200838517

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：96149620

※ 申請日期：96 12 21　　※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

可作為蛋白質激酶抑制劑之化合物

COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASES INHIBITORS

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. 麥可　莫提瑪
MORTIMORE, MICHAEL
2. 史蒂芬　柯林頓　楊
YOUNG, STEPHEN CLINTON
3. 賽門　羅伯　羅利　艾佛瑞特
EVERITT, SIMON ROBERT LORRIE
4. 拉諾　尼格特爾
KNEGTEL, RONALD
5. 瓊安　露意斯　平德
PINDER, JOANNE LOUISE
6. 艾莉塔爾　彼得　路瑟佛
RUTHERFORD, ALISTAIR PETER
7. 史蒂芬　杜倫
DURRANT, STEVEN
8. 蓋　班契里
BRENCHLEY, GUY
9. 尚-戴米安　查瑞爾
CHARRIER, JEAN-DAMIEN
10. 麥可　歐唐諾
O'DONNELL, MICHAEL

國　籍：（中文/英文）

1. 英國　U.K.
2. 英國　U.K.
3. 英國　U.K.
4. 荷蘭　THE NETHERLANDS
5. 英國　U.K.
6. 英國　U.K.
7. 英國　U.K.
8. 英國　U.K.
9. 法國　FRANCE
10. 愛爾蘭　IRELAND

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；2006年12月21日；60/876,307

2.美國；2007年04月06日；60/922,291

3.美國；2007年07月03日；60/947,707

4.美國；2007年11月19日；60/989,014

☐ 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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用作蛋白質激酶抑制劑之化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物來治療各種病症之方法。本發明亦提供用於製備本發明之化合物之方法。

本案主張2006年12月21日申請之美國申請案第60/876,307；2007年4月6日申請之美國申請案第60/922,291；2007年7月3日申請之美國申請案第60/947,707；及2007年11月19日申請之美國申請案第60/989,014的優先權。

【先前技術】

近年來，因對與疾病相關之酶及其他生物分子的結構有了較深瞭解，極大地有助於尋找新穎治療劑。已成為本發明研究主題之酶之一個重要種類為蛋白質激酶。蛋白質激酶構成負責控制細胞內各種信號轉導過程之結構相關酶大家族(參見Hardie, G.等人，*The Protein Kinase Facts Book, I及II,* Academic Press, San Diego, CA: 1995)。蛋白質激酶因其結構及催化功能之保留而被認為係自常見上代基因進化而來。幾乎所有激酶均含有類似250-300個胺基酸之催化域。激酶可根據其所磷酸化之底物而分類為各種家族(例如蛋白-酪胺酸、蛋白-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。已識別一般對應於此等激酶家族中之各者之序列基元(參見例如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)。

一般而言，蛋白質激酶藉由實現自三磷酸核苷至於信號轉導路徑中所涉及之蛋白受體之磷醯基轉移來介導細胞內信號轉導。此等磷酸化事件充當可調節或調控靶蛋白生物功能之分子開關(molecular on/off switch)。此等磷酸化事件最終係回應各種細胞外及其他刺激而觸發。該等刺激之實例包括環境及化學應激信號(例如休克、熱休克、紫外輻射、細菌內毒素及H_2O_2)、細胞激素(例如介白素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子α(TNF-α)及生長因子(例如粒細胞巨噬細胞-菌落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成控制、細胞週期之存活及調控相關之一或多種細胞反應。

許多疾病與由如上所述之蛋白質激酶所介導之事件所觸發的異常細胞反應相關。此等疾病包括(但不限於)癌症、自體免疫疾病、炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經疾病及神經退化性疾病、心血管疾病、過敏及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，在醫藥化學中已進行實質努力來發現作為治療劑有效的蛋白質激酶抑制劑。

Polo樣激酶(PLK)屬於在整個物種(自酵母至人之範圍內)中高度保守之絲胺酸/蘇胺酸激酶家族(Lowery, D.M.等人，*Oncogene*, **2005**, *24*; 248-259中論述)。PLK激酶在細

胞週期中具有多種作用，包括控制進入有絲分裂及整個有絲分裂中之進程。

PLK1為PLK家族中最有特徵性的成員。PLK1被廣泛表現且在具有高有絲分裂指數之組織中最多。PLK1之蛋白含量在有絲分裂中升高且達到峰值(Hamanaka, R.等人，*J. Biol. Chem.*, 1995, *270*, 21086-21091)。所報導之PLK1底物均為分子且已知其調節進入有絲分裂及整個有絲分裂中之進程，且該等分子包括CDC25C、細胞週期素B、p53、APC、BRCA2及蛋白酶體。PLK1於多種癌症類型中上調且表現水平與疾病嚴重性相關(Macmillan, JC等人，*Ann. Surg. Oncol.*, 2001, *8*, 729-740)。PLK1為致癌基因且可轉化NIH-3T3細胞(Smith, M.R.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, *234*, 397-405)。藉由siRNA、反義、顯微注射抗體或將PLK1之顯性陰性構築體轉染至細胞中而使PLK1缺失或抑制PLK1，可降低腫瘤細胞之活體外增殖及生存力(Guan, R.等人，*Cancer Res.*, 2005, *65*, 2698-2704；Liu, X.等人，*Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 5789-5794；Fan, Y.等人，*World J. Gastroenterol.*, 2005, *11*, 4596-4599；Lane, H.A.等人，*J. Cell Biol* 1996, *135*, 1701-1713；Wada, M.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, 357(2): 353-359；Rizki, A.等人，*Cancer Res.*, 2007, 67 (23): 11106-11100)。已缺失PLK1之腫瘤細胞具有活化之紡錘體檢驗點(spindle checkpoint)且缺少紡錘體形成、染色體對準及分離以及細胞質分裂。已報導生存力之喪失為

誘導細胞凋亡之結果。相反，已報導正常細胞在PLK1缺失後維持生存力。藉由siRNA活體內敲除PLK1或使用顯性陰性構築體導致異種移植模型中腫瘤之生長抑制或消退。

PLK2主要在細胞週期之G1期中被表現且侷限於間期細胞之中心體。PLK2敲除小鼠正常發育，能繁殖且具有正常存活率，但約20%小於野生型小鼠。來自經敲除動物之細胞在整個細胞週期中之進程比正常小鼠之進程慢(Ma, S.等人，*Mol. Cell Biol.*, 2003, 23, 6936-6943)。藉由siRNA使PLK2缺失或將激素無活性突變體轉染至細胞中可阻斷中心粒複製。PLK2下調亦在某種程度上藉由抑制p53反應而使腫瘤細胞對紫杉酚敏感且促進有絲分裂災變(Burns, T.F.等人，*Mol. Cell Biol.*, 2003, *23*, 5556-5571)。

PLK3於整個細胞週期中被表現且自G1至有絲分裂增加。表現於高度增殖之卵巢腫瘤及乳癌中上調且與較差預後相關(Weichert, W.等人，*Br. J. Cancer*, 2004, *90*, 815-821；Weichert, W等人，*Virchows. Arch.*, 2005, *446*, 442-450)。除調控有絲分裂以外，咸信PLK3與細胞週期中之高爾基體(Golgi)斷裂及DNA-損害反應有關。報導由顯性陰性表現抑制PLK3會促進DNA損害後之p53非依賴性細胞凋亡且抑制腫瘤細胞形成集落(Li, Z.等人，*J. Biol. Chem.*, 2005, *280*, 16843-16850)。

PLK4在結構上更與其他PLK家族成員不同。此激酶之缺失引起癌細胞之細胞凋亡(Li, J.等人，*Neoplasia*, 2005, *7*, 312-323)。PLK4敲除小鼠在E7.5時停滯，其中有絲分裂中

之細胞分數很高且染色體部分分離(Hudson, J.W.等人，*Current Biology*, 2001, *11*, 441-446)。

蛋白質激酶家族之分子涉及於腫瘤細胞生長、增殖及存活中。因此，對研發適用作蛋白質激酶抑制劑之化合物存在極大需要。暗示PLK激酶為細胞分裂所必需之證據較為有力。阻滯細胞週期為抑制腫瘤細胞增殖及生存力之臨床有效途徑。因此需要研發適用作PLK蛋白質激酶家族(例如PLK1、PLK2、PLK3及PLK4)之抑制劑且能抑制腫瘤細胞增殖且降低腫瘤細胞生存力之化合物，此尤其係因為對研發癌症之新穎治療存在強烈醫學需要。

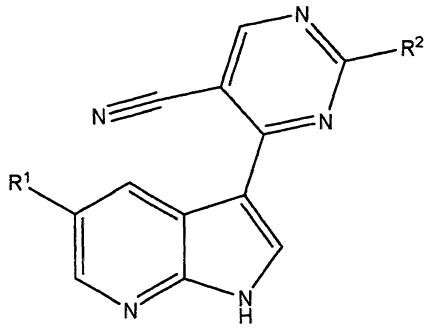
【發明內容】

本發明化合物適用作PLK蛋白質激酶之抑制劑且在一些實施例中，適用作PLK1蛋白質激酶之抑制劑。此等化合物係如本文所定義。此等化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於治療或預防各種疾病、病症或病況，其包括(但不限於)自體免疫疾病、炎性疾病、增生性疾病或過度增生性疾病、神經退化性疾病或免疫介導疾病。本發明所提供之化合物(及其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之衍生物)亦適用於生物及病理現象中之激酶的研究；由該等激酶所介導之胞內信號轉導路徑的研究；及新穎激酶抑制劑之比較評估。

