



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I510487 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 01 日

- (21)申請案號：100113512 (22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 19 日
- (51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) C07D487/04 (2006.01)
 A61K31/437 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01)
- (30)優先權：2010/04/21 美國 61/326,626
- (71)申請人：普雷辛肯公司(美國) PLEXXIKON, INC. (US)
 美國
- (72)發明人：張嘉鍾 ZHANG, JIAZHONG (CN)；伊伯拉辛 普拉哈 N IBRAHIM, PRABHA N.
 (US)；史匹瓦克 韋恩 SPEVAK, WAYNE (US)；蔡 詹姆士 TSAI, JAMES
 (US)；伊文 陶德 EWING, TODD (US)；張英 ZHANG, YING (CN)；張超
 ZHANG, CHAO (US)
- (74)代理人：閻啟泰；林景郁
- (56)參考文獻：
 TW 200827358A US 2007/032519A1
 US 2009/076046A1
- 審查人員：李家旭
- 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 405 頁

(54)名稱

用於激酶調節的化合物和方法及其適應症

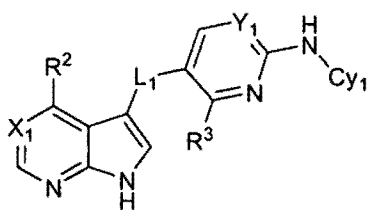
COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

本文描述化合物及其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及具體實例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式對 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶蛋白中之一或多者具有活性。本文亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，該等疾病及病狀包括與 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者之活性有關的疾病及病狀，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癍、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

Compounds and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof are active on one or more of Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB and TrkC kinase protein. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including diseases and conditions associated with activity of one or more

of Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB and TrkC, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, peri-prosthetic osteolysis, systemic sclerosis, demyelinating disorders, multiple sclerosis, Charcot Marie Tooth syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, global ischemia, ulcerative colitis, Crohn's disease, immune thrombocytopenic purpura, atherosclerosis, systemic lupus erythematosus, myelopreparation for autologous transplantation, transplant rejection, glomerulonephritis, interstitial nephritis, Lupus nephritis, tubular necrosis, diabetic nephropathy, renal hypertrophy, type I diabetes, acute pain, inflammatory pain, neuropathic pain, acute myeloid leukemia, melanoma, multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, lung cancer, ovarian cancer, gliomas, glioblastoma, neurofibromatosis, osteolytic bone metastases, brain metastases, gastrointestinal stromal tumors, and giant cell tumors.



式 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100113512

C07D471/04 (2006.01)

※申請日：100.4.19 ※IPC 分類：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/519 (2006.01)

用於激酶調節的化合物和方法及其適應症

A61P35/00 (2006.01)

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION,
AND INDICATIONS THEREFOR

二、中文發明摘要：

本文描述化合物及其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及具體實例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式對 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶蛋白中之一或多者具有活性。本文亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，該等疾病及病狀包括與 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者之活性有關的疾病及病狀，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癍、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急

性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

三、英文發明摘要：

Compounds and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof are active on one or more of Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB and TrkC kinase protein. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including diseases and conditions associated with activity of one or more of Fms, Kit, Flt3, TrkA, TrkB and TrkC, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, peri-prosthetic osteolysis, systemic sclerosis, demyelinating disorders, multiple sclerosis, Charcot Marie Tooth syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, global ischemia, ulcerative colitis, Crohn's disease, immune thrombocytopenic purpura, atherosclerosis, systemic lupus erythematosus, myelopreparation for autologous transplantation, transplant rejection, glomerulonephritis, interstitial nephritis, Lupus nephritis, tubular necrosis, diabetic nephropathy, renal hypertrophy, type I diabetes, acute pain, inflammatory pain,

neuropathic pain, acute myeloid leukemia, melanoma, multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, lung cancer, ovarian cancer, gliomas, glioblastoma, neurofibromatosis, osteolytic bone metastases, brain metastases, gastrointestinal stromal tumors, and giant cell tumors.

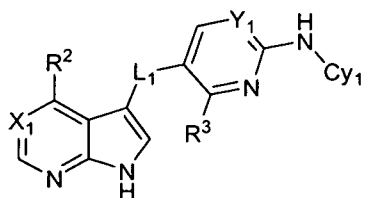
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文揭示新穎化合物及其用途。在某些具體實例中，所揭示之化合物為激酶抑制劑。

【先前技術】

無

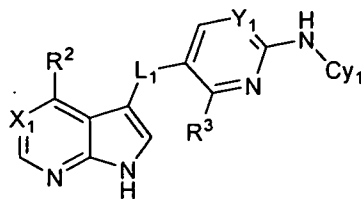
【發明內容】

在本文所揭示之某些態樣及具體實例中，提供化合物以及其各種鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些具體實例中，化合物對一或多種蛋白激酶具有活性，該等蛋白激酶包括 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及/或 TrkC，包括其任何突變形式。在某些具體實例中，化合物對 Fms 激酶具有活性。在某些具體實例中，化合物對 Fms 及 Kit 激酶具有活性。在某些具體實例中，相較於 Kit 激酶，化合物選擇性地對 Fms 激酶具有活性。在某些具體實例中，化合物對 Fms 激酶及 Flt3 激酶具有活性。在某些具體實例中，化合物對 Fms 激酶及 TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶中之一或多者具有活性。

根據本發明，亦涵蓋使用化合物治療與調節 Fms、Kit、Flt3、TrkA、TrkB 及 TrkC（包括其任何突變形式）中之一或多者之活性有關的疾病及病狀的方法。因此，提供化合物用於涉及調節蛋白激酶之治療方法的用途。在某些具體

實例中，化合物用於涉及治療多種適應症之治療方法，該等適應症包括（但不限於）類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備（myelopreparation for autologous transplantation）、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。在一些具體實例中，化合物具有下述式 I。

在第一態樣中，提供具有下式 I 之結構的化合物：



式 I

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

X_1 為 $-N=$ 、 $-C(H)=$ 或 $-C(R^1)=$ ；

Y_1 為 $-N=$ ，且 R^3 為氫；或 Y_1 為 $-C(H)=$ ，且 R^3 為氟或氯；
 L_1 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^5 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基；
 當 X_1 為 $-C(R^1)=$ 時， R^2 為氫；

當 X_1 為 $-N=$ 或 $-C(H)=$ 時， R^2 選自由以下者所組成之群組：
 氫、環烷基、視情況經一或多個 R^8 取代之低碳烷基、
 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 及 $-O-R^9$ ；

R^1 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

各 R^4 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^5 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{10}$ 、
 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O_2)-R^{12}$ 及視情況經一或多個 R^{13} 取代之低碳烷基；

各 R^6 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^6 一起形成稠合環烷基環；

R^7 為環烷基、低碳烷氧基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^8 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{9a} 為 H ，且 R^{9b} 選自由以下者所組成之群組：(i) H 、低碳

烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基、經低碳烷氧基取代之低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基及 (ii) 環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基，其各視情況經一至三個選自低碳烷基、鹵烷基、低碳烷氧基或氟之成員取代；或

R^{9a} 及 R^{9b} 與其等所連接之氮一起形成具有 0 至 1 個選自 O、N 或 S 之額外雜原子的 5 或 6 員環，其各視情況經一至三個選自低碳烷基、鹵烷基、低碳烷氧基或氟之成員取代；

R^9 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{13} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 I 化合物之一些具體實例中， R^3 為氟。在某些具體實例中，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在一些具體實例中，本發明提供式 I 化合物或本文所述之任何子式，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。在本發明之其他具體實例中，提供式 I 化合物或本文所述之任何子式，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些具體實例中，溶劑合物為水合物。

在式 I 化合物之一些具體實例中， X_1 為 -N=，且 R^2 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^8 (例如 1 至 3 個 R^8) 取代之低碳烷基、及 -O- R^9 。在一具體

實例中， X_1 為 $-N=$ ，且 R^2 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， X_1 為 $-N=$ ，且 R^2 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， X_1 為 $-N=$ ，且 R^2 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 I 化合物之一些具體實例中， X_1 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^1)=$ ，且 R^1 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在一具體實例中， X_1 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^1)=$ ，且 R^1 為氯或低碳烷基。在一具體實例中， X_1 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^1)=$ ，且 R^1 為氟或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， X_1 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^1)=$ ，且 R^1 為氯或甲基。

在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^5 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡啶基。

在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^5 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基

為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， L_1 為 $-C(H_2)-$ 。在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， L_1 為 $-C(O)-$ 。

在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， Y_1 為 $-N=$ 且 R^3 為氫。在式 I 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I 之任何上述具體實例， Y_1 為 $-C(H)=$ 且 R^3 為氟。

在式 I 化合物之一些具體實例 (A) 中， X_1 為 N 且所有其他變數如本文所定義。在具體實例 (A) 內，在特定情況下， L_1 為 CH_2 ， Y_1 為 CH，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 CH_2 ， Y_1 為 N，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 CH，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 N，且 R^3 為 F。

在式 I 化合物之一些具體實例 (B) 中， X_1 為 $-C(R^1)=$ ， R^1 及所有其他變數如本文所定義。在具體實例 (B) 內，在特定情況下， L_1 為 CH_2 ， Y_1 為 CH，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 CH，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 $-CH_2-$ ， Y_1 為 N，且 R^3 為 F。在其他情況下， L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 N，且 R^3 為 F。

在式 I 化合物之一些具體實例 (C) 中， X_1 為 N， R^2 為 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ ，且所有其他變數如本文所定義。

在式 I 化合物之一些具體實例中， Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之環烷基。在特定情況下， Cy_1 為環丙基、環

丁基、環戊基、環己基、環戊基，其各視情況經 1 至 3 個 R^4 取代。所有其他變數如本文所定義。

在式 I 化合物之一些具體實例中， Cy_1 為視情況經一或多個 R^5 取代之苯基，且所有其他變數如本文所定義。

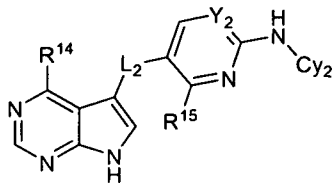
在式 I 化合物之一些具體實例中，其中 Cy_1 為可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基。在特定情況下， Cy_1 為 3-吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基或 4-吡啶基，可用碳原子上視情況經 1 至 3 個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代。在一些具體實例中，各 R^6 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或三個氟取代之低碳烷基及視情況經一至三個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^6 形成稠合環烷基環。所有其他變數如本文所定義。

在式 I 化合物之一些具體實例中， R^{9a} 為 H，且 R^{9b} 選自 H、低碳烷基、經羥基取代之低碳烷基、經低碳烷氧基取代之低碳烷基、經 1 至 3 個氟基取代之低碳烷基、視情況經低碳烷基或一至三個氟取代之環烷基、視情況經低碳烷基或一至三個氟取代基取代之環烷基烷基、視情況經低碳烷基取代之雜環烷基、雜環烷基烷基、視情況經 1 至 3 個選自低碳烷基、氟或鹵烷基之成員取代之芳基烷基、及視情況經一至三個選自烷基、氟或鹵烷基之成員取代之雜芳基烷基。在特定情況下， R^{9a} 為 H，且 R^{9b} 選自 (i) H、甲基、乙基、第三丁基、丙基、異丙基、2-丁基、正丁基、2-

羥基-2-甲基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2,2,2-三氟乙基或4-甲氧基丁基及(ii)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、苯甲基、1-甲基苯甲基、4,4-二氟環己基、2-四氫呋喃基甲基、4-哌啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或4-吡啶基，其各視情況經1至3個選自低碳烷基、低碳烷氧基、氟或CF₃之成員取代。所有其他變數如本文所定義。

在式 I 化合物之一些具體實例中，-N(R^{9a})(R^{9b})為1-哌啶基、4-嗎啉基、1-哌啶基或1-吡咯啶基，其各視情況經一至三個選自低碳烷基、鹵烷基、低碳烷氧基或氟之成員取代。所有其他變數如本文所定義。

在第二態樣中，提供具有下式 Ia 之結構的式 I 化合物：



式 Ia

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

Y₂ 為 -N=，且 R¹⁵ 為氫；或 Y₂ 為 -C(H)=，且 R¹⁵ 為氟或氯；

L₂ 為 -C(H₂)- 或 -C(O)-；

Cy₂ 為視情況經一或多個 R¹⁶ 取代之環烷基、視情況經一或多個 R¹⁷ 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R¹⁸ 取代且可用氮原子上視情況經 R¹⁹ 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{14} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^{20} 取代之低碳烷基、 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 及 $-O-R^{21}$ ；

各 R^{16} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{17} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{22}$ 、 $-S-R^{23}$ 、 $-S(O_2)-R^{24}$ 及視情況經一或多個 R^{25} 取代之低碳烷基；

各 R^{18} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{18} 一起形成稠合環烷基環；

R^{19} 為環烷基、低碳烷氧基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{20} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{21} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{25} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ia 化合物之一些具體實例中， R^{14} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{14} 選自由以下

者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{14} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

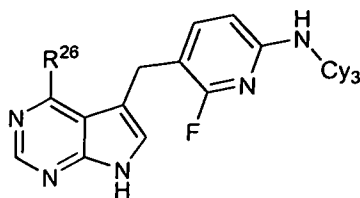
在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， Cy_2 為視情況經一或多個 R^{16} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{17} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{18} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{19} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡啶基。

在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， Cy_2 為視情況經一或多個 R^{16} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{17} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{18} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{19} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， L_2 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， L_2 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， Y_2 為 $-N=$ ，且 R^{15} 為氫。在式 Ia 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ia 之任何上述具體實例， Y_2 為 $-C(H)=$ ，且 R^{15} 為氟。

在第三態樣中，提供具有下式 Ib 之結構的式 I 化合物：



式 Ib

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

● Cy₃ 為視情況經一或多個 R²⁷ 取代之環烷基、視情況經一或多個 R²⁸ 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R²⁹ 取代且可用氮原子上視情況經 R³⁰ 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R²⁶ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R³¹ 取代之低碳烷基、及 -O-R³²；

各 R²⁷ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

● 各 R²⁸ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O-R³³、-S-R³⁴、-S(O₂)-R³⁵ 及視情況經一或多個 R³⁶ 取代之低碳烷基；

各 R²⁹ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R²⁹ 一起形成稠合環烷基環；

R³⁰ 為環烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{31} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{32} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{33} 、 R^{34} 及 R^{35} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{36} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

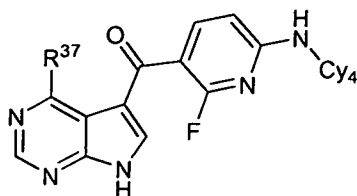
在式 Ib 化合物之一些具體實例中， R^{26} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{26} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{26} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ib 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ib 之任何上述具體實例， Cy_3 為視情況經一或多個 R^{27} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{28} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{29} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{30} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ib 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ib 之任何上述具體實例， Cy_3 為視情況經一或多個 R^{27} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{28} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{29} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{30} 取

代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在第四態樣中，提供具有下式 Ic 之結構的式 I 化合物：



式 Ic

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₄ 為視情況經一或多個 R³⁸ 取代之環烷基、視情況經一或多個 R³⁹ 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R⁴⁰ 取代且可用氮原子上視情況經 R⁴¹ 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R³⁷ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R⁴² 取代之低碳烷基、及 -O-R⁴³；

各 R³⁸ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R³⁹ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O-R⁴⁴、-S-R⁴⁵、-S(O₂)-R⁴⁶ 及視情況經一或多個 R⁴⁷ 取代之低碳烷基；

各 R⁴⁰ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳

原子的兩個 R^{40} 一起形成稠合環烷基環；

R^{41} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{42} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{43} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{44} 、 R^{45} 及 R^{46} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{47} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

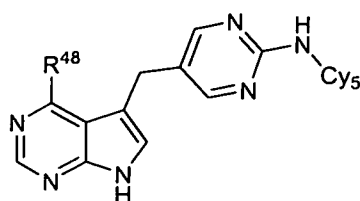
在式 Ic 化合物之一些具體實例中， R^{37} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{37} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{37} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ic 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ic 之任何上述具體實例， Cy_4 為視情況經一或多個 R^{38} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{39} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{40} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{41} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ic 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ic 之任何上述具體實例， Cy_4 為視情況經一或多個 R^{38} 取代之環

烷基、視情況經一或多個 R^{39} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{40} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{41} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡唑-4-基。

在第五態樣中，提供具有下式 Id 之結構的式 I 化合物：



式 Id

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

Cy_5 為視情況經一或多個 R^{49} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{50} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{51} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{52} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{48} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^{53} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{54}$ ；

各 R^{49} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{50} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{55}$ 、 $-S-R^{56}$ 、 $-S(O_2)-R^{57}$ 及視情況經一或多個 R^{58} 取代之低碳烷基；

各 R^{51} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{51} 一起形成稠合環烷基環；

R^{52} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{53} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{54} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{55} 、 R^{56} 及 R^{57} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{58} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

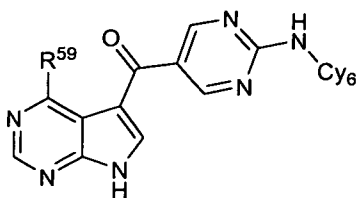
在式 Id 化合物之一些具體實例中， R^{48} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{48} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{48} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Id 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Id 之任何上述具體實例， Cy_5 為視情況經一或多個 R^{49} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{50} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{51} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{52} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環

戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡啶基。

在式 Id 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Id 之任何上述具體實例， Cy_5 為視情況經一或多個 R^{49} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{50} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{51} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{52} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在第六態樣中，提供具有下式 Ie 之結構的式 I 化合物：



式 Ie

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

Cy_6 為視情況經一或多個 R^{60} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{61} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{62} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{63} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{59} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^{64} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{65}$ ；

各 R^{60} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{61} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{66}$ 、 $-S-R^{67}$ 、 $-S(O_2)-R^{68}$ 及視情況經一或多個 R^{69} 取代之低碳烷基；

各 R^{62} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{62} 一起形成稠合環烷基環；

R^{63} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{64} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{65} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

各 R^{66} 、 R^{67} 及 R^{68} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{69} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

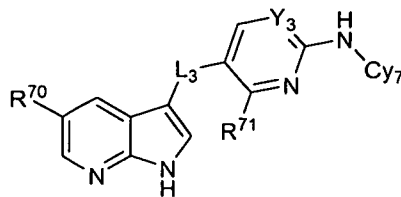
在式 Ie 化合物之一些具體實例中， R^{59} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{59} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{59} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ie 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ie 之任何上述具體實例， Cy_6 為視情況經一或多個 R^{60} 取代之環

烷基、視情況經一或多個 R^{61} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{62} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{63} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ie 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ie 之任何上述具體實例， Cy_6 為視情況經一或多個 R^{60} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{61} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{62} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{63} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡唑-4-基。

在第七態樣中，提供具有下式 If 之結構的式 I 化合物：



式 If

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_3 為 $-N=$ ，且 R^{71} 為氫；或 Y_3 為 $-C(H)=$ ，且 R^{71} 為氟；

L_3 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_7 為視情況經一或多個 R^{72} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{73} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{74} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{75} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{70} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
各 R^{72} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{73} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{76} 、-S- R^{77} 、-S(O₂)- R^{78} 及視情況經一或多個 R^{79} 取代之低碳烷基；

各 R^{74} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{74} 一起形成稠合環烷基環；

R^{75} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

各 R^{76} 、 R^{77} 及 R^{78} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{79} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 If 化合物之一些具體實例中， R^{70} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{70} 為氫、氯或 C₁₋₃ 烷基。在一具體實例中， R^{70} 為氫、氯或甲基。

在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，Cy₇ 為視情況經一或多個 R^{72} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{73} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{74} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{75} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環

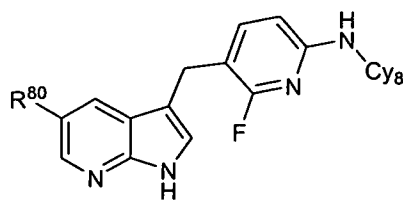
戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，Cy₇ 為視情況經一或多個 R⁷² 取代之環烷基、視情況經一或多個 R⁷³ 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R⁷⁴ 取代且可用氮原子上視情況經 R⁷⁵ 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡唑-4-基。

在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，L₃ 為 -C(H₂)-。在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，L₃ 為 -C(O)-。

在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，Y₃ 為 -N=，且 R⁷¹ 為氫。在式 If 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 If 之任何上述具體實例，Y₃ 為 -C(H)=，且 R⁷¹ 為氟。

在第八態樣中，提供具有下式 Ig 之結構的式 I 化合物：



式 Ig

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₈ 為視情況經一或多個 R⁸¹ 取代之環烷基、視情況經一或多個 R⁸² 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個

R^{83} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{84} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{80} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；各 R^{81} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{82} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{85} 、-S- R^{86} 、-S(O₂)- R^{87} 及視情況經一或多個 R^{88} 取代之低碳烷基；

各 R^{83} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子兩個 R^{83} 一起形成稠合環烷基環；

R^{84} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

各 R^{85} 、 R^{86} 及 R^{87} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{88} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

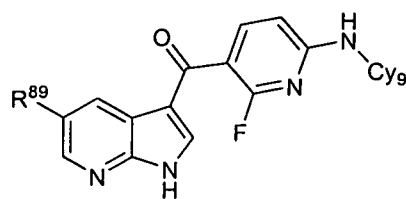
在式 Ig 化合物之一些具體實例中， R^{80} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{80} 為氫、氯或 C₁₋₃ 烷基。在一具體實例中， R^{80} 為氫、氯或甲基。

在式 Ig 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ig 之任何上述具體實例，Cy₈ 為視情況經一或多個 R^{81} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{82} 取代之苯基、或可用碳原子上

視情況經一或多個 R^{83} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{84} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡啶基。

在式 Ig 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ig 之任何上述具體實例， Cy_8 為視情況經一或多個 R^{81} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{82} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{83} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{84} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在第九態樣中，提供具有下式 Ih 之結構的式 I 化合物：



式 Ih

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy_9 為視情況經一或多個 R^{90} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{91} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{92} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{93} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{89} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；各 R^{90} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{91} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{94}$ 、 $-S-R^{95}$ 、 $-S(O_2)-R^{96}$ 及視情況經一或多個 R^{97} 取代之低碳烷基；

各 R^{92} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{92} 一起形成稠合環烷基環；

R^{93} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

各 R^{94} 、 R^{95} 及 R^{96} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R^{97} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

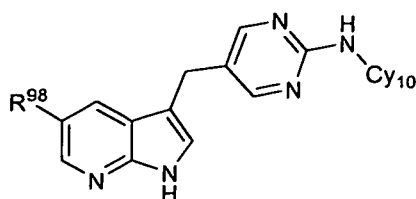
在式 Ih 化合物之一些具體實例中， R^{89} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{89} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{89} 為氫、氯或甲基。

在式 Ih 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ih 之任何上述具體實例， Cy_9 為視情況經一或多個 R^{90} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{91} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{92} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{93} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ih 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ih 之任何上述具體實例， Cy_9 為視情況經一或多個 R^{90} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{91} 取代之苯基、或可用碳原子上

視情況經一或多個 R^{92} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{93} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在第十態樣中，提供具有下式 Ii 之結構的式 I 化合物：



式 Ii

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy_{10} 為視情況經一或多個 R^{99} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{100} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{101} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{102} 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^{98} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

各 R^{99} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R^{100} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{103} 、-S- R^{104} 、-S(O₂)- R^{105} 及視情況經一或多個 R^{106} 取代之低碳烷基；

各 R^{101} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經

一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^{101} 一起形成稠合環烷基環；

R^{102} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

各 R^{102} 、 R^{104} 及 R^{105} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

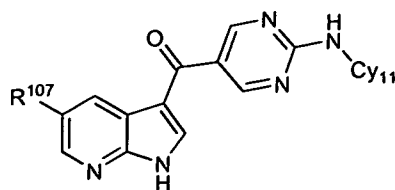
各 R^{106} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ii 化合物之一些具體實例中， R^{98} 為氫、氟或低碳烷基。在一具體實例中， R^{98} 為氫、氟或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{98} 為氫、氟或甲基。

在式 Ii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ii 之任何上述具體實例， Cy_{10} 為視情況經一或多個 R^{99} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{100} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{101} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{102} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ii 之任何上述具體實例， Cy_{10} 為視情況經一或多個 R^{99} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{100} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{101} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{102} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡唑-4-基。

在第十一態樣中，提供具有下式 Ij 之⁶結構的式 I 化合物：



式 Ij

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

Cy₁₁ 為視情況經一或多個 R¹⁰⁸ 取代之環烷基、視情況經一或多個 R¹⁰⁹ 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R¹¹⁰ 取代且可用氮原子上視情況經 R¹¹¹ 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R¹⁰⁷ 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
各 R¹⁰⁸ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

各 R¹⁰⁹ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、
-O-R¹¹²、-S-R¹¹³、-S(O₂)-R¹¹⁴ 及視情況經一或多個 R¹¹⁵ 取代之低碳烷基；

各 R¹¹⁰ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、
環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R¹¹⁰ 一起形成稠合環烷基環；

R¹¹¹ 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

各 R¹¹²、R¹¹³ 及 R¹¹⁴ 獨立地為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

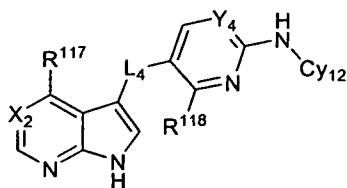
各 R^{115} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ij 化合物之一些具體實例中， R^{107} 為氫、氟或低碳烷基。在一具體實例中， R^{107} 為氫、氟或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{107} 為氫、氟或甲基。

在式 Ij 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ij 之任何上述具體實例， Cy_{11} 為視情況經一或多個 R^{108} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{109} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{110} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{111} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶基或吡唑基。

在式 Ij 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ij 之任何上述具體實例， Cy_{11} 為視情況經一或多個 R^{108} 取代之環烷基、視情況經一或多個 R^{109} 取代之苯基、或可用碳原子上視情況經一或多個 R^{110} 取代且可用氮原子上視情況經 R^{111} 取代之 5 或 6 員雜芳基，其中環烷基為環己基或環庚基，且雜芳基為吡啶-3-基或吡唑-4-基。

在第十二態樣中，提供具有下式 Ik 之結構的式 I 化合物：



式 Ik

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

X_2 為 $-N=$ 、 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{116})=$ ；

Y_4 為 $-N=$ ，且 R^{118} 為氫；或 Y_4 為 $-C(H)=$ ，且 R^{118} 為氟；

L_4 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_{12} 為視情況經一或多個 R^{119} 取代之環烷基；

當 X_2 為 $-C(R^{116})=$ 時， R^{117} 為氫；

當 X_2 為 $-N=$ 或 $-C(H)=$ 時， R^{117} 選自由以下者所組成之群組：

氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{120} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{121}$ ；

R^{116} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

各 R^{119} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{120} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{121} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中， X_2 為 $-N=$ ，且 R^{117} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{120} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{121}$ 。在一具體實例中， X_2 為 $-N=$ ，且 R^{117} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， X_2 為 $-N=$ ，且 R^{117} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， X_2 為 $-N=$ ，且 R^{117}

選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中， X_2 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{116})=$ ，且 R^{116} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在一具體實例中， X_2 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{116})=$ ，且 R^{116} 為氯或低碳烷基。在一具體實例中， X_2 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{116})=$ ，且 R^{116} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， X_2 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{116})=$ ，且 R^{116} 為氯或甲基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Cy_{12} 為視情況經 1 或 2 個 R^{119} 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R^{119} 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R^{119} 取代之環庚基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Cy_{12} 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 $-OH$ 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 $-OH$ 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 $-OH$ 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Cy_{12} 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 $-OH$ 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之

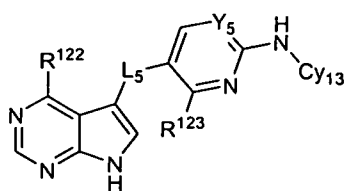
任何上述具體實例， Cy_{12} 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Cy_{12} 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， L_4 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， L_4 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Y_4 為 $-N=$ ，且 R^{118} 為氫。在式 Ik 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ik 之任何上述具體實例， Y_4 為 $-C(H)=$ ，且 R^{118} 為氟。

在第十三態樣中，提供具有下式 Im 之結構的式 I 化合物：



式 Im

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_5 為 $-N=$ ，且 R^{123} 為氫；或 Y_5 為 $-C(H)=$ ，且 R^{123} 為氟；

L_5 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_{13} 為視情況經一或多個 R^{124} 取代之環烷基 ；

R^{122} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^{125} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{126}$ ；

各 R^{124} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基 ；

R^{125} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基 ；且

R^{126} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基 。

在式 Im 化合物之一些具體實例中， R^{122} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{122} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{122} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基 。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例， Cy_{13} 為視情況經 1 或 2 個 R^{124} 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R^{124} 取代之環己基或視情況經 1 或 2 個 R^{124} 取代之環庚基 。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例， Cy_{13} 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 $-OH$ 或 1 或 2 個低碳烷氧基取

代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例，Cy₁₃ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例，Cy₁₃ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

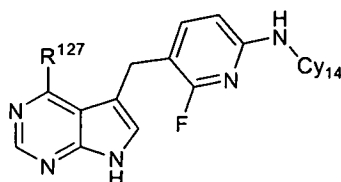
在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例，Cy₁₃ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例，L₅ 為 -C(H₂)-。在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例，L₅ 為 -C(O)-。

在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im

之任何上述具體實例， Y_5 為 $-N=$ ，且 R^{123} 為氫。在式 Im 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Im 之任何上述具體實例， Y_5 為 $-C(H)=$ ，且 R^{123} 為氟。

在第十四態樣中，提供具有下式 In 之結構的式 I 化合物：



式 In

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy_{14} 為視情況經一或多個 R^{128} 取代之環烷基；

R^{127} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R^{129} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{130}$ ；

各 R^{128} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{129} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{130} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 In 化合物之一些具體實例中， R^{127} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{127} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及

經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中，R¹²⁷ 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 In 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 In 之任何上述具體實例，Cy₁₄ 為視情況經 1 或 2 個 R¹²⁸ 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹²⁸ 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹²⁸ 取代之環庚基。

在式 In 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 In 之任何上述具體實例，Cy₁₄ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

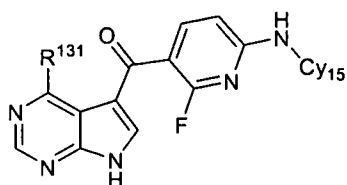
在式 In 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 In 之任何上述具體實例，Cy₁₄ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 In 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 In 之任何上述具體實例，Cy₁₄ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 In 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 In 之任何上述具體實例，Cy₁₄ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之

環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第十五態樣中，提供具有下式 I_o 之結構的式 I 化合物：



式 I_o

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₁₅ 為視情況經一或多個 R¹³² 取代之環烷基；

R¹³¹ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R¹³³ 取代之低碳烷基、及 -O-R¹³⁴；

各 R¹³² 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R¹³³ 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R¹³⁴ 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 I_o 化合物之一些具體實例中，R¹³¹ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中，R¹³¹ 選自由以下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中，R¹³¹

選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 I₀ 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I₀ 之任何上述具體實例，Cy₁₅ 為視情況經 1 或 2 個 R¹³² 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹³² 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹³² 取代之環庚基。

在式 I₀ 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I₀ 之任何上述具體實例，Cy₁₅ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

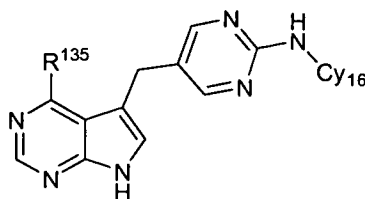
在式 I₀ 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I₀ 之任何上述具體實例，Cy₁₅ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 I₀ 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I₀ 之任何上述具體實例，Cy₁₅ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 I₀ 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I₀ 之任何上述具體實例，Cy₁₅ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH

取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第十六態樣中，提供具有下式 Ip 之結構的式 I 化合物：



式 Ip

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₁₆ 為視情況經一或多個 R¹³⁶ 取代之環烷基；

R¹³⁵ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R¹³⁷ 取代之低碳烷基、及 -O-R¹³⁸；

各 R¹³⁶ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R¹³⁷ 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R¹³⁸ 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ip 化合物之一些具體實例中，R¹³⁵ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中，R¹³⁵ 選自由以下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中，R¹³⁵ 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙

氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ip 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ip 之任何上述具體實例，Cy₁₆ 為視情況經 1 或 2 個 R¹³⁶ 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹³⁶ 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹³⁶ 取代之環庚基。

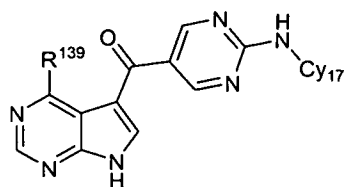
在式 Ip 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ip 之任何上述具體實例，Cy₁₆ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Ip 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ip 之任何上述具體實例，Cy₁₆ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Ip 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ip 之任何上述具體實例，Cy₁₆ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Ip 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ip 之任何上述具體實例，Cy₁₆ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第十七態樣中，提供具有下式 Iq 之結構的式 I 化合物：



式 Iq

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₁₆ 為視情況經一或多個 R¹⁴⁰ 取代之環烷基；

R¹³⁹ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、視情況經一或多個 R¹⁴¹ 取代之低碳烷基、及 -O-R¹⁴²；

各 R¹⁴⁰ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R¹⁴¹ 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R¹⁴² 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Iq 化合物之一些具體實例中，R¹³⁹ 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中，R¹³⁹ 選自由以下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中，R¹³⁹ 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iq 之任何上述具體實例，Cy₁₇ 為視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁰ 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁰ 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁰ 取代之環庚基。

在式 Iq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iq 之任何上述具體實例，Cy₁₇ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

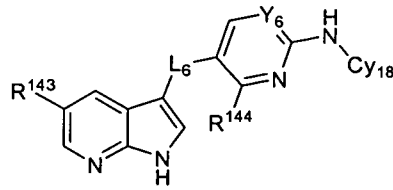
在式 Iq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iq 之任何上述具體實例，Cy₁₇ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Iq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iq 之任何上述具體實例，Cy₁₇ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Iq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iq 之任何上述具體實例，Cy₁₇ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第十八態樣中，提供具有下式 Ir 之結構的式 I 化合

物：



式 Ir

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

Y_6 為 $-N=$ ，且 R^{144} 為氫；或 Y_6 為 $-C(H)=$ ，且 R^{144} 為氟；

L_6 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_{18} 為視情況經一或多個 R^{145} 取代之環烷基；

R^{143} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

各 R^{145} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中， R^{143} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{143} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{143} 為氫、氯或甲基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Cy_{18} 為視情況經 1 或 2 個 R^{145} 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R^{145} 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R^{145} 取代之環庚基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Cy_{18} 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2

個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Cy_{18} 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Cy_{18} 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

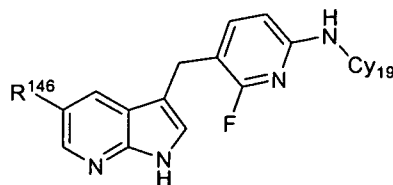
在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Cy_{18} 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， L_6 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， L_6 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實例， Y_6 為 $-N=$ ，且 R^{144} 為氫。在式 Ir 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ir 之任何上述具體實

例， Y_6 為 $-C(H)=$ ，且 R^{144} 為 氟。

在第十九態樣中，提供具有下式 Is 之結構的式 I 化合物：



式 Is

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy_{19} 為視情況經一或多個 R^{147} 取代之環烷基；

R^{146} 為 氫、氟、氯或視情況經一或多個 氟 取代之 低 碳 烷 基；

且

各 R^{147} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個 氟 取代之 低 碳 烷 基 及 視 情 況 經 一 或 多 個 氟 取代之 低 碳 烷 氧 基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中， R^{146} 為 氫、氯或 低 碳 烷 基。在一具體實例中， R^{146} 為 氫、氯或 C_{1-3} 烷 基。在一具體實例中， R^{146} 為 氫、氯或 甲 基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Is 之任何上述具體實例， Cy_{19} 為視情況經 1 或 2 個 R^{147} 取代之 環 戊 基、視 情 況 經 1 或 2 個 R^{147} 取代之 環 己 基、或 視 情 況 經 1 或 2 個 R^{147} 取代之 環 庚 基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Is 之任何上述具體實例， Cy_{19} 為視情況經 1 或 2 個 氟、或 1 或 2

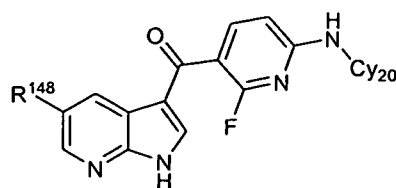
個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Is 之任何上述具體實例，Cy₁₉ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Is 之任何上述具體實例，Cy₁₉ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Is 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Is 之任何上述具體實例，Cy₁₉ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第二十態樣中，提供具有下式 It 之結構的式 I 化合物：



式 It

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

Cy₂₀ 為視情況經一或多個 R¹⁴⁹ 取代之環烷基；

R¹⁴⁸ 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

各 R¹⁴⁹ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 It 化合物之一些具體實例中，R¹⁴⁸ 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中，R¹⁴⁸ 為氫、氯或 C₁₋₃ 烷基。在一具體實例中，R¹⁴⁸ 為氫、氯或甲基。

在式 It 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 It 之任何上述具體實例，Cy₂₀ 為視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁹ 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁹ 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹⁴⁹ 取代之環庚基。

在式 It 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 It 之任何上述具體實例，Cy₂₀ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

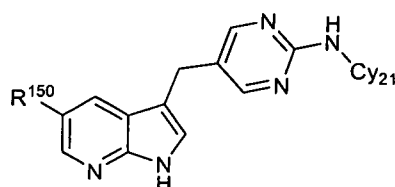
在式 It 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 It 之任何上述具體實例，Cy₂₀ 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH

取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 It 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 It 之任何上述具體實例，Cy₂₀ 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 It 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 It 之任何上述具體實例，Cy₂₀ 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第二十一態樣中，提供具有下式 Iu 之結構的式 I 化合物：



式 Iu

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Cy₂₁ 為視情況經一或多個 R¹⁵¹ 取代之環烷基；

R¹⁵⁰ 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

各 R¹⁵¹ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iu 化合物之一些具體實例中，R¹⁵⁰ 為氫、氯或低

碳烷基。在一具體實例中， R^{150} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{150} 為氫、氯或甲基。

在式 Iu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iu 之任何上述具體實例， Cy_{21} 為視情況經 1 或 2 個 R^{151} 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R^{151} 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R^{151} 取代之環庚基。

在式 Iu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iu 之任何上述具體實例， Cy_{21} 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

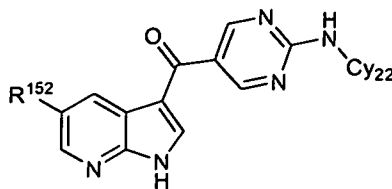
在式 Iu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iu 之任何上述具體實例， Cy_{21} 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Iu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iu 之任何上述具體實例， Cy_{21} 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Iu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iu 之任何上述具體實例， Cy_{21} 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH

取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第二十二態樣中，提供具有下式 Iv 之結構的式 I 化合物：



式 Iv

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

Cy₂₂ 為視情況經一或多個 R¹⁵³ 取代之環烷基；

R¹⁵² 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

各 R¹⁵³ 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基及視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，R¹⁵² 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中，R¹⁵² 為氫、氯或 C₁₋₃ 烷基。在一具體實例中，R¹⁵² 為氫、氯或甲基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iv 之任何上述具體實例，Cy₂₂ 為視情況經 1 或 2 個 R¹⁵³ 取代之環戊基、視情況經 1 或 2 個 R¹⁵³ 取代之環己基、或視情況經 1 或 2 個 R¹⁵³ 取代之環庚基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iv 之任何上述具體實例，Cy₂₂ 為視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2

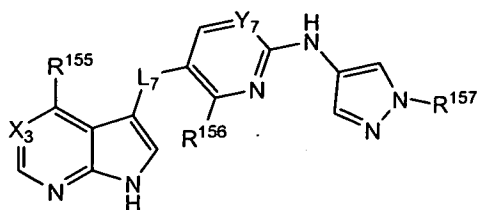
個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基；視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基；或視情況經 1 或 2 個氟、或 1 或 2 個低碳烷基、或 1 或 2 個 -OH 或 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iv 之任何上述具體實例， Cy_{22} 為環戊基、經 1 或 2 個氟取代之環戊基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環戊基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環戊基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環戊基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iv 之任何上述具體實例， Cy_{22} 為環己基、經 1 或 2 個氟取代之環己基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環己基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環己基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環己基。

在式 Iv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iv 之任何上述具體實例， Cy_{22} 為環庚基、經 1 或 2 個氟取代之環庚基、經 1 或 2 個低碳烷基取代之環庚基、經 1 或 2 個 -OH 取代之環庚基或經 1 或 2 個低碳烷氧基取代之環庚基。

在第二十三態樣中，提供具有下式 Iw 之結構的式 I 化合物：



式 Iw

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

X_3 為 $-N=$ 、 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{154})=$ ；

Y_7 為 $-N=$ ，且 R^{156} 為氫；或 Y_7 為 $-C(H)=$ ，且 R^{156} 為氟；

L_7 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

當 X_3 為 $-C(R^{154})=$ 時， R^{155} 為氫；

當 X_3 為 $-N=$ 或 $-C(H)=$ 時， R^{155} 選自由以下者所組成之群組：
氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{158} 取代之低碳烷基、及
 $-O-R^{159}$ ；

R^{154} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{157} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{158} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{159} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷
氧基取代之低碳烷基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中， X_3 為 $-N=$ ，且 R^{155}
選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或
多個 R^{158} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{159}$ 。在一具體實例中，
 X_3 為 $-N=$ ，且 R^{155} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低
碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。
在一具體實例中， X_3 為 $-N=$ ，且 R^{155} 選自由以下者所組成之
群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基
取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， X_3 為 $-N=$ ，且 R^{155}
選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙
氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中， X_3 為 $-C(H)=$ 或

$-C(R^{154})=$ ，且 R^{154} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在一具體實例中， X_3 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{154})=$ ，且 R^{154} 為氯或低碳烷基。在一具體實例中， X_3 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{154})=$ ，且 R^{154} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， X_3 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{154})=$ ，且 R^{154} 為氯或甲基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為低碳烷基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為 C_{1-3} 烷基。

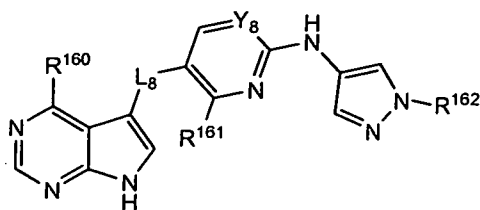
在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， R^{157} 為乙基。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， L_7 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， L_7 為 $-C(O)-$ 。

在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體實例， Y_7 為 $-N=$ ，且 R^{156} 為氫。在式 Iw 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iw 之任何上述具體

實例， Y_7 為 $-C(H)=$ ，且 R^{156} 為 氟。

在第二十四態樣中，提供具有下式 Ix 之結構的式 I 化合物：



式 Ix

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_8 為 $-N=$ ，且 R^{161} 為 氫；或 Y_8 為 $-C(H)=$ ，且 R^{161} 為 氟；

L_8 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{160} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{163} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{164}$ ；

R^{162} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個 氟 取代；

R^{163} 為 氟 或視情況經一或多個 氟 取代之低碳烷氧基；且

R^{164} 為低碳烷基、經一或多個 氟 取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中， R^{160} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{160} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{160} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為低碳烷基。

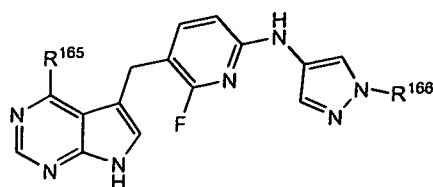
在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， R^{162} 為乙基。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， L_8 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， L_8 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， Y_8 為 $-N=$ ，且 R^{161} 為氫。在式 Ix 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ix 之任何上述具體實例， Y_8 為 $-C(H)=$ ，且 R^{161} 為氟。

在第二十五態樣中，提供具有下式 Iy 之結構的式 I 化合物：



式 Iy

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{165} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{167} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{168}$ ；

R^{166} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{167} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{168} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中， R^{165} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{165} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{165} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之任何上述具體實例， R^{166} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之任何上述具體實例， R^{166} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之

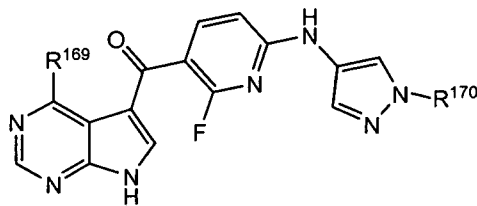
任何上述具體實例， R^{166} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之任何上述具體實例， R^{166} 為低碳烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之任何上述具體實例， R^{166} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Iy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iy 之任何上述具體實例， R^{166} 為乙基。

在第二十六態樣中，提供具有下式 Iz 之結構的式 I 化合物：



式 Iz

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{169} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{171} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{172}$ ；

R^{170} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{171} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{172} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中， R^{169} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{169} 選自由以

下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中，R¹⁶⁹ 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為環烷基或低碳烷基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為 C₃₋₆ 環烷基或低碳烷基。

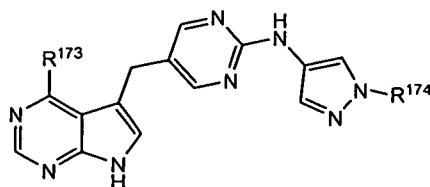
在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為環丙基或低碳烷基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為低碳烷基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為 C₁₋₃ 烷基。

在式 Iz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iz 之任何上述具體實例，R¹⁷⁰ 為乙基。

在第二十七態樣中，提供具有下式 Iaa 之結構的式 I 化合物：



式 Iaa

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{173} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{175} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{176}$ ；

R^{174} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{175} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{176} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中， R^{173} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{173} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{173} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa 之任何上述具體實例， R^{174} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa 之任何上述具體實例， R^{174} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa 之任何上述具體實例， R^{174} 為環丙基或低碳烷基。

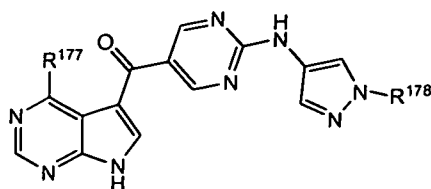
在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa 之任何上述具體實例， R^{174} 為低碳烷基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa 之任何上述具體實例， R^{174} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Iaa 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iaa

之任何上述具體實例， R^{174} 為乙基。

在第二十八態樣中，提供具有下式 Ibb 之結構的式 I 化合物：



式 Ibb

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{177} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{179} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{180}$ ；

R^{178} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{179} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{180} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中， R^{177} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{177} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{177} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

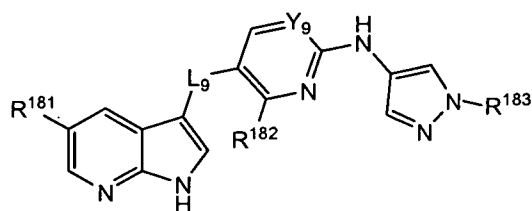
在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為低碳烷基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Ibb 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ibb 之任何上述具體實例， R^{178} 為乙基。

在第二十九態樣中，提供具有下式 Icc 之結構的式 I 化合物：



式 Icc

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_9 為 $-N=$ ，且 R^{182} 為氫；或 Y_9 為 $-C(H)=$ ，且 R^{182} 為氟；

L_9 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{181} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

R^{183} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中， R^{181} 為氫、氯或低

碳烷基。在一具體實例中， R^{181} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{181} 為氫、氯或甲基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為低碳烷基。

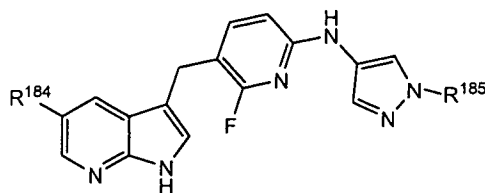
在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， R^{183} 為乙基。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， L_9 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， L_9 為 $-C(O)-$ 。

在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， Y_9 為 $-N=$ ，且 R^{182} 為氫。在式 Icc 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Icc 之任何上述具體實例， Y_9 為 $-C(H)=$ ，且 R^{182} 為氯。

在第三十態樣中，提供具有下式 Idd 之結構的式 I 化合物：



式 Idd

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{184} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{185} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中， R^{184} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{184} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{184} 為氫、氯或甲基。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

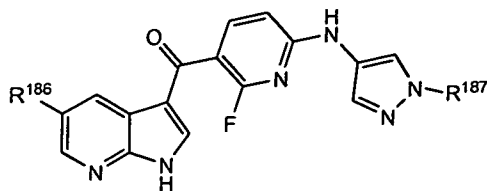
在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為低碳烷基。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Idd 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Idd 之任何上述具體實例， R^{185} 為乙基。

在第三十一態樣中，提供具有下式 Iee 之結構的式 I 化合物：



式 Iee

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

● R^{186} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

R^{187} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。

在式 Iee 化合物之一些具體實例中， R^{186} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{186} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{186} 為氫、氯或甲基。

在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為環烷基或低碳烷基。

● 在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

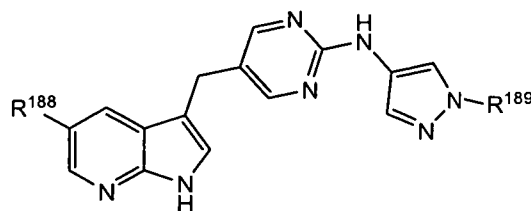
在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為低碳烷基。

在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Iee 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iee 之任何上述具體實例， R^{187} 為乙基。

在第三十二態樣中，提供具有下式 Iff 之結構的式 I 化合物：



式 Iff

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{188} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；且

R^{189} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中， R^{188} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{188} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{188} 為氫、氯或甲基。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

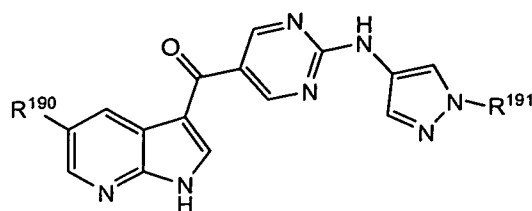
在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為低碳烷基。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Iff 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iff 之任何上述具體實例， R^{189} 為乙基。

