6.20 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.71 -	385.0	A

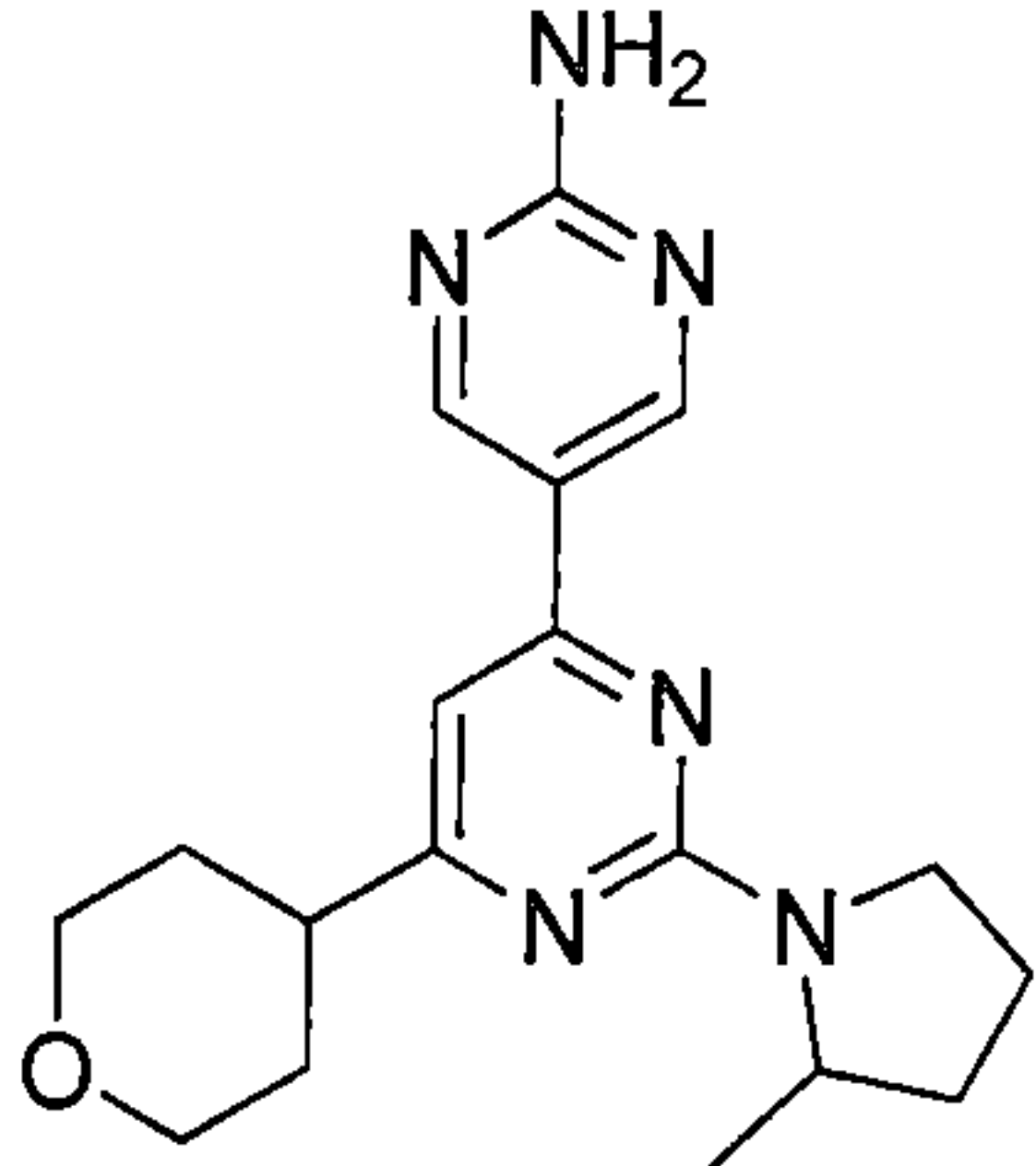
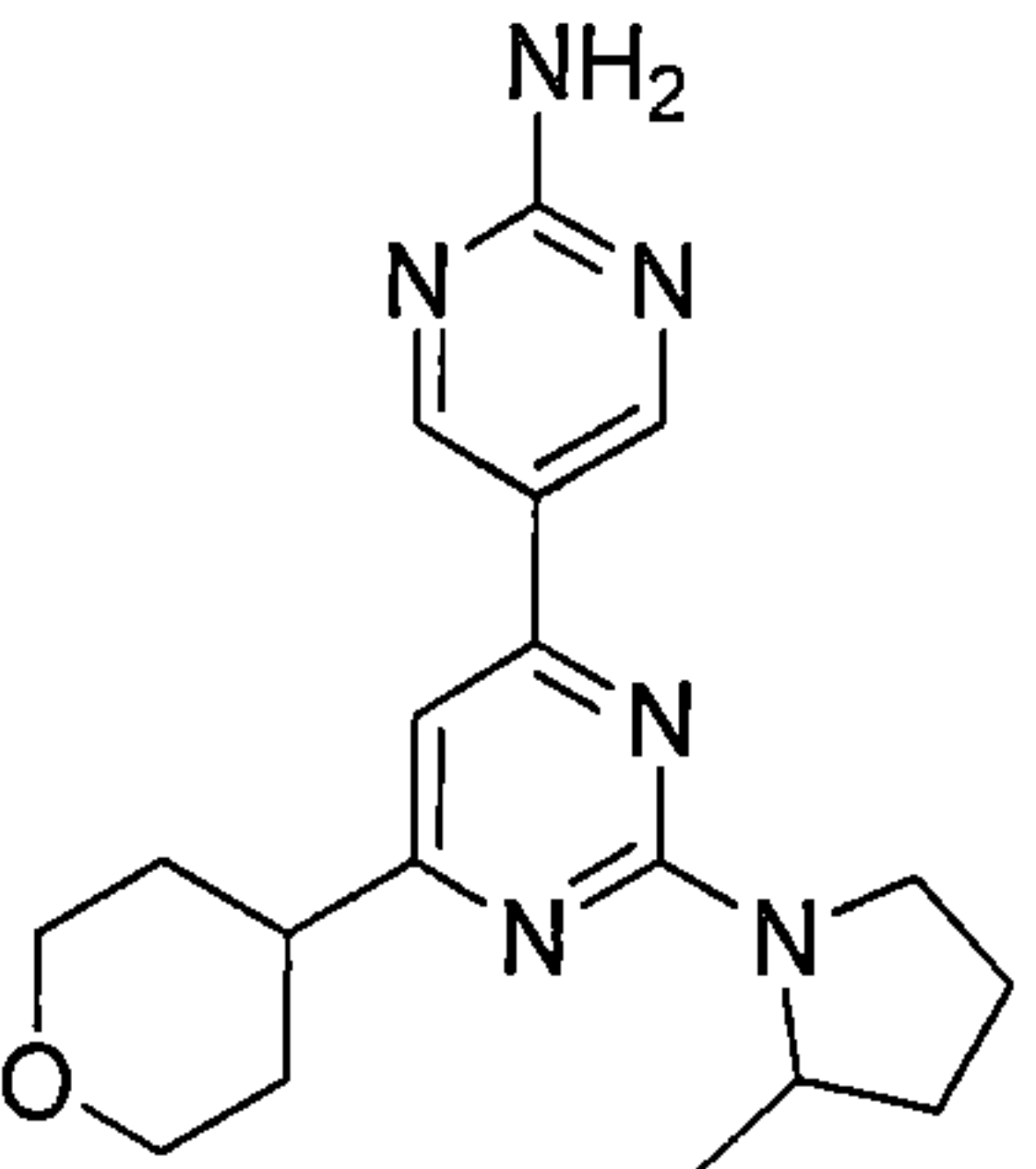
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
		氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-氯-吡啶-2-胺	4.67 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.33 - 1.31 (m, 2H)。		
103	0.018	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO+H ₂ O-d ₆) δ 8.76 - 8.75 (m, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 6.60 - 6.10 (m, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 1H), 4.90 - 4.88 (m, 1H), 4.69 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.77 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 2.93 - 2.91 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.35 (s, 2H)。	419.0	A
104	0.069	 8-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 4H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 2.89 -	380.1	A

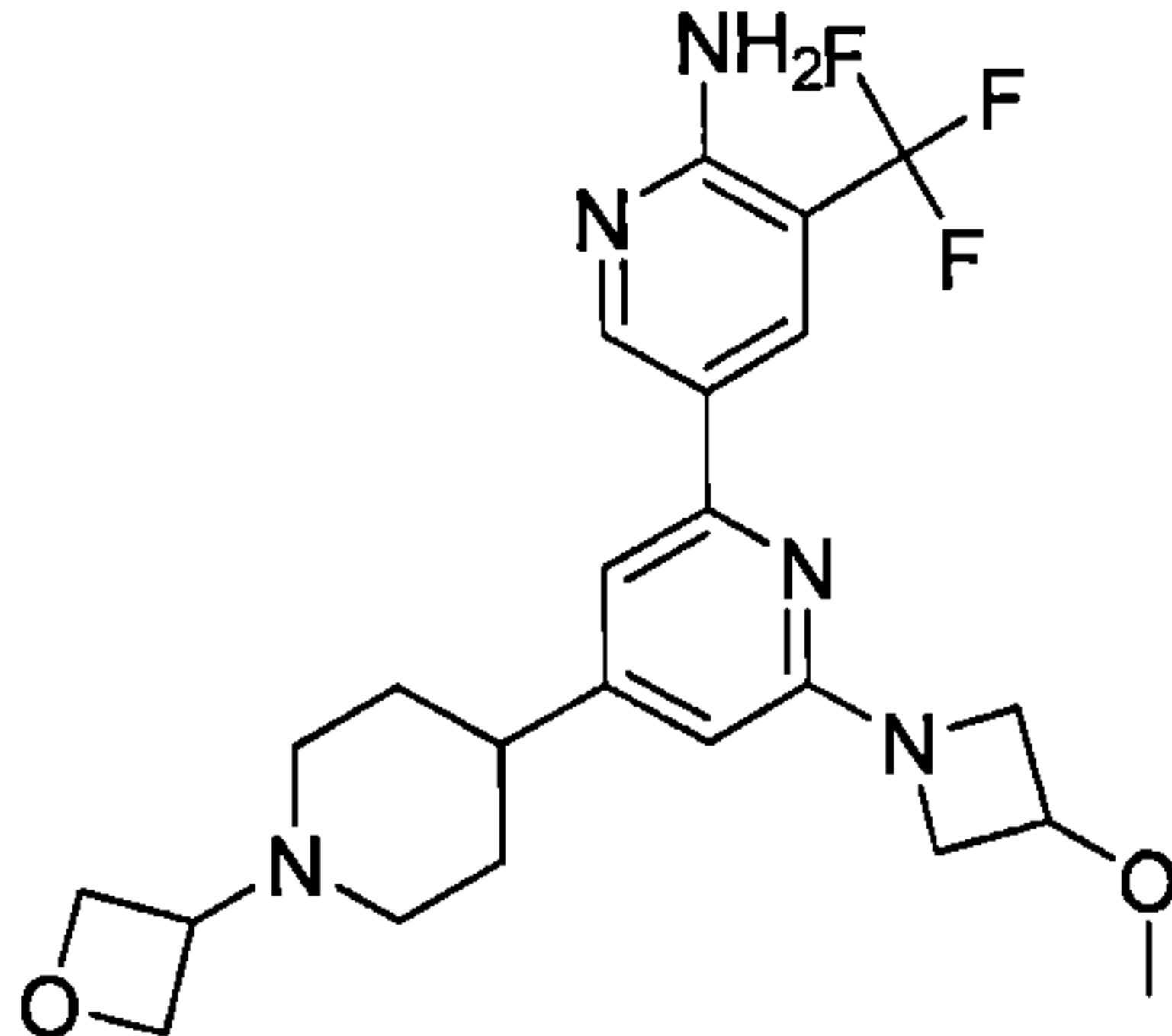
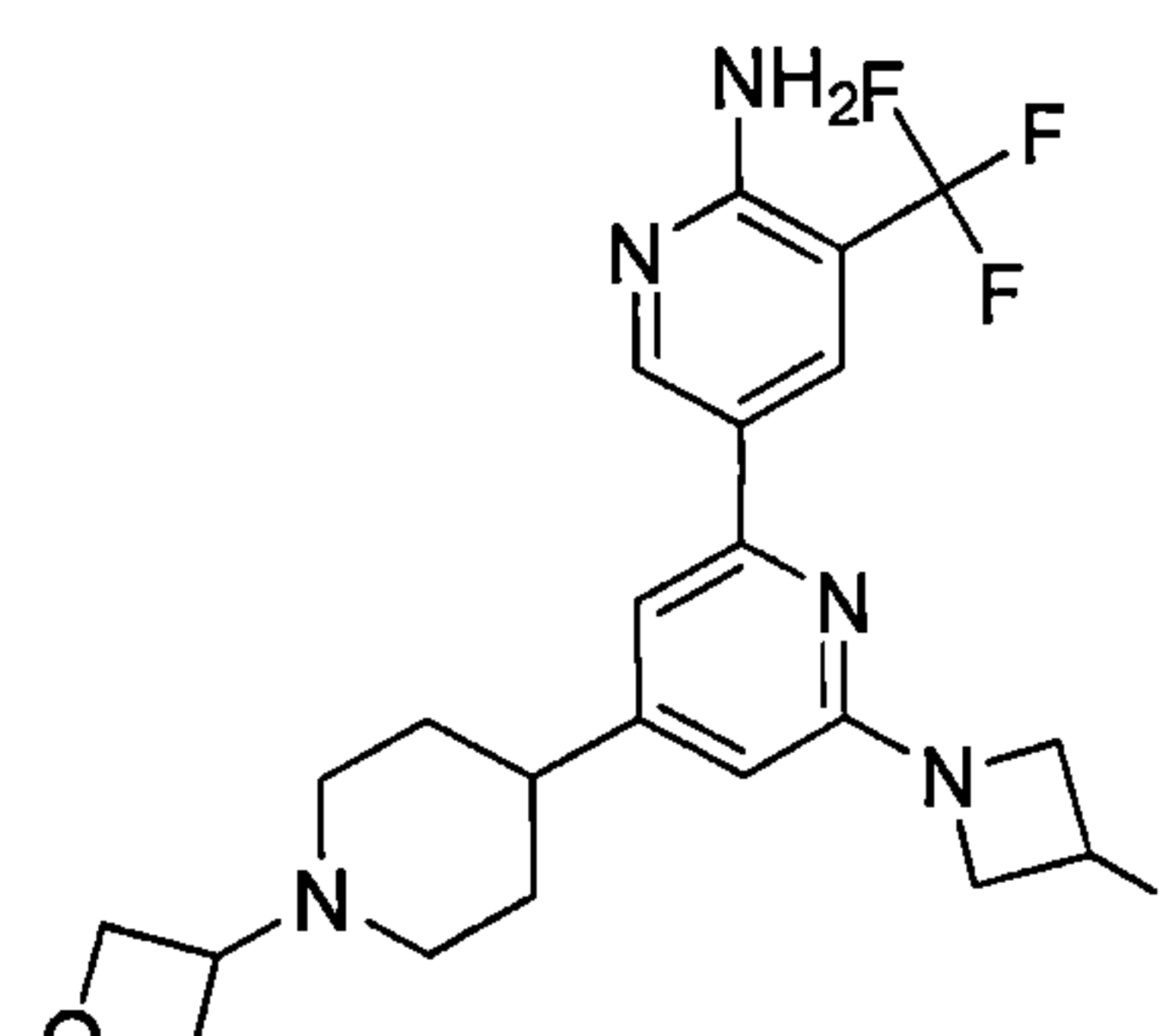
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		嘧啶-4-基]-8-氮雜二環 [3.2.1]辛-3-醇	2.87 (m, 1H), 2.26 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 7H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.32 - 1.30 (m, 2H)。		
105	1.36	 5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己- 3-基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二 環[3.2.1]辛-8-基)-2-吡啶 基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 6H), 1.30 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 2H)。	365	D
106	0.98	 5-[4,6-雙(3-氮雜二環 [2.1.1]己-3-基)-2-吡啶基] 嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 1.92	335	D

