

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97142239

※ 申請日期： 97.10.31

※IPC 分類： ~~C07D~~A61K 31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

激酶抑制劑

KINASE INHIBITORS

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 L 奈斯比

NESBITT, STEPHEN L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街 130 號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 朱安-麥奎爾 吉米茲
JIMENEZ, JUAN-MIGUEL
2. 麥可 莫提瑪
MORTIMORE, MICHAEL
3. 菲利浦 柯立爾
COLLIER, PHILIP
4. 安德魯 米勒
MILLER, ANDREW
5. 史蒂芬 楊
YOUNG, STEPHEN
6. 朝 麥克
MAK, CHAU
7. 克里斯 戴維斯
DAVIS, CHRIS
8. 海德 杜恩
TWIN, HEATHER
9. 蓋 班契里
BRENCHLEY, GUY
10. 丹 伯亞爾
BOYALL, DEAN

國 籍：(中文/英文)

1. 西班牙 SPAIN
2. 英國 U.K.
3. 愛爾蘭 IRELAND
- 4-10.均 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 11 月 02 日；60/984,875

2. 美國；2008 年 04 月 14 日；61/044,575

3. 美國；2008 年 09 月 29 日；61/100,808

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【先前技術】

蛋白質激酶係構成大族群之結構上相關酵素，其係負責控制細胞內之多種訊息轉導過程(參閱 Hardie, G 與 Hanks, S. *蛋白質激酶事實書籍I與II*, 大學出版社, San Diego, CA: 1995)。

一般而言，蛋白質激酶係經由達成從核苷三磷酸至涉及發出訊息途徑之蛋白質受體之磷醯基轉移，以媒介胞內發出訊息。此等磷醯化事件係充作分子起動/關閉轉換器，其可調制或調節標的蛋白質生物學功能。此等磷醯化事件最終係回應多種胞外及其他刺激而被觸發。此種刺激之實例包括環境與化學壓力訊息(例如衝擊、熱衝擊、紫外線輻射、細菌內毒素及 H_2O_2)、細胞活素(例如間白血球活素-1 (IL-1) 與腫瘤壞死因子 α (TNF- α))及生長因子(例如粒性血球巨噬細胞-菌落-刺激因子 (GM-CSF) 與成纖維細胞生長因子 (FGF))。胞外刺激可影響一或多種相關於細胞生長、潛移、分化、激素分泌、轉錄因子活化作用、肌肉收縮作用、葡萄糖新陳代謝作用、蛋白質合成控制、細胞循環之存活與調節之細胞回應。

激酶可藉由其磷醯基化之受質(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)被分類為數個族群。順序主體已被確認，其係一般性地相應於各此等激酶族群(參閱，例如 Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.* **1995**, 9, 576-596; Knighton 等人, *Science* **1991**, 253, 407-414; Hiles 等人, *Cell* **1992**, 70, 419-429; Kunz 等人, *Cell* **1993**, 73, 585-596; Garcia-Bustos 等人, *EMBO J* **1994**, 13,

2352-2361)。

一種絲胺酸/蘇胺酸激酶，蛋白質激酶C- θ (PKC- θ)，係為新穎鈣無關PKC亞族群之一個成員，其係選擇性地被表現於T細胞與骨骼肌中。數條證據顯示PKC- θ 在T細胞活化作用中具有必要角色。於T細胞之抗原刺激時，PKC- θ ，而非其他PKC異構重組物，係快速地自細胞質移位至T細胞與抗原呈現細胞(APC)間之細胞接觸位置，其中其係以T細胞受體(TCR)定位在被稱為中央超分子活化作用群集體(cSMAC)之區域中(Monks等人, 1997, *Nature*, 385: 83-86; Monks等人, 1998, *Nature*, 395: 82-86)。

已有報告指出PKC- θ 會選擇性地活化轉錄因子AP-1與NF- κ B，且整合TCR與CD28共刺激訊息，導致CD28回應元素(CD28RE)在IL-2啟動子中之活化作用(Baier-Bitterlich等人, 1996, *Mol. Cell. Biol.*, 16: 1842-1850; Coudronniere等人, 2000, *PNAS* 97: 3394-3399)。關於PKC- θ 在T細胞之CD3/CD28共刺激中之特定角色係在一項研究中醒目顯示，其中激酶無活性PKC- θ 突變體或反有意義PKC- θ 之表現係劑量依賴性地抑制CD3/CD28共刺激之NF- κ B活化作用，而非TNF- α -刺激之NF- κ B活化作用。這並未伴隨著其他PKC異構重組物被見及(Lin等人, 2000, *Mol. Cell. Biol.*, 20: 2933-2940)。據報告PKC- θ 對SMAC之添補係藉由其N-末端調節功能部位所媒介，且係為T細胞活化作用所必須，因過度表現之PKC- θ 催化片段並未移位且未能活化NF- κ B，然而PKC- θ 催化功能部位-Lck細胞膜結合功能部位嵌合體係能夠重組發出訊息(Bi等人, 2001, *Nat.*

Immunol., 2 : 556-563)。

PKC- θ 對 SMAC 之移位作用顯示係藉由涉及 Vav 與 PI3-激酶之主要 PLC- γ /DAG-獨立機制所媒介 (Villalba 等人, 2002, JCB 157 : 253-263)，然而 PKC- θ 之活化作用需要來自數種發出訊息成份之輸入，該成份包括 Lck、ZAP-70、SLP-76、PLC- γ 、Vav 及 PI3-激酶 (Liu 等人, 2000, JBC, 275 : 3606-3609; Herndon 等人, 2001, J. Immunol., 166 : 5654-5664; Dienz 等人, 2002, J. Immunol., 169 : 365-372; Bauer 等人, 2001, JBC., 276 : 31627-31634)。在人類 T 細胞上之此等生物化學研究已從 PKC- θ 被剔除老鼠中之研究獲得信任，其已確認此酵素在 T 細胞功能中之重要角色。PKC- θ -/- 老鼠為健康且能生育，具有正常發展之免疫系統，但在成熟 T 細胞活化作用中顯示深層缺陷 (Sun 等人, 2000, Nature, 404 : 402-407)。對 TCR 與 TCR/CD28 共刺激之增生回應係如同在對抗原之活體內回應中被抑制 (>90%)。與人類 T 細胞上之研究一致，轉錄因子 AP-1 與 NF- κ B 之活化作用係被消除，造成 IL-2 生產與 IL-2 R 向上調節上之嚴重不足 (Baier-Bitterlich 等人, 1996, MBC, 16, 1842; Lin 等人, 2000, MCB, 20, 2933; Courdonniere, 2000, 97, 3394)。又最近，在 PKC- θ -缺乏老鼠中之研究已顯示關於 PKC- θ 在自身免疫疾病，包括多發性硬化 (MS)、風濕性關節炎 (RA) 及刺激性腸疾病 (IBD) 之老鼠模式發展上之一項角色 (Salek-Ardakani 等人, 2006; Tan 等人, 2006; Healy 等人, 2006; Anderson 等人, 2006)。在此等模式中，PKC- θ -缺乏老鼠顯示在疾病嚴重性上之顯著降低，該疾病嚴重性係與自反應性 T 細胞之發展與效應子功能上之深層缺陷

有關聯。

PKC- θ 除了其在T細胞活化作用中之角色以外，據報告其會媒介大戟二萜醇酯所觸發之存活訊息，其係保護T細胞免於Fas- 與UV- 所誘發之細胞凋零 (Villalba 等人，2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Berttolotto 等人，2000, 275: 37246-37250)。此前存活角色係為吾人所感興趣，因為人類PKC- θ 基因已被定圖譜至染色體10 (10p 15)，一個與會導致T細胞白血病與淋巴瘤之突變型有關聯之區域 (Erdel 等人，1995, Genomics 25: 295-297; Verma 等人，1987, J. Cancer Res. Clin. Oncil., 113: 192-196)。

於活體內，關於PKC- θ 在對感染之免疫回應上之角色係依所遭遇到之病原類型而定。PKC- θ 缺乏之老鼠會誘出對數種病毒感染與原生動物寄生蟲主要利什曼原蟲 (*Leishmania major*) 之正常Th1與胞毒T細胞所媒介之回應，且有效地清除此等感染 (Marsland 等人，2004; Berg-Brown 等人，2004; Marsland 等人，2005; Giannoni 等人，2005)。但是，PKC- θ 缺乏之老鼠未能從事正常Th2 T細胞回應以抵抗寄生蟲巴西鈎蟲及某些過敏原 (Marsland 等人，2004; Salek-Ardakani 等人，2004)，且未能清除單核細胞增生利斯特氏菌感染 (Sakowicz-Burkiewicz 等人，2008)。明顯地在一些情況中，於T細胞活化作用中對於PKC- θ 之需要可被旁通，且這多半係涉及其他訊息之提供至T細胞，無論是來自先天免疫系統之細胞，或直接來自呈病原結合分子圖樣(PAMP)形式之病原 (Marsland 等人，2007)。

最近，於PKC- θ -缺乏老鼠上之研究已顯示關於PKC- θ 在發

展自身免疫疾病之老鼠模式上之一項角色，該疾病包括多發性硬化、風濕性關節炎及炎性腸疾病。在所有情況中，於檢視之情況下，PKC- θ -缺乏之老鼠係顯示顯著降低與發展新發現T細胞種類(Th17細胞)上之深層缺陷有關聯之疾病嚴重性(Salek-Ardakani 等人, 2006; Tan 等人, 2006; Healy 等人, 2006; Anderson 等人, 2006; Nagahama 等人, 2008)。PKC- θ 因此在自身免疫性之背景中顯現對於發展病原自反應性Th17細胞係為必要。此等觀察係支持以下想法，以PKC- θ 作為標的將提供一種以自身免疫T細胞回應為標的，而保留許多T細胞回應(例如對病毒感染)完好無傷之方式。

PKC- θ 除了其在T細胞活化作用中之角色以外，其會媒介大戟二萜醇酯所觸發之存活訊息，其係保護T細胞免於Fas-與UV-所誘發之細胞凋零(Villalba 等人, 2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Berttolotto 等人, 2000, 275: 37246-37250)。此前存活角色係為吾人所感興趣，因為人類PKC- θ 基因已被定圖譜至染色體10 (10p 15)，一個與會導致T細胞白血病與淋巴瘤之突變型有關聯之區域(Erdel 等人, 1995, Genomics 25: 295-297; Verma 等人, 1987, J. Cancer Res. Clin. Oncil., 113: 192-196)。

此等資料一起顯示PKC- θ 係為關於在炎症病症、免疫病症、淋巴瘤及T細胞白血病上之治療介入之吸引人標的。

因此，對發展可作為蛋白質激酶抑制劑使用之化合物有很大需求。特定言之，一般期望發展可作為激酶譬如PKC- θ 之抑制劑使用之化合物，特別是在目前可取得關於牽涉其活化作用之大多數病症之不適當治療藥品下。

選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 Q1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代；其中當 R_1 為 T1-Q1 時，則 T1 與 Q1 並非皆為不存在。

R_2 為 $-H$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 、 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ 或 C1-10 脂族，視情況被一或多個鹵素、苯基、 OR^* 或 $N(R^*)_2$ 取代。

各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^* C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^*$ 、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^* C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

各 R_5 與 R_6 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族。

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R^{**})_2$ ，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $C=O$ 。

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 $-CN$ 。

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、 $-OR''$ 、

$-N(R'')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p NR''$ 、鹽基、烷氧羰基烷基或乙鹽氧基烷基。

各 R^+ 係獨立為 $-H$ 、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{++} 係獨立為 $-H$ 或鹵素。

各 R' 係獨立為 $-H$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 $R^{\wedge}$ 係獨立為 $-H$ 、C1-10 烷基或芳烷基，其中各 $R^{\wedge}$ 係視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R'' 係獨立為 $-H$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R 係獨立為 $-H$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^* 係獨立為 $-H$ 或 C-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{**} 係獨立為 $-H$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

x 為 0 或 1。

y 為 0, 1 或 2。

各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3。

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

於一項具體實施例中，本發明係為一種在病患中治療或預防蛋白質激酶所媒介症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物或組合物。

於一項具體實施例中，本發明係為製造本發明之化合物或組合物，供在病患中用於治療或預防蛋白質激酶所媒介之症狀。

於另一項具體實施例中，本發明之化合物與組合物亦可用於研究在生物學與病理學現象中之激酶；研究藉由此種激酶所媒介之胞內訊息轉導途徑；及新穎激酶抑制劑之比較評估。

發明詳述

本發明係關於可作為蛋白質激酶抑制劑使用之化合物與組合物（譬如醫藥組合物）。

於一項具體實施例中，本發明之化合物與組合物係有效作為 PKC θ 之抑制劑。

本發明化合物包括一般性地於本文中所描述者，且進一步藉由本文中所揭示之種類、亞組及物種說明。當於本文中使用時之下述定義將適用，除非另有指出。對本發明之目的而言，化學元素係根據元素週期表，CAS 版本，化學與物理手冊，第 75 版確認。此外，有機化學之一般原理係描述於 "有機化學"，Thomas Sorrell，大學科學圖書公司，Sausalito：1999，與 "March 氏高等有機化學"，第 5 版，編著：Smith, M.B. 與 March, J., John Wiley & Sons, New York：2001 中，其全部內容均據此併於本文供參考。

於一項具體實施例中，本發明化合物係以選自包括 I 或 IA 之結構式表示：

OR* 或 $N(R^*)_2$ 取代。

各 R_3 與 R_4 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、-CN、-NO₂、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^*C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 C=O，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、=N-R*、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-NO₂、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^*C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

各 R_5 與 R_6 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族。

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、-NO₂、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)-N(R^{**})_2$ ，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 C=O。

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 -CN。

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、-CN、-NO₂、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p NR''$ 、醯基、烷氧羰基烷基或乙醯氧基烷基。

各 R^+ 係獨立為 -H、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{++} 係獨立為 -H 或鹵素。

各 R' 係獨立為 $-H$ 或 $C1-10$ 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 $R^{\wedge}$ 係獨立為 $-H$ 、 $C1-10$ 烷基或芳烷基，其中各 $R^{\wedge}$ 係視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R'' 係獨立為 $-H$ 或 $C1-10$ 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R 係獨立為 $-H$ 或 $C1-10$ 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^* 係獨立為 $-H$ 或 $C-10$ 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{**} 係獨立為 $-H$ 或 $C1-10$ 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

x 為 0 或 1。

y 為 0, 1 或 2。

各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3。

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

於一項具體實施例中，本發明化合物係以選自包括 I 或 IA 之結構式表示：



各 R_3 與 R_4 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R^{*})₂、-S(O)_pR^{*}、-S(O)_pNR^{*}、-C(O)N(R^{*})₂、-NR^{*}C(O)、-OC(O)N(R^{*})₂、-N(R^{*})C(O)OR^{*}、-N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 及 -OR^{*}；或 R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 C=O，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R^{*})₂、-S(O)_pR^{*}、-S(O)_pNR^{*}、-C(O)N(R^{*})₂、-NR^{*}C(O)、-OC(O)N(R^{*})₂、-N(R^{*})C(O)OR^{*}、-N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 及 -OR^{*}。

各 R_5 與 R_6 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族。

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、-NO₂、-(CR⁺⁺)₂nCN、-(CR⁺⁺)₂nN(R^{**})₂、-(CR⁺⁺)₂nOR^{**}、或 -(CR⁺⁺)₂nC(O)N(R^{**})₂，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 C=O。

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、-OR[^]、-N(R[^])₂ 或 -CN。

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、-OR["]、-N(R["])₂、-CN、-NO₂、-S(O)_pR["]、-S(O)_pNR["]、鹽基、烷氧羰基烷基或乙鹽氧基烷基。

各 R^+ 係獨立為 -H、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{++} 係獨立為 -H 或鹵素。

各 R' 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五

個鹵素基團取代。

各 R^A 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^B 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^* 係獨立為 -H 或 C-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{**} 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

x 為 0 或 1。

y 為 0, 1 或 2。

各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3。

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

於一項具體實施例中，本發明係關於以結構式 I 或 IA 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽：

A 與 A' 係獨立為 -N- 或 $-C(R^+)-$ 。於一項具體實施例中，A 為 -N- 或 $-C(R^+)-$ ；且 A' 為 $-C(R^+)-$ 。於另一項具體實施例中，A 與 A' 兩者為 $-C(R^+)-$ 。

環 B 為五-或六-員飽和碳環狀或雜環狀環。於一項具體實施例中，環 B 為五-或六-員飽和碳環。於另一項具體實施例中，環 B 為五員飽和碳環。環 B 為五-或六-員非芳族碳環狀或雜環狀環。於一項具體實施例中，環 B 為五-或六-員非芳

族碳環。於另一項具體實施例中，環B為五員非芳族碳環。環B為非芳族，意即環B與其所稠合之環不為例如吡啶基或吡唑基。

R_1 為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{T1-Q1}$ 。於一項具體實施例中， R_1 為鹵素或 $-\text{T1-Q1}$ 。

T1 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 T1 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')$ - 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；且 T1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代。於一項具體實施例中，T1 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 T1 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')$ - 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；且 T1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代。

Q1 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，或 8-12 員飽和、部份飽和或完全不飽和雙環狀環，具有 0-5 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 Q1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代；其中當 R_1 為 T1-Q1 時，則 T1 與 Q1 並非皆為不存在。於一項具體實施例中，Q1 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 Q1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代。

R_2 為 $-\text{H}$ 、C1-10 脂族、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{CN}$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{OR}$ 或 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 。於一項具體實施例中， R_2 為 C1-10 脂族、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{CN}$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n\text{OR}$ 或

$-(\text{CR}^{++}_2)_n \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 。

各 R_3 與 R_4 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R*)₂、-S(O)_pR*、-S(O)_pNR*、-C(O)N(R*)₂、-NR*C(O)、-OC(O)N(R*)₂、-N(R*)C(O)OR*、-N(R*)C(O)N(R*)₂ 及 -OR*；或 R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 C=O，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R*)₂、-S(O)_pR*、-S(O)_pNR*、-C(O)N(R*)₂、-NR*C(O)、-OC(O)N(R*)₂、-N(R*)C(O)OR*、-N(R*)C(O)N(R*)₂ 及 -OR*。於一項具體實施例中，各 R_3 與 R_4 係獨立為 -H、C1-10 脂族、環烷基烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、-CN、-NO₂、-N(R*)₂ 及 -OR*；或 R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 C=O，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R*)₂ 及 -OR*。

各 R_5 與 R_6 係獨立為 -H、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族。

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、-NO₂、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n \text{CN}$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n \text{N}(\text{R}^{**})_2$ 、 $-(\text{CR}^{++}_2)_n \text{OR}^{**}$ 或 $-(\text{CR}^{++}_2)_n \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{**})_2$ ，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 C=O。

於一項具體實施例中，各 R_7 係獨立為 C1-10 烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{**})_2$ 或 $-\text{OR}^{**}$ ；或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $\text{C}=\text{O}$ 。於另一項具體實施例中，各 R_7 係獨立為 C1-10 烷基、鹵素或 $-\text{OR}^{**}$ ；或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $\text{C}=\text{O}$ 。

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、 $-\text{OR}^{\wedge}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\wedge})_2$ 或 $-\text{CN}$ 。於一項具體實施例中，各 J_{T1} 係獨立為 $-\text{OR}^{\wedge}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\wedge})_2$ 或 $-\text{CN}$ 。

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p \text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p \text{NR}''$ 、醯基、烷氧羰基烷基或乙醯氧基烷基。於一項具體實施例中，各 J_{Q1} 係獨立為 C1-10 烷基、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 或醯基。

各 R^+ 係獨立為 $-\text{H}$ 、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。於一項具體實施例中，各 R^+ 為 $-\text{H}$ 。

各 R^{++} 係獨立為 $-\text{H}$ 或鹵素。

各 R' 係獨立為 $-\text{H}$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 $\text{R}^{\wedge}$ 係獨立為 $-\text{H}$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R'' 係獨立為 $-\text{H}$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R 係獨立為 $-\text{H}$ 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^* 係獨立為 $-\text{H}$ 或 C-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

各 R^{**} 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代。

x 為 0 或 1。

y 為 0, 1 或 2。

各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3。

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

在本發明之第一項具體實施例中，本發明化合物係以式 I 表示，而其餘變數均如上述。或者，本發明化合物係以式 IA 表示，而其餘變數均如上述。

在關於以式 I 或 IA 表示之本發明化合物之第二項具體實施例中， A 為 -N- 或 $-C(R^+)-$ ；且 A' 為 $-C(R^+)-$ ，而其餘變數均如上文關於第一項具體實施例所述。

在關於以式 I 或 IA 表示之本發明化合物之第三項具體實施例中， R^+ 為 -H，而其餘變數均如上文關於第二項具體實施例所述。

在關於以式 I 或 IA 表示之本發明化合物之第四項具體實施例中， R_1 為鹵素或 $-T_1-Q_1$ ，而其餘變數均如上文關於第三項具體實施例所述。

在關於以式 I 或 IA 表示之本發明化合物之第五項具體實施例中， T_1 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 T_1 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 -O-、 $-N(R')-$ 或 $-C(O)-$ ；且 T_1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T_1} 取代，而其餘變數均如上文關於第四項具體實施例所述。

在關於以式 I 或 IA 表示之本發明化合物之第六項具體實

施例中，Q1係為不存在，或3-8員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有0-3個獨立選自包括O、N及S之雜原子，其中Q1係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代，而其餘變數均如上文關於第五項具體實施例所述。

在關於以式I或IA表示之本發明化合物之第七項具體實施例中，各 J_{T1} 係獨立為 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 $-CN$ ，而其餘變數均如上文關於第六項具體實施例所述。

在關於以式I或IA表示之本發明化合物之第八項具體實施例中，各 J_{Q1} 係獨立為C1-10烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、鹽基或芳烷基，而其餘變數均如上文關於第七項具體實施例所述。

在關於以式I表示之本發明化合物之第九項具體實施例中， R_2 為C1-10脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ ，而其餘變數均如上文關於第八項具體實施例所述。或者， R_2 為 $-H$ 、C1-10脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 或 $-(CR^{++}_2)_n OR$ ，而其餘變數均如上文關於第八項具體實施例所述。

在關於以式I表示之本發明化合物之第十項具體實施例中，各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、C1-10脂族、環烷基烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或 R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或3-8員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有0-3個獨立選自包括O、N及S之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括C1-10脂族、C1-10鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、

$-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ，而其餘變數均如上文關於第九項具體實施例所述。或者，各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、 $C1-10$ 脂族、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或 R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O 、 N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂族、 $C1-10$ 鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

在關於以式 I 表示之本發明化合物之第十一項具體實施例中， A 為 $-C(R^+)-$ ，而其餘變數均如上文關於第十項具體實施例所述。

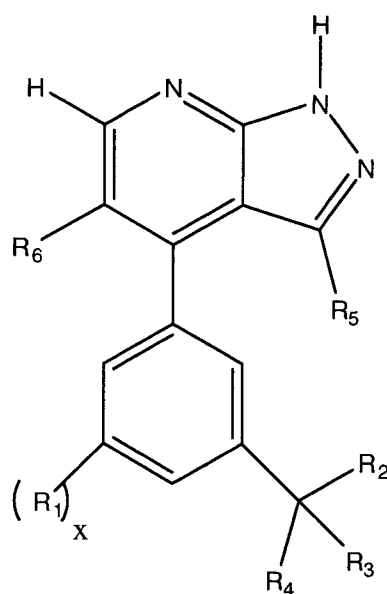
在關於以式 I 表示之本發明化合物之第十二項具體實施例中， J_{T1} 為 $-OR^{\wedge}$ ，而其餘變數均如上文關於第十一項具體實施例所述。

在關於以式 I 表示之本發明化合物之第十三項具體實施例中，各 J_{Q1} 係獨立為 $C1-10$ 烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 或 鹽基，而其餘變數均如上文關於第十二項具體實施例所述。

在關於以式 I 表示之本發明化合物之第十四項具體實施例中， R_2 為 $-H$ 、 $C1-10$ 脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 或 $-(CR^{++}_2)_n OR$ ，而其餘變數均如上文關於第十三項具體實施例所述。

在第十五項具體實施例中，本發明係為以式 IB 表示之化

合物：



IB ;

或其藥學上可接受之鹽，而其餘變數均如上文關於第十四項具體實施例所述。在式IB中，若x為0，則應明瞭的是， $(R_1)_x$ 係被-H置換。

在關於以式I或IB表示之本發明化合物之第十六項具體實施例中， R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成3-8員飽和或部份飽和單環狀環，具有0-3個獨立選自包括O、N及S之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括=O、=S、C1-10脂族、C1-10鹵基脂族、鹵素、-CN、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ，而其餘變數均如上文關於第十五項具體實施例所述。

在關於以式I或IB表示之本發明化合物之第十七項具體實施例中， R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括環丙基、環丁基、環己基、環戊基、一氮四元基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、一氮七

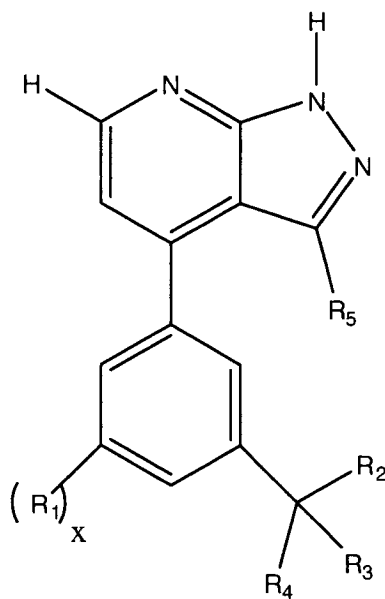
園烷基、二氮七園烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環氧丙烷基、二氮咪唑基、噻唑啉基或四氫呋唑基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括=O、=S、C1-10脂族、C1-10鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R*)₂及-OR*，而其餘變數均如上文關於第十六項具體實施例所述。

在關於以式I或IB表示之本發明化合物之第十八項具體實施例中，R₂為-H或C1-10脂族；且R₃與R₄和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括一氮四園基、四氫吡咯基、六氫吡啉基、六氫吡啶基、一氮七園烷基、二氮七園烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環氧丙烷基、二氮咪唑基、噻唑啉基或四氫呋唑基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括=O、=S、C1-10脂族、C1-10鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R*)₂及-OR*，而其餘變數均如上文關於第十七項具體實施例所述。或者，R₂為-(CR⁺⁺₂)_nCN、-(CR⁺⁺₂)_nN(R)₂或-(CR⁺⁺₂)_nOR。R₃與R₄和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括環丙基、環丁基、環己基或環戊基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括=O、=S、C1-10脂族、C1-10鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R*)₂及-OR*，而其餘變數均如上文關於第十七項具體實施例所述。或者，R₂為-H、C1-10脂族、-(CR⁺⁺₂)_nCN、-(CR⁺⁺₂)_nN(R)₂、-(CR⁺⁺₂)_nOR或-(CR⁺⁺₂)_nC(O)-N(R)₂；且各R₃與R₄係獨立為-H、C1-10脂族、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中R₃與R₄係視情

況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 及 $-\text{OR}^*$ ，而其餘變數均如上文關於第十七項具體實施例所述。

在關於以式 I 或 IB 表示之本發明化合物之第十九項具體實施例中， R_5 為 $-\text{H}$ 、 Cl 、C1-4 鹵烷基或 C1-4 烷基；且 R_6 為 $-\text{H}$ 或 C1-4 烷基，而其餘變數均如上文關於第十八項具體實施例所述。在某些具體實施例中， R_5 為 $-\text{H}$ 、 Cl 、三氟甲基、甲基、乙基或環丙基；且 R_6 為 $-\text{H}$ ，而其餘變數均如上文關於第十八項具體實施例所述。

在第二十項具體實施例中，本發明係為以式 IC 表示之化合物：



IC

或其藥學上可接受之鹽。在式 IC 中，若 x 為 0，則應明瞭的是， $(\text{R}_1)_x$ 係被 $-\text{H}$ 置換。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十一項具體實施例中，環 B 為五-或六-員飽和碳環，而其餘變數均如上

文關於第八項具體實施例所述。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十二項具體實施例中，各 R_7 係獨立為 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{**})_2$ 或 $-\text{OR}^{**}$ ；或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $\text{C}=\text{O}$ ，而其餘變數均如上文關於第二十一項具體實施例所述。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十三項具體實施例中，A 為 $-\text{C}(\text{R}^+)-$ ，而其餘變數均如上文關於第二項具體實施例所述。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十四項具體實施例中， $\text{J}_{\text{T}1}$ 為 $-\text{OR}^{\wedge}$ ，而其餘變數均如上文關於第二十三項具體實施例所述。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十五具體實施例中，各 $\text{J}_{\text{Q}1}$ 係獨立為 C1-10 烷基、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 或 醯基，而其餘變數均如上文關於第二十四項具體實施例所述。

在關於以式 IA 表示之本發明化合物之第二十六項具體實施例中，環 B 為五員飽和碳環，而其餘變數均如上文關於第二十五項具體實施例所述。

在本發明之第二十七項具體實施例中，各 R_7 係獨立為 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{**})_2$ 或 $-\text{OR}^{**}$ ；或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $\text{C}=\text{O}$ ，而其餘變數均如上文關於第二十六項具體實施例所述。

於本文中使用的 "一或多個" 係意謂例如所有可取代之碳原子可經取代，例如至高 6 個碳原子，至高 5 個碳原子，至

高3個碳原子，至高2個碳原子，或一個碳原子可經取代。

如本文中所述，原子之所指定數目範圍係包括於其中之任何整數。例如，具有1-4個原子之基團可具有1, 2, 3或4個原子。

於此處所使用之"不存在"與"鍵結"術語可交換地使用，以意指該變數並未存在於該具體實施例中，意即，該變數不表示一個原子或原子之基團。

於本文中使用之"安定"一詞，係指當接受允許其製造、偵測、回收、儲存、純化及供一或多種本文中所揭示之目的使用之條件時，不會實質上改變之化合物。在一些具體實施例中，安定化合物或化學上可行之化合物係為當被保持在40°C或較低之溫度下，於水份或其他化學反應條件不存在下，歷經至少一週時，不會實質上改變者。

於本文中使用之"脂族"或"脂族基團"術語，係意謂直鏈（意即未分枝）、分枝狀或環狀之烴鏈，其係為完全飽和，或含有一或多個不飽和單位，但其並非芳族。除非另有指明，否則脂族基團係含有1-20個脂族碳原子。在一些具體實施例中，脂族基團含有1-10個脂族碳原子。在其他具體實施例中，脂族基團含有1-8個脂族碳原子。於又再其他具體實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子，而在又其他具體實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在某些具體實施例中，脂族基團可為線性或分枝狀。除非另有指明，脂族基團係包括但不限於烷基、烯基或炔基。特殊實例包括但不限於甲基、乙基、異丙基、正-丙基、第二-丁基、乙

烯基、甲烯基($=\text{CH}_2$)、乙烯基、正-丁烯基、乙炔基及第三-丁基。明確言之，實例包括但不限於例如被C1-6烷基取代之C1-10脂族，包括被環己基取代之正-次丁基。

於本文中使用之"烷基"一詞，係意謂飽和直鏈、分枝狀或環狀烴。於本文中使用之"烯基"一詞，係意謂包含一或多個雙鍵之直鏈或分枝鏈烴。於本文中使用之"炔基"一詞，係意謂包含一或多個參鍵之直鏈或分枝鏈烴。除非另有指明，否則烷基、烯基及炔基含有1-20個碳原子。在一些具體實施例中，烷基、烯基及炔基含有1-10個碳原子。在其他具體實施例中，烷基、烯基及炔基含有1-8個碳原子。於又再其他具體實施例中，烷基、烯基及炔基含有1-6個碳原子，且在又其他具體實施例中，烷基、烯基及炔基含有1-4個碳原子。

"環脂族"(或"碳環"或"碳環基"或"碳環族")術語，係指含有非芳族單環狀或多環狀碳之環，其可為飽和，或含有一或多個不飽和單位，具有三至十四個環碳原子。此術語包括多環狀稠合、螺狀或經橋接碳環系統，其中連接之基團或點係在碳環上。此術語亦包括多環狀環系統，其中碳環可經連接至一或多個非芳族碳環狀或雜環狀環，或一或多個芳族環或其組合，其中連接之基團或點係在碳環上。稠合雙環狀環系統包含兩個環，其係共有兩個鄰接環原子，經橋接之雙環狀基團包含兩個環，其係共有三或四個相鄰環原子，螺雙環狀環系統係共有一個環原子。環脂族基團之實例包括但不限於環烷基與環烯基。特殊實例包括但不

限於環己基、環丙烯基及環丁基。

於本文中使用的"雜環"(或"雜環基"或"雜環族")術語，係意謂非芳族單環狀或多環狀環，其可為飽和，或含有一或多個不飽和單位，具有三至十四個環原子，其中一或多個環碳係被雜原子譬如N、S或O置換。此術語包括多環狀稠合、螺狀或經橋接雜環系統，其中連接之基團或點係在雜環上。此術語亦包括多環狀環系統，其中雜環可經連接至一或多個非芳族碳環狀或雜環狀環，或一或多個芳族環或其組合，其中連接之基團或點係在雜環上。雜環之實例包括但不限於六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、四氫吡唑基、四氫咪唑基、一氮七元烷基、二氮七元烷基、三氮七元烷基、一氮八元基、一氮九元基、二氮八元基、三氮八元基、四氮呋唑基、環氧丙烯基、異四氮呋唑基、噻唑啉基、二氮咪唑基、異噻唑啉基、氧氮八元基、氧氮七元烷基、硫氮七元基、硫氮八元基、苯并咪唑酮基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、四氫吡喃基、四氫硫苯基，嗎福啉基，包括例如3-嗎福啉基、4-嗎福啉基、2-硫代嗎福啉基、3-硫代嗎福啉基、4-硫代嗎福啉基，1-四氫吡咯基、2-四氫吡咯基、3-四氫吡咯基、1-四氫化六氫吡嗪基、2-四氫化六氫吡嗪基、3-四氫化六氫吡嗪基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、1-二氫吡唑基、3-二氫吡唑基、4-二氫吡唑基、5-二氫吡唑基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-四氫咪唑基、2-四氫咪唑基、4-

四氫咪唑基、5-四氫咪唑基、二氫吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫伍園基、苯并二硫陸園基、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮基及1,3-二氫-咪唑-2-酮基。

"雜原子"一詞係意謂一或多個氧、硫、氮、磷或矽(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在四氫吡咯基中)或NR⁺(如在N-取代之四氫吡咯基中))。

於本文中使用之"不飽和"一詞，係意謂具有一或多個不飽和單位之部份基團。

於本文中使用之"烷氧基"或"硫基烷基"術語，係指如本文定義之烷基，經過氧("烷氧基"，例如-O-烷基)或硫("硫基烷基"，例如-S-烷基)原子連接至分子。

"鹵烷基"、"鹵烯基"、"鹵基脂族"及"鹵烷氧基"(或"胺基烷基"、"羥烷基"等)術語係意謂烷基、烯基、脂族或烷氧基，視情況被一或多鹵原子(或胺基或羥基)取代。術語鹵烷基等係包括單-、二-及三-鹵基取代之基團。特定言之，此等術語包括全氟化烷基，譬如-CF₃與-CF₂CF₃。

"鹵素"、"鹵基"及"鹵"術語係意謂F、Cl、Br或I。

"醯基"一詞係意謂-C(O)R，其中R為如本文定義之脂族基團或如本文定義之芳基。

"芳基"一詞，單獨使用，或如在"雜芳基"、"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中作為較大部份基團之一部份，係指碳環族及/或雜環芳族環系統兩者。"芳基"一詞可

與"芳基環"一詞交換地使用。

碳環狀芳族環基團僅具有碳環原子(典型上為六至十四個)，且包括單環狀芳族環，譬如苯基，與稠合多環狀芳族環系統，其中一個碳環狀芳族環係經稠合至一或多個芳族環，其中連接之基團或點係在碳環狀芳族環上。實例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基。亦被包含在術語"碳環狀芳族環"之範圍內者，當其在本文中使用时，係為一種基團，其中芳族環係被稠合至一或多個非芳族環(碳環狀或雜環狀)，譬如在氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基中，其中連接之基團或點係在碳環狀芳族環上。

"雜芳基"、"雜芳族"、"雜芳基環"、"雜芳基團"及"雜芳族基團"術語，單獨使用，或如在"雜芳烷基"或"雜芳基烷氧基"中作為較大部份基團之一部份，係指具有五至十四個成員之雜芳族環基團，包括單環狀雜芳族環與多環狀芳族環，其中單環狀雜芳基環係被稠合至一或多個其他芳族環，其中連接之基團或點係在雜芳基環上。雜芳基具有一或多個環雜原子。亦被包含在術語"雜芳基"之範圍內者，當其在本文中使用时，係為一種基團，其中芳族環係被稠合至一或多個非芳族環(碳環狀或雜環狀)，其中連接之基團或點係在芳族環上。例如，於本文中使用时之雙環狀6,5雜芳族環為經稠合至第二個五員環之六員雜芳族環，其中連接之基團或點係在六員環上。雜芳基之實例包括吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三

唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，包括例如2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-嗒咭基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-三唑基、5-三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吡啶基、苯并異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡咭基、1,3,5-三咭基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

"芳烷基"、"雜芳烷基"、"環脂族烷基"及"雜環基烷基"術語係指如本文定義之烷基個別被芳基、雜芳基、環脂族或雜環族基團取代。

於本文中使用的"保護基"與"保護性基團"術語係為可交換，且係指在具有多個反應位置之化合物中，用以暫時阻斷一或多個所要官能基之作用劑。在某些具體實施例中，保護基具有一或多個或較佳為全部下述特徵：a)以良好產率選擇性地添加至官能基，以獲得經保護之受質，意即b)

對於在一或多個其他反應性位置上發生之反應係為安定的；及c)可以良好產率選擇性地被不會攻擊經再生、去除保護官能基之試劑移除。正如熟諳此藝者所明瞭，在一些情況中，試劑不會攻擊化合物中之其他反應性基團。在其他情況中，試劑亦可與化合物中之其他反應性基團反應。保護基之實例係詳述於Greene, T.W., Wuts, P.G., 在"有機合成上之保護基", 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 (及此書籍之其他版本)中，其全部內容均據此併於本文供參考。於本文中使用的"氮保護基"一詞，係指用以暫時阻斷多官能性化合物中之一或多個所要氮反應性位置之作用劑。較佳氮保護基亦具有關於上文保護基所舉例之特徵，且某些舉例之氮保護基亦詳述於Greene, T.W., Wuts, P.G. "有機合成上之保護基", 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 中之第7章，其全部內容均據此併於本文供參考。

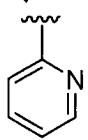
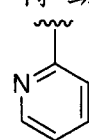
在一些具體實施例中，於指出之情況下，脂族基團或烷基之亞甲基單位係視情況被另一個原子或基團置換。此種原子或基團之實例包括但不限於 $-N(R')-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR')-$ 、 $-C(=NOR')-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 及 $-S(O)_2-$ 。此等原子或基團可被合併而形成較大基團。此種較大基團之實例包括但不限於 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')SO_2-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 及 $-N(R')SO_2N(R')-$ ，其中 R' 係於本文中定義。

只有會造成安定結構之基團之置換與合併，係意欲涵蓋

在內。選用之置換可發生在鏈內及/或在鏈之任一端；意即在連接點及/或亦在末端。兩種選用置換亦可在鏈內彼此鄰近，只要其會造成化學上安定之化合物即可。選用置換亦可完全置換鏈中之所有碳原子。例如， C_3 脂族可視情況被 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 及 $-N(R')-$ 置換，以形成 $-N(R')C(O)N(R')-$ （一種脲）。

除非另有指出，否則若置換發生在末端，則置換原子係結合至在末端上之H。例如，若在 $-CH_2CH_2CH_3$ 中之亞甲基單位係視情況被 $-O-$ 置換，則所形成之化合物可為 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。

除非另有指出，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構（例如對掌異構、非對映異構、幾何、構形及旋轉）形式。例如，對各不對稱中心之R與S組態、(Z)與(E)雙鍵異構物及(Z)與(E)構形異構物係被包含在本發明中。正如熟諳此藝者所明瞭，取代基可環繞任何可轉動鍵

結自由地旋轉。例如，以  畫出之取代基亦表示 。

因此，本發明化合物之單一立體化學異構物，以及對掌異構、非對映異構、幾何、構形及旋轉混合物，係在本發明之範圍內。

除非另有指出，否則本發明化合物之所有互變異構形式係在本發明之範圍內。

此外，除非另有指出，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括僅於一或多個同位素上富含原子存在下不同之化合物。例如，具有本發明結構，惟氫被氘或氚置換或碳被 ^{13}C -

或¹⁴C-富含之碳置之化合物，係在本發明之範圍內。此種化合物可在生物學檢測中，作為例如分析工具或探測物使用。

如本文中所述，在所指示之情況下，本發明之化合物與基團可視情況被一或多個取代基取代，譬如一般性地於本文所說明者，或如以本發明之特定種類、亞組及物種為例者。應明瞭的是，"視情況經取代"措辭可與"經取代或未經取代"措辭交換地使用。一般而言，"經取代"一詞，無論是否被"視情況"一詞置於前，係指特定結構中之氫基團被所指定取代基之基團置換。除非另有指出，否則視情況經取代之基團可具有取代基在該基團之各可取代位置處，而當在任何特定結構中超過一個位置可被超過一個選自特定基團之取代基取代時，取代基在每個位置可為無論是相同或不同。因此，在未指示化合物或基團係為經取代之情況下，應明瞭的是，此基團並未經取代。意即，若"視情況經取代"或"經取代"術語係於化合物或基團之定義之情況中不存在，則應明瞭的是，於該情況中化合物或基團並未經取代。例如，R_i為烷基，R_{ii}為視情況經取代之烷基，且R_{iii}為視情況被鹵基取代之烷基，意謂R_{ii}與R_{iii}係視情況經取代，而R_i在此情況中並未經取代。

只有會造成安定結構之取代基之選擇與組合，係意欲涵蓋在內。此種選擇與組合係為一般熟諳此項技藝者所明瞭，且可經測定，無需過度實驗。

"環原子"一詞為一個原子，譬如C、N、O或S，其係在

芳族基團、環烷基或非芳族雜環之環中。

在芳族基團中之"可取代環原子"係為被結合至氮原子之環碳或氮原子。氮可視情況被適當取代基置換。因此，"可取代環原子"一詞不包括當兩個環經稠合時所共有之環氮或碳原子。此外，"可取代環原子"不包括當結構描繪其已連接至氮以外之部份基團時，或當結構描繪其已被氮結合時之環碳或氮原子。

如本文定義之視情況經取代之芳基含有一或多個可取代環原子，其可視情況經結合至一或多個適當取代基。於芳基之可取代環碳原子上之適當取代基實例包括 R_k 。 R_k 為 $-Ra$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-ORa$ 、 $-SRa$ 、 $-O-CORa$ 、 $-CORa$ 、 $-CSRa$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-SO_3H$ 、 $-N(RaRb)$ 、 $-COORa$ 、 $-NRcNRcCORa$ 、 $-NRcNRcCO_2Ra$ 、 $-CHO$ 、 $-CON(RaRb)$ 、 $-OC(O)N(RaRb)$ 、 $-CSN(RaRb)$ 、 $-NRcCORa$ 、 $-NRcCOORa$ 、 $-NRcCSRa$ 、 $-NRcCON(RaRb)$ 、 $-NRcNRcC(O)N(RaRb)$ 、 $-NRcCSN(RaRb)$ 、 $-C(=NRc)-N(RaRb)$ 、 $-C(=S)N(RaRb)$ 、 $-NRd-C(=NRc)-N(RaRb)$ 、 $-NRcNRaRb$ 、 $-S(O)_pNRaRb$ 、 $-NRcSO_2N(RaRb)$ 、 $-NRcS(O)_pRa$ 、 $-S(O)_pRa$ 、 $-OS(O)_pNRaRb$ 或 $-OS(O)_pRa$ ；其中 p 為 1 或 2。

$Ra-Rd$ 各獨立為 $-H$ 、脂族基團、芳族基團、非芳族碳環族或雜環族基團，或 $-N(RaRb)$ 一起採用而形成非芳族雜環族基團。以 $Ra-Rd$ 表示之脂族、芳族及非芳族雜環族基團，及以 $-N(RaRb)$ 表示之非芳族雜環族基團，係各視情況且獨立地被一或多個以 Rl 表示之基團取代。 $Ra-Rd$ 較佳為未經取代。

Rl 為鹵素、 R^m 、 $-OR^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-COR^m$ 、

-COOR^m、-NHCO₂R^m、-NHC(O)R^m、-NHNHC(O)R^m、-NHC(O)N(R^m)₂、
 -NHNHC(O)N(R^m)₂、-NHNHCO₂R^m、-C(O)N(R^m)₂、-OC(O)R^m、
 -OC(O)N(R^m)₂、-S(O)₂R^m、-SO₂N(R^m)₂、-S(O)R^m、-NHSO₂N(R^m)₂、
 -NHSO₂R^m、-C(=S)N(R^m)₂或-C(=NH)-N(R^m)₂。

R^m為-H、C1-C4烷基、單環狀芳基、非芳族碳環族或雜環族基團，各視情況被未經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、-CN、-NO₂、胺、烷基胺或二烷基胺取代。R^m較佳為未經取代。

如本文定義之視情況經取代之脂族或非芳族雜環族或碳環族基團含有一或多個可取代原子，其可視情況結合至一或多個適當取代基。關於脂族基團或非芳族雜環族基團之環碳之適當取代基，其實例為R_n。R_n包括上文關於R_k所列示之取代基，及=O、=S、=NNHR_o、=NN(R_o)₂、=NNHC(O)R_o、=NNHCO₂(烷基)、=NNHSO₂(烷基)、=NR_o、螺環烷基或稠合環烷基。各R_o係獨立選自氫、未經取代之烷基或經取代之烷基。在以R_o表示之烷基上之取代基，其實例包括胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、鹵素、烷基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷胺基羰基氧基、二烷胺基羰基氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷羰基、羥基、鹵烷氧基或鹵烷基。R_o較佳為未經取代。

當雜環基、雜芳基或雜芳烷基含有氮原子時，其可如本文所指示經取代或未經取代。當在雜芳基之芳族環中之氮原子具有取代基時，該氮可為四級氮。

在某些具體實施例中，非芳族含氮雜環族基團或雜芳基

係視情況在氮環原子上經取代。在非芳族雜環族基團或雜芳基之氮上之適當取代基，包括 $-R_q$ 、 $-N(R_q)_2$ 、 $C(O)R_q$ 、 CO_2R_q 、 $-C(O)C(O)R_q$ 、 $-SO_2R_q$ 、 $SO_2N(R_q)_2$ 、 $-C(=S)N(R_q)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R_q)_2$ 及 $-NR_qSO_2R_q$ ；其中 R_q 為氫、脂族基團、經取代之脂族基團、芳基、經取代之芳基、雜環族或碳環族環或經取代之雜環族或碳環族環。在以 R^A 表示之基團上之取代基，其實例包括烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、烷氧烷基、磺醯基、烷基磺醯基、鹵素、硝基、氰基、羥基、芳基、碳環狀或雜環狀環、酮基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基氧基、烷氧基、羧基、烷氧羰基或烷羰基。 R^A 較佳為未經取代。

非芳族含氮雜環與雜芳基，其係在環氮上經取代，且在環碳原子上連接至此分子之其餘部份，係被稱為經 N 取代。例如，N 烷基六氫吡啶基係在六氫吡啶基環之二、三或四位置上連接至此分子之其餘部份，且於環氮上被烷基取代。非芳族含氮雜環，譬如六氫吡嗪基，其係在環氮上經取代，且在第二個環氮原子上連接至此分子之其餘部份，係被稱為經 N' 取代之 -N- 雜環。例如，N' 醯基 N-吡嗪基係在一個環氮原子上連接至此分子之其餘部份，且在第二個環氮原子上被醯基取代。

於本文中使用的視情況經取代之芳烷基可在烷基與芳基部份兩者上經取代。在某些具體實施例中，視情況經取代之芳烷基係視情況在芳基部份上經取代。

本發明化合物係於此處藉由其化學結構及 / 或化學名稱

定義。在化合物係藉由化學結構與化學名稱兩者指稱，而化學結構與化學名稱衝突之情況下，化學結構係為化合物身分之決定。

本發明化合物可以自由態形式存在供治療，或在適當情況下，作成藥學上可接受之鹽。

於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"一詞係指化合物之鹽，其在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當副作用，譬如毒性、刺激、過敏性回應等，且伴隨著合理利益/風險比。

藥學上可接受之鹽係為此項技藝中所習知。例如，S. M. Berge等人係在醫藥科學期刊，1977, 66, 1-19中詳細地描述藥學上可接受之鹽，其係併於本文供參考。本發明化合物之藥學上可接受之鹽類包括衍生自適當無機與有機酸及鹼者。此等鹽可在化合物之最後單離與純化期間當場製成。酸加成鹽可以下述方式製成，1)使呈其自由鹼化形式之經純化化合物與適當有機或無機酸反應，與2)單離經如此形成之鹽。

藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為以無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，或以有機酸類，譬如醋酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸，或利用此項技藝中所使用之其他方法譬如離子交換所形成之胺基之鹽。其他藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟

腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳酸生物酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。

鹼加成鹽可以下述方式製成，1)使呈其酸形式之經純化合物與適當有機或無機鹼反應，與2)單離經如此形成之鹽。衍生自適當鹼之鹽，包括鹼金屬(例如鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如鎂與鈣)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦設想到本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級化作用。水或油溶性或可分散產物可藉此種四級化作用獲得。

其他藥學上可接受之鹽，當適當時，包括無毒性銨、四級銨及胺陽離子，其係使用抗衡離子譬如鹵根、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根而形成。其他酸與鹼，雖然本身並非藥學上可接受的，但可被採用於製備可作為中間物使用之鹽，以獲得本發明化合物及其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽。

應明瞭的是，本發明包括不同藥學上可接受鹽之混合物/

組合，以及呈自由態形式之化合物與藥學上可接受鹽之混合物/組合。

除了本發明化合物以外，本發明化合物之藥學上可接受之溶劑合物(例如水合物)與籠合物亦可被採用於組合物中，以治療或預防本文所確認之病症。

於本文中使用之"藥學上可接受之溶劑合物"一詞，係為由一或多個藥學上可接受之溶劑分子締合至本發明化合物之一所形成之溶劑合物。溶劑合物一詞包括水合物(例如半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

於本文中使用之"水合物"一詞，係意謂本發明化合物或其鹽，其進一步包含藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量之水。

於本文中使用之"籠合物"一詞，係意謂呈晶格形式之本發明化合物或其鹽，其含有具有賓分子(例如溶劑或水)被捕獲在內之間隙(例如凹槽)。

除了本發明化合物以外，本發明化合物之藥學上可接受之衍生物或前體藥物，亦可被採用於組合物中，以治療或預防本文所確認之病症。

當於本文中使用時，且除非另有指出，否則"前體藥物"一詞係意謂化合物之衍生物，其可在生物學條件(活體外或活體內)下水解、氧化或以其他方式反應，以提供本發明化合物。前體藥物可僅於此種反應在生物學條件下時才變得活性，或其可在其未反應之形式中具有活性。意欲被涵蓋在本發明內之前體藥物實例，包括但不限於本發明化合物

之類似物或衍生物，其包含生物可水解之部份基團，譬如生物可水解醯胺類、生物可水解酯類、生物可水解胺基甲酸酯類、生物可水解碳酸酯類、生物可水解脲類及生物可水解磷酸酯類似物。前體藥物之其他實例包括本發明化合物之衍生物，其包含-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部份基團。前體藥物典型上可使用習知方法製備，譬如由BURGER氏醫藥化學與藥物發現(1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編著，第5版)所述者。

"藥學上可接受之衍生物"為加成物或衍生物，其在投予有需要之病患時係能夠直接或間接提供如本文中其他情況下所述之化合物或其新陳代謝產物或殘留物。藥學上可接受衍生物之實例包括但不限於酯類與此種酯類之鹽。

"藥學上可接受之衍生物或前體藥物"包括本發明化合物之任何藥學上可接受之酯、酯之鹽或其他衍生物或其鹽，其在投予接受者時係能夠無論是直接或間接提供本發明化合物，或其具抑制活性之新陳代謝產物或殘留物。特別有利之衍生物或前體藥物係為當此種化合物被投予病患時，增加本發明化合物之生物利用率(例如藉由允許經口投予之化合物更易於被吸收至血液中)，或其會加強母體化合物傳輸至生物隔室(例如腦部或淋巴系統)，相對於母體物種。

本發明化合物之藥學上可接受之前體藥物包括但不限於酯類、胺基酸酯類、磷酸酯類、金屬鹽類及磺酸酯類。

於本文中使用的措辭"副作用"係涵蓋療法(例如預防或治療劑)之不想要與不利作用。副作用總是不想要的，但不

想要之作用未必是不利的。來自療法(例如預防或治療劑)之不利作用可能有害或令人不舒服或危險。副作用包括但不限於發熱、發冷、迷睡、胃腸毒性(包括胃與腸潰瘍及糜爛)、惡心、嘔吐、神經毒性、毒腎性、腎毒性(包括一些症狀，譬如乳頭壞死與慢性組織間隙腎炎)、肝毒性(包括高血清肝酶含量)、毒害骨髓性(包括白血球減少、骨髓抑制、血小板減少及貧血)、口乾、金屬味道、妊娠之延長、虛弱、倦睡、疼痛(包括肌肉疼痛、骨頭疼痛及頭痛)、毛髮掉落、衰弱、眩暈、錐體外病徵、靜坐不能、心血管失調及性機能障礙。

於一項具體實施例中，本發明為一種醫藥組合物，其包含本發明化合物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。於一項具體實施例中，本發明為一種醫藥組合物，其包含有效量之本發明化合物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。藥學上可接受之載劑包括例如醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑，適當地針對所意欲之投藥形式作選擇並與習用醫藥實務一致。

藥學上可接受之載劑可含有惰性成份，其不會不適當地抑制化合物之生物學活性。藥學上可接受之載劑在投予病患時應為生物可相容，例如無毒性、非炎性、非致免疫性，或無其他不想要之反應或副作用。可採用標準醫藥配方技術。

於本文中使用的藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑，分散或懸浮助

劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑等，按適合所要之特定劑量形式而定。

Remington 氏醫藥科學，第十六版，E. W. Martin (Mack 出版公司 (Easton, Pa), 1980)，係揭示用於調配藥學上可接受組合物之各種載劑與其已知之製備技術。除非達到任何習用載劑媒質係與本發明化合物不相容之程度，譬如因產生任何不期望生物學作用或者以有害方式與藥學上可接受組合物之任何其他成份交互作用，否則其使用係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

可充作藥學上可接受載劑之一些物質實例，包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂，血清蛋白質，譬如人類血清白蛋白，緩衝物質，譬如磷酸鹽、甘胺酸、花楸酸或花楸酸鉀，飽和植物脂肪酸類之部份甘油酯混合物，水，鹽，或電解質，譬如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基四氫吡咯酮、聚丙烯酸酯，蠟類、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合體、羊毛脂，糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，譬如可可豆脂與栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；二醇類，譬如丙二醇或聚乙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原水；

等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇，及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性可相容潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑及抗氧化劑，亦可存在於組合物中，根據配方設計師之判斷。

蛋白質激酶抑制劑或其醫藥鹽可被調配成醫藥組合物，供投予如本文定義之病患。此等醫藥組合物，其包含有效治療或預防蛋白質激酶所媒介症狀之蛋白質抑制劑之量，與藥學上可接受之載劑，係為本發明之另一項具體實施例。

於一項具體實施例中，本發明為一種在有需要之病患中治療或預防蛋白質激酶所媒介病症之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之本發明化合物、組合物或藥學上可接受之鹽。於另一項具體實施例中，本發明係為使用有效量之本文中所述之化合物、組合物或藥學上可接受之鹽，以在有需要之病患中治療或預防本文中所述之疾病或病症。於另一項具體實施例中，本發明係為使用有效量之本文中所述之化合物、組合物或藥學上可接受之鹽，以在有需要之病患中治療本文中所述之疾病或病症。於又再另一項具體實施例中，本發明係為使用有效量之本文中所述之化合物、組合物或藥學上可接受之鹽，以用於製造藥劑之方法，以在有需要之病患中治療或預防本文中所述之疾病或病症。於又再另一項具體實施例中，本發明係為使用有效量之本文中所述之化合物、組合物或藥學上可接受之鹽，以用於製造藥劑之方法，以在有需要之病患中治

療本文中所述之疾病或病症。於一項具體實施例中，蛋白質激酶所媒介之疾病為蛋白質激酶C (PKC)所媒介之疾病。於另一項具體實施例中，蛋白質激酶所媒介之疾病為蛋白質激酶C θ (PKC θ)所媒介之疾病。

於本文中使用的"病患"、"病人"及"哺乳動物"術語，可交換使用。"病患"與"病人"兩術語，係指動物(例如鳥類，譬如雞、鵪鶉或火雞，或哺乳動物)，較佳為哺乳動物，包括非靈長類動物(例如乳牛、豬、馬、綿羊、兔子、天竺鼠、大白鼠、貓、狗及老鼠)與靈長類動物(例如猴子、黑猩猩及人類)，而更佳為人類。於一項具體實施例中，病患為非人類動物，譬如農場動物(例如馬、母牛、豬或綿羊)或寵物動物(例如狗、貓、天竺鼠或兔子)。於一項較佳具體實施例中，病患為人類。

於本文中使用的"有效量"係指足以引出所要生物回應之量。於本發明中，所要之生物回應係為降低或改善蛋白質激酶所媒介症狀之嚴重性、延續時間、進展或展開，預防蛋白質激酶所媒介症狀之進展，造成蛋白質激酶所媒介症狀之退化，預防與蛋白質激酶所媒介症狀有關聯病徵之復發、發展、展開或進展，或增強或改善另一種療法之預防或治療作用。被投予病患之化合物之精確量係依投藥模式、疾病或症狀之類型與嚴重性及病患之特徵，譬如一般健康狀態、年齡、性別、體重及對藥物之容許度而定。其亦依蛋白質激酶所媒介症狀之程度、嚴重性及類型，及投藥模式而定。熟練技師將能夠依此等及其他因素決定適當

劑量。當與其他藥劑共同投藥時，例如當與蛋白質激酶所媒介症狀之藥劑共同投藥時，第二種藥劑之"有效量"係依所使用藥物之類型而定。對於經許可之藥劑，適當劑量係為已知，且可由熟練技師，根據病患之症狀、被治療症狀之類型及所使用本發明化合物之量作調整。在其中未明確地指出量之情況中，應假定為有效量。

於本文中使用的術語"治療"、"治療處理"及"進行治療"，係指降低或改正蛋白質激酶所媒介症狀之進展、嚴重性及/或延續時間，或改正由於一或多種療法之投藥(例如一或多種治療劑，譬如本發明之化合物)所造成蛋白質激酶所媒介症狀之一或多種病徵(較佳為一或多種可識別病徵)。於特殊具體實施例中，術語"治療"、"治療處理"及"進行治療"，係指改正蛋白質激酶所媒介症狀之至少一種可度量物理參數。於其他具體實施例中，術語"治療"、"治療處理"及"進行治療"，係指抑制蛋白質激酶所媒介症狀之進展，無論是以物理方式藉由例如可識別病徵之安定化作用，以生理學方式，藉由例如物理參數之安定化作用，或兩者。於其他具體實施例中，術語"治療"、"治療處理"及"進行治療"，係指蛋白質激酶所媒介症狀之降低或安定化作用。

於本文中使用的術語"預防"、"預防作用"及"進行預防"，係指降低獲得或發展特定蛋白質激酶所媒介症狀之危險，或降低或抑制蛋白質激酶所媒介症狀之復發。於一項具體實施例中，本發明之化合物係以預防措施投予對本文所述任何疾病、症狀或病症具有遺傳傾向之病人，較佳為人

類。

於本文中使用的術語"疾病"、"病症"及"症狀"可於此交換地使用，以指蛋白質激酶所媒介之症狀。

於一方面，本發明係提供一種治療或減輕疾病、症狀或病症嚴重性之方法，其中蛋白質激酶係牽連該疾病狀態。於另一方面，本發明係提供一種治療或減輕激酶疾病、症狀或病症嚴重性之方法，其中酵素活性之抑制係與該疾病之治療有關聯。於另一方面，本發明係提供一種以會藉由結合至蛋白質激酶抑制酵素活性之化合物，治療或減輕疾病、症狀或病症嚴重性之方法。另一方面係提供一種藉由以蛋白質激酶抑制劑抑制激酶之酵素活性，治療或減輕激酶疾病、症狀或病症嚴重性之方法。在一些具體實施例中，該蛋白質激酶抑制劑為PKC θ 抑制劑。