在第三十三態樣中，提供具有下式 Igg 之結構的式 I 化合物：



式 Igg

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{190} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{191} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中， R^{190} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{190} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{190} 為氫、氯或甲基。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為環烷基或低碳烷基。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為 C_{3-6} 環烷基或低碳烷基。

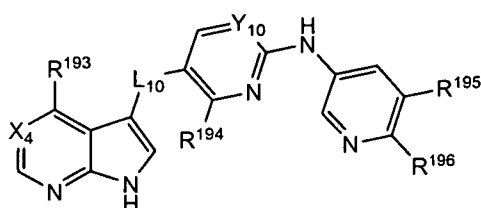
在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為環丙基或低碳烷基。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為低碳烷基。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為 C_{1-3} 烷基。

在式 Igg 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Igg 之任何上述具體實例， R^{191} 為乙基。

在第三十四態樣中，提供具有下式 Ihh 之結構的式 I 化合物：



式 Ihh

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

X_4 為 $-N=$ 、 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{192})=$ ；

Y_{10} 為 $-N=$ ，且 R^{194} 為氫；或 Y_{10} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{194} 為氟；

L_{10} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

當 X_4 為 $-C(R^{192})=$ 時， R^{193} 為氫；

當 X_4 為 $-N=$ 或 $-C(H)=$ 時， R^{193} 選自由以下者所組成之群組：
氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{197} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{198}$ ；

R^{192} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{195} 為氫，且 R^{196} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之

低碳烷氧基；或

R^{196} 為氫，且 R^{195} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{197} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{198} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中， X_4 為 $-N=$ ，且 R^{193} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{197} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{198}$ 。在一具體實例中， X_4 為 $-N=$ ，且 R^{193} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， X_4 為 $-N=$ ，且 R^{193} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， X_4 為 $-N=$ ，且 R^{193} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中， X_4 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{192})=$ ，且 R^{192} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在一具體實例中， X_4 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{192})=$ ，且 R^{192} 為氯或低碳烷基。在一具體實例中， X_4 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{192})=$ ，且 R^{192} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， X_4 為 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{192})=$ ，且 R^{192} 為氯或甲基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh

之任何上述具體實例， R^{196} 為氫，且 R^{195} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{196} 為氫，且 R^{195} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{196} 為氫，且 R^{195} 為低碳烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{196} 為氫，且 R^{195} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{196} 為氫，且 R^{195} 為甲基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為氟、氯、溴。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195}

為氫，且 R^{196} 為環烷基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為環丙基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為三氟甲基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為甲基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為乙基。

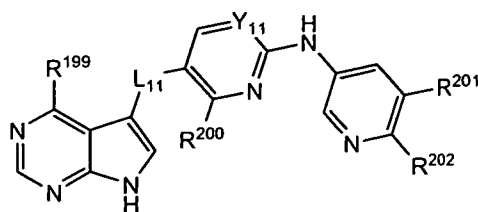
在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh

之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為低碳烷氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為甲氧基或乙氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為甲氧基。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， R^{195} 為氫，且 R^{196} 為乙氧基。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， L_{10} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， L_{10} 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， Y_{10} 為 $-N=$ ，且 R^{194} 為氫。在式 Ihh 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ihh 之任何上述具體實例， Y_{10} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{194} 為氟。

在第三十五態樣中，提供具有下式 Iii 之結構的式 I 化合物：



式 Iii

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

Y_{11} 為 $-N=$ 且 R^{200} 為 氫；或 Y_{11} 為 $-C(H)=$ 且 R^{200} 為 氟；

L_{11} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{199} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{203} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{204}$ ；

R^{201} 為 氫，且 R^{202} 為 氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個 氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個 氟取代之低碳烷氧基；或

R^{202} 為 氫，且 R^{201} 為 氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個 氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個 氟取代之低碳烷氧基；

R^{203} 為 氟或視情況經一或多個 氟取代之低碳烷氧基；且

R^{204} 為 低碳烷基、經一或多個 氟取代之低碳烷基或經 低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中， R^{199} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經 低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{199} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{199} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{202} 為 氫，且 R^{201} 為 氟、氯、溴、

環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{202} 為氫，且 R^{201} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{202} 為氫，且 R^{201} 為低碳烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{202} 為氫，且 R^{201} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{202} 為氫，且 R^{201} 為甲基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為氟、氯、溴。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟

取代。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為環丙基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為三氟甲基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為甲基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為乙基。

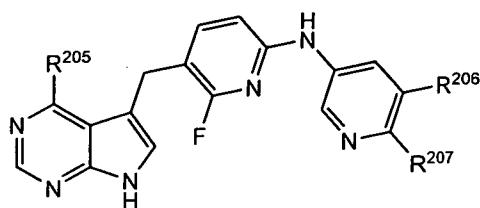
在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為視情況經一或

多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為低碳烷氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為甲氧基或乙氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為甲氧基。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， R^{201} 為氫，且 R^{202} 為乙氧基。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， L_{11} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， L_{11} 為 $-C(O)-$ 。

在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， Y_{11} 為 $-N=$ ，且 R^{200} 為氫。在式 Iii 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iii 之任何上述具體實例， Y_{11} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{200} 為氟。

在第三十六態樣中，提供具有下式 Ijj 之結構的式 I 化合物：



式 Ijj

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{205} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{208} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{209}$ ；

R^{206} 為氫，且 R^{207} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{207} 為氫，且 R^{206} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{208} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{209} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中， R^{205} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{205} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{205} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{207} 為氫，且 R^{206} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體

實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{207} 為氫，且 R^{206} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{207} 為氫，且 R^{206} 為低碳烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{207} 為氫，且 R^{206} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{207} 為氫，且 R^{206} 為甲基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為氟、氯、溴。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環丙基或視情

況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

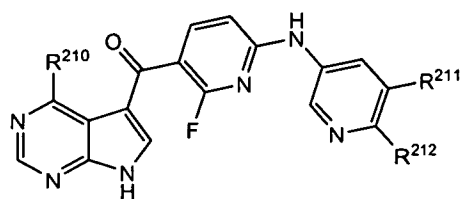
在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為環丙基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為三氟甲基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為甲基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為乙基。

在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且

R^{207} 為低碳烷氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為甲氧基或乙氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為甲氧基。在式 Ijj 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ijj 之任何上述具體實例， R^{206} 為氫，且 R^{207} 為乙氧基。

在第三十七態樣中，提供具有下式 Ikk 之結構的式 I 化合物：



式 Ikk

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{210} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{213} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{214}$ ；

R^{211} 為氫，且 R^{212} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{212} 為氫，且 R^{211} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{213} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且
 R^{214} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷
 氧基取代之低碳烷基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中， R^{210} 選自由以下者
 所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳
 烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{210} 選自由以
 下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及
 經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{210}
 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙
 氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk
 之任何上述具體實例， R^{212} 為氫，且 R^{211} 為氟、氯、溴、
 環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經
 一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體
 實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{212} 為氫，
 且 R^{211} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ikk
 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具
 體實例， R^{212} 為氫，且 R^{211} 為低碳烷基。在式 Ikk 化合物之
 一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例，
 R^{212} 為氫，且 R^{211} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Ikk 化合物之一些具體
 實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{212} 為氫，
 且 R^{211} 為甲基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk
 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為氟、氯、溴、

環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為氟、氯、溴。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

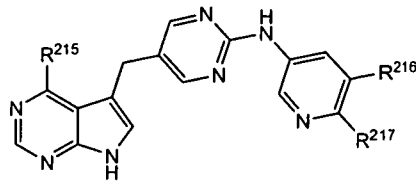
在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環烷基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為環丙基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例

中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為三氟甲基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為甲基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為乙基。

在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為低碳烷氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為甲氧基或乙氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為甲氧基。在式 Ikk 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ikk 之任何上述具體實例， R^{211} 為氫，且 R^{212} 為乙氧基。

在第三十八態樣中，提供具有下式 Imm 之結構的式 I 化合物：



式 Imm

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{215} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{218} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{219}$ ；

R^{216} 為氫，且 R^{217} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{217} 為氫，且 R^{216} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{218} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{219} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中， R^{215} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{215} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{215} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{217} 為氫，且 R^{216} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{217} 為氫，且 R^{216} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{217} 為氫，且 R^{216} 為低碳烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{217} 為氫，且 R^{216} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{217} 為氫，且 R^{216} 為甲基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為氟、氯、溴。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Imm 化合物之

一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

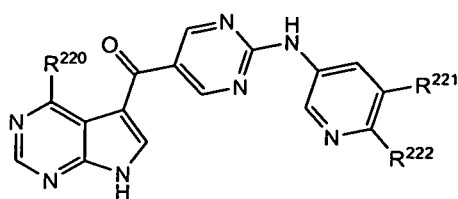
在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為環丙基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為三氟甲基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為甲基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述

具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為乙基。

在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為低碳烷氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為甲氧基或乙氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為甲氧基。在式 Imm 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Imm 之任何上述具體實例， R^{216} 為氫，且 R^{217} 為乙氧基。

在第三十九態樣中，提供具有下式 Inn 之結構的式 I 化合物：



式 Inn

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{220} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{223} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{224}$ ；

R^{221} 為氫，且 R^{222} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{222} 為氫，且 R^{221} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{223} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；且

R^{224} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中， R^{220} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{220} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{220} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{222} 為氫，且 R^{221} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{222} 為氫，且 R^{221} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{222} 為氫，且 R^{221} 為低碳烷基。在式 Inn 化合物之

一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{222} 為氫，且 R^{221} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{222} 為氫，且 R^{221} 為甲基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為氟、氯、溴。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn

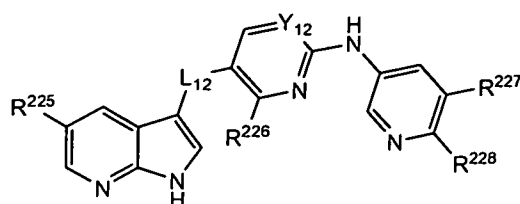
之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為環丙基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為三氟甲基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為甲基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為乙基。

在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為低碳烷氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為甲氧

基或乙氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為甲氧基。在式 Inn 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Inn 之任何上述具體實例， R^{221} 為氫，且 R^{222} 為乙氧基。

在第四十態樣中，提供具有下式 Ioo 之結構的式 I 化合物：



式 Ioo

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_{12} 為 $-N=$ ，且 R^{226} 為氫；或 Y_{12} 為 $-C(H)=$ 且 R^{226} 為氟；

L_{12} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{225} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{227} 為氫，且 R^{228} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{228} 為氫，且 R^{227} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中， R^{225} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{225} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{225} 為氫、氯或甲基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{228} 為氫，且 R^{227} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{228} 為氫，且 R^{227} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{228} 為氫，且 R^{227} 為低碳烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{228} 為氫，且 R^{227} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{228} 為氫，且 R^{227} 為甲基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為氟、氯、溴。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Ioo 化合物之一些具

體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為環丙基。

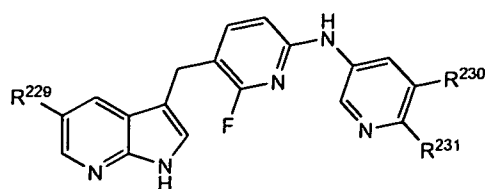
在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為三氟甲基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為甲基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為乙基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為低碳烷氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為甲氧基或乙氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為甲氧基。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， R^{227} 為氫，且 R^{228} 為乙氧基。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， L_{12} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， L_{12} 為 $-C(O)-$ 。

在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， Y_{12} 為 $-N=$ ，且 R^{226} 為氫。在式 Ioo 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ioo 之任何上述具體實例， Y_{12} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{226} 為氟。

在第四十一態樣中，提供具有下式 Ipp 之結構的式 I 化合物：



式 Ipp

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{229} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{230} 為氫，且 R^{231} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{231} 為氫，且 R^{230} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中， R^{229} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{229} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{229} 為氫、氯或甲基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{231} 為氫，且 R^{230} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{231} 為氫，且 R^{230} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{231} 為氫，且 R^{230} 為低碳烷基。在式 Ipp 化合物之

一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{231} 為氫，且 R^{230} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{231} 為氫，且 R^{230} 為甲基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為氟、氯、溴。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp

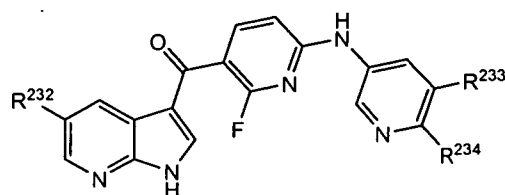
之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為環丙基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為三氟甲基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為甲基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為乙基。

在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為低碳烷氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為甲氧

基或乙氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為甲氧基。在式 Ipp 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ipp 之任何上述具體實例， R^{230} 為氫，且 R^{231} 為乙氧基。

在第四十二態樣中，提供具有下式 Iqq 之結構的式 I 化合物：



式 Iqq

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{232} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{233} 為氫，且 R^{234} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{234} 為氫，且 R^{233} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中， R^{232} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{232} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{232} 為氫、氯或甲基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{234} 為氫，且 R^{233} 為氟、氯、溴、

環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{234} 為氫，且 R^{233} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{234} 為氫，且 R^{233} 為低碳烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{234} 為氫，且 R^{233} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{234} 為氫，且 R^{233} 為甲基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為氟、氯、溴。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個

氟取代。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

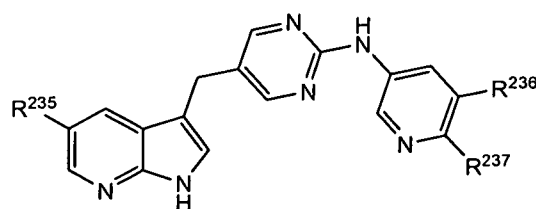
在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為環丙基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為三氟甲基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為甲基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為乙基。

在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為視情況經一或

多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為低碳烷氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為甲氧基或乙氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為甲氧基。在式 Iqq 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iqq 之任何上述具體實例， R^{233} 為氫，且 R^{234} 為乙氧基。

在第四十三態樣中，提供具有下式 Irr 之結構的式 I 化合物：



式 Irr

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{235} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{236} 為氫，且 R^{237} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{237} 為氫，且 R^{236} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳

烷氧基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中， R^{235} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{235} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{235} 為氫、氯或甲基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{237} 為氫，且 R^{236} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{237} 為氫，且 R^{236} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{237} 為氫，且 R^{236} 為低碳烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{237} 為氫，且 R^{236} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{237} 為氫，且 R^{236} 為甲基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為氟、氯、溴。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況

經一或多個氟取代之低碳烷基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

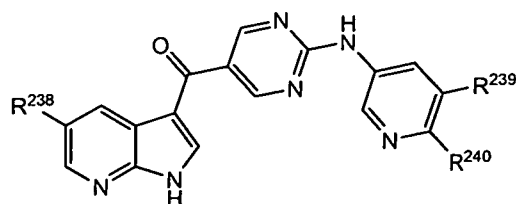
在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為環丙基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為三氟甲基。在式 Irr 化

合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為甲基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為乙基。

在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為低碳烷氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為甲氧基或乙氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為甲氧基。在式 Irr 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Irr 之任何上述具體實例， R^{236} 為氫，且 R^{237} 為乙氧基。

在第四十四態樣中，提供具有下式 Iss 之結構的式 I 化合物：



式 Iss

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{238} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{239} 為氫，且 R^{240} 為氫、氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{240} 為氫，且 R^{239} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中， R^{238} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{238} 為氫、氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{238} 為氫、氯或甲基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{240} 為氫，且 R^{239} 為氟、氯、溴、環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{240} 為氫，且 R^{239} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{240} 為氫，且 R^{239} 為 C_{1-3} 烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{240} 為氫，且 R^{239} 為甲基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為氟、氯、溴、

環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為氟、氯、溴。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環烷基、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環烷基或低碳烷基，視情況經一或多個氟取代。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環烷基或 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個氟取代。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環丙基或視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環丙基、三氟甲基、甲基或乙基。

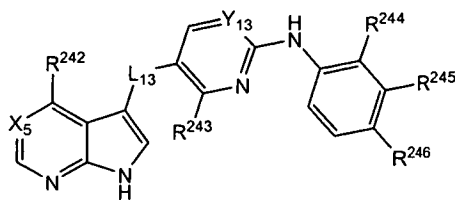
在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為環丙基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例

中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為視情況經 1、2 或 3 個氟取代之 C_{1-3} 烷基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為三氟甲基、甲基或乙基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為三氟甲基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為甲基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為乙基。

在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為低碳烷氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為 C_{1-3} 烷氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為甲氧基或乙氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為甲氧基。在式 Iss 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iss 之任何上述具體實例， R^{239} 為氫，且 R^{240} 為乙氧基。

在第四十五態樣中，提供具有下式 Itt 之結構的式 I 化合物：



式 Itt

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

X_5 為 $-N=$ 、 $-C(H)=$ 或 $-C(R^{241})=$ ；

Y_{13} 為 $-N=$ ，且 R^{243} 為氫；或 Y_{13} 為 $-C(H)=$ 且 R^{243} 為氟；

L_{13} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

當 X_5 為 $-C(R^{241})=$ 時， R^{242} 為氫；

當 X_5 為 $-N=$ 或 $-C(H)=$ 時， R^{242} 選自由以下者所組成之群組：
氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{247} 取代之低碳烷基、及
 $-O-R^{248}$ ；

R^{241} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{244} 及 R^{245} 為氫，且 R^{246} 選自由以下者所組成之群組：氟、
氯、 $-O-R^{249}$ 、 $-S-R^{250}$ 、 $-S(O_2)-R^{251}$ 及視情況經一或多個 R^{252}
取代之低碳烷基；或

R^{244} 及 R^{246} 為氫，且 R^{245} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{245} 及 R^{246} 為氫，且 R^{244} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{244} 為氫， R^{245} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳

烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{246} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{247} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{248} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{249} 、 R^{250} 及 R^{251} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{252} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Itt 化合物之一些具體實例中， X_5 為 -N=，且 R^{242} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{247} 取代之低碳烷基、及 -O- R^{248} 。在一具體實例中， X_5 為 -N=，且 R^{242} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， X_5 為 -N=，且 R^{242} 選自由以下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中， X_5 為 -N=，且 R^{242} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Itt 化合物之一些具體實例中， X_5 為 -C(H)=或 -C(R^{241})=，且 R^{241} 為氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基。在一具體實例中， X_5 為 -C(H)=或 -C(R^{241})=，且 R^{241} 為氯或低碳烷基。在一具體實例中， X_5 為 -C(H)=或 -C(R^{241})=，且 R^{241} 為氯或 C₁₋₃ 烷基。在一具體實例中， X_5

為 $-\text{C}(\text{H})=$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{241})=$ ，且 R^{241} 為氟或甲基。

在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{244} 及 R^{245} 為氫，且 R^{246} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-\text{O}-\text{R}^{249}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{250}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^{251}$ 及視情況經一或多個 R^{252} 取代之低碳烷基。在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{244} 及 R^{245} 為氫，且 R^{246} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 $-\text{OH}$ 取代之低碳烷基。在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{244} 及 R^{245} 為氫，且 R^{246} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{244} 及 R^{246} 為氫，且 R^{245} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{244} 及 R^{246} 為氫，且 R^{245} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{245} 及 R^{246} 為氫，且 R^{244} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Itt 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Itt 之任何上述具體實例， R^{245} 及 R^{246} 為氫，

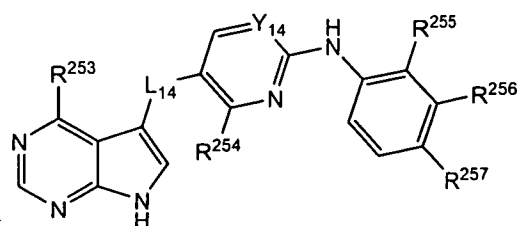
且 R^{244} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， R^{244} 為氫， R^{245} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{246} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， R^{244} 為氫， R^{245} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{246} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， R^{244} 為氫， R^{245} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{246} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， L_{13} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， L_{13} 為 $-C(O)-$ 。

在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， Y_{13} 為 $-N=$ ，且 R^{243} 為氫。在式 I_{tt} 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 I_{tt} 之任何上述具體實例， Y_{13} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{243} 為氟。

在第四十六態樣中，提供具有下式 I_{uu} 之結構的式 I 化合物：



式 Iuu

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

Y_{14} 為 $-N=$ ，且 R^{254} 為氫；或 Y_{14} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{254} 為氟；

L_{14} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{253} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{258} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{259}$ ；

R^{255} 及 R^{256} 為氫，且 R^{257} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{260}$ 、 $-S-R^{261}$ 、 $-S(O_2)-R^{262}$ 及視情況經一或多個 R^{263} 取代之低碳烷基；或

R^{255} 及 R^{257} 為氫，且 R^{256} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{256} 及 R^{257} 為氫，且 R^{255} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{255} 為氫， R^{256} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{257} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{258} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{259} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{260} 、 R^{261} 及 R^{262} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

R^{263} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中， R^{253} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{253} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{253} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 及 R^{256} 為氫，且 R^{257} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{260} 、-S- R^{261} 、-S(O₂)- R^{262} 及視情況經一或多個 R^{263} 取代之低碳烷基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 及 R^{256} 為氫，且 R^{257} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 及 R^{256} 為氫，且 R^{257} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 及 R^{257} 為氫，且 R^{256} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 及 R^{257} 為氫，且 R^{256} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{256} 及 R^{257} 為氫，且 R^{255} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{256} 及 R^{257} 為氫，且 R^{255} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

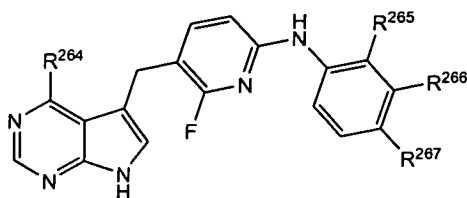
在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 為氫， R^{256} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{257} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 為氫， R^{256} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{257} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， R^{255} 為氫， R^{256} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{257} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu

之任何上述具體實例， L_{14} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Iuu 化合物之一
些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具體實例， L_{14}
為 $-C(O)-$ 。

在式 Iuu 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu
之任何上述具體實例， Y_{14} 為 $-N=$ ，且 R^{254} 為氫。在式 Iuu
化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iuu 之任何上述具
體實例， Y_{14} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{254} 為氟。

在第四十七態樣中，提供具有下式 Ivv 之結構的式 I 化
合物：



式 Ivv

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{264} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一
或多個 R^{268} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{269}$ ；

R^{265} 及 R^{266} 為氫，且 R^{267} 選自由以下者所組成之群組：氟、
氯、 $-O-R^{270}$ 、 $-S-R^{271}$ 、 $-S(O_2)-R^{272}$ 及視情況經一或多個 R^{273}
取代之低碳烷基；或

R^{265} 及 R^{267} 為氫，且 R^{266} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{266} 及 R^{267} 為氫，且 R^{265} 為氟、氯、視情況經一或多個氟

取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{265} 為氫， R^{266} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{267} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{268} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{269} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{270} 、 R^{271} 及 R^{272} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{273} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ivv 化合物之一些具體實例中， R^{264} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{264} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{264} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 及 R^{266} 為氫，且 R^{267} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{270} 、-S- R^{271} 、-S(O₂)- R^{272} 及視情況經一或多個 R^{273} 取代之低碳烷基。在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實

例， R^{265} 及 R^{266} 為氫，且 R^{267} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 及 R^{266} 為氫，且 R^{267} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

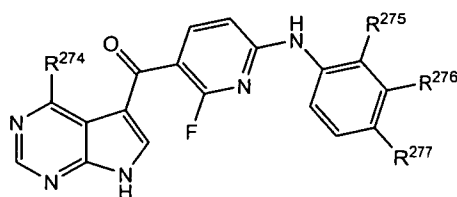
在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 及 R^{267} 為氫，且 R^{266} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 及 R^{267} 為氫，且 R^{266} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{266} 及 R^{267} 為氫，且 R^{265} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{266} 及 R^{267} 為氫，且 R^{265} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 為氫， R^{266} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{267} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在

式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 為氫， R^{266} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{267} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Ivv 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ivv 之任何上述具體實例， R^{265} 為氫， R^{266} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{267} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第四十八態樣中，提供具有下式 Iww 之結構的式 I 化合物：



式 Iww

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{274} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{278} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{279}$ ；

R^{275} 及 R^{276} 為氫，且 R^{277} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{280}$ 、 $-S-R^{281}$ 、 $-S(O_2)-R^{282}$ 及視情況經一或多個 R^{283} 取代之低碳烷基；或

R^{275} 及 R^{277} 為氫，且 R^{276} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{276} 及 R^{277} 為氫，且 R^{275} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧

基；或

R^{275} 為氫， R^{276} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{277} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{278} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{279} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{280} 、 R^{281} 及 R^{282} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{283} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iww 化合物之一些具體實例中， R^{274} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{274} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{274} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 及 R^{276} 為氫，且 R^{277} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{280} 、-S- R^{281} 、-S(O₂)- R^{282} 及視情況經一或多個 R^{283} 取代之低碳烷基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 及 R^{276} 為氫，且 R^{277} 選自由以下者所組成之群

組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或-OH 取代之低碳烷基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 及 R^{276} 為氫，且 R^{277} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

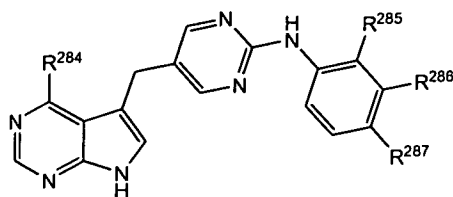
在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 及 R^{277} 為氫，且 R^{276} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 及 R^{277} 為氫，且 R^{276} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{276} 及 R^{277} 為氫，且 R^{275} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{276} 及 R^{277} 為氫，且 R^{275} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 為氫， R^{276} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{277} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任

何上述具體實例， R^{275} 為氫， R^{276} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{277} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iww 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iww 之任何上述具體實例， R^{275} 為氫， R^{276} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{277} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第四十九態樣中，提供具有下式 Ixx 之結構的式 I 化合物：



式 Ixx

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{284} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{288} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{289}$ ；

R^{285} 及 R^{286} 為氫，且 R^{287} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{290}$ 、 $-S-R^{291}$ 、 $-S(O_2)-R^{292}$ 及視情況經一或多個 R^{293} 取代之低碳烷基；或

R^{285} 及 R^{287} 為氫，且 R^{286} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{286} 及 R^{287} 為氫，且 R^{285} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{285} 為氫， R^{286} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{287} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{288} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{289} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{290} 、 R^{291} 及 R^{292} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{293} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Ixx 化合物之一些具體實例中， R^{284} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{284} 選自由以下者所組成之群組：C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基及經 C₁₋₃ 烷氧基取代之 C₁₋₃ 烷氧基。在一具體實例中， R^{284} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 及 R^{286} 為氫，且 R^{287} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{290} 、-S- R^{291} 、-S(O₂)- R^{292} 及視情況經一或多個 R^{293} 取代之低碳烷基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 及 R^{286} 為氫，且 R^{287} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視

情況經一或多個氟或-OH取代之低碳烷基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 及 R^{286} 為氫，且 R^{287} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

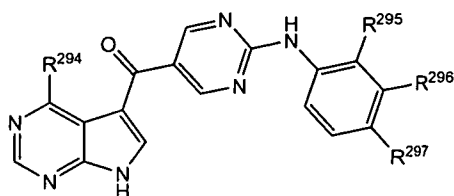
在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 及 R^{287} 為氫，且 R^{286} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 及 R^{287} 為氫，且 R^{286} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{286} 及 R^{287} 為氫，且 R^{285} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{286} 及 R^{287} 為氫，且 R^{285} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 為氫， R^{286} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{287} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 為氫， R^{286} 為氟、氯、低碳烷基或低碳

烷氧基，且 R^{287} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Ixx 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Ixx 之任何上述具體實例， R^{285} 為氫， R^{286} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{287} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第五十態樣中，提供具有下式 Iyy 之結構的式 I 化合物：



式 Iyy

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{294} 選自由以下者所組成之群組：氫、環烷基、視情況經一或多個 R^{298} 取代之低碳烷基、及 $-O-R^{299}$ ；

R^{295} 及 R^{296} 為氫，且 R^{297} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{300}$ 、 $-S-R^{301}$ 、 $-S(O_2)-R^{302}$ 及視情況經一或多個 R^{303} 取代之低碳烷基；或

R^{295} 及 R^{297} 為氫，且 R^{296} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{296} 及 R^{297} 為氫，且 R^{295} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{295} 為氫， R^{296} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳

烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{297} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{298} 為氟或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{299} 為低碳烷基、經一或多個氟取代之低碳烷基或經低碳烷氧基取代之低碳烷基；

R^{300} 、 R^{301} 及 R^{302} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{303} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iyy 化合物之一些具體實例中， R^{294} 選自由以下者所組成之群組：環烷基、低碳烷基、低碳烷氧基及經低碳烷氧基取代之低碳烷氧基。在一具體實例中， R^{294} 選自由以下者所組成之群組： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及經 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一具體實例中， R^{294} 選自由以下者所組成之群組：甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基及 2-甲氧基-乙氧基。

在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 及 R^{296} 為氫，且 R^{297} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{300} 、-S- R^{301} 、-S(O₂)- R^{302} 及視情況經一或多個 R^{303} 取代之低碳烷基。在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 及 R^{296} 為氫，且 R^{297} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Iyy 化合物

之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 及 R^{296} 為氫，且 R^{297} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

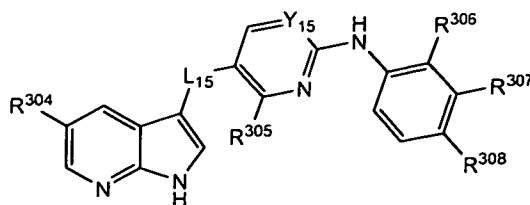
在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 及 R^{297} 為氫，且 R^{296} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 及 R^{297} 為氫，且 R^{296} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{296} 及 R^{297} 為氫，且 R^{295} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{296} 及 R^{297} 為氫，且 R^{295} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 為氫， R^{296} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{297} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 為氫， R^{296} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{297} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式

Iyy 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iyy 之任何上述具體實例， R^{295} 為氫， R^{296} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{297} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第五十一態樣中，提供具有下式 Izz 之結構的式 I 化合物：



式 Izz

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

Y_{15} 為 $-N=$ ，且 R^{305} 為氫；或 Y_{15} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{305} 為氟；

L_{15} 為 $-C(H_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{304} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

R^{306} 及 R^{307} 為氫，且 R^{308} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{309}$ 、 $-S-R^{310}$ 、 $-S(O_2)-R^{311}$ 及視情況經一或多個 R^{312} 取代之低碳烷基；或

R^{306} 及 R^{308} 為氫，且 R^{307} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{307} 及 R^{308} 為氫，且 R^{306} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{306} 為氫， R^{307} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳

烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{308} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{309} 、 R^{310} 及 R^{311} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{312} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中， R^{304} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{304} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{304} 為氯或甲基。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 及 R^{307} 為氫，且 R^{308} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{309} 、-S- R^{310} 、-S(O₂)- R^{311} 及視情況經一或多個 R^{312} 取代之低碳烷基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 及 R^{307} 為氫，且 R^{308} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 及 R^{307} 為氫，且 R^{308} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 及 R^{308} 為氫，且 R^{307} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個

氟取代之低碳烷氧基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 及 R^{308} 為氫，且 R^{307} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

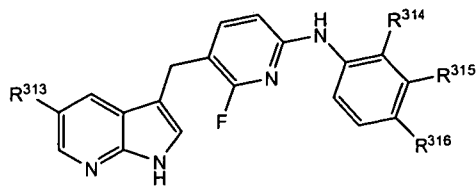
在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{307} 及 R^{308} 為氫，且 R^{306} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{307} 及 R^{308} 為氫，且 R^{306} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 為氫， R^{307} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{308} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 為氫， R^{307} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{308} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， R^{306} 為氫， R^{307} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{308} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， L_{15} 為 $-C(H_2)-$ 。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， L_{15} 為 $-C(O)-$ 。

在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， Y_{15} 為 $-N=$ ，且 R^{305} 為氫。在式 Izz 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Izz 之任何上述具體實例， Y_{15} 為 $-C(H)=$ ，且 R^{305} 為氟。

在第五十二態樣中，提供具有下式 Iab 之結構的式 I 化合物：



式 Iab

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{313} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{314} 及 R^{315} 為氫，且 R^{316} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{317}$ 、 $-S-R^{318}$ 、 $-S(O_2)-R^{319}$ 及視情況經一或多個 R^{320} 取代之低碳烷基；或

R^{314} 及 R^{316} 為氫，且 R^{315} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{315} 及 R^{316} 為氫，且 R^{314} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{314} 為氫， R^{315} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{316} 為

氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{317} 、 R^{318} 及 R^{319} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

R^{320} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iab 化合物之一些具體實例中， R^{313} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{313} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{313} 為氯或甲基。

在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 及 R^{315} 為氫，且 R^{316} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{317} 、-S- R^{318} 、-S(O₂)- R^{319} 及視情況經一或多個 R^{320} 取代之低碳烷基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 及 R^{315} 為氫，且 R^{316} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 及 R^{315} 為氫，且 R^{316} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

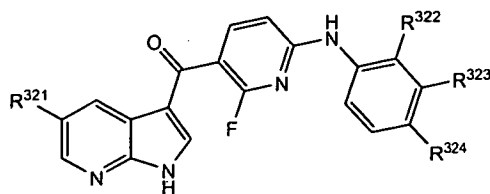
在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 及 R^{316} 為氫，且 R^{315} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，

進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 及 R^{316} 為氫，且 R^{315} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{315} 及 R^{316} 為氫，且 R^{314} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{315} 及 R^{316} 為氫，且 R^{314} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 為氫， R^{315} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{316} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 為氫， R^{315} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{316} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iab 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iab 之任何上述具體實例， R^{314} 為氫， R^{315} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{316} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第五十三態樣中，提供具有下式 Iac 之結構的式 I 化合物：



式 Iac

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{321} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{322} 及 R^{323} 為氫，且 R^{324} 選自由以下者所組成之群組：氟、
氯、 $-O-R^{325}$ 、 $-S-R^{326}$ 、 $-S(O_2)-R^{327}$ 及視情況經一或多個 R^{328}
取代之低碳烷基；或

R^{322} 及 R^{324} 為氫，且 R^{323} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{323} 及 R^{324} 為氫，且 R^{322} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{322} 為氫， R^{323} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳
烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{324} 為
氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經
一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{325} 、 R^{326} 及 R^{327} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{328} 為氟、 $-OH$ 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iac 化合物之一些具體實例中， R^{321} 為氫、氯或低
碳烷基。在一具體實例中， R^{321} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體
實例中， R^{321} 為氯或甲基。

在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac
之任何上述具體實例， R^{322} 及 R^{323} 為氫，且 R^{324} 選自由以

下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{325}$ 、 $-S-R^{326}$ 、 $-S(O_2)-R^{327}$ 及視情況經一或多個 R^{328} 取代之低碳烷基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 及 R^{323} 為氫，且 R^{324} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 $-OH$ 取代之低碳烷基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 及 R^{323} 為氫，且 R^{324} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

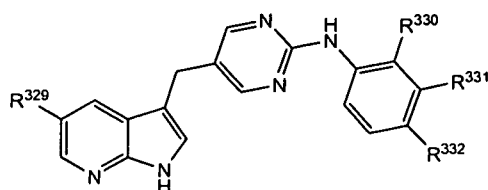
在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 及 R^{324} 為氫，且 R^{323} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 及 R^{324} 為氫，且 R^{323} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{323} 及 R^{324} 為氫，且 R^{322} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{323} 及 R^{324} 為氫，且 R^{322} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 為氫， R^{323} 為氟、氯、視情況經

一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{324} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 為氫， R^{323} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{324} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iac 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iac 之任何上述具體實例， R^{322} 為氫， R^{323} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{324} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第五十四態樣中，提供具有下式 Iad 之結構的式 I 化合物：



式 Iad

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，其中：

R^{329} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{330} 及 R^{331} 為氫，且 R^{332} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{333}$ 、 $-S-R^{334}$ 、 $-S(O_2)-R^{335}$ 及視情況經一或多個 R^{336} 取代之低碳烷基；或

R^{330} 及 R^{332} 為氫，且 R^{331} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{331} 及 R^{332} 為氫，且 R^{330} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；或

R^{330} 為氫， R^{331} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{332} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{333} 、 R^{334} 及 R^{335} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
且

R^{336} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iad 化合物之一些具體實例中， R^{329} 為氫、氯或低碳烷基。在一具體實例中， R^{329} 為氯或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{329} 為氯或甲基。

在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 及 R^{331} 為氫，且 R^{332} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{333} 、-S- R^{334} 、-S(O₂)- R^{335} 及視情況經一或多個 R^{336} 取代之低碳烷基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 及 R^{331} 為氫，且 R^{332} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 及 R^{331} 為氫，且 R^{332} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低

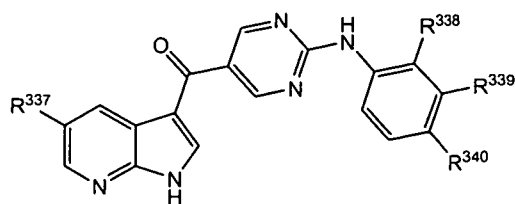
碳烷基。

在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 及 R^{332} 為氫，且 R^{331} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 及 R^{332} 為氫，且 R^{331} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{331} 及 R^{332} 為氫，且 R^{330} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{331} 及 R^{332} 為氫，且 R^{330} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 為氫， R^{331} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{332} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 為氫， R^{331} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{332} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iad 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iad 之任何上述具體實例， R^{330} 為氫， R^{331} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{332} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在第五十五態樣中，提供具有下式 Iae 之結構的式 I 化合物：



式 Iae

或其鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體，
其中：

R^{337} 為氫、氟、氯或視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；
 R^{338} 及 R^{339} 為氫，且 R^{340} 選自由以下者所組成之群組：氟、
氯、 $-O-R^{341}$ 、 $-S-R^{342}$ 、 $-S(O_2)-R^{343}$ 及視情況經一或多個 R^{344}
取代之低碳烷基；或

R^{338} 及 R^{340} 為氫，且 R^{339} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{339} 及 R^{340} 為氫，且 R^{338} 為氟、氯、視情況經一或多個氟
取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧
基；或

R^{338} 為氫， R^{339} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳
烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{340} 為
氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經
一或多個氟取代之低碳烷氧基；

R^{341} 、 R^{342} 及 R^{343} 為視情況經一或多個氟取代之低碳烷基；

且

R^{344} 為氟、-OH 或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。

在式 Iae 化合物之一些具體實例中， R^{337} 為氫、氟或低碳烷基。在一具體實例中， R^{337} 為氟或 C_{1-3} 烷基。在一具體實例中， R^{337} 為氟或甲基。

在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 及 R^{339} 為氫，且 R^{340} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、-O- R^{341} 、-S- R^{342} 、-S(O₂)- R^{343} 及視情況經一或多個 R^{344} 取代之低碳烷基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 及 R^{339} 為氫，且 R^{340} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及視情況經一或多個氟或 -OH 取代之低碳烷基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 及 R^{339} 為氫，且 R^{340} 選自由以下者所組成之群組：氟、氯、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基。

在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 及 R^{340} 為氫，且 R^{339} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 及 R^{340} 為氫，且 R^{339} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{339} 及 R^{340} 為氫，且 R^{338} 為氟、氯、

視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{339} 及 R^{340} 為氫，且 R^{338} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。

在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 為氫， R^{339} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基，且 R^{340} 為氟、氯、視情況經一或多個氟取代之低碳烷基或視情況經一或多個氟取代之低碳烷氧基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 為氫， R^{339} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{340} 為氟、氯、低碳烷基或低碳烷氧基。在式 Iae 化合物之一些具體實例中，進一步關於式 Iae 之任何上述具體實例， R^{338} 為氫， R^{339} 為氟、氯或低碳烷氧基，且 R^{340} 為氟、氯或低碳烷氧基。

在式 I 化合物之一具體實例中，該化合物選自由表 1 中所述化合物所組成之群組：

表 1

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環己基-胺 (P-3001)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環戊基-胺 (P-3003)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3004)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環丙基-胺 (P-3005)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環庚基-胺 (P-3006)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環丁基-胺 (P-3007)、

環己基-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3008)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 (P-3009)、

(4-氟-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3010)、

(4-氯-苯基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3011)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 (P-3012)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3013)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺 (P-3014)、

(2-氯-苯基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3015)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺 (P-3016)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺 (P-3017)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3018)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3022)、

(3-氟-4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3023)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-丙氧基-苯基)-胺 (P-3024)、

(4-乙基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3025)、

(4-乙氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3026)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3027)、

[5-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3028)、

(5-第三丁基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3029)、

(4-第三丁基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3030)、

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{4-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-丙-2-醇 (P-3031)、

(5-環丙基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3032)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基磺基-苯基)-胺 (P-3033)、

(4-甲烷磺基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3034)、

(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3035)、

(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3036)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-胺 (P-3037)、

(5-異丙氧基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3038)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3039)、

[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3040)、

- [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3041)、
- [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3042)、
- [2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、
- (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、
- [6-(6-乙氧基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045)、
- (6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、
- [6-(6-乙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、
- (6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3050)、
- [6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3051)、
- [6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3052)、
- (6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3053)、
- [6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4001)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4002)、

(6-氟-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4003)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4004)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4005)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4006)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4007)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、

(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4011)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-胺 (P-4012)、

(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4013)、

(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4014)、
{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4015)、
(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、
[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017)、
[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、
{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、
(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)、
[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺 (P-4021)、
(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4022)、
[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、
[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4024)、
(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4025)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4027)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4031)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4032)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4036)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4037)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4038)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(5-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4039)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4040)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4041)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基)-胺 (P-4042)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4043)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4044)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4045)、

(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4046)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2-甲基丙-1-烯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4047)、

(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4048)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4049)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4050)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4051)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟

乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4052)、
[4-(環丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4053)、
[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4054)、
[4-(第三丁基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4055)、
[4-[(4,4-二氟環己基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4056)、
[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4057)、
[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4058)、
[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]-[4-(環丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4059)、
[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4060)、
[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4061)、
[4-(環丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4062)、
[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4063)、
[6-[(6-乙基-3-吡啶基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(2-羥基-2-

甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4064)、

(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-[(6-乙基-3-吡啶
基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4065)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基
胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4066)、

[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟
-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4067)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺
基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4068)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(1-哌啶
基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4069)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(N-嗎啶
基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4070)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-[[6-(三氟
甲基)-3-吡啶基]甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲
酮 (P-4071)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-
[[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-
基]甲酮 (P-4072)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(四氫呋
喃-2-基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4073)、

[4-[(1-乙基-4-哌啶基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4074)、

[4-(環戊基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4075)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4076)、

[4-(1-乙基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4077)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(第二丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4078)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4079)、

[4-(丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4080)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4081)、

[4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4082)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4083)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4084)、

[2-甲氧基-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4085)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4086)、
 [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4087)、
 [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4088)、
 [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4089)、
 [6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4090)、
 [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4091)、
 [2-氟-6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4092)、
 [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4093)、
 [6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4094)、
 [4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4095)、
 [4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4096)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4097)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4098)、

[4-(環戊基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4099)、

[4-(丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4100)、

[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4101)、

[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4102)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4103)、

[4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4104)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4105)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4106)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4107)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4108)、

[2-氟-6-(環己基胺基)-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4109)、
 [2-氟-6-(環己基胺基)-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并
 [2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4110)、
 [4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-
 甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4111)、
 [2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟
 乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4112)、
 [4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟
 -6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4113)、
 [2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺
 基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4114)、
 [2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺
 基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4115)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃
 -4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4116)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺
 基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4117)、
 [4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-
 乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4118)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2-甲氧基
 乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4119)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟
 乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4120)、
 [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丁基胺

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4121)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4122)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4123)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4124)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4125)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4126)、

N-環丙基-5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4127)、

5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4128)、

N-環丙基-5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4129)、

5-[[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4130)、

5-[[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]甲基]-N-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4131)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

基]甲酮 (P-4132)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4133)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4134)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4135)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4136)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4137)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4138)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4139)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4140)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4141)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4142)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4143)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4144)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4145)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4146)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4147)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4148)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4149)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4150)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4151)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4152)、

[6-[(3,3-15 二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4153)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4154)、

- [6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4155)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4156)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4157)、
- [4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4158)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4159)、
- [4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4160)、
- [4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4161)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4162)、
- [4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4163)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4164)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4165)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4166)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4167)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4168)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-甲基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4169)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4170)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4171)、

4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮 (P-4172)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4173)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,3R)-3-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]

甲酮 (P-4174)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-
[[(1R,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]

甲酮 (P-4175)、

1-[3-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰
基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-1-基]乙酮
(P-4176)、

(2R)-2-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰
基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮 (P-4177)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二
氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4178)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-
[[(1R,2R)-2-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]
甲酮 (P-4179)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[(1R)-2-
甲氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲
酮 (P-4180)、

4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-
吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮 (P-4181)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-
[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧
啶-5-基]甲酮 (P-4182)、

4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮 (P-4183)、
[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二
氧硫雜環己烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4184)、

1-環丙基-4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-
羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮
(P-4185)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1S)-1-甲
基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4186)、
[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-
甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4187)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R)-1-(羥
基甲基)丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4188)、

4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮 (P-4189)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R)-2-羥
基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4190)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R,3R)-3-
羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4191)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R,2R)-2-

羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4192)、

1-[3-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-
吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡啶-1-基]乙酮 (P-4193)、
(2R)-2-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰
基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮 (P-4194)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫
雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4195)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,2R)-2-
羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4196)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-甲
氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4197)、

4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮 (P-4198)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2,2,2-
三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
(P-4199)、

4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮 (P-4200)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫
雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4201)、

1-環丙基-4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮

(P-4202)；及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。
 在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

● [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環己基-胺 (P-3001)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環戊基-胺 (P-3003)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3004)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環丙基-胺 (P-3005)、

● [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環庚基-胺 (P-3006)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環丁基-胺 (P-3007)、

環己基-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3008)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 (P-3009)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3013) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3004)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環庚基-胺 (P-3006)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3013) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3035)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3036)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4011)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4012)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4013)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4014)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4036)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4037) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

(4-氟-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3010)、

(4-氟-苯基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3011)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 (P-3012)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺 (P-3014)、

(2-氟-苯基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3015)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺 (P-3016)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺 (P-3017)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3022)、

(3-氟-4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3023)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-丙氧基-苯基)-胺 (P-3024)、

(4-乙基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3025)、

(4-乙氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3026)、

(4-第三丁基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3030)、

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{4-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-丙-2-醇 (P-3031)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基硫基-苯基)-胺 (P-3033)、

(4-甲烷磺醯基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3034) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

(4-氟-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3010)、

(4-氯-苯基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3011)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 (P-3012)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺 (P-3014)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

(4-乙基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3025)、

(4-乙氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3026)、

(4-第三丁基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3030)、

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{4-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-丙-2-醇 (P-3031)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基硫基-苯基)-胺 (P-3033) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3018)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3027)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3039)、

[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3040)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4001)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4002)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4005)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4006)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4022)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4024)、

(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4025)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4027)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4032) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

- [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3018)、
- [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、
- (6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3027)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3039)、
- [2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3040)、
- [6-(6-乙氧基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045)、
- [6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4001)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4005)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4006)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、
- [5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4022)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4027)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4032) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3041)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3042)、

[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、

(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、

[6-(6-乙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3050)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3051)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3052)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3053)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4004)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4007)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4015)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4031)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4040)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4041)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基)-胺 (P-4042)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4043)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4044)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4045) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3041)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3042)、

[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、

(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、

[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3050)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3051)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3052)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3053)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4004)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4007)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4031)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4040)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4041) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

(6-氟-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4003)、

(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺 (P-4021)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4038)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(5-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4039) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、

(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、

[6-(6-乙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、

(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、

(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045)、

[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3004)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 (P-3013)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3041)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3042)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4011)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4012)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4013)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-胺 (P-4036) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。

在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一具體實例中，化合物選自由以下者所組成之群組：

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-環庚基-胺 (P-3006)、

(4-氟-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3010)、

(4-氟-苯基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3011)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 (P-3012)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺 (P-3014)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3018)、

(4-乙氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3026)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3027)、

(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3036)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3039)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4014)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017) 及

其任何鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或立體異構體。在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，本發明提供表 7 中所述之化合物及其任何鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體。在一些具體實例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在提及本文之化合物時，除非明確相反地指明，否則說明化合物或化合物之群包括該(該等)化合物之鹽(包括醫藥學上可接受之鹽)、該(該等)化合物之調配物(包括醫藥學上可接受之調配物)、其結合物、其衍生物、其形式、其前藥及其所有立體異構體。在提及本文所述之式 I 化合物之組成物、套組、使用方法等時，應瞭解(除非另外指明，否則)式 I 化合物包括其所有子具體實例(包括任何子通式 Ia 至 Iae)。

在第五十六態樣中，式 I 化合物為 Fms 激酶之抑制劑，且如一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定，IC₅₀ 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM。在一些具體實例中，相較於其他蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶具有選擇性，使得類

似評定之對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100，其中另一蛋白激酶包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR。在一些具體實例中，相較於 Kit 蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶具有選擇性，使得類似評定之對 Kit 激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100。

在第五十七態樣中，式 I 化合物為 Fms 選擇性抑制劑，亦即相較於 Kit 激酶選擇性抑制 Fms 激酶。在一些具體實例中，如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定，化合物之 IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且當在類似一般公認之 Kit 激酶活性檢定中測定時，對 Kit 激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100。在一些具體實例中，相較於不為 Kit 之蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶亦具有選擇性，使得類似評定之對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100，其中另一蛋白激酶包括（但不限於）Flt-3、CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR。在一具體實例中，Fms 選擇性抑制劑不能有效穿過血腦屏障。在一具體實例中，Fms 選擇性抑制劑可有效穿過血腦屏障。