【實施方式】

本發明化合物

本發明提供一種式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1為-H、鹵素、視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}脂族基、視情況經1-3個R^3取代之-O(C_{1-6}脂族基)或-N(H)R；

各R獨立地為H、C_{1-6}脂族基、芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基或視情況含有1-3個選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4-12員雜環；其中該脂族基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環中之各者視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苄基、側氧基、-CF_3、W、-CN、-NH_2、-N(H)-W、-N($W)_2$、-N(H)-SO_2-W、-$S(O)_2$-N(H)-W、-$S(O)_2$-N($W)_2$、-C(O)-W、-C(O)-N($W)_2$、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、-SO_2-W、SW或-OW；

兩個Q可連接在一起而形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員碳環或雜環；

各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經鹵素、-OR^6、-CN、C_{1-6}烷基或$NR^{18}R^{19}$中之1-3個取代；或

一個W連同其所連接之氮原子及R之碳原子形成4至8員環；或

兩個W連同其所連接之相同或不同氮原子或碳原子形成

4至8員雜環；

R^{18}及R^{19}各自獨立地為氫或C_{1-3}烷基；或

R^{18}及R^{19}連同其所連接之氮原子形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員雜環；

兩個W可連接在一起而形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員環烷基或雜環烷基；

R^2為$-NR^4R^5$、$-OR^6$、$-SR^6$或$-NR^{10}R^{11}$；

各R^3獨立地為鹵素、C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基；

各R^4獨立地為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；

各R^5獨立地為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}脂族基或視情況經1-4個R^7取代之4至8員單環或6至10員雙環，或

R^4與R^5可接合在一起而形成視情況經1-3個R^9取代之單環或雙環；

各R^6獨立地為H、C_{1-6}烷基、-L-芳基或-L-雜芳基，其中該C_{1-6}烷基、-L-芳基或-L-雜芳基中之各者視情況及獨立地經1-3個R^8取代；

L為C_{0-3}烷基；

各R^7獨立地為側氧基、烷基、鹵素、-CN、$-OR^9$、$-SR^9$、$-N(R^9)_2$、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或含有1-3個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，其中各烷基、環烷基、4-8員雜環單環或雙環、芳基及雜芳基視情況及獨立地經1-3個R^8取代，或

相同原子或相鄰原子上之兩個R^7接合而形成碳環或含有1-3個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4-8員雜環，其中該碳環及該4至8員雜環中之各者視情況及獨立地經1-3個R^8

取代；

各R^8獨立地為-R、-Q、-R^9、-OR^9、-$N(R^9)_2$、鹵素或-CN；

各R^9獨立地為-H、-$N(R^{16})_2$、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成另外含有1或2個各自獨立選自-$N(R^{17})$-、-O-或-S-之基團之4-8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代；

各R^{16}獨立地為氫或C_{1-6}烷基，或

兩個R^{16}基團與其所結合之N原子一起形成含有1或2個選自NR^{17}、O或S之基團之4至8員環；

各R^{17}獨立地為氫、Q_1或C_{1-4}脂族基或環脂族基，其中各C_{1-4}脂族基或環脂族基視情況經1-3個Q取代；

Q_1為C_{1-6}烷基、苄基、-SO_2-W、-$S(O)_2$-N(H)-W、-$S(O)_2$-$N(W)_2$、-C(O)-W、-C(O)-$N(W)_2$、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W或-SO_2-W；

R^{10}為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_1-C_6脂族基；

R^{11}為-$C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$；

R^{12}及R^{13}中之各者獨立地為H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；或

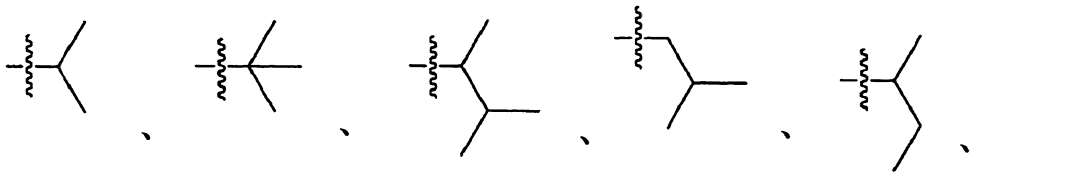
R^{12}與R^{13}可接合在一起而形成視情況經1-3個R^9取代之環；

或R^{10}與R^{12}可接合在一起而形成視情況經1-3個R^9取代之環；且

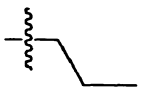
R^{14}及R^{15}各自獨立地為H、視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}烷基、碳環基或雜環基；或