於本文中使用的"蛋白質激酶所媒介之症狀"一詞，係意謂其中蛋白質激酶係扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括但不限於自身免疫疾病、炎症疾病、增生與過高增生疾病、以免疫學方式所媒介之疾病、免疫不足病症、免疫調制或免疫壓抑病症、骨質疾病、代謝疾病、神經病與神經變性疾病、心血管疾病、激素相關之疾病、糖尿病、過敏反應、氣喘及阿耳滋海默氏病。於一項具體實施例中，蛋白質激酶所媒介之症狀為PKC所媒介之症狀。

於本文中使用的"PKC所媒介之症狀"一詞，係意謂其中PKC係扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症

狀係包括而不限於上文所列示者，且特別是T細胞所媒介之疾病，包括而不限於自身免疫疾病、慢性或急性炎性疾病及增生與過高增生疾病。於一項具體實施例中，PKC所媒介之症狀為PKC θ 所媒介之症狀。

於本文中使用的"PKC θ 所媒介之症狀"一詞，係意謂其中PKC θ 係扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括而不限於上文所列示者，且特別是自身免疫疾病、慢性或急性炎性疾病及增生與過高增生疾病。

於本文中使用的"炎性疾病"或"炎症病症"術語，係指造成發炎，典型上因白血球浸潤所造成之病理學狀態。此種病症之實例包括炎性皮膚病，包括而不限於牛皮癬與異位性皮炎；系統硬皮病與硬結；與炎性腸疾病(IBM)(譬如克隆氏病與潰瘍性結腸炎)有關聯之回應；絕血性再灌注病症，包括手術組織再灌注損傷，心肌絕血性症狀，譬如心肌梗塞、心動停止、心臟手術後之再灌注及經皮經管腔冠狀血管造形術後之狹縮，中風及腹部主動脈瘤；中風所續發之大腦水腫；頭側外傷、血容積過少性休克；窒息；成人呼吸困難徵候簇；急性-肺臟損傷；Behcet氏疾病；皮膚炎；多肌炎；多發性硬化(MS)；皮膚炎；腦膜炎；腦炎；葡萄膜炎；骨關節炎；狼瘡腎炎；自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎(RA)、Sjorgen氏徵候簇、脈管炎；涉及白血球遊出之疾病；中樞神經系統(CNS)炎症病症、敗血病或創傷所續發之多重器官損傷徵候簇；酒精性肝炎；細菌性肺炎；抗原-抗體複合物所媒介之疾病，包括絲球體性腎炎；敗血

病；肉狀瘤病；對組織或器官移植之免疫病理學回應；肺臟之發炎，包括胸膜炎、肺肺炎、脈管炎、肺炎、慢性枝氣管炎、枝氣管擴張、擴散全細枝氣管炎、過敏性肺炎、自發性肺纖維變性(IPF)及膽囊纖維變性等。

增生或過高增生疾病之特徵為過度或異常細胞增生。此種疾病包括而不限於癌症與骨髓增生病症。

"癌症"一詞包括但不限於下列癌症：表皮樣口腔：心臟：肺臟：胃腸：尿生殖道：肝臟：骨頭：神經系統：婦科：血液學：甲狀腺：及腎上腺。血液學癌症包括：血液(髓樣白血病[急性與慢性]、急性淋巴胚細胞白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓增生疾病、多發性骨髓瘤、脊髓發育不良徵候簇)、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、非霍奇金(non-Hodgkin)氏淋巴瘤[惡性淋巴瘤]有毛細胞；淋巴樣病症；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、Kaposi氏肉瘤、角質棘皮瘤、發育不良黑痣、脂肪瘤、血管瘤、皮纖維瘤、癬瘡及牛皮癬。因此，如本文中所提供之"癌細胞"一詞，包括罹患任一種上文所確認症狀之細胞。

"骨髓增生病症"一詞包括以下病症，譬如真性紅血球增多症、血小板增多症、伴隨著骨髓纖維變性之髓樣化生、嗜伊紅性血球過多徵候簇、少年骨髓單核血球白血病、系統肥大細胞疾病及造血病症，特別是急性髓樣白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性前骨髓細胞白血病(APL)及急性淋巴球白血病(ALL)。

神經變性疾病之實例係包括但不限於阿耳滋海默氏病、

亨丁頓氏病、巴金生氏病、與AIDS有關聯之癡呆症及兩極病症。

於一項具體實施例中，PKC θ 所媒介之疾病係包括而不限於慢性發炎、自身免疫糖尿病、風濕性關節炎(RA)、風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其他關節炎症狀、多發性硬化(MS)、氣喘、系統性紅斑狼瘡、成人呼吸困難徵候簇、Behcet氏疾病、牛皮癬、慢性肺炎疾病、移植物對宿主反應、克隆氏病、潰瘍性結腸炎，炎性腸疾病(IBD)，其包括腹腔疾病與刺激性腸徵候簇；阿耳滋海默氏病、T細胞白血病、淋巴瘤、移植排斥、癌症及熱病，伴隨著關於發炎及相關病症之任何疾病或病症。

於一項具體實施例中，PKC θ 所媒介之疾病係包括一些疾病，譬如但不限於關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、關節發炎、狼瘡、多發性硬化、氣喘、牛皮癬、癌症、T細胞淋巴瘤、白血病、第I或II型糖尿病及炎性腸疾病、移植排斥、克隆氏病及結腸炎。

自身免疫疾病之實例係包括但不限於多發性硬化、風濕性關節炎及刺激性腸疾病。

本發明之藥學上可接受組合物可以經口方式、直腸方式、非經腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、局部方式(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、面頰方式，作成口腔或鼻噴霧劑或其類似物，依被治療感染之嚴重性而定，投予人類及其他動物。

供口服投藥之液體劑型，包括但不限於藥學上可接受之

乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醃胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、U.S.P.林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，係被使用於製備可注射劑。

可注射配方可經滅菌，例如經過留住細菌之濾器過濾，或藉由摻入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在使用之前被溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

為延長本發明化合物之作用，經常期望減緩來自皮下或肌內注射之化合物之吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。於是，化合物之

吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可係依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之化合物形式之延遲吸收，係經由使化合物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。可注射積貯形式係經由形成化合物在生物可降解聚合體（譬如聚內交酯-聚乙交酯）中之微膠囊基質而製成。依化合物對聚合體之比例及所採用特定聚合體之性質而定，化合物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例，包括聚（原酸酯類）與聚（酞類）。積貯可注射配方亦經由使化合物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳劑中而製成。

供直腸或陰道投藥用之組合物較佳為栓劑，其可經由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，該載劑譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道腔中熔解，並釋出活性化合物。

供口服投藥之固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或 a) 填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠，c) 保濕劑，譬如甘油，d) 崩解劑，譬如瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e) 溶解阻滯劑，譬如石蠟，f) 吸收加速劑，譬如四級銨化合物，

g)潤濕劑，例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，譬如高嶺土與膨土，及i)潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

亦可採用類似類型之固體組合物，在軟性與硬質充填明膠膠囊中作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型，可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝上習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其只會或優先地在腸道之某一部份釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。亦可採用類似類型之固體組合物，在軟性與硬質充填明膠膠囊中作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

活性化合物亦可呈微包覆形式，具有一或多種如上述之賦形劑。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型，可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層、釋出控制塗層及醫藥調配技藝上習知之其他塗層。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑互混，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。如同正常實施一般，此種劑型亦可包含其他不為惰性稀釋劑之物質，例如製藥片用潤滑劑及其他製藥片用助劑，譬如硬脂酸鎂與微晶性纖維素。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有

遮光劑，且亦可為一種組合物，其只會或優先地在腸道之某一部份釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

供本發明化合物局部或經皮投藥之劑型，包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸藥或貼藥。活性成份係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑及可能需要之任何必須防腐劑或緩衝劑互混。眼藥配方、滴耳液及眼藥水，亦意欲涵蓋在本發明之範圍內。此外，本發明係意欲涵蓋利用經皮貼藥，其具有提供化合物之受控傳輸至身體之附加優點。此種劑型可經由使化合物溶解或分配於適當媒質中而製成。亦可使用吸收增強劑以增加化合物越過皮膚之通量。此速率可藉由無論是提供速率控制薄膜或經由使化合物分散於聚合體基質或凝膠中而加以控制。

本發明之組合物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰部、陰道或經由植入儲器投藥。於本文中使用的"非經腸"一詞，包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或灌注技術。此等組合物較佳係以口服、腹膜腔內或靜脈內方式投藥。

本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技藝中已知之技術，使用適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀

釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二-甘油酯。脂肪酸類，譬如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備可注射劑，其係為天然藥學上可接受之油類，譬如橄欖油或蓖麻油，尤其是呈其聚氧乙基化變型。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，譬如羧甲基纖維素，或常用於調配藥學上可接受之劑量形式包括乳化液與懸浮液之類似分散劑。常用於製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑量形式之其他常用界面活性劑，譬如 Tween、Span，及其他乳化劑或生物利用率增強劑，亦可用於調配目的。

本發明之醫藥組合物，可以任何口服上可接受之劑量形式經口投予，包括但不限於膠囊、片劑、含水懸浮液或溶液。在供口服使用之片劑情況中，常用載劑包括乳糖與玉米澱粉。典型上亦添加潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式供口服投藥，可使用之稀釋劑包括乳糖與乾燥之玉米澱粉。當需要含水懸浮液以供口服使用時，係將活性成份與乳化及懸浮劑合併。若需要，亦可添加某些增甜、矯味或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物，可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。其可經由將藥劑與適當無刺激性賦形劑混合而製成，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，

因此將熔解於直腸中，以釋出藥物。此種物質包括但不限於可可豆脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物，亦可以局部方式投藥，尤其是當治療標的包括可容易地藉由局部塗敷接近之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下方腸道之疾病。適當局部配方係容易地針對各此等區域或器官製成。

供下方腸道用之局部塗敷，可以直腸栓劑配方(參閱上文)或以適當灌腸劑配方達成。亦可使用局部經皮貼藥。

對局部應用而言，醫藥組合物可被調配在適當軟膏中，其含有被懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性成份。供本發明化合物局部投藥用之載劑，包括但不限於礦油、液體石蠟油、白色石蠟油、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化用蠟及水。或者，可將醫藥組合物調配在適當洗劑或乳膏中，其含有被懸浮或溶於一或多種藥學上可接受載劑中之活性成份。適當載劑包括但不限於礦油、單硬脂酸花楸聚糖酯、聚花楸酸酯 60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二醇、苧醇及水。

對眼科用途而言，醫藥組合物可被調配成在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳為在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之溶液，無論是使用或未使用防腐劑，譬如氯化苧烷氧銨。或者，對眼科用途而言，醫藥組合物可被調配在軟膏中，譬如石蠟油。

本發明之醫藥組合物，亦可藉由鼻氣溶膠或吸入投藥。此種組合物係根據醫藥調配技藝中所習知之技術製成，且

可被製成在鹽水中之溶液，採用苧醇或其他適當防腐劑、為加強生物利用率之吸收促進劑、氟碳類及/或其他習用促溶或分散劑。

利用結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物之劑量服用法可根據多種因素選擇，包括被治療之病症，與病症之嚴重性；所採用特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；所採用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；病患之腎與肝功能；及所採用之特定化合物或其鹽、治療之延續時間；與所採用特定化合物合併或同時使用之藥物，及醫學技藝上習知之類似因素。熟練技師可容易地決定及開立所需要結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物之有效量，以治療，例如預防、抑制(完全或部份)或遏制疾病之進展。

結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物之劑量，其範圍可涵蓋從約 0.01 至約 100 毫克/公斤體重/天，約 0.01 至約 50 毫克/公斤體重/天，約 0.1 至約 50 毫克/公斤體重/天或約 1 至約 25 毫克/公斤體重/天之間。應明瞭的是，每天總量可以單一劑量投予，或可以多次服藥投予，譬如每天兩次、三或四次。

供使用於本發明方法中之化合物可被調配在單位劑型中。"單位劑型"一詞係指適合作為單一劑量供接受治療之病患用之物理上分立單位，其中各單位含有經計算以產生所要治療效果之預定量活性物質，視情況伴隨著適當醫藥載劑。單位劑型可為單一日服劑量或多重日服劑量之一(例如每天約 1 至 4 或更多次)。當使用多重日服劑量時，單位

劑型可對各劑量為相同或不同。

有效量可在本發明之方法或醫藥組合物中達成，採用結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)，單獨或併用另一種適當治療劑，例如癌症治療劑。當採用組合療法時，有效量可使用第一種量之結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)，與第二種量之另一種適當治療劑達成。

於一項具體實施例中，結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物與其他治療劑係各以有效量投予(意即若單獨投予，則各以治療上有效之量)。於另一項具體實施例中，結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物與其他治療劑係各以單獨不會提供治療作用之量(亞治療劑量)投予。於又另一項具體實施例中，結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物可以有效量投予，然而其他治療劑係以亞治療劑量投予。於又再另一項具體實施例中，結構式 I、IA、IB 或 IC 化合物可以亞治療劑量投予，然而其他治療劑例如適當癌症治療劑係以有效量投予。

於本文中使用的"併用"或"共同投藥"術語可交換地使用，以指使用一種以上療法(例如一或多種預防及/或治療劑)。此等術語之使用並未限制其中將療法(例如預防及/或治療劑)投予病患之順序。

共同投藥係涵蓋以基本上同時方式投予共同投藥之化合物之第一種與第二種量，譬如在單一醫藥組合物中，例如具有固定比例之第一種與第二種量之膠囊或片劑，或對於每一個在多個、個別膠囊或片劑中。此外，此種共同投藥

亦涵蓋以相繼方式，以任一順序利用各化合物。

當共同投藥係涉及第一種量之結構式I、IA、IB或IC化合物與第二種量之另一種治療劑之個別投予時，此等化合物係在時間上足夠接近地投予以具有所要之治療效果。例如，在可造成所要治療效果之各投藥間之時間，其範圍可涵蓋從數分鐘至數小時，且可考量各化合物之性質決定，譬如功效、溶解度、生物利用率、血漿半生期及動力學作用形態。例如，結構式I、IA、IB或IC化合物與第二種治療劑可以任何順序投予，在彼此之約24小時內，在彼此之約16小時內，在彼此之約8小時內，在彼此之約4小時內，在彼此之約1小時內，或在彼此之約30分鐘內。

更明確言之，第一種療法(例如預防或治療劑，譬如本發明之化合物)可在對病患投予第二種療法(例如預防或治療劑，譬如抗癌劑)之前(例如5分鐘，15分鐘，30分鐘，45分鐘，1小時，2小時，4小時，6小時，12小時，24小時，48小時，72小時，96小時，1週，2週，3週，4週，5週，6週，8週或12週前)，共同地，或之後(例如5分鐘，15分鐘，30分鐘，45分鐘，1小時，2小時，4小時，6小時，12小時，24小時，48小時，72小時，96小時，1週，2週，3週，4週，5週，6週，8週或12週後)投予。

應明瞭的是，共同投予第一種量之結構式I、IA、IB或IC化合物與第二種量之另一種治療劑之方法可造成經增強或增效之治療作用，其中合併之作用係大於由於個別投予第一種量之結構式I、IA、IB或IC化合物與第二種量之其他治

療劑所造成之相加作用。

於本文中使用的"增效"一詞係指本發明化合物與另一種療法(例如預防或治療劑)之組合，其係比療法之相加作用更有效。療法之組合(例如預防或治療劑之組合)之增效作用係允許使用一或多種療法之較低劑量，及/或對病患較不頻繁投予該療法。利用療法(例如預防或治療劑)之較低劑量及/或較不頻繁地投予該療法之能力，係降低伴隨著對病患投予該療法之毒性，而不會降低該療法在預防、處理或治療病症上之功效。此外，增效作用可造成藥劑在預防、處理或治療病症上之經改良功效。最後，療法之組合(例如預防或治療劑之組合)之增效作用可避免或降低伴隨著單獨使用任一種療法之不利或不想要之副作用。

增效作用之存在可使用關於評估藥物交互作用之適當方法測定。適當方法包括例如S形-Emax方程式(Holford, N.H.G. 與 Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981))、Loewe相加作用方程式(Loewe, S. 與 Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))及中間作用方程式(Chou, T.C. 與 Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))。上文所指之各方程式可伴隨著實驗數據應用，以產生相應圖表，以幫助評估藥物組合之作用。與上文所指方程式有關聯之相應圖表係個別為濃度-作用曲線、等效圖曲線及組合指數曲線。

在一些具體實施例中，該另一種治療劑係選自癌症治療劑，譬如抗癌劑、抗增生劑或化學治療劑。

在一些具體實施例中，該另一種治療劑係選自喜樹鹼，

MEK 抑制劑：U0126，KSP (激動素紡錘體蛋白質) 抑制劑，亞德里亞霉素，干擾素，及鉑衍生物，譬如順氯胺鉑。

在其他具體實施例中，該另一種治療劑係選自紅豆杉烷類；bcr-abl 之抑制劑(譬如葛里維克(Gleevec)、達沙汀尼伯(dasatinib)及尼洛提尼伯(nilotinib))；EGFR 之抑制劑(譬如塔西發(Tarceva)與愛瑞沙(Iressa))；DNA 傷害劑(譬如順氯胺鉑、草酸鉑、碳氯胺鉑、拓撲異構酶抑制劑及蔥環素)；及抗代謝物(譬如 AraC 與 5-FU)。

在又其他具體實施例中，該另一種治療劑係選自喜樹鹼、多克索紅菌素、依達紅菌素、順氯胺鉑、紅豆杉醇、紅豆杉帖里(taxotere)、長春新鹼、塔西發(tarceva)、MEK 抑制劑、U0126、KSP 抑制劑、發林制菌素(vorinostat)、葛里維克(Gleevec)、達沙汀尼伯(dasatinib)及尼洛提尼伯(nilotinib)。

於另一項具體實施例中，該另一種治療劑係選自 Her-2 抑制劑(譬如賀西伯亭(Herceptin))；HDAC 抑制劑(譬如發林制菌素(vorinostat))、VEGFR 抑制劑(譬如阿威斯汀(Avastin))、c-KIT 與 FLT-3 抑制劑(譬如山尼汀尼伯(sunitinib))、BRAF 抑制劑(譬如 Bayer 之 BAY 43-9006)、MEK 抑制劑(譬如 Pfizer 之 PD0325901)；及紡錘體毒物(譬如艾波希酮(Epothilone)與培克里他索(paclitaxel)蛋白質結合之粒子(譬如 Abraxane®))。

可與本發明之發明藥劑合併使用之其他治療劑或抗癌劑，包括手術、放射療法(在僅少數實例中為 γ -放射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近距療法及系統放射性同位素，僅指稱其中一小部份)、內分泌療法、生

物學回應改質劑(干擾素、間白血球活素及腫瘤壞死因子(TNF)，僅指稱其中一小部份)、高熱與低溫療法、會減弱任何不利作用之藥劑(例如止吐藥)，及其他經許可之化學治療藥物，包括但不限於烷基化藥物(氮芥、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、苯丙胺酸氮芥、依發斯醯胺(Ifosfamide))、抗代謝物(胺甲喋呤)、嘌呤拮抗劑與嘧啶拮抗劑(6-巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶、西塔拉比(Cytarabine)、真西塔賓(Gemcitabine))、紡錘體毒物(長春花鹼、長春新鹼、威諾賓(Vinorelbine)、培克里他索(Paclitaxel))、鬼臼脂素(衣托糖苷(Etoposide)、伊利諾提肯(Irinotecan)、拓波提肯(Topotecan))、抗生素(多克索紅菌素、博來霉素、絲裂霉素)、亞硝基脲類(亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲)、無機離子(順氯胺鉑、碳氯胺鉑)、酵素(天冬醯胺酶)與激素(他摩西吩(Tamoxifen)、留普內酯(Leuprolide)、弗如醯胺(Flutamide)及甲地孕酮)、GleevecTM、亞德里亞霉素、地塞米松及環磷醯胺。

本發明之化合物亦可與任何下列治療劑合併用於治療癌症：阿巴瑞利斯(abarelix)(Plenaxis depot[®])；阿迪斯白血球素(aldesleukin)(Prokinetix[®])；阿迪斯白血球素(Aldesleukin)(Proleukin[®])；阿連圖馬伯(Alemtuzumab)(肯巴斯(Campath)[®])；阿利崔替諾因(alitretinoin)(Panretin[®])；異嘌呤醇(Zyloprim[®])；阿催塔胺(altretamine)(Hexalen[®])；亞米弗斯亭(amifostine)(Ethyol[®])；安那史唑(anastrozole)(Arimidex[®])；三氧化二砷(Trisenox[®])；天冬醯胺酶(Elspar[®])；氮西替定(azacitidine)(Vidaza[®])；貝發苦吉伯(bevacuzimab)(Avastin[®])；貝克沙羅汀(bexarotene)膠囊(Targretin[®])；

貝克沙羅汀 (bexarotene) 凝膠 (Targretin[®])；博來霉素 (Blenoxane[®])；博替左米 (bortezomib)(Velcade[®])；靜脈內白血福恩 (busulfan) (Busulfex[®])；口服白血福恩 (Myleran[®])；二甲羰酮 (Methosarb[®])；卡配西塔賓 (capecitabine)(Xeloda[®])；碳氮胺鉑 (Paraplatin[®])；亞硝基脲氮芥 (BCNU[®], BiCNU[®])；亞硝基脲氮芥 (Gliadel[®])；亞硝基脲氮芥伴隨著波利菲普散 (Polifeprosan) 20 植入物 (Gliadel Wafer[®])；塞拉庫西比 (celecoxib)(Celebrex[®])；些圖西馬伯 (cetuximab)(Erbix[®])；苯丁酸氮芥 (chlorambucil)(Leukeran[®])；順氮胺鉑 (Platinol[®])；克拉利賓 (cladribine)(Leustatin[®], 2-CdA[®])；可洛法拉賓 (clofarabine)(Clolar[®])；環磷醯胺 (Cytosan[®], Neosar[®])；環磷醯胺 (Cytosan Injection[®])；環磷醯胺 (Cytosan Tablet[®])；阿糖胞苷 (Cytosar-U[®])；阿糖胞苷微脂粒 (DepoCyt[®])；氮烯咪胺 (DTIC-Dome[®])；達克汀霉素、放線菌素 D (Cosmegen[®])；達貝艾波亭 (Darbepoetin) α (Aranesp[®])；道諾紅菌素微脂粒 (DanuoXome[®])；道諾紅菌素、道諾霉素 (Daunorubicin[®])；道諾紅菌素、道諾霉素 (Cerubidine[®])；丹尼白血球素待弗提托斯 (Denileukin diftitox)(Ontak[®])；得拉唑山 (dexrazoxane)(Zinecard[®])；多謝他索 (docetaxel)(Taxotere[®])；多克索紅菌素 (Adriamycin PFS[®])；多克索紅菌素 (Adriamycin[®], Rubex[®])；多克索紅菌素 (Adriamycin PFS Injection[®])；多克索紅菌素微脂粒 (Doxil[®])；卓莫史坦酮 (dromostanolone) 丙酸鹽 (dromostanolone[®])；卓莫史坦酮 (dromostanolone) 丙酸鹽 (masterone injection[®])；ElliottB 溶液 (ElliottB Solution[®])；表紅菌素 (Ellence[®])；艾波亭 (Epoetin) α (epogen[®])；姍羅提尼伯 (erlotinib)(Tarceva[®])；雌氮芥 (estramustine)(Emcyt[®])；

衣托糖苷 (etoposide) 磷酸鹽 (Etopophos[®]) ; 衣托糖苷 (etoposide) 、
 VP-16 (Vepesid[®]) ; 約克美斯烷 (exemestane)(Aromasin[®]) ; 非葛拉亭
 (Filgrastim)(Neupogen[®]) ; 5-氟脫氧尿苷 (動脈內) (FUDR[®]) ; 弗達
 拉賓 (fludarabine)(Fludara[®]) ; 氟尿嘧啶、5-FU (Adrucil[®]) ; 弗爾威
 斯傳 (fulvestrant)(Faslodex[®]) ; 吉非汀尼伯 (gefitinib)(Iressa[®]) ; 真西
 塔賓 (gemcitabine)(Gemzar[®]) ; 堅圖住馬伯歐坐加霉素 (gemtuzumab
 ozogamicin)(Mylotarg[®]) ; 郭捨瑞林 (goserelin) 醋酸鹽 (Zoladex
 Implant[®]) ; 郭捨瑞林 (goserelin) 醋酸鹽 (Zoladex[®]) ; 西斯瑞林
 (histrelin) 醋酸鹽 (Histrelin implant[®]) ; 羥基脲 (Hydrea[®]) ; 衣利圖莫
 伯提克西坦 (Ibritumomab Tiuxetan)(Zevalin[®]) ; 依達紅菌素
 (Idamycin[®]) ; 依發斯醯胺 (ifosfamide)(IFEX[®]) ; 愛馬汀尼伯
 (imatinib) 甲烷磺酸鹽 (Gleevec[®]) ; 干擾素 α 2a (Roferon A[®]) ; 干擾
 素 α -2b (Intron A[®]) ; 伊利諾提肯 (irinotecan)(Camptosar[®]) ; 連那利
 多麥 (lenalidomide)(Revlimid[®]) ; 列特羅唑 (letrozole)(Femara[®]) ; 甲
 醯四氫葉酸 (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]) ; 留普內酯 (Leuprolide) 醋
 酸鹽 (Eligard[®]) ; 左旋四咪唑 (Ergamisol[®]) ; 環己亞硝脲、CCNU
 (CeeBU[®]) ; 美可瑞沙胺 (meclorethamine) 、氮芥 (Mustargen[®]) ; 甲
 地孕酮醋酸鹽 (Megace[®]) ; 苯丙胺酸氮芥、L-PAM (Alkeran[®]) ;
 巯基嘌呤、6-MP (Purinethol[®]) ; 巯乙磺酸鈉 (Mesnex[®]) ; 巯乙磺
 酸鈉 (Mesnex tabs[®]) ; 胺甲喋呤 (Methotrexate[®]) ; 甲氧沙聯
 (methoxsalen)(Uvadex[®]) ; 絲裂霉素 C (Mutamycin[®]) ; 米托坦 (mitotane)
 (Lysodren[®]) ; 絲裂黃酮 (mitoxantrone)(Novantrone[®]) ; 南達若酮
 (nandrolone) 苯丙酸鹽 (Durabolin-50[®]) ; 臬拉瑞賓 (nelarabine)
 (Arranon[®]) ; 諾非圖莫伯 (Nofetumomab)(Verluma[®]) ; 歐普瑞維金

(Oprelvekin)(Neumega[®]) ; 草酸鉑 (Eloxatin[®]) ; 培克里他索 (paclitaxel)(Paxene[®]) ; 培克里他索 (paclitaxel)(Taxol[®]) ; 培克里他索 (paclitaxel) 蛋白質結合之粒子 (Abraxane[®]) ; 巴利弗明 (palifermin)(Kepivance[®]) ; 巴密宗酸鹽 (pamidronate)(Aredia[®]) ; 佩加迪酶 (pegademase)(Adagen (Pegademase Bovine[®])) ; 佩加斯巴酶 (pegaspargase)(Oncaspar[®]) ; 佩非葛拉亭 (Pegfilgrastim)(Neulasta[®]) ; 佩美催西得 (pemetrexed) 二鈉 (Alimta[®]) ; 戊托制菌素 (pentostatin)(Nipent[®]) ; 雙溴丙基哌啶 (Vercyte[®]) ; 普利卡霉素、光神霉素 (Mithracin[®]) ; 波非莫 (porfimer) 鈉 (Photofrin[®]) ; 甲基苄肼 (Matulane[®]) ; 奎吡因 (Atabrine[®]) ; 來斯布利酶 (Rasburicase)(Elitek[®]) ; 利圖西馬伯 (Rituximab)(Rituxan[®]) ; 沙葛拉莫斯亭 (sargramostim)(Leukine[®]) ; 沙葛拉莫斯亭 (Sargramostim)(Prokine[®]) ; 索拉非尼伯 (sorafenib)(Nexavar[®]) ; 鏈霉亞硝基素 (Zanosar[®]) ; 山尼汀尼伯 (sunitinib) 順丁烯二酸鹽 (Sutent[®]) ; 滑石 (Sclerosol[®]) ; 他摩西吩 (tamoxifen)(Nolvadex[®]) ; 天莫洛醯胺 (temozolomide)(Temodar[®]) ; 天尼昔 (teniposide) 、 VM-26 (Vumon[®]) ; 畢丸內脂 (Teslac[®]) ; 硫基鳥嘌呤、6-TG (Thioguanine[®]) ; 噻替哌 (thiotepa)(Thioplex[®]) ; 拓波提肯 (topotecan)(Hycamtin[®]) ; 托里米吩 (toremifene)(Fareston[®]) ; 托西圖莫伯 (Tositumomab)(Bexxar[®]) ; 托西圖莫伯 (Tositumomab)/I-131 托西圖莫伯 (tositumomab)(Bexxar[®]) ; 搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)(Herceptin[®]) ; 崔替諾因 (tretinoin) 、 ATRA (Vesanoid[®]) ; 尿嘧啶芥 (Uracil Mustard Capsules[®]) ; 瓦爾紅菌素 (Valstar[®]) ; 長春花鹼 (Velban[®]) ; 長春新鹼 (Oncovin[®]) ; 威諾賓 (vinorelbine)(Navelbine[®]) ; 卓列宗酸鹽 (zoledronate)(Zometa[®]) 及發林

制菌素(vorinostat)(Zolinza[®])。

關於更新癌症療法之全面性討論，參閱 <http://www.nci.nih.gov/>，一份 FDA 許可腫瘤學藥物之清單在 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> 上，及 Merck 手冊，第十七版，1999，其全部內容均據此併入供參考。

本發明化合物亦可併用之藥劑之其他實例，包括但不限於：阿耳滋海默氏疾病用之治療藥品，譬如 Aricept[®] 與 Exelon[®]；關於巴金森氏病之治療藥品，譬如 L-DOPA/卡比多巴、恩塔卡朋(entacapone)、洛賓若(ropinrole)、普拉米佩索(pramipexole)、溴麥角環肽、伯郭內酯(pergolide)、三己吩弟(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，譬如 β 干擾素(例如 Avonex[®] 與 Rebif[®])、Copaxone[®] 及絲裂黃酮(mitoxantrone)；關於氣喘之治療藥品，譬如舒喘寧(albuterol)與 Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，譬如吉普瑞克沙(zyprexa)、利司伯達(risperdal)、色奎爾(seroquel)及鹵哌啶酮；消炎劑，譬如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硝基脒唑硫嘌呤、環磷醯胺及硫酸沙吡(sulfasalazine)；免疫調制與免疫壓抑劑，譬如環孢素、塔可利馬斯(tacrolimus)、雷帕霉素、分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硝基脒唑硫嘌呤及硫酸沙吡(sulfasalazine)；神經營養因子，譬如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗搖擺劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗巴金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，譬如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通

道阻斷劑及制菌素；用於治療肝病之藥劑，譬如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；治療血液病症之藥劑，譬如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；及用於治療免疫不全病症之藥劑，譬如 γ 球蛋白。

作為蛋白質激酶之抑制劑，本發明之化合物與組合物亦可用於生物試樣中。本發明之一方面係關於在生物試樣中抑制蛋白質激酶活性，此方法包括使該生物試樣與式I、IA、IB或IC化合物或包含該化合物之組合物接觸。於本文中使用之"生物試樣"一詞係意謂活體外或來自活體之試樣，包括但不限於細胞培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

在生物試樣中蛋白質激酶活性之抑制可用於熟諳此藝者已知之多種目的。此種目的之實例包括但不限於輸血、器官移植及生物學試樣儲存。

本發明之另一方面係關於蛋白質激酶在生物學與病理學現象上之研究；藉由此種蛋白質激酶所媒介之胞內訊息轉導途徑之研究；及新穎蛋白質激酶抑制劑之比較評估。此種用途之實例包括但不限於生物學檢測，譬如酵素檢測及以細胞為基礎之檢測。

作為蛋白質激酶抑制劑之化合物之活性可於活體外、活體內或在細胞系中檢測。活體外檢測包括測定無論是活化激酶之激酶活性或ATPase活性之抑制之檢測。替代活體外檢測係定量抑制劑結合至蛋白質激酶之能力，且可以任一

種下述方式度量，在結合之前，使抑制劑具放射性標識，單離抑制劑/激酶複合物及測定經結合放射性標識之量，或藉由進行競爭實驗，其中新穎抑制劑係與結合至已知放射配位體之激酶一起培養。關於檢測本發明中所使用化合物之詳細條件係在下文實例中提出。

本發明之另一方面係提供一種經由使式I、IA、IB或IC化合物與蛋白質激酶接觸，調制酵素活性之方法。

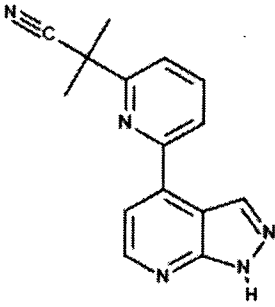
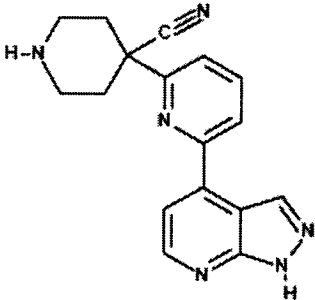
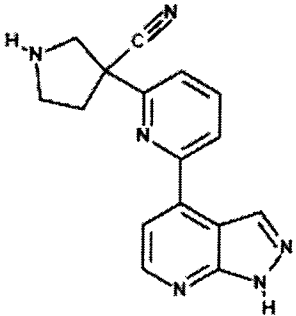
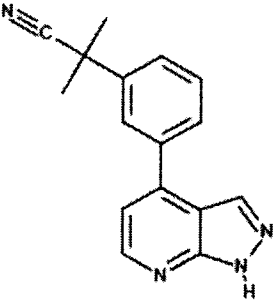
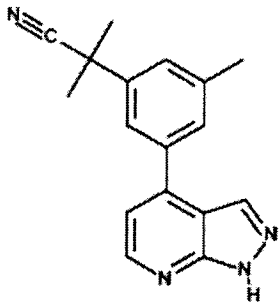
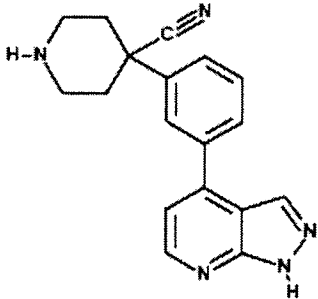
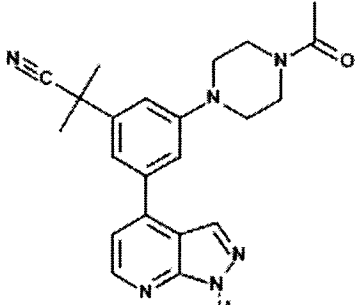
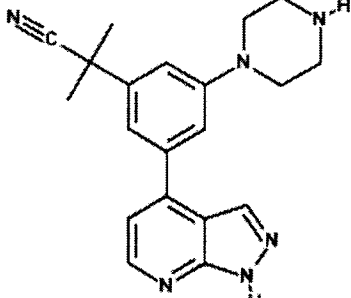
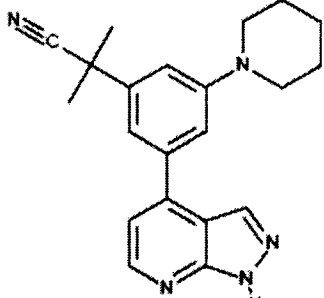
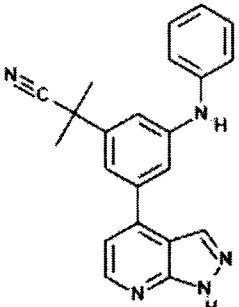
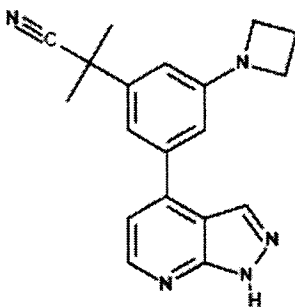
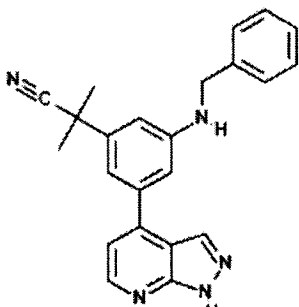
縮寫

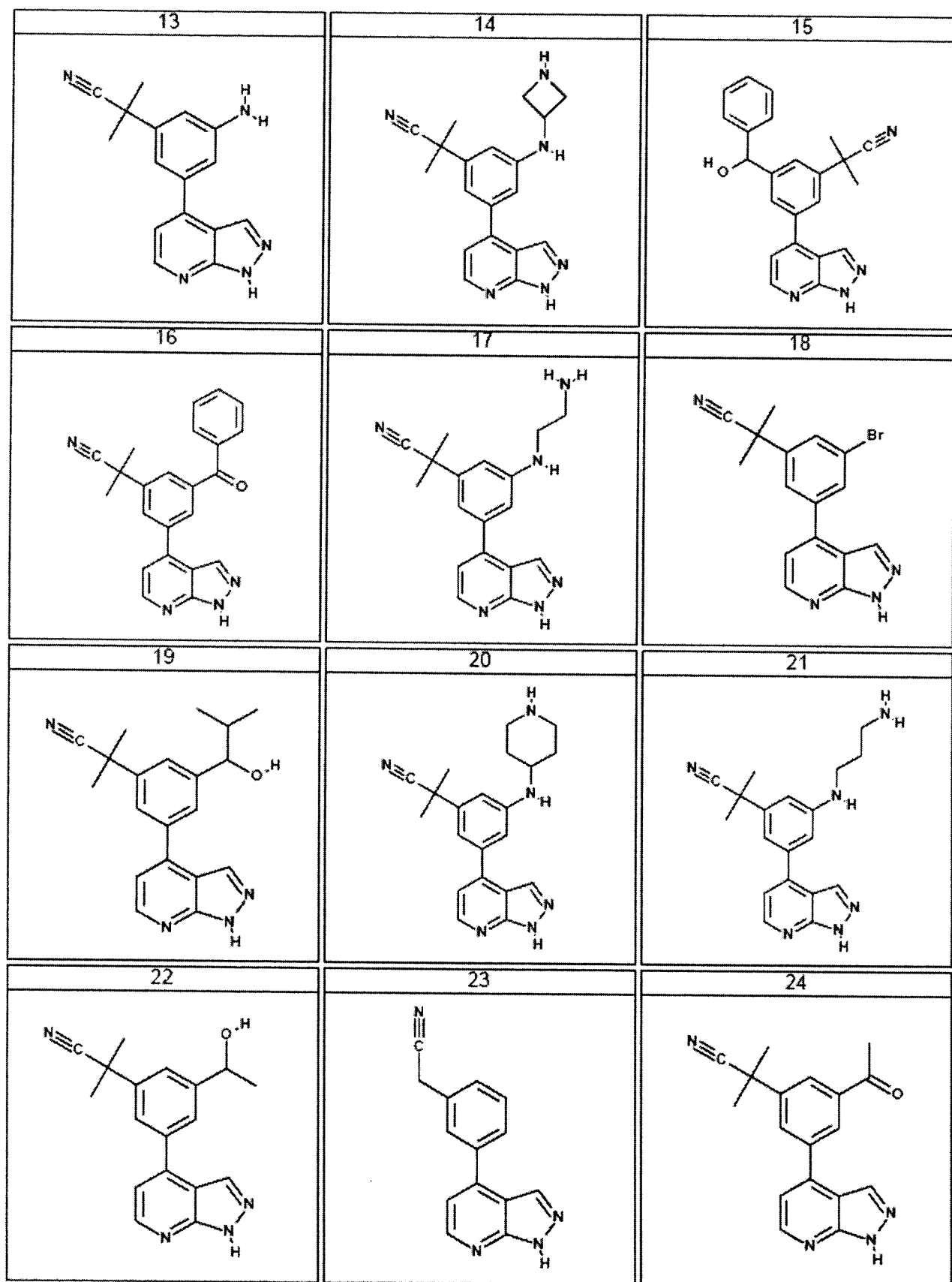
使用下列縮寫：

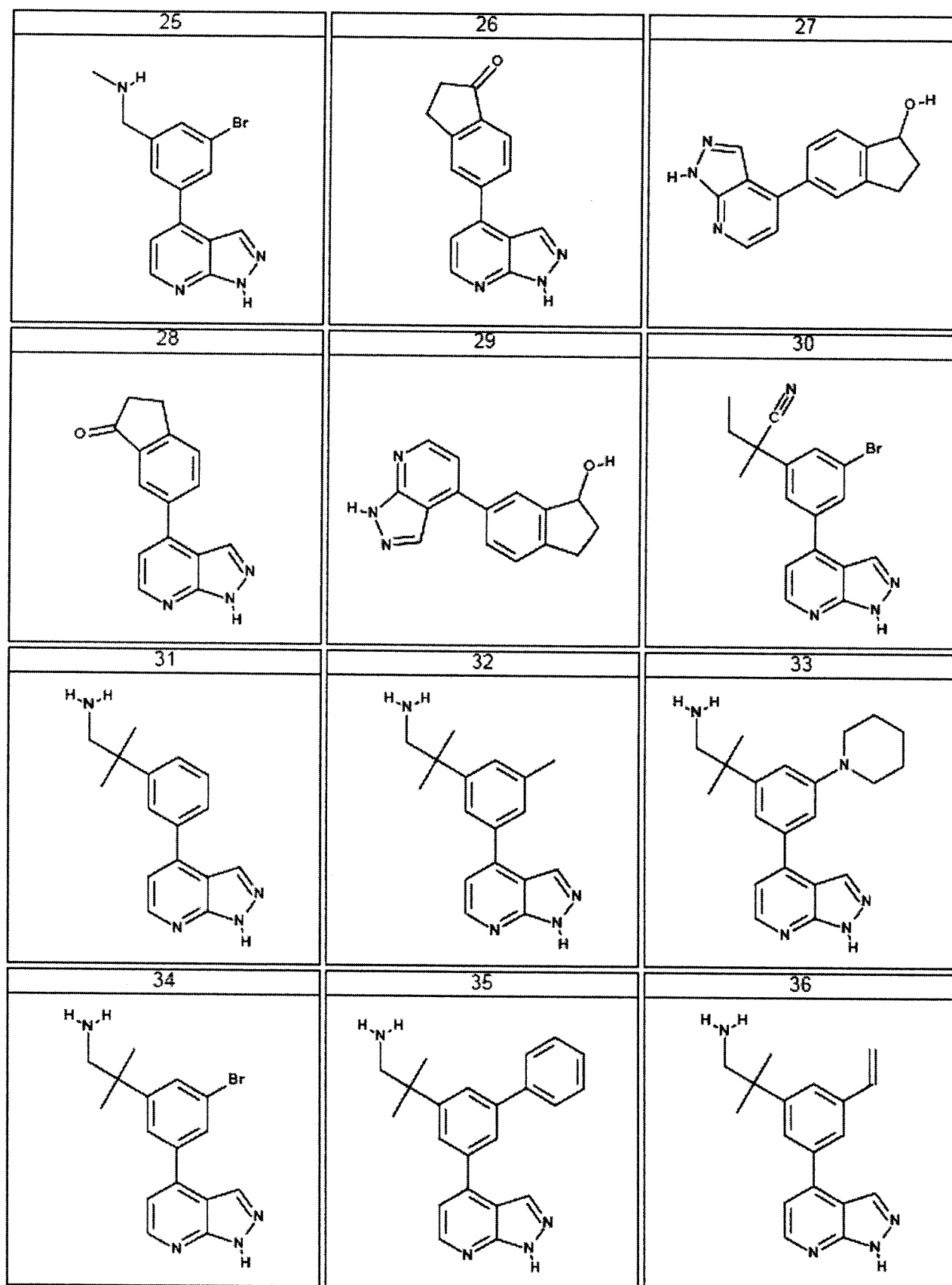
DMSO	二甲亞砜
TCA	三氯醋酸
ATP	腺苷三磷酸
BSA	牛血清白蛋白
DTT	二巰基蘇糖醇
MOPS	4-嗎福啉丙烷磺酸
NMR	核磁共振
HPLC	高性能液相層析法
LCMS	液相層析法-質量光譜法
TLC	薄層層析法
Rt	滯留時間

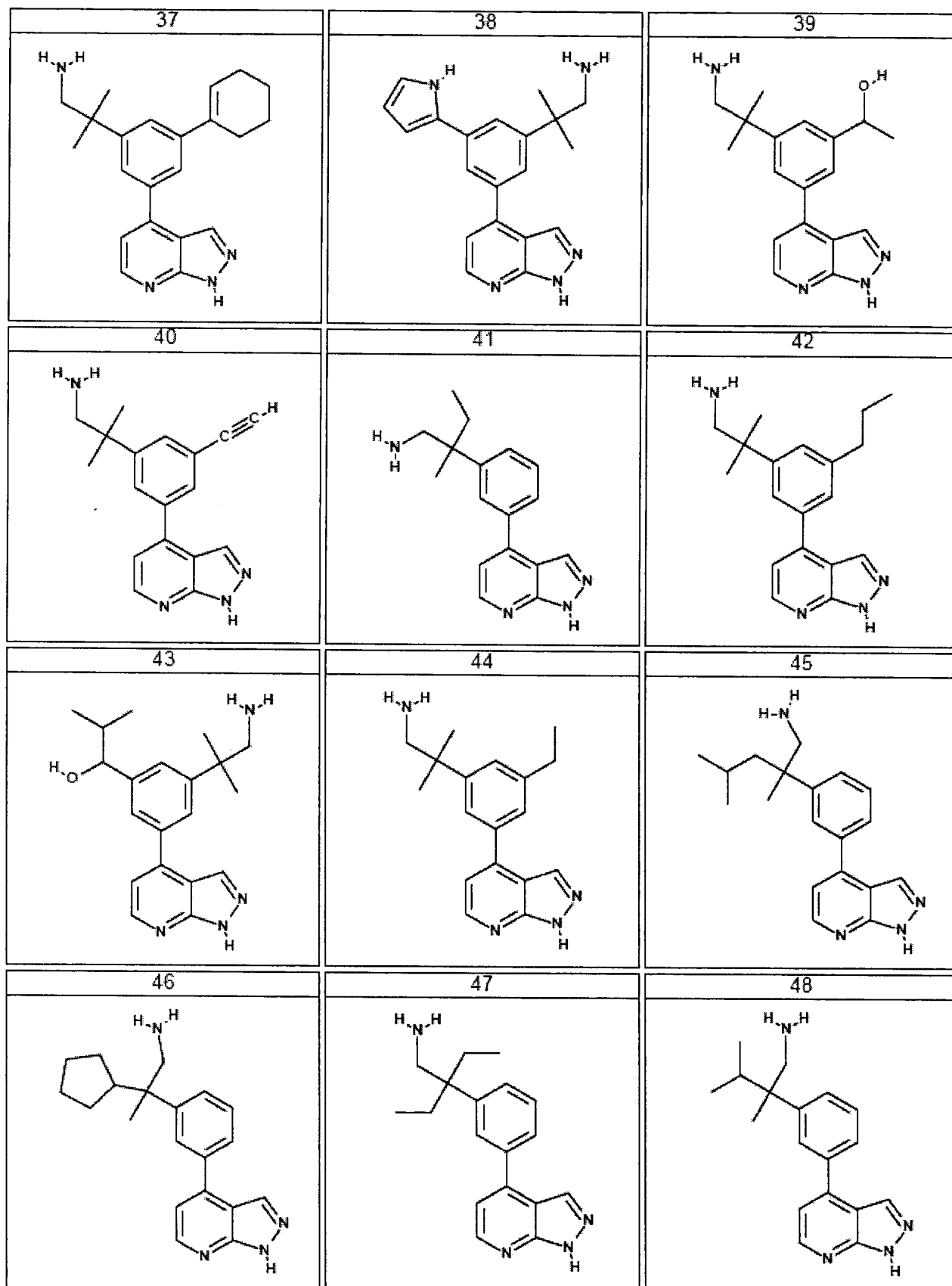
在一些具體實施例中，本發明化合物係呈現於表1中。

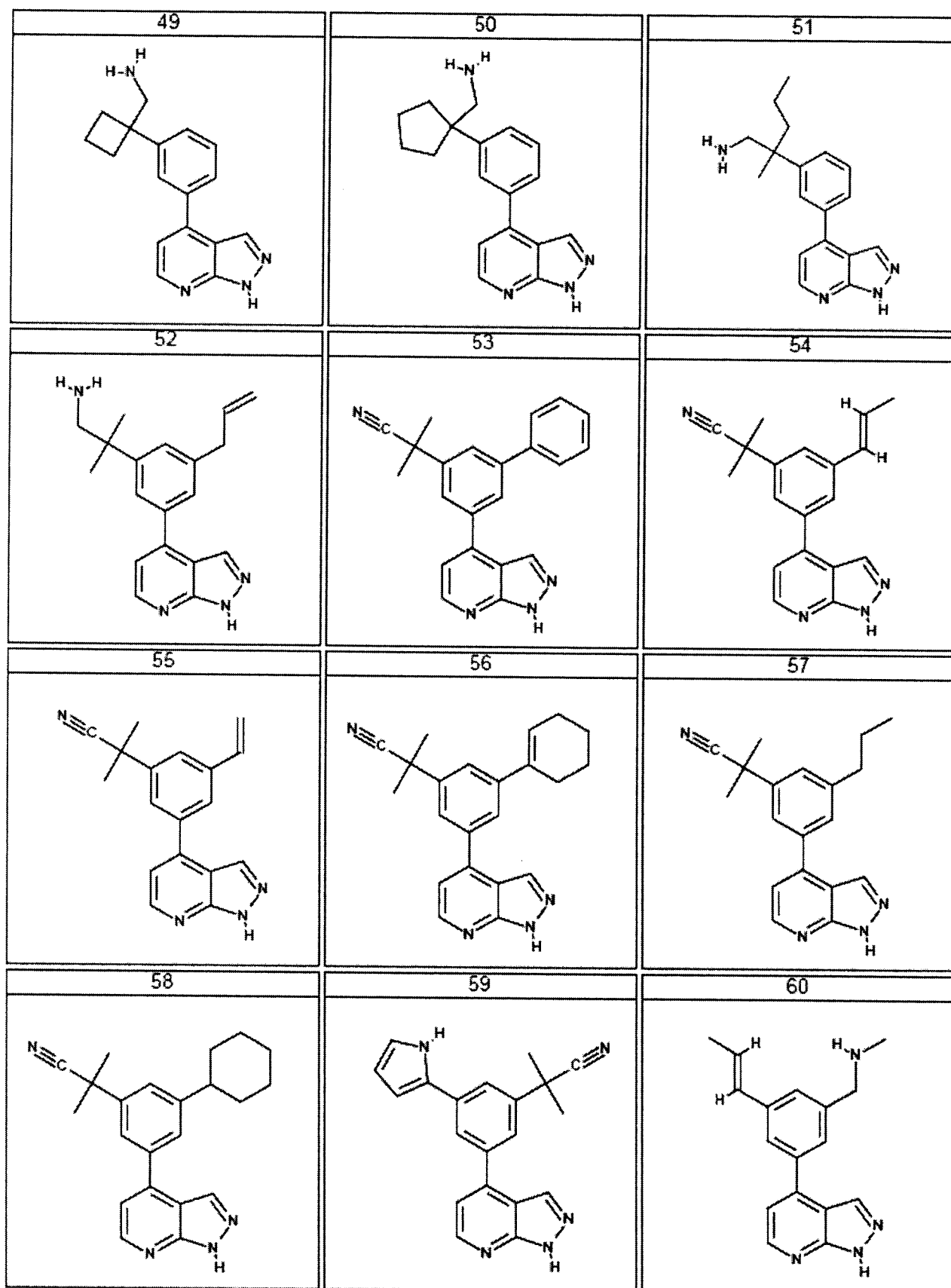
表 1

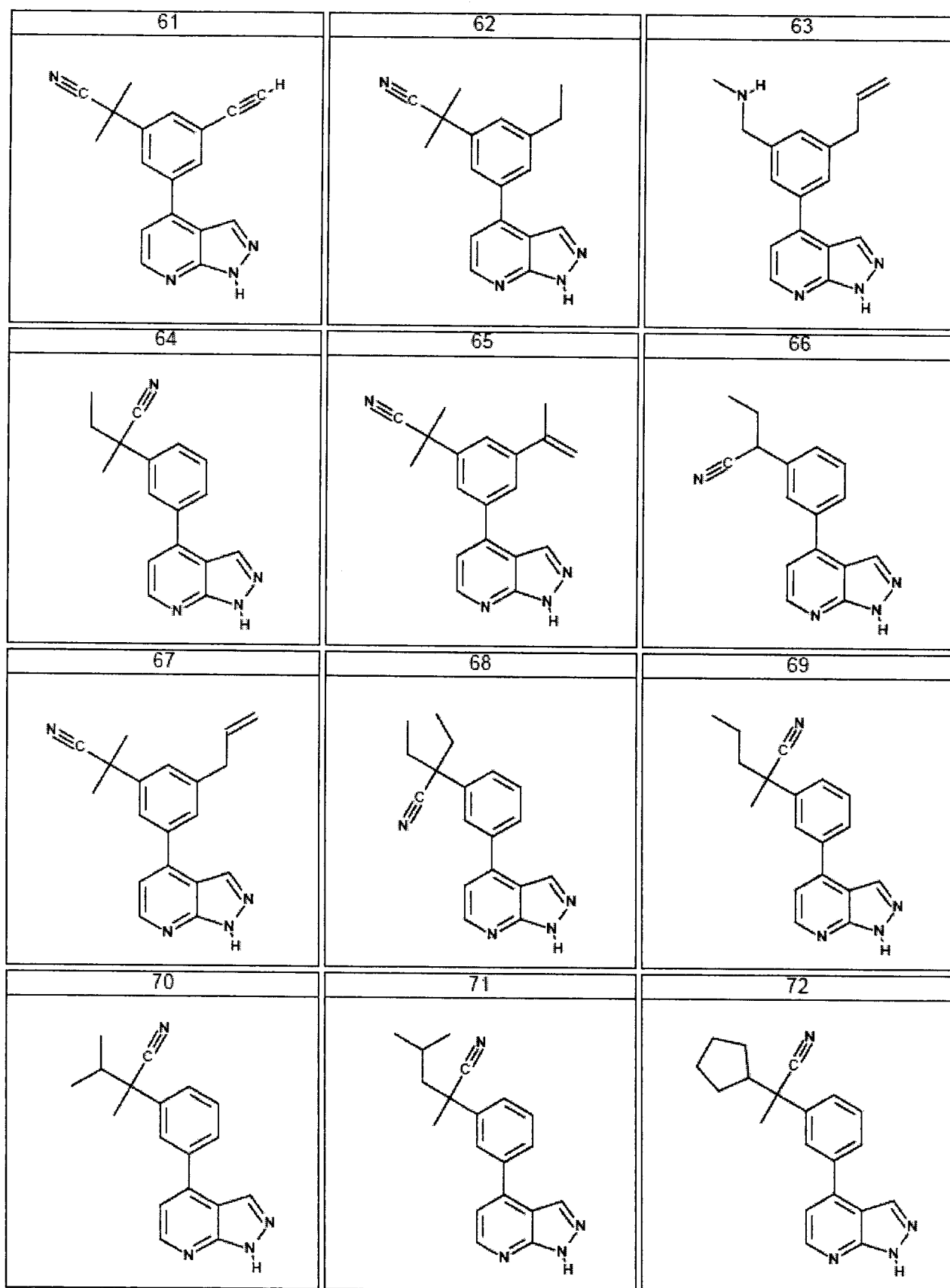
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