在第五十八態樣中，式 I 化合物為雙重 Fms/Kit 抑制劑，亦即近乎同等地抑制 Fms 激酶及 Kit 激酶。在一些具體實例中，如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定，化合物之 IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Kit 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，其中對 Kit 激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值之範圍為 20 至 0.05、亦為 10 至 0.1、亦為 5 至 0.2。在一些具體實例中，相較於其他蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶具有選擇性，使得類似評定之對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Kit 激酶）之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100，其中另一蛋白激酶包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR。

在第五十九態樣中，式 I 化合物為雙重 Fms/Flt-3 抑制劑，亦即近乎同等地抑制 Fms 激酶及 Flt-3 激酶。在一些具體實例中，如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定，化合物之 IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Flt-3 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，其中對 Flt-3 激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值之範圍為 20 至 0.05、亦為 10

至 0.1、亦為 5 至 0.2。在一些具體實例中，相較於其他蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶具有選擇性，使得類似評定之對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Flt3 激酶）之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100，其中另一蛋白激酶包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR。在一些具體實例中，雙重 Fms/Flt-3 抑制劑相較於 Kit 具有選擇性。在一些具體實例中，雙重 Fms/Flt-3 抑制劑亦抑制 Kit。

在第六十態樣中，式 I 化合物為雙重 Fms/Trk 抑制劑，亦即近乎同等地抑制 Fms 激酶及 Trk 激酶。在一些具體實例中，如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定，化合物之 IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Trk 激酶（包括 TrkA、TrkB 及 TrkC 中之任一或多者）活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，其中對 Trk 激酶（TrkA、TrkB 及 TrkC 中之至少一者）之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值之範圍為 20 至 0.05、亦為 10 至 0.1、亦為 5 至 0.2。在一些具體實例中，相較於其他蛋白激酶，化合物對 Fms 激酶具有選擇性，使得類似評定之對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Trk 激酶）之 IC_{50} 值的比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100，其中另一蛋白激

酶包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR。在一些具體實例中，雙重 Fms/Trk 抑制劑相較於 Kit 具有選擇性。在一些具體實例中，雙重 Fms/Trk 抑制劑亦抑制 Kit。

進一步關於上述態樣及具體實例中之任一者，式 I 化合物亦抑制激酶之突變形式（包括（但不限於）與疾病病況（諸如癌症）有關之突變形式）的作用。

在第六十一態樣中，提供組成物，其包括治療有效量之任何一或多種式 I 化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑，包括任何兩種或兩種以上式 I 化合物之組合。組成物可進一步包括複數種不同藥理學活性化合物，其可包括複數種式 I 化合物。在某些具體實例中，組成物可包括任何一或多種式 I 化合物以及一或多種可有效治療相同疾病適應症之化合物。在一態樣中，組成物包括任何一或多種式 I 化合物以及一或多種可有效治療相同疾病適應症之化合物，其中該等化合物對該疾病適應症具有協乘作用。在一具體實例中，組成物包括任何一或多種有效治療癌症之式 I 化合物及一或多種有效治療相同癌症之其他化合物，此外，其中該等化合物可對治療癌症具有協乘有效性。

在第六十二態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Fms 蛋白激酶、Kit 蛋白激酶、Flt3 蛋白激酶及 Trk 蛋白激酶中之任一或多者有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含

任何一或多種式 I 化合物之組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 化合物或包含式 I 化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十三態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Fms 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 化合物或包含式 I 化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十四態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Trk 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 化合物或包含式 I 化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十五態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Kit 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 化合物或包含式 I 化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十六態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Flt3 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向

個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 化合物或包含式 I 化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十七態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Fms 蛋白激酶及 Kit 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑的組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑或包含式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十八態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Fms 蛋白激酶及 Flt-3 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑的組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑或包含式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第六十九態樣中，提供治療有需要之動物個體之與 Fms 蛋白激酶及 Trk 蛋白激酶有關之疾病或病狀的方法，其中該方法涉及向個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Trk 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Trk

抑制劑的組成物。在某些具體實例中，該方法涉及向個體投予有效量之式 I 之雙重 Fms/Trk 抑制劑或包含式 I 之雙重 Fms/Trk 抑制劑與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合的組成物。

在第七十態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物與一或多種有效治療該癌症之其他療法或醫學程序之組合的組成物達成。其他療法或醫學程序包括適合抗癌療法（例如藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法）或醫學程序（例如外科手術、輻射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植）。在一具體實例中，一或多種適合抗癌療法或醫學程序選自以下治療：化學治療劑（例如化學治療藥物）、輻射治療（例如 x 射線、 γ 射線或電子、質子、中子或 α 粒子束）、高溫加熱（例如微波、超音波、射頻切除（radiofrequency ablation））、疫苗療法（例如 AFP 基因肝細胞癌疫苗、AFP 腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體 GM-CSF 分泌型乳癌疫苗、樹突狀細胞肽疫苗）、基因療法（例如 Ad5CMV-p53 載體、編碼 MDA7 之腺載體、腺病毒 5-腫瘤壞死因子 α ）、光動力療法（例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鑷（motexafin lutetium））、外科手術或骨髓及幹細胞移植。

在第七十一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物與一或多種

適合化學治療劑之組合的組成物達成。在一具體實例中，一或多種適合化學治療劑選自烷化劑，包括（但不限於）阿多來新（adozelesin）、六甲蜜胺（altretamine）、苯達莫司汀（bendamustine）、比折來新（bizelesin）、白消安（busulfan）、卡鉑（carboplatin）、卡波醜（carboquone）、卡莫氟（carmofur）、卡莫司汀（carmustine）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、順鉑（cisplatin）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、達卡巴嗪（dacarbazine）、雌莫司汀（estramustine）、依託格魯（etoglucid）、福莫司汀（fotemustine）、和普蘇姆（hepsulfam）、異環磷醯胺（ifosfamide）、英丙舒凡（improsulfan）、伊洛福芬（irofulven）、洛莫司汀（lomustine）、甘露舒凡（mannosulfan）、二氯甲基二乙胺（mechlorethamine）、美法倫（melphalan）、二溴甘露醇（mitobronitol）、奈達鉑（nedaplatin）、尼莫司汀（nimustine）、奧賽力鉑（oxaliplatin）、哌泊舒凡（piposulfan）、潑尼莫司汀（prednimustine）、丙卡巴肼（procarbazine）、雷諾莫司汀（ranimustine）、沙鉑（satraplatin）、司莫司汀（semustine）、鏈佐星（streptozocin）、替莫唑胺（temozolomide）、噻替派（thiotepa）、曲奧舒凡（treosulfan）、三亞胺醜（triaziquone）、三伸乙基三聚氰胺（triethylenemelamine）、四硝酸三鉑（triplatin tetranitrate）、曲磷胺（trofosphamide）、烏拉莫司汀（uramustine）；抗生素，包括（但不限於）阿柔比星（aclarubicin）、胺柔比星（amrubicin）、博萊黴素

(bleomycin)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、小紅莓 (doxorubicin)、依沙蘆星 (elsamitrucin)、表柔比星 (epirubicin)、依達比星 (idarubicin)、美諾立爾 (menogaril)、絲裂黴素 (mitomycin)、新製癌菌素 (neocarzinostatin)、噴司他汀 (pentostatin)、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡黴素 (plicamycin)、伐柔比星 (valrubicin) 及左柔比星 (zorubicin)；抗代謝物，包括 (但不限於) 胺基喋呤 (aminopterin)、阿紫胞苷 (azacitidine)、硫唑喋呤 (azathioprine)、卡培他濱 (capecitabine)、克拉曲濱 (cladribine)、克羅拉濱 (clofarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、地西他濱 (decitabine)、氟尿苷 (floxuridine)、氟達拉濱 (fludarabine)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、2'-F-ara-去氧尿苷、吉西他濱 (gemcitabine)、羥基脲 (hydroxyurea)、巯基喋呤 (mercaptopurine)、甲胺喋呤 (methotrexate)、奈拉濱 (nelarabine)、培美曲唑 (pemetrexed)、普拉曲沙 (pralatrexate)、硫唑喋呤 (azathioprine)、雷替曲賽 (raltitrexed)、喃氟啶-尿嘧啶 (tegafur-uracil)、硫鳥喋呤 (thioguanine)、甲氧苄啶 (trimethoprim)、三甲曲沙 (trimetrexate)、及阿糖腺苷 (vidarabine)；免疫療法，包括 (但不限於) 阿倫單抗 (alemtuzumab)、貝伐單抗 (bevacizumab)、西妥昔單抗 (cetuximab)、介白素-2 與白喉毒素之重組蛋白 (denileukin diftitox)、加利昔單抗 (galiximab)、吉妥單抗

(gemtuzumab)、奧發圖母單抗 (ofatumumab)、盤尼圖單抗 (panitumumab)、帕妥珠單抗 (pertuzumab)、利妥昔單抗 (rituximab)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、及 90 Y 替坦異貝莫單抗 (90 Y ibritumomab tiuxetan)、英普木單抗 (ipilimumab) 及曲美利母單抗 (tremelimumab); 激素或激素拮抗劑, 包括 (但不限於) 阿那曲唑 (anastrozole)、雄激素 (androgens)、比卡魯胺 (bicalutamide)、布舍瑞林 (buserelin)、德格利斯 (Degarelix)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、依西美坦 (exemestane)、氟他胺 (flutamide)、氟維司群 (fulvestrant)、戈舍瑞林 (goserelin)、艾多昔芬 (idoxifene)、來曲唑 (letrozole)、亮丙瑞林 (leuprolide)、甲地孕酮 (megestrol)、尼魯胺 (nilutamide)、雷洛昔芬 (raloxifene)、他莫昔芬 (tamoxifen)、4-羥基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene) 及曲普瑞林 (triptorelin); 紫杉烷, 包括 (但不限於) DJ-927、多西他賽 (docetaxel)、TPI 287、拉羅他賽 (larotaxel)、奧他賽 (ortataxel)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、DHA-太平洋紫杉醇 (DHA-paclitaxel) 及特他賽 (tesetaxel); 類視黃素, 包括 (但不限於) 亞利崔托寧 (alitretinoin)、貝瑟羅汀 (bexarotene)、芬維 A 胺 (fenretinide)、異維甲酸 (isotretinoin) 及維甲酸 (tretinoin); 生物鹼, 包括 (但不限於) 秋水仙胺 (demecolcine)、高三尖杉酯鹼 (homoharringtonine)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛

(vindesine)、長春氟寧 (vinflunine) 及長春瑞濱 (vinorelbine); 抗血管生成劑, 包括 (但不限於) AE-941 (GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺 (lenalidomide) 及沙力度胺 (thalidomide); 拓撲異構酶抑制劑, 包括 (但不限於) 安吡啶 (amsacrine)、貝洛替康 (belotecan)、艾多康瑞 (edotecarin)、依託泊苷 (etoposide)、磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate)、依喜替康 (exatecan)、伊立替康 (irinotecan) (亦稱作活性代謝物 SN-38 (7-乙基-10-羥基-喜樹鹼 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin)))、硫蔥酮 (lucanthone)、米托蔥醌 (mitoxantrone)、匹杉瓊 (pixantrone)、魯比特康 (rubitecan)、替尼泊苷 (teniposide)、拓朴替康 (topotecan) 及 9-胺基喜樹鹼 (9-aminocamptothecin); 激酶抑制劑, 包括 (但不限於) 阿西替尼 (axitinib) (AG 013736)、達沙替尼 (dasatinib) (BMS 354825)、埃羅替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、黃皮利多 (flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)、拉帕替尼 (lapatinib)、二磷酸莫替沙尼 (motesanib diphosphate) (AMG 706)、尼洛替尼 (nilotinib) (AMN107)、帕唑帕尼 (pazopanib)、斯立西利 (seliciclib)、索拉非尼 (sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼 (sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-羥基星形孢菌素 (7-hydroxystaurosporine))、PLX4032、凡塔藍尼 (vatalanib)、mTOR 抑制劑 (例如 替羅莫司 (temsirolimus)、依維莫司 (everolimus)、德夫莫司

(deforolimus)、雷帕黴素 (rapamycin)、PI3K 抑制劑 (例如 BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、CAL-101、PX-866、BGT226、GSK1059615)、Cdk4 抑制劑 (例如 PD-332991、AG-024322)、Akt 抑制劑 (例如 GSK2110183、SR13668)、MEK 抑制劑 (例如 PD0325901、AZD8330、GSK1120212、RO4987655、RDEA119、XL518)；靶向信號轉導抑制劑，包括 (但不限於) 硼替佐米 (bortezomib) 及格爾德黴素 (geldanamycin)；生物反應調節劑，包括 (但不限於) 咪喹莫特 (imiquimod)、干擾素- α 及介白素-2；及其他化學治療劑，包括 (但不限於) 3-AP (3-胺基-2-甲醛硫縮胺基脲)、阿曲生坦 (altrasentan)、胺魯米特 (aminoglutethimide)、阿那格雷 (anagrelide)、天冬醃胺酶 (asparaginase)、苔蘚蟲素-1 (bryostatin-1)、西侖吉肽 (cilengitide)、伊利司莫 (elesclomol)、甲磺酸艾日布林 (eribulin mesylate) (E7389)、伊沙匹龍 (ixabepilone)、氣尼達明 (lonidamine)、馬索羅酚 (masoprocol)、丙米脘 (mitoguanazone)、奧利默森 (oblimersen)、舒林酸 (sulindac)、睾內酯酮 (testolactone)、泰唑夫林 (tiazofurin)、COX-2 抑制劑 (例如塞來昔布 (celecoxib)、羅非昔布 (rofecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、羅美昔布 (lumiracoxib)、依託昔布 (etoricoxib))、Hsp90 抑制劑 (例如坦螺旋黴素 (tanespimycin)) 及法呢基轉移酶抑制劑 (例如替吡法尼 (tipifarnib))。

在第七十二態樣中，本發明提供包括任何一或多種式 I

化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物的套組。在一些具體實例中，化合物或組成物包裝於例如小瓶、瓶子、燒瓶中，該小瓶、瓶子、燒瓶可進一步包裝於例如箱、封袋或袋內；化合物或組成物經美國食品與藥品管理署（the U.S. Food and Drug Administration）或類似管理機構批准用於投予哺乳動物，例如人類；化合物或組成物批准用於投予哺乳動物（例如人類）以用於蛋白激酶介導之疾病或病狀；本發明套組包括書面使用說明及/或化合物或組成物適合或批准用於投予哺乳動物（例如人類）以用於蛋白激酶介導之疾病或病狀的其他說明；且化合物或組成物以單位劑型或單次劑型（例如單次劑量丸劑、膠囊或其類似形式）包裝。

在涉及用任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物治療或預防疾病或病狀的態樣及具體實例中，本發明提供治療有需要之動物個體（例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、運動型動物、商業利益動物（諸如牛）、農用動物（諸如馬）或寵物（諸如犬及貓））之與 Kit 有關之疾病或病狀（例如特徵為異常 Kit 活性（例如激酶活性）之疾病或病狀）的方法。在一些具體實例中，本發明方法可涉及向罹患與 Kit 有關之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在一具體實例中，與 Kit 有關之疾病選自由以下者所組成之群組：惡性病症，包括（但不限於）肥大細胞腫瘤、小細胞

肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、梅克爾細胞癌 (merkel cell carcinoma)、女性生殖道癌、神經外胚層來源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤 (GIST)、多發性骨髓瘤、腫瘤血管生成、腦轉移、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤 (包括與神經纖維瘤有關之許旺細胞瘤形成 (Schwann cell neoplasia))、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤及犬類肥大細胞腫瘤；心血管疾病，包括 (但不限於) 動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺部動脈高血壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包括 (但不限於) 過敏症、全身性過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、移植排斥、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮膚炎；胃腸適應症，包括 (但不限於) 胃食道逆流病 (GERD)、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括 (但不限於) 葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括 (但不限於) 偏頭痛。

在涉及用任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物治療或預防疾病或病狀的態樣及具體實例中，本發明提供治療有需要之動物個體 (例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、運動型動物、商業利益動物 (諸如牛)、農用動物 (諸如馬) 或寵物 (諸如犬及貓)) 之與 Fms 有關之疾病或病狀 (例如特徵為異常 Fms 活性 (例如激酶活性) 之疾病或病狀) 的方法。在一些具

體實例中，本發明方法可涉及向罹患與 Fms 有關之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在一具體實例中，與 Fms 有關之疾病選自由以下者所組成之群組：發炎及自體免疫適應症，包括（但不限於）類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化症、青少年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病（Sjogren's disease）、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病（Langerhan's cell histiocytosis, LCH）、史迪爾氏病（Still's disease）、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、免疫血小板減少性紫癜（ITP）、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、慢性阻塞性肺病（COPD）、氣腫、川崎氏病（Kawasaki's Disease）、噬血細胞症候群（巨噬細胞活化症候群）、多中心網狀組織細胞增多病及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括（但不限於）第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、抗胰島素症、高血糖、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦化及骨形成及再吸收之病症，包括（但不限於）骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、佩吉特氏病（Paget's disease）、高鈣血症、感染介導之骨溶解（例如骨髓炎）及假體周圍骨溶解或磨損碎片介導之骨溶解；腎臟及泌尿生殖疾病，包括（但不限於）子宮內膜異位、腎炎（例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎）、腎小管壞死、糖尿病相關之腎併發症（例如糖尿病性

腎病變)及腎肥大;神經系統病症,包括(但不限於)脫髓鞘症(例如多發性硬化症、夏馬杜氏症候群)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病;疼痛,包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、骨痛;惡性病症,包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞瘤(例如骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腦轉移、溶骨性骨轉移、腫瘤轉移至其他組織及其他慢性脊髓增生病(諸如骨髓纖維化);血管炎,包括(但不限於)膠原蛋白血管病、結節性多動脈炎、白塞氏病(Behcet's disease)、類肉瘤病、家族性地中海熱、邱斯二氏血管炎(Churg-Strauss vasculitis)、顛動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis);眼科適應症,包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關之黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病;遺傳病症,包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤;感染性疾病適應症,包括(但不限於)與人類免疫缺乏病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球性邊蟲病有關之感染;溶酶體貯積病,包括(但不限於)高雪氏病(Gaucher's disease)、法

布瑞氏病 (Fabry's disease)、尼-皮二氏病 (Niemann-Pick disease); 胃腸適應症, 包括 (但不限於) 肝硬化; 肺部適應症, 包括 (但不限於) 肺纖維化、急性肺損傷 (例如通風機誘發性、吸菸或毒素誘發性急性肺損傷); 全腦缺血, 及外科手術適應症, 包括 (但不限於) (心肺) 繞道手術、血管手術及血管移植。

在涉及用任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物治療或預防疾病或病狀的態樣及具體實例中, 本發明提供治療有需要之動物個體 (例如哺乳動物, 諸如人類、其他靈長類動物、運動型動物、商業利益動物 (諸如牛)、農用動物 (諸如馬) 或寵物 (諸如犬及貓)) 之與 Flt-3 有關之疾病或病狀 (例如特徵為異常 Flt-3 活性 (例如激酶活性) 之疾病或病狀) 的方法。在一些具體實例中, 本發明方法可涉及向罹患與 Flt-3 有關之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在一具體實例中, 與 Flt-3 有關之疾病選自由以下者所組成之群組: 惡性病症, 包括 (但不限於) 神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦轉移、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、胰臟癌、卵巢癌、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病伴骨髓三系細胞異常增生、急性前髓細胞白血病、慢性淋巴細胞性白

血病、慢性骨髓性白血病、慢性中性粒細胞白血病、急性未分化性白血病、多形性大細胞淋巴瘤、前淋巴細胞白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、成年 T 細胞急性淋巴細胞性白血病、T 細胞型急性淋巴細胞性白血病、B 細胞型急性淋巴細胞性白血病、混合系白血病、多發性骨髓瘤、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病；其他疾病，包括牛皮癬、異位性皮膚炎、軸索變性、急性橫貫性脊髓炎、肌萎縮性側索硬化症、嬰兒脊髓性肌肉萎縮、青少年脊髓性肌肉萎縮、克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、亞急性硬化性全腦炎、器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓根除性骨髓移植排斥、僵直性脊椎炎、再生障礙性貧血、白塞氏病、移植物抗宿主病、格雷夫斯氏病 (Graves'disease)、自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫 (Wegener's granulomatosis)、高 IgE 症候群、特發性血小板減少性紫癍、重症肌無力、1 型糖尿病、類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、骨髓發育不良症候群、血小板增多、原發性血小板增多症、血管生成骨髓細胞化生、骨髓纖維化、骨髓纖維化伴骨髓細胞化生、慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症及全部血球減少症。

在涉及用任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物治療或預防疾病或病狀的態樣及具

體實例中，本發明提供治療有需要之動物個體（例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、運動型動物、商業利益動物（諸如牛）、農用動物（諸如馬）或寵物（諸如犬及貓））之與 Trk 有關之疾病或病狀（例如特徵為異常 Trk 活性（例如激酶活性）之疾病或病狀）的方法。在一些具體實例中，本發明方法可涉及向罹患與 Trk 有關之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物。在一具體實例中，與 Trk 有關之疾病選自由以下者所組成之群組：惡性病徵，包括（但不限於）前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、威爾姆氏腫瘤（Wilms tumor）、中胚層腎瘤、幼兒纖維肉瘤、神經母細胞瘤、腦癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、頭部及頸部癌症、食道癌、結腸直腸癌、腎癌、肝細胞癌、卵巢癌、婦科癌症、甲狀腺癌、子宮頸癌、尤因氏瘤（Ewing's tumor）、中樞及周邊神經系統之腫瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及骨髓性白血病；神經病，包括（但不限於）中風、多發性硬化症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、橫貫性脊髓炎及腦炎；疼痛，包括（但不限於）慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛及與癌症、外科手術或骨折有關之疼痛；骨相關疾病，包括（但不限於）轉移性骨病、治療誘發性骨質流失、骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、佩吉特氏病及牙周病；其他疾病，包括（但不限於）哮喘、關節炎、糖尿病性視網膜病、黃斑變性、

牛皮癬、急性及慢性發炎、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、血管瘤、急性及慢性腎病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、動脈再狹窄、纖維肉瘤、骨肉瘤、恐慌症及感染性疾病 (例如克氏錐蟲感染 (Typanosoma cruzi infection) (恰加斯氏病, Chagas disease))。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植物排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病

狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 化合物或包含任何一或多種式 I 化合物之組成物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、腎肥大、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之 Kit 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之 Kit 抑制劑的組成物：類風濕性關節炎、胃腸基質腫瘤、黑色素瘤及神經纖維瘤。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑或包含任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑的組成物：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變及腎肥大。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之

任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑或包含任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑的組成物：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病及全腦缺血，其中一或多種 Fms 選擇性抑制劑能夠有效穿過血腦屏障。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑或包含任何一或多種式 I 之 Fms 選擇性抑制劑的組成物：多類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變及腎肥大，其中一或多種 Fms 選擇性抑制劑不能有效穿過血腦屏障。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Kit 抑制劑的組成物：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎及多發性硬化症。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑或包含任何一或

多種式 I 之雙重 Fms/Flt-3 抑制劑的組成物：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎及多發性硬化症，較佳其中該疾病為急性骨髓性白血病。

在涉及治療或預防疾病或病狀之態樣及具體實例中，方法可涉及向罹患選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的有需要之個體投予有效量之任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Trk 抑制劑或包含任何一或多種式 I 之雙重 Fms/Trk 抑制劑的組成物：胰臟癌、前列腺癌及多發性骨髓瘤。

在第七十三態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Kit 有關之疾病或病狀的醫藥品：惡性病徵，包括（但不限於）肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、梅克爾細胞癌、女性生殖道癌、神經外胚層來源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤（GIST）、多發性骨髓瘤、腫瘤血管生成、腦轉移、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤（包括與神經纖維瘤有關之許旺細胞瘤形成）、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤及犬類肥大細胞腫瘤；心血管疾病，包括（但不限於）動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺部動脈高血壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包

括（但不限於）過敏症、全身性過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、移植排斥、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮膚炎；胃腸適應症，包括（但不限於）胃食道逆流病（GERD）、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括（但不限於）葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括（但不限於）偏頭痛。

在第七十四態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Fms 有關之疾病或病狀的醫藥品：發炎及自體免疫適應症，包括（但不限於）類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化症、青少年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病（LCH）、史迪爾氏病、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、免疫血小板減少性紫癜（ITP）、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、慢性阻塞性肺病（COPD）、氣腫、川崎氏病、噬血細胞症候群（巨噬細胞活化症候群）、多中心網狀組織細胞增多病及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括（但不限於）第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、抗胰島素症、高血糖、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦化及骨形成及再吸收之病症，包括（但不限於）骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、佩吉特氏病、高鈣血症、感染介導之骨溶解（例如骨髓炎）及假體周圍骨溶解或磨損碎片介導之骨溶解；腎臟及泌尿生殖疾病，包括（但

不限於) 子宮內膜異位、腎炎(例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關之腎併發症(例如糖尿病性腎病變)及腎肥大;神經系統病症,包括(但不限於)脫髓鞘症(例如多發性硬化症、夏馬杜氏症候群)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病;疼痛,包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、骨痛;惡性病,包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞瘤(例如骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腦轉移、溶骨性骨轉移、腫瘤轉移至其他組織及其他慢性脊髓增生病(諸如骨髓纖維化);血管炎,包括(但不限於)膠原蛋白血管病、結節性多動脈炎、白塞氏病、類肉瘤病、家族性地中海熱、邱斯二氏血管炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎;眼科適應症,包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關之黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病;遺傳病症,包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤;感染性疾病適應症,包括(但不限於)與人類免疫缺乏病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球性邊蟲病有關之感染;溶

酶體貯積病，包括（但不限於）高雪氏病、法布瑞氏病、尼-皮二氏病；胃腸適應症，包括（但不限於）肝硬化；肺部適應症，包括（但不限於）肺纖維化、急性肺損傷（例如通風機誘發性、吸菸或毒素誘發性急性肺損傷）；全腦缺血，及外科手術適應症，包括（但不限於）（心肺）繞道手術、血管手術及血管移植。

在第七十五態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組之與 Flt-3 有關之疾病或病狀的醫藥品：惡性病症，包括（但不限於）神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦轉移、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、胰臟癌、卵巢癌、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病伴骨髓三系細胞異常增生、急性前髓細胞白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性中性粒細胞白血病、急性未分化性白血病、多形性大細胞淋巴瘤、前淋巴細胞白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、成年 T 細胞急性淋巴細胞性白血病、T 細胞型急性淋巴細胞性白血病、B 細胞型急性淋巴細胞性白血病、混合系白血病、多發性骨髓瘤、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病；其他疾病，包括牛皮癬、異位性皮膚炎、軸索變性、急性橫貫性脊髓炎、肌萎縮性側索硬化症、嬰兒脊髓性肌肉萎縮、青少年脊髓性肌肉萎縮、克雅氏病、亞急性硬化性全腦炎、

器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓根除性骨髓移植排斥、僵直性脊椎炎、再生障礙性貧血、白塞氏病、移植物抗宿主病、格雷夫斯氏病、自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫、高 IgE 症候群、特發性血小板減少性紫癍、重症肌無力、1 型糖尿病、類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、骨髓發育不良症候群、血小板增多、原發性血小板增多症、血管生成骨髓細胞化生、骨髓纖維化、骨髓纖維化伴骨髓細胞化生、慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症及全部血球減少症。

在第七十六態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Trk 有關之疾病或病狀的醫藥品：惡性病，包括（但不限於）前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、威爾姆氏腫瘤、中胚層腎瘤、幼兒纖維肉瘤、神經母細胞瘤、腦癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、頭部及頸部癌症、食道癌、結腸直腸癌、腎癌、肝細胞癌、卵巢癌、婦科癌症、甲狀腺癌、子宮頸癌、尤因氏瘤、中樞及周邊神經系統之腫瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及骨髓性白血病；神經病，包括（但不限於）中風、多發性硬化症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、橫貫性脊髓炎及腦炎；疼痛，包括（但不限於）慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛及與癌症、外科手術或骨折有關之疼痛；骨

相關疾病，包括（但不限於）轉移性骨病、治療誘發性骨質流失、骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、佩吉特氏病及牙周病；其他疾病，包括（但不限於）哮喘、關節炎、糖尿病性視網膜病、黃斑變性、牛皮癬、急性及慢性發炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性及慢性腎病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、動脈再狹窄、纖維肉瘤、骨肉瘤、恐慌症及感染性疾病（例如克氏錐蟲感染（恰加斯氏病））。

在第七十七態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的醫藥品：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在第七十八態樣中，任何一或多種式 I 化合物可用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的醫

藥品：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、腎肥大、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。

在第七十九態樣中，本文所述之一或多種作為 Kit 抑制劑之化合物可用於製備用於治療類風濕性關節炎、胃腸基質腫瘤、黑色素瘤或神經纖維瘤之醫藥品。

在第八十態樣中，本文所述之一或多種作為 Fms 選擇性抑制劑之化合物可用於製備用於治療以下之醫藥品：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變或腎肥大。

在第八十一態樣中，本文所述之一或多種作為 Fms 選擇性抑制劑且可有效穿過血腦屏障之化合物可用於製備用於治療以下之醫藥品：多發性硬化症、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病或全腦缺血。

在第八十二態樣中，本文所述之一或多種作為 Fms 選擇性抑制劑且不能有效穿過血腦屏障之化合物可用於製備用於治療以下之醫藥品：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變或腎肥大。

在第八十三態樣中，本文所述之一或多種作為雙重

Fms/Kit 抑制劑之化合物可用於製備用於治療以下之醫藥品：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化症。

在第八十四態樣中，本文所述之一或多種作為雙重 Fms/Flt-3 抑制劑之化合物可用於製備用於治療以下之醫藥品：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化症，較佳其中該疾病為急性骨髓性白血病。

在第八十五態樣中，本文所述之一或多種作為雙重 Fms/Trk 抑制劑之化合物可用於製備用於治療胰臟癌、前列腺癌及多發性骨髓瘤之醫藥品。

在第八十六態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Kit 有關之疾病或病狀的式 I 化合物：惡性病，包括（但不限於）肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、梅克爾細胞癌、女性生殖道癌、神經外胚層來源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤（GIST）、多發性骨髓瘤、腫瘤血管生成、腦轉移、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤（包括與神經纖維瘤有關之許旺細胞瘤形成）、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤及犬類肥大細胞腫瘤；心血管疾病，包括（但不限於）動

脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺部動脈高血壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包括（但不限於）過敏症、全身性過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、移植排斥、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮膚炎；胃腸適應症，包括（但不限於）胃食道逆流病（GERD）、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括（但不限於）葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括（但不限於）偏頭痛。

在第八十七態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Fms 有關之疾病或病狀的式 I 化合物：發炎及自體免疫適應症，包括（但不限於）類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化症、青少年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病（LCH）、史迪爾氏病、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、免疫血小板減少性紫癜（ITP）、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、慢性阻塞性肺病（COPD）、氣腫、川崎氏病、噬血細胞症候群（巨噬細胞活化症候群）、多中心網狀組織細胞增多病及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括（但不限於）第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、抗胰島素症、高血糖、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦化及骨形成及再吸收之病症，包括（但不限於）骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、佩吉特氏病、高鈣血症、感染介導之骨溶解（例如骨

髓炎)及假體周圍骨溶解或磨損碎片介導之骨溶解;腎臟及泌尿生殖疾病,包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關之腎併發症(例如糖尿病性腎病變)及腎肥大;神經系統病症,包括(但不限於)脫髓鞘症(例如多發性硬化症、夏馬杜氏症候群)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病;疼痛,包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、骨痛;惡性病變,包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞瘤(例如骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腦轉移、溶骨性骨轉移、腫瘤轉移至其他組織及其他慢性脊髓增生病(諸如骨髓纖維化);血管炎,包括(但不限於)膠原蛋白血管病、結節性多動脈炎、白塞氏病、類肉瘤病、家族性地中海熱、邱斯二氏血管炎、顛動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎;眼科適應症,包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關之黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病;遺傳病症,包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤;感染性疾病適應症,包括(但不限於)與人

類免疫缺乏病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球形邊蟲病有關之感染；溶酶體貯積病，包括（但不限於）高雪氏病、法布瑞氏病、尼-皮二氏病；胃腸適應症，包括（但不限於）肝硬化；肺部適應症，包括（但不限於）肺纖維化、急性肺損傷（例如通風機誘發性、吸菸或毒素誘發性急性肺損傷）；全腦缺血，及外科手術適應症，包括（但不限於）（心肺）繞道手術、血管手術及血管移植。

在第八十八態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Flt-3 有關之疾病或病狀的式 I 化合物：惡性病，包括（但不限於）神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦轉移、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、胰臟癌、卵巢癌、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病伴骨髓三系細胞異常增生、急性前髓細胞白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性中性粒細胞白血病、急性未分化性白血病、多形性大細胞淋巴瘤、前淋巴細胞白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、成年 T 細胞急性淋巴細胞性白血病、T 細胞型急性淋巴細胞性白血病、B 細胞型急性淋巴細胞性白血病、混合系白血病、多發性骨髓瘤、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病；其他疾病，包括牛皮癬、異位性皮膚炎、軸索變性、急性橫貫性脊髓炎、肌萎縮性側索硬化症、嬰兒脊髓性肌肉萎縮、青少年脊髓性肌肉萎縮、

克雅氏病、亞急性硬化性全腦炎、器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓根除性骨髓移植排斥、僵直性脊椎炎、再生障礙性貧血、白塞氏病、移植物抗宿主病、格雷夫斯氏病、自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫、高 IgE 症候群、特發性血小板減少性紫癜、重症肌無力、1 型糖尿病、類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、骨髓發育不良症候群、血小板增多、原發性血小板增多症、血管生成骨髓細胞化生、骨髓纖維化、骨髓纖維化伴骨髓細胞化生、慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症及全部血球減少症。

在第八十九態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組的與 Trk 有關之疾病或病狀的式 I 化合物：惡性病，包括（但不限於）前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、威爾姆氏腫瘤、中胚層腎瘤、幼兒纖維肉瘤、神經母細胞瘤、腦癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、頭部及頸部癌症、食道癌、結腸直腸癌、腎癌、肝細胞癌、卵巢癌、婦科癌症、甲狀腺癌、子宮頸癌、尤因氏瘤、中樞及周邊神經系統之腫瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及骨髓性白血病；神經病，包括（但不限於）中風、多發性硬化症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、橫貫性脊髓炎及腦炎；疼痛，包括（但不限於）慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛及與癌症、外科手術或骨折有關之疼痛；骨相關疾病，包括（但

不限於) 轉移性骨病、治療誘發性骨質流失、骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、佩吉特氏病及牙周病；其他疾病，包括(但不限於)哮喘、關節炎、糖尿病性視網膜病、黃斑變性、牛皮癬、急性及慢性發炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性及慢性腎病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、動脈再狹窄、纖維肉瘤、骨肉瘤、恐慌症及感染性疾病(例如克氏錐蟲感染(恰加斯氏病))。

在第九十態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的式 I 化合物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在第九十一態樣中，提供用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的式 I 化合物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、腎肥大、急性骨

髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。

在第九十二態樣中，提供本文所述之用於治療選自由類風濕性關節炎、胃腸基質腫瘤、黑色素瘤及神經纖維瘤所組成之群組之疾病或病狀的作為 Kit 抑制劑之化合物。

在第九十三態樣中，提供本文所述之用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的作為 Fms 選擇性抑制劑之化合物：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變及腎肥大。

在第九十四態樣中，提供本文所述之用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的作為可有效穿過血腦屏障之 Fms 選擇性抑制劑的化合物：多發性硬化症、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病及全腦缺血。

在第九十五態樣中，提供本文所述之用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的作為不能有效穿過血腦屏障之 Fms 選擇性抑制劑的化合物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變及腎肥大。

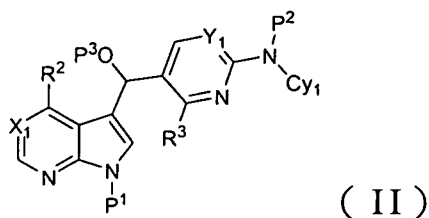
在第九十六態樣中，提供本文所述之用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的作為雙重 Fms/Kit 抑制劑之化合物。乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素

瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎及多發性硬化症。

在第九十七態樣中，提供本文所述之用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的作為雙重 Fms/Flt-3 抑制劑之化合物。乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎及多發性硬化症，較佳其中該疾病為急性骨髓性白血病。

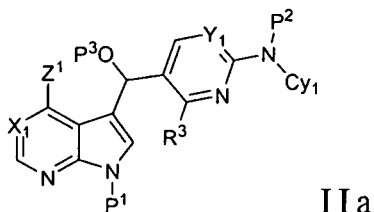
在第九十八態樣中，提供本文所述之用於治療選自由胰臟癌、前列腺癌及多發性骨髓瘤所組成之群組之疾病或病狀的作為雙重 Fms/Trk 抑制劑之化合物。

在第九十九態樣中，本發明提供式 II 化合物：



其中 P^1 及 P^2 各獨立地為 H 或胺基保護基。 P^3 為 H 或羥基保護基或不穩定基團。在一具體實例中， P^1 及 P^2 各獨立地為胺基保護基。在一具體實例中， P^3 為 H。所有其他變數 X_1 、 R^2 、 R^3 、 Y_1 及 Cy_1 如本文所述之式 I 之任何具體實例中所定義。

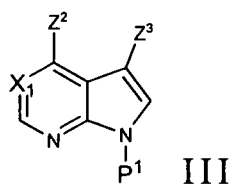
在第 100 態樣中，本發明提供式 IIa 化合物：



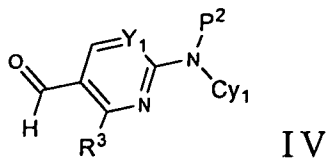
其中 P^1 及 P^2 各獨立地為 H 或胺基保護基。 P^3 為 H 或羥基保護基或不穩定基團。 Z^1 為 Br、Cl 或 R^2 ，其中 R^2 如本文所述之式 I 之任何具體實例中所定義。在一具體實例中， Z^1 為 Cl 或 Br。在一具體實例中， P^1 及 P^2 各獨立地為胺基保護基。在一具體實例中， P^3 為 H。所有其他變數 X_1 、 R^3 、 Y_1 及 Cy_1 如本文所述之式 I 之任何具體實例中所定義。

在第 101 態樣中，本發明提供一種製備式 I 化合物之方法。該方法包括使式 II 化合物與試劑在足以形成式 I 化合物之條件下接觸。該試劑可為氧化劑或還原劑。氧化劑之實例包括（但不限於）戴斯-馬丁高碘烷（Dess-Martin periodinane, DMP）。還原劑之實例包括（但不限於）三烷基矽烷。在一些具體實例中，提供製備表 1 或表 2 中所述之任何化合物或任何式 I 化合物或本文所述之任何化合物的方法。

在第 102 態樣中，本發明提供一種製備式 II 或式 IIa 之化合物的方法。該方法包括使式 III 化合物：



與式 IV 化合物：



在足以形成式 II 或式 IIa 之化合物的條件下接觸，其中 Z^2 為 Br、Cl 或如本文所述之任何具體實例中所定義之 R^2 ； Z^3 為碘、離去基或不穩定基團； Z^3 為碘、離去基或不穩定基團； P^1 及 P^2 各獨立地為胺基保護基。在一具體實例中， Z^2 為 Cl 或 Br，且 Z^3 為 I。在另一具體實例中， Z^2 為 R^2 。在一些具體實例中， Z^3 為碘、甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基。所有其他變數 X_1 、 R^3 、 Y_1 及 Cy_1 如本文所述之式 I 之任何具體實例中所定義。在一些具體實例中，提供製備表 1 或表 2 中所述之任何化合物或任何式 I 化合物或本文所述之任何化合物的方法。在一些具體實例中，式 IV 化合物為選自表 3、4、5 及/或 6 中所述化合物之醛。在一些具體實例中，式 III 化合物為選自表 4、5 及/或 6 中所述化合物之吡咯并[2,3-b]吡啶化合物。在一些具體實例中，式 IV 化合物為選自表 5 中所述化合物之吡咯并[2,3-b]嘓啶。

任何一或多種式 I 化合物對 Fms、Kit、Flt3 及 Trk 激酶中之一或多者展示適宜抑制活性，包括本文所述之相較於其他激酶具有選擇性之適宜活性特徵。式 I 化合物另外展示一或多種適宜特性，包括增強之藥物動力學特性、有利的溶解性、有利的不抑制 Cyp 及其類似特性。

其他態樣及具體實例將由以下實施方式及申請專利範圍而顯而易見。

【實施方式】

如本文所用，除非另外明顯指明，否則以下定義適用。

除非上下文另外明確指明，否則在本文中應注意，本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指代。

除非明確相反地指明，否則在本文所述之式中，在所提供之結構中或與結構有關之變數的定義中指示的所有原子意欲包括其任何同位素。應瞭解，對於任何既定原子，同位素可基本上以其天然存在之比率存在，或一或多個特定原子的一或多種同位素可使用熟習此項技術者已知之合成方法提高。因此，氫包括例如 ^1H 、 ^2H 、 ^3H ；碳包括例如 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C ；氧包括例如 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O ；氮包括例如 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N ；硫包括例如 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{37}S 、 ^{38}S ；氟包括例如 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F ；氯包括例如 ^{35}Cl 、 ^{36}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{38}Cl 、 ^{39}Cl ；及其類似情況。

「鹵素」係指所有鹵素，亦即氯（Cl）、氟（F）、溴（Br）或碘（I）。

「鹵烷基」意欲包括經一至七個鹵素原子取代之烷基。鹵烷基包括單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，術語「 C_{1-6} 鹵烷基」意欲包括三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

「羥基」係指基團 -OH。

「硫氫基」係指基團 -SH。

單獨或組合形式之「低碳烷基」意謂（除非另外規定，否則）含有 1 至 6 個碳原子之烷烴衍生之基團，其包括直鏈烷基或分支鏈烷基。直鏈或分支鏈低碳烷基為化學上可行且在任何有效點連接以提供穩定化合物。在許多具體實例中，低碳烷基為含有 1-6、1-4、1-3 或 1-2 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基及其類似基團。在一些情況下，低碳烷基中碳原子數之選擇被規定，例如 C_{1-3} 烷基係指具有 1、2 或 3 個碳原子之低碳烷基。「經取代之低碳烷基」表示除非另外指明，否則經一或多個、較佳 1、2、3、4、5 或 6 個、亦可 1、2 或 3 個本文所述之取代基獨立取代的低碳烷基，該等取代基在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。舉例而言，「經氟取代之低碳烷基」表示經一或多個氟原子取代之低碳烷基，諸如全氟烷基，其中低碳烷基較佳經 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子、亦可 1、2 或 3 個氟原子取代。應瞭解，取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「低碳烷氧基」表示基團 $-OR^a$ ，其中 R^a 為低碳烷基。在一些情況下，低碳烷基中碳原子數之選擇被規定，例如 C_{1-3} 烷氧基係指具有 1、2 或 3 個碳原子之低碳烷氧基。「經取代之低碳烷氧基」表示低碳烷氧基，其中 R^z 為經一或多個如本文中（例如在式 I 化合物之描述中，包括經取代之環烷基、苯基及雜芳基之描述中）所指定之取代基取代之低碳烷基，該等取代基在任何可用原子處連接以提供穩定化合

物。較佳用 1、2、3、4、5 或 6 個取代基、亦可 1、2 或 3 個取代基取代低碳烷氧基。舉例而言「經氟取代之低碳烷氧基」表示低碳烷基經一或多個氟原子取代之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基較佳經 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子、亦可 1、2 或 3 個氟原子取代。應瞭解，對烷氧基之取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「低碳烷硫基」表示基團 $-SR^b$ ，其中 R^b 為低碳烷基。在一些情況下，低碳烷基中碳原子數之選擇被規定，例如 C_{1-3} 烷硫基係指具有 1、2 或 3 個碳原子之低碳烷硫基。「經取代之低碳烷硫基」表示低碳烷硫基，其中 R^z 為經一或多個如本文中（例如在式 I 化合物之描述中，包括經取代之環烷基、苯基及雜芳基之描述中）所指定之取代基取代之低碳烷基，該等取代基在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。較佳用 1、2、3、4、5 或 6 個取代基、亦可 1、2 或 3 個取代基取代低碳烷硫基。舉例而言「經氟取代之低碳烷硫基」表示低碳烷基經一或多個氟原子取代之低碳烷硫基，其中低碳烷硫基較佳經 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子、亦可 1、2 或 3 個氟原子取代。應瞭解，對烷硫基之取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「低碳烷基磺醯基」表示基團 $-S(O)_2R^c$ ，其中 R^c 為低碳烷基。在一些情況下，低碳烷基中碳原子數之選擇被規定，例如 C_{1-3} 烷基磺醯基係指具有 1、2 或 3 個碳原子之低碳烷基磺醯基。「經取代之低碳烷基磺醯基」表示低碳烷基磺醯基，其中 R^z 為經一或多個如本文中（例如在式 I 化合物之

描述中，包括經取代之環烷基、苯基及雜芳基之描述中) 所指定之取代基取代之低碳烷基，該等取代基在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。較佳用 1、2、3、4、5 或 6 個取代基、亦可用 1、2 或 3 個取代基取代低碳烷基磺醯基。舉例而言「經氟取代之低碳烷基磺醯基」表示低碳烷基經一或多個氟原子取代之低碳烷基磺醯基，其中低碳烷基磺醯基較佳經 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子、亦可經 1、2 或 3 個氟原子取代。應瞭解，對烷基磺醯基之取代為化學上可行的且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「環烷基」係指每環具有 3-8、更佳 3-6 個環成員之飽和或不飽和、非芳族單環碳環系統，諸如環丙基、環戊基、環己基及其類似基團。在一些情況下，環烷基中碳原子數之選擇被規定，例如 C_{1-3} 環烷基係指具有 1、2 或 3 個碳原子之環烷基。「經取代之環烷基」為除非另外指明，否則經一或多個、較佳 1、2、3、4 或 5 個、亦可 1、2 或 3 個本文所述之取代基獨立取代的環烷基，該等取代基在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。應瞭解，取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「環烷基烷基」係指-(伸烷基)-環烷基，其中如本文所定義之伸烷基具有指定碳原子數，或若未規定，則具有六個或六個以下、較佳四個或四個以下主鏈碳原子；且環烷基如本文所定義且具有指定碳原子數。 C_{3-8} 環烷基烷基意謂具有 3 至 8 個環碳原子。例示性環烷基烷基包括例如環丙基亞甲基、環丁基伸乙基、環丁基亞甲基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之部分的術語「伸烷基」意謂衍生自烷烴之直鏈或分支鏈飽和二價烴部分，其具有字首指定之碳原子數。舉例而言，(亦即 C₁₋₆ 意謂一至六個碳；C₁₋₆ 伸烷基意謂包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基、伸己基及其類似基團)。C₁₋₄ 伸烷基包括亞甲基 -CH₂-、伸乙基 -CH₂CH₂-、伸丙基 -CH₂CH₂CH₂- 及伸異丙基 -CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂CH(CH₃)-。典型地，烷基（或伸烷基）應具有 1 至 24 個碳原子，其中在本發明中具有 10 個或 10 個以下、8 個或 8 個以下或 6 個或 6 個以下碳原子之基團為較佳。當不包括指定伸烷基部分中之碳原子數的字首時，伸烷基部分或其一部分應具有 12 個或 12 個以下主鏈碳原子，或 8 個或 8 個以下主鏈碳原子、6 個或 6 個以下主鏈碳原子或 4 個或 4 個以下主鏈碳原子。

單獨或作為另一取代基之部分的「芳基」係指含有 6 至 14 個環碳原子之單環、雙環或多環多不飽和芳族烴部分。未經取代之芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基及 4-聯苯。例示性芳基（諸如苯基或萘基）可視情況與較佳具有 5-7、更佳 5-6 個環成員之環烷基稠合。

「芳基烷基」係指 -(伸烷基)-芳基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未規定，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且芳基如本文所定義。芳基烷基之實例包括苯甲基、苯乙基及其類似基團。

「經取代之苯基」為除非另外指明，否則經一或多個、較佳 1、2、3、4 或 5 個、亦可 1、2 或 3 個本文所述之取代基獨立取代的苯基環，該等取代基於任何可用原子處連接以提供穩定化合物。應瞭解，取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

單獨或作為另一取代基之部分的「雜芳基」係指含有 5 或 6 個環原子之單環芳環結構或具有 8 至 10 個原子之雙環芳族基，其含有一或多個、較佳 1-4 個、更佳 1-3 個、甚至更佳 1-2 個獨立地選自由 O、S 及 N 所組成之群組的雜原子。單獨或組合形式之「5 或 6 員雜芳基」係指含有 5 或 6 個環原子之單環芳族環結構，其含有一或多個、較佳 1-4 個、更佳 1-3 個、甚至更佳 1-2 個獨立地選自由 O、S 及 N 所組成之群組的雜原子。雜芳基亦意欲包括經氧化之 S 或 N，諸如亞磺醯基、磺醯基及三級環氮之 N-氧化物。碳或氮原子為雜芳基環結構之連接點，如此可提供穩定化合物。雜芳基之實例包括（但不限於）吡啶基、噻吩基、吡嗪基、吡啶基、喹啶基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、嘌呤基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、異噁唑基、噁噻二唑基、異噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、三吡啶基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基、酞嗪基、苯并三吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡嗪基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、吡啶基、苯并三吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡嗪并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并噻吩基、

喹啉基、異喹啉基、吲唑基、喋啶基及噻二唑基及其類似基團。「經取代之雜芳基」為除非另外指明，否則經一或多個、較佳 1、2、3、4 或 5 個、亦可 1、2 或 3 個本文所述之取代基獨立取代的雜芳基，該等取代基於任何可用原子處連接以提供穩定化合物。應瞭解，取代為化學上可行且在任何可用原子處連接以提供穩定化合物。

「雜芳基烷基」係指-(伸烷基)-雜芳基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未規定，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且雜芳基如本文所定義。雜芳基烷基之實例包括 2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基及其類似基團。