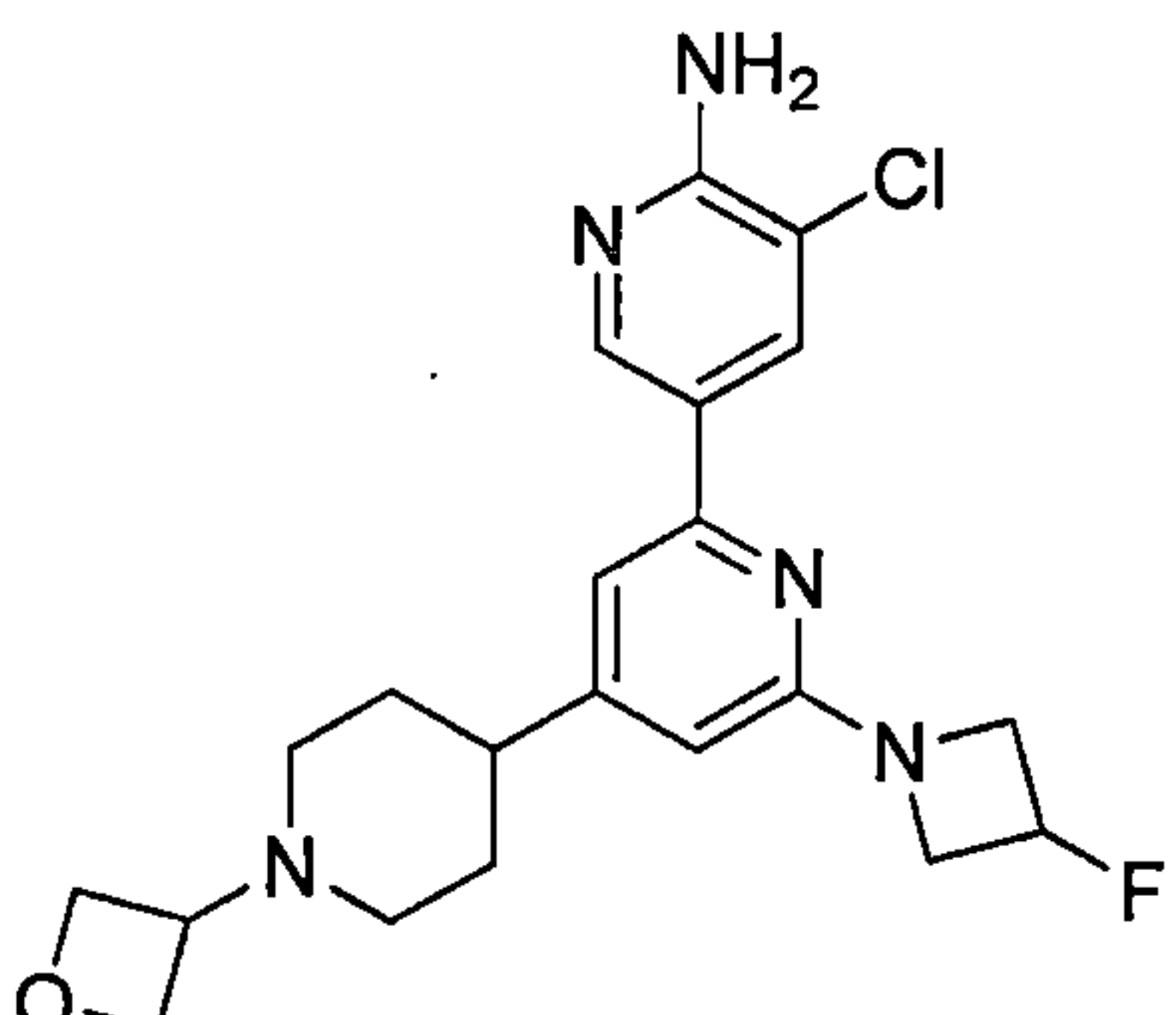
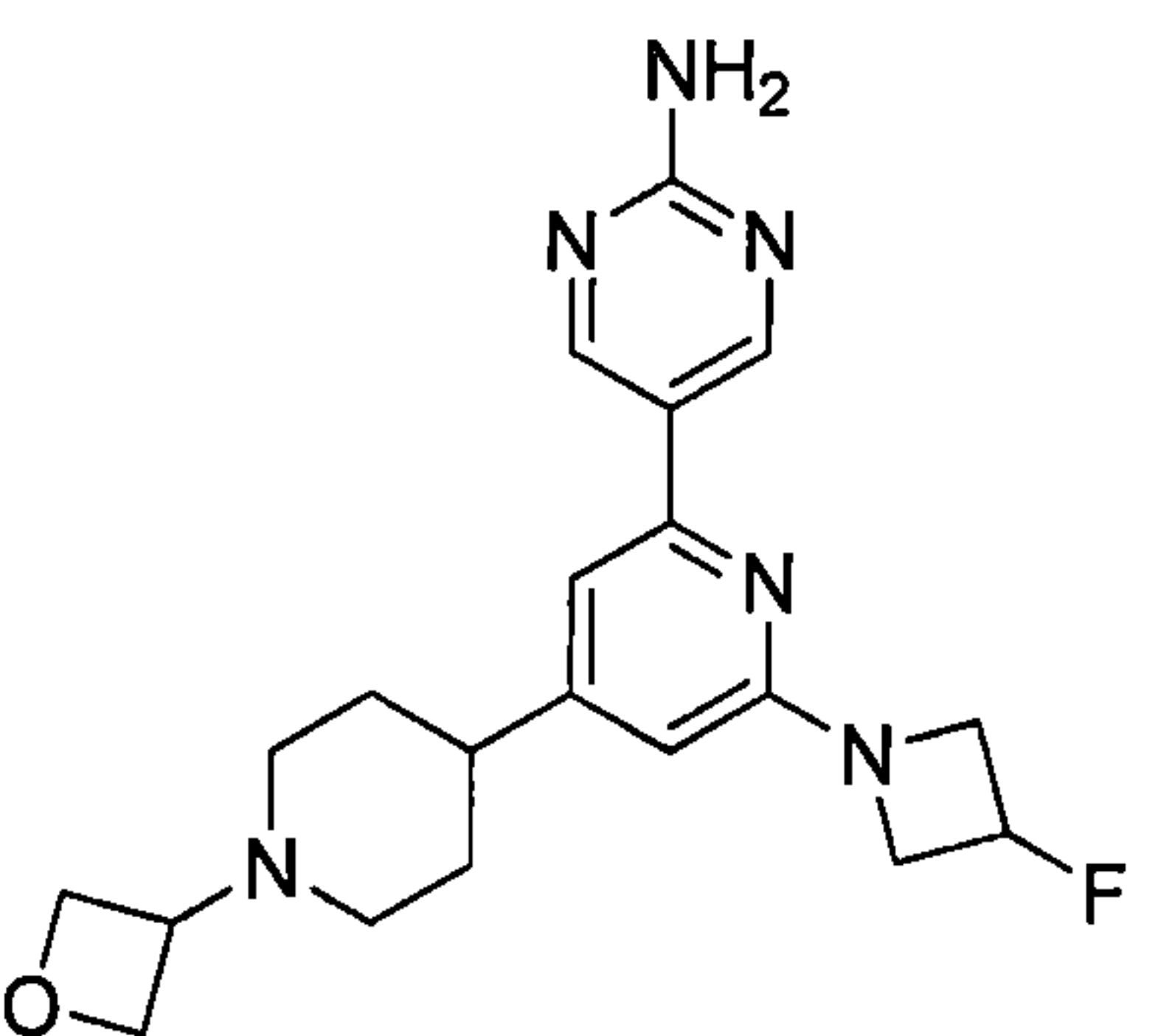
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			(dd, $J = 16.5, 1.6$ Hz, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 4H)。		
107	0.13	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 3.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 6H), 1.32 (dd, $J = 2.0, 4.4$ Hz, 2H)。	366.1	A
108	0.32	 5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.78 - 4.76 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.75 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 1.93 -	351	D

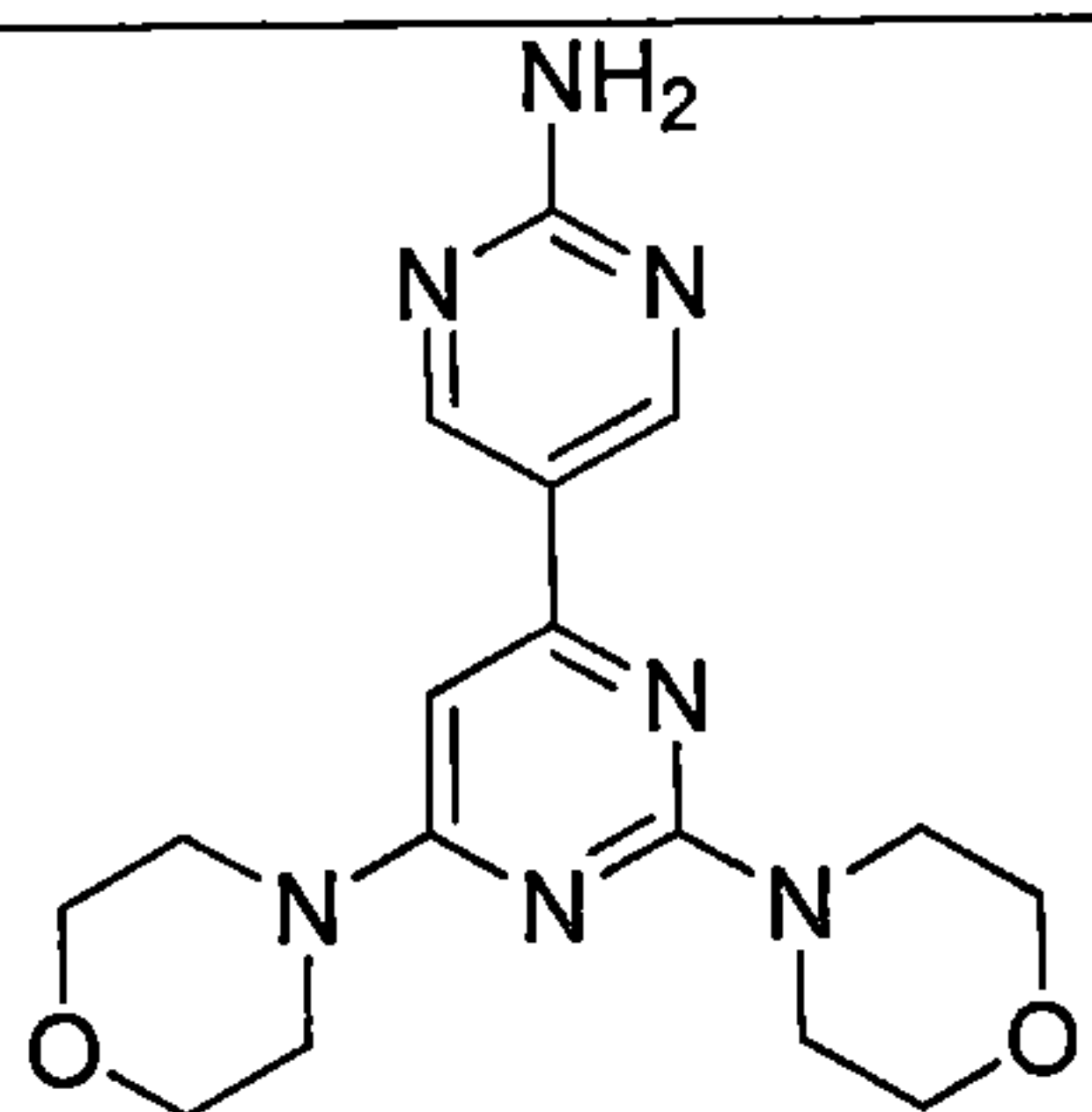
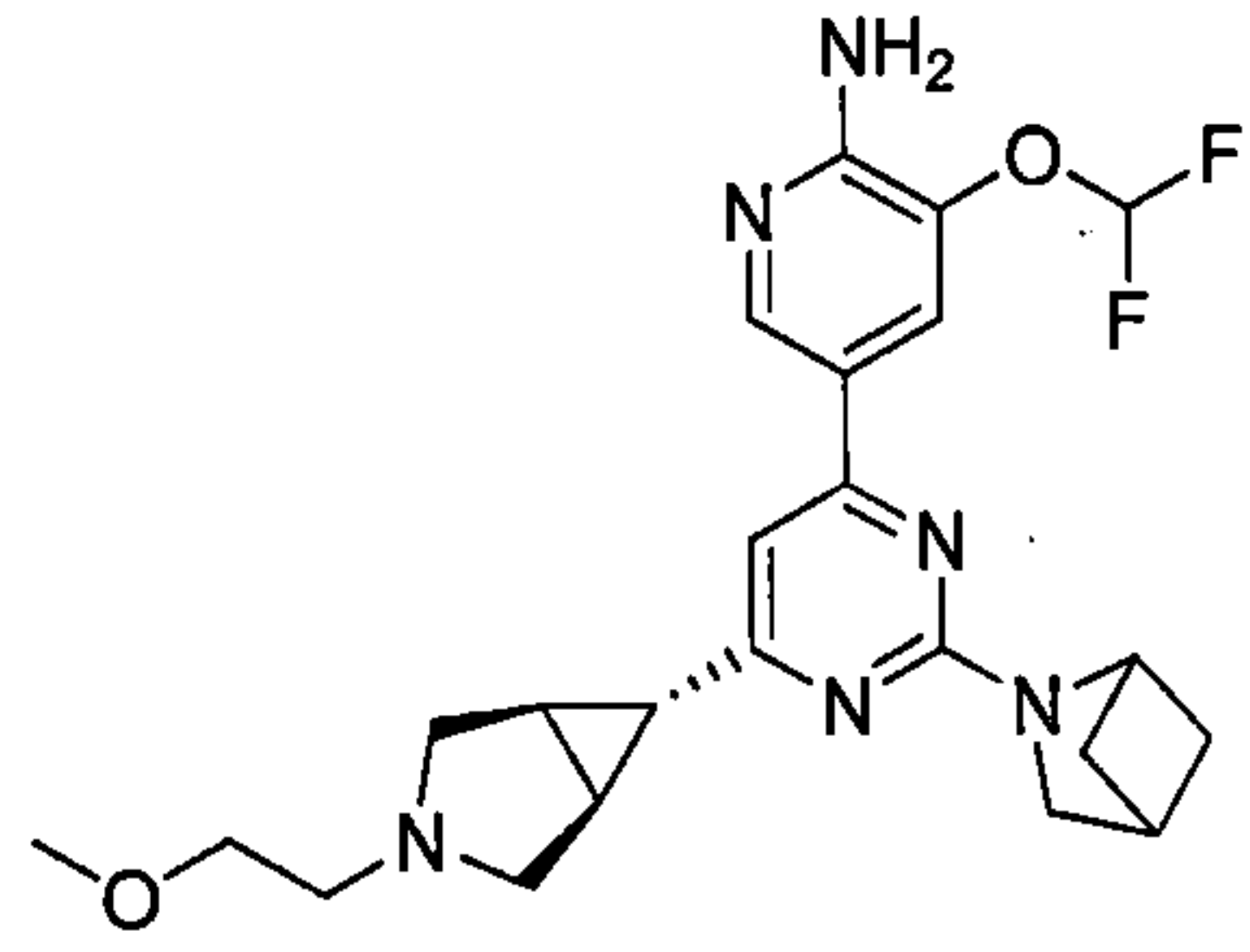
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1.82 (m, 4H), 1.33 - 1.27 (m, 2H)。		
109	0.48	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(2,2-二甲基嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	無NMR	368	C
110	0.02	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.30 - 6.10 (m, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 4H), 1.34 - 1.29 (m, 2H)。	352.1	A

