



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201343641 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102103835

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/01 美國

61/593,638

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：拜拉克 拉斯 安德森 BYLOCK, LARS ANDERS (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：1 共 275 頁

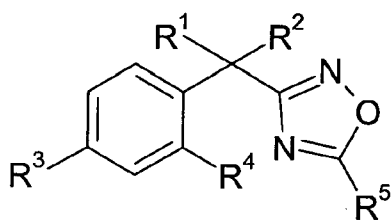
(54)名稱

用於組合療法的白三烯製造之噁二唑抑制劑

OXADIAZOLE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION FOR COMBINATION THERAPY

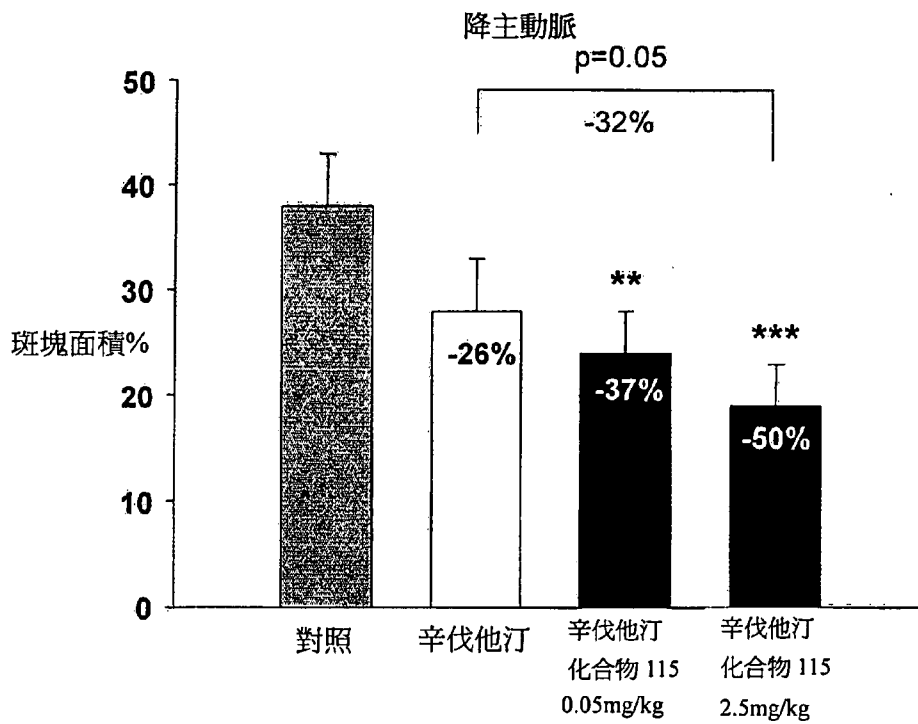
(57)摘要

本發明係關於組合療法，其使用式(I)化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽及其他醫藥活性藥劑，其中 R^1 至 R^5 係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等組合之醫藥組合物以及使用該等組合治療各種疾病及病症之方法。



實例性式 I 化合物(即化合物 115)對降主動脈中之動脈粥樣硬化斑塊的效應(平均值 $\pm$ SEM) (** $p<0.01$, *** $p<0.001$, 相對於對照)

圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201343641 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102103835

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/01 美國

61/593,638

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：拜拉克 拉斯 安德森 BYLOCK, LARS ANDERS (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：1 共 275 頁

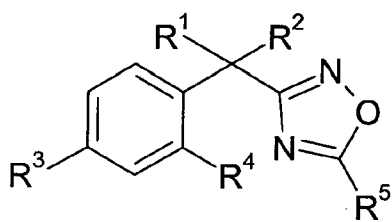
(54)名稱

用於組合療法的白三烯製造之噁二唑抑制劑

OXADIAZOLE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION FOR COMBINATION THERAPY

(57)摘要

本發明係關於組合療法，其使用式(I)化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽及其他醫藥活性藥劑，其中 R^1 至 R^5 係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等組合之醫藥組合物以及使用該等組合治療各種疾病及病症之方法。

發明摘要

※ 申請案號：102/07835

※ 申請日：102. 1. 31

※IPC 分類：C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/49 (2006.01)

A61K 9/56 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

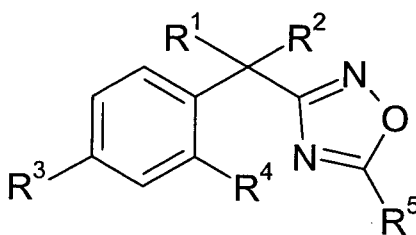
【發明名稱】

用於組合療法的白三烯製造之噁二唑抑制劑

OXADIAZOLE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION
FOR COMBINATION THERAPY

【中文】

本發明係關於組合療法，其使用式(I)化合物：

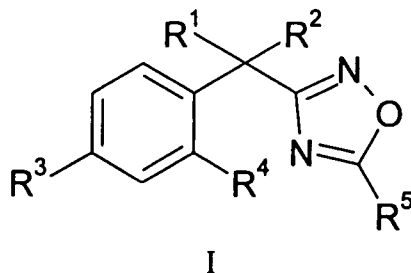


I

或其醫藥上可接受之鹽及其他醫藥活性藥劑，其中R¹至R⁵係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等組合之醫藥組合物以及使用該等組合治療各種疾病及病症之方法。

【英文】

The present invention relates to combination therapy using compound of formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 - R^5 are as defined herein and an additional pharmaceutically active agent. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these combinations, and methods of using these combinations in the treatment of various diseases and disorders.

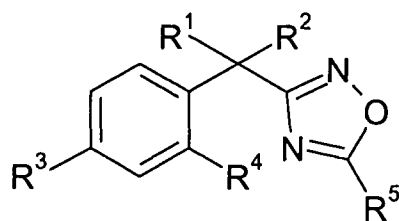
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【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】：



I

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】

用於組合療法的白三烯製造之噁二唑抑制劑

OXADIAZOLE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION
FOR COMBINATION THERAPY

【技術領域】

本發明係關於使用噁二唑之組合療法，該等噁二唑可用作五脂氧合酶活化蛋白(FLAP)之抑制劑且因此可用於治療經由白三烯活性介導或維持之各種疾病及病症，該等疾病及病症包括哮喘、過敏症、類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性疼痛、急性胸腔症候群及心血管疾病(包括動脈粥樣硬化、心肌梗塞及中風)。本發明亦係關於使用包含該等化合物之醫藥組合物的組合療法、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法、製備該等化合物之方法及可用於該等方法中之中間體。

【先前技術】

白三烯(LT)及由花生四烯酸導致其產生之生物合成途徑二十多年來一直係藥物發現努力之目標。LT係由包括嗜中性球、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核球及巨噬細胞在內之若干細胞類型產生。細胞內合成LT之第一關鍵步驟涉及藉由5-脂氧合酶(5-LO)將花生四烯酸氧化成LTA₄，此係一個需要存在18 kD整合膜蛋白5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)之過程(D.K. Miller等人，Nature, 1990, 343, 278-281；R.A.F. Dixon等人，Nature, 1990, 343, 282-284)。隨後LTA₄代謝產生LTB₄以及半胱胺醯基LT-LTC₄、LTD₄及LTE₄ (B. Samuelsson, Science, 1983, 220, 568-575)。半胱胺醯基LT具有強效平滑肌收縮及支氣管收

縮效應且其可刺激黏液分泌及血管滲漏。LTB₄係白細胞之強效趨化因子，且刺激黏附、凝聚及酶釋放。

LT領域中之許多早期藥物發現努力係指向過敏症、哮喘及其他發炎性病況之治療。研究努力已指向途徑中之多個靶，包括LTB₄及半胱胺醯基白三烯LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑、以及5-脂氧合酶(5-LO)、LTA₄水解酶之抑制劑、及5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)之抑制劑(R.W. Friesen及D. Riendeau, Leukotriene Biosynthesis Inhibitors, Ann. Rep. Med. Chem., 2005, 40, 199-214)。在以上領域中經多年努力已獲得幾種治療哮喘之市售產品，包括5-LO抑制劑(齊留通(zileuton))及LT拮抗劑(孟魯斯特(montelukast)、普侖斯特(pranlukast)及紮魯斯特(zafirlukast))。

近期工作已表明LT與心血管疾病(包括心肌梗塞、中風及動脈粥樣硬化)有關(G. Riccioni等人，J. Leukoc. Biol., 2008, 1374-1378)。FLAP及5-LO包括於動脈粥樣硬化損傷中發現之5-LO及LT級聯的組份內，此表明其與動脈粥樣硬化形成有關(R. Spanbroek等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2003, 100, 1238-1243)。已報導FLAP之藥理學抑制可在動物模型中降低動脈粥樣硬化損傷大小。在一個研究中，對飼餵高脂肪飲食之2月齡至6月齡剔除apoE/LDL-R雙基因小鼠經口給與FLAP抑制劑MK-886，可使主動脈中之斑塊覆蓋率減小56%及主動脈根中之斑塊覆蓋率減小43% (J. Jawien等人，Eur. J. Clin. Invest., 2006, 36, 141-146)。此斑塊效應伴有斑塊-巨噬細胞含量減小，且膠原及平滑肌含量同時增加，此表明轉化成更穩定之斑塊表現型。在另一研究中，據報導，經由輸注向ApoE^{-/-}×CD4dnTβRII小鼠(表現顯性陰性TGF-β受體之apoE KO小鼠，其可自系統有效去除所有TGF-β)投與MK-886可使主動脈根中之斑塊面積減小約40% (M. Back等人，Circ. Res., 2007, 100, 946-949)。在斑塊生長已稍微成熟(12週)之後，

僅處理小鼠四週，由此提高經由此機制治療性治療動脈粥樣硬化之可能性。在檢測人類動脈粥樣硬化損傷之研究中，已發現FLAP、5-LO及LTA₄水解酶之表現比健康對照顯著增加(H. Qiu等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 103, 21, 8161-8166)。類似研究表明，藉由(例如)抑制FLAP來抑制LT途徑可用於治療動脈粥樣硬化(相關評論參見M. Back Curr. Athero. Reports, 2008 10, 244-251及Curr. Pharm. Des., 2009, 15, 3116-3132)。

除上述工作以外，許多其他研究亦已指向瞭解LT之生物作用及LT在疾病中之作用。該等研究已表明LT涉及許多種疾病或病況之可能角色(相關評論參見M. Peters-Golden及W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854)。除上述具體疾病以外，已表明LT亦涉及各種過敏性疾病、肺部疾病、纖維化疾病、發炎性疾病及心血管疾病以及癌症之可能角色。亦報導抑制FLAP可用於治療腎臟疾病(例如，糖尿病誘導之蛋白尿)(例如，參見J. M. Valdivieso等人，Journal of Nephrology, 2003, 16, 85-94及A Montero等人，Journal of Nephrology, 2003, 16, 682-690)。

許多FLAP抑制劑已報導於科學文獻(例如，參見J.F. Evans等人，Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 72-78)及美國專利中。已在針對哮喘之臨床試驗中對一些FLAP抑制劑進行了評價，包括MK-886、MK-591及BAY X1005 (亦稱作DG-031)。最近，已在臨床試驗中評價FLAP抑制劑AM-103 (J.H. Hutchinson等人，J. Med. Chem. 52, 5803-5815)之抗發炎性質(D.S. Lorrain等人，J. Pharm. Exp. Ther., 2009, DOI:10.1124/jpet.109.158089)。隨後，將其用後備化合物(back-up compound) AM-803 (GSK-2190915)代替用於治療呼吸性疾病。亦已在臨床試驗中評價DG-031對心肌梗塞危險之生物標記的效應，且顯示其對若干疾病生物標記具有劑量依賴性抑制(H. Hakonarson等

人，JAMA, 2005, 293, 2245-2256)。臨床試驗中顯示MK-591可用於減少人類腎小球腎炎中之蛋白尿(例如，參見A. Guash等人，Kidney International, 1999, 56, 291-267)。

然而，迄今為止，尚無FLAP抑制劑被批准成為市售藥物。

【發明內容】

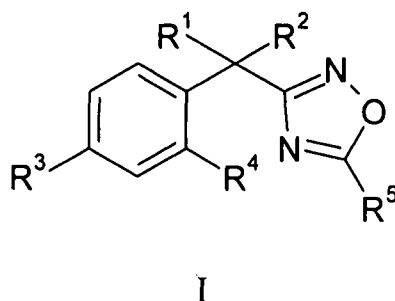
本發明提供新穎化合物，其抑制5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)且因此可用於治療經由白三烯活性介導或維持之各種疾病及病症，包括過敏性疾病、肺部疾病、纖維化疾病、發炎性疾病及心血管疾病以及癌症。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法、製備該等化合物之方法及可用於該等方法中之中間體。

【圖式簡單說明】

圖1：實例性式I化合物(即化合物115)對降主動脈中之動脈粥樣硬化斑塊的效應(平均值 $\pm$ SEM) (** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ ，相對於對照)。

【實施方式】

在本發明之第一最廣泛實施例中，本發明係關於式I化合物：



其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳環，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

R^3 係含有1個至3個選自氮、氧及硫之雜原子之5至11員雜芳基

環，其中該雜芳基環視情況獨立地經1個至3個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；

R^4 係氫、 C_{1-3} 烷基、鹵素或腈；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳環、3至11員雜環、芳基、5至11員雜芳基、-C(O)- R^6 、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^6 係 C_{3-8} 雜環或-NH-5至6員雜環，每一者皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-10} 碳環或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH，

(c) 鹵素，

(d) -CN，

(e) -CF₃，

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之 C_{1-6} 烷基：-OH、-N(R^{12})(R^{13})、3至6員雜環、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基-O- C_{1-6} 烷基、-CO₂ R^{12} 、-C(O)N(R^{12})(R^{13})或-S(O)_n C_{1-6} 烷基，

(g) C_{1-6} 烷氧基，

(h) -N(R^{12})(R^{13})，

(i) -S(O)_n C_{1-6} 烷基，

(j) -CO₂ R^{12} ，

(k) -C(O)N(R^{12})(R^{13})，

(l) $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$,

(m)視情況經1個至3個 C_{1-6} 烷基取代之3至10員雜環基團 ,

(n')側氧基 ,

(o) $-C(O)-C_{1-3}$ 烷基 ;

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基及3至6員雜環基團 , 其各自視情況獨立地經1個至3個以下基團取代 : C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ 烷基、 CN 、3至6員雜環基團、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 CF_3 ; 或者 ,

R^{12} 及 R^{13} 連同其所附接之氮環一起形成視情況經1個至3個 $-OH$ 、 CN 、 $-OC_{1-6}$ 烷基或側氧基取代之雜環基團 ;

R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自 $-H$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基 ;

n 係0、1或2 ;

或其醫藥上可接受之鹽。

在第二實施例中 , 本發明係關於如上文最廣泛實施例中所述之化合物 , 其中 :

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基 , 條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫 ;

R^3 係吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基或噻唑基 , 其中每一雜芳基環皆視情況獨立地經1個至3個選自下列之基團取代 : 視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、 $-O-$ 苄基、側氧基、氰基、胺基、 $-NH-C_{3-6}$ 碳環、 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基 ;

或

R^3 係吡啶并噁嗪基、二氫-吡啶并噁嗪基、二氫-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基 , 其中每一雜芳基環皆視情況獨立地經

1個至3個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-3} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；

R^4 係氫、甲基或氟；

R^5 係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、苯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環丁基、吡咯啶基、四氫吡喃基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、-C(O)- R^6 、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^6 係六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫嗎啉基或-NH-六氫吡啶基，每一者皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經甲基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-6} 碳環或 C_{1-5} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH，

(c) 鹵素，

(d) -CN，

(e) -CF₃，

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之 C_{1-6} 烷基：-OH、-N(R^{12})(R^{13})、3至6員雜環、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基-O- C_{1-6} 烷基、-CO₂R¹²、-C(O)N(R^{12})(R^{13})或-S(O)_n C_{1-6} 烷基，

- (g) C_{1-6} 烷氧基，
- (h) $-N(R^{12})(R^{13})$ ，
- (i) $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基，
- (j) $-CO_2R^{12}$ ，
- (k) $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ，
- (l) $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ，
- (m)視情況經1個至3個 C_{1-6} 烷基取代之3至8員雜環基團，
- (n')側氧基，
- (o) $-C(O)-C_{1-3}$ 烷基；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自-H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基及3至6員雜環基團，其各自視情況獨立地經1個至3個以下基團取代： C_{1-6} 烷基、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基、CN、3至6員雜環基團、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 CF_3 ；或者，

R^{12} 及 R^{13} 連同其所附接之氮環可一起形成視情況經1個至3個-OH、CN、 $-OC_{1-6}$ 烷基或側氧基取代之雜環基；

R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自-H及 $-C_{1-4}$ 烷基；

n係1或2；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第三實施例中，本發明係關於如上文任一先前實施例中所述之化合物，其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基或環丁基，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第四實施例中，提供如上文任一先前實施例中所述之式(I)化合物，其中：

R^3 係吡啶基、吡嗪基、噻嗪基或嘧啶基，其中每一雜芳基環視情

況獨立地經1個至2個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-5} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；或

R^3 係吡啶并噁嗪基、二氫-吡啶并噁嗪基、二氫-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第五實施例中，提供如上文任一先前實施例中所述之化合物，其中：

R^5 係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、氮雜環丁基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、四氫吡喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、喹啉基、異喹啉基、-C(O)-六氫吡嗪基、-C(O)-六氫吡啶基、-C(O)-嗎啉基、-C(O)-NH-六氫吡啶基、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經甲基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-6} 碳環或 C_1 - C_5 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH，

(c) 鹵素，

(d) -CN，

(e) -CF₃，

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之 C_{1-6} 烷基：-OH、-N(R^{12})(R^{13})、嗎啉基、六氫吡嗪基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基-O- C_{1-3}

烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ，

(g) C_{1-3} 烷氧基，

(h) $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ，

(i) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(j) $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ，

(k) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ，

(l) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ，

(m)嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基或氧雜環丁基，每一者皆視情況經甲基取代，

(n')側氧基，

(o) $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中該烷基視情況獨立地經1個至3個 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ 烷基取代；

R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基； n 係2；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第六實施例中，提供如上文第二實施例中所述之式(I)化合物，其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基或環丁基，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

R^3 係吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基或嘧啶基，其中每一雜芳基環皆視情況獨立地經1個至2個選自下列之基團取代：甲基、甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、三氟甲基、溴、氯、氟、羥基、 $-\text{O}-$ 苄基、側氧基、氰基、胺基、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 碳環、 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；或

R^3 係吡啶并噁嗪基、二氫-吡啶并噁嗪基、二氫-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基；

R^4 係氫；

R^5 係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、氮雜環丁基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、四氫吡喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、喹啉基、異喹啉基、-C(O)-六氫吡嗪基、-C(O)-嗎啉基、-C(O)-NH-六氫吡啶基、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經甲基取代之六氫吡啶基、視情況經羥基取代之環己基、甲基或乙基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH，

(c) 鹵素，

(d) -CN，

(e) -CF₃，

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之C₁₋₆烷基：-OH、-N(R¹²)(R¹³)、嗎啉基、六氫吡嗪基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-O-C₁₋₃烷基、-CO₂H或-C(O)N(R¹²)(R¹³)，

(g) C₁₋₃烷氧基，

(h) -N(R¹²)(R¹³)，

(i) -S(O)₂C₁₋₂烷基，

(j) -CO₂R¹²，

(k) -C(O)N(R¹²)(R¹³)，

(l) -S(O)₂N(R¹²)(R¹³)，

(m)嗎啉基、六氫吡嗪基或氧雜環丁基，每一者皆視情況經甲

基取代，

(n')側氧基，

(o) -C(O)-CH₃；

R¹²及R¹³各自獨立地選自-H及-C₁₋₆烷基，其中該烷基視情況獨立地經1個至3個-OH、C₁₋₆烷氧基、-C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)或-S(O)₂C₁₋₆烷基取代；

R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自-H及-C₁₋₄烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第七實施例中，提供如上文實施例中剛剛所述之化合物，其中：

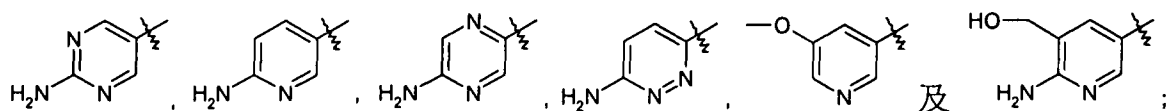
R¹係甲基，

R²選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、環丙基及環丁基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第八實施例中，提供如上文第六實施例中所述之化合物，其中：

R³選自



或其醫藥上可接受之鹽。

在第九實施例中，提供如上文第六實施例中所述之化合物，其中：

R⁵係視情況獨立地經1個至3個選自R⁹、R¹⁰及R¹¹之基團取代之吡啶基；

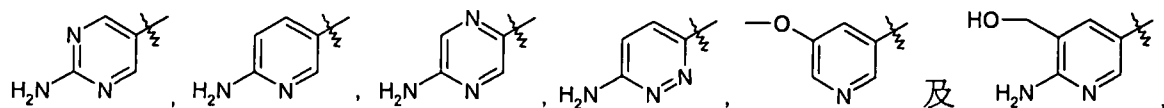
或其醫藥上可接受之鹽。

在第十實施例中，提供如上文第六實施例中所述之化合物，其中：

R¹係甲基，

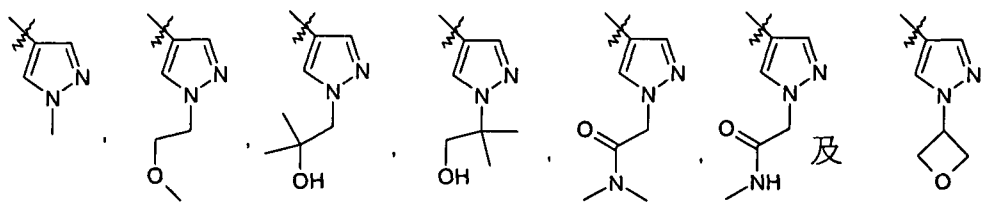
R²選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、環丙基及環丁基；

R³選自



R⁴係氫，

R⁵選自



或其醫藥上可接受之鹽。

在第十一實施例中，提供如上文第十實施例中所述之化合物，
其中：

R²係環丙基或環丁基；

或其醫藥上可接受之鹽。

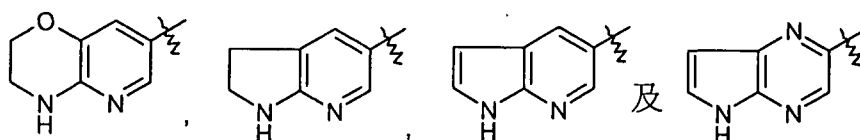
在第十二實施例中，提供如上文第十實施例中所述之化合物，
其中：

R²選自甲基、乙基、異丙基及第三丁基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第十三實施例中，提供如上文第六實施例中所述之化合物，
其中：

R³選自

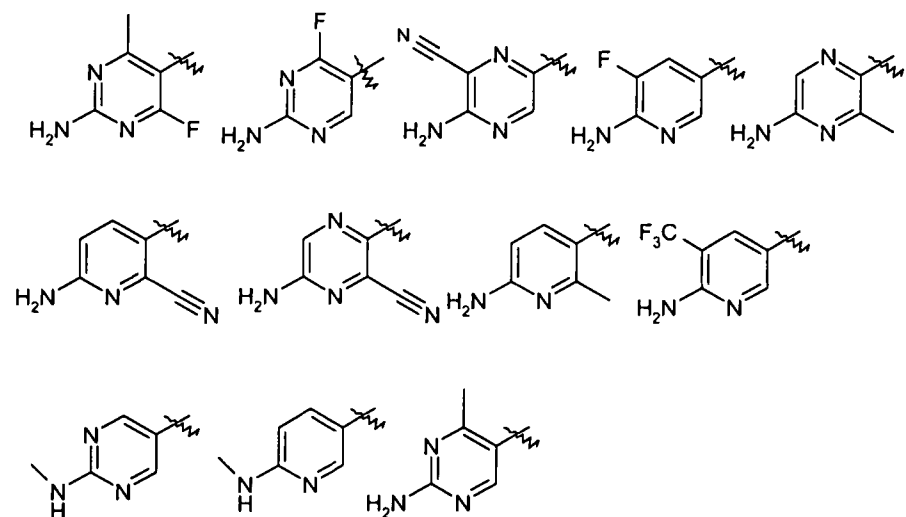


或其醫藥上可接受之鹽。

在第十四實施例中，提供如上文第六實施例中所述之化合物，

其中：

R^3 選自



或其醫藥上可接受之鹽。

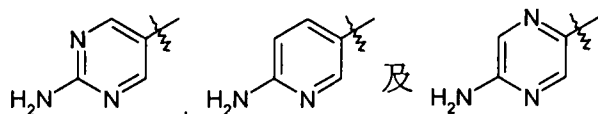
在第十五實施例中，提供如上文第十實施例中所述之化合物，

其中：

R^1 係甲基，

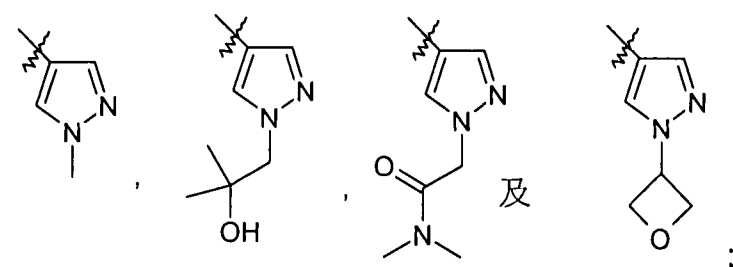
R^2 係環丙基；

R^3 選自



R^4 係氫，

R^5 選自



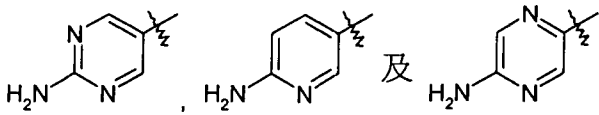
或其醫藥上可接受之鹽。

在第十六實施例中，提供式I化合物，其中

R^1 係甲基，

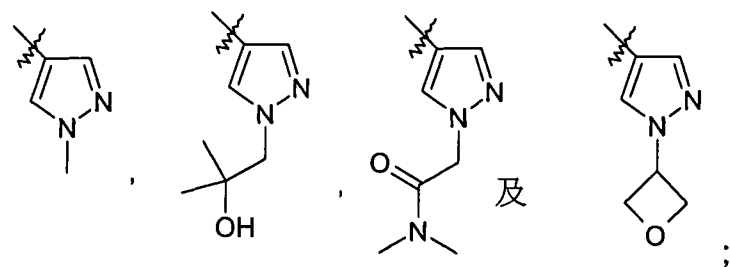
R²係環丙基；

R³選自



R⁴係氫，

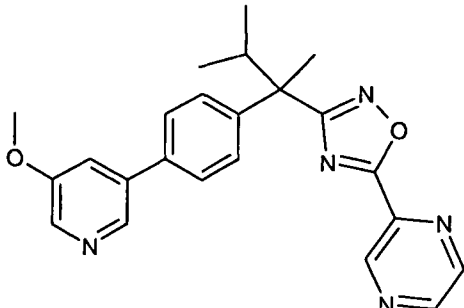
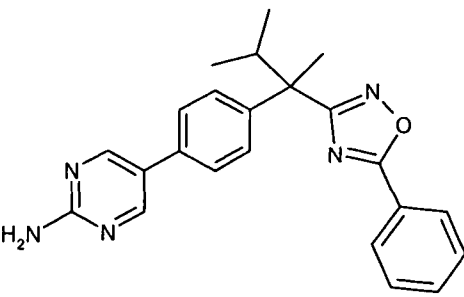
R⁵選自

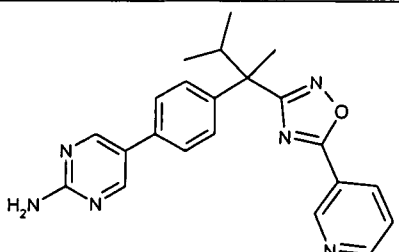
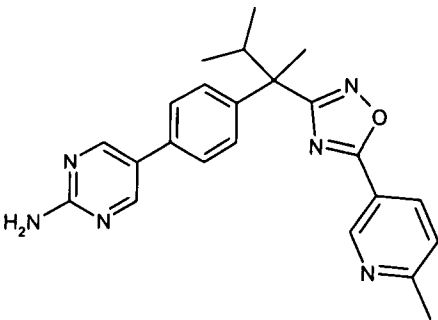
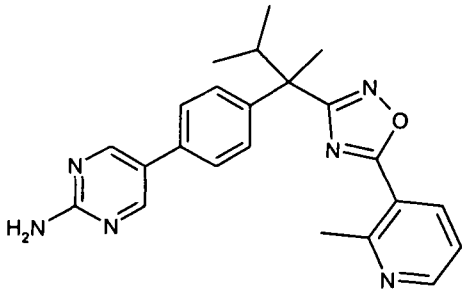
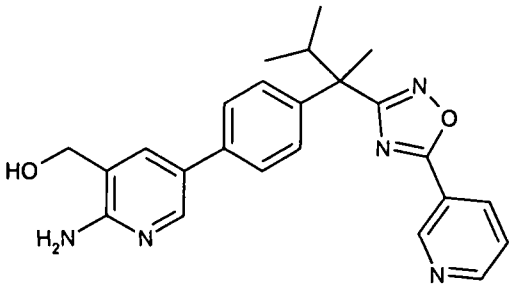
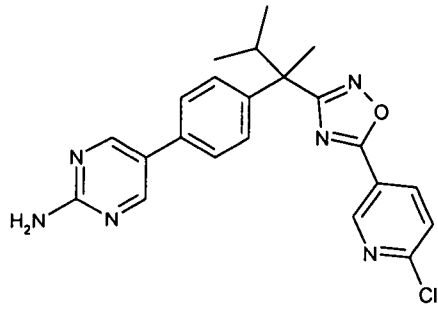
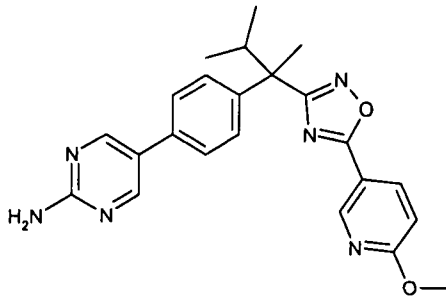


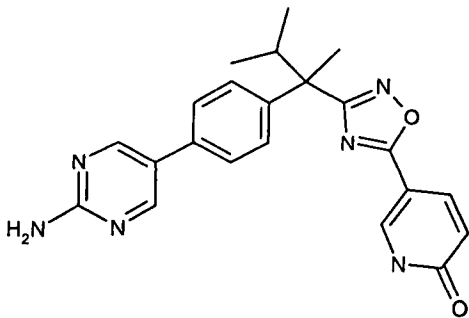
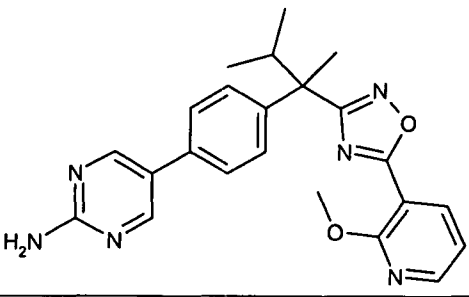
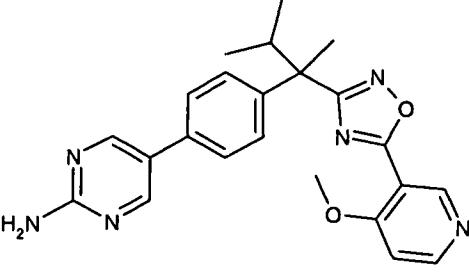
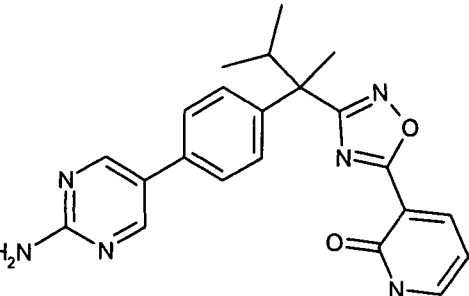
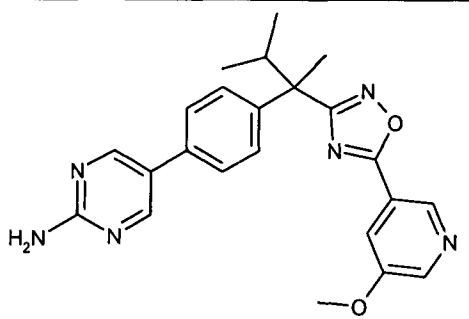
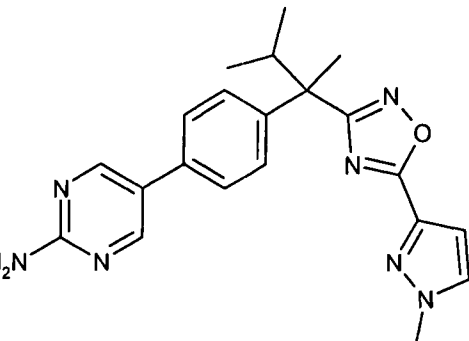
或其醫藥上可接受之鹽。

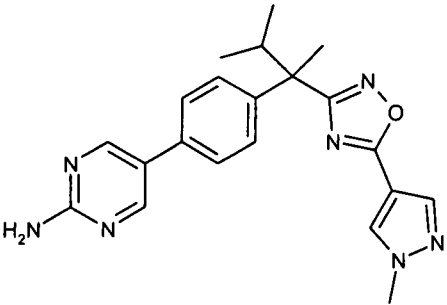
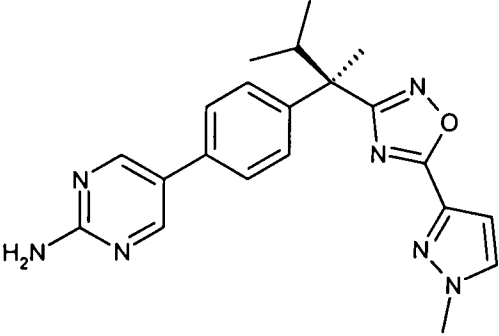
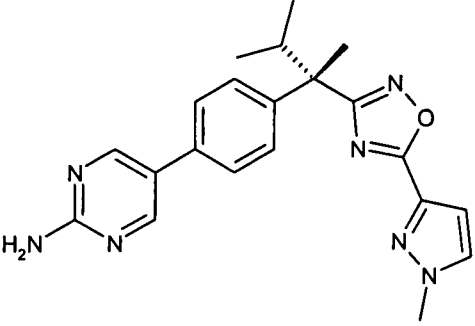
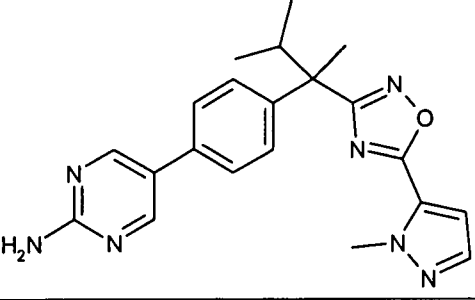
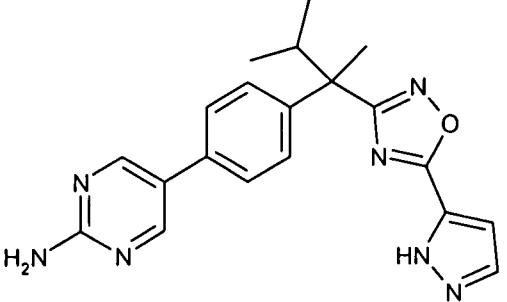
以下係可藉由一般合成反應圖、實例及業內已知方法製得之本發明代表性化合物。

表1

實例	結構	名稱
1		2-(3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪
2		5-{4-[3-甲基-2-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

3		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
4		5-(4-{3-甲基-2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
5		5-(4-{3-甲基-2-[5-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
6		[2-胺基-5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)吡啶-3-基]甲醇
7		5-(4-{2-[5-(6-氯吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
8		5-(4-{2-[5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

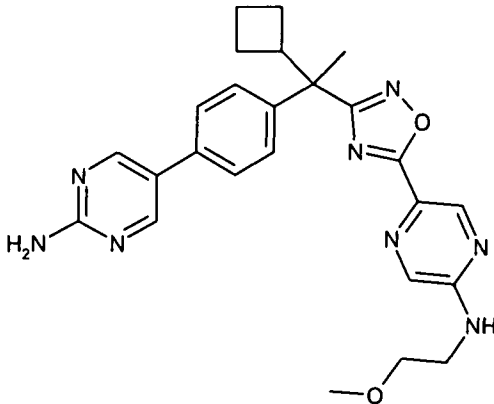
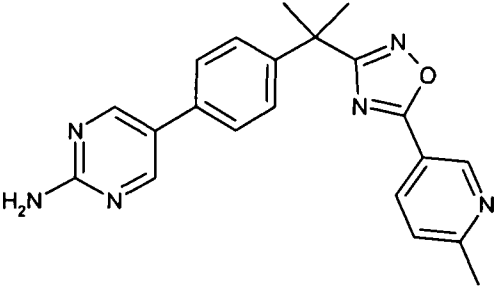
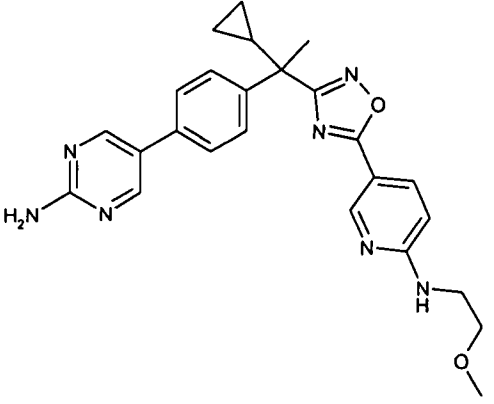
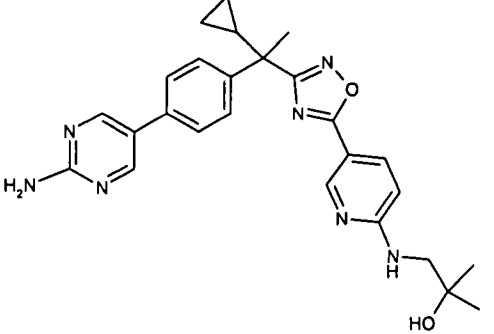
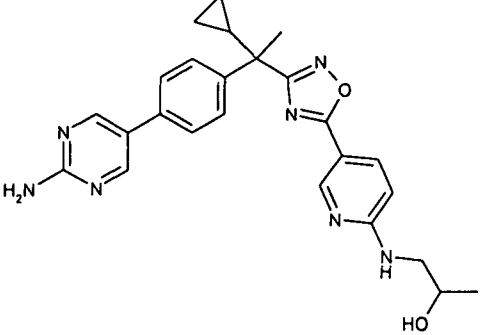
9		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
10		5-(4-{2-[5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
11		5-(4-{2-[5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
12		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
13		5-(4-{2-[5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
14		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

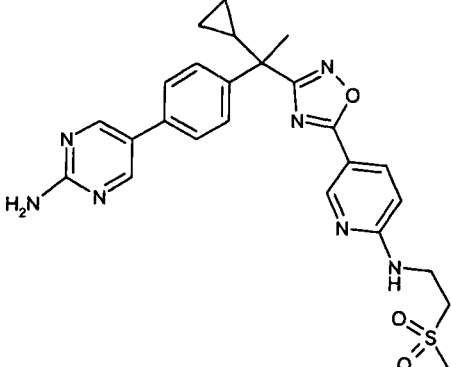
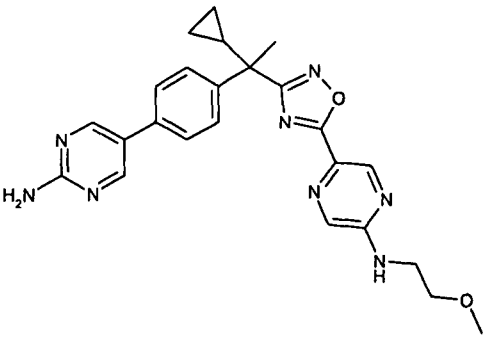
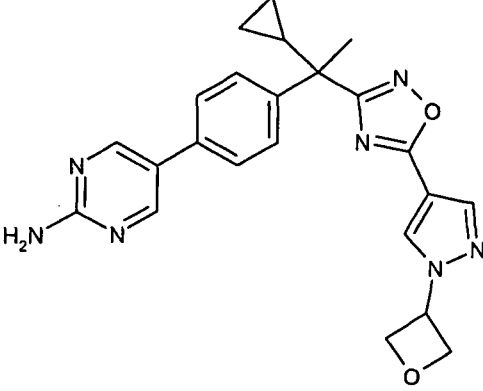
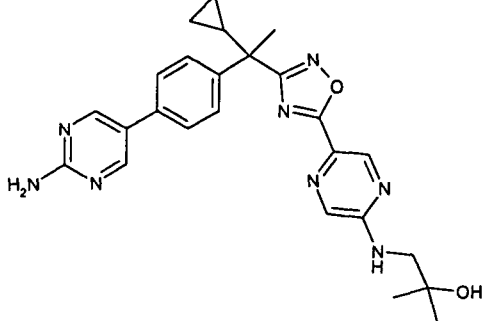
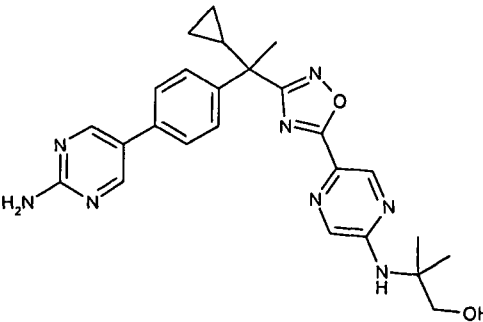
15		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
16		5-(4-{{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
17		5-(4-{{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
18		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
19		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

20		5-(4-{2-[5-(1H-咪唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
21		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
22		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
23		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
24		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
25		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺

26		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
27		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
28		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
29		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
30		5-[4-(1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺

31		5-(4-{{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
32		5-(4-{{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
33		5-(4-{1-環丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
34		5-(4-{1-環丁基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
35		1-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-2-醇

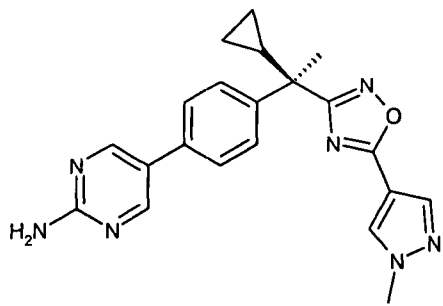
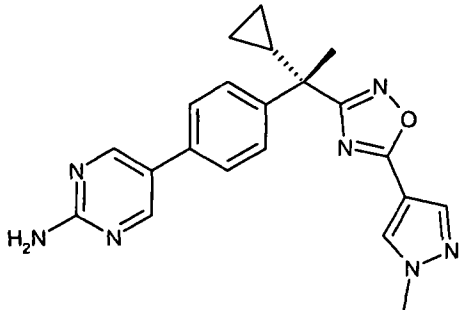
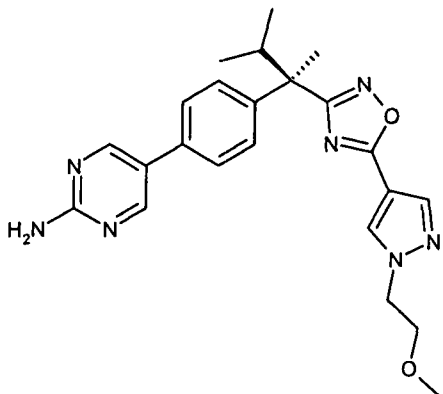
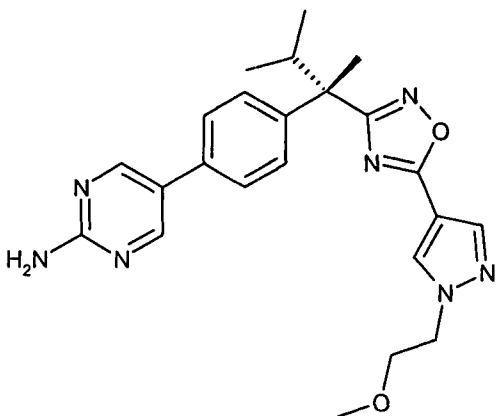
36		5-{4-[1-環丁基-1-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
37		5-(4-{2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
38		5-{4-[1-環丙基-1-(5-{6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
39		1-[[5-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]胺基]-2-甲基丙-2-醇
40		1-[[5-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]胺基]丙-2-醇

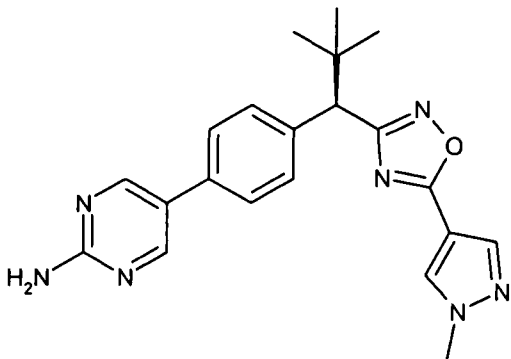
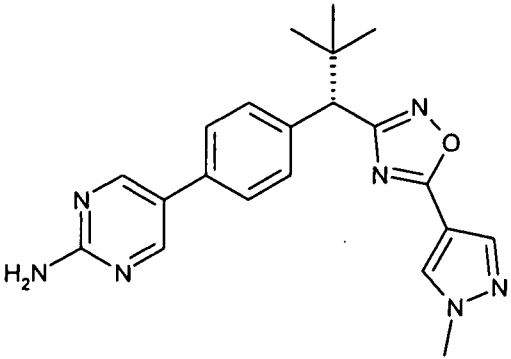
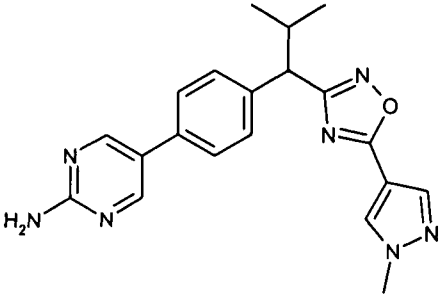
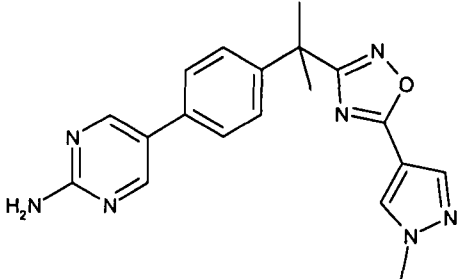
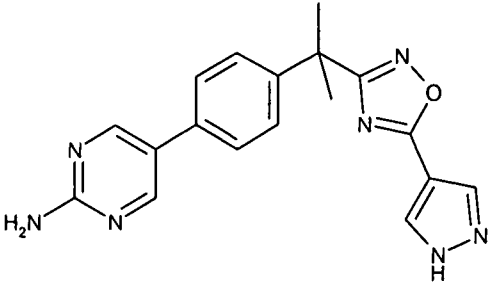
41		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(6-{[2-(甲基磺酰基)乙基]胺基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
42		5-{4-[1-環丙基-1-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
43		5-[4-(1-環丙基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺
44		1-{[5-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-2-醇
45		2-{[5-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-1-醇

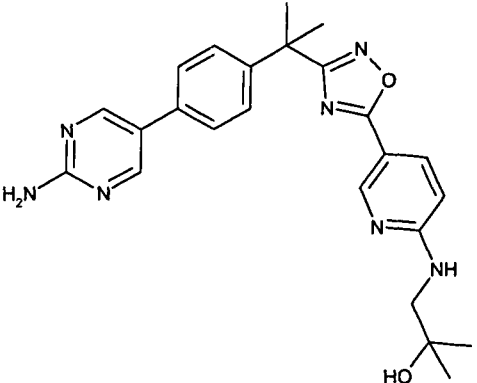
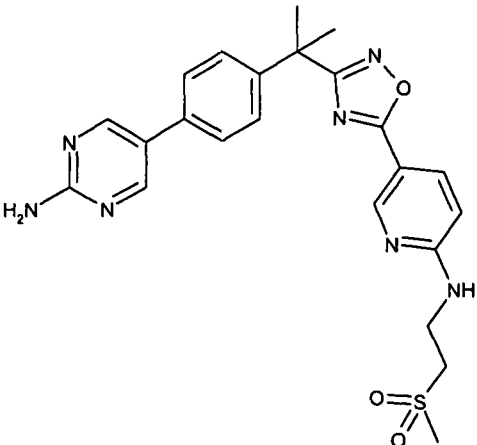
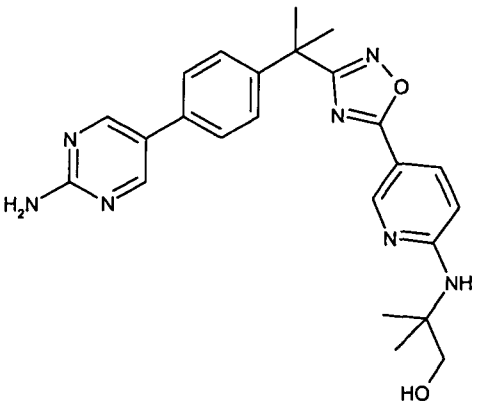
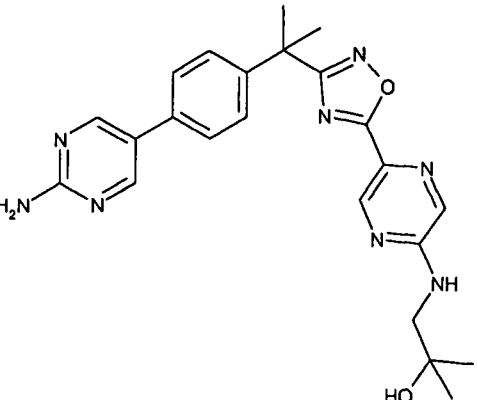
46		5-(4-{{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基}嘧啶-2-胺
47		5-(4-{{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基}嘧啶-2-胺
48		5-(4-{{(1R)-1-環丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基}嘧啶-2-胺
49		5-(4-{{(1S)-1-環丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基}嘧啶-2-胺
50		1-[[5-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基}吡嗪-2-基]胺基]-2-甲基丙-2-醇

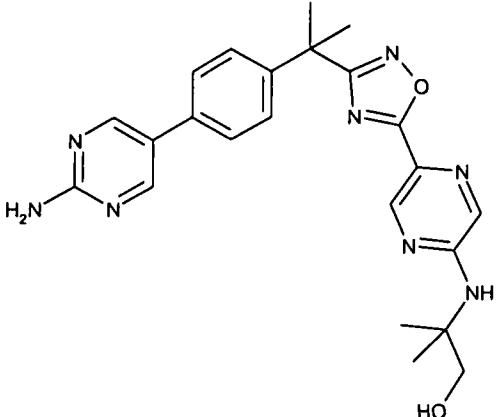
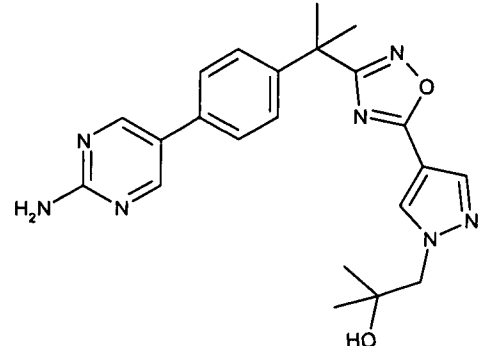
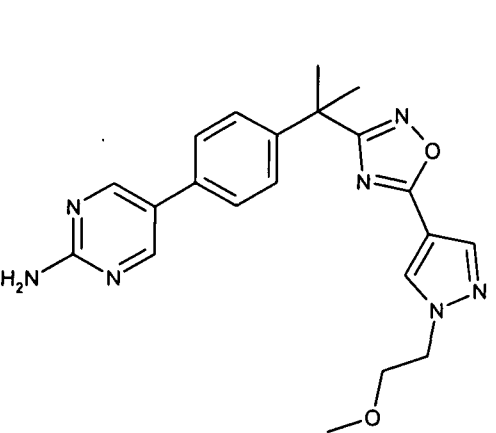
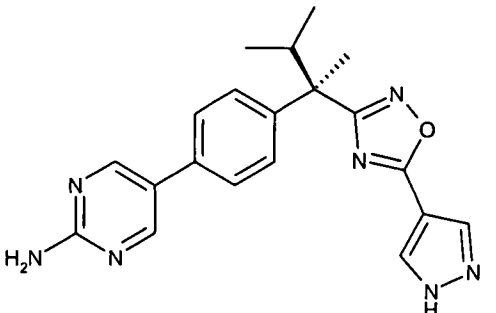
51		1-{{5-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-2-醇
52		5-{4-[(1R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
53		5-{4-[(1S)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
54		5-{4-[(1R)-1-環丙基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
55		5-{4-[(1S)-1-環丙基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺

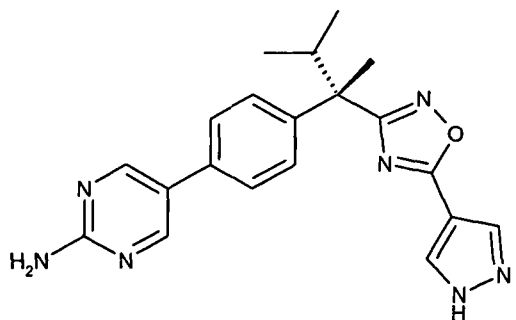
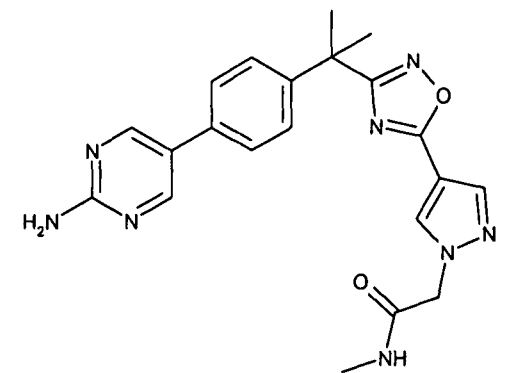
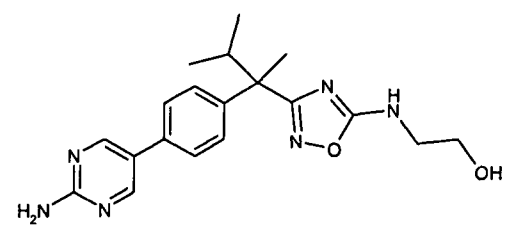
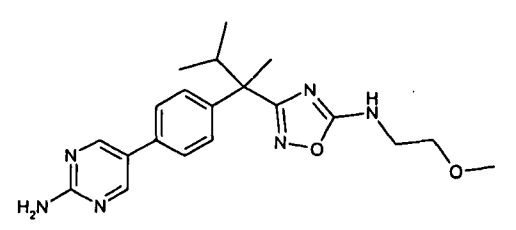
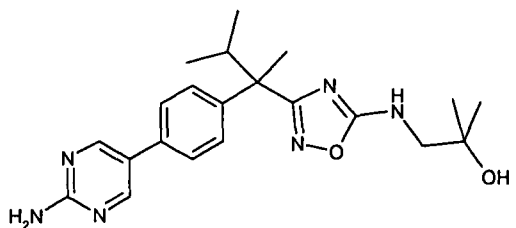
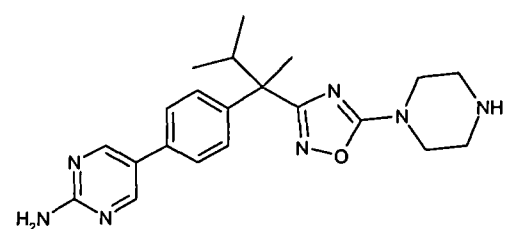
56		2-([5-(3-((1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基)-2-甲基丙-1-醇
57		2-([5-(3-((1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基)-2-甲基丙-1-醇
58		5-(4-{2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
59		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺
60		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙醯胺

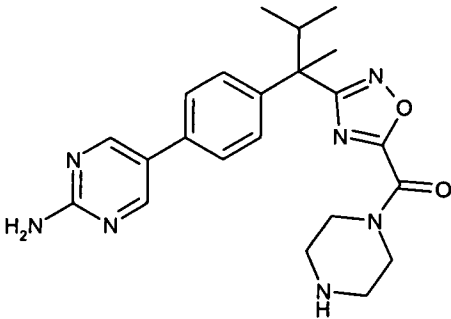
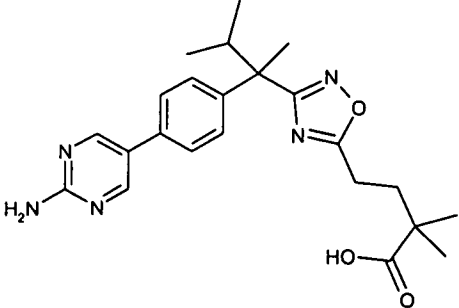
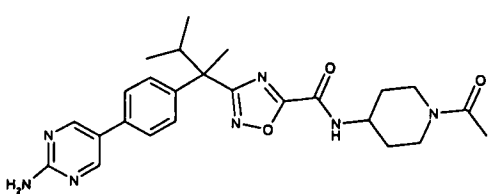
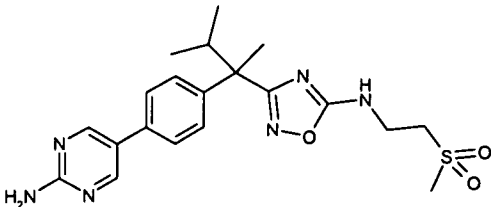
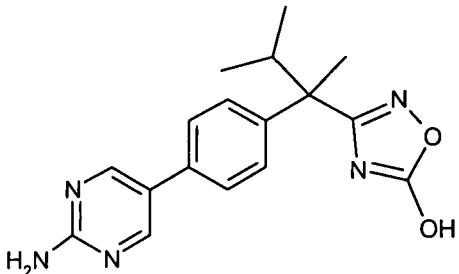
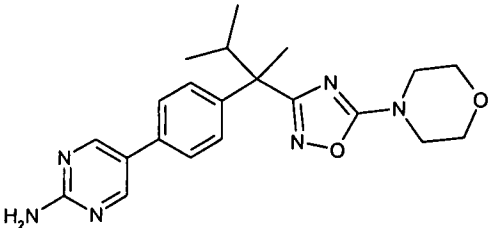
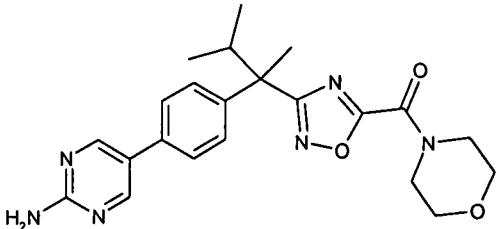
61		5-(4-((1R)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)苯基)嘧啶-2-胺
62		5-(4-((1S)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)苯基)嘧啶-2-胺
63		5-{4-[(2R)-2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
64		5-{4-[(2S)-2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

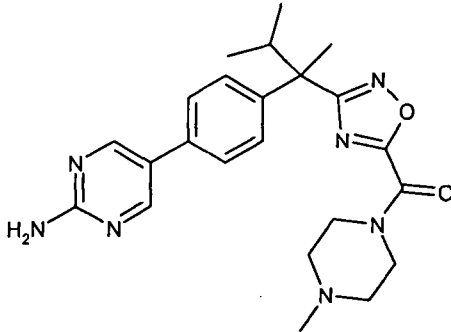
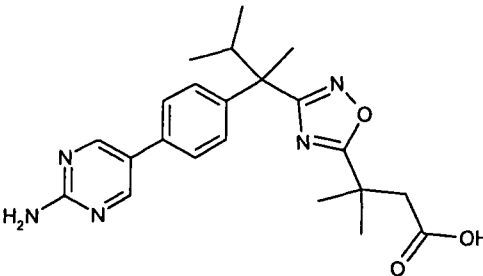
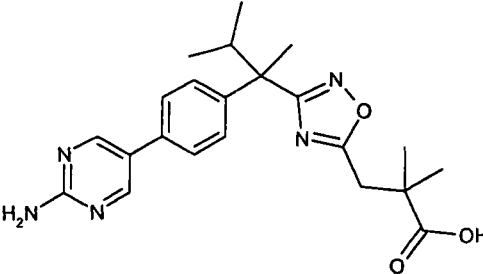
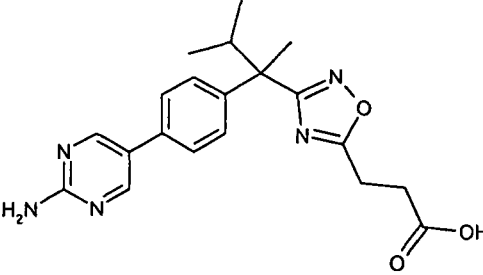
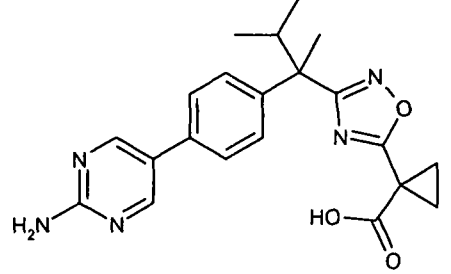
65		5-(4-{{(1R)-2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基}嘧啶-2-胺
66		5-(4-{{(1S)-2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基}嘧啶-2-胺
67		5-(4-{2-甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
68		5-(4-{2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
69		5-(4-{2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

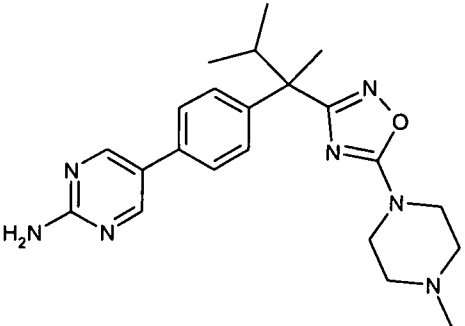
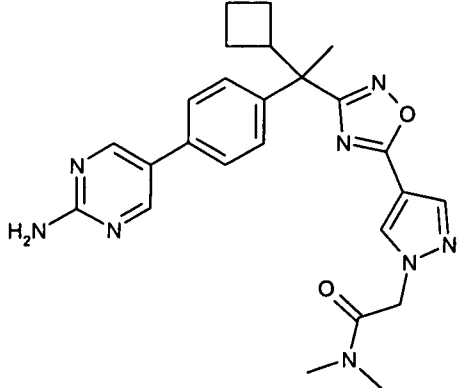
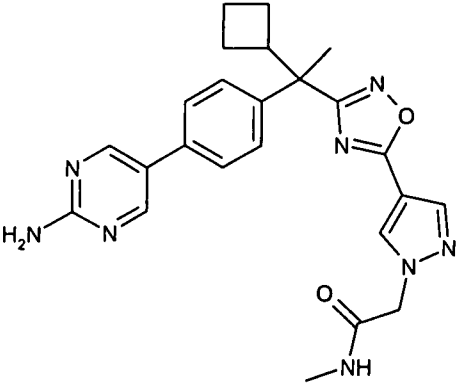
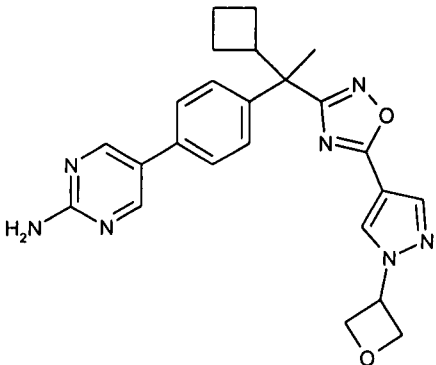
70		1-{{5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基}胺基}-2-甲基丙-2-醇
71		5-(4-{2-[5-(6-{[2-(甲基磺酰基)乙基]胺基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
72		2-{{[5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]胺基}-2-甲基丙-1-醇
73		1-{{[5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-2-醇

74		2-[[5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基]-2-甲基丙-1-醇
75		1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇
76		5-[4-(2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丙-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
77		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

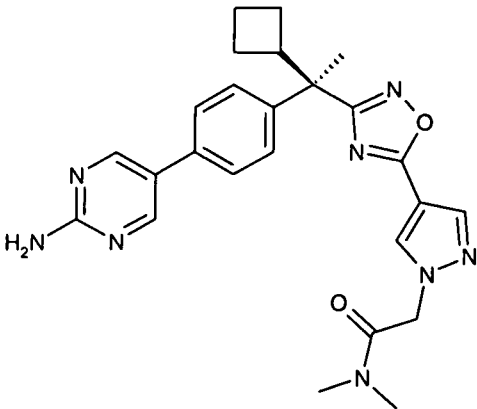
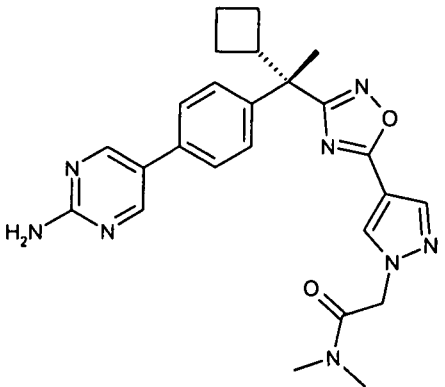
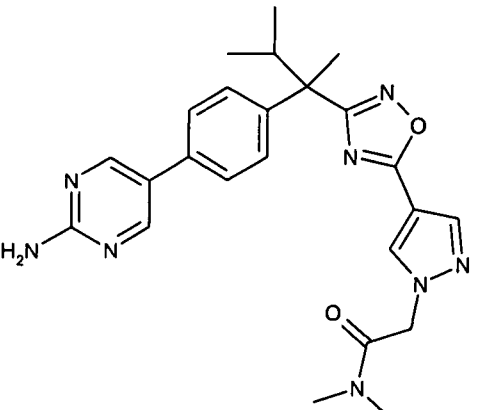
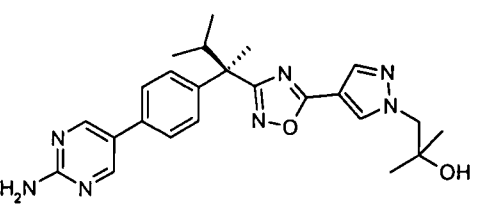
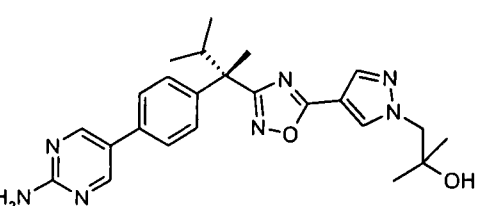
78		5-(4-{{(2S)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基}嘧啶-2-胺
79		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙酰胺
80		2-[(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]乙醇
81		5-[4-(2-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
82		1-[(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]-2-甲基丙-2-醇
83		5-(4-{3-甲基-2-[5-(六氢吡嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

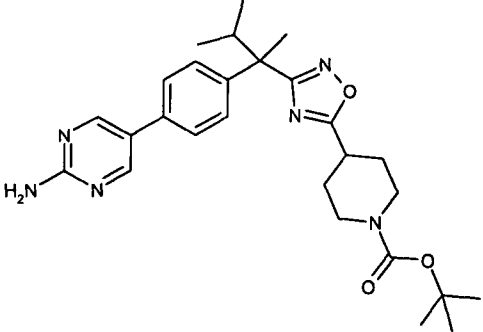
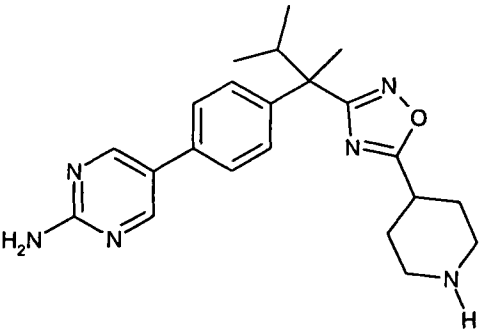
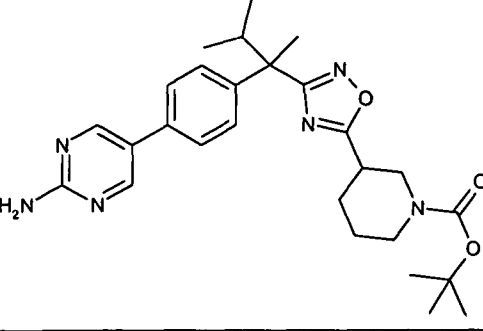
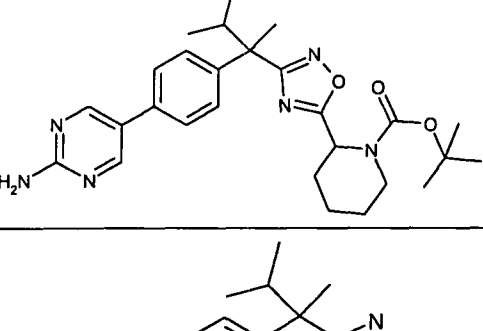
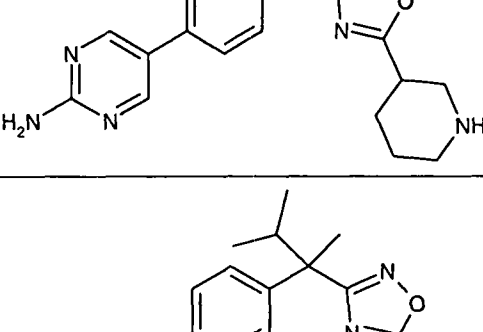
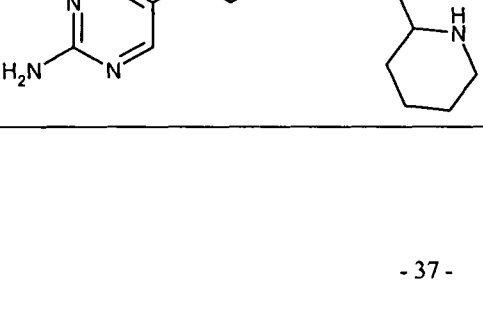
84		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(六氢吡嗪-1-基)甲酮
85		4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丁酸
86		N-(1-乙基六氢吡嗪-4-基)-3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺
87		5-{4-[3-甲基-2-(5-{[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}-1,2,4-噁二唑-3-基)丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
88		3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-醇
89		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吗啉-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
90		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(吗啉-4-基)甲酮