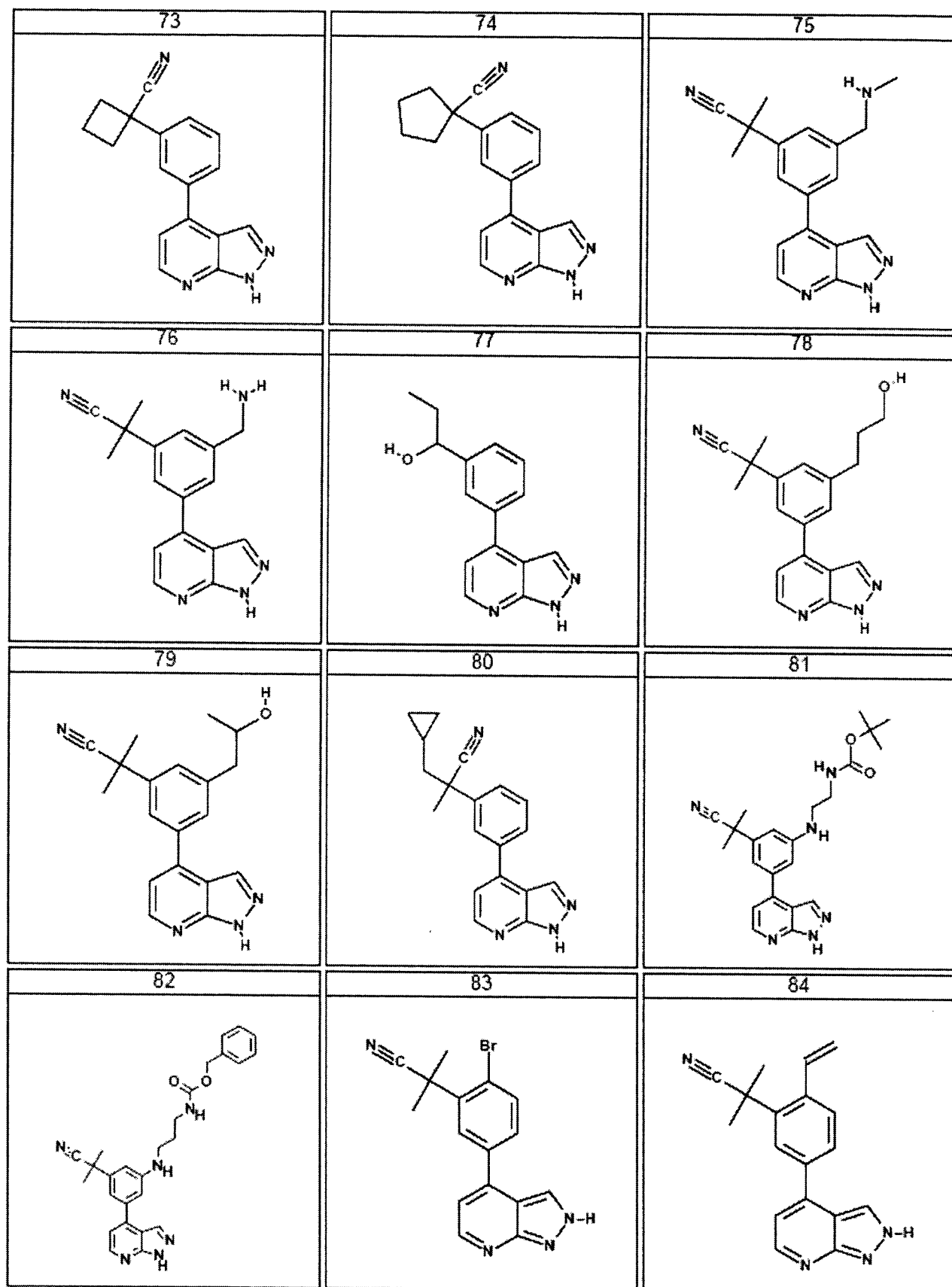


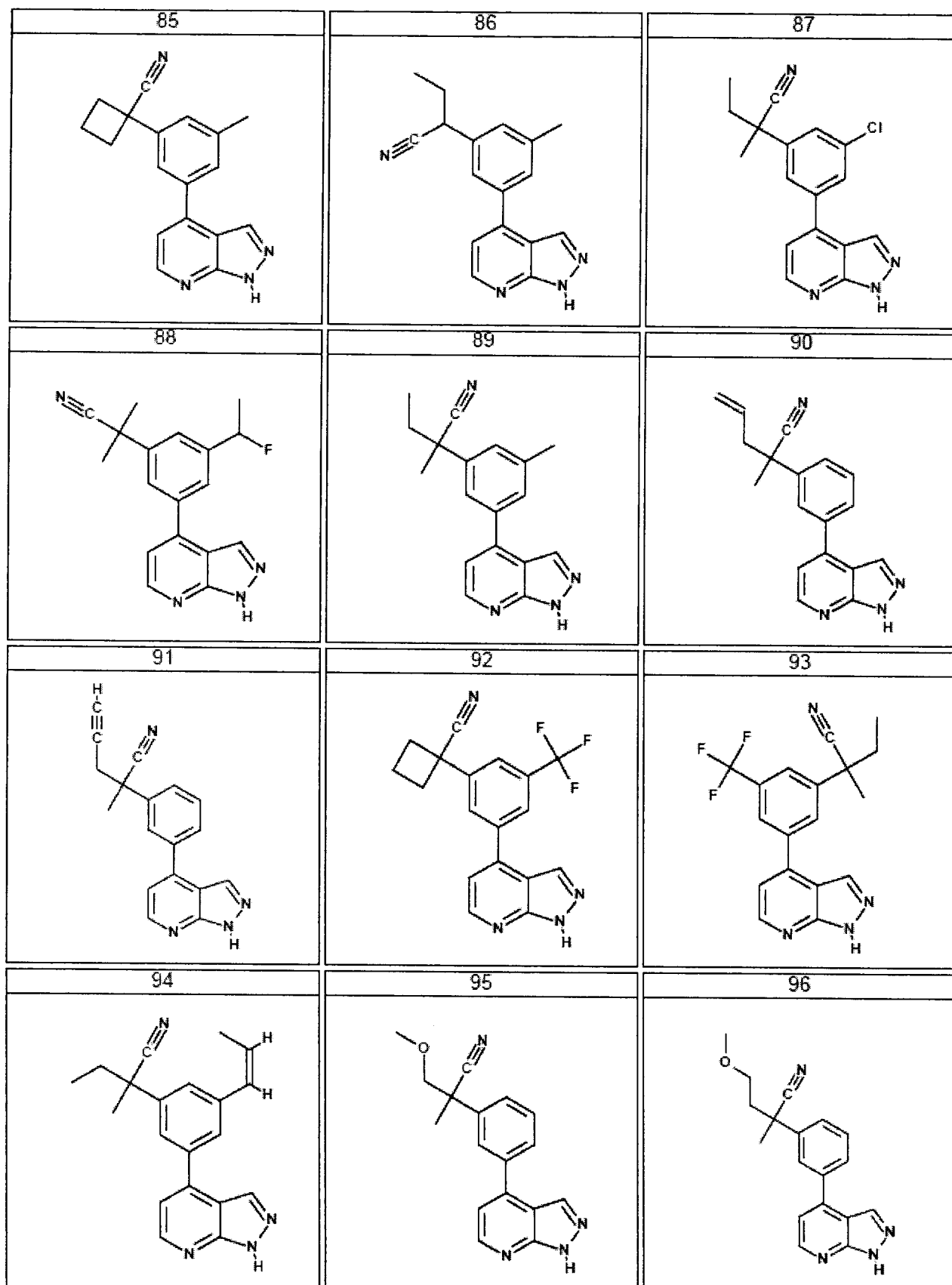


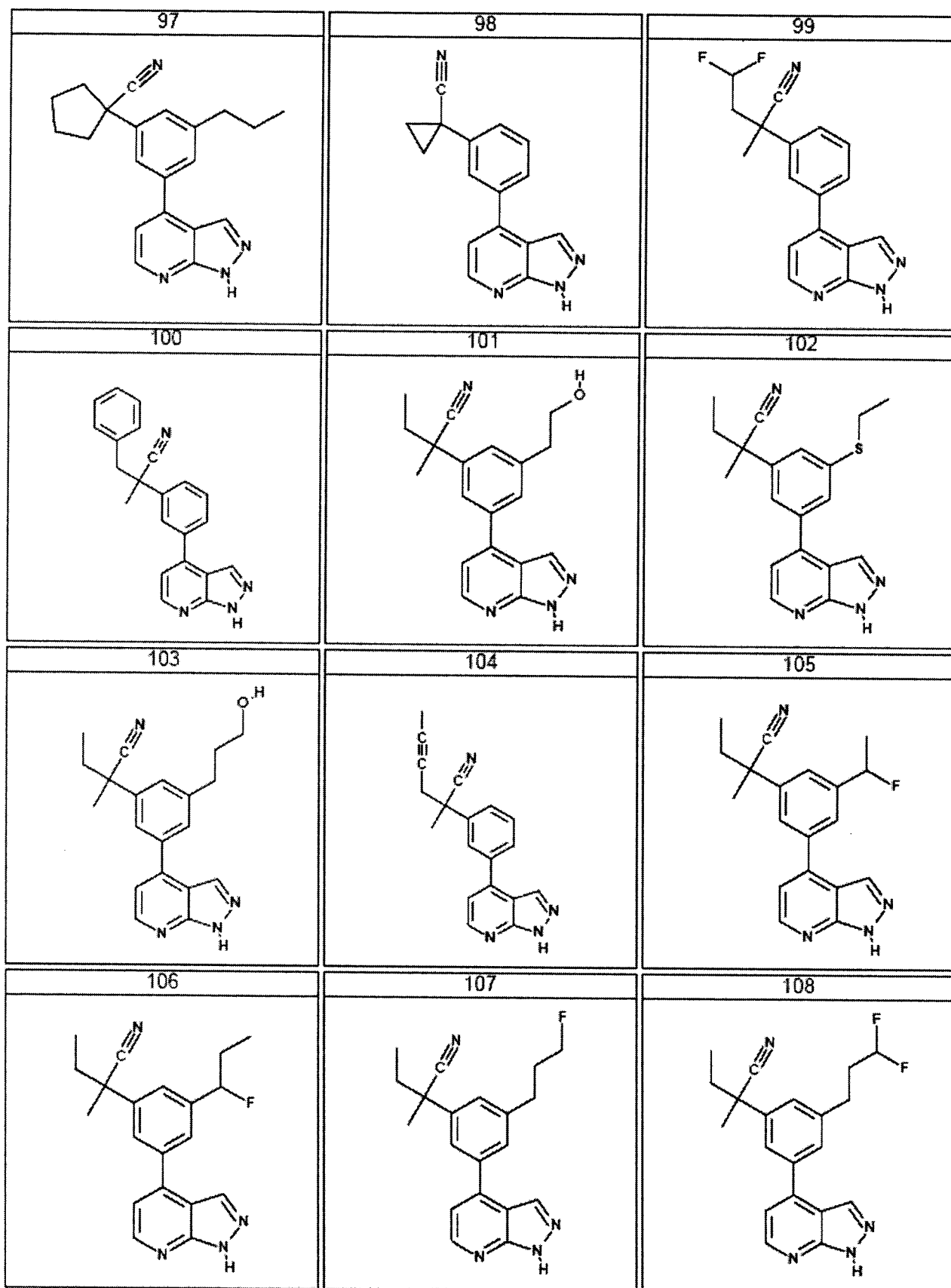


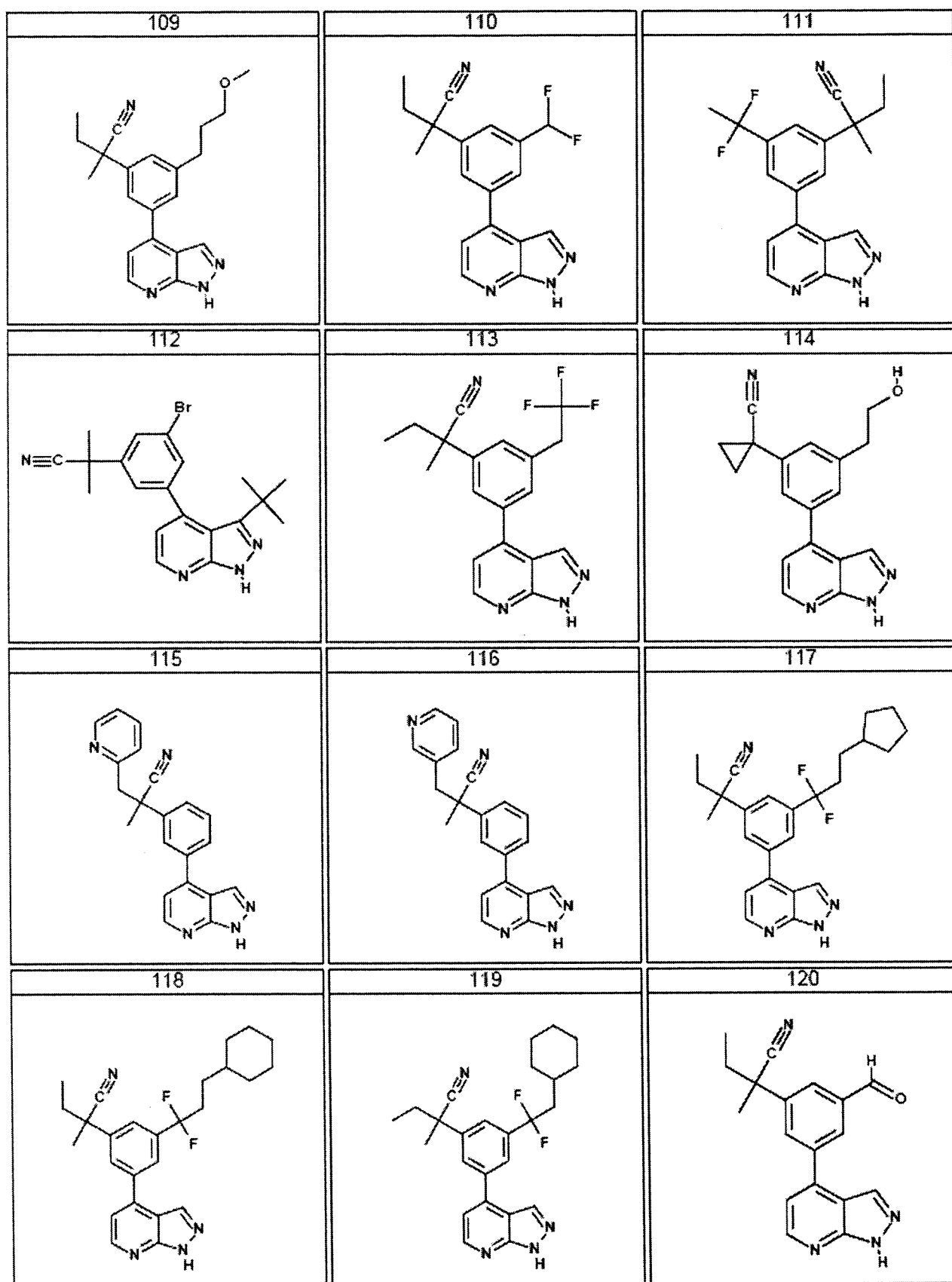


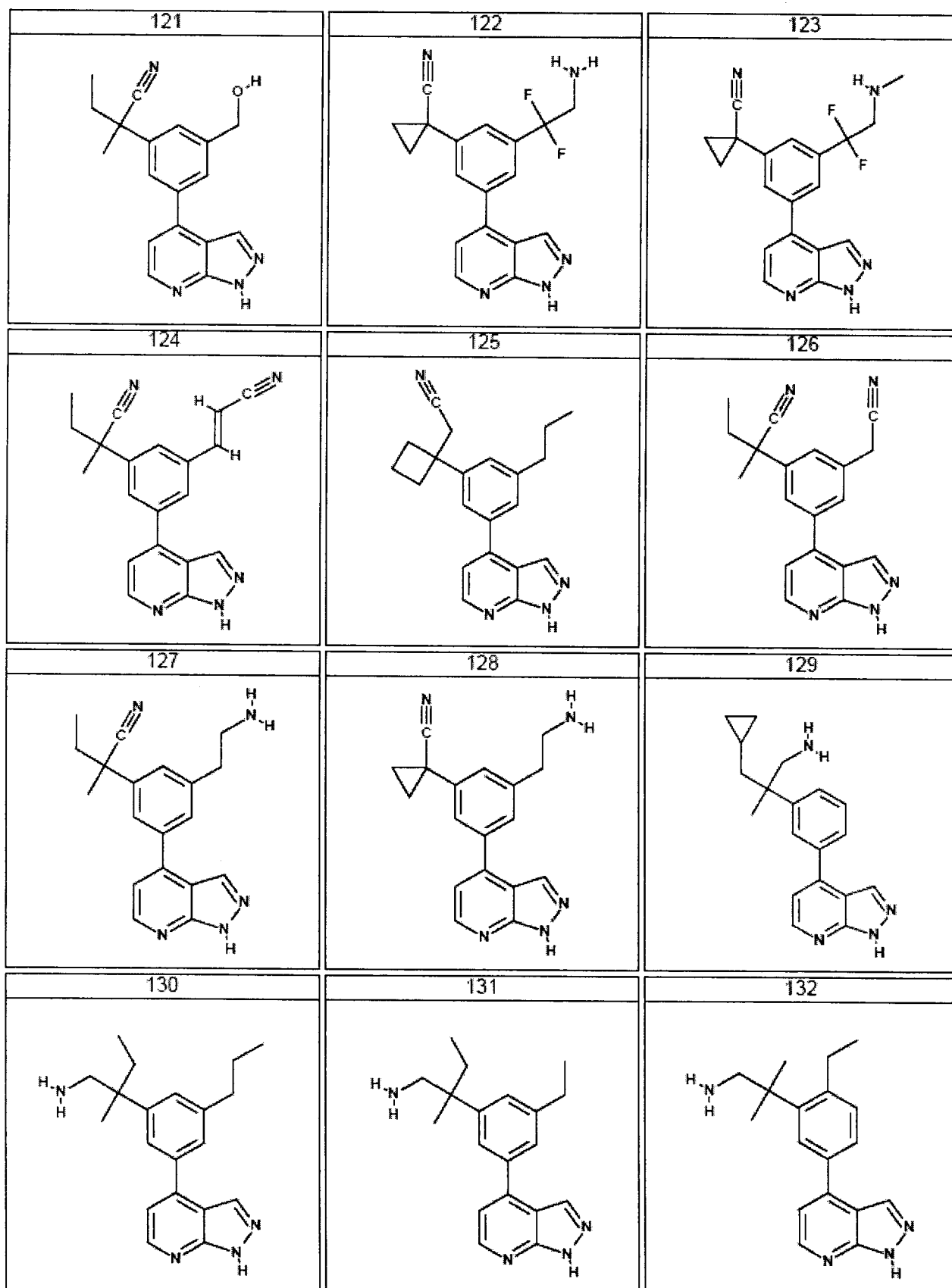


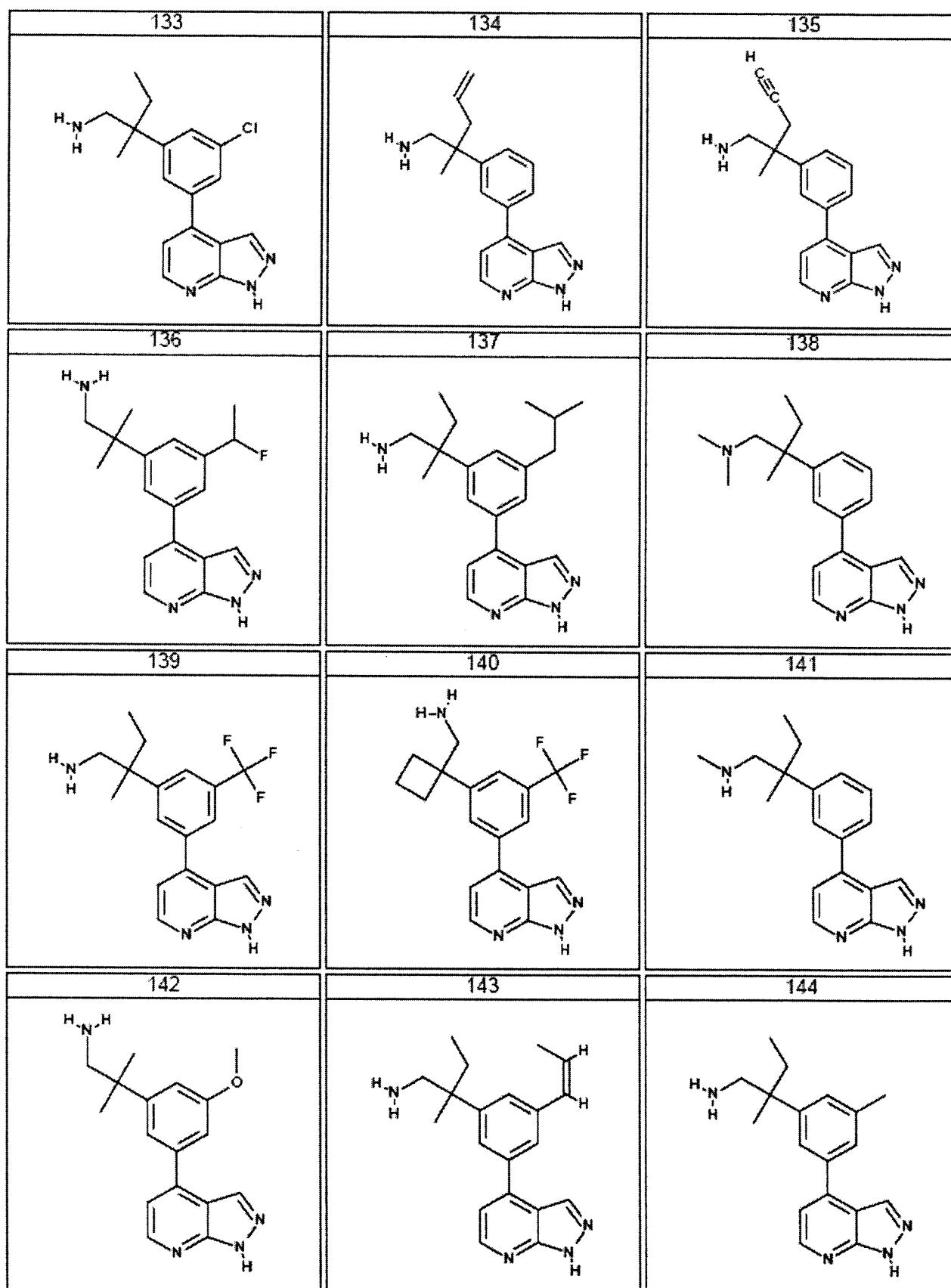


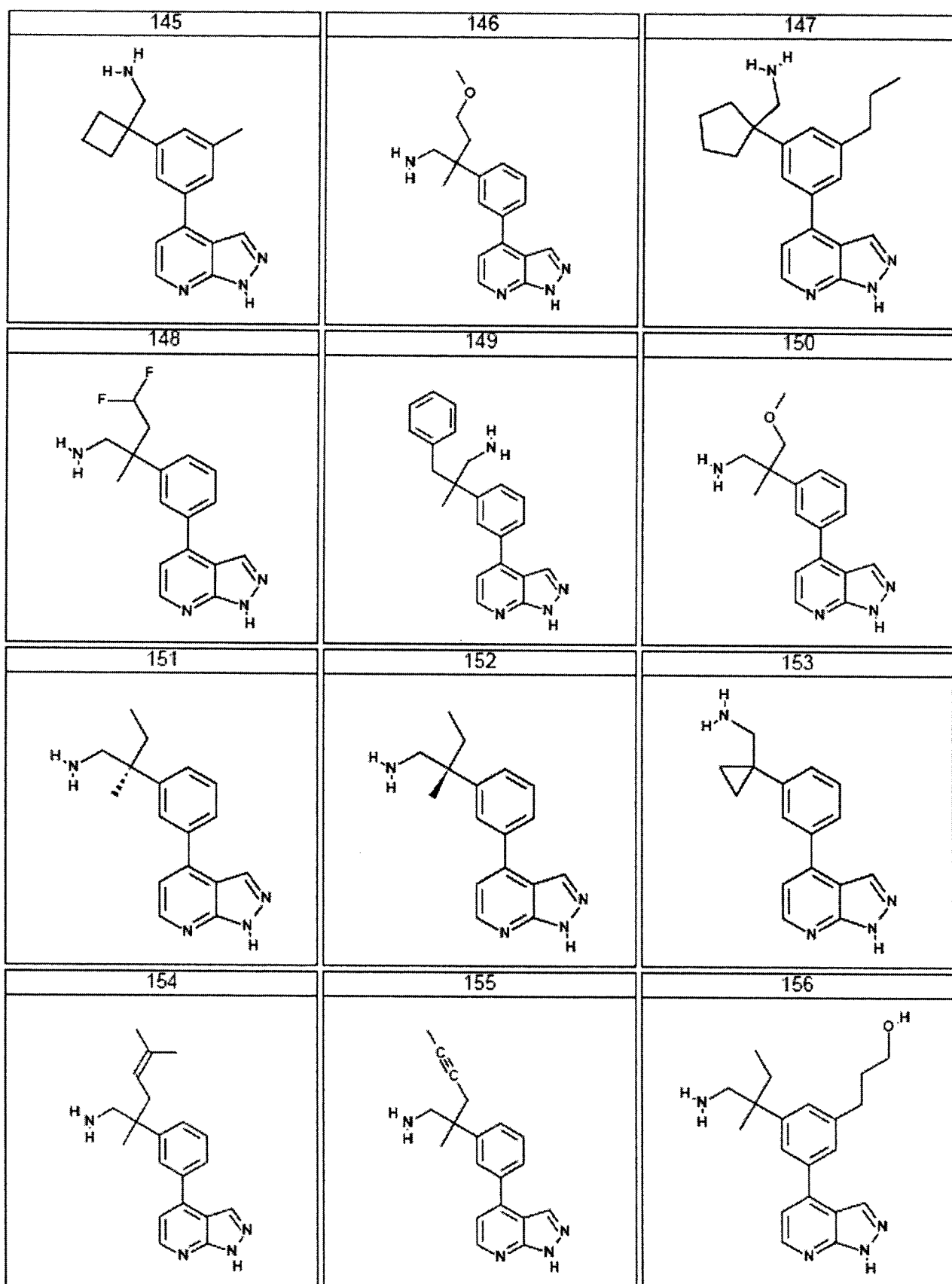


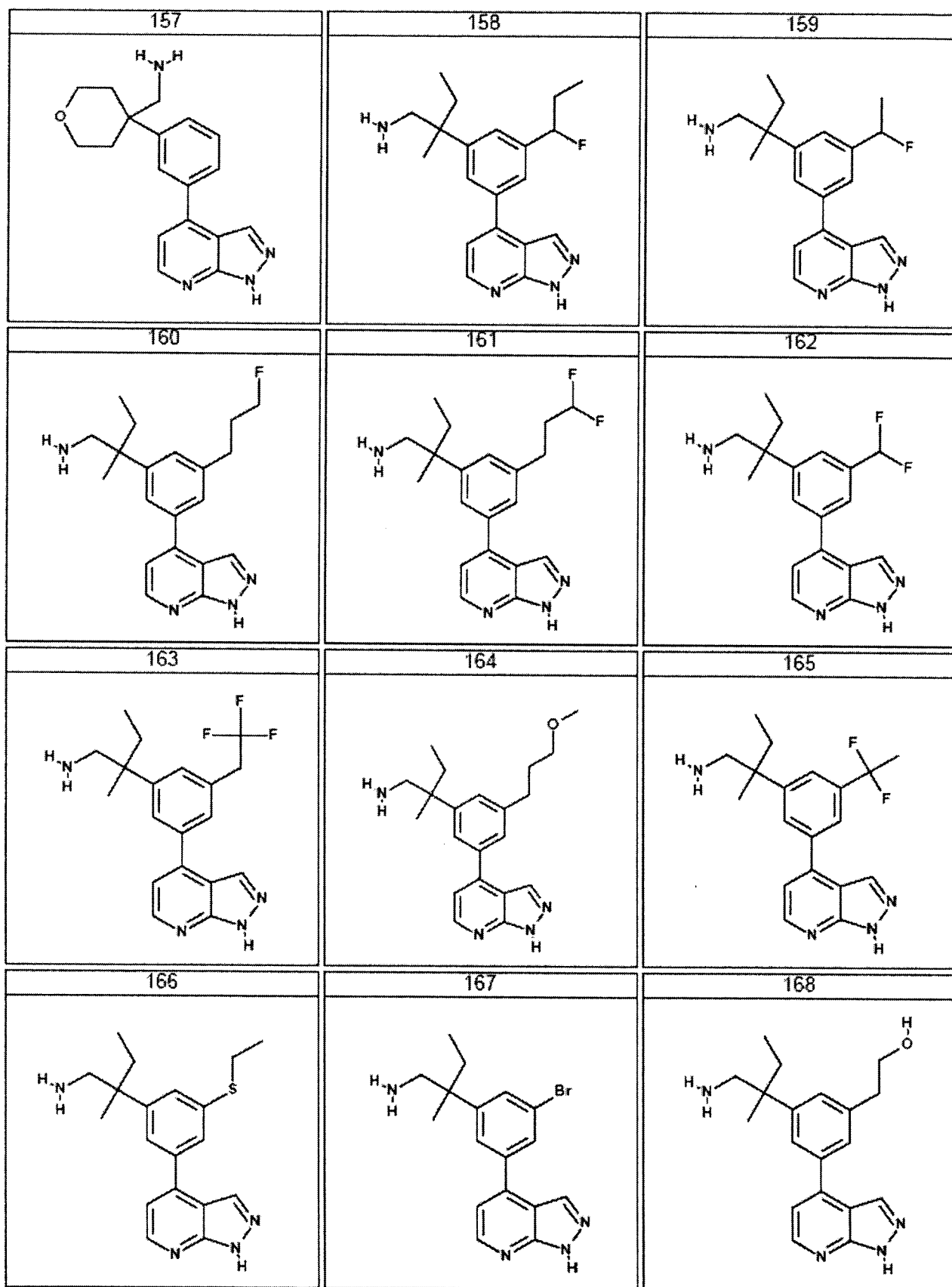


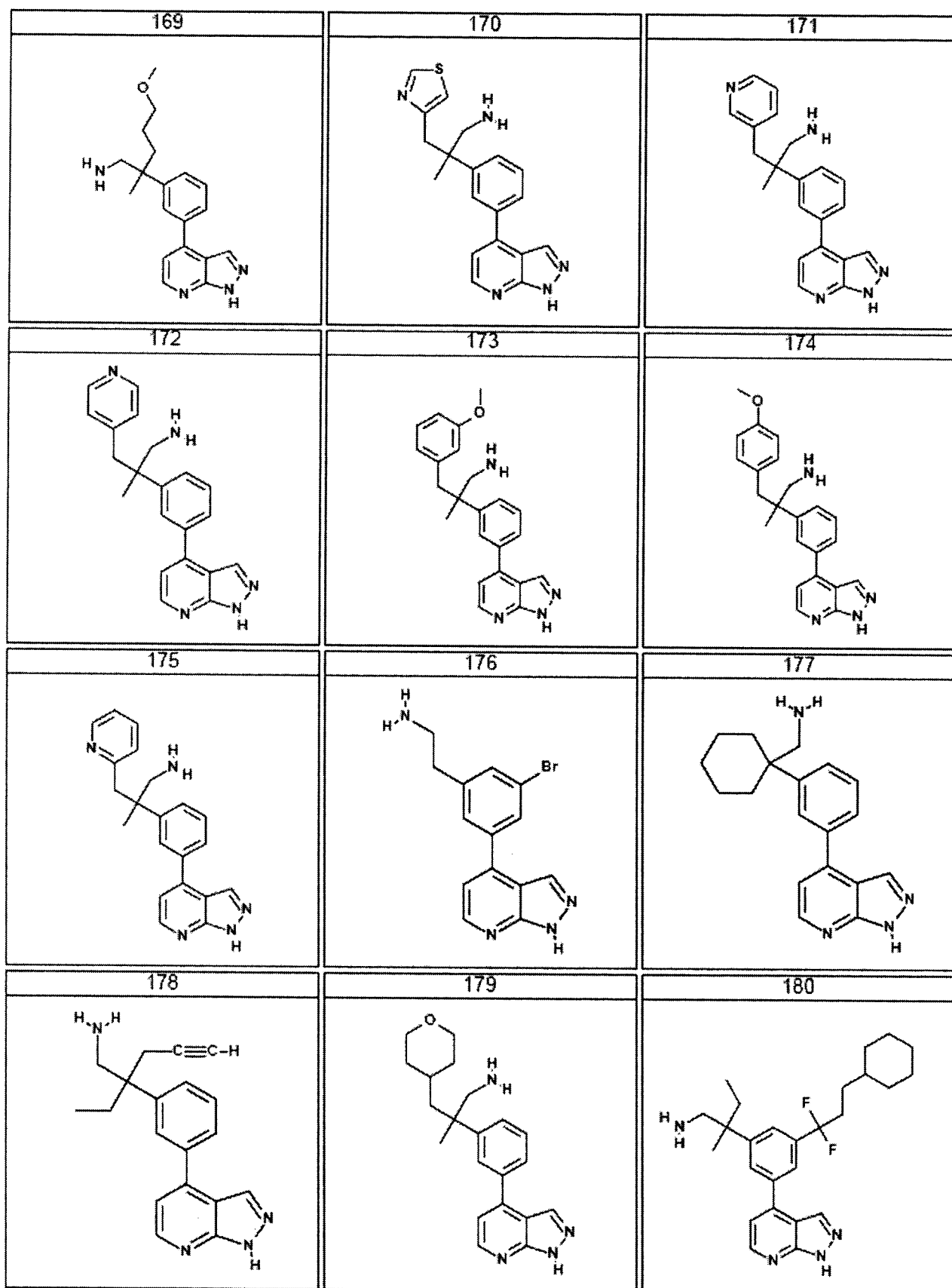


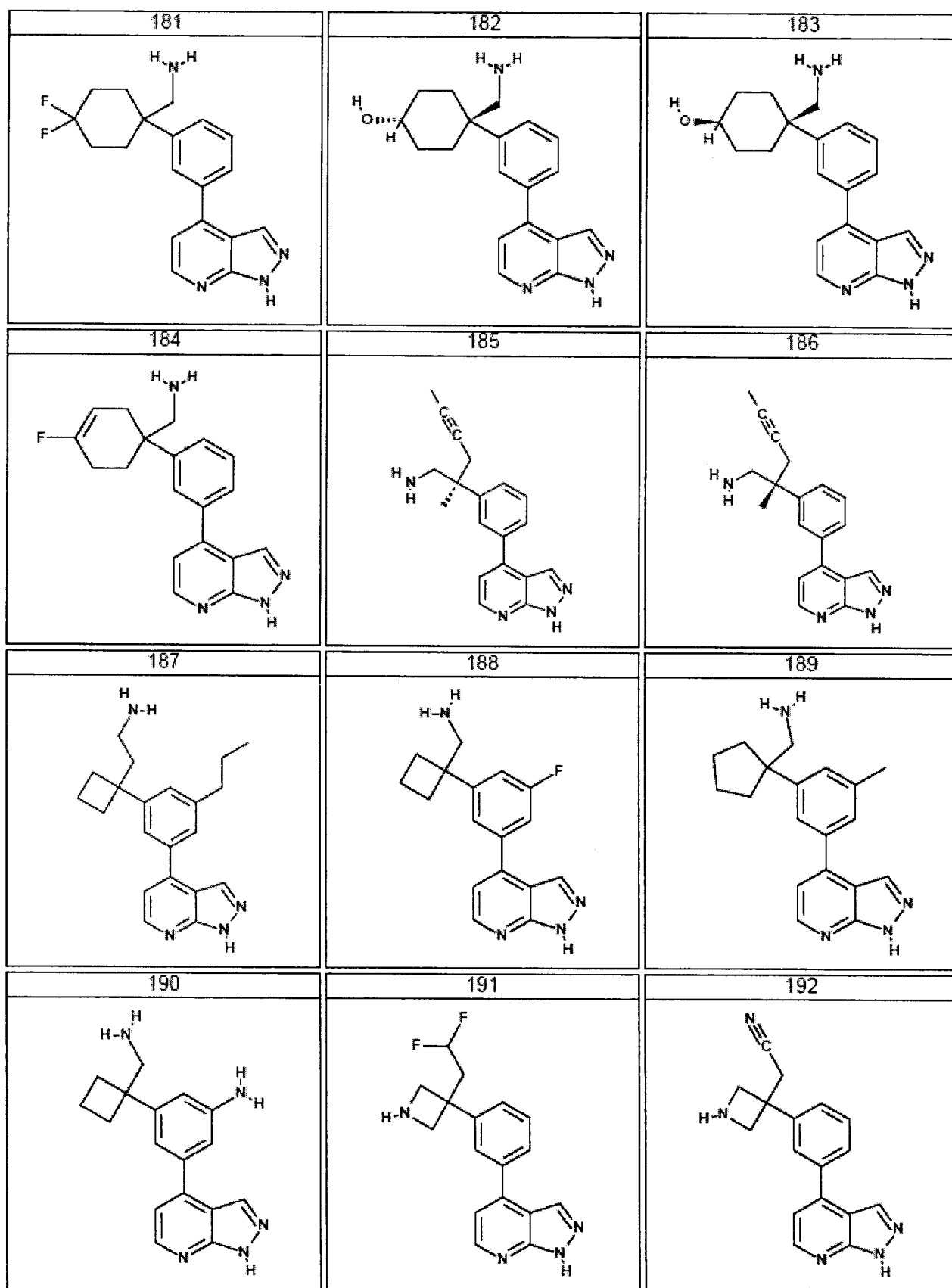


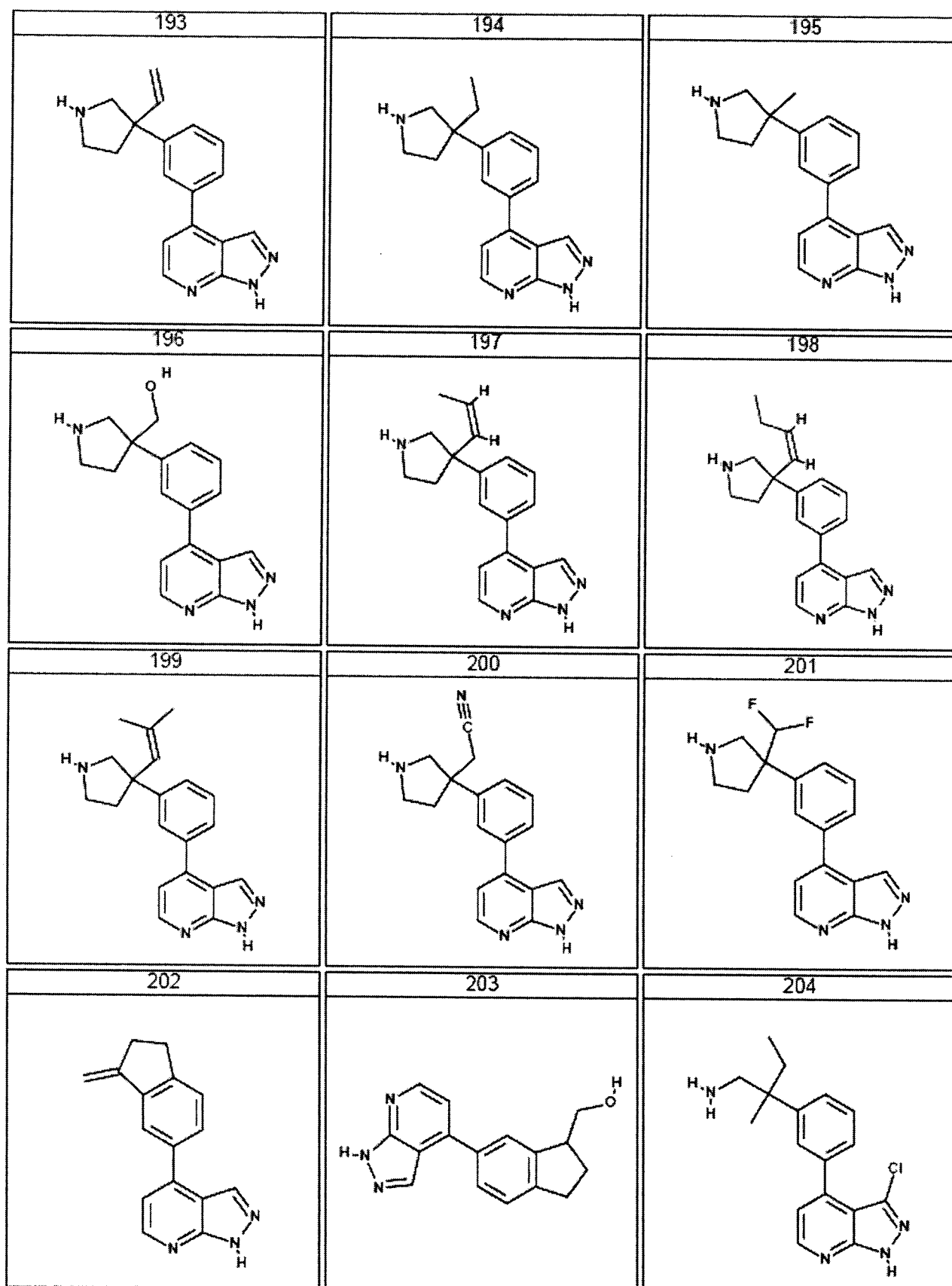


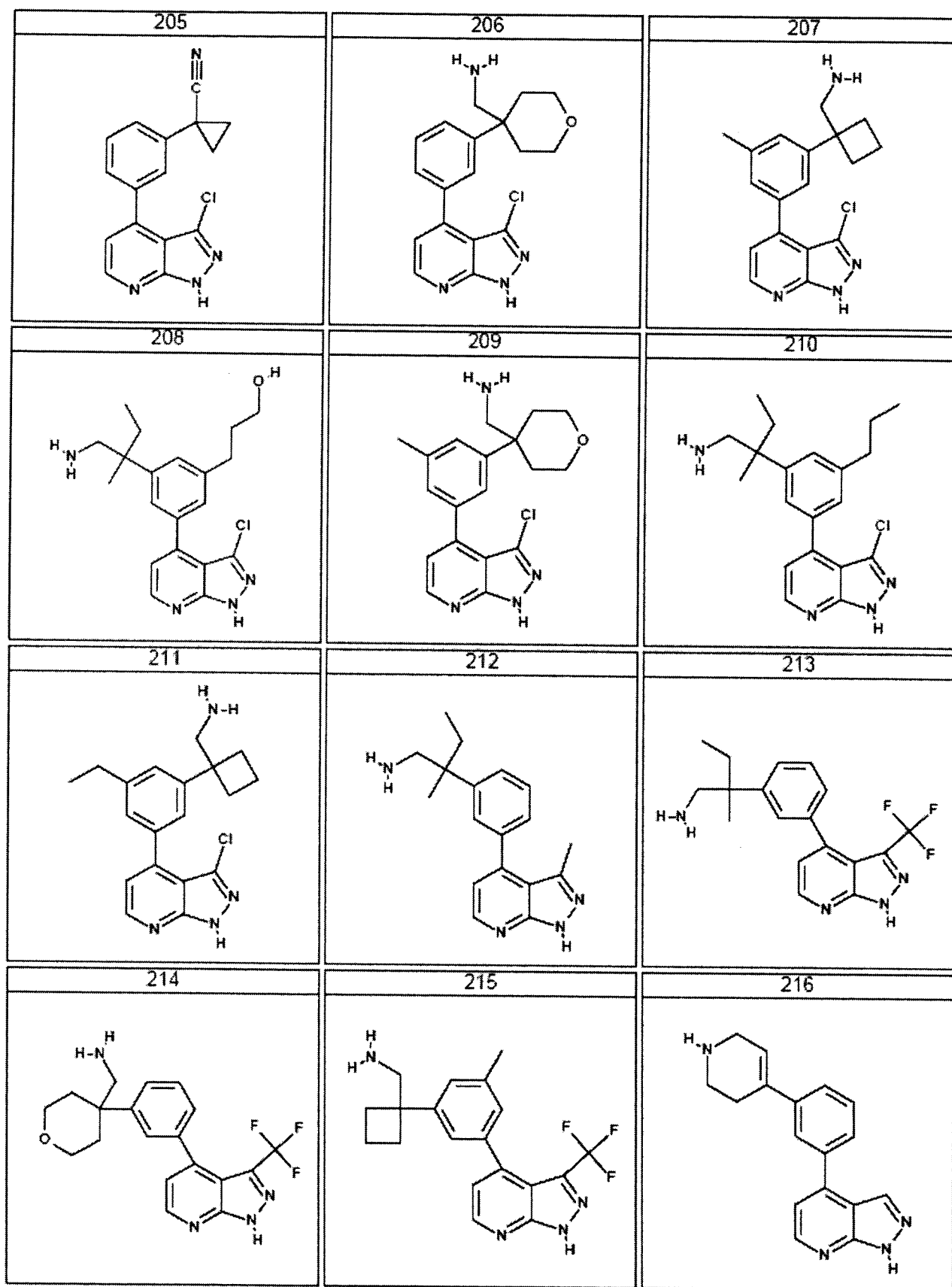


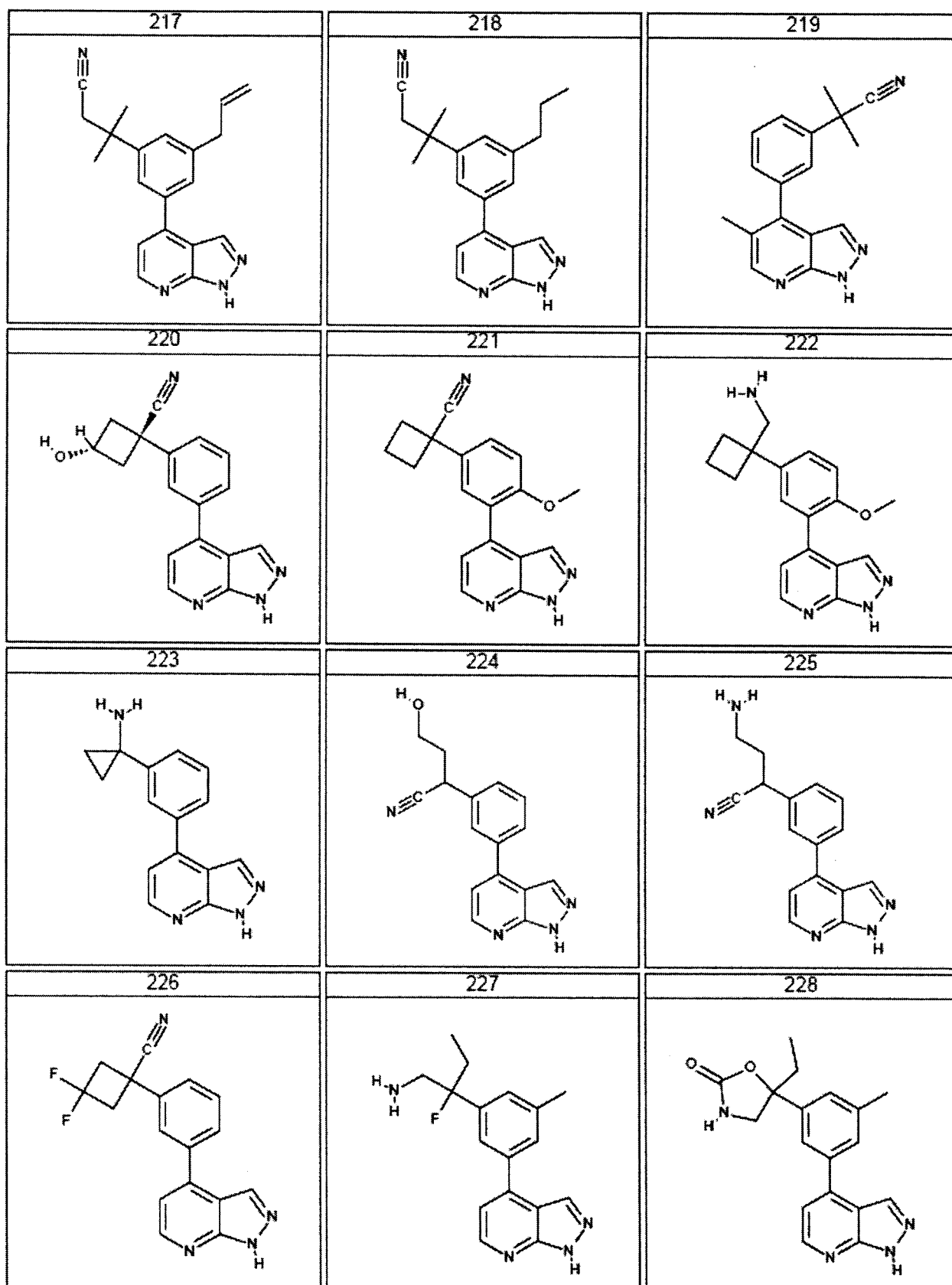


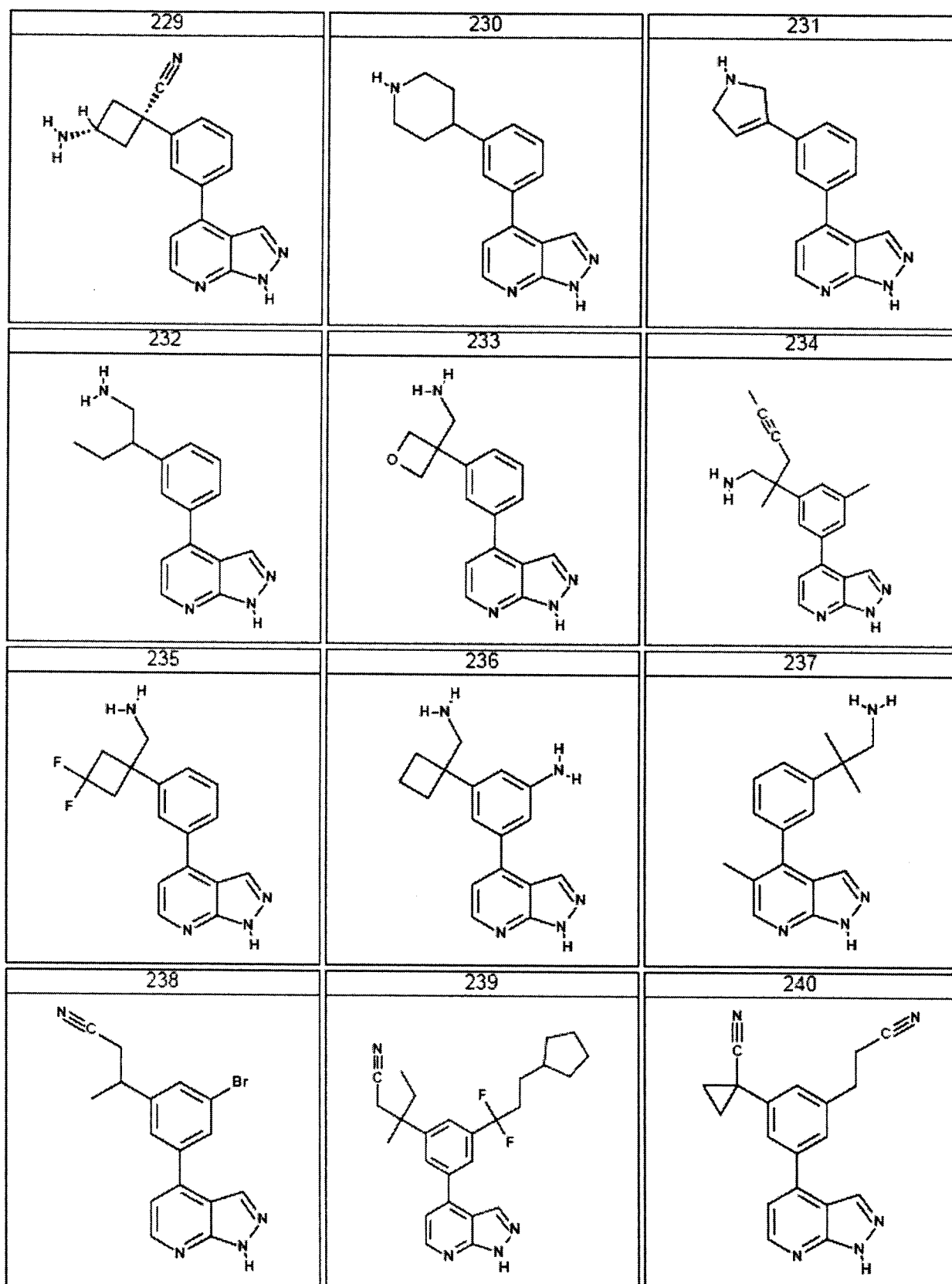


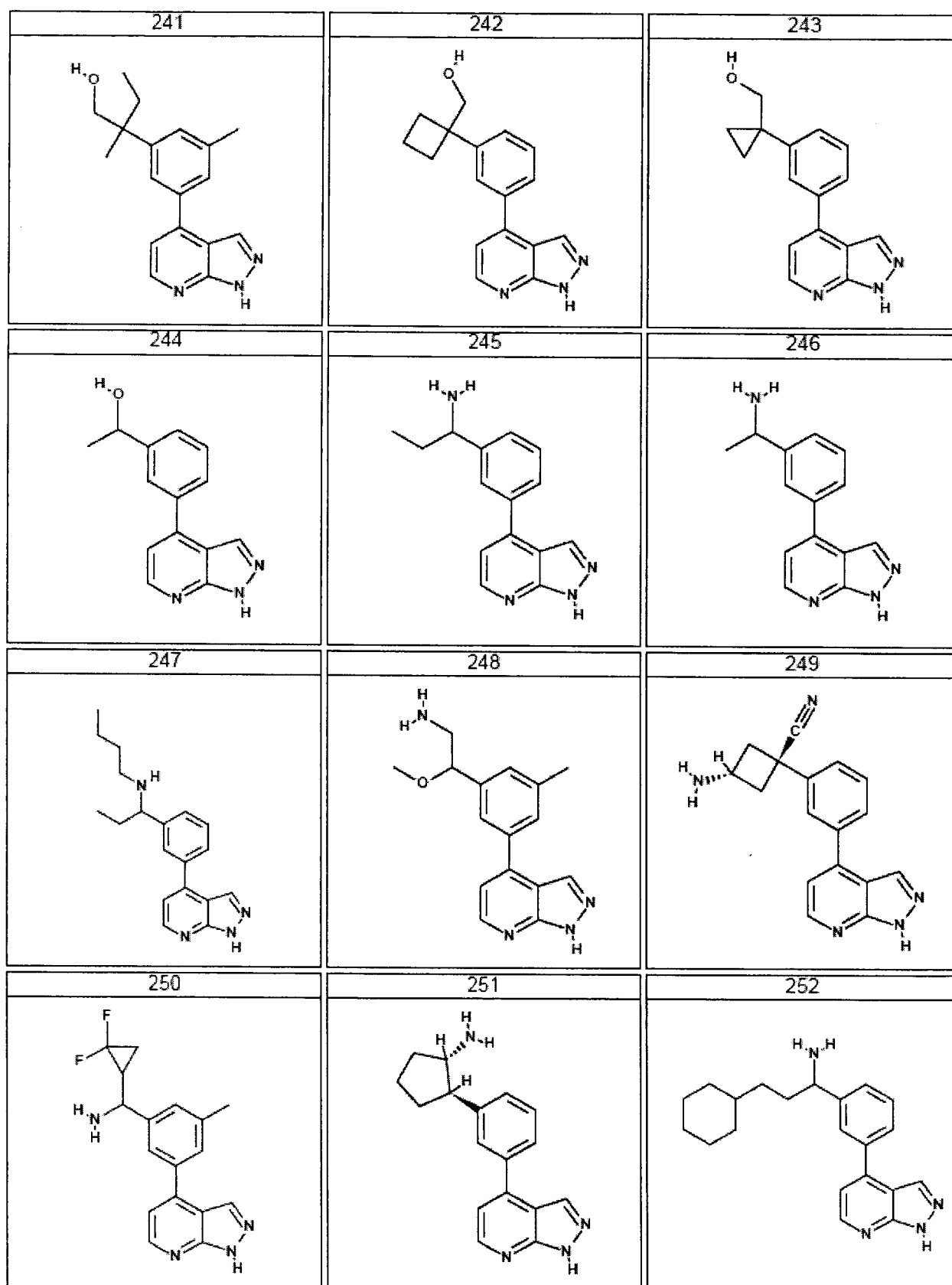


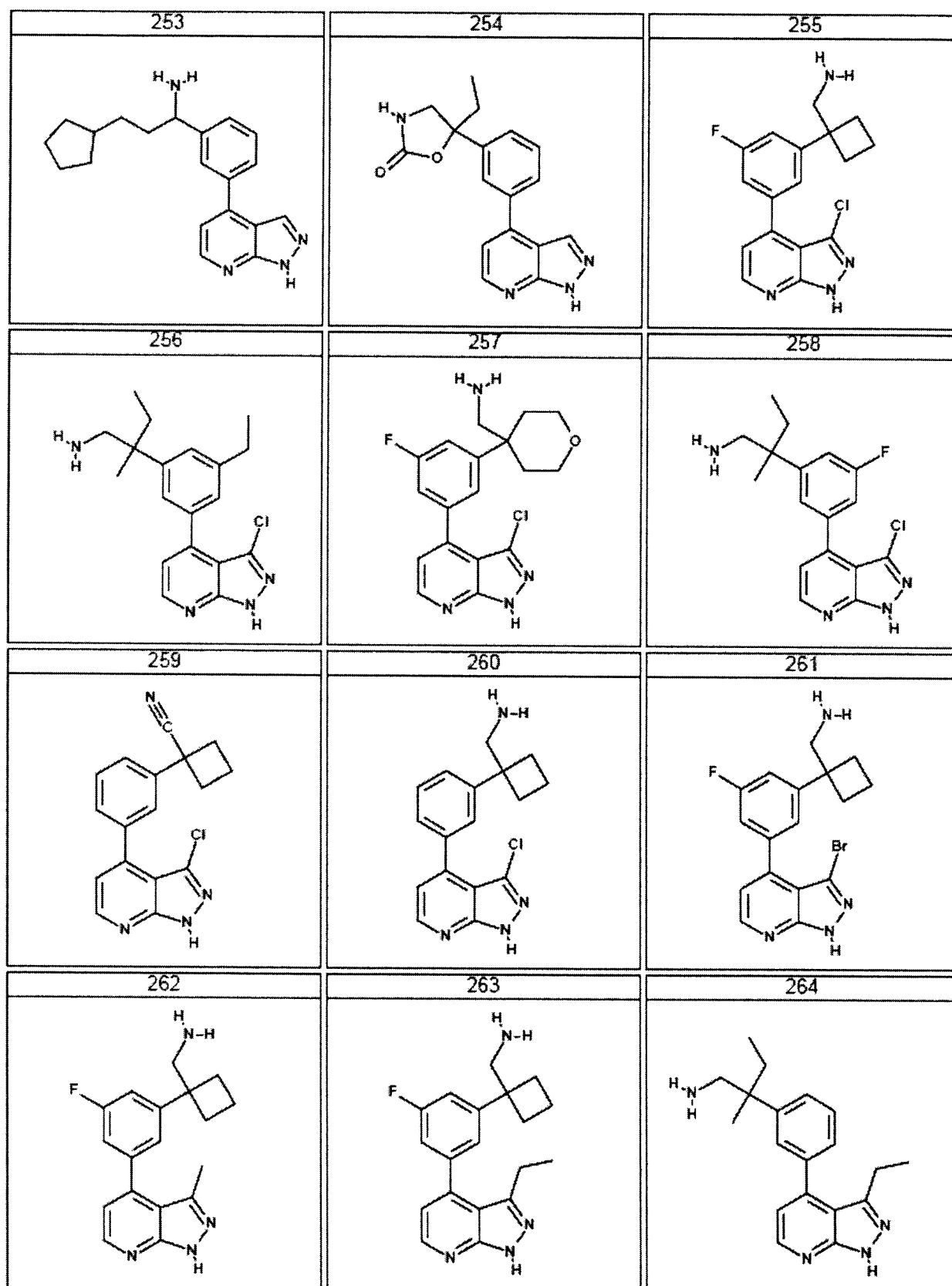


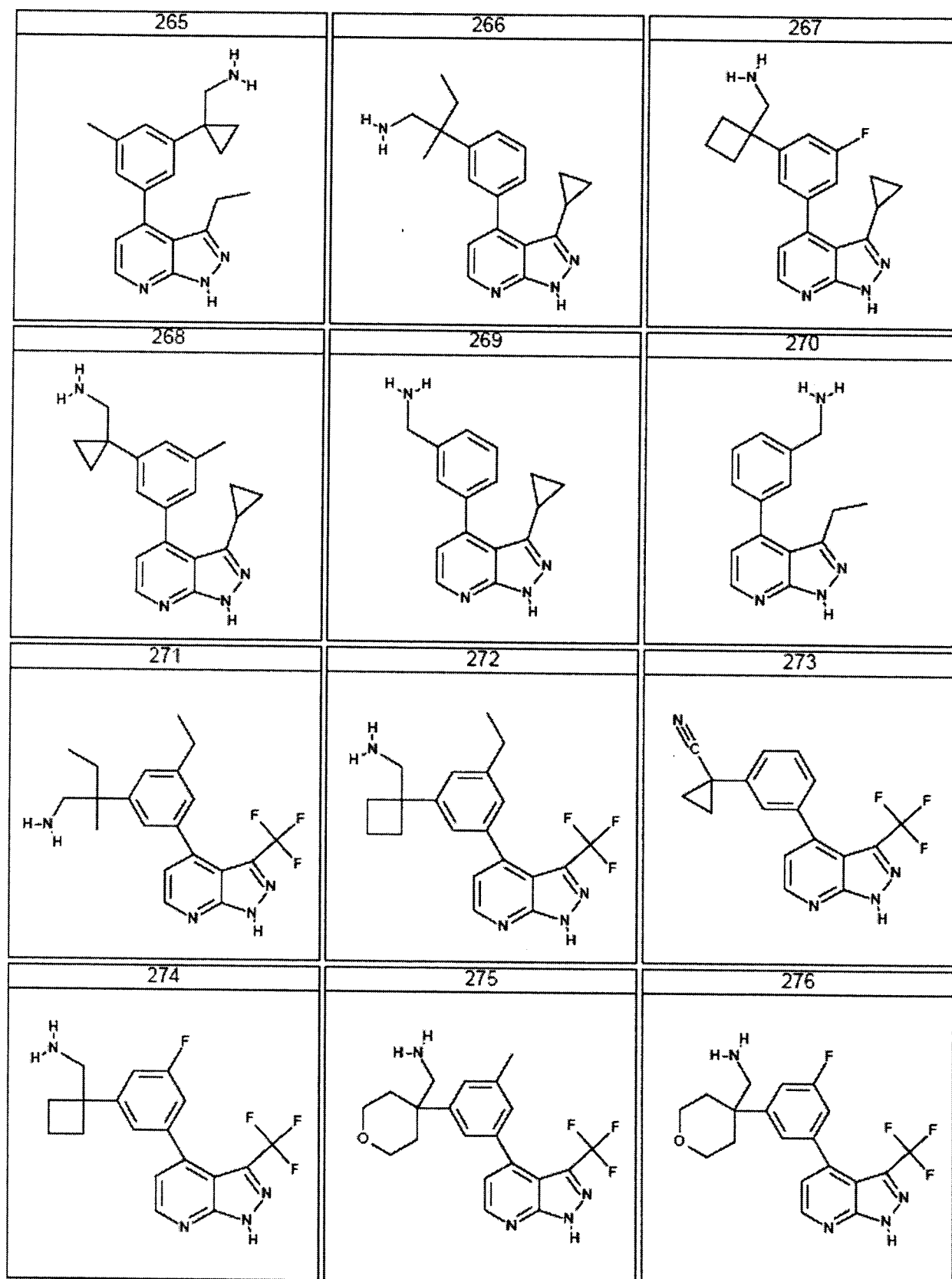


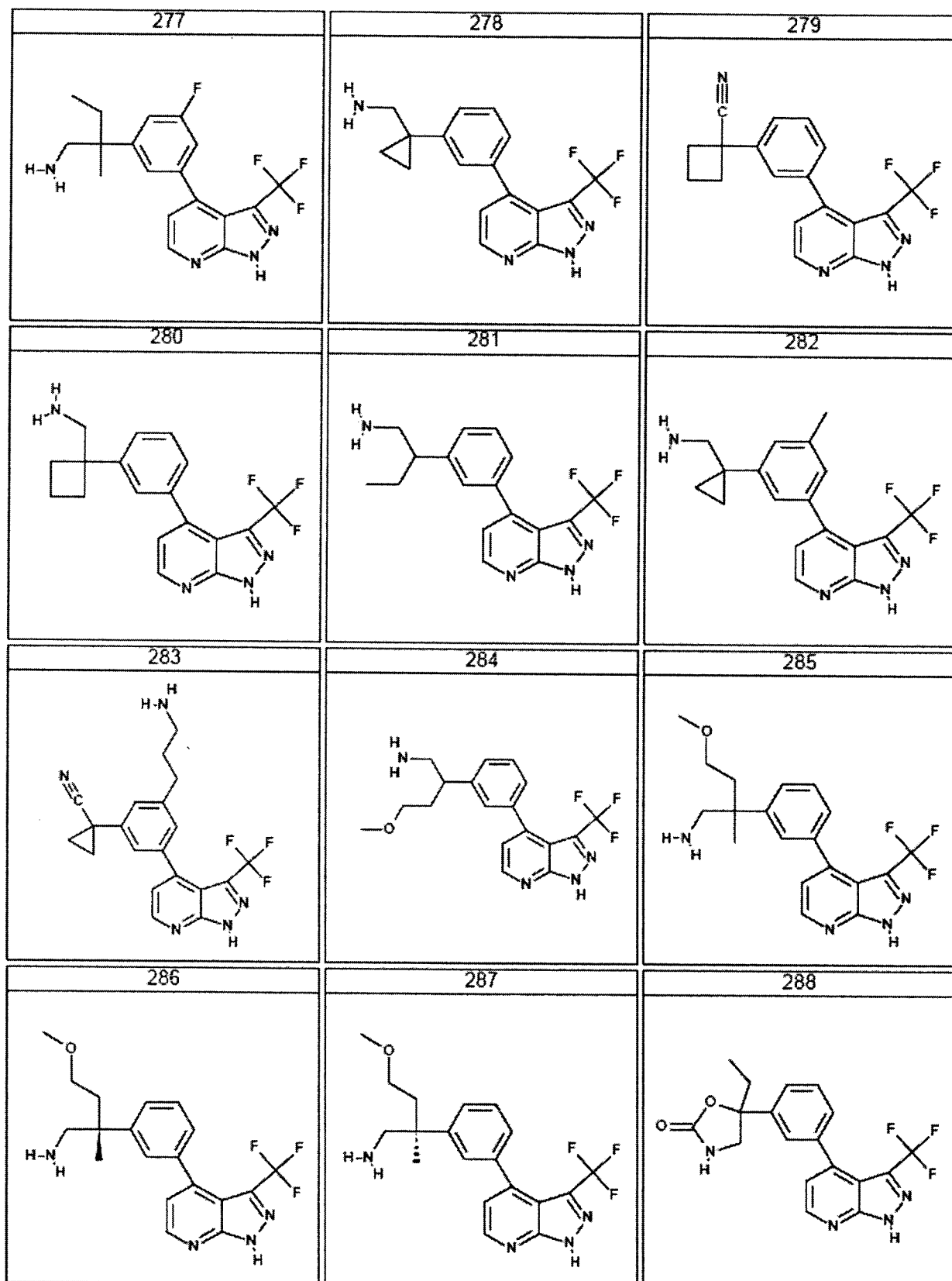


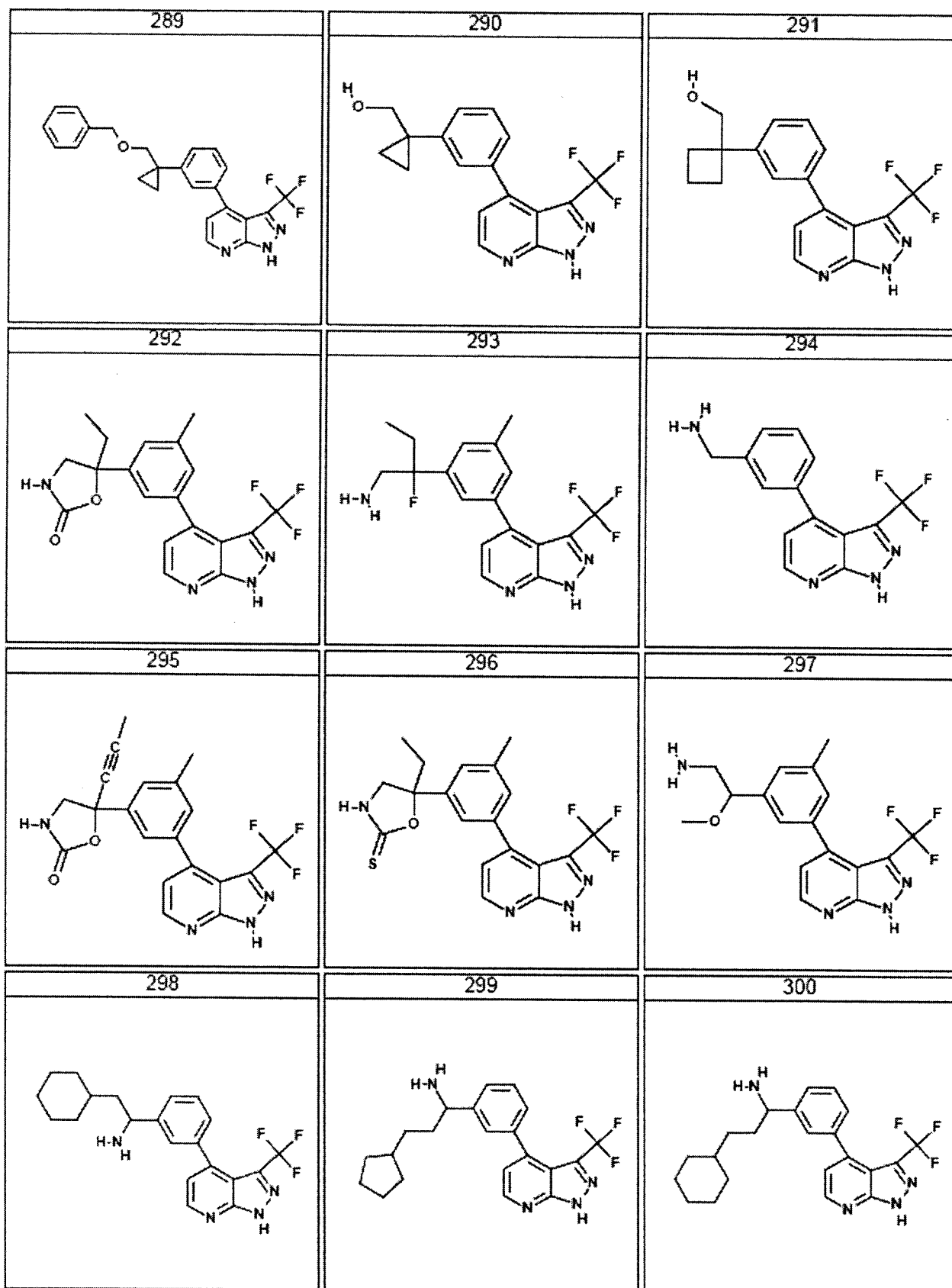


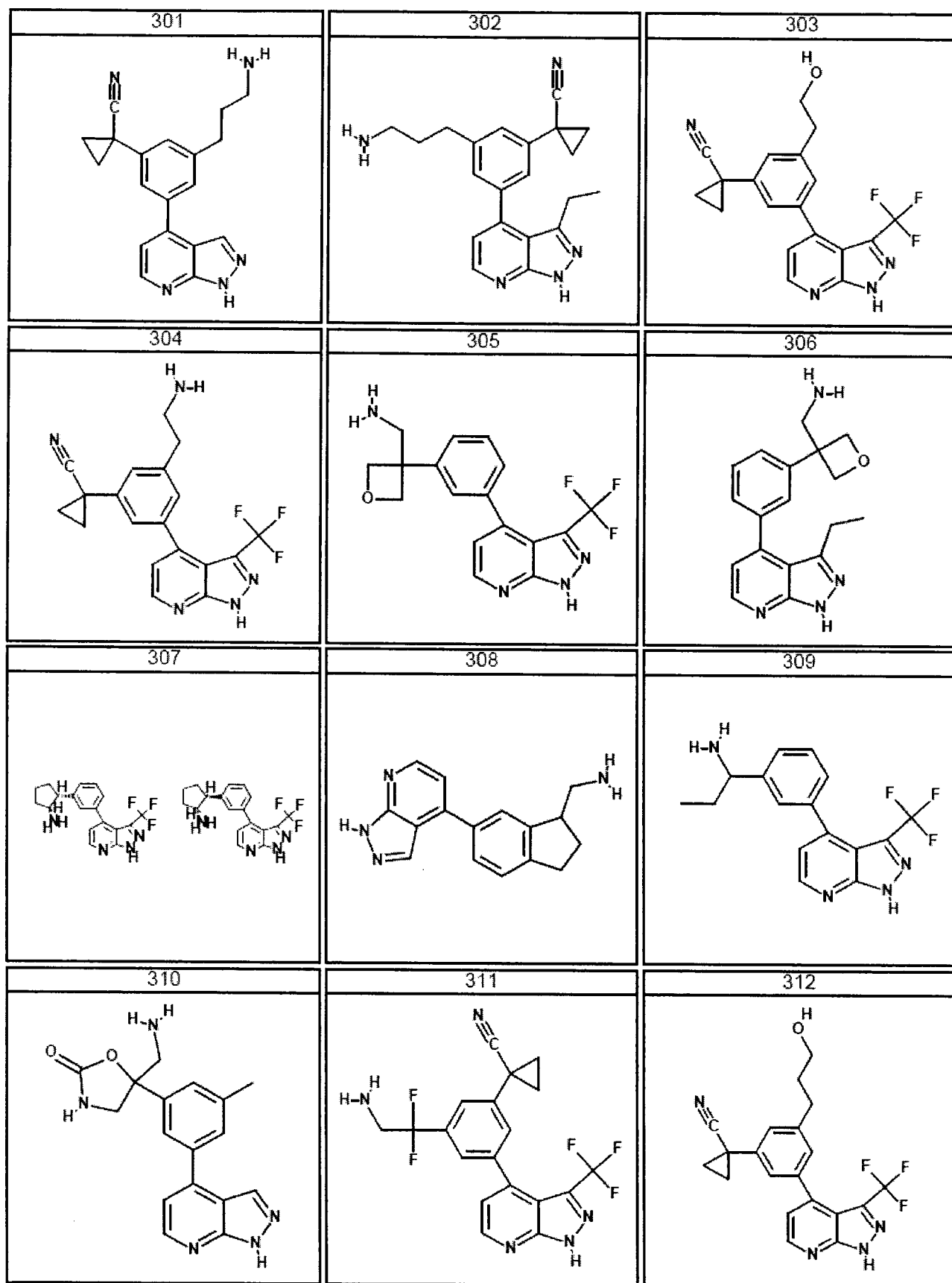


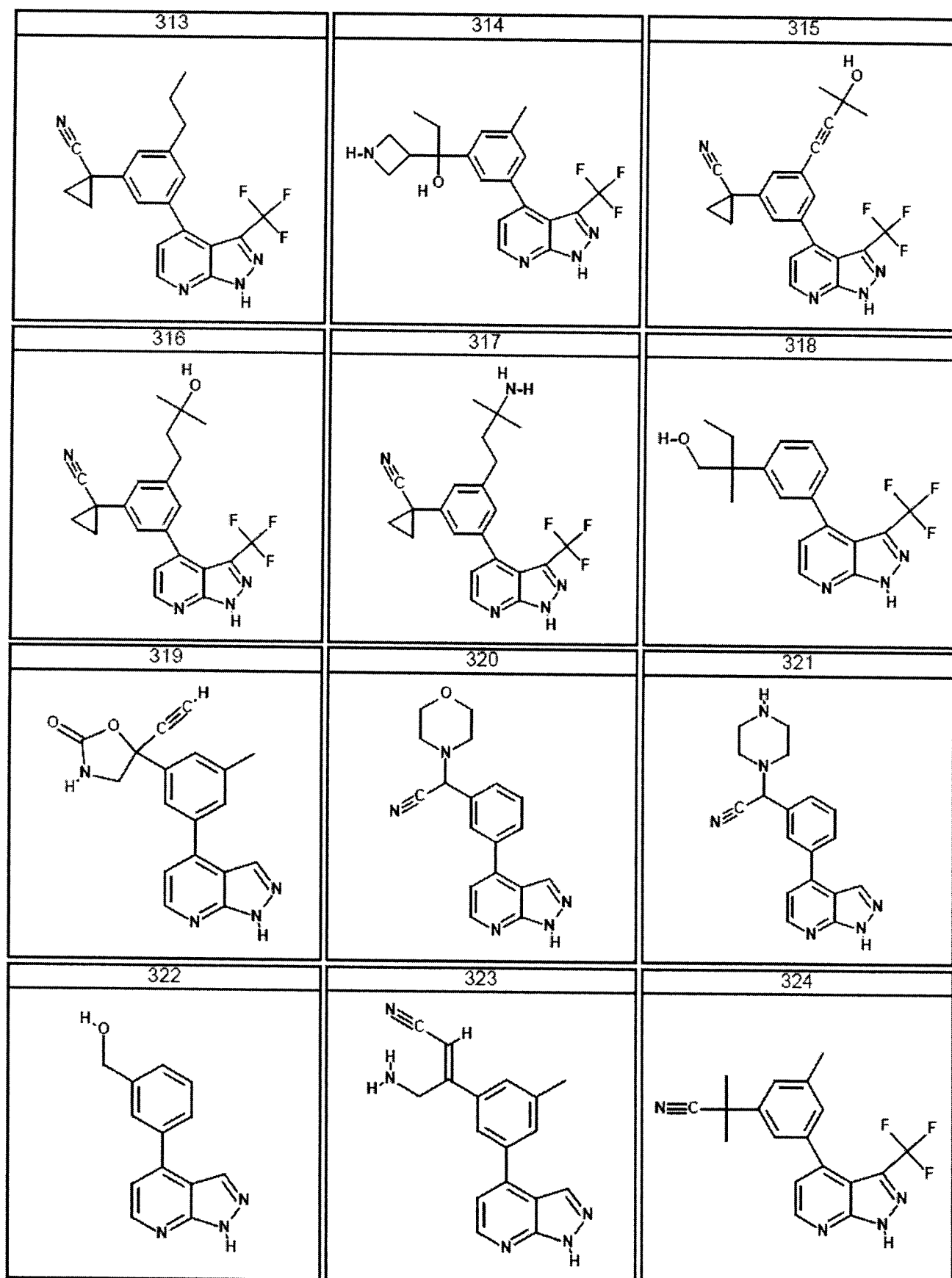


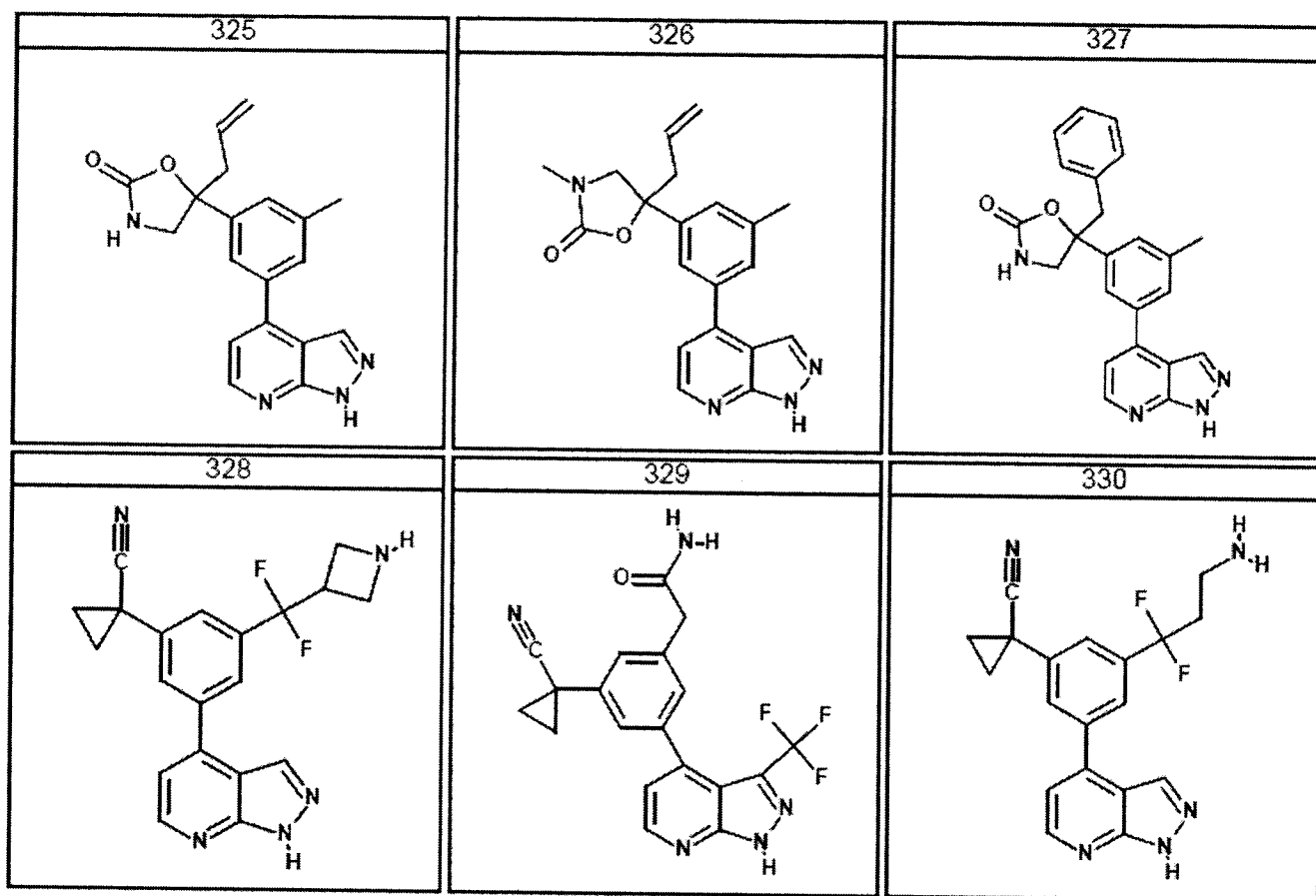












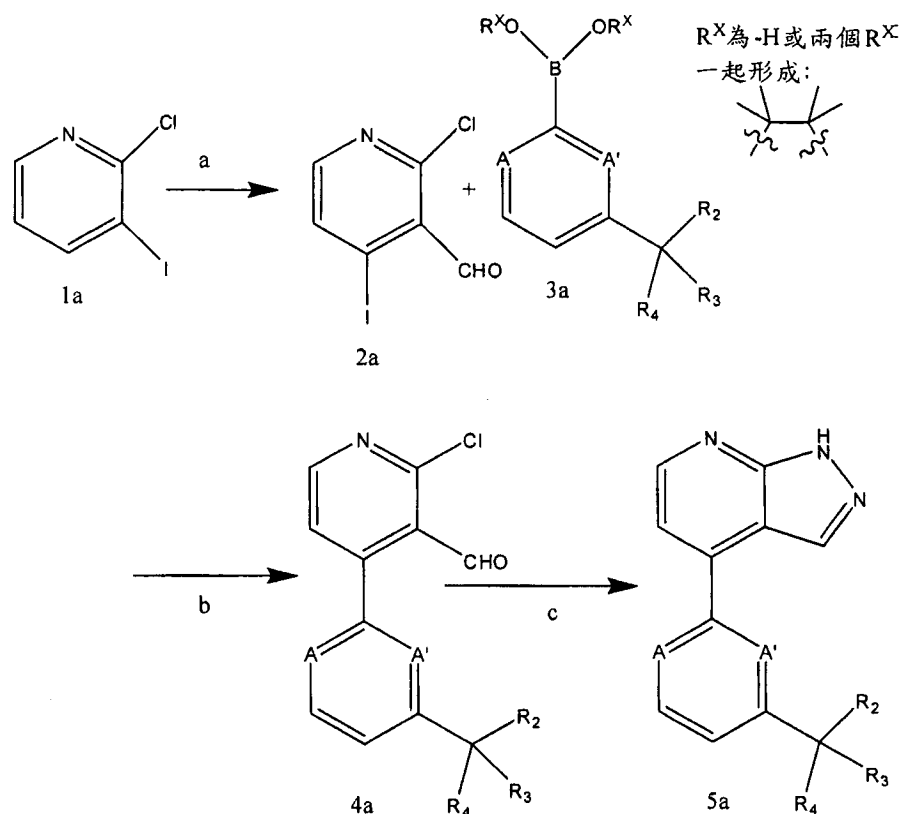
在一些具體實施例中，於本文中使用的變數，譬如 A, A', B, R₁, T₁, Q₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, J_{T1}, J_{Q1}, R⁺, R⁺⁺, R', R[^], R'', R 及 R* 均如表 1 中之定義。

一般合成操作法

本發明化合物可在明白本專利說明書之後，使用一般熟諳此項技藝者一般已知之步驟製成。此等化合物可藉已知方法分析，包括但不限於 LCMS (液相層析法質量光譜法)、HPLC 及 NMR (核磁共振)。應明瞭的是，下文所示之特定條件係僅為實例，而非意謂限制可用於製造本發明化合物之條件範圍。替代地，本發明亦包括熟諳該技藝者在明白本專利說明書之後所明瞭，用於製造本發明化合物之條件。除非另有指出，否則下文圖式中之所有變數均如本文定

義。一般圖式：

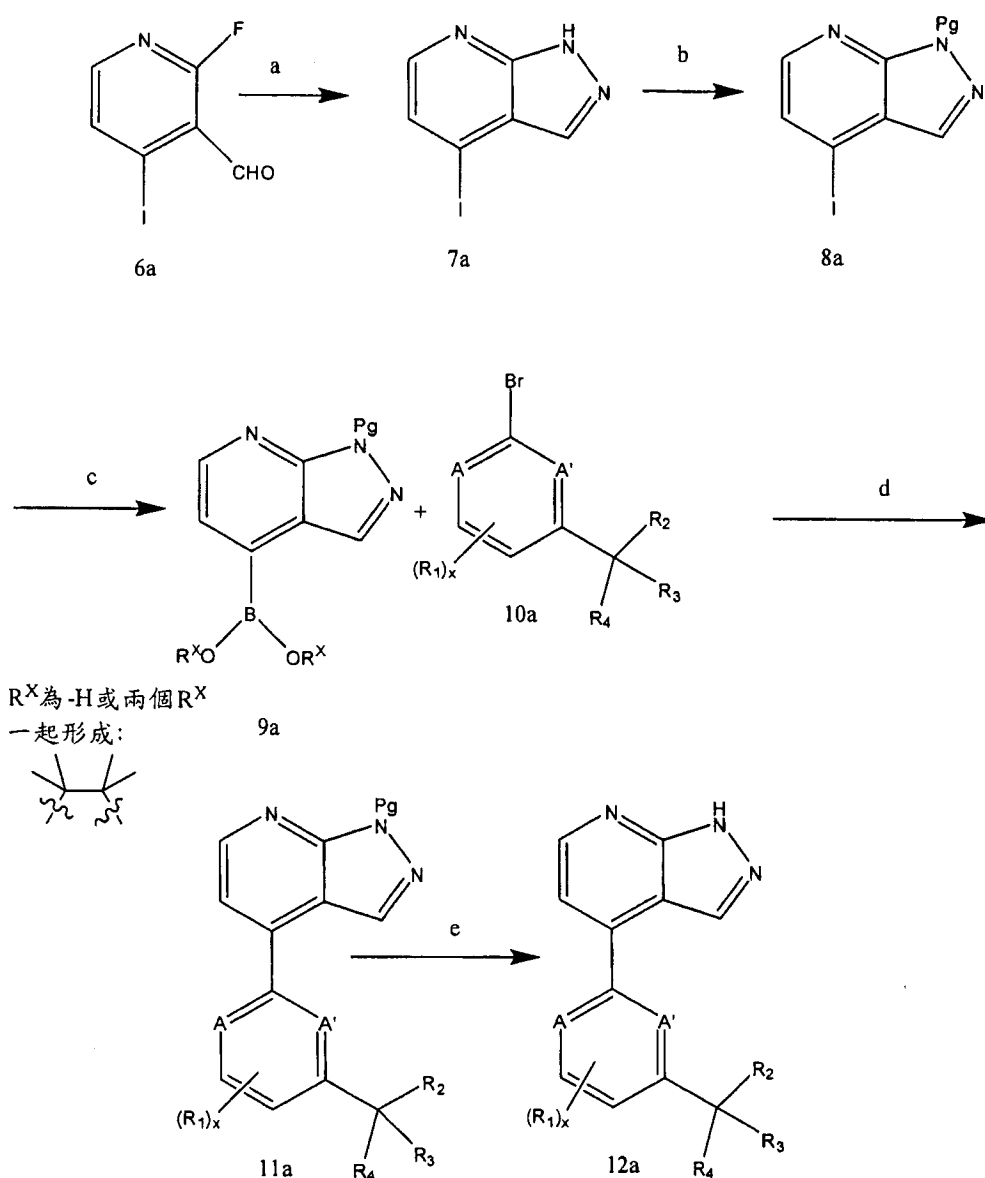
圖式 I



試劑與條件：a) i) LDA, THF；ii) 甲酸乙酯；b) Pd(OAc)₂, CuI, Pd(鄰-甲苯)₃, K₂CO₃, THF, 回流；c) N₂H₄, 160°C, 微波。

上文圖式 1 係顯示關於製備本發明式 I、IA、IB 或 IC 化合物之一般合成途徑，其中 A、A'、R₂、R₃ 及 R₄ 均如本文中所述（應明瞭的是，R₁、R₅ 及 R₆ 亦可存在，且被 (R₇)_y 取代之環 B 可置換 -CR₂R₃R₄ 基團）。中間物 2a，藉由 1a 之導引鄰位-鋰化作用，接著與甲酸乙酯反應而製成，係參與 Suzuki-Miyaura 交叉偶合反應，而得衍生物 4a。於胼存在下之環化作用係產生式 5a 化合物。

圖式 2：

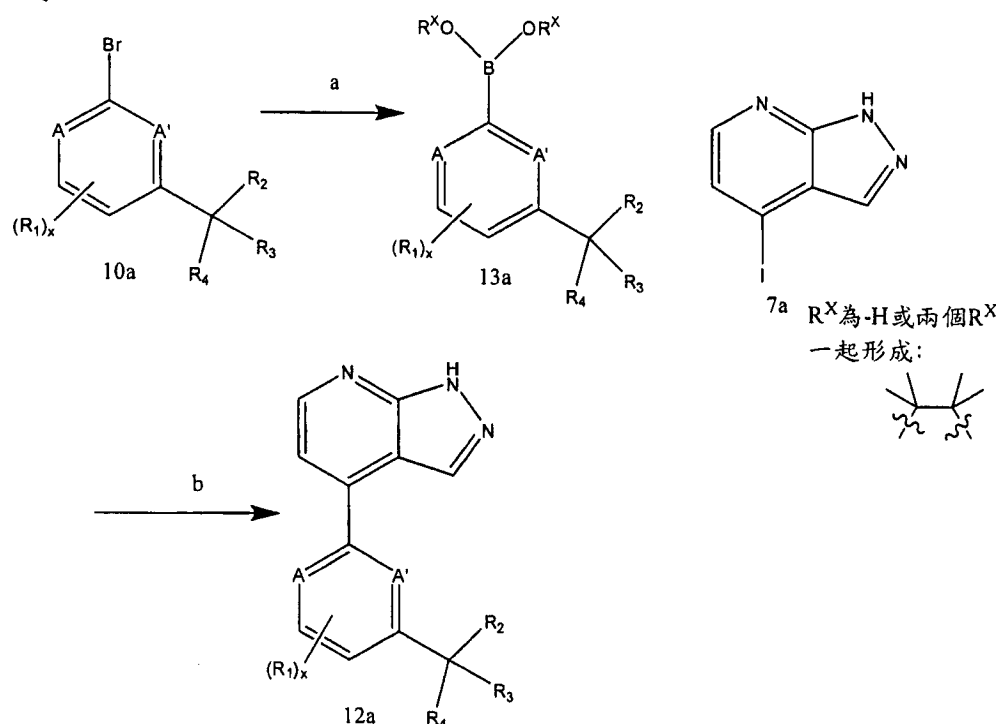


試劑與條件：a) N_2H_4 , THF, $90^\circ C$ ；b) NaH, PgCl, DMF；c) K_2CO_3 , $[B(OR^7)_2]_2$, $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$, 二氧陸園, $120^\circ C$ ；d) Na_2CO_3 , $Pd[P(tBu)_3]_2$ 二氧陸園；e) 去除保護條件。

上文圖式 2 係描述關於製備本發明式 I、IA、IB 或 IC 化合物之一般合成途徑，其中 x 、A、A'、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 均如本文中所述（應明瞭的是， R_5 與 R_6 亦可存在，且被 $(R_7)_y$ 取代之環 B 可置換 $-CR_2R_3R_4$ 基團）。6a 於胍存在下之環化作用係獲得中間物 7a。適當保護基（例如甲苯磺醯基、三苯甲基、

Sem) 之引進，接著為碘基衍生物 **8a** 之硼化作用，係獲得 **9a**。中間物 **9a** 與溴基衍生物 **10a** [關於 **10a** 之起始物質通常為市購可得，或係藉由此項技藝中所習知之反應(例如 Knochel、Buchwald) 製成] 之 Suzuki 偶合會導致 **11a**，其係在使用此項技藝中所習知之條件去除保護之後，產生本發明化合物 **12a**。

圖式 3：

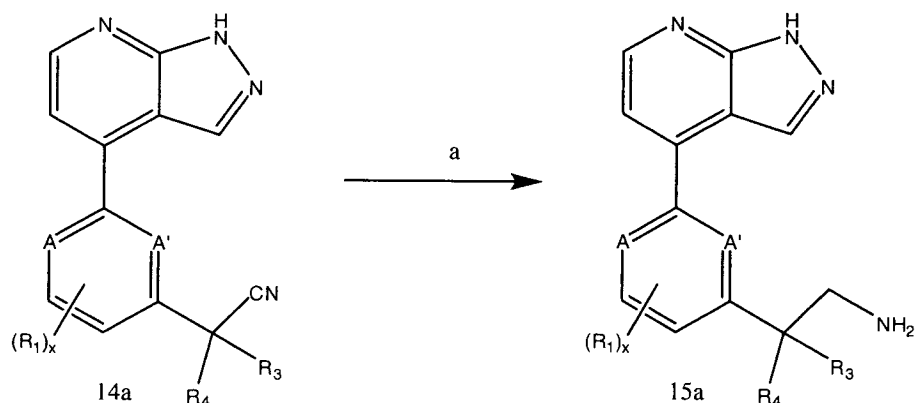


試劑與條件：a) K_2CO_3 , $[\text{B}(\text{OR}^7)_2]_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, DME, 100°C ；b) Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, 微波照射, 150°C 。

上文圖式 3 係描述關於製備本發明式 I、IA、IB 或 IC 化合物之另一個一般合成途徑，其中 x 、A、A'、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 均如本文所述(應明瞭的是， R_5 與 R_6 亦可存在，且被 $(\text{R}_7)_y$ 取代之環 B 可置換 $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 基團)。關於 **10a** 之起始物質係為無論是市購可得，或可藉由此項技藝中所習知之反應(例如 Knochel、Buchwald) 製成。衍生物 **10a** 之硼化作用，接著為與中間物 **7a** 之 Suzuki-Miyaura 交叉偶合反應，會導致本發明

化合物 12a。

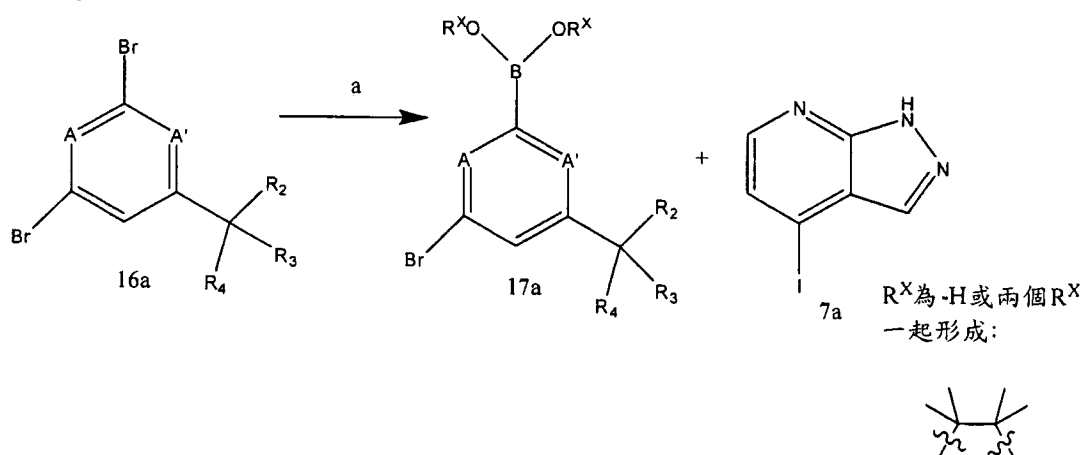
圖式 4：

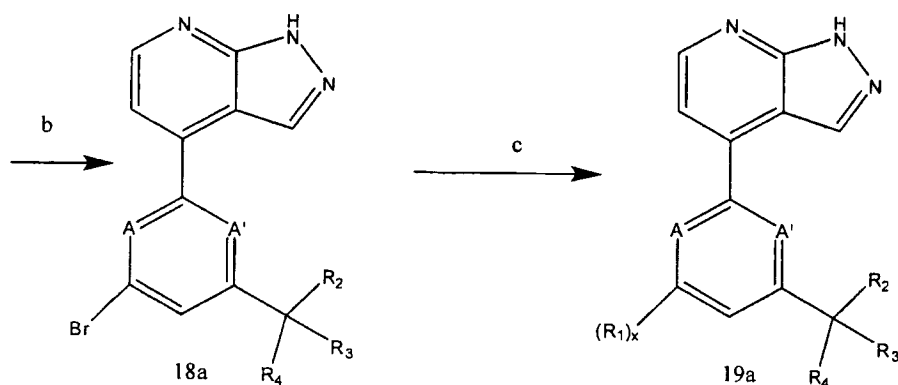


試劑與條件：a) LiAlH_4 , THF。

上文圖式 4 係顯示關於製備本發明式 I、IB 或 IC 化合物之一般合成途徑，其中 x 、A、A'、 R_1 、 R_3 及 R_4 均如本文中所述，且 R_2 為 CH_2NH_2 (應明瞭的是， R_5 與 R_6 亦可存在，且被 $(R_7)_y$ 取代之環 B 可置換 $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 基團)。本發明化合物 15a 可藉由氰基官能基之還原作用，使用此項技藝中所習知之條件製成。

圖式 5：

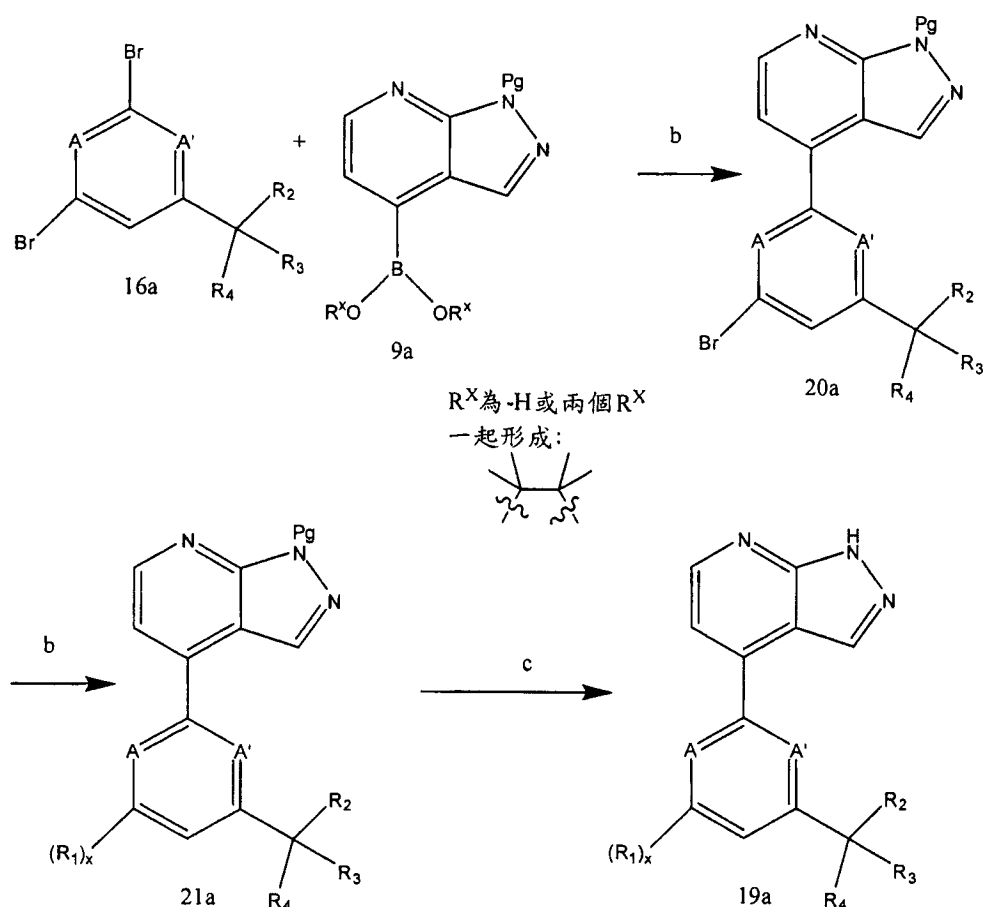




試劑與條件：a) $B(OR^7)_2(OMe)$, $iPrMgCl \cdot LiCl$, THF, $-20^\circ C$ ；b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, 微波照射, $150^\circ C$ ；c) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, 微波照射, $150^\circ C$ 。