R^{14}與R^{15}可接合在一起而形成視情況經1-3個R^9取代之環。

在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5係選自$-CH_3$、

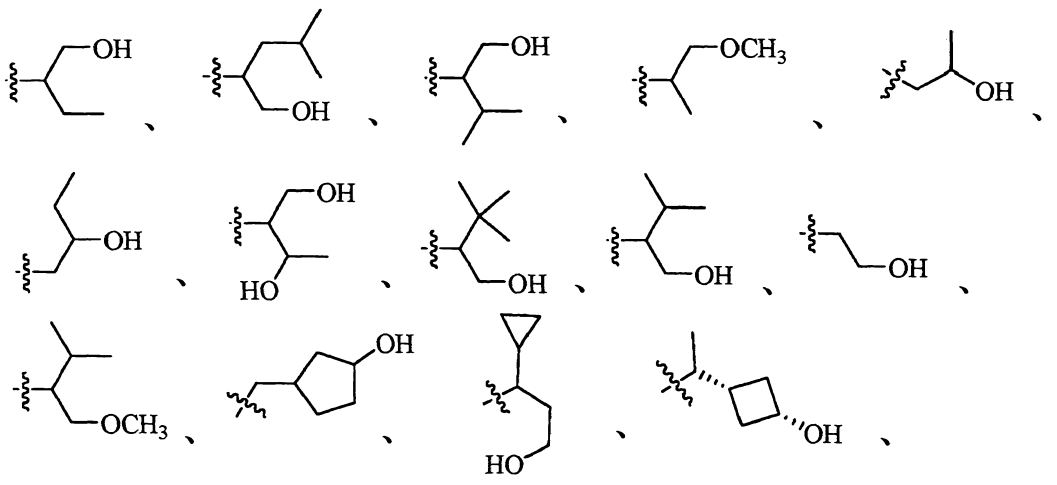


或

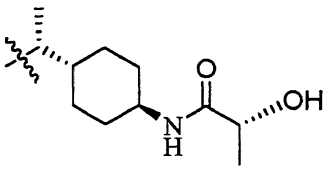


。

在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為選自下列各者之羥基烷基、羥基環烷基或烷氧基烷基：

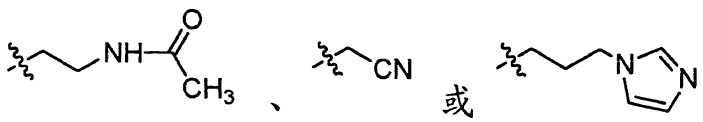


或



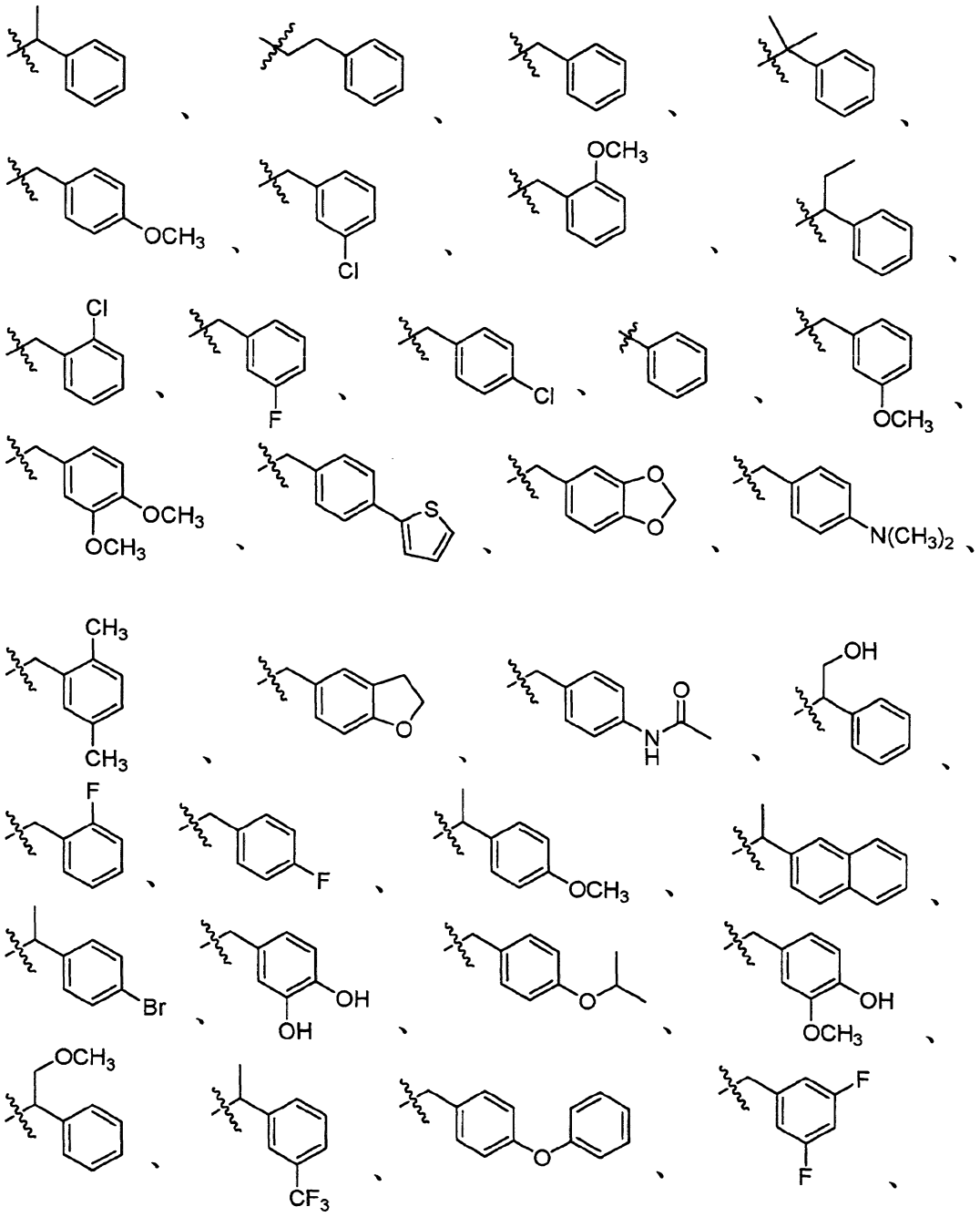
。

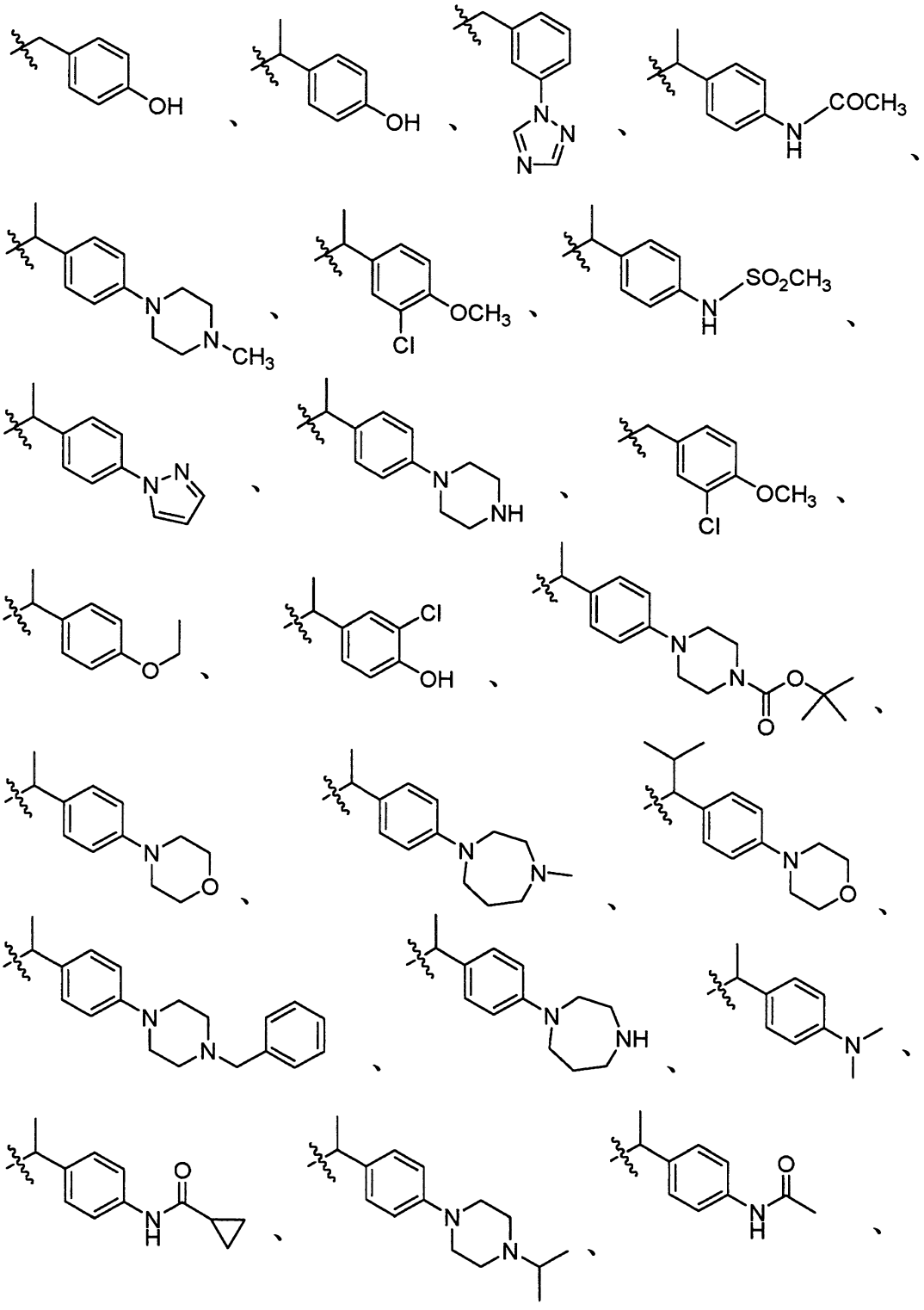
在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為選自下列各者之經取代烷基：