S

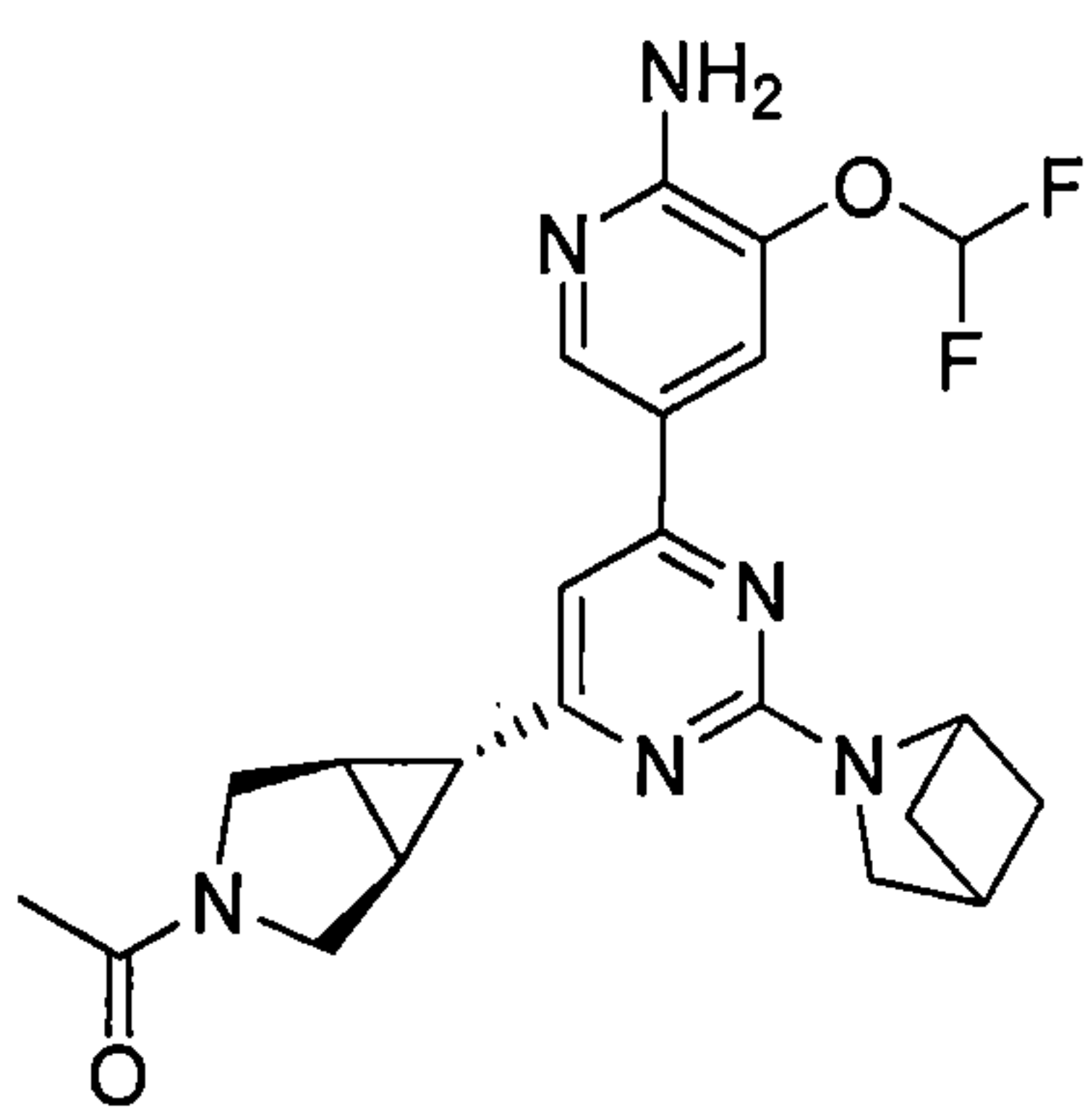
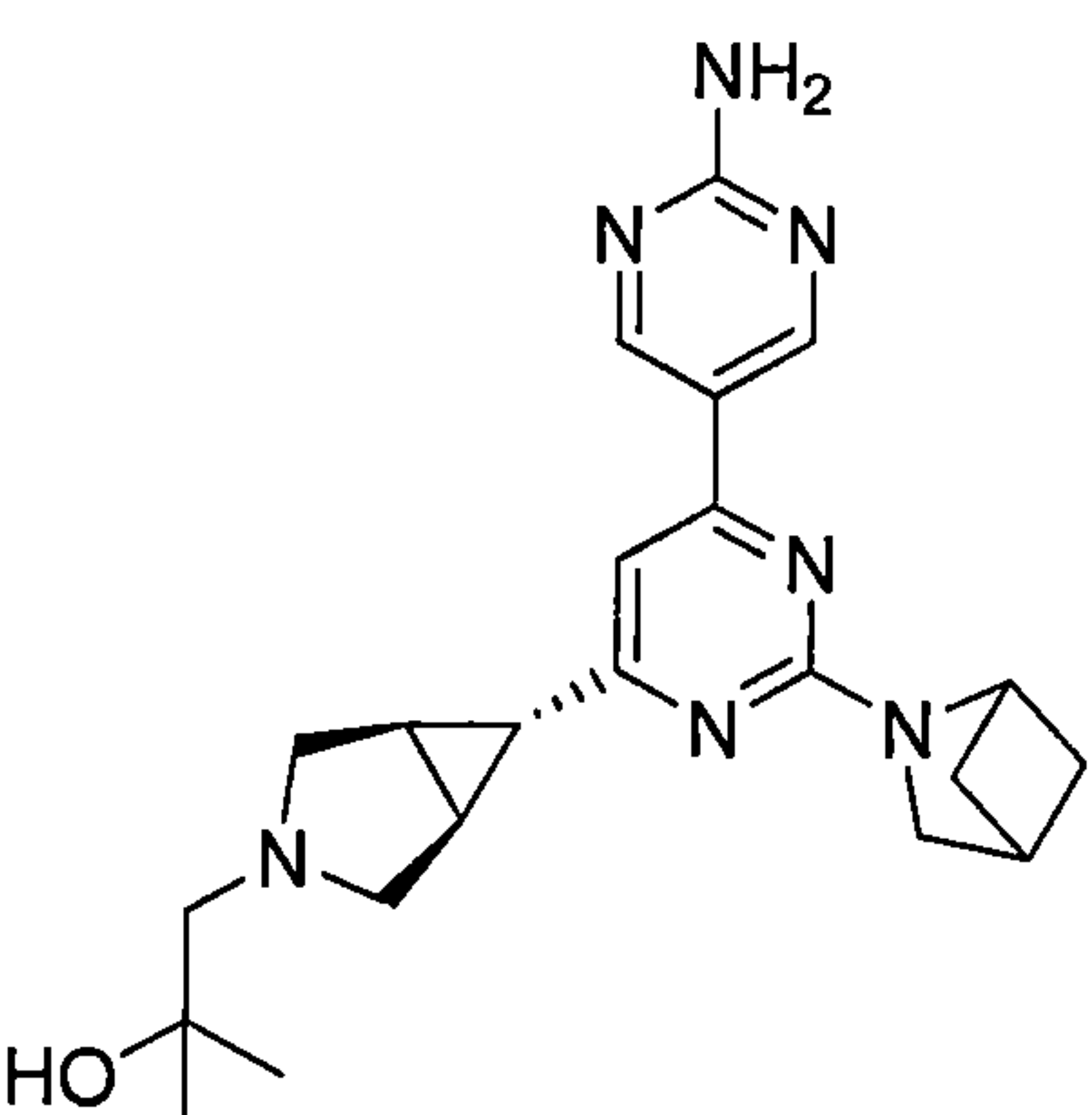
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
111	0.15	 5-[2-(2-氨基吡咯啉-1-基)- 6-四氫吡喃-4-基-嘧啶-4- 基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (td, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H) 。	341	C
112	0.06	 5-[2-(2-氨基吡咯啉-1-基)- 6-四氫吡喃-4-基-嘧啶-4- 基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (td, J = 11.3, 3.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.3	341	C

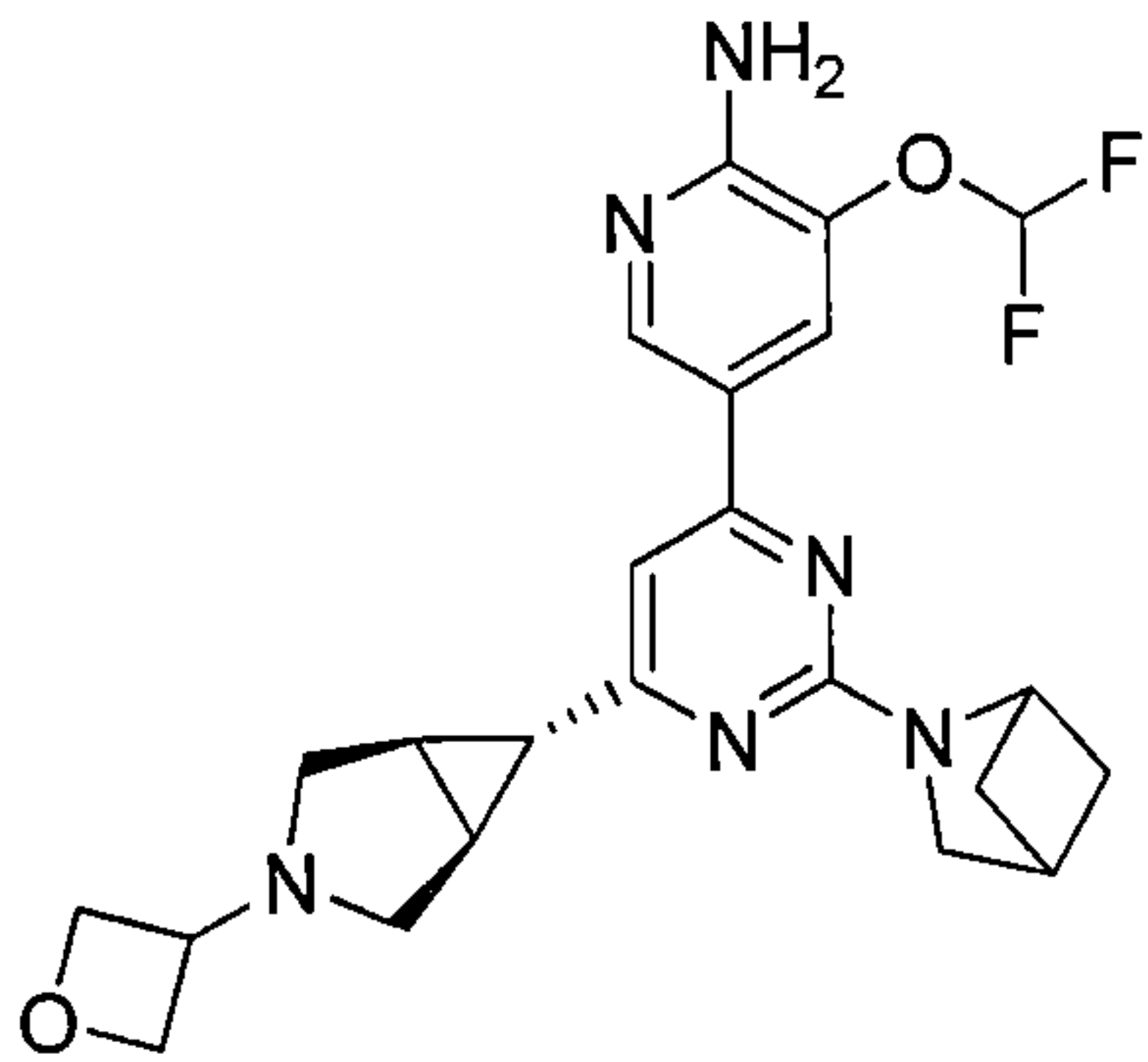
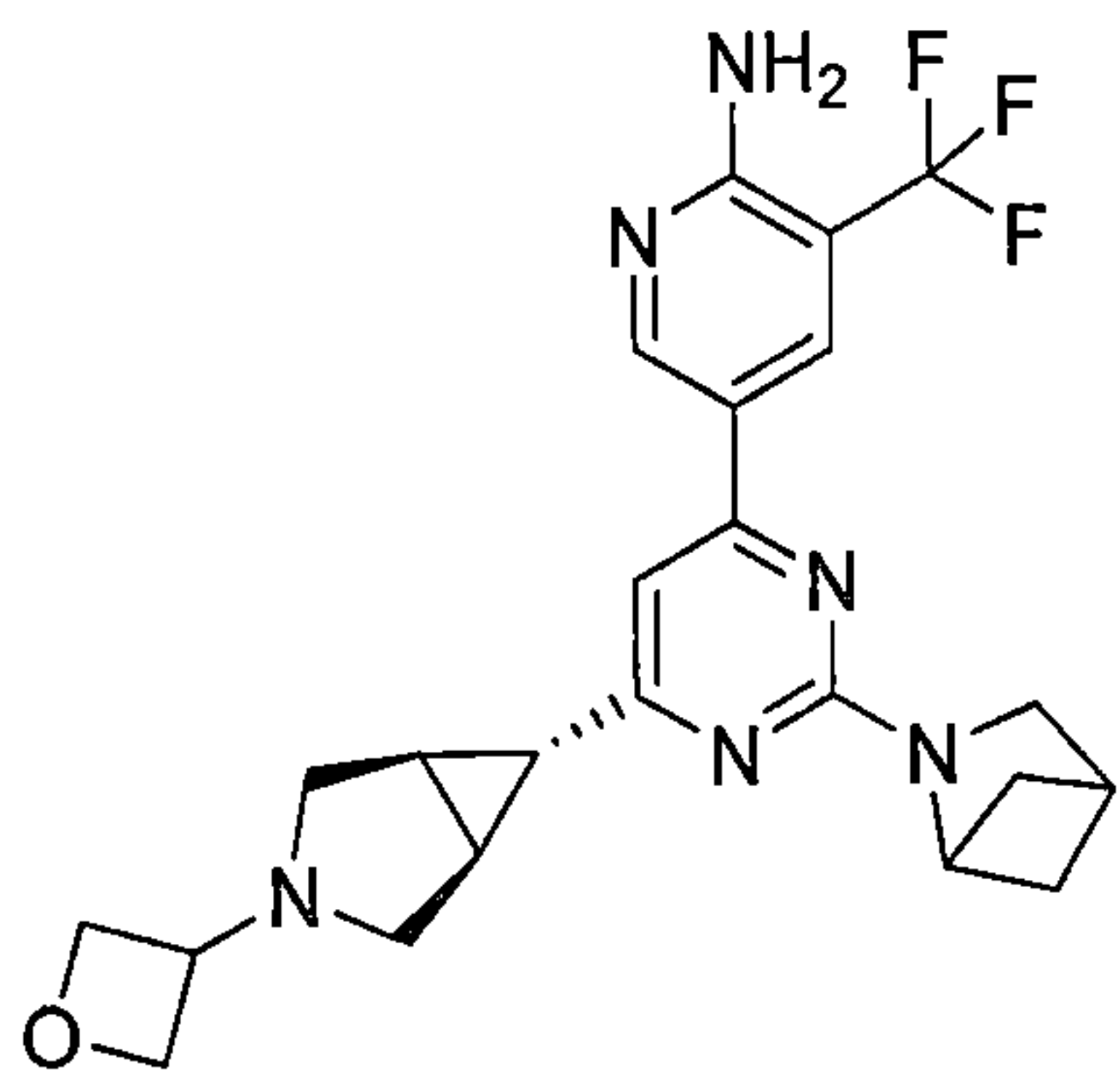
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			Hz, 3H)。		
113	0.74	 5-[6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 4H), 4.38 - 4.23 (m, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 4H)。	464.0	F
114	0.69	 5-[6-(3-氟氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.74 - 4.69 (m, 5H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 6H)。	452.0	F