上文圖式5係顯示關於製備本發明式I、IA、IB或IC化合物之一般合成途徑，其中x、A、A'、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 均如本文中所述(應明瞭的是， R_5 與 R_6 亦可存在，且被 $(R_7)_y$ 取代之環B可置換 $CR_2R_3R_4$ 基團)。藉由16a之硼化作用所獲得之衍生物17a係接受Suzuki-Miyaura交叉偶合反應，以形成式18a化合物。在藉由此項技藝中所習知之反應(例如Knochel或Suzuki-Miyaura)引進 R^1 取代基之後，係獲得本發明化合物19a。

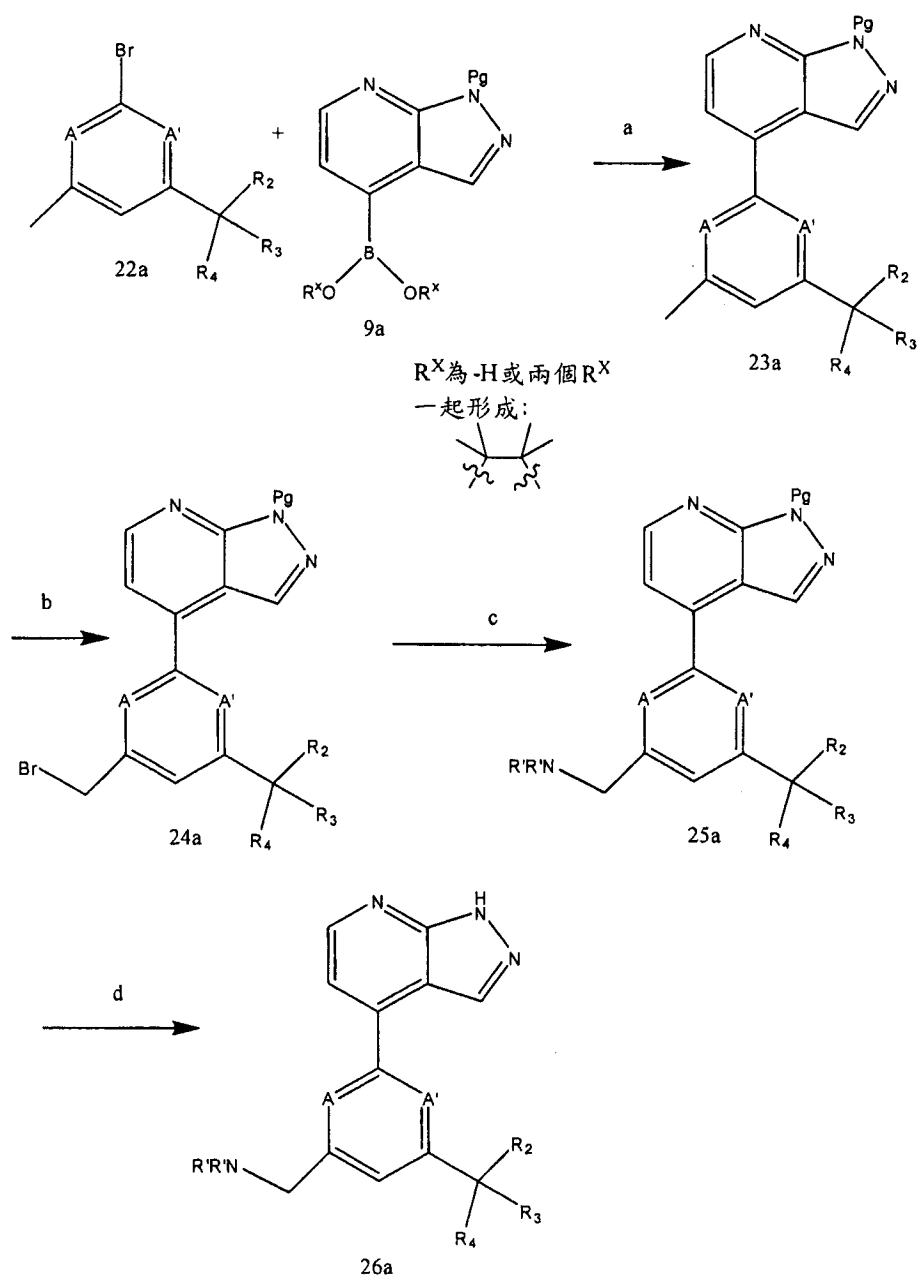
圖式 6：



試劑與條件：a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{鄰-甲苯})_3$, K_2CO_3 , THF, 回流；b) $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, 微波照射, 150°C ；c) 去除保護條件。

上文圖式 6 係顯示關於製備本發明式 I、IA、IB 或 IC 化合物之另一個一般合成途徑，其中 x、A、A'、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 均如本文中所述（應明瞭的是，R₅ 與 R₆ 亦可存在，且被 (R₇)_y 取代之環 B 可置換 CR₂R₃R₄ 基團）。中間物 9a 與二溴基衍生物 16a 之 Suzuki 偶合會導致化合物 20a。R¹ 取代基可藉由此項技藝中所習知之交叉偶合反應（例如 Suzuki-Miyaura 或 Sonogashira）而被引進。本發明化合物 19a 係最後在中間物 21a 之去除保護之後獲得。

圖式 7:

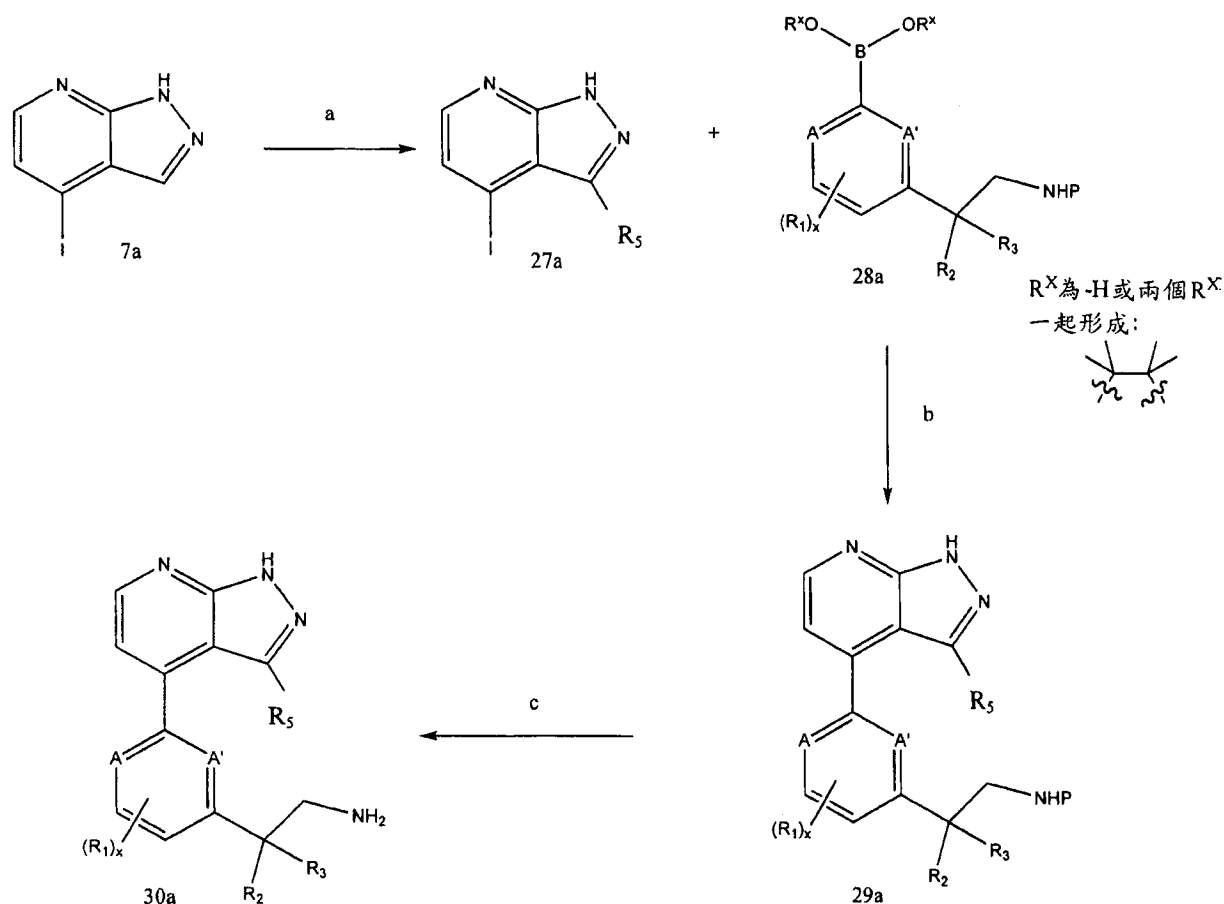


試劑與條件：a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{鄰-甲苯})_3$, K_2CO_3 , THF, 回流；b) 在基團條件下之溴化作用；c) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$, THF；d) 去除保護條件。

上文圖式 7 係顯示關於製備本發明式 I、IA、IB 或 IC 化合物之一般合成途徑，其中 A、A'、 R_2 、 R_3 、 R' 及 R_4 均如本文所述，且 R^1 係以 $\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}'$ 表示（應明瞭的是， R_1 、 R_5 及 R_6 亦可存在，且被 $(\text{R}_7)_y$ 取代之環 B 可置換 $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 基團）。中間物 **9a** 與衍生物 **22a** 之 Suzuki-Miyaura 交叉偶合會導致化合物

23a。**23a**之甲基取代基之溴化作用，接著為以胺類 $\text{HNR}'\text{R}'$ 之置換，獲得化合物**25a**。在此項技藝中所習知之適當條件下去除保護之後，係製成本發明化合物**26a**。

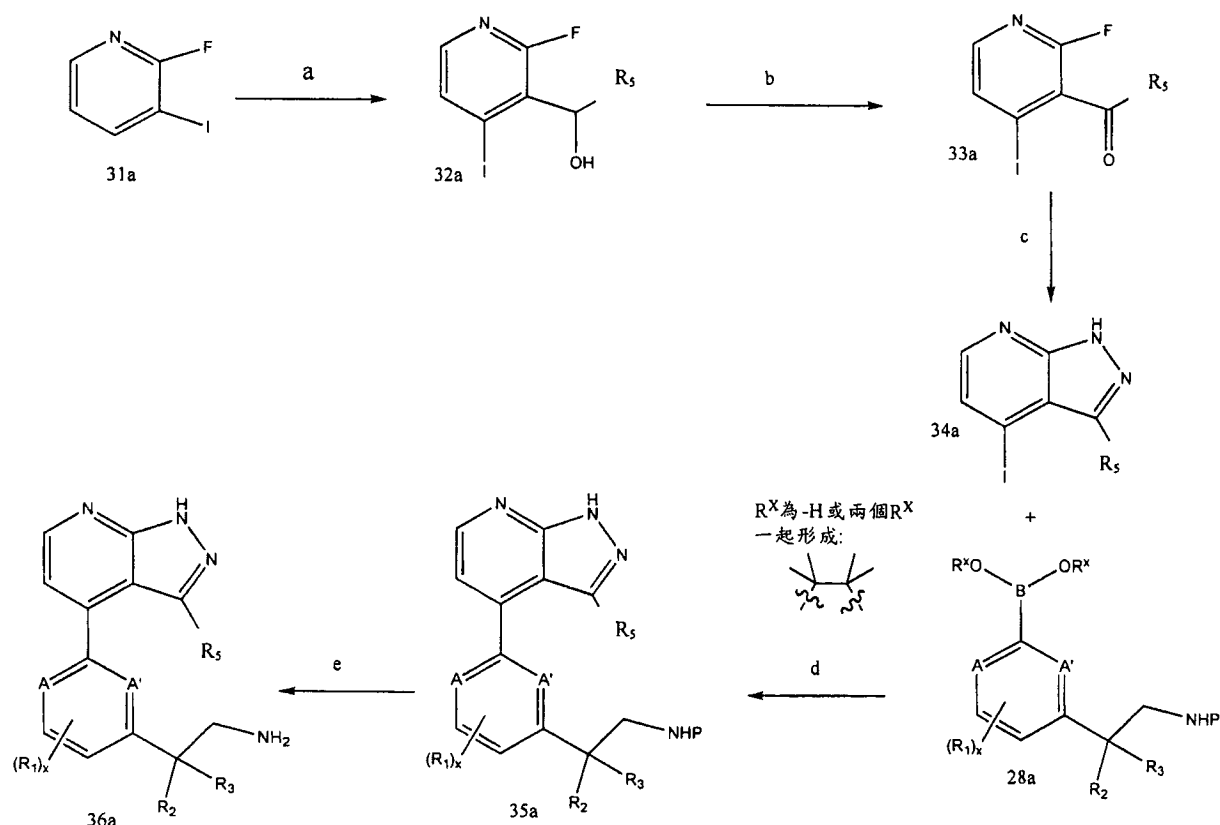
圖式8：



試劑與條件：a) NCS, MeCN, 回流；b) Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 二氧陸園，微波照射， 150°C ；c) 去除保護條件。

上文圖式8係顯示關於製備本發明式I或IA化合物之一般合成途徑，其中 x 、 A 、 A' 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R' 均如本文中所述(應明瞭的是， R_6 亦可存在，且被 $(R_7)_y$ 取代之環B可置換 $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 基團)。中間物**7a**之氯化作用會導致中間物**27a**。中間物**27a**與衍生物**28a**之Suzuki-Miyaura交叉偶合反應，產生類型**29a**化合物。在適當條件下去除保護之後，係製成本發明化合物**30a**。

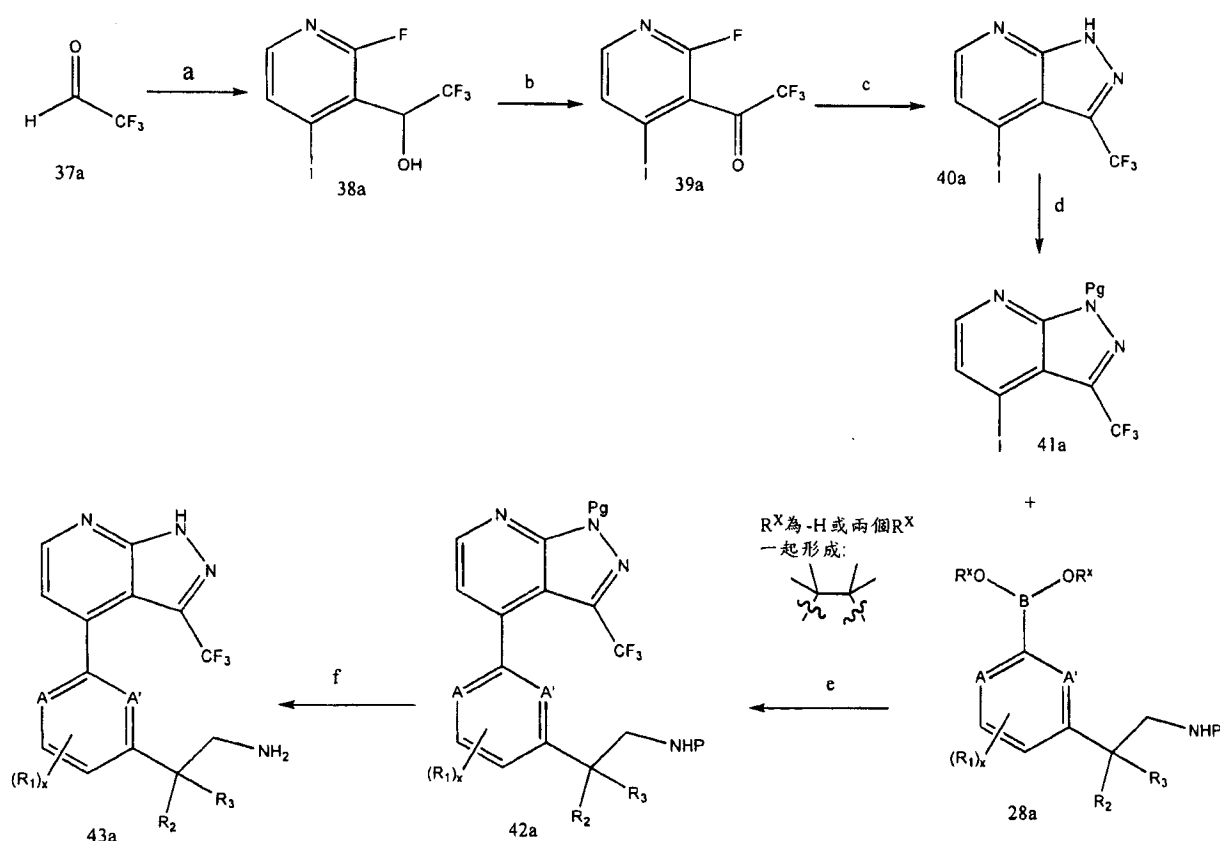
圖式 9：



試劑與條件：a) LDA, THF, 乙醛, -78°C ；b) MnO_2 , 甲苯, 回流；c) NH_2NH_2 , THF, 耐壓管, 90°C ；d) Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 二氧陸圈, 微波照射, 150°C ；e) 去除保護條件。

上文圖式 9 係顯示關於製備本發明式 I 或 IA 化合物之另一個一般合成途徑，其中 x 、 A 、 A' 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_5 均如本文所述(應明瞭的是， R_6 亦可存在)。使中間物 **31a** 轉變成醇 **32a**，然後氧化成酮 **33a**。使用肼使其環化，而得 **34a**，其係使用 Suzuki-Miyaura 交叉偶合反應與中間物 **28a** 偶合，而產生化合物 **35a**。本發明化合物 **36a** 係最後於去除保護之後獲得。

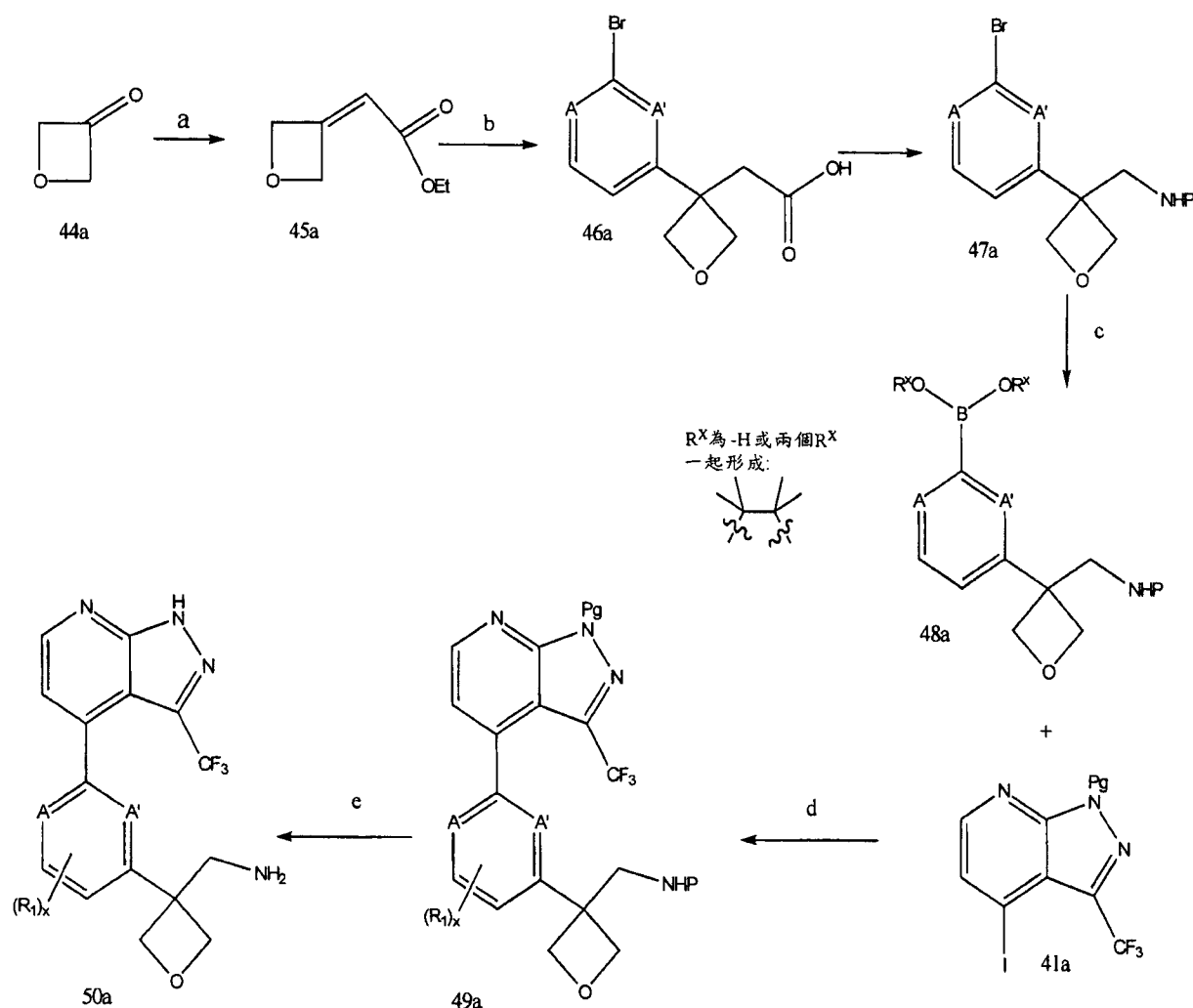
圖式 10：



試劑與條件：a) LDA, THF, 2-氟基-3-碘-吡啶, -78°C ；b) MnO_2 , 甲苯, 回流；c) NH_2NH_2 , 二氧陸園, 耐壓管, 回流；d) NaH, DMF, PgCl, RT；e) Na_2CO_3 , $[\text{P}(\text{tBu}_3)_3]_2$, 二氧陸園, 60°C ；f) 去除保護條件。

上文圖式 10 係顯示關於製備本發明式 I 或 IA 化合物之另一個一般合成途徑，其中 x 、A、A'、 R_1 、 R_2 及 R_3 均如本文所述（應明瞭的是， R_6 亦可存在）。使中間物 37a 與吡啶基鋰物種反應，而產生醇 38a。然後，使化合物氧化成酮 39a，其接著係使用肼而被環化，獲得衍生物 40a。式 40a 化合物係被保護，然後，進行與中間物 28a 之 Suzuki-Miyaura 交叉偶合反應，而導致化合物 42a。本發明化合物 43a 係最後於去除保護之後獲得。

圖式 11：



試劑與條件：a) 亞正膦基醋酸2-三苯酯，DCM， 0°C - RT；b) i) 3-溴苯基二羥基硼烷， $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ，二氧陸園，KOH，2-(亞環氧丙烷-3-基)醋酸乙酯，ii) NaOH，MeOH， 0°C ；c) DPPA，三乙胺，tBuOH， 80°C ；d) $\text{B}(\text{OR}^7)_2(\text{OMe})$ ， $\text{Pd}[\text{dppf}]\text{Cl}_2$ ，DCM，二氧陸園，KOAc， 90°C ；e) Na_2CO_3 ， $[\text{P}(\text{tBu}_3)_3]_2$ ，二氧陸園， 60°C ；f) 去除保護條件。

上文圖式 11 係顯示關於製備本發明式 I 或 IA 化合物之另一個一般合成途徑，其中 x 、 A 、 A' 及 R^1 均如本文中所述（應明瞭的是， R_6 亦可存在）。使中間物 44a 於 Wittig 反應條件下轉化成 45a，然後偶合，以形成 46a，使用 Rh 作為觸媒。Curtius 反應係獲得 47a，使其轉化成二羥基硼烷酯 48b，接著進行與中間物 41a 之 Suzuki-Miyaura 交叉偶合反應，而導致化合物