91		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-甲基六氢吡嗪-1-基)甲酮
92		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基丁酸
93		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丙酸
94		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸
95		1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙烷甲酸

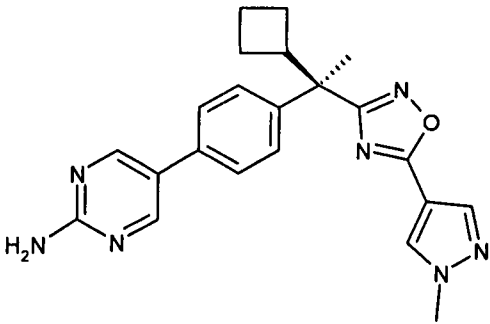
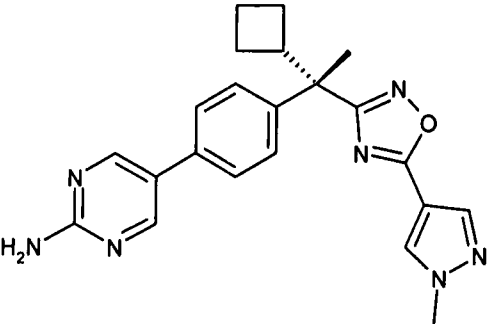
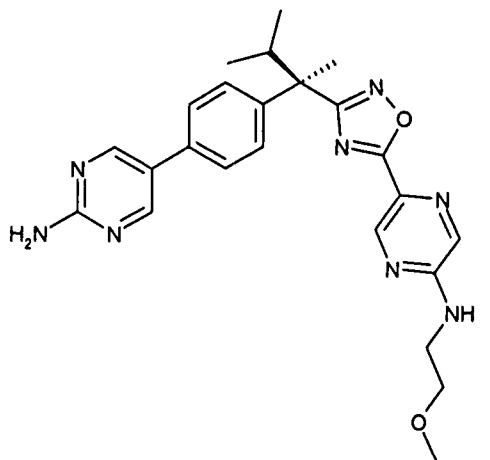
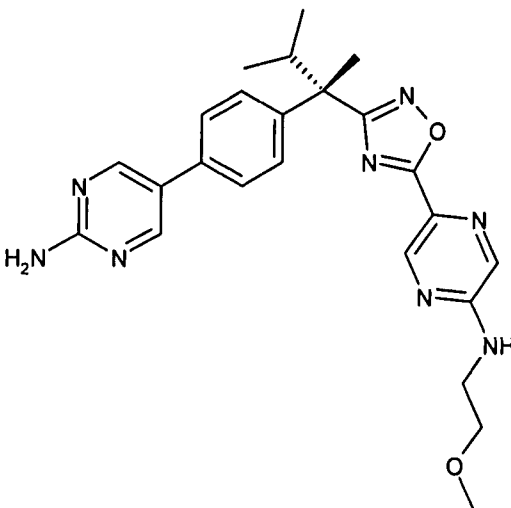
96		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
97		2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺
98		2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙醯胺
99		5-[4-(1-環丁基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺

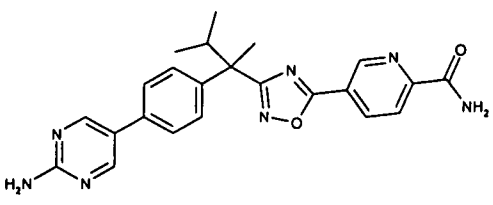
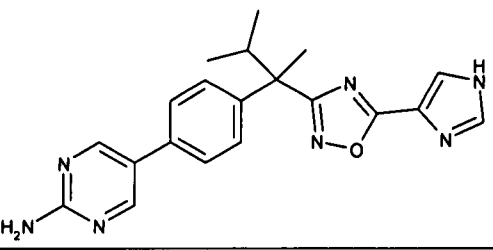
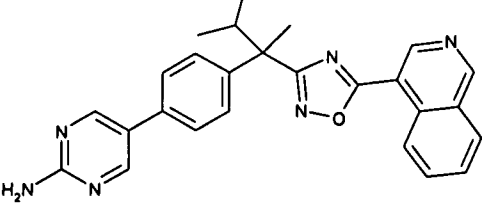
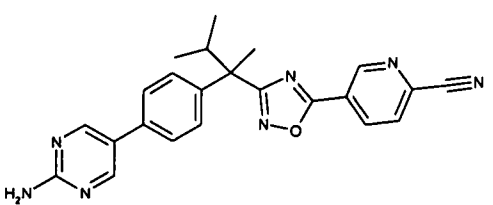
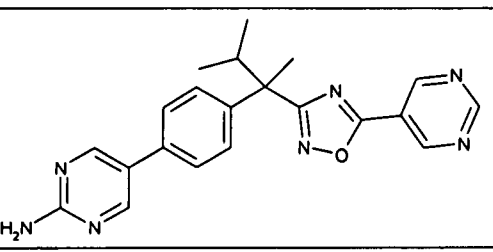
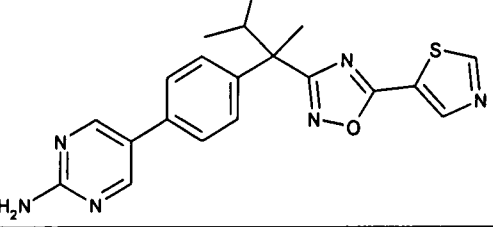
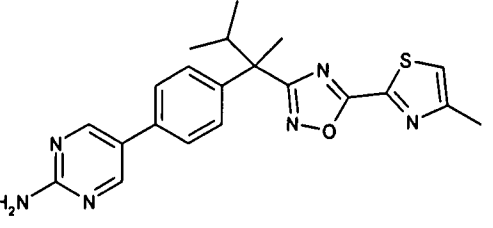
100		5-{4-[(1R)-1-環丁基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
101		5-{4-[(1S)-1-環丁基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
102		5-{4-[(1R)-1-環丁基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
103		5-{4-[(1S)-1-環丁基-1-{5-[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺

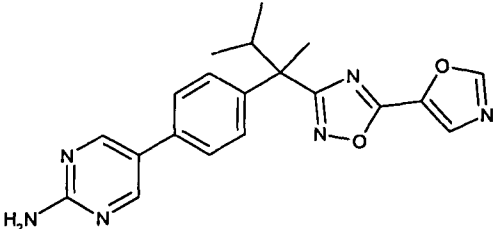
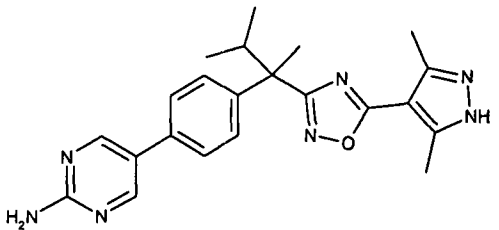
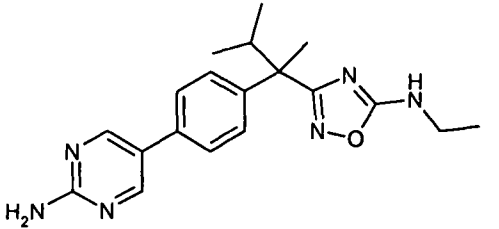
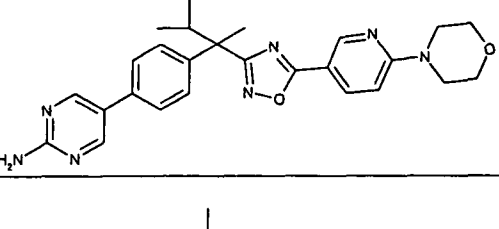
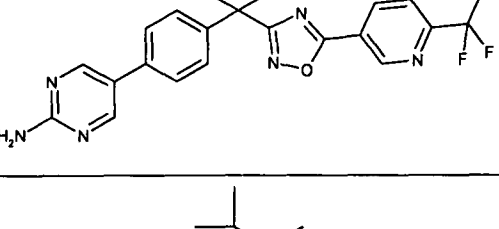
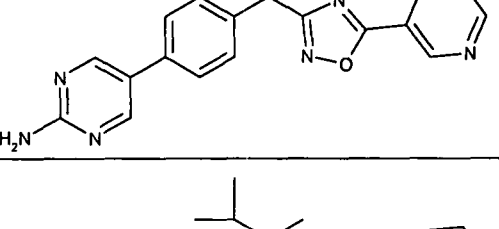
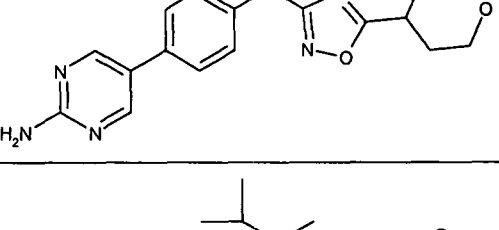
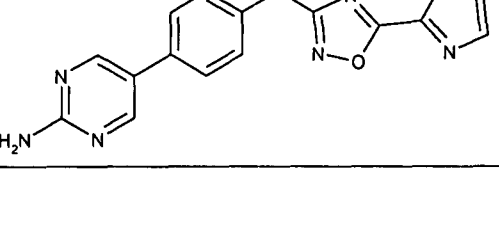
104		2-[4-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺
105		2-[4-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺
106		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺
107		1-[4-(3-{{(2R)-2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇
108		1-[4-(3-{{(2S)-2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇

109		4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁酯
110		5-(4-{3-甲基-2-[5-(六氢吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
111		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁酯
112		2-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁酯
113		5-(4-{3-甲基-2-[5-(六氢吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
114		5-(4-{3-甲基-2-[5-(六氢吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

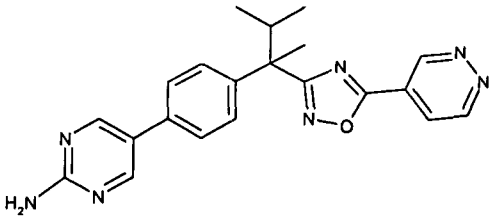
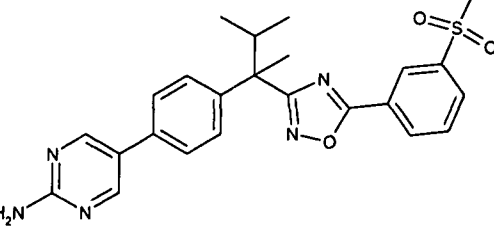
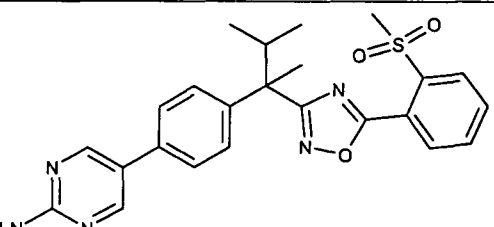
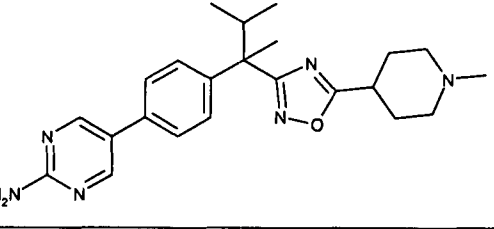
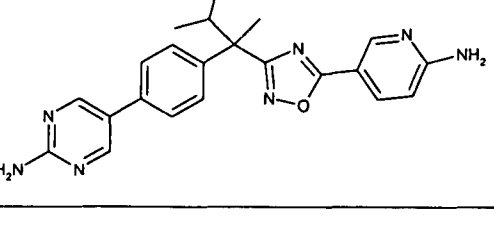
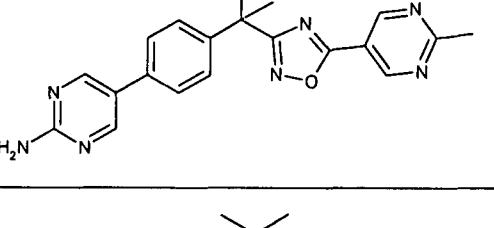
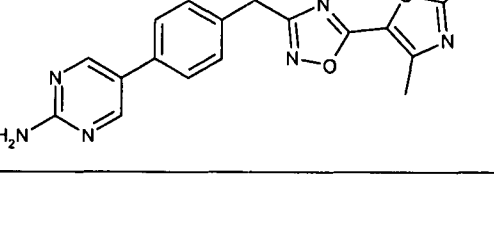
115		2-[4-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基}-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺
116		2-[4-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基}-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺
117		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基環戊基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
118		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
119		5-{4-[2-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
120		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

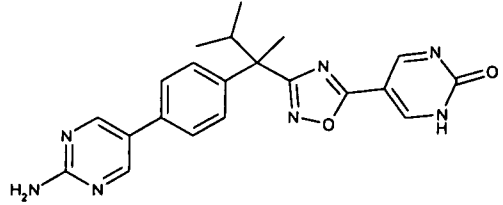
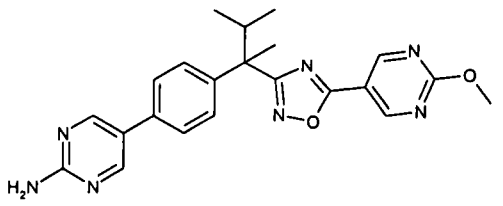
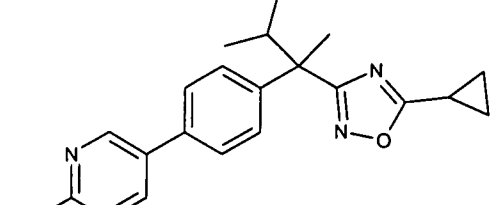
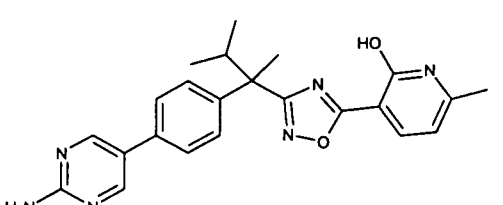
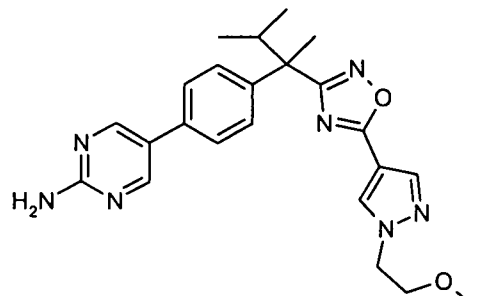
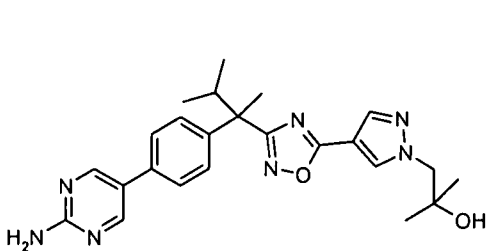
121		5-(4-{{(1R)-1-環丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基}嘧啶-2-胺
122		5-(4-{{(1S)-1-環丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基}嘧啶-2-胺
123		5-{4-[(2R)-2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
124		5-{4-[(2S)-2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

125		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-甲酰胺
126		5-(4-{2-[5-(1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
127		5-(4-{2-[5-(異喹啉-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
128		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-甲腈
129		5-(4-{3-甲基-2-[5-(嘧啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
130		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
131		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

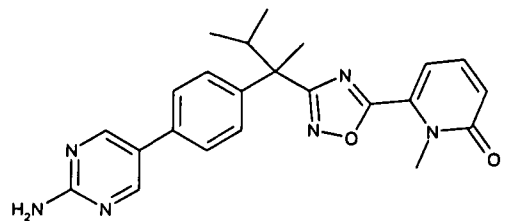
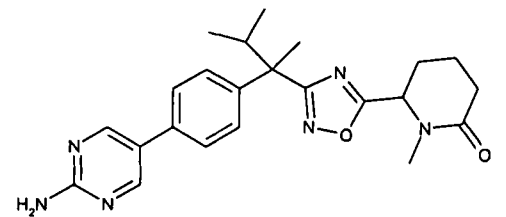
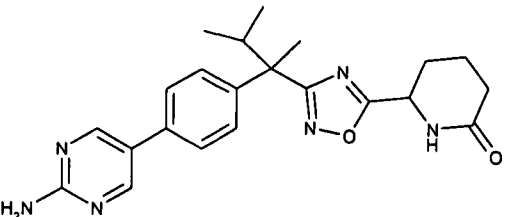
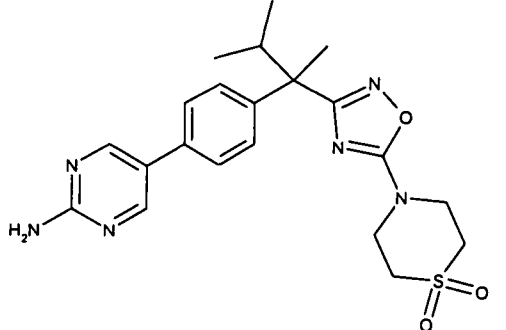
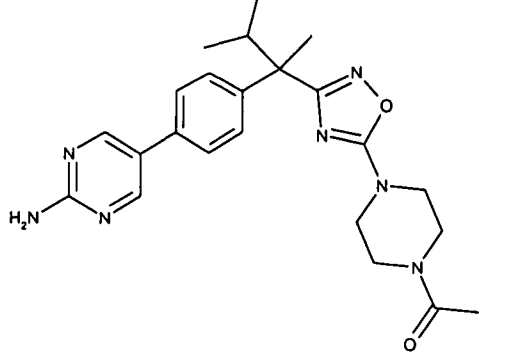
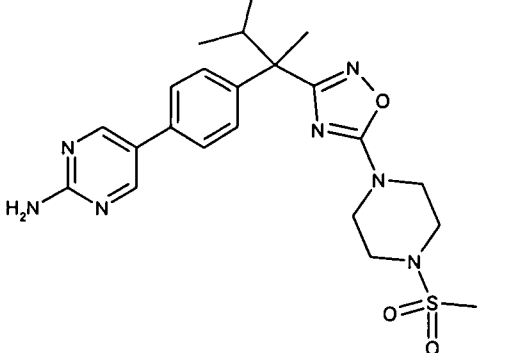
132		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
133		5-(4-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
134		5-(4-{2-[5-(乙基胺基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
135		5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
136		5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
137		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡嗪-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
138		5-(4-{3-甲基-2-[5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
139		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

140		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
141		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
142		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙醯胺
143		5-(4-{2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
144		5-{4-[3-甲基-2-(5-{1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
145		1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)環己烷甲酸
146		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

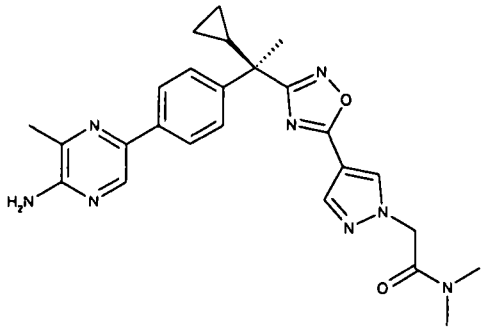
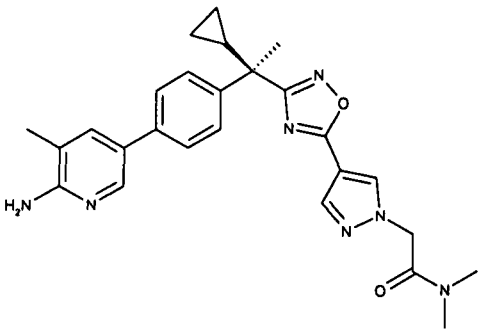
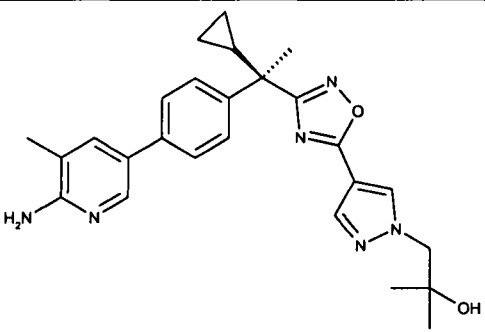
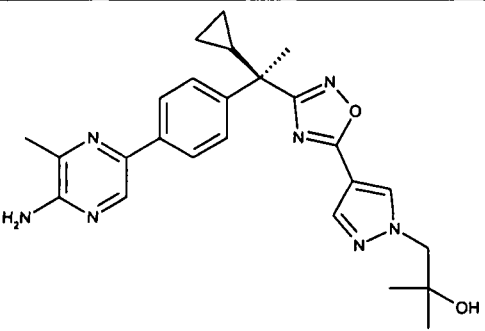
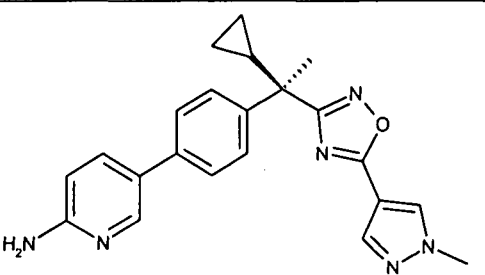
147		5-(4-{3-甲基-2-[5-(啶嗪-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
148		5-[4-(3-甲基-2-{5-[3-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
149		5-[4-(3-甲基-2-{5-[2-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
150		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
151		5-(4-{2-[5-(6-氨基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
152		5-(4-{3-甲基-2-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
153		5-(4-{2-[5-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

154		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)嘧啶-2(1H)-酮
155		5-(4-{2-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
156		5-{4-[2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
157		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-甲基吡啶-2-醇
158		5-[4-(2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
159		1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇

160		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙酸
161		5-[4-(3-甲基-2-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
162		5-{4-[2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
163		5-[4-(3-甲基-2-{5-[5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡嗪-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
164		3-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙酸

165		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
166		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基六氢吡啶-2-酮
167		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)六氢吡啶-2-酮
168		5-(4-{1-[5-(1,1-二侧氧基-1λ6-硫吗啉-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
169		1-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡嗪-1-基]-乙酮
170		5-(4-{1-[5-(4-甲磺酰基-六氢吡嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺

171		N-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺
172		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
173		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
174		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
175		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
176		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

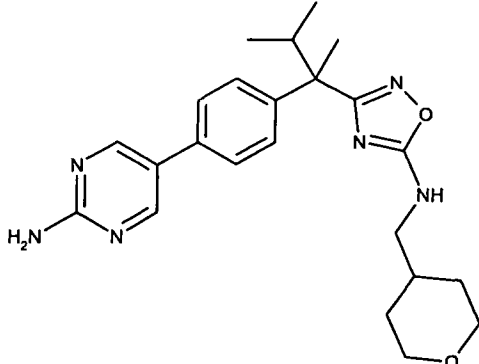
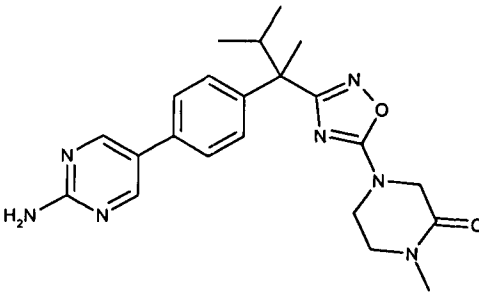
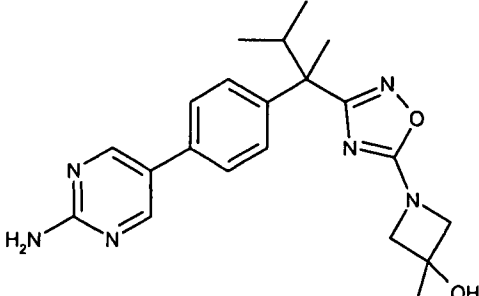
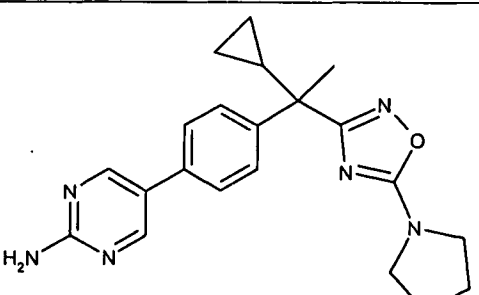
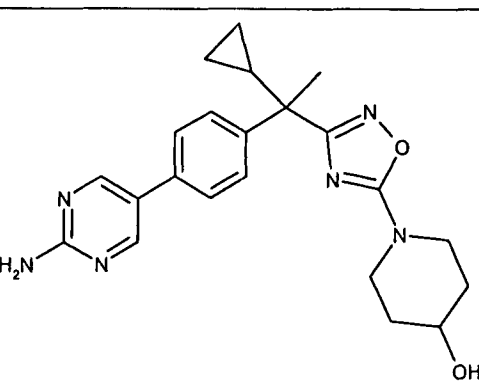
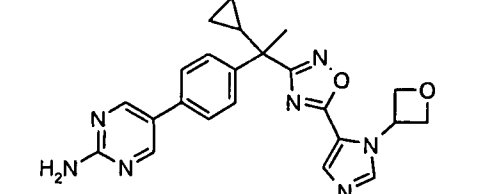
177		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(5-氨基-6-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
178		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-氨基-5-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
179		1-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-氨基-5-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
180		1-[4-(3-{{(R)-1-[4-(5-氨基-6-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
181		5-(4-{{(R)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基)胺

182		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-二甲基 胺基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二 唑-3-基}-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺
183		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基- 乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3- 基}-乙基)-苯基]-吡啶-2-基胺
184		5-[4-((R)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡 唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯 基]-吡啶-2-基胺
185		5-[4-((R)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡 唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯 基]-3-甲基-吡啶-2-基胺
186		2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯 基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-六氫吡嗪-1-基]-乙醇

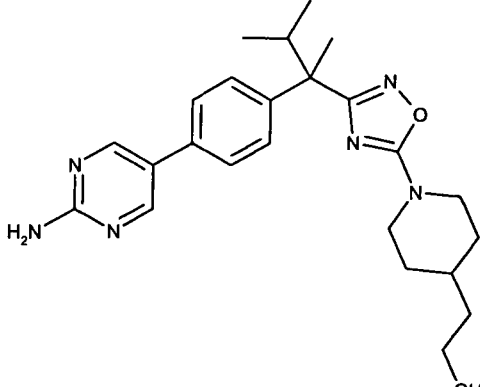
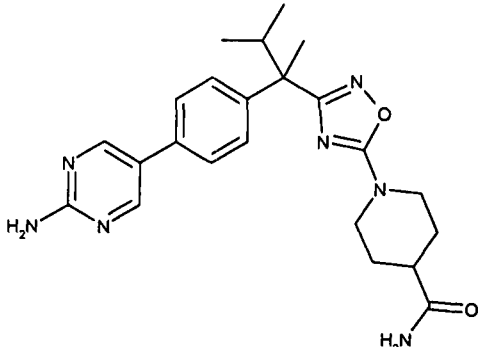
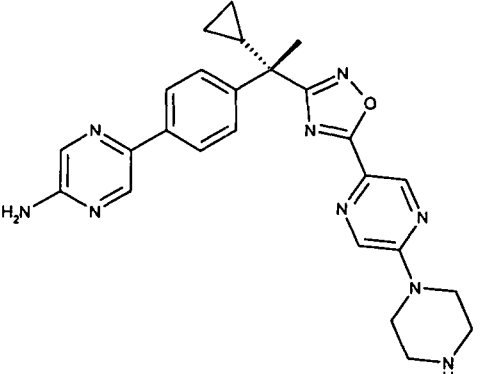
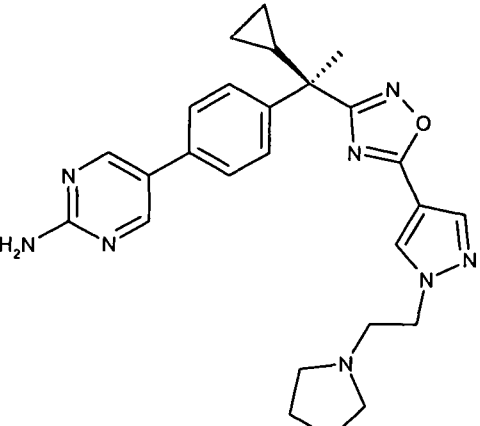
187		5-(4-((R)-1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基)-3-甲基-吡嗪-2-基胺
188		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基]-3-甲基-吡啶-2-基胺
189		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基胺
190		5-[4-((R)-1-{5-[1-(2-胺基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1-環丙基-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺
191		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基]-吡嗪-2-基胺

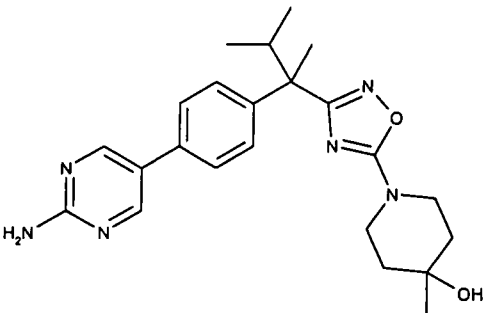
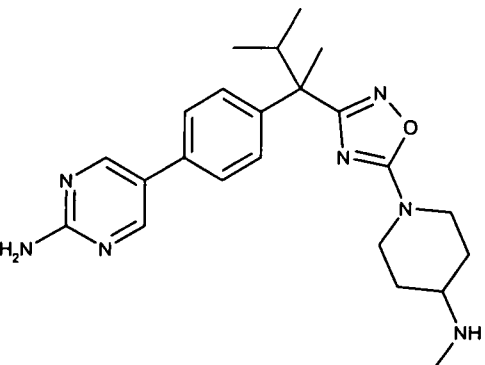
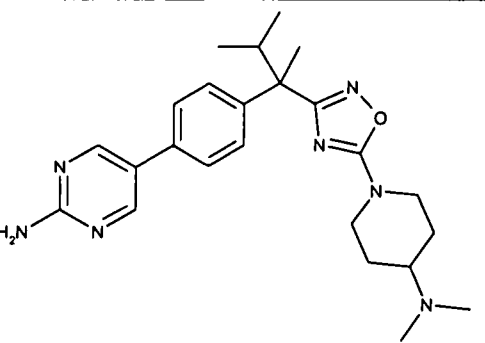
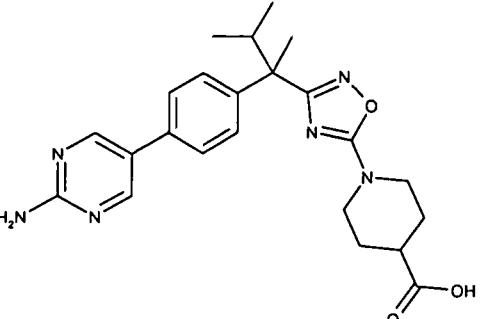
192		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡嗪-1-甲酰胺
193		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
194		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-乙酰胺
195		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺

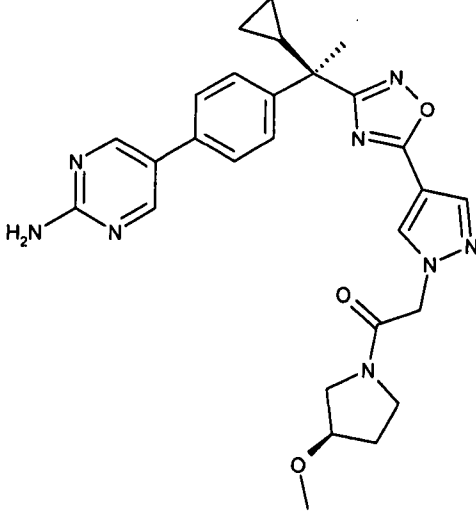
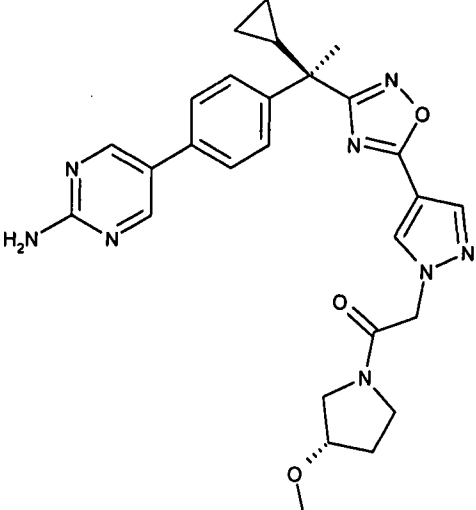
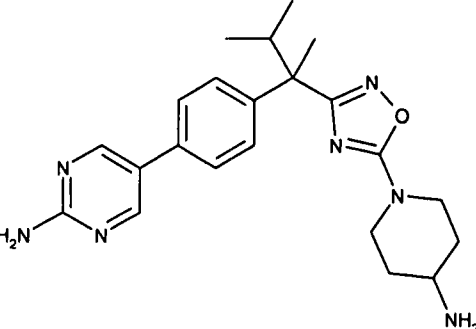
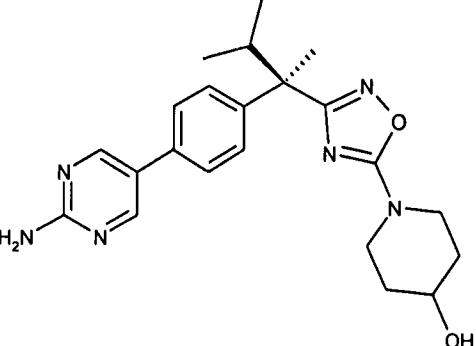
196		5-(4-((R)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基)-嘧啶-2-基胺
197		2-[4-(3-((R)-1-[4-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
198		2-[1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-基]-丙-2-醇
199		4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-2-酮
200		1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮雜環丁-3-醇

201		5-[4-(1,2-二甲基-1-{5-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-丙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺
202		4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-甲基-六氫吡嗪-2-酮
203		1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮雜環丁-3-醇
204		5-{4-[1-環丙基-1-(5-吡咯啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-苯基}-嘧啶-2-基胺
205		1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇
206		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(3-氧雜環丁-3-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺

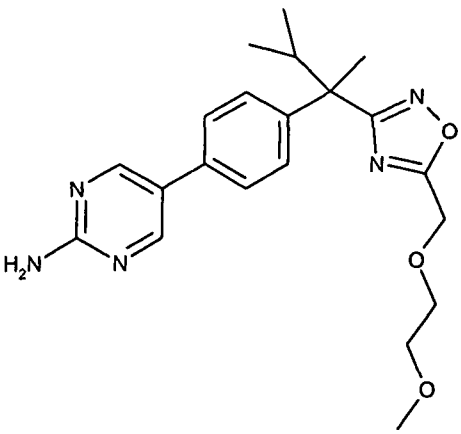
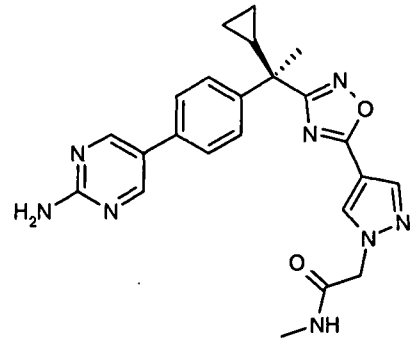
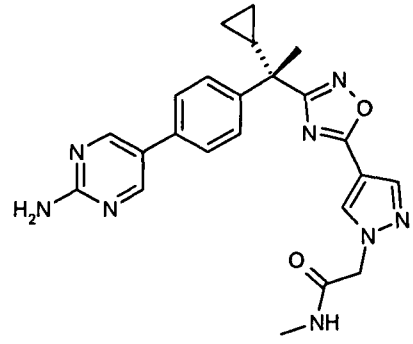
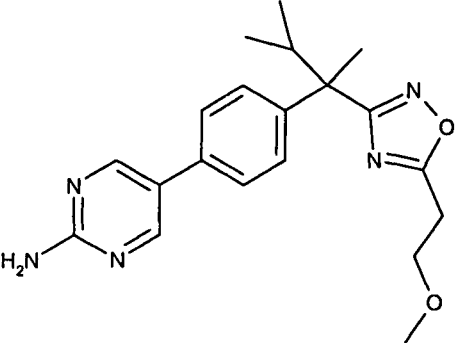
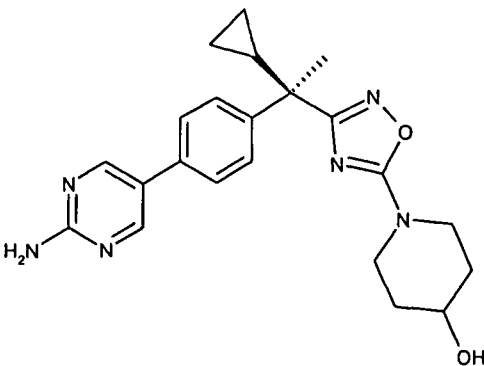
207		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-氧雜環丁-3-基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
208		5-(4-{1-[5-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
209		[1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇
210		5-(4-{(R)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺
211		1-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-2-甲基-丙-2-醇

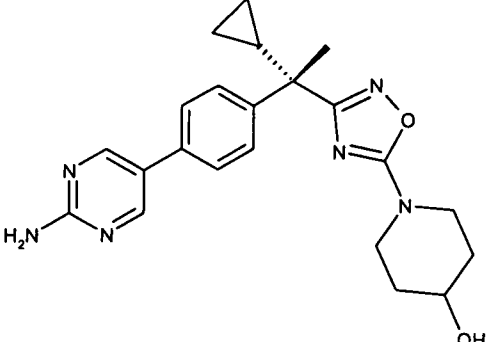
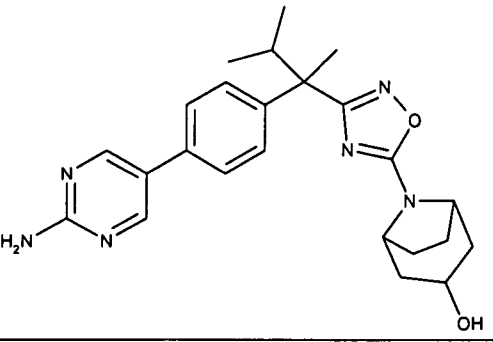
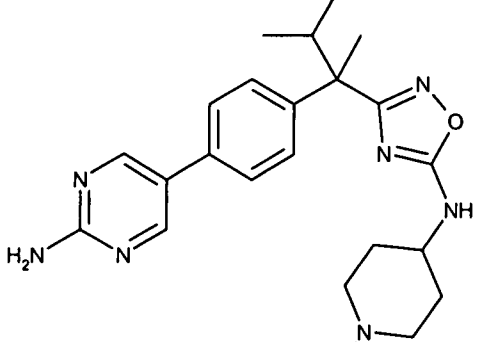
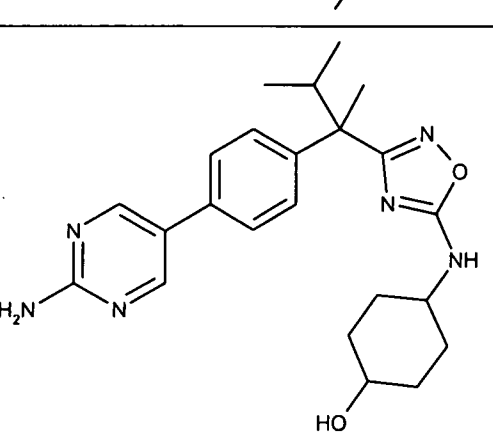
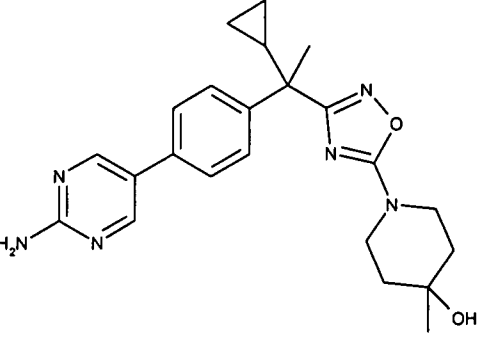
212		2-[1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡啶-4-基]-乙醇
213		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡啶-4-甲醯胺
214		5-(4-{(S)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺
215		5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺

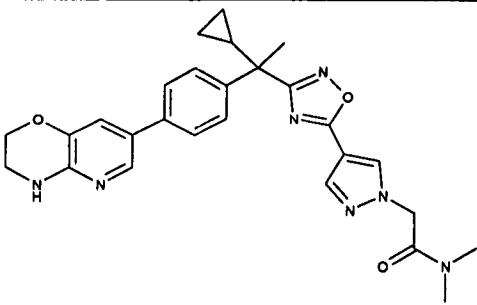
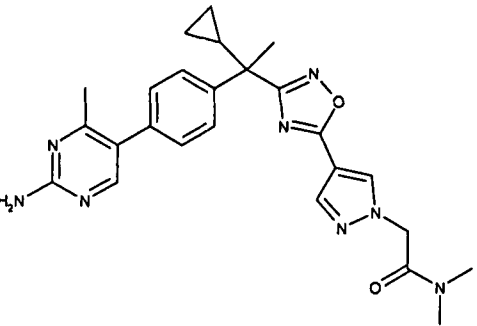
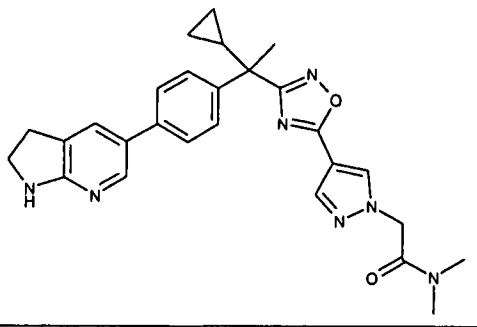
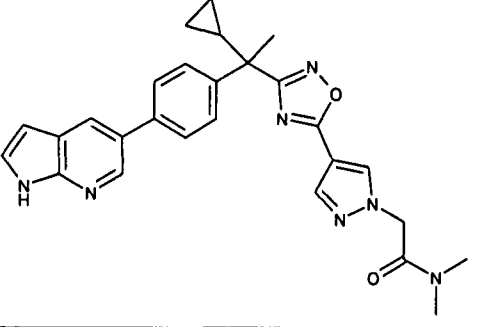
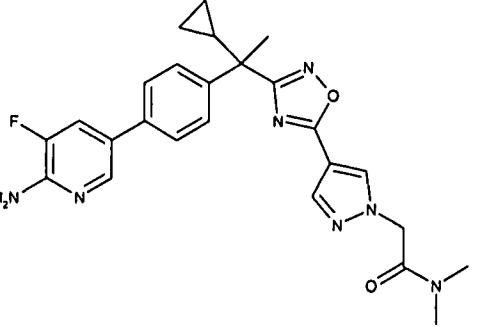
216		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-醇
217		5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(4-甲基氨基-六氢吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
218		5-(4-{1-[5-(4-二甲基氨基-六氢吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
219		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡啶-4-甲酸

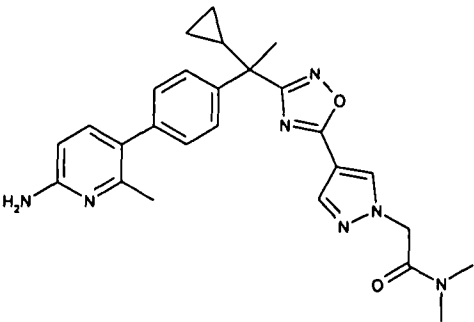
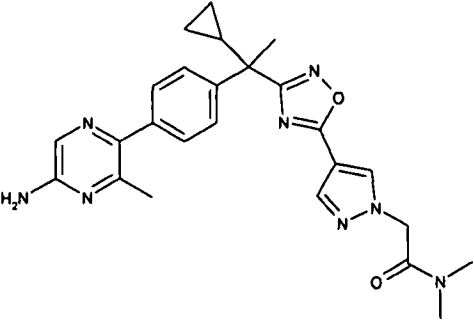
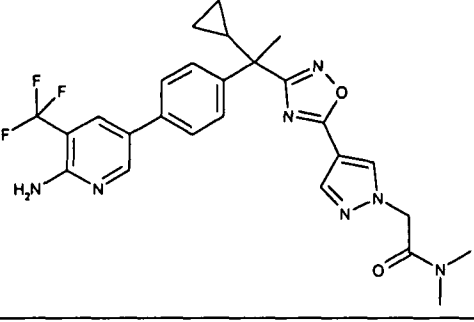
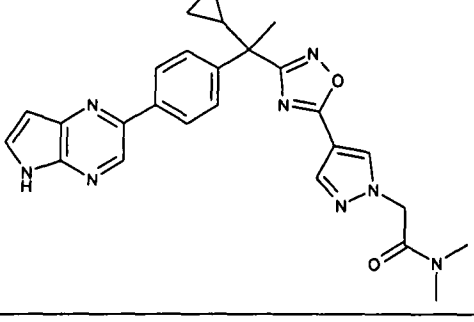
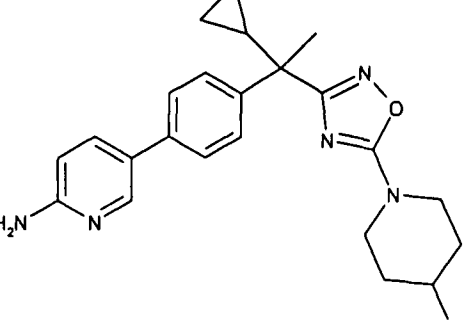
220		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-1-((R)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-乙酮
221		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-1-((S)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-乙酮
222		5-(4-{1-[5-(4-氨基-六氫吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
223		1-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇

224		1-(3-((S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡啶-4-醇
225		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-丙-2-醇
226		2-[4-(3-((R)-1-環丙基-1-[4-(2-甲基胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
227		1-(3-((R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-醇
228		1-(3-((S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-醇

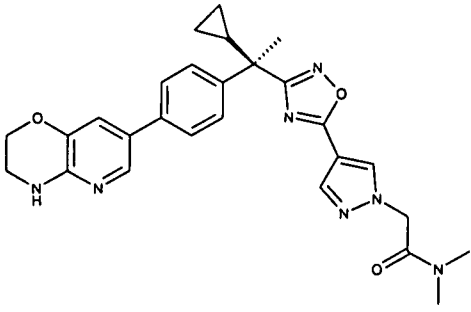
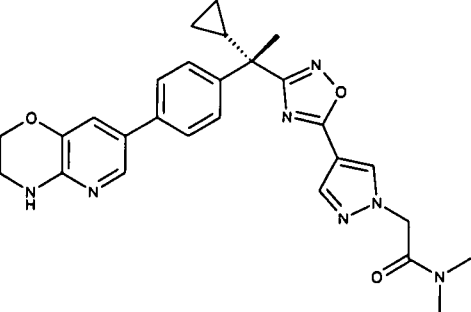
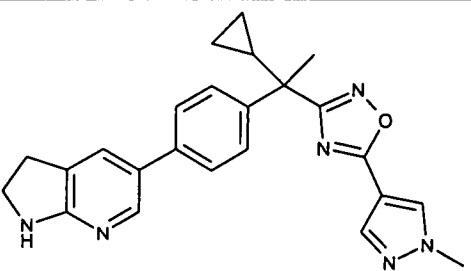
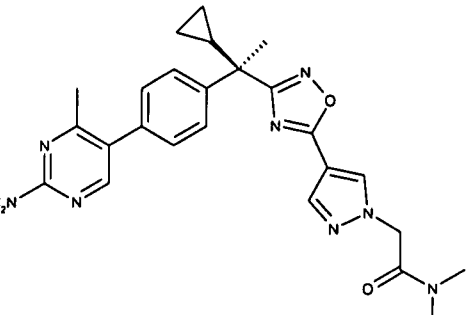
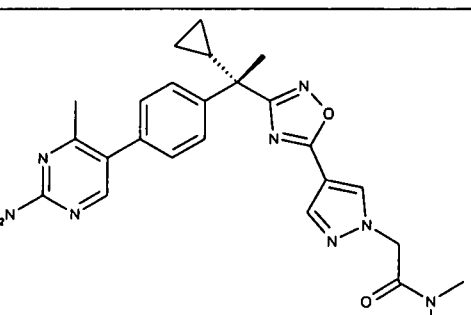
229		5-(4-{1-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)- [1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}- 苯基)-嘧啶-2-基胺
230		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)- 苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-吡唑-1-基]-N-甲基-乙醯胺
231		2-[4-(3-{{(S)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)- 苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-吡唑-1-基]-N-甲基-乙醯胺
232		5-(4-{1-[5-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二 唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧 啶-2-基胺
233		1-(3-{{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯 基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-六氫吡啶-4-醇

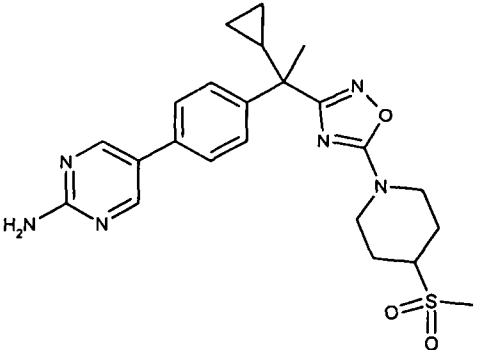
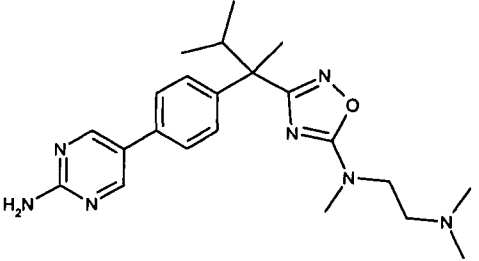
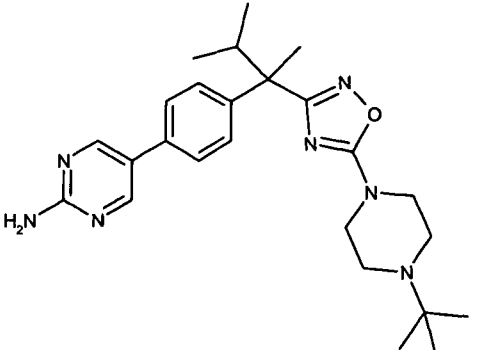
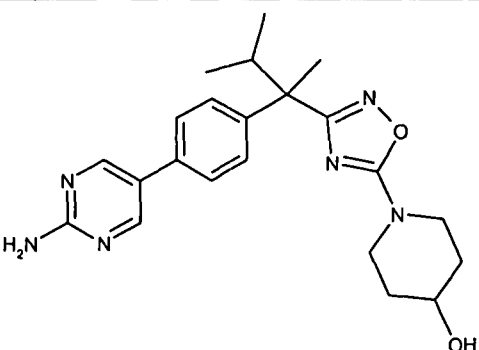
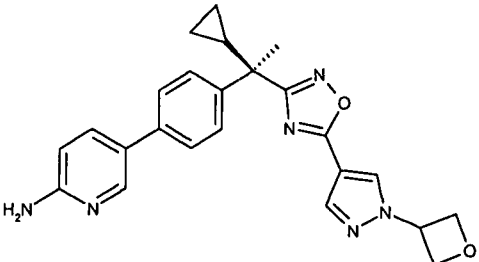
234		1-(3-((S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇
235		8-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-醇
236		5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-六氫吡啶-4-基胺基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
237		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基胺基)-環己醇
238		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

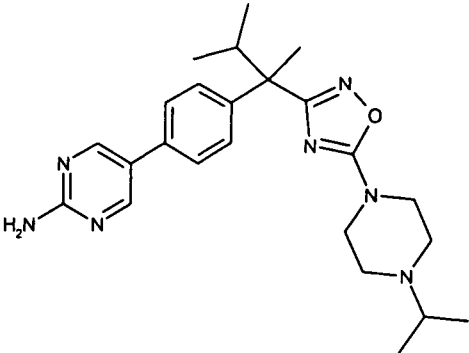
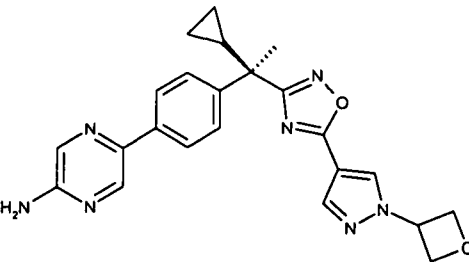
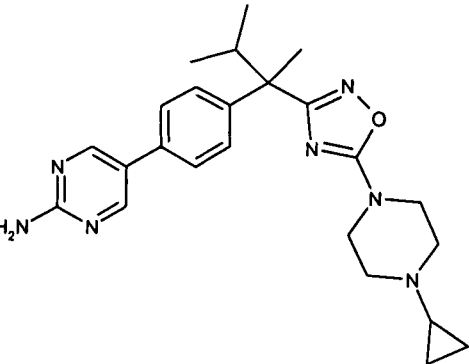
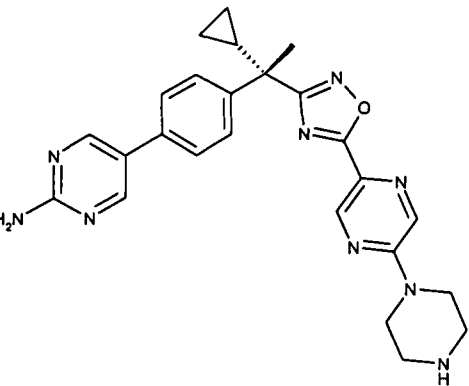
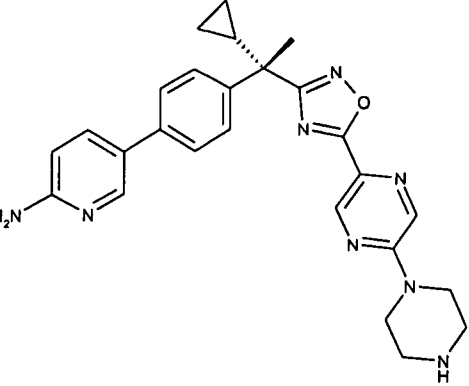
239		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
240		2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
241		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
242		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
243		2-[4-(3-{1-[4-(6-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

244		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
245		2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-3-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
246		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
247		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
248		1-(3-{1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇

249		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(2-乙基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
250		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(2-環丙基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
251		2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
252		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-乙醇
253		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

254		2-[4-(3-((R)-1-環丙基-1-[4-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
255		2-[4-(3-((S)-1-環丙基-1-[4-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
256		5-(4-(1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
257		2-[4-(3-((R)-1-[4-(2-胺基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
258		2-[4-(3-((S)-1-[4-(2-胺基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

259		5-(4-{1-環丙基-1-[5-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
260		N-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺
261		5-(4-{1-[5-(4-第三丁基-六氫吡嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
262		1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇
263		5-(4-((R)-1-環丙基-1-[5-(1-氧雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基)-吡啶-2-基胺

264		5-(4-{1-[5-(4-異丙基-六氫吡嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
265		5-(4-{{(R)-1-環丙基-1-[5-(1-氧雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺；與三氟乙酸之化合物
266		5-(4-{1-[5-(4-環丙基-六氫吡嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
267		5-(4-{{(S)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
268		5-(4-{{(S)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺

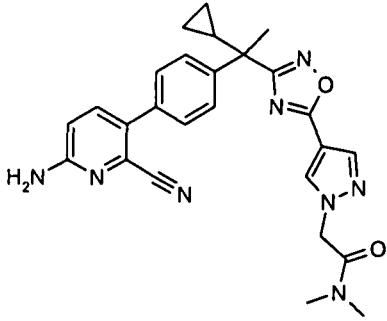
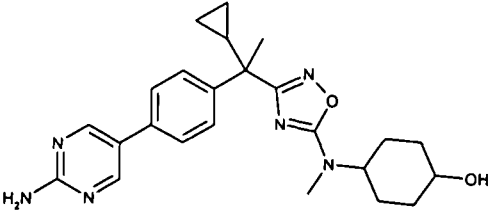
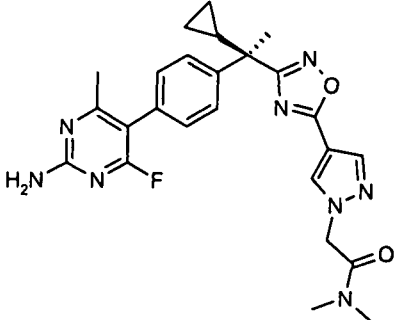
269		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡嗪-1-甲酸 二甲基酯胺
270		5-(4-{1-[5-(4-甲氧基-六氢吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
271		5-(4-{(R)-1-環丙基-1-[5-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
272		[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢吡嗪-1-基]-乙酸
273		2-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪
274		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮雜環丁-3-醇

275		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-4-氟-嘧啶-5-基)- 苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
276		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1- 環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲 基-氮雜環丁-3-醇
277		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-6-氟-吡啶-3-基)- 苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
278		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氟-吡啶-3-基)- 苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5- 基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
279		2-[4-(3-{(R)-1-環丙基-1-[4-(2-異丙基 氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁 二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙 醯胺

280		2-[4-(3-{{(R)-1-環丙基-1-[4-(6-氨基胺基-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
281		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
282		1-(3-{{(R)-1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇
283		1-(3-{{(S)-1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇
284		2-[4-(3-{{(R)-1-環丙基-1-[4-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

285		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(5-氨基-3-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
286		3-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶
287		(R)-1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-3-醇
288		(S)-1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-3-醇
289		2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-6-三氟甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
290		3-苄基氧基-5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶

291		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-氨基-5-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
292		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
293		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-4-氟-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
294		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(5-氨基-6-氰基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
295		2-[4-(3-{{1-[4-(5-氨基-3-氰基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

296		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氰基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺
297		4-[(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基-胺基]-環己醇
298		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-4-氟-6-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺

在一個實施例中，本發明係關於上文表1中所繪示之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明代表性化合物在FLAP結合分析(闡述於生物性質之評估部分中)中展示活性，如表2中所顯示。

表2

實例	FLAP結合 IC ₅₀ (nM)	人類全血 IC ₅₀ (nM)
1	57	
2	5.1	680
3	1.7	94
4	1.6	310
5	1.6	150
6	1.1	70
7	3.1	560

8	3.8	530
9	2.9	210
10	4.3	
11	1.9	89
12	3.3	290
13	3.6	460
14	4.6	140
15	2.0	46
16	2.5	110
17	24	510
18	3.3	320
19	5.8	260
20	10	3200
21	5.5	87
22	4.2	46
23	6.9	170
24	19	410
25	6.0	170
26	9.1	160
27	12	330
28	26	320
29	5.3	190
30	5.0	60
31	1.6	200
32	18	2500
33	6.6	210
34	3.7	160
35	3.2	360
36	3.2	170
37	7.4	250
38	2.2	97
39	2.1	110
40	2.3	100
41	2.2	170
42	1.5	25

201343641

43	2.5	30
44	2.2	150
45	3.1	140
46	1.6	33
47	7.7	360
48	6.8	190
49	19	680
50	1.3	95
51	3.9	140
52	2.4	26
53	27	450
54	2.6	27
55	11	200
56	2.4	79
57	6.8	150
58	11	190
59	1.1	76
60	4.0	140
61	1.3	15
62	18	350
63	1.1	14
64	16	410
65	75	1500
66	11	330
67	6.2	190
68	6.7	93
69	7.7	120
70	7.1	590
71	17	900
72	12	440
73	28	990
74	17	640
75	23	260
76	35	270
77	1.7	36

78	1.3	240
79	150	2200
80	23	350
81	11	180
82	13	220
83	26	1100
84	120	1700
85	48	>5000
86	190	>5000
87	41	970
88	在1000 nM下51%抑制	>5000
89	13	270
90	63	1500
91	54	1300
92	110	>5000
93	240	>5000
94	350	>5000
95	130	>5000
96	7.5	150
97	8.8	170
98	12	570
99	3.9	200
100	2.3	110
101	280	>5000
102	1.6	51
103	130	2700
104	6.1	130
105	490	>5000
106	4.8	76
107	0.86	17
108	8.7	320
109	46	1500
110	190	2800
111	15	2900
112	190	>5000

201343641

113	66	3100
114	21	1100
115	1.9	58
116	150	2000
117	31	1200
118	9.9	820
119	9.2	900
120	40	2100
121	2.6	91
122	140	3200
123	1.7	42
124	2.3	31
125	1.5	290
126	4.6	260
127	2.9	650
128	1.6	240
129	2	180
130	1.4	180
131	8.7	
132	2.8	330
133	1.6	190
134	8.3	190
135	1.4	250
136	5.4	320
137	2.8	77
138	15	760
139	4.4	
140	4.1	710
141	1.5	530
142	1.1	59
143	4.1	360
144	3.1	26
145	17	2500
146	1.3	46
147	2.7	86

148	14	610
149	58	
150	330	1800
151	2.3	100
152	3.3	270
153	4.6	180
154	3.3	
155	1.9	81
156	15	
157	3.3	760
158	3.4	55
159	4.6	83
160	9.0	>5000
161	2.0	36
162	2.3	41
163	0.74	30
164	1.4	2700
165	2.1	89
166	26	2400
167	46	4300
168	21	390
169	14	370
170	14	310
171	220	1900
172	1.1	66
173	2.4	31
174	1.2	19
175	2.2	39
176	1.2	73
177	8.9	66
178	2.2	180
179	4.6	49
180	2.9	29
181	3.3	51
182	3.1	14

201343641

183	5.5	39
184	2.0	23
185	1.9	28
186	20	150
187	17	23
188	48	51
189	13	49
190	5.9	230
191	5.9	17
192	23	740
193	18	230
194	6.0	96
195	4.6	280
196	2.2	180
197	16	>5000
198	7.5	280
199	32	690
200	15	250
201	13	200
202	46	350
203	15	130
204	13	150
205	11	68
206	23	310
207	92	700
208	13	250
209	8.2	100
210	4.4	190
211	12	230
212	12	86
213	14	330
214	12	450
215	3.6	28
216	7.7	34
217	90	1200

218	130	920
219	39	>5000
220	8.5	210
221	6.2	150
222	130	1700
223	7.3	55
224	80	760
225	16	350
226	2.0	30
227	3.1	21
228	54	550
229	99	550
230	3.8	160
231	120	700
232	37	370
233	5.2	37
234	230	1000
235	29	780
236	89	1300
237	26	470
238	5.0	29
239	4.1	290
240	15	190
241	3.4	170
242	5.7	310
243	12	170
244	25	270
245	28	310
246	19	430
247	5.9	300
248	10	80
249	370	>5000
250	470	>5000
251	9.1	130
252	15	220

201343641

253	3.8	120
254	2.8	210
255	15	1800
256	4.5	51
257	7.3	150
258	430	2300
259	16	270
260	94	900
261	11	190
262	11	84
263	3.5	21
264	11	120
265	5.1	22
266	16	170
267	12	390
268	9.3	600
269	24	230
270	9.8	96
271	4.9	51
272	280	>5000
273	6.1	56
274	40	200
275	11	220
276	28	260
277	64	>5000
278	5.0	150
279	76	>5000
280	3.0	35
281	5.0	160
282	6.5	44
283	16	920
284	4.7	200
285	7.0	190
286	16	2100
287	7.0	150

288	2.5	200
289	22	1000
290	22	2000
291	4.5	89
292	8.5	150
293	3.5	110
294	7.0	200
295	7.5	150
296	12	230
297	8.5	79
298	10	130

本發明亦係關於醫藥製劑，其含有作為活性物質之一或多種本發明化合物或其醫藥上可接受之衍生物，視情況與習用賦形劑及/或載劑組合。

本發明化合物亦包括其同位素標記形式。除活性藥劑之一或多個原子經原子量或質量數不同於自然界中常見之該原子之原子量或質量數之一或多個原子替代以外，本發明組合之該活性藥劑的同位素標記形式與該活性藥劑相同。易於購得且可根據公認程序納入本發明組合之活性藥劑中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如，分別為²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。本發明組合之活性藥劑、其前藥或含有一或多種上述同位素及/或其他原子之其他同位素的醫藥上可接受之鹽皆涵蓋於本發明範疇內。

本發明包括使用含有一或多個不對稱碳原子之任一上述化合物，其可作為外消旋異構體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體存在。同分異構體應定義為對映異構體及非對映異構體。該等化合物之所有該等異構體形式皆明確涵蓋於本發明中。各立體異構碳可呈R或S構型或構型組合。

一些本發明化合物可以一種以上互變異構形式存在。本發明包括使用所有該等互變異構體之方法。

除非另有說明，否則本說明書中本文所用之所有術語均應以其業內已知之一般含義理解。舉例而言，「C₁₋₆烷氧基」係具有末端氧之C₁₋₆烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。當結構上可能時且除非另有說明，否則所有烷基、烯基及炔基皆應理解為具支鏈或不具支鏈。其他更具體定義如下：

術語「烷基」係指具支鏈及不具支鏈烷基二者。應瞭解，使用「烷基」(「alk」或「alkyl」)前綴之任一組合術語皆係指「烷基」之上文定義的類似物。舉例而言，諸如「烷氧基」、「烷硫基」等術語係指經由氧或硫原子連接至第二基團之烷基。「烷醯基」係指連接至羰基(C=O)之烷基。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子可視情況經諸如O、S或N等雜原子替代。應瞭解，若N未經取代，則其係NH。亦應瞭解，雜原子可替代具支鏈或不具支鏈碳鏈內之末端碳原子或內部碳原子。如上文所述，該等基團可經諸如側氧基等基團取代以產生諸如(但不限於)烷氧基羰基、醯基、醯胺基及硫酮基(thioxo)等定義。

本文所用「氮」及「硫」包括氮及硫之任一氧化形式及任一鹼性氮之四級銨化形式。舉例而言，對於-S-C₁₋₆烷基而言，除非另有說明，否則應理解為包括-S(O)-C₁₋₆烷基及-S(O)₂-C₁₋₆烷基。

術語C₁₋₃羥基亦意指-C₁₋₃烷基-羥基或-C₁₋₃烷基-OH。

術語「C₃₋₁₀碳環」係指非芳香族3至10員(但較佳為3至6員)單環碳環基團或非芳香族6至10員稠合二環、橋接二環或螺環狀碳環基團。C₃₋₁₀碳環可為飽和或部分不飽和的，且碳環可附接有可產生穩定結構的任一環原子。3至10員單環碳環之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基

及環己酮。6至10員稠合二環碳環基團之非限制性實例包括二環[3.3.0]辛烷、二環[4.3.0]壬烷及二環[4.4.0]癸烷基(十氫萘基)。6至10員橋接二環碳環基團之非限制性實例包括二環[2.2.2]庚基、二環[2.2.2]辛基及二環[3.2.1]辛基。6至10員螺環碳環基團之非限制性實例包括(但不限於)螺[3,3]庚基、螺[3,4]辛基及螺[4,4]庚基。

術語「C₆₋₁₀芳基」或「芳基」係指含有6個至10個碳環原子之芳香族烴環。術語C₆₋₁₀芳基包括至少一個環為芳香族之單環及二環。C₆₋₁₀芳基之非限制性實例包括苯基、二氫茚基、茚基、苯并環丁基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、苯并環庚基及苯并環庚烯基。

術語「5至11員雜環」係指穩定的非芳香族4至8員單環雜環基團或穩定的非芳香族6至11員稠合二環、橋接二環或螺環狀雜環基團。5至11員雜環係由碳原子及一或多個、較佳1個至4個選自氮、氧及硫之雜原子組成。雜環可為飽和或部分不飽和的。非芳香族4至8員單環雜環基團之非限制性實例包括四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、吡咯啉基、吡喃基、四氫吡喃基、二噁烷基、硫嗎啉基、1,1-二側氧基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及氮呋基。非芳香族6至11員稠合二環基團之非限制性實例包括八氫吲哚基、八氫苯并呋喃基及八氫苯并噻吩基。非芳香族6至11員橋接二環基團之非限制性實例包括2-氮雜二環[2.2.1]庚基、3-氮雜二環[3.1.0]己基及3-氮雜二環[3.2.1]辛基。非芳香族6至11員螺環狀雜環基團之非限制性實例包括7-氮雜-螺[3,3]庚基、7-螺[3,4]辛基及7-氮雜-螺[3,4]辛基。

術語「5至11員雜芳基」應理解為意指芳香族5至6員單環雜芳基或芳香族7至11員雜芳基二環，其中至少一個環係芳香族，其中雜芳基環含有1至4個諸如N、O及S等雜原子。5至6員單環雜芳基環之非限制性實例包括呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑

基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。7至11員雜芳基二環雜芳基環之非限制性實例包括苯并咪唑基、喹啉基、二氫-2*H*-喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、吡啶并噁嗪基、二氫-吡啶并噁嗪基、二氫-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基及苯并噻唑基。

應瞭解，各C₃₋₁₀碳環、5至11員雜環、二環芳基環之非芳香族部分及二環雜芳基環之非芳香族部分中具有一個至三個碳的環部分可獨立地經羰基、硫代羰基或亞胺基部分(亦即，分別為-C(=O)-、-C(=S)-及-C(=NR⁸)-，其中R⁸係如上文所定義)替代。