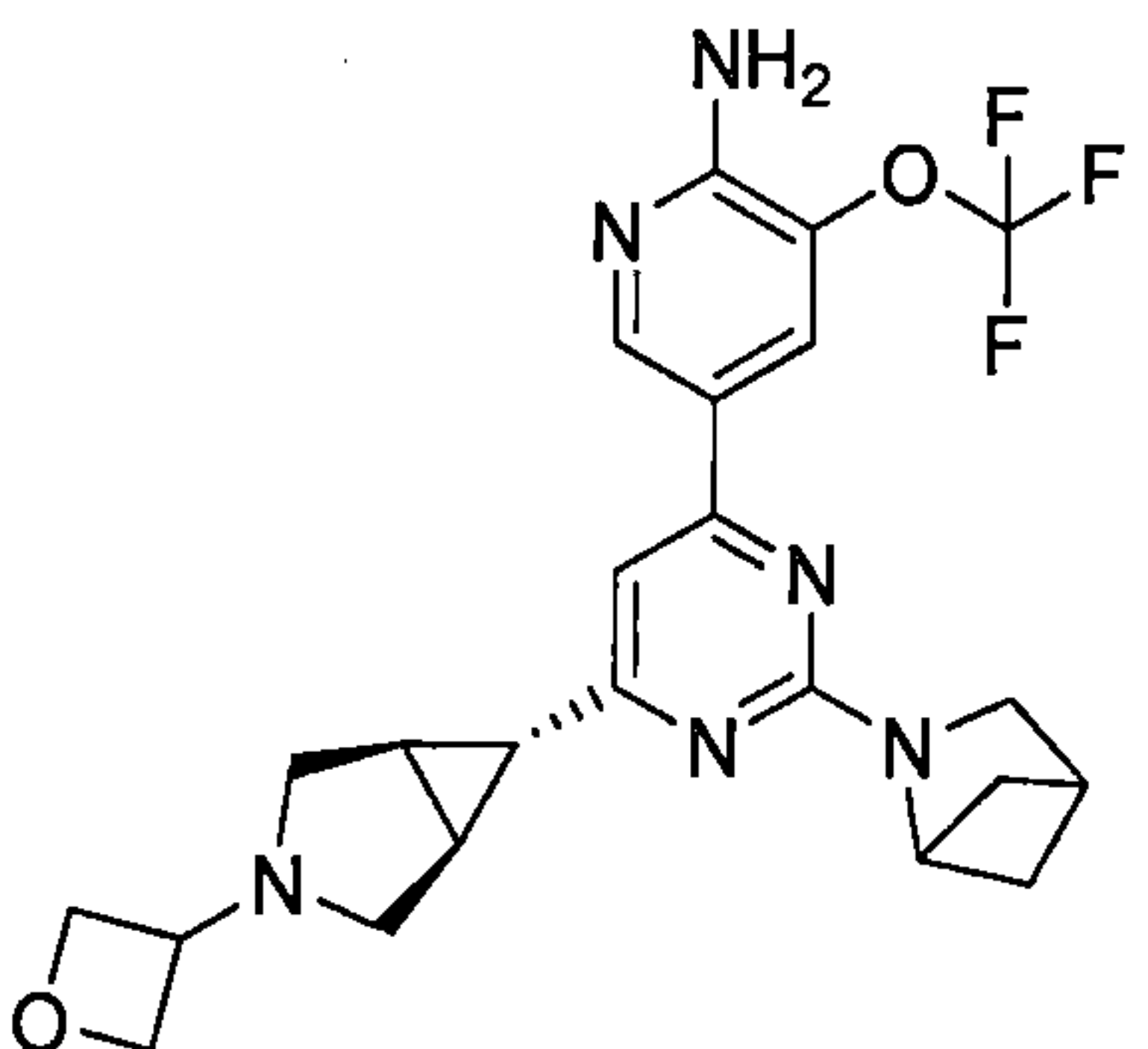
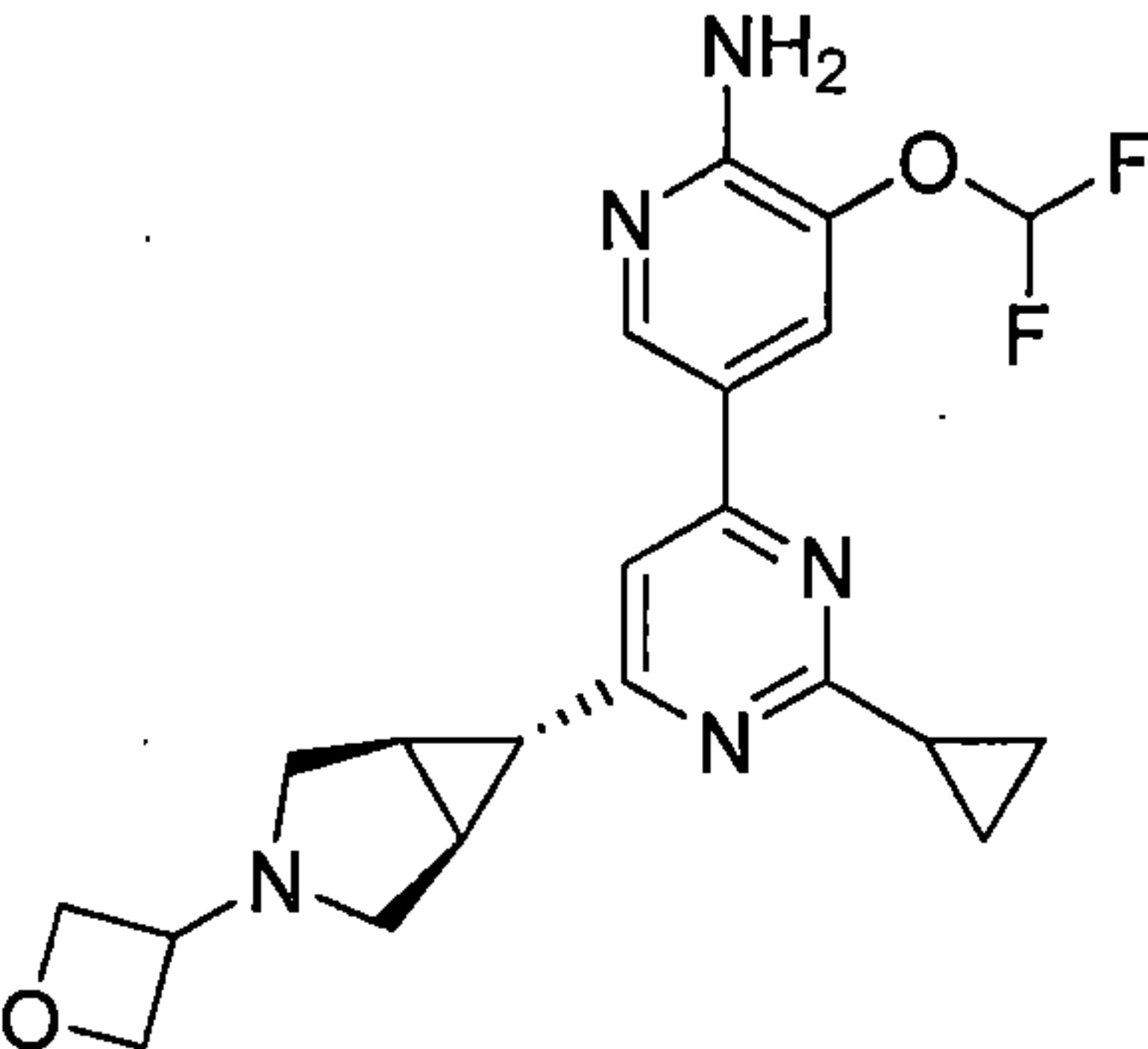
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
115	0.49	 3-氯-5-[6-(3-氟氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 1H), 4.72 - 4.71 (m, 2H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 4H) 。	418.15	F
116	1.61	 5-[6-(3-氟氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]嘧啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.86 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.53 - 5.36 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 2H),	385.16	F

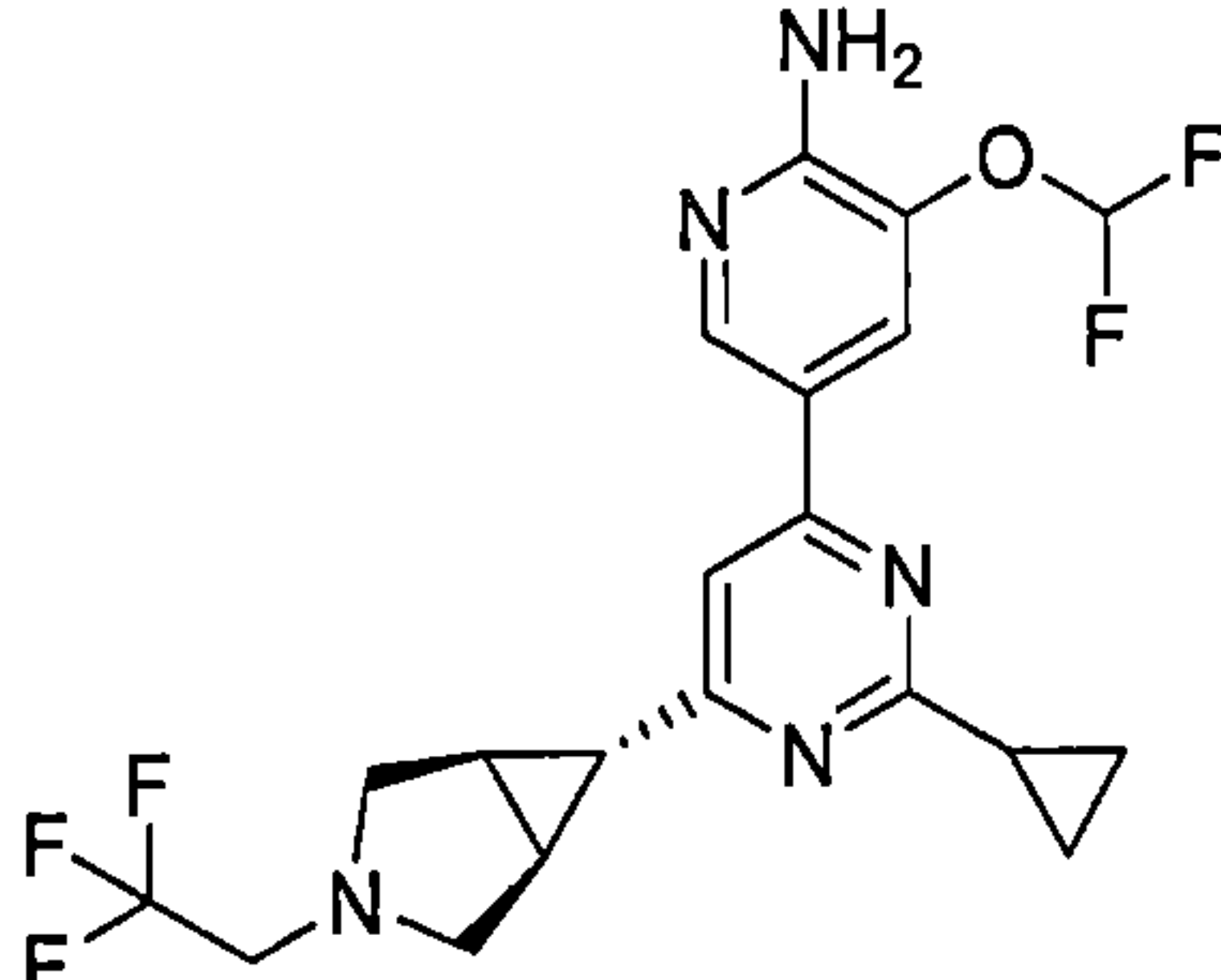
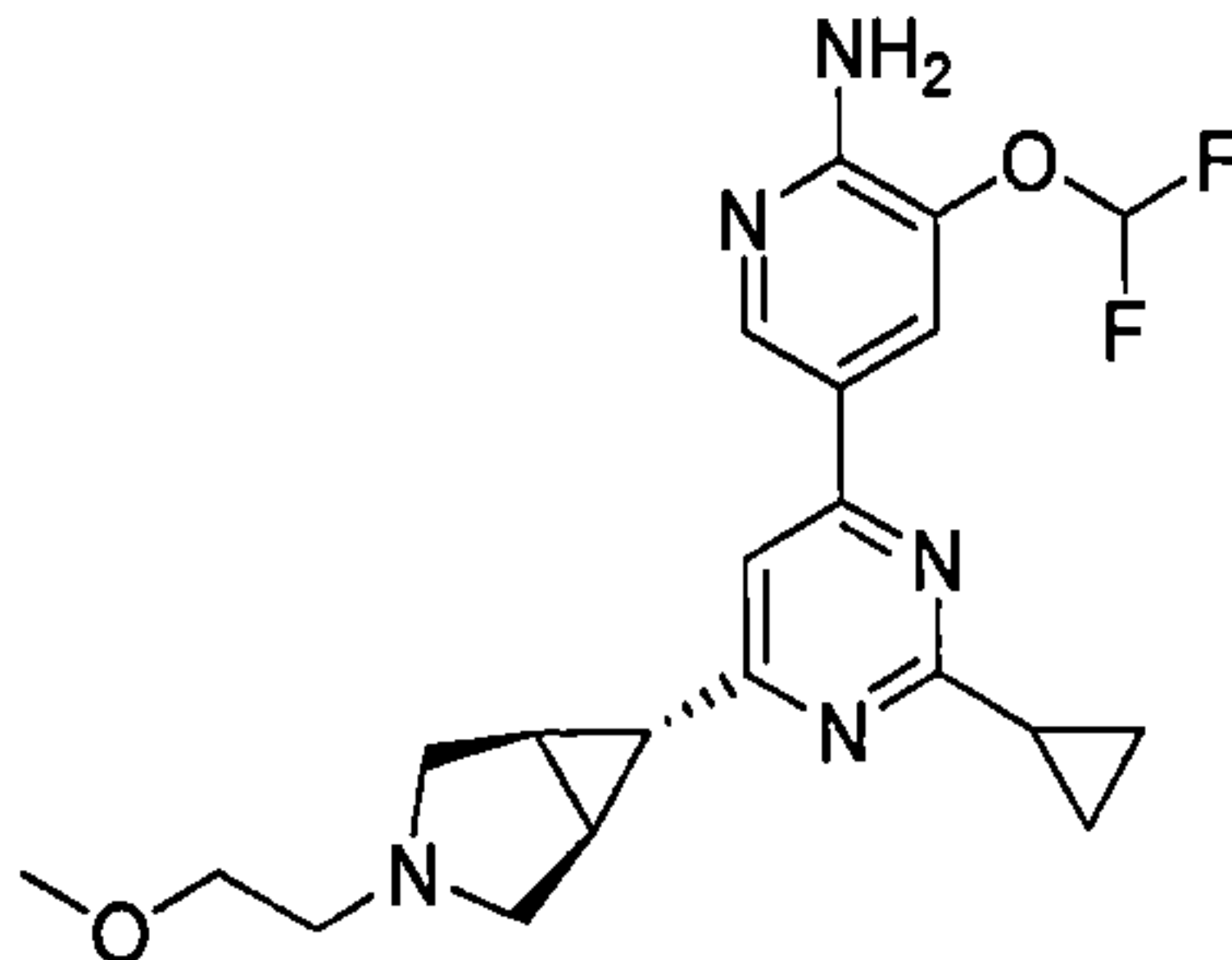
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			1.97 - 1.81 (m, 4H)。		
117	0.71	 5-(2,6-二嗎啉并嘧啶-4-基) 嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 16H)。	344	G
118	0.001	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.46 - 1.44 (m, 2H)。	459.15	C