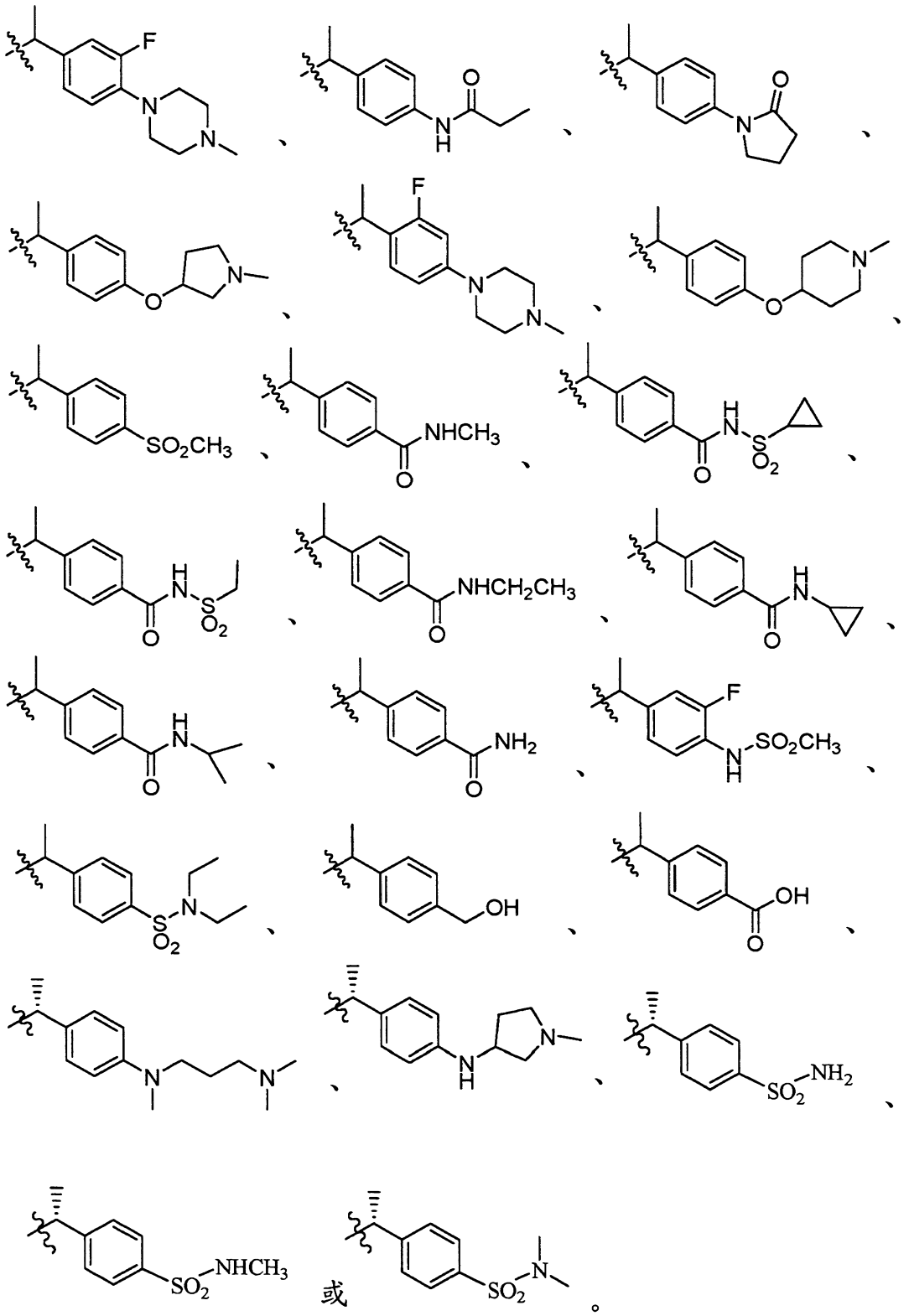


、 、或 。

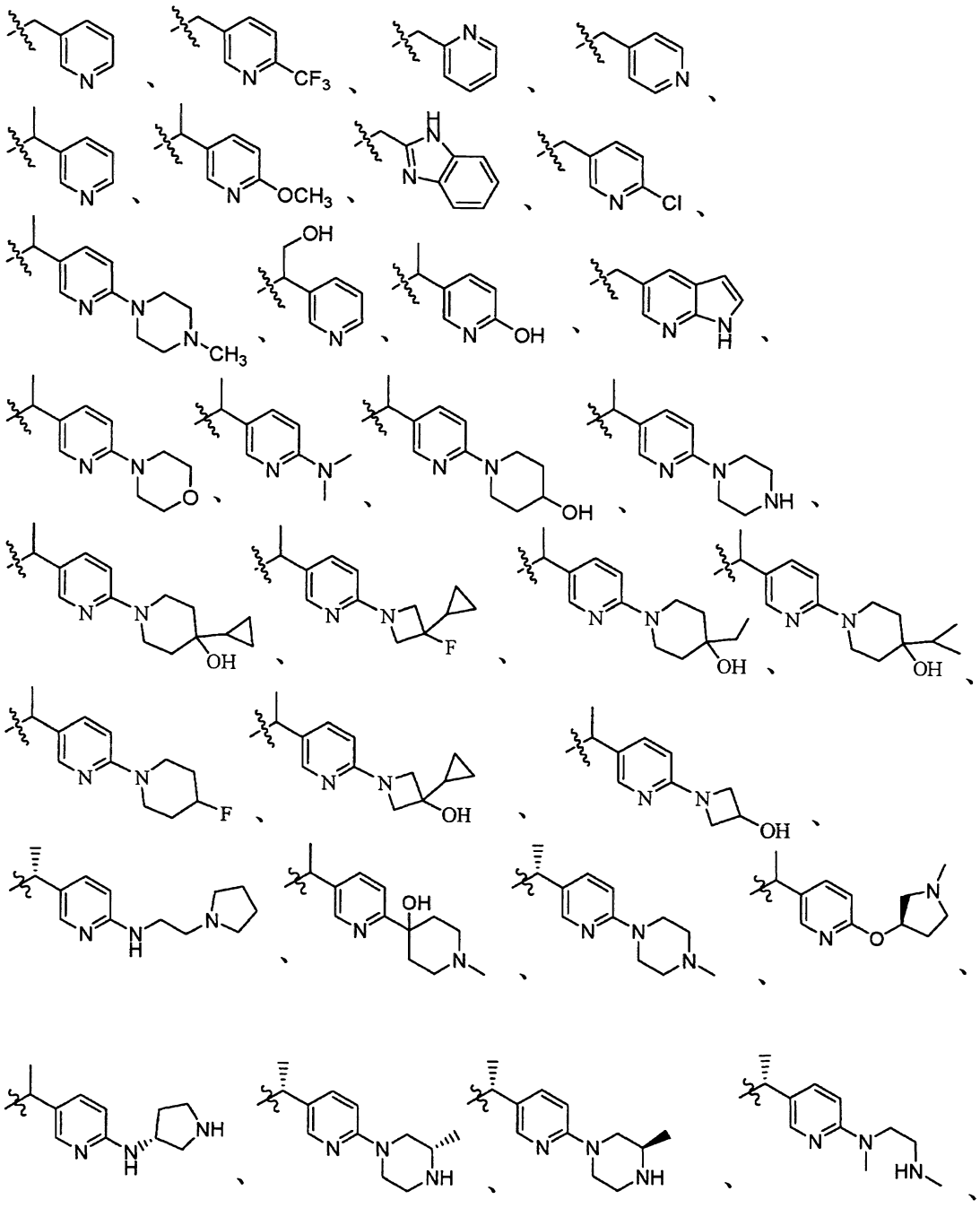
在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為選自下列各者之芳基或芳烷基：