本文所用術語「雜原子」應理解為意指除碳以外之原子，例如O、N及S。

本發明說明書中所用術語「鹵素」應理解為意指溴、氯、氟或碘。定義「鹵化」、「部分或完全鹵化」、「部分或完全氟化」、「經一或多個鹵素原子取代」包括(例如)一或多個碳原子上之單、二或三鹵基衍生物。對於烷基而言，非限制性實例可為-CH₂CHF₂、-CF₃等。

本文所述各烷基、碳環、雜環或雜芳基或其類似物應理解為視情況部分或完全鹵化。

如彼等熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物僅為彼等預計「化學上穩定」者。舉例而言，可具有「懸垂化合價(dangling valency)」或「碳負離子」之化合物並非本文所揭示本發明方法所涵蓋之化合物。

本發明包括式(I)化合物之醫藥上可接受之衍生物。「醫藥上可接受之衍生物」係指任一醫藥上可接受之鹽或酯或在投與患者後能夠提供(直接或間接)可用於本發明之化合物之任一其他化合物或其藥理活

性代謝產物或藥理活性殘基。藥理活性代謝產物應理解為意指能以酶促方式或化學方式代謝之任一本發明化合物。此包括(例如)本發明之經基化或氧化衍生化合物。

醫藥上可接受之鹽包括衍生自醫藥上可接受之無機及有機酸及鹼者。適宜酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、甲苯對硫酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。其他酸(例如草酸)儘管自身並非醫藥上可接受的，但可用於製備在獲得化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽期間可用作中間體之鹽。衍生自適宜鹼之鹽包括鹼金屬(例如鈉)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽、銨鹽及N-(C₁-C₄烷基)₄⁺鹽。

另外，本發明範疇涵蓋使用本發明化合物之前藥。前藥包括在簡單化學轉變後經修飾而產生本發明化合物之化合物。簡單化學轉變包括水解、氧化及還原。具體而言，當將前藥投與患者時，前藥可轉變成上文所揭示化合物，藉此賦予期望藥理學效果。

可使用下文所述一般合成方法來製備式I化合物，此亦構成本發明之一部分。

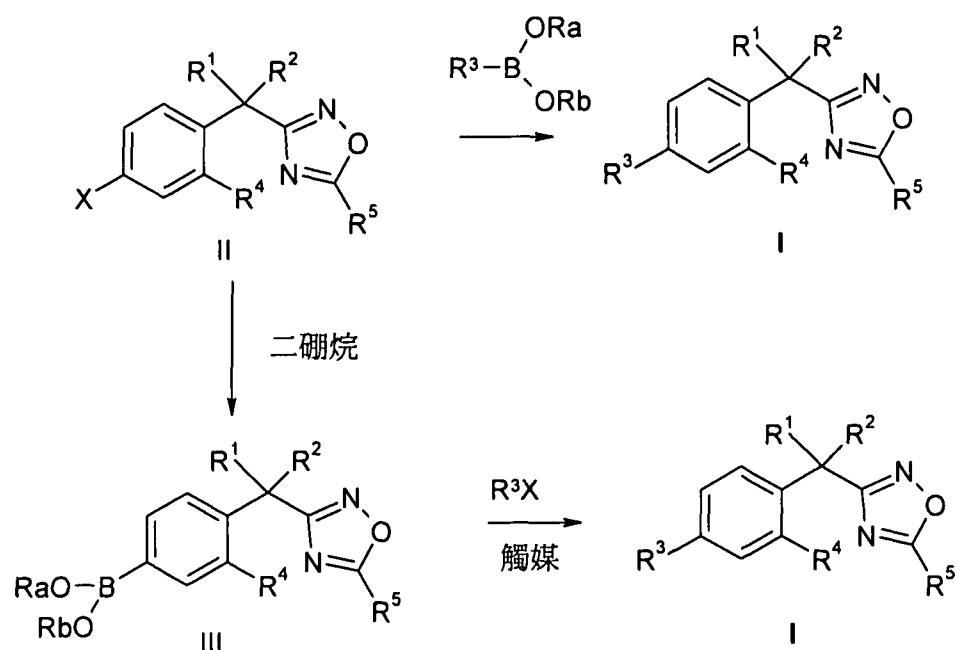
一般合成方法

本發明亦提供製備式(I)化合物之方法。在所有反應圖中，除非另有說明，否則下式中之R¹、R²、R³、R⁴及R⁵應具有上文所述本發明式(I)中R¹、R²、R³、R⁴及R⁵之含義。

最佳反應條件及反應時間可端視所用特定反應物而變化。除非另有說明，否則熟習此項技術者可容易地選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。具體程序提供於合成實例部分中。通常，若需要，可藉由薄層層析(TLC)或LC-MS來監測反應進展，且可藉由矽膠上之層析、重結晶及/或製備型HPLC來純化中間體及產物。

以下實例係說明性的且如熟習此項技術者所認識到，可視需要針對個別化合物改變特定試劑或條件而無需過多實驗。下文反應圖中所用起始材料及中間體可自市面購得或由熟習此項技術者自市售材料容易地製備。

式(I)化合物可根據反應圖1來合成：

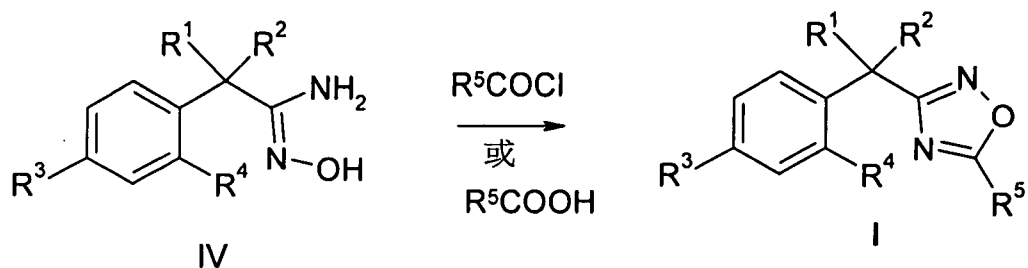


反應圖1

如反應圖1中所闡釋，上文反應圖中所顯示在適宜溶劑中在適宜觸媒存在下使式II化合物與硼酸或相應硼酸酯反應，提供式(I)化合物。Ra及Rb係氫或Ra及Rb連同其所附接之氧原子一起形成視情況經2個至4個甲基取代之5至6員環。

另一選擇為，在標準反應條件下使式II化合物與二硼烷反應，提供式III化合物。在適宜溶劑中在適宜觸媒存在下使式III中間體與鹵化物或三氟甲磺酸酯(triflate) R^3X 偶合，提供式(I)化合物。X係氯、溴、三氟甲磺酸酯或碘。

式(I)化合物可根據反應圖2來製備：

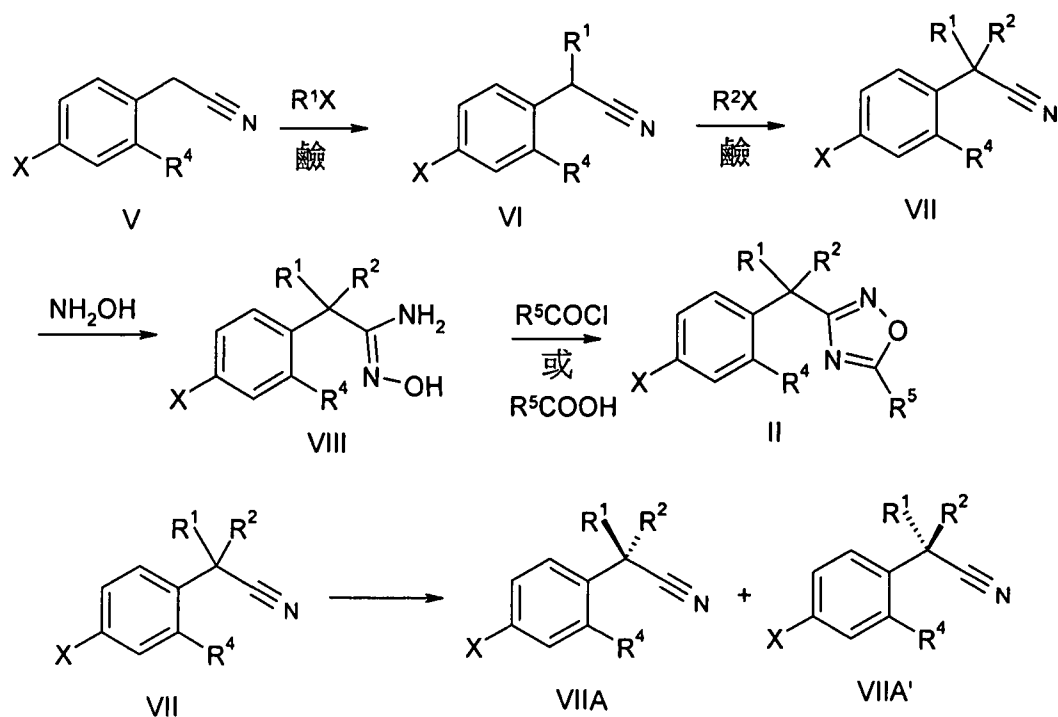


反應圖2

如反應圖2中所闡釋，在適宜溶劑中在適宜鹼存在下使式IV化合物與醯氯 R^5COCl 反應，提供式(I)化合物。

另一選擇為，在適宜溶劑中在羰基二咪唑或其他適宜醯胺偶合試劑存在下使式IV化合物與酸 R^5COOH 反應，提供式(I)化合物。

式II中間體可如反應圖3中所概述來合成：



反應圖3

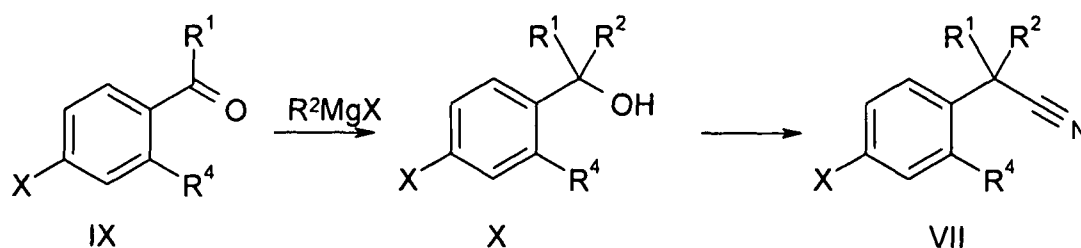
如反應圖3中所闡釋，在適宜溶劑中在適宜鹼(例如氫化鈉或第三丁醇鉀)存在下使式V之腈與鹵化物 R^1X 反應，提供式VI之經取代腈。在適宜溶劑中在適宜鹼存在下使式VI中間體與鹵化物 R^2X 進一步反應，提供相應式VII之經取代腈。X係氯、溴或碘。在標準反應條件下使式VII化合物與羥基胺反應，提供式VIII化合物。在適宜溶劑中在

適宜鹼存在下使式VIII化合物與醯氯 R^5COCl 反應，提供式II化合物。
另一選擇為，在適宜溶劑中在羰基二咪唑或其他適宜醯胺偶合試劑存在下使式VIII化合物與酸 R^5COOH 反應，提供式II化合物。

另一選擇為，使式VIII化合物與諸如羰基二咪唑等試劑反應，提供式II化合物，其中 R^5 係 $-OH$ 。可藉由業內已知程序實施此 $-OH$ 之進一步轉變，提供其他式II化合物。

亦可經由熟習此項技術者已知之拆分技術來拆分式VII之腈中間體，提供對映異構體VIIA及VIIA'。可藉由上文反應圖3中所顯示之反應順序將該等對映異構體中之每一者進一步轉化成式I化合物。

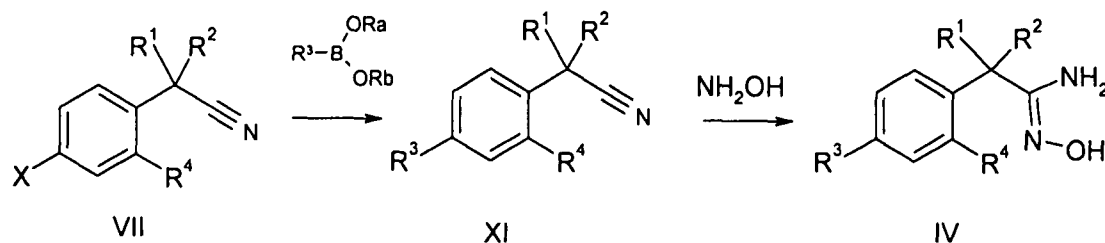
式II中間體亦可如反應圖4中所顯示來合成：



反應圖4

如反應圖4中所顯示，在適宜溶劑中使式IX之羰基化合物與格氏試劑(grignard reagent) R^2MgX 反應，提供式X之羥基化合物。使用標準程序將式X化合物中之羥基轉化成氰基，提供式VII化合物。藉由如反應圖3中所顯示之反應將式VII化合物轉化成式II中間體。 R^2MgX 中之X係氯、溴或碘。

式IV中間體可根據反應圖5來合成：

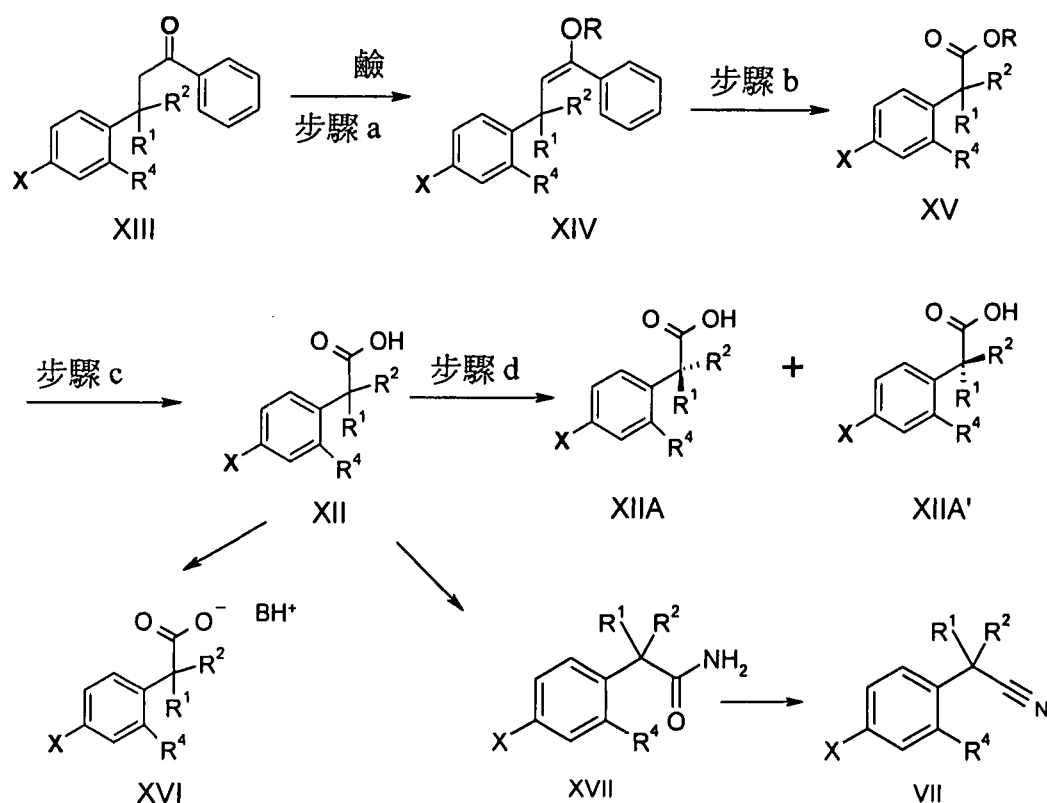


反應圖5

如反應圖5中所闡釋，上文反應圖中所顯示在適宜溶劑中在適宜

觸媒存在下使式VII化合物與酞酸或相應酞酸酯反應，提供式XI化合物。Ra及Rb係氫或Ra及Rb連同其所附接之氧原子一起形成視情況經2個至4個甲基取代之5至6員環。在標準反應條件下使式XI化合物與羥基胺反應，提供式IV化合物。

式VII之腈中間體可根據反應圖6來合成：



反應圖6

如反應圖6中所闡釋，在適宜鹼存在下在適宜溶劑中使式XIII之酮與甲基化試劑反應，提供式XIV之烯醇醚。在適宜條件下使烯醇醚XIV與氧化劑(例如臭氧)反應，提供式XV之酯。在適宜溶劑中在適宜鹼存在下使式XV之酯水解，提供式XII之酸。可拆分此外消旋酸，提供對映異構體XIIA及XIIA'。另一選擇為，可在適宜溶劑中使酸XII與有機鹼(例如一級或二級胺)反應，提供相應鹽。

在適宜溶劑中使XII之羧酸與諸如氨等試劑反應，提供式XVII之醯胺。在適宜溶劑中使式XVII之醯胺與適宜脫水劑反應，提供式VII

之腓。

可用於步驟(a)之鹼之非限制性實例包括第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫化鋰、六甲基二矽烷胺化鈉、六甲基二矽烷胺化鉀、六甲基二矽烷胺化鋰、甲醇鈉、甲醇鉀、甲醇鋰、乙醇鈉、乙醇鉀、乙醇鋰、LDA、正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰。可用於步驟(a)之溶劑之非限制性實例包括二甲基甲醯胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基第三丁基醚、乙酸異丙酯、甲苯及環丙基甲基醚。可用於步驟(a)中之烷基化試劑之非限制性實例包括硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、溴甲烷、三氟甲磺酸甲酯及碘甲烷。可用於步驟(a)中之矽烷基化試劑之非限制性實例包括三甲基氯矽烷、第三丁基二甲基氯矽烷、三苯基氯矽烷及三異丙基氯矽烷、三乙基氯矽烷。

可用於步驟(b)中之溶劑之非限制性實例包括二甲基甲醯胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基第三丁基醚、乙酸異丙酯、甲苯及環丙基甲基醚。可用於步驟(b)中之鹼之非限制性實例包括1,8-二氮雜二環十一-7-烯(DBU)、三乙基胺、吡啶、4-甲基嗎啉、二異丙基乙基胺及二甲基胺。可用於步驟(b)中之脫水劑之非限制性實例包括乙酸酐、甲磺醯氯、三氟乙酸酐、甲苯磺醯氯、次氯酸鈉、次氯酸鈣及次氯酸第三丁酯。

可用於步驟(c)中之鹼之非限制性實例包括氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及氫氧化鈹。可用於步驟(c)中之溶劑之非限制性實例包括甲醇、甲醇-水混合物、二甲基甲醯胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基第三丁基醚、乙酸異丙酯、甲苯及環丙基甲基醚。

闡述於可選步驟d)中之式XII外消旋酸之拆分可使用業內已知方法(例如，分段結晶及對掌性層析)來實施。

在一個實施例中，本發明係關於根據上文反應圖6製備中間體酸XII、XIIA或XIIA'之方法。在另一實施例中，本發明係關於式XII、XIIA或XIIA'之中間體酸。

可藉由業內習知之方法將藉由以上方法製備之式I化合物以及中間體進一步轉化成其他中間體或式I化合物且例示於下文合成實例部分中。

合成實例

以下係可藉由一般合成反應圖、實例及業內已知方法製得之本發明代表性化合物。

下列化合物之LCMS滯留時間及所觀測到之 m/z 數據係藉由以下方法中之一者來獲得：

LC-MS方法A

管柱	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 μ m 4.6×150 mm 環境溫度	
流動相	A = 0.1%甲酸(水溶液) B = 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	1.5 ml/min	
注射體積	7 μ L	
偵測器	200-600 nm	
梯度	時間(min)	% B
	0	1
	2	20
	7	95
	9	95
	9.3	1
	10	1

LC-MS方法B

管柱	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 μm , 4.6 $\times$ 30 mm 環境溫度	
流動相	A = 0.1%甲酸(水溶液) B = 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	2.5 ml/min	
注射體積	7 μL	
偵測器	200-600 nm	
梯度	時間(min)	% B
	0	5
	1.7	95
	2	95
	2.1	5
	2.3	5

LC-MS方法C

管柱	Agilent SB-C18 1.8 μm , 3 $\times$ 50 mm 環境溫度	
流動相	A = 0.1%甲酸(水溶液) B = 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	1.5 ml/min	
注射體積	3 μL	
偵測器	220 nm及254 nm	
梯度	時間(min)	% B
	0	5
	3.8	90
	4.5	100

LC-MS方法D

管柱	Agilent SB-C18 1.8 μm , 3×50 mm管柱 環境溫度	
流動相	A = 0.1%甲酸(水溶液) B = 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	1.5 ml/min	
注射體積	3 μL	
偵測器	220 nm及254 nm	
梯度	時間(min)	% B
	0	12
	0.25	30
	0.3	40
	1.19	95
	1.75	100

LC-MS方法E

管柱	Agilent SB-AQ 1.8 μm , 3×50 mm 環境溫度	
流動相	A = 0.1%甲酸(水溶液) B = 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	1.5 ml/min	
注射體積	3 μL	
偵測器	220 nm及254 nm	
梯度	時間(min)	% B
	0	5
	0.25	50
	0.3	70
	1.3	90
	1.7	100

LC-MS方法F

管柱	Waters Atlantis dC18 100 × 2.1 mm , 3 μm管柱 40°C	
流動相	A - 0.1%甲酸(水) B - 0.1%甲酸(乙腈)	
流動速率	0.6 ml/min	
注射體積	3 μL	
偵測器	215 nm (標稱)	
梯度	時間(min)	% B
	0	5
	5	100
	5.4	100
	5.42	5

合成方法

本發明化合物可藉由下文所述方法來製備。最佳反應條件及反應時間可端視所用特定反應物而變化。除非另有說明，否則熟習此項技術者可容易地選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。具體程序提供於合成實例部分中。通常，若需要，可藉由薄層層析(TLC)或HPLC-MS來監測反應進展。可藉由矽膠上之層析、重結晶及/或反相HPLC來純化中間體及產物。HPLC純化方法使用0至100%間任一值之存於水中之乙腈且可含有0.1%甲酸、0.1% TFA或0.2%氫氧化銨並使用以下管柱中之一者：

- Waters Sunfire OBD C18 5 μM 30×150 mm管柱
- Waters XBridge OBD C18 5 μM 30×150 mm管柱
- Waters ODB C8 5 μM 19×150 mm管柱。
- Waters Atlantis ODB C18 5 μM 19×50 mm管柱。

e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μ M 30 $\times$ 100 mm管柱

f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ M 30 $\times$ 100 mm管柱

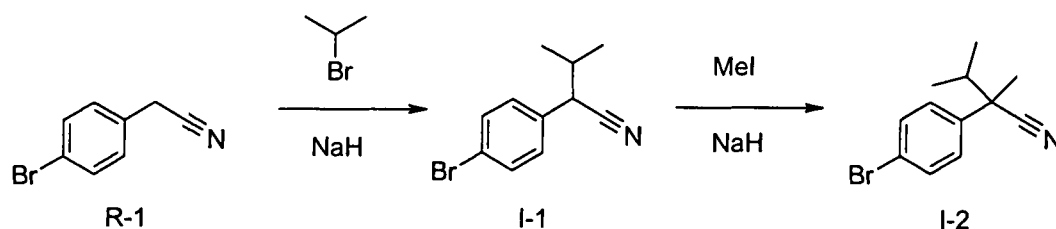
g) Waters SunFire C18 Prep OBD 5 μ m 19 $\times$ 100 mm

h) Waters XBridge Prep C18 5 μ m 19 $\times$ 100 mm

起始材料及試劑係自市面購得或可藉由熟習此項技術者使用化學文獻中所述之方法來製備。

腓中間體之合成：

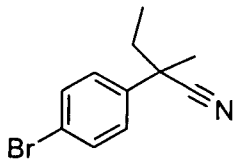
2-(4-溴-苯基)-2,3-二甲基丁腓之合成



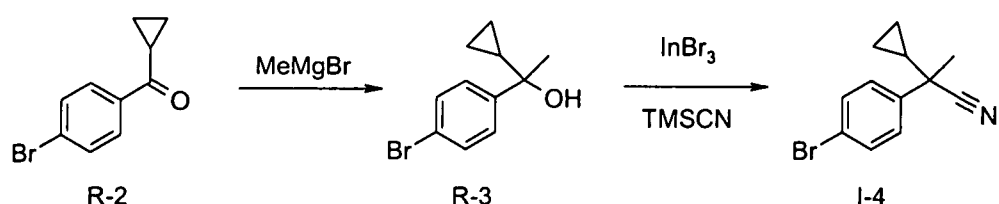
在0 $^{\circ}$ C下向R-1 (20.0 g, 0.102 mol)於DMF (300 mL)中之溶液中緩慢添加NaH (60%存於油性懸浮液中，4.28 g, 0.107 mol)。然後再將混合物攪拌15分鐘並添加2-溴丙烷(9.60 mL, 0.107 mol)。使反應混合物升溫至室溫，持續攪拌2小時且然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於CH₂Cl₂與鹽水之間。用Na₂SO₄乾燥合併之有機物，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於庚烷中之0-15% EtOAc)來純化殘餘物，得到I-1 (21.3 g)；*m/z* 238.3, 240.2 [M/M+2H]

將I-1 (21.3 g, 89.6 mmol)溶解於DMF (300 mL)中。將混合物冷卻至0 $^{\circ}$ C並緩慢添加NaH (60%存於油性懸浮液中，3.76 g, 94.1 mmol)。然後再將混合物攪拌15分鐘並添加碘甲烷(5.9 mL, 94.1 mmol)。將反應混合物在0 $^{\circ}$ C至室溫下攪拌2小時且然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於二氯甲烷與鹽水之間。用Na₂SO₄乾燥合併之有機物，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於庚烷中之0-15% EtOAc)來純化殘餘物，得到標題中間體(21.7 g)；*m/z* 252.3, 254.3 [M/M+2H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構
I-3	

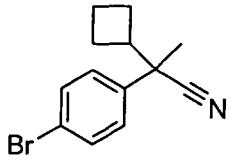
2-(4-溴-苯基)-2-環丙基丙腈之合成



向R-2 (5.00 g, 22 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加MeMgBr溶液(1.0 M存於丁基醚中，27.0 mL)。將溶液攪拌30 min，然後用飽和NaHCO₃水溶液處理。將混合物分配於CH₂Cl₂與鹽水之間，然後收集有機物，用MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，得到R-3 (5.35 g)。

向R-3 (5.35 g, 22.2 mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之溶液中添加TMSCN (5.9 mL, 44 mmol)及InBr₃ (790 mg, 2.22 mmol)。將反應攪拌過夜，然後倒入20% Na₂CO₃水溶液中。用CH₂Cl₂萃取混合物，用MgSO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於庚烷中之0-15% EtOAc)來純化殘餘物，得到標題中間體(3.82 g)；¹H-NMR, 400 MHz, DMSO-*d*₆ ppm：7.65 (2H) (d: J = 12 Hz); 7.52 (2H) (d: J = 12 Hz); 1.69 (3H) (s); 1.41 (1H) (m); 0.68 (1H) (m); 0.58 (2H) (m); 0.41 (1H) (m)。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

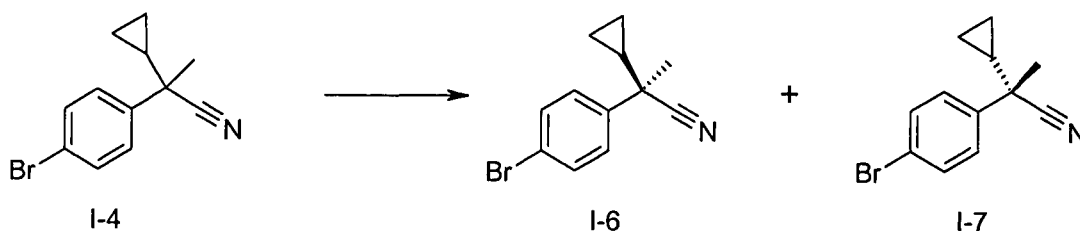
中間體	結構	m/z [M+H]
I-5		265.2

2-(4-溴-苯基)-2-環丙基丙腈亦可按以下方式製備：

在-78℃下向R-2 (309 g, 1.37 mol)於THF (3.0 L)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (3M存於Et₂O中，1.37 L, 4.12 mol)。在-78℃下將混合物攪拌10 min且然後在室溫下攪拌2 h。用飽和NH₄Cl水溶液驟冷反應混合物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到粗製化合物R-3 (330 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

在-78℃下向R-3 (330 g, 1.37 mol)於CH₂Cl₂ (2.4 L)中之溶液中逐滴添加BF₃·Et₂O (198 g, 1.37 mol)。在相同溫度下將混合物攪拌30 min。在-78℃下逐滴添加TMSCN (272 g, 2.74 mol)。添加後，在室溫下將混合物攪拌2 h。用冷凍水驟冷反應混合物並分離出有機層。用CH₂Cl₂萃取水相。用鹽水洗滌有機層，經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由在矽膠上用石油醚/EtOAc (50:1)實施層析來純化殘餘物，得到標題中間體(160 g)。

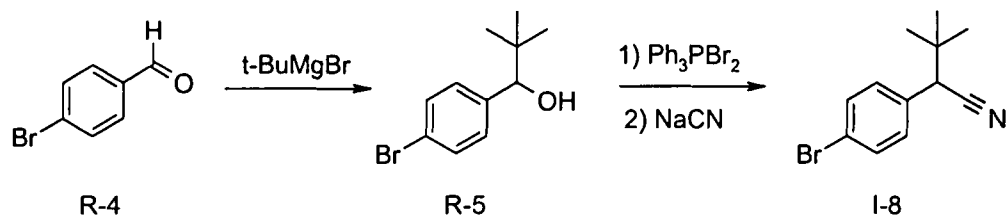
(R)-2-(4-溴-苯基)-2-環丙基丙腈(I-6)及(S)-2-(4-溴-苯基)-2-環丙基丙腈(I-7)之製備



藉由在ChiralPak AY-H 300×20 mm SFC管柱(洗脫85:15 SF CO₂:乙醇，流動速率為80 mL/min)上拆分I-4 (150 g)來製備對映異構體I-6及I-7。較快洗脫異構體經測定為I-7；¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃-d₆

ppm : 7.54-7.50 (2H) (m); 7.41-7.37 (2H) (m); 1.73 (3H) (s); 1.26-1.19 (1H) (m); 0.74-0.50 (4H) (m); 較慢洗脫異構體係I-6; ^1H -NMR, 400 MHz, CDCl_3 - d_6 ppm : 7.54-7.50 (2H) (m); 7.41-7.37 (2H) (m); 1.73 (3H) (s); 1.26-1.19 (1H) (m); 0.74-0.50 (4H) (m)。

2-(4-溴-苯基)-3,3-二甲基丁腈之合成

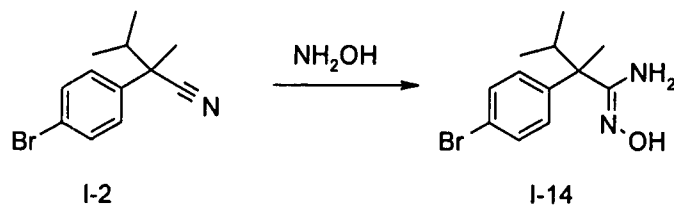


向t-BuMgBr溶液(110 mL, 1.0 M存於THF中)中添加R-4 (10 g, 54 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。將溶液攪拌10 min, 然後用飽和 NaHCO_3 水溶液處理。將混合物分配於二氯甲烷與鹽水之間, 收集有機物, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾, 並濃縮。藉由急驟層析(SiO_2 , 庚烷至存於庚烷中之15% EtOAc)來純化粗製物, 得到黃色固體, 藉由在庚烷中漿化來進一步使其純化, 過濾後得到R-5 (4.67 g)。

向R-5 (4.63 g, 19.0 mmol)於 CH_3CN (100 mL)中之溶液中添加咪唑(3.89 g, 57.1 mmol), 隨後添加 Ph_3PBr_2 (24.1 g, 57.1 mmol)。在 40°C 下將混合物加熱6 h, 然後冷卻至 23°C 並分配於EtOAc與飽和 NaHCO_3 水溶液之間。收集有機物, 用水洗滌, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。使殘餘物在庚烷中漿化並過濾所得固體。收集濾液並在真空中去除揮發物。將殘餘物溶解於DMSO (100 mL)中並用NaCN (1.11 g, 22.7 mmol)處理。在 140°C 下將混合物加熱3 h, 然後冷卻至 23°C 。將混合物分配於 Et_2O 與水之間。用水洗滌有機物, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾, 並濃縮。藉由急驟層析(SiO_2 , Hep至存於Hep中之15% EtOAc)來純化粗製物, 得到標題中間體(2.37 g) ^1H -NMR, 400 MHz, CDCl_3 ppm : 7.59 (2H) (d: $J=12$ Hz); 7.33 (2H) (d: $J=12$ Hz); 4.26 (1H) (brs); 1.35 (9H) (s)。

羧酸脒(Carboxamidine)中間體之合成

2-(4-溴-苯基)-N-羥基-2,3-二甲基丁脒之合成

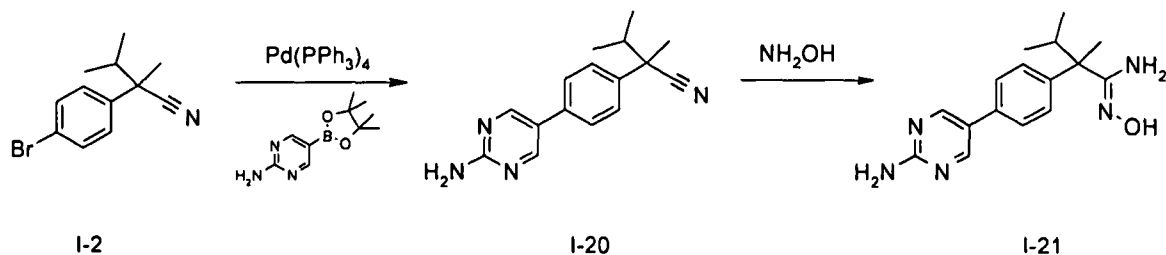


用50%羥基胺水溶液(50 mL)處理I-2 (10.0 g, 40 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液。在80℃下將反應加熱過夜，然後在真空中濃縮。濾出固體並用水洗滌，然後用庚烷洗滌。收集固體並用EtOAc研磨，然後過濾，收集並乾燥，得到標題中間體(10.4 g)； m/z 285.4；287.2 [M/M+2H]

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M/M+2H]
I-15		未得到
I-16		283.0/285.0
I-17		283.1/285.0
I-19		283.1/285.0

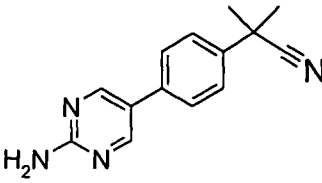
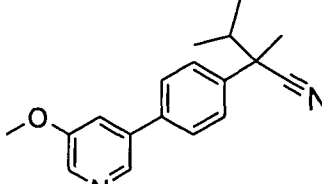
2-[4-(2-氨基嘓啶-5-基)苯基]-N-羥基-2,3-二甲基丁脒之合成



在80℃下將I-2 (2.00 g, 7.93 mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸頻哪醇酯 (2.63 g, 11.9 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (459 mg, 0.397 mmol)於THF (20 mL)及飽和Na₂CO₃水溶液(10 mL)中之溶液加熱3 h。將混合物冷卻至23℃，然後分配於EtOAc與鹽水之間。收集有機物，用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，藉由急驟層析(SiO₂，CH₂Cl₂至存於CH₂Cl₂中之3% MeOH)將其純化，得到I-20 (*m/z* 267.5 [M+H])。

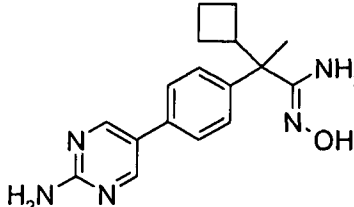
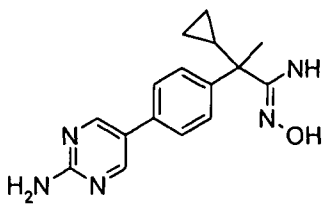
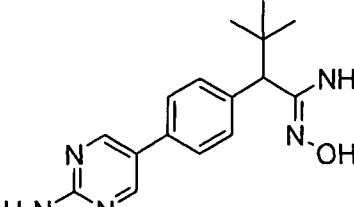
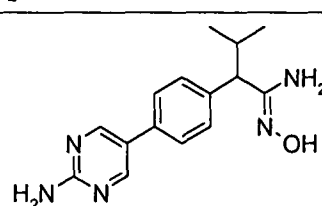
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+H]
I-20A		264.0
I-20B		265.1
I-20C		267.0
I-20D		253.1

I-20E		未得到
I-20F		281.7

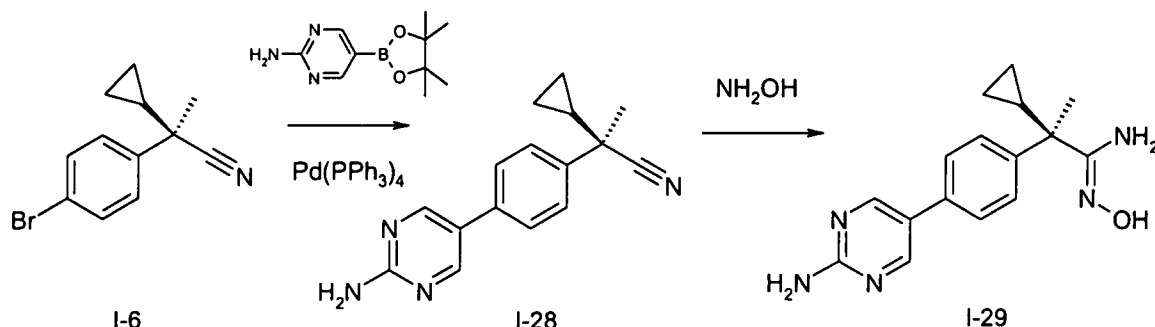
將I-20溶解於EtOH (30 mL)中並用50%羥基胺水溶液(12 mL)處理。在80℃下將反應加熱48 h，然後冷卻至23℃並藉助矽藻土過濾。將濾液分配於EtOAc與水之間。收集有機物，用MgSO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，CH₂Cl₂至存於CH₂Cl₂中之10% MeOH)來純化粗製物，提供標題中間體(1.56 g)；*m/z*：300.4 [M+H]

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+H]
I-22		312.4
I-23		298.4
I-24		未得到
I-25		286.2

I-26		272.1
I-27		未得到

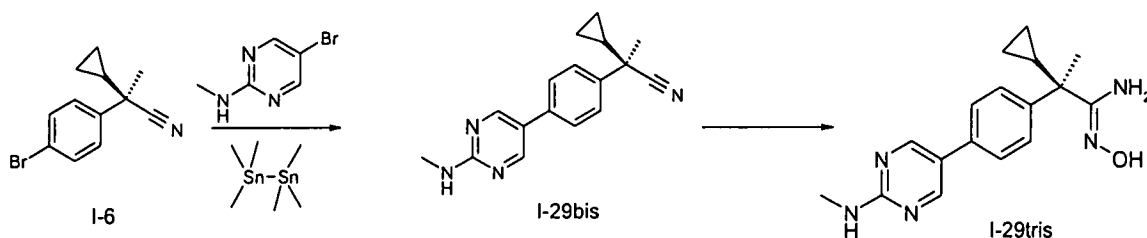
(R)-2-[4-(2-胺基-嘓啶-5-基)-苯基]-2-環丙基-N-羥基-丙脒之合成



向I-6 (18.5 g, 0.074 mol)於THF (300 mL)中之混合物中添加5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-嘓啶-2-基胺(19.6 g, 0.089 mol)、四(三苯基膦)鈀(0) (8.5 g, 0.007 mol)及2M Na₂CO₃ (74 mL, 0.148 mol)。將混合物加熱至80℃，保持24小時。將溶液冷卻至室溫並用EtOAc及水萃取。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並將殘餘物重新懸浮於CH₂Cl₂中。藉由過濾來收集自該溶液沈澱出之固體。乾燥固體且經證實為I-28 (14.8 g)；*m/z* 265.4 [M+H]。

在85℃下將I-28 (14.8 g, 0.056 mol)、KOH (15.7 g, 0.28 mol)及羥基胺於H₂O中之溶液(50重量%) (34 mL, 0.56 mol)的懸浮液攪拌48小時。將混合物冷卻並濾出固體並乾燥，得到標題中間體(12.5 g)；*m/z* 298.4 [M+H]。

(R)-2-環丙基-N-羥基-2-[4-(2-甲基胺基-嘓啶-5-基)-苯基]-丙脒之合成

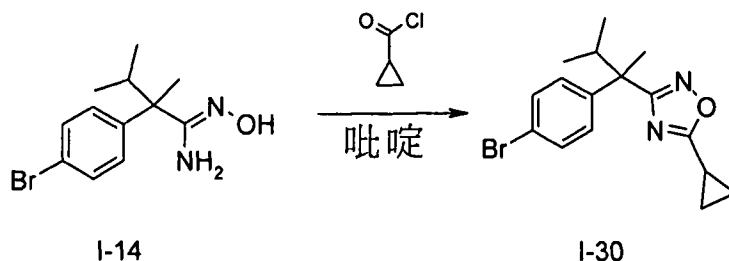


在5 ml微波反應容器中將5-溴-2-(甲基胺基)嘧啶(451 mg, 2.39 mmol)及六甲基二錫烷(0.456 ml, 2.19 mmol)合併於甲苯(5 ml)中。使用氫使混合物脫氣，然後添加四(三苯基膦)鈰(0) (115 mg, 0.10 mmol)。再次使反應脫氣，加蓋並升溫至115°C，保持1 h。在冷卻至環境溫度後，引入I-6 (500 mg, 1.99 mmol)與四(三苯基膦)鈰(0) (115 mg, 0.10 mmol)。將容器加蓋並升溫至115°C，過夜。此段時間後，將反應冷卻並濃縮。經由急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/庚烷)來純化所得固體，得到I-29bis (134 mg)； m/z 279.4 [M+H]。

向I-29bis (134 mg, 0.481 mmol)於EtOH (3.2 ml)中之懸浮液中添加羥基胺於H₂O中之溶液(50重量%) (1.18 mL, 19.24 mmol)，在85°C下攪拌72小時。將混合物冷卻並濃縮，並用水及乙酸乙酯稀釋。濾出白色固體並乾燥，藉由急驟層析來純化有機物並與固體合併，得到標題中間體(110 mg)； m/z 312.4 [M+H]。

芳基溴中間體之合成

3-[2-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-基]-5-環丙基-1,2,4-噁二唑之合成

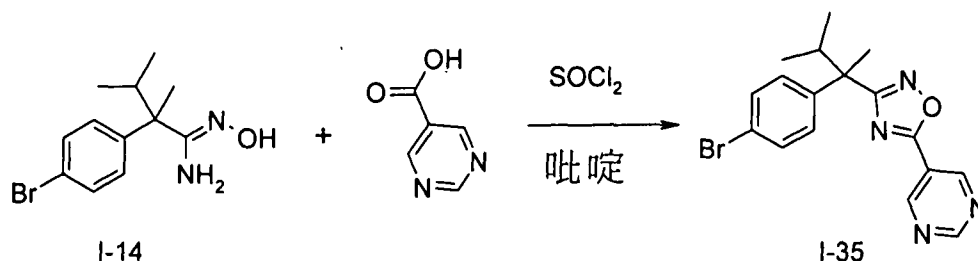


在室溫下將I-14 (150 mg, 0.53 mmol)及環丙基甲醯氯(60 mg, 0.58 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物攪拌15分鐘，然後在110°C下加熱18 h。在真空中濃縮反應混合物，然後分配於CH₂Cl₂與飽和NaHCO₃水溶液之間。用Na₂SO₄乾燥有機物，過濾並在真空中濃縮，得到標題中間體(167 mg)； m/z 336.0 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

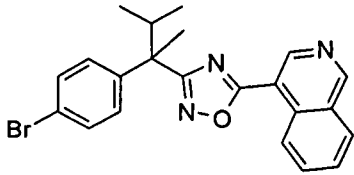
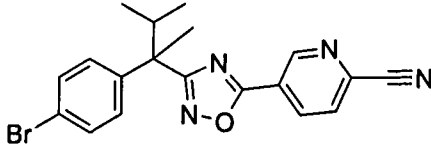
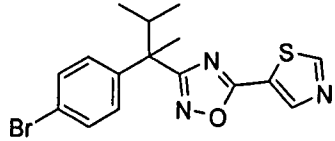
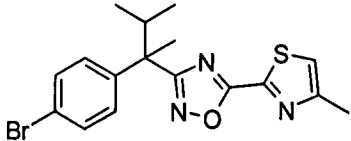
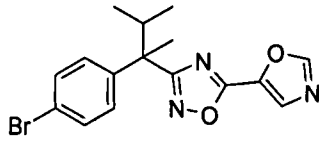
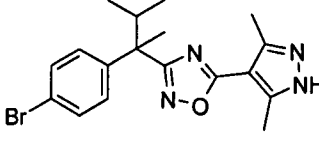
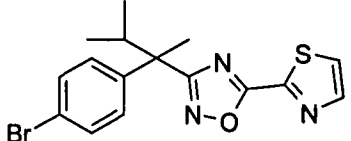
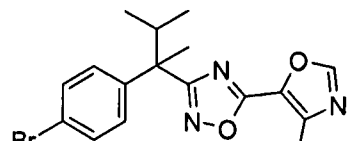
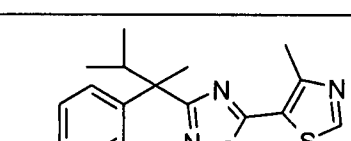
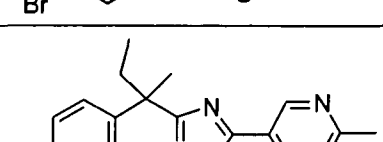
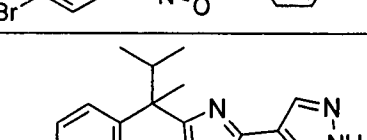
5-{3-[2-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}嘧啶之合成



向嘧啶-5-甲酸(200 mg, 0.70 mmol)於吡啶(1.0 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(61 μ L, 0.84 mmol)。在室溫下將混合物攪拌15分鐘，然後添加I-14 (91 mg, 0.74 mmol)。在110 $^{\circ}$ C下將所得混合物加熱18 h，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間，用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到標題化合物(236 mg)； m/z 373.0, 375.0 [M, M+2H]

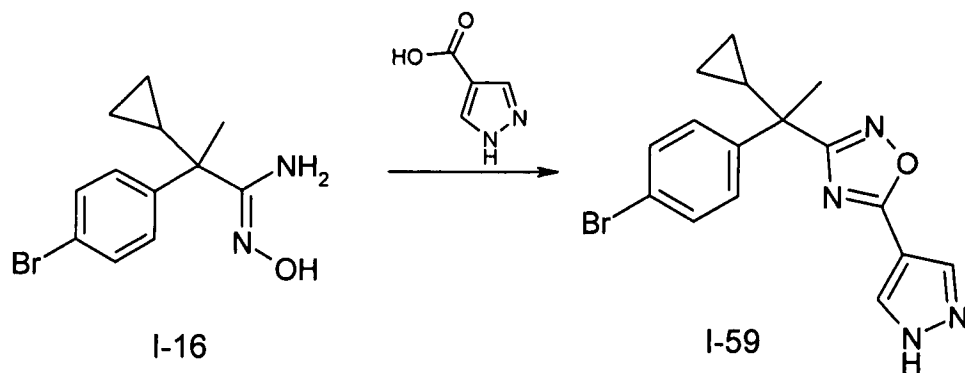
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z
I-36		361.0/363.0 [M/M+2H]

I-37		422.0/424.0 [M/M+2H]
I-38		397.0/399.0 [M/M+2H]
I-39		380.0 [M+2H]
I-40		392.0/394.0 [M/M+2H]
I-41		362.0/364.0 [M/M+2H]
I-42		389.0/391.0 [M/M+2H]
I-43		未得到
I-44		未得到
I-45		未得到
I-46		372.0/374.0 [M/M+2H]
I-47		361.0/363.0 [M/M+2H]

I-48		374.0 [M+H]
I-49		450.0 [M+H]
I-50		未得到
I-51		393.0 [M+H]
I-52		388.0 [M+H]
I-53		388.0 [M+H]
I-54		407.0 [M+H]
I-55		390.0 [M+H]
I-56		404.0 [M+H]
I-57		403.0 [M+H]
I-58		372.4/374.5 [M/M+2H]

3-[1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-5-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑之合成

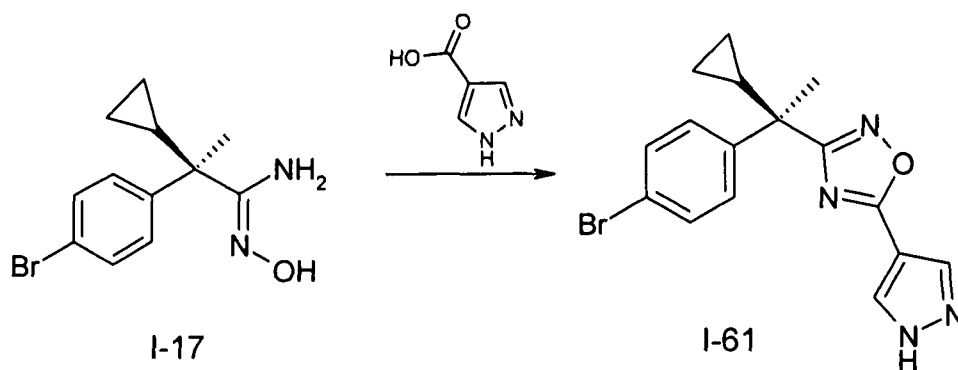


將1,1'-羰基二咪唑(4.9 g, 30.7 mmol)添加至1H-吡唑-4-甲酸(3.4 g, 30.7 mmol)於1,4-二噁烷(150 ml)中之混合物中。在50℃下將混合物攪拌30分鐘，添加I-16並在85℃下將反應混合物加熱48小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒入飽和NaHCO₃溶液中並用EtOAc萃取。經MgSO₄乾燥有機層，過濾並濃縮，得到粗產物，經由急驟層析(SiO₂，0-6% MeOH/CH₂Cl₂)將其純化，得到標題中間體(6.9 g)；*m/z* 359, 361 [M, M+2H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

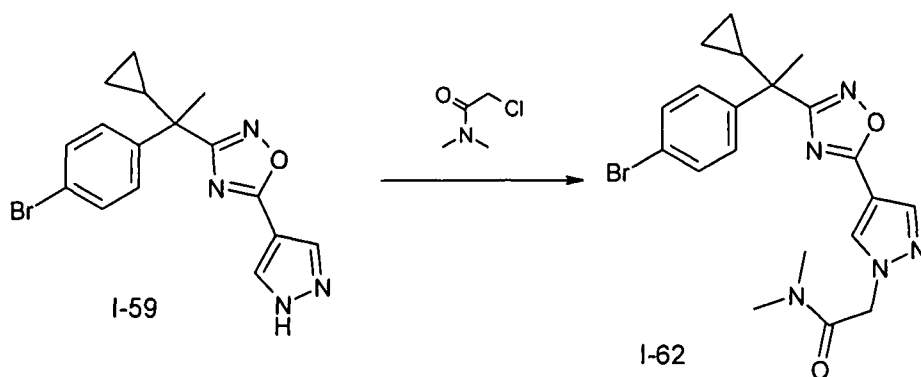
中間體	結構	<i>m/z</i>
I-60		388.4 [M+H]

3-[(R)-1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑之合成



向密封管中添加存於1,4-二噁烷(8 ml)中之1H-吡唑-4-甲酸(484 mg, 4.2 mmol)，隨後添加1,1'-羰基二咪唑(679 mg, 4.2 mmol)。在55℃下將反應混合物攪拌30分鐘。然後將存於1,4-二噁烷(5 ml)中之I-17 (1.1 g, 4.0 mmol)添加至上文混合物中。在120℃下將反應混合物攪拌18小時。在真空中濃縮反應混合物。用EtOAc稀釋殘餘物，用水、鹽水洗滌，在無水Na₂SO₄下乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，0-5% MeOH/CH₂Cl₂)來純化殘餘物，得到標題中間體(1.3 g)；*m/z* 359.0, 361.0 [M, M+2H]。

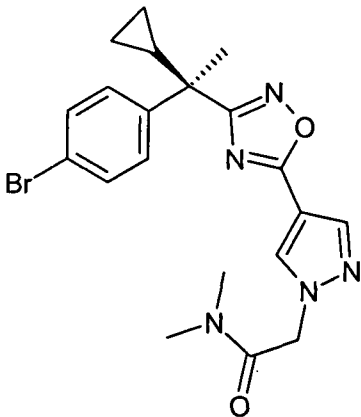
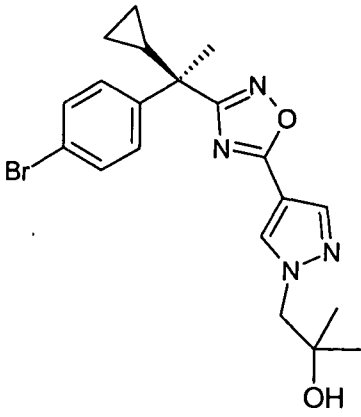
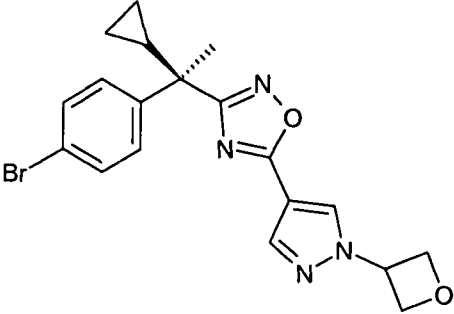
2-(4-{3-[1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-吡唑-1-基)-N,N-二甲基-乙醯胺之合成



在室溫下向I-59 (6.9 g, 19 mmol)於DMF (80 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (5.3 g, 38 mmol)及2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(2.9 g, 28 mmol)。在相同溫度下將混合物攪拌24小時。添加水(200 mL)並用EtOAc (300 mL)萃取混合物。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並經由矽膠急驟管柱層析利用存於CH₂Cl₂中之8% MeOH作為洗脫液來純

化其餘殘餘物，得到標題中間體(8.3 g)； m/z 444.2, 446.2 [M, M+2]。

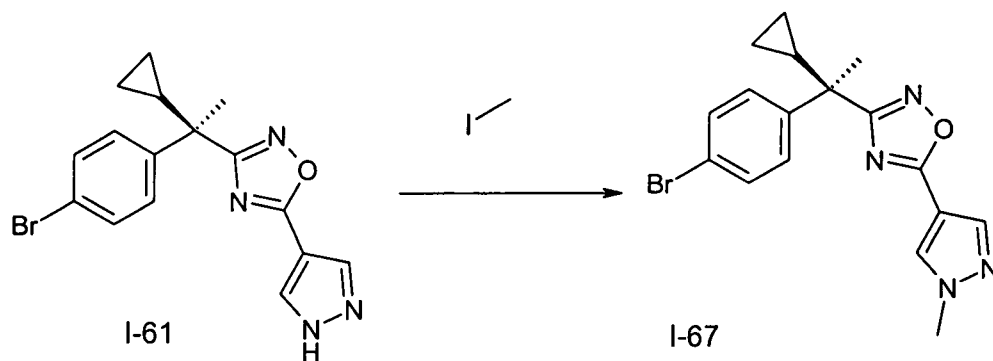
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M/M+2H]
I-63		444.2/446.2
I-64 ^a		431.2/433.2
I-65 ^b		415.1/417.1

a) 在80℃下將反應混合物攪拌48小時

b) 自相應碘化物開始進行反應並在80℃下將混合物攪拌過夜

3-[(R)-1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑之合成

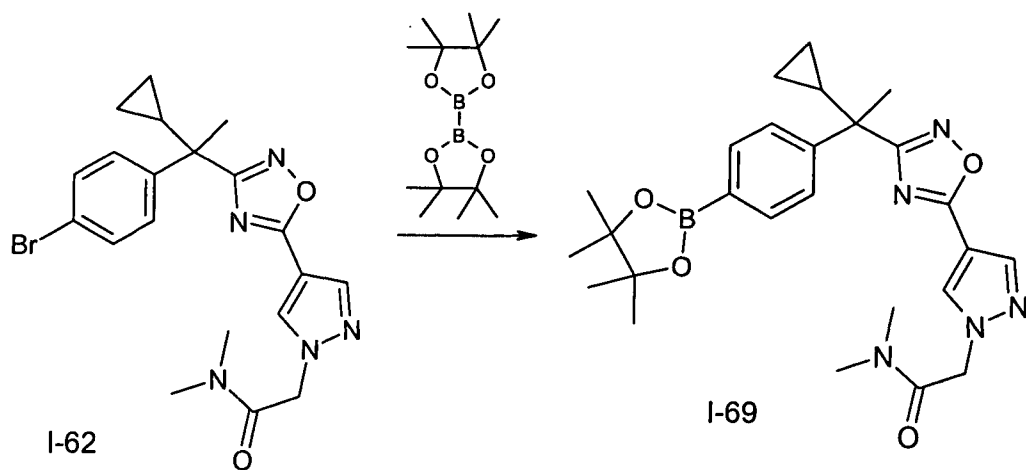


向小瓶中添加存於6 ml DMF中之I-61 (550 mg, 1.531 mmol)、碘甲烷(0.191 mL, 3.062 mmol)及K₂CO₃ (423 mg, 3.062 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時，然後倒入水及鹽水中，並用EtOAc (4×25 ml)萃取。用硫酸鈉乾燥合併之有機部分，過濾，並在真空中濃縮，得到標題中間體(516 mg)；*m/z* 374.0, 376.0 [M/M+2]

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-68		417.2/419.2

2-[4-(3-{1-環丙基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺之合成



在壓力小瓶中向I-62 (2.6 g, 5.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇合)二硼(2.2 g, 8.8 mmol)、KOAc (2.3 g, 23 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (481 mg, 0.6 mmol)。在100℃下在Ar下將反應混合物攪拌4小時。將混合物冷卻並在真空中濃縮。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物，並通過矽藻土塞，並用EtOAc (20 mL)徹底沖洗。用硫酸鎂乾燥濾液並過濾，得到標題中間體(1.9 g)； m/z 492.3 (M+H)

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M+H]
I-70 ^a		492.4
I-71 ^a		479.5

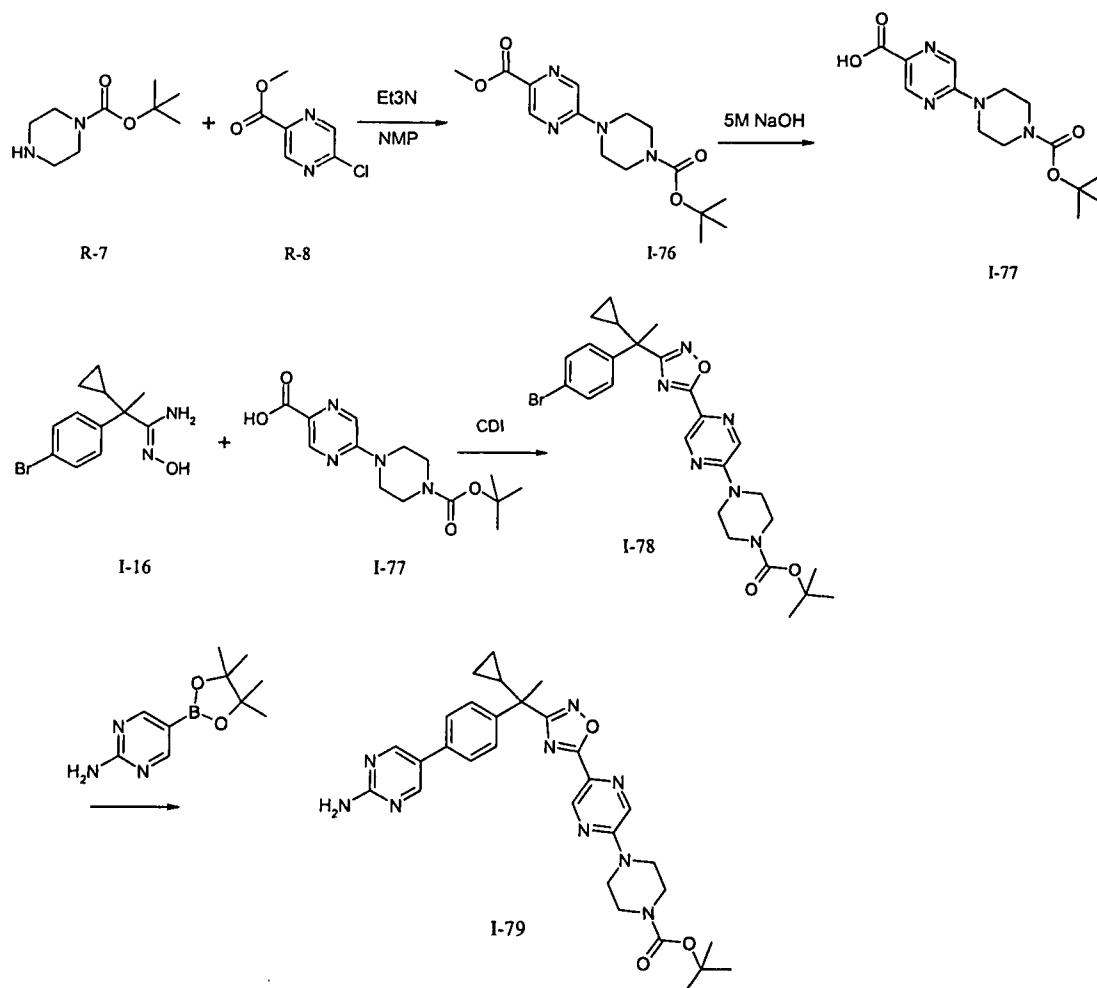
I-72 ^a		421.5
I-73 ^b		463.3
I-74 ^b		465.3
I-75 ^b		421.3

a) 使用 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈹(II)二氯甲烷代替

b) 使用 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈹(II)二氯甲烷代替，並在 100℃ 下將反應混合物攪拌過夜

Boc-六氫吡啶中間體之合成。

5'-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3,5,6-四氫-[1,2']二吡嗪基-4-甲酸第三丁酯之合成



向250 ml RB燒瓶中裝入存於100 mL NMP中之R-7 (5.4 g, 28.99 mmol)。添加R-8 (5.00 g, 28.99 mmol)，隨後添加三乙胺(4.85 ml, 34.79 mmol)。在氮下將反應加熱至60℃，過夜。將反應冷卻至室溫，倒入冰水中，並藉由過濾分離出所沈澱I-76 (8.60 g)； m/z 323.4 [M+H]

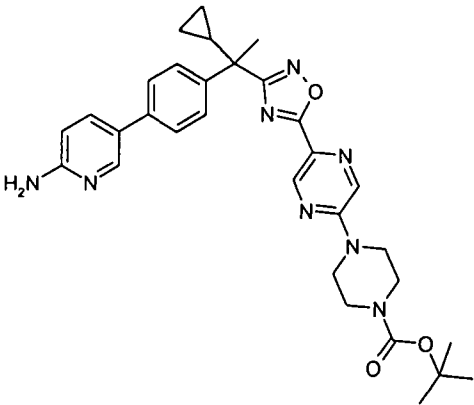
在室溫下向I-76 (8.60 g, 26.68 mmol)於乙醇(250 ml)中之經攪拌懸浮液中添加5 M NaOH (26.68 ml, 133.39 mmol)。在混合物變得均勻後，持續形成沈澱並變成固體塊。添加水(200 ml)並將混合物攪拌4 h，此後反應似乎完成。將淺褐色泥渣倒入燒杯中並用水處理。添加AcOH以達到酸性pH並將產物萃取至DCM (2×)中。經無水MgSO₄乾燥合併之有機物，過濾並濃縮，得到固體狀產物，將其懸浮於庚烷中。經由過濾收集固體並用庚烷洗滌，得到I-77 (7.90 g)； m/z 309.4

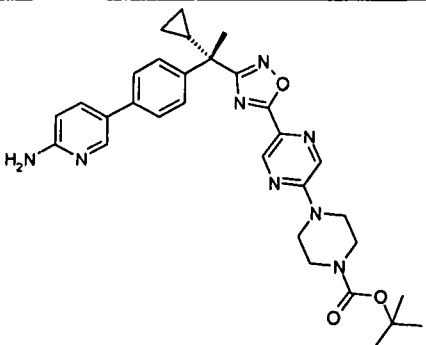
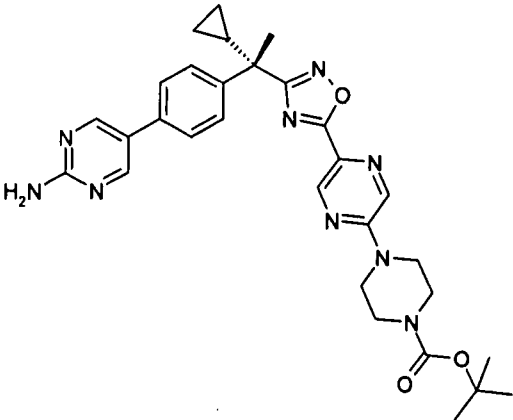
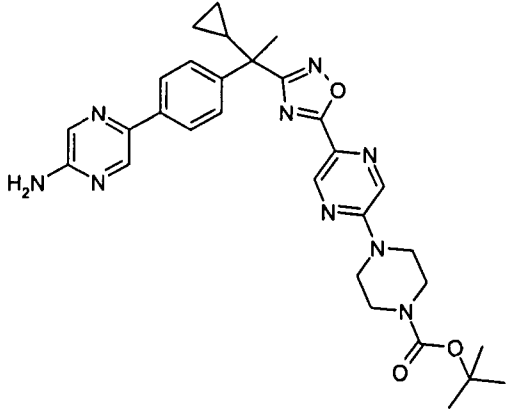
[M+H]。

在室溫下向I-77 (3.0 g, 9.71 mmol)於THF (40 ml)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.6 g, 9.71 mmol)。在50℃下將混合物攪拌30分鐘。此後添加I-16 (2.5 g, 8.83 mmol)並在80℃下將所得混合物加熱3小時。將混合物冷卻並用AcOH (8 ml)處理。將混合物升溫至80℃並攪拌過夜。在冷卻至室溫後，濃縮反應並用水稀釋。將產物萃取至DCM (2×)中。用鹽水洗滌合併之有機物並經無水MgSO₄乾燥。將混合物過濾並濃縮。經由急驟層析(矽膠，0-5% MeOH/DCM)來純化殘餘粗製物，得到I-78 (2.2 g)。

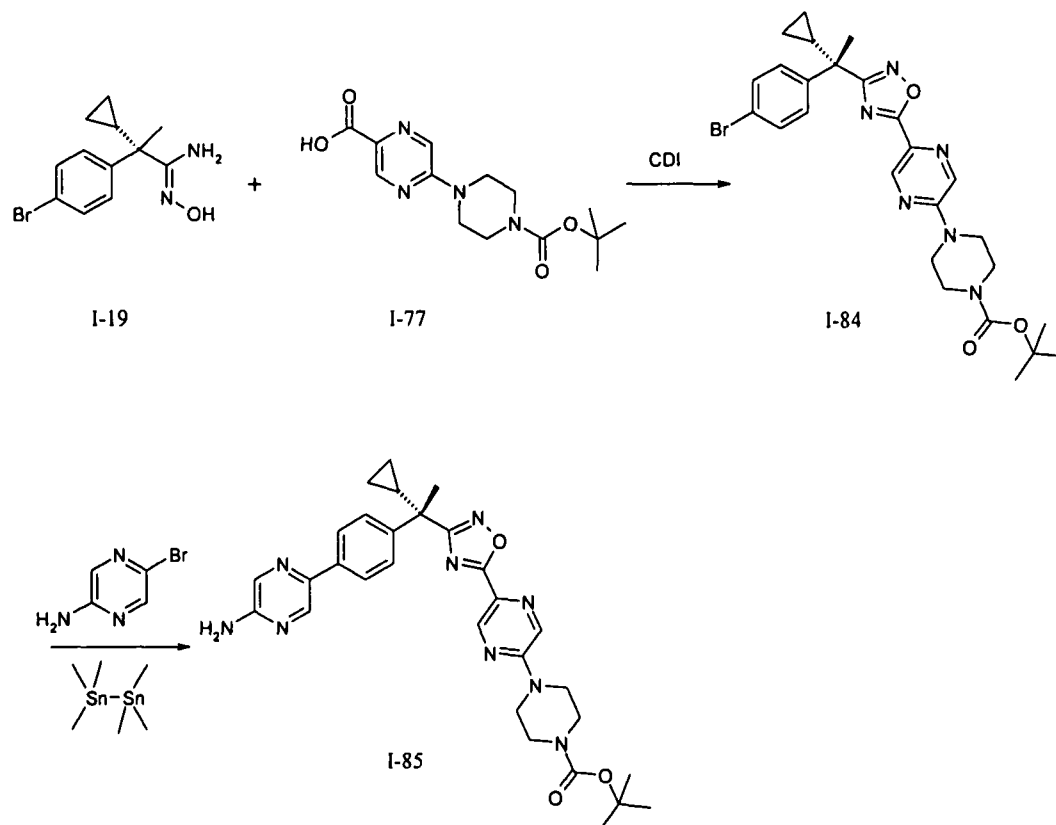
在微波反應容器中添加存於15 ml DMF中之I-78 (0.50 g, 0.90 mmol)，隨後添加2-氨基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(0.30 g, 1.35 mmol)、四(三苯基磷)鈰(0) (105 mg, 0.09 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2.0M, 1.8 ml)。在85℃下將反應混合物攪拌16小時。此後將反應混合物倒入鹽水中並用EtOAc (3×)萃取。經無水MgSO₄乾燥合併之有機部分，過濾，然後在真空中濃縮，得到粗製材料。經由急驟層析(矽膠，0-5% MeOH/DCM)來純化，得到標題中間體(150 mg)；*m/z* 570.4 [M+H]