「雜環烷基」係指含有一至五個選自 N、O 及 S 之雜原子的飽和或不飽和非芳族環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化，剩餘環原子為 C，其中一或兩個 C 原子可視情況經羰基置換。雜環烷基可為具有 3 至 12 個、較佳 4 至 10 個環原子、更佳 5 至 8 個環原子的單環、雙環或多環系統，其中一至五個環原子為選自 -N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-或 -S(O)₂-之雜原子，且另外其中一或兩個環原子視情況經 -C(O)-基團置換。雜環烷基亦可為與環烷基、芳基或雜芳基環稠合之雜環烷基環。雜環烷基之非限制實例包括吡咯啶基、哌啶基、咪唑啶基、吡啶基、丁內醯胺部分、戊內醯胺部分、咪唑啶酮部分、乙內醯脲、二氧雜環戊烷部分、酞醯亞胺部分、哌啶、1,4-二噁烷部分、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基-S-氧化物、

硫代嗎啉基-S,S-氧化物、哌啶基、哌喃基、吡啶部分、3-吡咯啉基、硫代哌喃基、吡喃酮部分、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡啶基及其類似基團。雜環烷基可經由環碳或雜原子連接於分子之其餘部分。

「雜環烷基烷基」係指-(伸烷基)-雜環烷基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未規定，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且雜環烷基如本文所定義。雜環烷基烷基之實例包括2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基及其類似基團。

「保護基」係指一類原子，當以分子遮罩形式連接於反應基團時減少或阻止其反應性。保護基之實例可見於 T.W. Greene 及 P.G. Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY*, (Wiley, 第 4 版, 2006); Beaucage 及 Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992); 及 Harrison 及 Harrison 等人, *COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS*, 第 1-8 卷 (John Wiley and Sons. 1971-1996)。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基 (CBZ)、第三丁氧基羰基 (Boc)、三甲基矽烷基 (TMS)、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基 (SES)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基 (FMOC)、硝基-藜蘆氧基羰基 (NVOC)、三異丙基矽烷基 (TIPS)、苯基磺醯基及其類似基團 (亦參見 Boyle, A. L. (編輯), 胺基甲酸酯、醯胺、N-磺醯基衍生物、式-C(O)OR 之基團 (其中 R 為例如甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、苯

基乙基、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -及其類似基團)、式 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 之基團 (其中 R' 為例如甲基、苯基、三氟甲基及其類似基團)、式 $-\text{SO}_2\text{R}''$ 之基團 (其中 R'' 為例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基吡啶-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基及其類似基團) 及含矽烷基基團 (諸如 2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及其類似基團, CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, 第 1 卷, 2000)。代表性羥基保護基包括 (但不限於) 乙醯基、苯甲醯基、二甲氧基三苯甲基、甲氧基乙氧基甲基、甲氧基甲基、對甲氧基苯甲基、四氫吡喃基、甲基硫基甲基、三苯甲基、第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基及三烷基矽烷基 (諸如 TMS、TIPS 及其類似基團)。

如本文所用之「離去基」或「不穩定基團 (Labile group)」具有通常與其在合成有機化學中有關之意義, 亦即能夠經親核試劑置換之原子或基團, 且包括鹵基 (諸如氯、溴及碘)、烷烴磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、烷基羧氧基 (例如乙醯氧基)、芳基羧氧基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基、芳氧基 (例如 2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羥基胺基及其類似基團。

「互變異構體」意謂藉由分子之一個原子的質子轉變為另一原子之現象製備的化合物。參見 Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 第四版, John Wiley & Sons, 第 69-74 頁, (1992)。互變異構

體亦指以平衡狀態存在且易於自一種異構形式轉化為另一形式的兩種或兩種以上結構異構體之一。實例包括酮-烯醇互變異構體（諸如丙酮/丙烯-2-醇）、亞胺-烯胺互變異構體及其類似互變異構體、環-鏈互變異構體（諸如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羥基-己醛及其類似互變異構體）、含-N=C(H)-NH-環原子排列之雜芳基的互變異構形式（諸如吡啶、咪啶、苯并咪啶、三啶及四啶）。若化合物含有例如酮或肟基或芳族部分，則可發生互變異構（『互變異構現象』）。本文所述之化合物可具有一或多種互變異構體，因此包括各種異構體。一般技術者應認識到亦可為其他互變異構環原子排列。此等化合物之所有該等異構形式明確地包括於本發明中。

本發明之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式（諸如水合形式）存在。「水合物」係指藉由水分子與溶質之分子或離子組合形成的複合物。「溶劑合物」係指藉由溶劑分子與溶質之分子或離子組合形成的複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑合物意欲包括水合物。溶劑之一些實例包括（但不限於）甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷及水。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且涵蓋於本發明之範疇內。特定本發明化合物可以多種結晶或非晶型式存在。一般而言，對於本發明所涵蓋之用途，所有實體形式為等效的且意欲屬於本發明之範疇內。

如本文所用之術語「Fms 及 Kit 相關之疾病或病狀」係

指如下疾病或病狀，其中 Fms 蛋白激酶（包括其任何突變形式）、Kit 蛋白激酶（包括其任何突變形式）或 Fms 蛋白激酶與 Kit 蛋白激酶（包括其任何突變形式）之生物學功能影響該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀，及/或其中調節 Fms 及/或 Kit 蛋白激酶改變該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀。Fms 及/或 Kit 相關之疾病或病狀包括如下疾病或病狀，其中調節對其提供治療效益，例如其中用 Fms 及/或 Kit 蛋白激酶抑制劑、較佳雙重 Fms/Kit 抑制劑（包括一或多種本文所述之化合物）治療向罹患該疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體提供治療效益。

如本文所用之術語「Fms 相關之疾病或病狀」及其類似術語指如下疾病或病狀，其中 Fms 蛋白激酶（包括其任何突變形式）之生物學功能影響該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀，及/或其中調節 Fms 蛋白激酶改變該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀。Fms 相關之疾病或病狀包括如下疾病或病狀，其中 Fms 抑制對其提供治療效益，例如其中用 Fms 抑制劑、較佳 Fms 選擇性抑制劑（包括一或多種本文所述之化合物）治療向罹患該疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體提供治療效益。

如本文所用之術語「Kit 相關之疾病或病狀」及其類似術語指如下疾病或病狀，其中 Kit 蛋白激酶（包括其任何突變形式）之生物學功能影響該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀，及/或其中調節 Kit 蛋白激酶改變該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀。Kit 相關之疾病或病狀包括如下疾病

或病狀，其中 Kit 抑制對其提供治療效益，例如其中用 Kit 抑制劑（包括一或多種本文所述之化合物）治療向罹患該疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體提供治療效益。

如本文所用之術語「雙重 Fms/Kit 抑制劑」係指抑制 Fms 蛋白激酶與 Kit 蛋白激酶之化合物，亦即如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Kit 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM 的化合物，其中活性對每一者近乎同等。若對 Kit 激酶活性之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶活性之 IC_{50} 值的比率範圍為 20 至 0.05、亦為 10 至 0.1、亦為 5 至 0.2，則認為化合物對兩者近乎同等。該等化合物可有效治療為 Fms 相關及 Kit 相關之疾病或病狀中之任一者或兩者的疾病或病狀。相較於其他蛋白激酶，該等化合物較佳但非必需對 Fms 激酶具有選擇性，亦即當與另一蛋白激酶比較時，對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Kit 激酶）之 IC_{50} 值為 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 。相較於其他蛋白激酶（包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR），化合物較佳具有選擇性。儘管應瞭解雙重 Fms/Kit 抑制劑可用於治療任何 Fms 相關之疾病或病狀，但雙重抑制 Fms 與 Kit 在治療如下特定疾病或

病狀中提供有益作用，包括（但不限於）：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化症。

如本文所用之術語「雙重 Fms/Flt-3 抑制劑」係指抑制 Fms 蛋白激酶與 Flt-3 蛋白激酶之化合物，亦即如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Flt-3 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM 的化合物，其中活性對每一者近乎同等。若對 Flt-3 激酶活性之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶活性之 IC_{50} 值的比率範圍為 20 至 0.05、亦為 10 至 0.1、亦為 5 至 0.2，則認為化合物對兩者近乎同等。該等化合物可有效治療為 Fms 相關及 Flt-3 相關之疾病或病狀中之任一者或兩者的疾病或病狀。相較於其他蛋白激酶，該等化合物較佳但非必需對 Fms 激酶具有選擇性，亦即當與另一蛋白激酶比較時，對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Flt3 激酶）之 IC_{50} 值為 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 。相較於其他蛋白激酶（包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR），化合物較佳具有選擇性。儘管應瞭解雙重 Fms/Flt-3 抑制劑可用於治療任何 Fms 相關（介導）之疾病或病狀，但雙重抑制 Fms 與 Flt-3 在治療如

下特定疾病或病狀中提供有益作用，包括（但不限於）：乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、神經膠母細胞瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化症。

如本文所用之術語「雙重 Fms/Trk 抑制劑」係指抑制 Fms 蛋白激酶與 Trk 蛋白激酶之化合物，亦即如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且如在類似一般公認之 Trk 激酶（亦即 TrkA、TrkB 及 TrkC 中之任何一或多者）活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM 的化合物，其中活性對兩者近乎同等。若對 Trk 激酶（亦即 TrkA、TrkB 及 TrkC 中之至少一者）活性之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶活性之 IC_{50} 值的比率範圍為 20 至 0.05、亦為 10 至 0.1、亦為 5 至 0.2，則認為化合物對兩者近乎同等。該等化合物可有效治療為 Fms 相關及 Trk 相關之疾病或病狀中之任一者或兩者的疾病或病狀。相較於其他蛋白激酶，該等化合物較佳但非必需對 Fms 激酶具有選擇性，亦即當與另一蛋白激酶比較時，對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶（及/或 Trk 激酶）之 IC_{50} 值為 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 。相較於其他蛋白激酶（包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR），化合物較佳具有選擇性。儘管應瞭解雙重 Fms/Trk

抑制劑可用於治療任何 Fms 相關（介導）之疾病或病狀，但雙重抑制 Fms 與 Trk 在治療包括（但不限於）胰臟癌、前列腺癌及多發性骨髓瘤之特定疾病或病狀中提供有益作用。

如本文所用之術語「Fms 選擇性抑制劑」係指相較於 Kit 激酶，選擇性抑制 Fms 激酶之化合物，亦即如在一般公認之 Fms 激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 值為小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM，且當在類似一般公認之 Kit 激酶活性檢定中測定時，對 Kit 激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值之比率為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100 的化合物。該等化合物可有效治療 Fms 蛋白激酶介導而 Kit 蛋白激酶無作用之疾病或病狀。相較於其他蛋白激酶，該等化合物較佳但非必需對 Fms 激酶具有選擇性，亦即當與另一蛋白激酶比較時，對另一激酶之 IC_{50} 值除以對 Fms 激酶之 IC_{50} 值為 >20、亦 >30、亦 >40、亦 >50、亦 >60、亦 >70、亦 >80、亦 >90、亦 >100。相較於其他蛋白激酶（包括（但不限於）CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR 或 VEGFR），化合物較佳具有選擇性。儘管應瞭解 Fms 選擇性抑制劑可用於治療任何 Fms 相關之疾病或病狀，但 Fms 選擇性在治療如下特定疾病或病狀中提供有益作用，包括（但不限於）：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎

炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變或腎肥大。

如本文所用之術語「血腦屏障」係指循環系統中阻止許多物質（包括特定小分子藥物）進入中樞神經系統（CNS）之實體屏障。意欲與 CNS 中之分子目標相互作用之藥物必須穿過血腦屏障以到達其所欲目標。相反地，周邊作用藥劑不應穿過血腦屏障以避免任何 CNS 相關之副作用。化合物穿過血腦屏障之能力表示為血腦屏障穿透性或腦中與血液中化合物之穩態濃度的比率。實驗血腦屏障穿透性可藉由活體內方法量測。可採用各種方法量測自血液輸送至腦組織之化合物的分率，該等方法包括腦血液分配、腦灌注、腦攝取指數及腦內微量透析。然而，此等活體內方法本質上耗力且處理量低。在實踐中，通常在活體內確認之前使用電子雜交計算方法（*in silico computational method*）預測血腦屏障穿透性。迄今為止已建立之大多數血腦屏障模型係基於大多數化合物藉由被動擴散穿過血腦屏障輸送的假定。在所有物理化學特性中，對於被動擴散之化合物，極性表面積（PSA）與血腦屏障穿透性展示最佳關聯。經驗證據表明極性表面積為 100 或 100 以上之化合物典型地具有穿過血腦屏障之低可能性。極性表面積易於使用公開之演算法（Ertl 等人, *J. Med. Chem.* 2000, 43:3714-3717）由化合物結構計算。儘管應瞭解 Fms 選擇性抑制劑可用於治療任何 Fms 相關之疾病或病狀，但有效穿過血腦屏障之化合物在治療如下特定疾病或病狀中提供有益作用，包括：多發性硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病及全腦缺血，而

不能有效穿過血腦屏障之化合物在治療如下特定疾病或病狀中提供有益作用，包括（但不限於）：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病變或腎肥大。

如本文所用之術語「治療」、「療法」及其類似術語指投予有效量之物質（例如任何一或多種本文所述之化合物）以預防、減輕或改善疾病或病狀（亦即適應症）之一或多種症狀，及/或延長所治療個體之存活期。

如本文所用之術語「固體形式」係指適用於出於治療目的投予所欲動物個體的醫藥活性化合物之固體製劑（亦即既非氣體亦非液體之製劑）。固體形式包括任何複合物，諸如鹽、共晶體，或非晶型複合物，以及化合物之任何多晶型物。固體形式可為實質上結晶、半結晶或實質上非晶型。固體形式可直接投藥，或用於製備具有改良醫藥特性之適合組成物。舉例而言，固體形式可用於包含至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之調配物。

如本文所用之術語「實質上結晶」物質涵蓋具有大於約 90% 結晶度之物質；且「結晶」物質涵蓋具有大於約 98% 結晶度之物質。

如本文所用之術語「實質上非晶型」物質涵蓋具有不超過約 10% 結晶度之物質；且「非晶型」物質涵蓋具有不超過約 2% 結晶度之物質。

如本文所用之術語「半結晶」物質涵蓋大於 10% 結晶度但不超過 90% 結晶度之物質；較佳地，「半結晶」物質涵

蓋大於 20%結晶度但不超過 80%結晶度之物質。在本發明之一態樣中，可製備化合物之固體形式的混合物，例如非晶型與結晶固體形式之混合物，例如提供「半結晶」固體形式。該「半結晶」固體形式可藉由此項技術中已知之方法，例如藉由混合所要比率之非晶型固體形式與結晶固體形式來製備。在一些情況下，與酸或鹼混合之化合物形成非晶型複合物；半結晶固體可使用超過非晶型複合物中化合物與酸或鹼之化學計量之量的化合物組分製備，從而得到基於其化學計量之量的非晶型複合物，以及過量結晶形式之化合物。用於製備複合物中之過量化合物之量可經調節以提供所得固體形式之混合物中非晶型複合物與結晶化合物之所要比率。舉例而言，若酸或鹼與化合物之非晶型複合物具有 1:1 化學計量，則用 2:1 莫耳比之化合物與酸或鹼製備該複合物將產生 50%非晶型複合物及 50%結晶化合物之固體形式。該固體形式之混合物可例如藉由提供具有改良生物醫藥特性之非晶型組分以及結晶組分而有益地作為藥品。非晶型組分較易於生物利用，而結晶組分具有延緩之生物可用性。該混合物可使暴露於活性化合物快速且延長。

如本文所用之術語「複合物」係指醫藥活性化合物與另一分子物質之組合，其形成或製備固體形式之新穎化學物質。在一些情況下，複合物可為鹽，亦即其中另一分子物質向化合物之酸/鹼基團提供酸/鹼相對離子，得到形成典型鹽之酸:鹼相互作用。儘管該鹽形式典型地為實質上結晶

形式，但其亦可為部分結晶形式、實質上非晶型或非晶形式。在一些情況下，另一分子物質與醫藥活性化合物組合形成非鹽共晶體，亦即化合物與分子物質不經由典型酸:鹼相互作用而相互作用，但仍形成實質上晶體結構。共晶體亦可由化合物之鹽與另一分子物質形成。在一些情況下，複合物為實質上非晶型複合物，其可含有不形成典型鹽晶體，而是形成實質上非晶型固體（亦即 X 射線粉末繞射圖案不展現銳鋒（例如展現非晶型暈圈）之固體）的鹽樣酸:鹼相互作用。

如本文所用之術語「化學計量」係指組合形成複合物之兩種或兩種以上反應物之莫耳比，例如形成非晶型複合物之酸或鹼與化合物之莫耳比。舉例而言，酸或鹼與化合物之 1:1 混合物（亦即每莫耳化合物 1 莫耳酸或鹼），得到具有 1:1 化學計量之非晶型固體形式。

如本文所用之術語「組成物」係指適用於出於治療目的投予所欲動物個體的醫藥製劑，其含有至少一種醫藥活性化合物，包括其任何固體形式。組成物可包括至少一種醫藥學上可接受之組分（諸如適合載劑或賦形劑）以提供化合物之改良調配物。

術語「醫藥學上可接受」表明考慮欲治療之疾病或病狀及各別投藥途徑，指定物質不具有會使相當謹慎之醫師避免向患者投予該物質的特性。舉例而言，例如對於注射劑，通常要求該物質為基本上無菌。

在本發明之情形下，術語「治療有效」或「有效量」

表明物質或物質之量可有效預防、減輕或改善疾病或醫學病狀之一或多種症狀及/或延長所治療個體之存活期。

「單位劑型」係指欲用於單次投藥以治療罹患疾病或醫學病狀之個體的組成物。各單位劑型典型地包含本發明之各活性成分以及醫藥學上可接受之賦形劑。單位劑型之實例為個別錠劑、個別膠囊、散裝粉劑、液體溶液、軟膏、乳膏、滴眼劑、栓劑、乳液或懸浮液。治療疾病或病狀可能需要週期性投予單位劑型，例如：一個單位劑型，一天投予兩次或兩次以上，每餐投予一次，每四小時或按其他時間間隔投予一次，或每天僅投予一次。表述「口服單位劑型」表明設計成可經口服用之單位劑型。

在本發明之情形下，術語「協乘有效」或「協乘作用」表明兩種或兩種以上治療有效之化合物在組合使用時提供大於加和作用的改良治療作用，該加和作用係基於單獨使用之各化合物的作用預期。

在結合於目標之化合物的情形下，術語「更大親和性」及「具有選擇性」表明相較於參考化合物或參考條件下之相同化合物，化合物結合更緊密，亦即具有較低解離常數。在一些具體實例中，更大親和性為至少 2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000 或 10,000 倍以上親和性。

如本文關於本發明化合物所用之術語「合成」及其類似術語意謂自一或多種前驅物質化學合成。

「檢定」意謂形成實驗條件及採集關於該等實驗條件下之特定結果的資料。舉例而言，酶可基於其作用於可偵測

受質之能力檢定。化合物或配位體可基於其結合於特定目標分子之能力檢定。

如本文所用之術語「調節」係指改變生物活性、尤其與特定生物分子（諸如蛋白激酶）有關之生物活性的作用。舉例而言，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由提高（例如促效劑、活化劑）或降低（例如拮抗劑、抑制劑）該生物分子（諸如酶）之活性來調節該生物分子（例如酶）之活性。該活性典型地根據用作抑制劑或活化劑之化合物分別對例如酶之抑制濃度（ IC_{50} 值）或激發濃度（ EC_{50} 值）來指示。

在使用、測試或篩選作為或可為調節劑之化合物的情形下，術語「接觸」意謂使化合物足夠接近於特定分子、複合物、細胞、組織、生物體或其他規定物質，其中化合物與其他規定物質之間可能存在潛在結合相互作用及/或化學反應。

「疼痛」或「疼痛病狀」可為急性及/或慢性疼痛，包括（但不限於）蛛網膜炎；關節炎（例如骨關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、痛風）；背痛（例如坐骨神經痛、破裂盤、脊椎滑脫、神經根病變）；灼傷痛；癌症痛；痛經；頭痛（例如偏頭痛、叢集性頭痛、緊張頭痛）；頭部及面部疼痛（例如顱側神經痛、三叉神經痛）；痛覺過敏；疼痛性觸覺過敏；發炎性疼痛（例如與腸激躁症候群、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、膀胱炎有關之疼痛、來自細菌、真菌或病毒感染之疼痛）；癥痕瘤或疤痕形成；

勞動或分娩痛；肌肉疼痛（例如由於多發性肌炎、皮膚炎、包涵體肌炎、重複應力損傷（例如書寫痙攣、腕隧道症候群、肌腱炎、腱鞘炎））；肌筋膜痛症候群（例如肌肉纖維疼痛）；神經病變性疼痛（例如糖尿病性神經病、灼性神經痛、壓迫性神經病、臂叢撕脫傷、枕神經痛、痛風、反射性交感神經失養症候群、擬肢痛或切除術後疼痛、疱疹後神經痛、中樞性疼痛症候群或由創傷（例如神經損傷）、疾病（例如糖尿病、多發性硬化症、吉巴氏症候群（Guillan-Barre Syndrome）、重症肌無力、神經退化性疾病（諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化症）或癌症治療）產生之神經痛）；與皮膚病（例如帶狀疱疹、疱疹單純型、皮膚腫瘤、囊腫、神經纖維瘤）有關之疼痛；運動損傷（例如割傷、扭傷、拉傷、挫傷、錯位、骨折、脊髓受傷、頭部受傷）；脊狹窄；手術痛；觸覺異常疼痛；顛骨下顎病症；血管病或損傷（例如血管炎、冠狀動脈病、再灌注損傷（例如缺血中風或心肌梗塞之後））；其他特定器官或組織疼痛（例如眼痛、角膜炎、骨痛、心臟痛、內臟痛（例如腎臟、膽囊、胃腸）、關節痛、牙痛、骨盆過敏、骨盆疼痛、腎絞痛、尿失禁）；其他疾病相關之疼痛（例如鎌狀細胞貧血、AIDS、帶狀疱疹、牛皮癬、子宮內膜異位、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、矽沉着病、肺部類肉瘤病、食道炎、心灼熱、胃食道逆流症、胃及十二指腸潰瘍、機能性消化不良、骨吸收病、骨質疏鬆症、腦型瘧、細菌性腦膜炎）；或因移植物與宿主排斥或同種異體移植排斥所

致之疼痛。

本發明之激酶目標及適應症

蛋白激酶在不同生物路徑中傳播生物化學信號方面發揮關鍵作用。已描述超過 500 種激酶，且特定激酶與多種疾病或病狀（亦即適應症）有關，包括例如（但不限於）癌症、心血管疾病、發炎疾病、神經病及其他疾病。因此，激酶代表小分子治療性介入之重要控制點。此項技術中描述本發明涵蓋之特異性目標蛋白激酶，包括（但不限於）美國專利申請案第 11/473,347 號中所述之蛋白激酶（亦參見 PCT 公開案 WO2007002433），該案關於該等激酶目標之揭示內容以引用的方式併入本文中，以及以下激酶目標：

Fms：目標激酶 Fms（亦即貓麥克唐納肉瘤（feline McDonough sarcoma））為最初自貓肉瘤病毒之蘇珊麥克唐納病毒株分離的基因家族之成員。Fms 為 108.0 kDa 之跨膜酪胺酸激酶，其由染色體 5q33.2-q33.3（符號：CSF1R）編碼。跨膜受體 Fms 之結構包含兩個 Ig 樣域、一個 IgC2 樣域、兩個額外 Ig 樣域、TM 域及 TK 域。

Fms 為巨噬細胞群落刺激因子（M-CSF）之受體，且對單核細胞性-巨噬細胞系之生長及分化至關重要。M-CSF 結合於 Fms 之細胞外域之後，受體二聚且使細胞質酪胺酸殘基反向自體磷酸化（trans-autophosphorylate）。

M-CSF（由 Robinson 及同事首次描述（Blood. 1969, 33:396-9））為控制巨噬細胞之產生、分化及功能的細胞激

素。M-CSF 刺激祖細胞分化為成熟單核細胞，且延長單核細胞之存活期。此外，M-CSF 提高單核細胞及巨噬細胞中之細胞毒性、增加超氧化物產生、提高吞噬作用、提高趨化性，且促進第二細胞激素產生其他因子。該等其他因子之實例包括顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、介白素-6(IL-6)及介白素-8(IL-8)。M-CSF 刺激造血、促進破骨細胞祖細胞之分化及增殖，且對脂質代謝具有重要影響。此外，M-CSF 對於妊娠很重要。生理學上，大量 M-CSF 在胎盤中產生，且咸信 M-CSF 在滋胚層分化中發揮必需作用 (Motoyoshi, *Int J Hematol.* 1998, 67:109-22)。妊娠早期之增加之血清 M-CSF 含量可能參與負責維持妊娠之免疫學機制 (Flanagan & Lader, *Curr Opin Hematol.* 1998, 5:181-5)。

Fms 之異常表現及/或活化與急性骨髓性白血病 AML 有關 (Ridge 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1990, 87:1377-1380)。咸信密碼子 301 處突變藉由受體之配位體非依賴性及組成性酪胺酸激酶活性而造成贅生性轉型。已展示密碼子 969 處之酪胺酸殘基參與負面調節活動，此藉由胺基酸取代而破壞。因此，Fms 突變在慢性骨髓單核細胞性白血病 (20%) 及 AML 型 M4 (23%) 中最普遍，兩者之特徵均為單核細胞分化。

與 AML 有關之病狀為慢性骨髓性白血病 (CML)。在 CML 之骨髓母細胞急症 (BC) 期間，超過 80% 患者中發生非隨機額外染色體異常。然而，已報導此等細胞遺傳學變化在 CML-BC 臨床病徵之前數月至數年，表明其他生物事

件可能參與 CML 之急性轉型的多步過程。生長因子之自分泌產生已展示存在於數種血液惡性病中且尤其存在於 AML 中。Specchia 等人 [Br J Haematol. 1992 Mar; 80(3): 310-6] 已展示 IL-1 β 基因表現於骨髓母細胞急症中 CML 之幾乎所有病例中，且高比例之病例展示 M-CSF 基因之組成性表現。Specchia 等人之研究中許多同一患者展示同時共表現 Fms。使白血病細胞暴露於佛波醇豆蔻酸乙酸酯 (PMA) 之後，所研究之五個患者中有三個證明釋放 M-CSF 蛋白；然而，此等患者中未偵測到顯著介白素-3 (IL-3)、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子 (GM-CSF) 或顆粒球群落刺激因子 (G-CSF)。此展示 AML 及 CML 中存在不同類型之生長因子分泌，且不同分子事件可能參與控制白血病增殖。

在發炎期間組織中 M-CSF (主要的巨噬細胞生長因子) 產生增加的觀察結果 (Le Meur 等人, J. Leukocyte Biology. 2002;72:530-537) 提供 Fms 在特定疾病中之作用。舉例而言，COPD 之特徵為並非完全可逆的空氣流限制。空氣流限制通常為進行性的且與肺對有害粒子或氣體之異常發炎反應有關。COPD 之慢性發炎經由氣管、實質及肺部血管結構觀察。發炎細胞群體由嗜中性白血球、巨噬細胞及 T 淋巴細胞以及嗜伊紅血球 (在一些患者中) 組成。假定巨噬細胞在 COPD 發炎中藉由釋放介體 (諸如 TNF-a、IL-8 及 LTB₄，其能夠破壞肺結構及/或維持嗜中性發炎) 而發揮配合作用。

另外，M-CSF/fms 信號傳導對破骨細胞形成及破骨細胞

前驅物之存活很關鍵。舉例而言，停經期雌激素缺乏使得 M-CSF 增加且因此破骨細胞數及骨吸收增加，此造成骨折及骨質疏鬆症之風險增加。因此，阻斷此信號為抑制骨吸收之目標 (Teitelbaum, Science. 2000;289:1504; Rohan, Science. 2000;289:1508)。

動脈粥樣硬化 (血管壁之發炎疾病) 與顯著發病率及死亡率有關。Fms 抑制在治療及預防動脈粥樣硬化中之有益作用取決於數個觀察結果 (Libby, Nature. 2002;420:868-874)。首先，動脈內膜中存在之單核細胞增加清道夫受體 (scavenger receptor) 之表現且使經修飾之脂蛋白內化。所得載脂質巨噬細胞發育成作為動脈粥樣硬化病變之特徵的泡沫細胞。動脈粥樣化中之巨噬細胞分泌參與病變進程之細胞激素及生長因子。另外，巨噬細胞在內膜內複製。經由 Fms，M-CSF 活化單核細胞向載脂質巨噬細胞之轉變且加強清道夫受體 A 之表現。實際上，動脈粥樣硬化斑過度表現對於動脈粥樣硬化進程很關鍵之 M-CSF。已發現相較於含正常 M-CSF 之小鼠，缺乏 M-CSF 之小鼠經受較不嚴重的動脈粥樣硬化 (Rajavashisth 等人, J. Clin. Invest. 1998; 101:2702-2710 ; Qiao 等人, Am. J. Path. 1997;150:1687-1699)。因此，Fms 之抑制劑破壞 M-CSF 信號傳導，從而損害單核細胞至巨噬細胞泡沫細胞之進程、巨噬細胞存活及複製及參與病變進程之細胞激素信號傳導。

M-CSF 及 Fms 在氣腫中之作用似乎涉及經由控制基質金屬蛋白而調節彈性蛋白代謝。M-CSF 在調節活體內肺泡

巨噬細胞 (AM) 之累積及功能中具有作用 (Shibata 等人, Blood 2001, 98: 第 2845-2852 頁)。骨絡石化 (Osteopetrotic) (Op/Op) 小鼠無可偵測之 M-CSF, 且展示可變的巨噬細胞數組織特異性減少。因此, 假設由於不存在 M-CSF, 故 Op/Op 小鼠中 AM 之數量應減少且具有改變之功能。Shibata 等人發現, 相較於年齡匹配之同窩對照組 (littermate control), 在 20 天齡 Op/Op 小鼠中, 肺部鑑別之肺巨噬細胞的數量減少, 但大於 4 個月的 Op/Op 小鼠並未減少。相較於對照組, 在幼齡 Op/Op 小鼠中, 藉由支氣管肺泡灌洗 (BAL) 回收之 AM 數亦減少, 但成年 Op/Op 小鼠並未減少。重要的是, 相較於對照組之 AM, Op/Op 小鼠之 AM 自發地釋放較高程度之基質金屬蛋白酶 (MMP)。與 MMP 釋放增加一致, Op/Op 小鼠具有異常彈性蛋白沈積且在無作為肺發炎之證據的分子或細胞的情況下自發產生氣腫。因此, 藉由 M-CSF 調節巨噬細胞中金屬彈性蛋白酶活性可控制肺或血管中彈性蛋白纖維之降解。

轉移性癌細胞因腫瘤細胞產生破骨細胞原性 (osteoclastogenic) 因子 (包括 M-CSF) 而造成骨破壞以及相關的骨折、疼痛、變形及鈣血症 (Clohisy 等人, Clin. Orthop. 2000, 373: 104-14)。M-CSF 結合於 Fms 產物刺激形成破骨細胞及溶骨活性 (Kodama 等人, J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72; Feng 等人, Endocrinology 2002, 143: 4868-74)。因此, 在 Fms 層面上抑制破骨細胞活性提供改善骨轉移之令人信服之目標。

腎炎為腎臟發炎。其可能例如因腎臟細菌感染或暴露於毒素而造成。然而，腎炎更常由異常免疫反應產生，該異常免疫反應可例如在抗體侵襲腎臟本身或連接於腎臟細胞之抗原時或在體內別處形成之抗原-抗體複合物連接於腎臟中之細胞時發生。一些類型之腎炎涉及白血球及抗體沈積物浸潤腎臟組織。在其他類型之腎炎中，發炎可由組織膨脹或疤痕形成組成而無白血球或抗體。此外，腎炎可在腎臟之任何位點發生。對於腎小球，對腎小球之進行性破壞造成尿產生減少，且血液中之代謝廢物堆積。當對腎小球之破壞嚴重時，發炎細胞及受損之腎小球細胞累積，壓縮腎小球內之毛細管且干擾過濾。可能產生疤痕，從而削弱腎臟功能且減少尿產生。在一些情況下，小血管中可能形成微血栓，進一步降低腎臟功能。較不常見地，腎炎涉及小管間質組織；該發炎稱作小管間質性腎炎。當發炎破壞小管及小管間質組織時，腎臟可能變得不能濃縮尿、自身體排除（排出）代謝廢物，或平衡鈉及其他電解質（諸如鉀）之排出。當小管及小管間質組織被破壞時，通常產生腎衰竭。因此，抑制 Fms 因為調節包含腎炎之病因的發炎反應而提供該疾病之治療性介入的目標。

狼瘡性腎炎（亦即遭受全身性紅斑狼瘡（SLE）之腎）為具有不良預後之常見疾病表現形式。實驗資料支持至少三種可能重疊的狼瘡性腎炎的免疫病原機制。第一，主要由 DNA 及抗 DNA 組成之循環免疫複合物沈積於腎臟中。所得補體活化及嗜中性白血球趨化造成局部發炎病程。第

二，當場形成抗原與抗體複合物可能類似地造成補體活化及白細胞介導之損傷。第三，針對特異性細胞目標之抗體可能產生腎損傷。患有抗磷脂抗體症候群之 SLE 患者中觀察到另一機制。腎小球血栓可能由高凝聚性所致，其伴有針對帶負電之磷脂-蛋白複合物的抗體（例如生物假陽性 VDRL、抗心脂抗體及狼瘡抗凝物）。腎小球膜狼瘡性腎炎伴有正常診斷發現，或伴有輕度蛋白尿，但典型地不存在高血壓或異常尿沈降。局部及彌漫增生性狼瘡腎小球性腎炎通常與腎存活之最差預後有關，且可能伴有腎病症候群、嚴重高血壓及異常尿沈降。膜性狼瘡性腎炎通常與中度至高度之蛋白尿一起存在，但在無高血壓的情況下通常具有正常尿沈降。腎小球膜狼瘡腎病一般與極佳預後有關，而增生性狼瘡腎病（尤其彌漫性變化形式）通常特徵為高血壓、紅血球管型及腎功能顯著惡化。無高血壓之腎病症候群、活性尿沈降或顯著低補體血症表明為狼瘡腎病之膜變化形式。膜性腎病一般與良好預後有關且可相對維持腎功能。然而，在持續腎病範圍之蛋白尿存在下，膜性狼瘡腎病實際上可能造成腎功能喪失及晚期腎病（ESRD）。因此，抑制 Fms 因為調節包含狼瘡之病因的發炎反應而提供該疾病之治療性介入的目標。

巨噬細胞累積為諸多形式之腎小球性腎炎的顯著特徵。腎臟內巨噬細胞之局部增殖已描述於人類及實驗腎小球性腎炎中，且可能在加強發炎反應中具有重要作用。Isbel 等人（*Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1638-1647）檢驗

了局部巨噬細胞增殖與腎表現 M-CSF 之間的關係。發現在人類腎小球性腎炎中腎小球及小管間質 M-CSF 表現上調，在增生形式之疾病中最顯著。因為此與局部巨噬細胞增殖相關，故表明增加之腎 M-CSF 產生在調節人類腎小球性腎炎中之局部巨噬細胞增殖中發揮重要作用。在腎發炎模型 (UUO 單側輸尿管阻塞) 中，抗 Fms 抗體治療減少巨噬細胞累積 (Le Meur 等人, *J Leukocyte Biology*, 2002, 72: 530-537)。因此，抑制 Fms 提供腎小球性腎炎之治療性介入的目標。

胰島素抗性及肥胖為第 II 型糖尿病之特點，且胰島素抗性與腹內脂肪累積之間存在高度關聯 (Bjorntrop, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 1999, 15: 427-441)。當前證據表明脂肪組織中累積之巨噬細胞釋放造成脂肪細胞變化 (肥大、脂肪分解、胰島素敏感性降低) 且促成周圍組織中胰島素抗性之 TNF- α 及其他因子。因此，2 型糖尿病中之巨噬細胞累積對於疾病進程很重要。因此，抑制 Fms 具有預防胰島素抗性及高血糖之產生的潛力。

類似地，在發炎期間組織中產生 M-CSF (主要的巨噬細胞生長因子) 增加的觀察結果指出 Fms 在疾病 (諸如發炎疾病) 中之作用。更特定言之，因為在疾病病況中發現增加程度之 M-CSF，故調節 Fms 活性可改善與增加程度之 M-CSF 有關的疾病。

Fms 抑制劑可適用於治療發炎及自體免疫適應症，包括 (但不限於) 類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、

牛皮癬、皮膚炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮膚炎、全身性硬化症、青少年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病 (LCH)、史迪爾氏病、發炎性腸症候群、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡 (SLE)、移植排斥、慢性阻塞性肺病 (COPD)、氣腫、川崎氏病、噬血細胞症候群 (巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增多病及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括 (但不限於) 第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、抗胰島素症、高血糖、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦化及骨形成及再吸收之病症，包括 (但不限於) 骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、佩吉特氏病、高鈣血症、感染介導之骨溶解 (例如骨髓炎) 及假體周圍骨溶解或磨損碎片介導之骨溶解；腎臟及泌尿生殖疾病，包括 (但不限於) 子宮內膜異位、腎炎 (例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關之腎併發症 (例如糖尿病性腎病變) 及腎肥大；中樞神經系統病症，包括 (但不限於) 多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症 (ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病；發炎及慢性疼痛，包括 (但不限於) 骨痛；惡性病症，包括 (但不限於) 多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤 (TGCT)、色素沉著絨毛結節性滑膜炎 (PVNS)、腫瘤血管

生成、黑色素瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腫瘤轉移至其他組織及其他慢性脊髓增生病（諸如骨髓纖維化）；血管炎，包括（但不限於）膠原蛋白血管病、結節性多動脈炎、白塞氏病、類肉瘤病、家族性地中海熱、邱斯二氏血管炎、顛動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎；眼科適應症，包括（但不限於）葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關之黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病；遺傳病症，包括（但不限於）頷骨增大症、神經纖維瘤；感染性疾病適應症，包括（但不限於）與人類免疫缺乏病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球性邊蟲病有關之感染；溶酶體貯積病，包括（但不限於）高雪氏病、法布瑞氏病、尼-皮二氏病；胃腸適應症，包括（但不限於）肝硬化；肺部適應症，包括（但不限於）肺纖維化、急性肺損傷（例如通風機誘發性、吸菸或毒素誘發性急性肺損傷）；及外科手術適應症，包括（但不限於）（心肺）繞道手術、血管手術及血管移植。

Kit：目標激酶 Kit（亦即貓哈迪-祖克曼 4 肉瘤病毒致癌基因（feline Hardy-Zuckerman 4 sarcoma viral oncogene））為由染色體 4q12（符號：KIT）編碼之 109.9 kDa 跨膜酪胺酸激酶。受體蛋白酪胺酸激酶（RPTK）調節控制細胞生長及增殖之關鍵信號轉導級聯。幹細胞因子（SCF）受體 Kit 為 III 型跨膜 RPTK，其包括五個細胞外免疫球蛋白（IG）域、單一跨膜域及一個由激酶插入區段分隔之分開之細胞

質激酶域。Kit 在黑色素細胞、肥大細胞、生殖細胞及造血細胞之產生中發揮重要作用。

幹細胞因子 (SCF) 為由 S1 基因座編碼之蛋白質，且基於用於鑑別其之生物特性亦稱作 kit 配位體 (KL) 及肥大細胞生長因子 (MGF) (回顧於以下中：Tsujimura, *Pathol Int* 1996, 46:933-938；Loveland 等人, *J. Endocrinol* 1997, 153:337-344；Vliagoftis 等人, *Clin Immunol* 1997, 100:435-440；Broudy, *Blood* 1997, 90:1345-1364；Pignon, *Hematol Cell Ther* 1997, 39:114-116；及 Lyman 等人, *Blood* 1998, 91:1101-1134.)。本文中縮寫 SCF 指 Kit 之配位體。

視 mRNA 替代性拼接於編碼外顯子 6 而定，SCF 以分子量為 220 或 248 道爾頓 (Dalton) 之跨膜蛋白形式合成。較大蛋白質可以蛋白水解方式裂解形成非共價二聚之可溶性糖基化蛋白質。可溶性與膜結合形式之 SCF 均可結合於 Kit 且活化 Kit。舉例而言，在皮膚中，纖維母細胞、角質細胞及內皮細胞顯著表現 SCF，其調節表現 Kit 之黑色素細胞及肥大細胞之活性。在骨中，骨髓基質細胞表現 SCF 且調節表現 Kit 之幹細胞的造血作用。在胃腸道中，腸內上皮細胞表現 SCF 且影響 Cajal 間質細胞及上皮內淋巴細胞。在睪丸中，足細胞及顆粒細胞表現 SCF，其藉由與生殖細胞上之 Kit 相互作用而調節精子形成。

根據 OMIM，自 Kit 信號傳導為活體內與試管內原生殖細胞生長所必需。已在其他細胞類型中鑑別到 KIT 信號傳導路徑之許多下游效應子，但此等分子如何控制原生殖細

胞存活及增殖尚未知曉。測定原生殖細胞中之 KIT 效應子作用因缺乏簡單操作於此等細胞中基因表現的有效方法而受阻。De Miguel 等人(2002)藉由測試反轉錄病毒介導之基因轉移對操作於哺乳動物生殖細胞中基因表現的功效而解決了此問題。其發現原生殖細胞可成功地用多種類型之反轉錄病毒感染。其使用此方法展示 AKT1 在調節原生殖細胞生長中之重要作用 (OMIM MIM 編號 : [164920](#): 04/17/2006)。

● Kit 之異常表現及/或活化與多種病理學病況有關。舉例而言, Kit 對贅生性病變之作用的證據包括其與白血病及肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌及胃腸道及中樞神經系統之一些癌症有關。另外, Kit 參與在神經外胚層來源之女性生殖道肉瘤之致癌及與神經纖維瘤有關之許旺細胞瘤形成中發揮作用。發現肥大細胞參與改變腫瘤微環境及促進腫瘤生長 (Yang 等人, *J Clin Invest.* 2003, 112:1851-1861 ; Viskochil, *J Clin Invest.* 2003, 112:1791-1793)。

● Kit 抑制劑可用於治療惡性病況, 包括 (但不限於) 肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、梅克爾細胞癌、女性生殖道癌、神經外胚層來源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤 (GIST)、腫瘤血管生成、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、與神經纖維瘤有關之許旺細胞瘤形成、與許旺細胞瘤形成無關之神經纖維瘤、急性骨髓細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細

胞增多症、黑色素瘤及犬類肥大細胞腫瘤；心血管疾病，包括（但不限於）動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺部高血壓；發炎及自體免疫適應症，包括（但不限於）過敏症、全身性過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、發炎性腸症候群、移植排斥、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮膚炎；胃腸適應症，包括（但不限於）胃食道逆流病（GERD）、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括（但不限於）葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括（但不限於）偏頭痛。

Flt3：目標激酶 Flt3（亦即 Fms 樣酪胺酸激酶 3）為由染色體 13q12（符號：FLT3）編碼之 112.8 kDa 跨膜酪胺酸激酶。根據 OMIM, Rosnet 等人 (Genomics 1991, 9: 380-385) 分離上述類別 3 受體之新成員。其展示酪胺酸激酶家族之此基因（稱作 FLT3）與該群組之其他成員具有高度序列類似性。淋巴造血幹細胞充當基本上所有血球之儲集器，但僅構成人類或鼠類骨髓細胞之約 0.01%。分離及擴增此群體之能力在癌症及遺傳性疾病之骨髓移植中具有臨床應用。Small 等人 (Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91: 459-463) 自 CD34+ 造血幹細胞增濃文庫選殖幹細胞酪胺酸激酶 1（鼠類 Flk2/Flt3 之人類同源物）之 cDNA。cDNA 編碼具有 993 個胺基酸之蛋白質，其與鼠類同源物具有 85% 一致性及 92% 類似性。與 FLT3 一致之 STK1 為包括 KIT、FMS 及血小板衍生之生長因子受體的 III 型受體酪胺酸激酶家族之成員。人類血液及骨髓中之 STK1 表現限於 CD34+ 細胞（由幹細胞

/祖細胞大大增濃之群體)。針對 STK1 序列之反義寡核苷酸抑製造血群落形成，在長期骨髓培養中最強烈。資料表明 STK1 可充當造血幹細胞及/或祖細胞上之生長因子受體 (OMIM MIM 編號：[136351](#): 03/03/2005)。

Levis 等人陳述在 20% 至 30% 之患有急性骨髓性白血病 (AML) 之患者中發現受體酪胺酸激酶 FLT3 之內部串聯重複 (Internal tandem duplication, ITD) 突變形式。此等突變形式組成性活化受體且呈現出與不良預後有關。在其研究中，用 AG1295 (對 FLT3 具有活性之酪胺酸激酶抑制劑) 對患有 AML 之患者的初級母細胞執行劑量-反應細胞毒性檢定，且其發現 AG1295 對具有 FLT3/ITD 突變形式之 AML 母細胞尤其具有細胞毒性。其表明此等突變形式促成白血病過程且 FLT3 受體代表 AML 之治療目標 (Levis 等人, Blood 2001, 98:885-887)。Flt3 抑制劑可用於治療急性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、急性淋巴母細胞性白血病。

TrkA：目標激酶 TrkA (亦即神經營養性酪胺酸激酶，受體，1 型) 為由染色體 1q21-q22 (符號：NTRK1) 編碼之 140 kDa 酪胺酸激酶。TrkA 抑制劑可用於治療疼痛 (例如慢性疼痛、神經病變性疼痛)、癌症 (例如前列腺癌、肺癌、骨髓性白血病、胰臟癌)、過敏性病症 (例如哮喘)、關節炎、糖尿病性視網膜病、黃斑變性及牛皮癬。

TrkA 為由細胞外域 (負責與神經生長因子 NGF 高親和性結合)、跨膜區段及細胞內蛋白酪胺酸激酶域 (負責傳遞

NGF 信號以引發及協調神經元反應) 構成之血漿成員受體。NGF 結合誘發 TrkA 在膜上集聚且活化該激酶。該激酶經由多種路徑 (包括 SHC/Ras/MAPK、PI3K 及 PLC β 1) 引發蛋白質磷酸化事件級聯。TrkA 激酶抑制劑不能預期阻止 NGF/TrkA 結合, 但可阻止下游信號轉導。

神經生長因子 (NGF) 由組織損傷及宿主免疫反應期間的多個組織及發炎細胞產生。其引發且維持對引入之刺激過敏 (痛覺過敏) 及非有害刺激之感覺 (異常疼痛)。經由其高親和性受體 TrkA, NGF 提高感覺神經元之激發態至中樞神經系統 (周邊致敏), 且增加自背部脊髓釋放傳遞質 (中樞致敏)。在臨床試驗中, 單次 NGF 皮下注射產生局部痛覺過敏持續達 7 週。大於 0.1 微克/公斤之劑量的 NGF 造成介於輕度至中度之肌肉疼痛, 主要在延髓及軀幹肌系中。靜脈內 NGF 產生較早期及較顯著之全身作用 (Petty 等人, 1994, *Ann Neurol.* 36: 244-6)。相反地, TrkA 激酶抑制劑可用於治療具有增強之傷痛刺激狀況的疾病。

在完全傅氏佐劑 (Complete Freund's Adjuvant, CFA) 誘發之後爪發炎、脊神經結紮及鏈佐黴素 (streptozotocin) 誘發之神經病變性疼痛模型中, 單次腹膜內注射抗 NGF 在處理之後第 3 天至第 7 天逆轉所形成之觸覺異常疼痛。在小鼠 CCI 模型中, 抗 NGF 在外科手術之後投予 2 週時逆轉觸覺異常疼痛。向 CCI 小鼠重複投予此抗體達 3 週可維持逆轉觸覺異常疼痛 (Wild 等人, 2007, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322:282-287)。

轉移至骨之前列腺瘤經常誘發骨痛，其可能難以完全控制，因為其似乎由發炎、神經病變性及致瘤機制同時驅動。抗 NGF 使早期與晚期骨癌疼痛相關之現象顯著減少。此療法不影響腫瘤誘發之骨重塑、成骨細胞增殖、破骨細胞生成、腫瘤生長或皮膚或骨中感覺或交感神經支配之標記物。使骨受神經支配之所有神經纖維均表現 TrkA 及 p75，且其為如下受體，經由該等受體 NGF 使疼痛感受器敏感及/或活化疼痛感受器 (Halvorson 等人, 2005, *Cancer Res.* 65:9426-35)。

在由於暴露於貓過敏原而患有輕度哮喘之患者中，在上皮細胞、纖維母細胞、血管及數種浸潤細胞中高度誘發 NGF 表現。在過敏原暴露之後，症狀發作之前，支氣管活檢物中浸潤肥大細胞中之 TrkA mRNA 及蛋白質含量顯著增加 (Kassel 等人, 2001, *Clin Exp Allergy* 31:1432-40)。

過敏原誘發之後哮喘之晚期反應主要為活化之嗜伊紅血球流向支氣管腔，此與向氣管釋放嗜伊紅血球產物而增加疾病嚴重性有關。NGF 刺激之後，患有輕度哮喘之患者的嗜伊紅血球的活力及活化顯著提高。活體外添加中和抗 NGF 抗體可去除該等作用 (Nassentein 等人, 2003, *J Exp Med* 198:455-467)。TrkA 激酶抑制劑可減少呼吸道與浸潤肥大細胞之間的此旁分泌迴路以及支氣管內嗜伊紅血球，且因此適用於治療哮喘及其他過敏性病徵。

TrkB: 目標激酶 TrkB (亦即神經營養性酪胺酸激酶，受體，2 型) 為由染色體 9q22.1 (符號: NTRK2) 編碼之

145 kDa 酪胺酸激酶。TrkB 抑制劑可用於治療各種癌症及其轉移（例如前列腺癌、肺癌、威爾姆氏腫瘤、神經母細胞瘤及胰臟癌）及各種神經病（例如中風、多發性硬化症、橫貫性脊髓炎及腦炎）。