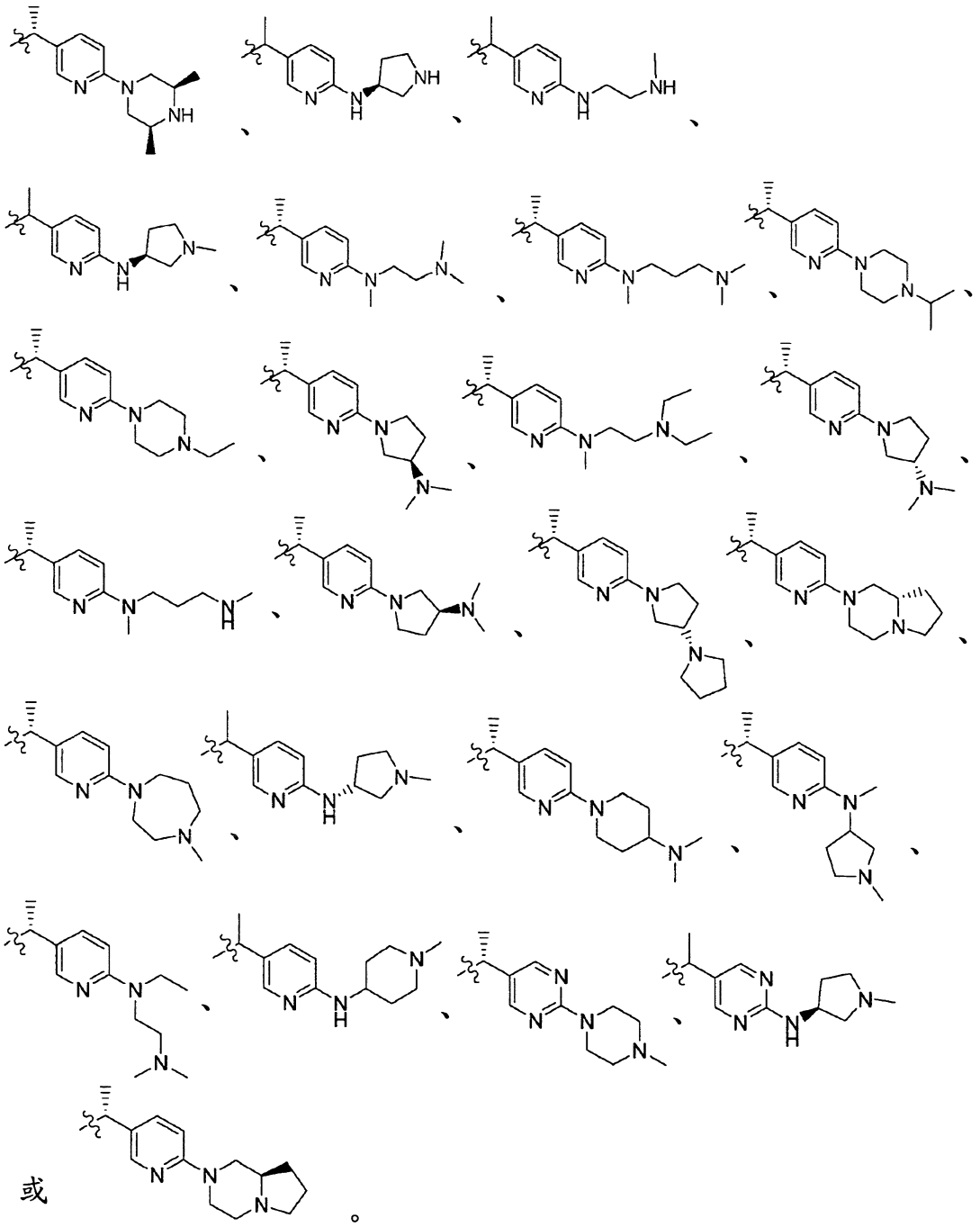




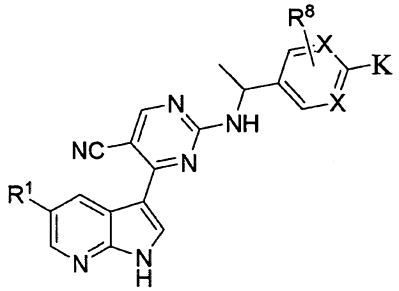


在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為選自下列各者之視情況經取代之雜芳烷基：



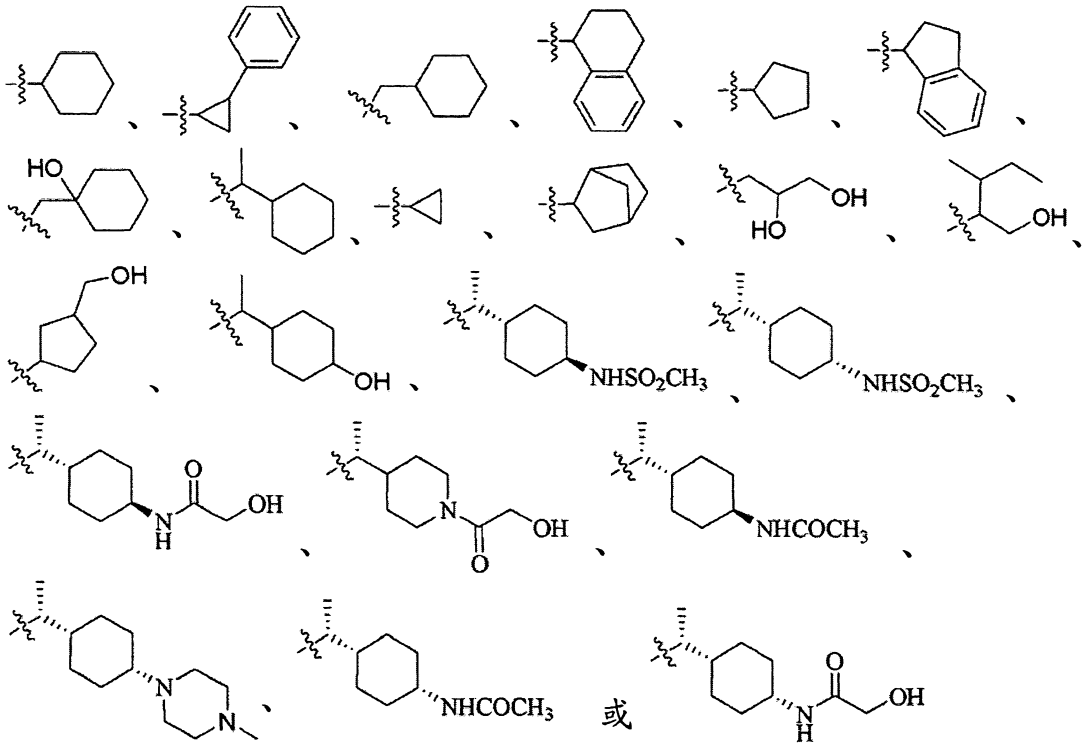


在一些實施例中，R^4為H且R^5為視情況經取代之式Ic之

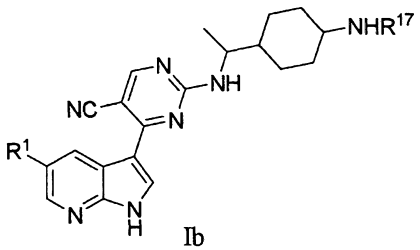


芳烷基或雜芳烷基：　　Ic　　，其中各X獨立地為CR^8或N且K為$-OR^6$、$-SR^6$或$-N(R^9)_2$。

在一些實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為各自視情況經取代之環烷基或環烷基(烷基)，且係選自：