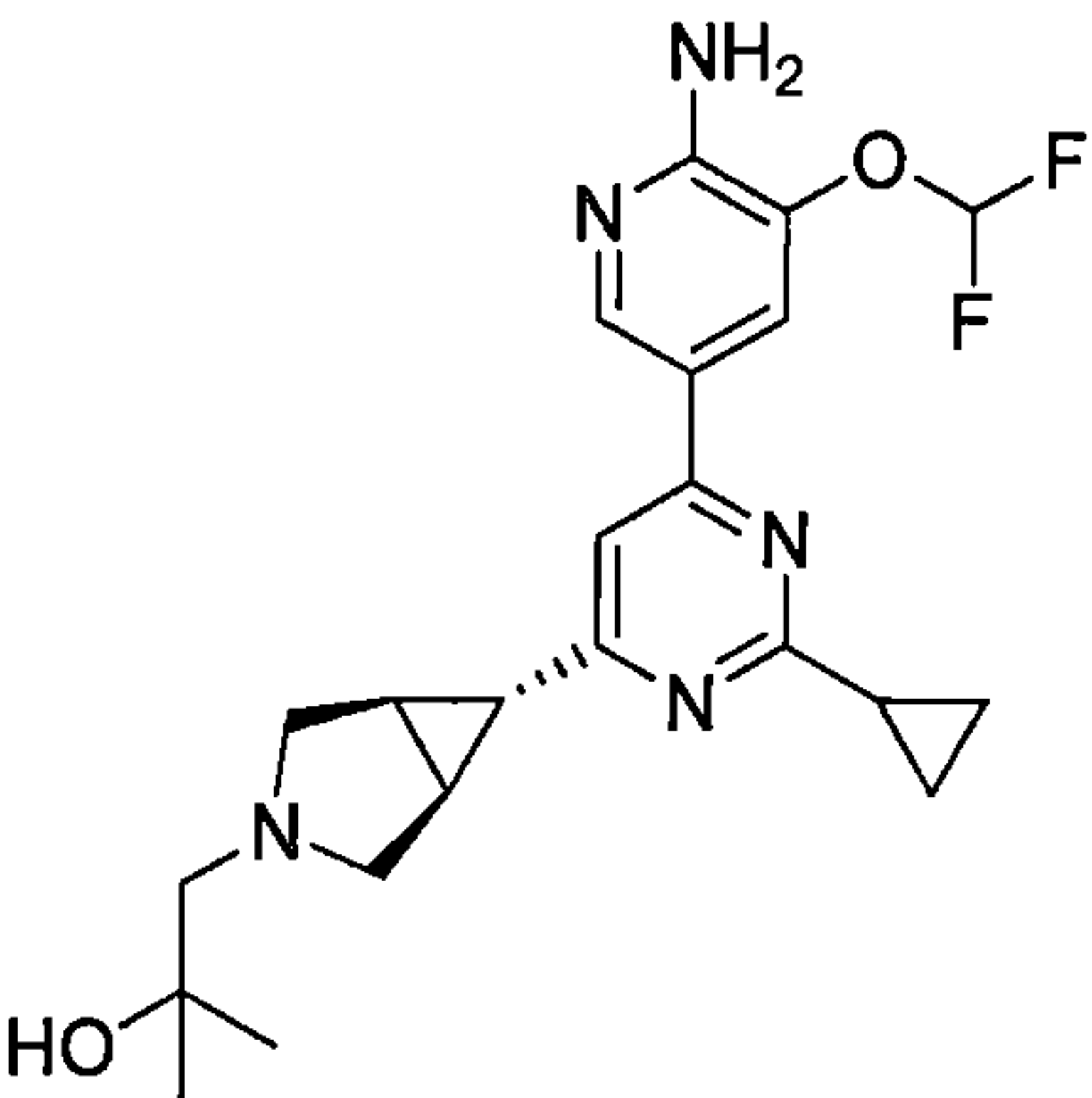
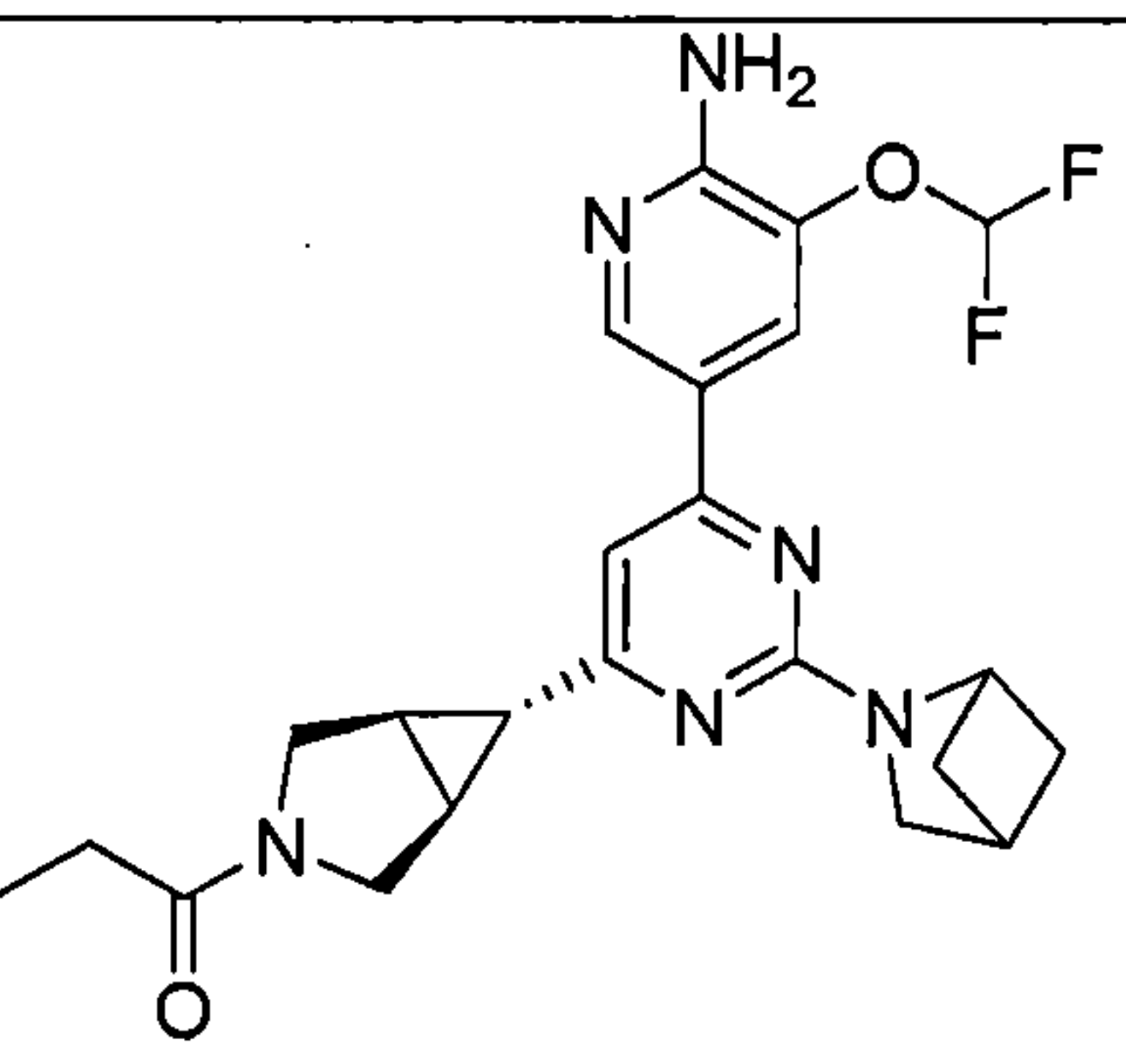
S

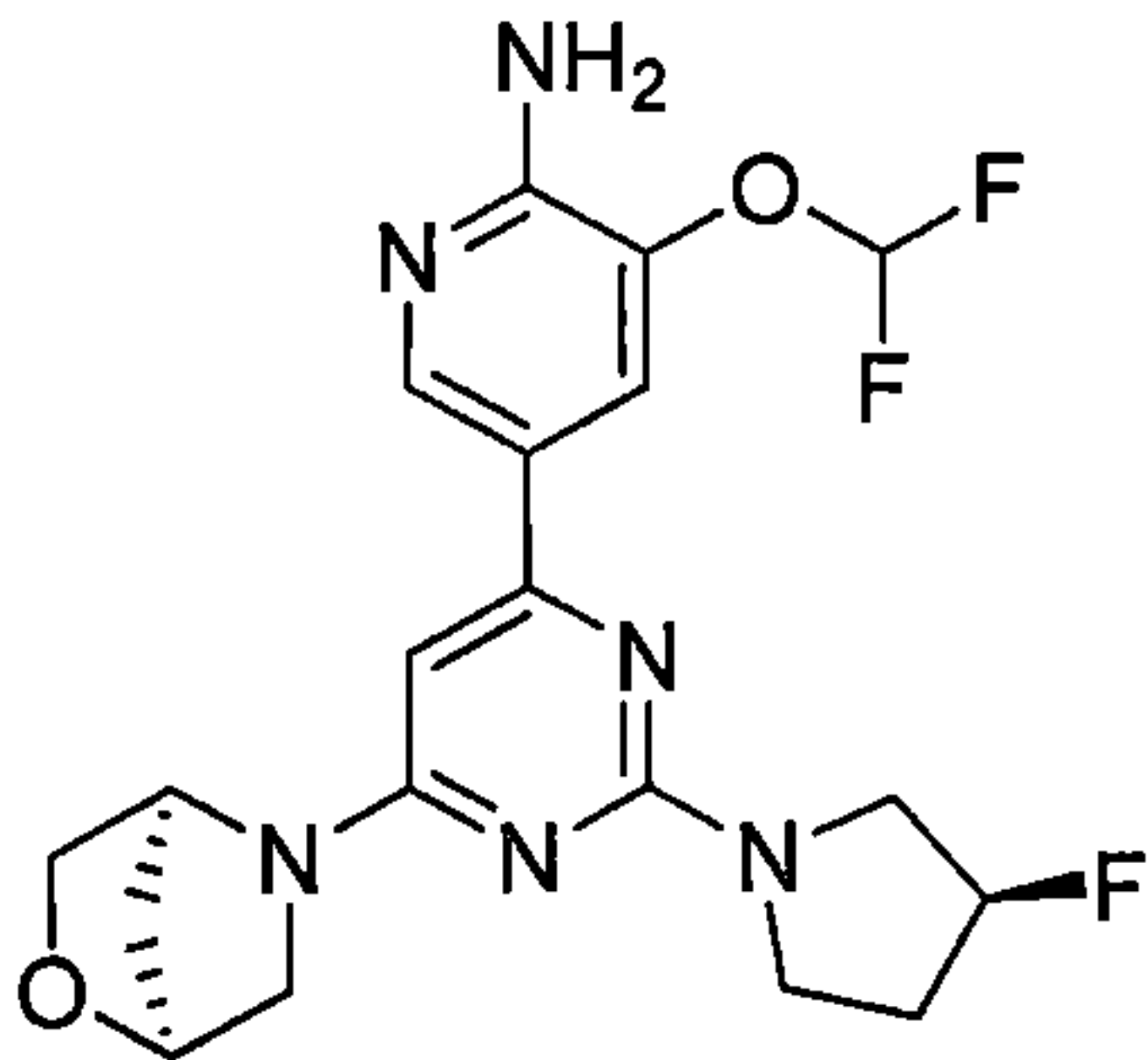
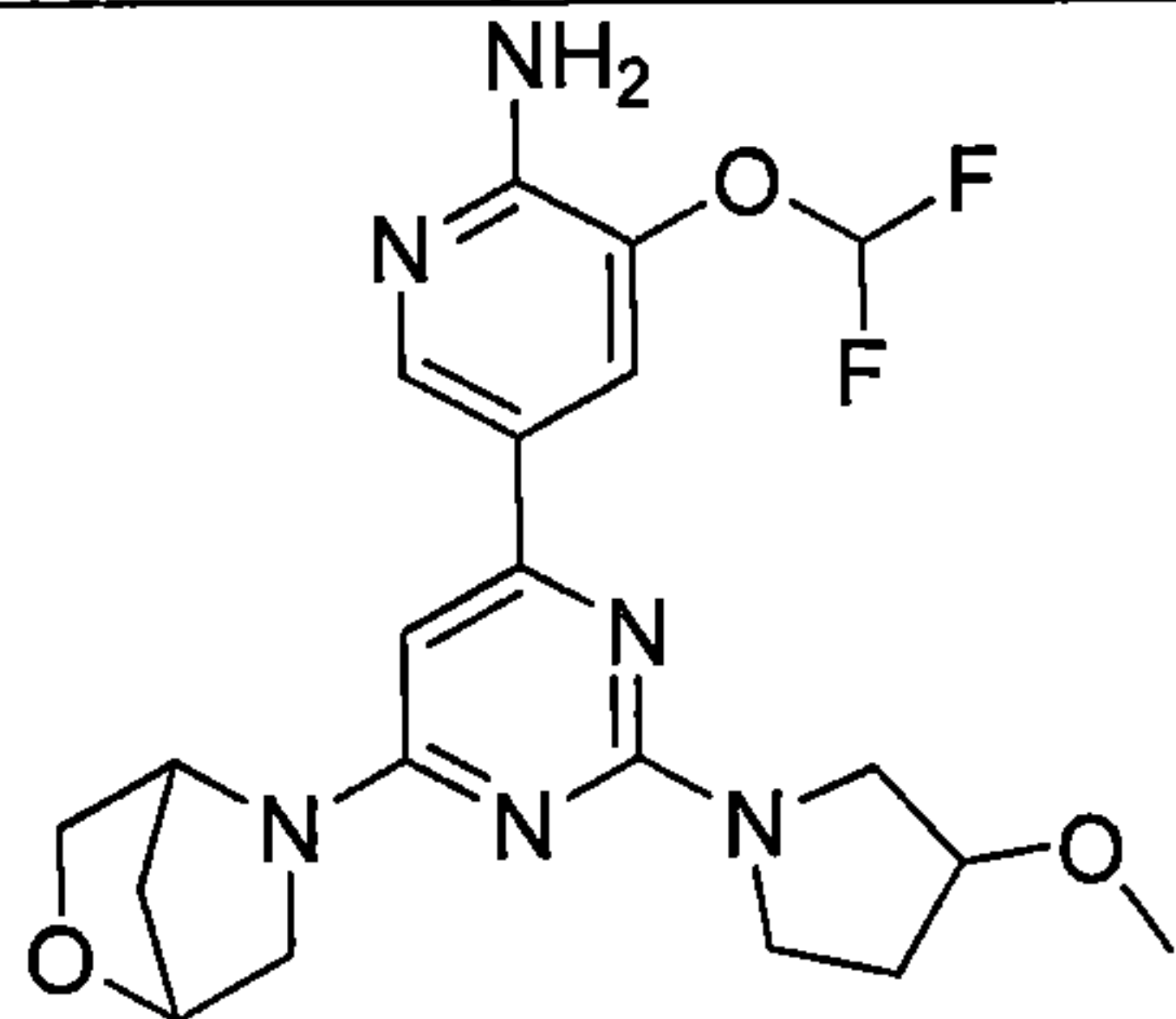
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
119	0.002	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-氨基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.97 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 2H)。	443.15	C
120	0.01	 1-[(1R,5S)-6-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.95 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 - 1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 6H)。	408.15	C