在使用重組 BDNF 之臨床試驗中，在皮下注射位點處產生感覺異常（Coulie 等人，2000, *Gastroenterology* 119:41-50）。在人類中鞘內輸注 BDNF 亦誘發感覺異常及發熱作為副作用（Ochs 等人，2000, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 1:201-6）。慢性感覺異常通常為潛在神經病或創傷性神經損傷之症狀。感覺異常可能由影響中樞神經系統之病症造成，該等病症諸如中風及短暫性缺血性發作（小中風）、多發性硬化症、橫貫性脊髓炎及腦炎。因為 BDNF 尤其以高親和性結合於 TrkB，故此等神經病作用經由 TrkB 信號傳導介導。因此，Trkb 激酶抑制劑可用於治療患有神經病之特定患者。

已知 BDNF 作用於初級感覺神經元與脊髓背角神經元之間的突觸以影響發炎期間的疼痛傳輸。初級傳入為脊髓中 BDNF 之唯一來源，且在發炎之後數天，其在背根節（DRG）中藉由周邊 NGF 上調，且以活性依賴方式輸送且釋放於淺表背角中。發炎之後，背角中 TrkB 表現亦增加數天。此等發現表明 BDNF 可在發炎早期之有限階段中發揮作用。BDNF 經由 TrkB 活化兩個不同通道：（1）經典短暫受體電位（transient receptor potential canonical, TRPC3），其藉由開放非選擇性陽離子通道而產生緩慢反應；及（2）

Na⁺通道，其介導海馬區中快速去極化。此等通道與發炎性疼痛高度有關。抗 BDNF 顯著增加 CFA 處理大鼠（發炎性疼痛模型）之回縮臨限值。因為 CFA 注射位點處之腫脹不受抗血清影響，故殘餘組分可能由於周邊致敏（Matayoshi 等人, 2005, *J Physiol.* 569:685-95）。

在患有神經母細胞瘤之患者中，共表現 TrkB 與 BDNF、共表現 TrkB 與 N-Myc 擴增及表現截短 TrkB 發現與不良臨床結果有關（Nakagawara 等人, 1994, *Mol Cell Biol.* 14:759-767）。共表現 TrkB 與其配位體 BDNF 可經由自分泌及旁分泌迴路產生正反饋迴路。此等腫瘤中發現之 TrkB 截短形式亦產生活化形式之細胞內蛋白酪胺酸激酶。組成活性 TrkB 經由多種路徑信號傳導以促進癌症起始、進程及轉移。肝細胞癌中亦發現此等截短之 TrkB 激酶（Yang 等人, 2005, *Cancer. Res* 65:219-225）。因此 TrkB 抑制劑可用於治療具有活化之 TrkB 路徑的癌症患者亞群。

在患有胰臟癌之患者中，TrkB 表現與神經周侵襲、腹膜後切緣陽性（positive retroperitoneal margin）及產生肝轉移之潛伏時間較短相關（Sclabas 等人, 2005, *Clin. Cancer. Res* V11:440-449）。在機制上，TrkB 活化 PI3K 路徑以抑制失巢凋亡（anoikis）（由喪失細胞-基質相互作用而產生之凋亡），失巢凋亡為轉移之生理障礙之一。TrkB 激酶抑制可破壞轉移腫瘤對失巢凋亡之抗性（Douma 等人, 2004, *Nature* 430:1034-9）。因此，TrkB 抑制劑可用於大量腫瘤類型。

TrkC：目標激酶 TrkC（亦即神經營養性酪胺酸激酶，

受體，3 型）為由染色體 15q25（符號：NTRK3）編碼之 145 kDa 酪胺酸激酶。TrkC 抑制劑可用於治療疼痛（例如慢性疼痛、神經病變性疼痛）、癌症（例如肺癌、乳癌、胰臟癌、中胚層腎瘤、幼兒纖維肉瘤、神經母細胞瘤、胃癌）及恐慌症。

已表明 TrkC 參與恐慌發作及鴉片劑依賴中潛在之分子及細胞變化（Gallego 等人，*Front Behav. Neurosci.*, 2010, 3:60）。機械感覺神經元中 TrkC 表現表明 TrkC 抑制在治療疼痛中之作用（*J Comp. Neurol.*, 2008, 511(4):543-56）。

TrkC 亦參與多種癌症，例如神經母細胞瘤（*J. Clin. Invest.*, 2010, 120(3):850-8）、中胚層腎瘤、幼兒纖維肉瘤及分泌型乳癌（其中存在 ETV6-NTRK3 基因融合）（*Pediatr. Radiol.* 2009, 39(10):1066-74; *J. Clin. Pathol.* 2009, 62(7):604-12）及涉及 TrkC 之突變形式的癌症，諸如肺癌、胃癌及胰臟癌（Marchetti 等人，*Hum. Mutat.* 2008, 29(5):609-16；Kubo 等人，*Carcinogenesis*, 2009, 30(11):1857-64；及 Kubo 等人，*Pancreas*, 2009, 38(7):e200-6）。

激酶活性檢定

激酶活性之多種不同檢定可用於檢定活性調節劑及/或測定調節劑對特定激酶或激酶組群之特異性。除在以下實施例中所述之檢定外，一般技術者應瞭解其他可利用之檢定且可修改檢定以用於特定應用。舉例而言，關於激酶之諸多研究報告描述可使用之檢定。

其他替代性檢定可使用結合測定。舉例而言，此類檢定可在螢光共振能量傳遞（FRET）形式中或使用 AlphaScreen（增強發光接近均質化檢定，amplified luminescent proximity homogeneous assay）形式，藉由改變連接於抗生蛋白鏈菌素或磷光體特異性抗體之供體及受體試劑進行。

有機合成技術

此項技術中存在多種有機合成技術便於建構潛在調節劑。許多此等有機合成方法詳細描述於熟習此項技術者使用之標準參考文獻來源中。該參考文獻之一實例為 1994 年 3 月，Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill。因此，熟習有機化學合成技術之技術者易於獲得適用於合成激酶功能之潛在調節劑之技術。

替代性化合物形式或衍生物

本文所涵蓋之化合物參考通式與特定化合物進行描述。另外，本發明化合物可以多種不同形式或衍生物存在，其均屬於本發明之範疇內。替代性形式或衍生物包括例如 (a) 前藥及活性代謝物；(b) 互變異構體、異構體（包括立體異構體及區位異構體）及外消旋混合物；(c) 醫藥學上可接受之鹽及 (d) 固體形式，包括不同晶體形式、多晶形或非晶形固體，包括其水合物及溶劑合物，及其他形式。

(a) 前藥及代謝物

除本文所述之現有式及化合物以外，本發明亦包括前藥（一般為醫藥學上可接受之前藥）、活性代謝衍生物（活性代謝物）及其醫藥學上可接受之鹽。

前藥為如下化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其在生理條件下代謝時或在藉由溶劑分解轉化時得到所要活性化合物。前藥包括（但不限於）活性化合物之酯、醯胺、胺基甲酸酯、碳酸鹽、醯脲、溶劑合物或水合物。前藥典型地無活性，或相較於活性化合物活性較小，但可提供一或多種適宜之處理、投予及/或代謝特性。舉例而言，一些前藥為活性化合物之酯；在代謝期間，酯基裂解得到活性藥物。酯包括例如羧酸基團之酯，或硫氫基、醇基或酚基之 S-醯基或 O-醯基衍生物。在此情形下，常見實例為羧酸之烷酯。前藥亦可包括化合物之 -NH 基團進行醯基化之變化形式，諸如式 I 化合物之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶環的 1 位或 7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶之 7 位，其中醯基裂解得到活性藥物之自由 -NH 基團。一些前藥酶法活化得到活性化合物，或化合物可進行進一步化學反應而得到活性化合物。前藥可在單一步驟中自前藥形式形成活性形式，或可具有一或多種中間形式，該等中間形式自身可具有活性或可能無活性。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章 (Wermuth 編, Academic Press, San Diego, CA, 2001) 中所述，前藥可在概念上分成兩種非專屬類別（生物前驅物前藥及載體前藥）。一般而言，生物前驅物前藥為無活性或相

較於相應活性藥物化合物具有低活性之化合物，其含有一或多個保護基團且藉由代謝或溶劑分解轉化為活性形式。活性藥物形式與任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。活性藥物化合物之形成典型地涉及以下類型之一的代謝過程或反應：

氧化反應：氧化反應例如（但不限於）如下反應，諸如醇、羰基及酸官能基之氧化，脂族碳羥基化，脂環族碳原子羥基化，芳族碳原子氧化，碳-碳雙鍵氧化，含氮官能基氧化，矽、磷、砷及硫之氧化，氧化 N-去烷基化，氧化 O-及 S-去烷基化，氧化去胺化以及其他氧化反應。

還原反應：還原反應例如（但不限於）如下反應，諸如羰基官能基還原、醇官能基及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能基還原及其他還原反應。

無氧化態變化之反應：無氧化態變化之反應例如（但不限於）如下反應，諸如酯及醚之水解、碳-氮單鍵水解裂解、非芳族雜環水解裂解、複鍵之水合及去水、由去水反應產生之新原子鍵聯、水解去鹵化、鹵化氫分子之移除及其他該等反應。

載體前藥為含有輸送部分（例如改良吸收及/或局部傳遞於作用位點之部分）之藥物化合物。對於該載體前藥，適宜地，藥物部分與輸送部分之間的鍵為共價鍵，前藥無活性或相較於藥物化合物活性較小，前藥及任何釋放之輸送部分為可接受之無毒。對於輸送部分意欲促進吸收之前藥，釋放輸送部分應典型地為快速的。在其他情況下，宜

利用提供緩釋之部分，例如特定聚合物或其他部分，諸如環糊精。(參見例如 Cheng 等人，美國專利公開案第 20040077595 號，申請案第 10/656,838 號，其以引用的方式併入本文中。)該等載體前藥通常宜用於經口投予之藥物。在一些情況下，輸送部分提供藥物之靶向傳遞，例如藥物可結合於抗體或抗體片段。載體前藥可例如用於改良一或多種以下特性：提高親脂性，延長藥理學作用之持續時間，提高位點特異性，降低毒性及不良反應，及/或改良藥物調配物(例如穩定性、水溶性、抑制不適宜感官或物理化學特性)。舉例而言，可藉由用親脂性羧酸酯化羥基或用醇(例如脂族醇)酯化羧酸基團來提高親脂性。前述 Wermuth。

代謝物(例如活性代謝物)與上述前藥(例如生物前驅物前藥)重疊。因此，該等代謝物為藥理學活性化合物，或進一步代謝為藥理學活性化合物之化合物，該等活性化合物為由個體體內之代謝過程產生之衍生物。其中，活性代謝物為該等藥理學活性衍生物。對於前藥，前藥化合物一般無活性或相較於代謝產物具有較低活性。對於活性代謝物，母化合物可為活性化合物或可為無活性前藥。舉例而言，在一些化合物中，一或多個烷氧基可代謝為羥基而保留藥理學活性，及/或羧基可例如藉由葡萄糖醛酸反應而酯化。在一些情況下，可能存在一種以上代謝物，其中中間代謝物進一步代謝以提供活性代謝物。舉例而言，在一些情況下，由代謝葡萄糖醛酸反應產生之衍生物可無活性或具有低活性，且可進一步代謝以提供活性代謝

物。

可使用此項技術中已知之常規技術鑑別化合物之代謝物且使用測試（諸如本文所述之測試）來測定其活性。參見例如 Bertolini 等人, 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan 等人, 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; 上述 Wermuth。

(b) 互變異構體、立體異構體及區位異構體

應瞭解，一些化合物可展現互變異構現象。在該等情況下，本文所提供之式僅明確描述一種可能性互變異構形式。因此應瞭解，本文所提供之式意欲代表所述化合物之任何互變異構形式且不應僅限於由該等式之圖式所述之特定互變異構形式。

同樣，一些本發明化合物可以立體異構體形式存在，亦即共價鍵結之原子的原子連接相同，但原子之空間位向不同。舉例而言，化合物可為光學立體異構體，其含有一或多個手性中心，因此可以兩種或兩種以上立體異構形式（例如對映異構體或非對映異構體）存在。因此，該等化合物可以單一立體異構體（亦即基本上無其他立體異構體）、外消旋體及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物形式存在。作為另一實例，立體異構體包括幾何異構體，諸如雙鍵之相鄰碳上或環烷基之碳原子上取代基順或反定向。所有該等單一立體異構體、外消旋體及其混合物意欲屬於本發明之範疇內。除非相反地規定，否則所有該等立體異構形式包括在本文所提供之式內。

在一些具體實例中，本發明之手性化合物為如下形式，其含有至少 80% 單一異構體 (60% 對映異構過量 (「e.e.」) 或非對映異構過量 (「d.e.」))，或至少 85% (70% e.e. 或 d.e.)、90% (80% e.e. 或 d.e.)、95% (90% e.e. 或 d.e.)、97.5% (95% e.e. 或 d.e.) 或 99% (98% e.e. 或 d.e.) 單一異構體。如熟習此項技術者一般所瞭解，具有一手性中心之光學純化合物為基本上由兩種可能對映異構體之一組成 (亦即為對映異構純) 之化合物，且具有一個以上手性中心之光學純化合物為非對映異構純與對映異構純之化合物。在一些具體實例中，化合物以光學純形式存在，該光學純形式藉由此項技術中已知之方法 (例如藉由再結晶技術、手性合成技術 (包括自光學純起始物質合成) 及使用手性管柱層析分離) 製備及/或分離。

(c) 醫藥學上可接受之鹽

除非相反地規定，否則本文中說明化合物包括該化合物之醫藥學上可接受之鹽。因此，式 I 化合物可為醫藥學上可接受之鹽的形式，或可調配成醫藥學上可接受之鹽。所涵蓋之醫藥學上可接受之鹽形式包括 (但不限制) 單、雙、參、肆等。醫藥學上可接受之鹽在其所投予之量及濃度下為無毒的。該鹽之製備可藉由在不妨礙化合物發揮其生理作用的情況下改變其之物理特徵而便於藥理學使用。物理特性之有用變化包括降低熔點以便於經黏膜投藥及提高可溶性以便於投予較高濃度之藥物。本發明之化合物可具有足夠酸性官能基、足夠鹼性官能基或兩種官能基，且因此

可與多種無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應形成醫藥學上可接受之鹽。

醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如含有以下之鹽：氯化物、溴化物、碘化物、鹽酸鹽、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、2-苯氧基苯甲酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、丁炔-1,4-二甲酸鹽、己炔-1,6-二甲酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、羥基乙酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、麩胺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、甲基順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、異菸鹼酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、正磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、2-磷酸甘油酸鹽、3-磷酸甘油酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、丙炔酸鹽、丙酮酸鹽、奎尼酸鹽、水楊酸鹽、4-胺基水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、辛二酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽 (benzenesulfonate/besylate)、乙烷磺酸鹽 (亦即乙磺酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽 (亦即羥乙基磺酸鹽)、甲烷磺酸鹽 (亦即甲磺酸鹽)、萘-1-磺酸

鹽、茶-2-磺酸鹽（亦即茶磺酸鹽）、丙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽（亦即甲苯磺酸鹽）、二甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽。此等醫藥學上可接受之酸加成鹽可使用適當相應酸製備。

當酸性官能基（諸如羧酸或酚）存在時，醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，諸如含有以下之鹽：苜星（benzathine）、氯普魯卡因（chloroprocaine）、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、第三丁胺、二環己胺、乙二胺、N,N'-二苯甲基伸乙基二胺、葡甲胺、羥基乙基吡咯啉、哌啉、嗎啉、哌啶、普魯卡因、鋁、鈣、銅、鐵、鋰、鎂、錳、鉀、鈉、鋅、銨及單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺（例如二乙胺），或衍生自胺基酸（諸如 L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及 L-精胺酸）之鹽。舉例而言，參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 19 版, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第 2 卷, 1457 頁, 1995。此等醫藥學上可接受之鹼加成鹽可使用適當相應鹼製備。

醫藥學上可接受之鹽可藉由標準技術製備。舉例而言，可將自由鹼形式之化合物溶解於適合溶劑（諸如含有適當酸之水溶液或醇水溶液）中，隨後藉由蒸發溶液分離。在另一實例中，可藉由使自由鹼與酸在有機溶劑中反應來製備鹽。若特定化合物為酸，則所要醫藥學上可接受之鹽可藉由任何適合方法製備，例如用適當無機或有機鹼處理自由酸。

(d) 其他化合物形式

在為固體之試劑的情況下，熟習此項技術者應瞭解，化合物及鹽可以不同晶體或多晶形式存在，或可調配成共晶體，或可為非晶形式，或可為其任何組合（例如部分結晶、部分非晶形或多晶型物之混合物），其均欲屬於本發明之範疇及規定式內。儘管鹽藉由酸/鹼加成形成，亦即相關化合物之自由鹼或自由酸分別與相應加成鹼或加成酸形成酸/鹼反應，得到離子電荷相互作用，但共晶體為中性化合物之間形成之新穎化學物質，在同一晶體結構中得到化合物及另一分子物質。

在一些情況下，本發明化合物與以下複合：酸或鹼，包括鹼加成鹽，諸如銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁胺、哌咩、葡甲胺；酸加成鹽，諸如乙酸鹽、乙醯水楊酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及胺基酸，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在本發明化合物與酸或鹼組合時，較佳形成非晶形複合物，而非結晶物質，諸如典型鹽或共晶體。在一些情況下，非晶形式之複合物有利於進一步處理，諸如噴霧乾燥，機械化學方法，諸如碾壓，或微波照射母化合物與酸或鹼之混合物。該等方法亦可包括添加離子及/或

非離子聚合物系統，包括（但不限於）乙酸丁二酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCAS）及甲基丙烯酸共聚物（例如 Eudragit® L100-55），其進一步穩定複合物之非晶性質。該等非晶形複合物提供數種優點。舉例而言，相較於自由鹼降低熔融溫度有利於進一步處理（諸如熱熔性擠壓）以進一步改良化合物之生物醫藥特性。此外，非晶形複合物易於粉碎，此提供改良之壓縮以將固體裝載於膠囊或錠劑形式中。

另外，該等式意欲涵蓋鑑別結構之水合或溶劑化形式以及未水合或未溶劑化形式。舉例而言，指定化合物包括水合及非水合形式。溶劑合物之其他實例包括與適合溶劑組合之結構，該溶劑諸如異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。

調配物及投藥

該等方法及化合物典型地用於人類個體之療法。然而，其亦可用於治療其他動物個體之類似或相同適應症。式 I 或本文所述之任何子式之化合物或任何具體實例及實施例中所揭示之任何化合物及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可藉由不同途徑投予，包括注射（亦即非經腸，包括靜脈內、腹膜內、皮下及肌肉內）、經口、經皮、經黏膜、經直腸或吸入。該等給藥形式應使化合物可到達目標細胞。其他因素為此項技術所熟知，且包括如下考慮因素，諸如：毒性及延緩化合物或組成物發揮其作用之劑型。技

術及調配物一般可見於 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (以引用的方式併入本文中)。

在一些具體實例中，組成物包含醫藥學上可接受之載體或賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、錯合劑、增溶劑及界面活性劑，其可經選擇以有利於藉由特定途徑投予化合物。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖（諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖）、各種澱粉、纖維素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米粒子及其類似物。載劑亦包括生理學上相容之液體作為溶劑或用於懸浮液，包括例如注射用水（WFI）之無菌溶液、生理食鹽水溶液、右旋糖溶液、漢克氏溶液（Hank's solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及其類似物。賦形劑亦可包括例如膠體二氧化矽、矽膠、滑石、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、大塊結晶纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、苯甲酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂醯基反丁烯二酸鈉、syloid、stearowet C、氧化鎂、澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、單硬脂酸甘油酯、二蘿酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化植物油、氫化棉子油、蓖麻籽油礦物油、聚乙二醇（例如 PEG 4000-8000）、聚氧乙二醇、泊洛沙姆（poloxamer）、聚乙烯吡咯啉酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、

交聯羧甲基纖維素鈉、褐藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙
烯基苯共聚物、多庫酯鈉、環糊精（例如 2-羥基丙基- δ -環
糊精）、聚山梨醇酯（例如聚山梨醇酯 80）、西曲溴銨
（cetrimide）、TPGS（d- α -生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯）、
月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、聚乙二醇醚、聚乙二醇之
二脂肪酸酯或聚氧伸烷基脫水山梨糖醇脂肪酸酯（例如聚
氧乙烯脫水山梨醇酯 Tween[®]）、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪
酸酯、脫水山梨糖醇脂肪酸酯（例如來自脂肪酸（諸如油
酸、硬脂酸或棕櫚酸）之脫水山梨糖醇脂肪酸酯）、甘露糖
醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖、乳糖、單水合乳糖或噴
霧乾燥乳糖、蔗糖、果糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、
硫酸鈣、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、糊精、右旋糖、乙酸
纖維素、麥芽糊精、聚二甲矽氧烷、聚右旋糖、聚葡萄糖
胺糖、明膠、HPMC（羥基丙基甲基纖維素）、HPC（羥基丙
基纖維素）、羥基乙基纖維素、羥丙甲纖維素及其類似物。

在一些具體實例中，可使用經口投藥。用於經口使用
之醫藥製劑可調配成習知口服劑型，諸如膠囊、錠劑及液
體製劑（諸如糖漿、酏劑及濃滴劑）。式 I 化合物可與固體
賦形劑組合，必要時在添加適合助劑之後視情況研磨所得
混合物及處理顆粒之混合物，獲得例如錠劑、包衣錠劑、
硬膠囊、軟膠囊、溶液（例如水性、醇性或油性溶液）及
其類似物。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、
葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如
玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍

膠、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉 (CMC) 及/或聚乙烷基吡咯啉酮 (PVP: 聚乙烷基吡咯啉酮); 油性賦形劑, 包括植物及動物油, 諸如葵花籽油、橄欖油或鱈肝油。經口給藥調配物亦可含有崩解劑, 諸如交聯聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽 (諸如褐藻酸鈉); 潤滑劑, 諸如滑石或硬脂酸鎂; 增塑劑, 諸如甘油或山梨糖醇; 甜味劑, 諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜; 天然或人工調味劑, 諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑; 或染料或色素, 其可用於鑑別或特性化不同劑量或組合。亦提供具有適合包衣之糖衣藥丸核心。出於此目的, 可使用濃糖溶液, 其可視情況含有例如阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波莫膠 (carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。

醫藥調配物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型存在。該單位可視所治療病狀、投藥途徑及患者之年齡、體重及狀況而定, 含有例如 0.5 mg 至 1 g、較佳 1 mg 至 700 mg、更佳 5 mg 至 100 mg 本發明化合物 (任何形式之自由鹼、溶劑合物 (包括水合物) 或鹽形式)。較佳單位劑量調配物為含有日劑量、週劑量、月劑量、次劑量或其適當部分之活性成分的調配物。此外, 該等醫藥調配物可藉由藥學技術中熟知之任何方法製備。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊 (「膠囊錠 (gelcap)」) 以及由明膠及增塑劑 (諸如甘油或山梨糖醇) 製成之軟密封膠囊。配合插入膠囊可含有活

性成分與填充劑（諸如乳糖）、黏合劑（諸如澱粉）及/或潤滑劑（諸如滑石或硬脂酸鎂）及視情況選用之穩定劑的混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合液體（諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇）中。

在一些具體實例中，可使用注射（非經腸投藥），例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下。用於注射之式 I 化合物可於無菌液體溶液中、較佳於生理學相容緩衝液或溶液（諸如生理食鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液）中調配。分散液亦可於非水性溶液（諸如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三乙酸甘油酯及植物油）中製備。溶液亦可含有防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物。另外，化合物可以固體形式（包括例如凍乾形式）調配，且在使用之前再溶解或懸浮。

在一些具體實例中，可使用經黏膜、局部或經皮投藥。在該等式 I 化合物之調配物中，使用適合於欲滲透之障壁的浸透劑。該等浸透劑為此項技術中一般已知，且包括例如膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物（對於經黏膜投藥）。另外，可使用清潔劑以有利於滲透。舉例而言，經黏膜投藥可經由經鼻噴霧劑或栓劑（經直腸或經陰道）進行。用於局部投藥之式 I 化合物之組成物可藉由選擇此項技術中已知之適當載劑調配成油、乳膏、洗劑、軟膏及其類似物。適合載劑包括植物油或礦物油、白石蠟脂（白軟石蠟）、分支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇（大於 C_{12} ）。在一些具體實

例中，選擇載劑以使活性成分可溶。必要時，亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予顏色或香味之試劑。局部施用之乳膏較佳由礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在該混合物中混合溶解於少量溶劑（例如油）中之活性成分。另外，藉由經皮方式投藥可包含經皮貼片或敷料，諸如浸有活性成分及視情況選用之一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑的繃帶。為以經皮傳遞系統之形式投藥，在給藥方案期間劑量投予應連續而非間歇的。

● 在一些具體實例中，化合物以吸入劑形式投予式 I 化合物可調配成乾粉或適合之溶液、懸浮液或氣霧劑。散劑及溶液可用此項技術中已知之適合添加劑調配。舉例而言，散劑可包括適合散劑基質（諸如乳糖或澱粉），且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑（諸如酸、鹼及緩衝鹽）。該等溶液或懸浮液可藉由經由噴灑器、泵、霧化器或噴霧器及其類似物吸入來投予。式 I 化合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）、二丙酸倍氯米松（beclomethasone dipropionate）、曲安奈德（triamcinolone acetonide）、布地奈德（budesonide）及糠酸莫美他松（mometasone furoate）； β 促效劑，諸如舒喘寧（albuterol）、沙美特羅（salmeterol）及福莫特羅（formoterol）；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴銨（ipratropium bromide）或噻托銨（tiotropium）；血管擴張劑，諸如崔泊提納（treprostinil）及伊洛前列素（iloprost）；酶，諸如 DNA 酶；治療性蛋白

質；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單股或雙股 DNA 或 RNA、siRNA；抗生素，諸如妥布黴素 (tobramycin)；蕈毒鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞激素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉 (cromolyn sodium)；內德芮鈉 (nedocril sodium)；及色甘酸鈉 (sodium cromoglycate)。

欲投予之各種化合物之量可藉由標準程序考慮如下因素確定，諸如：化合物活性（試管內，例如化合物對目標之 IC_{50} 值，或動物功效模型中之活體內活性）；動物模型中之藥物動力學結果（例如生物半衰期或生物可用性）；個體之年齡、體型及體重；及與個體有關之病症。此等及其他因素之重要性為一般技術者所熟知。一般而言，劑量範圍為每公斤所治療個體約 0.01 至 50 mg，亦為約 0.1 至 20 mg。可使用多次劑量。

式 I 化合物亦可與治療相同疾病之其他療法組合使用。該組合使用包括在不同時間投予化合物及一或多種其他治療劑，或共投予化合物與一或多種其他療法。在一些具體實例中，組合使用之一或多種本發明化合物或其他治療劑的劑量可變化，例如相較於藉由一般技術者熟知之方法單獨使用之化合物或療法給與量減少。

應瞭解，組合使用包括與其他療法、藥物、醫學程序等一起使用，其中其他療法或程序可在式 I 化合物之不同時間（例如在短時間內，諸如數小時（例如 1、2、3、4-24 小時）內，或在較長時間（例如 1-2 天、2-4 天、4-7 天、1-4 週）內）投予，或與式 I 化合物同時投予。組合使用亦

包括與投予一次或偶爾投予之療法或醫學程序（諸如外科手術）一起使用，且式 I 化合物在其他療法或程序之前或之後短時間或較長時間內投予。在一些具體實例中，本發明提供傳遞式 I 化合物及一或多種其他藥物治療劑，其藉由不同投藥途徑或藉由相同投藥途徑傳遞。用於任何投藥途徑之組合使用包括傳遞式 I 化合物及一或多種其他藥物治療劑，其在任何調配物中藉由相同投藥途徑一起傳遞，該等調配物包括兩種化合物以一定方式化學鍵聯以在投予時維持其治療活性的調配物。在一態樣中，其他藥物療法可與式 I 化合物共投予。藉由共投藥組合使用包括投予共調配物或具有化學接合化合物之調配物，或在彼此之短時間內（例如在 1 小時、2 小時、3 小時、達 24 小時內）藉由相同或不同途徑投予兩種或兩種以上在各別調配物中之化合物。共投予各別調配物包括藉由經一個裝置（例如同一吸入裝置、同一注射器等）傳遞而共投予或由各別裝置在彼此之短時間內投予。藉由相同途徑傳遞之式 I 化合物與一或多種其他藥物療法之共調配物包括一起製備該等物質以使其可藉由一個裝置投予，包括組合在一種調配物中之各別化合物，或經修飾使得可化學接合但仍維持生物活性之化合物。該等化學接合化合物可具有在活體內實質上維持之鍵或該鍵可在活體內分解而使兩種活性組分分開。

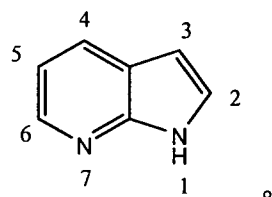
實施例

與本發明相關之實施例如下所述。在大多數情況下，

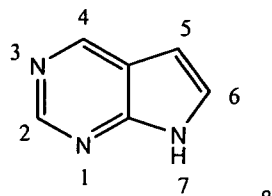
可使用替代性技術。該等實施例意欲為說明性的且不限制或限定本發明之範疇。舉例而言，若根據特定化合物之流程的方案製備其他化合物，則應瞭解，可改變條件，例如溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數中之任一者可使用熟習此項技術者易於獲得之替代性溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似條件來改變。在一些實施例中，針對化合物表明之質譜結果由於分子中原子之同位素分佈而可能具有一個以上的值，諸如具有溴或氯取代基之化合物。

除非另外特別指明，否則以下實施例中所用之式列舉及 R 基團列舉與本申請案其他部分之該列舉無關。此等實施例中所用之試劑及溶劑可易於用此項技術中已知之適當替代物替代，且產物分離易於藉由此項技術中已知之方法（包括（但不限於）萃取、結晶及層析法）達成。

在以下實施例中，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之環編號如下：



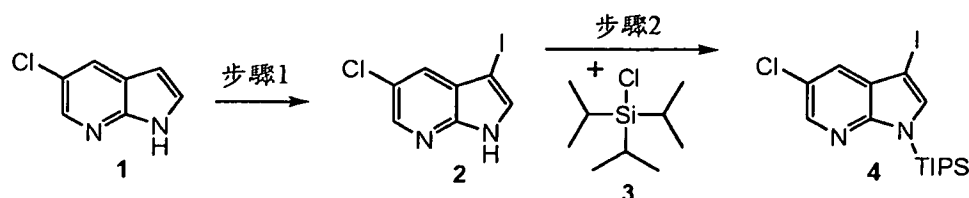
在以下實施例中，7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之環編號如下：



實施例 1：合成 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 4。

5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 4 在兩個步驟中自 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 1 如流程 1 中所示製備。

流程 1



步驟 1-製備 5-氯-3-碘-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (2)：

在氮氣氛圍下，向 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (1, 15.00 g, 98.31 mmol) 於 300 mL 二氯甲烷中之溶液中經 20 分鐘緩慢添加吡啶 (7.951 mL, 98.31 mmol) 及單氯化碘 (110 mL, 1.0 M 二氯甲烷溶液, 110 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 小時，隨後用 100 mL 1 M 五水合硫代硫酸鈉水溶液中止反應。分離各層，藉由過濾自水層收集固體且與有機層合併。用乙酸乙酯萃取水層，合併有機層且用鹽水洗滌，隨後在真空下濃縮。用 20% 乙酸乙酯之己烷溶液洗滌所得固體，得到所要化合物。

步驟 2-製備 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (4)：

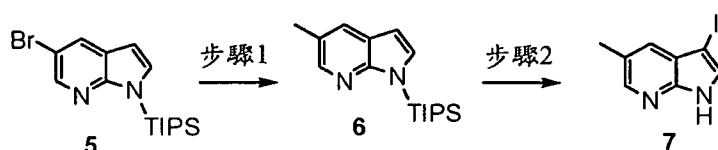
向 5-氯-3-碘-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (2, 16.50 g, 59.25

mmol) 於 250.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加氫化鈉 (3.10 g, 77.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 90 分鐘，隨後緩慢添加三異丙基矽烷基氯 (3, 13.00 mL, 61.36 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (4, 10.0 g)。

實施例 2：合成 3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7。

3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7 在兩個步驟中自 5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 5 如流程 2 中所示製備。

流程 2



步驟 1-製備 5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (6)：

在氮氣氛圍下，於圓底燒瓶中，將 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之 1:1 複合物 (0.04 g, 0.05 mmol) 與 10 mL 甲苯組合，且逐滴添加 5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (5, 0.3 g, 0.8 mmol) 於 1 mL

甲苯中之溶液。在 60°C 下攪拌反應物 1 小時，隨後在 90°C 下攪拌 30 分鐘。冷卻反應物至室溫，添加 0.1 N 檸檬酸之冰/水溶液 (pH 4)，且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，用木炭脫色，經由矽藻土過濾且將濾液經硫酸鈉脫水。藉由過濾移除硫酸鈉且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (6, 218 mg)。

步驟 2-製備 3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (7):

向 5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (6, 1 g, 2.0 mmol) 於 10 mL 四氫呋喃中之溶液中添加碘 (0.43 g, 1.7 mmol) 於 5 mL 四氫呋喃中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後用 20 mL 1 M 硫代硫酸鈉水溶液中止反應且用乙酸乙酯萃取。合併有機層且用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所要化合物 (7, 20 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 258.70$ 。

實施例 3: 合成 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8。

3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8 在一個步驟中自 5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 6 如流程 3 中所示製備。

流程 3



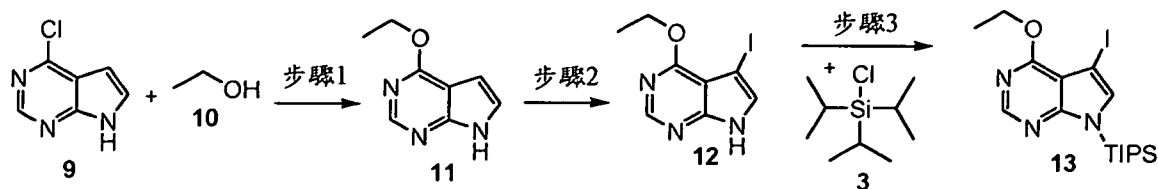
步驟 1- 製備 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (8) :

將 5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (6, 1.1 g, 3.8 mmol) 及 10 mL 二氯甲烷在圓底燒瓶中組合且攪拌 10 分鐘。添加 N-碘丁二醯亞胺 (1.0 g, 4.6 mmol) 於 5 mL 二氯甲烷中之漿液，且在室溫下攪拌隔夜。用硫代硫酸鈉 (20 mL, 1 M 水溶液) 中止反應，且用乙酸乙酯萃取水層。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，用硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀之所要化合物 (8, 1.2 g, 75%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 415.08$ 。

實施例 4：合成 4-乙氧基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶 13。

4-乙氧基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶 13 在三個步驟中自 4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶 9 如流程 4 中所示製備。

流程 4



步驟 1-製備 4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (11):

將 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (9, 300 mg, 1.95 mmol) 與 3.00 mL 乙醇 (10, 51.4 mmol) 組合，隨後添加氫氧化鉀 (0.226 g, 4.03 mmol)。在 120°C 下於微波中加熱反應物 3 小時，隨後用乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液萃取。用鹽水洗滌有機層，用硫酸鎂脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。將所得物質自甲醇再結晶，得到所要化合物 (11, 213 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 164.9。

步驟 2-製備 4-乙氧基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (12):

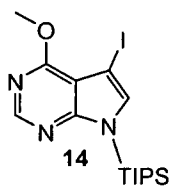
向 4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (11, 1.60 g, 9.8 mmol) 於 50.0 mL 二氯甲烷中之溶液中添加 N,N-二甲基甲醯胺 (2.0 mL, 26 mmol) 及 N-碘丁二醯亞胺 (2.40 g, 10.7 mmol)，且在室溫下攪拌反應物 2 小時。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (12, 2.70 g)。

步驟 3-製備 4-乙氧基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (13):

在氮氣氛圍下，向 4-乙氧基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

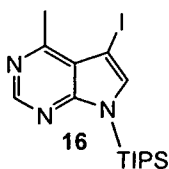
啉 (12, 2.70 g, 9.34 mmol) 於 60.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉 (411.0 mg, 10.27 mmol)。在室溫下攪拌反應物 20 分鐘，隨後添加三異丙基矽烷基氯 (3, 2.177 mL, 10.27 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 小時，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 5-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (13, 3.90 g)。

5-碘-4-甲氧基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉 14

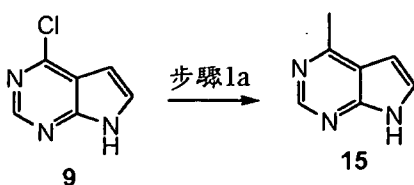


是類似於流程 4 之方案，在步驟 1 中用甲醇替換乙醇來製備。

5-碘-4-甲基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉 16



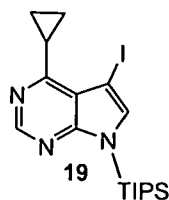
是類似於流程 4 之方案製備，其中步驟 1 替換為以下步驟 1a：



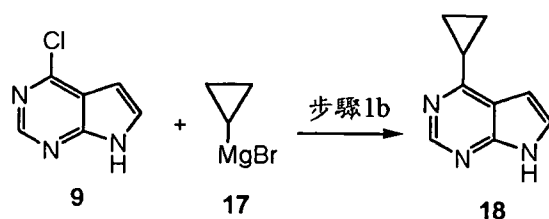
步驟 1a-製備 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (15):

在氮氣氛圍下，向 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (9, 5.03 g, 32.8 mmol) 於 100 mL 甲苯中之溶液中添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之 1:1 複合物 (0.627 g, 0.328 mmol)。攪拌 10 分鐘之後，緩慢添加溴化甲基鎂 (62.9 mL, 3.00 M 乙醚溶液, 189 mmol)。在 55°C 下加熱反應物隔夜，隨後冷卻至 -70 至 -80°C 且藉由逐滴添加氯化銨中止反應。隨後添加 1 N 鹽酸且藉由添加飽和碳酸氫鈉調節 pH 值為 7-8。將其用乙酸乙酯萃取 3 次。用飽和氯化銨及鹽水洗滌經合併之有機層，隨後用硫酸鎂脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及二氯甲烷、隨後甲醇及二氯甲烷洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到呈棕褐色固體狀之所要化合物 (15)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 134$ 。其類似於流程 4 之步驟 2 及 3 反應，得到所要化合物 16。

4-環丙基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 19



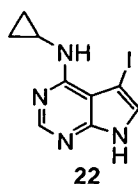
是類似於流程 4 之方案製備，其中步驟 1 替換為以下步驟 1b:



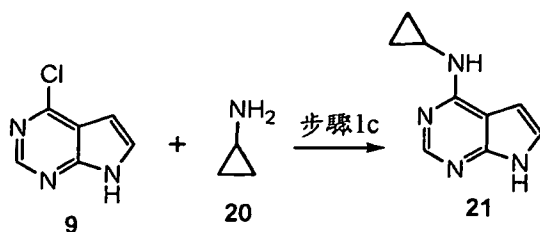
步驟 1b-製備 4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (18) :

將 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (9, 0.452 g, 2.94 mmol)、溴化環丙基鎂 (17, 31.4 mL, 0.50 M 四氫呋喃溶液, 15.7 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) 與二氯甲烷之 1:1 複合物 (0.240 g, 0.294 mmol) 與 15.4 mL 甲苯組合。在 60°C 下加熱反應物隔夜, 隨後用 1 M 鹽酸水溶液使 pH 值達 4 來中止反應, 且經由矽藻土床過濾。分離濾液層且用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (18, 0.465 g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 160.1$ 。其類似於流程 4 之步驟 2 及 3 反應, 得到所要化合物 19。

環丙基-(5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺 22



是類似於流程 4 步驟 1 及 2 之方案製備, 其中步驟 1 替換為以下步驟 1c :



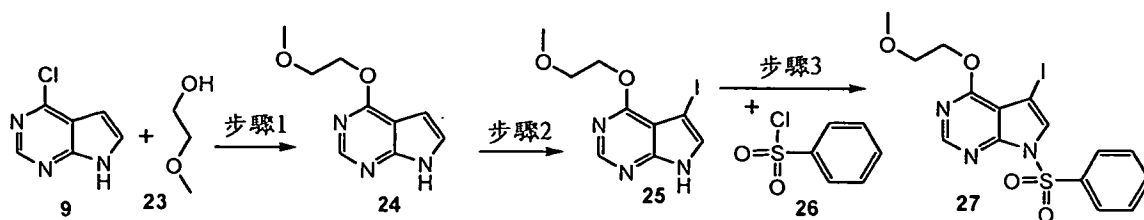
步驟 1c-製備環丙基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺(21):

將 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (9, 1.06 g, 6.90 mmol) 溶解於環丙胺 (20, 2.42 mL, 34.5 mmol) 中且加熱至回流隔夜。冷卻反應混合物且傾倒於水中，隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及二氯甲烷洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (21, 337 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 174.9$ 。其類似於流程 4 之步驟 2 反應，得到所要化合物 22。

實施例 5：合成 7-苯磺醯基-5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 27。

7-苯磺醯基-5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 27 在三個步驟中自 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 9 如流程 5 中所示製備。

流程 5



步驟 1-製備 4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (24):

向 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (9, 5.00 g, 32.6 mmol) 於 12.5 mL 2-甲氧基-乙醇 (23, 158 mmol) 中之溶液中添加氫氧化鉀 (3.3 g, 59 mmol)。在 100°C 下加熱反應物隔夜，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (24, 5.70 g)。

步驟 2-製備 5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (25):

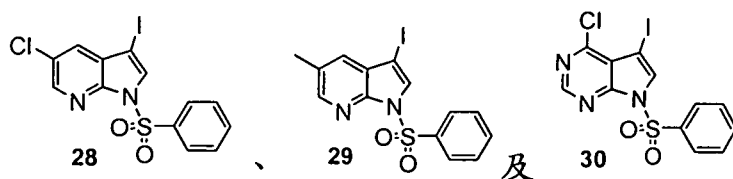
向 4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (24, 5.70 g, 29.5 mmol) 於 150.0 mL 二氯甲烷中之溶液中添加 N,N-二甲基甲醯胺 (6.0 mL, 78 mmol) 及 N-碘丁二醯亞胺 (7.22 g, 32.1 mmol)，且在室溫下攪拌反應物 2 小時。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。用乙酸乙酯及己烷洗滌所得物質，得到所要化合物 (25, 6.75 g)。

步驟 3-製備 7-苯磺醯基-5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (27):

在氮氣氛圍下向 5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (25, 3.67 g, 11.5 mmol) 於 60.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉 (506.0 mg, 12.65 mmol)。在室溫

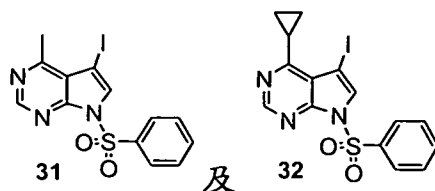
下攪拌反應物 20 分鐘，隨後添加苯磺醯氯 (26, 1.614 mL, 12.65 mmol)。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 15-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (27, 4.50 g)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 460.0$ 。

1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 28、1-苯磺醯基-3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 29 及 7-苯磺醯基-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 30



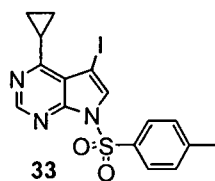
是根據流程 5 步驟 3 或步驟 2 及 3 之方案，在步驟 3 中分別用 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2 及 3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7 替換 5-碘-4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 25，或藉由在步驟 2 中直接用 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 9 反應來製備。

7-苯磺醯基-5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 31 及 7-苯磺醯基-4-環丙基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 32



是根據流程 5 步驟 2 及 3 之方案，在步驟 2 中分別用 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 15 及 4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 18 替換 4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 24 來製備。

4-環丙基-5-碘-7-(甲苯-4-磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 33

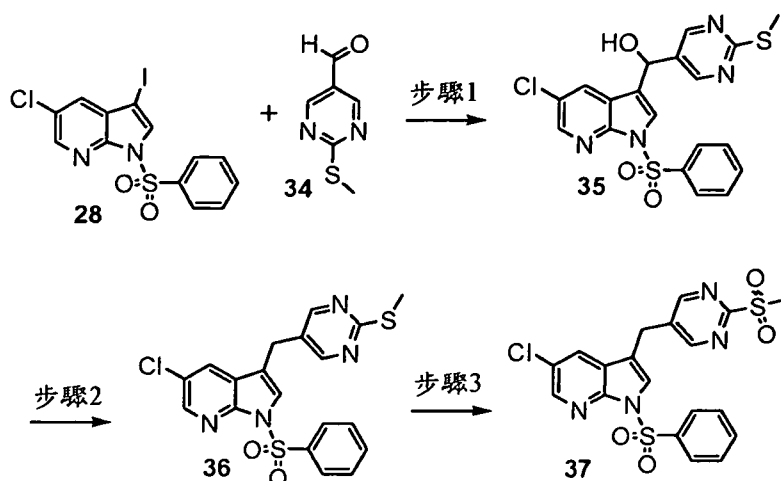


是類似於化合物 32 合成，其中在流程 5 之步驟 3 中使用 4-甲基苯磺醯氯替代苯磺醯氯 26。

實施例 6：合成 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]嘓啶 37。

1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]嘓啶 37 在三個步驟中自 1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]嘓啶 28 及 2-甲基硫基-嘓啶-5-甲醛 34 如流程 6 中所示製備。

流程 6



步驟 1- 製備 (1- 苯磺醯基 -5- 氯 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基) - (2- 甲基硫基 - 嘧啶 -5- 基) - 甲醇 (35) :

在 -40°C 下，在氮氣下向 1- 苯磺醯基 -5- 氯 -3- 碘 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (28, 8.40 g, 20.1 mmol) 於 96.3 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂 (10.1 mL, 2.0 M 四氫呋喃溶液, 20.3 mmol)。使反應物經 60 分鐘升溫至 5°C ，隨後冷卻至 -40°C ，繼而添加 2- 甲基硫基 - 嘧啶 -5- 甲醛 (34, 2.50 g, 16.2 mmol) 於 15.0 mL 四氫呋喃中之溶液。使反應物經 2 小時升溫至 10°C ，隨後傾倒於氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 40-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之所要化合物 (35, 4.0 g)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=447.2$ 。

步驟 2- 製備 1- 苯磺醯基 -5- 氯 -3- (2- 甲基硫基 - 嘧啶 -5- 基 甲

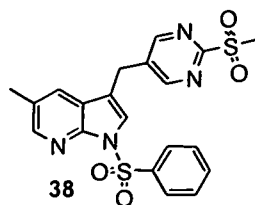
基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (36) :

向(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-(2-甲基硫基-嘓啶-5-基)-甲醇 (35, 4.70 g, 10.5 mmol) 於 120.0 mL 乙腈中之溶液中添加三乙基矽烷 (22.0 mL, 138 mmol) 及三氟乙酸 (11.0 mL, 143 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物 3 小時，隨後在真空下濃縮，與碳酸鉀水溶液混合且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物 (36, 2.90 g)。

步驟 3-製備 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (37) :

在 0°C 下向 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲基硫基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (36, 4.40 g, 10.2 mmol) 於 100.0 mL 二氯甲烷中之溶液中添加間氯過氧苯甲酸 (最大 77%, 4.90 g, 21.9 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 40 分鐘，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物 (37, 3.76 g)。
MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 463.0$ 。

1-苯磺醯基-3-(2-甲磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 38

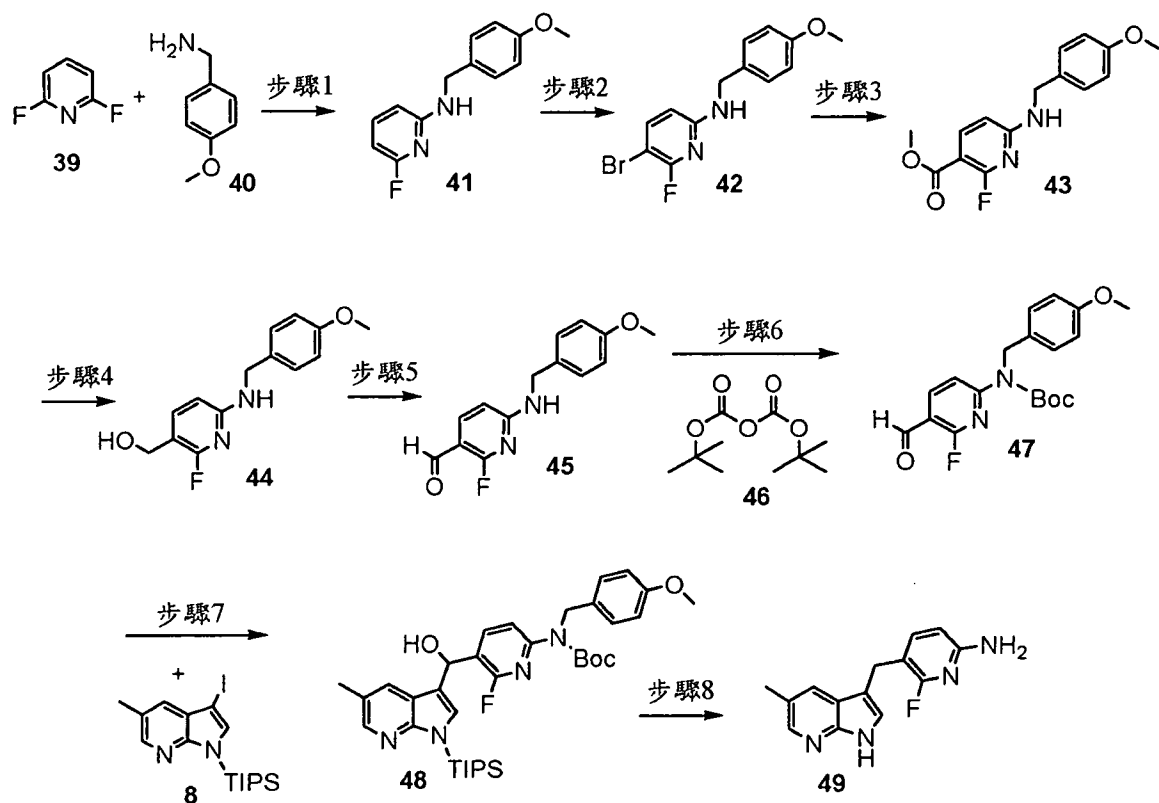


是根據流程 6 之方案，在步驟 1 中用 1-苯磺醯基-3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 29 替換 1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 28 製備。