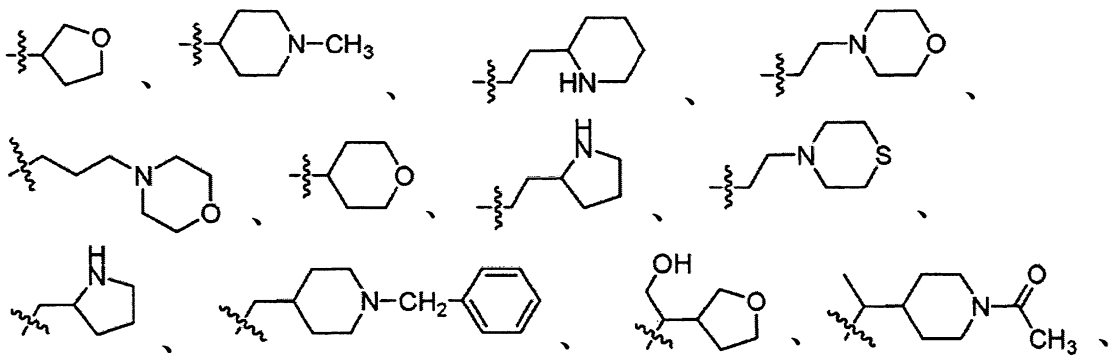


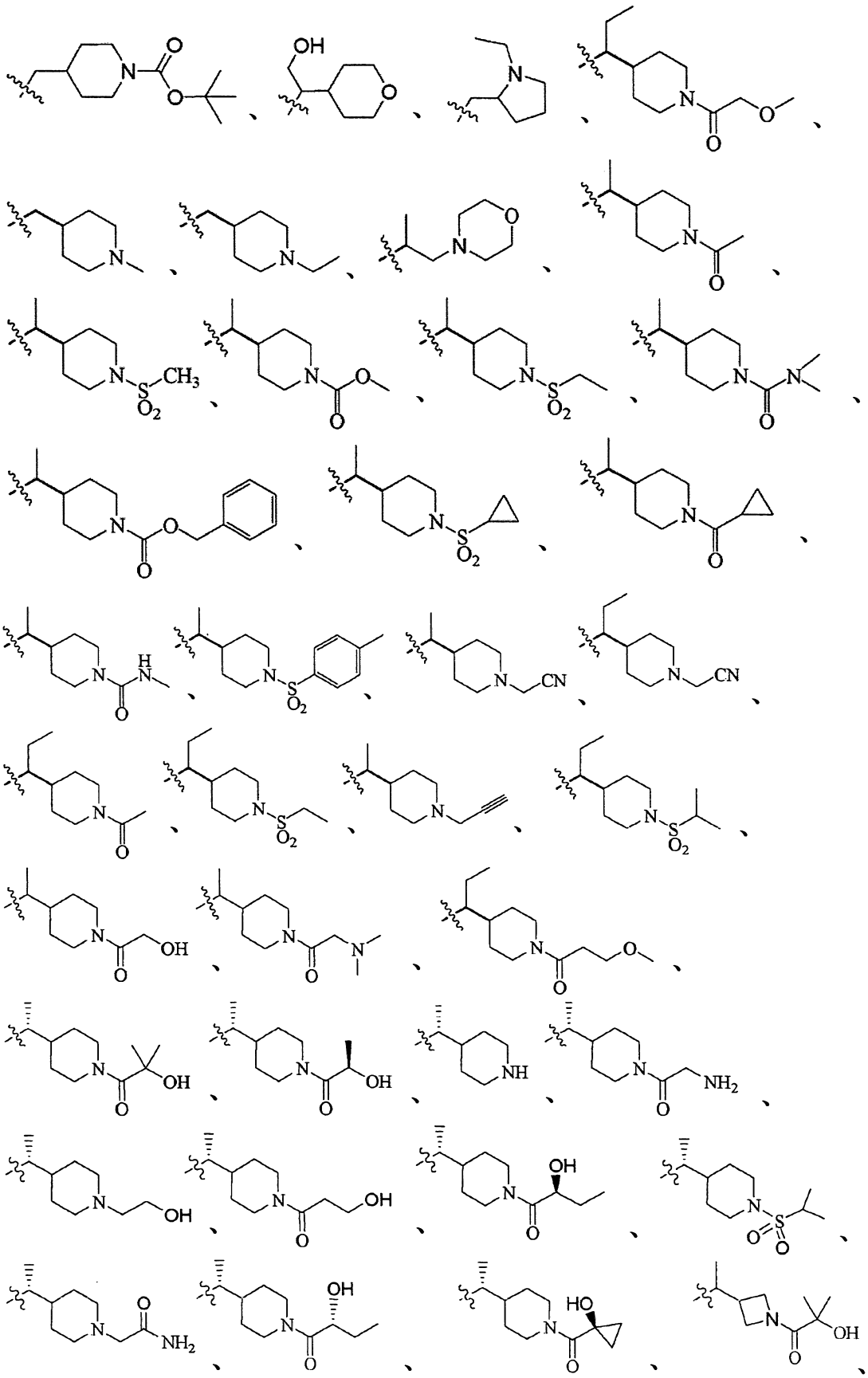
在其他實施例中，R^4為H且R^5為式Ib之經胺基取代之環烷基(烷基)：

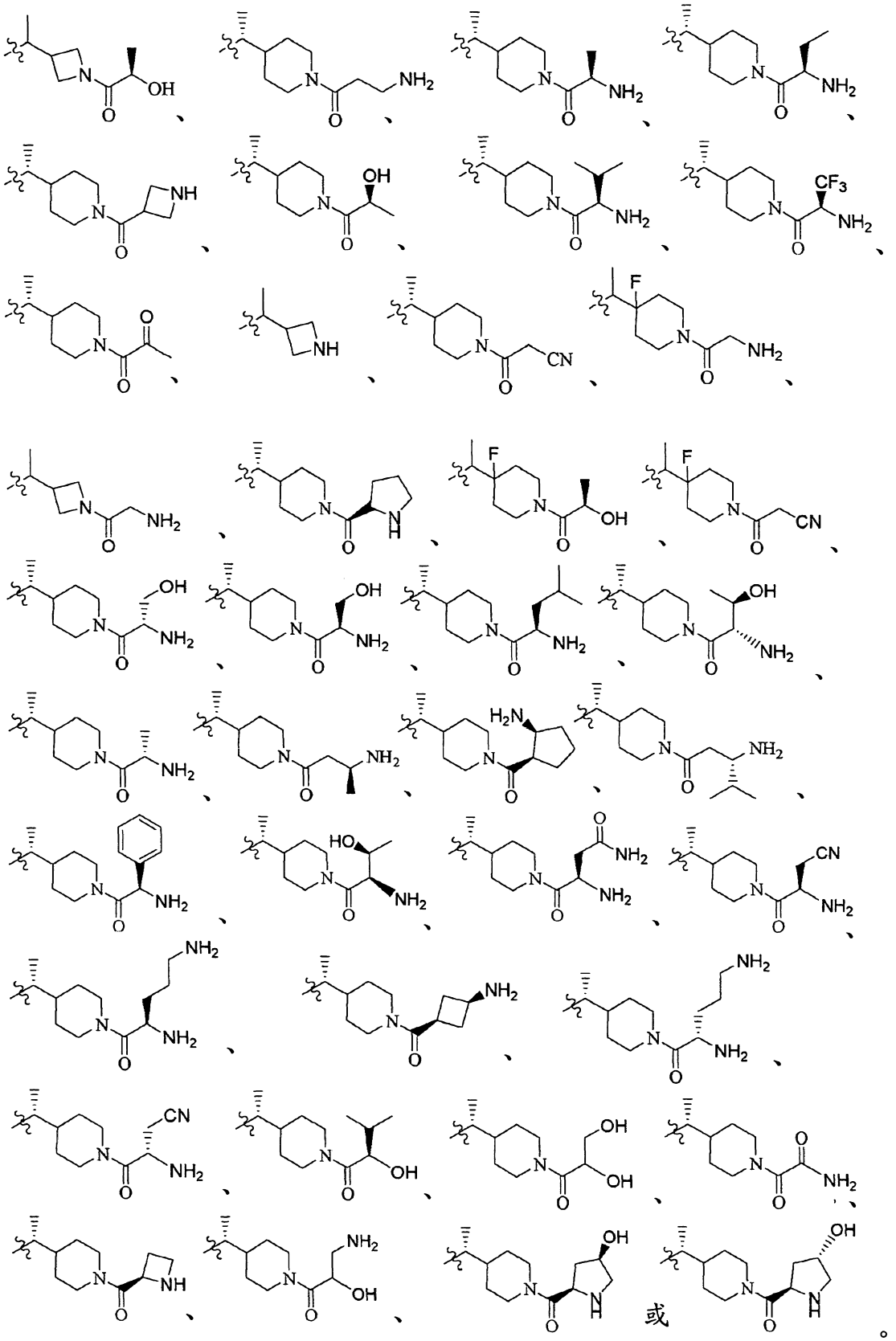


Ib

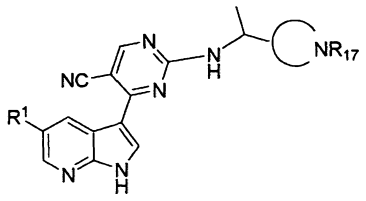
在其他實施例中，R^4為H或C_{1-4}烷基且R^5為各自視情況經取代之雜環烷基或雜環烷基(烷基)，且係選自：





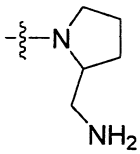


在一些實施例中，R^4為H且R^5為式Ia之雜環烷基(烷基)：



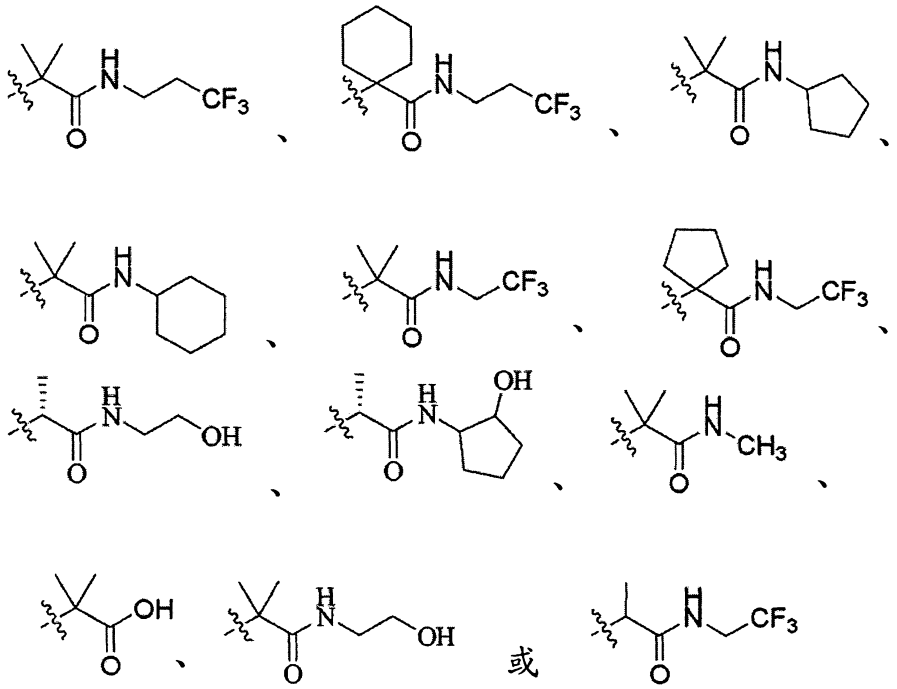
Ia

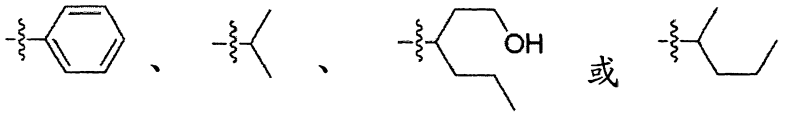
，其中 表示4至8員含氮雜環。



在一實施例中，R^4與R^5接合在一起形成 。

在其他實施例中，R^2為$-NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}為H且R^{11}係選自：





在一些實施例中，本發明之化合物具有以下特徵中之一或多種：R^1為鹵素(例如-Cl)；R^1為視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}脂族基(例如烷基、烯基或炔基)且各R^3獨立地為鹵基、芳基或雜芳基；R^1為視情況經1-3個R^3取代之甲基且各R^3獨立地為鹵基；R^1為$-CF_3$；R^1為$-CH_3$；R^1為-NHR且R為H、C_{1-6}脂族基(例如烷基)、芳基或C_{3-8}環烷基。

在一些實施例中，本發明之化合物具有以下特徵中之一或多種：R^2為$-NR^4R^5$或$-NR^{10}R^{11}$；R^2為$-NR^4R^5$，其中R^4為H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基，且R^5為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}脂族基或視情況經1-4個R^7取代之3至6員單環或6至10員雙環；R^4為H或C_{1-6}脂族基，且R^5為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}烷基；R^4為H且R^5為C_{1-4}烷基且視情況經1-4個R^7取代；R^5為於連接至氮原子之碳原子處經R^7取代之乙基；R^7為芳基或雜芳基，且視情況經1-3個R^8取代；R^7為苯基、吡啶基或嘧啶基，且視情況經1-3個R^8取代；R^7為視情況經1-3個R^8取代之苯基；R^7為視情況於鄰位或間位處經R^8取代且亦視情況於對位處經R^8取代之苯基(例如若存在則鄰位或間位處可選之取代基R^8為鹵基)。

在本發明化合物之一些實施例中，

R^7為於對位處經-R或$-N(R^9)_2$取代之苯基；

R為視情況含有1-3個各自獨立選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，且該雜環視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苄基、$-CF_3$、W、$-C(O)-W$、$-C(O)-N(W)_2$、$-C(O)-O-W$；

各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基或環烷基；

各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成含有其他1或2個各自獨立選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4至8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代。