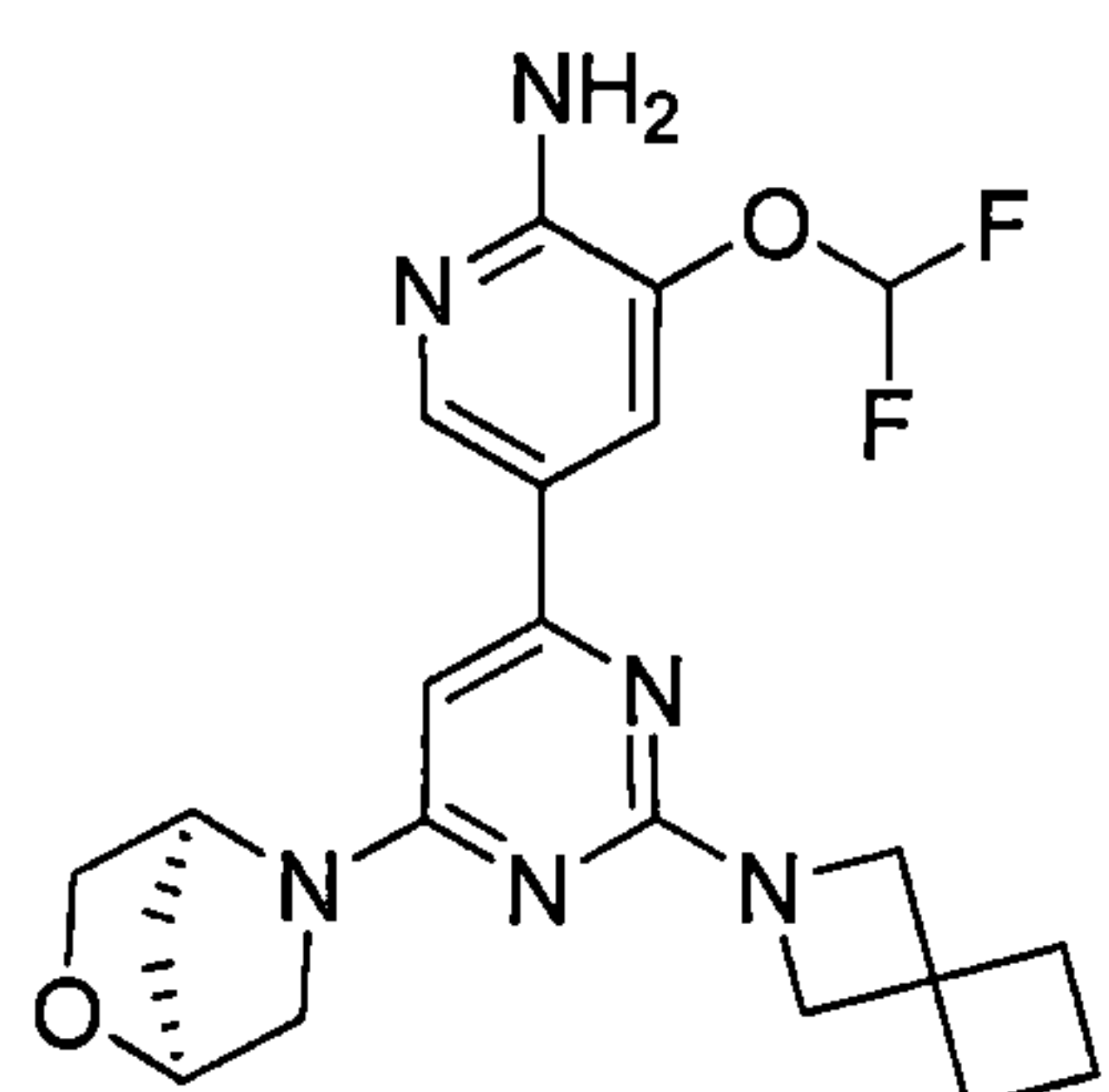
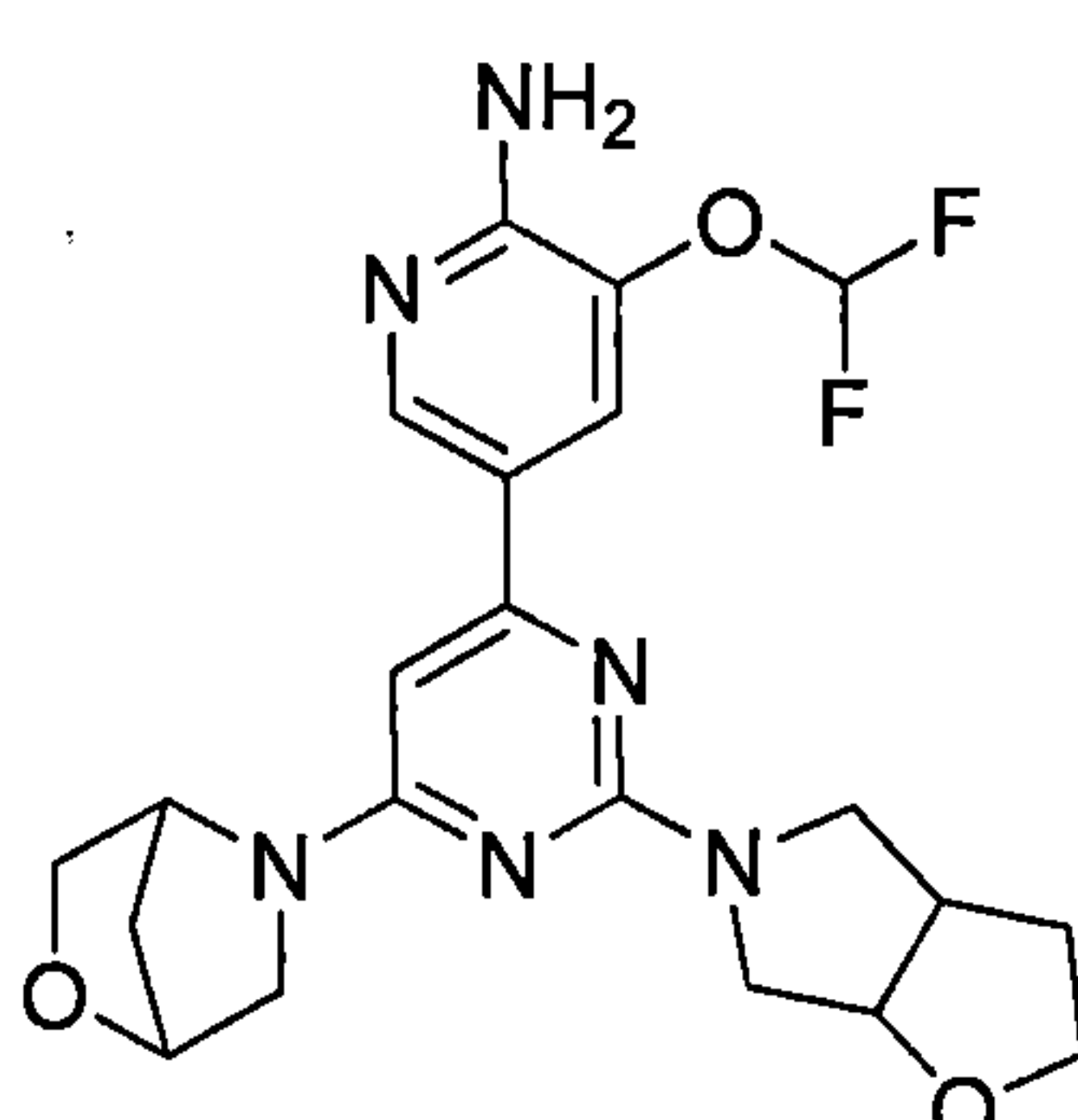
編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
121	0.003	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氨基二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 3H), 4.71 - 4.67 (m, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H)。	457.12	C
122	0.02	 5-[2-(3-氨基二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氨基二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.92 (m, 1H), 2.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35 -	458.9	C

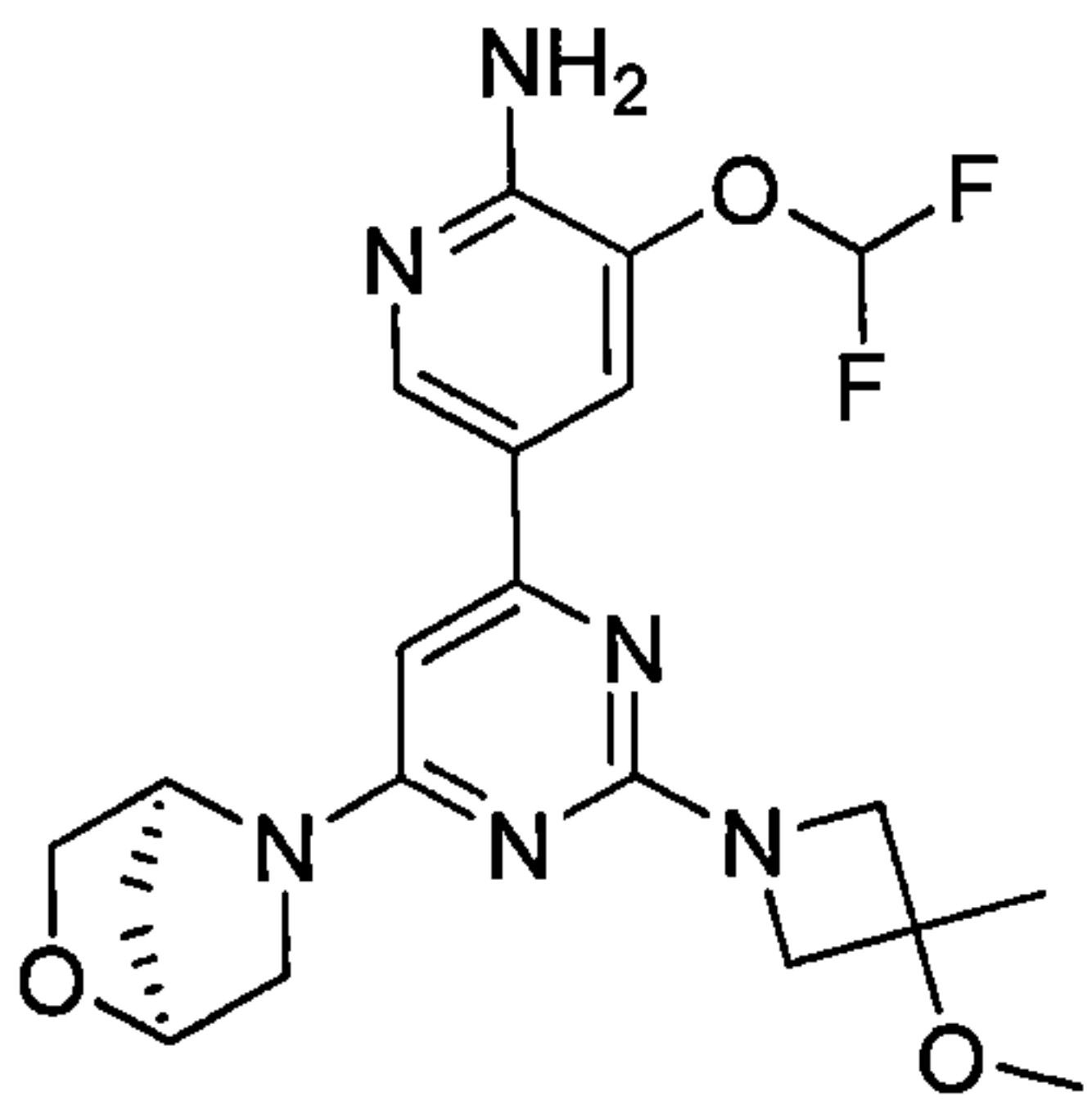
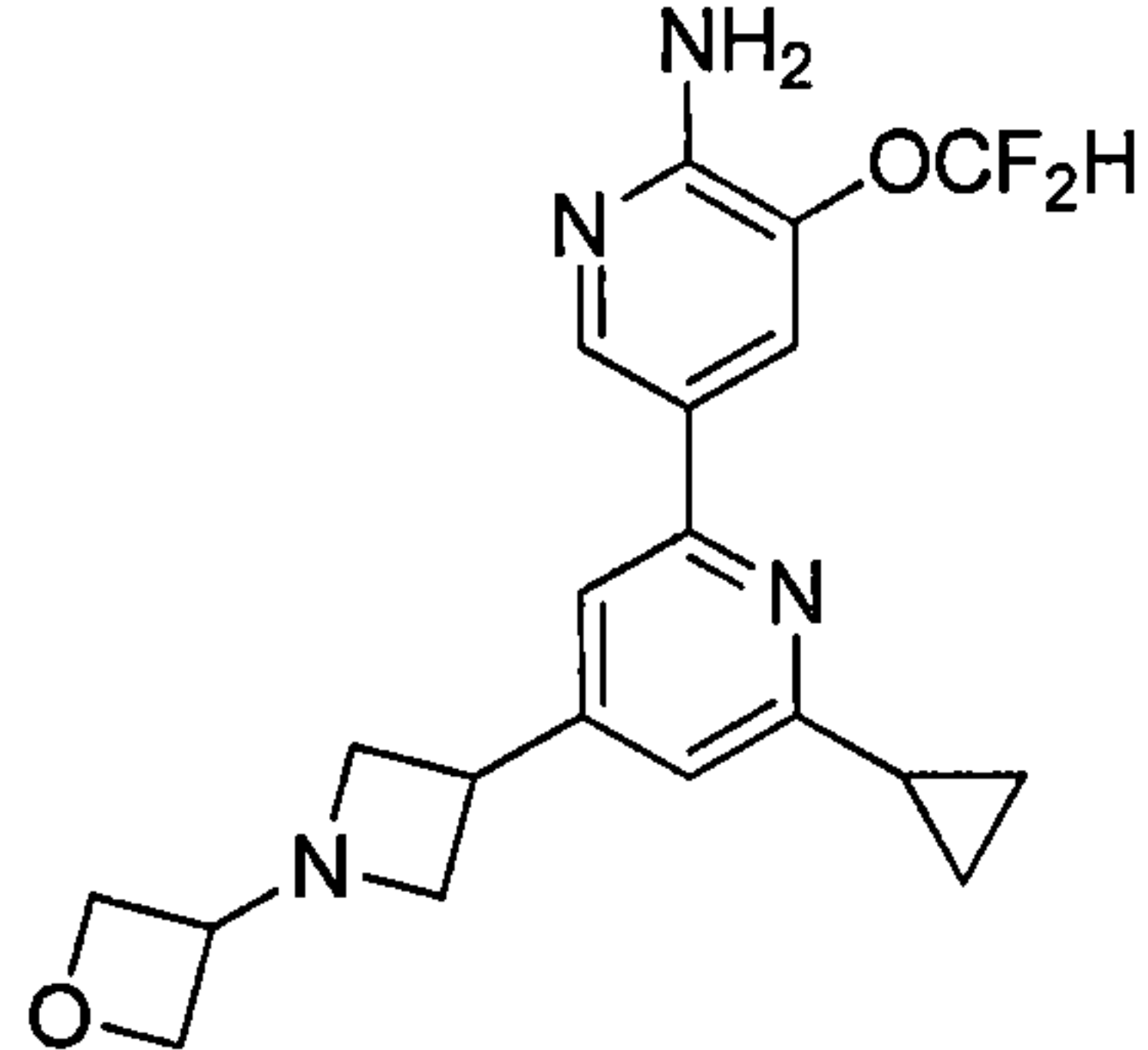
編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.00 - 1.98 (m, 2H), 1.45 - 1.43 (m, 2H)。		
123	0.02	 5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.33 - 1.32 (m, 2H)。	474.9	C
124	0.02	 5-[2-環丙基-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[2.1.1]己-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 - 4.59 (m, 4H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.49	416.1	C