實施例 7：合成 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 49。

6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 49 在七個步驟中自 2,6-二氟-吡啶 39 及 4-甲氧基-苯甲基胺 40 如流程 7 中所示製備。

流程 7



步驟 1-製備(6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苄甲基)-胺 (41) :

向 2,6-二氟-吡啶 (39, 100 g, 869 mmol) 於 500 mL N-甲基吡咯啉酮中之溶液中添加 4-甲氧基-苄基胺 (40, 136 mL, 1.043 mol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (304 mL, 1.738 mol)。在 90°C 下攪拌反應物隔夜，隨後傾倒於 8 L 水中。藉由過濾收集所得沈澱物且用水洗滌，隨後溶解於乙酸乙酯中且用水洗滌。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。用庚烷濕磨所得物質且藉由過濾收集，得到所要化合物 (41, 151 g, 650 mmol, 74.8% 產率)。

步驟 2-製備(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苄甲基)-胺 (42) :

在氮氣氛圍下向(6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(41, 151 g, 650 mmol)於4 L 乙腈中之溶液中逐份添加N-溴丁二醯亞胺(116 g, 650 mmol)。反應2小時之後，在真空下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，隨後傾倒於硫代硫酸鈉水溶液中。用溫水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。將所得物質自庚烷結晶，得到所要化合物(42, 172 g, 553 mmol, 85%產率)。

步驟 3-製備 2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-菸鹼酸甲酯(43)：

向2 L 帕爾燒瓶(Parr flask)中(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(42, 85 g, 273 mmol)於1.5 L 甲醇中之溶液中添加三乙胺(77 mL, 546 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(5.80 g, 7.10 mmol)。在100°C下，在100 psi 一氧化碳下加熱反應物隔夜。冷卻反應物，經由矽藻土過濾且在真空下濃縮濾液。將所得物質溶解於二氯甲烷中且通過矽膠塞，同時用乙酸乙酯洗提。在真空下移除溶劑，得到呈桃紅色固體狀之所要化合物(43, 70 g, 241 mmol, 88%產率)。

步驟 4-製備[2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇(44)：

在冷卻下向2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-菸鹼酸甲酯(43, 70 g, 241 mmol)於350 mL 四氫呋喃中之溶液中

逐滴添加氫化鋰鋁 (362 mL, 1 M 四氫呋喃溶液, 362 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 小時, 隨後藉由依序逐滴添加 14 mL 水、14 mL 15% 氫氧化鈉水溶液及 42 mL 水中止反應。隨後添加 500 mL 甲基第三丁基醚, 且藉由過濾移除固體。在真空下濃縮濾液, 且將所得固體溶解於二氯甲烷中, 通過矽膠塞且用 50-100% 乙酸乙酯之庚烷溶液洗提。在真空下移除溶劑, 得到呈灰白色固體狀之所要化合物 (44, 63 g, 240 mmol, 100% 產率)。

步驟 5- 製備 2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛 (45):

向 [2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇 (44, 63 g, 240 mmol) 於 1.25 L 乙酸乙酯中之溶液中添加氧化錳(IV) (210 g, 2.416 mol)。在室溫下攪拌反應物隔夜, 隨後經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯沖洗矽藻土。在真空下濃縮經合併之濾液, 用庚烷濕磨所得固體且藉由過濾收集, 得到呈白色固體狀之所要化合物 (45, 62 g, 238 mmol, 99% 產率)。

步驟 6- 製備 (6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (47):

將 2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛 (45, 62 g, 238 mmol)、600 mL 第三丁醇、二碳酸二第三丁酯 (46, 83 mL, 357 mmol) 及二甲基胺基吡啶 (2.91 g, 23.82 mmol)

在圓底燒瓶中組合。在 30°C 下攪拌反應物隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用 0-20% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物 (47, 54 g, 150 mmol, 62.9% 產率)。

步驟 7-製備 {6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (48):

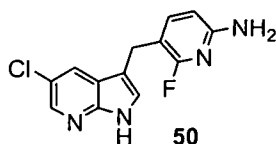
在 -20°C 下，在氮氣氛圍下向 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (8, 40 g, 97.0 mmol) 於 400 mL 四氫呋喃中之溶液中添加氯化異丙基鎂 (54.8 mL, 2 M 四氫呋喃溶液, 110 mmol)，且使反應物經 30 分鐘升溫至 0°C。冷卻反應物至 -40°C 且添加 (6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (47, 15.81 g, 43.9 mmol) 之四氫呋喃溶液。使反應物經 1 小時升溫至 0°C，隨後用鹽水中止反應且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 0-40% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物 (48, 21 g, 32.4 mmol, 73.8% 產率)。

步驟 8-製備 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 (49):

向 {6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (48, 21 g, 32.4 mmol) 於 500 mL 乙腈中之溶液中添加三乙基矽烷 (51.7 mL, 324 mmol) 及三氟乙酸 (24.93 mL, 324 mmol)。在 50°C 下攪拌反應物數小時，隨後在真空下濃縮，將殘餘物溶解於 250 mL 二氯甲烷中且添加 250 mL 三氟乙酸。在回流下攪拌混合物數小時，隨後在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且傾倒於碳酸鉀水溶液中。分離有機層，在真空下濃縮且藉由矽膠管柱層析用 0-5% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提來純化。合併適當洗提份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物 (49, 5.2 g, 20.29 mmol, 62.7% 產率)。

5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基胺 50



是根據流程 7 之方案，在步驟 7 中用 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 4 替換 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8 來製備。

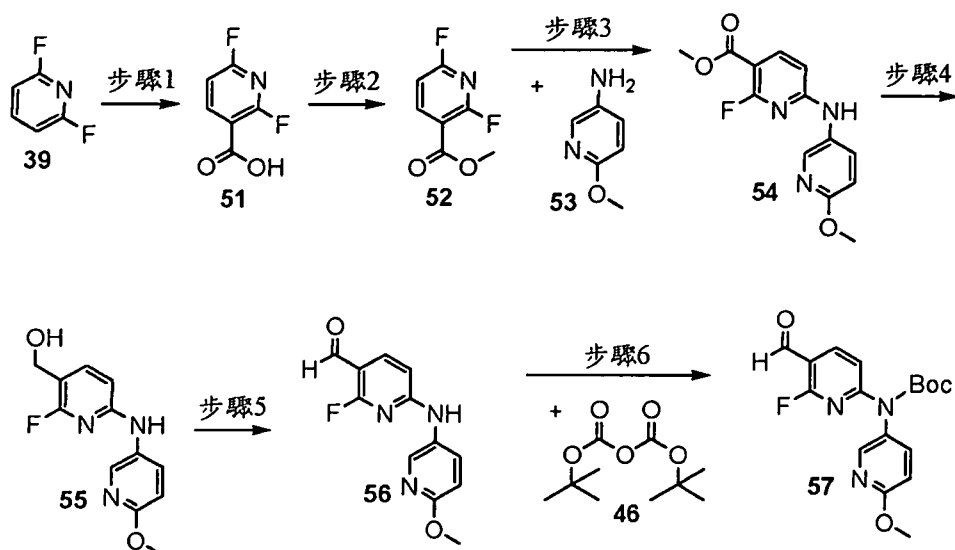
實施例 8：合成醛試劑。

根據以下方案製備用於製備化合物之醛試劑。在此等反應中，步驟 5 之後分離未經保護之醛，或隨後經 Boc 保護之醛可用於製備化合物。

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基

甲酸第三丁酯 57 在六個步驟中自 2,6-二氟-吡啶 39 如流程 8 中所示製備。

流程 8



步驟 1-製備 2,6-二氟-菸鹼酸 (51) :

在 -78°C 下，在氮氣氛圍下，在圓底燒瓶中，向 2,6-二氟-吡啶 (39, 7.10 g, 61.7 mmol) 於 150.0 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加正丁基鋰 (26.0 mL, 2.50 M 己烷溶液, 65.0 mmol)。30 分鐘之後，添加 3.0 g 乾冰且 1 小時之後使反應物升溫至室溫。將反應物傾倒於水中，用乙酸乙酯萃取且用 1 N 鹽酸調節水層為 pH 4-5。將其用乙酸乙酯萃取且將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (51, 5.6 g)。

步驟 2-製備 2,6-二氟-菸鹼酸甲酯 (52) :

在圓底燒瓶中，將 2,6-二氟-菸鹼酸 (51, 5.60 g, 35.2

mmol)、60.0 mL 甲醇及硫酸 (1.0 mL, 19.0 mmol) 組合且加熱至回流隔夜。將反應物傾倒於水中，用 1 M 碳酸鉀水溶液調節為 pH 約 9 且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之所要化合物 (52, 3.5 g)。

步驟 3-製備 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-菸鹼酸甲酯 (54)：

在 -40°C 下，在氮氣氛圍下，在圓底燒瓶中，將 2,6-二氟-菸鹼酸甲酯 (52, 2.00 g, 11.6 mmol) 與 20.0 mL N,N-二甲基甲醯胺組合。向其中添加 5-胺基-2-甲氧基吡啶 (53, 1.55 g, 12.5 mmol) 及三乙胺 (5.0 mL, 36.0 mmol)，且在 -40°C 下攪拌反應物，隨後升溫至室溫且反應隔夜。隨後加熱反應物至 50°C 度過週末，接著在 70°C 下加熱 3 小時。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (54, 1.20 g)。

步驟 4-製備 [2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇 (55)：

向 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-菸鹼酸甲酯 (54, 1.20 g, 4.33 mmol) 於 50.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加四氫鋁酸鋰 (8.66 mL, 1.00 M 四氫呋喃溶液, 8.66 mmol)，

且在室溫下攪拌反應物 3 小時。添加十水合硫酸鈉 (5 g)，在 1 小時之後過濾反應物且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (55, 700 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 250.1$ 。

步驟 5-製備 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-甲醛 (56):

向 [2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇 (55, 0.700 g, 2.81 mmol) 於 20.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷 (1.44 g, 3.40 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 30 分鐘。將反應物傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (56, 450 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 248.0$ 。

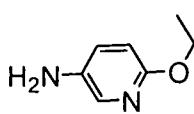
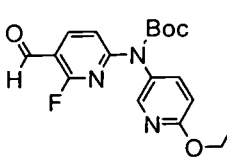
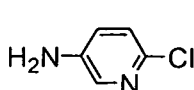
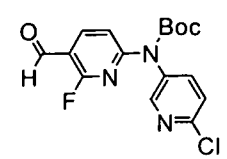
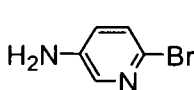
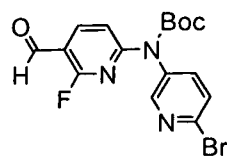
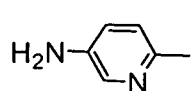
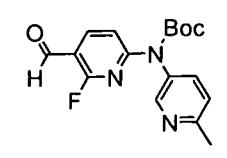
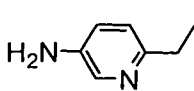
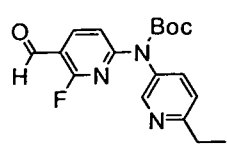
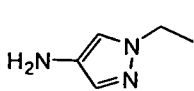
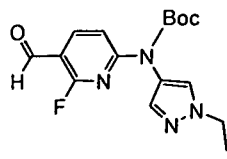
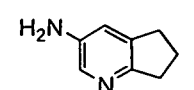
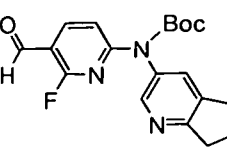
步驟 6-製備 (6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (57):

向 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-甲醛 (56, 2.21 g, 8.94 mmol) 於 50 mL 四氫呋喃中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯 (46, 2.82 g, 12.9 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (0.30 g, 2.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。在真空下濃縮反應物，且藉由矽膠管柱層析用 20-100%

乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (57, 1.39 g)。

其他醛類似於流程 8 之方案，如下表中所示，在步驟 3 中用適合胺化合物替換 5-胺基-2-甲氧基吡啶 53 來製備。儘管該表指示經 Boc 保護之醛，但在步驟 5 之後可分離不經 Boc 保護之醛。

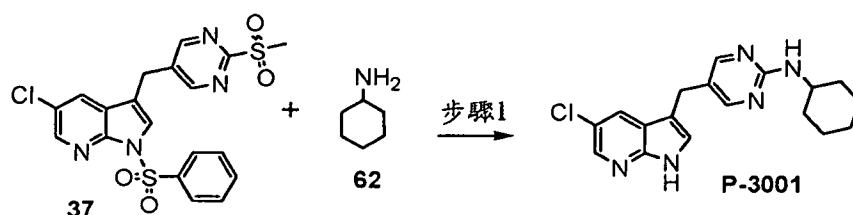
表 3

步驟 3 胺化合物	最終之醛
	
	
	
	
	
	
	

實施例 9：合成 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環己基-胺 P-3001。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環己基-胺 P-3001 在一個步驟中自 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 37 及環己胺 62 如流程 9 中所示製備。

流程 9

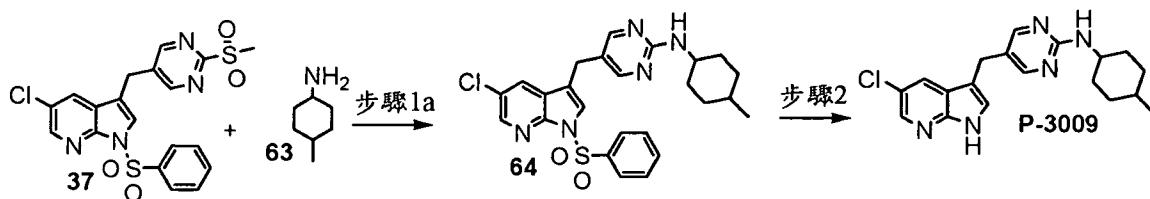


步驟 1-製備 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環己基-胺 (P-3001)：

在微波小瓶中，向 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (37, 60 mg, 0.13 mmol) 於 1.0 mL N-甲基吡咯啶酮中之溶液中添加環己胺 (62, 0.20 g, 2.0 mmol)。在 155°C 下於微波中加熱反應物 25 分鐘，隨後添加氫氧化鉀 (1.0 mL, 1.00 M 水溶液, 1.0 mmol)，且在 95°C 下於微波中加熱反應物 15 分鐘。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。收集適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-3001, 11.4

mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+=341.9$ 。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 **P-3009** 類似於流程 9，用以下步驟 1a 及 2 替換步驟 1 製備：



步驟 1a-製備[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 (**64**):

在微波小瓶中，向 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**37**，0.140 g，0.302 mmol) 於 2.0 mL N-甲基吡咯啶酮中之溶液中添加 4-甲基環己胺 (**63**，0.30 g，2.6 mmol)。在 160°C 下於微波中加熱反應物 20 分鐘，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (**64**，0.120 g)。MS (ESI) $[M+H^+]^+=496.4$ 。

步驟 2-製備[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 (**P-3009**):

向[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲基-環己基)-胺 (**64**，0.120 g，0.242

mmol) 於 5.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加三水合氟化四丁基銨 (0.20 g, mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。收集適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-3009, 1.4 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 355.95$ 。

其他化合物亦可根據流程 9 之方案製備。用適合胺替代環己胺 62 且視情況用 1-苯磺醯基-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 38 替代 1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 37 來製備化合物。使用此程序製得以下化合物：

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環戊基-胺 (P-3003)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4,4-二氯-環己基)-胺 (P-3004)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環丙基-胺 (P-3005)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環庚基-胺 (P-3006)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-環丁基-胺 (P-3007)、

(4-氯-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-胺 (P-3010)、

(4-氟-苯基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3011)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 (P-3012)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺 (P-3014)、

(2-氟-苯基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3015)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺 (P-3016)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺 (P-3017)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3018)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3020)、

(4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3021)、

(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3022)、

(3-氟-4-甲氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3023)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-丙氧基-苯基)-胺 (P-3024)、

(4-乙基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3025)、

(4-乙氧基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3026)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3027)、

[5-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3028)、

(5-第三丁基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3029)、

(4-第三丁基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3030)、

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{4-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-丙-2-醇 (P-3031)、

(5-環丙基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3032)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-甲基硫基-苯基)-胺 (P-3033)、

(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3035)、

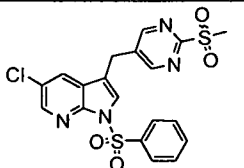

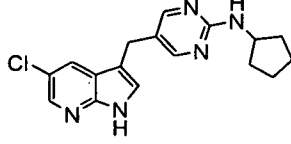
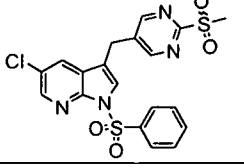
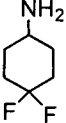
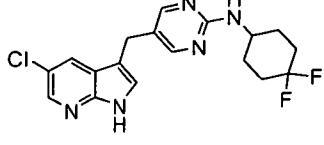
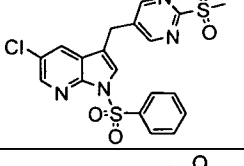

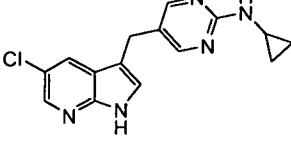
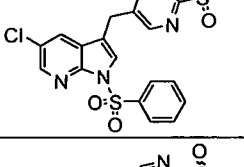

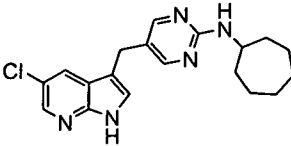
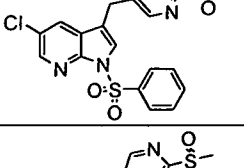

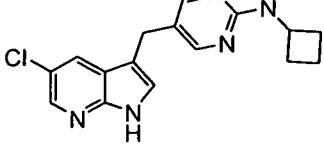
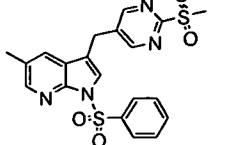
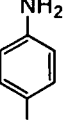
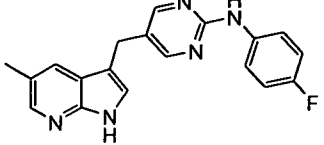
(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-3036)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-胺 (P-3037) 及

(5-異丙氧基-2H-吡唑-3-基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-胺 (P-3038)。

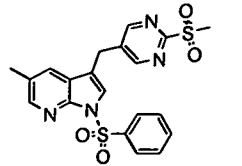
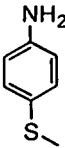
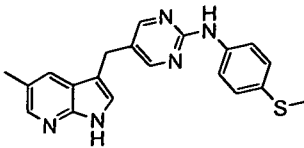
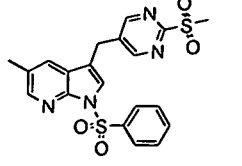
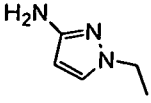
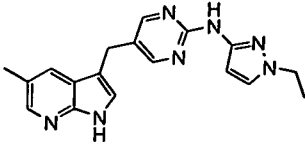
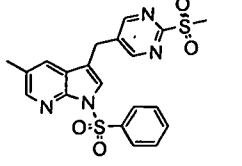
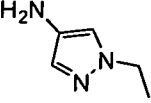
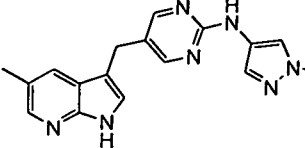
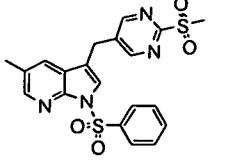
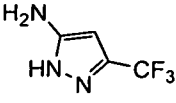
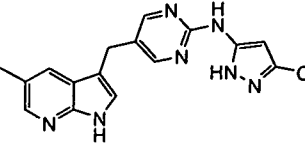
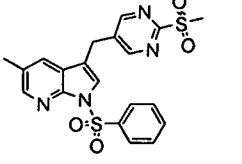
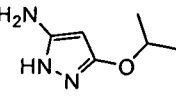
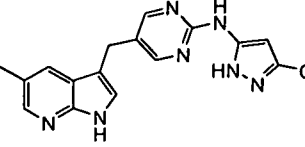
下表指示步驟 1 中所用之 2-甲磺醯基-噻啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (第 2 欄) 及胺化合物 (第 3 欄) 以得到所要化合物 (第 4 欄)。第 1 欄中提供化合物編號，且第 5 欄中為觀察到之質量。

表 4

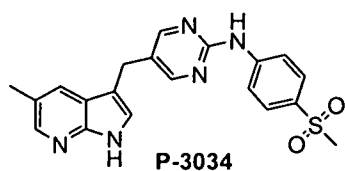
化合物編號	吡咯并[2,3-b]吡啶	胺結構	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3003				328.0
P-3004				377.9
P-3005				300.0
P-3006				356.3
P-3007				314.2
P-3010				334.1

P-3011				370.8
P-3012				354.0
P-3014				353.9
P-3015				369.9
P-3016				365.9
P-3017				353.9
P-3018				384.9
P-3020				347.1
P-3021				346.2
P-3022				363.9

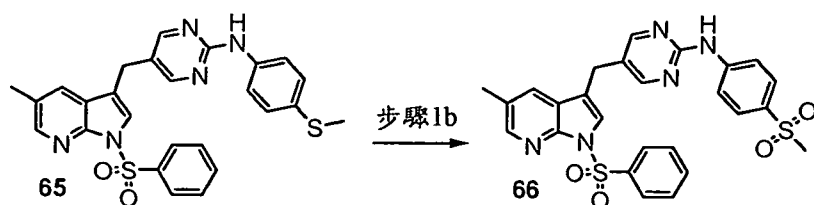
P-3023				363.9
P-3024				374.0
P-3025				344.0
P-3026				360.0
P-3027				501.3
P-3028				399.9
P-3029				362.0
P-3030				372.0
P-3031				482.3
P-3032				346.0

P-3033				362.1
P-3035				334.2
P-3036				333.9
P-3037				374.0
P-3038				363.9

(4-甲磺酰基-苯基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-咪啶-2-基]-胺 P-3034



是藉由在製備[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-咪啶-2-基]-(4-甲基硫基-苯基)-胺 (P-3033) 時，在步驟 2 之反應之前，根據以下步驟 1b 氧化流程 9 步驟 1a 之產物來製備：



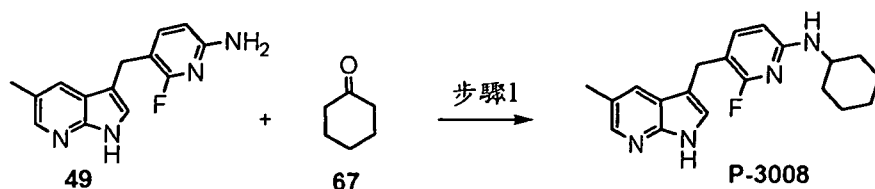
步驟 1b-製備[5-(1-苯磺醯基-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲磺醯基-苯基)-胺 (66):

在 0°C 下，向[5-(1-苯磺醯基-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲基硫基-苯基)-胺 (65, 80 mg, 0.16 mmol) 於 10.0 mL 二氯甲烷中之溶液中添加間氯過氧苯甲酸 (78.6 mg, 0.351 mmol)。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘，隨後在真空下濃縮，得到[5-(1-苯磺醯基-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-(4-甲磺醯基-苯基)-胺 66，其根據流程 9 步驟 2 反應，得到所要化合物 (P-3034, 30.7 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 393.9$ 。

實施例 10：合成環己基-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3008。

環己基-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3008 在一個步驟中自 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 49 及環己酮 67 如流程 10 中所示製備。

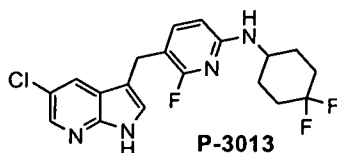
流程 10



步驟 1-製備環己基-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3008):

向 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 (49, 100 mg, 0.39 mmol) 及環己酮 (67, 0.0465 mL, 0.449 mmol) 於 3.00 mL 乙腈中之溶液中添加三乙基矽烷 (0.400 mL, 2.50 mmol) 及三氟乙酸 (0.300 mL, 3.89 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物隔夜，隨後用乙酸乙酯及 1 N 碳酸氫鈉水溶液萃取。用鹽水洗滌有機層，用硫酸鎂脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 0-60% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-3008, 115 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 339.0$ 。

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4,4-二氟-環己基)-胺 P-3013



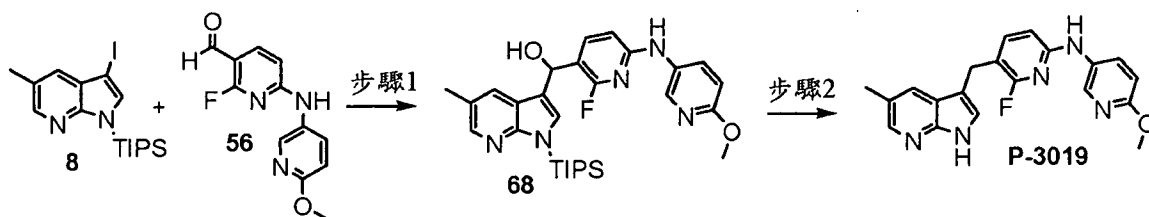
是根據流程 10 之方案，用 5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基胺 50 替換 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 49 且用 4,4-二氟-環己酮替換環己酮 67 來製備。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 394.9$ 及 396.9。

實施例 11：合成 [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 P-3019。

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡

啉-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 **P-3019** 在兩個步驟中自 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **8** 及 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-甲醛 **56** 如流程 11 中所示製備。

流程 11



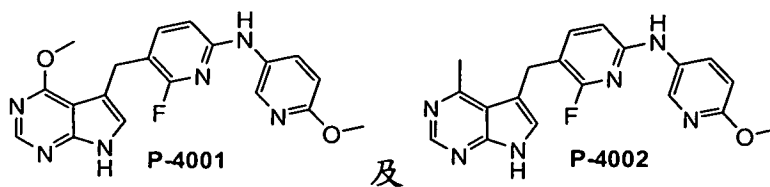
步驟 6- 製備 [2- 氟-6-(6- 甲氧基- 吡啶-3- 基胺基)- 吡啶-3- 基]-(5- 甲基-1- 三異丙基矽烷基-1H- 吡咯并[2,3-b] 吡啶-3- 基)- 甲醇 (**68**):

在 -50°C 下，在氮氣下向 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**8**, 1.02 g, 2.461 mmol) 於 6.0 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂 (1.23 mL, 2.00 M 四氫呋喃溶液, 2.46 mmol)。使反應物經 70 分鐘升溫至 5°C ，隨後冷卻至 -45°C ，繼而添加 2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-甲醛 (**56**, 0.165 g, 0.667 mmol) 於 2.0 mL 四氫呋喃中之溶液。使反應物經 1 小時升溫至室溫，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (**68**, 330 mg)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=536.2$ 。

步驟 7-製備[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019):

向[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (68, 0.220 g, 0.411 mmol) 於 20.0 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三乙基矽烷 (2.0 mL, 12 mmol) 及三氟乙酸 (1.0 mL, 13 mmol), 且在 80°C 下攪拌反應物 3 小時。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (P-3019, 105.1 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 364.2$ 。

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 P-4001 及 [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 P-4002



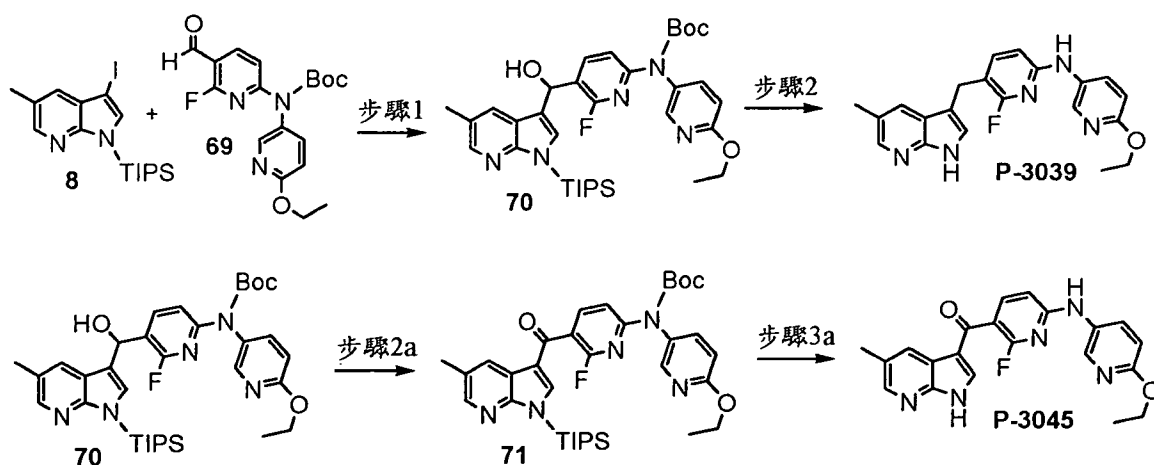
是類似於流程 11 之方案, 在步驟 1 中分別用 5-碘-4-甲氧基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 14 及 5-碘-4-甲基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 16 替換 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8 來製

備。

實施例 12：合成(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3039 或 [6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-3045。

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3039 或 [6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-3045 在兩個步驟或三個步驟中自 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8 及 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 69 如流程 12 中所示製備。

流程 12



步驟 1-製備(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (70)：

在 -40°C 下，在氮氣下向 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**8**, 0.43 g, 1.0 mmol) 於 5 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂 (0.51 mL, 2.00 M 四氫呋喃溶液, 1.0 mmol)。使反應物經 60 分鐘升溫至 -5°C ，隨後冷卻至 -45°C ，繼而添加 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (**69**, 0.06 g, 0.2 mmol) 於 2.0 mL 四氫呋喃中之溶液。使反應物經 2 小時升溫至室溫，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (**70**, 108.1 mg)。

步驟 2-製備 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (**P-3039**):

向 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (**70**, 108.1 mg, 0.166 mmol) 於 4.54 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三乙基矽烷 (0.454 mL, 2.84 mmol) 及三氟乙酸 (0.27 mL, 3.5 mmol)，且在 80°C 下攪拌反應物 4 小時。將反應物傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 25-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃

縮，得到所要化合物 (P-3039)，其進一步再藉由層析純化。

步驟 2a-製備(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯 (71):

替代地將(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (70, 0.400 g, 0.616 mmol) 溶解於 11.8 mL 二氯甲烷中，且添加戴斯-馬丁高碘烷(0.100 g, 0.236 mmol)。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用 20-100%乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (71, 0.200 g)。

步驟 3a-製備[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3045):

向(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯 (71, 0.200 g, 0.309 mmol) 於 10 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三氟乙酸 (0.80 mL, 10.0 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物 2 小時，隨後傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 2-15% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，

得到所要化合物 (P-3045, 60.7 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 391.9。

其他化合物亦可根據流程 12 之方案製備。在步驟 1 中用適合經 TIPS 保護之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶或 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶替代 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8 且用適合經 Boc 保護之醛替代(6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 69 來製備化合物。使用此程序製得以下化合物：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-3019)、

[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3040)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3041)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-3042)、

[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3043)、

(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-3044)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-3048)、

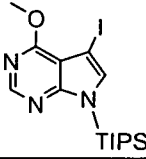
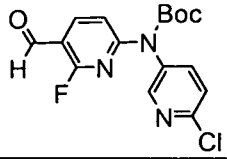
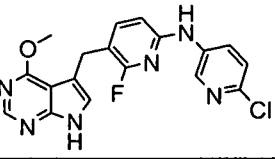
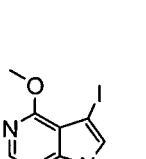
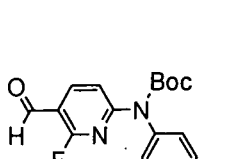
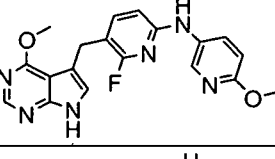
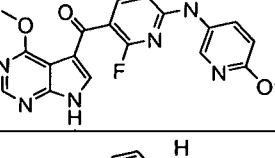
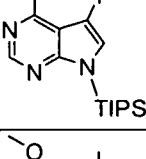
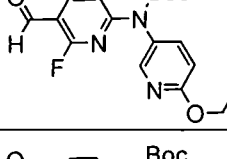
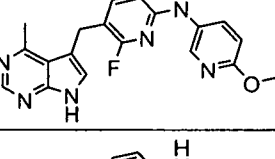
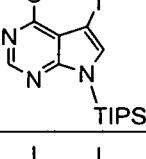
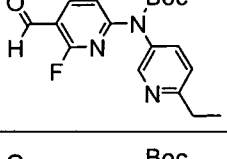
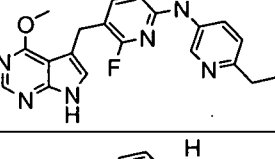
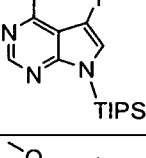
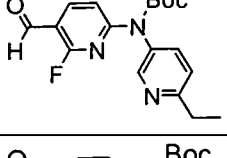
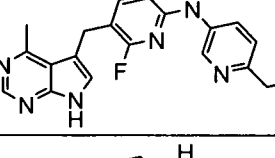
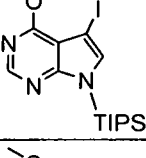
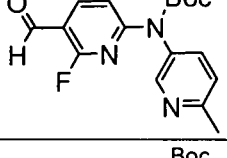
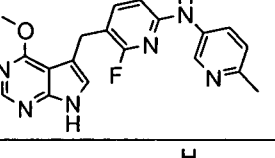
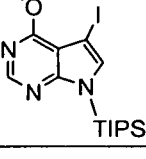
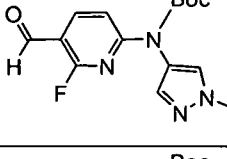
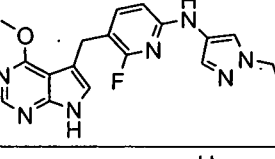
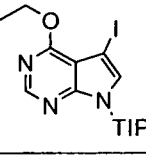
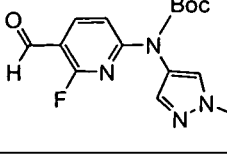
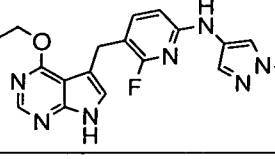
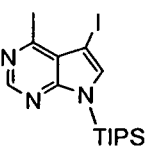
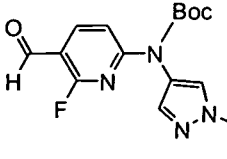
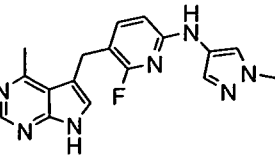
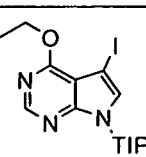
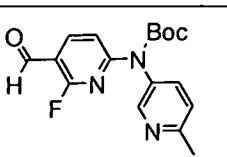
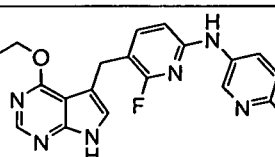
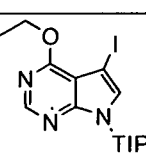
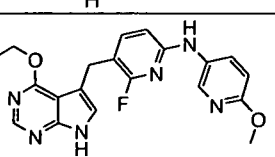
[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-3049)、

- (6-氟-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4003)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4005)、
- (6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4006)、
- (6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4007)、
- (6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、
- [6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、
- (1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4011)、
- [5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-胺 (P-4012)、
- (1-乙基-1H-吡唑-4-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4013)、
- [5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017)、
- [5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、
- (6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)。

下表指示步驟 1 中所用之經 TIPS 保護之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (第 2 欄) 及經 Boc 保護之醛化合物 (第 3 欄) 以得到所要化合物 (第 4 欄)。第 1 欄中提供化合物編號, 且第 5 欄中為觀察到之質量。

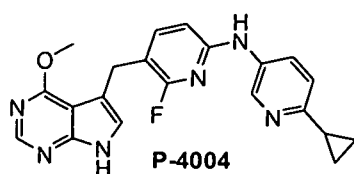
表 5

化合物編號	吡咯并[2,3-b]吡啶或吡咯并[2,3-d]嘧啶	醛	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-3019				363.9
P-3040				378.0
P-3041				347.8
P-3043				361.9
P-3042				367.9
P-3044				382.0
P-3048				362.0
P-3049				376.1

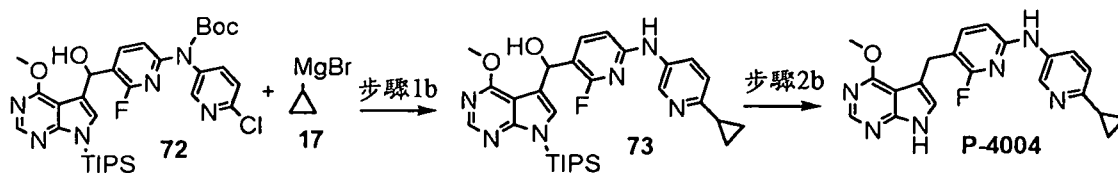
P-4003				385.0
P-4005				394.95
P-4024				409.2
P-4006				378.95
P-4007				379.0
P-4009				
P-4010				365.0
P-4011				367.9
P-4012				382.1
P-4013				351.9
P-4017				379.0
P-4018				394.8

P-4025			409.2
P-4020			442.9 444.9

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-4004



是自製備 P-4003 之步驟 1 之後分離的中間物根據以下步驟 1b 及 2b 製備。



步驟 1b-製備[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲氧基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲醇 (73) :

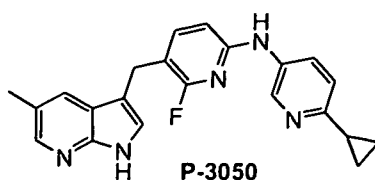
在氮氣氛圍下向(6-氟-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[羥基-(4-甲氧基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (72, 105 mg, 0.160 mmol) 於 3.8 mL 甲苯中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之 1:1 複合物(13.0 mg, 0.016

mmol)。攪拌反應物 5 分鐘，隨後緩慢添加溴化環丙基鎂 (17, 1.60 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液, 1.60 mmol)。在 65°C 下加熱反應物 5 小時，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (73, 70 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 563.6$ 。

步驟 2b- 製備 (6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4004) :

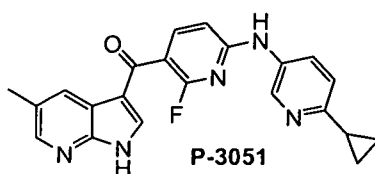
向 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲氧基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲醇 (73, 70 mg, 0.12 mmol) 於 10.0 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三乙基矽烷 (1.00 mL, 6.26 mmol) 及三氟乙酸 (0.60 mL, 7.8 mmol)，且在 80°C 下攪拌反應物 4 小時。將反應物傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-4004, 11.8 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 390.9$ 。

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3050

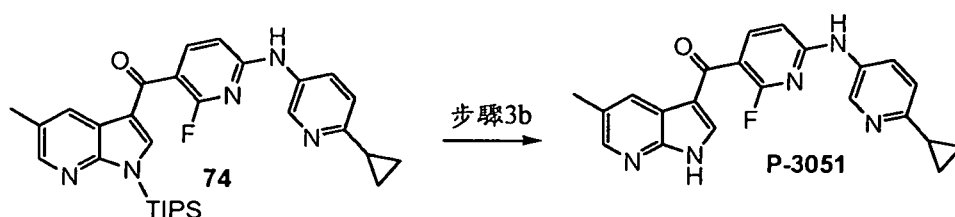


是類似於流程 12 步驟 1、繼而步驟 1b 及 2b 之方案製備，其中在步驟 1 中 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 **69** 替換為 (6-氟-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯。MS (ESI) $[M+H]^+=374.2$ 。

● [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 **P-3051**



是自製備 **P-3050** 之步驟 1b 形成的中間物，類似於流程 12 之步驟 2a 反應，隨後根據以下步驟 3b 反應而類似地製備。

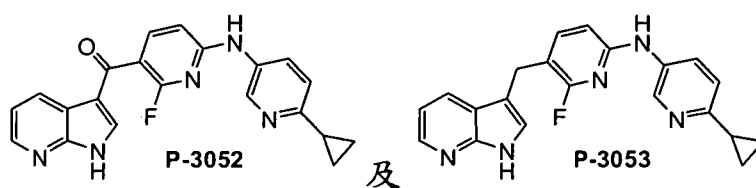


步驟 3b-製備 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (**P-3051**):

向 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (**74**, 134 mg, 0.25 mmol) 於 10 mL 四氫呋喃中之溶液中

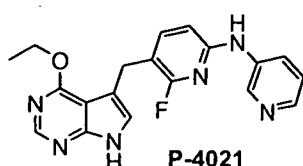
添加三水合氟化四丁基銨 (85.53 mg, 0.27 mmol), 且在室溫下攪拌反應物 30 分鐘。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層, 用硫酸鎂脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (P-3051, 82 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 388.0$ 。

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-3052 及 (6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-3053

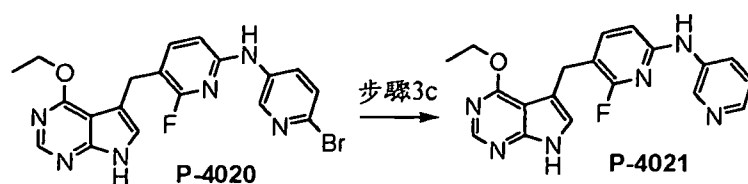


是分別類似於用於 P-3051 及 P-3052 之方案製備, 其中在步驟 1 中使用 3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (類似於流程 1 之方案製備, 在步驟 1 中用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 1) 替代 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 8。P-3052 MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 374.0$ 。P-3053 MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 359.9$ 。

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺 P-4021



是自(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 P-4020 根據以下步驟 3c 製備。



步驟 3b-製備[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺 (P-4021)：

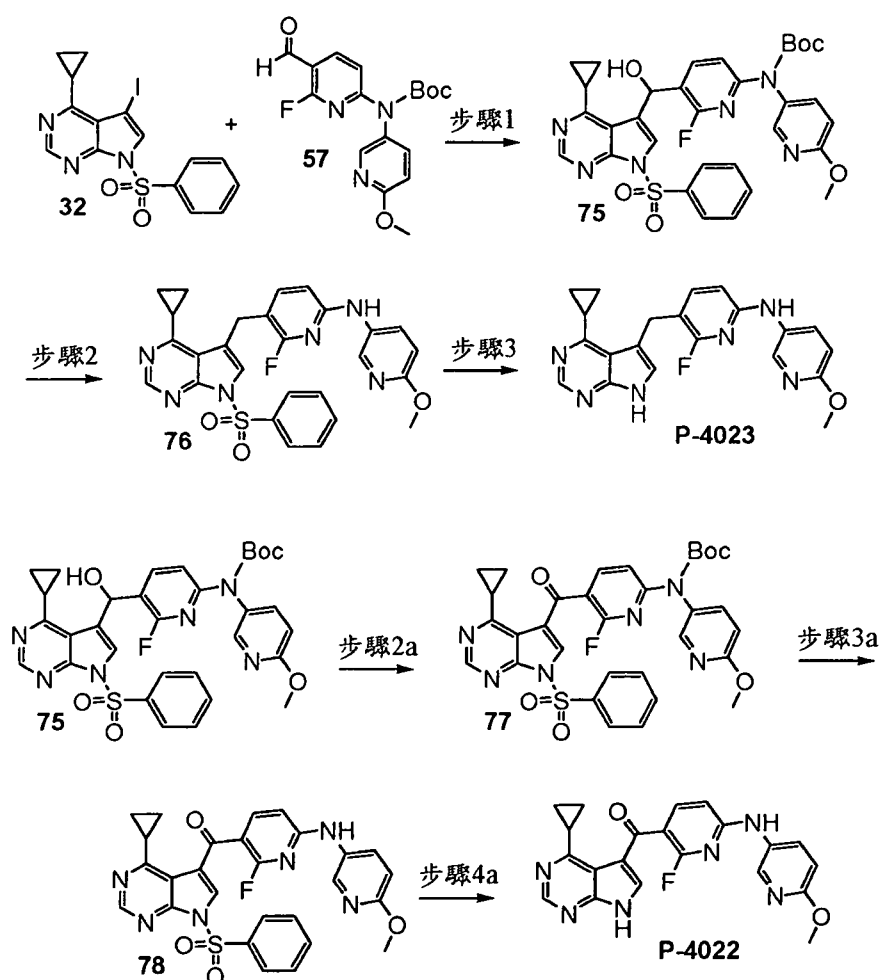
在 -78°C 下，在氮氣下向(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020, 0.040 g, 0.090 mmol) 於 5.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加第三丁基鋰 (0.531 mL, 1.70 M 己烷溶液, 0.903 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物 30 分鐘，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。用矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-4021, 25.7 mg)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=364.9$ 。

實施例 13：合成[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 P-4023 或(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 P-4022。

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-

吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 P-4023 或 4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 P-4022 在三個步驟或四個步驟中自 7-苯磺醯基-4-環丙基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 32 及 (6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 57 如流程 13 中所示製備。

流程 13



步驟 1-製備{5-[(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-羥基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (75) :

在 -40°C 下，在氮氣下向 7-苯磺醯基-4-環丙基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (32, 0.760 g, 1.79 mmol) 於 5.43 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂 (0.892 mL, 2.0 M 四氫呋喃溶液, 1.78 mmol)。使反應物經 75 分鐘升溫至 -5°C ，隨後冷卻至 -45°C ，且添加 (6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (57, 0.38 g, 1.1 mmol) 於 2.0 mL 四氫呋喃中之溶液。使反應物經 2 小時升溫至室溫，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (75, 0.64 g)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=647.2$ 。

步驟 2-製備 [5-(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (76)：

向 {5-[(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-羥基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (75, 0.290 g, 0.448 mmol) 於 9.93 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三乙基矽烷 (0.31 mL, 2.0 mmol) 及三氟乙酸 (0.16 mL, 2.0 mmol)，且在 80°C 下攪拌反應物 4 小時。將反應物傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (76, 170 mg)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=530.9$ 。

步驟 3-製備[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023):

向[5-(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (76, 0.170 g, 0.320 mmol) 於 10.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加三水合氟化四丁基銨 (0.174 g, 0.551 mmol), 且在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (P-4023, 100.4 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 390.8。

步驟 2a-製備[5-(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (77):

替代地將{5-[(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-羧基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (75, 0.350 g, 0.541 mmol) 溶解於 10.0 mL 二氯甲烷中, 且添加戴斯-馬丁高碘烷 (0.211 g, 0.498 mmol)。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘, 隨後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用 10-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (77, 340 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 645.4。

步驟 3a-製備(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (78) :

向[5-(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (77, 0.340 g, 0.527 mmol) 於 10 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加三氟乙酸 (0.80 mL, 10.4 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物 45 分鐘，隨後傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液，得到所要化合物 (78, 235 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+=545.4$ 。

步驟 4a-製備(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4022) :

向(7-苯磺醯基-4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (78, 0.235 g, 0.432 mmol) 於 10.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加三水合氟化四丁基銨 (0.174 g, 0.551 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (P-4022, 104.5 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+=405.0$ 。

其他化合物亦可根據流程 13 之方案製備。可使用 4-環丙基-5-碘-7-(甲苯-4-磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 33 替代 7-苯磺醯基-4-環丙基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 32。在步驟 1 中用適合經苯磺醯基或 4-甲基苯磺醯基保護之 7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶或 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替代 7-苯磺醯基-4-環丙基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 32 且用適合經 Boc 保護之醛替代 (6-乙氧基-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 57 來製備化合物。在一些情況下，如下表所示使用不經 Boc 保護之醛（在此情況下無步驟 3a）。使用此程序製得以下化合物：

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4014)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4015)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4027)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4031)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4032)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4036)、