在本發明化合物之另一些實施例中，R^7視情況於鄰位處經氟取代。

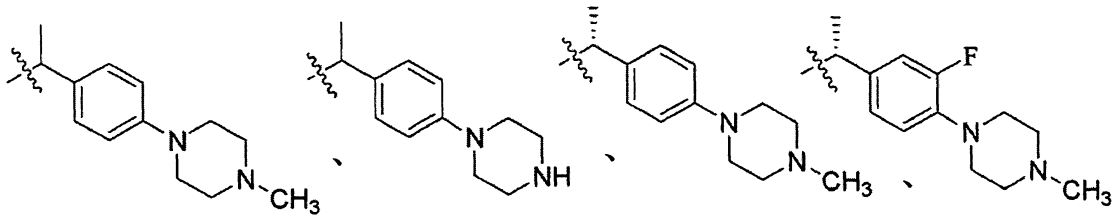
在一些實施例中，本發明化合物具有以下特徵：

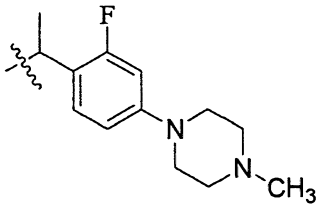
R為視情況含有2個氮原子且視情況經1-3個Q取代之5至7員雜環；

各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_1-C_3脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

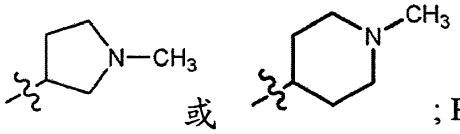
兩個R^9基團連同其所結合之N原子形成含有其他氮原子且視情況經1-3個W取代之6至7員環。

本發明之另一些化合物具有以下特徵中之一或多種：R為視情況經1-3個Q取代之哌嗪；R^7為

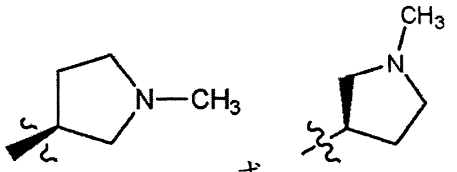




或 ；R^7為在對位處經-OR^9取代之苯基；R^9為-H、C_{3-6}雜環烷基環或C_{1-3}烷基，其中C_{3-6}雜環烷基環及C_{1-3}烷基各自視情況經1-3個Q取代；R^9為吡咯啶基或哌啶基且視情況經1-3個Q取代；R^9為

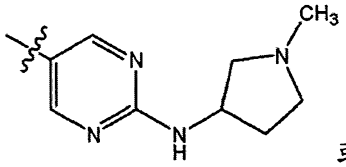


或 ；R^9為 、 、

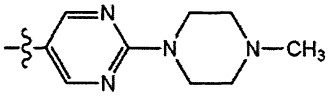


或 。

本發明之另一些化合物具有以下特徵中之一或多種：R^7為視情況經1-3個R^8取代之嘧啶基；R^7為視情況於2-位處經R^8取代之5-嘧啶基；R^8為-R^9、-OR^9、-SR^9、-$N(R^9)_2$、鹵素或-CN；各R^9獨立地為-H、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；R^7為



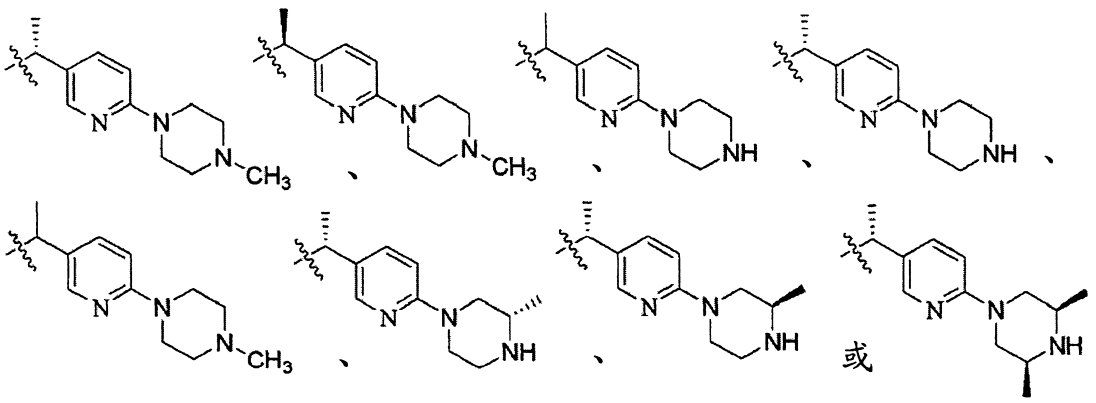
或



；R^7為視情況經1-3個R^8取代之吡啶基；R^7為視情況經1-3個R^8取代之3-吡啶基；R^7為視情況於6-位處經R^8取代之3-吡啶基；R^8為-Q、-R^9、-OR^9、-$N(R^9)_2$、鹵素或-CN；各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或兩個R^9基團與其所結合之

N原子一起形成視情況含有其他1或2個選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4-8員雜環烷基環，其中該4至8員雜環烷基環視情況及獨立地經1-3個W取代；各R^{17}獨立地為氫或C_{1-4}脂族基，其中各C_{1-4}脂族基視情況經1-3個Q取代；各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、$-CF_3$、$-NH_2$、-N(H)-W或$-N(W)_2$；各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基或$NR^{18}R^{19}$中之1-3個取代；或一個W基團連同其所連接之氮原子及R之碳原子形成4至8員環；或兩個W基團連同其所連接之相同或不同氮原子或碳原子形成4至8員雜環。

本發明化合物之一些其他實施例具有以下特徵中之一或多種：R^7為



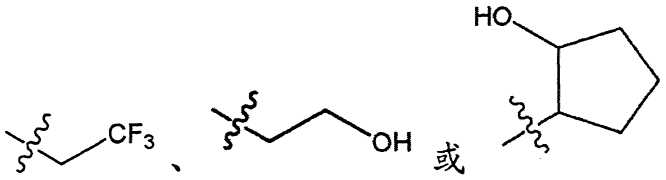
；

一個R^8為各自視情況經1-3個Q取代之芳基、雜芳基、C_3-C_8環烷基或4至8員雜環；R^8為視情況經1-3個Q取代之4至8員雜環；一個R^8為視情況經1-3個Q取代之5至6員雜環；一個R^8為視情況經1-3個Q取代之哌嗪環；一個R^8為Q；Q為-NHW、$-NW_2$、$-NH-SO_2W$、-NH-COW、-CO-NHW、-CO-

NW_2、$-SO_2NHW$、$-SO_2-NW_2$、-SW、-OW或-W；Q為-NHW、$-NW_2$或-OW；W為C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環各自視情況經鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基或$-NR^{18}R^{19}$中之1-3個取代；W為C_{1-6}烷基或雜環；C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環各自視情況經鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基或$-NR^{18}R^{19}$中之1-3個取代；一個R^8為$-R^9$、$-OR^9$或$-N(R^9)_2$；R^9獨立地為H、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成視情況含有其他1或2個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4-8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代。

本發明之一些其他化合物具有以下特徵中之一或多種：R^7為視情況經1-3個R^8取代之4至10員雜環單環或雙環；R^7為視情況經1-3個R^8取代之4至6員雜環單環；R^8為Q；Q係選自$-C(O)-W$、$-C(O)-N(W)_2-C(O)-O-W$或$-SO_2-W$；Q係選自$-C(O)-W$。

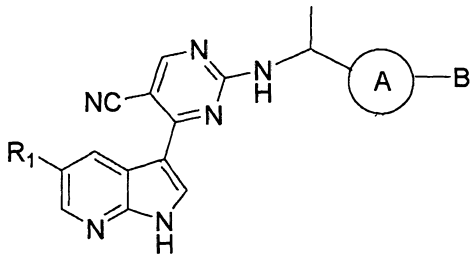
本發明之一些其他化合物具有以下特徵中之一或多種：R^7為視情況經1-3個R^8取代之C_{3-8}碳環；一個R^8為Q；Q係選自羥基、$-NH_2$、$-N(H)-W$、$-N(W)_2$、$-N(H)-SO_2-W$、$-C(O)-N(W)_2$、$-N(H)-C(O)-W$或$-O-C(O)-W$；Q係選自$-N(H)-C(O)-W$；R^2為$-NR^{10}R^{11}$；R^{10}為-H且R^{11}為$-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$；$R^{12}$為H；$R^{13}$為$C_{1-3}$烷基；$R^{14}$為H；且$R^{15}$為經三氟甲基或羥基取代之烷基，或$R^{15}$為經羥基取代之環烷基；$R^{15}$為



本發明之一些其他化合物具有以下特徵中之一或多種：R^2為$-OR^6$或$-SR^6$；R^6為視情況經取代之苯基。

本發明化合物之特定實例包括化合物I-1至I-304或其醫藥學上可接受之鹽；化合物IA-0至IA-13或其醫藥學上可接受之鹽；化合物II-0至II-17或其醫藥學上可接受之鹽；及化合物EG4、EG5、EG6、EG7及EG8或其醫藥學上可接受之鹽。此等特定化合物之結構係於下文中展示。