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+H]
I-80		569.4

I-81		569.4
I-82		570.4
I-83		570.4

5'-(3-((S)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3,5,6-四氫-[1,2']二吡嗪基-4-甲酸第三丁酯之合成

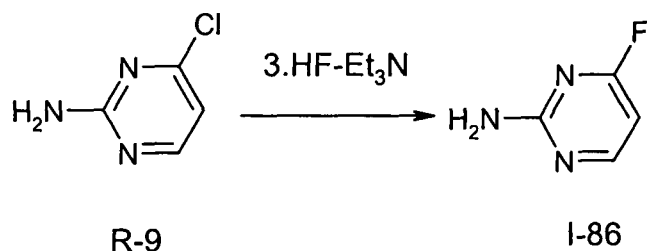


在室溫下向I-77 (1.0 g, 3.53 mmol)於THF (20 ml)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(0.63 g, 3.88 mmol)。在50℃下將混合物攪拌30分鐘。此後以THF溶液(15 ml)形式添加I-19 (1.2 g, 3.88 mmol)並在80℃下將所得混合物加熱3小時。將混合物冷卻並用AcOH (8 ml)處理，然後升溫至80℃並攪拌過夜。此後將反應冷卻至室溫，濃縮並用水稀釋。將產物萃取至DCM (2×)中。用鹽水洗滌合併之有機物並乾燥(MgSO₄)。過濾並濃縮。經由急驟層析(矽膠，0-5% MeOH/DCM)來純化殘餘粗製物，得到I-84 (1.2 g)。

在5 ml微波反應容器中將5-氨基-2-溴吡嗪 (60 mg, 0.34 mmol)與六甲基二錫烷(120 mg, 0.38 mmol)合併於甲苯(2 ml)中。使用氬使混合物脫氣，然後添加四(三苯基膦)鈰(0) (40 mg, 0.03 mmol)。再次使反應脫氣，加蓋並升溫至115℃，保持1 h。在冷卻至環境溫度後，一起引入I-84 (270 mg, 0.48 mmol)與四(三苯基膦)鈰(0) (30 mg, 0.05 mmol)。將容器加蓋並升溫至115℃，過夜。此段時間後，將反應冷卻

並濃縮。將粗製物懸浮於DCM/MeOH中，用矽膠處理並濃縮。經由急驟層析(矽膠，0-10% MeOH/DCM)來純化所得固體，得到標題中間體(100 mg)。

4-氟-嘧啶-2-基胺之合成

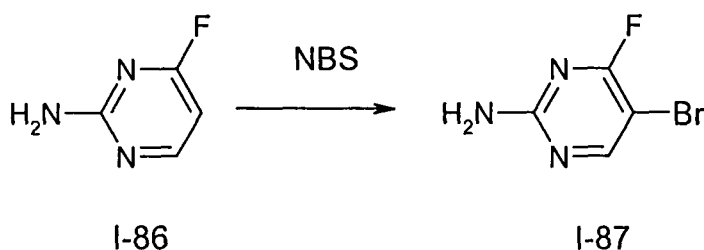


在室溫下向R-9 (100 mg, 0.77 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之懸浮液中添加存於Et₃N中之HF (0.26 mL, 1.5 mmol)。將溶液加熱至80℃，保持48小時。將溶液冷卻並添加水(10 mL)。用EtOAc (20 mL)及H₂O (5 mL)萃取溶液。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液，得到I-86 (25 mg)；*m/z* 113.9 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+H]
I-86bis	 <chem>Cc1cc(F)nc(N)n1</chem>	127.9

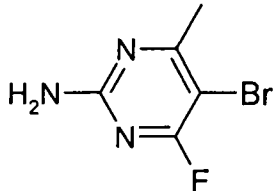
5-溴-4-氟-嘧啶-2-基胺之合成



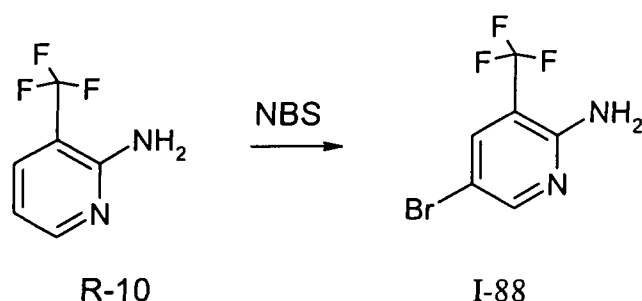
在室溫下向I-86 (280 mg, 2.5 mmol)於CH₃CN (20 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(881 mg, 4.9 mmol)。在相同溫度下將溶液攪拌12小時。收集自溶液沈澱出之固體並乾燥，得到標題中間體(250

mg) ; m/z 191.9, 193.9 [M, M+2H]

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

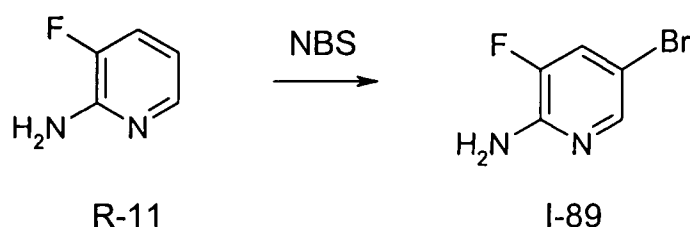
中間體	結構	m/z [M/M+2+H]
I-87bis		205.9/207.9

5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺之合成



向R-10 (2.70 g, 16.66 mmol)於DMF (15 ml)中之經攪拌溶液中以DMF溶液(15 ml, 逐滴)形式添加N-溴琥珀醯亞胺(3.00 g, 16.85 mmol)。在4 h後將反應倒入冰中。經由過濾來收集沈澱，得到灰白色固體狀產物。溶解於DCM中並用鹽水洗滌。將各層分離並乾燥(MgSO₄)有機相，過濾並濃縮，得到標題中間體(3.8 g) ; m/z 241.2/243.2 [M/M+2H]。

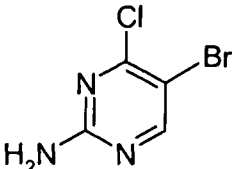
5-溴-3-氟-吡啶-2-基胺之合成



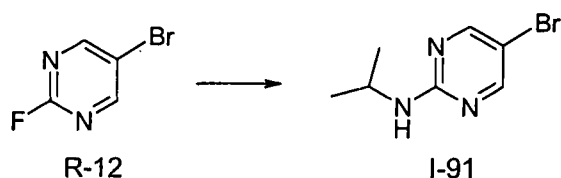
在0℃下向圓底燒瓶中添加存於CH₃CN (120 ml)中之R-11 (500 mg, 4.46 mmol)，隨後添加N-溴琥珀醯亞胺(397 mg, 2.23 mmol)。將反應混合物劇烈攪拌(避光)15分鐘，然後在室溫下劇烈攪拌1小時。

在0℃下添加N-溴琥珀醯亞胺的其他部分(397 mg, 2.23 mmol)，然後在室溫下將反應混合物攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和Na₂S₂O₃ (20 ml)、鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，0-20% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物，得到標題中間體(772 mg)；*m/z* 190.89/192.86 [M/M+2H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

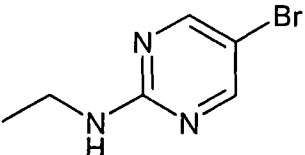
中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-90		207.9/209.9

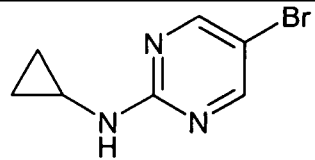
(5-溴-嘧啶-2-基)-第三丁基-胺之合成



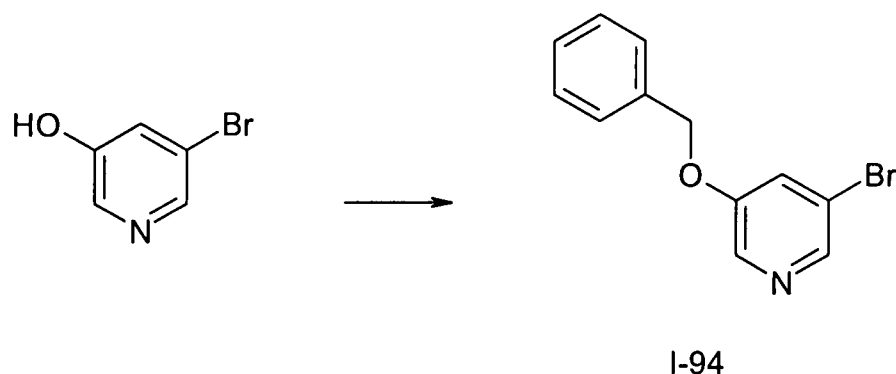
向小瓶中添加存於DMF (5 ml)中之R-12 (200 mg, 1.13 mmol)，隨後添加K₂CO₃ (312 mg, 2.26 mmol)及異丙基胺(134 mg, 2.27 mmol)。在70℃下將反應混合物攪拌3小時。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶於EtOAc中，用水、鹽水洗滌，在無水Na₂SO₄下乾燥，過濾並濃縮，得到標題中間體(221 mg)；*m/z* 216.0/218.0 [M/M+2H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-92		202.2/204.2

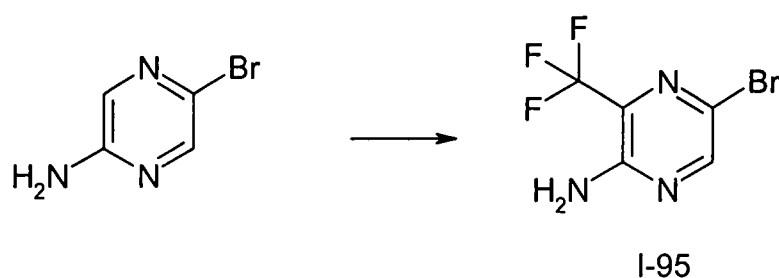
I-93		213.93/215.93
------	---	---------------

3-苄基氧基-5-溴-吡啶之合成



在0℃下向小瓶中添加存於THF (5 ml)中之3-溴-5-羥基吡啶(200 mg, 1.15 mmol)、苄醇(137 mg, 1.27 mmol)及三苯基膦(332 mg, 1.27 mmol)，隨後添加偶氮二甲酸二異丙酯(256 mg, 1.27 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌18小時。在真空中濃縮反應混合物。用EtOAc稀釋殘餘物，用飽和NaHCO₃、水、鹽水洗滌，在無水Na₂SO₄下乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)來純化殘餘物，得到標題化合物(97 mg)；*m/z* 264.0, 266.0 [M, M+2H]

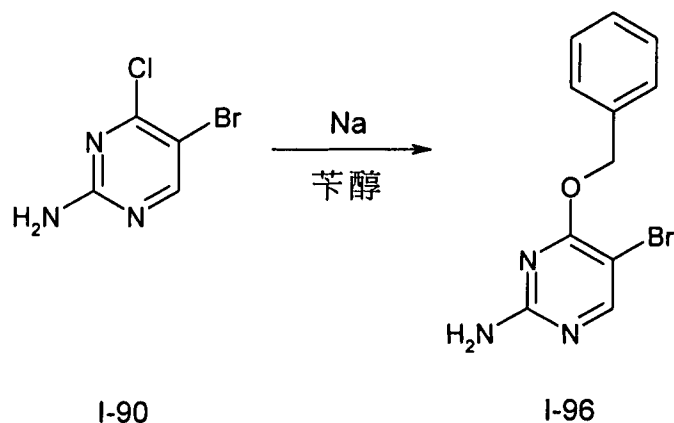
5-溴-3-三氟甲基-吡嗪-2-基胺之合成



在Ar下邊攪拌邊向2-胺基-5-溴吡嗪(174 mg, 1 mmol)於DMSO (3 ml)中之溶液中添加二茂鐵(56 mg, 0.3 mmol)並用Ar脫氣5分鐘。添加2 ml存於DMSO中之1N H₂SO₄，隨後添加存於DMSO (2 ml)中之CF₃I (0.276 ml, 3 mmol)，得到淺黃色溶液。緩慢添加0.2 ml 30% H₂O₂，發生反應，顏色自黃色變成深綠色。在Ar下將反應加熱至50℃，保持2

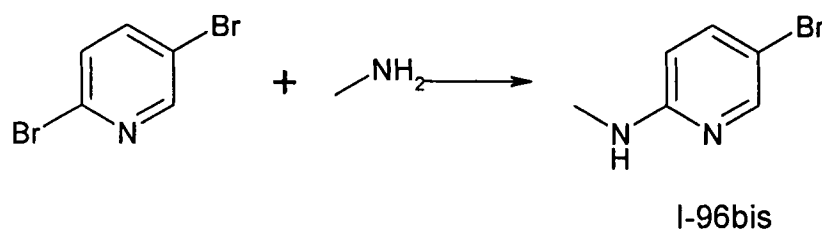
小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入鹽水中，並用 EtOAc (4×20 ml) 萃取產物。用硫酸鎂乾燥合併之有機部分，過濾，然後在真空中濃縮。藉由急驟層析 (SiO₂，Biotage SNAP 10 g, 0-50% EtOAc/hept) 來純化粗製材料，得到 70 mg 標題化合物；*m/z* 242.0, 244.0 (M, M+2H)

4-苄基氧基-5-溴-嘧啶-2-基胺之合成



向 20 ml 微波反應容器中裝入苄醇 (7.0 ml) 及鈉 (145 mg, 6.33 mmol)。將容器加蓋並在環境溫度下攪拌直至鈉耗盡。此後，添加 I-90 (1.10 g, 5.28 mmol) 並將反應升溫至 130°C，保持 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮至低體積。用水稀釋其餘殘餘物。傾倒出水並用甲醇處理殘餘油狀物。經由過濾收集所沈澱固體並用甲醇洗滌，得到標題中間體 (0.86 g)；*m/z* 282.0 [M+H]。

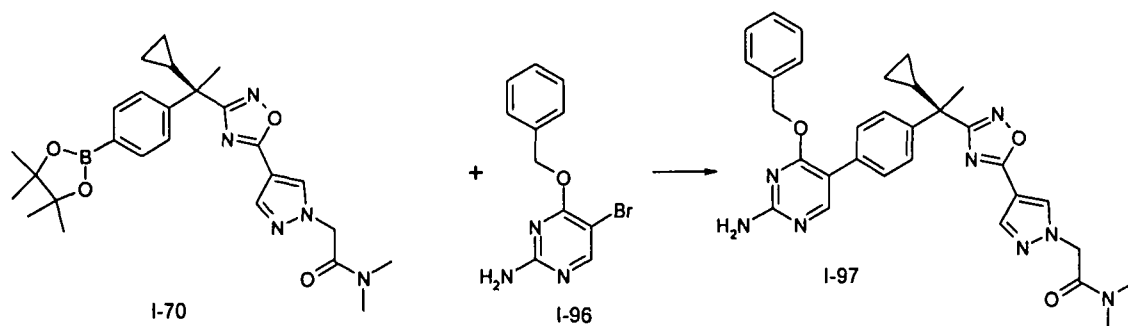
(5-溴-吡啶-2-基)-甲基-胺之合成



向 20 ml 微波反應容器中裝入 2,5-二溴-吡啶 (2.00 g, 8.44 mmol)，並用甲基胺 (10.45 ml 存於乙醇中之 33% 溶液，84.43 mmol) 處理並升溫至 80°C，保持 3 天。此後，濃縮反應並用 1 M HCl (50 ml) 及 DCM 處理

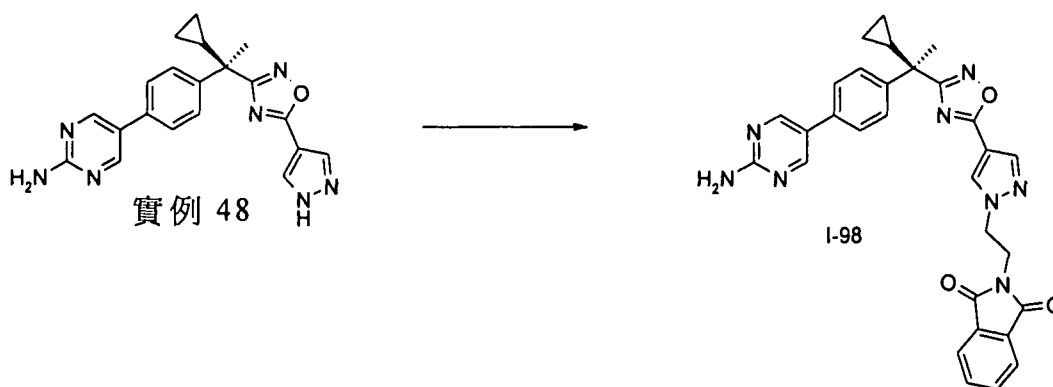
殘餘固體。將各層分離並使用1N NaOH來鹼化水相(至pH約11)。將產物萃取至DCM (2×)中並乾燥(MgSO₄)合併之有機物，過濾並濃縮，得到期望產物I-96bis (1.20 g)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 2.75 ppm (d, 3H), 6.44 ppm (d, 1H), 6.72 ppm (bs, 1H), 7.51 ppm (dd, 1H), 8.05 ppm (s, 1H)

2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-胺基-4-苄基氧基-嘓啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺之合成



I-97係根據方法26製備(在85℃下使用四(三苯基膦)鈦，2 M Na₂CO₃及DMF，保持16 h)；*m/z* 565.0 [M+H]。

2-{2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-胺基-嘓啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮之合成



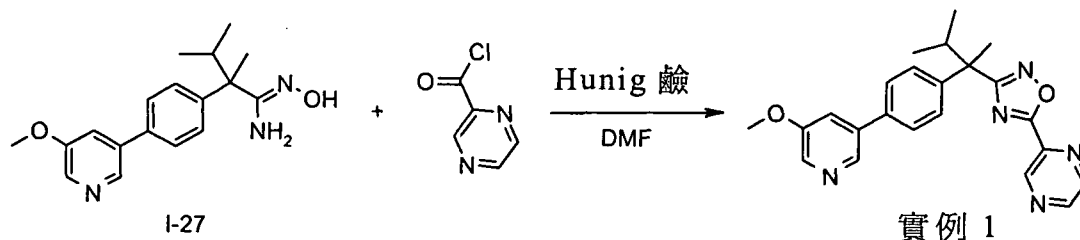
用DMF (2.5 mL)、2-(2-溴-乙基)-異吲哚-1,3-二酮(101 mg, 0.399 mmol)及Cs₂CO₃ (83.0 mg, 0.599 mmol)處理實例48 (100 mg, 0.266 mmol)，並將反應攪拌過夜。用水及乙酸乙酯稀釋所得混合物並將各相分離。用水及鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中

濃縮。藉由在二氧化矽上實施急驟層析利用0-10%甲醇/ CH_2Cl_2 洗脫來純化所得殘餘物，得到I-98 (120 mg)。

最終化合物之合成

方法1

2-(3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪(實例1，表1)之合成



向I-27 (200 mg, 0.64 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Hunig鹼(0.3 mL, 1.6 mmol)，隨後添加吡嗪-2-甲醯氯(110 mg, 0.80 mmol)。在120°C下將反應混合物加熱2 h，然後在真空中去除揮發物。藉由急驟層析(SiO_2 ，庚烷至存於庚烷中之60% EtOAc)來純化殘餘物，得到標題化合物(165 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例2-5，表1

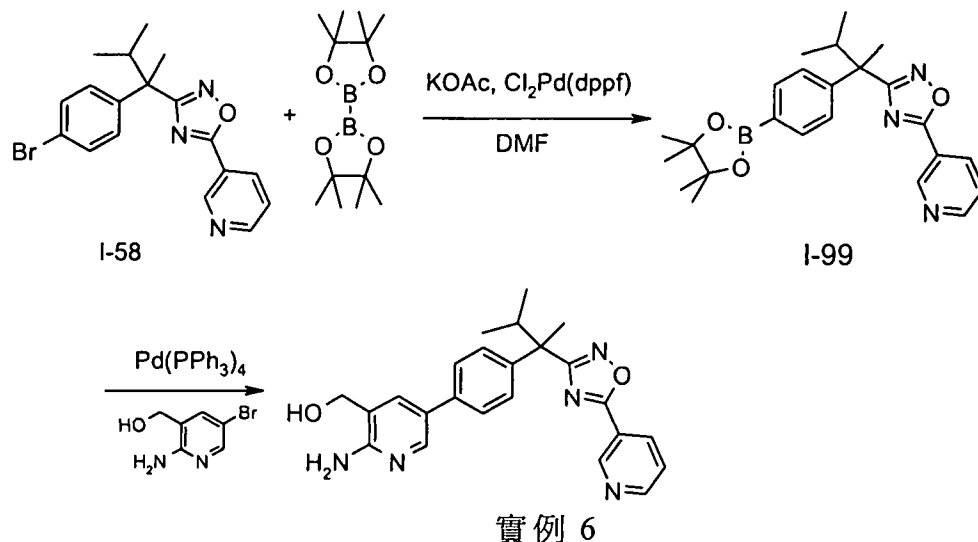
實例7，表1

實例117-118，表1

實例120，表1

方法2

[2-胺基-5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)吡啶-3-基]甲醇(實例6，表1)之合成

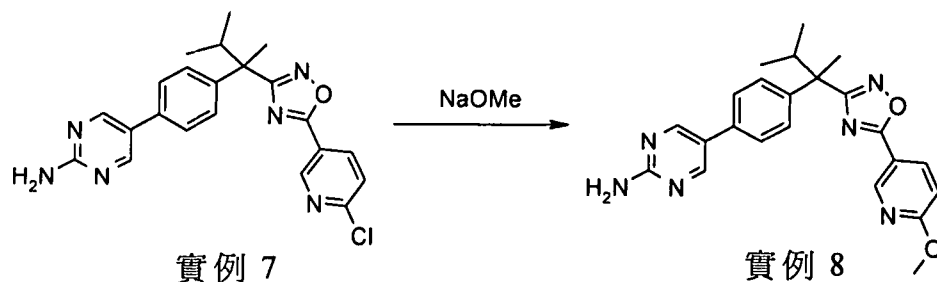


將I-58 (0.450 g, 1.21 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(3.0 mL)中。添加雙(頻哪醇合)二硼烷(0.364 g, 1.43 mmol)、乙酸鉀(0.500 g, 5.09 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.100 g, 0.122 mmol)。使此反應混合物脫氣並在氬及100℃下加熱4 h。將混合物冷卻至室溫，然後用EtOAc稀釋並用水洗滌。收集有機物並在真空中濃縮，得到殘餘物，藉由急驟層析(SiO₂，己烷至存於己烷中之30% EtOAc)將其純化，得到I-99 (0.362 g)；*m/z* 420.61 [M+1]

將I-99 (0.100 g, 0.238 mmol)溶解於DMF (2.0 mL)中並用2-氨基-5-溴-3-(羥基甲基)吡啶(0.051 g, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.029 g, 0.025 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)處理。使此反應混合物脫氣並在氬及100℃下加熱4 h。將混合物冷卻至室溫，然後用EtOAc稀釋並用水洗滌。收集有機物並在真空中濃縮，得到殘餘物，藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-10% MeOH)將其純化，得到標題化合物(0.025 g)。

方法3

5-(4-{2-[5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例8，表1)之合成



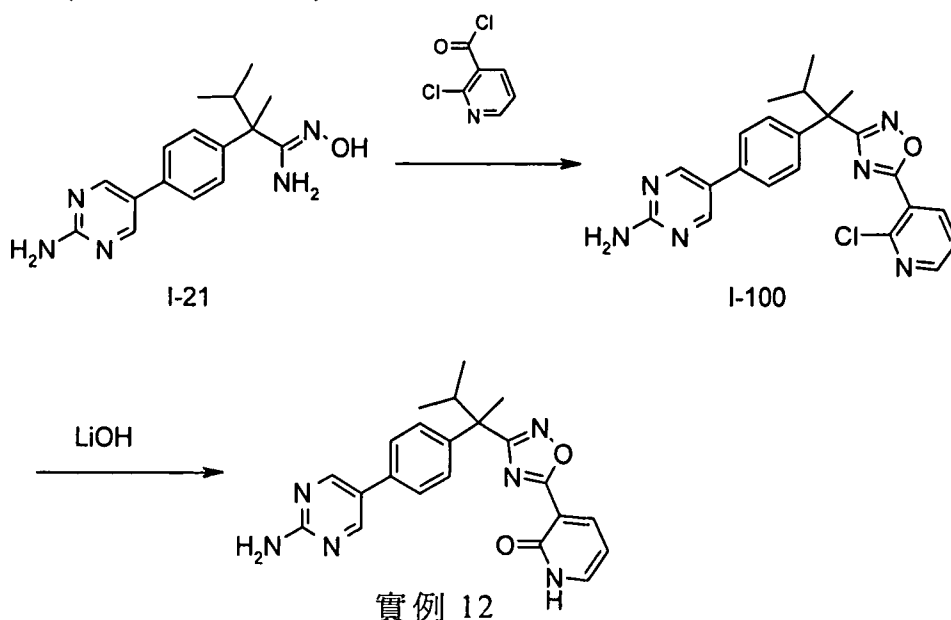
將實例7 (35 mg, 0.083 mmol)溶解於MeOH (2.0 mL)中。添加存於MeOH (50 μ L)中之25% (w/w) NaOMe溶液。在70°C下將反應混合物加熱6 h，然後在真空中去除揮發物。藉由急驟層析(SiO_2 ，存於 CH_2Cl_2 中之0-10% MeOH)來純化殘餘物，得到標題化合物(26 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例9，表1

方法4

3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮(實例12，表1)之合成



將I-21 (100 mg, 0.255 mmol)溶解於1-甲基-2-吡咯啉酮(1 mL)中。添加乙基-二異丙基胺(0.3 mL, 1.6 mmol)，隨後添加2氯-菸鹼醯氯(62 mg, 0.35 mmol)。在120°C下將反應混合物加熱1 h，然後冷卻至室溫並分配於 CH_2Cl_2 與水之間。收集有機物並在真空中去除揮發物。

藉由急驟層析(SiO_2 ，存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯)來純化殘餘物，得到I-100 (78 mg)； m/z 421.48 [M+1]

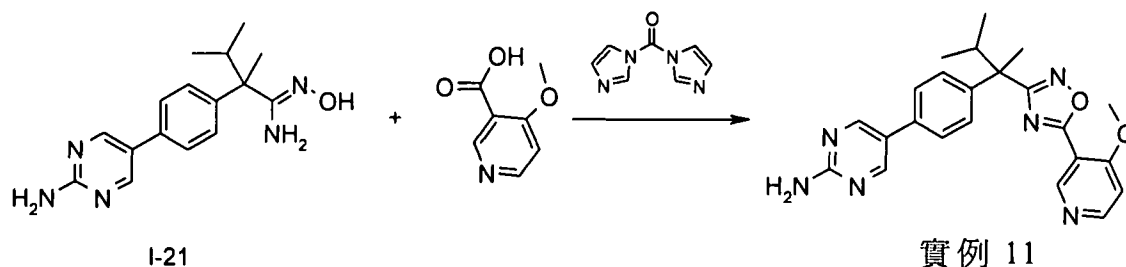
將I-100 (35 mg, 0.083 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2.0 mL)中。添加10% (w/w) LiOH水溶液(50 μL)。在70°C下將反應混合物加熱2 h。在真空中去除溶劑並將殘餘物懸浮於水(2.0 mL)中。藉由過濾來收集沈澱，用水洗滌並風乾。藉由急驟層析(SiO_2 ，存於 CH_2Cl_2 中之0-10% MeOH)來進一步純化固體，得到標題化合物(28 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例10，表1

方法5

5-(4-{2-[5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例11，表1)之合成



將4-甲氧基-菸鹼酸(54 mg, 0.35 mmol)溶解於1-甲基-2-吡咯啉酮(1 mL)中，並添加羰基二咪唑(57 mg, 0.35 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，然後添加I-21 (100 mg, 0.255 mmol)。在120°C下將此反應混合物加熱1 h，然後冷卻至室溫並用水稀釋。藉由過濾來收集固體並藉由急驟層析(SiO_2 ，存於庚烷中之0-100% EtOAc)來純化，得到標題化合物(19 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例13-15，表1

實例18-22，表1

實例25-29，表1

實例33-34，表1

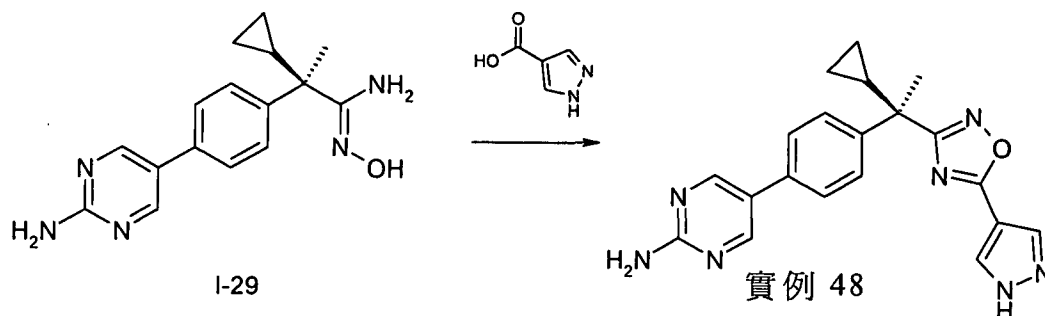
實例37，表1

實例58，表1

實例67-69，表1

實例119，表1

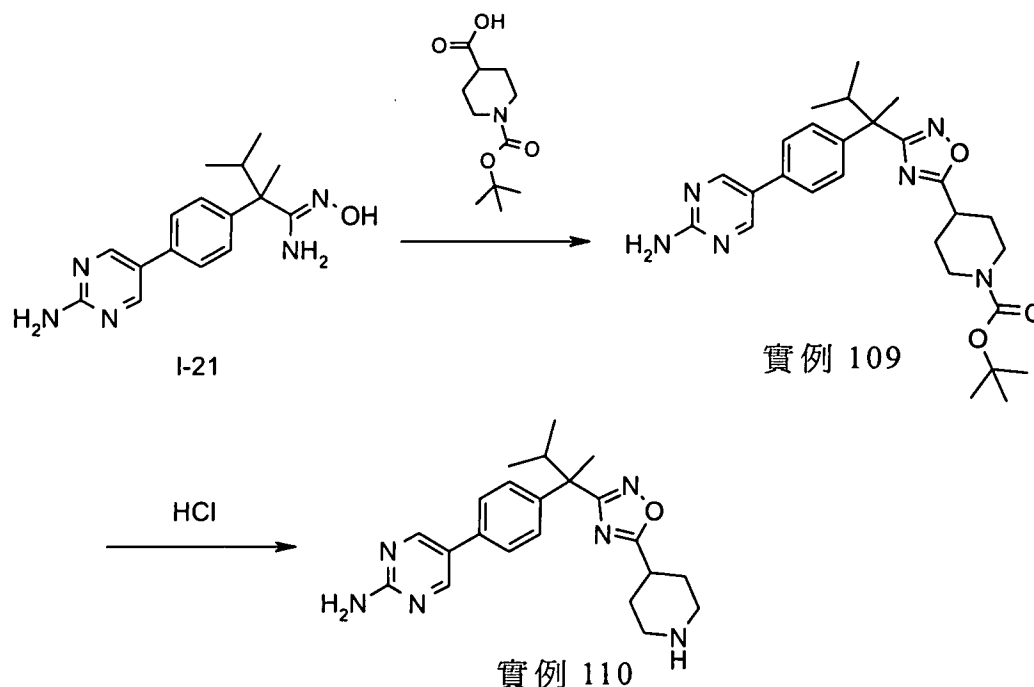
5-(4-{(R)-1-環丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺(實例48，表1)之合成



在室溫下向1H-吡唑-4-甲酸(7.1 g, 0.063 mol)於THF (200 mL)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(10.2 g, 0.063 mol)。在50℃下將混合物攪拌30分鐘。將I-29 (12.5 g, 0.042 mol)於THF (100 mL)中之懸浮液添加至上文混合物中，並在回流下將所得混合物加熱24小時。將混合物冷卻並借助過濾來收集固體。然後在室溫下將固體懸浮於AcOH (150 mL)中。將混合物加熱至90℃，保持2小時。將溶液冷卻並在真空下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，並用H₂O (200 mL)及飽和NaHCO₃溶液(200 mL)洗滌溶液。濃縮有機層，得到標題化合物(14.7 g, 0.040 mol)。

方法6

4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例109，表1)及5-(4-{3-甲基-2-[5-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例110，表1)之合成



向*N*-Boc-異六氫菸鹼酸(115 mg, 0.50 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液中添加羰基二咪唑(81 mg, 0.50 mmol)。在55℃下將混合物加熱20 min，然後用I-21 (100 mg, 0.33 mmol)處理。在55℃下將反應混合物加熱17 h，然後在微波中在150℃下加熱20 min。將混合物冷卻至室溫，然後藉由急驟層析(SiO₂，存於庚烷中之15-100% EtOAc)來直接純化，得到實例109 (89 mg)。

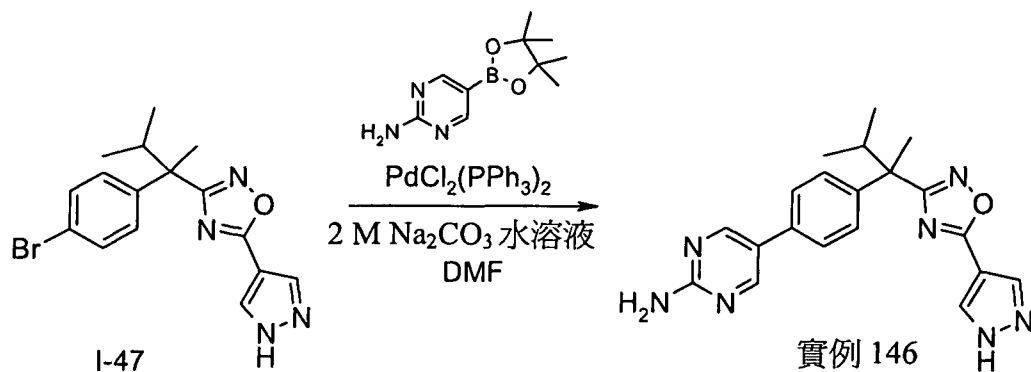
將實例109 (83 mg, 0.17 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (1 mL)中，並用HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4.0 M, 0.4 mL)處理。在室溫下將混合物攪拌3.5 h，然後過濾所得固體，用CH₂Cl₂洗滌，收集並乾燥，得到標題化合物(63 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例111-114，表1

方法7

5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例146，表1)之合成



在N₂下使I-47 (70 mg, 0.19 mmol)、2-氨基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯 (51 mg, 0.23 mmol)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.2 mL)於DMF (1 mL)中之混合物脫氣5分鐘。向此混合物中添加PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 0.02 mmol)。在80℃下將混合物攪拌18 h，然後分配於EtOAc與水之間。用水洗滌有機物，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC來純化殘餘物，得到標題化合物(13 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例125，表1 -在使I-38與-氨基嘧啶-5-酮酸、PdCl₂dppf (0.05當量)及dppf (0.05當量)反應後，僅形成實例125代替實例128

實例126-133，表1

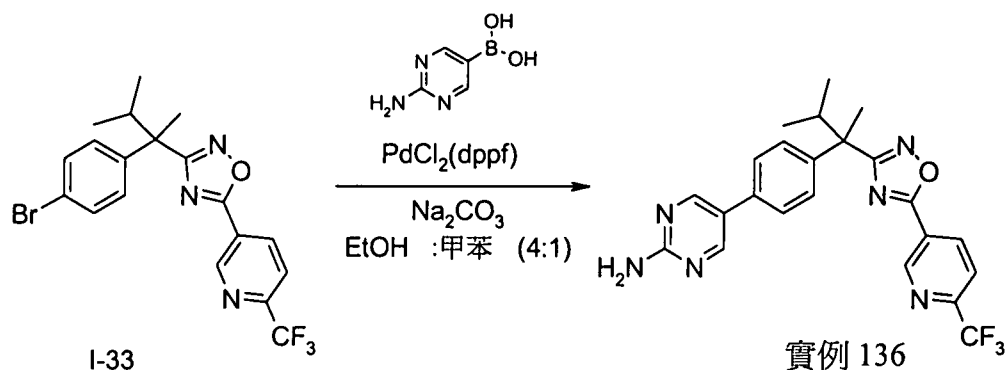
實例139，表1

實例143，表1

實例146-157，表1

方法8

5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺(實例136，表1)之合成



在壓力管中向I-33 (156 mg, 0.35 mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸(58 mg, 0.42 mmol)及2 M Na_2CO_3 水溶液(0.53 mL)於乙醇:甲苯(4:1, 2 ml)中之懸浮液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈣(II) (25 mg, 0.030 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(15 mg, 0.02 mmol)。在90°C下將反應混合物攪拌2 h。藉助矽藻土墊來過濾反應混合物，用EtOAc及 CH_2Cl_2 洗滌。在真空中濃縮所收集濾液。藉由製備型HPLC來純化，得到標題化合物(72 mg)。

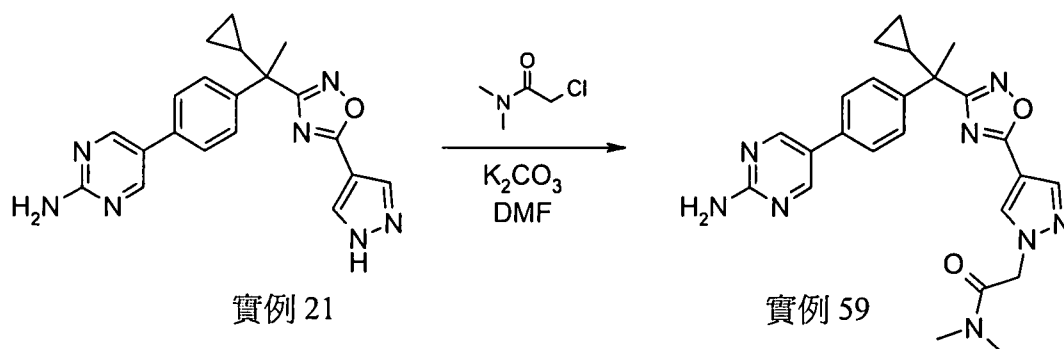
以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例135-138，表1

實例140-141，表1

方法9

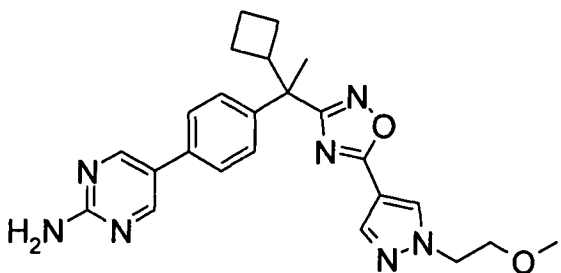
2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺(實例59，表1)之合成



向實例21 (350 mg, 0.94 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (260 mg, 1.9 mmol)及2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(0.19 mL, 1.9 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌20 h，然後藉由製備型HPLC (存

於含0.1%TFA之水中之10-60% CH₃CN)直接純化，得到標題化合物 (200 mg)。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M+H]
I-100bis ^a		446.4

a) 在50℃下加熱反應混合物

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例30，表1

實例43，表1

實例60，表1

實例75-76，表1

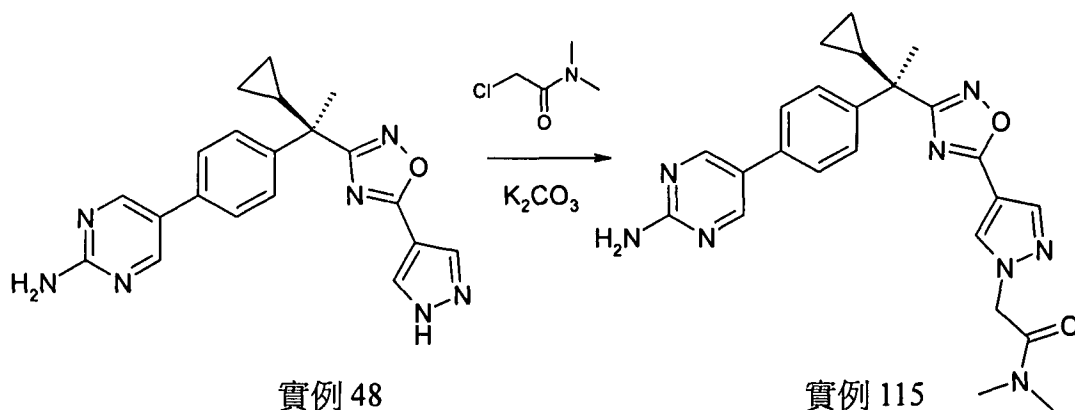
實例79，表1

實例97-99，表1

實例106，表1

實例271，表1 -在130℃下自相應溴化物開始實施反應48小時

2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-嘓啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例115，表1)之合成

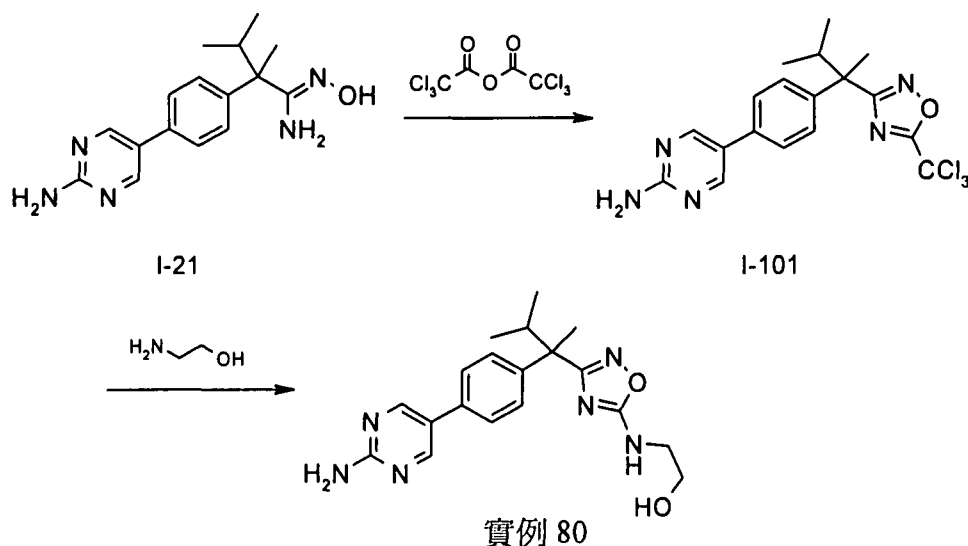


在室溫下向實例48 (14.7 g, 0.040 mol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(6.1 mL, 0.059 mol)及K₂CO₃ (10.9 g, 0.079 mol)。在相同溫度下將混合物攪拌2小時。添加水(100 mL)並用EtOAc (200 mL)萃取混合物。用MgSO₄ (20 g)乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液，並將殘餘固體重新懸浮於少量乙腈(30 mL)中，保持10分鐘。藉由過濾來收集固體並用冷乙腈洗滌。在真空下乾燥所得固體且經證實為標題化合物(10 g)。

若需要，藉由在乙醇、甲醇或THF中重結晶來進一步純化標題化合物。另一選擇為，藉由將游離鹼溶解於乙醇或異丙醇中，隨後向該溶液中添加鹽酸水溶液將標題化合物轉化成其鹽酸鹽。

方法10

2-[(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]乙醇(實例80，表1)之合成



向I-21 (900 mg, 3.0 mmol)於甲苯(35 mL)中之溶液中添加三氯乙酸酐(0.69 mL, 3.6 mmol)。在回流下將反應混合物加熱2.5 h，然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到I-101 (1.25 g)；*m/z* 426.31/428.22 [M/M+2H]。

向I-101 (80 mg, 0.19 mmol)及KOH (19 mg, 0.28 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加乙醇胺(20 μ L, 0.28 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h，然後用水處理。用EtOAc萃取混合物，用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-10% MeOH)來純化殘餘物，得到標題化合物(45 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例81-83，表1

實例84，表1 -自形成實例83之反應分離出之副產物

實例86，表1 -未分離出預期胺衍生物且該醯胺副產物係唯一經分離者

實例87，表1

實例89，表1

實例90，表1 -自形成實例89之反應分離出之副產物

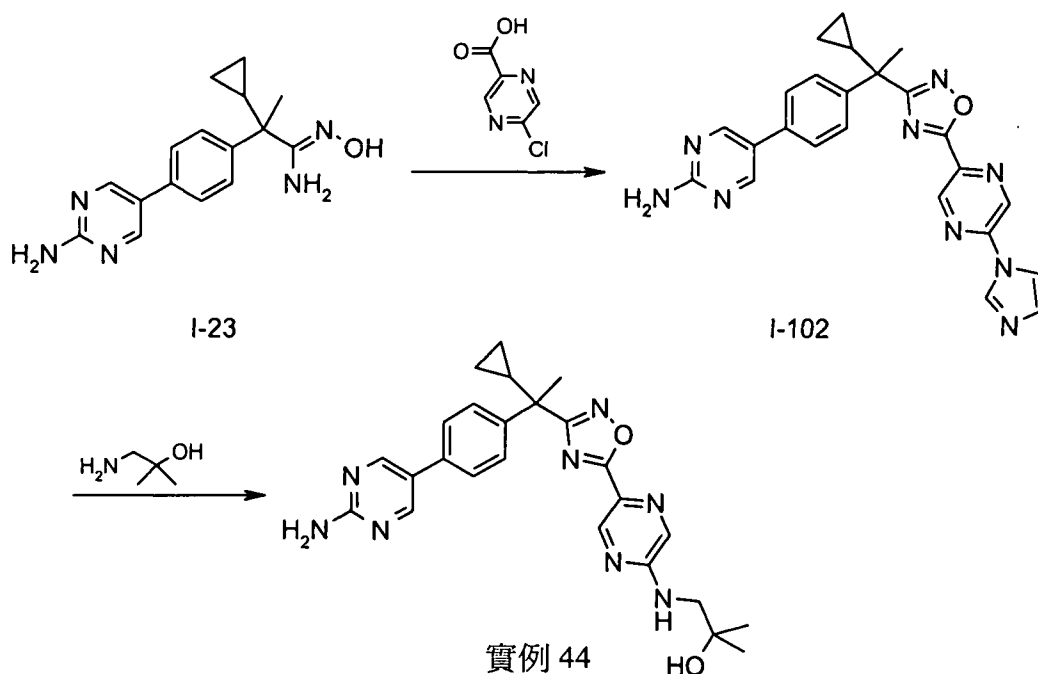
實例91，表1 -未分離出預期胺衍生物且該醯胺副產物係唯一經分離者

實例134，表1

實例171，表1

方法11

1-{[5-(3-{1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-2-醇(實例44，表1)之合成



向5-氯-吡嗪-2-甲酸(490 mg, 3.1 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(500 mg, 3.1 mmol)。在50℃下將混合物攪拌0.5 h，然後用I-23 (830 mg, 2.8 mmol)處理並在110℃下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫，用水處理，並攪拌18 h。濾出所得固體，乾燥並收集，得到I-102 (1.0 g)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 9.40 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.55 (2H, s), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.20 (1H, s), 6.75 (2H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 1.55 (3H, s), 0.3-0.75 (4H, m)。

將I-102 (300 mg, 0.66 mmol)溶解於1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(1.5 mL)中，並在80℃下加熱4 h。將混合物冷卻至室溫並用水處理。濾出所得固體，收集，並藉由在CH₃CN中重結晶來進一步純化，得到標題化合物(155 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例42，表1

實例45，表1

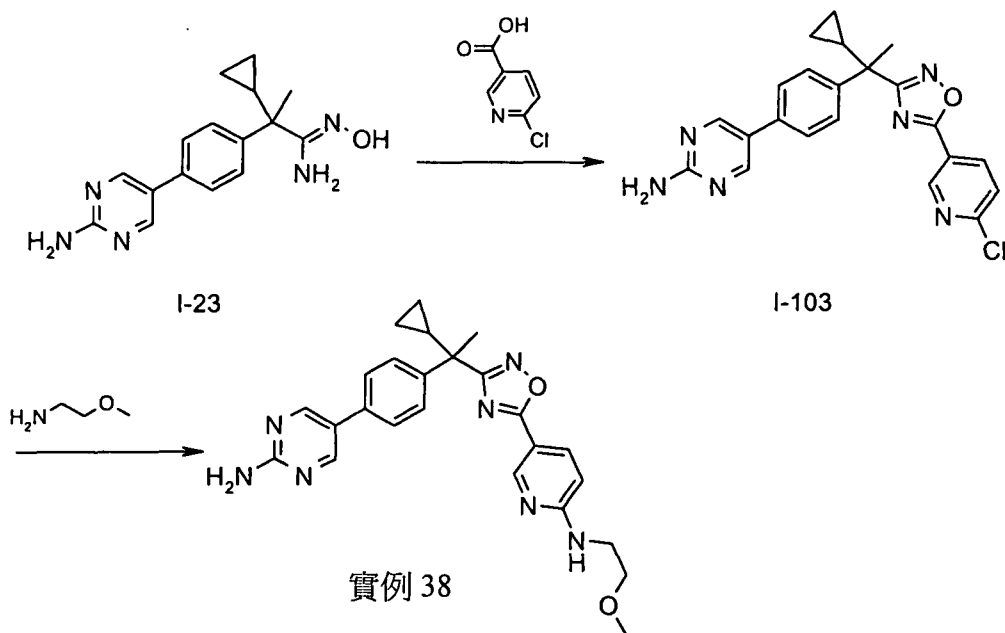
實例35-36，表1

實例73-74，表1

實例162-163，表1

方法12

5-{4-[1-環丙基-1-(5-{6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺(實例38，表1)之合成



向6-氯菸鹼酸(500 mg, 3.2 mmol)於NMP (7 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(520 mg, 2.9 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1 h，然後用I-23 (860 mg, 2.8 mmol)處理並在130℃下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫並用水處理。濾出所得固體，乾燥並收集，得到I-103 (350 mg)； m/z 419.33 [M+H]

將I-103 (150 mg, 0.36 mmol)溶解於2-甲氧基乙基胺(0.5 mL)中，並在80℃下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫並用水處理，得到殘餘物。傾倒出水並藉由製備型HPLC (存於含0.1% TFA之水中之10-60% CH₃CN)來純化殘餘物，得到標題化合物(98 mg)。

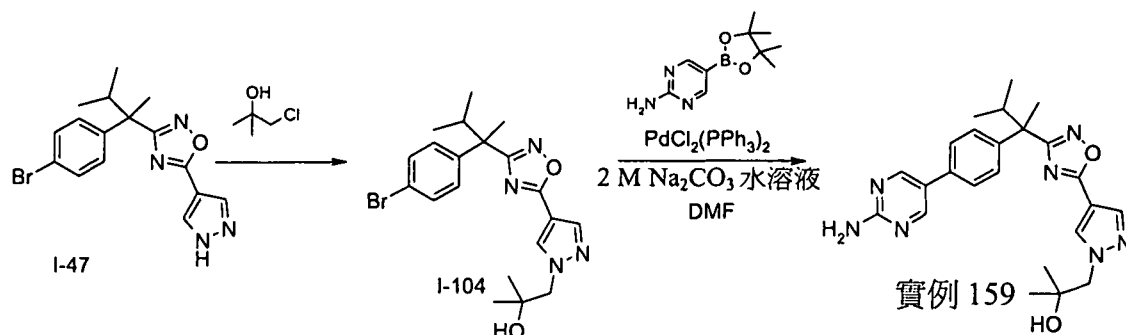
以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例39-41，表1

實例70-72，表1

方法13

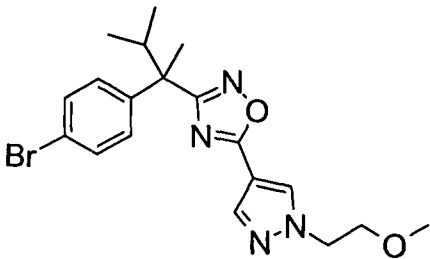
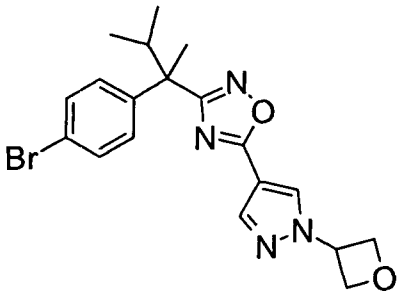
1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇(實例159，表1)之合成



向I-47 (336 mg, 0.93 mmol)及碳酸鉀(154 mg, 1.12 mmol)於DMF (6 mL)中之懸浮液中添加1-氯-2-甲基-丙-2-醇(100 μ L, 0.98 mmol)。在80℃下將反應混合物攪拌16 h，然後在真空中濃縮。用CH₂Cl₂萃取殘餘物，用飽和NH₄Cl水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到I-104 (365 mg)；*m/z* 434 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-104A		432.0/434.0
I-104B		474.0/476.0

I-104C		419.0/421.0
I-104D		417.0/419.0

在N₂下使I-104 (365 mg, 0.84 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(279 mg, 1.26 mmol)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.85 mL)於DMF (4 mL)中之混合物脫氣5分鐘。向此混合物中添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (59 mg, 0.08 mmol)。在80°C下將混合物攪拌18 h，然後在真空中濃縮。用CH₂Cl₂萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-5% MeOH)來純化殘餘物，得到標題化合物(268 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例142，表1

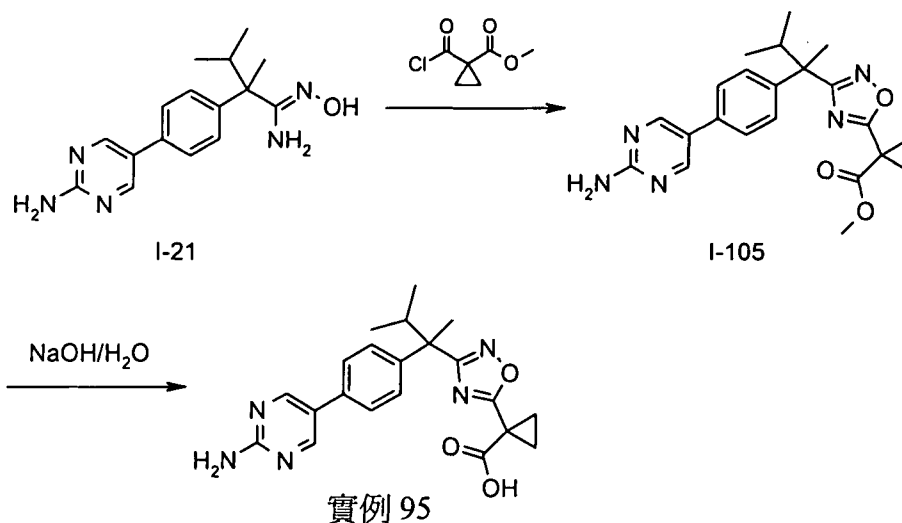
實例144，表1

實例158，表1

實例161，表1

方法14

1-(3-{2-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)環己烷甲酸(實例95，表1)之合成

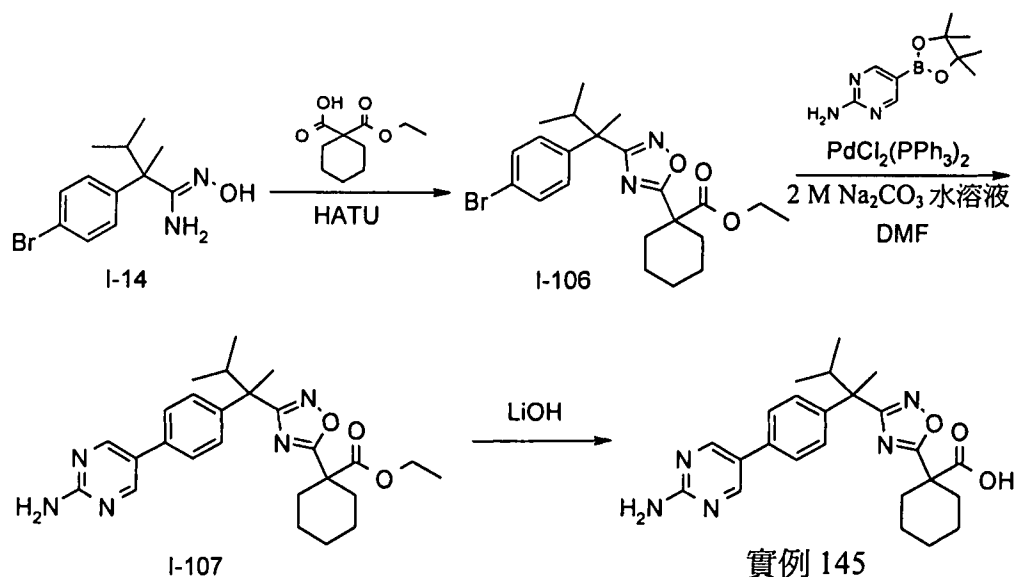


向I-21 (189 mg, 0.63 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1-氯羰基-1-環丙烷甲酸甲酯(113 mg, 0.69 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌15 min，然後在120°C下加熱2 h。將混合物冷卻，然後用水處理並用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-10% MeOH)來純化殘餘物，得到I-105 (30 mg)；*m/z* 408 [M+H]。

向I-105 (30 mg, 0.074 mmol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(4.0 M, 90 μL)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間，然後用1 M HCl水溶液將水性層酸化至pH約4。用EtOAc萃取水性混合物並在真空中濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC將其純化，得到標題化合物(20 mg)。

方法15

1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)環己烷甲酸(實例145，表1)之合成



將環己烷-1,1-二甲酸單乙酯(142 mg, 0.50 mmol)、HATU (199 mg, 0.52 mmol)及三乙胺(80 μ L, 0.55 mmol)於DMF (2.5 mL)中之混合物攪拌5 min，然後添加I-14 (100 mg, 0.50 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h，然後在90 $^{\circ}$ C下攪拌18 h，然後在真空中濃縮。將所得殘餘物分配於1 M HCl水溶液與EtOAc之間。用鹽水洗滌有機物，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於環己烷中之15% EtOAc)來純化殘餘物，得到I-106 (251 mg)； m/z 449/451 [M/M+2H]。

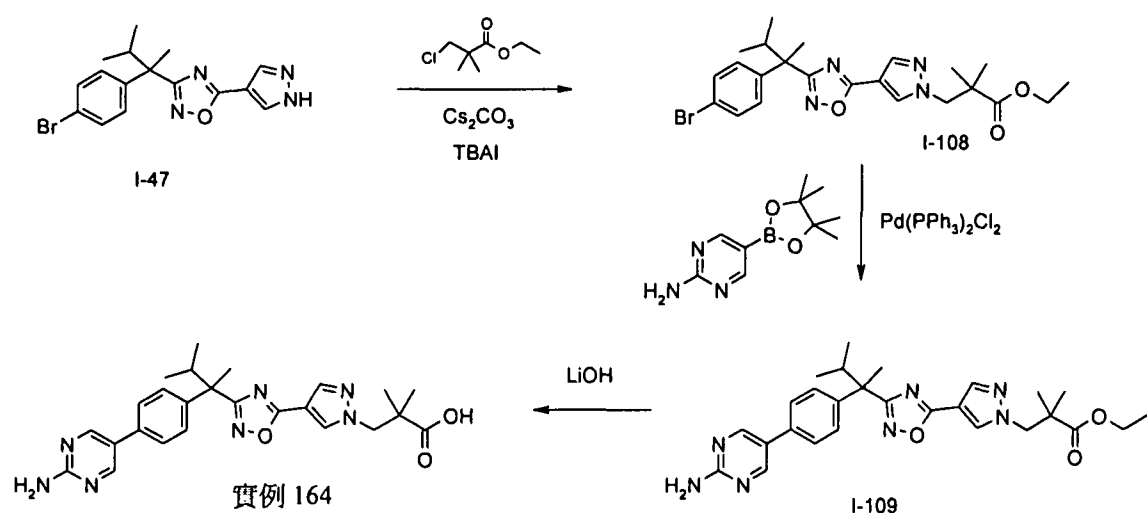
在N₂下使I-106 (223 mg, 0.50 mmol)、2-氨基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(121 mg, 0.55 mmol)及2M Na₂CO₃ (1.9 mL)水溶液於DMF (5 mL)中之混合物脫氣5分鐘。向此混合物中添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (35 mg, 0.05 mmol)。在80 $^{\circ}$ C下將混合物攪拌1 h，然後在真空中濃縮。用EtOAc萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於環己烷中之0-20% EtOAc)來純化殘餘物，得到I-107 (182 mg)； m/z 464 [M+H]。

向I-107 (175 mg, 0.38 mmol)於1:1 THF:水(3 mL)中之溶液中添加LiOH-H₂O (17 mg, 0.40 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 d，然後在真空中去除THF。用EtOAc洗滌水性混合物，然後用飽和NH₄Cl水

溶液酸化。用EtOAc萃取水性混合物，用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。用Et₂O研磨所得固體，然後過濾，收集並乾燥，得到標題化合物(88 mg)。

方法16

3-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙酸(實例164，表1)之合成



向I-47 (407 mg, 1.13 mmol)及3-氯-2,2-二甲基丙酸乙酯(557 mg, 3.38 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物中添加Cs₂CO₃ (734 mg, 2.25 mmol)及四丁基碘化銨(832 mg, 2.25 mmol)。在80℃下將混合物攪拌36 h，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於CH₂Cl₂與飽和NaHCO₃水溶液之間。用Na₂SO₄乾燥有機物，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於環己烷中之10% EtOAc)來純化殘餘物，得到I-108 (299 mg)；*m/z* 489/491 [M/M+2H]。

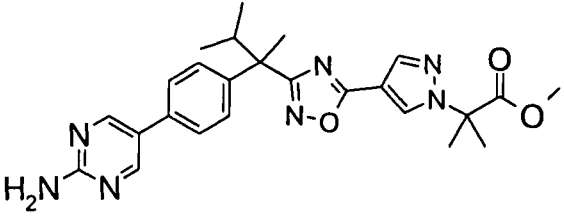
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+2H]
I-108bis ^a		463.0

a) 在80℃下使用存於DMF中之K₂CO₃實施反應8小時

在N₂下使I-108 (290 mg, 0.46 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(307 mg, 1.39 mmol)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.46 mL)於DMF (6 mL)中之混合物脫氣5分鐘。向此混合物中添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (65 mg, 0.09 mmol)。在80℃下將混合物攪拌3 h，然後在真空中濃縮。用EtOAc萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-1% MeOH)來純化殘餘物，得到I-109 (171 mg)；*m/z* 504.90 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M+H]
I-109bis ^a		476.0

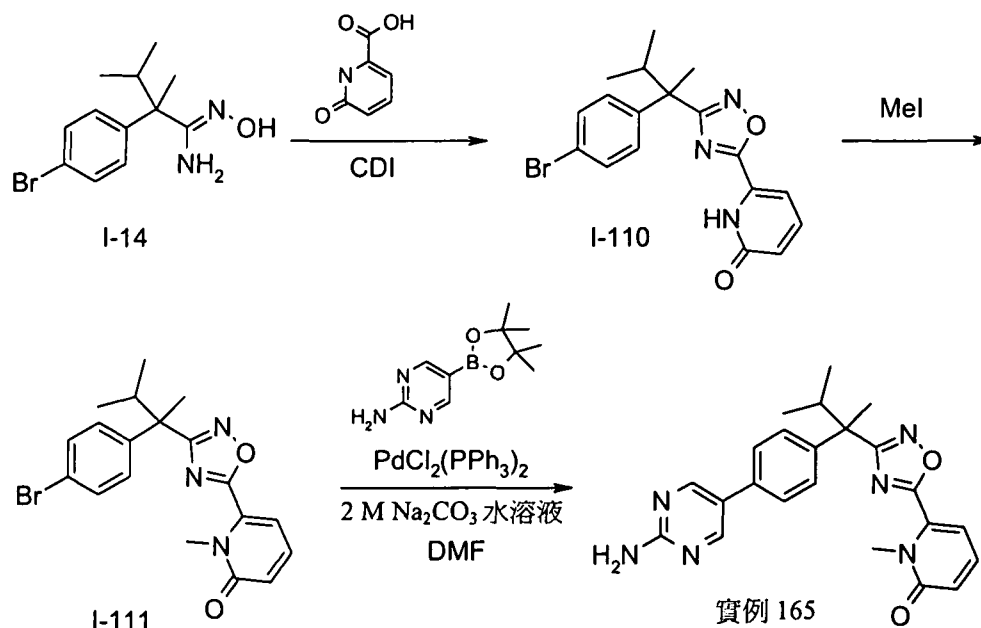
在40℃下將I-109 (171 mg, 0.282 mmol)、LiOH·H₂O (12 mg, 0.286 mmol)、甲醇(2.5 mL)、THF (2.5 mL)及水(1.3 mL)之混合物加熱8 h，然後在真空中濃縮。藉由製備型HPLC來純化殘餘物，得到標題化合物(33 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例160，表1

方法17

6-(3-{2-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(實例165，表1)之合成



向2-甲酸-6-側氧基-吡啶(161 mg, 1.16 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(188 mg, 1.16 mmol)。在50℃下將混合物攪拌20 min，然後用I-14 (300 mg, 1.05 mmol)處理並在110℃下攪拌3 h。在真空中濃縮混合物並用EtOAc萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之2% MeOH)來純化殘餘物，得到I-110 (223 mg)；*m/z* 389.95 [M+1]。

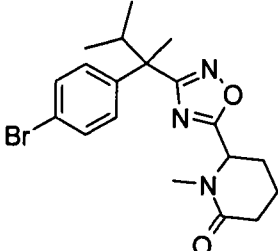
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-110bis		392.0/394.0

向I-110 (223 mg, 0.41 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (68 mg, 0.49 mmol)及MeI (30 μL, 0.49 mmol)。在40℃下將混合物攪拌20 h並在3 h及15 h時用額外MeI (30 μL, 0.49 mmol)處理。用飽和氨

水溶液及MeOH處理混合物，然後在真空中去除揮發物。用EtOAc萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液、水、鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於環己烷中之0-10% EtOAc)來純化粗製物，得到I-111 (80 mg)；*m/z* 403.85 [M+1]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-111bis		406.0/408.0

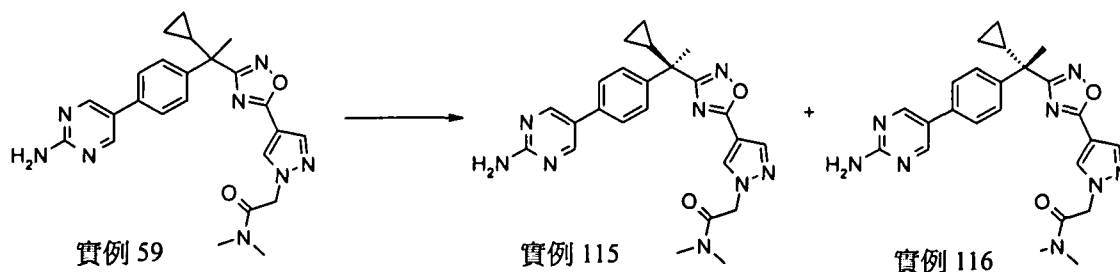
在N₂下使I-111 (80 mg, 0.19 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯 (124 mg, 0.56 mmol)及2 M Na₂CO₃ (0.20 mL)水溶液於DMF (2 mL)中之混合物脫氣5分鐘。向此混合物中添加PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0.094mmol)。在80℃下將混合物攪拌3 h，然後在真空中濃縮。用EtOAc萃取殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之0-1% MeOH)來純化殘餘物，得到標題化合物(30 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例166-167，表1 -自I-110bis及I-111bis之混合物開始進行反應。矽膠管柱層析得到實例166及167。

方法18

2-[4-(3-((1R)-1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺(實例115)及2-[4-(3-((1S)-1-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺(實例116，表1)之合成



藉由在Chiralpak® AD-H (購自Chiral Technologies公司, Exton, PA)半製備型(250×20 mm) HPLC管柱(用存於含0.1%二乙胺之庚烷中之95% EtOH洗脫)上拆分實例59 (100 mg)來製備對映異構體115及116。較快洗脫對映異構體115具有約35 min之滯留時間且較慢洗脫對映異構體116具有約73 min之滯留時間。濃縮洗脫液, 提供實例115 (32 mg)及實例116 (27 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例23-24, 表1

實例31-32, 表1 -用含有0.1%二乙胺之70% EtOH/庚烷洗脫

實例61-62, 表1

實例65-66, 表1

實例77-78, 表1

實例102-103, 表1

實例104-105, 表1 -存於庚烷中之95% EtOH+ 0.05%二乙胺, 以8 ml/min, 40°C

實例107-108, 表1

實例115-116, 表1 -存於庚烷中之95% EtOH+ 0.05%二乙胺, 以55 ml/min

實例121-122, 表1 -存於庚烷中之95% EtOH+ 0.4%二乙胺, 以55 ml/min

實例123-124, 表1

實例227-228, 表1

實例230-231，表1

實例233-234，表1

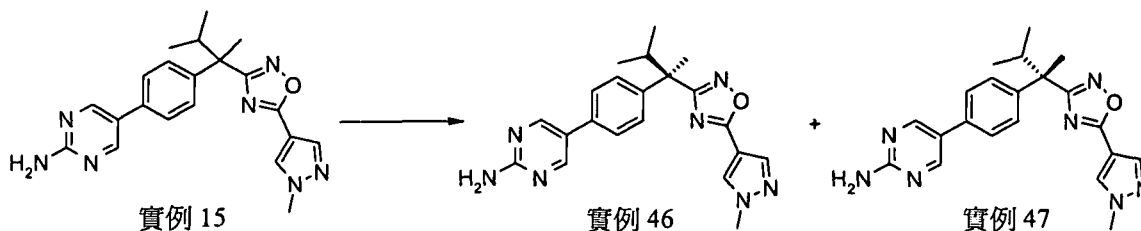
實例254-255，表1

實例257-258，表1

實例282-283，表1

方法19

5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例46)及5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例47，表1)之製備