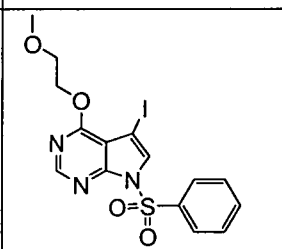
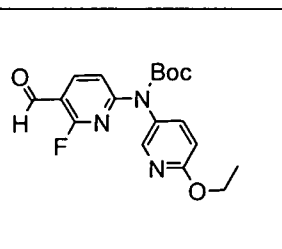
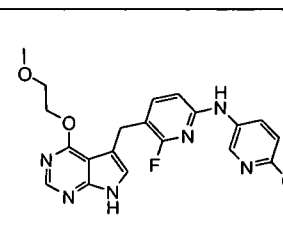
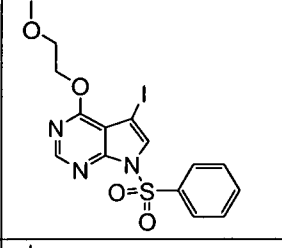
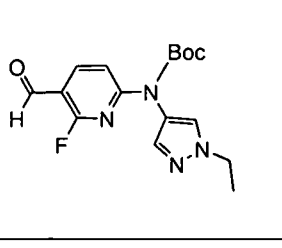
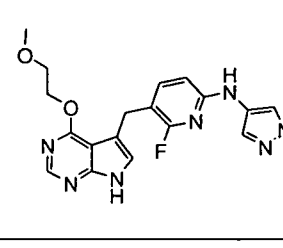
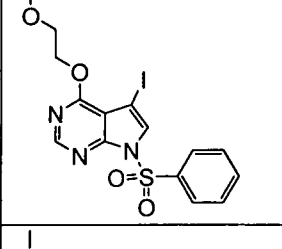
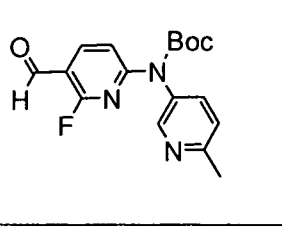
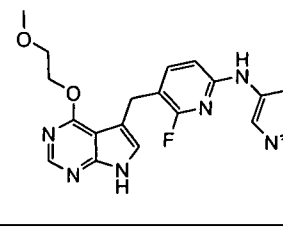
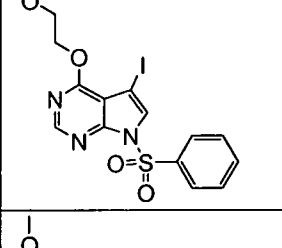
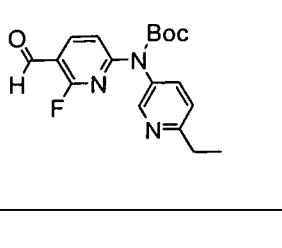
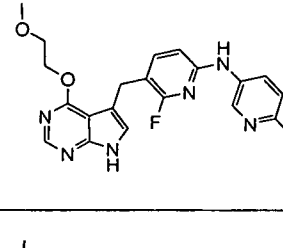
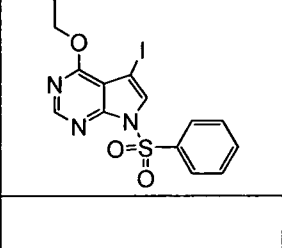
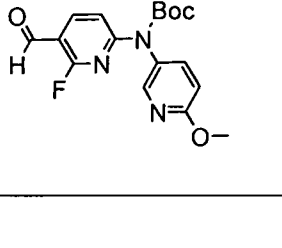
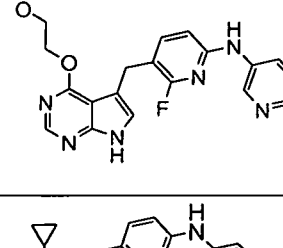
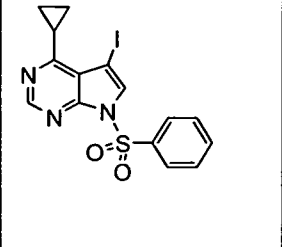
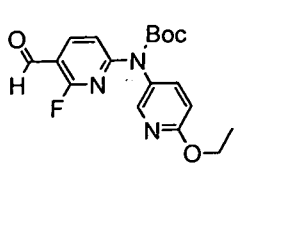
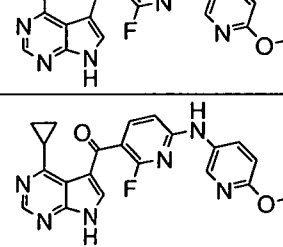



(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4037)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4038)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(5-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4039)。

下表指示步驟 1 中所用之經苯磺醯基保護之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (第 2 欄) 及經 Boc 保護之醛化合物 (第 3 欄) 以得到所要化合物 (第 4 欄)。第 1 欄中提供化合物編號, 且第 5 欄中為觀察到之質量。

表 6

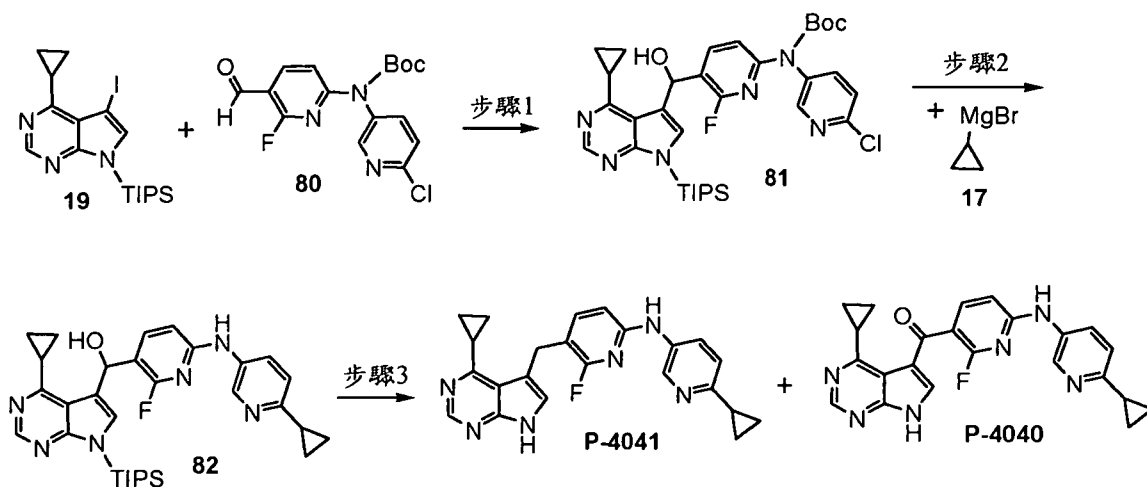
化合物編號	吡咯并[2,3-b]吡啶	醛	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4008				439.0
P-4014				412.0
P-4015				409.0
P-4016				423.0
P-4019				424.9
P-4026				404.9
P-4027				418.8

P-4028				389.0
P-4029				402.9
P-4030				375.0
P-4031				388.9
P-4032				393.1
P-4036				378.0
P-4037				392.0
P-4038				375.1
P-4039				389.1
P-4042				
P-4043				

實施例 14：合成 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-甲酮 P-4040 及 (6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 P-4041。

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-甲酮 P-4040 及 (6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 P-4041 在三個步驟中自 4-環丙基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 19 及 (6-氯-吡啶-3-基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 80 如流程 14 中所示製備。

流程 14



步驟 1-製備 (6-氯-吡啶-3-基)-{5-[(4-環丙基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-羥基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (81)：

在 -40°C 下，在氮氣下向 4-環丙基-5-碘-7-三異丙基矽烷

基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(19, 0.72 g, 1.64 mmol)於 6.0 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂(0.82 mL, 2.01 M 四氫呋喃溶液, 1.65 mmol)。使反應物在 75 分鐘內升溫至 -5°C, 隨後冷卻至 -45°C 且添加(6-氯-吡啶-3-基)-(6-氯-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(80, 0.48 g, 1.38 mmol)於 5.0 mL 中之溶液。使反應物在 2 小時內升溫至室溫, 隨後傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100%乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮, 得到所要化合物(81, 0.51 g)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 667.2$ 。

步驟 2-製備[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氯-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲醇(82):

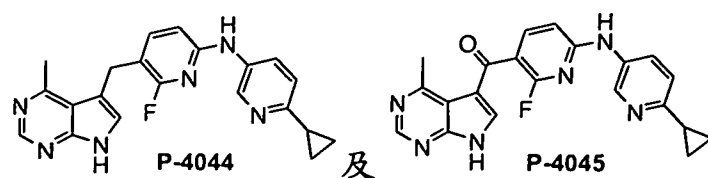
在氮氣下向(6-氯-吡啶-3-基)-{5-[(4-環丙基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-羥基-甲基]-6-氯-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯(81, 0.51 g, 0.77 mmol)於 12 mL 甲苯中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(0.13 g, 0.17 mmol), 且攪拌反應物 5 分鐘。緩慢添加溴化環丙基鎂(17, 15.29 mL, 0.50 M 四氫呋喃溶液, 7.65 mmol)且在 65°C 下加熱反應物 2 小時。將反應物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100%乙酸乙

酯之己烷溶液洗提來純化所得物質。合併適當洗提份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (**82**, 400 mg)。

步驟 3- 製備 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-甲酮 (**P-4040**) 及 (6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (**P-4041**):

向 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-甲醇 (**82**, 400 mg, 0.7 mmol) 於 30 mL 二氯甲烷中之溶液中添加三乙基矽烷 (2.6 mL, 16.28 mmol) 及三氟乙酸 (1.5 mL, 15.13 mmol), 且在 80°C 下攪拌反應物 3 小時。將反應物傾倒於碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 經硫酸鈉脫水, 過濾且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用 20-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化所得物質, 得到化合物 **P-4040** 與 **P-4041** 之混合物。其藉由製備型 HPLC 分離, 得到分離之化合物 (**P-4040**, 3.0 mg, MS (ESI) $[M+H]^+ = 414.9$) 及 (**P-4041**, 37.9 mg, MS (ESI) $[M+H]^+ = 401.0$)。

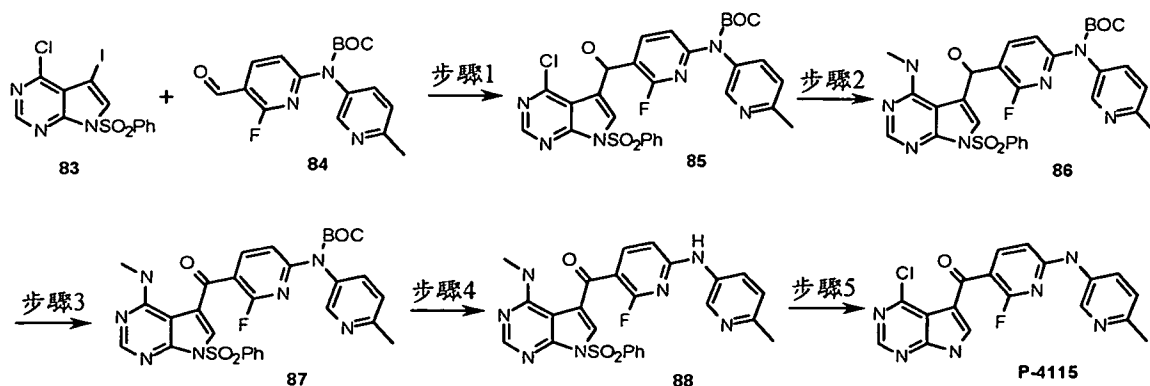
(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 **P-4044** 及 [6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基)-甲酮 **P-4045**



是類似於流程 14 製備，其中在步驟 1 中用 5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶（類似於流程 4 步驟 1 及 2 製備）替換 4-環丙基-5-碘-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 19。P-4044，2.5 mg，MS (ESI) $[M+H]^+$ 375.0。P-4045，5.3 mg，MS (ESI) $[M+H]^+$ = 388.9。

實施例 15：合成 [2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4115)

流程 15



步驟 1-製備 N-[5-[[7-(苯磺醯基)-4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 85

在 -30°C 下，在氮氣下向 7-(苯磺醯基)-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1, 0.43 g, 1.01 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL)

中之溶液中緩慢添加 2.0 M 氯化異丙基鎂於四氫呋喃 (0.5 ml) 中之溶液。使反應物在 75 分鐘內升溫至 -5°C 。隨後，冷卻反應物至 -45°C ，繼而添加 N-(6-氟-5-甲醯基-2-吡啶基)-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (84, 0.24 g, 0.72 mmol) 於 THF (3.0 mL) 中之溶液。使反應物在約 2 小時內升溫至室溫。將反應物傾倒於水中，用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉脫水且過濾。濃縮濾液，用矽膠管柱層析用 20%-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化，得到產物 (85, 0.41 g, 90.6%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}=625.0$ 。

步驟 2-製備 N-[5-[[7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 86

向 N-[5-[[7-(苯磺醯基)-4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (85, 75 mg, 0.12 mmol) 於異丙醇 (0.80 mL) 中之溶液中添加 2 M 甲胺於 THF (0.6 ml) 中之溶液。在 40°C 下攪拌所得溶液 6 小時。濃縮反應物，得到產物 (86, 70 mg, 94.2%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}=620$ 。

步驟 3-製備 N-[5-[[7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 87

向 N-[5-[[7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (**86**, 0.07 g, 0.11 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 DMP (0.06 g, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物 20 分鐘。濃縮反應物，且用矽膠管柱層析用 20% 至 100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提來純化，得到產物 (**87**, 0.065 g, 93.6%)。

步驟 4-製備 [7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮; 2,2,2-三氟乙酸 **88**

向 N-[5-[7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-6-氟-2-吡啶基]-N-(6-甲基-3-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (**87**, 65 mg, 0.11 mmol) 於二氯乙烷 (10 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.65 ml, 8.75 mmol)。在 80°C 下加熱反應物 1 小時。濃縮反應物，得到粗產物 (CF₃COOH 鹽) 約 (**88**, 0.080 g, 86.4%)。MS (ESI) [M+H]⁺=518。MS 為自由鹼產物。

步驟 5-製備 [2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-(4-甲基胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮 **P-4115**

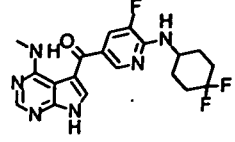
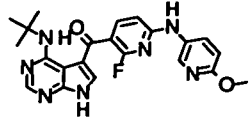
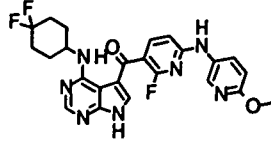
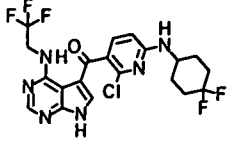
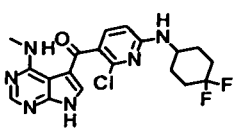
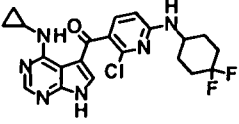
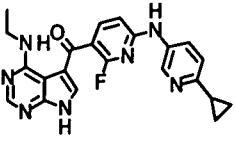
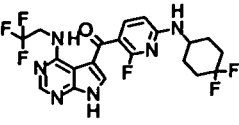
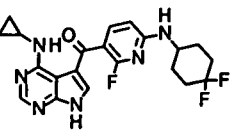
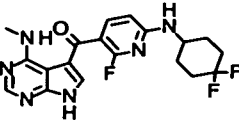
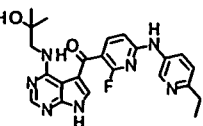
向 [7-(苯磺醯基)-4-甲基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮; 2,2,2-三氟乙酸 (**88**, 80 mg, 0.09 mmol) 於甲醇 (6 ml) 中之溶

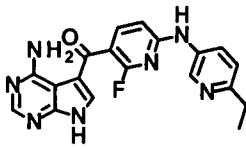
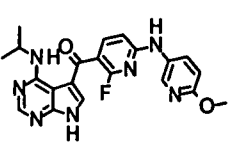
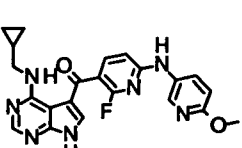
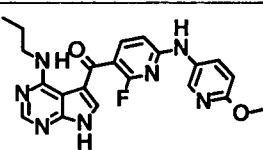
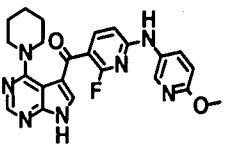
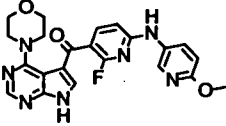
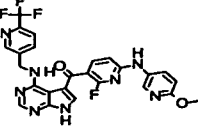
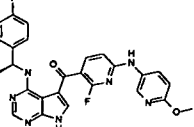
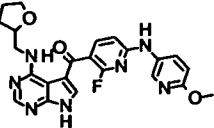
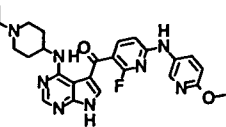
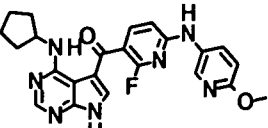
液中添加 KOH (0.1 g, 1.78 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 小時。濃縮反應混合物且用矽膠管柱層析用 2% 至 25% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提來純化，得到產物 (P-4115, 9.6 mg, 27.3%)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 377.9。

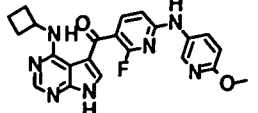
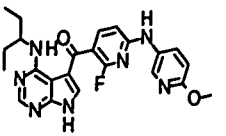
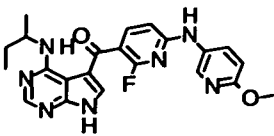
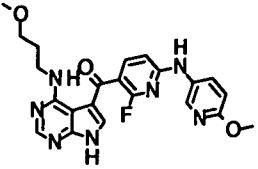
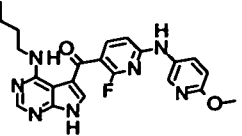
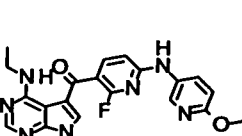
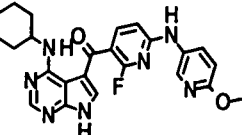
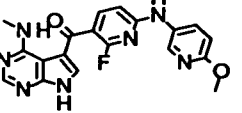
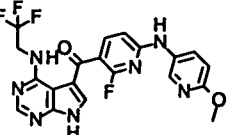
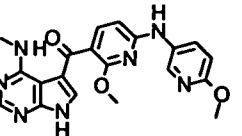
下表 2 提供根據流程 14 及 15 中所述之合成方案製備之化合物。結構藉由質譜及 ^1H 及 ^{13}C NMR 光譜特性化。

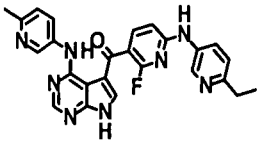
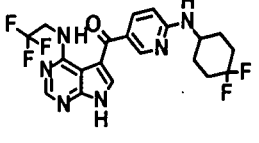
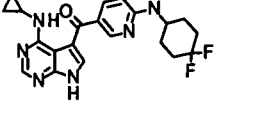
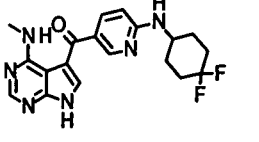
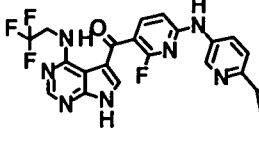
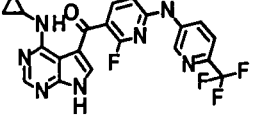
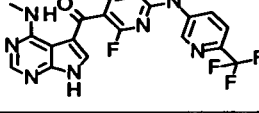
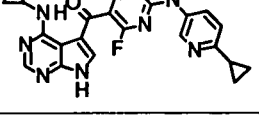
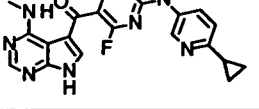
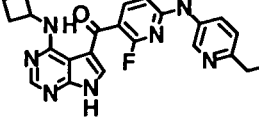
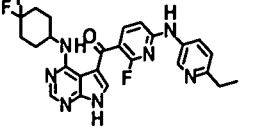
表 2

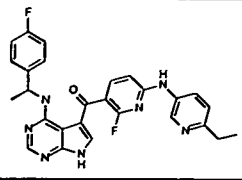
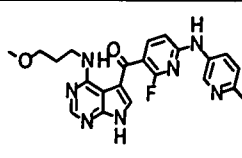
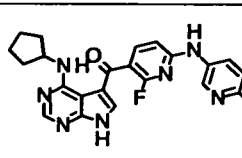
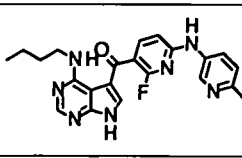
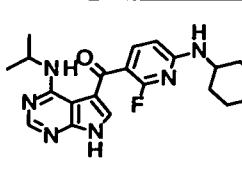
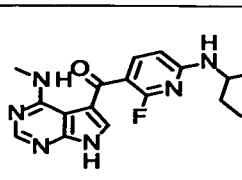
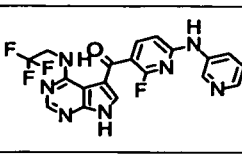
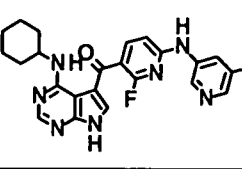
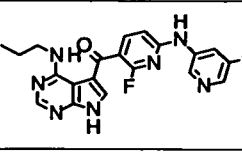
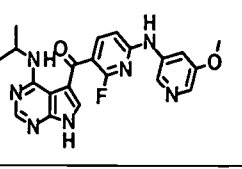
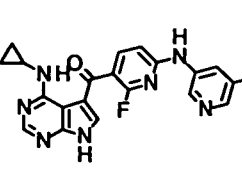
編號	化合物結構	MS (ESI) $[M+H]^+$
P-4046		407.2
P-4047		461.3
P-4048		390.1
P-4049		462.1
P-4050		435.0
P-4051		419.0
P-4052		472.95
P-4053		431.0

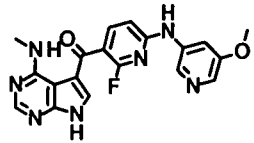
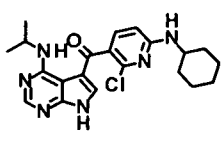
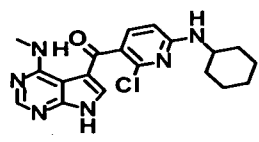
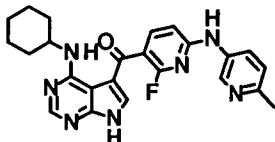
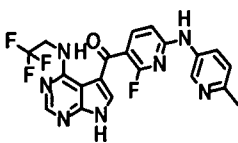
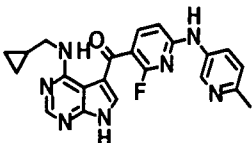
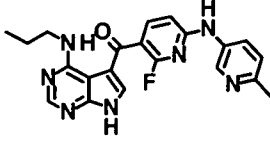
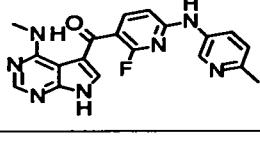
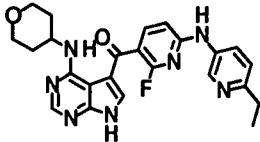
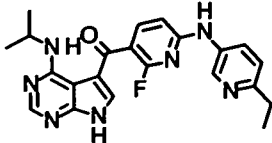
編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4054		405.0
P-4055		436.5
P-4056		498.5
P-4057		489.0
P-4058		420.9
P-4059		447.1
P-4060		418.0
P-4061		473.0
P-4062		431.1
P-4063		405.0
P-4064		445.0

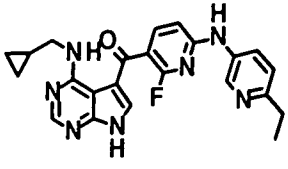
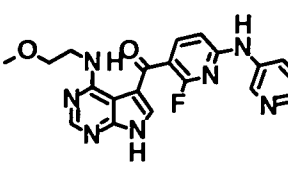
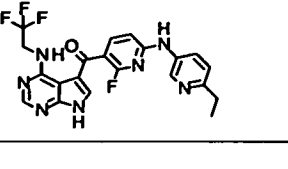
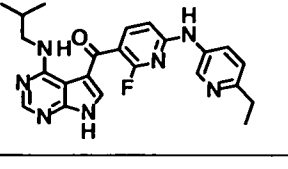
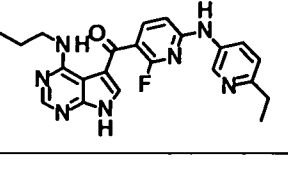
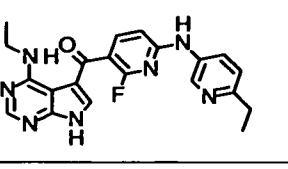
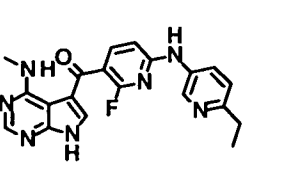
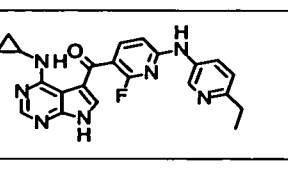
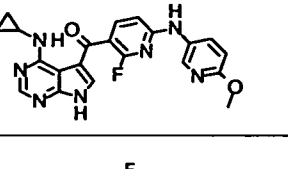
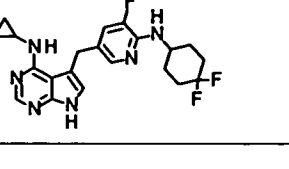
編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4065		377.9
P-4066		422.0
P-4067		434.5
P-4068		422.0
P-4069		449.5
P-4070		450.0
P-4071		539.5
P-4072		502.5
P-4073		464.0
P-4074		491.5
P-4075		448.0

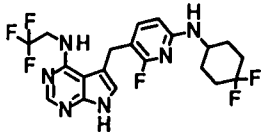
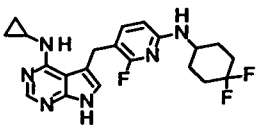
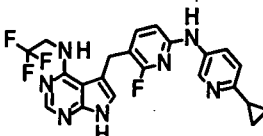
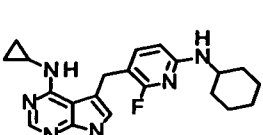
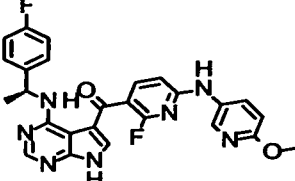
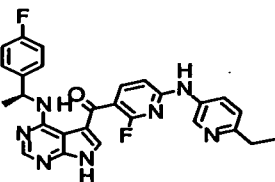
編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4076		434.5
P-4077		450.0
P-4078		436.5
P-4079		452.0
P-4080		436.5
P-4081		408.5
P-4082		462.5
P-4083		394.5
P-4084		462.5
P-4085		406.0

編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4086		469.5
P-4087		455.2
P-4088		413.2
P-4089		387.2
P-4090		470.2
P-4091		458.0
P-4092		432.0
P-4093		429.9
P-4094		403.9
P-4095		432.5
P-4096		496.5

編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4097		500.5
P-4098		450.0
P-4099		446.5
P-4100		434.5
P-4101		397.5
P-4102		369.1
P-4103		462.1
P-4104		462.1
P-4105		422.0
P-4106		422.2
P-4107		420.2

編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4108		393.9
P-4109		412.9
P-4110		384.9
P-4111		446.1
P-4112		446.0
P-4113		418.1
P-4114		406.0
P-4115		377.9
P-4116		462.1
P-4117		420.0

編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4118		432.2
P-4119		436.1
P-4120		460.1
P-4121		434.1
P-4122		420.0
P-4123		406.5
P-4124		391.9
P-4125		418.0
P-4126		420.0
P-4127		417.0

編號	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-4128		459.0
P-4129		417.0
P-4130		458.0
P-4131		379.0
P-4132		502.5
P-4133		500.5

下表 7 中所述化合物根據流程 14 及 15 中所述之合成方案製備。結構藉由質譜及 ¹H 及 ¹³C NMR 光譜特性化。

表 7

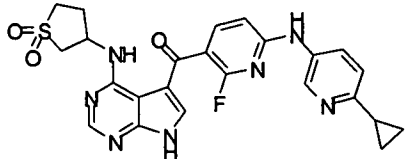
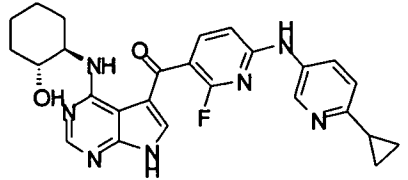
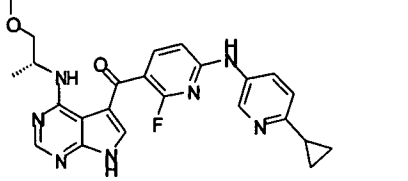
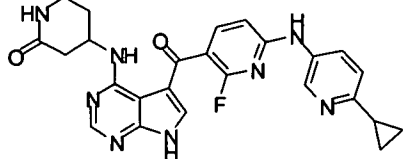
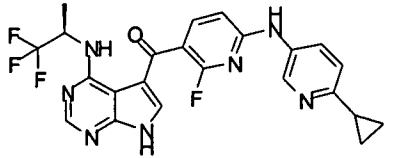
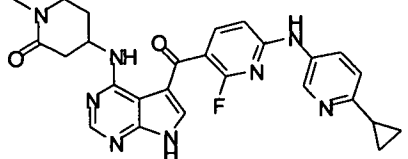
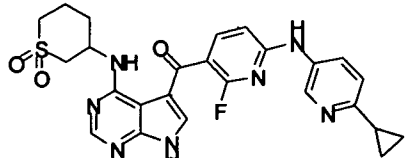
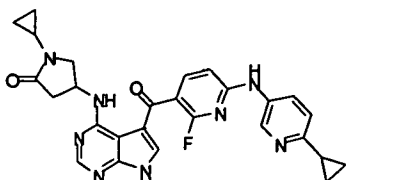
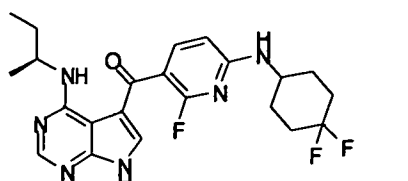
N 編號	名稱	結構
PP-4134	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4135	[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮	
PP-4136	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4137	[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮	
PP-4138	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4139	[4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮	
PP-4140	[4-[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮	
PP-4141	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4142	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4143	[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4144	[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮	
PP-4145	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4146	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4147	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4148	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4149	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4150	[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4151	[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4152	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4153	[6-[(3,3-15 二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4154	[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4155	[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4156	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4157	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4158	[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4159	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4160	[4-[[1R]-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4161	[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4162	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4163	[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4164	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4165	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4166	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4167	[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮	
PP-4168	[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4169	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-甲基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4170	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4171	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4172	4-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-2-酮	
PP-4173	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4174	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,3R)-3-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4175	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4176	1-[3-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-1-基]乙酮	
PP-4177	(2R)-2-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4178	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4179	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R,2R)-2-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4180	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4181	4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮	
PP-4182	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4183	4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮	
PP-4184	[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫雜環己烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4185	1-環丙基-4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮	
PP-4186	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1S)-1-甲基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4187	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4188	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[1-(1-羥基-2-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4189	4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-2-酮	
PP-4190	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[1-(1-羥基-2-甲基-乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4191	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[1-(1,3R)-3-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4192	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[1-(1,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4193	1-[3-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-1-基]乙酮	
PP-4194	(2R)-2-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮	
PP-4195	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[1-(1,1-二氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	

N 編號	名稱	結構
PP-4196	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,2R)-2-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4197	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4198	4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮	
PP-4199	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
vP-4200	4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮	
PP-4201	[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮	
PP-4202	1-環丙基-4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮	

實施例 16：化合物特性

儘管化合物對 Fms、Kit、Flt-3、TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶中之任一者的抑制活性對於其治療疾病之活性很重要，但本文所述之化合物亦展示提供作為藥物之優點之有利特性。在一些情況下，相較於 Kit 及其他激酶之 Fms 選

擇性對於治療特定疾病提供較佳活性，諸如類風濕性關節炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、骨關節炎、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎肥大。在一些情況下，化合物之 Fms 選擇性與化合物不能穿過血腦屏障之組合對於治療特定疾病提供較佳活性，諸如骨關節炎、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病或腎肥大。在一些情況下，化合物之 Fms 選擇性與化合物有效穿過血腦屏障之能力的組合對於治療特定疾病提供較佳活性，諸如類風濕性關節炎、阿茲海默氏病或帕金森氏病。在一些情況下，雙重 Fms/Kit 活性對於治療特定疾病提供較佳活性，諸如乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化症。在一些情況下，雙重 Fms/Flt-3 活性對於治療特定疾病提供較佳活性，諸如急性骨髓性白血病。除在生物化學與基於細胞之檢定中對 Fms、Kit、Flt-3 或至少 Fms 與 Kit 或至少 Fms 與 Flt-3 展示激酶抑制活性以外，化合物具有改良之可溶性、改良之藥物動力學特性及低 Cyp 抑制。化合物可在以下檢定或熟習此項技術者可利用之類似檢定中評定。

生物化學及基於細胞之活性的檢定為此項技術中已知，例如美國專利申請公開案第 2009/0076046 號，其揭示內容在與該等檢定有關時以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一檢定中，針對抑制 c-Kit 激酶活性測定生物化學

活性 IC_{50} 值，其中對肽受質磷酸化之抑制經量測為化合物濃度之函數。將欲測試化合物溶解於 DMSO 中達到 20 mM 之濃度。用 120 μ L DMSO 稀釋 30 μ L 此等溶液 (4 mM)，且向檢定板中添加 1 μ L。隨後對其連續 1:2 稀釋 (50 μ L 至 100 μ L DMSO 中)，總共 8 個等級。製備培養板，使得各激酶反應物為 20 μ L，於 1 \times 激酶緩衝液 (25 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM $MgCl_2$ 、2 mM $MnCl_2$ 、0.01% Tween-20、1 mM DTT、0.01% BSA)、5% DMSO 及 100 μ M ATP 中。受質為 30 nM 生物素-(E4Y)10 (Millipore)。C-kit 激酶 (獲自 Millipore (編號 14-559) 或如美國專利申請公開案第 2009/0076046 號中所述製備，其揭示內容在其與此檢定有關時以引用的方式併入本文中) 為每樣品 0.75 ng。在室溫下培育激酶反應物 1 小時之後，添加 5 μ L 於中止緩衝液 (25 mM HEPES (pH 7.5)、100 mM EDTA、0.01% BSA) 中之供體珠粒 (塗佈抗生蛋白鏈菌素之珠粒 (Perkin Elmer Life Science)，最終濃度為 10 μ g/mL)，混合樣品且在室溫下培育 20 分鐘，隨後添加 5 μ L 於中止緩衝液中之受體珠粒 (塗佈 PY20 之珠粒 (Perkin Elmer Life Science)，最終濃度為 10 μ g/mL)。在室溫下培育樣品 60 分鐘，且在 Envision 讀取器上讀取每孔之信號。磷酸化受質導致 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒結合，使得信號與激酶活性關聯。使用信號相對於化合物濃度測定 IC_{50} 值。

在一檢定中，針對 Fms 激酶活性之抑制來測定生物化學活性 IC_{50} 值，其中對肽受質磷酸化之抑制經量測為化合

物濃度之函數。向白色 384 孔板 (Costar 編號 3705) 中添加溶解於 DMSO 中之欲測試化合物 (1 μ L)。於 25 mM Hepes (pH 7.5)、0.5 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、2 mM DTT、0.01% BSA 及 0.01% Tween-20 中製備 Fms 激酶 (Invitrogen 編號 PV3249)、生物素-(E4Y)₁₀ 受質 (Upstate Biotech, 目錄號 12-440) 及 ATP (Sigma, 目錄號 A-3377) 之工作儲備液。將所有組分添加至 384 孔板中, 最終濃度為每孔 1 ng Fms, 30 nM 生物素-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) 及 100 μ M ATP, 體積為 20 μ L。各樣品含 5% DMSO。隨後在 30°C 下培育培養板 20 分鐘。在臨使用之前, 於 25 mM Hepes (pH 7.5, pH 7.4)、100 mM EDTA、0.01% BSA 中製備來自 AlphaScreen PY20 偵測套組 (PerkinElmer, 目錄號 676601M) 之供體及受體珠粒之工作儲備液。為中止反應, 將培養板在黑暗中敞口, 且向各孔中添加 5 μ L 供體珠粒溶液 (抗生蛋白鏈菌素珠粒)。在室溫下培育培養板 20 分鐘。隨後向各孔中添加 5 微升受體珠粒溶液 (塗佈 PY20 之珠粒)。各珠粒之最終濃度為 10 μ g/mL。在室溫下培育培養板 60 分鐘。在 Envision 讀取器上記錄螢光信號。磷酸化受質導致 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒結合, 使得信號與激酶活性關聯。使用信號相對於化合物濃度測定 IC₅₀ 值。

在一檢定中, 針對 Flt-3 激酶活性之抑制來測定生物化學活性 IC₅₀ 值, 其中對肽受質磷酸化之抑制經量測為化合物濃度之函數。向白色 384 孔板 (Costar 編號 3705) 中添加溶解於 DMSO 中之欲測試化合物 (1 μ L)。於 25 mM Hepes

(pH 7.5)、5 mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、1 mM DTT 及 0.01% Tween-20 中製備 Flt-3 激酶 (Invitrogen)、生物素-(E4Y)₁₀ 受質 (Upstate Biotech, 目錄號 12-440) 及 ATP (Sigma, 目錄號 A-3377) 之工作儲備液。將所有組分添加至 384 孔板中, 最終濃度為每孔 1 ng Flt-3, 30 nM 生物素-(E4Y)₁₀ 及 100 μM ATP, 體積為 20 μL。各樣品含 5% DMSO。隨後將培養板在室溫下培育 1 小時。在臨使用之前, 於 25 mM HEPES (pH 7.5, pH 7.4)、100 mM EDTA、0.3% BSA 中製備來自 AlphaScreen PY20 偵測套組 (PerkinElmer, 目錄號 676601M) 之供體及受體珠粒之工作儲備液。為中止反應, 將培養板在黑暗中敞口, 且向各孔中添加 5 μL 供體珠粒溶液 (抗生蛋白鏈菌素珠粒)。在室溫下培育培養板 20 分鐘。隨後向各孔中添 5 微升受體珠粒溶液 (塗佈 PY20 之珠粒)。各珠粒之最終濃度為 10 μg/mL。在室溫下培育培養板 60 分鐘。在 Envision 讀取器上記錄螢光信號。磷酸化受質導致 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒結合, 使得信號與激酶活性關聯。使用信號相對於化合物濃度測定 IC₅₀ 值。

在一檢定中, 針對 TrkA 激酶活性之抑制來測定生物化學活性 IC₅₀ 值, 其中對肽受質磷酸化之抑制經量測為化合物濃度之函數。向白色 384 孔板 (Costar 編號 3705) 中添加溶解於 DMSO 中之欲測試化合物 (1 μL)。於 25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MnCl₂、1 mM DTT、0.01% BSA 及 0.01% Tween-20 中製備 TrkA 激酶 (UBI)、生物素-(E4Y)₁₀ 受質 (Upstate Biotech, 目錄號 12-440) 及 ATP (Sigma, 目錄號

A-3377) 之工作儲備液。將所有組分添加至 384 孔板中，最終濃度為每孔 1 ng TrkA, 30 nM 生物素-(E4Y)₁₀ 及 100 μM ATP，體積為 20 μL。各樣品含 5% DMSO。將培養板在 1200 rpm 下震盪 1 分鐘，在 1000 rpm 下離心 1 分鐘，隨後在室溫下培育 40 分鐘。在臨使用之前，於 25 mM HEPES (pH 7.5)、100 mM EDTA、0.01% BSA 中製備來自 AlphaScreen PY20 偵測套組 (PerkinElmer, 目錄號 676601M) 之供體及受體珠粒之工作儲備液。向各孔中添加供體珠粒溶液 (抗生蛋白鏈菌素珠粒) (5 μL)，最終珠粒濃度為 10 μg/mL。在室溫下培育培養板 20 分鐘。隨後向各孔中添加受體珠粒溶液 (塗佈 PY20 之珠粒) (5 μL)，珠粒之最終濃度為 10 μg/mL。在室溫下培育培養板 60 分鐘。在 Envision 讀取器上記錄螢光信號。磷酸化受質導致 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒結合，使得信號與激酶活性關聯。使用信號相對於化合物濃度測定 IC₅₀ 值。對於 TrkB 及 Trk C 激酶使用類似檢定。

在多種基於細胞之檢定中評定化合物。舉例而言，將用 BCR-FMS、BCR-KIT、BCR-FLT3、BCR-NTRK1、BCR-NTRK2 及 BCR-NTRK3 中之任一者工程改造之 BaF3 細胞用於細胞增殖檢定中，以分別評定 Fms、Kit、Flt-3、TrkA、TrkB 及 TrkC 之抑制活性。使用 MV-4-11 (白血病) 細胞增殖檢定來評定在 Flt-3 中之抑制活性，且使用 SKNSH (人類神經母細胞瘤) 細胞增殖檢定來評定 Fms/Trk 抑制劑之功效。可類似地檢定其他細胞以評定 Fms/Trk 抑制劑之功

效，諸如 MiaPaCa (人類胰臟癌) 及 Capan-1 (人類胰臟癌) 細胞。試劑及檢定條件如下：

BaF3 細胞：

維持於含有 10% FBS、1% PenStrep、1% NEAA 及 1% L-麩胺醯胺且補充有 1 mg/mL G418 及 5% WEHI-CM (或重組鼠類 IL-3) 之 RPMI 中。

匯合細胞每 3-4 天以 1:50 至 1:100 分裂。

MV-4-11 細胞：

維持於含 10% FBS 之伊思考夫氏改良杜爾貝科氏培養基 (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) 中。

匯合細胞每 3-4 天以 1:4 分裂。

SKNSH 細胞：含 10% FBS 之 RPMI。

在第 1 天，對細胞計數，隨後在錐形管中在 1000 rpm 下離心 5 分鐘。移除上清液且將細胞如下再懸浮：

BaF3：再懸浮於生長培養基 + 1 mg/mL G418 (無 WEHI/IL-3) 中，達到 2×10^5 個細胞/毫升。

MV-4-11：再懸浮於生長培養基中，達到 5×10^5 個細胞/毫升。

SKNSH：再懸浮於生長培養基中，達到 2×10^4 個細胞/毫升。

將細胞接種 (50 μ L，對於 SKNSH 細胞為 150 μ L) 於 96 孔培養皿 (Corning 3610) 之各孔中，且在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育隔夜，細胞接種達到如下細胞之最終濃度：

BaF3：每孔 10,000 個細胞。

MV-4-11：每孔 25,000 個細胞。

SKNSH：每孔 3,000 個細胞。

在第 2 天，將最大濃度為 5 mM 之化合物 1:3 連續稀釋，總共 8 個等級滴定，其中 DMSO 作為對照組。將 1 μ L 等份之各稀釋等級添加至 249 μ L 生長培養基中，且將 50 μ L 添加至含細胞之孔中，使得對於最大濃度等級提供 10 μ M 化合物。將細胞在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育 3 天。對於 SKNSH 細胞，將 0.75 μ L 等份之於 DMSO 中之適當稀釋液添加至 150 μ L 細胞中。

在第 5 天，使 ATPlite 1 步發光檢定系統 (ATPlite 1 step Luminescence Assay System) (Perkin Elmer 編號 6016739) 以及細胞培養物達到室溫。將 ATPlite 如下添加至各孔中：

BaF3：每孔 25 μ L。

MV-4-11：每孔 40 μ L。

SKNSH：每孔 20 μ L。

在室溫下培育細胞 10 分鐘，隨後在 Safire 讀取器上讀取發光。所量測之發光直接與細胞數目關聯，使得可用作為化合物濃度之函數的讀數測定 IC₅₀ 值。

另外，使用破骨細胞分化檢定來評定 Fms 抑制劑對治療骨病（諸如骨關節炎）之功效。在第 0 天，將破骨細胞培養基 BulletKit (Lonza 目錄號 PT-8001，含有培養基、FBS、L-麩胺醯胺、PenStrep、RANKL 及 M-CSF) 培養基融化，且將套組之 FBS、L-麩胺醯胺及 PenStrep 添加至 100 mL 破骨細胞前驅物基本培養基中以提供破骨細胞前驅物生長培

養基 (OPGM)。使其升溫至 37°C。使於冷凍小瓶中冷凍的破骨細胞前驅物細胞 (Lonza 目錄號 2T-110) 升溫至 37°C，且轉移至 50 mL 錐形管中。用 OPGM 沖洗冷凍小瓶，且在渦旋下逐滴添加至細胞之錐形管中，隨後藉由添加 OPGM 調節體積為 20-30 mL。將細胞在室溫下在 200×g 下離心 15 分鐘，且將除約 3 mL 上清液以外的所有物質移至新錐形管中。將細胞懸浮於剩餘上清液中且藉由在渦旋下逐滴添加 OPGM 調節體積為 10-15 mL。將細胞在室溫下在 200×g 下離心 15 分鐘，且將除約 1 mL 上清液以外的所有物質移除。將細胞再懸浮於剩餘上清液中，計數且用適當量之 OPGM 調節體積以提供約 1×10^5 個細胞/毫升。將 0.1 mL 等份之細胞添加至 96 孔板之各孔中。用 DMSO 製備欲測試化合物以便以 2.5 mM 之高濃度接種，其中進行 8 等級 1:3 連續稀釋。將 1 μ L 等份之各化合物稀釋液添加至 96 孔 V 形底聚丙烯板中且向化合物中添加 0.124 mL OPGM。隨後將 50 μ L 化合物之 OPGM 溶液添加至 96 孔板中之破骨細胞前驅物細胞中(提供最高測試濃度 5 μ M)。使 BulletKit 之 RANKL(2 μ g) 於 1 mL OPGM 中復原，隨後渦旋且短暫離心。將 792 μ L 等份之 RANKL 添加至 6 mL OPGM 中，且將 50 μ L 添加至後面之對照孔中。隨後將 76.6 μ L 來自 BulletKit 之 M-CSF (10 μ g/mL) 添加至剩餘 5.8 mL OPGM/RANKL 溶液中 (4×RANKL/M-CSF/OPGM)。將 50 μ L 等份之此溶液添加至剩餘孔中，且其餘部分儲存在 4°C 下以供後期使用。在 37°C 下培育培養板 6 天，隨後使剩餘 OPGM/RANKL/M-CSF 溶

液升溫至 37°C。將剩餘約 198 μL 與 6 mL OPGM 合併。自破骨細胞孔吸出培養基且將 100 μL RANKL/OPGM 添加至後面之對照組中。將剩餘 RANKL/OPGM 與約 18.5 μL 剩餘 M-CSF 合併。將第 0 天之剩餘 4 \times RANKL/M-CSF/OPGM 稀釋至 1 \times 且與新鮮製備之溶液合併。將 0.1 mL 等份之此溶液添加至各破骨細胞孔中且在 37°C 下培育 1 天。使酸性磷酸酶套組 (Cayman Chemical 目錄號 10008051) 升溫至室溫。用 45 mL 水稀釋 5 mL 檢定緩衝液。對於各培養板，將兩種受質錠劑溶解於 4.5 mL 檢定緩衝液中，藉由渦旋混合以使錠劑破碎。用 36 mL 水稀釋 12 mL 中止溶液。於組織培養罩中，將 20 μL 各破骨細胞孔上清液轉移至 96 孔板中。將 30 μL 等份之受質溶液添加至各孔中且在 37°C 下培育 20 分鐘，隨後向各孔添加 100 μL 中止溶液。在 Safire 板讀取器上在 405 nm 下讀取各孔之吸光度。將吸光度讀數相對於濃度繪製曲線，得到各化合物之 IC₅₀ 值。

應瞭解，此等檢定之結果可能隨檢定條件改變而改變。在本文所述條件下測定之抑製程度表示測試化合物在所用特定條件下之相對活性。基於細胞之檢定由於系統之複雜性及其對檢定條件之任何改變的敏感性而可能展示可變性。因此，基於細胞之檢定中某種程度之抑制表明化合物對於此等細胞具有一些抑制活性，而在所測試之最高濃度之臨限值時或低於該臨限值時缺乏抑制並非一定表明該化合物對該等細胞無抑制活性，而是僅表明在所測試之條件下未觀察到抑制。所測試且在低於最高測試濃度時展示

實質上無抑制之化合物的結果在下表中表示為「-」。在一些情況下，化合物不會在所有檢定中進行測試，或檢定結果無效，此在下表中由 NA 表示。

下表表明指定例示性化合物之 Fms、Kit、Flt3、TrkA 及 TrkC 生物化學抑制活性：

化合物編號	生物化學抑制 IC ₅₀ 值 (μM)				
	Fms	Kit	Flt3	TrkA	TrkC
P-3001	< 0.1	< 1	NA	NA	NA
P-3003	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3004	< 0.01	< 1	> 1	NA	NA
P-3005	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3006	< 0.01	< 1	NA	NA	NA
P-3007	< 1	> 1	NA	NA	NA
P-3008	< 0.1	< 1	NA	NA	NA
P-3009	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-3010	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 1	NA
P-3011	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 1	NA
P-3012	< 0.01	< 0.01	< 0.1	> 1	NA
P-3013	< 0.01	< 1	> 1	NA	NA
P-3014	< 0.01	< 0.1	< 1	> 1	NA
P-3015	< 0.01	< 1	< 0.1	> 1	NA
P-3016	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 1	NA
P-3017	< 0.1	< 1	< 0.1	> 1	NA
P-3018	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 1	NA
P-3019	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1
P-3020	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 1
P-3021	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 1
P-3022	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1
P-3023	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-3024	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 1	> 1
P-3025	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 0.01
P-3026	< 0.01	< 0.01	< 0.1	> 1	< 0.1
P-3027	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 1	< 0.1
P-3028	> 1	< 1	NA	< 0.1	< 0.1
P-3029	< 0.1	< 1	NA	< 1	< 1
P-3030	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	< 0.01
P-3031	< 1	< 0.1	NA	< 0.1	< 0.1
P-3032	> 1	< 1	NA	> 1	> 1
P-3033	< 0.1	< 0.01	NA	< 0.01	< 0.1
P-3034	< 0.1	< 0.1	NA	< 1	< 1

P-3035	< 1	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1
P-3036	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1
P-3037	> 1	< 1	NA	NA	NA
P-3038	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-3039	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-3040	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.01	NA
P-3041	< 0.01	< 1	< 1	< 1	NA
P-3042	< 0.01	< 0.1	< 1	< 0.1	NA
P-3043	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-3044	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-3045	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	NA
P-3048	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-3049	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-3050	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.1	NA
P-3051	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-3052	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-3053	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.1	NA
P-4001	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.01
P-4002	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	< 1
P-4003	< 0.1	< 1	< 1	< 1	NA
P-4004	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.1	NA
P-4005	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4006	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4007	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4008	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4009	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4010	< 0.01	< 1	< 1	< 1	NA
P-4011	< 0.01	< 1	< 1	< 1	NA
P-4012	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-4013	< 0.01	< 1	> 1	< 1	NA
P-4014	< 0.01	< 0.1	< 1	> 1	NA
P-4015	< 0.1	< 0.1	> 1	> 1	NA
P-4016	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA
P-4017	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4018	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4019	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4020	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4021	< 0.1	< 1	> 1	< 1	NA
P-4022	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4023	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-4024	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4025	< 1	> 1	< 1	< 0.1	NA
P-4026	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4027	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA
P-4028	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA
P-4029	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA
P-4030	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-4031	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA
P-4032	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA

P-4036	< 0.01	< 1	> 1	< 0.1	NA
P-4037	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-4038	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4039	< 1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4040	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4041	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4046	< 0.1	< 1	NA	< 1	NA
P-4047	> 1	> 1	NA	> 1	NA
P-4048	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4049	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4050	< 1	< 1	NA	< 1	NA
P-4051	< 1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4052	< 1	> 1	NA	< 1	NA
P-4053	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4054	< 0.01	> 1	NA	< 0.1	NA
P-4055	< 0.1	< 1	NA	NA	NA
P-4056	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-4057	< 0.1	> 1	NA	< 1	NA
P-4058	< 0.1	> 1	NA	< 1	NA
P-4059	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4060	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4061	< 0.1	> 1	NA	< 0.1	NA
P-4062	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4063	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4064	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4065	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4066	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4067	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4068	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4069	< 1	> 1	NA	< 0.1	NA
P-4070	> 1	> 1	NA	> 1	NA
P-4071	< 1	> 1	NA	< 0.01	NA
P-4072	< 0.1	> 1	NA	< 0.1	NA
P-4073	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4074	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4075	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4076	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4077	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4078	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4079	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4080	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4081	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4082	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4083	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4084	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4085	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA