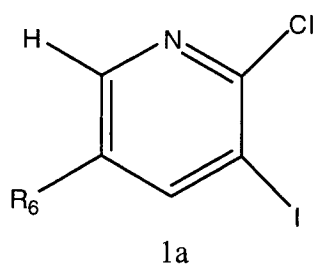
49a。在去除保護之後，獲得最後化合物 **50a**。

因此，本發明亦提供一種製備本發明化合物之方法。

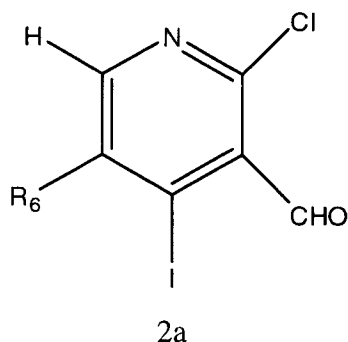
於一項具體實施例中，本發明係為一種製備本文中所述化合物之方法。

於一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

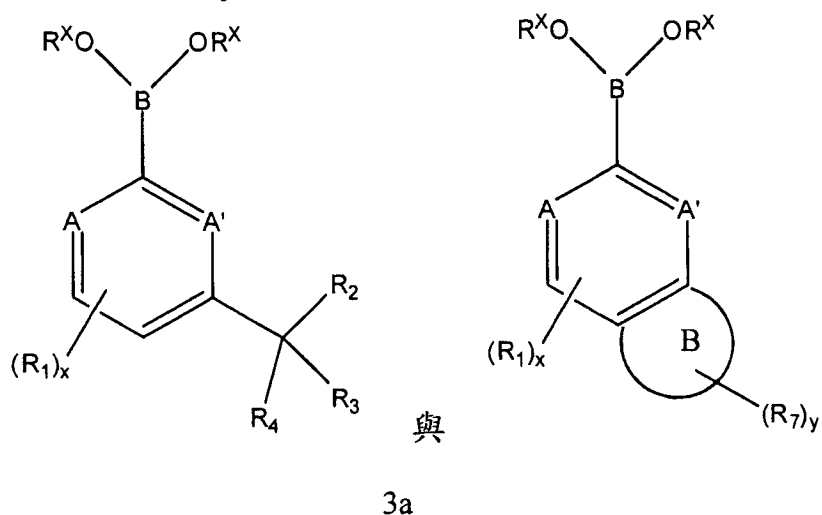
a) 以下列結構式表示之化合物之鄰鋰化作用：



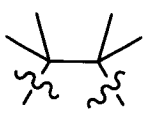
獲得以下列結構式表示之化合物：



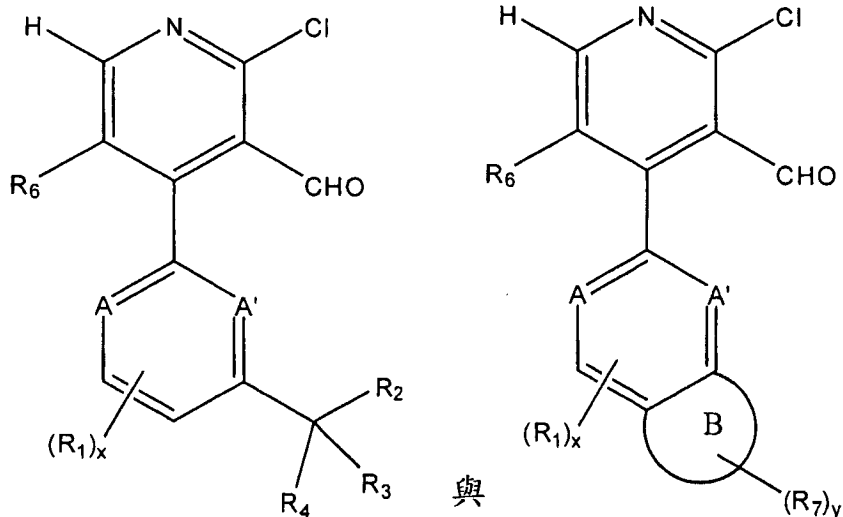
b) 以式 2a 表示之化合物與以選自包括以下之結構式表示之化合物之 Suzuki-miyaura 偶合：



其中：

各 R^X 為 -H，或兩個 R^X 一起形成 ；

獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



4a

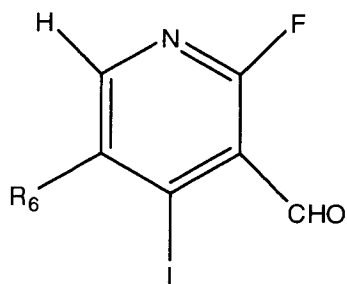
；及

c) 以 4a 表示之化合物於胼存在下之環化作用，產生本發明化合物，其中變數均如本文定義。

在某些具體實施例中，上述方法係使用下列試劑與條件進行：a) i) LDA (鋰 diisopropylamide[^]鋰二異丙基胺), THF (四氫呋喃)；ii) 甲酸乙酯；b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, CuI, $\text{Pd}(\text{鄰-甲苯})_3$, K_2CO_3 , THF, 回流；c) N_2H_4 (胼), 160°C ，微波。

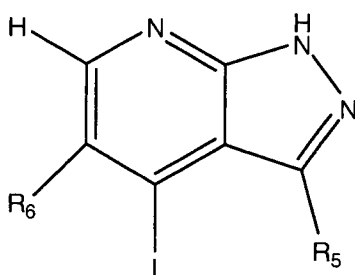
於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

a) 以下列結構式表示之化合物：



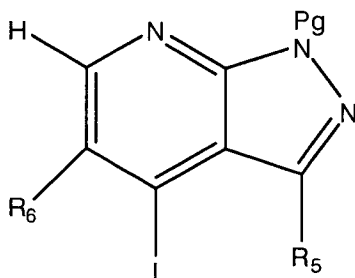
6a

於胼存在下之環化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：



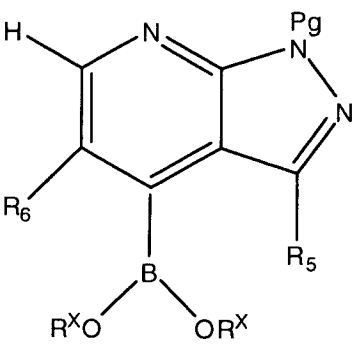
7a

b) 以 7a 表示之化合物之保護，獲得以下列結構式表示之化合物：



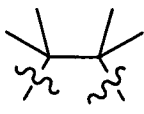
8a

c) 以 8a 表示之化合物之硼化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：

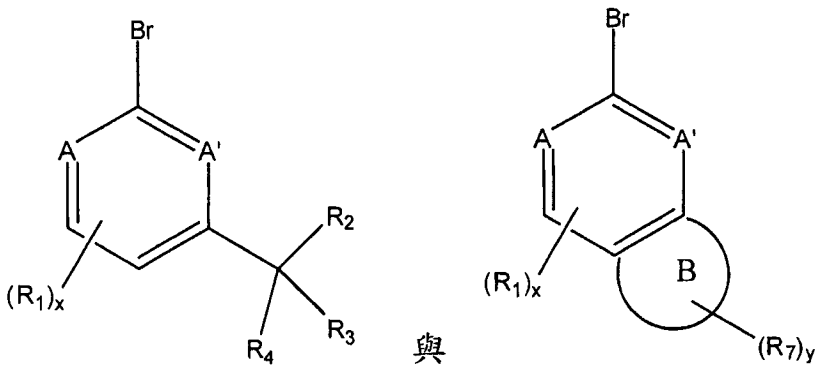


9a

其中：

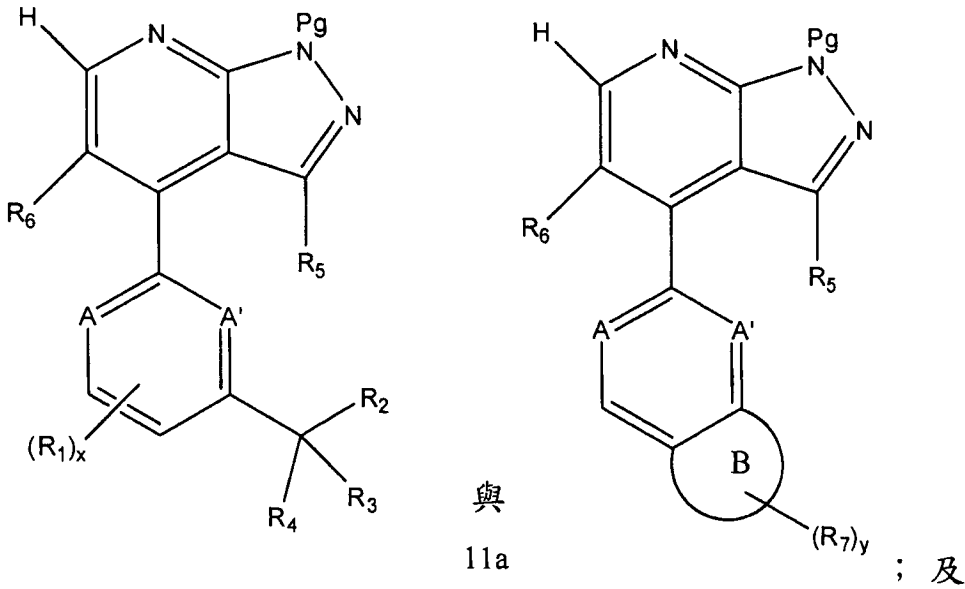
各 R^X 為 -H，或兩個 R^X 一起形成  ；

d) 以式 9a 表示之化合物與藉由選自包括以下之結構式表示之化合物之 suzuki 偶合：



10a

獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



11a

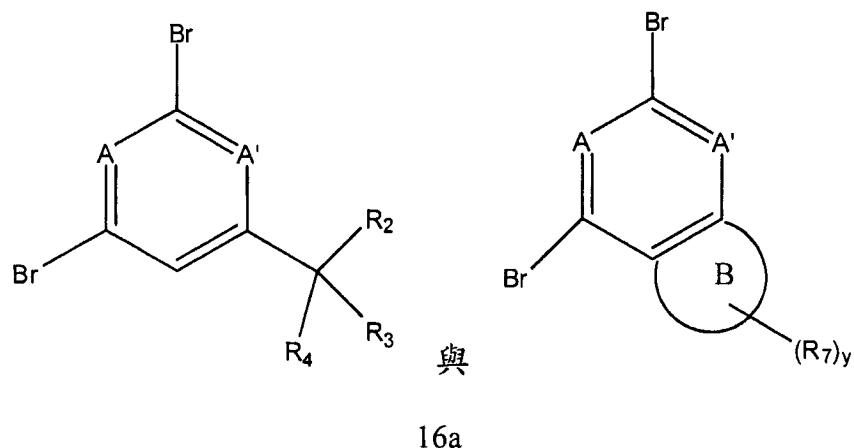
； 及

e) 以 11a 表示之化合物於胼存在下之去除保護，產生本發明化合物，其中變數均如本文定義。

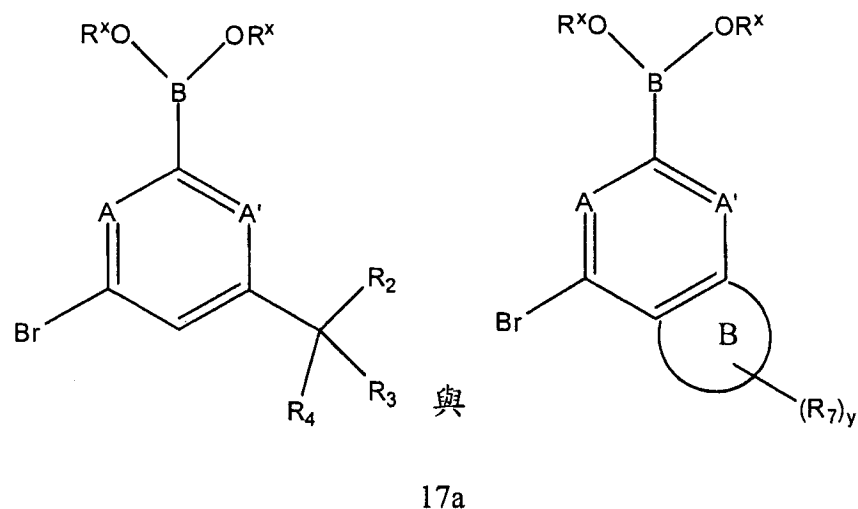
在某些具體實施例中，上述方法係使用下列試劑與條件進行：a) N_2H_4 , THF, 90°C ；b) NaH , PgCl , DMF；c) K_2CO_3 , $[\text{B}(\text{OR}^7)_2]_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (鈀 1,1' 雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯甲烷), 二氧陸園, 120°C ；d) Na_2CO_3 , $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu}_3)]_2$ 二氧陸園；e) 去除保護條件。

於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

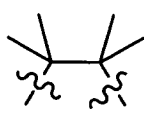
a) 以選自包括以下之結構式表示之化合物之硼化作用：



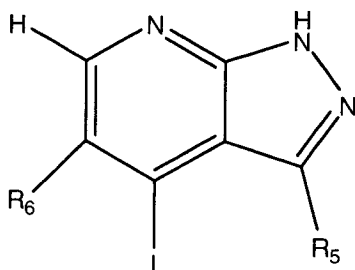
獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



其中：

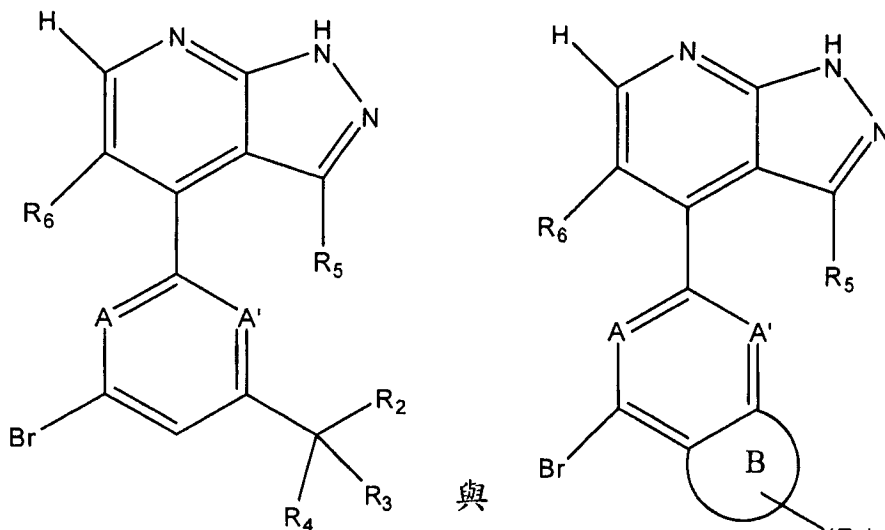
各 R^X 為 $-H$ ，或兩個 R^X 一起形成 ；

b) 以式 17a 表示之化合物與藉由下列結構式表示之化合物之 Suzuki 偶合：



7a

獲得以選自包括以下之結構式表示者：



與

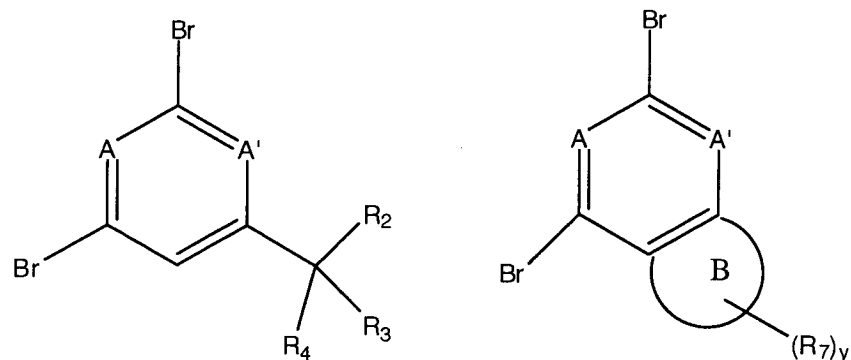
18a

c) R_1 藉由此項技藝中所習知之反應 (例如 Knochel 或 Suzuki 偶合) 之引進，產生本發明化合物，其中變數均如本文定義。

在某些具體實施例中，上述方法係使用下列試劑與條件進行：a) $B(OR^7)_2(OMe)$, $iPrMgCl \cdot LiCl$, THF, $-20^\circ C$ ；b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, 微波照射, $150^\circ C$ ；c) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, 微波照射, $150^\circ C$ 。

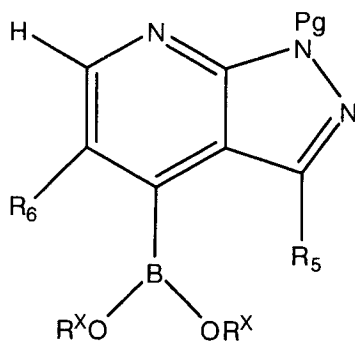
於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

a) 以選自包括以下之結構式表示之化合物：



16a

與以下列結構式表示之化合物之 suzuki 偶合：



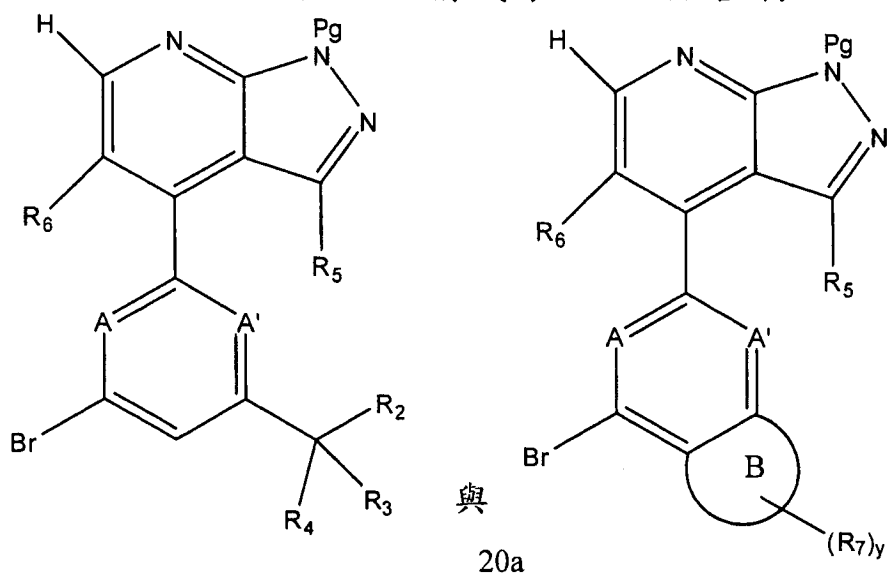
9a

其中：

各 R^X 為 -H，或兩個 R^X 一起形成



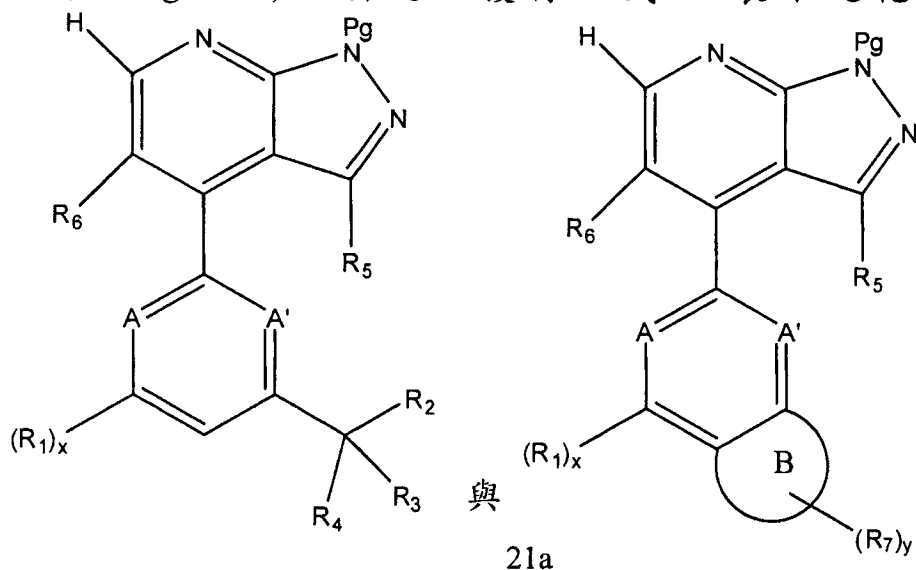
獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



與

20a

c) R_1 取代基藉由此項技藝中所習知之交叉偶合反應(例如 Suzuki 或 Sonogashira)之引進，獲得以式 21a 表示之化合物：

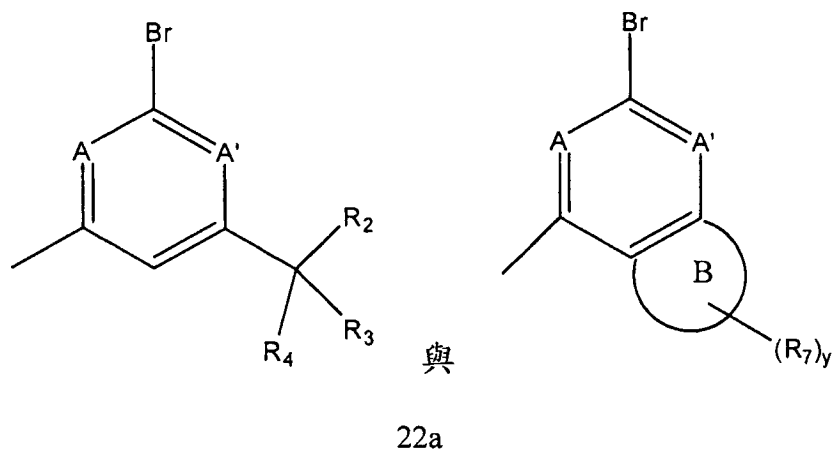


d) 以式 21a 表示之化合物之去除保護，產生本發明化合物，其中變數均如本文定義。

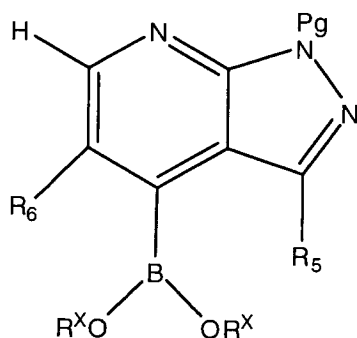
在某些具體實施例中，上述方法係使用下列試劑與條件進行：a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{鄰-甲苯})_3$, K_2CO_3 , THF, 回流；b) $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, 微波照射, 150°C ；c) 去除保護條件。

於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

a) 以選自包括以下之結構式表示之化合物：

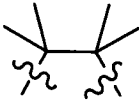


與以下列結構式表示之化合物之 suzuki 偶合：

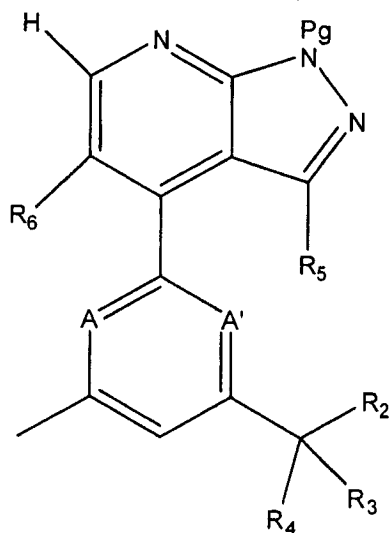
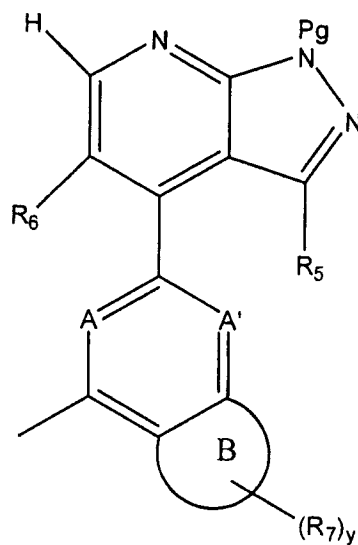


9a

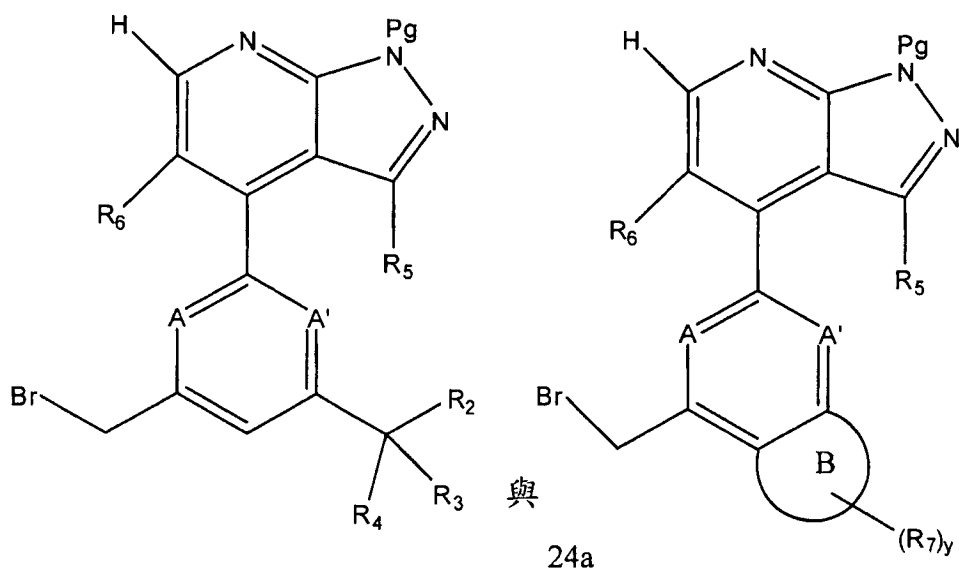
其中：

各 R^X 為 -H，或兩個 R^X 一起形成 ；

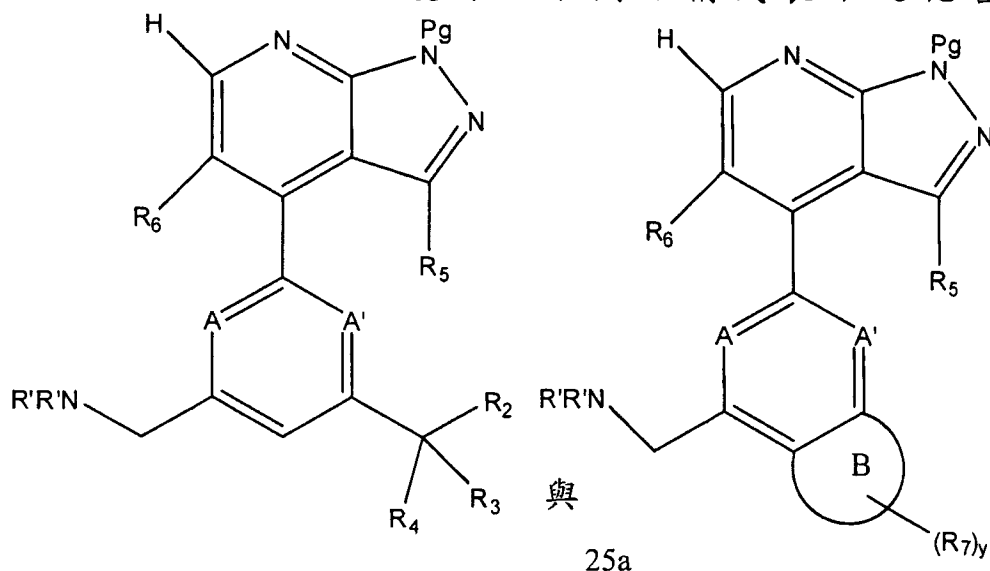
獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：

與
23a

c) 以 23a 表示之化合物之溴化作用，獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



d) 以 $\text{HNR}'\text{R}'$ 之胺置換，獲得以下列結構式表示之化合物：

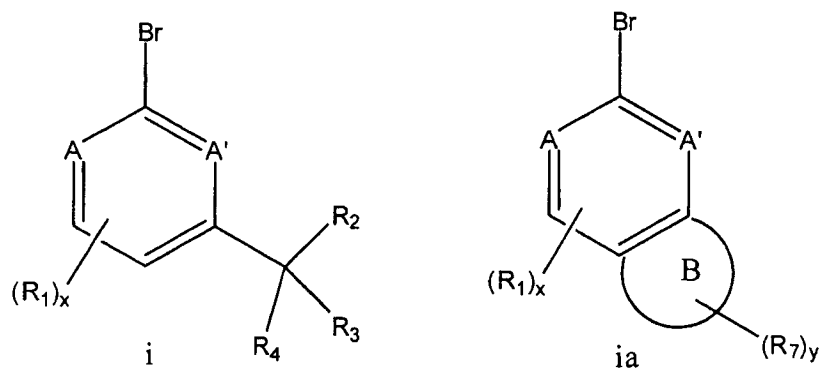


e) 以式 25a 表示之化合物之去除保護，產生本發明化合物，其中變數均如本文定義。

在某些具體實施例中，上述方法係使用下列試劑與條件進行：a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{鄰-甲 苯})_3$, K_2CO_3 , THF, 回流；b) 在基團條件下之溴化作用；c) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$, THF；d) 去除保護條件。

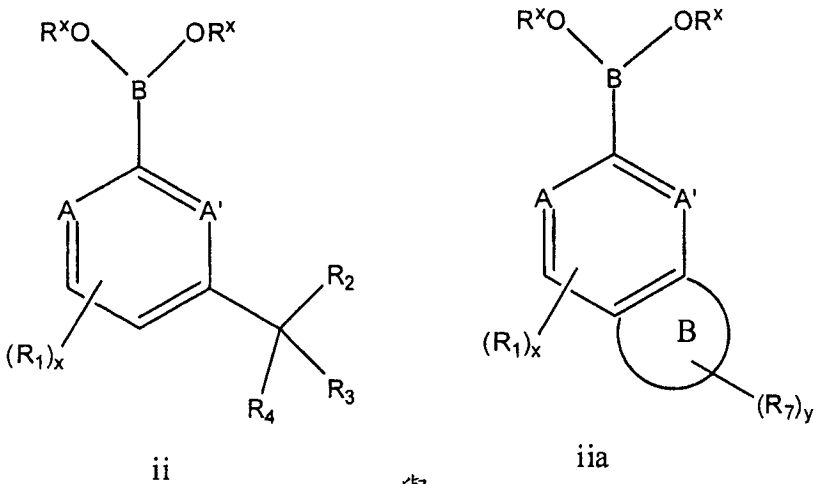
於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

a) 以選自包括以下之結構式表示之化合物：



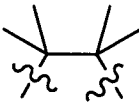
與

於硼化作用劑與溶劑存在下之硼化作用，獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：

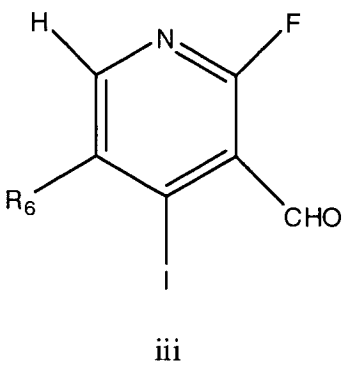


與

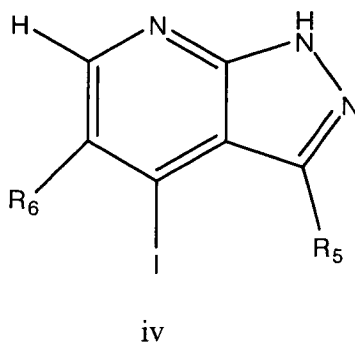
其中：

各R^x為-H，或兩個R^x一起形成；

b) 以下列結構式表示之化合物：



於胼與溶劑存在下之環化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：



c) 以式 ii 或 iia 表示之化合物，與以式 iv 表示之化合物，於溶劑、觸媒複合物及鹼存在下之 suzuki 偶合，獲得如請求項 1 或 2 之化合物。

於一項具體實施例中，於步驟 a) 中之硼化作用劑為雙(品吡可基)二硼、品吡可或 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。

於另一項具體實施例中，使用於步驟 a) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二甲基醚、二氧陸園、二甲亞砜及其組合。

於另一項具體實施例中，觸媒複合物係使用於步驟 a) 中。

於一項具體實施例中，觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。

於另一項具體實施例中，觸媒複合物為 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或氯化異丙基鎂氯化鋰複合物。

於又再另一項具體實施例中，在步驟 b) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二氧陸園、二氯甲烷、甲苯、乙醇、甲醇、乙二醇、丁醇及其組合。

於另一項具體實施例中，在步驟 c) 中之溶劑係選自包括二氧陸園、二甲基醚、甲苯、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、苯、水及其組合。

於另一項具體實施例中，使用於步驟c)中之觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。於一項具體實施例中，金屬為Pd。

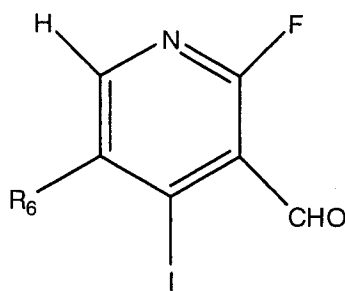
於一項具體實施例中，各配位體係獨立選自包括 $P(tBu)_3$ ((三-第三-丁基亞磷羧酸)、 $P(Cyc)_3$ (三環己烷膦)、 PPh_3 、 PPh_2^tBu 、BINAP (2,2'雙(二苯基膦基)-1,1'聯萘)、dppf、dba (二苯亞甲基丙酮)及其組合。

於一項具體實施例中，觸媒複合物係選自包括 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 及 $Pd(P^tBu_3)_2$ 。

於另一項具體實施例中，在步驟c)中之鹼係選自包括 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 Cs_2CO_3 、 CsF 、 KF 、 K_2CO_3 、 $KOAc$ 、 K_3PO_4 、 $NaOEt$ 、 KOH 及 $CsOH$ 。

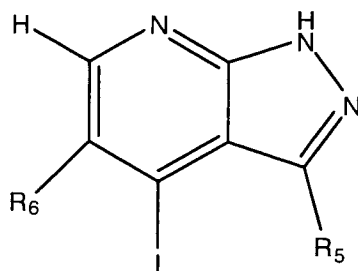
於另一項具體實施例中，本發明係為一種製備本發明化合物之方法，其包括：

a) 以下列結構式表示之化合物：



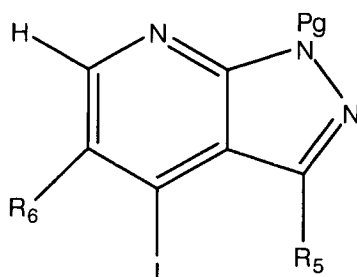
iii

於膦與溶劑存在下之環化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：



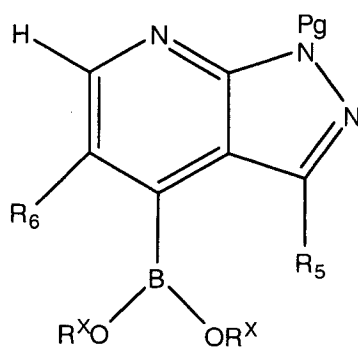
iv

b) 以 iv 表示之化合物之保護，獲得以下列結構式表示之化合物：



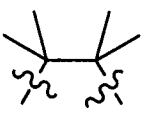
v

c) 以 v 表示之化合物，於硼化作用劑與溶劑存在下之硼化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：

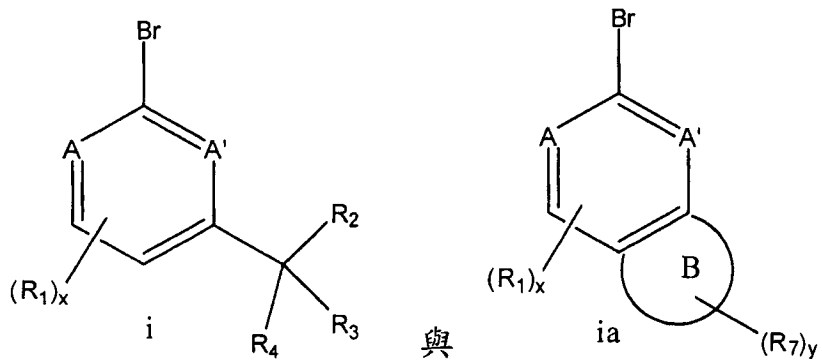


vi

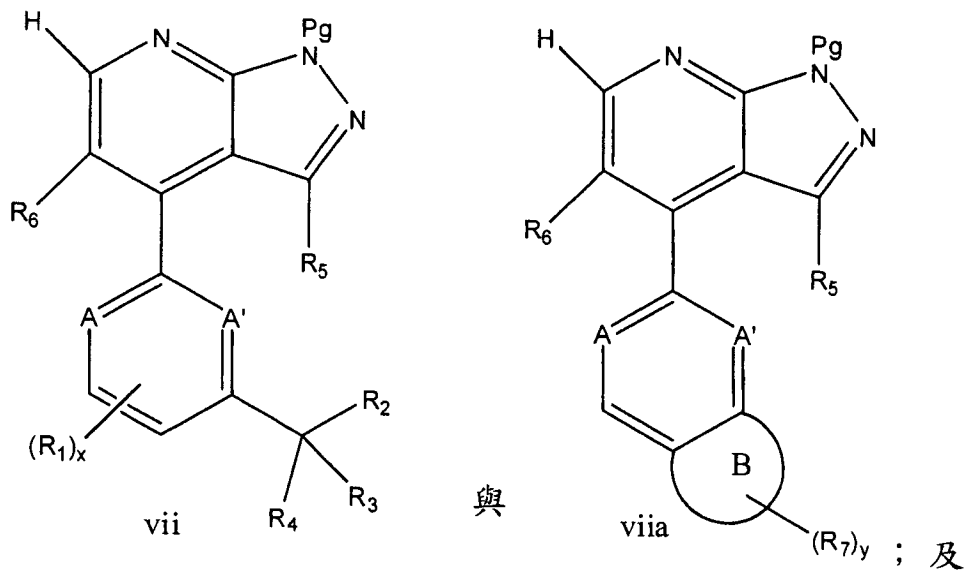
其中：

各 R^X 為 -H，或兩個 R^X 一起形成 ；

d) 以式 vi 表示之化合物與藉由選自包括以下之結構式表示之化合物：



於溶劑、觸媒複合物及鹼存在下之suzuki偶合，獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



e) 以 vii 或 viia 表示之化合物，於胼存在下之去除保護，產生如請求項 1 或 2 之化合物。

於一項具體實施例中，在步驟a)中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二氧陸園、二氯甲烷、甲苯、乙醇、甲醇、乙二醇、丁醇及其組合。

於另一項具體實施例中，在步驟c)中之硼化作用劑為雙(品吡可基)二硼、品吡可或2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。

於另一項具體實施例中，使用於步驟c)中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二甲基醚、二氧陸園、二甲亞砷及其組合。

於又再另一項具體實施例中，觸媒複合物亦被使用於步驟 a) 中。於又再另一項具體實施例中，觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。於另一項具體實施例中，觸媒複合物為 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或氯化異丙基鎂氯化鋰複合物。

於另一項具體實施例中，在步驟 d) 中之溶劑係選自包括二氧陸園、二甲基醚、甲苯、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、苯、水及其組合。

於另一項具體實施例中，使用於步驟 d) 中之觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。於一項具體實施例中，金屬為 Pd。於另一項具體實施例中，各配位體係獨立選自包括 P(tBu)_3 、 P(Cyc)_3 、 PPh_3 、 PPh_2^tBu 、BINAP、dppf、dba 及其組合。於又再另一項具體實施例中，觸媒複合物係選自包括 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及 $\text{Pd(P}^t\text{Bu}_3)_2$ 。

於一項具體實施例中，在步驟 d) 中之鹼係選自包括 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Cs_2CO_3 、CsF、KF、 K_2CO_3 、KOAc、 K_3PO_4 、NaOEt、KOH 及 CsOH。

【實施方式】

實例

HPLC 方法

質譜試樣係在以具有電噴霧離子化作用之單一 MS 模式操作之 MicroMass Quattro Micro 質譜儀上分析。使用層析，將試樣引進質譜儀。關於所有質譜分析之流動相包括 10mM pH

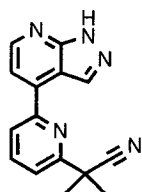
7 醋酸銨與 1:1 乙腈-甲醇混合物。管柱梯度液條件為 5%-100% 乙腈-甲醇，歷經 3.5 分鐘梯度液時間，及 4.8 分鐘操作時間，在 ACE5C8 3.0 x 75 毫米管柱上。流率為 1.2 毫升/分鐘。

於本文中使用的 "Rt (分鐘)" 一詞，係指與化合物有關聯之 LCMS 滯留時間，以分鐘表示。除非另有指出，否則所使用以獲得經報告滯留時間之 LCMS 方法係如上文所詳述。

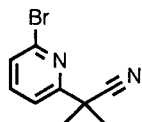
¹H-NMR 光譜係在 400 MHz 下，使用 Bruker DPX 400 儀器記錄。

下列式 I、IA、IB 或 IC 化合物係按下述製成與分析。

實例 1：2-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈 (化合物 1)



步驟 1：2-(6-溴基吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

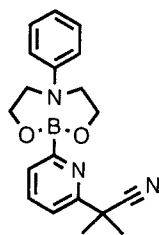


將鉀雙(三甲基矽烷基)胺 (0.5M，在甲苯中，200 毫升，100 毫莫耳) 慢慢添加至異丁腈 (8.55 毫升，95.26 毫莫耳) 在甲苯 (200 毫升) 中，冷卻至 0°C 之溶液內。在添加完成後，使反應混合物溫熱至室溫，歷經 1 小時。將所形成之混合物添加至 2,6-二溴基吡啶 (56.42 克，238.15 毫莫耳) 在甲苯 (100 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。以醚稀釋粗製混合物，以飽和氯化銨水溶液與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽

膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為油狀物 (14.04 克，65% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.69 (6H, s), 7.66 (2H, dd), 7.85 (1H, t).

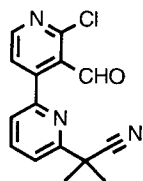
步驟2：2-甲基-2-(6-(6-苯基-1,3,6,2-二氧氮硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙腈



使 2-(6-溴基吡啶-2-基)-2-甲基丙腈 (1 克，4.44 毫莫耳) 與硼酸三異丙酯 (1.23 毫升，5.33 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之經攪拌溶液冷卻至 -75°C 。在致使溫度不超過 -67°C 之速率下，添加 n-BuLi 在己烷中之 2.5M 溶液 (2.31 毫升，5.77 毫莫耳)。在添加完成後，使反應物溫熱至室溫，並在此溫度下攪拌 16 小時。在此段時間後，添加 N-苯基二乙醇胺 (805 毫克，4.44 毫莫耳) 在 THF (8 毫升) 中之溶液，且將所形成之混合物於回流下加熱 4 小時。使混合物在真空中濃縮，以異丙醇 (18 毫升) 稀釋，及回流 1 小時。使反應混合物冷卻下來至室溫，並攪拌 18 小時。濾出新形成之固體，及在真空下，於 40°C 下乾燥，而得標題化合物，為白色固體 (880 毫克，59% 產率)。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.79 (6H, s), 3.54 (4H, t), 3.73 (4H, t), 6.63 (1H, t), 6.75 (2H, d), 7.17 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.60 (1H, t).

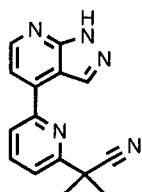
步驟3：2-(2'-氯基-3'-甲醯基-2,4'-聯吡啶-6-基)-2-甲基丙腈



將 2-氯基-4-碘基菸鹼醛 (90.3 毫克，0.338 毫莫耳) (經由 *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7832 製成)、2-甲基-2-(6-(6-苯基-1,3,6,2-二氧氮硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙腈 (226 毫克，0.675 毫莫耳)、三-鄰-甲苯基膦 (21 毫克，0.068 毫莫耳)、醋酸鈮 (5 毫莫耳%，3.8 毫克，0.017 毫莫耳)、碳酸鉀 (93 毫克，0.675 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (26 毫克，0.135 毫莫耳) 在四氫呋喃 (5 毫升) 中之懸浮液，於回流及氮氣下加熱 75 分鐘。使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土路徑過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為灰白色固體 (71 毫克，74% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.76 (6H, s), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.95 (1H, t), 8.60 (1H, d), 10.39 (1H, s).

步驟4：2-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈



將 2-(2'-氯基-3'-甲醯基-2,4'-聯吡啶-6-基)-2-甲基丙腈 (71 毫克，0.25 毫莫耳) 與膦在四氫呋喃中之 1M 溶液 (3 毫升) 之混合物，於微波照射下，在 140°C 下加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，以乙醇 (1 毫升) 稀釋，並添加膦水合物 (1 毫升)。將反應混合物於微波照射下，在 160°C 下加熱 30 分鐘。使混

合物冷卻至室溫，於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為白色固體(14.6毫克，22%產率)。

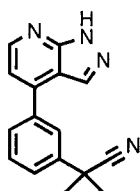
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.83 (6H, s), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.89 (1H, s), 13.80 (1H, s); MS (ES^+) 264.

下表2係描述關於一般藉由類似實例1中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

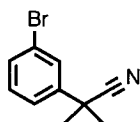
表 2

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	^1H -NMR
1	264.09	2.73	(DMSO) 1.83 (6H, s), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.89 (1H, s), 13.80 (1H, s).
2	305.15	2.67	(DMSO) 2.55-2.46 (4H, 遮蔽之信號), 3.21 (2H, m), 3.62-3.59 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.19 (1H, t), 8.32 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.90-8.84 (1H, br m), 13.85 (1H, s).
3	291.14	2.77	(DMSO) 2.84-2.76 (1H, m), 2.99-2.93 (1H, m), 3.59- 3.52 (1H, m), 3.69-3.63 (1H, m), 4.03 (1H, d), 4.23 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.73 (1H, s), 9.87 (1H, br s), 13.87 (1H, br s).

實例 2: 2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙腈(化合物 4)



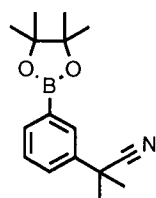
步驟 1: 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙腈



將鋰雙(三甲基矽烷基)胺(1M, 在四氫呋喃中, 58.7 毫升, 58.7 毫莫耳)慢慢添加至 2-(3-溴苯基)乙腈(5.75 克, 29.33 毫莫耳)在四氫呋喃(60 毫升)中, 冷卻至 0°C 之溶液內。在添加完成後, 將反應混合物於 0°C 下再攪拌 20 分鐘。然後, 將碘化甲烷(9.14 毫升, 146.82 毫莫耳)添加至反應混合物中, 並將反應物在室溫下攪拌 1 小時。以水使粗製混合物淬滅, 且以醋酸乙酯萃取。將有機相以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化, 而得標題化合物, 為無色油(6.629 克, 定量產率)。

^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 1.57 (6H, s), 7.19 (1H, t), 7.33-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, t); MS (ES $^+$) 225.

步驟 2: 2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯基)丙腈

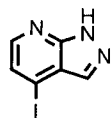


將 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙腈(6.33 克, 28.25 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(8.61 克, 33.90 毫莫耳)、醋酸鉀(8.32 克, 84.80 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(692 毫克, 0.85 毫莫耳)在乙二醇二甲基醚(120 毫升)中之懸浮液, 於 100°C 及氮氣下加熱 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫, 經過矽藻土路徑過濾, 及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化, 而得標題化合物,

為白色固體 (6.39 克，83% 產率)。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.37 (12H, s), 1.77 (6H, s), 7.42 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.89 (1H, s); MS (ES^+) 272.

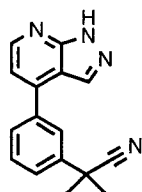
步驟3：4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



於2-氟基-4-碘基菸鹼醛 (19.75 克，78.7 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (100 毫升) 中之經冷卻溶液內，在 10°C 下，小心添加四氫呋喃中之 1M 胼 (100 毫升，100 毫莫耳)，其速率係致使反應混合物之溫度仍然保持低於 30°C 。在添加完成後，沉澱物開始形成，並將其攪拌數分鐘，然後，將容器密封，並在鼓風屏蔽後，加熱至 90°C ，歷經 2 小時。在此段時間後，使反應混合物冷卻下來至室溫，及濃縮至乾涸。將所形成之黃色固體以少量醋酸乙酯研製，而得產物，為淡黃色粉末 (17.68 克，92% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.7 (1H, d), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, d) 及 12.0 (1H, br s); MS (ES^+) 246, (ES^-) 244.

步驟4：2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙腈



將 4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (50 毫克，0.204 毫莫耳)、2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)丙腈 (66 毫克，0.245 毫莫耳)、碳酸鈉之 2M 水溶液 (0.31 毫升，0.612 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (5 毫莫耳%，12 毫克，0.01 毫莫耳)

在乙二醇二甲基醚(2.5 毫升)中之懸浮液，於微波照射下，在 150°C 下加熱 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土路徑過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為白色固體(28.4 毫克，53% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.79 (6H, s), 7.42 (1H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s); MS (ES^+) 263.

下表 3 係描述關於一般藉由類似實例 2 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 3

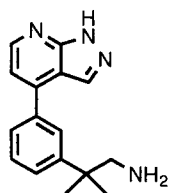
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	^1H -NMR
4	263.08	2.89	(DMSO) 1.79 (6H, s), 7.42 (1H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
5	277.1	3.06	(DMSO, 400 MHz) 1.77 (6H, s), 2.48 (3H, s), 7.40 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s)
6			(DMSO, 400 MHz) 2.05-2.10 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.90 (2H, t), 3.15-3.18 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.67-7.70 (2H, m), 7.88-7.89 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.86 (1H, br s).
7			(DMSO, 400 MHz) 1.78 (6H, s), 2.06 (3H, s), 3.27-3.35 (4H, m), 3.62-3.64 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.41 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
8	347.18	2.97	(DMSO, 400 MHz) 1.76 (6H, s), 2.88 (4H, 表觀s), 3.32-3.39 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, br s).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
9			(DMSO, 400 MHz) 1.54-1.59 (2H, m), 1.63-1.68 (4H, m), 1.76 (6H, s), 3.29 (2H, t), 7.18 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
10	354.23	3.75	(DMSO, 400 MHz) 1.77 (6H, s), 6.92 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.29-7.38 (5H, m), 7.45 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, t), 13.84 (1H, br s).
11	318.21	3.05	(DMSO, 400 MHz) 1.75 (6H, s), 2.35 (2H, t), 3.94 (4H, t), 6.63 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, s).
12			(DMSO, 400 MHz) 1.70 (6H, s), 4.39 (2H, d), 6.80 (1H, t), 6.92 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.34-7.43 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.53 (1H, d), 13.73 (1H, br s).
13	278.1	2.31	(DMSO, 400 MHz) 1.71 (6H, s), 5.56 (2H, br s), 6.88 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.30 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, s), 13.77 (1H, br s).
14			(DMSO, 400 MHz) 1.74 (6H, s), 3.74 (2H, t), 4.13 (2H, t), 4.45-4.51 (1H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
15	369.23	3.01	(DMSO, 400 MHz) 1.77 (6H, s), 5.91 (1H, d), 6.16 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.32-7.38 (3H, m), 7.48 (2H, d), 7.78 (3H, s), 8.16 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
16	367.23	3.31	(DMSO, 400 MHz) 1.85 (6H, s), 7.49 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.73 (1H, t), 7.88 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.25 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, s), 13.98 (1H, br s).
17			(DMSO, 400 MHz) 1.73 (6H, s), 2.78 (2H, t), 3.14 (2H, t), 6.16 (1H, t), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, d).
18	343	3.67	1H (DMSO) 1.80 (6H, s), 7.46 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.62 (1H, d), 14.05 (1H, bs).
19	335.2	2.97	(DMSO, 400 MHz) 0.85 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.79 (6H, s), 1.89-1.93 (1H, m), 4.48 (1H, d), 5.35 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.86 (1H, br s).
20	361.24	2.13	(DMSO, 400 MHz) 1.28-1.33 (2H, m), 1.72 (6H, s), 1.91 (2H, d), 2.63 (2H, t), 3.00 (2H, d), 3.40-3.44 (1H, m), 6.05 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.33 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
21	335.22	2.1	(DMSO, 400 MHz) 1.65-1.70 (2H, m), 1.73 (6H, s), 2.67 (2H, t), 3.14-3.18 (2H, m), 6.12 (1H, t), 6.85 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, d).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
22	307.16	2.6	(DMSO, 400 MHz) 1.42 (3H, d), 1.79 (6H, s), 4.91 (1H, d), 5.41 (1H, br s), 7.40 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.79 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
23	235.07	3.04	(DMSO) 4.20 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 8.36 (1H, m), 8.61 (1H, m)
24	305.14	2.86	(DMSO, 400 MHz) 1.83 (6H, s), 2.74 (3H, s), 7.46 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.61 (1H, d).
25	317	2.84	(400 MHz, DMSO) 2.29 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m), 13.86 (1H, br s).
26	250.09	2.51	(DMSO, 400 MHz) 2.73 (2H, t), 3.24 (2H, t), 7.45 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, d), 13.89 (1H, s).
27	252.05	2.26	(DMSO, 400 MHz) 1.84-1.90 (1H, m), 2.37-2.43 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 5.13 (1H, 表觀s), 5.37 (1H, 表觀寬廣s), 7.34 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.69-7.71 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.56 (1H, d), 13.77 (1H, br s).
28	250.06	2.49	(DMSO, 400 MHz) 2.72-2.76 (2H, m), 3.19-3.23 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.87 (1H, br s).
29	252.17	2.28	(DMSO, 400 MHz) 1.85-1.88 (1H, m), 2.41-2.44 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 5.10-5.13 (1H, m), 5.38-5.40 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.78 (1H, br s).
30	357.1	3.79	1H (DMSO) 0.92 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.09 (2H, dq), 7.43 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.70 (1H, bs).
81	421.39	3.11	(DMSO) 1.37 (9H, s), 1.73 (6H, s), 3.13-3.19 (4H, m), 6.87 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.79 (1H, s).
82	469.39	3.18	(DMSO, 400 MHz) 1.70-1.80 (8H, m), 3.12-3.19 (4H, m), 5.01 (2H, s), 6.11 (1H, t), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.26-7.39 (7H, m), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d), 13.79 (1H, br s).
88	309	3.38	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.66 (1.5H, d), 1.72 (1.5H, d), 1.75 (6H, s), 5.86 (0.5H, q), 5.98 (0.5H, q), 7.45 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d), 13.88 (1H, br s)
91	287.12	3.2	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.86 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 3.11 (s, 3H)及1.84 (s, 3H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
94	317.2	3.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.93 (dd, 3H), 2.03-2.12 (m, 2H), 5.95 (dd, J = 7.3, 11.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.86 (bs, 1H) ppm
97	331.3	3.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (dt, J = 22.4, 7.4 Hz, 2H), 1.91-1.95 (m, 4H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 7.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H)及13.71 (bs, 1H) ppm.
101	321.2	3.1	¹ H (DMSO) 0.93 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.06 (2H, dt), 2.90 (2H, t), 3.72 (2H, t), 4.73 (1H, bs, OH), 7.39 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, d).
102	337.2	3.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H)及13.80 (bs, 1H) ppm.
103			¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.21 (bs, 1H, OH), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H)及13.75 (bs, 1H, NH) ppm.
112	397.2	3.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.71 (s, 9H), 1.79 (s, 6H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)及8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm
216	277.21	2.86	(DMSO, 400 MHz) 2.42-2.45 (2H, 表觀s), 2.94 (2H, 表觀s), 3.40 (2H, 表觀s), 6.37 (1H, 表觀s), 7.40 (1H, d), 7.54-7.59 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.83 (1H, br s).

實例 3: 2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙-1-胺(化合物 31)



於 2-(3-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙腈(22 毫克, 0.084 毫莫耳)中, 慢慢添加氫化鋰鋁(167.70 毫升, 0.336 毫莫耳)在四氫呋喃(3 毫升)中之 2M 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻下來至室溫, 並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉逆相預備 HPLC 純化[Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100Å 管柱, 梯度液 10%-95% B (溶劑 A: 0.05% TFA 在水中; 溶劑 B: CH₃CN), 歷經 16 分鐘, 在 25 毫升/分鐘下]。使溶離份凍乾, 而得標題化合物, 為白色固體(12 毫克, 54% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.44 (6H, s), 3.19 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.59-7.62 (2H, m), 7.70 (3H, br s), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, br s); MS (ES⁺) 267, (ES⁻) 265.

下表 4 係描述關於一般藉由類似實例 3 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 4

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
31	267	2.9	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.44 (6H, s), 3.19 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.59-7.62 (2H, m), 7.70 (3H, br s), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, br s)
32	281	3.42	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.40 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (2H, d), 7.39 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.63-7.67 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.80 (1H, br s)
33	350	3.42	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.42 (6H, s), 1.61 (2H, br s), 1.73 (4H, brs), 3.18 (2H, d), 3.36 (4H, brs), 7.12-7.47 (4H, m), 7.66 (3H, br s), 8.32 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s)
34	345.1	3.23	1H (DMSO) 1.28 (6H, d), 3.22 (2H, d), 7.34-7.40 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.53-8.57 (1H, m).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
35	343.2	3.54	¹ H (DMSO) 1.37 (6H, s), 3.30 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.46-7.55 (3H, m), 7.72-7.88 (5H, m), 8.35 (1H, d), 8.57-8.62 (1H, m).
36	293.2	3.02	¹ H (DMSO) 1.31 (6H, d), 3.26 (2H, d), 5.34 (1H, dd), 5.98 (1H, dd), 6.89 (1H, ddd), 7.41 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.68-7.76 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.55-8.59 (1H, m).
37	347.3	3.6	¹ H (DMSO) 1.30 (6H, d), 1.59-1.66 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 3.23 (2H, d), 6.28 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.54-8.58 (1H, m).
38	332.2	3.09	¹ H (DMSO) 1.33 (6H, d), 3.32-3.36 (2H, m), 6.15 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.73-7.88 (2H, m), 8.32 (1H, d), 8.59 (1H, t), 11.46 (1H, d), 13.78 (1H, bs).
39	311.15	1.97	(DMSO, 400 MHz) 1.30 (6H, s), 1.37-1.41 (3H, m), 2.72 (2H, s), 4.82-4.86 (1H, m), 5.28 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.54-8.58 (1H, m).
40	291.2	2.95	¹ H (DMSO) 1.29 (6H, d), 3.24 (2H, d), 4.28 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.55-8.59 (1H, m).
41	281	2.9	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.44 (3H, s), 1.64-1.71 (1H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.56-7.65 (5H, m), 7.79 (2H, s), 8.32 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.84 (1H, br s)
42	309.2	3.38	¹ H (DMSO) 0.95 (3H, t), 1.30 (6H, s), 1.67 (2H, dt), 2.68 (2H, t), 3.24 (2H, d), 7.33 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d).
43	339.22	2.2	(DMSO, 400 MHz) 0.82 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.31 (6H, s), 1.32-1.41 (1H, m), 1.89 (2H, s), 4.38-4.42 (1H, m), 5.21-5.23 (1H, m), 7.34-7.69 (4H, m), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
44	295.2	3.2	¹ H (DMSO) 1.26 (3H, t), 1.29 (6H, d), 2.72 (2H, q), 3.30 (2H, d), 7.34-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.56 (1H, t).
45	309.23	3.32	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 1.81 (dd, 1H), 1.59-1.45 (m, 5H), 0.82 (d, 3H)及0.51 (d, 3H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
46	321.23	3.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.50 (遮蔽之信號, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 7H)及 1.39-1.14 (m, 3H) ppm
47	295.17	3.1	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.25 (部份遮蔽之信號, 2H), 1.85-1.81 (m, 4H)及 0.70 (t, 6H) ppm
48	295.21	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.52 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.90 (d, 3H)及 0.60 (d, 3H) ppm
49	279.21	2.9	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (s, 1H), 8.61-8.58 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 5H), 7.42-7.38 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 1H)及 1.88-1.80 (m, 1H) ppm
50	293.2	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 4H)及 1.77-1.66 (m, 4H) ppm
51	295.22	3.17	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 1.80 (td, 1H), 1.61 (td, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H)及 0.83-0.80 (m, 3H) ppm
52	307.2	3.23	¹ H (DMSO) 1.29 (6H, d), 3.23 (2H, d), 3.51 (2H, d), 5.09 (1H, d), 5.17 (1H, d), 6.00-6.09 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.62 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.53-8.58 (1H, m), 13.80 (1H, bs).
129	307.16	3.72	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 1.86 (dd, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (dd, 1H), 0.42-0.34 (m, 2H), 0.30-0.23 (m, 1H), 0.06-0.02 (m, 1H)及 -0.13 (m, 1H) ppm
130	323	3.27	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.57 (3H, t), 0.88 (3H, t), 1.34 (3H, s), 1.52-1.66 (3H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.97-3.01 (1H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.51-7.55 (5H, m), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, d), 13.74 (1H, br s)

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
131	309	3.07	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.29 (3H, t), 1.42 (3H, s), 1.63-1.69 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 2.76 (2H, q), 3.05-3.10 (1H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.60 (5H, brm), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s)
132	295.22	2.17	(DMSO, 400 MHz) 0.57 (3H, t), 0.83 (6H, s), 2.19 (2H, q), 2.60 (2H, s), 6.58 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.96-7.00 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.77 (1H, s).
133	315.1	3.05	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.57 (dt, J = 21.1, 7.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 7.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.25 (s, 1H)及8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
134	293.15	2.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.58-8.55 (m, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (m, 1H)及1.31 (s, 3H) ppm
135	291.15	2.63	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.58 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 3H), 2.58 (dd, 1H)及1.42 (s, 3H) ppm
136	313.1	2.79	1H (DMSO) 1.32 (6H, s), 1.62-1.66 (1.5H, m), 1.68-1.72 (1.5H, m), 3.26 (2H, d), 5.77-5.82 (0.5H, m), 5.89-5.94 (0.5H, m), 7.40 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.57-8.61 (1H, m).
137	337.2	3.5	1H (DMSO) 0.63-0.70 (3H, m), 0.92 (6H, d), 1.29 (3H, s), 1.52-1.58 (1H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.59 (2H, d), 3.33 (2H, d, 於水吸收峰下方隱藏), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.55-5.58 (1H, m).
139	349	3.38	(400 MHz, DMSO) 0.69 (3H, t), 1.34 (3H, s), 1.54-1.67 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.59-8.70 (1H, m).
140	347	3.2	(400 MHz, DMSO) 1.76-1.89 (1H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.21-2.35 (4H, m), 2.90 (2H, s), 7.44-7.49 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.60-8.64 (1H, m).
142	297	2.63	(400 MHz, DMSO) 1.29 (6H, s), 2.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.00-7.06 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.55-8.60 (1H, m).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
143	321.2	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 1.5, 7.1 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.83-5.90 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H)及8.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H) ppm
144	295	2.92	(400 MHz, DMSO) 0.68 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.49-1.63 (1H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.63-2.69 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 7.25-7.38 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.53-8.60 (1H, m), 13.70 (1H, vbrs).
145	293	2.87	(400 MHz, DMSO) 1.74-1.86 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.17-2.32 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.83 (2H, s), 7.02-7.10 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.53-8.60 (1H, m), 13.80 (1H, vbrs).
146	311.17	2.52	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 3.35-3.20 (遮蔽之信號, 2H), 3.13-3.07 (m, 5H), 2.82 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H)及1.34 (s, 3H) ppm
147	335.2	3.43	1H (DMSO) 0.95 (3H, t), 1.59-1.72 (6H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.28-3.39 (2H, m, 被水吸收峰隱藏), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.53-8.57 (1H, m)及13.75 (1H, bs).
148	317.08	2.8	(DMSO) 1.44 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.54-2.41 (遮蔽之信號, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.32 (遮蔽之信號, 2H), 6.07-5.77 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 13.79 (brs, 1H).
149	343.17	3.2	(DMSO) 1.28 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 13.77 (br s, 1H).
150	297.17	2.65	(DMSO) 1.32 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.32 (遮蔽之信號, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 13.81 (br s, 1H).
153	265.2	2.54	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.80-0.92 (m, 4H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.2, 4.7 Hz, 1H)及13.75 (bs, 1H) ppm.