藉由在250巴下在Chiralpak® AD-H (購自Chiral Technologies公司，Exton, PA)半製備型(250×30 mm) HPLC管柱(在CO₂中用70% MeOH洗脫)上拆分實例15 (50 mg)來製備對映異構體46及47。較快洗脫對映異構體46具有約5 min之滯留時間(Chiralpak® AD-H分析型HPLC管柱4.6×100 mm)且較慢洗脫對映異構體47具有約13 min之滯留時間。濃縮洗脫液，提供實例46 (12 mg)及實例47 (15 mg)。

以類似方式拆分以下化合物：

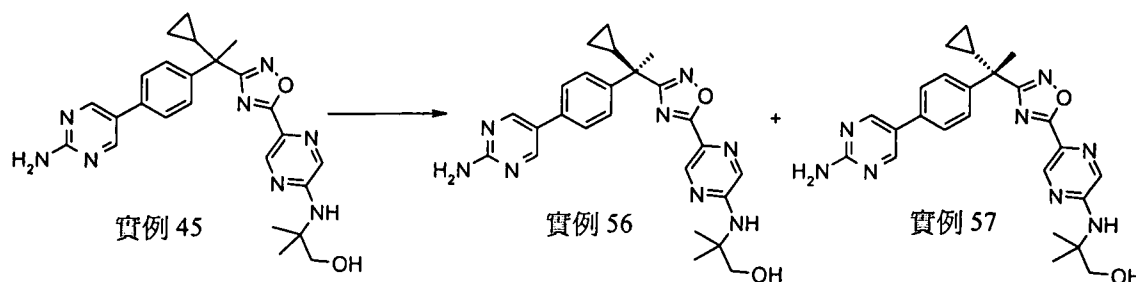
實例16-17，表1

實例48-49，表1

方法20

2-{[5-(3-{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-1-醇(實例56，表1)及2-{[5-(3-

{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-環丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]胺基}-2-甲基丙-1-醇(實例57, 表1)之製備



藉由在250巴下在RegisPak (購自Chiral Technologies公司, Exton, PA)半製備型(250×30 mm) HPLC管柱(在CO₂中用70% MeOH洗脫)上拆分實例45 (89 mg)來製備對映異構體56及57。較快洗脫對映異構體56具有約5 min之滯留時間(Chiralpak® AD-H分析型HPLC管柱4.6×100 mm)且較慢洗脫對映異構體57具有約13 min之滯留時間。濃縮洗脫液, 提供實例56 (12 mg)及實例57 (15 mg)。

以類似方式拆分以下化合物：

實例50-51, 表1 -在CO₂中用55% MeOH洗脫

實例52-53, 表1 -在CO₂中用45% 3/1/0.1 MeOH/異丙醇/異丙基胺洗脫

實例54-55, 表1 -在CO₂中用55% EtOH洗脫

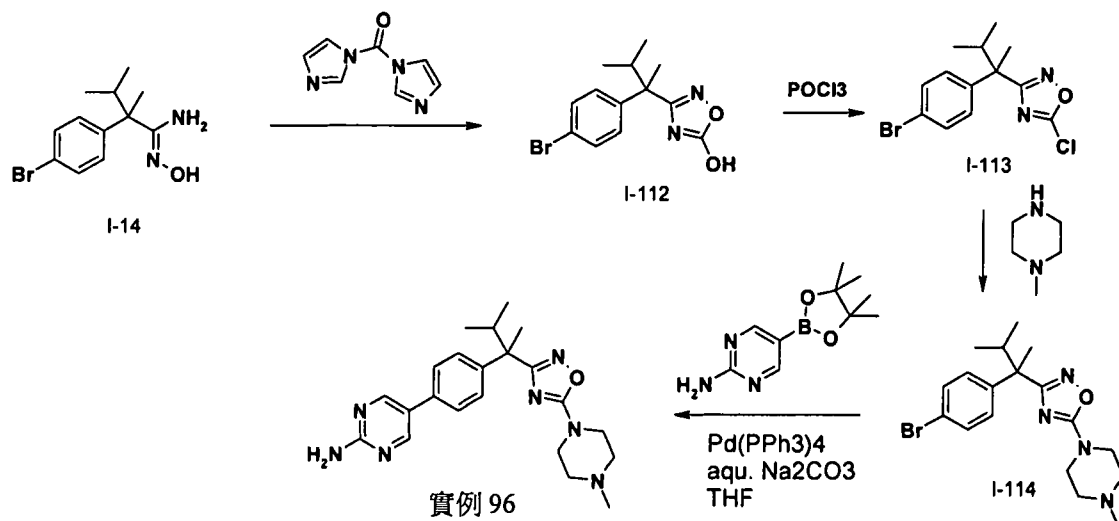
實例56-57, 表1 -利用45% 1/1甲醇/異丙醇洗脫

實例100-101, 表1 -在150巴下用具有0.5%異丙基胺之1:1甲醇:異丙醇之40%共溶劑洗脫

實例63-64, 表1

方法21

5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺(實例96, 表1)之合成

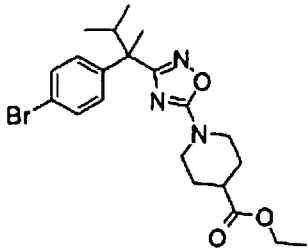
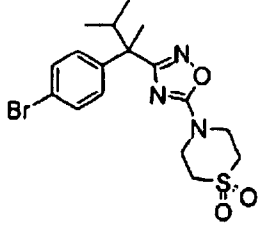
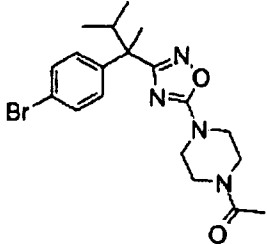
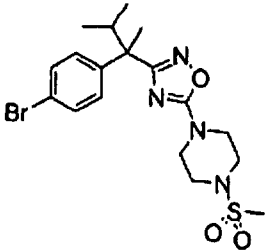
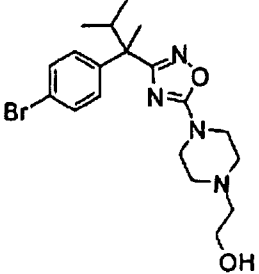


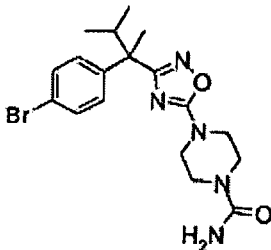
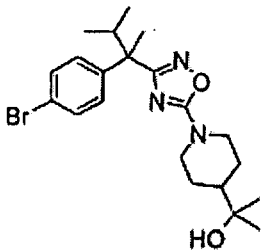
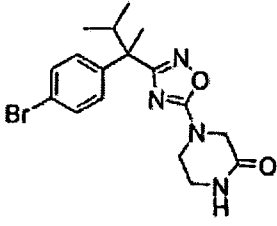
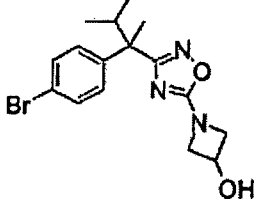
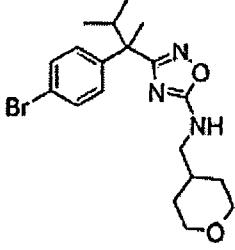
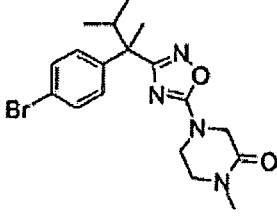
向I-14 (1.029 g, 3.61 mmol)及羰基二咪唑(702 mg, 7.33 mmol)之混合物中添加乙腈(20 mL)。在75℃下將反應混合物加熱18小時。此時，在真空中濃縮反應混合物並藉由急驟層析(SiO_2 ，存於庚烷中之12-100% EtOAc)來純化，得到I-112 (373 mg)； m/z 311.2/313.2 [M/M+2H]。

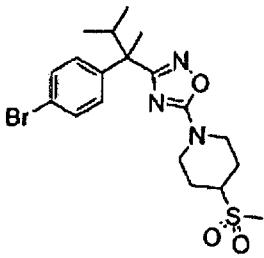
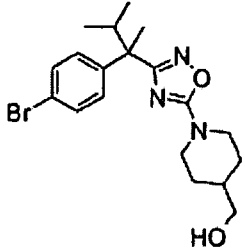
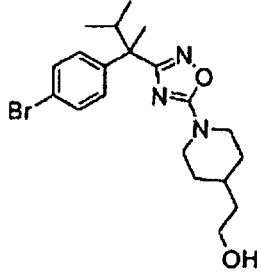
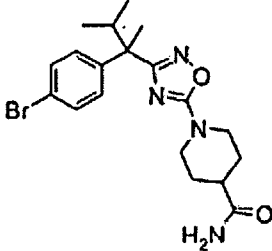
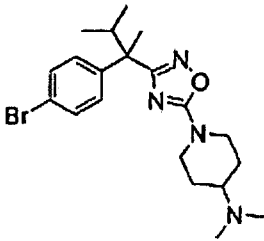
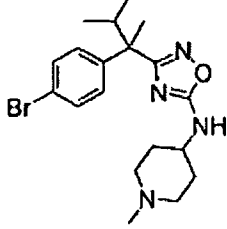
向I-112 (163 mg, 0.523 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加 POCl_3 (0.479 mL, 5.23 mmol)。在90℃下將反應混合物加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫並小心地倒入冰水中且然後用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO_2 ，存於庚烷中之12-100% EtOAc)來純化殘餘物，得到I-113 (59 mg)； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.50 (2H, d), 7.35 (2H, d), 2.62 (1H, m), 1.60 (3H, s), 0.83 (3H, d), 0.6 (3H, d)。

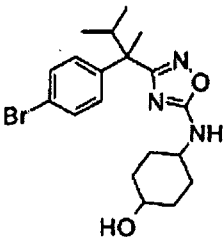
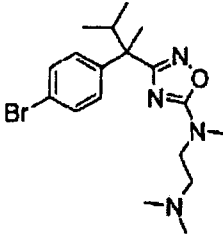
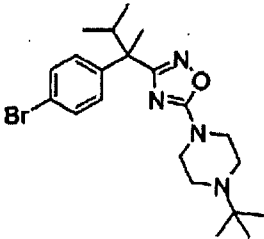
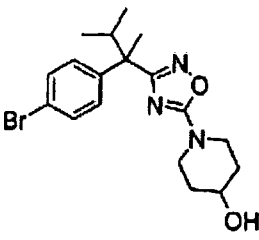
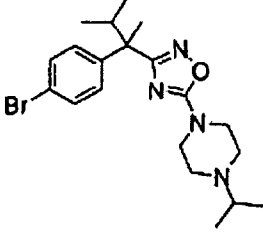
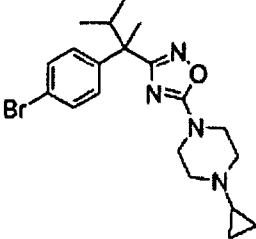
向I-113 (44 mg, 0.133 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加1-甲基六氫吡嗪(0.148 mL, 1.33 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌1.5小時。用水驟冷反應混合物並用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用水洗滌，然後用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO_2 ，存於 CH_2Cl_2 中之10-100% MeOH)來純化殘餘物，得到I-114 (45 mg)； m/z 393.0/395.0 [M/M+2H]。

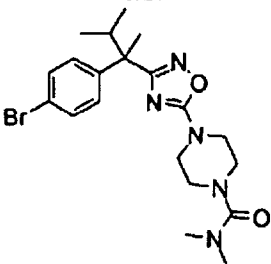
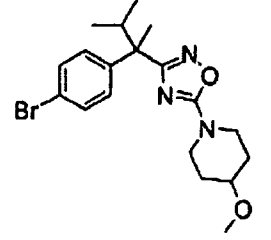
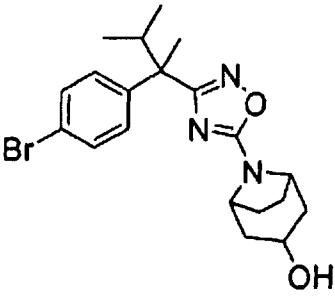
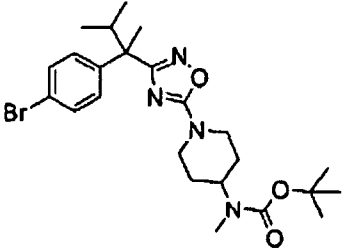
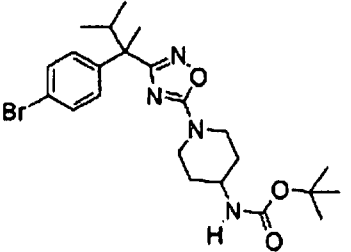
以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M/M+2H]
I-115 ^b		450.2/452.2
I-116 ^a		428.2/430.2
I-117 ^a		421.2/423.2
I-118 ^b		457.2/459.2
I-119 ^a		423.2/425.2

I-120 ^b		422.2/424.2
I-121 ^b		436.4/438.4
I-122 ^b		393.2/395.4
I-123 ^b		366.2/368.2
I-124 ^b		408.4/410.4
I-125 ^b		407.1/409.1

I-126 ^b		456.2/458.2
I-127 ^b		408.2/410.2
I-128 ^b		422.3/424.2
I-129 ^b		421.2/423.2
I-130 ^b		421.2/423.2
I-131 ^b		407.4/409.4

I-132 ^b		408.2/410.1
I-133 ^b		395.4/397.4
I-134 ^b		435.4/437.4
I-135 ^b		394.4/396.2
I-136 ^b		421.4/423.4
I-137 ^c		419.4/421.2

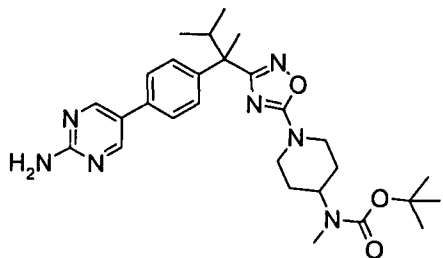
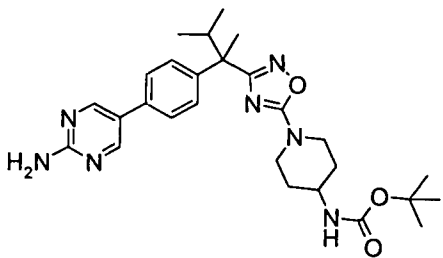
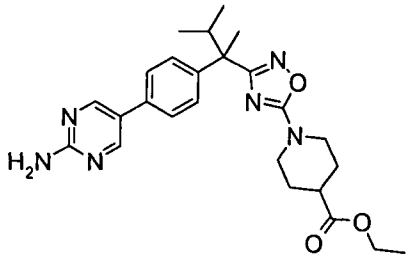
I-138 ^b		450.4/452.4
I-139 ^b		408.2/410.2
I-140		420.4/422.4
I-140bis		507.3/509.3
I-140tris		493.3/495.3

- a) 使用1.2當量胺及1.2當量二異丙基乙胺。
- b) 使用1.2當量胺(呈游離鹼或鹽酸鹽形式)及2.5當量二異丙基乙胺。
- c) 使用1.2當量胺(呈二鹽酸鹽形式)及5當量二異丙基乙胺。

在小瓶中將I-114 (45.000 mg, 0.114 mmol)、2-氨基嘧啶-5-酮酸頻

哪醇酯(30.286 mg, 0.137 mmol)及四(三苯基磷)鈀(0) (13.173 mg, 0.011 mmol)之混合物抽真空並用Ar回填三次。然後添加THF (1 mL)及飽和Na₂CO₃水溶液，並將混合物加熱至65℃，保持18小時。此後，用水驟冷反應混合物並用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於庚烷中之12-100% EtOAc)來純化殘餘物，得到實例96 (12 mg)。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M+H]
I-141 ^a		522.4
I-142 ^a		508.4
I-143 ^a		465.4

a) 在微波爐中在110℃下實施反應45分鐘。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例168，表1

實例169，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施1小時

實例170，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例186，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例192，表1

實例198-202，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例208-209，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例212-213，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例218，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例235，表1 -最後步驟係在微波爐中在100℃下實施2小時

實例236-237，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例260，表1

實例261-262，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

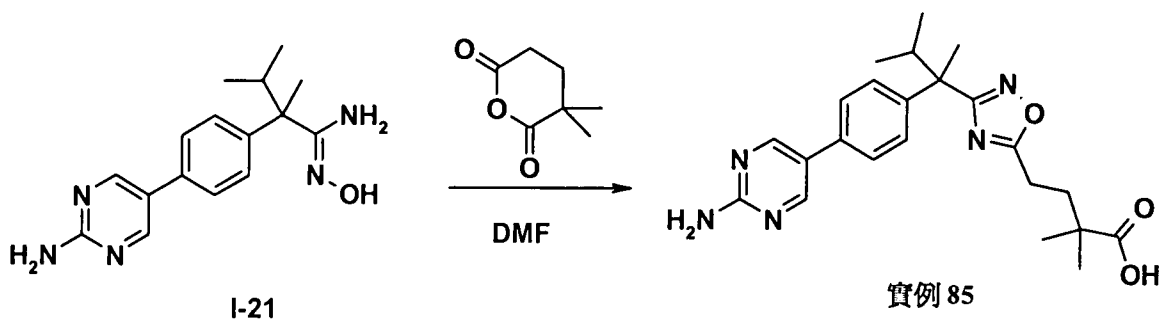
實例264，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例266，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

實例269-270，表1 -最後步驟係在微波爐中在110℃下實施45分鐘

方法22

4-(3-{2-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丁酸(實例85，表1)之合成



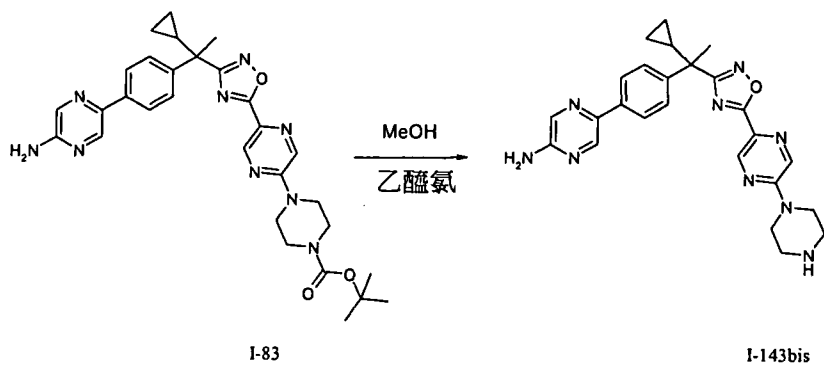
向I-21 (100 mg, 0.334 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加2,2-二甲基戊二酐(52 mg, 0.367 mmol)。將反應混合物加熱至120℃，保持2.5小時。此後，用水驟冷反應混合物並用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用水洗滌，然後用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，存於CH₂Cl₂中之10-100% MeOH)來純化殘餘物，然後在熱MeOH中研磨，得到實例85 (40 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例92-94，表1

方法23

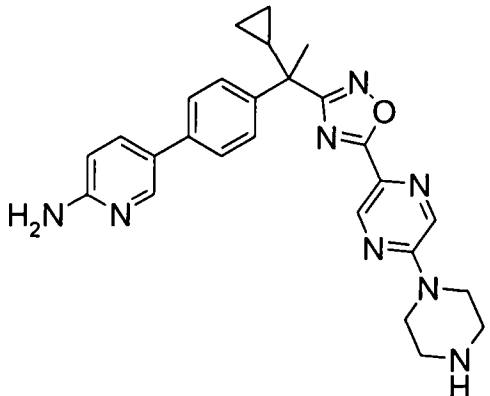
5-(4-{(R)-1-環丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺(實例195，表1)之合成步驟1：



向冷(0℃)甲醇(20 ml)中添加1 ml乙醯氯(逐滴)。完成添加後，以甲醇溶液(5 ml)形式添加I-83 (350 mg, 0.61 mmol)。逐漸升溫至室溫並攪拌過夜。此後，使用7N氨鹼化反應並濃縮至乾燥。經由急驟層析(矽膠，0-10% MeOH/DCM)來純化其餘殘餘物，得到I-135。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	m/z [M+H]
I-143tris		未得到

I-143quadris		469.4
--------------	---	-------

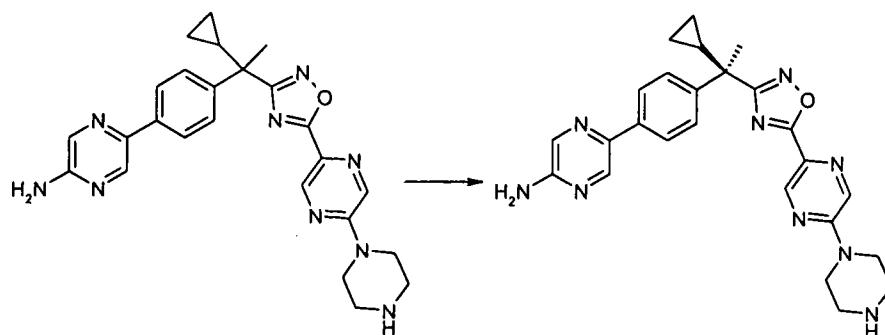
以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例214，表1 -經由急驟層析(矽膠，0-100% MeOH/DCM)來純化粗製物

實例267，表1

實例268，表1 -將粗製物濃縮至乾燥並經由急驟層析(矽膠，0-10% MeOH/DCM，具有0.5% NH₄OH)來純化粗製物

步驟2：



I-143bis

實例 195

使用 ChiralPak® AD-H 管柱 (3.0×25.0 cm，購自 Chiral Technologies, West Chester PA)來實施I-135之對掌性拆分。在150巴下用含有1%異丙基胺之甲醇/IPA (1:3)洗脫，得到實例195 (6 mg)。

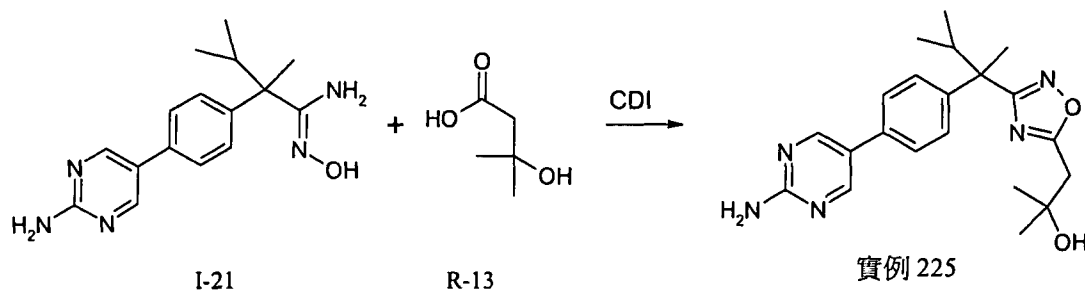
以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例196，表1 -在125 psi下實施對掌性拆分

實例210，表1 -在125 psi下實施對掌性拆分，洗脫液中不含異丙基胺

方法24

1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-丙-2-醇(實例225, 表1)之合成



在室溫下向R-13 (118 mg, 1.0 mmol)於THF (10 ml)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(162 mg, 1.0 mmol)。在50°C下將混合物攪拌30分鐘。此後添加I-21 (200 mg, 0.67 mmol)並在回流下將所得混合物加熱3小時。此後將反應冷卻至室溫, 用HOAc (1 ml)處理並升溫至80°C。攪拌3天後, 將混合物冷卻至室溫並濃縮。經由急驟層析(矽膠, 0-8% MeOH/DCM)來純化其餘殘餘物, 得到標題化合物(80 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物:

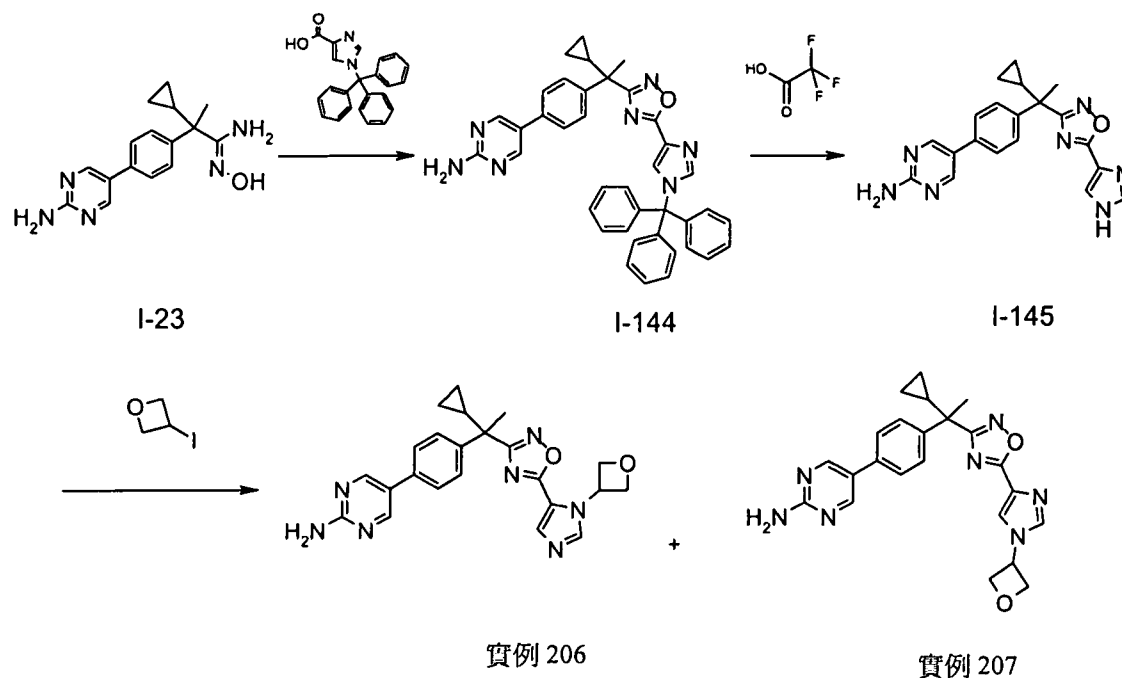
實例229, 表1 -在反應混合物中未添加AcOH

實例232, 表1 -在反應混合物中未添加AcOH

方法25

5-(4-{1-環丙基-1-[5-(3-氧雜環丁-3-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺(實例206, 表1)之合成

5-(4-{1-環丙基-1-[5-(1-氧雜環丁-3-基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺(實例207, 表1)之合成



在室溫下向1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸(893 mg, 2.5 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(409 mg, 2.5 mmol)。在50℃下將混合物攪拌30分鐘。將I-23 (500 mg, 1.7 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液添加至上文混合物中，並在130℃下在微波反應器中將所得混合物加熱2小時。將混合物冷卻並在真空中濃縮。用H₂O (10 mL)及EtOAc (20 mL)萃取殘餘物。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於CH₂Cl₂中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到I-144 (150 mg)；*m/z* 374 [M-三苯甲基]。

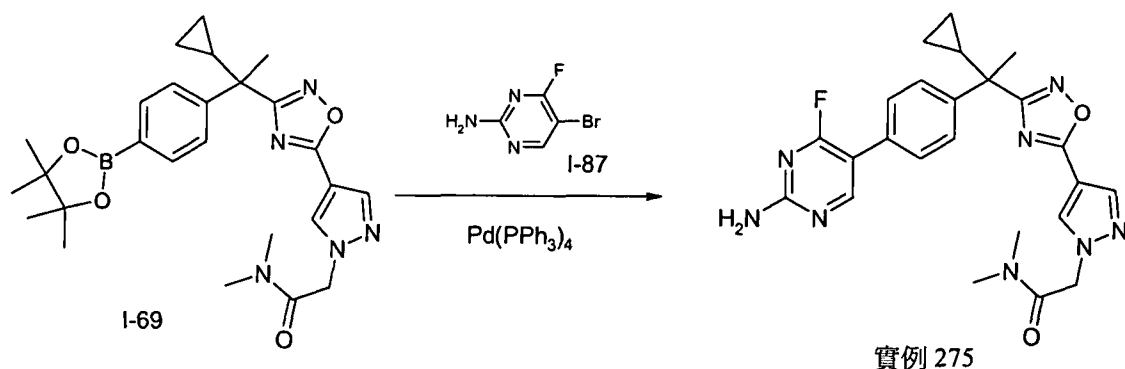
在室溫下向I-144 (80 mg, 0.13 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加TFA (0.015 mL, 0.19 mmol)。在相同溫度下將溶液攪拌24小時。在真空下濃縮溶液，得到I-145 (48 mg)；*m/z* 374[M+H]。

向圓底燒瓶中添加存於DMF (10 mL)中之I-145 (100 mg, 0.27 mmol)、3-碘氧雜環丁烷(98 mg, 0.54 mmol)及K₂CO₃ (111 mg, 0.8 mmol)。在80℃下將反應混合物攪拌12小時。將反應冷卻並添加水(10 mL)。用EtOAc (20 mL)及H₂O (10 mL)萃取溶液。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於TBME中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到標題化合物(實例206：8

mg；實例207：10 mg)。

方法26

2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-4-氟-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例275，表1)之合成



向I-69 (300 mg, 0.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加I-87 (140 mg, 0.7 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (70 mg, 0.06 mmol)及2 M Na_2CO_3 (1.5 mL, 3.0 mmol)。在微波反應器中將混合物加熱至100℃，保持1小時。將混合物冷卻並用 H_2O (20 mL)及EtOAc (30 mL)萃取。用 MgSO_4 乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於 CH_2Cl_2 中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到標題化合物(200 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例175，表1 -在120℃下進行反應

實例176-180，表1 -在120℃下進行反應

實例184-185，表1 -在120℃下進行反應

實例187-189，表1 -在120℃下進行反應

實例191，表1 -在120℃下進行反應

實例239-243，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例244-246，表1

實例247，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例249-250，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例251，表1 -在85℃下反應過夜

實例253，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例256，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例265，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例273，表1 -在100℃下在油浴中反應6小時

實例275，表1

實例279，表1

實例280-281，表1 -在80℃下反應48小時

實例284-286，表1

實例289-291，表1

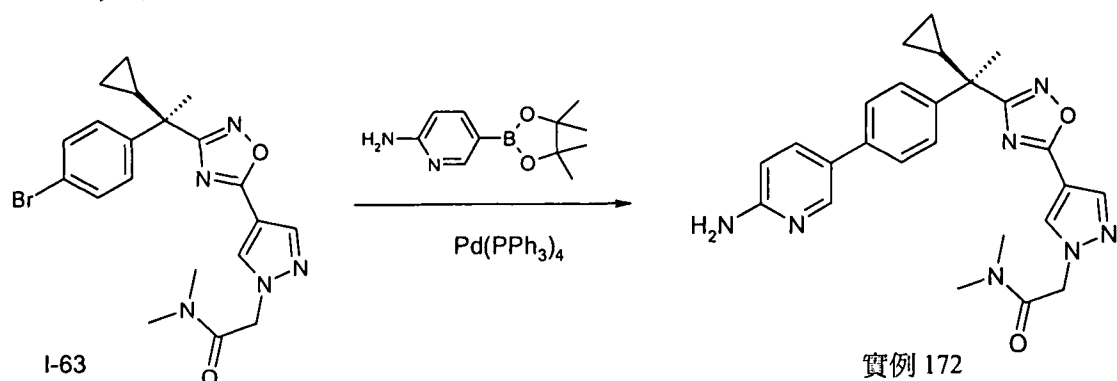
實例292，表1 -在85℃下反應16小時

實例293-294，表1

實例298，表1

方法27

2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例172，表1)



向微波小瓶中添加存於DMF (2 ml)中之I-63 (100 mg, 0.225 mmol)，隨後添加2-氨基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(55 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (26 mg, 0.023 mmol)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.4 ml, 0.8

mmol)。在微波反應器中在120℃下將反應混合物攪拌1小時。用EtOAc稀釋殘餘物，用水、鹽水洗滌，在無水Na₂SO₄下乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)來純化殘餘物，得到標題化合物(39 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例173-174，表1

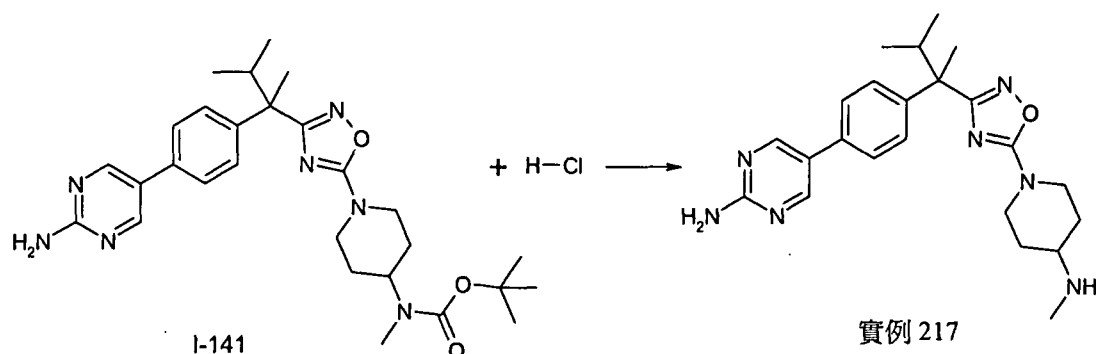
實例181，表1

實例183，表1

實例263，表1 -在80℃下反應過夜

方法28

5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(4-甲基氨基-六氫吡啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺(實例217，表1)之合成



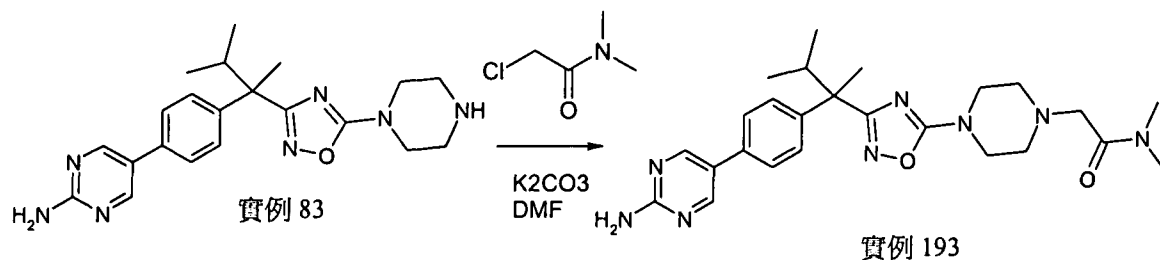
將I-141 (138 mg, 0.265 mmol)溶解於DCM (2 mL)中，並添加存於1,4-二噁烷中之4N HCl (0.663 mL, 2.65 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌3小時。此後，在真空中濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於MeOH中並通過PL-HCO₃ MP-樹脂管柱，得到游離鹼產物。在真空中濃縮濾液並藉由製備型TLC使用10% MeOH/DCM作為溶劑混合物來純化粗製物，得到標題化合物(71 mg)；*m/z* 422.4 [M+1]。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例222，表1

方法29

2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例193，表1)之合成



2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺之合成

使用適當試劑以方法9中所用之類似條件進行合成。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

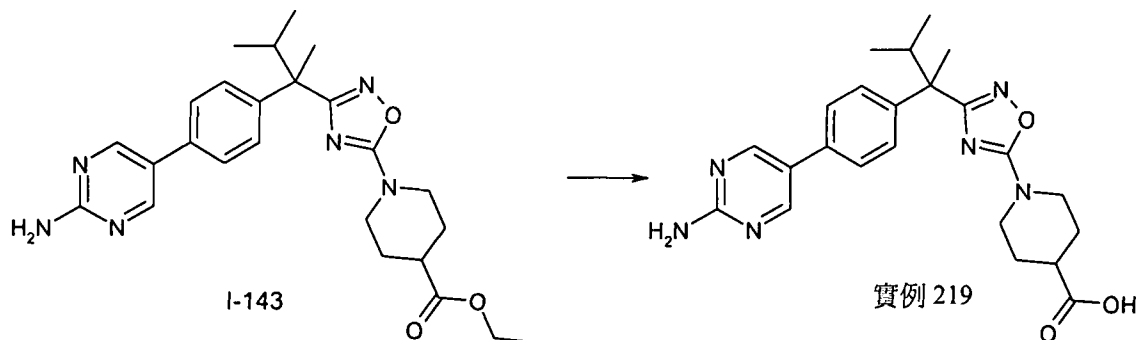
中間體	結構	m/z [M+H]
I-146		466.0

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例211，表1

方法30

1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-4-甲酸(實例219，表1)之合成



使用適當試劑以類似於方法14步驟2中所用之條件進行合成； m/z

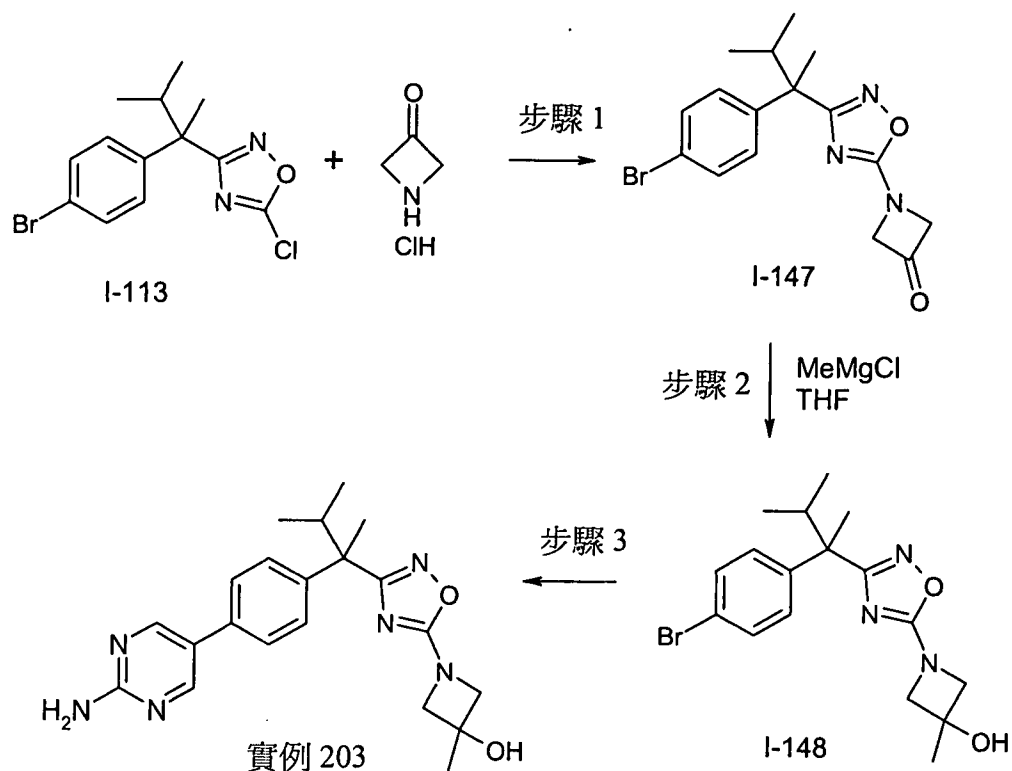
437.4 [M+1]。藉由在熱MeOH中研磨來純化化合物。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例272，表1

方法31

1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘓啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮雜環丁-3-醇(實例203，表1)之合成

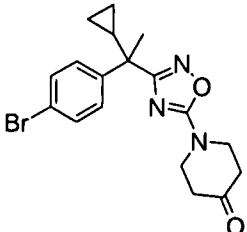
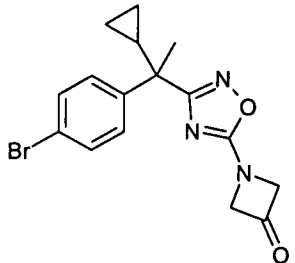


1-{3-[1-(4-溴-苯基)-1,2-二甲基-丙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-氮雜環丁-3-酮之合成

使用適當試劑以方法21步驟3中所用之類似條件進行合成； m/z 364 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

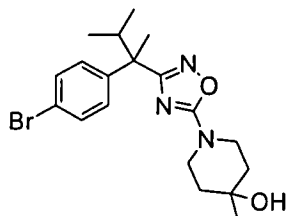
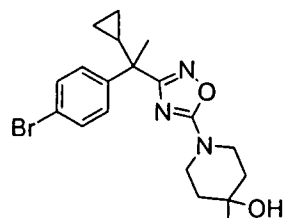
中間體	結構	m/z [M/M+2H]
I-147bis		392.2/394.2

I-147tris		390.1/392.1
I-147quadris		362.2/364.0

1-{3-[1-(4-溴-苯基)-1,2-二甲基-丙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-3-甲基-氮雜環丁-3-醇之合成

在-78℃下向I-147 (132.6 mg, 0.364 mmol)於THF (1 mL)中之經冷卻溶液中添加存於THF (0.485 mL, 1.456 mmol)中之3 M甲基氯化鎂。在-78℃下將反應混合物攪拌10分鐘，然後在室溫下攪拌20分鐘。此後，用水驟冷反應混合物並用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物(122 mg)；*m/z* 380 [M+H]。

以類似方式自適當試劑合成以下中間體：

中間體	結構	<i>m/z</i> [M/M+2H]
I-148bis		408.4/410.4
I-148tris		406.1/408.1

I-148quadris		378.2/380.2
--------------	--	-------------

1-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮雜環丁-3-醇之合成

使用適當試劑以方法21步驟4中所用之類似條件進行合成。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

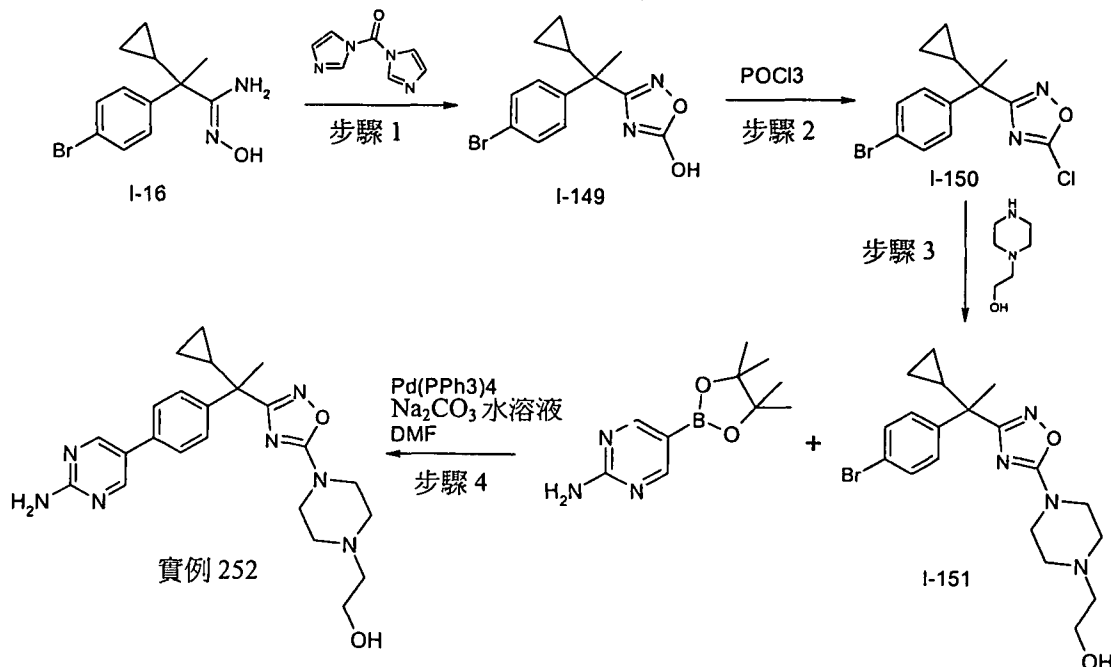
實例216，表1

實例238，表1

實例276，表1

方法32

2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-乙醇(實例252，表1)之合成



3-[1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-醇之合成

使用適當試劑以類似於方法21步驟1中所用之條件進行合成； m/z 307 $[M+H]^+$ 。

3-[1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-5-氯-[1,2,4]噁二唑之合成

在微波小瓶中向I-149 (847 mg, 2.74 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加POCl₃ (0.401 mL, 4.384 mmol)及吡啶(1.107 mL, 13.7 mmol)。在微波爐中在120℃下將反應混合物加熱1小時。此後，用水驟冷反應混合物並用CH₂Cl₂萃取兩次。合併有機物並用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，6-50% EA/Hep)來純化粗製物，得到標題中間體(694 mg)。¹H-NMR：(DMSO-*d*₆) δ ppm 7.5 (2H, d), 7.3 (1H, d), 1.5 (1H, m), 1.4 (3H, s), 0.6 (1H, m), 0.5 (1H, m), 0.4 (1H, m), 0.3 (1H, m)。

2-(4-{3-[1-(4-溴-苯基)-1-環丙基-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-六氫吡嗪-1-基)-乙醇之合成

使用適當試劑以類似於方法21步驟3中所用之條件進行合成；*m/z* 421/423 [M/M+2H]。

2-[4-(3-{1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡嗪-1-基]-乙醇之合成

在微波小瓶中向I-151 (193 mg, 0.458 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0.046 mmol)之混合物中添加2-胺基嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(121.6 mg, 0.55 mmol)之DMF (5 mL)溶液及2 M Na₂CO₃水溶液(0.92 mL)。用Ar吹掃反應混合物且然後在微波爐中在110℃下加熱45分鐘。此後，用水驟冷反應混合物並用EtOAc萃取兩次。合併有機物並用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，1.2-10% MeOH/DCM)來純化粗製物，得到標題化合物(83 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例204-205，表1

實例248，表1

實例252，表1

實例259，表1

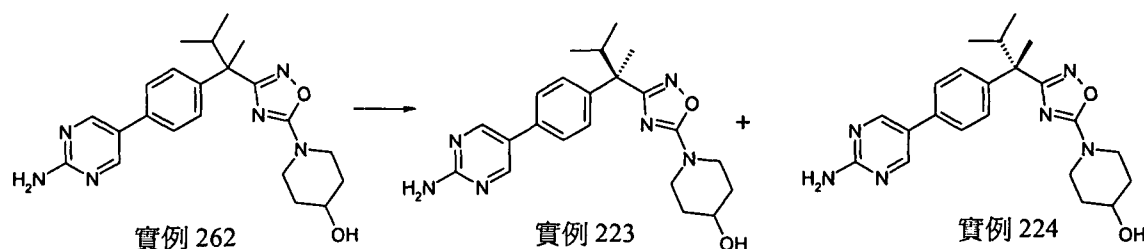
實例274，表1

實例287-288，表1

實例297，表1

方法33

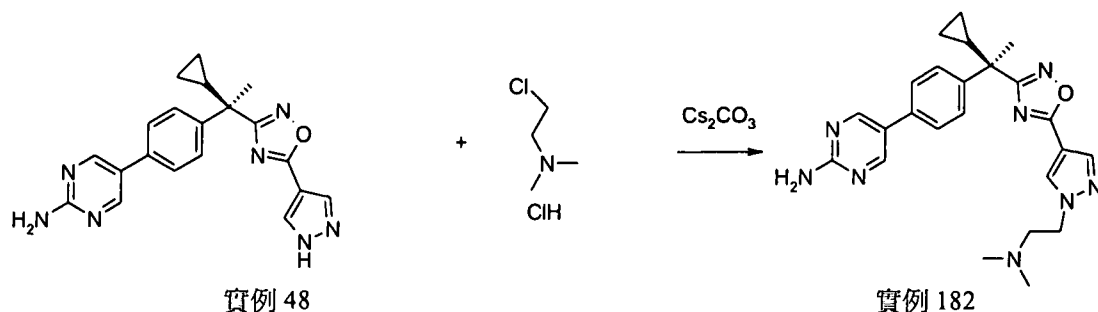
1-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇(實例223，表1)及1-(3-{(S)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氫吡啶-4-醇(實例224，表1)之合成



藉由在100巴下在RegisPak (購自Regis Technologies, Morton Grove, IL)半製備型(30×250 mm) HPLC管柱(在CO₂中用35%含有0.1%異丙基胺之1:1存於異丙醇中之MeOH洗脫)上拆分實例262 (90.3 mg)來製備實例223及實例224。較快洗脫對映異構體實例223具有2.07 min之滯留時間(RegisPack 4.6×100 mm，購自Regis Technologies, Morton Grove, IL)且較慢洗脫對映異構體實例224具有2.68 min之滯留時間。濃縮洗脫液，提供實例223 (36 mg)及實例224 (34 mg)。

方法34：

5-[4-((R)-1-環丙基-1-{5-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-基}-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺(實例182，表1)之合成



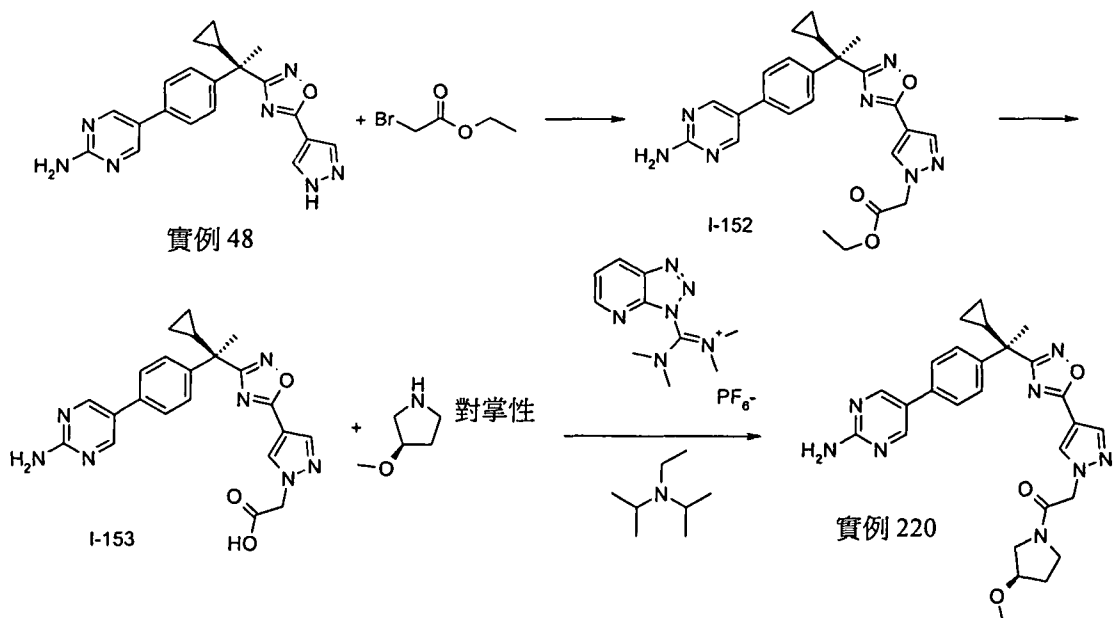
用(2-氯-乙基)-二甲基-胺鹽酸鹽(43.4 mg, 0.301 mmol)、 Cs_2CO_3 (147 mg, 0.452 mmol)及DMF (1.5 mL)處理實例48 (75.0 mg, 0.201 mmol)，並在 60°C 下將所得混合物攪拌1小時。此後，用(2-氯-乙基)-二甲基-胺鹽酸鹽(14.5 mg, 0.100 mmol)、 Cs_2CO_3 (32.7 mg, 0.100 mmol)處理混合物，並攪拌1小時以上。然後藉由在C-18二氧化矽上實施急驟層析利用10-60%乙腈/水/0.1%三氟乙酸洗脫來直接純化反應。用 CH_2Cl_2 及飽和 NaHCO_3 水溶液處理所得半純淨物質並將各相分離。再用 CH_2Cl_2 萃取所得水相5次並用 Na_2SO_4 乾燥合併之有機相，過濾，並在真空中濃縮，得到殘餘物，藉由製備型TLC用8%甲醇/ CH_2Cl_2 洗脫將其進一步純化，得到標題化合物(35.0 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

實例215，表1

方法35：

2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-1-((R)-3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-乙酮(實例220，表1)之合成。



[4-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸乙基酯之合成

根據方法9對實例48實施烷基化； m/z 460 [M+H]。

[4-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸之合成

根據方法16之最終步驟對I-152實施水解； m/z 432 [M+H]。

用(R)-3-甲氧基-吡咯啉(33.1 mg, 0.327 mmol)、HATU (125 mg, 0.327 mmol)、DIEA (114 μ L, 0.654 mmol)及DMF (1.50 mL)處理I-153 (94.0 mg, 0.218 mmol)，並將所得混合物攪拌1小時。藉由反相製備型HPLC用30-70%乙腈/水/0.1%甲酸洗脫來直接純化反應，得到標題化合物(16.0 mg)。

以類似方式自適當中間體合成以下化合物：

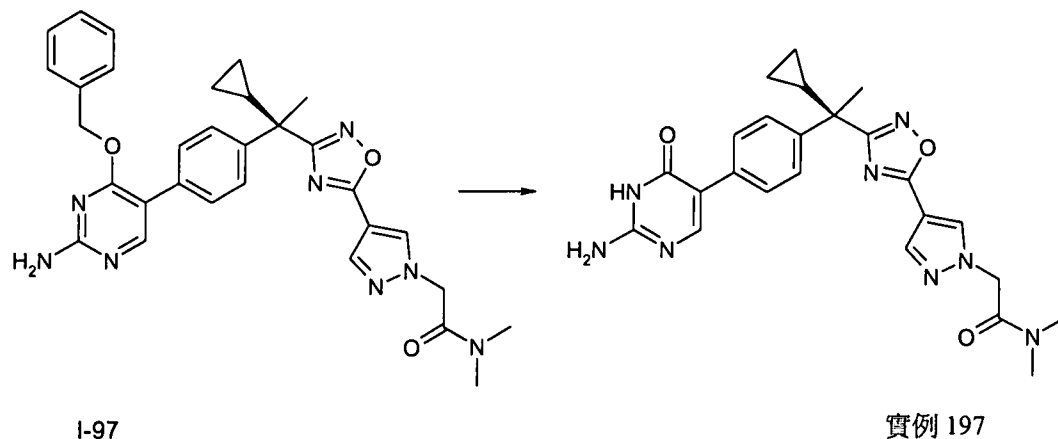
實例194，表1

實例221，表1

方法36

2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-5-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例

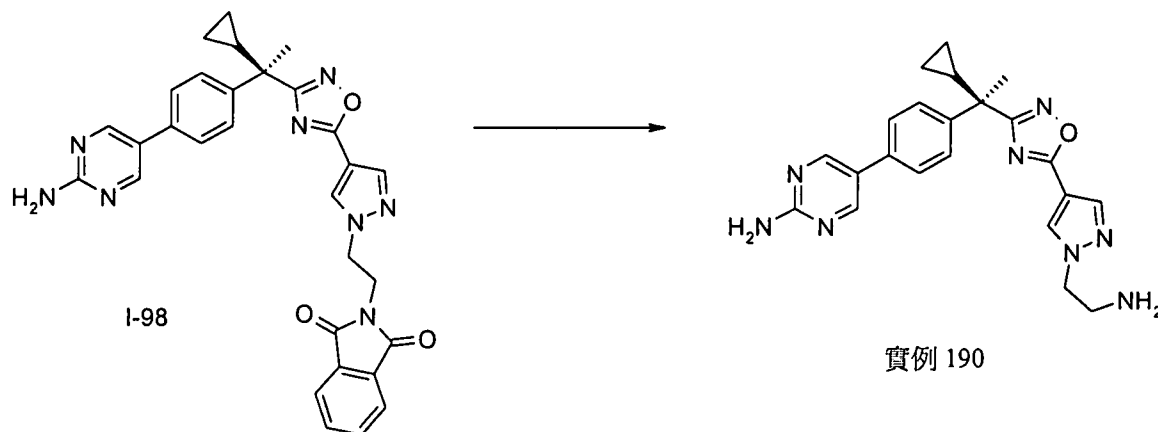
197, 表1)之合成



將I-97 (170 mg, 0.30 mmol)溶解於乙醇(10 ml)中並用泊爾曼觸媒(Pearlman's catalyst)(氫氧化鈀, 35 mg, 50%濕度, 0.12 mmol)處理。使容器脫氣並放置於氫(氣球)下。完成轉化後, 藉助矽藻土墊過濾反應並用甲醇洗滌固體。濃縮合併之濾液並經由急驟管柱層析(0-10% MeOH/DCM)來純化殘餘粗製物, 得到標題化合物(100 mg)。

方法37

5-[4-((R)-1-{5-[1-(2-胺基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-1-環丙基-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺(實例190, 表1)之製備。

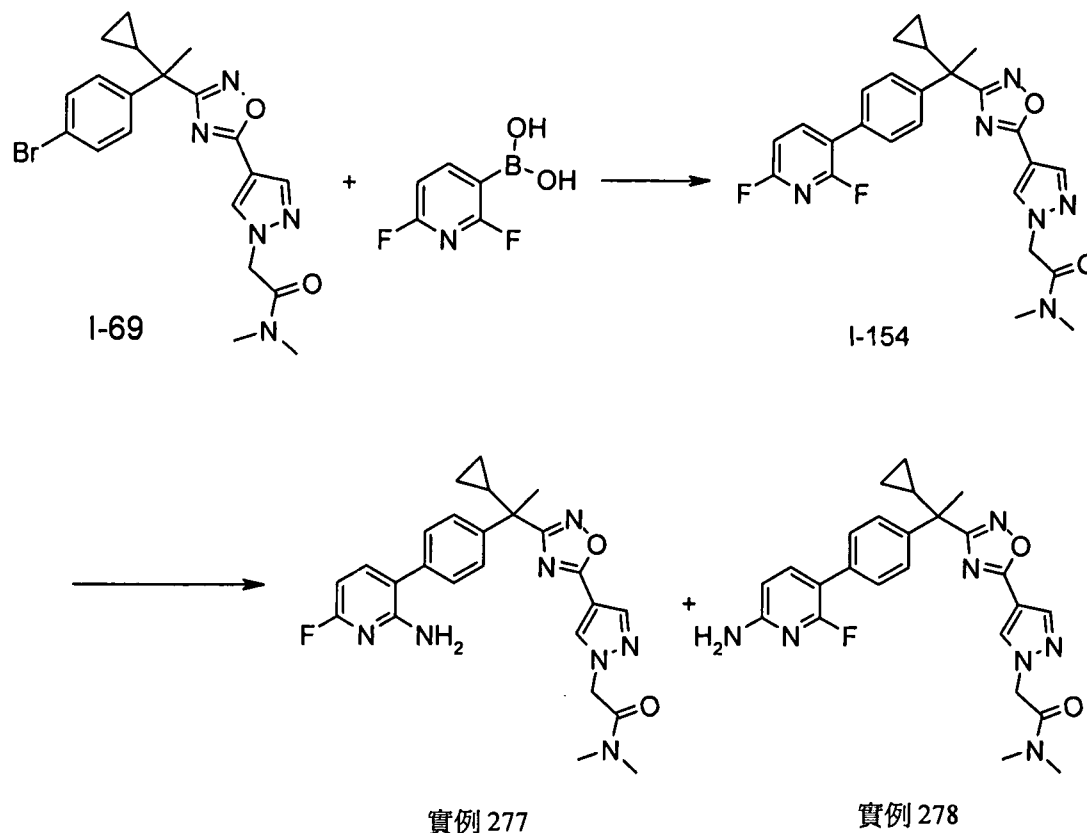


用乙醇(2.7 mL)及THF (0.5 mL)處理中間體I-98 (120 mg, 0.22 mmol)且然後添加胼(97 mg, 1.93 mmol)。在50℃下將所得混合物攪拌2小時。過濾所得混合物, 用乙醇沖洗, 用乙酸乙酯及水稀釋, 並將各相分離。用鹽水洗滌有機相, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。藉由反相製備型HPLC用10-80%乙腈/水/三氟乙酸洗脫來純化殘

餘物，得到標題化合物(33.0 mg)。

方法38

2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例277，表1)及2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例278，表1)之合成



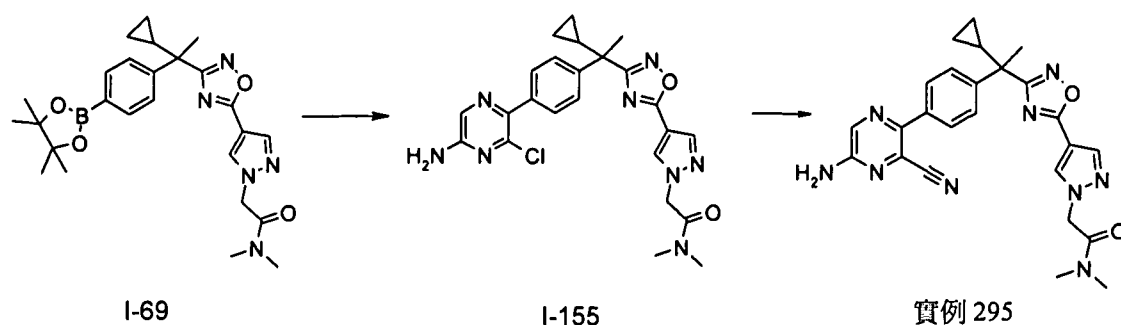
向I-69 (300 mg, 0.68 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加2,6-二氟吡啶-3-硼酸(128 mg, 0.81 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (47 mg, 0.068 mmol)及2 M Na_2CO_3 溶液(2 M水溶液)(1 mL, 2 mmol)。在微波反應器中將混合物加熱至100℃，保持1小時。將溶液冷卻並用 H_2O 及EtOAc萃取。用 Mg_2SO_4 乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於 CH_2Cl_2 中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到I-154 (200 mg) (m/z : 479.2 [$\text{M}^+ + \text{H}$])。

將I-154 (150 mg, 0.31 mmol)溶解於存於MeOH中之 NH_3 (2 M溶

液)(10 mL)中，並將溶液加熱至100℃，保持72小時。將溶液冷卻並濃縮。藉由製備型矽膠TLC來純化殘餘物，獲得標題化合物(實例277：10 mg；實例278：14 mg)

方法39

2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-3-氰基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例295，表1)之合成



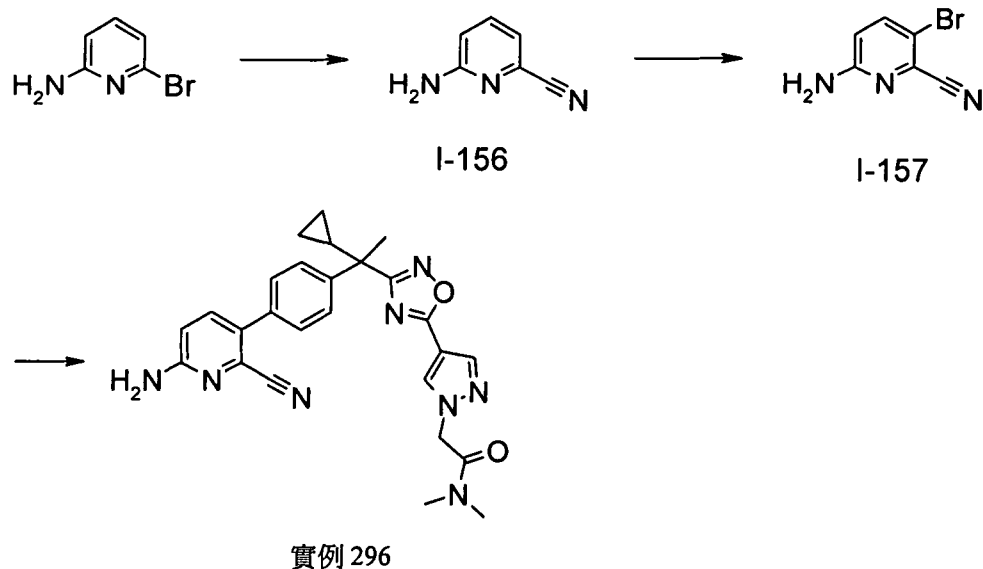
向I-69 (100 mg, 0.2 mmol)於DMF中之溶液中添加2-氨基-5-溴-6-氯吡嗪(51 mg, 0.24 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0) (24 mg, 0.02 mmol)及2 M Na₂CO₃溶液(2 M水溶液)(0.5 mL, 1 mmol)。在微波反應器中將混合物加熱至100℃，保持1小時。將混合物冷卻並用H₂O及EtOAc萃取。用MgSO₄乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於CH₂Cl₂中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到I-155 (86 mg) (*m/z* : 493.2 [M⁺+H])。

在微波反應容器中將I-155 (80 mg, 0.16 mmol)溶解於DMF (8 mL)中。添加氰化鋅(23 mg, 0.19 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.016 mmol)，並在微波中將溶液加熱至120℃，保持2小時。將溶液冷卻並倒入水中並將產物萃取至EtOAc中。用MgSO₄乾燥合併之有機物，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析用存於CH₂Cl₂中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到標題化合物(38 mg)。

方法40

2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氰基-吡啶-3-基)-苯基]-1-環丙基-乙基}-[1,2,4]

噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例296，表1)之合成



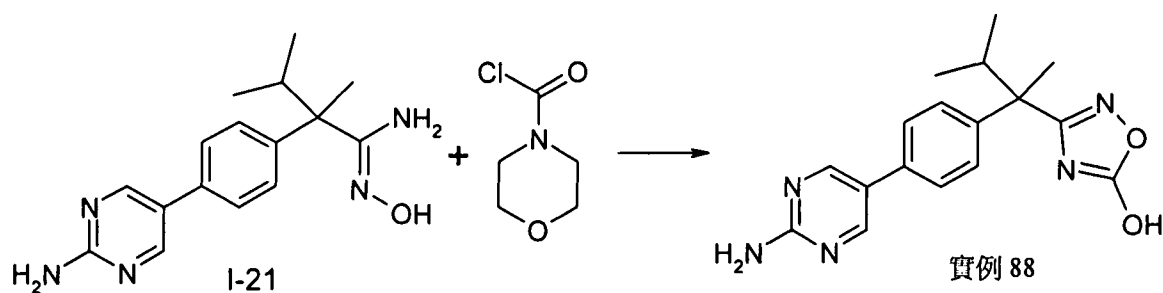
在室溫下向2-溴-6-氨基吡啶(200 mg, 1.2 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (163 mg, 1.4 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134 mg, 0.12 mmol)。在微波反應器中在 120°C 下將溶液加熱2小時。將溶液冷卻並添加水。用EtOAc萃取溶液並用 MgSO_4 乾燥合併之有機層並過濾。濃縮溶液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於 CH_2Cl_2 中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到I-156 (54 mg) (m/z : 119.9 [M^+])。

在室溫下向I-156 (54 mg, 0.46 mmol)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加NBS (162 mg, 0.9 mmol)。在相同溫度下將溶液攪拌12小時。濃縮溶液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於 CH_2Cl_2 中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到I-157 (35 mg) (m/z : 197.9 [M^+])。

向I-69 (50 mg, 0.1 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加I-157 (24 mg, 0.12 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0) (11 mg, 0.01 mmol)及2 M Na_2CO_3 (0.25 mL, 0.51 mmol)。在微波反應器中將混合物加熱至 100°C ，保持1小時。將混合物冷卻並用 H_2O 及EtOAc萃取。用 MgSO_4 乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠急驟管柱層析用存於 CH_2Cl_2 中之10% MeOH作為洗脫液來純化殘餘物，得到標題化合物(26 mg)。

方法41：

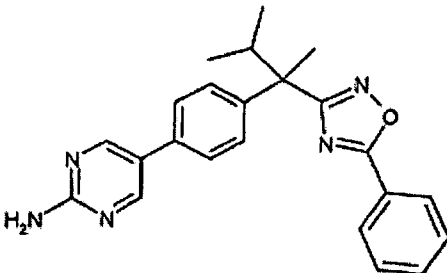
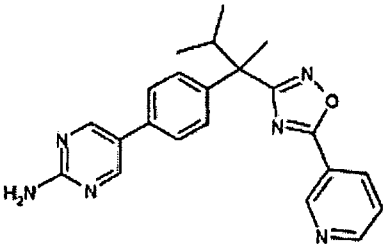
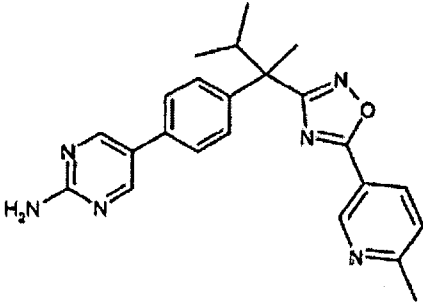
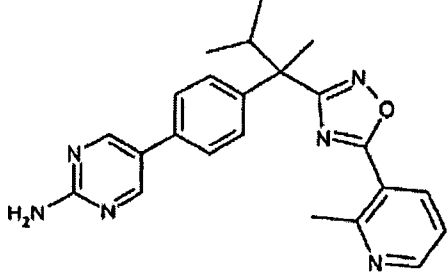
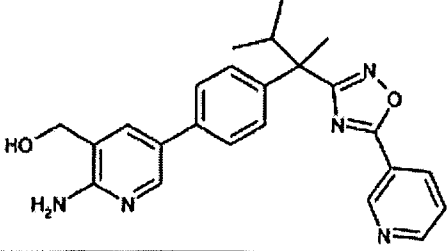
3-{1-[4-(2-氨基-嘓啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-醇(實例88，表1)之合成