編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.97 (m, 2H)。		
125	0.11	 5-[2-環丙基-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H)。	442.1	C
126	0.003	 5-[2-環丙基-6-[(1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.70 -	418.2	C

編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		胺	2.67 (m, 2H), 2.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.17 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.11 - 1.18 (m, 2H), 0.99 - 0.96 (m, 2H)。		
127	0.001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-胺基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-環丙基-嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H)。	432.2	C
128	0.008	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-胺基-5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-1-酮	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 3H), 3.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m,	457.15	C

編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
		嘧啶-4-基]-3-氮雜二環 [3.1.0]己-3-基]丙-1-酮	2H), 3.57 - 3.55 (m, 3H), 2.95 - 2.94 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.70 - 1.68 (m, 1H), 1.46 - 1.45 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。		
129	0.001	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-[(3S)- 3- 氟 吡 咯 啶 -1- 基]-6- [(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二 環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4- 基]吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 73.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), , 4.67 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.74 - 3.44 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.28 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H)。	423	E
130	0.022	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3-甲 氧基吡咯啶-1-基)-6-(2-氧 雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5- 基)嘧啶-4-基]吡啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 3.46	435	E

編號	DLK Ki (μM)	結構	¹ H NMR	MS [MH] ⁺	方法
			(d, J = 10.1 Hz, 2H) 3.35 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.86 (s, 2H)。		
131	0.01	 5-[2-(2-氨基螺[3.3]庚-2-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氨基雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 4H)。	431	E
132	0.014	 5-[2-(2,3,3a,4,6,6a-六氫吲喃并[2,3-c]吡咯-5-基)-6-(2-氧雜-5-氨基雜二環[2.2.1]庚-5-基)嘧啶-4-基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59	447	E

編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			- 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 3H)。		
133	0.08	 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3-甲氧基-3-甲基-氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]吡啶-4-基]吡啶-2-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 - 6.94 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.44 (s, 3H)。	435	E
134	0.02	 6-環丙基-5'-(二氟甲氧基)-4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)-[2,3'-聯吡啶]-6'-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.32		J

S

編號	DLK Ki (μ M)	結構	^1H NMR	MS [MH] $^+$	方法
			(m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.05 - 0.85 (m, 4H)		

實例3

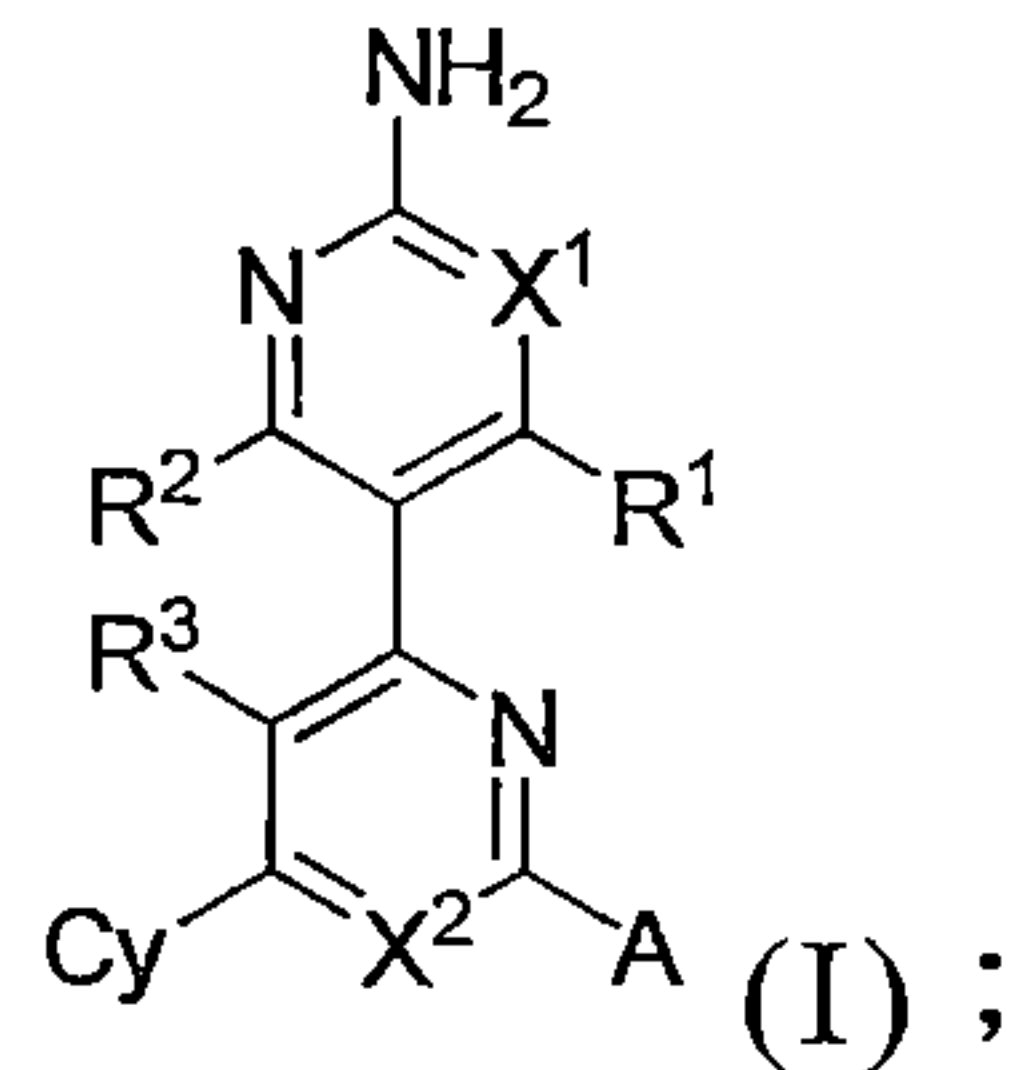
DLK TR-FRET抑制分析：將含有5 nM N末端GST標記之DLK (催化性結構域胺基酸1-520) (Carna Bioscience)、40 nM N末端HIS標記之MKK4 K131M受質及存於激酶反應緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.01%牛 γ -球蛋白、2 mM DTT、10 mM MgCl_2 及1 mM EGTA)中之30 μ M ATP及以20 μ M開始1:3連續稀釋之測試化合物的DLK激酶反應物(20 μ L)於環境溫度下在384孔OptiPlate (Perkin Elmer)中培育60分鐘。為驟冷激酶反應物並檢測磷酸化MKK4，向反應混合物中添加存於檢測緩衝液(25 mM Tris pH 7.5、100 mM NaCl、100 mM EDTA、0.01% Tween-20及200 mM KF)中之15 μ L含有經鎢穴狀化合物(Cisbio)標記之2 nM抗磷酸化MKK4及經D2 (Cisbio)標記之23 nM抗HIS的TR-FRET抗體混合物。於環境溫度下將檢測混合物培育3小時並利用使用來自Perkin-Elmer之LANCE/DELFIADual Enh標記的EnVision多標記板讀數器(Perkin-Elmer) (激發濾波器：UV2 (TRF) 320及發射濾波器：APC 665及鎢615)檢測TR-FRET。如實例1中表1中所述之式I化合物以 K_i s (微莫耳(μ M))抑制DLK激酶。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其鹽，其中

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係H、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-6} 烷基或
 C_{1-6} 鹵代烷基；

X^1 係N；

X^2 係N或CH；及

A及**Cy**係獨立選自由以下組成之群：吡咯啉、六氫吡啶、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、六氫吡嗪、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、環丙烷、環戊烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷及3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷；

其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^A 取代基取代：
F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、 C_{1-8} 雜烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員環烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員雜環烷

基、 $-(L^A)_{0-1-5}$ 至6員雜芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 及 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ ，其中 L^A 係選自由以下組成之群： C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 伸雜烷基、 C_{1-4} 伸烷氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基及 C_{2-4} 伸炔基；其中 R^{R1a} 及 R^{R1b} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苈基、5至6員雜芳基及3至8員雜環烷基； R^{R1c} 係選自由以下組成之群： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3至8員環烷基、苯基、苈基、5至6員雜芳基及3至7員雜環烷基； Y^1 係O或S，且其中 R^A 視情況在碳原子及雜原子上經選自以下之 R^{RA} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(鹵基)烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((鹵基)烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 二烷基胺基；且

其中 Cy 視情況在碳或雜原子上經選自由以下組成之群之 R^{Cy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、

C_{1-8} 鹵代烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1-3}$ 至 8 員環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1-3}$ 至 8 員雜環烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1-5}$ 至 6 員雜芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - 苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 及 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ ，其中 L^{Cy} 係選自由以下組成之群： C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 伸雜烷基、 C_{1-4} 伸烷氧基、 C_{1-4} 胺基伸烷基、 C_{1-4} 硫代伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基及 C_{2-4} 伸炔基；其中 R^{RCa} 及 R^{RCb} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3 至 8 員環烷基、苯基、苄基、5 至 6 員雜芳基及 3 至 8 員雜環烷基； R^{RCc} 係選自由以下組成之群： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵代烷基、3 至 8 員環烷基、苯基、苄基、5 至 6 員雜芳基及 3 至 7 員雜環烷基； Y^1 係 O 或 S，且其中 R^{Cy} 視情況在碳原子及雜原子上經 1 至 5 個選自以下之 R^{RCy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(鹵基) 烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((鹵基) 烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (鹵基) 烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(鹵基) 烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((鹵基) 烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 二烷基胺基。

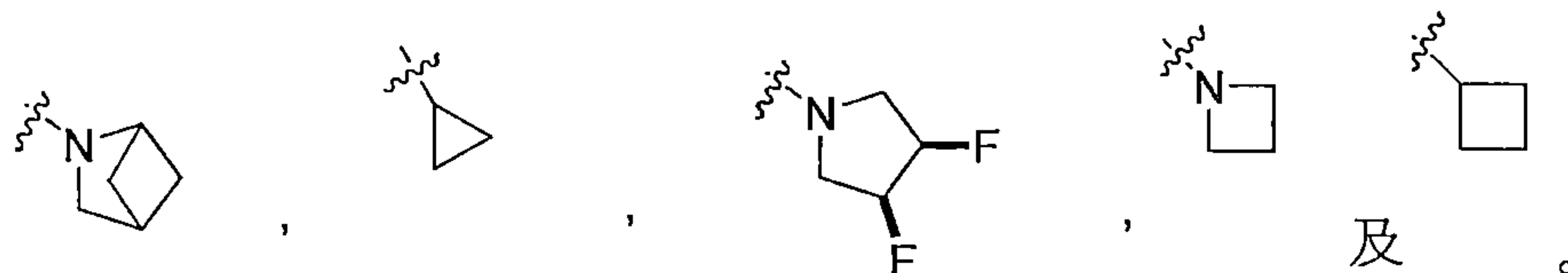
2. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{RCy} 取代基係選自：F、Cl、Br、I、-

NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中X²係N。
4. 如請求項1或2之化合物，其中X²係C(H)。
5. 如請求項1或2之化合物，其中R¹、R²及R³係各自獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、CN、氫、C₁₋₄烷基及C₁₋₄鹵代烷基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中R¹、R²及R³各自係氫。
7. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由以下組成之群：吡咯啉、六氫吡啶、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、六氫吡嗪、環丙烷、環丁烷、環戊烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷、6-氮雜螺[2.5]辛烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、六氫-2H-呋喃并[3,2-c]吡咯及2-氮雜二環[2.1.1]己烷，且未經取代或經取代。
8. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由以下組成之群：2-氮雜二環[2.1.1]己烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、環丙烷、環丁烷、環戊烷，且未經取代或經取代。
9. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由以下組成之群：