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
154	321.24	3.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.29 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.48-2.51 (遮蔽之信號, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 3.35 (遮蔽之信號, 2H), 4.93-4.95 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H) 及 13.80 (br s, 1H) ppm
155	305.18	2.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.39 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.50-2.55 (遮蔽之信號, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (d, 1H) 及 13.77 (br s, 1H) ppm
156	339.3	2.08	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.83 (d, 1H), 3.46 (t, 2H), 4.52 (bs, 1H, OH), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) 及 13.80 (bs, 1H, NH) ppm.
157	309.13	1.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.85-1.91 (m, 2H), 2.09-2.15 (t, 2H), 2.74 (s, 2H), 3.25-3.48 (遮蔽之信號, 4H), 3.69-3.74 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.58 (d, 1H) 及 13.79 (br s, 1H) ppm
158	341	2.35	400 MHz, DMSO, 0.58-0.73 (3H, m), 0.92-1.02 (3H, m), 1.20-1.37 (3H, m), 1.52-2.08 (4H, m), 2.81-3.17 (2H, m), 5.52-5.73 (1H, m), 7.23-7.49 (3H, m), 7.60-7.77 (2H, m), 7.84-7.91 (1H, m), 8.21-8.27 (1H, m), 8.53-8.61 (1H, m).
159	327	2.24	400 MHz, DMSO, 0.61-0.72 (3H, m), 1.26-1.36 (3H, m), 1.53-1.88 (5H, m), 2.90-3.30 (2H, m), 5.73-5.97 (1H, m), 7.22-7.52 (3H, m), 7.62-7.77 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.53-8.61 (1H, m).
160	341.2	2.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.69 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 7.3, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 3H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H) 及 13.80 (bs, 1H) ppm
161	359.2	2.4	¹ H (DMSO) 0.63-0.71 (3H, m), 1.28 (3H, d), 1.53-1.60 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m, 於水吸收峰下方隱藏), 5.98-6.30 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.36-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d), 7.58 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.54-8.58 (1H, m).

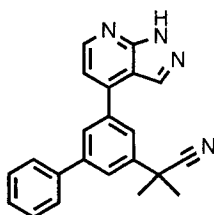
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
162	331	2.23	(400 MHz, DMSO) 0.64-0.73 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.54-1.67 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.66-2.91 (2H, m), 6.99-7.33 (1H, t), 7.41-7.46 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.60-8.63 (1H, m).
163	363.3	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.67 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H)及13.80 (bs, 1H) ppm
164	353.3	2.97	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.31-3.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.27 (d, 1H)及8.56 (dd, 1H) ppm
165	345	2.36	(400 MHz, DMSO) 0.64-0.73 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.54-1.66 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.93-2.15 (3H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.84-2.91 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.59-8.63 (1H, m).
166	341.3	3.23	1H (DMSO) 0.69 (3H, t), 1.23-1.31 (6H, m), 1.56 (1H, dt), 1.81 (1H, dt), 2.66 (1H, d), 2.83 (1H, d), 3.08 (2H, dq), 7.34 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.51-7.54 (2H, m), 8.24 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).
167	359.2	3.1	1H (DMSO) 0.68 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.57 (1H, dt), 1.81 (1H, dt), 2.66 (1H, d), 2.84 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.74 (1H, t), 7.81 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.60 (1H, d).
168	325.1	2.55	1H (DMSO) 0.69 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.56 (1H, dq), 1.81 (1H, dq), 2.65 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.81-2.87 (2H, m), 3.69 (2H, t), 4.70 (1H, bs, OH), 7.32 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
169	325.26	2.63	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.59-8.57 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H)及1.22-1.11 (m, 1H) ppm
170	350.22	2.57	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.94 (m, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 3.43-3.15 (遮蔽之信號, 4H), 2.88 (d, 1H), 2.78 (d, 1H)及1.34 (s, 3H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
171	344.06	2.42	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.27 (s, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.89-3.07 (m, 3H), 3.35 (遮蔽之信號, 2H), 7.12-7.25 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 8.00-8.12 (m, 2H), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H)及 13.82 (br s, 1H) ppm
172	344.12	2.48	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.74 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 3.07 (d, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.78 (d, 1H)及 1.28 (s, 3H) ppm
173	373.19	2.33	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.75 (br s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H)及 1.28 (s, 3H) ppm
174	373.19	2.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.26 (s, 3H), 2.73-3.02 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H)及 13.83 (br s, 1H) ppm
175	344.06	2.62	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.32 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 3.16-3.17 (m, 2H), 3.35 (遮蔽之信號, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 1H)及 8.57 (d, 1H) ppm
176	317	2.14	(400 MHz, DMSO) 2.75-2.89 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 7.23-7.39 (1H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.52-8.59 (1H, m).
177	307.04	3.04	(DMSO) 1.36-1.27 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 5H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H).
178	305.02	2.87	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.69 (t, 3H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, 1H)及 13.81 (br s, 1H) ppm
179	351.1	2.59	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.90-1.07 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.38-1.54 (m, 6H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.31-3.36 (遮蔽之信號, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)及 8.58 (d, 1H) ppm

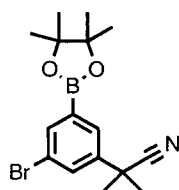
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
180	441	3	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.39-1.03 (m, 9H), 0.95-0.76 (m, 2H)及0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
181	343.08	2.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.64-1.72 (m, 2H), 1.84 (t, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 1H)及13.78 (br s, 1H) ppm
182	323.05	2.05	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.10-1.18 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.54 (s, 2H), 3.05 (d, 1H), 3.47 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H)及13.79 (br s, 1H) ppm
183	323.05	2.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.58-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.32-3.20 (遮蔽之信號, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H)及1.51 (m, 4H) ppm
184	323.05	2.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.69-2.67 (d, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H)及1.87-1.76 (m, 1H) ppm
185	305.1	2.8	¹ H (DMSO) 1.38 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.84 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.53 (2H, bs), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.57 (1H, s).
186	305	2.8	¹ H (DMSO) 1.38 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.53-2.68 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.85 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.53-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, bs, NH).
187	335	2.54	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.56 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 1H), 3.14-2.80 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.41-1.56 (m, 10H)及0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
188	297.05	2.87	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.49 (br s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)及8.59 (d, 1H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
189	307.1	3.04	¹ H (DMSO) 1.55-1.85 (6H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.16 (2H, d), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.55 (1H, d), 13.75 (1H, bs, NH).
190	294.07	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79-1.86 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69 (br s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H)及13.84 (br s, 1H) ppm
232	267.06	2.59	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.79 (t, 3H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 8.29 (s, 1H)及8.58 (d, 1H) ppm
234	319.09	2.26	(DMSO, 400 MHz) 1.30 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.40-2.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.75 (1H, d), 2.85 (1H, d), 7.35-7.36 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
235	315.1	2.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.82-2.84 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H)及13.81 (bs, 1H, NH) ppm
236	294.07	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79-1.86 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69 (br s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H)及13.84 (br s, 1H) ppm

實例 4：2-(5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)聯苯-3-基)-2-甲基丙腈
(化合物 53)



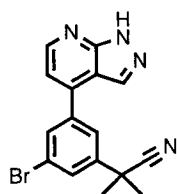
步驟 1：2-(3-溴基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)-2-甲基丙腈



使異丙基氯化鎂氯化鋰複合物(1.71 毫升，1.65 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中之溶液冷卻至 -20°C 。以一份添加 2-(3,5-二溴苯基)-2-甲基丙腈(500 毫克，1.65 毫莫耳，按實例 2 步驟 1 中所述製備)，並將反應物在 -15 至 -5°C 下攪拌 1.5 小時。添加 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(260.7 毫克，269.9 微升，1.65 毫莫耳)，且使反應物溫熱至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。使混合物於稀氯化銨溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下移除溶劑，而得標題化合物，為淡黃色固體(551 毫克，95% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (12H, s), 1.77 (6H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, s); MS (ES^+) 351.

步驟 2: 2-(3-溴基-5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙腈

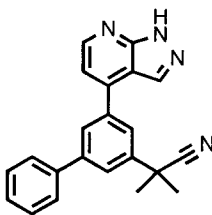


將 4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(116 毫克，0.47 毫莫耳)、2-(3-溴基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-2-甲基丙腈(137 毫克，0.39 毫莫耳)、碳酸鈉之 2M 水溶液(0.79 毫升，1.58 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈰(0)(5 毫莫耳%，23 毫克，0.02 毫莫耳)在乙二醇二甲基醚(4 毫升)中之懸浮液，於微波照射下，在 150°C 下加熱 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土路徑過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及

在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為白色固體(102.5 毫克，77% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.84 (6H, s), 7.35 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, d); MS (ES^+) 341.

步驟3：2-(5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)聯苯-3-基)-2-甲基丙腈



將 2-(3-溴基-5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丙腈 (50 毫克，0.147 毫莫耳) 與苯基二羥基硼烷 (26.76 毫克，0.220 毫莫耳) 之混合物置於微波小玻瓶中。然後添加乙二醇二甲基醚 (1.5 毫升)，接著為碳酸鈉 (269.0 毫克，243.9 微升，2M，0.488 毫莫耳) 與肆(三苯膦)鈀(0) (14.2 毫克，0.012 毫莫耳)。將反應混合物於微波照射下，在 150°C 下加熱 60 分鐘。使反應混合物冷卻下來至室溫，並以醋酸乙酯與水稀釋。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉逆相預備 HPLC 純化 [Waters Sunfire C18, $10\ \mu\text{M}$, $100\text{\AA}$ 管柱，梯度液 10%-95% B (溶劑 A: 0.05% TFA 在水中；溶劑 B: CH_3CN)，歷經 16 分鐘，在 25 毫升/分鐘下]。收集溶離份，通過碳酸氫鈉藥筒，及凍乾，而得標題化合物，為白色固體 (17 毫克，34% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.81 (6H, s), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.45 (2H, t), 7.59 (2H, d), 7.74-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, d); MS (ES^+) 339, (ES^-) 337.

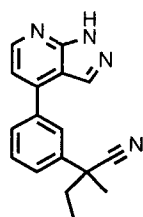
下表5係描述關於一般藉由類似實例4中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 5

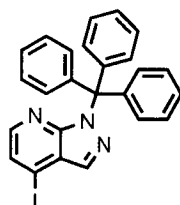
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
53	339.2	3.8	¹ H (CDCl ₃) 1.81 (6H, s), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.45 (2H, t), 7.59 (2H, d), 7.74-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, d).
54	303.1	3.73	¹ H (CDCl ₃) 1.84 (6H, s), 1.97 (3H, d), 6.37-6.49 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.68 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.68 (1H, d), 11.69 (1H, bs).
55	289.1	3.63	¹ H (CDCl ₃) 1.86 (6H, s), 5.46 (1H, d), 5.93 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.77 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.71 (1H, d).
56	343.2	3.98	¹ H (CDCl ₃) 1.65-1.76 (4H, m), 1.85 (6H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.72 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.70 (1H, d), 12.15 (1H, bs).
57	305.2	3.79	¹ H (DMSO) 0.96 (3H, t), 1.68 (2H, q), 1.78 (6H, s), 2.73 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d).
58	345.2	4.03	¹ H (DMSO) 1.24-1.60 (5H, m), 1.68-1.93 (5H, m), 1.78 (6H, s), 2.64-2.73 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.58 (1H, d).
59	328.1	3.54	¹ H (DMSO) 1.83 (6H, s), 6.18 (1H, d), 6.74 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.63 (1H, d), 11.56 (1H, s), 13.70 (1H, bs).
60	279	2.9	(400 MHz, DMSO) 1.85-1.91 (3H, m), 2.36 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.36-6.62 (2H, m), 7.29-7.43 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.53-8.62 (1H, m), 13.85 (1H, br s).
61	287.1	3.5	¹ H (DMSO) 1.80 (6H, s), 4.44 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.90 (1H, s).
62	291.2	3.68	¹ H (DMSO) 1.28 (3H, t), 1.78 (6H, s), 2.78 (2H, t), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d).
63	279	2.87	(400 MHz, DMSO) 2.37 (3H, s), 3.51-3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 5.09-5.29 (2H, m), 6.03-6.18 (1H, m), 7.22-7.45 (2H, m), 7.54-7.77 (2H, m), 8.33-8.40 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 13.88 (1H, br s).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
238	342	3.13	(400 MHz, DMSO) 13.89 (1H, br s), 8.67-8.56 (1H, m), 8.35 (1H, s), 7.95-7.72 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 3.42-3.27 (1H, m), 3.00-2.94 (2H, m), 1.42-1.35 (3H, m).
239	437	4.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.00-1.61 (m, 5H), 1.58-1.31 (m, 8H), 1.10-0.95 (m, 2H)及0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm

實例 5：2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丁烷腈(化合物 64)



步驟 1：4-碘基-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

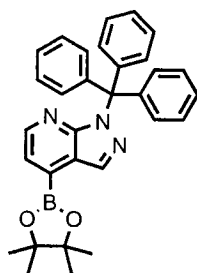


使 4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(15 克，61.22 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(300 毫升)中，並使溶液於冰浴中冷卻下來至 5℃。分次添加氫化鈉(60%，2.938 克，73.46 毫莫耳)，且在此溫度下留置攪拌 2 小時。在此段時間後，逐滴添加三苯甲基氯(18.77 克，67.34 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(150 毫升)中之溶液，歷經 30 分鐘。再攪拌 2 小時後，藉蒸發移除溶劑，且使殘留物於醋酸乙酯與飽和重碳酸鹽(2 x 100 毫升)之間作分液處理。將有機層進一步以鹽水(100 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得褐色油。使此殘留物於

矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為白色固體(較低極性溶離份：2-區域異構物，13.71克，46%產率；較具極性溶離份：3-區域異構物，淡黃色固體8.06克，27%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.16-7.31 (15H, m), 7.59 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, s); MS (ES $^+$) 488.

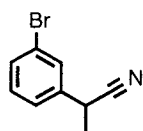
步驟2：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



使4-碘基-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(9.61克，19.72毫莫耳)、醋酸鉀(5.806克，59.16毫莫耳)及雙(品叻可)二硼(6.008克，23.66毫莫耳)之混合物溶於二氧陸園(100毫升)中。使氮起泡經過反應混合物，歷經20分鐘，然後，以一份添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(805.2毫克，0.99毫莫耳)，並將反應混合物密封，且在鼓風屏蔽後，加熱至120°C，歷經24小時。使反應混合物冷卻下來至室溫，經過矽藻土路徑過濾，及以醋酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液，並使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為米黃色固體(7.08克，74%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.35 (12H, s), 7.19-7.32 (16H, m), 8.25-8.29 (2H, m); MS (ES $^+$) 488.

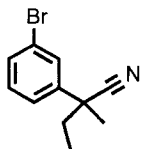
步驟3：2-(3-溴苯基)丙腈



於3-溴苯基乙腈(12克，61.2毫莫耳)在四氫呋喃(150毫升)中，冷卻至0°C之溶液內，分次添加礦油中之60%氫化鈉(2.25克，56.3毫莫耳)，歷經10分鐘。將反應混合物在0°C下攪拌40分鐘。在0°C下逐滴添加碘化甲烷(5.71毫升，91.8毫莫耳)，並將反應混合物於0°C下再攪拌1小時。以醋酸乙酯(250毫升)稀釋反應混合物，以水與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(ISCO相關物件，330克管柱，0-20% EtOAc/石油醚)，而得標題化合物，為無色油(7.06克，55%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.55 (3H, d), 4.35 (1H, q), 7.37-7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.63 (1H, t).

步驟4：2-(3-溴苯基)-2-甲基丁烷腈

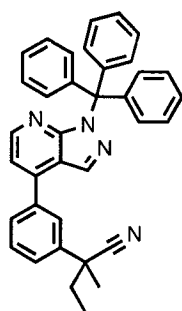


於2-(3-溴苯基)丙腈(600毫克，3.06毫莫耳)在四氫呋喃(15毫升)中，冷卻至0°C之溶液內，以一份添加礦油中之60%氫化鈉(184毫克，4.59毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌40分鐘。在0°C下逐滴添加碘化乙烷(0.49毫升，6.12毫莫耳)，並將反應混合物於0°C下再攪拌2小時。以醋酸乙酯(250毫升)稀釋反應混合物，以水與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂

脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (ISCO 相關物件，40 克管柱，0-10% EtOAc/石油醚)，而得標題化合物，為無色膠黏性油 (0.526 克，72% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.84 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.98 (2H, q), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.65 (1H, t).

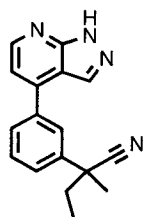
步驟5：2-甲基-2-(3-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁腈



使 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (307 毫克，0.630 毫莫耳)、2-(3-溴苯基)-2-甲基丁烷腈 (150 毫克，0.630 毫莫耳) 及碳酸鈉之 2M 水溶液 (0.945 毫升，1.89 毫莫耳) 在二氧陸園 (4 毫升) 中之懸浮液，藉真空/氮循環 (x5) 脫氣。添加雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0) (16.10 毫克，0.032 毫莫耳)，並使所形成之混合物藉真空/氮循環 (x5) 脫氣，且於室溫下攪拌 18 小時。使混合物於醋酸乙酯與飽和碳酸鈉水溶液之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為膠黏性白色固體 (0.240 毫克，80% 純度，59% 產率)。

MS (ES $^+$) 519.

步驟6：2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丁烷腈



使 2-甲基-2-(3-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁腈(240 毫克, 0.46 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 並在冰浴中冷卻下來。添加三乙基矽烷(2.5 毫升), 接著為三氟醋酸(2.5 毫升)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時, 然後在減壓下濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與飽和碳酸鈉水溶液之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化, 而得標題化合物, 為白色固體(92 毫克, 70% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.92 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.02-2.13 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66-7.68 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.87 (1H, s); MS (ES^+) 277, (ES^-) 275.

下表 6 係描述關於一般藉由類似實例 5 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 6

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	^1H -NMR
64	277	3.52	(d_6 -DMSO, 400 MHz) 0.92 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.02-2.13 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66-7.68 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.87 (1H, s)
65	303.2	3.77	1H (DMSO) 1.81 (6H, s), 2.23 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.62 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.84-7.89 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
66	263.23	3.43	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H)及1.03 (t, 3H) ppm
67	303.3	3.73	1H (DMSO) 1.78 (6H, s), 3.56 (2H, d), 5.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 6.01-6.10 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, s).
68	291.2	3.68	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.73 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.11 (m, 4H)及0.86 (t, 6H) ppm
69	291.2	3.73	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.86 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 1H)及0.89 (t, 3H) ppm
70	291.2	3.7	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.87 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.10 (d, 3H)及0.82 (d, 3H) ppm
71	305.26	3.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 2.08 (dd, 1H), 1.92 (dd, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.96 (d, 3H)及0.76 (d, 3H) ppm
72	317.25	3.87	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 1H)及1.26-1.22 (m, 1H) ppm
73	275.17	3.5	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.36-2.29 (m, 1H)及2.08-2.04 (m, 1H) ppm
74	289.19	3.62	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (brs, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 2.50 (遮蔽之信號, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H)及1.95-1.93 (m, 4H) ppm
75	306	2.72	(400 MHz, DMSO) 1.78 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.38-7.45 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 13.84 (1H, br s).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
76	290	2.7	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H)及1.77 (s, 6H) ppm
77	254.11	3.18	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H) 及0.88 (t, 3H) ppm
78	321.2	3.29	¹ H (DMSO) 1.78 (6H, s), 1.81 (2H, dt), 2.79 (2H, t), 3.47 (2H, t), 4.55 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.70 (1H, bs).
79	321.2	3.32	¹ H (DMSO) 0.85 (3H, t), 1.55-1.66 (2H, m), 1.67 (6H, s), 4.58 (1H, t), 5.31 (1H, bs), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, d), 13.75 (1H, bs).
80	303.2	3.72	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.86 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.06 (dd, 1H), 1.88-1.82 (m, 4H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.51-0.44 (m, 1H), 0.41-0.35 (m, 1H), 0.27-0.22 (m, 1H)及0.08-0.04 (m, 1H) ppm
83	341.05	3.15	(400 MHz, DMSO) 1.83 (6H, s), 7.46 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.61 (1H, d).
84	289.12	3.14	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.57 (d, 1H)及1.86 (s, 6H) ppm
85	289	4.24	(400 MHz, DMSO) 1.98-2.11 (1H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.69-2.83 (4H, m), 7.35-7.47 (2H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.54-8.61 (1H, m), 13.82 (1H, br s).
86	277	4.2	(400 MHz, DMSO) 1.03 (3H, t), 1.89-2.03 (2H, m), 2.47 (3H, s), 4.28-4.36 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.55-8.63 (1H, m), 13.78 (1H, br s).
87	311.1	3.62	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及14.00 (br s, 1H) ppm
89	291	3.55	(400 MHz, DMSO) 0.88-0.95 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.97-2.15 (2H, m), 2.48 (3H, s), 7.35-7.49 (2H, m), 7.63-7.74 (2H, m), 8.25-8.32 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 13.85 (1H, br s).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
90	289.19	3.43	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.78 (s, 3H), 2.76-2.89 (m, 2H), 5.17-5.23 (m, 2H), 5.68-5.75 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.67-7.68 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.61 (d, 1H)及13.84 (br s, 1H) ppm
92	343	3.63	(400 MHz, DMSO) 1.98-2.12 (1H, m), 2.27-2.42 (1H, m), 2.77-2.90 (4H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.10-8.26 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.61-8.70 (1H, m), 13.95 (1H, br s).
93	345	3.68	(400 MHz, DMSO) 0.88-0.96 (3H, m), 1.83 (3H, s), 2.03-2.25 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.13-8.29 (3H, m), 8.62-8.68 (1H, m), 13.96 (1H, br s).
95	293.09	3.17	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.34 (遮蔽之信號, 3H)及1.76 (s, 3H) ppm
96	307.11	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.41-3.38 (遮蔽之信號, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.32 (t, 2H)及1.81 (s, 3H) ppm
98	261.1	3.17	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.67-1.71 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm及13.70 (bs, 1H) ppm.
99	313.06	3.25	1.87 (3H, s), 2.92-2.67 (2H, m), 6.08 (1H, tt), 7.43 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.85 (1H, s).
100	339.18	3.6	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.66 (br, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 3.32 (遮蔽之信號, 2H)及1.82 (s, 3H) ppm
104	301.16	3.4	(DMSO) 1.77 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.02-3.01 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 13.85 (s, 1H).
105	323	3.55	(400 MHz, DMSO) 0.87-0.97 (3H, m), 1.63-1.82 (6H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 5.82-6.04 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.81-7.94 (2H, m), 8.59-8.68 (1H, m), 13.89 (1H, br s).
106	337	3.7	(400 MHz, DMSO) 0.87-1.01 (6H, m), 1.74-1.81 (3H, m), 1.87-2.18 (4H, m), 5.58-5.81 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.78-7.92 (2H, m), 8.23-8.32 (1H, m), 8.59-8.66 (1H, m), 13.89 (1H, br s).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
107	337.2	3.3	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.99-2.12 (m, 4H), 2.83-2.87 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.80 (bs, 1H) ppm
108	355	3.34	1H (DMSO) 0.91 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.89 (2H, dd), 6.03 (0.25H, t), 6.17 (0.5H, t), 6.31 (0.25H, t), 7.41 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
109	349.2	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 6.4, 9.1 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 7.4, 9.2 Hz, 2H), 2.77-2.81 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.80 (bs, NH, 1H) ppm
110	327	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.30-7.06 (t, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)及0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
111	341	3.33	(400 MHz, DMSO) 0.90-0.97 (3H, m), 1.80 (3H, s), 2.00-2.20 (5H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.94-8.09 (2H, m), 8.24-8.30 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m), 13.93 (1H, br s).
113	359.2	3.59	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.78 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.93 (dd, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.75 (dd, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.75-7.76 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (d, 1H) 及13.76 (bs, 1H) ppm
114	305.2	2.82	1H (DMSO) 1.65-1.69 (2H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 2.87 (2H, t), 3.70 (2H, t), 4.74 (1H, s, OH), 7.37-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
115	340.1	3.1	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.86 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.61 (d, 1H)及13.84 (br s, 1H) ppm
116	340.08	3.07	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.85 (s, 3H), 3.35-3.39 (遮蔽之信號, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.85-7.88 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H)及13.87 (br s, 1H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
117	423	4.19	(400 MHz, DMSO) 0.87-0.96 (3H, m), 1.00-1.12 (2H, m), 1.37-1.60 (5H, m), 1.67-1.85 (5H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.27-2.43 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.20-8.26 (1H, m), 8.61-8.67 (1H, m), 13.92 (1H, br s).
118	437	4.33	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 5H), 1.36-1.04 (m, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)及0.86-0.81 (m, 2H) ppm
119	423	4.15	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.92 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 2.38-2.02 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.75-1.46 (m, 6H), 1.26-0.96 (m, 5H)及0.91 (t, 3H) ppm
120	305	2.99	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.93 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)及0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
121	307	2.65	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H)及0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
122	340	2.95	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 7.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.88 (bs, 1H, NH) ppm
123	354	3.05	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.74-1.77 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.23-3.27 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.83 (bs, 1H, NH) ppm
124	328	3.18	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.89 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.79 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.79 (s, 3H)及0.93 (t, 3H) ppm
125	331	3.48	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.31-2.13 (m, 3H), 1.90-1.61 (m, 3H)及0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm

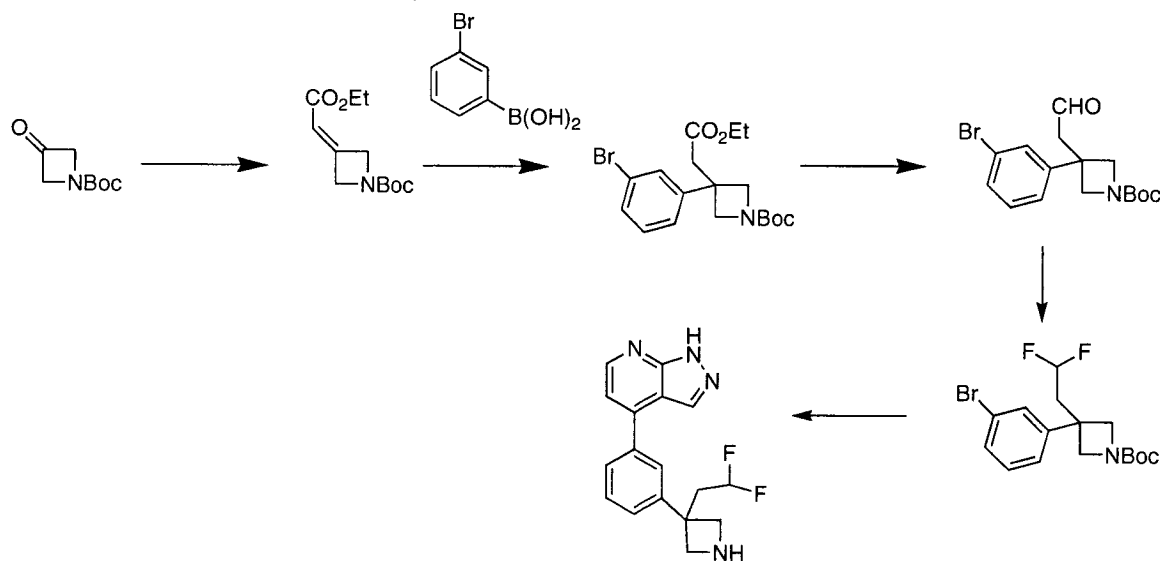
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
126	316	2.96	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.88 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)及0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
127	320	2.16	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.75 (s, 3H)及0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
128	304.1	2.47	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.68-1.71 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (bs, 3H, NH ₃), 8.35 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.85 (s, 1H, NH) ppm
217	317	3.32	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.56 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H)及1.49 (s, 6H) ppm
218	319	3.38	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.79 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)及0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
220	291	2.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.53-2.57 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (bs, 1H, OH), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.86 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H)及13.84 (bs, 1H, NH) ppm
221	305	3.29	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.97-2.08 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及13.64 (bs, 1H, NH) ppm
222	309.1	2.7	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75-1.84 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 4H), 3.31 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.14-7.25 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 3.3, 4.7 Hz, 1H)及13.59 (bs, 1H, NH) ppm
223	251	1.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.18 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H)及1.03 (dd, J = 2.6, 4.2 Hz, 4H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
224	279	2.73	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.01-2.13 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 6.6, 8.7 Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H, OH), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H)及13.84 (bs, 1H, NH) ppm
225	278.1	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.94-2.17 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 0.5H), 4.52 (dd, J = 6.7, 8.5 Hz, 0.5H), 6.86 (s, 0.4H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H)及8.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H) ppm
226	311.1	3.23	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.53-3.65 (m, 4H), 7.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H)及13.87 (bs, 1H, NH) ppm
227	299.09	2.21	¹ H (DMSO, 400 MHz) 0.76 (3H, t), 1.43 (2H, br s), 1.95-2.12 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.98-3.08 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
228	323.06	2.66	(DMSO, 400 MHz) 0.81 (3H, t), 2.06 (2H, q), 2.47 (3H, s), 3.63 (1H, d), 3.75 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
229	290.1	2.52	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.59-2.65 (m, 1.45H), 2.77-2.82 (m, 0.55H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 0.8H), 4.06-4.12 (m, 0.2H), 7.22-7.25 (m, 0.1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1.9H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.29-8.30 (m, 1H), 8.61 (d, 1H)及13.80 (1H, bs, NH) ppm.
230	279.28	2.61	(DMSO, 400 MHz) 1.15-1.26 (2H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 6.59 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, t), 6.95-6.98 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.80 (1H, d).
231	263.12	1.93	(DMSO, 400 MHz) 3.83 (2H, 表觀s), 4.06 (2H, 表觀s), 6.56 (1H, 表觀s), 7.41 (1H, d), 7.57-7.61 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.84 (1H, br s).
240	314	3	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.67-1.71 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (d, 1H)及13.85 (bs, 1H) ppm

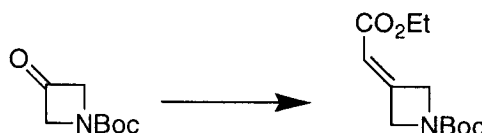
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
241	296	82.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.81 (dd, J = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H)及0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
242	279	2.64	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.30-2.26 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H)及1.85-1.80 (m, 1H) ppm
243	265	2.54	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.81 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68-7.44 (m, 4H), 4.81 (m, 1H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H)及0.88 (d, J = 7.3 Hz, 4H) ppm
244	240	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dt, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H)及1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
245	253	1.99	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H)及0.84 (m, 3H) ppm
246	239	1.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.12 (m, J = 6.6 Hz, 1H)及1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
247	309	2.26	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 7.4, 20.9 Hz, 1H), 1.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H)及0.80 (td, J = 7.3, 3.9 Hz, 6H) ppm
248	283.11	2.09	(DMSO, 400 MHz) 2.45 (3H, s), 2.75 (2H, ddd), 3.24 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
249	290.1	2.54	¹ H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 2.52 (dd, J = 9.3, 12.1 Hz, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)及8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H) ppm.

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
250	315	2.23	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.81 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.65 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 2.02 (m, 1H)及1.66-1.52 (m, 2H).) ppm
251	279.1	2.11	(DMSO, 400 MHz) 1.40-1.50 (1H, m), 1.71-1.82 (3H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.16 (1H, q), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.68-7.73 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.79 (1H, br s).
252	335	2.6	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.70 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 1.5, 5.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H)及1.76-0.69 (m, 15H) ppm
253	321	2.5	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 20.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H)及1.80-0.77 (m, 13H) ppm
254	309.06	2.5	(DMSO, 400 MHz) 0.81 (3H, t), 2.08 (2H, q), 3.66 (1H, d), 3.77 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.82-7.85 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
308	265	2.04	(DMSO, 400 MHz) 1.85-1.95 (1H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d).
320	319	2.76	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 4H)及2.51-2.45 (m, 4H) ppm
321	318	2.1	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.90 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.78-2.71 (m, 4H)及2.43-2.38 (m, 4H) ppm
322	226	2.21	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.36 (m, 1H)及4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H) ppm
328	366.03	6.55	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.86 (d, 4H), 3.44 (d, 2H), 3.69 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)及13.91 (s, 1H) ppm

實例 6：4-(3-(3-(2,2-二氯乙基)-1-氣四環-3-基)苯基)-1H-吡唑并
[3,4-b]吡啶 (化合物 191)



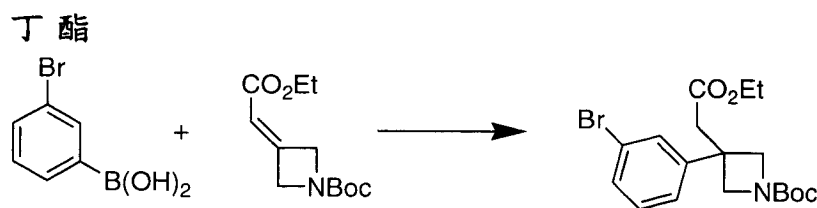
3-(2-乙氧基-2-酮基亞乙基)-1-氣四環-1-羧酸第三-丁酯



於 2-二乙氧基磷醯基醋酸乙酯 (25.9 克，116 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之冰冷溶液內，小心地添加 NaH (在礦油中之 60% 分散液，4.62 克，116 毫莫耳)，歷經 25 分鐘。移除冷浴，且 30 分鐘後，添加 THF (40 毫升) 中之 3-酮基-1-氣四環-1-羧酸第三-丁酯 (9.88 克，57.7 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。30 分鐘後，以水使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。藉管柱層析純化 (6/1 石油醚/醋酸乙酯)，獲得酯 (8.59 克，62%)，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.30 (3H, t), 1.46 (9H, s), 4.20 (2H, q), 4.61-4.62 (2H, m), 4.83-4.84 (2H, m).

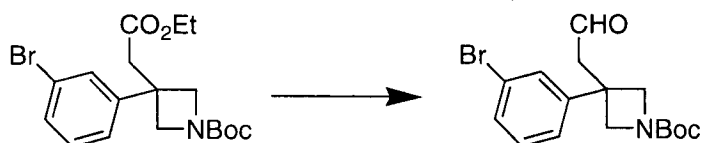
3-(3-溴苯基)-3-(2-乙氧基-2-酮基乙基)-1-氣四環-1-羧酸第三-



於 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (63 毫克, 0.031 毫莫耳) 在二氧陸園 (10 毫升) 中之溶液內, 添加 KOH 水溶液 (1.5M, 8.29 毫莫耳, 5.53 毫升), 接著為 (3-溴苯基) 二羥基硼烷 (1.67 克, 8.29 毫莫耳)。然後添加 3-(2-乙氧基-2-酮基亞乙基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯在二氧陸園中之溶液 (7.5 毫升)。將反應混合物於 300W 下, 在 100°C 下微波 5 分鐘。添加鹽水, 並以醋酸乙酯萃取混合物兩次。將合併之有機物質以鹽水洗滌, 接著脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮。藉管柱層析純化 (4/1 石油醚/醋酸乙酯), 獲得 Michael 加成物 (1.31 克, 79%), 為淡黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.14 (3H, t), 1.44 (9H, s), 2.95 (2H, s), 4.02 (2H, q), 4.17 (2H, d), 4.23 (2H, d), 7.13 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d).

3-(3-溴苯基)-3-(2-酮基乙基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯

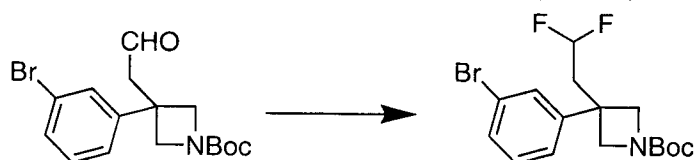


於 3-(3-溴苯基)-3-(2-乙氧基-2-酮基乙基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯 (3.85 克, 9.68 毫莫耳) 在 DCM (30 毫升) 中之溶液內, 於 -78°C 及氮氣下逐滴添加二異丁基鋁 (在 DCM 中之 1M 溶液, 11.6 毫莫耳, 11.6 毫升), 歷經 5 分鐘。在此溫度下 45 分鐘後, 添加 MeOH (11.6 毫莫耳, 0.476 毫升) 與水 (58.1 毫莫耳, 1.34 毫升), 並移除冰浴。添加飽和酒石酸鈉鉀水溶液 (32 毫

升)，且移除冷浴。添加醚，並將反應混合物攪拌及留置過夜。在早晨，乳化液已消失，獲得兩層，將其分離。將水溶液以醚萃取，且使合併之有機物質脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。管柱層析 (4/1 石油醚/醋酸乙酯)，獲得產物 (2.12 克，62%)，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.45 (9H, s), 3.14 (2H, s), 4.09 (2H, d), 4.27 (2H, d), 7.15-7.40 (4H, m), 9.66 (1H, s).

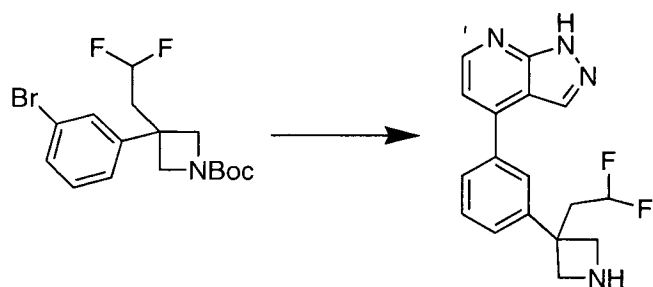
3-(3-溴苯基)-3-(2,2-二氟乙基)-氮四環-1-羧酸第三-丁酯



於 3-(3-溴苯基)-3-(2-酮基乙基)-氮四環-1-羧酸第三-丁酯 (408 毫克，1.15 毫莫耳) 在 DCM (8 毫升) 中之冰冷溶液內，逐滴添加去氧氟 (deoxofluor) (765 毫克，3.46 毫莫耳)，然後移除冰浴。1 小時後，將反應混合物小心地倒入攪拌之飽和碳酸氫鈉水溶液中，以使反應淬滅。30 分鐘後，以 DCM 萃取水層兩次，並使有機物質脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。藉管柱層析純化 (3/1 石油醚/醋酸乙酯)，產生產物 (172 毫克，40%)，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.46 (9H, s), 2.49 (2H, td), 4.13 (2H, d), 4.25 (2H, d), 5.41 (1H, tt), 7.10 (1H, d), 7.26-7.46 (3H, m).

4-(3-(3-(2,2-二氟乙基)-氮四環-3-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



於 3-(3-溴苯基)-3-(2,2-二氟乙基)-一氮四環-1-羧酸第三-丁酯 (172 毫克, 0.457 毫莫耳) 與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍環-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶 (322 毫克, 0.594 毫莫耳) 在 DME (5 毫升) 中之混合物內, 添加碳酸鈉水溶液 (2M, 1.37 毫莫耳, 0.686 毫升), 接著為 肆三苯磷鉀 (21.1 毫克, 18.3 微莫耳)。將試劑之混合物在 150°C 下微波 20 分鐘, 然後以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取兩次。使有機物質脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 而得乳黃色泡沫物。

使粗製 Suzuki 偶合加成物溶於 DCM (6 毫升) 與三乙基矽烷 (2 毫升) 中, 並在室溫下逐滴添加 TFA (2 毫升)。45 分鐘後, 使反應物於 <40°C 下濃縮, 接著藉管柱層析純化 (70/9/1, DCM/MeOH/NH₃ 水溶液), 獲得一氮四環 (64.4 毫克, 45%), 為白色固體。

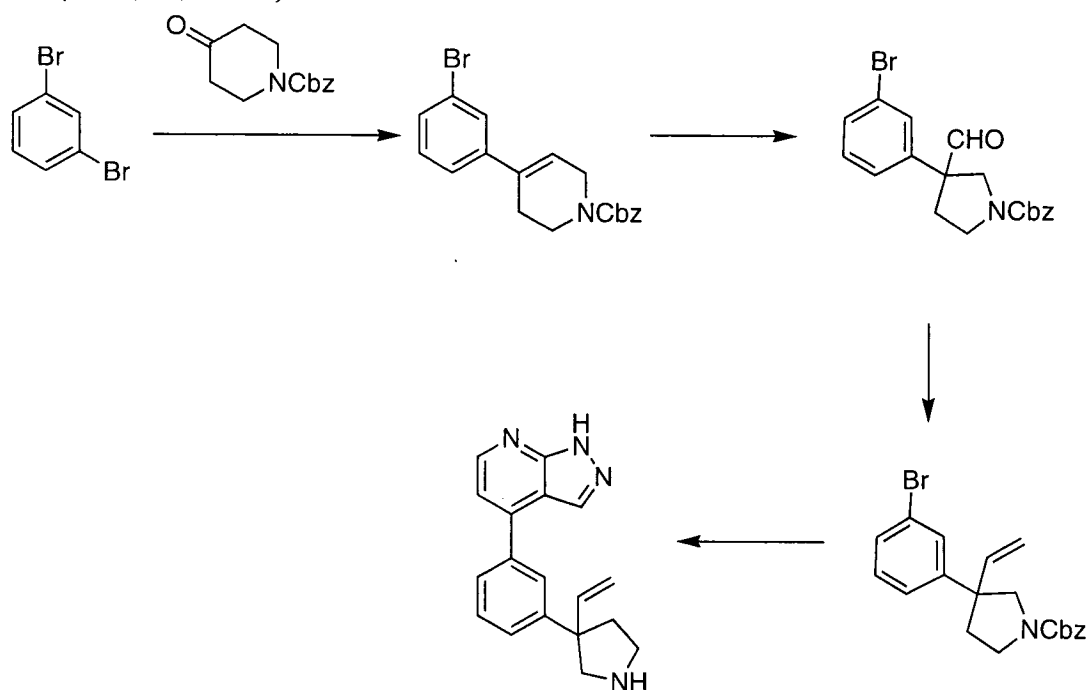
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.64 (2H, td), 3.64 (2H, d), 3.87 (2H, d), 5.87 (1H, tt), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).

下表 7 係描述關於一般藉由類似實例 6 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

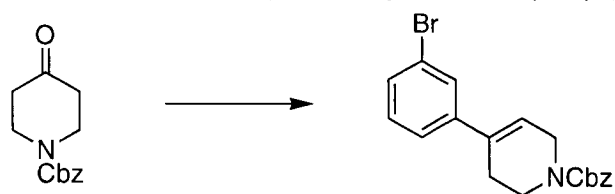
表 7

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
191	315.09	2.06	(DMSO, 400 MHz) 2.64 (2H, td), 3.64 (2H, d), 3.87 (2H, d), 5.87 (1H, td), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
192			(400 MHz, DMSO) 3.34 (2H, s), 3.58 (2H, d), 3.91 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.60-7.66 (2H, m), 7.78 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s).

實例 7：4-(3-(3-乙 烯基 四 氫 吡 咯 -3-基) 苯 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 (化 合 物 193)



4-(3-溴 苯 基)-5,6-二 氫 吡 啶 -1(2H)-羧 酸 苄 酯

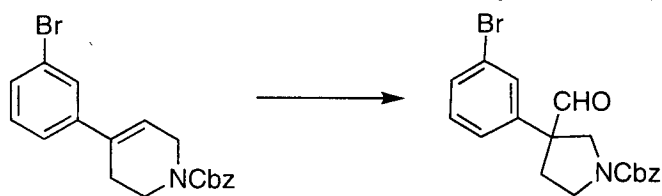


於氮氣下，將異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物(18.0 毫升，14% w/v，17.4 毫莫耳)置於 100 毫升 3 頸燒瓶中，並在 -15 與 -20℃ 之間冷卻。添加 1,3-二溴苯(2 毫升，16.6 毫莫耳)，且使反應混合物保持低於 -5℃。2 小時後，使反應混合物冷卻至 -25℃，

添加 THF (20 毫升)，接著為 4-酮基六氫吡啶-1-羧酸苄酯 (3.94 克，16.9 毫莫耳)。5 分鐘後，移除冷浴。1.5 小時後，將水添加至反應混合物中，然後為飽和 NH_4Cl 水溶液，接著以醋酸乙酯進行兩次萃取。使合併之有機物質脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。

使無色殘留物溶於 DCM (50 毫升) 中，並於氮氣下添加 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (7.57 毫升，59.7 毫莫耳)，伴隨著冰浴冷卻。5 分鐘後，移除冷浴。2 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅，伴隨著冰浴冷卻。將混合物以 DCM 萃取兩次，且使合併之有機物質脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。藉管柱層析純化 (5/1 石油醚/醋酸乙酯)，獲得所要之烯烴，為無色油。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.53 (2H, 表觀寬廣 s), 3.74 (2H, t), 4.19 (2H, t), 5.20 (2H, s), 6.03-6.09 (1H, m), 7.22 (1H, t), 7.28-7.41 (7H, m), 7.52 (1H, s).

3-(3-溴苯基)-3-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸苄酯



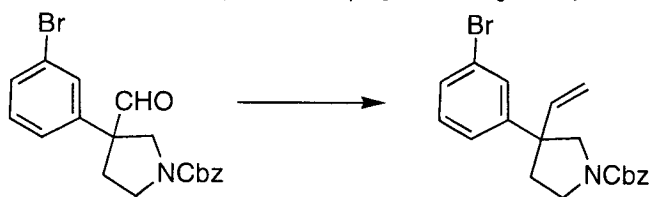
將 mCPBA (2.28 克，13.2 毫莫耳) 以一份添加至 4-(3-溴苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (2.94 克，7.90 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (60 毫升) 中之溶液內，並將混合物在 40°C 下加熱。4 小時後，添加另一份 mCPBA (1 克，5.79 毫莫耳)，且將反應物持續攪拌過夜。添加飽和碳酸鈉水溶液，及以醋酸乙酯萃取混合物兩次。將合併之有機物質以另一份飽和碳酸鈉水

溶液洗滌，然後脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。

將 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.95 毫升，31.17 毫莫耳) 添加至殘留物在 DCM 中之溶液 (100 毫升) 內，伴隨著冰浴冷卻 (無色至黃色)。移除冰浴，且 1 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅。分離液層，然後以 DCM 萃取水層。將合併之有機物質以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，接著脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉管柱層析純化 (2/1 石油醚/醋酸乙酯)，獲得產物，為白色固體。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.17-2.28 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.40 (1H, 五重峰), 3.51-3.73 (2H, m), 4.43 (1H, dd), 5.12-5.22 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.27-7.51 (8H, m), 9.46 (1H, d).

3-(3-溴苯基)-3-乙烯基四氫吡咯-1-羧酸苄酯

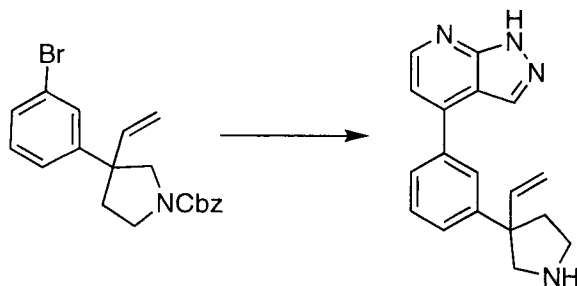


於室溫下，將 KHMDS (0.5M，在甲苯中，6.536 毫升，3.268 毫莫耳) 添加至 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.216 克，3.404 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之懸浮液內。1 小時後，於 -20°C 下，添加 3-(3-溴苯基)-3-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸苄酯，然後移除冷浴。2 小時後，以 MeOH (2 毫升) 使反應淬滅，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物以醋酸乙酯萃取兩次，接著脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。

藉管柱層析純化 (3/1 石油醚/醋酸乙酯)，獲得產物，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.08-2.11 (2H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.77 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 4.96-5.03 (3H, m), 5.74 (1H, dd), 6.98-7.23 (9H, m).

4-(3-(3-乙 烯 基 四 氫 吡 咯 -3-基) 苯 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶



於 3-(3-溴 苯 基)-3-乙 烯 基 四 氫 吡 咯 -1-羧 酸 苄 酯 (203 毫 克 , 0.526 毫 莫 耳) 與 4-(4,4,5,5-四 甲 基 -1,3,2-二 氧 硼 伍 圓 -2-基)-1-三 苯 甲 基 -1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 (307 毫 克 , 0.631 毫 莫 耳) 在 DME (4 毫 升) 中 之 混 合 物 內 , 添 加 碳 酸 鈉 水 溶 液 (2M, 1.58 毫 莫 耳 , 0.789 毫 升) , 接 著 為 肆 三 苯 磷 鈹 (60.7 毫 克 , 52.6 微 莫 耳) 。 將 試 劑 之 混 合 物 在 150°C 下 微 波 40 分 鐘 , 然 後 以 水 稀 釋 , 並 以 醋 酸 乙 酯 萃 取 兩 次 。 使 有 機 物 質 脫 水 乾 燥 (MgSO_4) , 過 濾 , 及 濃 縮 。

使 得 自 上 文 之 殘 留 物 溶 於 DCM (6 毫 升) 中 , 並 添 加 三 乙 基 矽 烷 (1 毫 升) , 接 著 為 TFA (1 毫 升) 。 5 分 鐘 後 , 使 反 應 混 合 物 在 真 空 中 濃 縮 , 然 後 藉 管 柱 層 析 純 化 (1/3 石 油 醚 / 醋 酸 乙 酯) , 獲 得 吡 啶 并 吡 啶 , 將 其 以 粗 製 取 至 下 一 步 驟 。

使 得 自 上 文 之 胺 基 甲 酸 酯 產 物 溶 於 EtOH (3 毫 升) 與 濃 HCl (4 毫 升) 中 , 並 加 熱 至 80°C 。 2 小 時 後 , 使 反 應 物 在 $<50^\circ\text{C}$ 下 濃 縮 。 添 加 2M 碳 酸 鈉 水 溶 液 與 DCM , 及 分 離 液 層 。 將 水 溶 液 再 一 次 以 DCM 萃 取 , 且 使 合 併 之 有 機 物 質 脫 水 乾 燥

(MgSO₄)，過濾，及濃縮。

使殘留物藉由 Fractionlynx 預備 HPLC 純化，並使所形成之溶離份通過重碳酸鹽 SPE 藥筒，於濃縮及以醚研製後，獲得所要之胺 (42 毫克，28%)，為白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.10-2.25 (2H, m), 2.91-3.07 (3H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 5.01 (1H, d), 5.07 (1H, d), 6.10 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.71 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.8 (1H, br s).

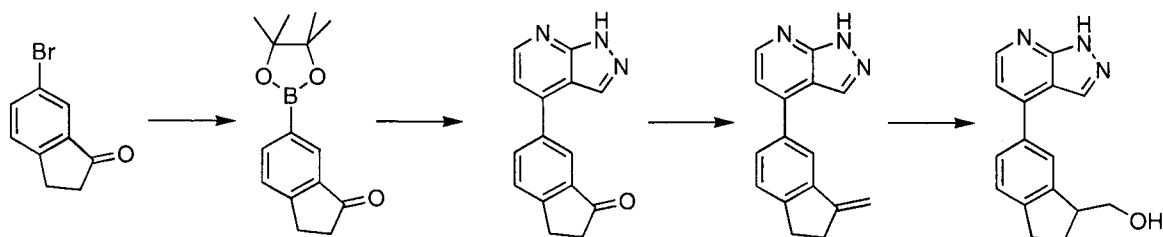
下表 8 係描述關於一般藉由類似實例 7 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 8

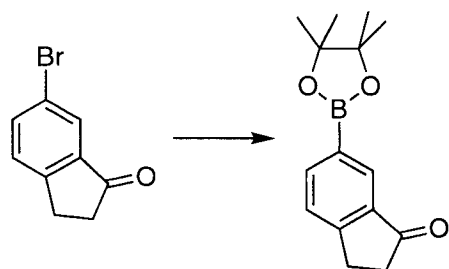
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
193	291.2	2.06	(DMSO, 400 MHz) 2.10-2.15 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.05 (1H, d), 3.28 (1H, d), 5.01 (1H, d), 5.07 (1H, d), 6.10 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.71 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.30-14.20 (1H, br s)
194	293.18	2.05	(DMSO, 400 MHz) 0.63 (3H, t), 1.71 (2H, q), 2.02 (2H, t), 2.84-3.27 (4H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.66-7.67 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, s).
195			(DMSO, 400 MHz) 1.35 (3H), 1.94-2.08 (2H, m), 2.93-3.03 (3H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.50-7.55 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.55-14.10 (1H, br s).
196			(400 MHz, DMSO) 1.94-1.99 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 2.96-2.98 (1H, m), 3.27-3.30 (1H, m), 3.49 (1H, d), 3.54 (1H, d), 7.27-7.53 (3H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.72 (1H, br s).
197	305.09	2.09	(DMSO, 400 MHz) 1.33 (3H, d), 2.07-2.14 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 5.50-5.58 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.37 (1H, d), 7.50-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.58 (1H, d).

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
198	319.19	2.25	(DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.71 (2H, t), 2.09-2.12 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 2.97 (2H, q), 3.14 (2H, q), 5.37-5.43 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 11.2Hz), 7.36 (1H, d), 7.51-7.69 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
199	319.19	2.24	(DMSO, 400 MHz) 1.36 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.05-2.12 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.09 (1H, d), 3.16 (1H, d), 5.73 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.51-7.82 (4H, m), 8.20 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.83 (1H, br s).
200	304.14	1.93	(DMSO, 400 MHz) 2.11-2.18 (2H, m), 2.93-3.09 (5H, m), 3.25 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.52-7.62 (2H, m), 7.76-7.79 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
201	315.08	2.03	(DMSO, 400 MHz) 2.18-2.36 (2H, m), 2.87-3.13 (3H, m), 3.50 (1H, d), 6.24 (1H, t, J = 57 Hz), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s).

實例 8：4-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
(化合物 202) 與 (6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基) 甲醇 (化合物 203)



6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮

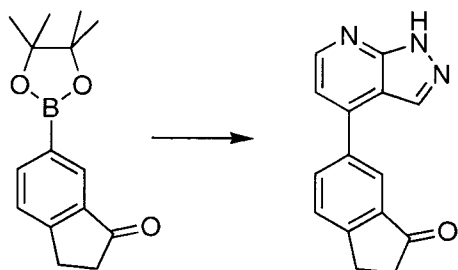


將 6-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮 (4.60 克，21.8 毫莫耳)、醋酸鉀 (6.42 克，65.4 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼 (6.64 克，26.2 毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物 (690 毫克，0.943 毫莫耳) 在 DME (100 毫升) 中之混合

物，於110°C下加熱。2小時後，添加水，並以醋酸乙酯萃取混合物兩次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉管柱層析純化(3/1，石油醚/醋酸乙酯)，產生產物(5.13克，91%)，為灰白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.31 (12H, s), 2.65 (2H, t), 3.14 (2H, t), 7.62 (1H, d), 7.90-7.93 (2H, m).

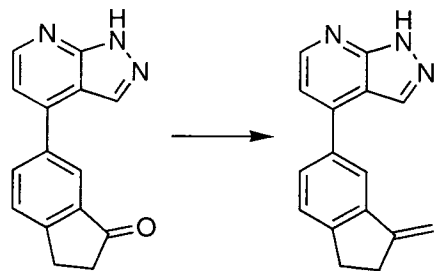
6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮



於6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(3克，11.6毫莫耳)與4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(3.13克，12.8毫莫耳)在DME(20毫升)中之混合物內，添加碳酸鈉水溶液(2M，11.62毫升，23.2毫莫耳)，接著為肆三苯膦鉀(978毫克，0.846毫莫耳)。將混合物在150°C下微波90分鐘。以醋酸乙酯與水稀釋反應混合物，並分離液層。濾出有機層，因為其含有黃色沉澱物(所要之產物約85%純)，然後，將其以水洗滌，接著脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮，並添加至上文沉澱物中。使固體自煮沸之MeOH-THF再結晶，以提供純酮(1.62克，56%)，為黃色固體。

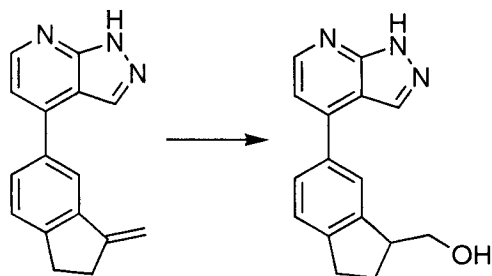
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.74 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 7.43 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.87 (1H, br s).

(化合物 202) 4-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



於室溫下，將 KHMDs (0.5M，在甲苯中，3.46 毫升，1.73 毫莫耳) 添加至 Ph₃PCH₃Br (644 毫克，1.80 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之懸浮液內。1 小時後，在室溫下添加 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (257 毫克，103 毫莫耳)。1 小時後，添加 MeOH (2 毫升)，接著不久為飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物以醋酸乙酯萃取兩次，然後，使合併之有機物質脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。管柱層析 (1/2 石油醚/醋酸乙酯)，獲得產物 (150 毫克，59%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.10-2.13 (2H, m), 2.27-2.30 (2H, m), 4.35 (1H, s), 4.84 (1H, t), 6.59 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, d).

(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基) 甲醇



於 4-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (86 毫克，0.348 毫莫耳) 在 THF (2.5 毫升) 中之溶液內，添加 9-BBN (0.5M，在 THF 中，1.39 毫升，0.696 毫莫耳)，歷經 3 分鐘，伴

隨著冰浴冷卻，獲得淡黃色溶液。5分鐘後，移除冷浴。

3小時後，於室溫下，添加1M NaOH (1毫升)，接著為30%過氧化氫水溶液(0.4毫升)。15分鐘後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以醋酸乙酯萃取混合物兩次。使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由Fractionlynx HPLC純化法純化，並使溶離份通過重碳酸鹽SPE藥筒。濃縮獲得醇(36毫克，39%)，為白色固體。

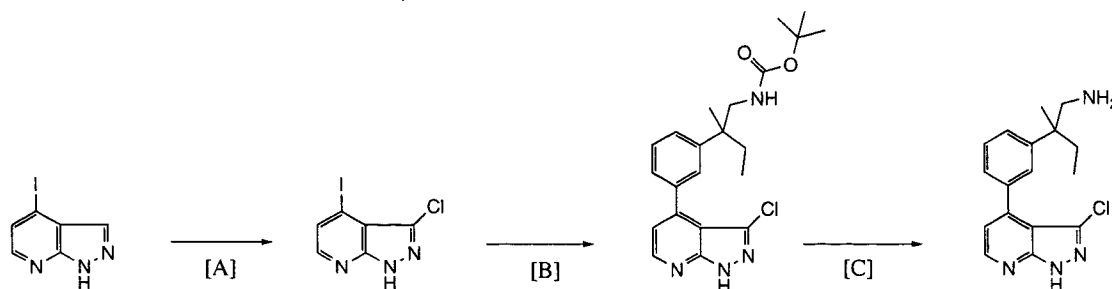
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.82-1.84 (1H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.84-3.01 (2H, m), 3.30-3.34 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d), 13.75 (1H, br s).