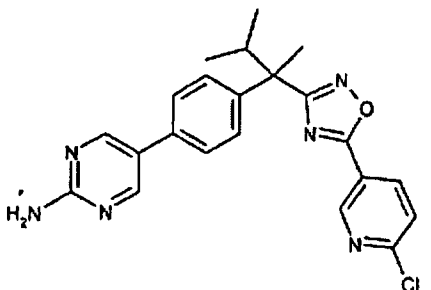
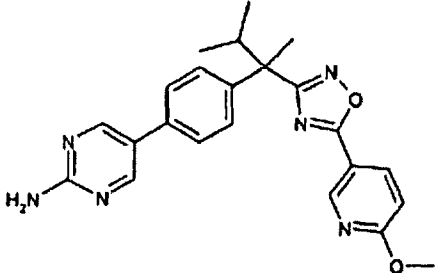
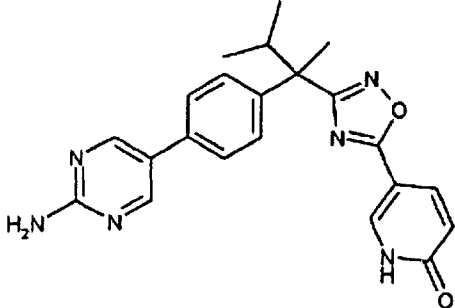
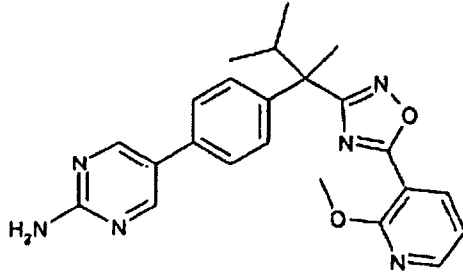
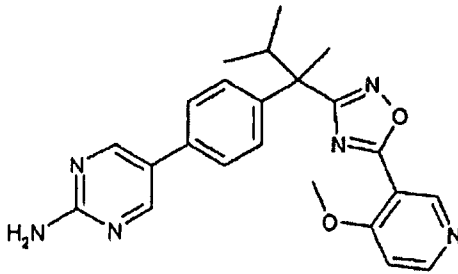


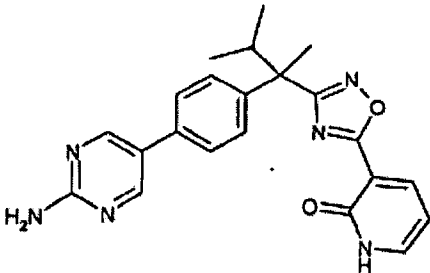
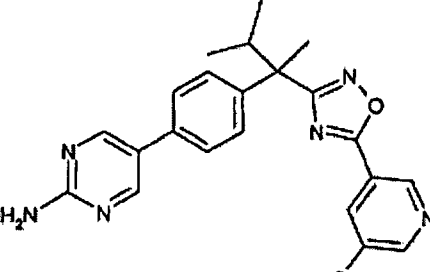
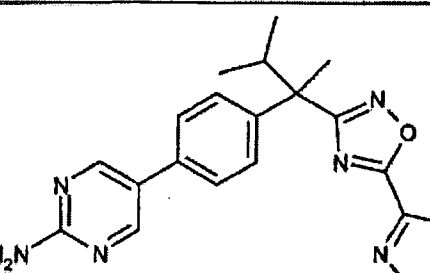
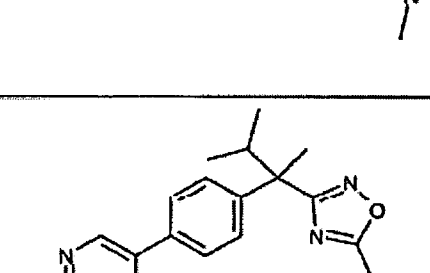
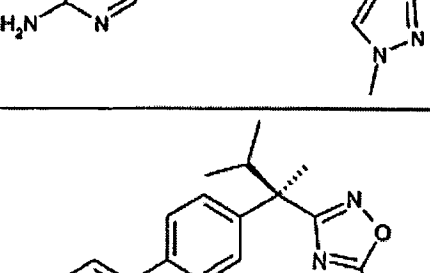
向嗎啉-4-甲醯氯(32.907 mg, 0.220 mmol)於DMF (1 ml)中之懸浮液中添加I-21 (60.000 mg, 0.200 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌20 min，然後添加Hunig鹼(0.038 mL, 0.22 mmol)，並在55℃下將反應混合物加熱1小時，然後在微波爐中在150℃下加熱30 min。此後，在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(SiO_2 ，存於DCM中之0-10% MeOH)，然後藉由製備型TLC (存於DCM中之10% MeOH)來純化粗製物，得到白色固體狀實例88 (23 mg)； m/z 326.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

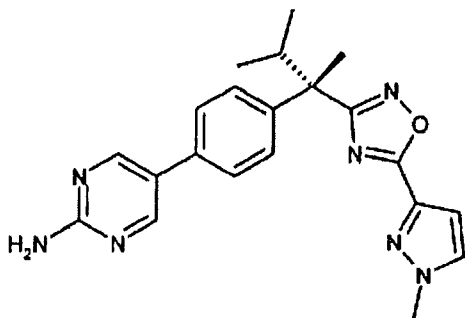
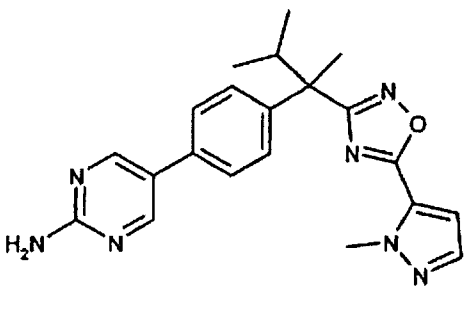
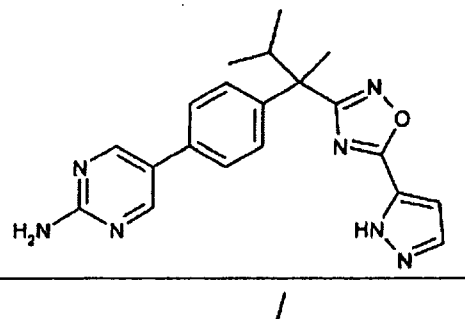
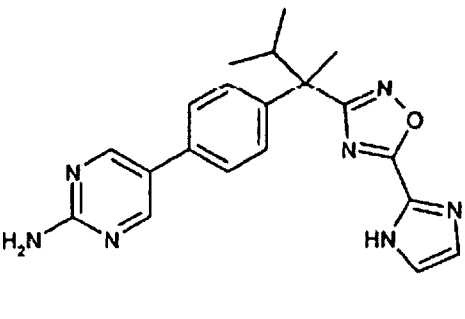
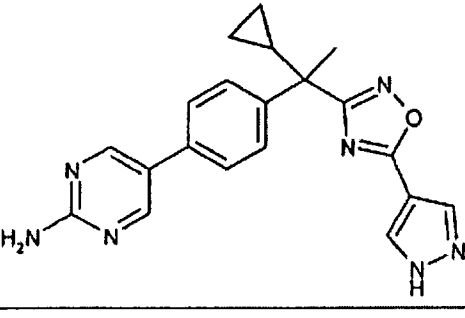
最終化合物；表3

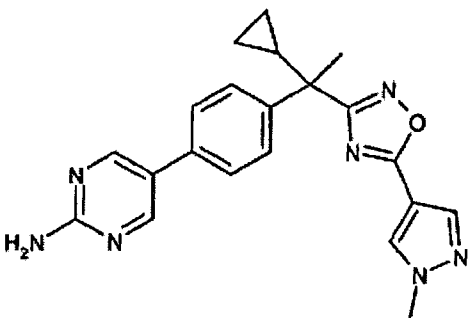
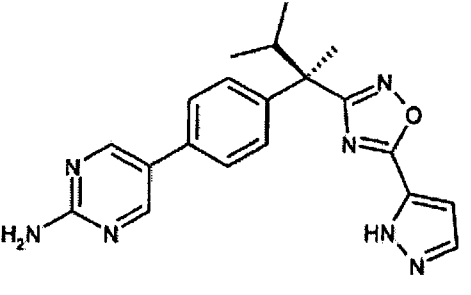
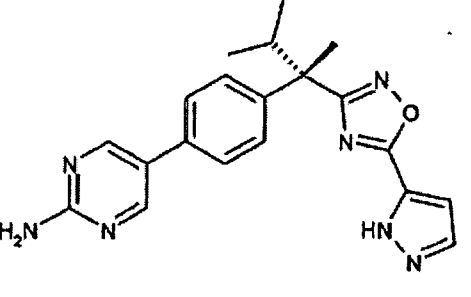
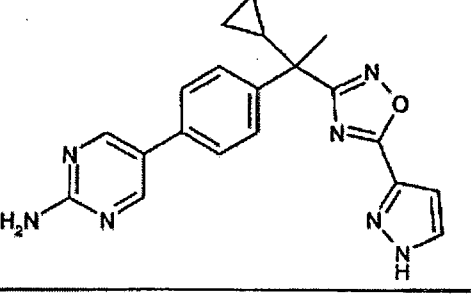
實例	結構	方法	滯留時間 (min)	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	LC-MS 方法
1		1	7.4	402.6	A

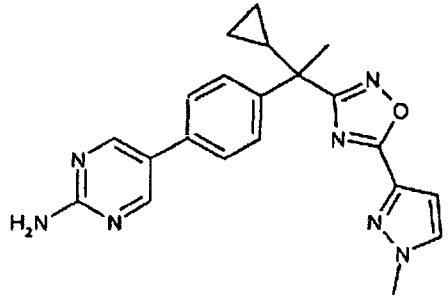
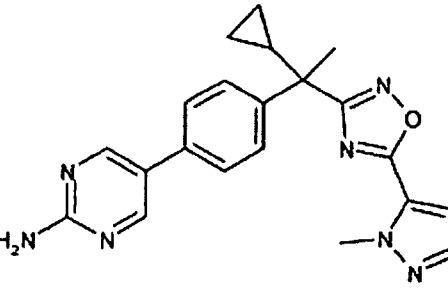
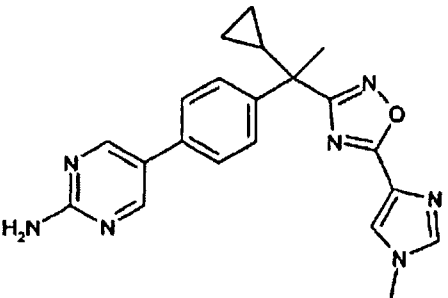
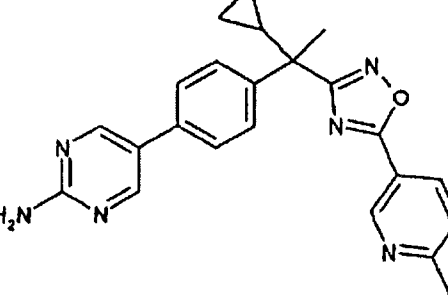
2		1	8.23	386.6	A
3		1	7.32	387.6	A
4		1	7.66	401.2	A
5		1	7.51	401.6	A
6		2	6	416.6	A

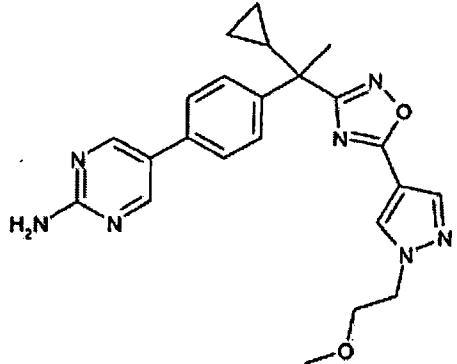
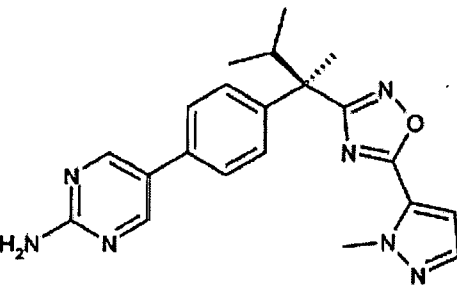
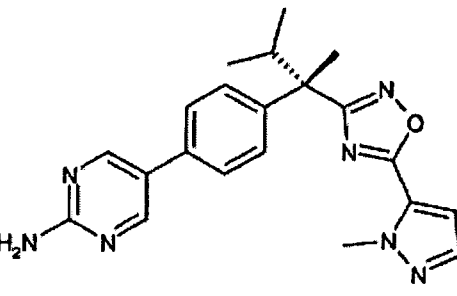
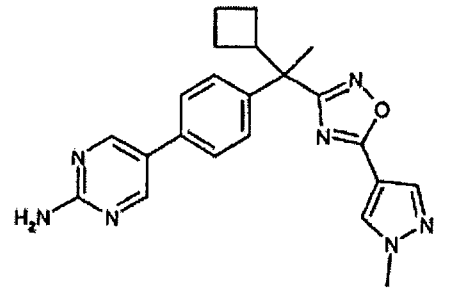
7		1	7.98	421.5	A
8		3	8.04	417.6	A
9		3	6.55	403.5	A
10		4	7.82	417.6	A
11		5	6.75	417.6	A

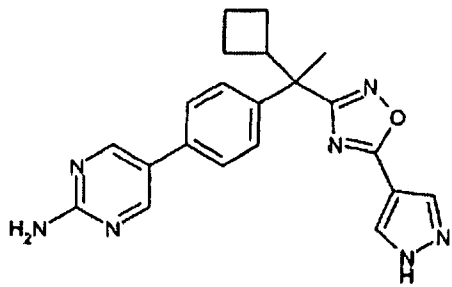
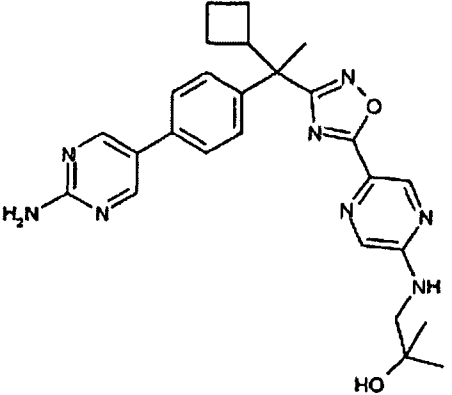
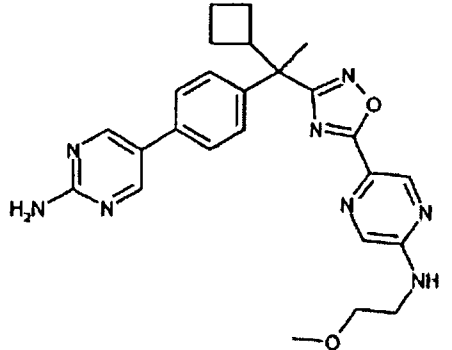
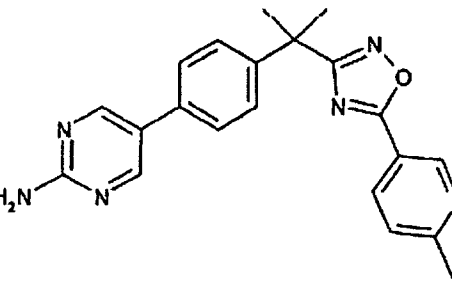
12		4	6.37	403.5	A
13		5	7.55	417.5	A
14		5	5.87	390.6	A
15		5	5.74	390.6	A
16		19	1.6	390.7	B

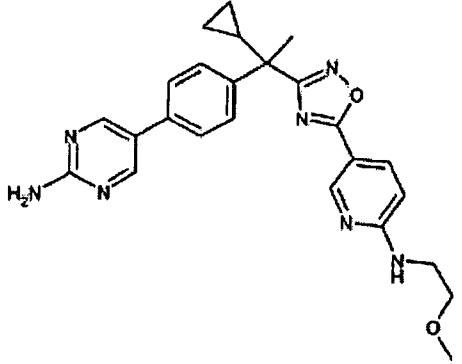
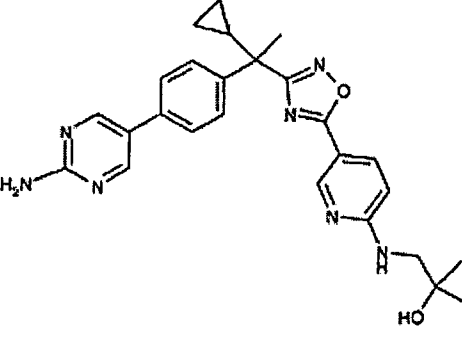
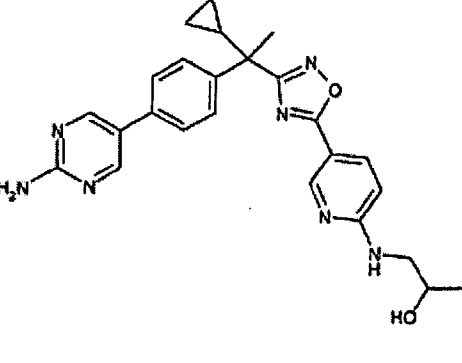
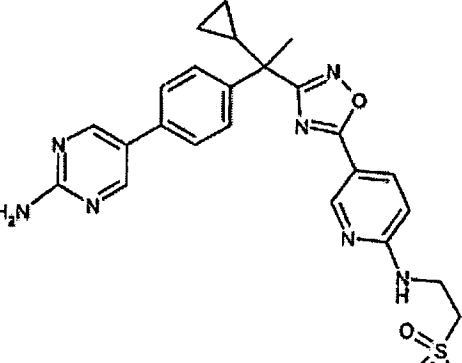
17		19	1.6	390.7	B
18		5	6.36	390.6	A
19		5	5.46	376.6	A
20		5	4.82	376.6	A
21		5	5.03	374.6	A

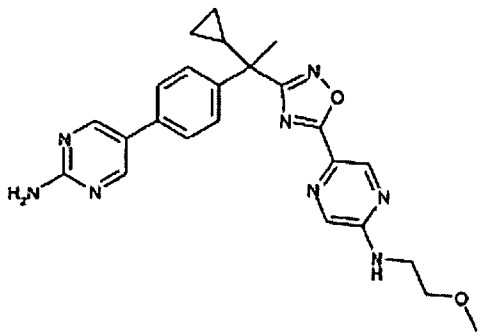
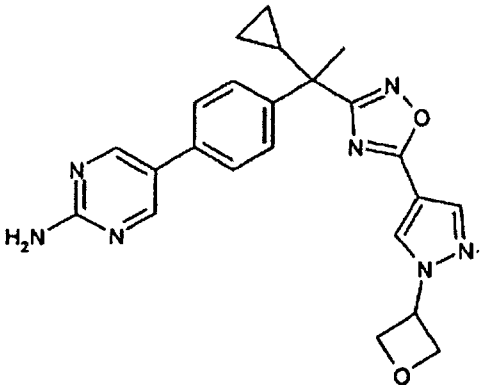
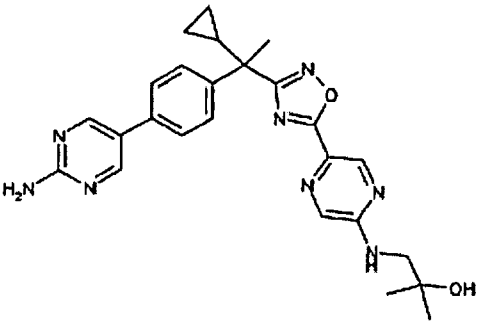
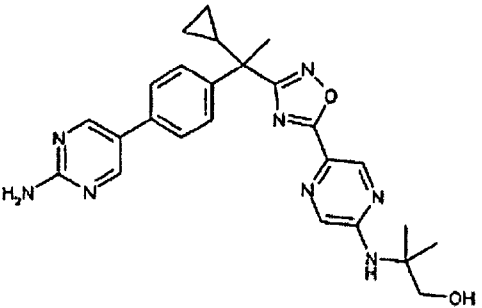
22		5	5.37	388.6	A
23		18	5.48	376.6	A
24		18	5.48	376.6	A
25		5	5.13	374.6	A

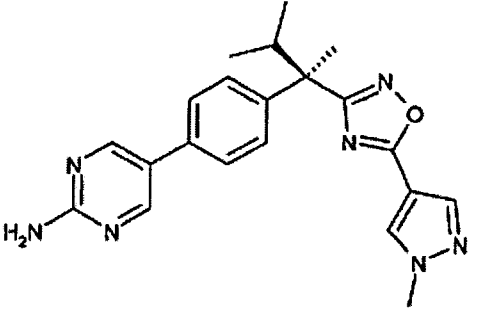
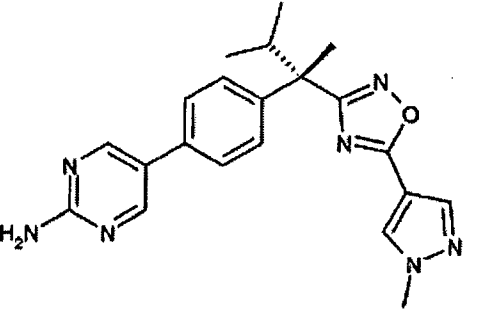
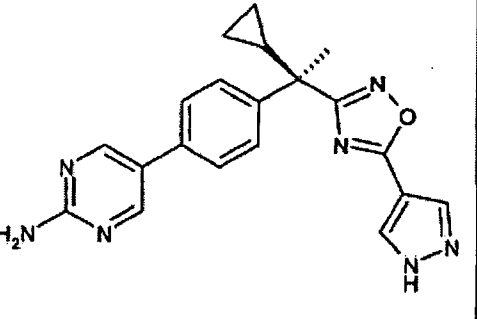
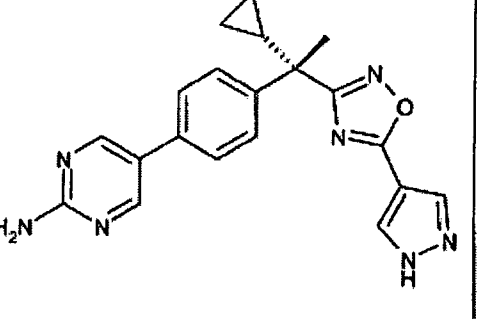
26		5	5.5	388.6	A
27		5	5.98	388.6	A
28		5	4.8	388.6	A
29		5	5.78	399.6	A

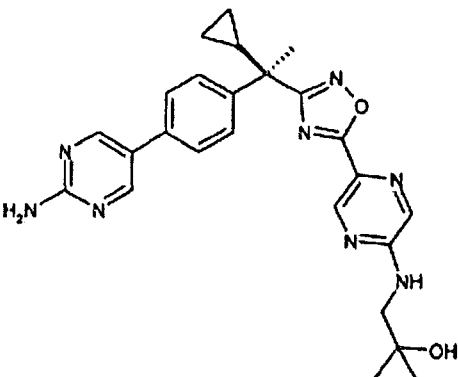
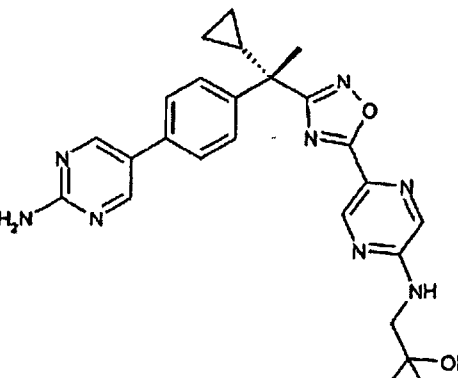
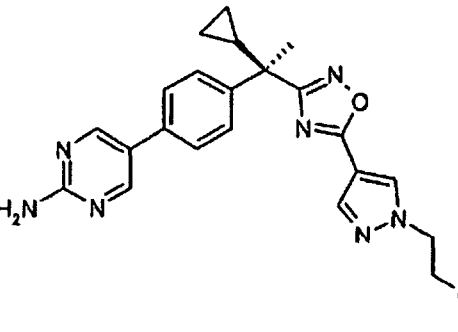
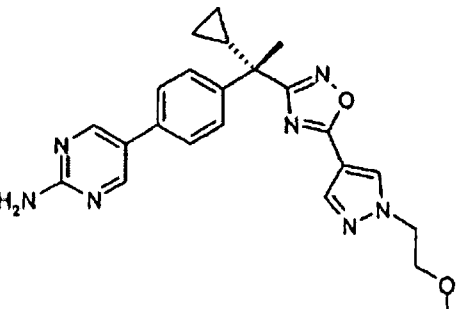
30		9	2.32	432.2	B
31		18	6.39	390.4	A
32		18	6.39	390.4	A
33		5	2.51	402.4	C

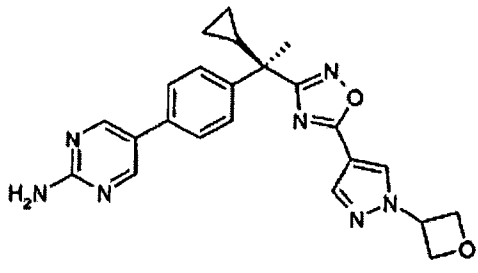
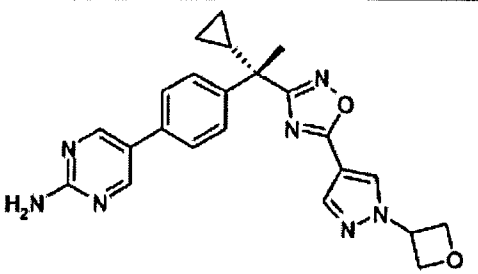
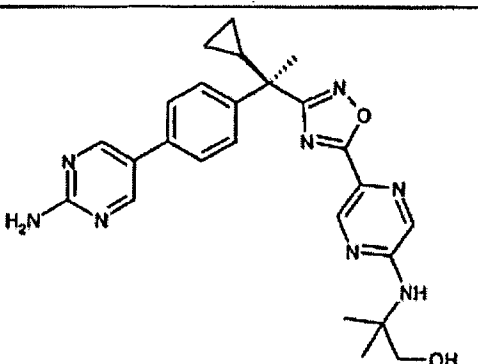
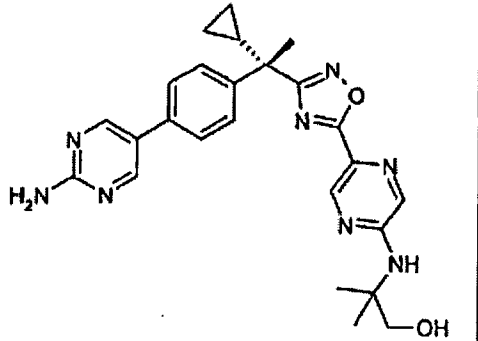
34		5	1.74	388.3	C
35		11	2.52	487.4	C
36		11	2.61	473.4	C
37		5	2.31	373.2	C

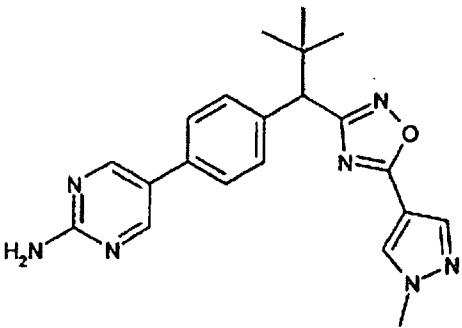
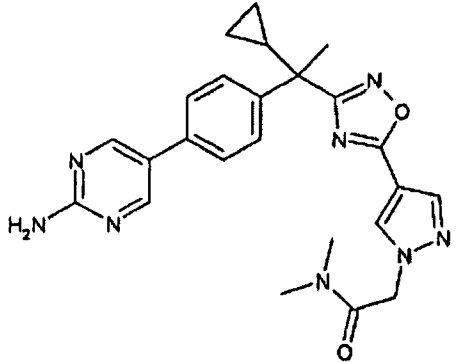
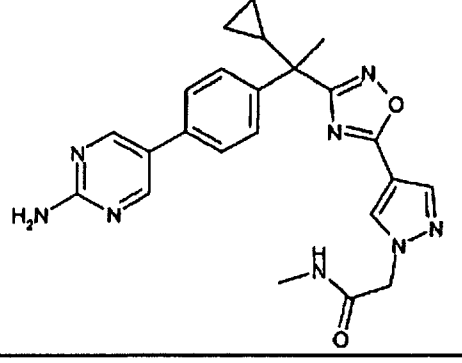
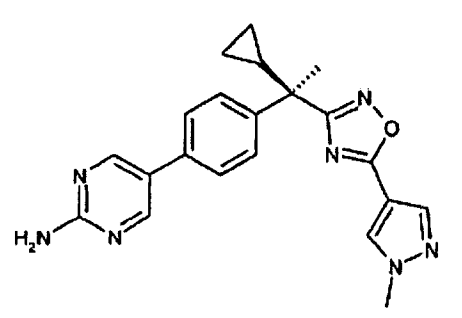
38		12	5.42	458.4	A
39		12	2.29	472.2	C
40		12	2.15	458.2	C
41		12	5.34	506.4	A

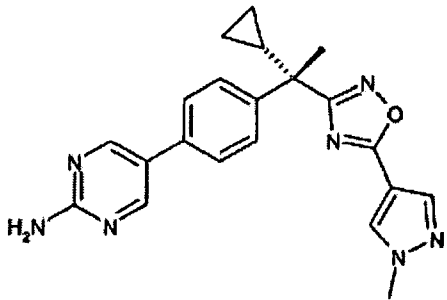
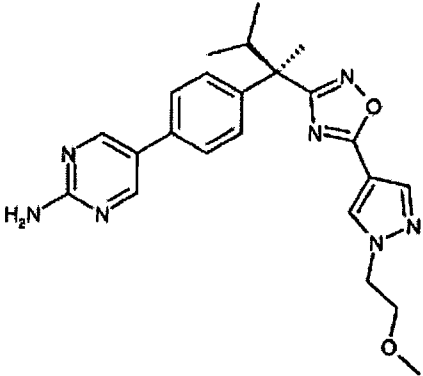
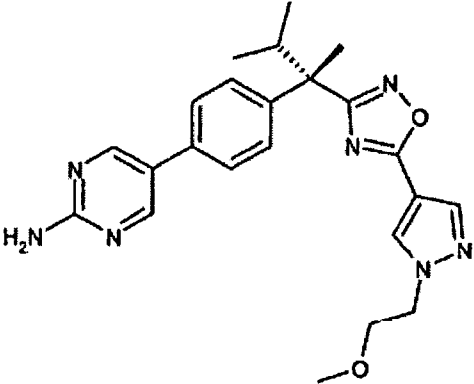
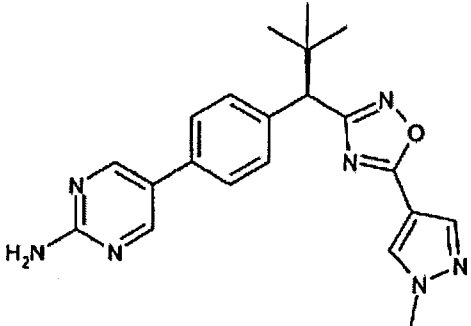
42		11	2.33	459.4	C
43		9	5.32	430.4	A
44		11	5.26	473.4	A
45		11	5.57	473.4	A

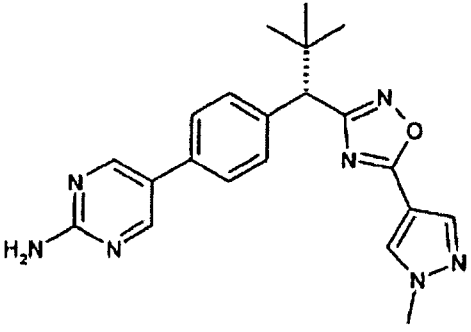
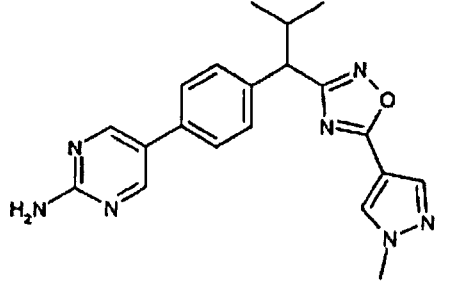
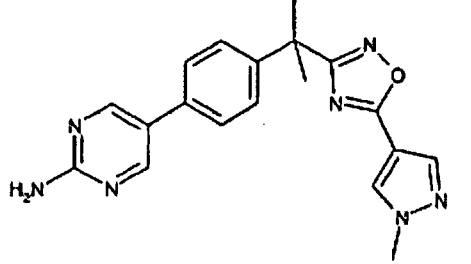
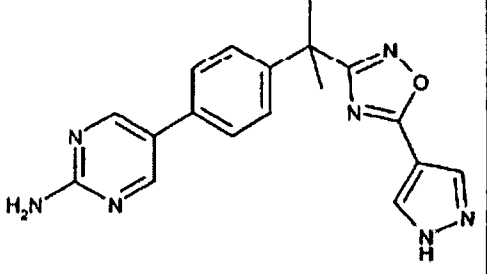
46		19	2.45	390.4	C
47		19	2.45	390.4	C
48		19	2.01	374.4	C
49		19	2.01	374.4	C

50		20	5.26	473.4	A
51		20	5.26	473.4	A
52		20	5.55	432.4	A
53		20	5.55	432.4	A

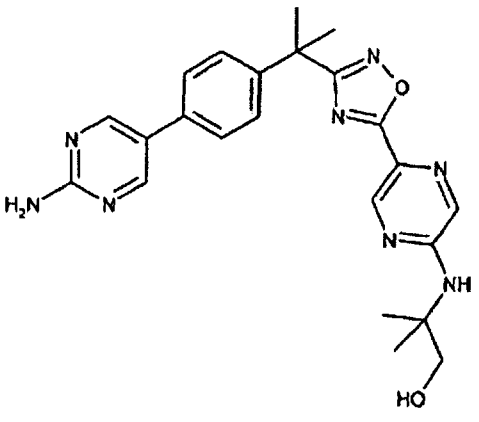
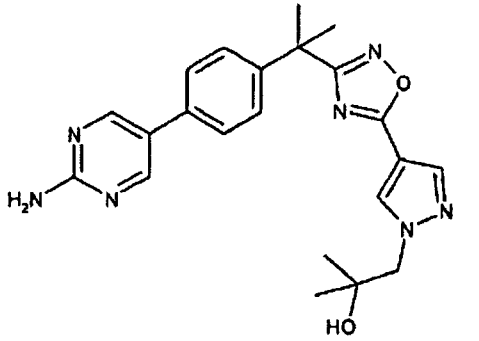
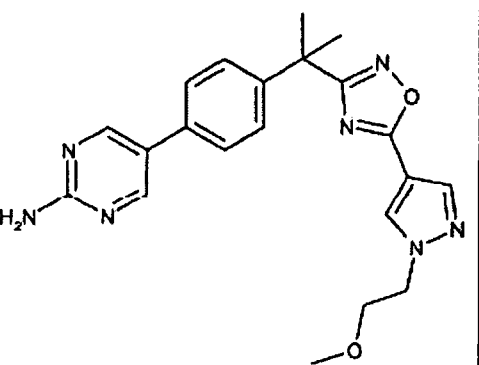
54		20	5.32	430.4	A
55		20	5.32	430.4	A
56		20	5.57	473.5	A
57		20	5.57	473.5	A

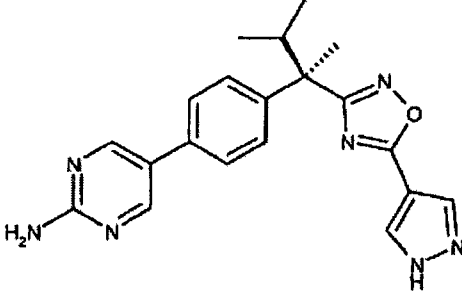
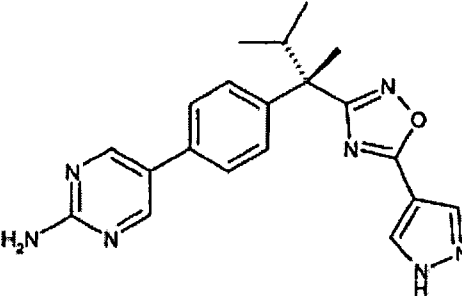
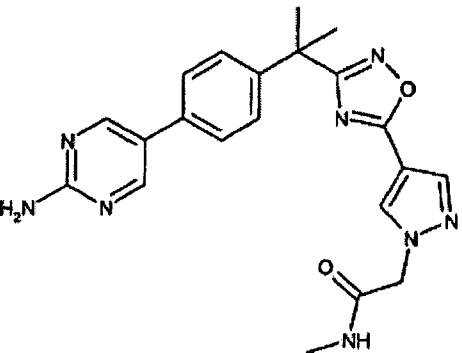
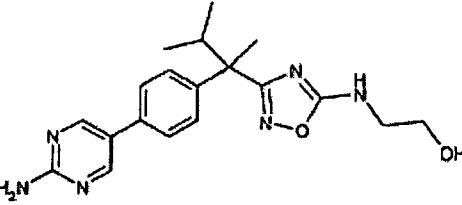
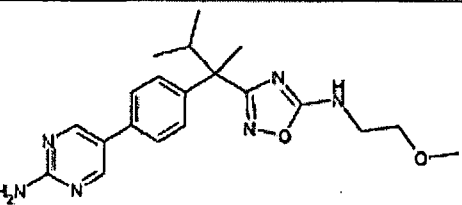
58		5	5.9	390.3	A
59		9	4.97	459.6	A
60		9	4.74	445.5	A
61		18	5.36	388.3	A

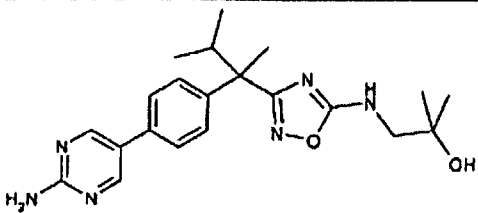
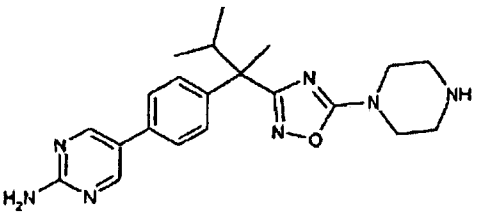
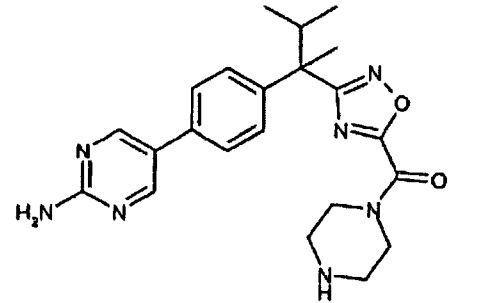
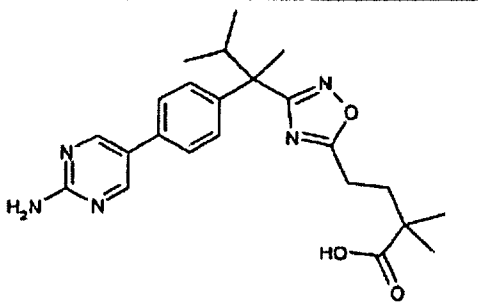
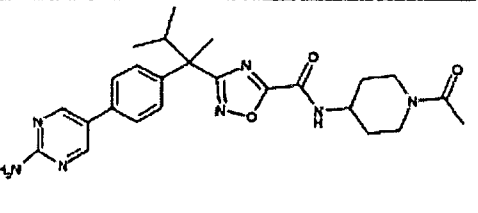
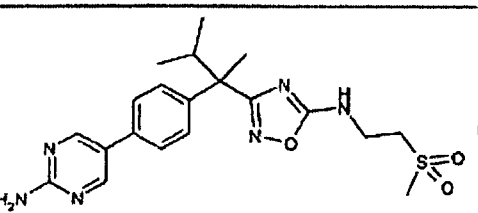
62		18	5.36	388.3	A
63		20	5.91	434.4	A
64		20	5.91	434.4	A
65		18	5.89	390.3	A

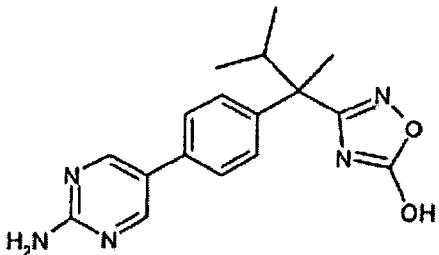
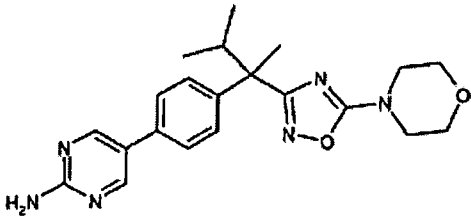
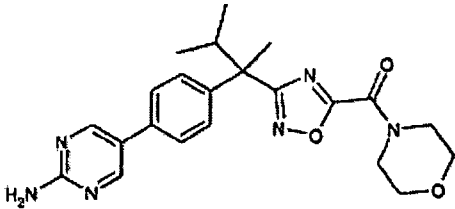
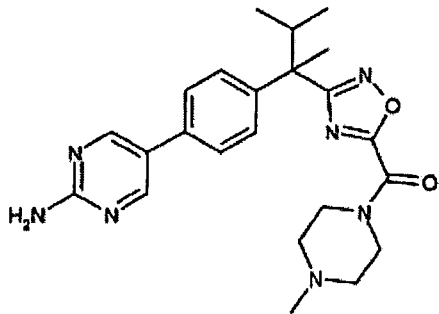
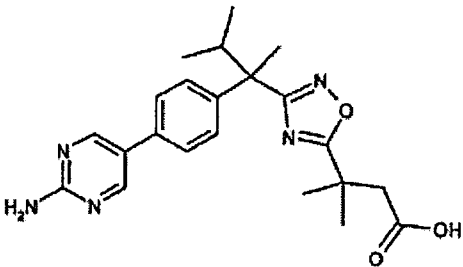
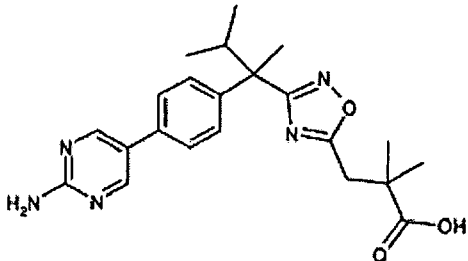
66		18	5.89	390.3	A
67		5	2.27	376.4	C
68		5	1.16	362.4	D
69		5	1.08	346.4	D

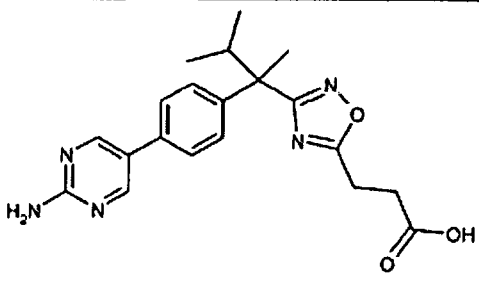
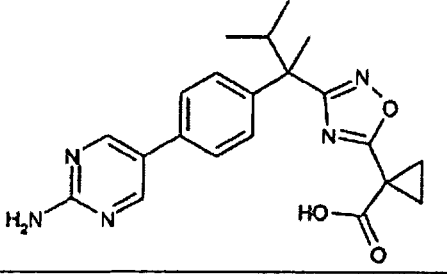
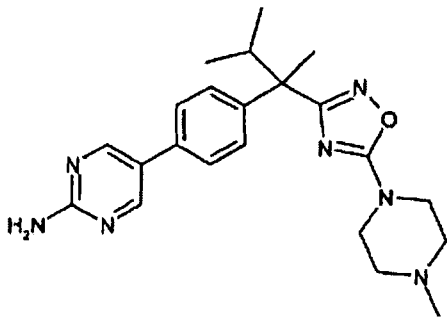
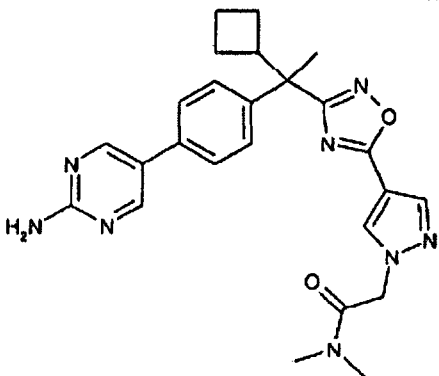
- 191 -

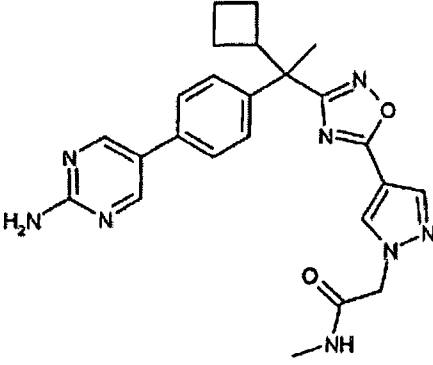
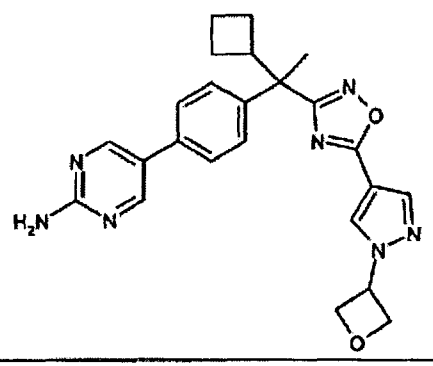
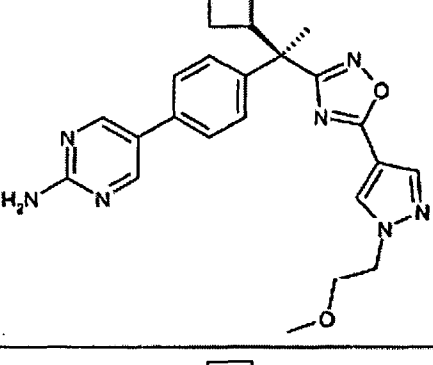
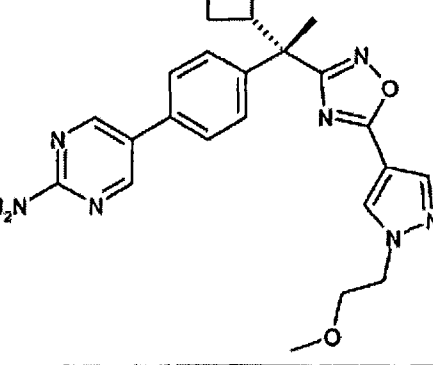
74		11	1.22	447.4	D
75		9	1.17	420.4	D
76		9	1.19	406.4	D

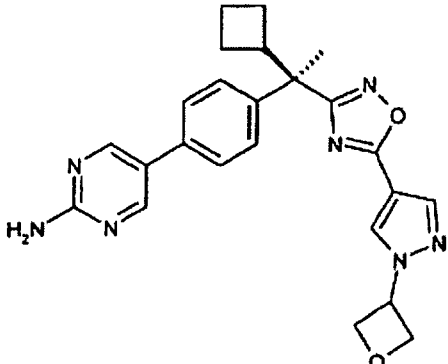
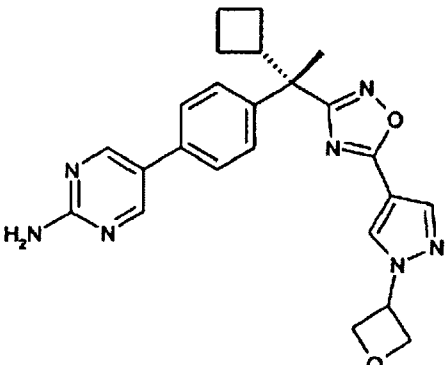
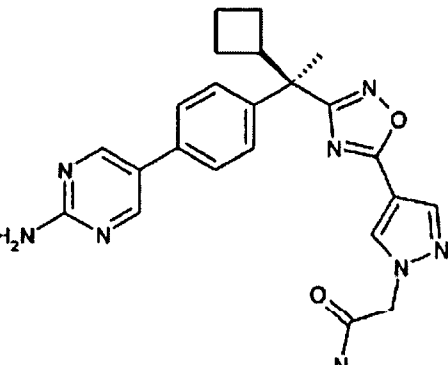
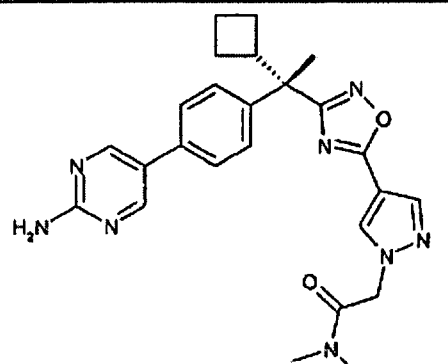
77		18	1.21	376.4	D
78		18	1.21	376.4	D
79		9	1.06	419.4	D
80		10	1.28	369.4	D
81		10	1.4	383.4	D

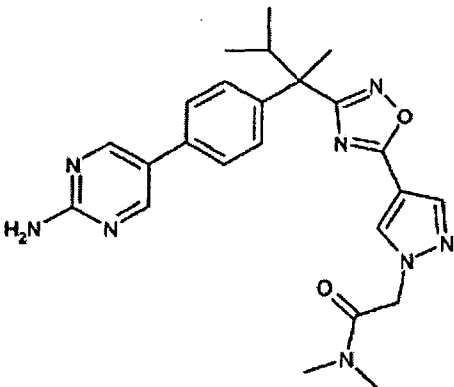
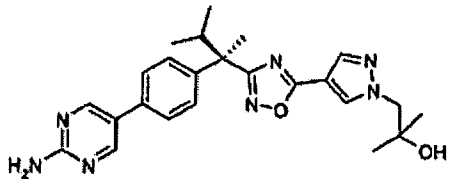
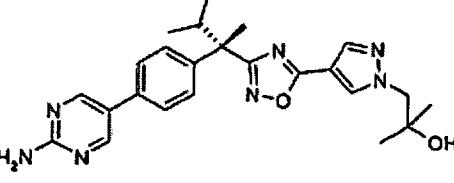
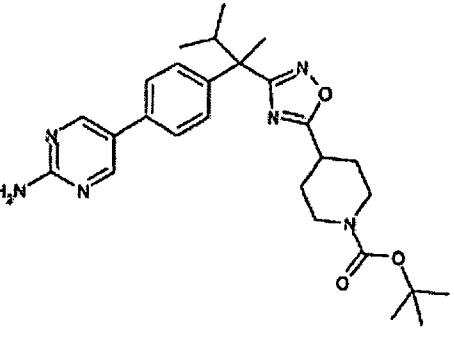
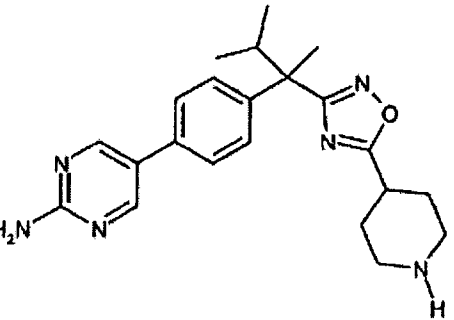
82		10	1.37	397.4	D
83		10	1.11	394.4	D
84		10	1.12	422.4	D
85		22	1.46	424.4	D
86		10	1.37	478.5	D
87		10	1.29	431.4	D

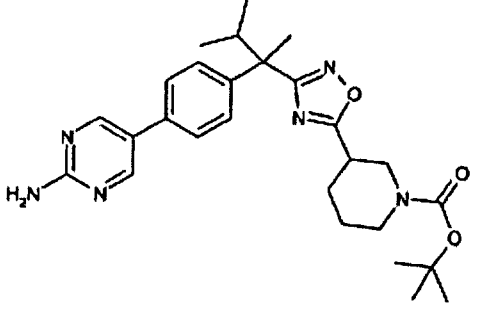
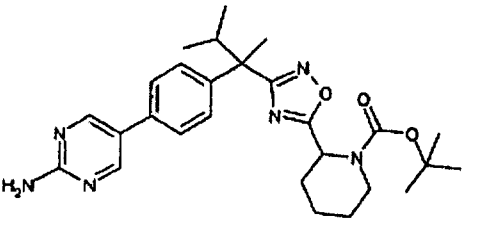
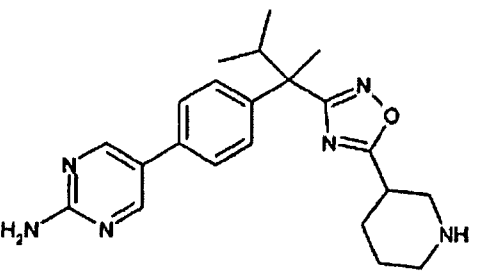
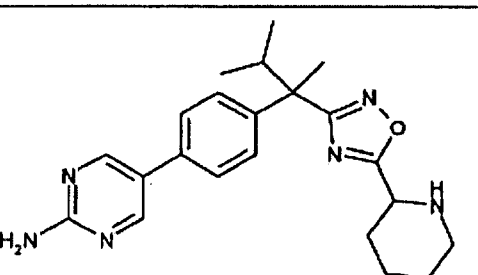
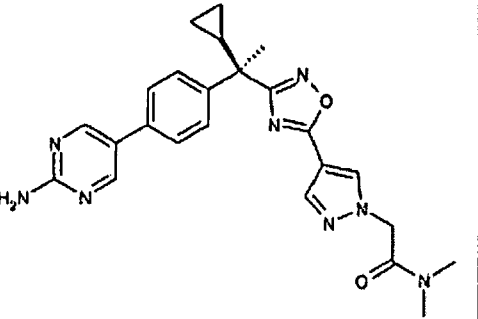
88		41	1.26	326.4	D
89		10	1.59	395.4	D
90		10	1.43	423.4	D
91		10	1.12	436.4	D
92		22	1.43	410.4	D
93		22	1.43	410.4	D

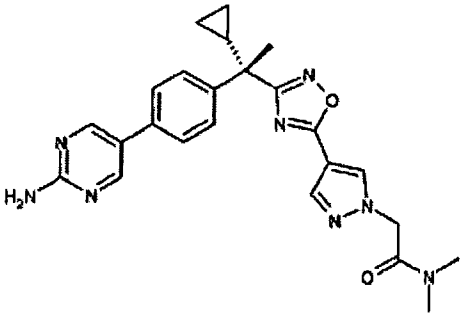
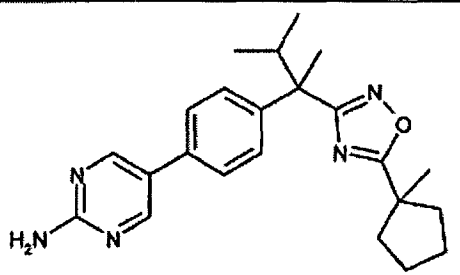
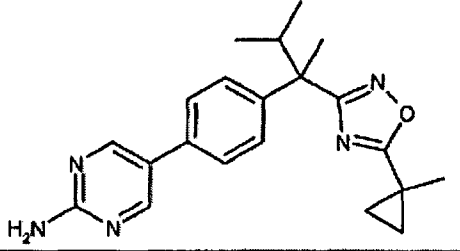
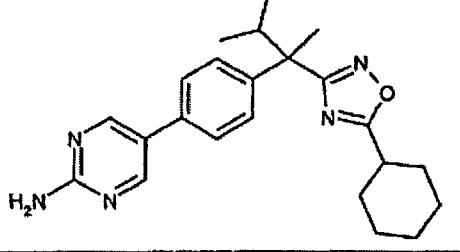
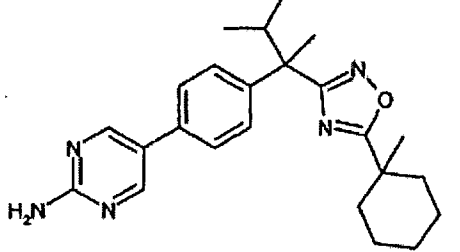
94		22	1.32	382.4	D
95		14	1.39	394.4	D
96		21	0.64	408.4	D
97		9	2.3	473.4	C

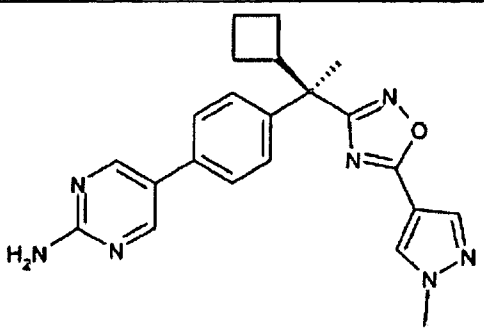
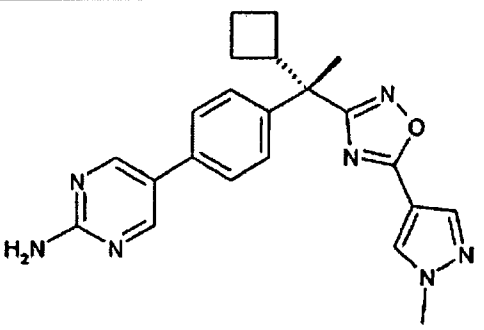
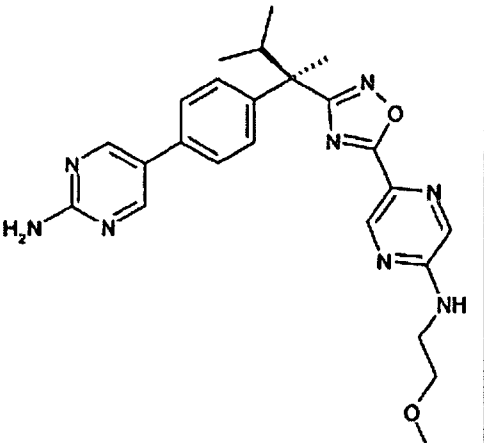
98		9	2.24	459.4	C
99		9	1.58	444.4	B
100		20	2.61	446.4	C
101		20	2.61	446.4	C

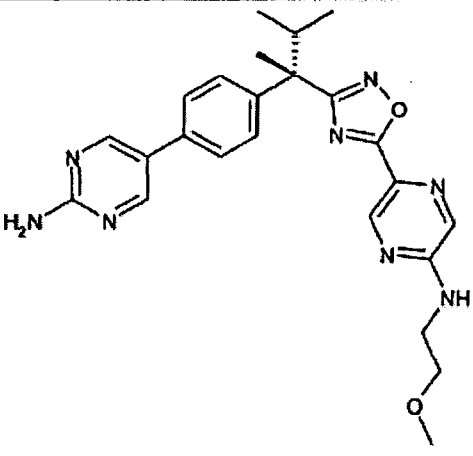
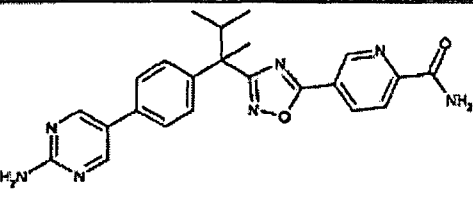
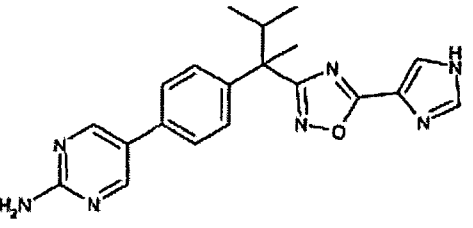
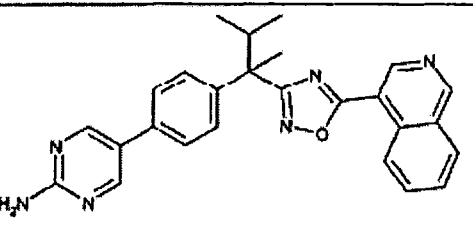
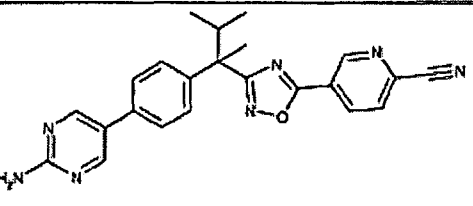
102		18	1.07	444.4	C
103		18	1.07	444.4	C
104		18	2.3	473.4	C
105		18	2.3	473.4	C

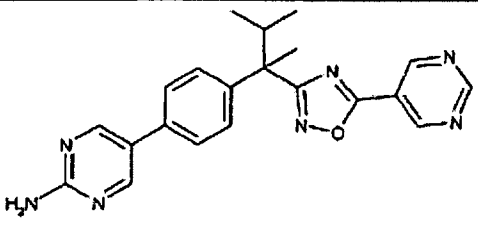
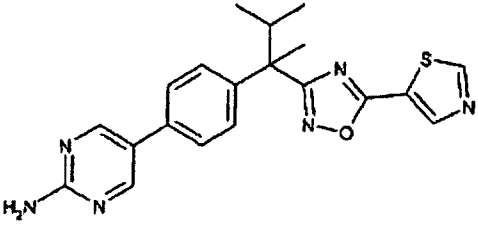
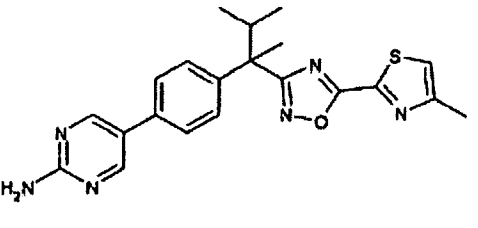
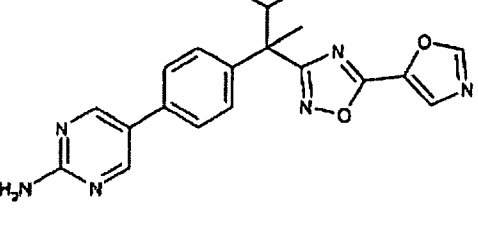
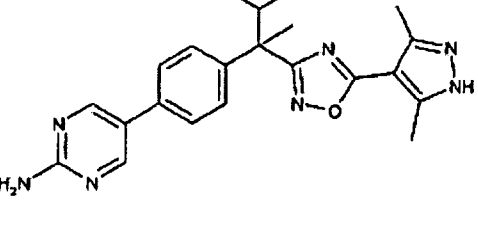
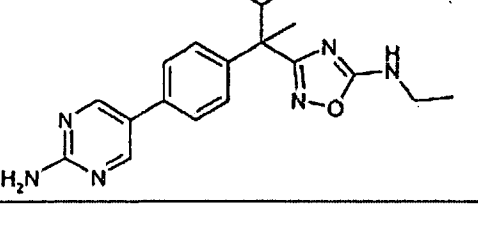
106		9	2.24	461.4	C
107		18	1.29	448.4	D
108		18	1.29	448.4	D
109		6	1.67	493.4	E
110		6	1.09	393.4	E

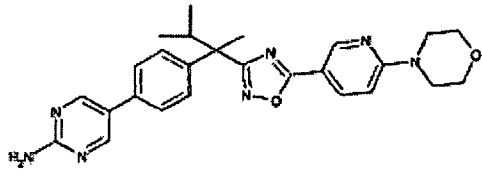
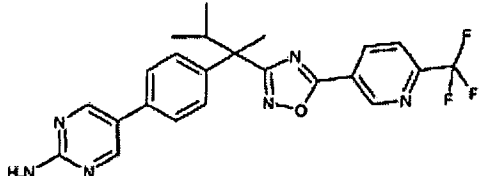
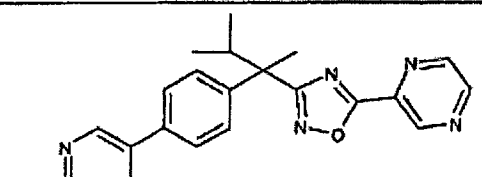
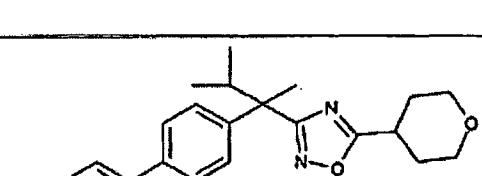
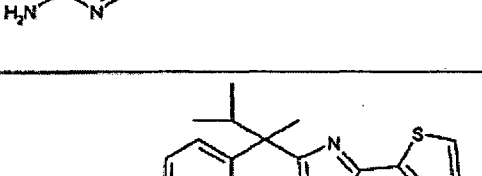
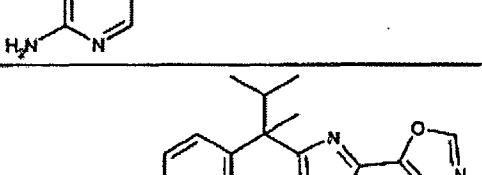
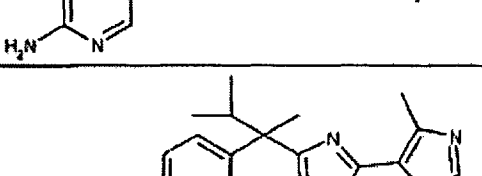
111		6	1.68	493.4	E
112		6	1.72	493.4	E
113		6	1.13	393.4	E
114		6	1.13	393.4	E
115		18	4.97	459.4	A

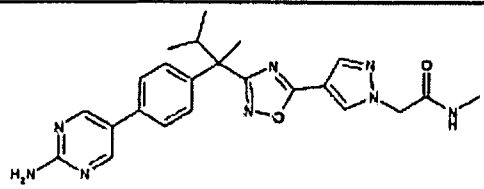
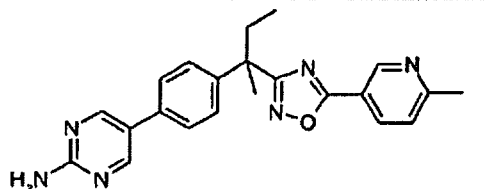
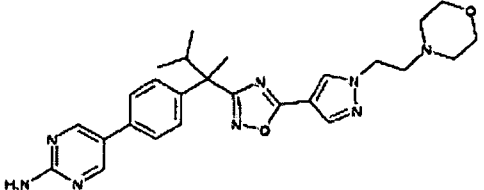
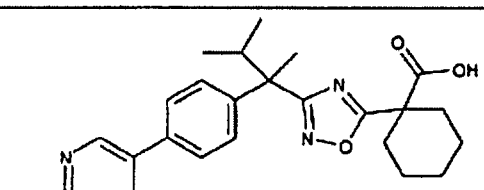
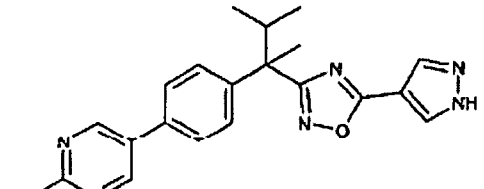
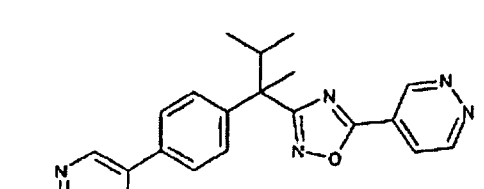
116		18	4.97	459.4	A
117		1	1.69	392.4	D
118		1	1.58	364.4	D
119		5	1.68	392.4	D
120		1	1.73	406.4	D

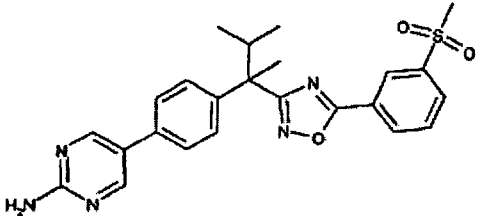
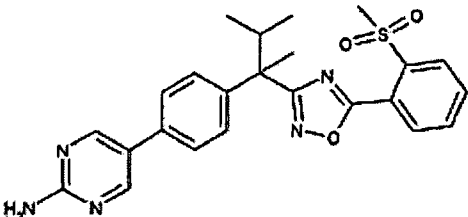
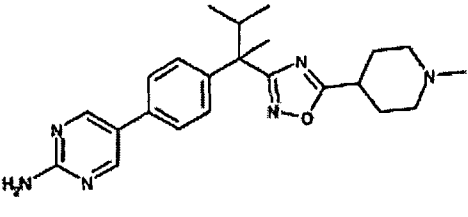
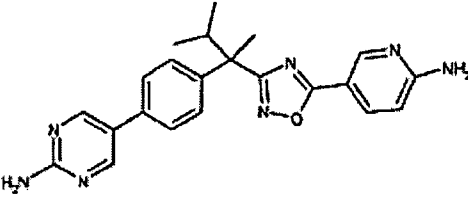
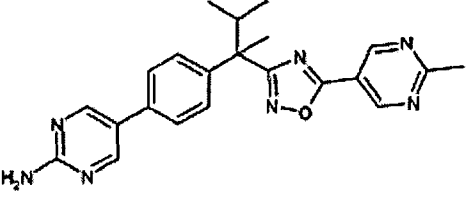
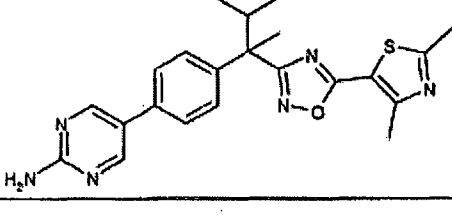
121		18	2.5	402.4	C
122		18	2.5	402.4	C
123		18	1.33	461.4	D