P-4086	< 1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4087	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4088	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4089	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4090	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4091	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4092	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4093	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4094	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4095	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4096	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4097	< 1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4098	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4099	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.1	NA
P-4100	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.1	NA
P-4101	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4102	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4103	< 1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4104	< 1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4105	< 0.1	> 1	NA	< 0.1	NA
P-4106	< 0.1	< 1	NA	< 0.01	NA
P-4107	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4108	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4109	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4110	< 0.1	< 1	NA	< 1	NA
P-4111	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4112	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4113	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4114	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4115	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4116	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4117	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4118	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4119	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4120	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.1	NA
P-4121	< 0.1	< 0.01	NA	< 0.1	NA
P-4122	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4123	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4124	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.01	NA
P-4125	< 0.1	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4126	< 0.01	< 0.1	NA	< 0.01	NA
P-4127	< 0.1	< 1	NA	< 0.1	NA
P-4128	< 0.1	> 1	NA	< 1	NA
P-4129	< 0.1	< 1	NA	< 1	NA
P-4130	< 0.01	< 1	NA	< 0.01	NA

下表表明指定例示性化合物對 BCR-FMS、BCR-KIT、BCR-FLT3、BCR-NTRK1、BCR-NTRK2 及 BCR-NTRK3 BaF3 細胞、MV-4-11 細胞及 SKNSH 細胞的細胞增殖的抑制：

化合物 編號	細胞增殖抑制 IC ₅₀ 值 (μM)						
	BCR/BaF3					MV-4-11	SKNSH
	Fms	Kit	TrkA	TrkB	TrkC		
P-3001	< 0.1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3003	< 1	> 1	NA	NA	NA	NA	NA
P-3004	< 0.1	> 1	< 10	< 10	< 10	< 10	NA
P-3005	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3006	< 1	> 1	< 20	-	-	NA	NA
P-3007	< 1	-	-	-	-	NA	NA
P-3008	< 0.1	> 1	NA	NA	NA	NA	NA
P-3009	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3010	< 0.1	< 1	-	-	-	NA	NA
P-3011	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	NA	NA
P-3012	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	NA
P-3013	< 0.1	> 1	-	-	-	< 10	NA
P-3014	< 0.1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3015	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3016	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3017	< 1	> 1	-	-	-	NA	NA
P-3018	< 0.1	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA
P-3019	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 1	< 10
P-3020	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 1
P-3021	< 0.01	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-3022	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA
P-3023	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	NA
P-3024	< 0.01	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	NA	< 1
P-3025	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-3026	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	-
P-3027	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	-
P-3028	< 1	< 0.1	< 0.1	< 1	< 0.1	NA	< 20
P-3029	< 0.1	< 1	> 1	> 1	< 1	NA	-
P-3030	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-3031	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-3032	< 1	< 1	< 1	> 1	< 1	NA	< 1
P-3033	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-3034	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 1	< 0.1	NA	< 1
P-3035	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	< 1	< 1
P-3036	< 0.01	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	< 20
P-3037	> 1	> 1	> 1	-	> 1	NA	-

P-3038	< 1	< 1	< 1	> 1	< 1	> 1	-
P-3039	< 0.01	< 1	< 1	< 1	< 0.1	< 1	> 1
P-3040	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	> 1
P-3041	< 0.01	< 1	< 1	< 1	< 0.1	NA	> 1
P-3042	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	> 1
P-3043	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-3044	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	> 1
P-3045	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.1	NA	-
P-3048	< 0.01	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-3049	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA	NA	NA	NA
P-3050	< 0.1	< 1	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-3051	< 0.1	< 1	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-3052	< 0.1	NA	< 0.1	NA	< 0.01	NA	NA
P-3053	< 0.01	NA	< 0.1	NA	< 0.01	NA	NA
P-4001	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 1	< 1
P-4002	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	NA	< 0.1
P-4003	< 0.1	> 1	< 1	< 1	< 0.1	< 1	> 1
P-4004	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 1	< 1
P-4005	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 1	< 1
P-4006	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 0.1
P-4007	< 0.01	< 1	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 1	< 1
P-4008	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 1
P-4009	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.1	< 0.1
P-4010	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 1	< 1
P-4011	< 0.01	> 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 1
P-4012	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 1	> 1
P-4013	< 0.01	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 1
P-4014	< 0.1	> 1	< 1	< 1	< 1	< 1	> 10
P-4015	< 0.01	> 1	< 1	< 1	< 0.1	< 1	> 1
P-4016	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.1	> 1
P-4017	< 0.01	< 1	< 1	< 1	< 0.1	< 1	< 1
P-4018	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 1	< 1
P-4019	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 1	> 1
P-4020	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-4021	< 1	> 1	> 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4022	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4023	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	< 1
P-4024	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	> 1
P-4025	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	> 1
P-4026	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4027	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4028	< 0.01	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4029	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4030	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	NA
P-4031	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4032	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	NA

P-4036	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	NA
P-4037	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-4038	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	NA	NA
P-4039	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	NA
P-4040	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4041	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4046	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 10
P-4047	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4048	< 0.01	< 1	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4049	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4050	< 1	> 1	< 1	< 1	< 1	NA	< 1
P-4051	< 1	> 1	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4052	< 1	> 1	< 1	< 1	< 0.01	NA	> 1
P-4053	< 1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4054	< 1	< 1	< 1	< 1	< 0.01	NA	< 10
P-4055	< 1	> 1	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4056	< 1	> 1	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4057	< 1	> 1	> 1	> 1	< 1	NA	< 10
P-4058	< 0.1	< 1	< 1	< 1	< 0.1	NA	< 10
P-4059	< 0.1	> 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-4060	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-4061	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4062	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4063	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA	< 1
P-4064	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4065	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4066	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4067	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4068	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4069	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4070	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	NA	NA
P-4071	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	NA
P-4072	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4073	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4074	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	NA
P-4075	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4076	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4077	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4078	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4079	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4080	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4081	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4082	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4083	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4084	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	< 10
P-4085	< 1	> 1	< 1	NA	< 0.1	NA	NA

P-4086	NA	NA	< 0.01	NA	NA	NA	NA
P-4087	< 1	> 1	< 1	< 0.1	< 0.01	NA	NA
P-4088	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	NA
P-4089	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.01	NA	< 10
P-4090	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4091	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-4092	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4093	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4094	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4095	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4096	< 0.01	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	NA	< 10
P-4097	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	NA	< 10
P-4098	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA	< 10
P-4099	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	NA	< 1
P-4100	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	NA	NA	< 1
P-4101	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.01	NA	NA	< 1
P-4102	< 0.01	< 1	< 1	< 0.1	NA	NA	< 1
P-4103	< 0.1	> 1	< 1	> 1	> 1	NA	> 1
P-4104	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	NA	< 1
P-4105	< 0.1	> 1	< 0.1	< 1	< 1	NA	< 10
P-4106	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	< 1
P-4107	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	< 1
P-4108	< 0.1	> 1	< 1	< 1	< 0.1	NA	> 1
P-4109	< 0.1	< 1	< 1	< 1	NA	NA	< 10
P-4110	< 0.1	< 1	> 1	> 1	NA	NA	< 10
P-4111	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4112	< 0.1	> 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	< 10
P-4113	< 0.01	< 1	< 0.1	NA	NA	NA	NA
P-4114	< 0.01	< 1	< 0.01	NA	NA	NA	NA
P-4115	< 0.01	< 1	< 0.1	< 0.1	< 0.01	NA	NA
P-4116	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4117	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4118	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4119	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4120	< 0.1	< 1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4121	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4122	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4123	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-4124	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 1
P-4125	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	NA
P-4126	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA	< 0.1
P-4127	< 0.01	< 0.1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	< 10
P-4128	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	> 1
P-4129	< 0.1	< 1	< 1	< 0.1	< 0.1	NA	> 10
P-4130	< 0.01	> 1	< 0.1	< 0.01	< 0.01	NA	< 10

化合物 P-3001、P-3004、P-3006、P-3008、P-3013、P-3019、P-3027、P-3036、P-3039、P-3040、P-3041、P-3042、P-3043、P-3044、P-3045、P-4001、P-4004、P-4005、P-4006、P-4007、P-4008、P-4009、P-4010、P-4011、P-4012、P-4013、P-4014、P-4015、P-4016、P-4017、P-4022、P-4023、P-4024、P-4025 及 P-4026 至 P-4130 在破骨細胞分化檢定中進行評定且展示活性，其中在此檢定中，化合物 P-3004、P-3006、P-3008、P-3019、P-3027、P-3036、P-3039、P-3041、P-3042、P-4001、P-4004、P-4005、P-4006、P-4007、P-4008、P-4009、P-4010、P-4011、P-4012、P-4013、P-4014、P-4015、P-4016 及 P-4023 展示低於 $0.1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值。

化合物亦在脾增大小鼠模型中展示活體內活性，其中裸小鼠脾臟中之 BaF3 細胞生長經化合物處理後可展示得到抑制。用 BCR-FMS、BCR-TRK1 或 BCR-TRK2 中之任一者工程改造 BaF3 細胞以分別評定 Fms、TrkA 或 TrkB 抑制之活體內抑制作用。將 BaF3 細胞維持於生長培養基(含有 10% FBS、1% PenStrep、1% NEAA 及 1% L-麩胺醯胺且補充有 5% 鼠類 IL-3 及 1 mg/mL G418 之 RPMI) 中。在開始之前四天，將 2×10^6 個細胞接種於使用生長培養基之 T150 透氣燒瓶中且在 37°C 下在 5% CO_2 中培育 3 天。開始之前一天，藉由離心收集細胞且再懸浮於無 IL-3 之生長培養基中。在細胞植入當天，藉由離心收集細胞，用 $3 \times 20 \text{ mL}$ RPMI 沖洗，隨後再懸浮於 5.4 mL 培養基中且計數，隨後視需要再用 RPMI 調節以得到 5×10^7 個細胞/毫升。在第 1 天，用 BaF3

細胞靜脈內注射 5-6 週齡之雌性 nu/nu 小鼠，其中在尾部靜脈注射 0.1 mL (5×10^6 個) 細胞 (包括未進行細胞注射之小鼠作為對照組)。化合物於二甲亞碲中之儲備液在室溫下避光儲存。在給藥之前稀釋儲備液，將 22 μ L 化合物儲備液稀釋成 858 μ L 稀釋液 (或 50 μ L 稀釋成 1950 μ L)，使得在所有給藥懸浮液及媒劑對照組中媒劑為 1.0% 聚山梨醇酯 80、0.5% 羥基丙基甲基纖維素，最終二甲亞碲為 2.5%。在使用之前製備給藥懸浮液：藉由倒置進行混合且於水浴中音波處理，得到均勻懸浮液。在第 10-18 天，僅用媒劑或所要含量之化合物於媒劑中之溶液處理小鼠，每 25 gm 小鼠約 0.2 mL，藉由經口管飼法一天一次，或在一些情況下，每天兩次。在第 18 天，向小鼠投予最終劑量，且 2 小時之後獲取血漿樣品。最終劑量後 4 小時，處死小鼠，再收集血漿樣品且移出小鼠脾臟且稱量。將媒劑對照組小鼠之平均脾重量與測試化合物小鼠之平均脾重量比較。脾生長抑制%以 $100 \times [(\text{脾重量}_{\text{媒劑對照組}} - \text{脾重量}_{\text{測試化合物}}) / \text{脾重量}_{\text{媒劑對照組}}]$ 來計算。在一些情況下，化合物不會在所有檢定中進行測試，由下表中 NA 所示。

下表提供表明脾增大小鼠模型中指定例示性化合物 (除非另外指明，否則以每公斤 10 mg 每天給予一次) 之脾生長抑制%的資料：

化合物編號	脾生長抑制%		
	Fms	TrkA	TrkB
P-3004	43	NA	NA
P-3010	47	NA	NA
P-3013	48	NA	NA
P-3019	40	NA	14
P-3027	42	NA	2
P-3045	11	NA	NA
P-4004	36	16	41
P-4004*	70	40	91
P-4005	65	25	35
P-4006	55	NA	21
P-4007	28	NA	19
P-4012	24	NA	NA
P-4022	42	NA	33
P-4026	41	NA	NA
P-4027	-1.4	NA	NA
P-4028	86	NA	88
P-4029	66	NA	NA
P-4030	58	NA	50
P-4031	29	NA	NA
P-4053	69	NA	NA
P-4090 [#]	38	NA	NA
P-4084	6.2	NA	NA
P-4062	76	NA	NA
P-4061	48	NA	NA
P-4112	9.5	NA	NA
P-4110	30	NA	NA
P-4124	20	NA	NA
P-4120	37	NA	NA
P-4123 [#]	14	NA	NA
P-4130	70	NA	NA
P-4128	15	NA	NA

*以 30 mg/kg 給予。

[#]以 5 mg/kg 給予。

作為相對可溶性之指標，評定化合物在水溶液中之濁度。為評定在不同生理學腔室（諸如胃、腸及血液）中之可能化合物特性，使用一系列具有不同 pH 值之水性緩衝液。因此，用四種不同生理學相關緩衝液稀釋各化合物，且藉由分光光度測定法量測溶液濁度。使用因為形成充分不溶懸浮液使三個波長（490、535 及 650 nm）下之平均光學密度提高至高於 0.01 而展示渾濁的化合物濃度來界定在該緩衝液中化合物可溶之界限。

將化合物以 25 mM 之濃度溶解於二甲亞砷中，隨後連續 1:1 稀釋於 96 孔板中（用純二甲亞砷稀釋 10 次），其中各列之最後一個孔為二甲亞砷空白。在檢定板中，將 99 μ L 適當緩衝液添加至各孔中，且將 1 μ L 各樣品稀釋液添加至緩衝液中，從而獲得在具有不同 pH 值之水溶液中的最終總濃度範圍。所用緩衝液為模擬胃液（SGF-pH 1.5）0.5 M NaCl，pH 1.5；模擬腸液（SIF-pH 4.5 及 pH 6.8）0.05 M NaH_2PO_4 ，pH 4.5 及 6.8；及 HEPES 緩衝液（HEPES-pH 7.4）10 mM HEPES、150 mM NaCl，pH 7.4。亦評定對照化合物 芩、雌三醇及鹽酸普萘洛爾（propranolol HCl）。將培養板離心，隨後混合 1 分鐘，且使用 Tecan Safire II 讀取吸光度以在每孔四個位置處在可見光範圍內之波長（490、535 及 650 nm）下讀取，從而反映當前濁度。將各孔中對於各波長之平均光學密度相對於化合物濃度繪製曲線，且對於各波長，曲線與 0.01 之臨限 O.D. 相交之濃度報導為終點濁度檢定結果。使用三個波長之平均值來比較化合物之濁度。

若臨限濃度為 $<31.3 \mu\text{M}$ ，則認為化合物具有低可溶性，若臨限濃度為 $31.3 \mu\text{M}$ 至 $250 \mu\text{M}$ ，則認為化合物具有中等可溶性，且若臨限濃度為 $>250 \mu\text{M}$ ，則認為化合物具有高可溶性。

下表表明基於指定例示性本發明化合物在各 pH 值下之濁度臨限濃度的相對可溶性 (L = 低，M = 中等，H = 高)：

化合物編號	濁度臨限值 (L、M、H)			
	1.4	4.5	6.8	7.4
P-3001	H	L	L	L
P-3004	H	L	L	L
P-3010	H	L	L	M
P-3011	L	L	L	L
P-3012	M	M	M	M
P-3013	L	L	L	L
P-3014	H	M	M	M
P-3018	H	M	M	M
P-3019	H	L	L	L
P-3039	H	M	M	M
P-3040	M	M	M	M
P-3043	M	M	M	M
P-3044	L	L	L	M
P-3045	M	M	M	L
P-4001	M	M	M	M
P-4002	H	M	M	M
P-4003	M	M	M	M
P-4004	M	M	L	L
P-4005	M	L	L	L
P-4006	H	L	L	L
P-4007	M	L	L	L
P-4008	M	M	M	M
P-4009	H	M	L	L
P-4010	H	M	L	L
P-4011	M	M	M	M
P-4012	M	L	L	L
P-4013	H	M	M	M
P-4014	M	M	M	M
P-4015	M	M	M	M
P-4016	M	H	M	M
P-4017	M	M	M	L

P-4018	M	L	L	L
P-4019	M	L	L	L
P-4022	H	M	L	L
P-4023	H	M	L	L
P-4024	M	L	M	M
P-4025	M	L	L	L
P-4036	H	M	L	L
P-4037	H	M	M	M
P-4048	H	M	M	M
P-4049	H	L	L	L
P-4050	H	L	L	L
P-4051	H	M	M	L
P-4052	L	L	L	L
P-4053	H	M	M	M
P-4054	H	M	M	M
P-4055	M	M	L	L
P-4056	M	M	M	L
P-4057	L	L	L	M
P-4058	M	L	L	L
P-4059	M	L	L	L
P-4060	H	M	M	M
P-4061	M	L	M	M
P-4062	H	L	M	L
P-4063	M	M	M	M
P-4064	H	M	L	L
P-4065	H	M	M	M
P-4066	M	L	L	M
P-4067	H	M	M	M
P-4068	H	M	M	M
P-4069	M	L	M	M
P-4070	H	M	M	M
P-4071	M	M	M	M
P-4072	M	L	L	L
P-4073	M	L	L	L
P-4074	H	M	M	M
P-4075	M	L	L	L
P-4076	M	M	M	L
P-4077	M	L	L	L
P-4078	M	L	L	L
P-4079	H	M	M	M
P-4080	M	M	H	M
P-4081	H	M	H	M
P-4082	M	L	L	L
P-4083	M	M	M	H
P-4084	M	M	M	H
P-4087	H	M	M	M

P-4088	H	M	M	M
P-4089	H	M	M	M
P-4090	M	M	M	M
P-4091	H	M	M	M
P-4092	M	M	M	M
P-4093	H	L	L	L
P-4094	H	L	M	M
P-4095	M	M	M	M
P-4096	H	L	L	L
P-4097	M	L	L	L
P-4098	H	L	M	M
P-4099	H	L	L	L
P-4100	H	M	M	M
P-4101	M	L	L	L
P-4102	H	M	M	M
P-4103	L	M	M	M
P-4104	M	L	L	L
P-4105	M	M	M	M
P-4106	M	M	L	M
P-4107	M	M	M	M
P-4108	H	M	M	M
P-4109	L	L	L	L
P-4110	M	L	L	L
P-4111	H	L	L	L
P-4112	M	M	M	H
P-4114	H	L	L	L
P-4115	H	M	M	M
P-4116	H	M	M	M
P-4117	H	L	L	L
P-4118	H	M	M	L
P-4119	H	M	M	L
P-4120	L	M	M	M
P-4121	H	H	H	H
P-4122	H	L	M	L
P-4123	H	L	L	L
P-4124	M	L	L	M
P-4125	H	L	L	L
P-4127	H	M	M	M
P-4128	H	M	M	M
P-4129	H	M	M	M
P-4130	H	M	M	M

CYP (細胞色素 P450) 酶為肝臟中所存在之主要藥物代謝酶。測定化合物對 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 (BFC) 及 CYP3A4 (BQ) 中之每一者的 CYP 酶活性之抑制 (IC_{50} 值)，其中抑制已知受質之代謝使得代謝產物之螢光降低。產物之螢光經監視為化合物濃度之函數。

將化合物溶解於 DMSO 中達 100 mM 之濃度。用 82 μ L 乙腈稀釋 1 μ L 此等溶液。隨後將 11 μ L 等份之此溶液添加至 204 μ L 輔因子混合物 (1.3% NADPH 再生系統溶液 A、1.04% NADPH 再生系統溶液 B (來自 BDBiosciences)、5% 乙腈及 0.05% DMSO) 中。隨後將其 1:1 連續稀釋 (160 μ L 至 160 μ L 輔因子混合物中)，總共 10 個等級。將 10 μ L 等份之此最終混合物分配於 384 孔檢定板中且在 37°C 下培育 10 分鐘。向此等檢定板中添加酶及受質混合物 (10 μ L; 0.5 pmol CYP1A2/5 μ M CEC; 1.0 pmol CYP2C9/75 μ M MFC; 0.5 pmol CYP2C19/25 μ M CEC; 1.5 pmol CYP2D6/1.5 μ M AMMC; 1.0 pmol CYP3A4/50 μ M BFC; 或 1.0 pmol CYP3A4/40 μ M BQ)。在 37°C 下培育檢定板 (CYP1A2-15 分鐘; CYP2C9-45 分鐘; CYP2C19、2D6 及 3A4-30 分鐘) 且在 Tecan Safire 2 板讀取器中讀取 (CYP1A2、2C19 及 3A4 409 激發/460 發射; CYP2C9 及 2D6 409 激發/530 發射)。使用信號相對於化合物濃度測定 IC_{50} 值。此檢定之酶及受質獲自 BD Biosciences。儘管測定活體內 CYP 作用時涉及其他因素，但化合物之較佳 IC_{50} 值為 $>5 \mu$ M，更佳 IC_{50} 值為 $>10 \mu$ M。

下表表明指定例示性本發明化合物之 Cyp 抑制：

化合物 編號	Cyp IC ₅₀ 值 (μM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4 (BQ)
P-3001	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3004	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3006	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	NA
P-3008	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	NA
P-3009	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	NA
P-3010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3011	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3013	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3018	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-3019	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3039	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	NA
P-3040	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3041	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-3043	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3044	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3048	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3049	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3050	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3051	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-3052	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-3053	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4001	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	NA
P-4002	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4003	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4004	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4005	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4006	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4007	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4008	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4009	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4011	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	> 10
P-4012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4013	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-4014	> 10	> 10	5-10	< 5	5-10	> 10
P-4015	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4016	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4017	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4018	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4019	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4022	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10	> 10
P-4023	> 10	< 5	> 10	5-10	< 5	> 10
P-4024	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10

P-4025	> 10	5-10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-4028	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4029	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4030	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4031	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10
P-4036	5-10	5-10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-4037	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-4041	5-10	< 5	5-10	> 10	> 10	5-10
P-4047	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4048	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4049	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4050	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4051	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4052	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4053	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4054	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4055	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4056	> 10	5-20	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4057	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4058	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4059	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4060	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4061	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4062	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4063	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4064	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4065	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4066	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10
P-4067	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4068	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4069	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-4070	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4071	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4072	> 10	< 10	5-10	5-10	> 10	> 10
P-4073	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4074	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4075	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4076	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 5
P-4077	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4078	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4079	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4080	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4081	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4082	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10
P-4083	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4084	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10

P-4087	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4088	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4089	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4090	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4091	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4092	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4093	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4094	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4095	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4096	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	5-10
P-4097	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4098	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4099	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	< 5
P-4100	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4101	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4102	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4103	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4104	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4105	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4106	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4107	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4108	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4109	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4110	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4111	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-4112	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4113	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4114	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4115	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4116	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4117	5-10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4118	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4119	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4120	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4121	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4122	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-4123	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4124	< 5	< 5	< 5	< 5	> 10	> 10
P-4125	> 10	> 10	> 10	> 5	> 10	> 10
P-4126	< 5	> 10	> 10	> 10	< 10	5-10
P-4127	> 10	5-10	> 10	> 10	< 5	< 5
P-4128	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-4129	> 10	> 10	5-10	5-10	< 5	< 5
P-4130	> 10	< 5	> 10	> 10	< 5	> 10

評定化合物在雄性斯普拉格多利大鼠 (Sprague Dawley rat) 或雄性比格爾犬 (Beagle dog) 中之藥物動力學特性 (包括其任何固體形式或調配物)。每天藉由靜脈內注射經由手術植入之頸導管或藉由經口管飼法 (經口) 給予大鼠化合物。將各化合物製備成於二甲亞砷中之 20 mg/mL 儲備溶液，將其進一步稀釋以提供所要濃度之給藥儲備液而用於靜脈內或經口調配物。對於靜脈內給藥，用 Solutol®:乙醇:水之 1:1:8 混合物稀釋給藥儲備液。對於經口給藥，用 1% 甲基纖維素稀釋給藥儲備液。在盒形式 (cassette format) (或各化合物、其固體形式其調配物個別進行) 中，將化合物各稀釋至 0.5 mg/mL 以供靜脈內給藥，且各稀釋至 0.4 mg/mL 以供經口給藥，且分別以 1 mg/kg (2 mL/kg) 或 2 mg/kg (5 mL/kg) 給予。對於靜脈內給藥動物，藉助於肝素鋰抗凝血劑在每天給藥後 5、15、30 及 60 分鐘及 4、8 及 24 小時收集尾部靜脈血液樣品。對於經口給藥動物，藉助於肝素鋰抗凝血劑在每天給藥後 30 分鐘、1、2、4、8 及 24 小時收集尾部靜脈血液樣品。犬每天藉由於適合調配物中之 50 mg/mL 口服膠囊給予。藉助於肝素鋰抗凝血劑在每天給藥後 30 分鐘、1、2、4、8 及 24 小時收集頭靜脈血液樣品。將所有樣品處理成血漿且冷凍以供後期藉由 LC/MS/MS 分析各化合物。繪製血漿含量隨時間變化之曲線以評定 AUC (ng*hr/mL)。本發明化合物較佳相較於先前所述之化合物展示改良之藥物動力學特性，亦即相較於先前所述之化合物，其具有實質上較高之 AUC、Cmax 及半衰期值。

可類似地評定化合物於腦中之滲透性分析。將各化合物製備成於二甲亞砒中之 100 mg/mL 儲備溶液，且對照化合物阿替洛爾 (atenolol) 為 100 mg/mL 且安替比林 (antipyrine) 為 50 mg/mL。在盒形式中，將達三種測試化合物與阿替洛爾及安替比林 (各 180 μ L) 一起組合，且添加至 17.1 mL 1% 甲基纖維素中。化合物為懸浮液形式，其以單次劑量 (每公斤體重 10 mL) 藉由經口管飼法投予 2 組 CD 大鼠 (8-9 週，每組 $n = 3$)，另一組大鼠僅給予媒劑。給藥後 2 小時處死一組化合物處理大鼠，另一組在給藥後 6 小時處死。於 Li-肝素中收集血漿且收集腦，切割成右半球及左半球，稱量且急驟冷凍。藉由平衡透析，使用具有 5 K MW 截留膜 (Nest Group 公司) 之 96 孔平衡透析裝置，按照供應商之方案，將樣品置於透析膜之一側且將相同體積之 1 \times PBS 置於另一側來評定腦勻漿 (30%) 及血漿樣品。在 37 $^{\circ}$ C 下於板旋轉器 (Nest Group 公司) 上培育裝置隔夜。藉由 LC/MS/MS 分析兩側之化合物濃度以計算質量平衡回收率。PBS 側之濃度使用對於各化合物產生之標準曲線計算。PBS 濃度為無化合物濃度，而含生物樣品之側提供於血漿或腦中之濃度。

實施例 17：化合物與護理標準化學治療劑之組合在四種人類癌細胞株中之功效。

可評定本發明化合物 (諸如式 I 化合物) 與標準化學治療劑 (諸如 5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧

賽力鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺或長春鹼)之組合在殺滅人類腫瘤細胞中之有效性。該等檢定為此項技術中已知，例如如美國專利申請案第 11/473,347 號中所述，其關於該等檢定之揭示內容以引用的方式併入本文中。

在本說明書中引用之所有專利及其他參考文獻表明熟習本發明所屬技術之技術者的技術程度，且其以全文引用的方式併入本文中，包括任何表格及圖式，其引用程度相同，如同各參考文獻以全文引用的方式個別地併入本文中一般。

熟習此項技術者應易於瞭解，本發明可經充分修改以獲得所述結果及優點以及其中所固有之結果及優點。本文所述之作為目前代表性較佳具體實例的方法、變化形式及組成物為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者應能想到其中之變化為其他用途，其包涵於本發明之精神內且由申請專利範圍之範疇所界定。

本文說明性描述之發明可在無本文未特別揭示之任何元件、限制的情況下適合地實踐。因此，例如，在本文之各情況下，術語「包含」、「基本上由...組成」及「由...組成」中之任一者可替換為另外兩個術語中之任一者。因此，對於本發明之使用該等術語之一的一具體實例，本發明亦包括此等術語之一替換為此等術語中之其他者的另一具體實例。在各具體實例中，該等術語具有其既定意義。因此，例如，一具體實例可涵蓋「包含」一系列步驟的方法，另一具體實例涵蓋「基本上由相同步驟組成」的方法且第三

具體實例涵蓋「由相同步驟組成」的方法。所用術語及表述以描述性而非限制性術語形式使用，且在使用該等術語及表述時不欲排除所示及所述特徵之任何等效物或其部分，而應認識到在所主張之發明的範疇內可進行各種修改。因此，應瞭解，儘管本發明已藉由較佳具體實例及視情況選用之特徵特別揭示，但熟習此項技術者可採用本文構思之修改及變化，且認為該等修改及變化屬於本發明之由隨附申請專利範圍所界定之範疇內。

此外，若本發明之特徵或態樣根據 Markush 組群或其他替代組群描述，則熟習此項技術者應認識到本發明亦以此根據 Markush 組群或其他組群之任何個別成員或成員之亞群描述。

此外，除非相反地指明，否則若為具體實例提供各種數值，則亦描述藉由取任何 2 個不同值作為範圍之端點而獲得之其他具體實例。該等範圍亦屬於本發明所述之範疇內。

因此，其他具體實例屬於本發明之範疇內且屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

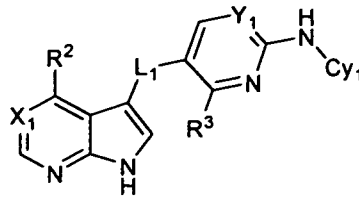
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式 I 化學結構之化合物，



式 I

或其鹽、互變異構體或立體異構體，

其中：

X_1 為 $-N=$ ；

Y_1 為 $-N=$ 且 R^3 為氫；或 Y_1 為 $-C(H)=$ 且 R^3 為氟或氯；

L_1 為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經一或多個 R^5 取代之苯基、或含有 1 至 4 個獨立地選自由 O、S、與 N 組成的群組的雜原子且可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^2 為 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ ；

各 R^4 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、 $-OH$ 、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷基、及視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷氧基；

各 R^5 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、 $-O-R^{10}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O_2)-R^{12}$ 、及視情況經一或多個 R^{13} 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 R^6 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、 C_{3-8}

環烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷基、及視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^6 形成稠合 C_{3-8} 環烷基環；

R^7 為 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個氟取代；

R^{9a} 為 H 且 R^{9b} 選自由以下者所組成之群組：(i) H、 C_{1-6} 烷基、經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基或經羥基取代之 C_{1-6} 烷基及 (ii) C_{3-8} 環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基，其各視情況經一至三個選自 C_{1-6} 烷基、鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氟之成員取代；或

R^{9a} 及 R^{9b} 與其等所連接之氮一起形成具有 0 至 1 個選自 O、N 或 S 之額外雜原子的 5 或 6 員環，其各視情況經一至三個選自 C_{1-6} 烷基、鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氟之成員取代；

各 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷基；且

各 R^{13} 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、-OH 及視情況經一或多個氟取代之 C_{1-6} 烷氧基；

每次出現時，單獨或作為另一取代基之部分的術語「伸烷基」意謂衍生自具有 1 至 6 個碳原子的烷烴之直鏈或分支鏈飽和二價烴部分；

每次出現時，單獨或組合在一起的術語「芳基」意謂含有 6 至 14 個環碳原子之單環、雙環或多環多不飽和芳族烴部分，其可視情況與具有 5-7 個環成員之環烷基稠合；

每次出現時，術語「鹵烷基」意指經一至七個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

每次出現時，術語「雜環烷基」意指飽和或不飽和非芳族環烷基，其含有一至五個選自 N、O、及 S 之雜原子，其中該氮及硫原子視情況經氧化，且該氮原子視情況經四級銨化，剩餘環原子為 C，其中一或兩個 C 原子可視情況經羰基置換；

每次出現時，術語「雜環烷基烷基」意指-(伸烷基)-雜環烷基，其中術語雜環烷基及伸烷基係如以上所定義的；

每次出現時，術語「芳基烷基」意指-(伸烷基)-芳基，其中術語芳基及伸烷基係如以上所定義的；且

每次出現時，術語「雜芳基烷基」意指-(伸烷基)-雜芳基，其中伸烷基係如以上所定義的且術語「雜芳基」意謂含有 5 或 6 個環原子之單環芳環結構、或具有 8 至 10 個原子之雙環芳族基，其具有 1 至 4 個獨立地選自由 O、S、及 N 所組成之群組的雜原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L_1 為 $-CH_2-$ ， Y_1 為 $-C(H)=$ 且 R^3 為 氟。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L_1 為 $-CH_2-$ ， Y_1 為 $-N=$ ，且 R^3 為 H。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 $-C(H)=$ 且 R^3 為 氟。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L_1 為 $-C(=O)-$ ， Y_1 為 $-N=$ ，且 R^3 為 H。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 Cy_1 為視情況經一或多個 R^4 取代之 C_{3-8} 環烷基。

7.如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Cy_1 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基，其各視情況經 1 至 3 個 R^4 取代。

8.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 Cy_1 為視情況經一或多個 R^5 取代之苯基。

9.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 Cy_1 為可用碳原子上視情況經一或多個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代之 5 或 6 員雜芳基。

10.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 Cy_1 為 3-吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基或 4-吡啶基，可用碳原子上視情況經 1 至 3 個 R^6 取代且可用氮原子上視情況經 R^7 取代。

11.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中各 R^6 獨立地選自由以下者所組成之群組：氟、氯、溴、 C_{3-8} 環烷基、視情況經一至三個氟取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經一至三個氟取代之 C_{1-6} 烷氧基；或結合於雜芳基環之相鄰碳原子的兩個 R^6 形成稠合 C_{3-8} 環烷基環。

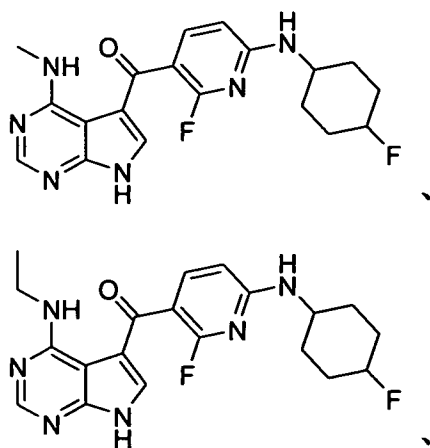
12.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^{9a} 為 H，且 R^{9b} 選自 H、 C_{1-6} 烷基、經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基、經 1 至 3 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經 C_{1-6} 烷基或一至三個氟取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經 C_{1-6} 烷基或一至三個氟取代基取代之環烷基、視情況經 C_{1-6} 烷基取代之雜環烷基、雜環烷基

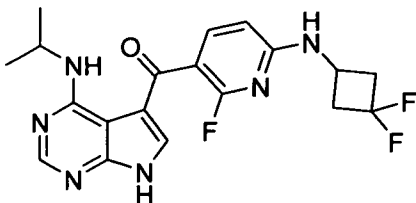
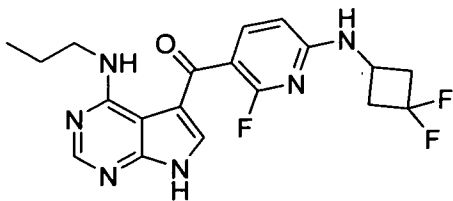
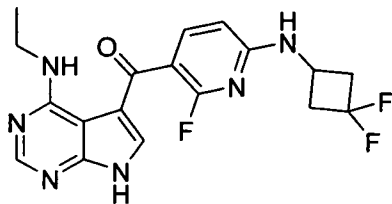
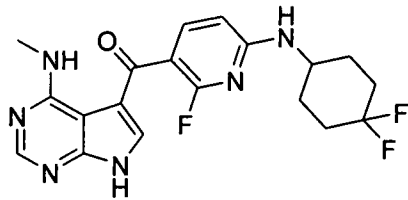
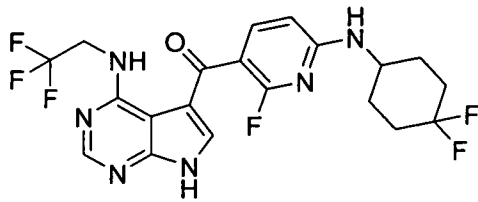
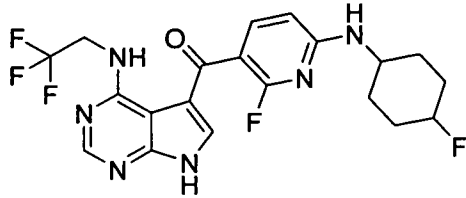
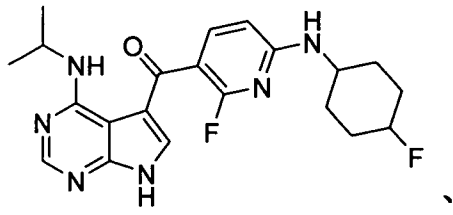
烷基、視情況經 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基、氟或鹵烷基之成員取代之芳基烷基、及視情況經一至三個選自烷基、氟或鹵烷基之成員取代之雜芳基烷基。

13. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^{9a} 為 H，且 R^{9b} 選自 (i) H、甲基、乙基、第三丁基、丙基、異丙基、2-丁基、正丁基、2-羥基-2-甲基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2,2,2-三氟乙基、4,4-二氟環己基、或 4-甲氧基丁基，及 (ii) 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、苯甲基、1-甲基苯甲基、2-四氫呋喃基甲基、或 4-哌啶基，其各視情況經 1 至 3 個選自 C₁₋₆ 烷基、氟或 CF₃ 之成員取代。

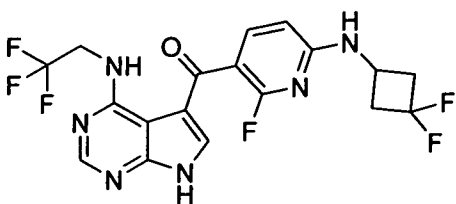
14. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 -N(R^{9a})(R^{9b}) 為 1-哌啶基、4-嗎啉基、1-哌啶基或 1-吡咯啶基，其各視情況經一至三個選自 C₁₋₆ 烷基、鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基或氟之成員取代。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物選自由以下者所組成的群組：





、及



16. 一種化合物，其係選自由以下者所組成的群組：

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4001)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4002)、

(6-氟-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4003)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4004)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4005)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4006)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4007)、

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4008)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4009)、

[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4010)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4011)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4012)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4013)、

(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4014)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4015)、

(6-乙基-吡啶-3-基)-{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-4016)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4017)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4018)、

{6-氟-5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4019)、

(6-溴-吡啶-3-基)-[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4020)、

[5-(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺 (P-4021)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4022)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4023)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4024)、

(4-乙氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4025)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-胺 (P-4026)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4027)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-乙基-吡啶-3-基)-胺 (P-4028)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6-乙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4029)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4030)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4031)、

[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4032)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-胺 (P-4036)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4037)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-3-基)-胺 (P-4038)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-(5-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4039)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4040)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-4041)、

[5-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基)-胺 (P-4042)、

(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-甲酮 (P-4043)、

(6-環丙基-吡啶-3-基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-4044)、

[6-(6-環丙基-吡啶-3-基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-甲酮 (P-4045)、

(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4046)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]-[4-(2-甲基丙-1-烯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4047)、

(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4048)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)氨基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4049)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-3-吡啶基]-[4-(乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4050)、

[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4051)、

[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4052)、

[4-(環丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4053)、

[6-[(4,4-二氟環己基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4054)、

[4-(第三丁基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4055)、

[4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4056)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4057)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4058)、

[2-氟-6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4059)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4060)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4061)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4062)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4063)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4064)、

(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4065)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4066)、

[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4067)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4068)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(1-哌啶基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4069)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(嗎啉基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4070)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4071)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4072)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(四氫呋喃-2-基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4073)、

[4-[(1-乙基-4-哌啶基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮

(P-4074)、

[4-(環戊基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4075)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4076)、

[4-(1-乙基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4077)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(第二丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4078)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4079)、

[4-(丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4080)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4081)、

[4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4082)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4083)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4084)、

- [2-甲氧基-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4085)、
- [6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4086)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4087)、
- [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4088)、
- [6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4089)、
- [6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4090)、
- [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4091)、
- [2-氟-6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4092)、
- [4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4093)、
- [6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4094)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4095)、

[4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4096)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4097)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4098)、

[4-(環戊基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4099)、

[4-(丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4100)、

[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4101)、

[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4102)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4103)、

[4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(5-

甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4104)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4105)、

[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4106)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4107)、

● [2-氟-6-[(5-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4108)、

[2-氟-6-(環己基胺基)-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4109)、

[2-氟-6-(環己基胺基)-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4110)、

[4-(環己基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-

● 甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4111)、

[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4112)、

[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4113)、

[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4114)、

[2-氟-6-[(6-甲基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4115)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫哌喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4116)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4117)、

[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4118)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4119)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4120)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4121)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4122)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4123)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4124)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(6-乙基

-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4125)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4126)、

N-環丙基-5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4127)、

5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲

基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

(P-4128)、

N-環丙基-5-[[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4129)、

5-[[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲

基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

(P-4130)、

5-[[6-(環己基胺基)-2-氟-3-吡啶基]甲基]-N-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (P-4131)、

[2-氟-6-[(6-甲氧基-3-吡啶基)胺基]-3-吡啶

基]-[4-[[[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4132)、

[6-[(6-乙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4133)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4134)、

[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4135)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4136)、

[4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4137)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4138)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4139)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4140)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4141)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4142)、

[2-氟-6-[(4-氟環己基)胺基]-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4143)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[2-氟-6-[(4-

氟環己基)胺基]-3-吡啶基]甲酮 (P-4144)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4145)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4146)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4147)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4148)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4149)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4150)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4151)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4152)、

[6-[(3,3-15 二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫哌喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4153)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4154)、

[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4155)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4156)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4157)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4158)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4159)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮
(P-4160)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]甲酮
(P-4161)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-(乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4162)、

[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟

環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4163)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(甲氧基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4164)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4165)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]-[4-(四氫哌喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4166)、

[4-[[[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4167)、

[4-[[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-氟-3-吡啶基]甲酮 (P-4168)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-甲基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4169)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4170)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-5-基]甲酮 (P-4171)、

4-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮 (P-4172)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-

羥基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4173)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶

基]-[4-[[[(1R,3R)-3-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-5-基]甲酮 (P-4174)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶

基]-[4-[[[(1R,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-5-基]甲酮 (P-4175)、

1-[3-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-1-基]乙酮

(P-4176)、

(2R)-2-[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮 (P-4177)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二

氧硫雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4178)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶

基]-[4-[[[(1R,2R)-2-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4179)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4180)、

4-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮 (P-4181)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4182)、

4-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮 (P-4183)、

[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫雜環己烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4184)、

1-環丙基-4-[[[5-[6-[(6-環丙基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮 (P-4185)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1S)-1-甲基丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (P-4186)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(3-羥基-1-

甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4187)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4188)、

4-[[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-2-酮 (P-4189)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4190)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,3R)-3-羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4191)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮

(P-4192)、

1-[3-[[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]吡咯啉-1-基]乙酮 (P-4193)、

(2R)-2-[[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環己酮 (P-4194)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫

雜環戊烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基]甲酮

(P-4195)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R,2R)-2-

羥基環己基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基]甲酮

(P-4196)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2-甲

氧基-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基]甲酮

(P-4197)、

4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡

咯并[2,3-d]嘓啶-4-基]胺基]哌啶-2-酮 (P-4198)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[[[(1R)-2,2,2-

三氟-1-甲基-乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基]甲酮

(P-4199)、

4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰基]-7H-吡

咯并[2,3-d]嘓啶-4-基]胺基]-1-甲基-哌啶-2-酮 (P-4200)、

[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-3-吡啶基]-[4-[(1,1-二氧硫

雜環己烷-3-基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-5-基]甲酮

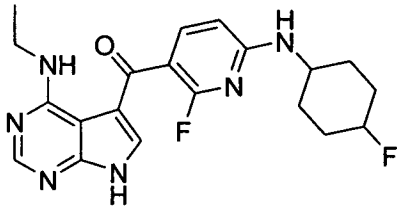
(P-4201)、與

1-環丙基-4-[[5-[6-[(4,4-二氟環己基)胺基]-2-氟-吡啶-3-羰

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基]胺基]吡咯啶-2-酮 (P-4202)

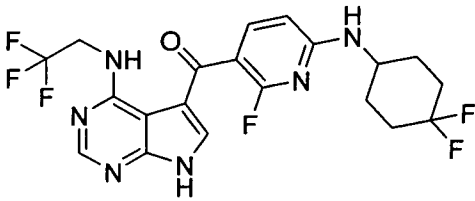
或其鹽、互變異構體或立體異構體。

17. 一種化合物，其具有下式：



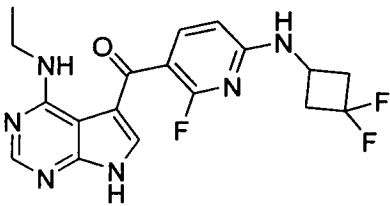
或為其鹽。

18. 一種化合物，其具有下式：



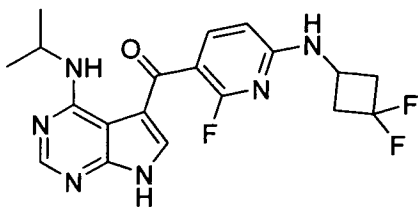
或為其鹽。

19. 一種化合物，其具有下式：



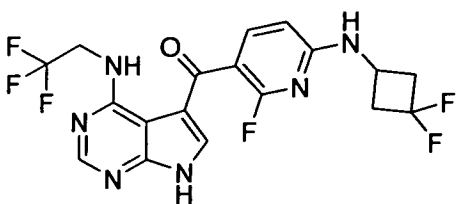
或為其鹽。

20. 一種化合物，其具有下式：



或為其鹽。

21. 一種化合物，其具有下式：



或為其鹽。

22. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

23. 如申請專利範圍第 22 項之組成物，其進一步包含至少一種化學治療劑。

24. 如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該至少一種化學治療劑為吉西他濱 (gemcitabine)。

25. 如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該至少一種化學治療劑為太平洋紫杉醇 (paclitaxel)。

26. 一種如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療罹患激酶介導性疾病或病狀或具有激酶介導性疾病或病狀之風險的個體的醫藥品，該治療包含向該個體投予有效量之該化合物，其中該疾病或病狀選自由以下者所組成之群組：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群 (Charcot Marie Tooth syndrome)、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、全腦缺血 (global ischemia)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、免疫血小板減少性紫癍、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備 (myelopreparation for autologous transplantation)、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色

素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤、及巨細胞瘤。

27.一種如申請專利範圍第1至21項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療罹患激酶介導性疾病或病狀或具有激酶介導性疾病或病狀之風險的個體的醫藥品，該治療包含向該個體投予有效量之該化合物，其中該疾病或病狀係胰臟癌。

28.一種如申請專利範圍第1至21項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療罹患激酶介導性疾病或病狀或具有激酶介導性疾病或病狀之風險的個體的醫藥品，該治療包含向該個體投予有效量之該化合物，其中該疾病或病狀係胃腸基質腫瘤。

29.一種如申請專利範圍第1至21項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療罹患激酶介導性疾病或病狀或具有激酶介導性疾病或病狀之風險的個體的醫藥品，該治療包含向該個體投予有效量之該化合物，其中該疾病或病狀係巨細胞瘤。

30.一種如申請專利範圍第22至25項中任一項之組成物之用途，其係用於製備用於治療選自由以下者所組成之群組之疾病或病狀的醫藥品：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨溶解、全身性硬化症、脫髓鞘症、多發性硬化症、夏馬杜氏症候群、肌萎縮性側索硬化症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、全腦缺血、潰瘍性結腸炎、

克羅恩氏病、免疫血小板減少性紫癍、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、用於自體移植之骨髓製備、移植排斥、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎肥大、第 I 型糖尿病、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤、及巨細胞瘤。

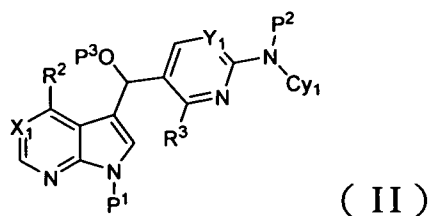
31. 一種如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之組成物之用途，其係用於製備用於治療胰臟癌的醫藥品。

32. 一種如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之組成物之用途，其係用於製備用於治療胃腸基質腫瘤的醫藥品。

33. 一種如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之組成物之用途，其係用於製備用於治療巨細胞瘤的醫藥品。

34. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的方法，該方法包含：

使式 (II) 化合物：



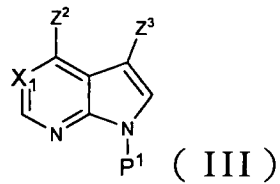
與氧化劑或還原劑在足以製備式 (I) 化合物之條件下接觸，其中 P¹ 及 P² 各獨立地為胺基保護基且 P³ 為 H 或保護基。

35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該氧化劑為戴

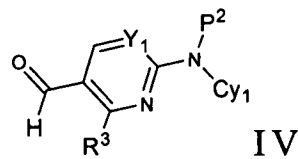
斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 或該還原劑為三烷基砒烷。

36. 一種製備如申請專利範圍第 34 項之式 II 化合物的方法，該方法包含：

使式 (III) 化合物：



與式 IV 化合物：



在足以形成式 (II) 化合物之條件下接觸，其中 Z^2 為氯、溴或 R^2 ，且 Z^3 為碘或離去基；且其中當 Z^2 為氯或溴時，該方法進一步包含添加 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 。

八、圖式：

無