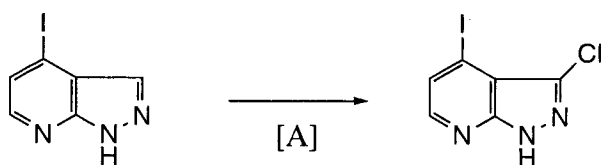
下表9係描述關於一般藉由類似實例8中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 9

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
202	248.13	3.26	(DMSO, 400 MHz) 2.07-2.12 (2H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 4.35 (1H, s), 4.84 (1H, s), 6.59 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, d).
203	266.09	2.48	(DMSO, 400 MHz) 1.88-1.94 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d).13.89 (1H, s).

實例 9：2-(3-(3-氯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丁-1-胺(化合物 204)之製備

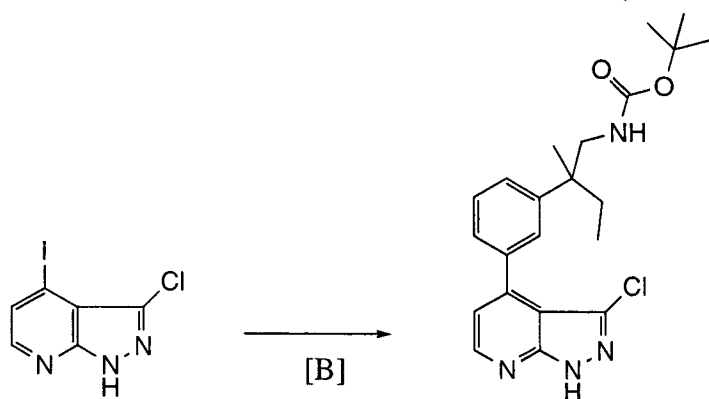




[A] - 3-氯基-4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶之製備

使4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1克, 4.081毫莫耳)與NCS(653.9毫克, 4.897毫莫耳)溶解/懸浮於無水CH₃CN(20毫升)中, 並回流過夜(當溫度達到回流點時, 物質溶解, 獲得稍微混濁溶液)。使反應混合物冷卻至室溫, 及在減壓下濃縮, 而得暗黃色固體。使此物質於EtOAc(~300毫升)與鹽水之間作分液處理。將有機層以鹽水(1 x 50毫升)、飽和Na₂S₂O₃(1 x 50毫升)及鹽水(1 x 50毫升)洗滌, 接著以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得黃色固體。使所形成之固體藉管柱層析純化(25% EtOAc在DCM中, ~100毫升矽膠), 獲得白色固體(641毫克, 56%產率)。

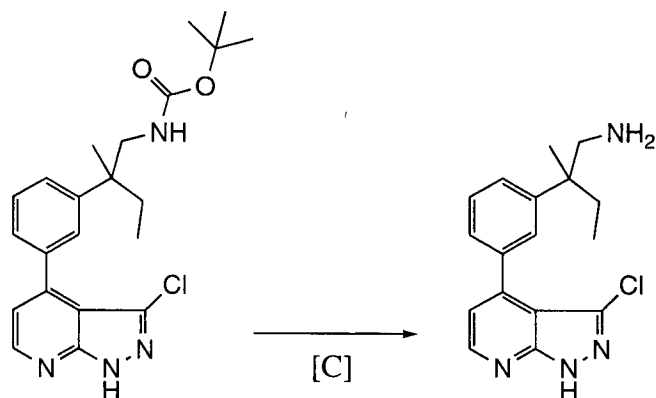
¹H NMR (400.0 MHz, DMSO): 7.88 (1H, d), 8.23 (1H, d).



[B] - 第三-丁基 2-(3-(3-氯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基胺基甲酸丁酯之製備

將3-氯基-4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100毫克, 0.3578毫莫耳)、第三-丁基 2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯基)胺基甲酸丁酯(139.3毫克, 0.3578毫莫耳)、Na₂CO₃

(536.5 微升，2M，1.073 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41.35 毫克，0.03578 毫莫耳) 置於微波管中，並添加二氧陸園 (1 毫升)。將所形成之懸浮液於 150°C 下，在微波 (使用 10 分鐘爬升及氮冷卻) 中攪拌 45 分鐘。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取，且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得暗黃色膠質。使此物質藉管柱層析純化 (35% EtOAc 在己烷中，裝填於 DCM 中，~75 毫升矽膠)，獲得微黃色膠質 (68.4 毫克，46% 產率)。



[C] - 2-(3-(3-氯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基丁-1-胺 (化合物 204) 之製備

使第三-丁基 2-(3-(3-氯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-2-甲基氨基甲酸丁酯 (60 毫克，0.1446 毫莫耳) 溶於無水 DCM (2 毫升) 中，並在冰浴中冷卻。慢慢逐滴添加 TFA (2 毫升)，並將所形成之物質在 0°C 下攪拌 ~25 分鐘，且在室溫下 ~45 分鐘。使反應混合物在減壓下濃縮，並於 EtOAc 與飽和 Na_2CO_3 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取，且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得微黃色膠質。使所形成之混合物藉管柱層析純化

(9% MeOH/1% NH₄OH 在 DCM 中，~50 毫升矽膠)，獲得白色固體 (25.2 毫克，55% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO): 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 7.3, 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H) 及 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm

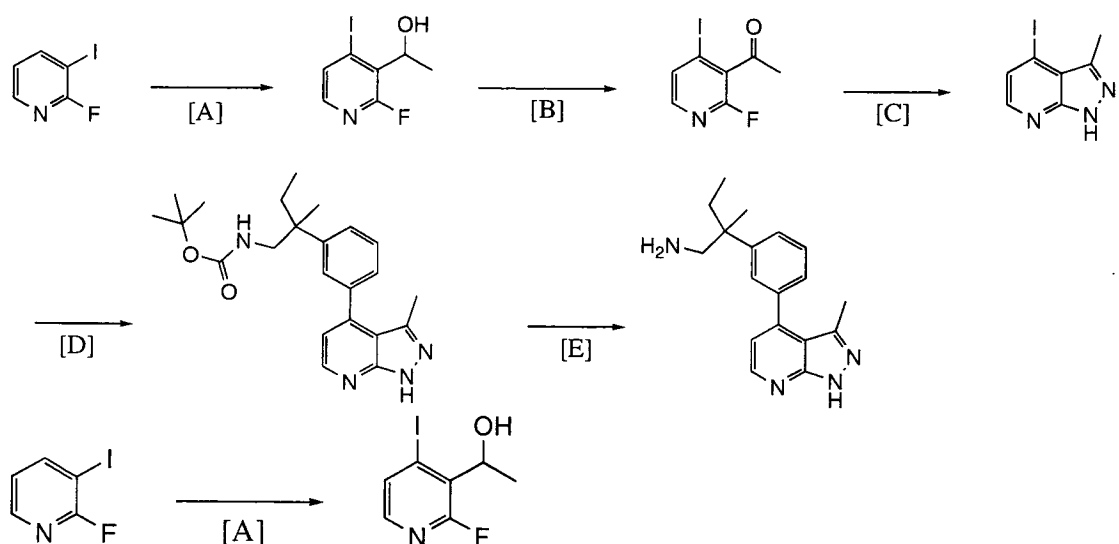
下表 10 係描述關於一般藉由類似實例 9 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 10

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
204	315.1	2.27	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 7.3, 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H) 及 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
205	295	3.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.62-1.65 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H), 8.63 (d, 1H) 及 14.00 (bs, 1H, NH) ppm
206	343.02	2.57	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.62 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.46-3.19 (遮蔽之信號, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H) 及 1.88-1.81 (m, 2H) ppm
207	327	3.13	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75-1.82 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.21-7.22 (m, 2H) 及 8.60 (d, 1H) ppm
208	373	2.77	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.65 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.55 (dd, 1H), 1.76-1.82 (m, 3H), 2.64 (d, 1H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.81 (d, 1H), 3.44 (t, 2H), 4.51 (bs, 1H, OH), 7.19-7.31 (m, 4H) 及 8.59 (d, 1H) ppm
209	357.04	2.73	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81-1.85 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 2H) 及 8.61 (d, 1H) ppm

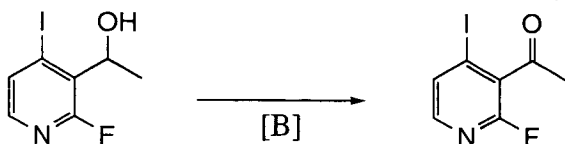
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
210	357.05	3.5	¹ H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 0.77 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 3.14 (d, 2H), 3.33 (遮蔽之信號, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.43 (s, 1H)及8.60 (d, 1H) ppm
211	341.1	3.32	¹ H (DMSO) 1.25 (3H, t), 1.76-1.82 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.16-2.35 (4H, m), 2.69 (2H, q), 2.82 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.25 (1H, s), 8.60 (1H, d).
255	330.96	3.02	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75-1.84 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.16-2.34 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H)及8.64 (d, 1H) ppm
256	343.1	3.34	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 0.78 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.86 (dd, 1H), 2.75-2.81 (m, 3H), 3.03 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.62 (d, 1H)及11.85 (bs, 1H, NH) ppm
257	361	2.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81-1.87 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 2.5, 20.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 3.6, 16.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.5, 11.3 Hz, 3H)及8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
258	333	3.27	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.55 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H)及8.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
259	309.1	3.48	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.01-2.09 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 7.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及14.01 (bs, 1H, NH) ppm
260	313.1	2.93	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76-1.84 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 1.3, 6.5 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H)及8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
261	375	3	(400 MHz, DMSO) 1.76-1.83 (1H, m), 1.88-2.03 (1H, m), 2.15-2.30 (4H, m), 2.84 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.61 (1H, d).

實例 10：2-甲基-2-(3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺(化合物 212)之製備



[A] - 1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙醇之製備

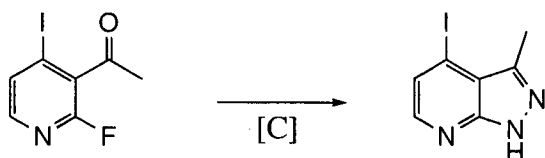
使二-異-丙基胺(1.623 克，2.267 毫升，16.04 毫莫耳)溶於無水 THF (12 毫升) 中，並冷卻至 -70°C 。慢慢逐滴添加 n-BuLi (6.140 毫升，2.5M，15.35 毫莫耳)，保持溫度低於 -60°C ，並將所形成之混合物在 0°C 下攪拌~2 分鐘，且再冷卻至 -70°C 。慢慢逐滴添加 2-氟基-3-碘基吡啶(3.11 克，13.95 毫莫耳)在無水 THF (9 毫升) 中之溶液。將此溶液於 -70°C 下攪拌~1 小時 45 分鐘，並慢慢逐滴添加乙醛(3.073 克，3.915 毫升，69.75 毫莫耳)，歷經~20 分鐘。將所形成之混合物於 -70°C 下攪拌~1 小時。於 -70°C 下，藉由添加水(~12 毫升)使反應淬滅。使所形成之混合物以 EtOAc 分配，且將水層以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得橘色/褐色油。使所形成之混合物藉管柱層析純化(30% EtOAc 在己烷中，~300 毫升矽膠)，獲得淡黃色黏稠膠質(3.3412 克，90% 產率)。



[B] - 1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙酮之製備

使 1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙醇 (3.25 克, 12.17 毫莫耳) 溶於無水甲苯 (40 毫升) 中, 並以一份添加 MnO_2 (12.45 克, 121.7 毫莫耳)。將所形成之懸浮液於回流下攪拌 95 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 且經過矽藻土過濾, 以 EtOAc 大量地洗滌。使濾液在減壓下濃縮, 而得橘色/褐色油。使此物質再溶於 DCM 中, 及抽真空下降至矽膠 (~30 毫升) 上。使所形成之固體藉管柱層析純化 (15% EtOAc 在己烷中, ~300 毫升矽膠), 獲得淡黃色油, 其係在冰浴中冷卻時固化, 獲得淡黃色固體 (1.92 克, 60% 產率)。

^1H NMR (400.0 MHz, DMSO: 2.57 (3H, s), 7.95 (1H, d), 8.03 (1H, d).

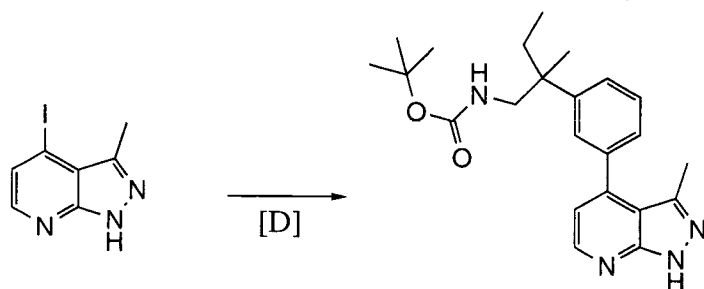


[C] - 4-碘基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶之製備

於耐壓管中, 使 1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙酮 (1.9 克, 7.169 毫莫耳) 溶於無水 THF (8 毫升) 中, 並慢慢逐滴添加胼 (15.77 毫升, 1M, 15.77 毫莫耳)。將所形成之黃色不透明懸浮液在 90°C 下攪拌 ~45 分鐘。使反應物冷卻至室溫, 且於 EtOAc 與飽和 Na_2CO_3 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取, 及使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮, 而得淡褐色固體。將此物質以醚研製, 音振, 及過濾。將所收集之固體進一步以醚 (3 x 5 毫升) 與戊烷 (3 x 5 毫升) 洗滌, 獲得褐色粉末。使所形成之固體藉

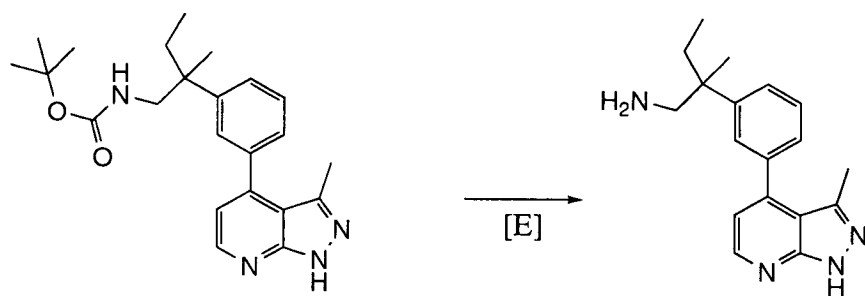
管柱層析純化 (60% CH₃CN 在水中，~200 毫升 R-P 矽膠)，獲得灰白色固體。使此物質再溶於 EtOAc/MeOH 中，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得淡黃色固體。將此物質使用超音波浴，在戊烷中研製，並藉過濾收集。將所收集之固體以戊烷 (3 x 5 毫升) 洗滌，獲得鮭魚-粉紅色粉末 (532.3 毫克，29% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO: 2.61 (3H, s), 7.64 (1H, d), 8.04 (1H, d).



[D] - 第三-丁基 2-甲基-2-(3-(3-甲基-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-4-基)苯基)胺基甲酸丁酯之製備

將 4-碘基-3-甲基-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶 (150 毫克，0.5790 毫莫耳)、第三-丁基 2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)胺基甲酸丁酯 (225.4 毫克，0.5790 毫莫耳)、Na₂CO₃ (868.5 微升，2M，1.737 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (66.91 毫克，0.05790 毫莫耳) 置於微波管件中，並添加二氧陸圈 (1.500 毫升)。將所形成之懸浮液於 150°C 下，在微波 (使用 10 分鐘爬升及氮冷卻) 中攪拌 45 分鐘。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取，且使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得黃色膠質。使混合物藉管柱層析純化 (75% EtOAc 在己烷中，~75 毫升矽膠)，獲得微黃色膠質 (203 毫克，89% 產率)。



[E] - 2-甲基-2-(3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺化合物 212 之製備

使第三-丁基 2-甲基-2-(3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)氨基甲酸丁酯 (137 毫克, 0.3473 毫莫耳) 溶於無水 DCM (2 毫升) 中, 並在冰浴中冷卻。慢慢逐滴添加 TFA (2 毫升), 且將所形成之溶液在 0°C 下攪拌 ~30 分鐘, 及在室溫下 ~30 分鐘。使反應混合物在減壓下濃縮, 獲得淡褐色膠質。使此物質於 EtOAc 與飽和 Na₂CO₃ 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取, 且使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得淡黃色膠質。使此物質再溶於 EtOAc 中 (並非完全可溶於 DCM 中), 及抽真空下降至矽膠 (~10 毫升) 上。使所形成之固體藉管柱層析純化 (9% MeOH 在 DCM 中, 1% NH₄OH, ~75 毫升矽膠), 獲得灰白色固體 (78.4 毫克, 77% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO): 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 14H), 1.07 (s, 0.5H), 1.26 (s, 4.5H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H) 及 13.4 (br s, 1H) ppm.

下表 11 係描述關於一般藉由類似實例 10 中所概述途徑製

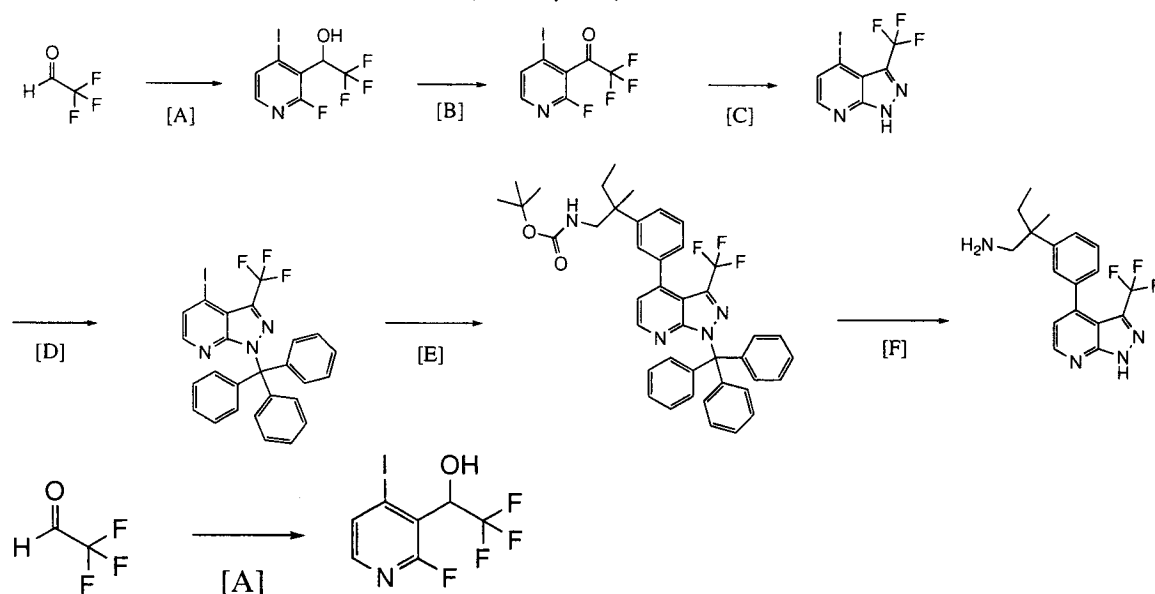
成之某些舉例化合物之數據。

表 11

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
212	295.2	2.77	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 14H), 1.07 (s, 0.5H), 1.26 (s, 4.5H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.4 (br s, 1H) ppm.
262	311	2.19	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.24-2.19 (m, 7H)及2.02-1.80 (m, 2H) ppm
263	325	2.27	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H)及0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm
264	309.1	2.98	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23-1.29 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及13.5 (s, 1H) ppm.
265	307.1	2.87	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72-0.76 (m, 2H), 0.79-0.82 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 3H), 2.38 (d, 3H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.46-8.48 (m, 1H)及13.38 (bs, 1H, NH) ppm.
266	321.1	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.60-0.70 (m, 5H), 0.82-0.86 (m, 2H), 1.28 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及13.3 (s, 1H) ppm.
267	337	2.33	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.26-2.15 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H)及0.76-0.72 (m, 2H) ppm
268	319.2	2.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.74-0.80 (m, 6H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及13.29 (bs, 1H, NH) ppm.

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
269	265	1.96	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.34 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 0.91-0.84 (m, 2H)及0.76-0.72 (m, 2H) ppm
270	253	1.85	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.45 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66-7.29 (m, 4H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H)及0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm

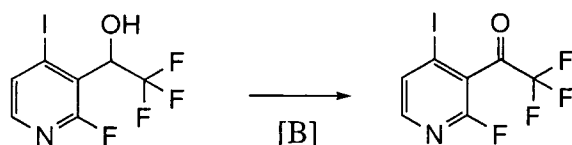
實例 11：2-甲基-2-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺(化合物 213)之製備



[A] - 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙醇之製備

使二-異-丙基胺(260.9 毫克, 364.4 微升, 2.578 毫莫耳)溶於無水 THF (1.900 毫升) 中, 並冷卻至 -70°C 。慢慢逐滴添加 n-BuLi (986.4 微升, 2.5M, 2.466 毫莫耳), 並將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 ~2 分鐘, 且再冷卻至 -70°C 。慢慢逐滴添加 2-氟基-3-碘-吡啶(500 毫克, 2.242 毫莫耳)在無水 THF (1.400 毫升) 中之溶液, 並將所形成之物質於 -70°C 下攪拌 ~2.5 小時。經由套管添加 2,2,2-三氟乙醛(沸點為 $\sim -20^{\circ}\text{C}$), 且將所形成之混合物

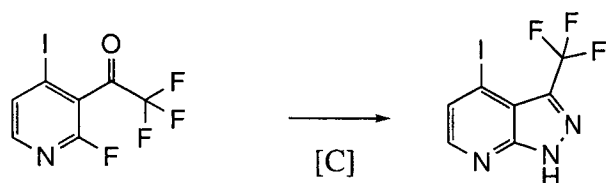
於 -70°C 下攪拌 ~ 1.5 小時。在 -70°C 下，藉由迅速添加水 (~ 2 毫升) 使反應淬滅，並使所形成之混合物以 EtOAc 分配。將水相以 EtOAc (3×20 毫升) 萃取，且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得可移動之淡褐色油 (581.7 毫克)。使所形成之混合物藉管柱層析純化 (5% EtOAc 在 DCM 中， ~ 100 毫升矽膠，裝填於 DCM 中)，獲得微黃色膠質，其係於高真空下固化，獲得淡黃色固體 (225.2 毫克，31% 產率)。



[B] - 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙酮之製備

使 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基-3-吡啶基)乙醇 (216.5 毫克， 0.6744 毫莫耳) 溶於無水 PhMe (5 毫升) 中，並以一份添加 MnO_2 (689.8 毫克， 6.744 毫莫耳)。將所形成之懸浮液於回流下攪拌 ~ 35 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，且經過矽藻土過濾。將矽藻土以 EtOAc 大量地洗滌，及使合併之濾液在減壓下濃縮，獲得黃色/橘色膠質。使所形成之混合物藉管柱層析純化 (10% EtOAc 在己烷中， ~ 100 毫升矽膠)，獲得微黃色可移動之油狀物 (106.8 毫克，50% 產率)。

^1H NMR (400.0 MHz, DMSO: 8.16 (1H, d), 8.24 (1H, d).

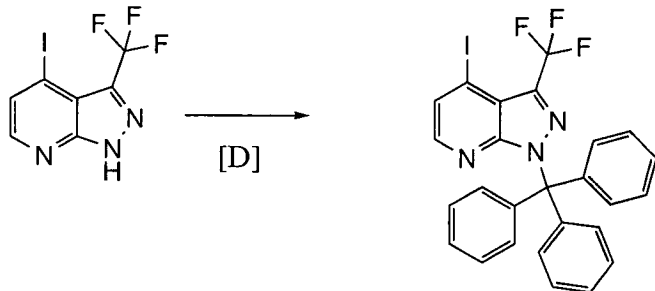


[C] - 4-碘基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶之製備

使 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基-3-吡啶基)乙酮 (1.0717 克， 3.360

毫莫耳)溶於無水二氧陸園(10毫升)中，並以一份添加胼單水合物(504.6毫克，490.4微升，10.08毫莫耳)。將所形成之混合物在90°C下攪拌~數分鐘，使其冷卻至室溫，並於EtOAc與鹽水之間作分液處理。將水層以EtOAc(3 x 50毫升)萃取，且使合併之有機物質以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得鮮明黃色固體。使所形成之固體藉管柱層析純化(30% EtOAc在己烷中，~200毫升矽膠)，獲得灰白色固體(801.4毫克，76%產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO: 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 14.85 (1H, br s).

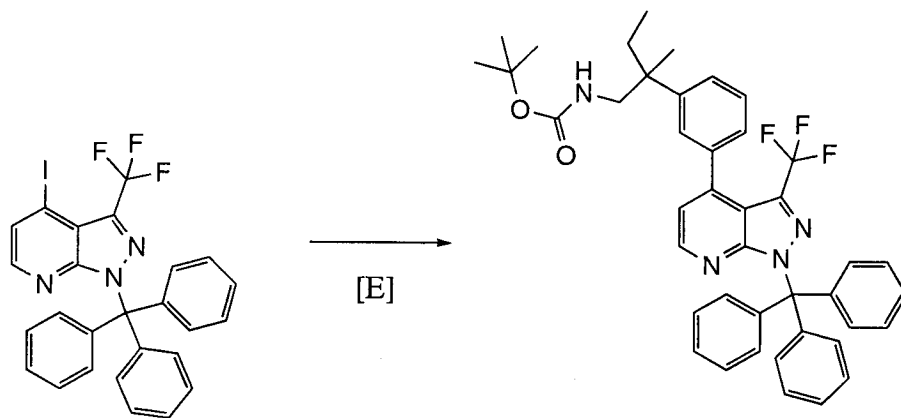


[D] - 4-碘基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶之製備

使4-碘基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[5,4-b]吡啶(100毫克，0.3195毫莫耳)溶於無水DMF(1毫升)中，並在冰浴中冷卻。以一份添加氫化鈉(14.06毫克，0.3515毫莫耳)，且將所形成之混合物在0°C下攪拌~15分鐘。以一份添加三苯甲基氯(93.53毫克，0.3355毫莫耳)，及將所形成之淡黃色溶液在室溫下攪拌~2小時，在此段時間內，其為淡黃色黏稠懸浮液。使此物質在減壓下濃縮，以移除DMF，獲得乳黃色固體/膠質。使此物質於EtOAc與鹽水之間作分液處理。將有機層以鹽水(3 x 2毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減

壓下濃縮，而得乳黃色固體(186.3 毫克)。使所形成之固體藉管柱層析純化(5-10% EtOAc 在己烷中，~75 毫升矽膠)，獲得白色固體(164.3 毫克，93% 產率)。

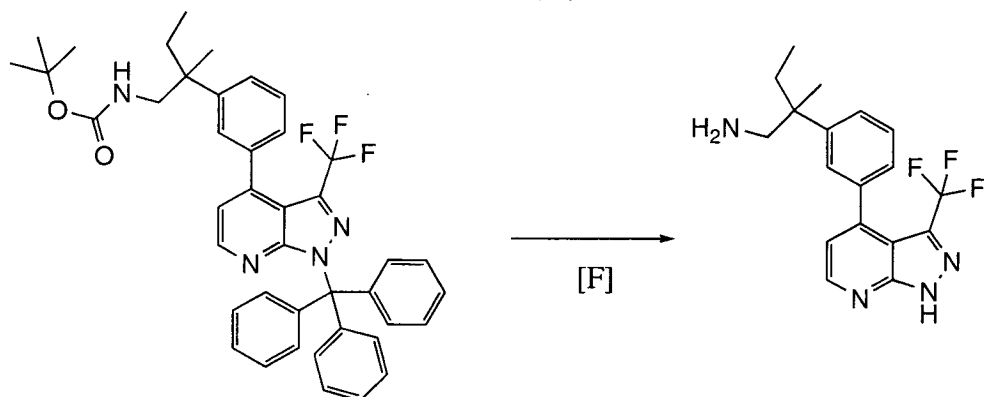
^1H NMR (400.0 MHz, DMSO : 7.21 (6H, m), 7.32 (9H, m), 7.93 (1H, d), 8.00 (1H, d).



[E] - 第三-丁基 2-甲基-2-(3-(3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)胺基甲酸丁酯之製備

使 4-碘基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(135 毫克，0.2431 毫莫耳)與第三-丁基 2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)胺基甲酸丁酯(94.65 毫克，0.2431 毫莫耳)溶於無水二氧陸圈(1 毫升)中，並添加 Na_2CO_3 (364.6 微升，2M，0.7293 毫莫耳)。使溶液脫氣(真空/氮循環 x 5)，添加 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ (12.42 毫克，0.02431 毫莫耳)，並於 60 $^\circ\text{C}$ 下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，且於 EtOAc 與飽和 Na_2CO_3 之間作分液處理。將水層進一步以 EtOAc (3 x 10 毫升)萃取，並使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得深紫色固體。使所形成之固體藉管柱層析純化(15% EtOAc 在己烷中，~75 毫升矽膠)，獲得稍微褐

色膠質 (164.7 毫克, 98% 產率)。



[G] - 2-甲基-2-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺 (化合物 213) 之製備

使第三-丁基 2-甲基-2-(3-(3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)胺基甲酸丁酯 (148 毫克, 0.2142 毫莫耳) 溶於無水 DCM (2 毫升) 中, 並在冰浴中冷卻。慢慢逐滴添加三乙基矽烷 (99.63 毫克, 136.9 微升, 0.8568 毫莫耳), 接著為 TFA (2 毫升)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 ~1 小時 50 分鐘。使反應混合物在減壓下濃縮, 獲得淡褐色固體/膠質。使此物質以醚與鹽水分配。將醚層以 1M HCl (2 x 10 毫升) 洗滌, 且以飽和 NaHCO₃ 使合併之水層鹼化, 並以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之 EtOAc 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得無色膠質 (56.5 毫克)。使此物質藉管柱層析純化 (4.5% MeOH/0.5% NH₄OH 在 DCM 中, ~75 毫升矽膠, 裝填於 DCM 中), 獲得白色粉末 (15 毫克, 20% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO): 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.2, 13.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H) 及 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm

下表 12 係描述關於一般藉由類似實例 11 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 12

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
213	349.1	3.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.2, 13.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H) 及 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
214	377.1	2.21	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79-1.84 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.40 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H) 及 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm
215	361.1	3.3	¹ H (DMSO) 1.78-1.86 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.24-2.37 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.20 (2H, d), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.58 (3H, bs, NH ₃), 8.72 (1H, d), 14.77 (1H, s, NH).
271	377.1	3.48	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 0.76 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.58 (dt, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 2.74-2.77 (m, 3H), 2.99 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H) 及 8.68 (d, 1H) ppm
272	375.1	3.5	¹ H (DMSO) 1.21 (3H, t), 1.75-1.82 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.11-2.27 (4H, m), 2.66 (2H, q), 2.79 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.64 (1H, d).
273	329.9	3.48	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.55-1.58 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 7.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 及 14.78 (s, 1H) ppm
274	365	3.25	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79 (dd, J = 9.3, 19.7 Hz, 1H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 及 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
275	391.06	2.98	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76-1.83 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.12-3.42 (遮蔽之信號, 4H), 3.64-3.69 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.29 (s, 1H) 及 8.68 (d, 1H) ppm
276	395.1	3	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.77-1.84 (m, 2H), 2.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 3.8, 16.5 Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H) 及 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm

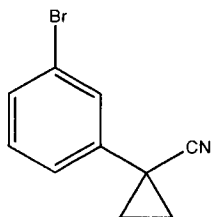
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
277	367.1	3.47	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.63 (t, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.52 (dd, 1H), 1.75 (dd, 1H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.82 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H)及8.70 (d, 1H) ppm.
278	333.1	2.93	¹ H (DMSO) 0.95-1.00 (2H, m), 1.01-1.06 (2H, m), 3.12 (2H, s), 7.30 (1H, d), 7.37-7.42 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 7.74 (3H, bs, NH3), 8.74 (1H, d), 14.80 (1H, bs, NH).
279	343.1	3.63	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.97-2.07 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.63-2.79 (m, 4H), 7.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及14.78 (bs, 1H, NH) ppm
280	347.1	3.17	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75-1.83 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 1H)及8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
281	335.05	3.04	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.74 (t, 3H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.45 (t, 1H)及8.67 (d, 1H) ppm
282	347.1	3.13	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73-0.82 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H)及8.65 (d, 1H) ppm
284	365.1	2.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.70-1.73 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 3H), 3.12-3.19 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.45 (t, 1H)及8.65 (d, 1H) ppm
285	379.1	2.93	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H)及8.68 (d, 1H) ppm
286	379.1	2.93	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.17-3.23 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H)及8.68 (d, 1H) ppm
287	379.1	2.93	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H)及8.69 (d, 1H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
288	377.05	2.99	(DMSO, 400 MHz) 0.77 (3H, t), 2.02 (2H, q), 3.55 (1H, d), 3.70 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.42-7.44 (2H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.72 (1H, d), 14.75 (1H, br s).
289	424	4.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.55-7.17 (m, 11H), 4.44 (s, 2H), 3.59 (s, 2H) 及 0.90 (s, 4H) ppm
290	334	3.11	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 3.57 (s, 2H) 及 0.95-0.75 (m, 4H) ppm
291	348	3.31	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.50-2.24 (m, 4H) 及 2.00-1.77 (m, 2H) ppm
292	391.11	3.12	(DMSO, 400 MHz) 0.76 (3H, t), 2.01 (2H, q), 2.41 (3H, s), 3.51 (2H, d), 3.68 (2H, d), 7.23 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.72 (1H, d), 14.76 (1H, s).
293	367.14	2.49	(DMSO, 400 MHz) 0.71 (3H, t), 1.86-2.08 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.99 (2H, d), 7.20 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.30 (1H, d), 8.71 (1H, d).
294	293	2.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 (br s, 2H) 及 3.82 (s, 2H) ppm
295	401.1	3.14	(DMSO, 400 MHz) 1.92 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.69 (1H, d), 3.89 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.33, (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.69 (1H, d), 14.74 (1H, br s).
296			(DMSO, 400 MHz) 0.79 (3H, t), 2.06 (2H, q), 2.40 (3H, s), 3.74 (1H, d), 3.90 (1H, d), 7.12 (br d), 7.21 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 10.03 (1H, br s).
297	351.07	2.38	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) 2.40 (3H, s), 2.85-2.93 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.34-4.37 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.39 (1H, s, 甲酸酯), 8.70 (1H, d).
298	389	2.71	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 及 1.85-0.71 (m, 13H) ppm
299	389	2.76	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.97 (br s, 2H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H) 及 1.77-0.78 (m, 13H) ppm

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
300	403	2.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 1.6, 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.85 (br s, 2H), 3.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H)及 1.70-0.66 (m, 15H) ppm
307	347.03	2.4	¹ H (400 MHz, DMSO) 1.36-1.47 (1H, m), 1.68-1.76 (3H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.66 (1H, q), 3.16 (1H, q), 7.19 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.43 (1H, t), 8.63 (1H, d).
309	321	2.3	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 1.7, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (br s, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H)及0.54 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
311	408	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.63-1.66 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)及8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm.
312	386	8.2	¹ H NMR (CD3OD) : 1.54-1.58 (2H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.38 (1H, d), 8.67-8.69 (1H, d).
313	370	10.02	
314	391.04	2.46	(400 MHz, DMSO) 0.61 (3H, m), 1.21 (1H, br s), 1.59-1.68 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.20-4.01 (5H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.56 (1H, s).
315	410	8.82	¹ H NMR (MeOD) 1.57-1.59 (6H, m), 1.78-1.80 (4H, m), 7.27-7.28 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.54-7.55 (1H, d), 8.69-8.70 (1H, d),
316	415	3.43	¹ H NMR (MeOD) : 1.26-1.28 (6H, s), 1.54-1.57 (2H, m), 1.75-1.84 (4H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, s), 8.67-8.68 (1H, d).
317	414	7.39	¹ H NMR (MeOD) : 1.26 (6H, s), 1.54-1.57 (2H, m), 1.75-1.83 (4H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, s), 8.61-8.62 (1H, d).
318	350	3.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.79 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.47-7.21 (m, 5H), 3.50 (dd, J = 10.5, 16.5 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H)及0.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
324	345	3.6	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.80 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)及1.71 (s, 6H) ppm

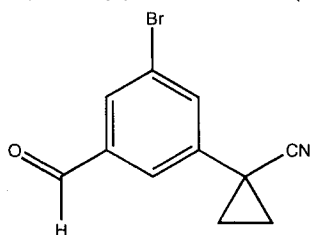
#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
329	386	2.9	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.51-1.54 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (s, 1H, NH), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H, NH)及8.52-8.53 (m, 1H) ppm.

實例 12 1-(3-(3-胺基丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環丙烷甲腈(化合物 283)之製備



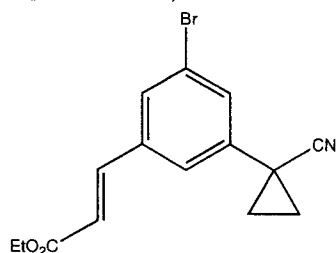
1-(3,5-二溴苯基)環丙烷-1-甲腈之製備

於室溫下，將氫化鈉(1.601克，40.02毫莫耳)分次添加至2-(3,5-二溴苯基)乙腈(5.0克，18.19毫莫耳)在DMSO(40毫升)中之溶液內，歷經10分鐘。將反應物在室溫下攪拌40分鐘，然後在冰浴中冷卻，同時逐滴添加1,2-二溴乙烷(3.588克，1.646毫升，19.10毫莫耳)。接著，使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加水(100毫升)，且以醋酸乙酯/甲苯(3 x 150毫升，2:1)萃取混合物。合併有機物質，以1M HCl、水及鹽水洗滌，然後以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化(相關物件，120克)，以1-20% EtOAc：石油醚溶離，獲得1-(3,5-二溴苯基)環丙烷-1-甲腈，為淡黃色固體(4.56克，83%)。



1-(3-溴基-5-甲醯基苯基)環丙烷-1-甲腈之製備

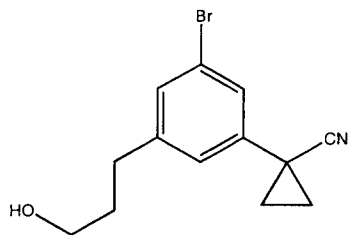
於氮氣下，將 THF 中之 $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (5.429 毫升，14%w/v，5.233 毫莫耳) 置於經烘箱乾燥之 3 頸燒瓶中。使燒瓶冷卻至 -20°C ，並以一份添加 1-(3,5-二溴苯基)環丙烷-1-甲腈 (1.5 克，4.984 毫莫耳)。使溫度在 -20 與 -10°C 之間保持 90 分鐘。然後添加 DMF (400.7 毫克，424.5 微升，5.482 毫莫耳)，且使反應物溫熱至室溫過夜。添加 NH_4Cl (飽和水溶液)，接著為醋酸乙酯與水。將混合物以醋酸乙酯萃取三次，使合併之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，24 克)，以 2-30% EtOAc：石油醚溶離，獲得 1-(3-溴基-5-甲醯基苯基)環丙烷-1-甲腈，為白色固體 (1.037 克，83%)。



丙-2-烯酸(E)-3-[3-溴基-5-(1-氰基環丙基)苯基]酯之製備

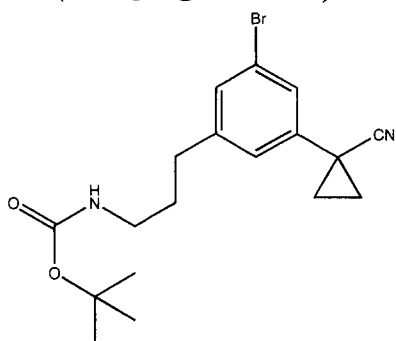
於 (2-甲氧基-2-酮基-乙基)-三苯基-溴化磷 (1.502 克，3.618 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之懸浮液內，在氮氣及室溫下，逐滴添加 THF 中之 LHMDS (3.358 毫升，1M，3.358 毫莫耳)。將混合物攪拌 10 分鐘，然後冷卻至 -25°C 。使 1-(3-溴基-5-甲醯基苯基)環丙烷-1-甲腈 (500 毫克，1.999 毫莫耳) 溶於 1 毫升 THF 中，並添加至反應物中。使反應物溫熱至室溫，歷經 1 小時。以 MeOH (2 毫升) 使反應淬滅，接著於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。將水溶液以醋酸乙酯萃取，且脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，24 克)，

以 1-20% EtOAc：石油醚溶離，獲得 (E)-3-[3-溴基-5-(1-氰基環丙基)苯基]丙-2-烯酸甲酯，為黃色固體 (594 毫克，97%)。



1-[3-溴基-5-(3-羥丙基)苯基]環丙烷-1-甲腈之製備

於 THF (15 毫升) 中之 (E)-3-[3-溴基-5-(1-氰基環丙基)苯基]丙-2-烯酸甲酯 (590 毫克，1.927 毫莫耳) 內，在 0°C 下添加硼氫化鋰 (125.9 毫克，5.781 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加 HCl (2M，水溶液)，且將反應物攪拌 5 分鐘，直到起泡消退為止。添加 NaHCO₃ (飽和水溶液)，並以醋酸乙酯萃取混合物三次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，40 克)，以 10-80% EtOAc：石油醚溶離，獲得 1-[3-溴基-5-(3-羥丙基)苯基]環丙烷-1-甲腈，為黃色油 (64 毫克，67%)。



N-[3-[3-溴基-5-(1-氰基環丙基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯之製備

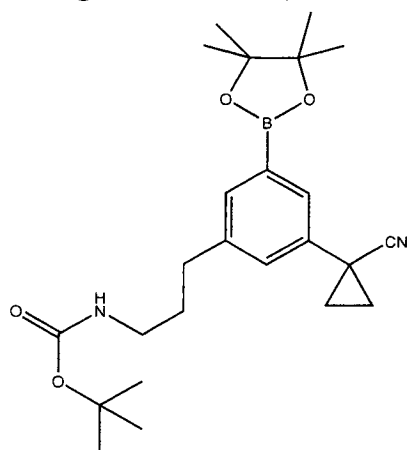
於 1-[3-溴基-5-(3-羥丙基)苯基]環丙烷-1-甲腈 (364 毫克，1.299 毫莫耳) 與三乙胺 (394.3 毫克，543.1 微升，3.897 毫莫耳)

在 DCM (6 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下逐滴添加 MsCl (223.1 毫克，150.7 微升，1.948 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後倒入 5 毫升水中。以醋酸乙酯萃取混合物三次，將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，接著以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。將此粗製混合物使用於下一步驟。

於粗製甲烷磺酸酯在 DMF 中之溶液 (3 毫升) 內，添加疊氮化鈉 (101.4 毫克，1.559 毫莫耳)。將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時，使其冷卻，然後倒入水中。以醋酸乙酯萃取混合物三次，將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，接著以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑，並未完全濃縮。將粗製物取至下一步驟。

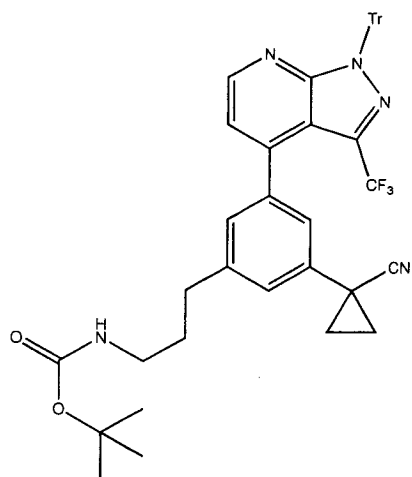
在室溫下，於 1-[3-(3-疊氮基丙基)-5-溴苯基]環丙烷-1-甲腈 (396 毫克，1.298 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中之溶液內，添加 PPh_3 (347.3 毫克，1.324 毫莫耳)。攪拌 24 小時。使反應物在減壓下濃縮，並直接取至下一步驟。使殘留物再溶於二氧陸圓 (12 毫升) 與水 (4 毫升) 中，且在室溫下添加碳酸鉀 (179.4 毫克，1.298 毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯 (283.3 毫克，1.298 毫莫耳)。將反應物攪拌 1 小時。在減壓下移除二氧陸圓，並以醋酸乙酯萃取水相三次。將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，24 克)，以 2.5-50% EtOAc：石油醚溶離，獲得 N-[3-[3-溴基-5-(1-氯基環丙基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯，為無色油 (315

毫克，64%，歷經4個步驟)。



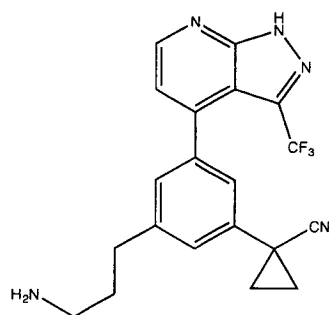
N-[3-[3-(1-氰基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯之製備

使 N-[3-[3-溴基-5-(1-氰基環丙基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯 (315 毫克，0.8305 毫莫耳) 溶於二氧陸園 (5 毫升) 中，並添加雙(品吡可基)二硼 (253.1 毫克，0.9966 毫莫耳)，接著為醋酸鉀 (244.6 毫克，2.492 毫莫耳)。使反應混合物脫氣，且充填氮 5 次，然後添加 Pd(dppf)Cl₂.DCM (33.91 毫克，0.04152 毫莫耳)。使反應物在 90°C 下回流 4 小時，接著使其冷卻，並以醋酸乙酯稀釋。將有機物質以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，24 克)，以 2.5-40% EtOAc: 石油醚溶離，獲得 N-[3-[3-(1-氰基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯，為白色泡沫物 (250 毫克，71%)。



3-(3-(1-氰基環丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之製備

使 N-[3-[3-(1-氰基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]丙基]胺基甲酸第三-丁酯 (50 毫克, 0.1173 毫莫耳) 溶於二氧陸園 (2 毫升) 中, 並添加 4-碘基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-吡唑并[5,4-b]吡啶 (65.14 毫克, 0.1173 毫莫耳), 接著為碳酸鈉 (176.0 微升, 2M, 0.3519 毫莫耳)。使反應混合物脫氣, 並充填氮 5 次, 然後添加 Pd[P(tBu)₃]₂ (8.994 毫克, 0.01760 毫莫耳), 且將反應物在 60°C 下加熱過夜。於冷卻後, 添加水與醋酸乙酯。以醋酸乙酯萃取水層三次, 將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件, 12 克), 以 2.5-50% EtOAc: 石油醚溶離, 獲得 3-(3-(1-氰基環丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯, 為黏稠油 (72 毫克, 84%)。



1-(3-(3-氨基丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環丙烷甲腈之製備

使 3-(3-(1-氰基環丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙基氨基甲酸第三-丁酯 (72 毫克, 0.09893 毫莫耳) 溶於 DCM (3 毫升) 中, 並冷卻至 0°C。添加三乙基矽烷 (46.01 毫克, 63.20 微升, 0.3957 毫莫耳), 接著為 TFA (0.5 毫升)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 小時, 然後在減壓下移除溶劑。使粗產物溶於 DMSO 中, 且藉由 FractionLynx 純化。使溶離份通過重碳酸鹽藥筒, 獲得自由態鹼, 及凍乾, 獲得 1-(3-(3-氨基丙基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環丙烷甲腈, 為白色固體 (22 毫克, 57%)。

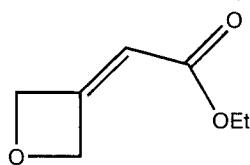
^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.53-1.59 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H) 及 8.54-8.58 (m, 1H) ppm.

下表 13 係描述關於一般藉由類似實例 12 中所概述途徑製成之某些舉例化合物之數據。

表 13

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
283	386.1	2.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.53-1.59 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H)及8.54-8.58 (m, 1H) ppm
301	318.1	2.55	¹ H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 1.62-1.65 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.08 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)及8.61 (d, 1H) ppm.
302	346.1	2.65	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.67-2.74 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.32 (m, 2H)及8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
303	373.1	3.15	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.54-1.57 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.71 (bs, 1H, OH), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H)及14.80 (bs, 1H, NH) ppm.
304	372.1	2.29	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.55-1.58 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H)及8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm

實例 13 (3-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環氧丙烷-3-基)甲胺(化合物 305)之製備

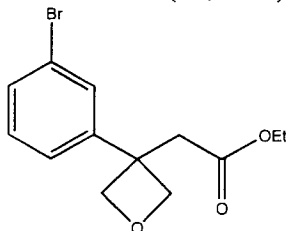


2-(亞環氧丙烷-3-基)醋酸乙酯之製備

於環氧丙烷-3-酮(500毫克，6.938毫莫耳)在DCM (15.00毫升)中之溶液內，在0°C下添加2-三苯基亞正膦基醋酸乙酯(2.659克，7.632毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫，並攪拌15分鐘。然後，使反應混合物經過矽膠墊過濾(以30% EtOAc：石油醚洗滌)。及在減壓下移除溶劑，獲得2-(亞環氧丙烷-3-

基)醋酸乙酯，為無色黏稠油(815毫克，79%)。

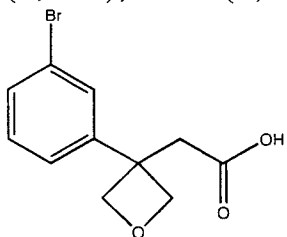
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.29 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.32-5.34 (m, 2H), 5.52-5.54 (m, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H) ppm.



2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸乙酯之製備

於 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (171.3 毫克，0.3518 毫莫耳) 在 30 毫升二氧陸圓中之溶液內，添加 KOH 水溶液 (6.097 毫升，1.5M，9.145 毫莫耳)，接著為 2-(亞環氧丙烷-3-基)醋酸乙酯 (1 克，7.035 毫莫耳) 與 (3-溴苯基)二羥基硼烷 (2.119 克，10.55 毫莫耳) 在 10 毫升二氧陸圓中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加另外之 (3-溴苯基)二羥基硼烷 (706 毫克，0.5 當量)，並將反應物攪拌過夜。添加鹽水，且以醋酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，接著脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，80 克)，以 1-20% EtOAc: 石油醚溶離，獲得 2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸乙酯，為黃色油 (1.50 克，71%)。

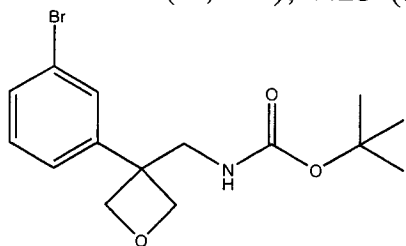
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 3.13 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.86 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.19-7.42 (m, 4H) ppm.



2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸之製備

使 2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸乙酯 (1.5 克, 4.513 毫莫耳) 溶於 MeOH (25 毫升) 中, 並冷卻至 0°C。添加 NaOH (9.026 毫升, 1M, 9.026 毫莫耳), 且使反應物溫熱至室溫過夜。於減壓下移除溶劑, 及以 2 當量之 HCl (1M 溶液, 9.026 毫升) 使溶液中中和, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑, 獲得 2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸, 為黏稠黃色油 (1.287 克, 95%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.18 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.99 (d, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H) ppm.

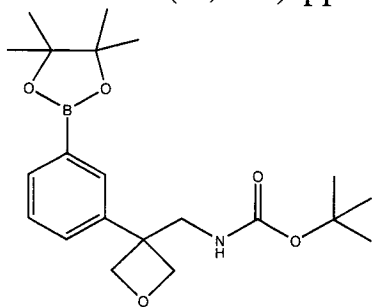


N-[[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯之製備

使 2-[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]醋酸 (840 毫克, 2.789 毫莫耳) 溶於第三-丁醇 (8 毫升) 中, 並添加三乙胺 (310.5 毫克, 427.7 微升, 3.068 毫莫耳), 接著為疊氮化二苯基磷鹽 (844.3 毫克, 661.2 微升, 3.068 毫莫耳)。在 80°C 下加熱 4 小時。使反應物冷卻, 及在減壓下移除溶劑。添加醋酸乙酯, 並將有機層以 5% 檸檬酸溶液、NaHCO₃ (飽和水溶液) 及鹽水洗滌。使有機物質以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使粗產物預吸附至矽膠上, 並純化 (相關物件, 40 克), 以 2.5-50% EtOAc: 石油醚溶離, 獲得 N-[[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯, 為白色固體 (433 毫

克，45%)。

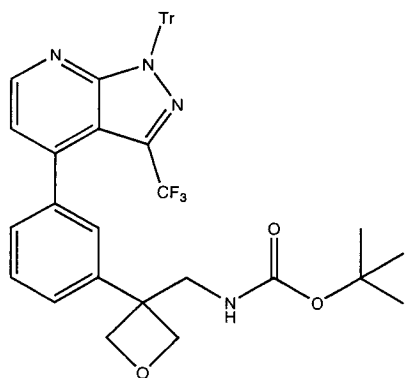
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.43 (s, 9H), 3.68 (d, 2H), 4.72 (bs, 1H, NH), 4.75 (2H), 4.92 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H) ppm.



N-[[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯之製備

使N-[[3-(3-溴苯基)環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯 (151 毫克，0.4412 毫莫耳) 溶於二氧陸園 (3 毫升) 中，並添加雙(品啞可基)二硼 (168.1 毫克，0.6618 毫莫耳)，接著為 KOAc (129.9 毫克，1.324 毫莫耳)。使反應混合物脫氣，且充填氮 5 次，然後添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (18.02 毫克，0.02206 毫莫耳)，及將反應物加熱至 90°C ，歷經 4 小時。使反應物冷卻，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件，12 克)，以 2.5% 至 50% EtOAc：石油醚溶離，獲得 N-[[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯，為黏稠油 (132 毫克，77%)。

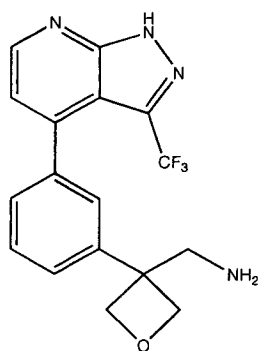
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.26 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 3.70 (d, 2H), 4.60 (bs, 1H, NH), 4.77 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H) ppm.



N-[[3-[3-[3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯之製備

使 N-[[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯 (65 毫克, 0.1670 毫莫耳) 溶於二氧陸園 (3 毫升) 中, 並添加 4-碘基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶 (92.74 毫克, 0.1670 毫莫耳), 接著為碳酸鈉 (250.5 微升, 2M, 0.5010 毫莫耳)。使反應物脫氣, 且充填氮 5 次, 然後添加 Pd[P(tBu)₃]₂ (12.80 毫克, 0.02505 毫莫耳)。將反應物在 60°C 下加熱過夜。於冷卻後, 添加水, 接著為醋酸乙酯。以醋酸乙酯萃取水層三次, 將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使粗產物於矽膠上純化 (相關物件, 12 克), 以 2.5-50% EtOAc: 石油醚溶離, 獲得 N-[[3-[3-[3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯, 為白色泡沫物 (58 毫克, 50%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.34 (s, 9H), 3.75 (d, 2H), 4.60 (bs, 1H, NH), 4.77 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 15H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.31 (d, 1H) ppm.



(3-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環氧丙烷-3-基)甲胺之製備

使 N-[[3-[3-[3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]苯基]環氧丙烷-3-基]甲基]胺基甲酸第三-丁酯 (58 毫克，0.08397 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 中，並冷卻至 0°C。添加三乙基矽烷 (39.06 毫克，53.65 微升，0.3359 毫莫耳)，接著為 TFA (0.5 毫升)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後在減壓下移除溶劑。使粗產物溶於 DMSO 中，且藉由 FractionLynx 純化。使溶離份通過重碳酸鹽藥筒，獲得自由態鹼，及凍乾，獲得 (3-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)環氧丙烷-3-基)甲胺 (7.8 毫克，25%)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 3.02 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.77 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, 1H) 及 8.69 (d, 1H) ppm.