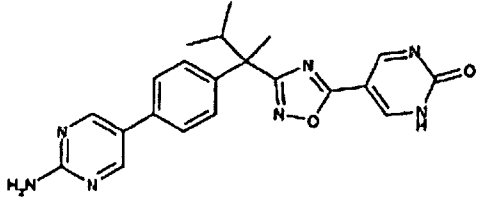
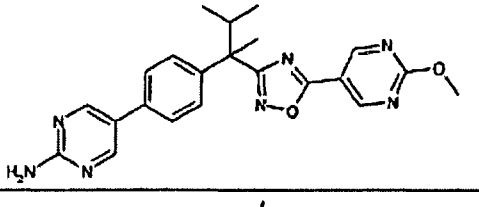
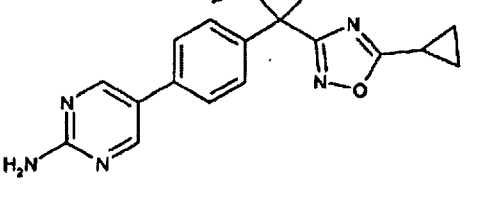
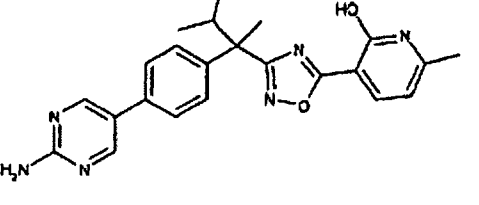
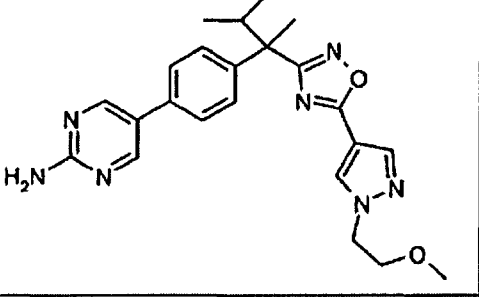
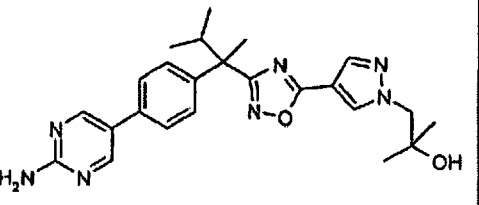
124		18	1.33	461.4	D
125		7	4.03	430.1	F
126		7	3.47	376.1	F
127		7	4.92	437.1	F
128		7	4.54	412.1	F

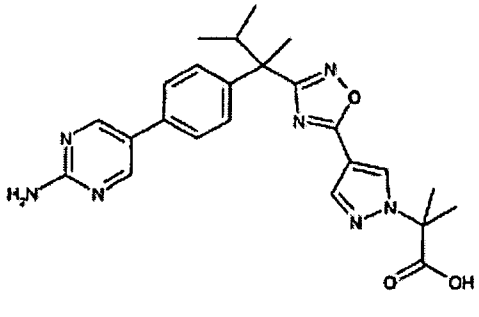
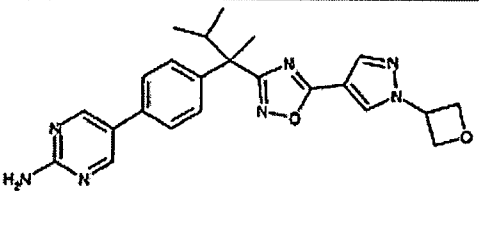
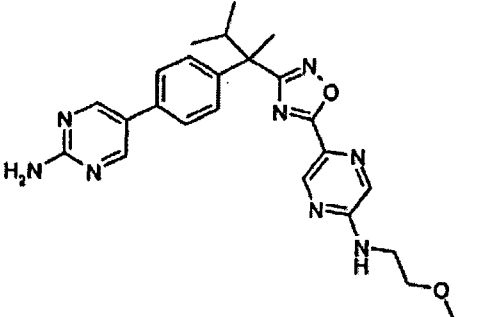
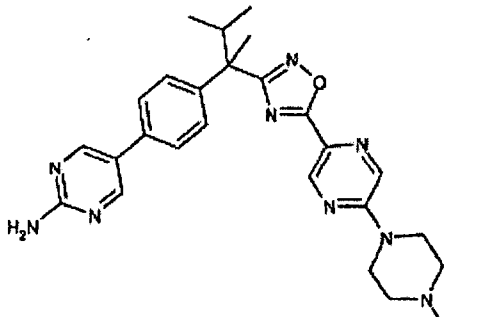
129		7	4.02	388.1	F
130		7	4.92	393.1	F
131		7	4.6	407.1	F
132		7	4.07	377.1	F
133		7	4.13	404.2	F
134		10	3.94	353.2	F

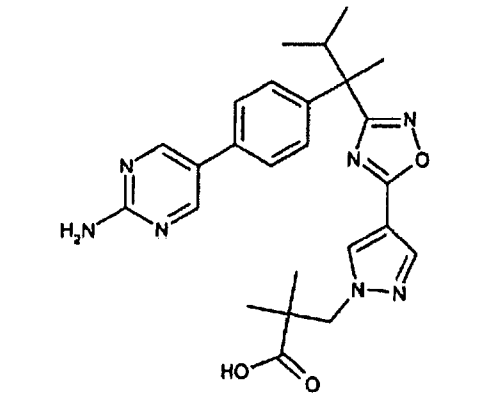
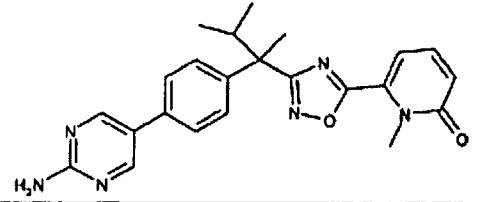
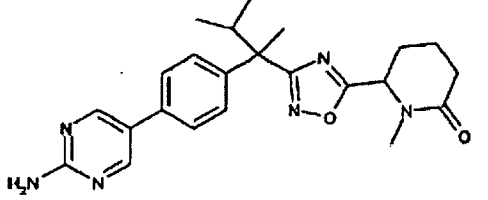
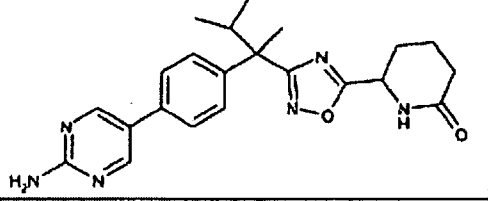
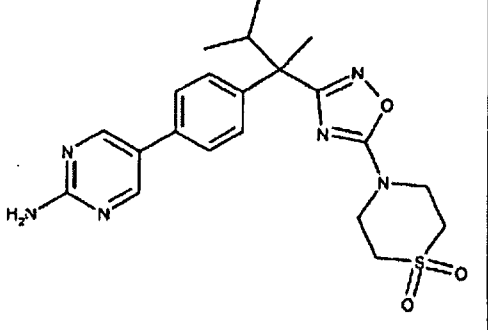
135		8	4.65	472.1	F
136		8	4.87	455	F
137		8	3.74	388.1	F
138		8	4.26	394.1	F
139		7	4.36	393.1	F
140		8	4.3	391.1	F
141		8	4.59	407.1	F

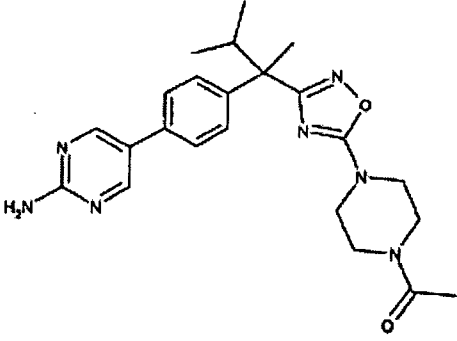
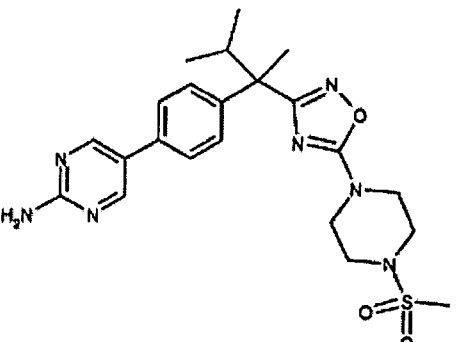
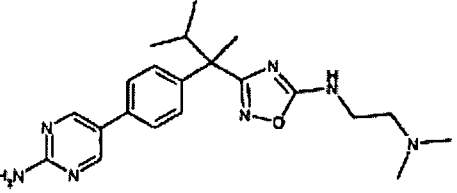
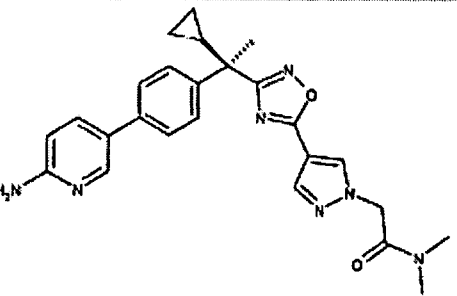
142		13	3.62	447.1	F
143		7	4.85	387.1	F
144		13	3.06	489.3	F
145		15	4.35	436.2	F
146		7	3.73	376.1	F
147		7	3.87	388.1	F

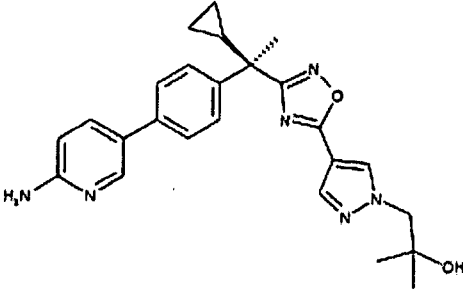
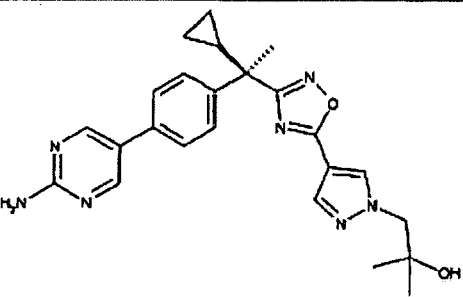
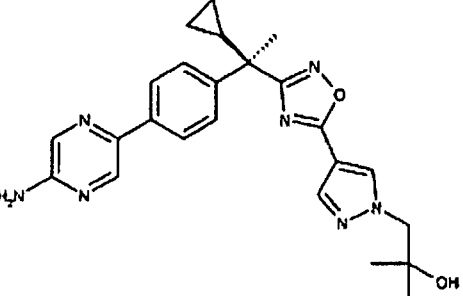
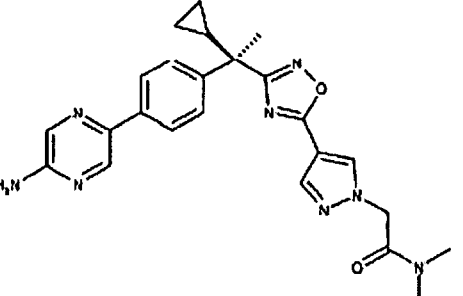
148		7	4.37	464.1	F
149		7	4.28	464.1	F
150		7	2.92	407.2	F
151		7	3.57	402.2	F
152		7	4.23	402.2	F
153		7	4.72	421.1	F

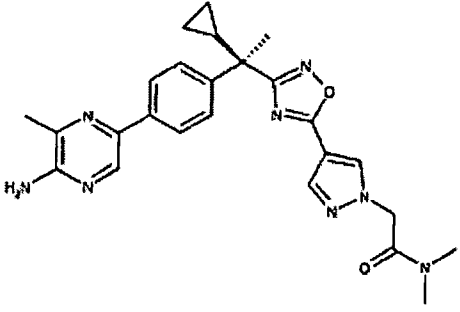
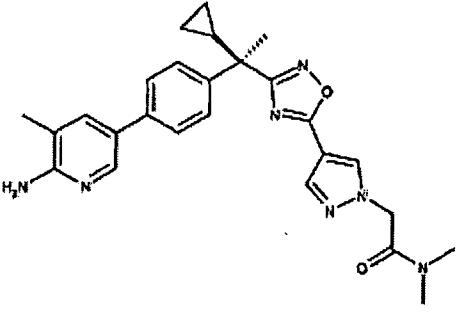
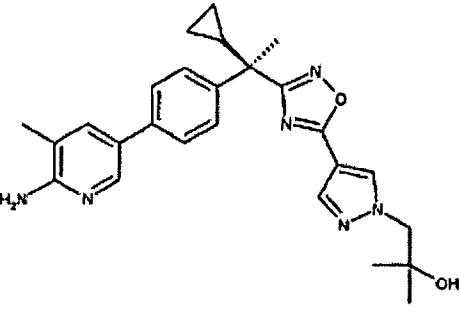
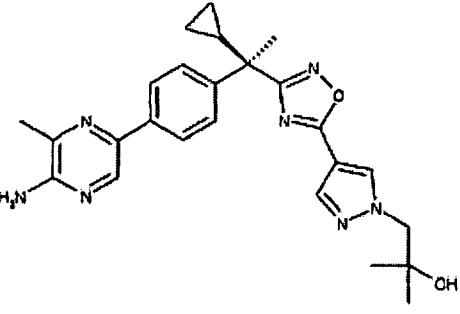
154		7	3.02	404.1	F
155		7	4.33	418.1	F
156		7	4.41	350.2	F
157		7	3.65	417.2	F
158		13	5.91	434.4	A
159		13	4.06	448.3	F

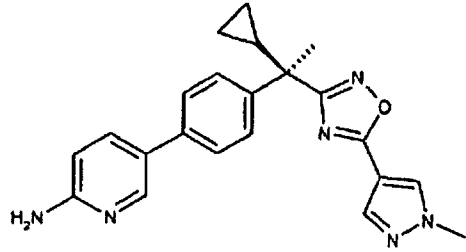
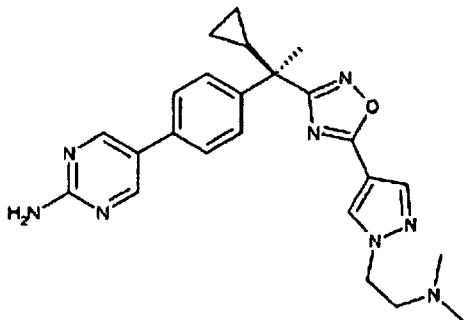
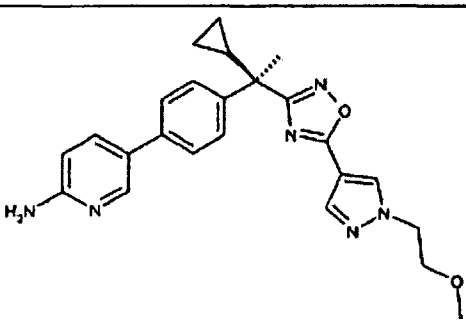
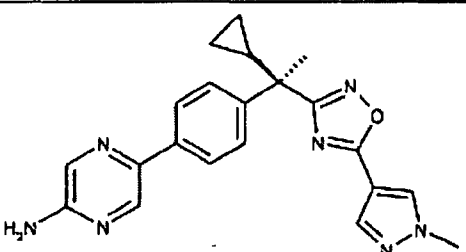
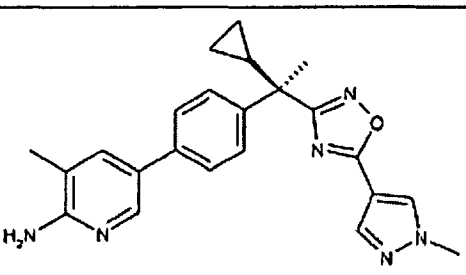
160		16	3.93	462.2	F
161		13	3.91	432.2	F
162		11	4.06	461.3	F
163		11	3.12	486.3	F

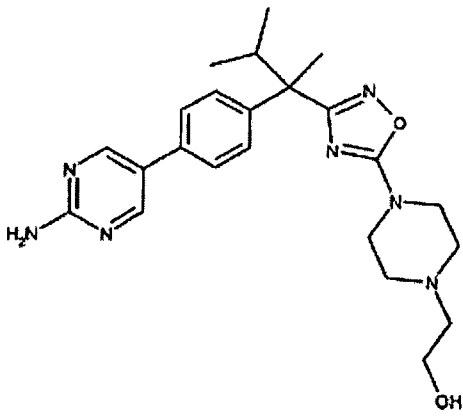
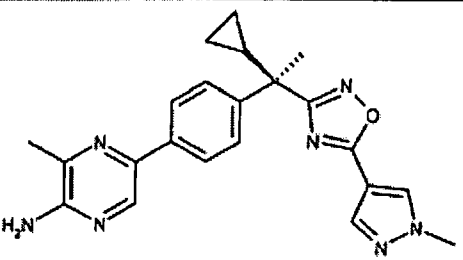
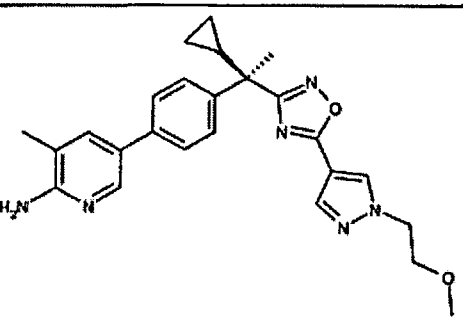
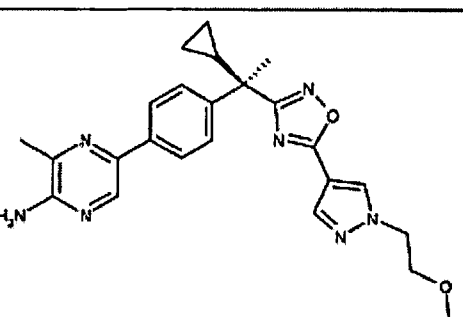
164		16	4.04	476.2	F
165		17	3.97	417.2	F
166		17	3.79	421.1	F
167		17	3.6	407.1	F
168		21	1.37	443.4	E

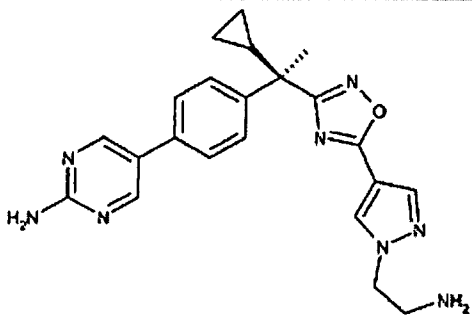
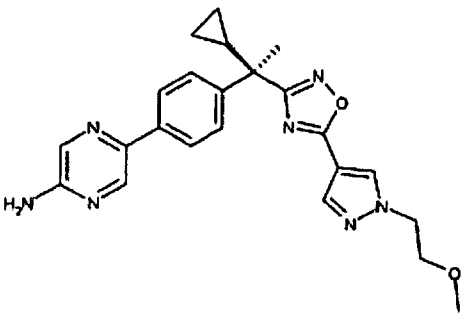
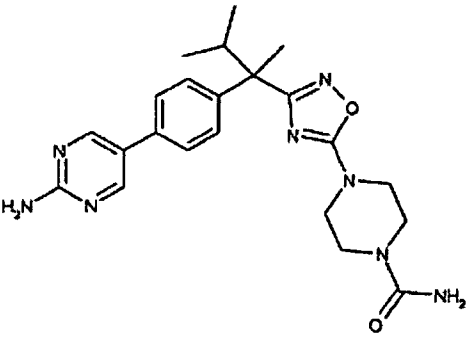
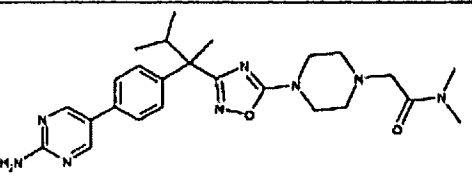
169		21	1.39	436.4	E
170		21	1.42	472.4	E
171		10	1.1	396.4	E
172		27	1.06	458.4	H

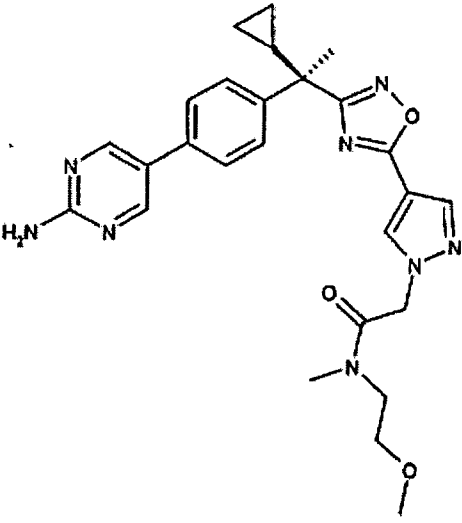
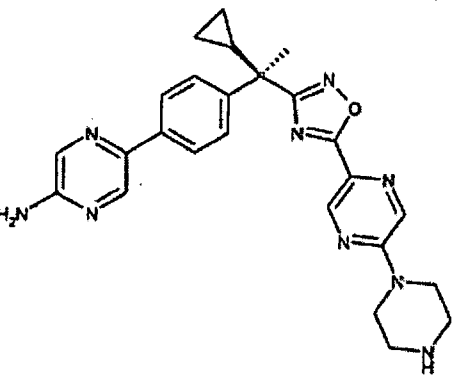
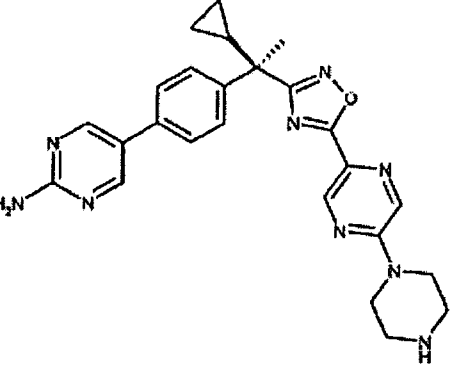
173		27	0.66	445.3	G
174		27	0.82	446.4	G
175		26	0.86	446.4	G
176		26	0.78	459.4	G

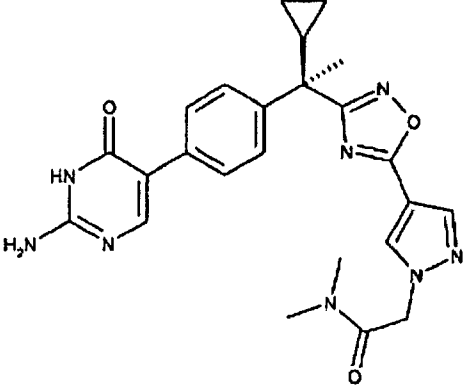
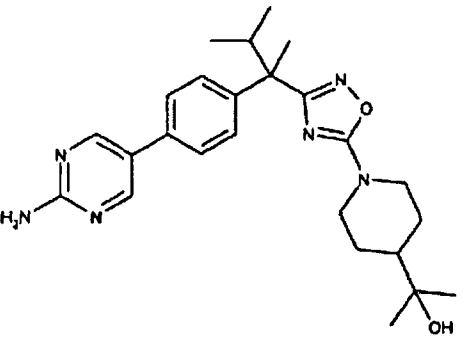
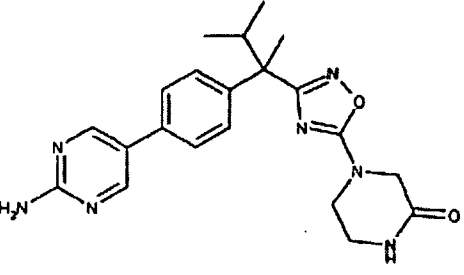
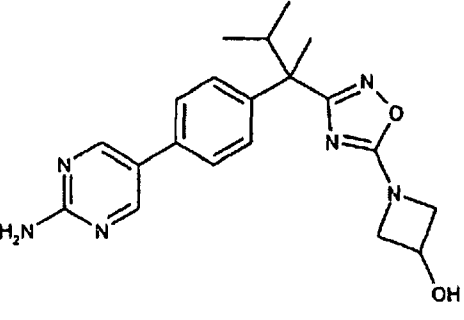
177		26	0.82	473.4	G
178		26	0.66	472.4	G
179		26	0.71	459.4	G
180		26	0.9	460.4	G

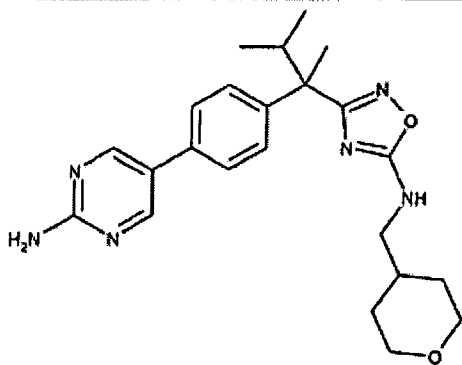
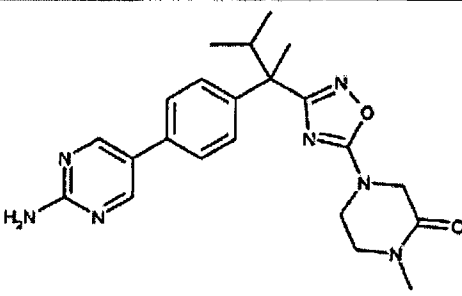
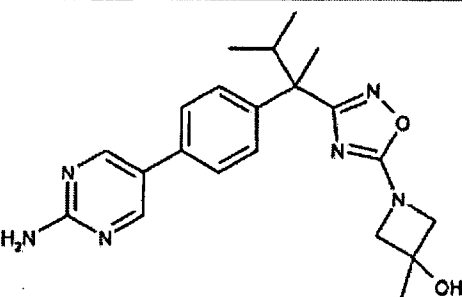
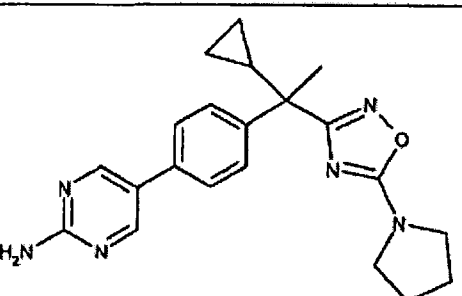
181		27	0.65	388.3	G
182		34	1	445.4	H
183		27	0.68	432.4	G
184		26	0.85	389.5	G
185		26	0.69	401.6	G

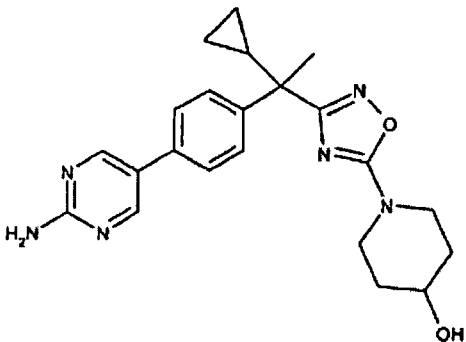
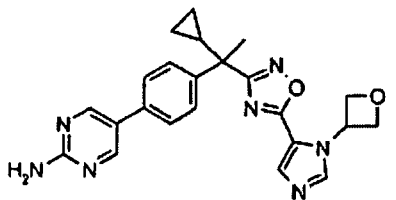
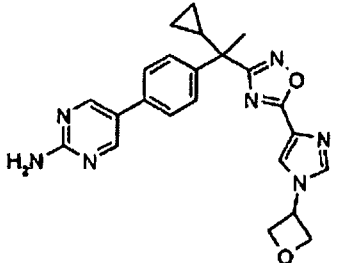
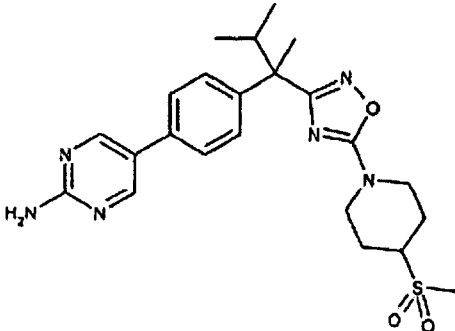
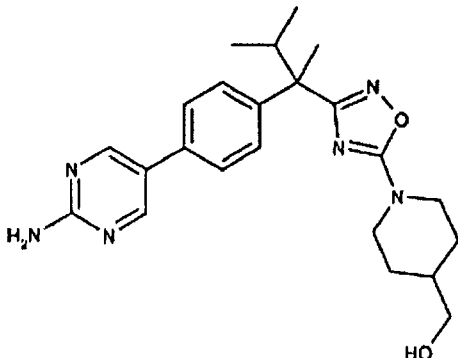
186		21	1.1	438.4	E
187		26	0.9	403.4	G
188		26	0.74	445.1	G
189		26	0.94	446.1	G

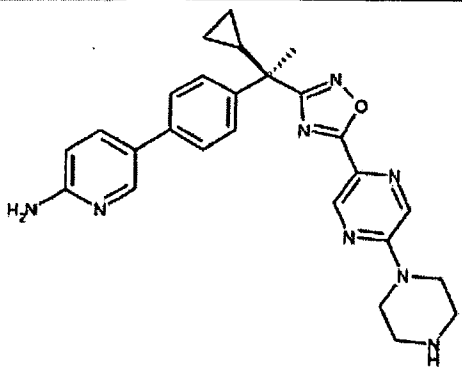
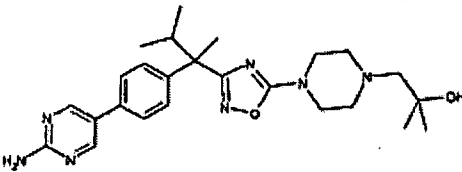
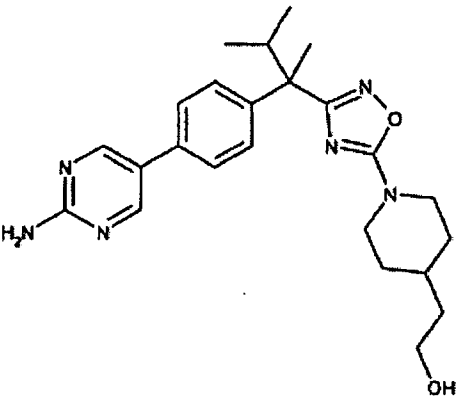
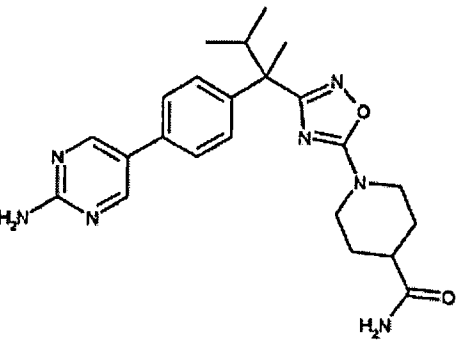
190		37	0.98	417.4	H
191		26	0.9	433.3	G
192		21	1.31	437.4	E
193		29	1.15	479.4	E

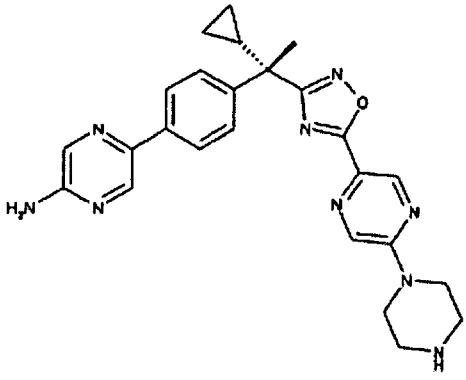
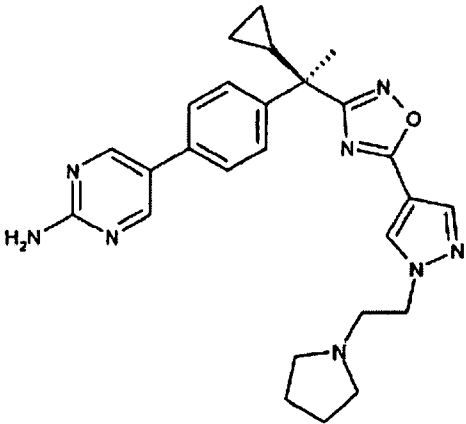
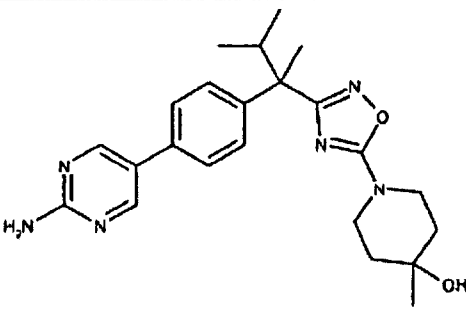
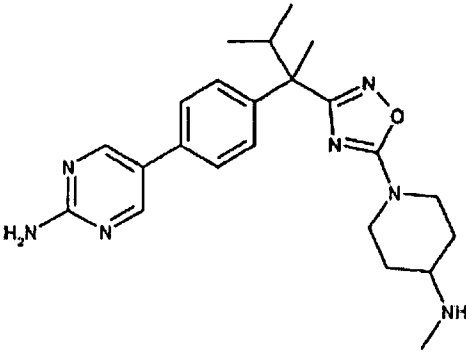
194		35	1.19	503.4	H
195		23	0.59	470.3	G
196		23	1	470.4	D

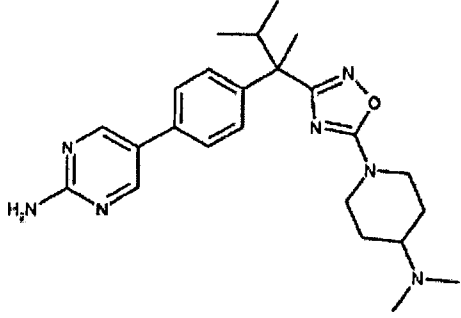
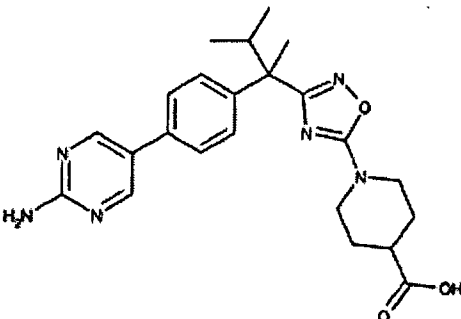
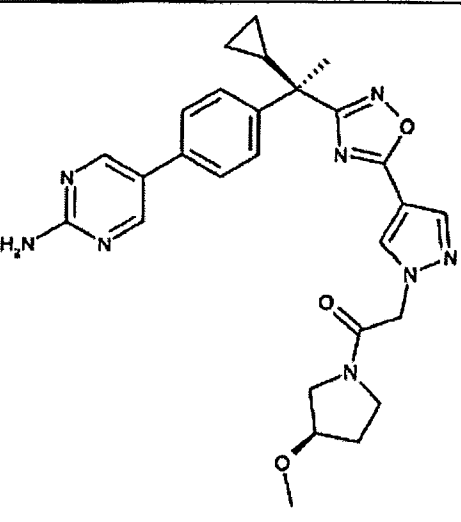
197		36	0.59	475.3	G
198		21	1.49	451.4	E
199		21	1.29	408.4	E
200		21	1.29	381.4	E

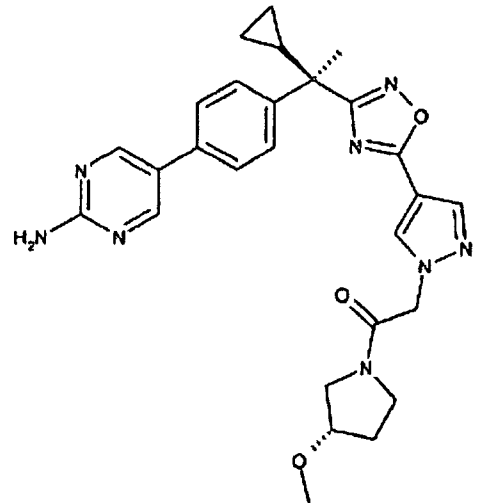
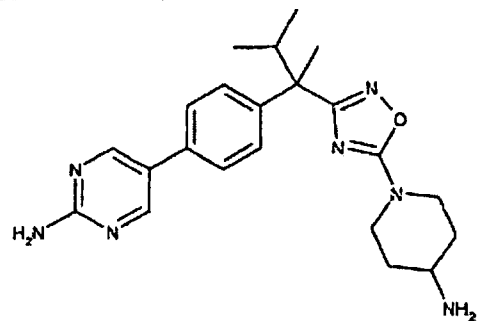
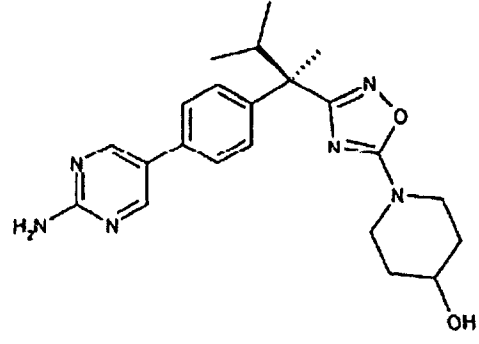
201		21	1.42	423.4	E
202		21	1.36	422.4	E
203		31	1.34	395.4	E
204		32	1.43	377.4	E

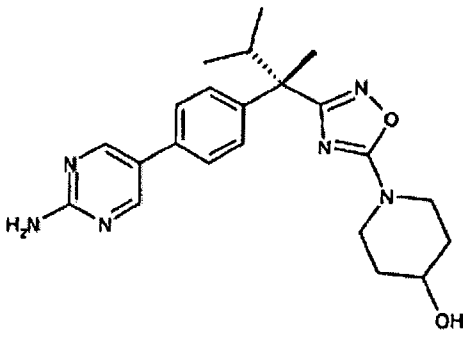
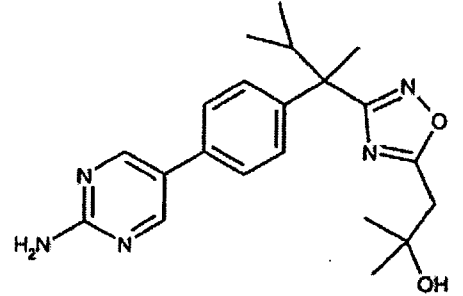
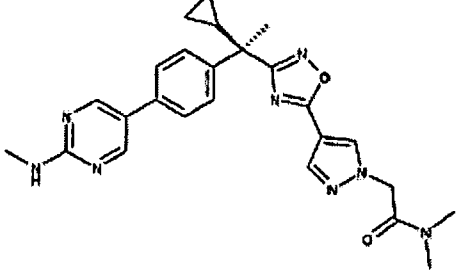
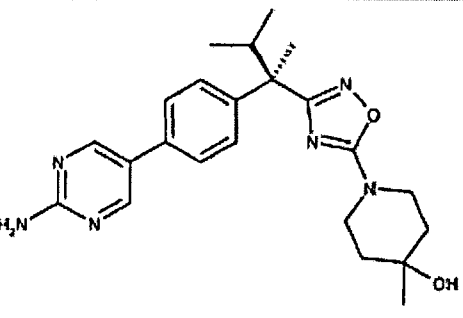
205		32	1.3	407.4	E
206		25	1.4	430.4	D
207		25	1.3	430.2	D
208		21	0.8	471.3	G
209		21	0.82	423.3	G

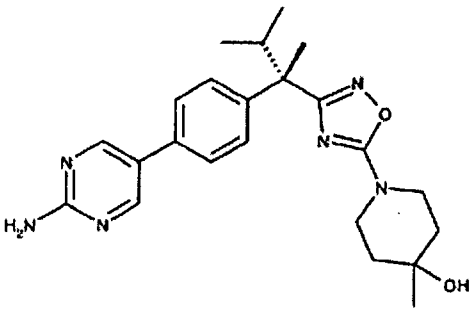
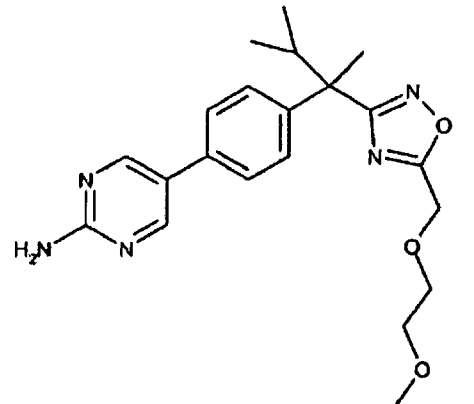
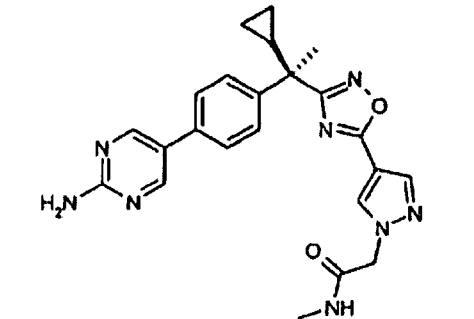
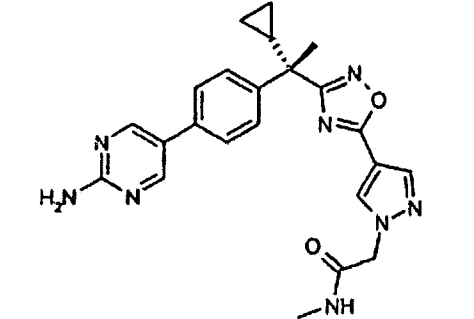
210		23	0.85	469.4	H
211		29	0.63	466.4	G
212		21	0.87	437.4	G
213		21	0.75	436.3	G

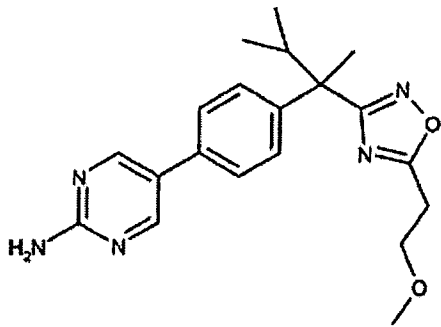
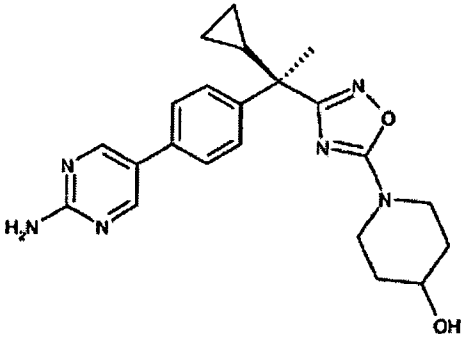
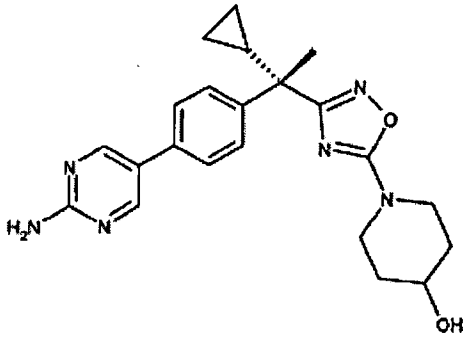
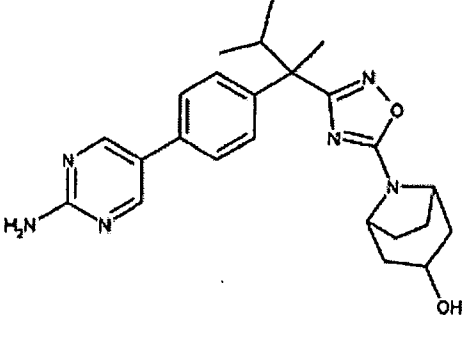
214		23	0.68	470.3	G
215		34	0.7	471.4	J
216		31	0.89	423.3	G
217		28	0.7	422.4	G

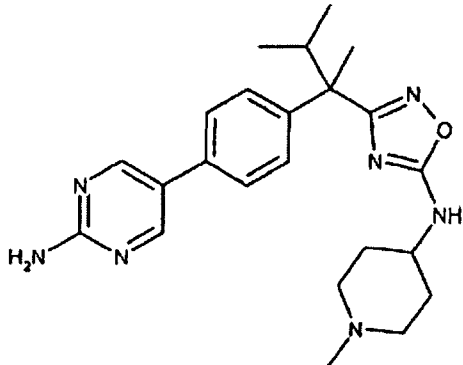
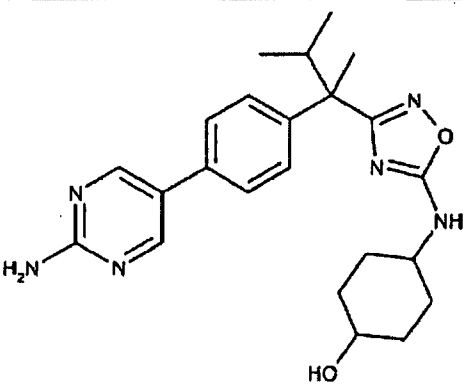
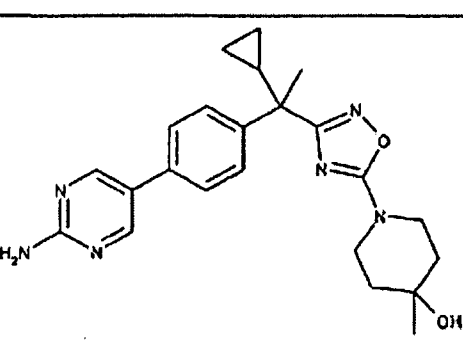
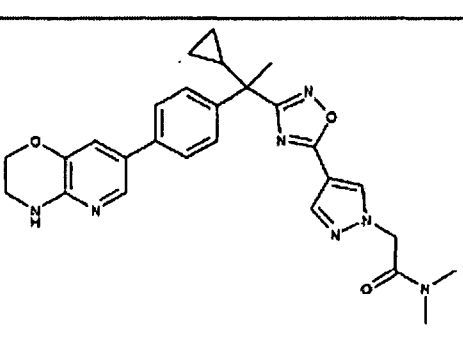
218		21	1.14	436.4	E
219		30	1.39	437.4	E
220		35	1.17	515.4	F

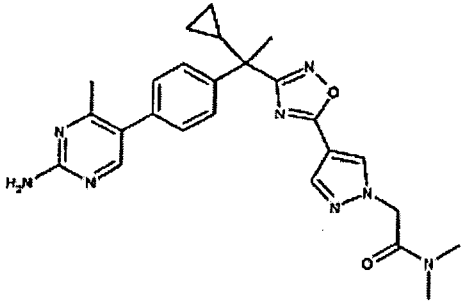
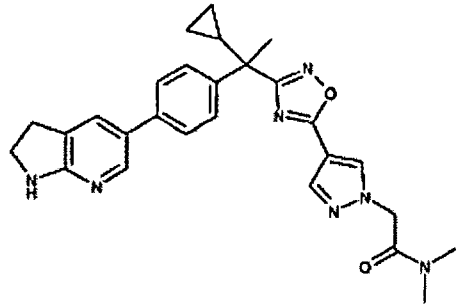
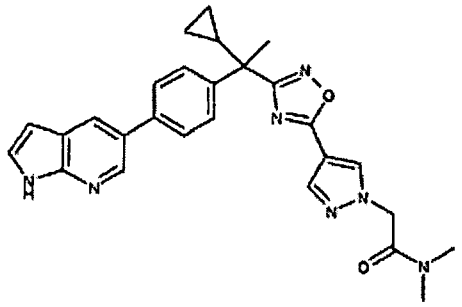
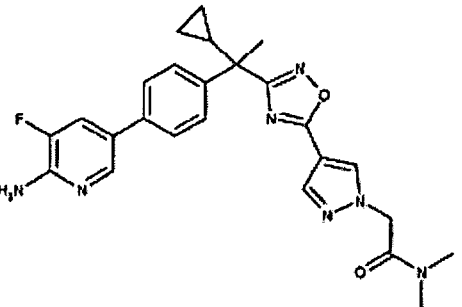
221		35	1.17	515.4	F
222		28	0.69	408.4	G
223		33	1.36	409.4	E

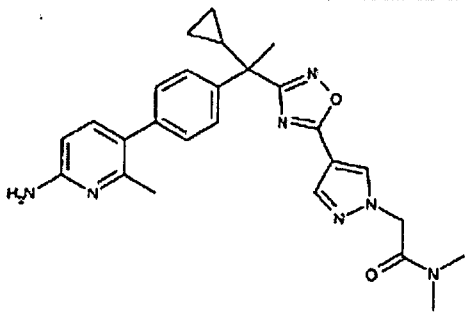
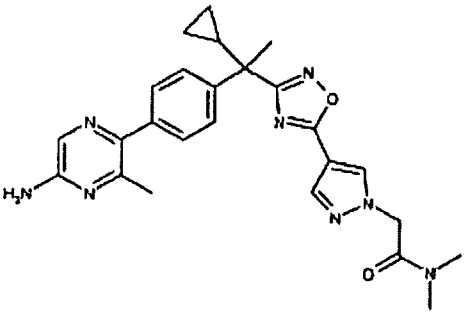
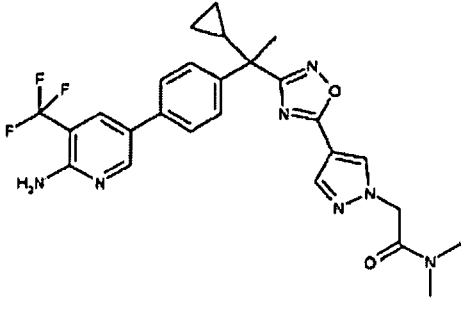
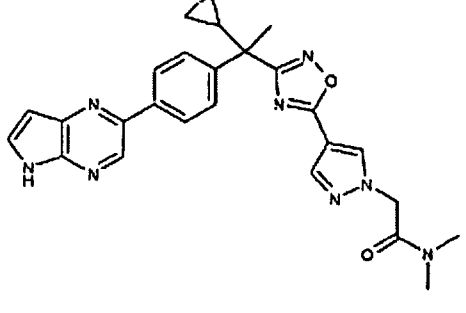
224		33	1.36	409.4	E
225		24	1.26	382.4	D
226		9	0.8	473.3	G
227		18	1.44	423.4	E

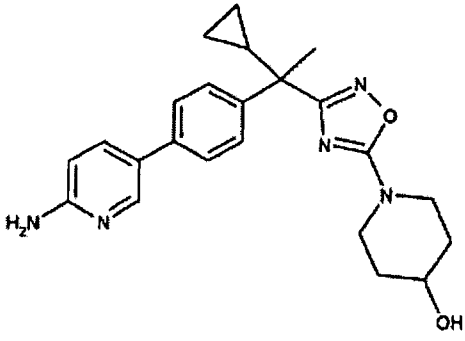
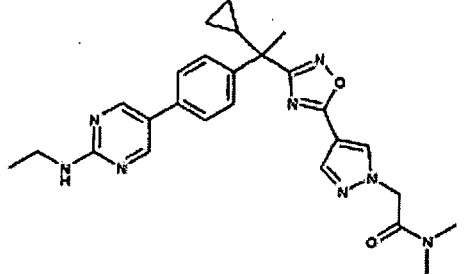
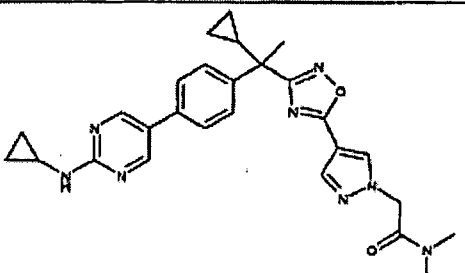
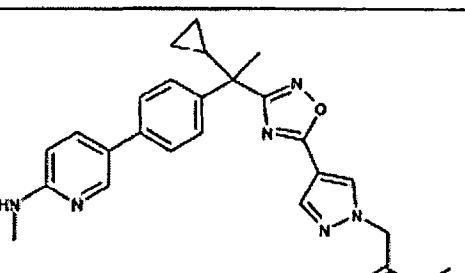
228		18	1.44	423.4	E
229		24	1.32	398.4	D
230		18	1.29	445.4	D
231		18	1.29	445.4	D

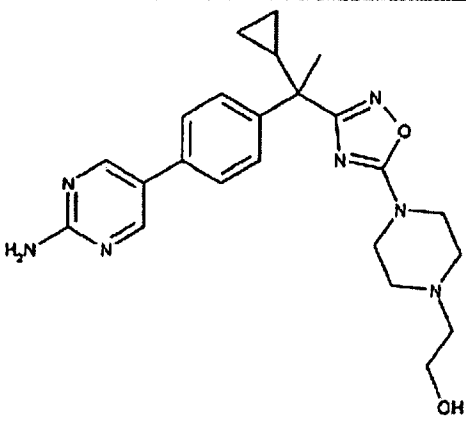
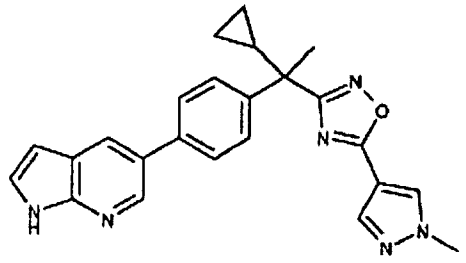
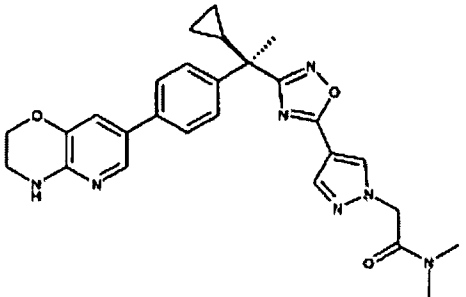
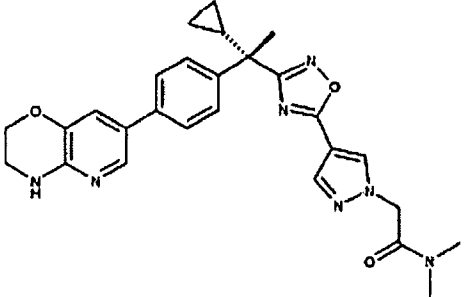
232		24	1.3	368.4	D
233		18	1.3	407.4	E
234		18	1.3	407.4	E
235		21	0.87	435.3	G

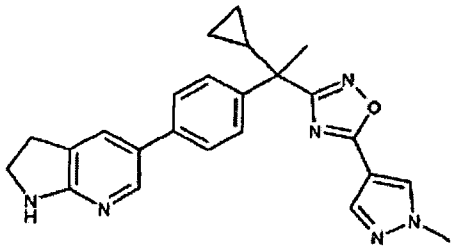
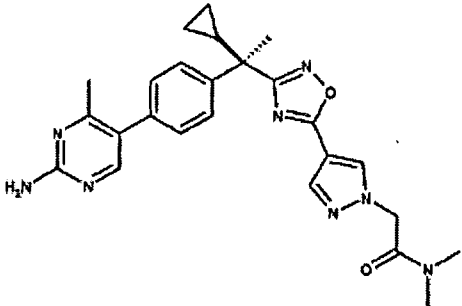
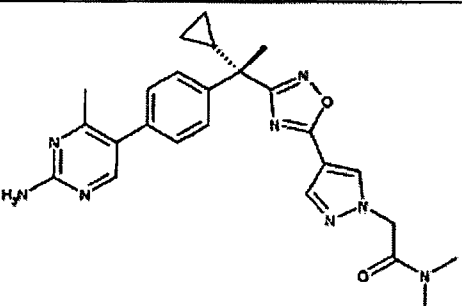
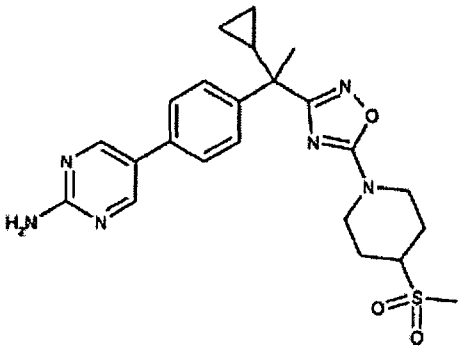
236		21	1.11	422.4	E
237		21	1.33	423.4	E
238		31	1.35	421.2	E
239		26	0.67	500.3	G

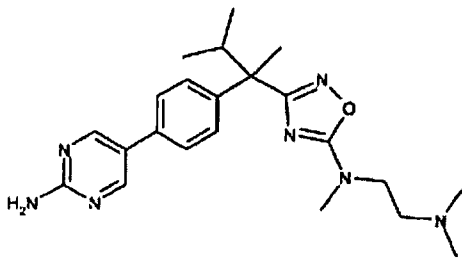
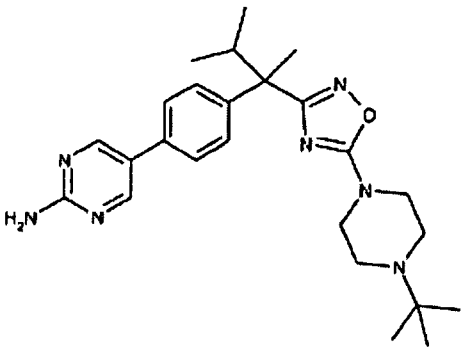
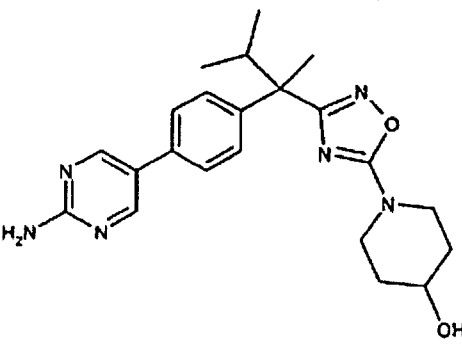
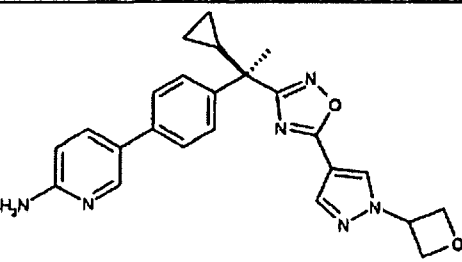
240		26	0.72	473.3	G
241		26	1.15	484	H
242		26	1.98	482.3	H
243		26	0.81	476.3	G

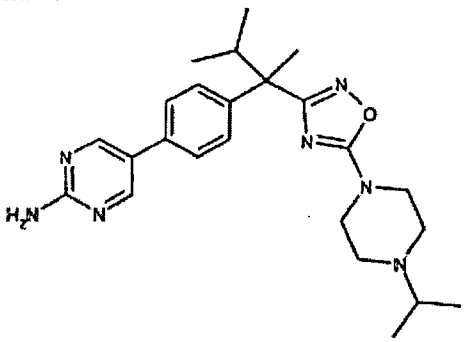
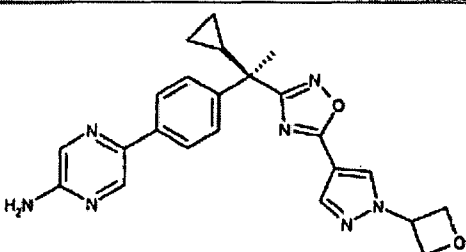
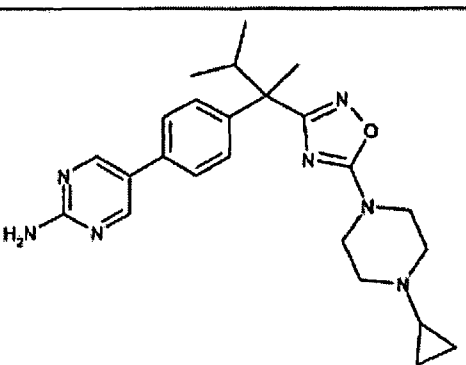
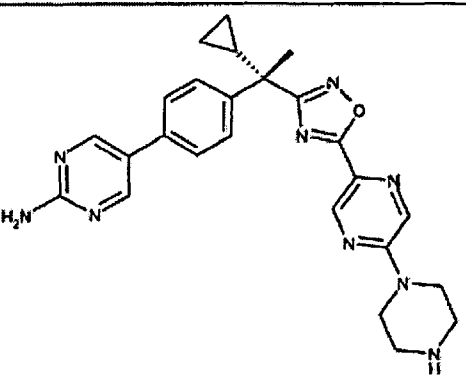
244		26	1.01	472.2	D
245		26	1.16	473.4	D
246		26	1.38	526.2	D
247		26	0.85	483.3	G

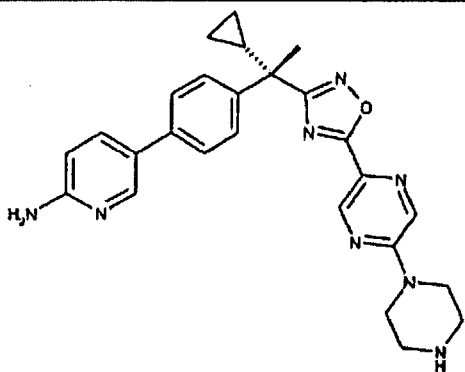
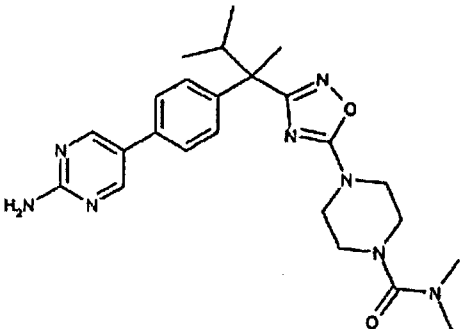
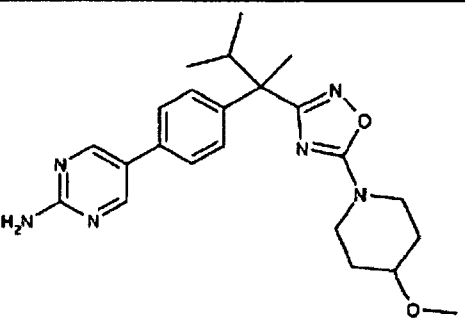
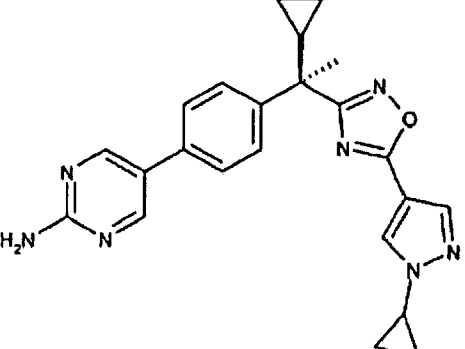
248		32	0.59	406.3	G
249		26	0.89	487.3	G
250		26	0.87	499.3	G
251		26	0.62	472.3	D

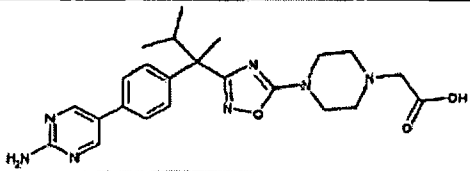
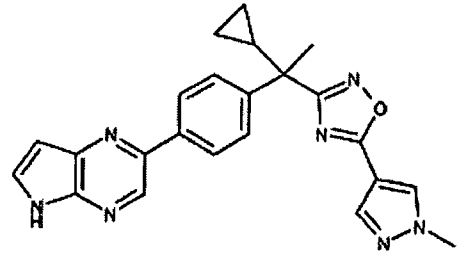
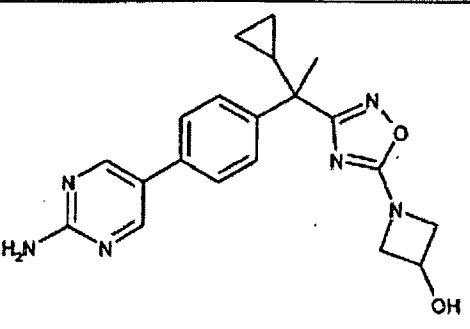
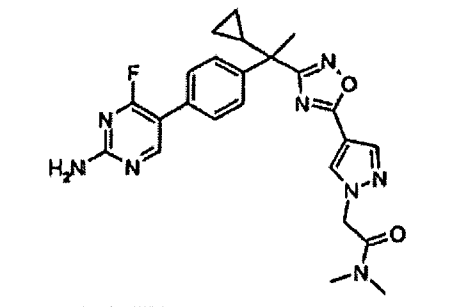
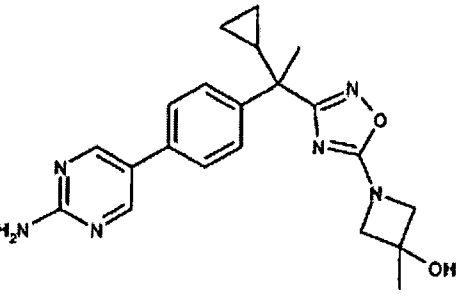
252		32	1.08	436.2	E
253		26	1.32	413.3	H
254		18	0.66	500.1	G
255		18	0.66	500.3	G

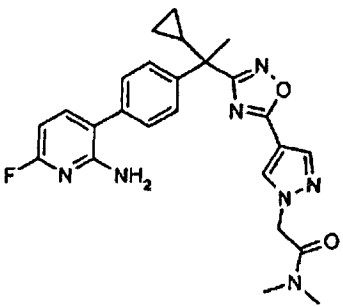
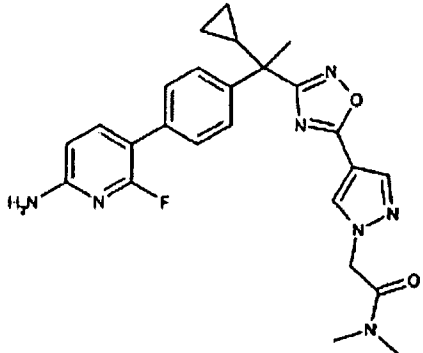
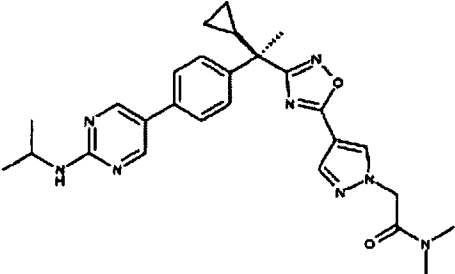
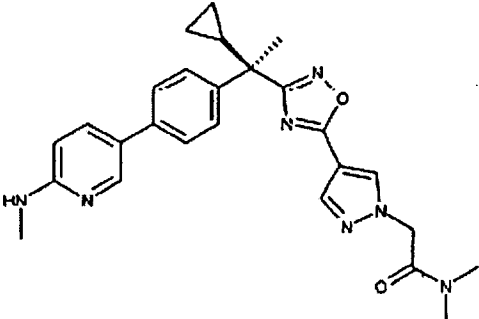
256		26	1.32	413.3	H
257		18	0.72	473.3	G
258		18	0.72	473.3	G
259		32	1.32	469.2	E

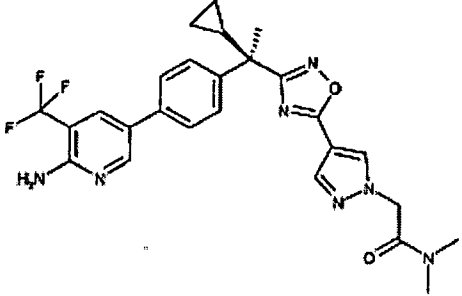
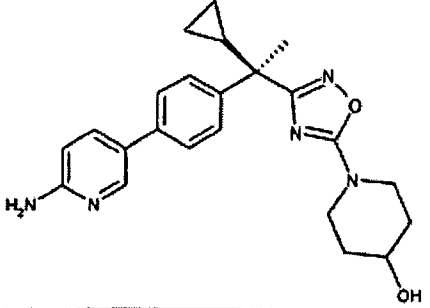
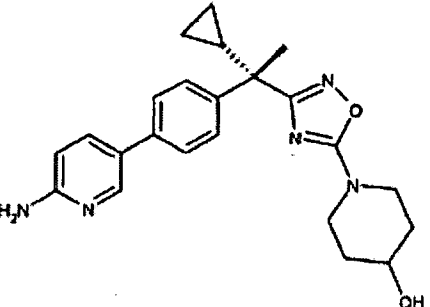
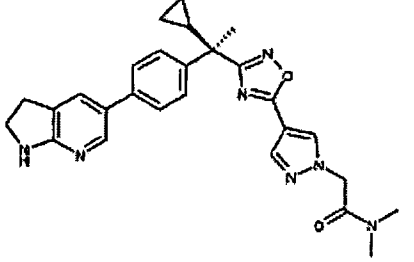
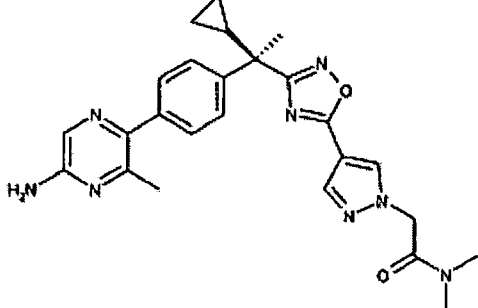
260		21	1.14	410.4	E
261		21	1.16	450.4	E
262		21	1.37	409.4	E
263		27	1.34	429.3	H