(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且未經取代或經取代。

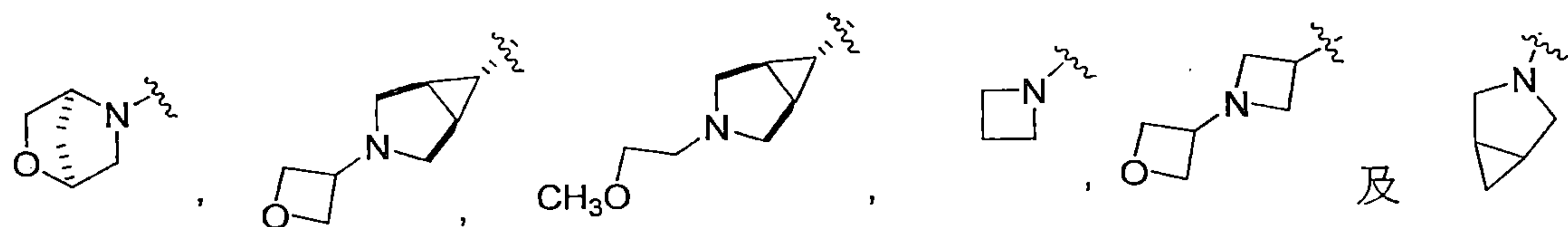
10. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由以下組成之群：甲基、乙基、異丙基、



11. 如請求項1或2之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷、六氫吡啶、吡咯啉、氮雜環丁烷、2-氮雜-三環[3.3.1.1-3,7]癸烷、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、2-氮雜二環[2.1.1]己烷、9-氮雜二環[4.2.1]壬烷、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷、環丁烷、2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、2-氮雜二環[2.2.1]庚烷、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，且未經取代或經取代。

12. 如請求項1或2之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1R,5S)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,5R)-3-氧雜二環[3.1.0]己烷、(1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷及(1R,4R)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷，且未經取代或經取代。

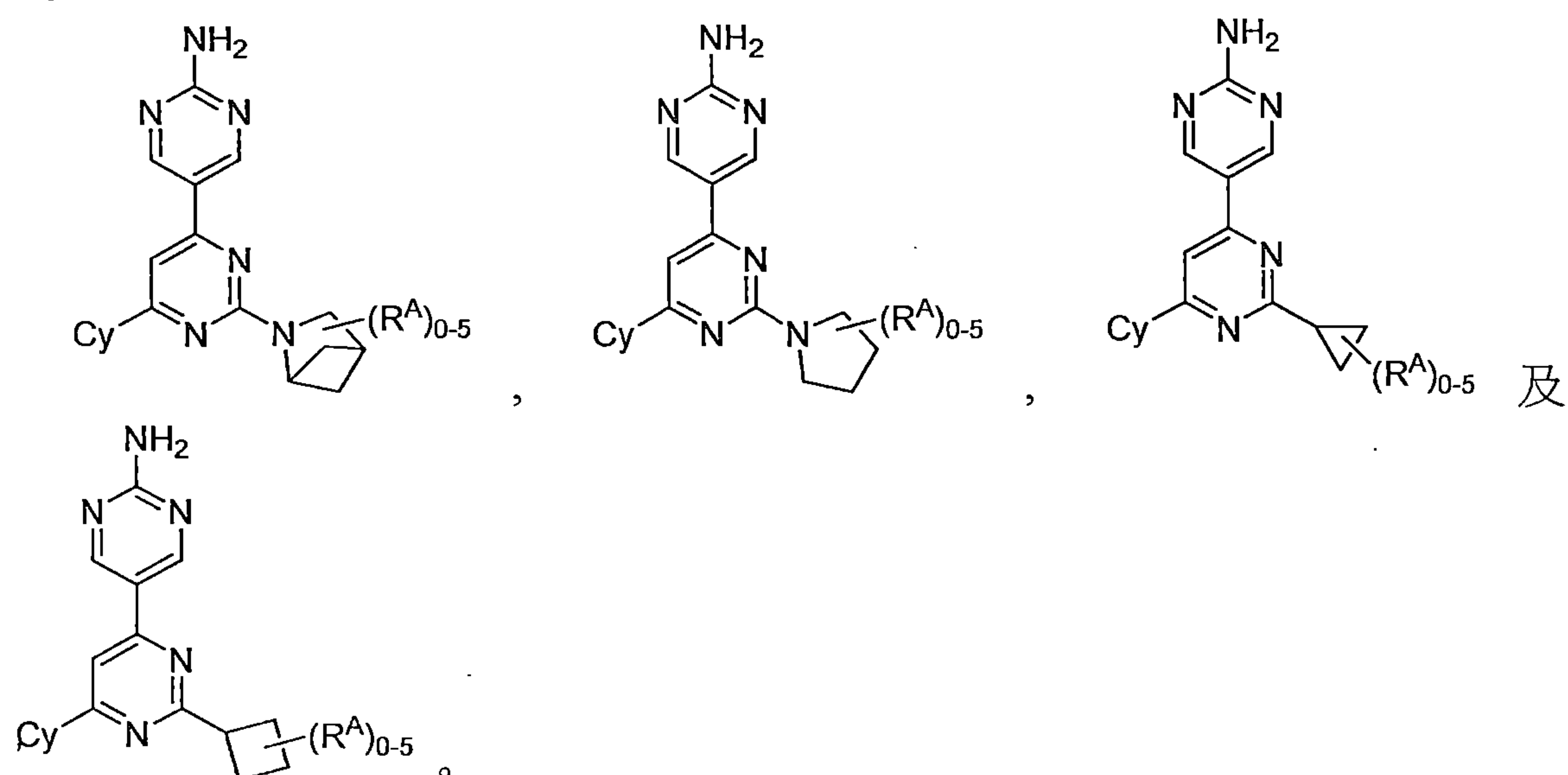
13. 如請求項1或2之化合物，其中Cy係選自由以下組成之群：



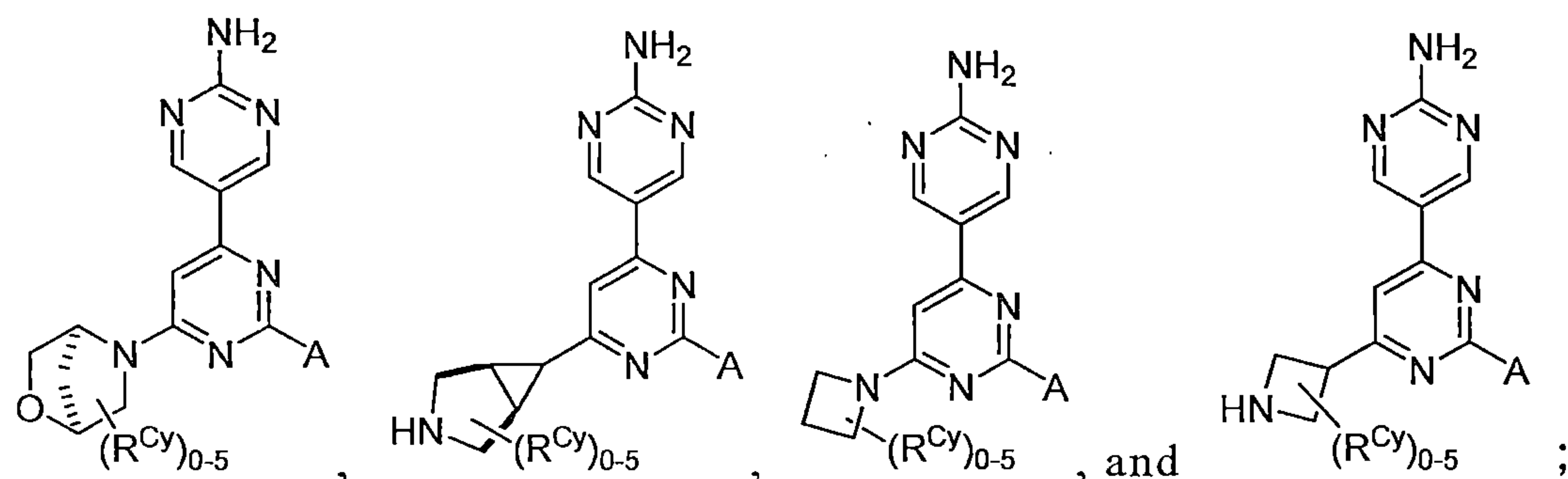
14. 如請求項1或2之化合物，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^A 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員環烷基、-(L^A)₀₋₁₋₃至8員雜環烷基、-(L^A)₀₋₁₋₅至6員雜芳基、-(L^A)₀₋₁-C₆芳基，其中L^A係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、CH₂N(H)-、-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡啶、咪唑、噻吩、噻唑、噁唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪；其中該C₆芳基係苯基；且其中 R^A 視情況經1至5個選自由以下之 R^{RA} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。

15. 如請求項1或2之化合物，其中Cy視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^{Cy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵代烷基、C₁₋₈雜烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₃至8員環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₃至8員雜環烷基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₅至6員雜芳基、-(L^{Cy})₀₋₁₋₆芳基，其中L^{Cy}係選自由以下組成之群：-C(O)-、-C(O)CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-N(H)CH₂-、-N(C₁₋₃烷基)CH₂-、CH₂N(H)-、-CH₂N(C₁₋₃烷基)-；其中該3至8員環烷基係選自由以下組成之群：丙烷、丁烷、戊烷及己烷；其中該3至8員雜環烷基係選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶及氮雜環庚烷；其中該5至6員雜芳基係選自由以下組成之群：吡咯、吡啶、咪啶、噻吩、噻啶、噁啶、三啶、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪；其中該C₆芳基係苯基；且其中 R^{Cy} 視情況經1至5個選自由以下之 R^{RCy} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-N(H)-C(=O)-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄ (鹵基)烷基-OC(=O)N(H)-、(鹵基)烷基-N(H)-C(=O)O-、((鹵基)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基胺基及C₁₋₄二烷基胺基。
16. 如請求項1或2之化合物，其中A視情況經1至5個選自由以下組成之群之 R^A 取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、CH₃O-、CH₃、環丙基甲基、CF₃及丁基。
17. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之子

式：



18. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之子式：



其中 R^{Cy} (若存在)置換附接至該Cy環之碳或氮原子之氫原子。

19. 如請求項1之化合物，其係選自：

5-[2-(3,3-二氟-1-六氫吡啶基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(4-氟-1-六氫吡啶基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-4-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2,6-雙[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-異丙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-(氧雜環丁-3-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(3S,4R)-3,4-二氟吡咯啉-1-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[3-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]乙酮；

5-[2-(2-氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

[(1R,5S)-3-甲基-3,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-6-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(4,4-二氟氮雜環庚-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(2-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮
雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-(1-六氫吡啶
基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-
5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-[(3aS,6aR)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-
6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-
胺；

5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡咯啶-1-基
-嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(7,7-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜
二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-[(3aR,6aS)-4,4-二氟-1,3,3a,5,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-
6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-
胺；

5-[2-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮
雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[6-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮；

1-[(1S,4S)-2-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-甲基-丙-2-醇；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-(2-甲氧基乙基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[6-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-環丙基-嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]乙酮；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-[(3S,4R)-3,4-二氟吡咯啉-1-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-[(1R,4R)-5,5-二氟-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-[4-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-吡啶基]環丁烷甲腈；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-[4-(環丙基甲基)六氫吡嗪-1-基]-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-2-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[(1S,4S)-5-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2,2-二側氧基-2 λ^6 -硫雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

1-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]環丁烷甲腈；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-5-氟-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[3-(氧雜環丁-3-基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-[(1R,4S)-3-氮雜二環[2.2.1]庚-3-基]-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2-環丙基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

8-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[2,6-雙(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

8-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇；

5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-吡啶基]嘧啶-2-胺；

5-[4,6-雙(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-2-吡啶基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-4-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]-2-吡啶基]嘧啶-2-胺；

5-[2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-4-基]嘧啶-2-胺；

5-[6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-[6-(3-氟氮雜環丁-1-基)-4-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-六氫吡啶基]-2-吡啶基]嘧啶-2-胺；及

- 1-[(1R,5S)-6-[6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-(3-氮雜二環[2.1.1]己-3-基)嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-2-甲基-丙-2-醇。
20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
21. 一種如請求項1至19中任一項之化合物之用途，其用於製造抑制雙重白胺酸拉鍊激酶(DLK)之藥劑。
22. 如請求項21之用途，其中該藥劑係用於抑制或預防中樞神經系統(CNS)神經元或其一部分退化之藥劑。
23. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑係用於投與該CNS神經元。
24. 如請求項23之用途，其中該CNS神經元係用於移植或植入至人類患者中。
25. 如請求項23之用途，其中該CNS神經元存於人類患者中。
26. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑包含存於醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑中之該式I化合物。
27. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑係藉由選自以下所組成之群之投與途徑投與該CNS神經元：非經腸、皮下、靜脈內、腹膜內、大腦內、病灶內、肌內、眼內、動脈內間質輸注及植入遞送裝置。
28. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種其他醫藥劑。
29. 如請求項21或22之用途，其中該式I化合物導致JNK磷酸化、JNK活性及/或JNK表現降低。
30. 如請求項29之用途，其中該式I化合物導致cJun磷酸化、cJun活性及/或cJun表現降低。
31. 如請求項29之用途，其中該式I化合物導致p38磷酸化、p38活性及/或p38表現降低。

32. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑係用於投與患有或具有發生神經退化疾病或病況風險之患者。
33. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑係用於減輕或預防患有神經退化疾病或病況之患者之一或多種神經退化疾病或病況之症狀。
34. 如請求項21或22之用途，其中該藥劑係用於減輕患有神經退化疾病或病況之患者之神經退化疾病或病況之進展。
35. 如請求項34之用途，其中該神經退化疾病或病況係選自以下所組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、帕金森疊加病(Parkinson's-plus disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、三叉神經痛、舌咽神經痛、貝爾麻痺(Bell's Palsy)、重症肌無力、肌營養不良、進行性肌萎縮、原發性側索硬化症(PLS)、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮、遺傳性肌萎縮、椎間盤症候群、頸椎病、神經叢病症、胸廓出口破壞症候群、周圍神經病、卟啉症、多系統萎縮、進行性核上麻痺、皮質基底退化、路易體癡呆(dementia with Lewy bodies)、額顳葉癡呆、脫髓鞘疾病、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、多發性硬化症、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、朊病毒疾病、羅伊茨費爾特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、吉斯特曼-施特勞斯症候群(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome) (GSS)、家族致命性失眠症(FFI)、牛海綿狀腦病、皮克氏病(Pick's disease)、癲癇、AIDS癡呆複合症、因暴露於選自由重金屬、工業溶劑、藥物及化學治療劑組成之群之毒性化合物引起的神經損害；由物理、機械或化學創傷引起之對神經系統之損傷、青

光眼、角膜網絡狀營養不良、色素性視網膜炎、老年性黃斑退化(AMD)、與濕式或乾式AMD相關之光感受器退化、其他視網膜退化、視神經小疣、視神經病變及視神經炎。

36. 如請求項35之用途，其中該患者之神經退化疾病或病況係選自以下所組成之群：阿茲海默氏病、帕金森氏病及肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。
37. 如請求項34之用途，其中該藥劑係與一或多種其他醫藥劑組合投與。