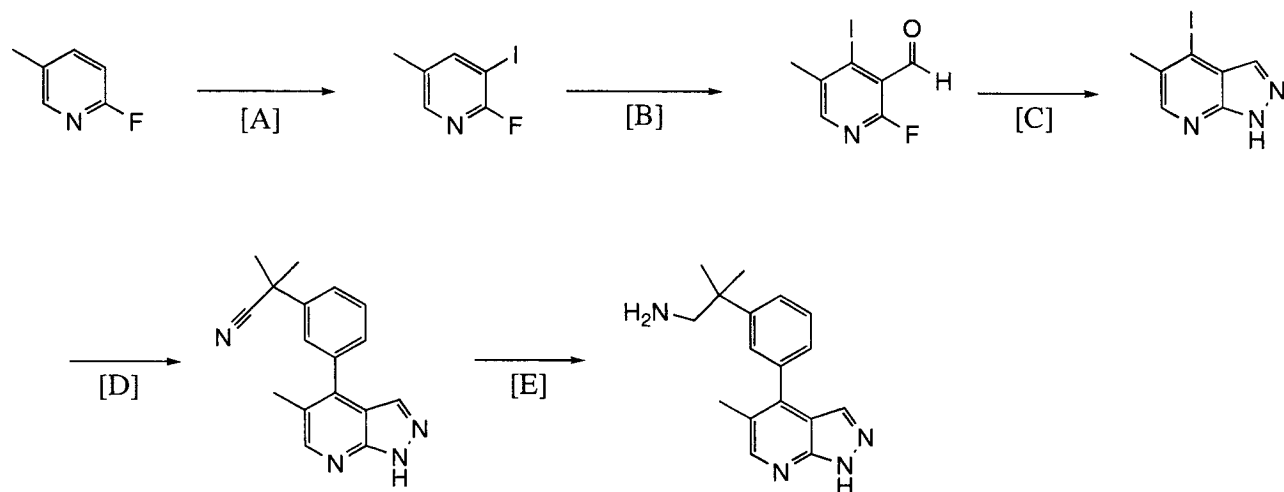
下表 14 係描述關於一般藉由實例 13 中所概述類似途徑製成之某些舉例化合物之數據。

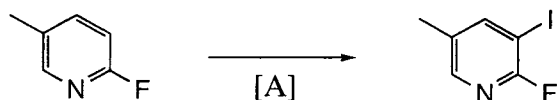
表 14

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
233	281	2.27	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.08 (s, 2H), 3.58 (d, 0.4H), 4.71 (d, 1.6H), 4.79 (d, 0.4H), 4.83 (d, 1.6H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H)及13.81 (bs, 1H, NH) ppm
305	349.1	2.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.02 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H)及8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
306	309.1	2.55	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.2, 6.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H)及13.38 (bs, 1H, NH) ppm

一般而言，本發明化合物，包括表1中之化合物係對PKC θ 之抑制為有效。關於PKC θ 被本發明化合物抑制之選擇性係經測試，且其結果係顯示於下述實例中。所獲得之數據係藉由顯示關於PKC θ 、PKC δ 及PKC α 之Ki功效，而顯示關於PKC θ 異構重組物選擇性之數值。

實例 14：2-甲基-2-(3-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙-1-胺(化合物 237)之製備



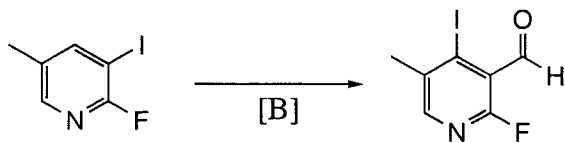


[A] - 2-氟基-3-碘基-5-甲基吡啶之製備

使二異丙基胺(910.7 毫克, 1.261 毫升, 9.000 毫莫耳)溶於無水 THF (20 毫升) 中, 並冷卻至 -78°C , 慢慢逐滴添加 n-BuLi (3.600 毫升, 2.5M, 9.000 毫莫耳), 接著, 使所形成之混合物溫熱至 -20°C , 歷經 40 分鐘, 然後冷卻回復降至 -78°C 。

逐滴添加 2-氟基-5-甲基-吡啶(1.0 克, 9.000 毫莫耳)在無水 THF (10 毫升) 中之溶液, 並將溶液在此溫度下攪拌 2 小時。接著添加碘(2.284 克, 463.3 微升, 9.000 毫莫耳)在 THF (10 毫升) 中之溶液, 且將所形成之混合物於此溫度下再攪拌 1 小時, 然後以水使反應淬滅。使所形成之混合物於硫代硫酸鈉溶液與 Et_2O 之間作分液處理, 分離有機物質, 並進一步以飽和 NaCl 洗滌。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得無色油。使所形成之混合物藉管柱層析純化(30% EtOAc 在己烷中, ~200 毫升矽膠), 獲得無色泡沫物(1.409 克, 66% 產率)。

^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.42 (s, 1H) 及 7.07-7.12 (s, 2H) ppm



[B] - 2-氟基-4-碘基-5-甲基菸鹼醛之製備

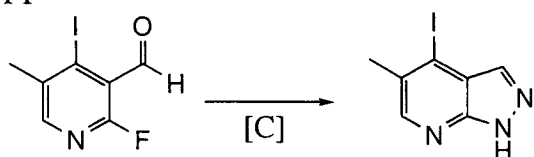
使二異丙基胺(597.7 毫克, 827.8 微升, 5.907 毫莫耳)溶於無水 THF (20 毫升) 中, 並冷卻至 -78°C , 慢慢逐滴添加 n-BuLi (1.607 克, 2.363 毫升, 2.5M, 5.907 毫莫耳), 接著, 使所形成之混合物溫熱至 -20°C , 歷經 40 分鐘, 然後冷卻回復降至

-78°C。

逐滴添加 2-氟基-3-碘基-5-甲基-吡啶 (1.4 克, 5.907 毫莫耳) 在無水 THF (10 毫升) 中之溶液, 並將溶液在此溫度下攪拌 2 小時。接著添加 DMF (431.8 毫克, 457.4 微升, 5.907 毫莫耳), 且將所形成之混合物於此溫度下再攪拌 3 小時, 然後以水使反應淬滅。將所形成之混合物以 Et₂O 稀釋, 並分離有機物質, 且進一步以飽和 NaCl 洗滌。使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得油狀物。使所形成之混合物藉管柱層析純化 (30% EtOAc 在己烷中, ~200 毫升矽膠), 獲得產物, 為固體 (1.565 克, 33% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 8.07 (s, 1H) 及 10.10 (s, 1H)

ppm



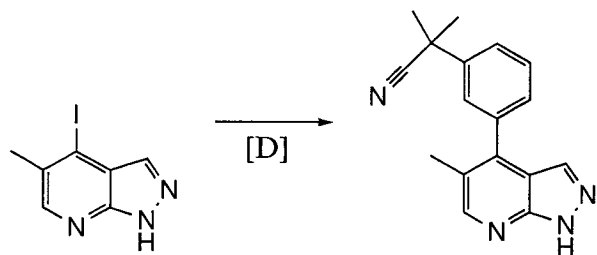
[C] - 4-碘基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶之製備

使 2-氟基-4-碘基-5-甲基-吡啶-3-羧甲醛 (510 毫克, 1.924 毫莫耳) 溶於無水二氧陸園 (10 毫升) 中, 並以一份添加胼單水合物 (288.9 毫克, 280.8 微升, 5.772 毫莫耳)。

將所形成之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後, 使其溫熱至 90°C。使此溫度保持 3.5 小時。接著濃縮混合物, 並使所形成之殘留物於 EtOAc 與飽和 Na₂CO₃ 之間作分液處理。分離有機物質, 且以飽和 NaCl 洗滌。使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得固體, 將其以 DCM 與己烷研製, 獲得淡鮭魚色固體 (237 毫克, 48% 產

率)。

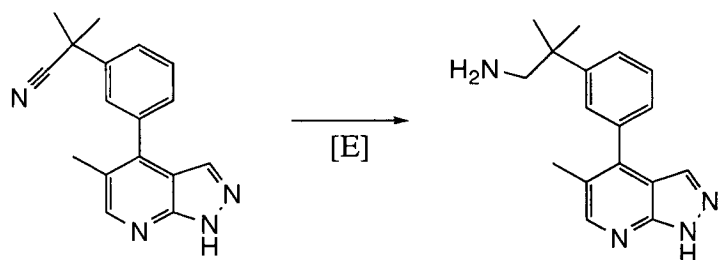
^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 2.46 (s, 3H), 7.87 (s, 1H) 及 13.87 (br s, 1H) ppm; MS (ES^+) 260



[D] - 2-甲基-2-(3-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙腈之製備

將二羥基硼烷酯-2-甲基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]丙腈(200毫克, 0.7376毫莫耳)、碘化4-碘基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(191.1毫克, 0.7376毫莫耳)、 Na_2CO_3 (1.106毫升, 2M, 2.213毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85.23毫克, 0.07376毫莫耳)置於微波管中, 並添加無水二氧陸園(5.000毫升)。將所形成之懸浮液於 150°C 下, 在微波(使用10分鐘爬升及氮冷卻)中攪拌60分鐘。使反應混合物於EtOAc與鹽水之間作分液處理。將水層以EtOAc (3 x 20毫升)萃取, 且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得油狀物。使混合物藉管柱層析純化(10-100% EtOAc在己烷中, ~100毫升矽膠, 裝填於DCM中), 而得油狀物, 使其自MeCN/ H_2O 凍乾, 獲得固體(217毫克, 57%產率)。

^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.83 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 7.72-7.40 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H) 及 13.69 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 277



[E] - 2-甲基-2-(3-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙-1-胺之製備

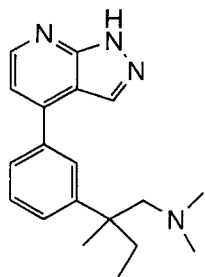
在 0°C 下，於 2-甲基-2-(3-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丙腈(108 毫克，0.3908 毫莫耳)在 THF (20 毫升)中之經冷卻溶液內，慢慢添加氫化鋰鋁溶液(781.5 微升，2M，1.563 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，然後使其溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。接著，使混合物冷卻至 0°C，且以水使反應淬滅。添加 EtOAc，及使混合物通過矽藻土墊。分離有機物質，以飽和 NaCl 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得半固體，使其自 MeCN/H₂O 凍乾，(34 毫克，產率 = 31%)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.28-1.24 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.78 (s, 1H) 及 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H) ppm; MS (ES⁺) 281

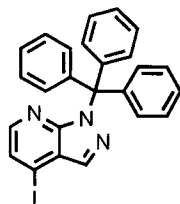
表 15

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
219	277	2.89	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72-7.40 (m, 4H), 2.40 (s, 3H) 及 1.83 (s, 6H) ppm
237	281	2.01	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) 及 1.28-1.24 (m, 6H) ppm

實例 15：2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-N,N,2-三甲基丁-1-胺(化合物 138)之製備



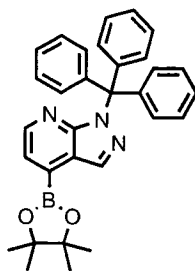
步驟 1：4-碘基-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



使 4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(15 克，61.22 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(300 毫升)中，並使溶液於冰浴中冷卻下來至 5 °C。分次添加氫化鈉(60%，2.938 克，73.46 毫莫耳)，且在此溫度下留置攪拌 2 小時。在此段時間後，逐滴添加三苯甲基氯(18.77 克，67.34 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(150 毫升)中之溶液，歷經 30 分鐘。再攪拌 2 小時後，藉蒸發移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與飽和重碳酸鹽(2 x 100 毫升)之間作分液處理。將有機層進一步以鹽水(100 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得褐色油。使此殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為白色固體(較低極性溶離份：2-區域異構物，13.71 克，46% 產率；較具極性溶離份：3-區域異構物，淡黃色固體，8.06 克，27% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.16-7.31 (15H, m), 7.59 (1H, d), 7.89 (1H, d) 及 8.10 (1H, s) ppm；MS (ES⁺) 488.

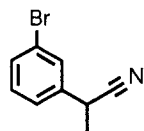
步驟2：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



使4-碘基-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(9.61克，19.72毫莫耳)、醋酸鉀(5.806克，59.16毫莫耳)及雙(品叻可)二硼(6.008克，23.66毫莫耳)溶於二氧陸園(100毫升)之混合物中。使氮起泡經過反應混合物，歷經20分鐘，然後以一份添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(805.2毫克，0.99毫莫耳)，並將反應混合物密封，且在鼓風屏蔽後，加熱至120°C，歷經24小時。使反應混合物冷卻下來至室溫，經過矽藻土路徑過濾，及以醋酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液，並使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，而得標題化合物，為米黃色固體(7.08克，74%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.35 (12H, s), 7.19-7.32 (16H, m) 及 8.25-8.29 (2H, m) ppm; MS (ES $^+$) 488.

步驟3：2-(3-溴苯基)丙腈

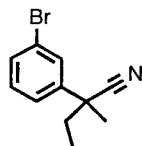


於3-溴苯基乙腈(12克，61.2毫莫耳)在四氫呋喃(150毫升)中，冷卻至0°C之溶液內，分次添加礦油中之60%氫化鈉(2.25克，56.3毫莫耳)，歷經10分鐘。將反應混合物在0°C下攪拌40分鐘。在0°C下逐滴添加碘化甲烷(5.71毫升，91.8毫莫耳)。

耳)，並將反應混合物於0°C下再攪拌1小時。以醋酸乙酯(250毫升)稀釋反應混合物，以水與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(ISCO相關物件，330克管柱，0-20% EtOAc 石油醚)，而得標題化合物，為無色油(7.06克，55%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.55 (3H, d), 4.35 (1H, q), 7.37-7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d) 及 7.63 (1H, t) ppm.

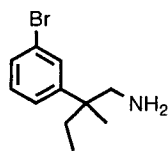
步驟4：2-(3-溴苯基)-2-甲基丁烷腈



於2-(3-溴苯基)丙腈(600毫克，3.06毫莫耳)在四氫呋喃(15毫升)中，冷卻至0°C之溶液內，以一份添加礦油中之60%氫化鈉(184毫克，4.59毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌40分鐘。在0°C下逐滴添加碘化乙烷(0.49毫升，6.12毫莫耳)，並將反應混合物於0°C下再攪拌2小時。以醋酸乙酯(250毫升)稀釋反應混合物，以水與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(ISCO相關物件，40克管柱，0-10% EtOAc 石油醚)，而得標題化合物，為無色膠黏性油(0.526克，72%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.84 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.98 (2H, q), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m) 及 7.65 (1H, t) ppm.

步驟5：2-(3-溴苯基)-2-甲基丁-1-胺

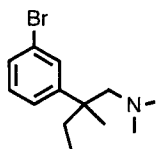


使 2-(3-溴苯基)-2-甲基丁烷脞 (1678.5 毫克, 7.049 毫莫耳) 在無水 THF (28 毫升) 中之溶液於冰浴中冷卻。慢慢逐滴添加 PhMe 中之 $\text{AlH}_3 : (\text{Me})_2\text{EtN}$ 複合物 0.5M (28.20 毫升, 0.5M, 14.10 毫莫耳), 並將所形成之溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘。使混合物溫熱至室溫, 且攪拌 4.5 小時。藉由逐滴添加 1:1 THF : 水 (~30 毫升) 小心地使反應淬滅。將所形成之懸浮液激烈攪拌, 及經過矽藻土墊過濾。使所收集之固體於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理, 並進一步以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取水層, 且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得淡褐色油。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (5% MeOH 在 DCM 中, 裝填於 DCM 中, ~200 毫升矽膠), 獲得產物, 為黃色油 (1137.8 毫克, 67% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 0.60 (3H, t), 1.12 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.75 (1H, m) 及 7.25-7.42 (4H, m) ppm;

MS (ES^+) 244

步驟 6: 2-(3-溴苯基)-N,N,2-三甲基丁-1-胺



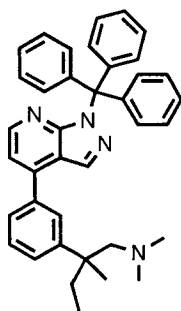
將 2-(3-溴苯基)-2-甲基丁-1-胺 (200 毫克, 0.8259 毫莫耳) 與甲酸 (311.7 毫克, 255.5 微升, 6.772 毫莫耳) 之混合物置於 2.5 毫升 Wheaton 小玻璃瓶中, 並以水中之甲醛 37wt% (232.3 毫克, 214.5 微升, 37%w/v, 2.643 毫莫耳) 處理。將所形成之混合物在室

溫下攪拌 30 分鐘，然後在 100°C 下攪拌 60 分鐘。使反應混合物於 EtOAc 與飽和 Na_2CO_3 之間作分液處理。以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取水層，且將合併之有機物質以鹽水 (3 x 10 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得黃色黏稠油。使其在矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (5% MeOH 在 DCM 中，~75 毫升矽膠)，獲得無色膠質，使其藉管柱層析進一步純化 (MeOH，~75 毫升 R-P 矽膠，裝填在 MeOH 中)，獲得不透明白色油 (68.6 毫克，31% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 0.53 (3H, t), 1.21 (3H, m), 1.45 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.92 (6H, m), 2.39 (2H, m) 及 7.21-7.41 (4H, m) ppm;

MS (ES^+) 272

步驟 7: N,N,2-三甲基-2-(3-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺

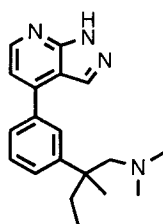


將 2-(3-溴苯基)-N,N,2-三甲基丁-1-胺 (62 毫克，0.2295 毫莫耳)、1-三苯甲基-4-二羥基硼烷酯基氮吡啶 (111.9 毫克，0.2295 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (344.2 微升，2M，0.6885 毫莫耳) 在二氧陸圀 (2 毫升) 中之懸浮液，以 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ (5.867 毫克，0.01148 毫莫耳) 處理，並將所形成之混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。使混合物冷卻至室溫，並於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取，且使合併之有機物質以

Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得橘色/褐色膠質。使其藉管柱層析純化(5% MeOH在DCM中，~75毫升矽膠)，獲得淡橘色膠質(91.4毫克，72%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.60 (3H, t), 1.12 (2H, m), 1.41 (3H, m), 1.55 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.01 (6H, m), 7.25 (17H, m), 7.60 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, m) 及 8.31 (2H, m) ppm; MS (ES⁺) 551

步驟8：2-(3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-N,N,2-三甲基丁-1-胺



使N,N,2-三甲基-2-(3-(1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)丁-1-胺(89.3毫克，0.1621毫莫耳)溶於無水DCM(2毫升)中，並在冰浴中冷卻。添加三乙基矽烷(75.39毫克，103.6微升，0.6484毫莫耳)，接著為TFA(2毫升)。將所形成之混合物在0°C下攪拌85分鐘，然後在真空下濃縮。使殘留物於EtOAc與1:1濃HCl/水之間作分液處理。將有機層進一步以1:1濃HCl/水(3 x 20毫升)萃取，且使合併之含水物質在冰浴中冷卻，及以5M NaOH小心地鹼化。以EtOAc(3 x 20毫升)萃取鹼性含水混合物，並將合併之有機物質以鹽水(3 x 10毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得黃色膠質。使其藉管柱層析純化(10% MeOH在DCM中，~75毫升矽膠)，獲得無色膠質，將其以戊烷研製，獲得白色粉末(12.3毫克，24%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H),

1.57 (dd, $J = 7.2, 13.8$ Hz, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) 及 13.82 (s, 1H) ppm; MS (ES^+)

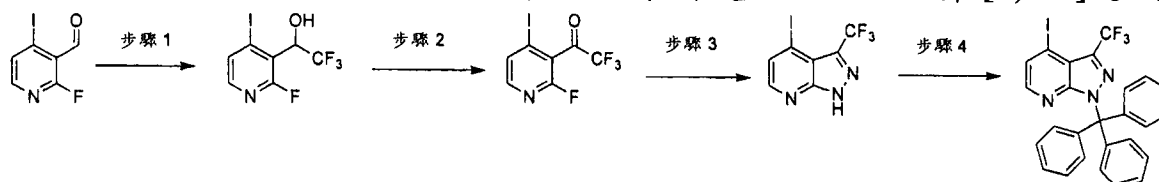
309

表 16

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	1H -NMR
138	309.2	3.12	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (dd, $J = 7.2, 13.8$ Hz, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) 及 13.82 (s, 1H) ppm
141	295.2	2.67	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.63 (dd, $J = 7.2, 13.8$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 7.2, 13.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) 及 13.81 (s, 1H) ppm
151	281.2	2.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.63 (dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H) 及 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) ppm
152	281.2	2.84	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.63 (dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H) 及 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) ppm
310	324.05	1.92	1H NMR : (DMSO, 400 MHz) 1.65 (2H, br s), 2.47 (3H, s), 2.98 (2H, s), 3.56 (1H, d), 3.93 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.83 (1H, br s).
319	319.01	2.95	

#	M+1 (發現值)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
323	290.03	2.72	(400 MHz, DMSO) 異構物混合物: 2.40 (3H, s, X), 2.48 (3H, s, Y), 3.71 (2H, s, X), 3.79 (2H, s, Y), 6.01-6.03 (2H, m, X+Y), 7.29 (1H, s, X), 7.35 (1H, s, Y), 7.37 (1H, d, X), 7.39 (1H, d, Y), 7.44 (2H, s, X), 7.54 (2H, s, Y), 7.70 (1H, s, X), 7.76 (1H, s, Y), 8.32 (1H, s, X), 7.75 (1H, s, Y), 8.34 (1H, s, X), 8.42 (1H, s, Y), 8.58 (1H, d, X), 8.60 (1H, d, Y), 13.79 (1H, br s, X), 13.82 (1H, br s, Y).
325	334.37	2.73	(DMSO, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.81 (2H, d), 3.63 (1H, d), 3.80 (1H, d), 5.12 (1H, d), 5.19 (1H, d), 5.65-5.71 (1H, m), 5.37-5.38 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.72 (1H, s, NH), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
326	349.05	2.9	(DMSO, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.81 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.84 (1H, d), 5.13 (1H, d), 5.17 (1H, d), 5.62-5.70 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.63 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 14.81 (1H, br s).
327	385.14	2.93	(DMSO, 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.34 (2H, s), 3.68 (1H, d), 3.86 (1H, d), 7.12-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.59 (2H, d), 8.05 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
330	354	2.63	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.77-1.89 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 2H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) 及 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H) ppm

實例 16, 4-甲基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



步驟 1: 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙醇

使 2-氟基-4-碘-吡啶-3-羧甲醛 (50 克, 199.2 毫莫耳) 溶於無水 THF (600.0 毫升) 中, 並使混合物冷卻至 3.5°C。添加三甲基-(三氟甲基)矽烷 (102.0 克, 106.0 毫升, 717.1 毫莫耳), 並將混合物攪拌 10 分鐘 (溫度保持在 3.6°C 下), 然後逐滴添加氟化四丁基銨 (9.960 毫升, 1M, 9.960 毫莫耳) (在 THF 中)。在添加約 0.5 毫升時, 使溫度迅速地增加至 23.6°C。慢慢添加溶液之其

餘部份，歷經 10 分鐘-反應溫度並未進一步增加。反應混合物於顏色上變成深褐色。且藉由緩慢添加 6M HCl (500 毫升) 稀釋，其中冰浴仍然在適當位置上。溫度增加至最高為 27.8 °C。將混合物攪拌 10 分鐘，接著於冰浴中再冷卻，及以固體部份添加氫氧化鈉(總計 120 克)，然後以水中之濃溶液。最後混合物之 pH 值為 6-7。將混合物以 EtOAc (500 毫升) 稀釋，並移除有機層。以 EtOAc (2 x 500 毫升) 萃取水溶液，且將合併之有機物質以鹽水 (250 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮成深褐色油，使其經過矽膠填充柱藉過濾純化，以 15%-30% EtOAc/ 己烷溶劑系統溶離。收集產物，為米黃色固體 (45 克，71% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) δ 3.47 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.72 (m, 1H) ppm; MS (ES⁺) 322

步驟 2：2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基吡啶-3-基)乙醇

使 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基-3-吡啶基)乙醇 (45 克，140.2 毫莫耳) 溶於無水甲苯 (1 升) 中。分次添加氧化錳(IV) (143.4 克，1.402 毫莫耳)，並迅速攪拌。將混合物加熱至回流，歷經 3 小時，然後使其冷卻，及經過矽藻土填充柱過濾。將固體殘留物以 EtOAc 洗滌，並使濾液濃縮成深紅色油，將其在石油醚中配成漿液，接著過濾，獲得白色固體不純物。使濾液濃縮，而得產物，為紅色油 (40 克，89% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (m, 1H), 7.91 (m, 1H) ppm; MS (ES⁺) 319

步驟 3：4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶

使 2,2,2-三氟-1-(2-氟基-4-碘基-3-吡啶基)乙酮(40 克, 125.4 毫莫耳)溶於 1,4-二氧陸園(300 毫升)中。逐滴添加胼單水合物(18.83 克, 18.30 毫升, 376.2 毫莫耳), 並將混合物加熱至 90 °C, 歷經 90 分鐘。使混合物冷卻, 且倒入 EtOAc (800 毫升)與 3:1 飽和 NaHCO₃/鹽水(500 毫升)中。分離有機層, 並以 EtOAc (3 x 50 毫升)萃取水溶液。將合併之有機物質以鹽水(100 毫升)洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮。將殘留物在 DCM (50 毫升)中配成漿液, 並將所形成之白色固體藉過濾單離, 以 DCM 洗滌, 及乾燥(28.7 克, 73% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 7.97 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 14.85 (br s, NH) ppm; MS (ES⁺) 314

步驟 4: 4-甲基-3-(三氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

使 4-碘基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶并[5,4-b]吡啶(28.7 克, 91.69 毫莫耳)溶於無水 DMF (300 毫升)中。使混合物於冰浴中冷卻, 並分次添加氫化鈉(4.036 克, 100.9 毫莫耳), 歷經 10 分鐘。將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後以一份三苯甲基氯(26.84 克, 96.27 毫莫耳)處理。使反應物溫熱至環境, 且攪拌 16 小時。使反應混合物於冰浴中冷卻, 並慢慢添加水(500 毫升)。將所形成之固體攪拌 30 分鐘, 接著過濾, 以水洗滌, 及在高真空下, 於 50°C 下乾燥(50.5 克, 99% 產率)。

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 7.15-7.17 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 9H), 7.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H) 及 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H) ppm

實例 17

PKC θ

製備檢測緩衝液溶液，其包含 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 0.1 mM EDTA 及 0.01% Brij。含有試劑達最後檢測濃度為 0.00001% Triton X-100, 200 微克/毫升磷脂醯絲胺酸, 20 微克/毫升二醯基甘油, 360 μM NADH, 3 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, 70 微克/毫升丙酮酸激酶, 24 微克/毫升乳酸脫氫酶, 2 mM DTT, 100 μM 受質肽 (ERM RPRKRQGSVRRRV) 及 18 nM PKC θ 激酶之酵素緩衝劑係在檢測緩衝液中製成。於 384 井板中之 60 微升此酵素緩衝劑內，添加 2 微升在 DMSO 中之 VRT 儲備溶液。使混合物在 30°C 下達成平衡 10 分鐘。酵素反應係藉由添加在檢測緩衝液中製成達最後檢測濃度為 240 μM 之 5 微升儲備液 ATP 溶液引發。最初速率數據係在 30°C 下，使用分子裝置 Spectramax 板讀取器 (Sunnyvale, CA)，自 340 nM 下之吸光率之改變速率 (相應於 NADH 之化學計量消耗) 測定 15 分鐘。關於各 K_i 測定，涵蓋 VRT 濃度範圍為 0-20 μM 之 12 個數據點係重複獲得 (DMSO 儲備液係製自最初 10 mM VRT 儲備液，且接著為 1:2 連續稀釋液)。 K_i 值係藉由非線性回歸，使用 Prism 包裝軟體 (Prism 4.0a, Graphpad 軟體, San Diego, CA) 計算自最初速率數據。在表 2-6 中之 K_i 值係被表示為 $A < 0.05 \mu\text{M}$ ， $A^* > 0.21 \mu\text{M}$ ， $B < 0.5 \mu\text{M}$ ， $B^* > 0.7 \mu\text{M}$ ， $BB^* > 0.39 \mu\text{M}$ ， $C < 2.8 \mu\text{M}$ ， $C^* > 1.2 \mu\text{M}$ ， $D^* > 2.0 \mu\text{M}$ ， $D > 2.8 \mu\text{M}$ 。

A 化合物為：1, 2, 3, 4, 5, 18, 31, 32, 34, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 62, 78, 85, 88, 98, 101, 103, 110, 111, 114, 122, 123, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 139, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,

172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 185, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 235, 241, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 312, 314, 316, 317, 318, 319, 324, 328, 329 及 330 。

A* 化合物為：100 。

B 化合物為：6, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 30, 36, 38, 39, 40, 42, 44, 52, 54, 55, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 74, 79, 80, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 113, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 132, 137, 138, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 175, 176, 181, 182, 183, 186, 190, 193, 216, 218, 220, 224, 225, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 243, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 294, 308, 321, 323, 325, 326 及 327 。

B* 化合物為：112, 115, 116, 117, 118, 119, 124, 180, 219, 221, 222, 226, 239, 244, 252, 253, 269, 270, 289, 295, 298, 320 及 322 。

C 化合物為：9, 12, 15, 16, 26, 27, 35, 37, 43, 53, 58, 60, 69, 71, 72, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 96, 187, 203, 217, 223, 230, 237 及 315 。

D 化合物為：7, 29, 33, 56 及 202 。

沒有數據：299 與 300 。

PKC δ

製備檢測緩衝液溶液，其包含 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 0.1 mM EDTA 及 0.01% Brij。含有試劑達最

後檢測濃度為 0.002% Triton X-100, 200 微克 / 毫升 磷脂醯絲胺酸, 20 微克 / 毫升 二醯基甘油, 360 μM NADH, 3 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, 70 微克 / 毫升 丙酮酸激酶, 24 微克 / 毫升 乳酸脫氫酶, 2 mM DTT, 150 μM 受質肽 (ERM₂PRKRQGSVRRRV 順序識別碼 2) 及 46 nM PKC δ 激酶之酵素緩衝劑係在檢測緩衝液中製成。於 384 井板中之 16 微升此酵素緩衝劑內, 添加 1 微升在 DMSO 中之 VRT 儲備溶液。使混合物在 30°C 下達成平衡 10 分鐘。酵素反應係藉由添加在檢測緩衝液中製成達最後檢測濃度為 150 μM 之 16 微升儲備液 ATP 溶液引發。最初速率數據係在 30°C 下, 使用分子裝置 Spectramax 板讀取器 (Sunnyvale, CA), 自 340 nm 下之吸光率之改變速率 (相應於 NADH 之化學計量消耗) 測定 15 分鐘。關於各 K_i 測定, 涵蓋 VRT 濃度範圍為 0-20 μM 之 12 個數據點係重複獲得 (DMSO 儲備液係製自最初 10 mM VRT 儲備液, 且接著為 1:2 連續稀釋液)。 K_i 值係藉由非線性回歸, 使用 Prism 包裝軟體 (Prism 4.0a, Graphpad 軟體, San Diego, CA) 計算自最初速率數據。

A 化合物為: 41, 51, 129, 135, 148, 151, 155, 185, 204, 205, 212, 213, 234, 255, 258, 260, 261, 264, 266, 277, 281 及 318。

B 化合物為: 1, 2, 3, 31, 32, 34, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 98, 133, 134, 139, 141, 143, 144, 146, 149, 150, 152, 154, 162, 165, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 191, 192, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 206, 207, 208, 209, 214, 215, 229, 232, 235, 254, 256, 257, 259, 262, 263, 265, 267, 268, 271, 273, 274, 275, 278, 280, 282, 284, 285, 286, 290, 293, 301, 302, 305, 306, 308, 311, 314, 319 及 330。

C 化合物為：4, 5, 6, 13, 18, 30, 36, 42, 44, 52, 55, 64, 66, 70, 71, 73, 74, 78, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 99, 104, 111, 122, 123, 130, 131, 132, 136, 138, 140, 142, 145, 153, 156, 157, 159, 160, 164, 166, 170, 176, 181, 182, 183, 186, 188, 196, 210, 211, 216, 225, 227, 228, 230, 231, 233, 237, 238, 241, 246, 248, 249, 250, 272, 276, 279, 283, 287, 288, 291, 297, 303, 309, 312, 323 及 328。

C* 化合物為：226, 244, 245, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 292, 294, 295, 296, 298, 304, 307, 310, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327 及 329。

D 化合物為：7, 8, 10, 11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 57, 59, 62, 67, 69, 72, 75, 76, 77, 79, 80, 84, 85, 86, 92, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 137, 147, 202 及 203。

D* 化合物為：102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 158, 161, 163, 175, 180, 187, 190, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 236, 239, 240, 242, 243 及 289。

沒有數據：9, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 68, 81, 82, 83, 189, 299 及 300。

PKC α

製備檢測緩衝液溶液，其包含 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 100 μ M CaCl₂ 及 0.01% Brij。含有試劑達最後檢測濃度為 0.002% Triton X-100, 100 微克 / 毫升磷脂醯絲胺酸，20 微克 / 毫升二醯基甘油，360 μ M NADH, 3 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯，70 微克 / 毫升丙酮酸激酶，24 微克 /

毫升乳酸脫氫酶, 2 mM DTT, 150 μ M 受質肽 (RRRRRKGSFKRKA 順序識別碼 1) 及 4.5 nM PKC α 激酶之酵素緩衝劑係在檢測緩衝液中製成。於 384 井板中之 16 微升此酵素緩衝劑內, 添加 1 微升在 DMSO 中之 VRT 儲備溶液。使混合物在 30°C 下達成平衡 10 分鐘。酵素反應係藉由添加在檢測緩衝液中製成達最後檢測濃度為 130 μ M 之 16 微升儲備液 ATP 溶液引發。最初速率數據係在 30°C 下, 使用分子裝置 Spectramax 板讀取器 (Sunnyvale, CA), 自 340 nm 下之吸光率之改變速率 (相應於 NADH 之化學計量消耗) 測定 15 分鐘。關於各 Ki 測定, 涵蓋 VRT 濃度範圍為 0-20 μ M 之 12 個數據點係重複獲得 (DMSO 儲備液係製自最初 10 mM VRT 儲備液, 且接著為 1:2 連續稀釋液)。Ki 值係藉由非線性回歸, 使用 Prism 包裝軟體 (Prism 4.0a, Graphpad 軟體, San Diego, CA) 計算自最初速率數據。

A 化合物為: 135, 185, 204, 212, 213, 255, 256, 258, 261, 263, 264, 266, 274 及 277。

B 化合物為: 1, 32, 41, 45, 46, 47, 48, 51, 91, 110, 111, 129, 131, 133, 134, 139, 141, 144, 148, 149, 151, 152, 154, 155, 156, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 171, 173, 174, 178, 179, 184, 188, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 201, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 237, 241, 249, 250, 254, 257, 259, 260, 262, 265, 267, 268, 271, 272, 273, 275, 276, 278, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 292, 293, 296, 297, 303, 307, 311, 312, 318, 319, 323, 324, 325 及 330。

B* 化合物為: 100。

C 化合物為: 13, 18, 30, 31, 34, 36, 40, 42, 44, 49, 50, 52, 55, 57, 62,

64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 78, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 122, 123, 130, 132, 136, 138, 140, 142, 143, 145, 146, 150, 153, 157, 158, 159, 161, 169, 170, 172, 177, 181, 186, 189, 195, 196, 216, 218, 225, 230, 231, 238, 248, 279, 284, 290, 301, 302, 304, 305, 309, 310, 314, 327 及 328 。

C* 化合物為：108, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 163, 175, 176, 180, 182, 183, 187, 190, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 233, 235, 236, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 289, 291, 294, 295, 298, 306, 308, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 326 及 329 。

D 化合物為：11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 59, 72, 75, 76, 77, 79, 84, 94, 96, 97, 137, 147, 202 及 203 。

沒有數據：2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 81, 82, 83, 299 及 300 。

雖然吾人已提出許多本發明之具體實施例，但顯而易見的是，本發明之基本實例可經改變，以提供利用本發明化合物、方法及製程之其他具體實施例。因此，應明瞭的是，本發明之範圍係欲被隨文所附之申請專利範圍，而非被已以本文實例方式表示之特殊具體實施例所界定。

五、中文發明摘要：

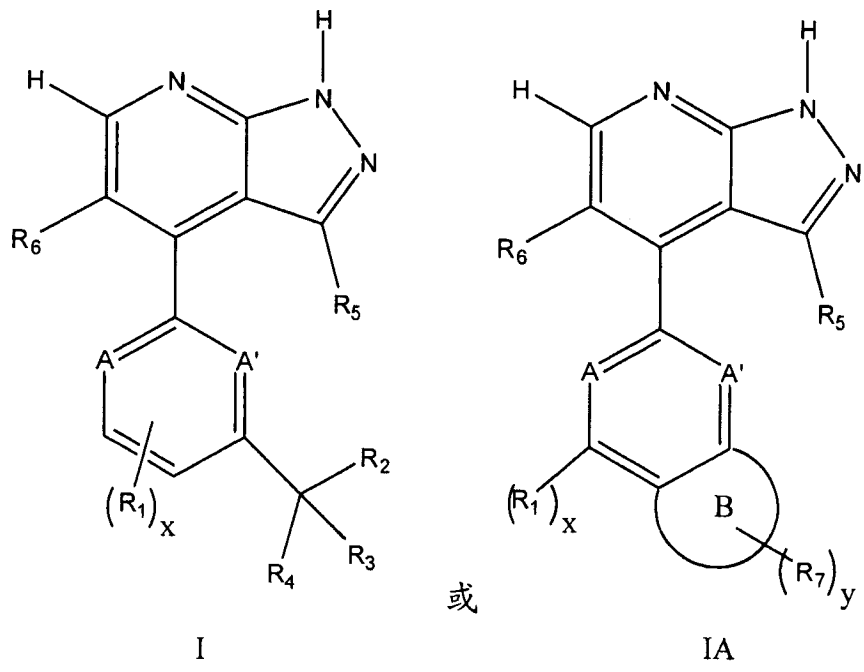
本發明係關於可作為蛋白質激酶抑制劑使用之化合物。
本發明亦提供包含該化合物之藥學上可接受之組合物，及
在各種疾病、症狀或病症之治療中使用此組合物之方法。
本發明亦提供製備本發明化合物之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds useful as inhibitors of protein kinase. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders. The invention also provides processes for preparing compounds of the inventions.

十、申請專利範圍：

1. 一種以結構式I或IA表示之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

A 與 A' 係獨立為 -N- 或 -C(R⁺)- ;

環 B 為五-或六-員飽和碳環狀或雜環狀環；

R₁為鹵素、-CN、-NO₂或-T1-Q1；

T1 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 T1 之一或多個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 -O-、-S(O)_p-、-N(R')- 或 -C(O)-；且 T1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代；

Q1 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，或 8-12 員飽和、部份飽和或完全不飽和雙環狀環，具有 0-5 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 Q1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{O1} 取代；其中當 R₁ 為 T1-Q1 時，則 T1 與

Q1 並非皆為不存在；

R_2 為 $-H$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 、 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ 或 C1-10 脂族，視情況被一或多個鹵素、苯基、 OR^* 或 $N(R^*)_2$ 取代；

各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^*C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^*$ 、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^*C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；

各 R_5 與 R_6 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族；

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R^{**})_2$ ，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $C=O$ ；

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R)_2$ 或 $-CN$ ；

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p NR''$ 、鹽基、烷氧羰

基烷基或乙醯氧基烷基；

各 R^+ 係獨立為 -H、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^{++} 係獨立為 -H 或鹵素；

各 R' 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 $R^{\wedge}$ 係獨立為 -H、C1-10 烷基或芳烷基，其中各 $R^{\wedge}$ 係視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R'' 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^* 係獨立為 -H 或 C-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^{**} 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

x 為 0 或 1；

y 為 0, 1 或 2；

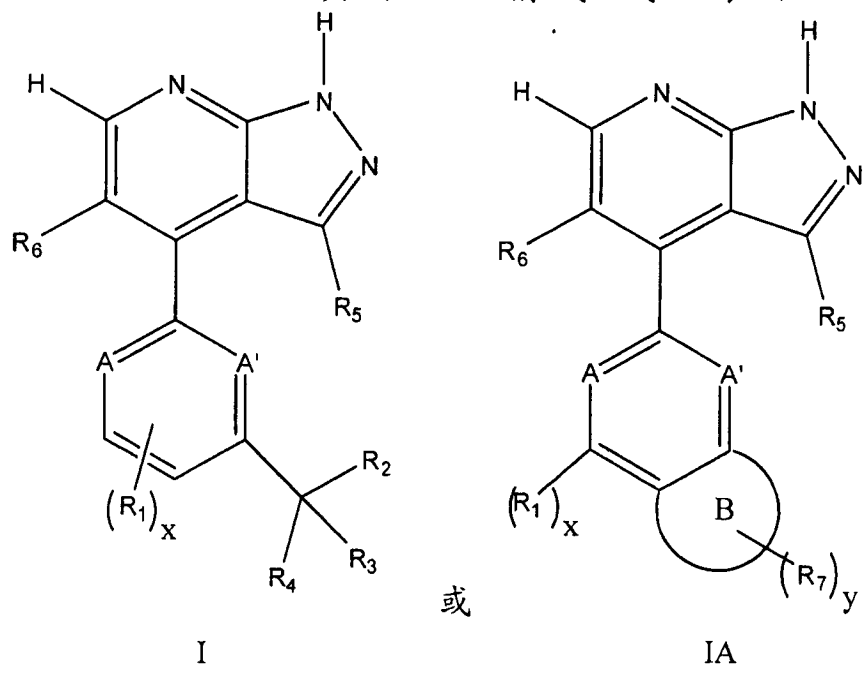
各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3；且

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R_2 為 -H、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 、 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ 或 C1-10 脂族，視情況被一或多個鹵素、 OR^* 或 $N(R^*)_2$ 取代。

3. 如請求項2之化合物，其係以結構式I或IA表示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

A 與 A' 係獨立為 -N- 或 -C(R⁺)- ;

環 B 為五-或六-員飽和碳環狀或雜環狀環；

R₁為鹵素、-CN、-NO₂或-T1-Q1；

T1 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 T1 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 -O-、-S(O)_p-、-N(R')- 或 -C(O)-；且 T1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代；

Q1 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，或 8-12 員飽和、部份飽和或完全不飽和雙環狀環，具有 0-5 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 Q1 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代；其中當 R_1 為 T1-Q1 時，則 T1 與 Q1 並非皆為不存在；

R_2 為 $-H$ 、C1-10 脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ ；

各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 脂族、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^* C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p NR^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^* C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；

各 R_5 與 R_6 係獨立為 $-H$ 、鹵素、C1-10 鹵基脂族或 C1-10 脂族；

各 R_7 係獨立為 C1-10 鹵基脂族、C1-10 脂族、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R^{**})_2$ ，或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $C=O$ ；

各 J_{T1} 係獨立為鹵素、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 $-CN$ ；

各 J_{Q1} 係獨立為鹵素、C1-10 烷基、C1-10 鹵烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p NR''$ 、鹽基、烷氧羰基烷基或乙鹽氧基烷基；

各 R^+ 係獨立為 -H、鹵素或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^{++} 係獨立為 -H 或鹵素；

各 R' 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 $R^{\wedge}$ 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R'' 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^* 係獨立為 -H 或 C-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

各 R^{**} 係獨立為 -H 或 C1-10 烷基，視情況且獨立地被至高五個鹵素基團取代；

x 為 0 或 1；

y 為 0, 1 或 2；

各 n 係獨立為 0, 1, 2 或 3；且

各 p 係獨立為 0, 1 或 2。

4. 如請求項 3 之化合物，其中結構式係以式 I 表示。

5. 如請求項 1、2、3 或 4 中任一項之化合物，其中：

A 為 -N- 或 -C(R^+)-；且 A' 為 -C(R^+)-。

6. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其中：

R^+ 為 -H。

7. 如請求項 1-6 中任一項之化合物，其中：

R_1 為鹵素或 $-T1-Q1$ 。

8. 如請求項 1-7 中任一項之化合物，其中：

$T1$ 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 $T1$ 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 $-O-$ 、 $-N(R')$ - 或 $-C(O)-$ ；且 $T1$ 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代。

9. 如請求項 1-8 中任一項之化合物，其中：

$Q1$ 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 $Q1$ 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代。

10. 如請求項 1-9 中任一項之化合物，其中：

各 J_{T1} 係獨立為 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 $-CN$ 。

11. 如請求項 1-10 中任一項之化合物，其中：

各 J_{Q1} 係獨立為 C1-10 烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 或 鹽基。

12. 如請求項 1-11 中任一項之化合物，其中：

R_2 為 C1-10 脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ 。

13. 如請求項 1-12 中任一項之化合物，其中：

各 R_3 與 R_4 係獨立為 $-H$ 、C1-10 脂族、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ ；或

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 $C=O$ ，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨

立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R^{*})₂ 及 -OR^{*}。

14. 如請求項 1-12 中任一項之化合物，其中：

各 R₃ 與 R₄ 係獨立為 -H、C1-10 脂族、環烷基烷基，其中 R₃ 與 R₄ 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、-CN、-NO₂、-N(R^{*})₂ 及 -OR^{*}；或

R₃ 與 R₄ 和彼等所連接之碳一起採用，形成 C=O，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、-N(R^{*})₂ 及 -OR^{*}。

15. 如請求項 1-14 中任一項之化合物，其中：

A 為 -C(R⁺)-。

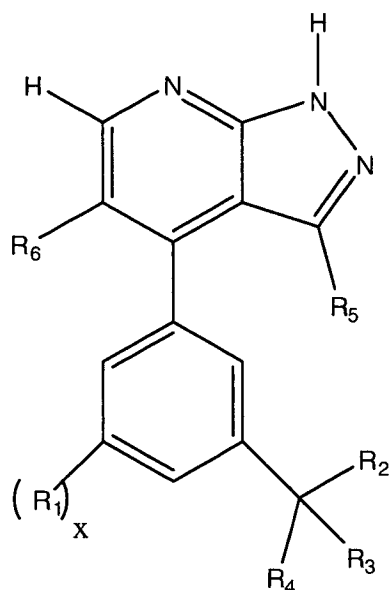
16. 如請求項 1-15 中任一項之化合物，其中：

J_{T1} 為 -OR[^]。

17. 如請求項 1-10 或 12-16 中任一項之化合物，其中：

R₂ 為 -H、C1-10 脂族、-(CR⁺⁺₂)_nCN、-(CR⁺⁺₂)_nN(R)₂ 或 -(CR⁺⁺₂)_nOR。

18. 如請求項 1-4、7-14 或 16-17 中任一項之化合物，其中化合物係以結構式 IB 表示：



IB ;

或其藥學上可接受之鹽。

19. 如請求項 1-13 或 15-18 中任一項之化合物，其中：

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成 3-8 員飽和或部份飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

20. 如請求項 1-13 或 15-18 中任一項之化合物，其中：

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括環丙基、環丁基、環己基、環戊基、一氮四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、一氮七園烷基、二氮七園烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、環氧丙烷基、二氫咪唑基、噻唑啉基或四氫嘧啶基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

21. 如請求項 1-10、12-13 或 15-20 中任一項之化合物，其中：

R_2 為 -H 或 C1-10 脂族；且

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括一氮四圓基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、一氮七圓烷基、二氮七圓烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、環氧丙烷基、二氫咪唑基、噻唑啉基或四氫呋喃基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

22. 如請求項 1-13 或 15-20 中任一項之化合物，其中：

R_2 為 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 或 $-(CR^{++}_2)_n OR$ ；

R_3 與 R_4 和彼等所連接之碳一起採用，形成單環狀環，選自包括環丙基、環丁基、環己基或環戊基，其中該環係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括 =O、=S、C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、-CN、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

23. 如請求項 1-10、12-13 或 15-19 中任一項之化合物，其中：

R_2 為 -H、C1-10 脂族、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R)_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR$ 或 $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R)_2$ ；且

各 R_3 與 R_4 係獨立為 -H、C1-10 脂族、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或芳烷基，其中 R_3 與 R_4 係視情況且獨立地被一或多個基團取代，該基團選自包括鹵素、-CN、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 及 $-OR^*$ 。

24. 如請求項 1-23 中任一項之化合物，其中

R_5 為 -H、Cl、C1-4 鹵烷基或 C1-4 烷基；且

R_6 為 -H 或 C1-4 烷基。

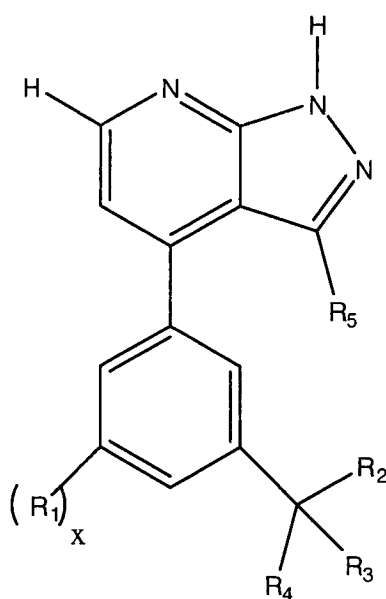
25. 如請求項 1-24 中任一項之化合物，其中

R_5 為 -H、Cl、三氟甲基、甲基、乙基或環丙基；且

R_6 為 -H。

26. 如請求項 1-4、7-14 或 16-25 中任一項之化合物，其中化合物

係以結構式 IC 表示：



IC

或其藥學上可接受之鹽。

27. 如請求項 1、2 或 3 中任一項之化合物，其中結構式係以式

IA 表示。

28. 如請求項 1 或 27 中任一項之化合物，其中：

A 為 -N- 或 -C(R⁺)-；且 A' 為 -C(R⁺)-。

29. 如請求項 1-3 或 27-28 中任一項之化合物，其中：

R⁺ 為 -H。

30. 如請求項 1-3 或 27-29 中任一項之化合物，其中：

R_1 為鹵素或 $-T1-Q1$ 。

31. 如請求項 1-3 或 27-30 中任一項之化合物，其中：

$T1$ 係為不存在，或 C1-10 脂族，其中 $T1$ 之至高三個亞甲基單位係視情況且獨立地被 G 置換，其中 G 為 $-O-$ 、 $-N(R')$ - 或 $-C(O)-$ ；且 $T1$ 係視情況且獨立地被一或多個 J_{T1} 取代。

32. 如請求項 1-3 或 27-31 中任一項之化合物，其中：

$Q1$ 係為不存在，或 3-8 員飽和、部份飽和或完全不飽和單環狀環，具有 0-3 個獨立選自包括 O、N 及 S 之雜原子，其中 $Q1$ 係視情況且獨立地被一或多個 J_{Q1} 取代。

33. 如請求項 1-3 或 27-32 中任一項之化合物，其中：

各 J_{T1} 係獨立為 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 或 $-CN$ 。

34. 如請求項 1-3 或 27-33 中任一項之化合物，其中：

各 J_{Q1} 係獨立為 C1-10 烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 或 鹽基。

35. 如請求項 1-3 或 27-34 中任一項之化合物，其中：

環 B 為五-或六-員飽和碳環。

36. 如請求項 1-3 或 27-35 中任一項之化合物，其中：

各 R_7 係獨立為 C1-10 脂族、C1-10 鹵基脂族、鹵素、 $-CN$ 、 $-N(R^{**})_2$ 或 $-OR^{**}$ ；或兩個 R_7 基團和彼等所連接之碳一起形成 $C=O$ 。

37. 如請求項 1-3 或 27-36 中任一項之化合物，其中：

A 為 $-C(R^+)-$ 。

38. 如請求項 1-3 或 27-37 中任一項之化合物，其中：

J_{T1} 為 $-OR^{\wedge}$ 。

39. 如請求項 1-3 或 27-38 中任一項之化合物，其中：

各 J_{Q1} 係獨立為 C1-10 烷基、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 或鹽基。

40. 如請求項 1-3 或 27-39 中任一項之化合物，其中：

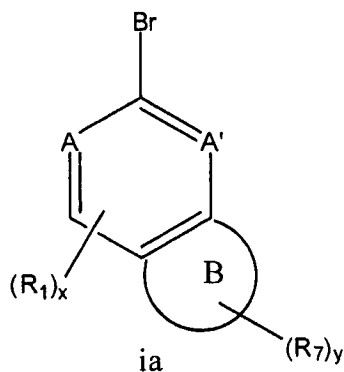
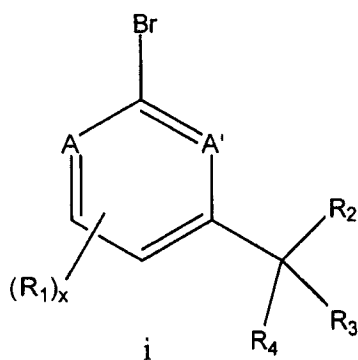
環 B 為五員飽和碳環。

41. 一種以選自表 1 之結構式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

42. 一種組合物，其包含如請求項 1-41 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

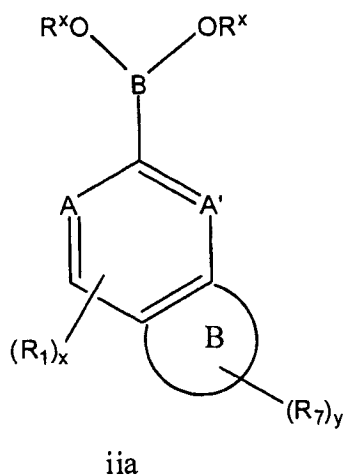
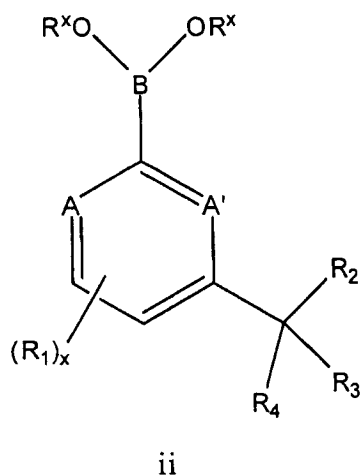
43. 一種製備如請求項 1-41 中任一項之化合物之方法，其包括：

a) 以選自包括以下之結構式表示之化合物：



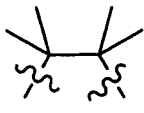
與

於硼化作用劑與溶劑存在下之硼化作用，獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：

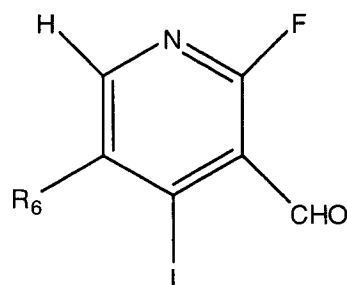


與

其中：

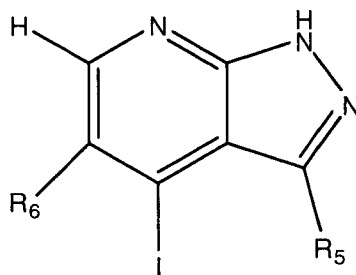
各 R^X 為 $-H$ ，或兩個 R^X 一起形成 ；

b) 以下列結構式表示之化合物：



iii

於胼與溶劑存在下之環化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：



iv

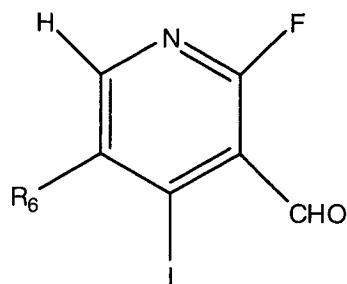
c) 以式 ii 或 iia 表示之化合物，與以式 iv 表示之化合物，於溶劑、觸媒複合物及鹼存在下之 suzuki 偶合，獲得如請求項 1-41 中任一項之化合物。

44. 如請求項 43 之方法，其中於步驟 a) 中之硼化作用劑為雙(品吡可基)二硼、品吡可或 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。

45. 如請求項 43 之方法，其中使用於步驟 a) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二甲基醚、二氧陸園、二甲亞砜及其組合。

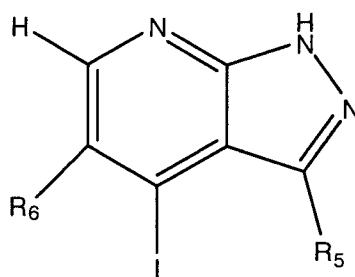
46. 如請求項 45 之方法，其進一步包括於步驟 a) 中使用觸媒複合物。

47. 如請求項 46 之方法，其中觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。
48. 如請求項 47 之方法，其中觸媒複合物為 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或氯化異丙基鎂氯化鋰複合物。
49. 如請求項 43 之方法，其中於步驟 b) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二氧陸圓、二氯甲烷、甲苯、乙醇、甲醇、乙二醇、丁醇及其組合。
50. 如請求項 43 之方法，其中於步驟 c) 中之溶劑係選自包括二氧陸圓、二甲基醚、甲苯、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、苯、水及其組合。
51. 如請求項 43 之方法，其中使用於步驟 c) 中之觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。
52. 如請求項 51 之方法，其中金屬為 Pd。
53. 如請求項 52 之方法，其中各配位體係獨立選自包括 P(tBu)_3 、 P(Cyc)_3 、 PPh_3 、 PPh_2^tBu 、BINAP、dppf、dba 及其組合。
54. 如請求項 53 之方法，其中觸媒複合物係選自包括 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及 $\text{Pd(P}^t\text{Bu}_3)_2$ 。
55. 如請求項 43 之方法，其中於步驟 c) 中之鹼係選自包括 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Cs_2CO_3 、 CsF 、 KF 、 K_2CO_3 、 KOAc 、 K_3PO_4 、 NaOEt 、 KOH 及 CsOH 。
56. 一種製備如請求項 1-41 中任一項之化合物之方法，其包括：
- a) 以下列結構式表示之化合物：



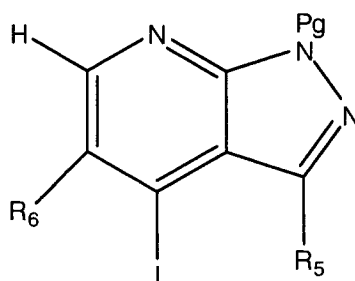
iii

於胼與溶劑存在下之環化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：



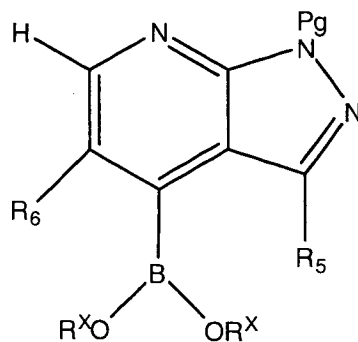
iv

b) 以 iv 表示之化合物之保護，獲得以下列結構式表示之化合物：



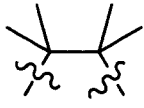
v

c) 以 v 表示之化合物，於硼化作用劑與溶劑存在下之硼化作用，獲得以下列結構式表示之化合物：

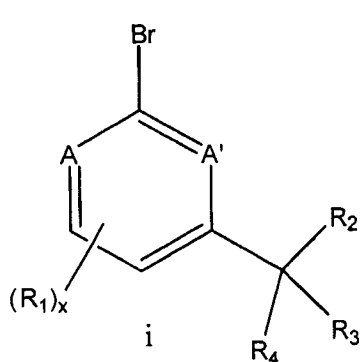


vi

其中：

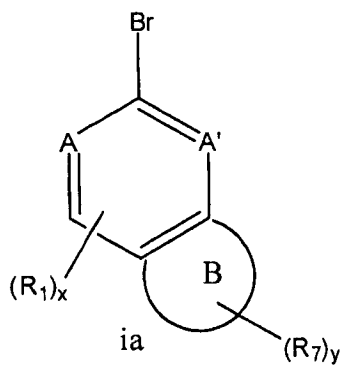
各 R^X 為 $-H$ ，或兩個 R^X 一起形成 ；

d) 以式 vi 表示之化合物與藉由選自包括以下之結構式表示之化合物：



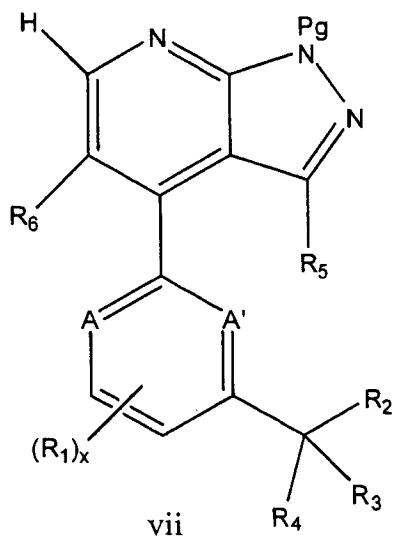
i

與



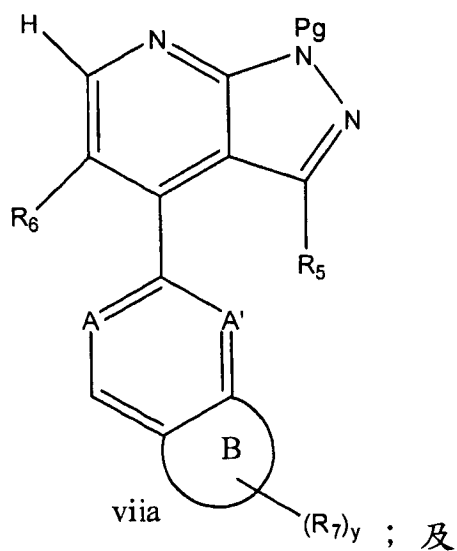
ia

於溶劑、觸媒複合物及鹼存在下之 suzuki 偶合，獲得以選自包括以下之結構式表示之化合物：



vii

與



viia

；及

e) 以 vii 或 viia 表示之化合物，於肼存在下之去除保護，產生如請求項 1-41 中任一項之化合物。

57. 如請求項 56 之方法，其中於步驟 a) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二氧陸園、二氯甲烷、甲苯、乙醇、甲醇、乙二醇、丁醇及其組合。

58. 如請求項 56 之方法，其中於步驟 c) 中之硼化作用劑為雙(品吶可基)二硼、品吶可或 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。

59. 如請求項 56 之方法，其中使用於步驟 c) 中之溶劑係選自包括四氫呋喃、二甲基醚、二氧陸園、二甲亞砷及其組合。

60. 如請求項 56 之方法，其進一步包括於步驟 a) 中使用觸媒複合物。

61. 如請求項 60 之方法，其中觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。

62. 如請求項 61 之方法，其中觸媒複合物為 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或氯化異丙基鎂氯化鋰複合物。

63. 如請求項 56 之方法，其中於步驟 d) 中之溶劑係選自包括二氧陸園、二甲基醚、甲苯、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、苯、水及其組合。

64. 如請求項 56 之方法，其中使用於步驟 d) 中之觸媒複合物包含至少一種金屬與一或多種配位體。

65. 如請求項 64 之方法，其中金屬為 Pd。

66. 如請求項 64 之方法，其中各配位體係獨立選自包括 P(tBu)_3 、 P(Cyc)_3 、 PPh_3 、 PPh_2^tBu 、BINAP、dppf、dba 及其組合。

67. 如請求項 64 之方法，其中觸媒複合物係選自包括 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及 $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ 。
68. 如請求項 56 之方法，其中於步驟 d) 中之鹼係選自包括 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Cs_2CO_3 、 CsF 、 KF 、 K_2CO_3 、 KOAc 、 K_3PO_4 、 NaOEt 、 KOH 及 CsOH 。
69. 一種在有需要之病患中治療或預防蛋白質激酶所媒介症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之如請求項 1-42 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或組合物。
70. 如請求項 69 之方法，其中蛋白質激酶所媒介之症狀為 PKC 所媒介之症狀。
71. 如請求項 70 之方法，其中 PKC 所媒介之症狀為 PKC θ 所媒介之症狀。
72. 如請求項 71 之方法，其中 PKC θ 所媒介之症狀為自身免疫疾病、炎性疾病或增生或過高增生疾病。
73. 如請求項 72 之方法，其中 PKC θ 所媒介之症狀係選自包括氣喘、牛皮癬、關節炎、風濕性關節炎、關節發炎、多發性硬化、糖尿病、炎性腸疾病、移植排斥、T-細胞白血病、淋巴瘤及狼瘡。
74. 如請求項 71 之方法，其中 PKC θ 所媒介之症狀為自身免疫疾病。
75. 如請求項 74 之方法，其中自身免疫疾病係選自包括多發性硬化、風濕性關節炎、刺激性腸疾病。
76. 如請求項 75 之方法，其中自身免疫疾病為多發性硬化。
77. 如請求項 75 之方法，其中自身免疫疾病為風濕性關節炎。

78.如請求項75之方法，其中自身免疫疾病為刺激性腸疾病。

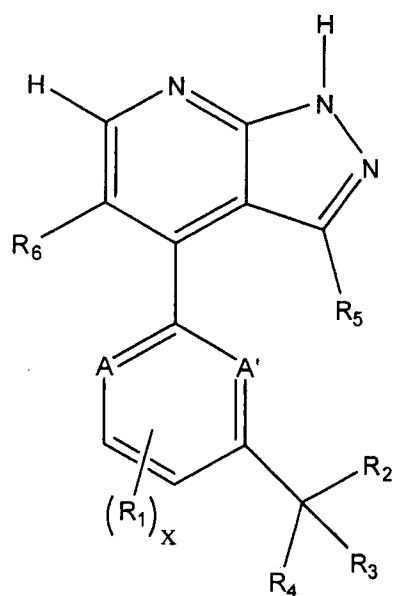
79.如請求項72之方法，其中PKC θ 所媒介之症狀係選自包括
T-細胞白血病與淋巴瘤。

七、指定代表圖：

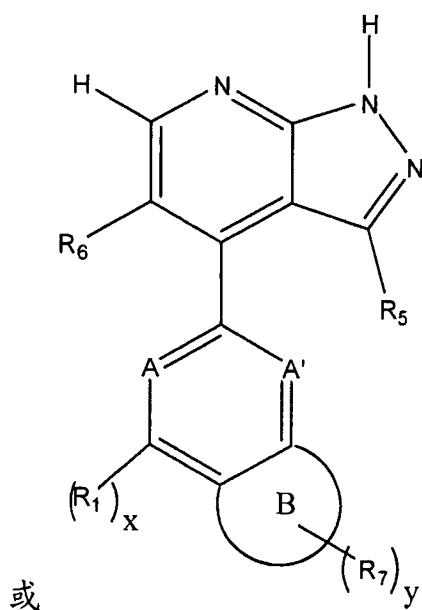
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I



或

IA

;