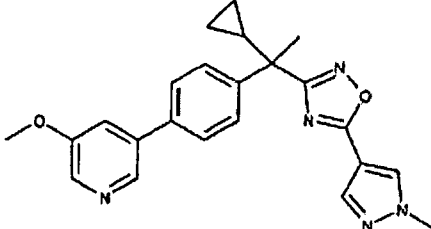
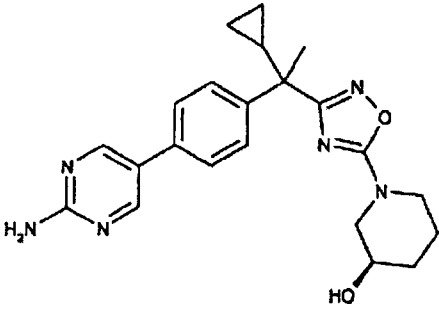
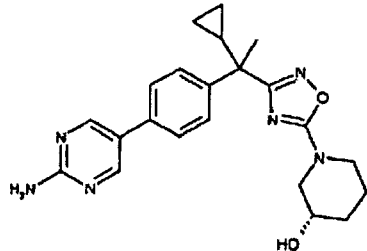
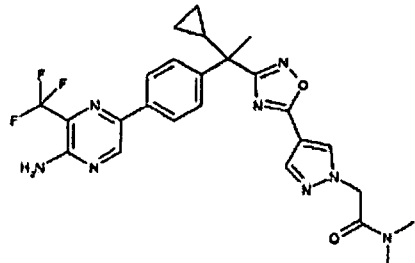
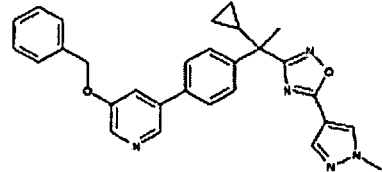
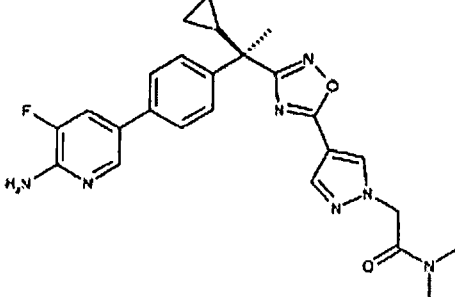
264		21	1.16	436.4	E
265		26	0.8	430.3	G
266		21	0.63	434.4	G
267		23	0.61	470.4	G

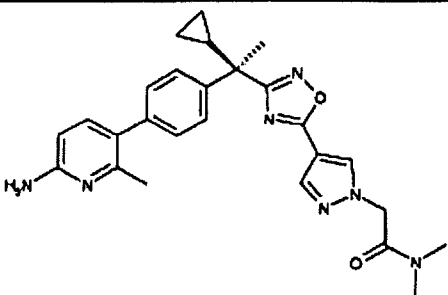
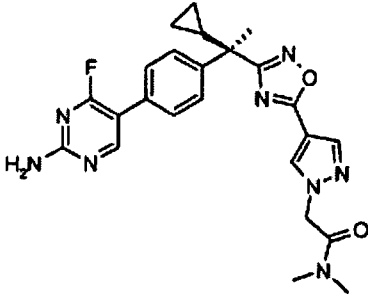
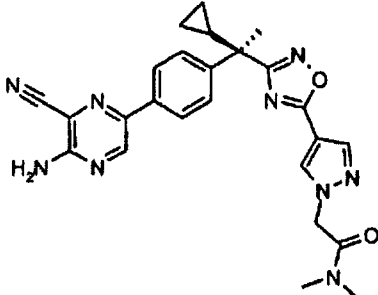
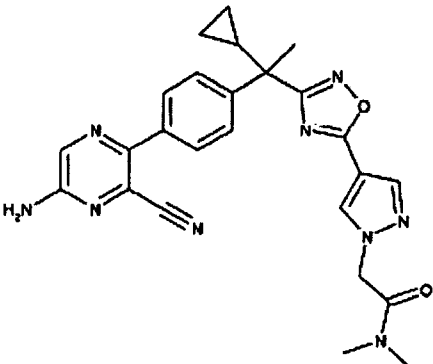
268		23	0.53	469.4	G
269		21	0.82	465.4	G
270		21	0.93	423.3	G
271		9	0.87	414.4	D

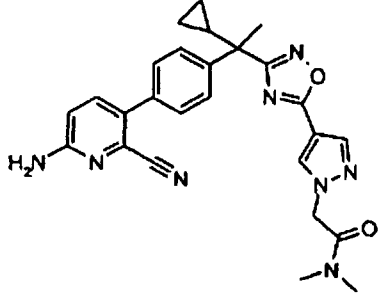
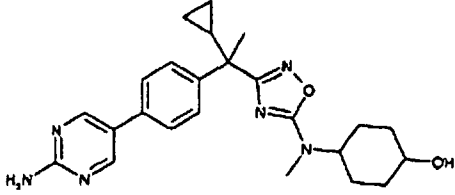
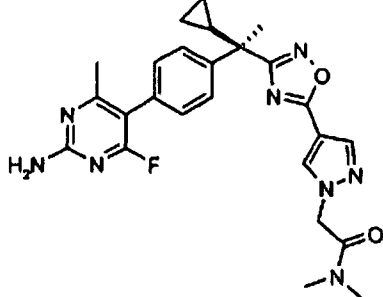
272		30	0.61	452.3	G
273		26	2.02	412.3	H
274		32	1.23	379.4	E
275		26	1.38	477.4	D
276		31	0.71	393.2	G

277		38	0.93	476.3	D
278		38	0.88	476.3	D
279		26	0.97	501.3	G
280		26	0.63	472.3	D

281		26	0.97	526.6	D
282		18	0.62	406.3	G
283		18	0.62	406.3	G
284		26	1.28	484.3	H
285		26	0.76	473.3	D

286		26	0.89	402.2	G
287		32	1.31	407.2	E
288		32	1.31	407.2	E
289		26	2.35	527.2	H
290		26	1.1	478.3	G
291		26	0.79	476.3	G

292		26	0.64	472.3	D
293		26	0.83	477.3	D
294		26	0.88	484.2	D
295		39	0.83	484.2	D

296		40	0.85	483.3	D
297		32	0.82	435.3	G
298		26	0.85	491.3	D

生物學性質之評估

1. 結合分析

在經由閃爍親近分析形式量測碘化(^{125}I) FLAP抑制劑之化合物特異性置換的結合分析中評估化合物結合FLAP之能力(改編自 S. Charleson等人, Mol. Pharmacol., 1992, 41, 873-879)。

將由表現重組人類FLAP蛋白之sf9昆蟲細胞製備之細胞糰粒重新懸浮於緩衝液A [15 mM Tris-HCl (pH 7.5)、2 mM MgCl_2 、0.3 mM EDTA、1 mM PMSF]中。用Dounce均質器使該等細胞裂解，並將此材料在 $10,000\times g$ 下離心10分鐘。然後收集上清液並在 $100,000\times g$ 下離心60分鐘。為製備分析用膜蛋白，將 $100,000\times g$ 糰粒之等份試樣重新懸浮於1 ml緩衝液A中，進行Dounce均質化，且最後進行均質器(polytron)混合(30秒)。將膜蛋白(25 μl , 5 μg)與WGA SPA珠粒(Amersham)混合，並攪拌1 h。向分析板(Perkin Elmer FlexiPlate)中添加25 μl 測試化合物(其係在結合緩衝液[100 mM Tris (pH 7.5)、140

mM NaCl、5%甘油、2 mM EDTA、0.5 mM TCEP、0.05% Tween 20]中製備)、25 μ l [125 I]L-691,831 (MK-591之碘化類似物, Charleson等人, *Mol. Pharmacol.*, 41, 873 - 879, 1992)及最終50 μ l珠粒/蛋白質混合物。(最終濃度: 珠粒: 200 μ g/孔; 蛋白質: 5 μ g/孔; [125 I]探針: 0.08 nM/孔(17 nCi/孔)。將該等板振盪2 h, 之後在Microbeta板讀數器上讀數。藉由添加10 μ M冷L-691,831化合物來測定非特異性結合。

一般而言, 在以上分析中化合物之較佳效力範圍(IC₅₀)係介於0.1 nM至10 μ M之間, 更佳效力範圍係0.1 nM至1 μ M, 且最佳效力範圍係0.1 nM至100 nM。

2. 全血分析:

另外, 在人類全血分析中測試化合物以確定其在細胞系統中抑制LTB₄合成之能力。將化合物與肝素化人類全血合併, 並在37°C下培育15分鐘。然後添加卡西黴素(Calcimycin)(最終濃度為20 μ M, 在磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4)中製備), 並將混合物在37°C下再培育30分鐘。使樣品在低速度(1500×g)下離心5 min, 並去除血漿層。然後使用基於抗體之均相時間解析螢光法(CisBio, Bedford, MA)量測血漿LTB₄濃度。

藉由實例A及圖1來例示實例性式I化合物(即化合物115, 表1)與他汀類藥物(statin)之組合的額外效應。

3. 活體內研究:

本研究之目的係測定式I化合物是否在高脂肪/高膽固醇HF/Hc飼餵兔子中提供與單獨辛伐他汀相比優於辛伐他汀之額外動脈粥樣硬化發展減輕。

用他汀類藥物治療在臨床上被視為動脈粥樣硬化之標準護理。為測定在兔子中觀察到之抗動脈粥樣硬化效應之有效性是否優於用他汀類藥物治療, 用化合物115 (表1)與辛伐他汀(simvastatin)之組合治

療兔子，並與對照及單獨他汀類藥物治療二者比較對動脈粥樣硬化減輕之效應。

在藉由飼餵兔子HF/HC飲食誘導之13週兔子疾病模型中測試化合物115優於用辛伐他汀治療減輕動脈粥樣硬化之能力。測試0.05 mg/kg及2.5 mg/kg劑量之化合物115與2.5 mg/kg辛伐他汀之組合，並與未經治療之對照兔子及僅用2.5 mg/kg辛伐他汀治療之兔子進行比較。與對照兔子相比，在0.05 mg/kg及2.5 mg/kg劑量下，化合物115加上辛伐他汀分別以劑量依賴性方式將降主動脈中之動脈粥樣硬化斑塊面積顯著減小37%及50%。另外，2.5 mg/kg化合物115與2.5 mg/kg辛伐他汀之組合顯示與單獨辛伐他汀相比斑塊面積進一步減小32% ($p = 0.05$)。2.5 mg/kg之單獨辛伐他汀與對照相比未顯著抑制斑塊面積。

實例A：

材料及方法：

動物：

在Covance實驗室(Greenfield, IN)實施此研究的活體(in-life)部分。給NZW兔子飼餵由Research Diets公司(C30355)製造之含有0.25%膽固醇、3%花生油及3%椰子油之HF/HC飲食3週，隨後基於膽固醇含量及LTB₄產生隨機分成具有23隻動物之治療組。在治療開始時膽固醇含量低於250 mg/dL之兔子去除而不進行進一步分析。每天飼餵兔子125 g兔子食物，且在整個研究期間量測食物消耗及體重。3週後，兔子繼續食用此相同飲食10週(對照)或用以0.05 mg/kg及2.5 mg/kg劑量存於相同食物調配物中之測試物品化合物115與2.5 mg/kg辛伐他汀之組合進行治療。另一組兔子僅用2.5 mg/kg劑量之辛伐他汀治療。此段時間期間，在治療第0、2、4及10週，取血漿樣品以用於膽固醇、化合物暴露、ALT及AST活性以及離體LTB₄產生。在第2、4及10週，取血漿樣品以用於HDL及LDL含量。在為期10週之治療之後，屠宰動

物，灌注10%福馬林(formalin)，並將其降主動脈解剖並置於100%福馬林中，以便運輸至Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals公司進行處理。

兔子中動脈粥樣硬化之評價

在將血管用釘固定在金屬托盤之聚矽氧表面上並用蘇丹IV (Sunan IV)染色劑染色之後，量測降主動脈中動脈粥樣硬化之發展程度。使用NIS Elements BR 3.1版分析軟體給經染色之血管攝影。測定降主動脈之斑塊面積百分比。在福馬林中固定頭肱動脈、用石蠟包埋，且在使用旋轉式切片機以5 μm 厚度自主動脈弓開始獲得之切片中評價損傷形成，之後對頭肱動脈實施組織學評價。將該等切片貼附至載玻片，並用蘇木素及曙紅染色，並使用數位攝影機用Spot-Advance軟體攝影。藉由影像分析軟體使用ImagePro Plus軟體對動脈粥樣硬化損傷形成進行定量。測定相隔100 μm 之三個不同切片之平均值。

統計學分析

對於每一不同的治療組，計算每一參數之平均值並與對照值進行比較。使用單因子ANOVA使用針對多種量度之Dunnett檢驗使用Excell Stat軟體來比較治療組與對照組。作為預計劃量測，藉由Student T檢驗將化合物115治療組之平均值個別地與單獨辛伐他汀組進行比較。在 $p < 0.05$ 水準下視為統計學顯著。

動脈粥樣硬化發展

化合物115組合治療以劑量依賴性方式顯著抑制降主動脈中之動脈粥樣硬化進展(圖1)。在0.05 mg/kg及2.5 mg/kg劑量組中，減小均與對照有顯著差異。與對照相比，在0.05 mg/kg及2.5 mg/kg劑量組中分別觀察到-37%及-50%之抑制。單獨辛伐他汀顯示斑塊面積減小26%，這與對照相比並非統計學顯著的。然而，2.5 mg/kg之化合物115與辛伐他汀之高劑量組合治療組顯示與單獨辛伐他汀相比進一步減小34%

($p = 0.05$)。

在動脈粥樣硬化之NZW兔子模型中，化合物115與辛伐他汀之組合之治療顯著抑制動脈粥樣硬化之發展，如藉由降主動脈中之斑塊減小所量測。觀察到之斑塊面積之減小大於單獨辛伐他汀治療。

使用方法

本發明化合物係5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)之有效抑制劑且由此表明其抑制白三烯產生。因此，在本發明之一個實施例中，提供使用本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽治療白三烯介導之病症的方法。在另一實施例中，提供使用本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽治療心血管疾病、發炎性疾病、過敏性疾病、肺部疾病及纖維化疾病、腎臟疾病及癌症之方法。

不欲受限於理論，本發明化合物藉由抑制FLAP之活性來阻斷因5-LO氧化花生四烯酸及隨後之代謝所致LT之產生。因此，抑制FLAP活性係預防及治療各種由LT介導之疾病的具有吸引力之手段。該等疾病包括：

心血管疾病，包括動脈粥樣硬化及所有相關病症、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鎌狀細胞危象、缺血-再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症；

過敏性疾病，包括哮喘、過敏性鼻炎、鼻竇炎、特應性皮炎及蕁麻疹；

纖維化疾病，包括哮喘氣道重塑、特發性肺部纖維化、硬皮病、石棉沉著病；

肺部症候群，包括成人呼吸窘迫症候群、病毒性細枝氣管炎、阻塞性睡眠呼吸暫停、慢性阻塞性肺部疾病、囊性纖維化及枝氣管肺部發育不良；

發炎性疾病，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風、腎小球

腎炎、間質性膀胱炎、牛皮癬、發炎性腸疾病、發炎性疼痛、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、移植物排斥、發炎性及過敏性眼部疾病；

癌症，包括實體瘤、白血病及淋巴瘤；及

諸如腎小球腎炎等腎臟疾病。

對於治療上述疾病及病況，本發明化合物之治療有效劑量通常將介於約0.01 mg/kg體重/劑量至約100 mg/kg體重/劑量之間；較佳為約0.1 mg/kg體重/劑量至約20 mg/kg體重/劑量。舉例而言，對於向70 kg個體投與而言，本發明化合物之該劑量範圍可自約0.7 mg/劑量至約7000 mg/劑量，較佳為約7.0 mg/劑量至約1400 mg/劑量。可能需要對常規給藥進行一定程度之優化以確定最佳給藥量及方式。活性成份可每天分1至6次投與。

一般投與及醫藥組合物

當作爲醫藥品使用時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。此等組合物可使用醫藥技術中熟知之程序製備，且其包含至少一種本發明化合物。本發明化合物亦可單獨投與或與佐劑組合投與，該等佐劑增強本發明化合物之穩定性、在某些實施例中有利於投與含有其之醫藥組合物、促進溶解或分散、增加拮抗活性、提供輔助療法及諸如此類。本發明化合物可單獨或結合本發明之其他活性物質、視情況亦可結合其他具有藥理活性之物質使用。一般而言，本發明化合物係以治療有效量或醫藥有效量投與，但出於診斷或其他目的時其可以較低量投與。

可使用任一已認可的醫藥組合物投與模式，以純淨形式或適當醫藥組合物形式投與本發明化合物。因此，可以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型(例如，片劑、栓劑、丸劑、軟彈性膠囊及硬明膠膠囊、粉劑、溶液、懸浮液或氣溶膠或諸如此類)之形式，較佳以適於方便投與精確劑量之單位劑型，(例如)經口、經頰(例如，舌下)、經

鼻、非經腸、局部、經皮、經陰道或經直腸投與。該等醫藥組合物通常將包括習用醫藥載劑或賦形劑及作為活性藥劑之本發明化合物，且除此之外，其亦可包括其他醫用藥劑、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。該等醫藥上可接受之賦形劑、載劑或添加劑以及製備適於各種投與模式之醫藥組合物的方法為熟習此項技術者所熟知。目前最佳技術由(例如)下列證實：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A. Gennaro (編輯)，Lippincott Williams & Wilkins, 2000；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael 及 Irene Ash (編輯)，Gower, 1995；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (編輯)，American Pharmaceutical Ass'n, 2000；H.C. Ansel 及 N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第5版，Lea and Febiger, 1990；該等文獻中每一者之全文均以引用方式併入本文中以便更好地闡述目前最佳技術。

如熟習此項技術者所預計，需選擇具體醫藥調配物中所用本發明化合物之形式(例如，鹽)，該形式應具有有效地實施調配所需要之適宜物理特性(例如，水溶性)。

組合療法

本發明化合物可單獨或與至少一種其他活性藥劑組合投與。因此，在一個實施例中，本發明係關於包含一或多種本發明化合物與至少一種其他藥劑之組合之醫藥組合物。在另一實施例中，本發明係關於治療由LTB₄介導之疾病之方法，該方法包含投與治療有效量之一或多種本發明化合物與至少一種其他藥劑之組合。

其他活性藥劑之非限制性實例包括他汀類藥物(或HMG-CoA還原酶抑制劑)；膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑(或拮抗劑)；貝特類藥物(fibrate)；菸鹼酸衍生物；Lp-PLA₂抑制劑(例如，達雷拉地

(darapladib)、瓦瑞拉地(varespladib))；抗血小板藥及抗凝血藥。

在一個實施例中，其他活性藥劑係他汀類藥物。在另一實施例中，其他活性藥劑係選自由下列組成之群之他汀類藥物：

阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。

在一個實施例中，本發明係關於包含本發明化合物115與他汀類藥物之組合、尤其與阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀之組合、更尤其與辛伐他汀之組合的醫藥組合物。

在一個實施例中，其他活性藥劑係CETP抑制劑。在另一實施例中，其他活性藥劑係選自由下列組成之群之CETP抑制劑：阿那匹布(anacetrapib)、達塞匹布(dalcetrapib)、伊萬匹布(evacetrapib)、TA-8995 (Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03 (Affris)、DRL-17822 (Dr. Reddy's)。在再一實施例中，其他活性藥劑係選自達塞匹布及伊萬匹布。

在一個實施例中，其他活性藥劑係PCSK9抑制劑。PCSK9抑制劑之較佳實例係阿裏若單抗(alirocumab)。在另一實施例中，該PCSK9抑制劑最可能(但不限於)每2週或4週經皮下投與。

在一個實施例中，其他活性藥劑係IL1- β 抗體。在另一實施例中，該IL1- β 抗體最可能(但不限於)每三個月經皮下投與。

在一個實施例中，其他活性藥劑將具有重疊的生物活性，例如抗動脈粥樣硬化效應。

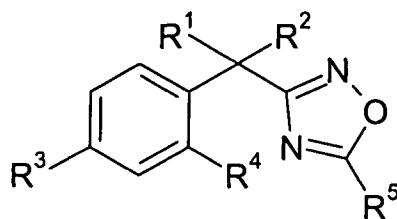
在一個實施例中，其他活性藥劑係Apo A-1或HDL。在另一實施例中，Apo A-1或HDL最可能(但不限於)經靜脈內投與。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種組合，其係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳環，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

R^3 係含有1個至3個選自氮、氧及硫之雜原子之5至11員雜芳基環，其中該雜芳基環視情況獨立地經1個至3個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；

R^4 係氫、 C_{1-3} 烷基、鹵素或腈；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳環、3至11員雜環、芳基、5至11員雜芳基、-C(O)- R^6 、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^6 係 C_{3-8} 雜環或-NH-5至6員雜環，每一者皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-10} 碳環或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH ,

(c) 鹵素 ,

(d) -CN ,

(e) -CF₃ ,

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之C₁₋₆烷基：-OH、-N(R¹²)(R¹³)、3至6員雜環、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-O-C₁₋₆烷基、-CO₂R¹²、-C(O)N(R¹²)(R¹³)或-S(O)_nC₁₋₆烷基，

(g) C₁₋₆烷氧基，

(h) -N(R¹²)(R¹³)，

(i) -S(O)_nC₁₋₆烷基，

(j) -CO₂R¹²，

(k) -C(O)N(R¹²)(R¹³)，

(l) -S(O)₂N(R¹²)(R¹³)，

(m) 視情況經1個至3個C₁₋₆烷基取代之3至10員雜環基團，

(n') 側氧基，

(o) -C(O)-C₁₋₃烷基；

R¹²及R¹³各自獨立地選自-H、-C₁₋₆烷基、C(O)C₁₋₆烷基及3至6員雜環基團，其各自視情況獨立地經1個至3個以下基團取代：C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、-C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)、-S(O)_nC₁₋₆烷基、CN、3至6員雜環基團、-OC₁₋₆烷基、CF₃；或者，

R¹²及R¹³連同其所附接之氮環一起形成視情況經1個至3個-OH、CN、-OC₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環基環；

R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自-H及-C₁₋₆烷基；

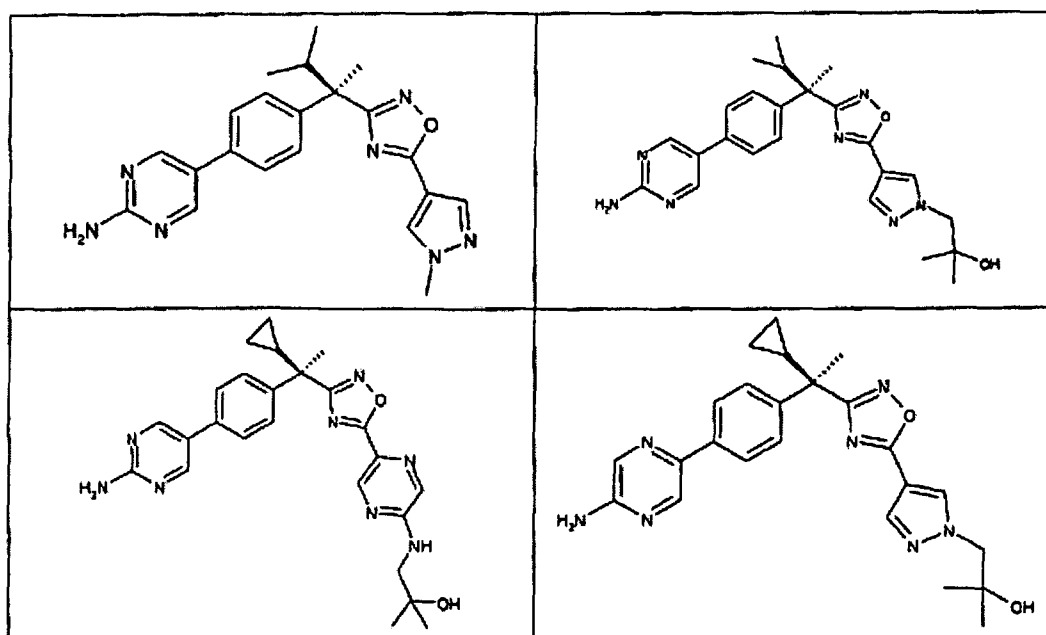
n係0、1或2；

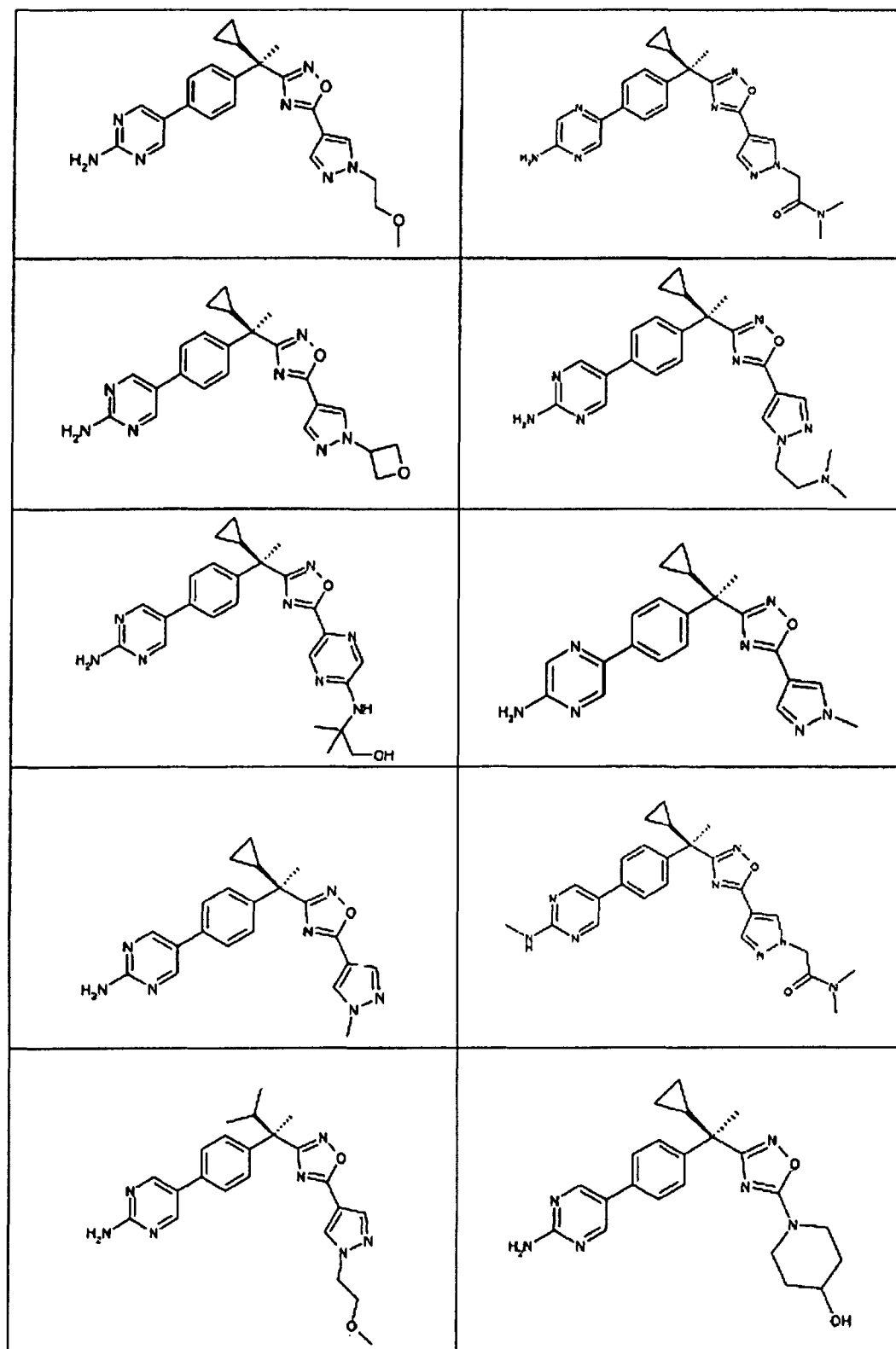
及

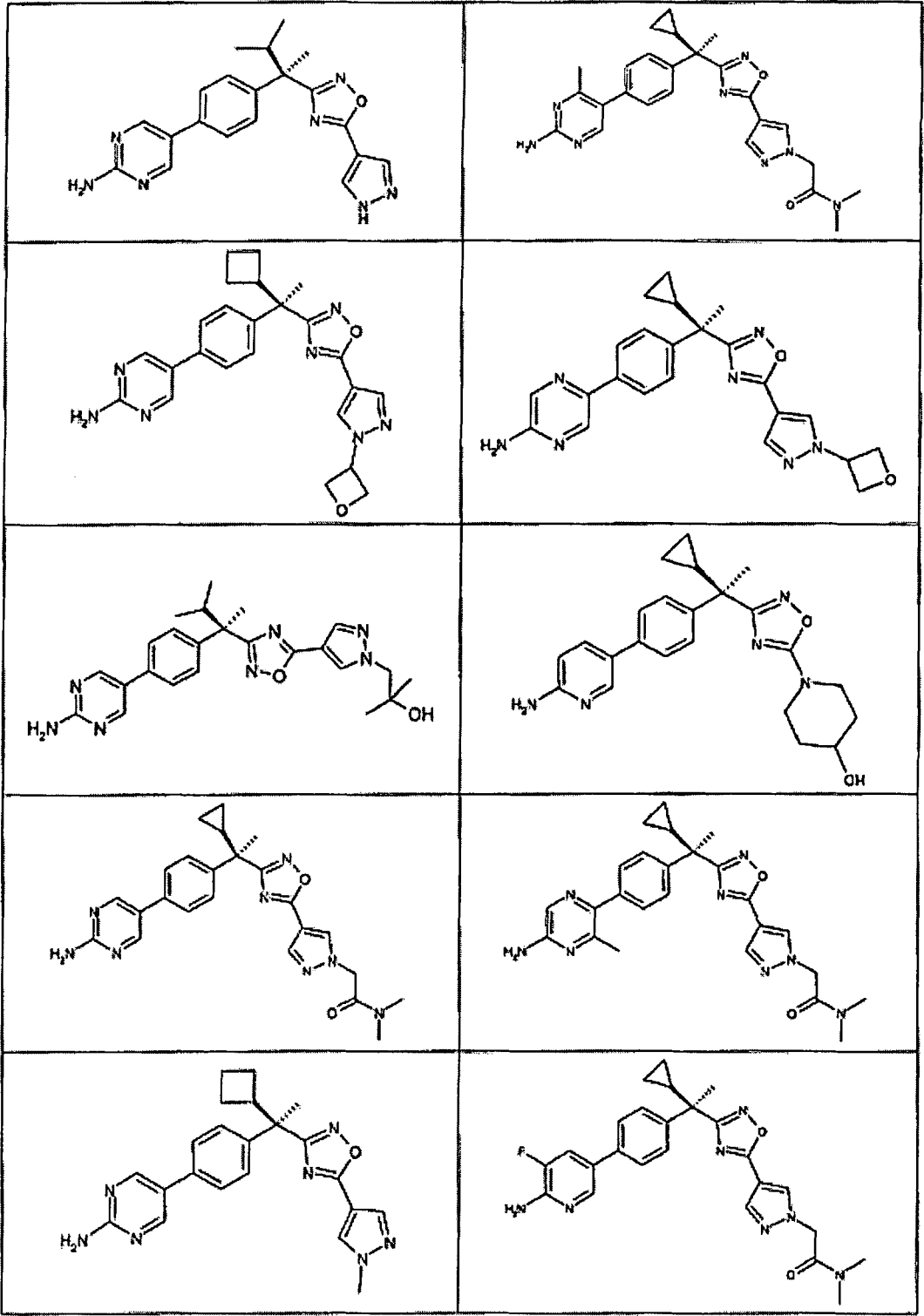
其他醫藥活性藥劑之組合，該組合用於治療心血管疾病之方

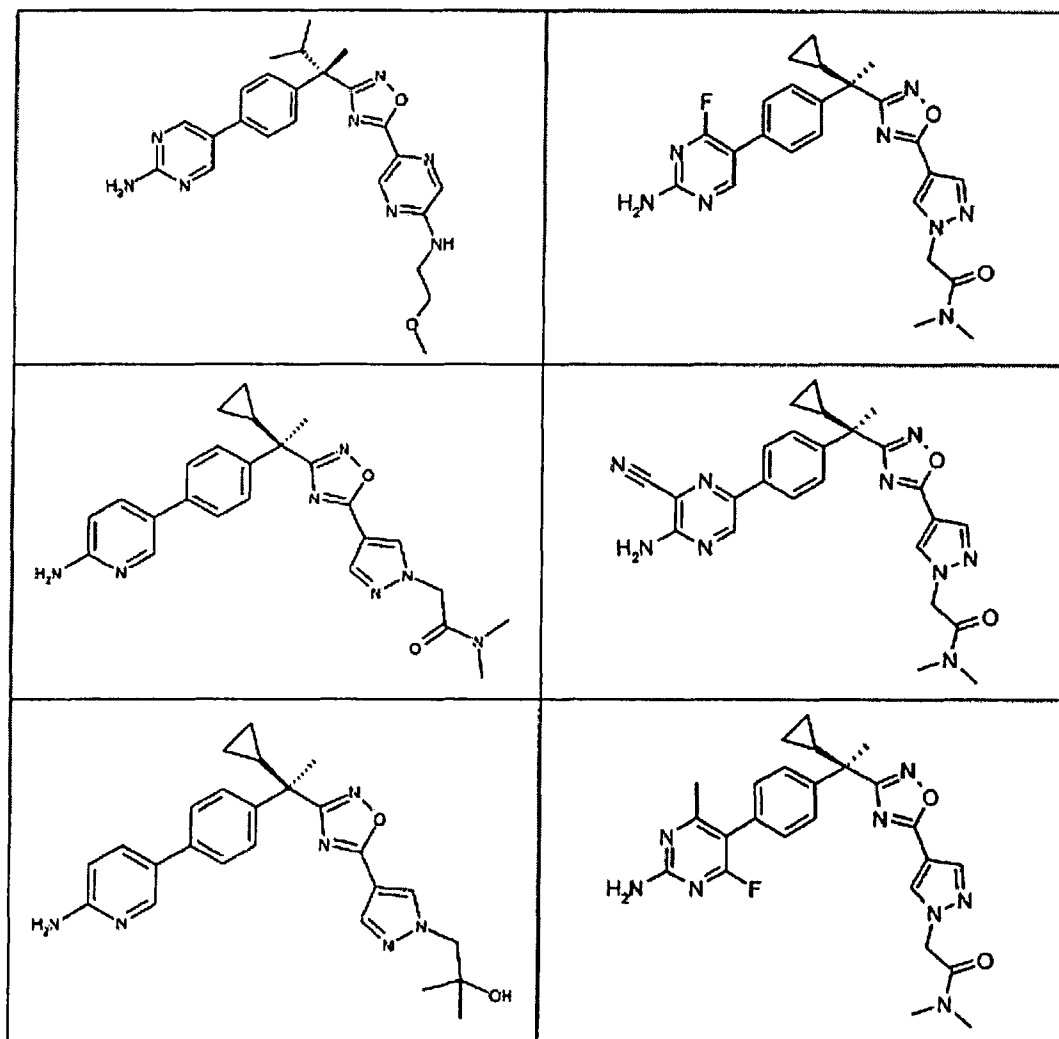
法中。

2. 如請求項1之組合，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群：







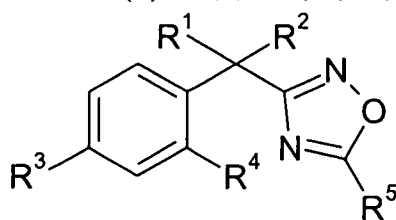


及其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之組合，其中該其他醫藥活性藥劑係選自由下列組成之群：他汀類藥物(statin)、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物(fibrate)、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
4. 如請求項3之組合，其中該其他醫藥活性藥劑係他汀類藥物。
5. 如請求項4之組合，其中該他汀類藥物係選自由下列組成之群：阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。
6. 如請求項3之組合，其中該其他醫藥活性藥劑係膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑。

7. 如請求項6之組合，其中該 CETP 抑制劑係選自阿那匹布 (anacetrapib)、達塞匹布 (dalcetrapib)、伊萬匹布 (evacetrapib)、TA-8995 (Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03 (Affris)、DRL-17822 (Dr. Reddy's)。
8. 如請求項7之組合，其中該 CETP 抑制劑進一步選自阿那匹布及達塞匹布。
9. 如請求項1或2之組合，其中該其他醫藥活性藥劑係 PCSK9 抑制劑。
10. 如請求項9之組合，其中該 PCSK9 抑制劑係阿裏若單抗 (alirocumab)。
11. 如請求項1或2之組合，其中該式(I)化合物及該其他醫藥活性藥劑係單獨、順序或同時投與。
12. 如請求項1或11之組合，其中該式(I)化合物及該其他醫藥活性藥劑係以單獨劑型存在。
13. 如請求項1或11之組合，其中該式(I)化合物及該其他醫藥活性藥劑係以相同劑型存在。
14. 如請求項1或13之組合，其中該式(I)化合物係經口投與。
15. 如請求項1或13之組合，其中該式(I)化合物與該其他醫藥活性藥劑之該組合係用於經口投與。
16. 如請求項1或13之組合，其進一步包含一種以上選自由下列組成之群之醫藥活性藥劑：他汀類藥物、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白 (CETP) 抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
17. 如請求項1或2之組合，其中該心血管疾病係選自動脈粥樣硬化、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鐮狀細胞危象、缺血-再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症。

18. 如請求項1或2之組合，其中該心血管疾病係動脈粥樣硬化。
19. 一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳環，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

R^3 係含有1個至3個選自氮、氧及硫之雜原子之5至11員雜芳基環，其中該雜芳基環視情況獨立地經1個至3個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；

R^4 係氫、 C_{1-3} 烷基、鹵素或腈；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳環、3至11員雜環、芳基、5至11員雜芳基、-C(O)- R^6 、羥基或-NR⁷R⁸，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^6 係 C_{3-8} 雜環或-NH-5至6員雜環，每一者皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-10} 碳環或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

(a) -H，

(b) -OH，

(c) 鹵素，

(d) -CN ,

(e) -CF₃ ,

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之C₁₋₆烷基：-OH、-N(R¹²)(R¹³)、3至6員雜環、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-O-C₁₋₆烷基、-CO₂R¹²、-C(O)N(R¹²)(R¹³)或-S(O)_nC₁₋₆烷基，

(g) C₁₋₆烷氧基，

(h) -N(R¹²)(R¹³)，

(i) -S(O)_nC₁₋₆烷基，

(j) -CO₂R¹²，

(k) -C(O)N(R¹²)(R¹³)，

(l) -S(O)₂N(R¹²)(R¹³)，

(m) 視情況經1個至3個C₁₋₆烷基取代之3至10員雜環基團，

(n') 側氧基，

(o) -C(O)-C₁₋₃烷基；

R¹²及R¹³各自獨立地選自-H、-C₁₋₆烷基、C(O)C₁₋₆烷基及3至6員雜環基團，其各自視情況獨立地經1個至3個以下基團取代：C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、-C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)、-S(O)_nC₁₋₆烷基、CN、3至6員雜環基團、-OC₁₋₆烷基、CF₃；或者，

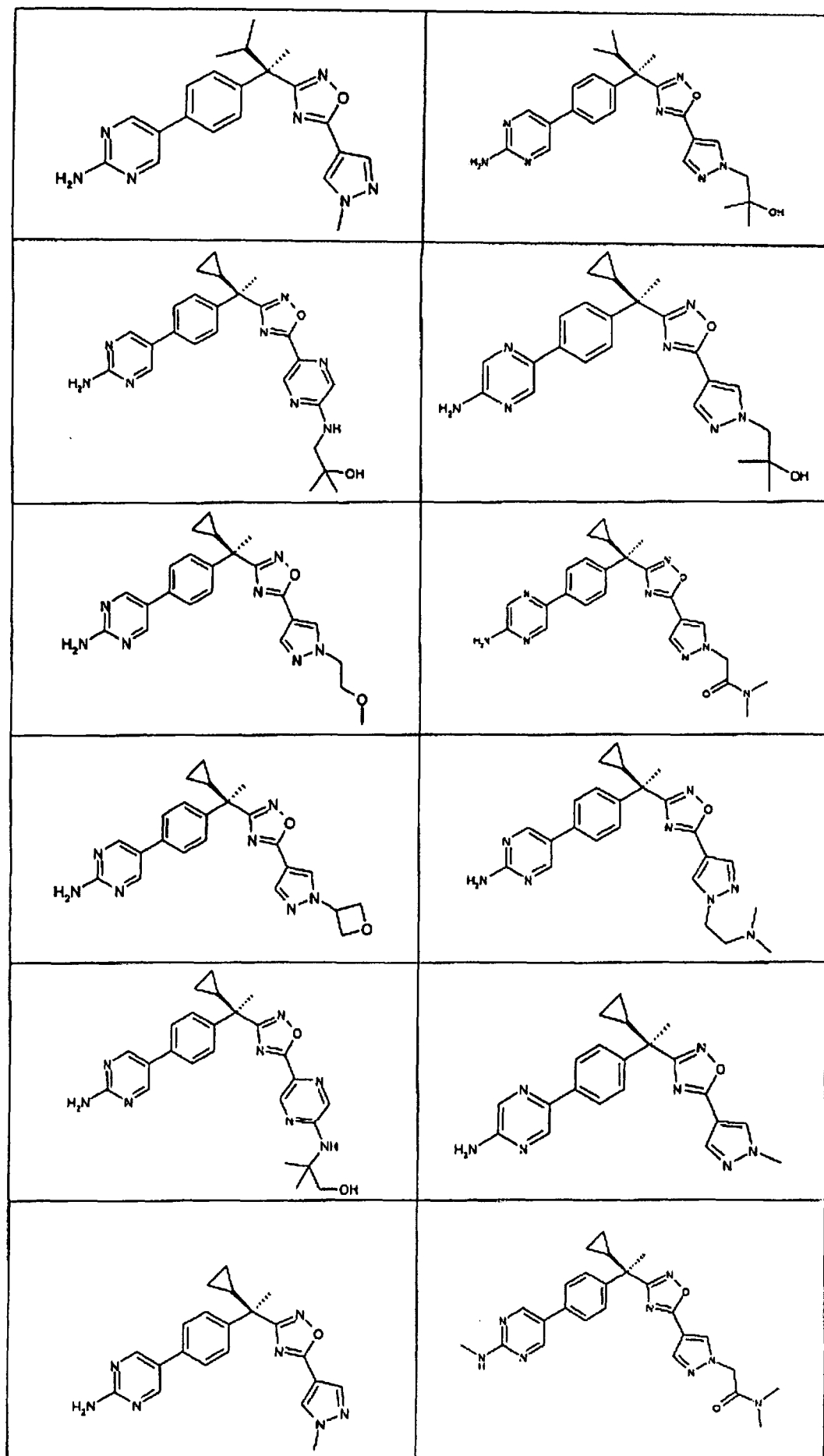
R¹²及R¹³連同其所附接之氮環一起形成視情況經1個至3個-OH、CN、-OC₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環基團；

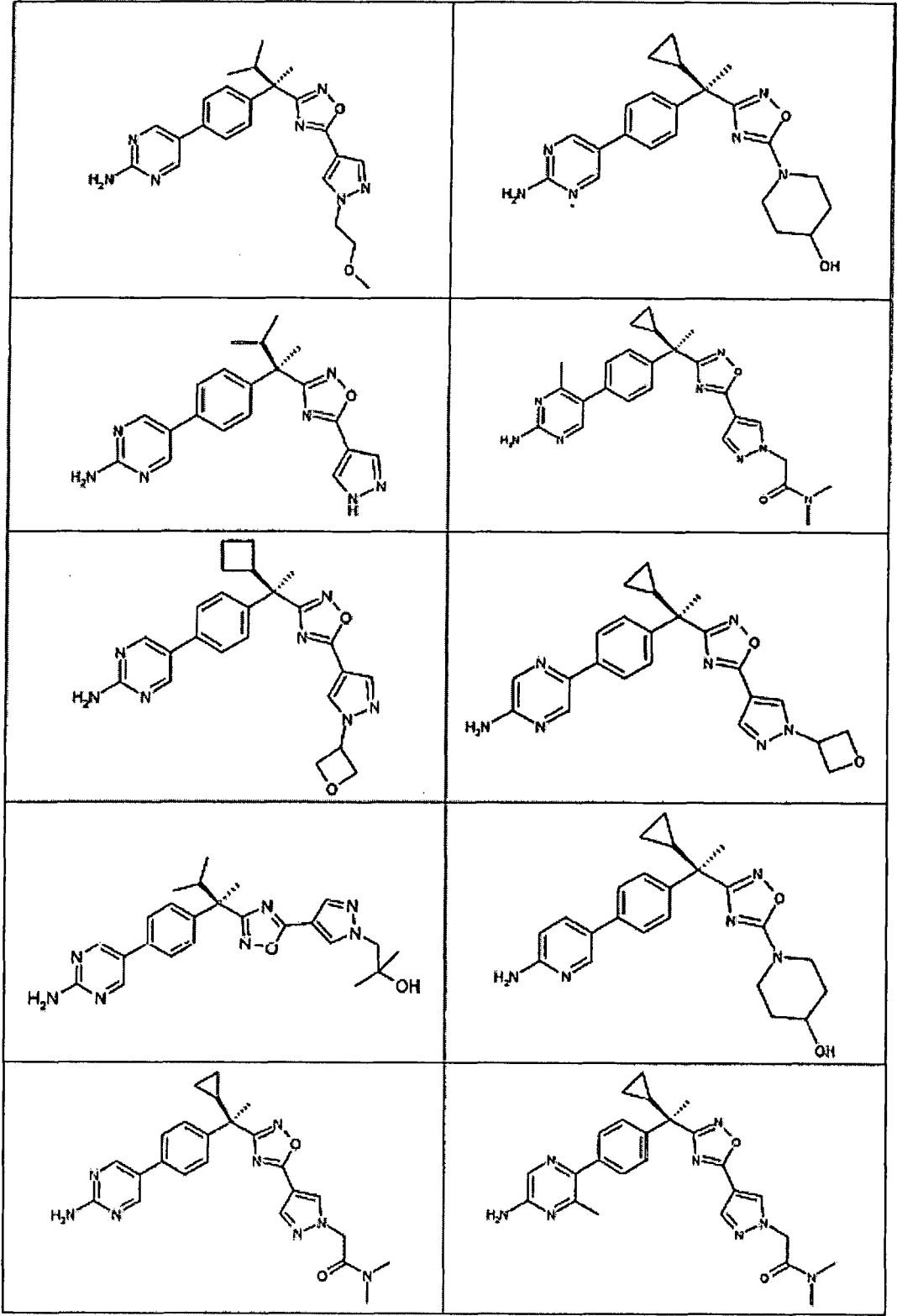
R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自-H及-C₁₋₆烷基；

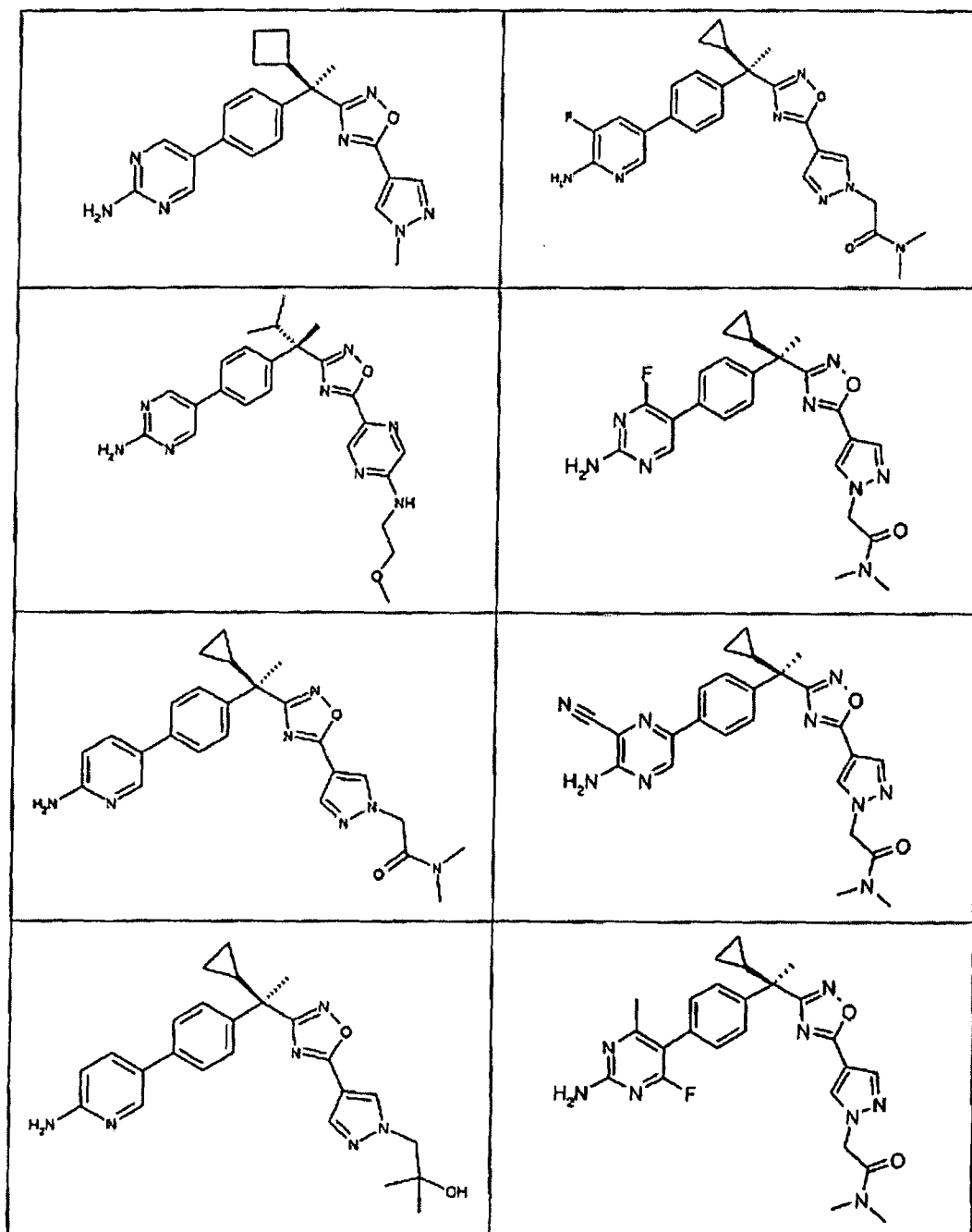
n係0、1或2；

其他醫藥活性藥劑及視情況醫藥上可接受之載劑。

20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群：





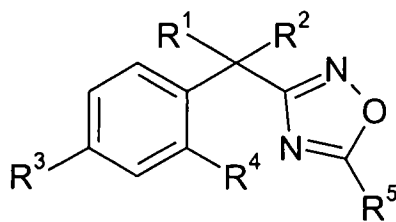


及其醫藥上可接受之鹽。

21. 如請求項19或20之醫藥組合物，其中該其他醫藥活性藥劑係選自由下列組成之群：他汀類藥物、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該其他醫藥活性藥劑係他汀類藥物。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該他汀類藥物係選自由下列組成之群：阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀及辛伐他汀。
24. 如請求項21之醫藥組合物，其中該其他醫藥活性藥劑係膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑。
25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該CETP抑制劑係選自阿那匹布、達塞匹布、伊萬匹布、TA-8995 (Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03 (Affris)、DRL-17822 (Dr. Reddy's)。
26. 如請求項25之醫藥組合物，其中該CETP抑制劑進一步選自阿那匹布及達塞匹布。
27. 如請求項19或20之醫藥組合物，其中該其他醫藥活性藥劑係PCSK9抑制劑。
28. 如請求項27之醫藥組合物，其中該PCSK9抑制劑係阿裏若單抗。
29. 如請求項19或28之醫藥組合物，其中該式(I)化合物與該其他醫藥活性藥劑之該組合係經口投與。
30. 如請求項19或28之醫藥組合物，其進一步包含一種以上選自由下列組成之群之醫藥活性藥劑：他汀類藥物、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
31. 如請求項19或20之醫藥組合物，其用於治療心血管疾病之方法中。
32. 如請求項31之醫藥組合物，其中該心血管疾病係選自動脈粥樣硬化、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鎌狀細胞危象、缺血-再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症。
33. 如請求項31之醫藥組合物，其中該心血管疾病係動脈粥樣硬化。

34. 一種組合之用途，該組合係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳環，條件係 R^1 及 R^2 二者不同時為氫；

R^3 係含有1個至3個選自氮、氧及硫之雜原子之5至11員雜芳基環，其中該雜芳基環視情況獨立地經1個至3個選自下列之基團取代：視情況經1個至3個鹵素原子取代之 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基、鹵素、羥基、-O-苄基、側氧基、氰基、胺基、-NH- C_{3-6} 碳環、 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-3} 二烷基胺基；

R^4 係氫、 C_{1-3} 烷基、鹵素或腈；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳環、3至11員雜環、芳基、5至11員雜芳基、-C(O)- R^6 、羥基或-N R^7R^8 ，其中每一 R^5 皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^6 係 C_{3-8} 雜環或-NH-5至6員雜環，每一者皆視情況獨立地經1個至3個選自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之基團取代；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫、視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5至6員雜環、視情況經羥基取代之 C_{3-10} 碳環或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自

- (a) -H，
- (b) -OH，
- (c) 鹵素，

(d) -CN ,

(e) -CF₃ ,

(f) 視情況經1個至3個以下基團取代之C₁₋₆烷基：-OH、-N(R¹²)(R¹³)、3至6員雜環、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-O-C₁₋₆烷基、-CO₂R¹²、-C(O)N(R¹²)(R¹³)或-S(O)_nC₁₋₆烷基，

(g) C₁₋₆烷氧基，

(h) -N(R¹²)(R¹³)，

(i) -S(O)_nC₁₋₆烷基，

(j) -CO₂R¹²，

(k) -C(O)N(R¹²)(R¹³)，

(l) -S(O)₂N(R¹²)(R¹³)，

(m) 視情況經1個至3個C₁₋₆烷基取代之3至10員雜環基團，

(n') 側氧基，

(o) -C(O)-C₁₋₃烷基；

R¹²及R¹³各自獨立地選自-H、-C₁₋₆烷基、C(O)C₁₋₆烷基及3至6員雜環基團，其各自視情況獨立地經1個至3個以下基團取代：C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、-C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)、-S(O)_nC₁₋₆烷基、CN、3至6員雜環基團、-OC₁₋₆烷基、CF₃；或者，

R¹²及R¹³連同其所附接之氮環一起形成視情況經1個至3個-OH、CN、-OC₁₋₆烷基或側氧基取代之雜環基團；

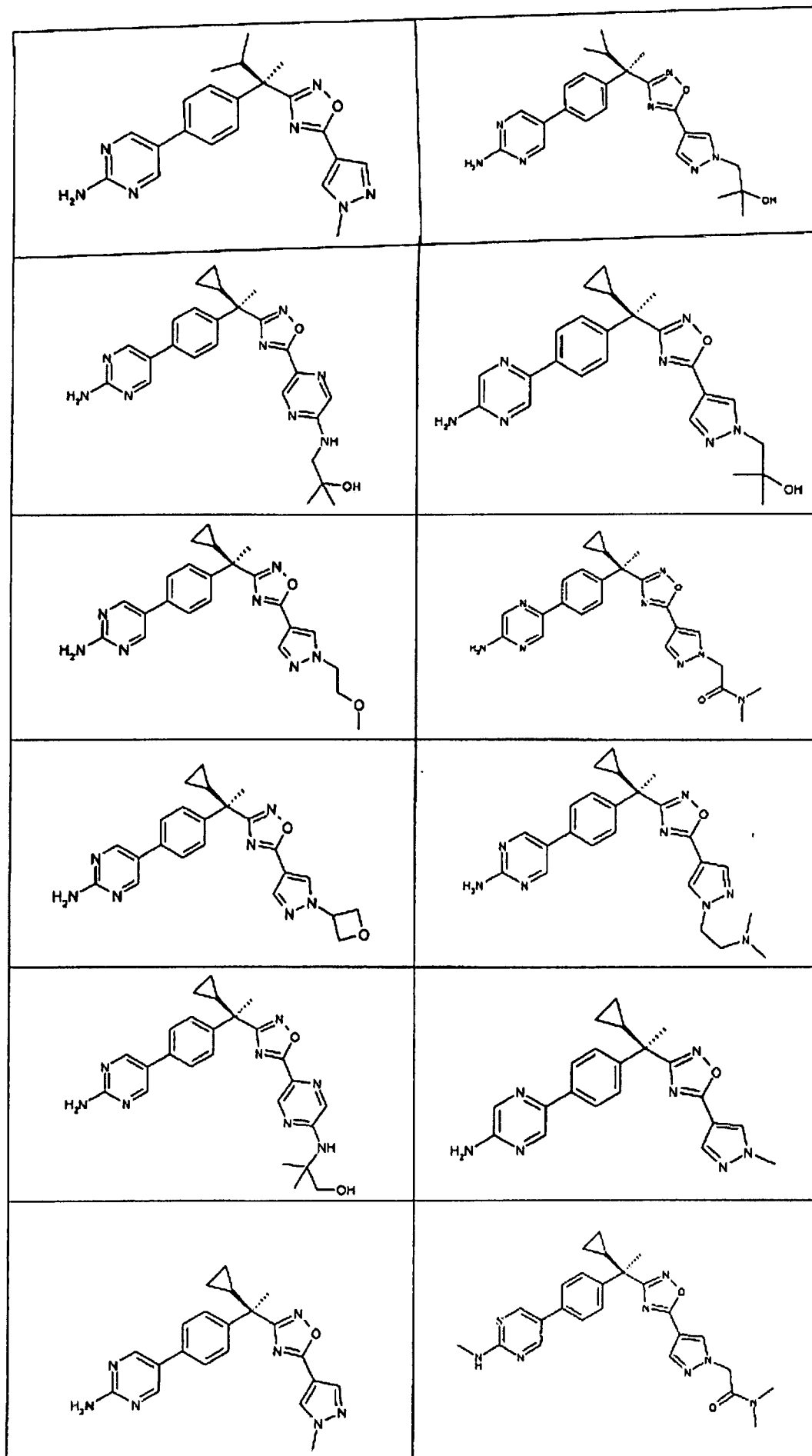
R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自-H及-C₁₋₆烷基；

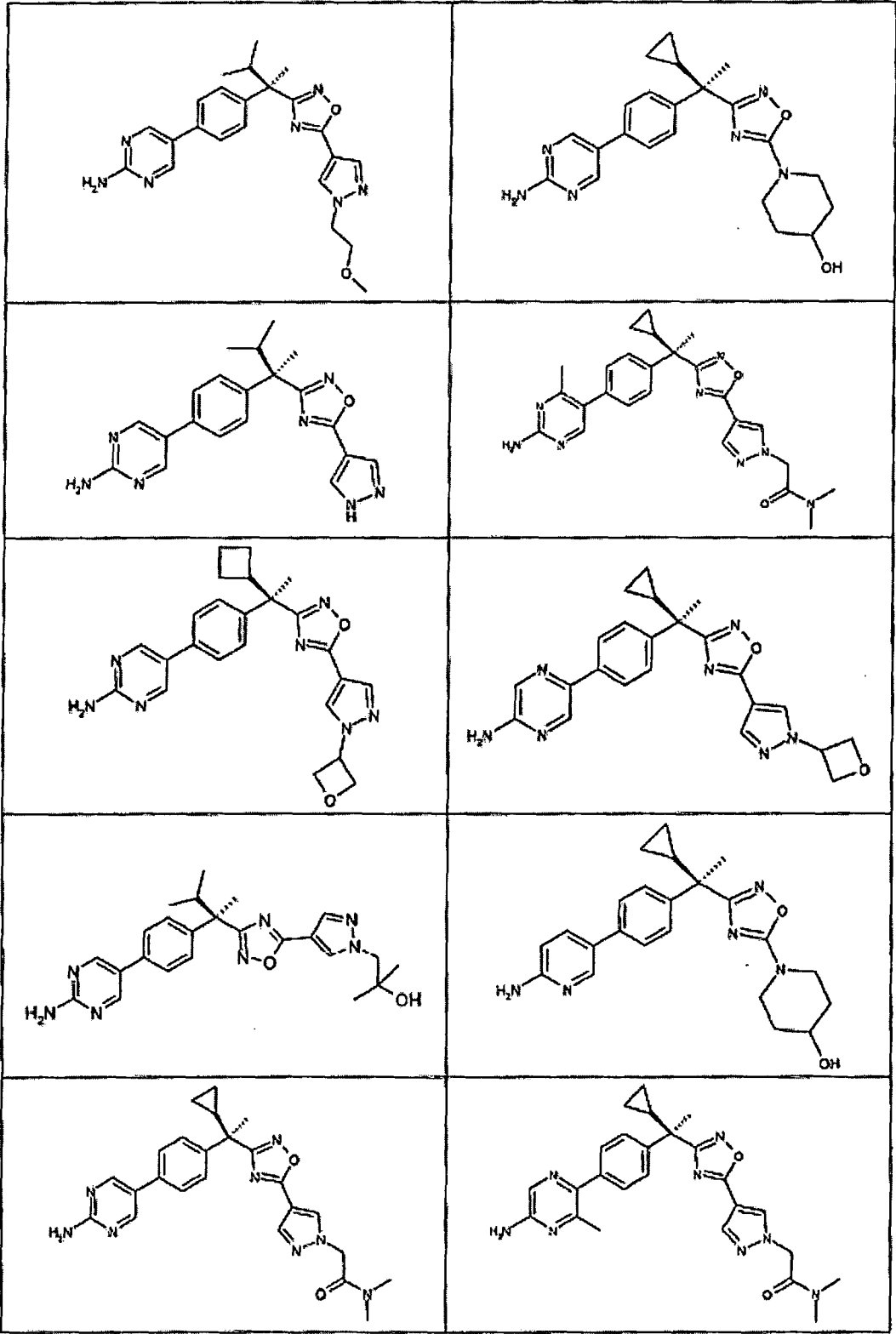
n係0、1或2；

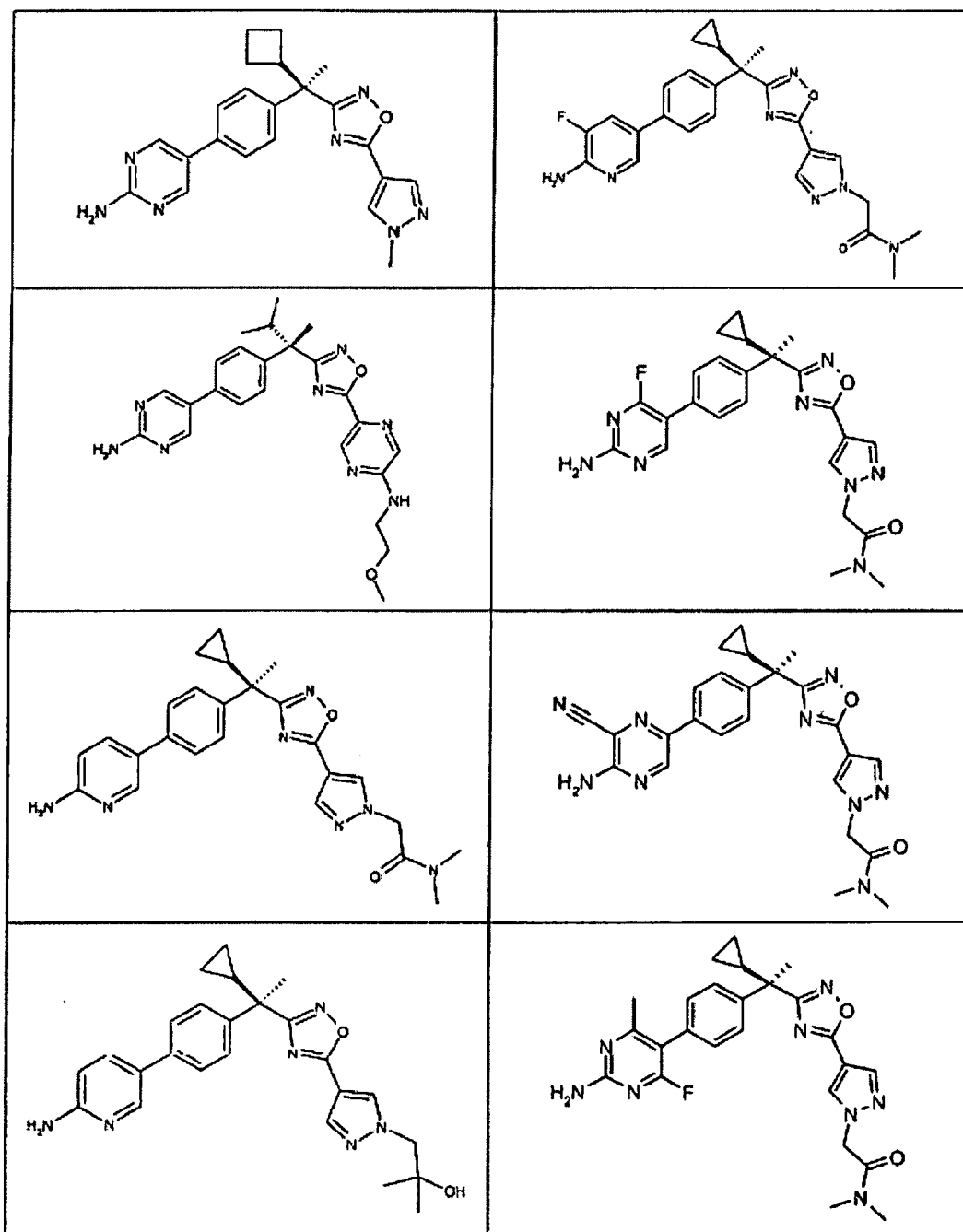
及

其他醫藥活性藥劑之組合，該組合用於製備用以治療心血管疾病之藥劑。

35. 如請求項34之用途，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群：







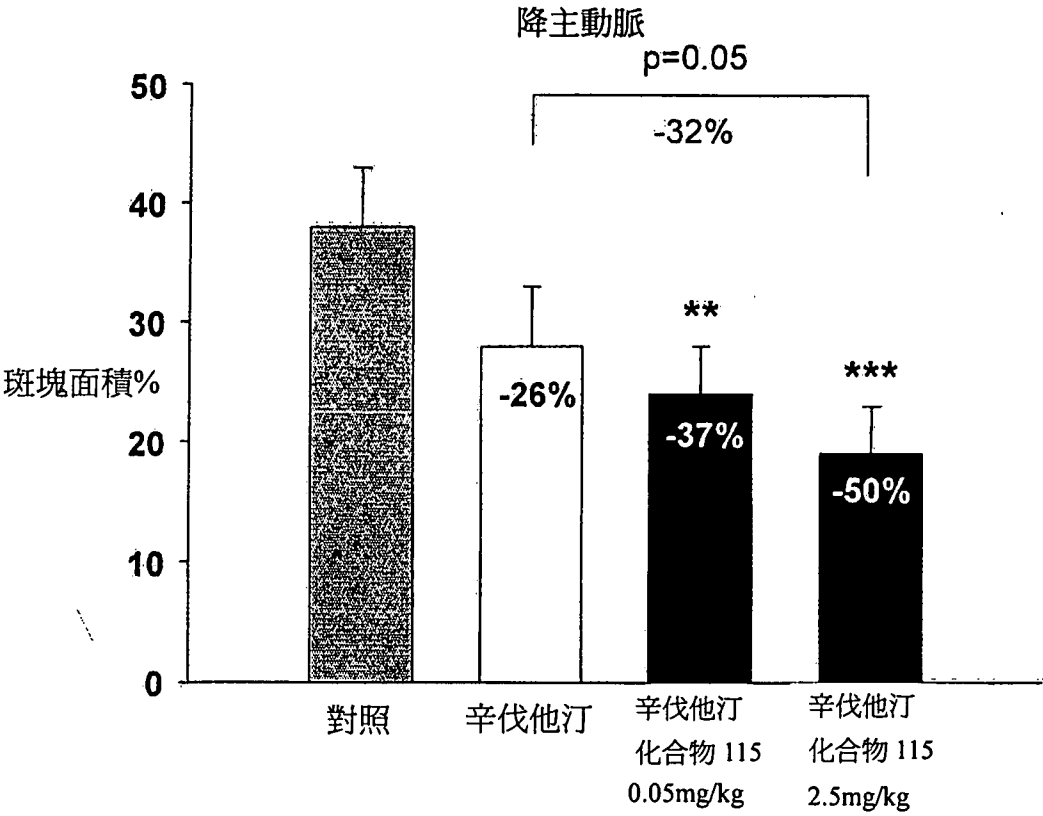
及其醫藥上可接受之鹽。

36. 如請求項34或35之用途，其中該其他醫藥活性藥劑係選自由下列組成之群：他汀類藥物、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
37. 如請求項36之用途，其中該其他醫藥活性藥劑係他汀類藥物。
38. 如請求項37之用途，其中該他汀類藥物係選自由下列組成之群：阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀。

汀、瑞舒伐他汀及辛伐他汀。

39. 如請求項36之用途，其中該其他醫藥活性藥劑係膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑。
40. 如請求項39之用途，其中該CETP抑制劑係選自阿那匹布、達塞匹布、伊萬匹布、TA-8995 (Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03 (Affris)、DRL-17822 (Dr. Reddy's)。
41. 如請求項40之用途，其中該CETP抑制劑進一步選自阿那匹布及達塞匹布。
42. 如請求項34或35之用途，其中該其他醫藥活性藥劑係PCSK9抑制劑。
43. 如請求項42之用途，其中該PCSK9抑制劑係阿裏若單抗。
44. 如請求項34或35之用途，其中該式(I)化合物與該其他醫藥活性藥劑之該組合係經口投與。
45. 如請求項34或35之用途，其中該藥劑進一步包含一種以上選自由下列組成之群之醫藥活性藥劑：他汀類藥物、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑或拮抗劑、貝特類藥物、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA2抑制劑、抗血小板藥及抗凝血藥。
46. 如請求項34或35之用途，其中該心血管疾病係選自動脈粥樣硬化、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鐮狀細胞危象、缺血-再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症。
47. 如請求項34或35之用途，其中該心血管疾病係動脈粥樣硬化。

圖式



實例性式 I 化合物(即化合物 115)對降主動脈中之動脈粥樣硬化斑塊的
效應(平均值± SEM) (**p<0.01 , ***p<0.001 , 相對於對照)

圖 1