在另一態樣中，本發明之特徵係式Id之化合物



Id

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為苯基、吡啶基或嘧啶基；

B為$-NR'R"$；

R'為H或C_{1-4}烷基；

R"為經$-NH_2$或$-NHCH_3$取代之C_{2-4}脂族基；或

R"為視情況於N上經CH_3取代之N-雜環脂族基；或

R'及R"連同其所連接之N一起形成含有兩個N原子之5至7員雜環脂族環。

在一些實施例中，R'為H或甲基且R"為2-胺基-或2-甲胺

基-乙烷。

在其他實施例中，B為視情況於4位處經甲基取代之哌嗪基或二氮雜環庚烷基(diazepanyl)。

在某些實施例中，R'為H或甲基，且R"為吡咯啶或哌啶且視情況於N處經甲基取代。

在某些實施例中，R"為經-NH_2或-$NHCH_3$取代之C_{2-4}脂族基。

在某些實施例中，R"為經-NH_2或-$NHCH_3$取代之環己基。

在某些實施例中，R"為哌嗪或吡咯啶。

本發明之化合物包括彼等於本文中所述者且係藉由本文中所揭示之類型、子類及種類進一步說明。

本發明之另一態樣提供一種含有上述化合物中之一者及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之醫藥組合物。該組合物可另外包括另一種選自由下列各者組成之群之治療劑：合成小分子VEGF受體拮抗劑；小分子生長因子受體拮抗劑；不屬於合成小分子之EGF受體及/或VEGF受體及/或整合素受體或任何其他蛋白酪胺酸激酶受體之抑制劑；為融合蛋白之針對EGF受體及/或VEGF受體及/或整合素受體或任何其他蛋白酪胺酸激酶受體之抑制劑；與核酸相互作用且被分類為烷化劑或鉑化合物之化合物；與核酸相互作用且被分類為蒽環黴素之化合物，如DNA嵌入劑或DNA交聯劑，包括DNA小溝結合化合物；抗代謝物；天然產生、半合成或合成博萊黴素(bleomycin)型抗生素；DNA轉

錄酶抑制劑且尤其為拓撲異構酶I或拓撲異構酶II抑制劑；染色質修飾劑；有絲分裂抑制劑；抗有絲分裂劑；細胞週期抑制劑；蛋白酶體抑制劑；酶；激素；激素拮抗劑；激素抑制劑；類固醇生物合成抑制劑；類固醇；細胞激素；低氧選擇性細胞毒素；細胞激素、淋巴因子之抑制劑；針對細胞激素之抗體；口服及非經腸耐受性誘導劑；支持劑(supportive agent)；化學輻射敏化劑及保護劑；光化學活化藥物；視情況經修飾或接合之合成聚或寡核苷酸；非類固醇抗炎藥；細胞毒性抗生素；靶向生長因子或其受體之抗體；靶向癌細胞表面分子之抗體；金屬蛋白酶之抑制劑；金屬；致癌基因之抑制劑；基因轉錄或RNA轉譯或蛋白表現之抑制劑；稀土元素之錯合物；可減少由一或多種ABC運送體介導之透明質酸(hyaluronan)運送之化合物；及光化學治療劑。

又，本發明之醫藥組合物可另外含有另一種選自由下列各者組成之群之治療劑：小分子VEGF受體拮抗劑，諸如凡塔藍尼(vatalanib)(PTK-787/ZK222584)、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842或GW-786034；雙重EGFR/HER2拮抗劑，諸如吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、CI-1033或GW-2016；EGFR拮抗劑，諸如易瑞沙(iressa)(ZD-1839)、特羅凱(tarceva)(OSI-774)、PKI-166、EKB-569、HKI-272或赫賽汀(herceptin)；有絲分裂原活化之蛋白質激酶之拮抗劑，諸如BAY-43-9006或

BAY-57-9006；喹唑啉衍生物，諸如4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉或4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉或其醫藥學上可接受之鹽；不屬於合成小分子之蛋白質激酶受體拮抗劑，諸如阿曲生坦(atrasentan)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、Avastin™(貝伐單抗(bevacizumab))、IMC-1C11、愛必妥(erbitux)(C-225)、DC-101、EMD-72000、維他欣(vitaxin)、伊馬替尼(imatinib)；為融合蛋白(諸如VEGFtrap)之蛋白酪胺酸激酶抑制劑；烷化劑或鉑化合物，諸如美法侖(melphalan)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、噁氮磷(oxazaphosphorine)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)、替曲鉑(tetraplatin)、異丙鉑(iproplatin)、絲裂黴素(mitomycin)、鏈佐星(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、白消安(busulfan)、異環磷醯胺(ifosfamide)、鏈佐星(streptozocin)、噻替派(thiotepa)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)；氮芥(nitrogen mustard)，諸如二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)；伸乙亞胺化合物；烷基磺酸酯；道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)(亞德裏亞黴素(adriamycin))、脂質體阿黴素(都可喜(doxil))、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吖啶(amsacrine)、

放線菌素D(dactinomycin)、偏端黴素(distamycin)或其衍生物、紡錘菌素(netropsin)、匹本莫(pibenzimol)、絲裂黴素(mitomycin)、CC-1065、多卡黴素(duocarmycin)、光神黴素(mithramycin)、色黴素(chromomycin)、橄欖黴素(olivomycin)；諸如普羅帕脒(propamidine)或二脒替(stilbamidine)之非拉尼特(phtalanilide)；安麴黴素(anthramycin)、氮丙啶(aziridine)、亞硝基脲(nitrosourea)或其衍生物；嘧啶或嘌呤類似物或核苷二磷酸還原酶拮抗劑或抑制劑，諸如阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、培美曲塞(pemetrexed)、喃氟啶(tegafur)/尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、卡西他濱(capecitabine)、巰嘌呤(mercaptopurine)、克拉屈濱(cladribine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、甲胺喋呤(methotrexate)、噴司他丁(pentostatin)、羥基脲(hydroxyurea)或葉酸；腐草黴素(phleomycin)、博來黴素或其衍生物或鹽、CHPP、BZPP、MTPP、BAPP、利羅黴素(liblomycin)、吖啶或其衍生物、利福黴素(rifamycin)、放線菌素(actinomycin)、甲烯土黴素(adramycin)；喜樹鹼(camptothecin)，諸如伊立替康(irinotecan)或拓撲替康(topotecan)；安吖啶或其類似物；三環羧醯胺；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑，諸如SAHA、MD-275、曲古抑菌素A(trichostatin A)、CBHA、LAQ824或丙戊酸；來自植物的抗癌藥物，諸如紫杉醇(paclitaxel)(紫杉酚(taxol))、多烯紫杉醇(docetaxel)或紫杉德(taxotere)；長春花生物鹼

(vinca alkaloid)，諸如溫諾平(navelbine)、長春花鹼(vinblastin)、長春新鹼(vincristin)、長春地辛(vindesine)或長春瑞賓(vinorelbine)；萜酚酮生物鹼，諸如秋水仙鹼(colchicine)或其衍生物；大環內酯(macrolide)，諸如美登素(maytansine)、美登木素(ansamitocin)或根瘤菌素(rhizoxin)；抗有絲分裂肽，諸如方莫新(phomopsin)或海兔毒素(dolastatin)；表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)或鬼臼毒素(podophyllotoxin)之衍生物，諸如依託泊苷(etoposide)或替尼泊甙(teniposide)；五加前胡脂素(steganacin)；抗有絲分裂胺基甲酸酯衍生物，諸如康普瑞汀(combretastatin)或安非替尼(amphetinile)；丙卡巴肼(procarbazine)；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米(bortezomib)；諸如天冬醯胺酸酶、聚乙二醇化天冬醯胺酸酶(培門冬酶(pegaspargase))之酶或胸苷-磷酸化酶抑制劑；助孕素或雌激素，諸如雌莫司汀(estramustine)(T-66)或甲地孕酮(megestrol)；抗雄激素物，諸如氟他胺(flutamide)、康士得(casodex)、安得樂(anandron)或乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；芳香酶抑制劑，諸如胺魯米特(aminogluthetimide)、安美達錠(anastrozole)、福美坦(formestan)或來曲唑(letrozole)；GNrH類似物，諸如亮丙瑞林(leuprorelin)、布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)或曲普瑞林(triptorelin)；抗雌激素，諸如他莫昔芬(tamoxifen)或其檸檬酸鹽、屈洛昔芬(droloxifene)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷諾昔酚(raloxifene)或秦哚昔芬

(zindoxifene)；17β-雌二醇衍生物，諸如ICI 164,384或ICI 182,780；胺魯米特(aminoglutethimide)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、非那甾胺(finasteride)、酮康唑(ketoconazole)；LH-RH拮抗劑，諸如亮丙立德(leuprolide)；類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、布替耐德(budenoside)、氟可龍(fluocortolone)或曲安西龍(triamcinolone)；干擾素，諸如干擾素β；介白素，諸如IL-10或IL-12；抗TNFα抗體，諸如依那西普(etanercept)；免疫調節藥，諸如沙立度胺(thalidomide)、其R及S對映異構體及其衍生物或雷維米德(revimid)(CC-5013)；白三烯拮抗劑、絲裂黴素C(mitomycin C)；胺丙苯醌(aziridoquinone)，諸如BMY-42355、AZQ或EO-9；2-硝基咪唑，諸如米索硝唑(misonidazole)、NLP-1或NLA-1；硝基吖啶、硝基喹啉、硝基吡唑吖啶；"雙功能"硝基芳族物，諸如RSU-1069或RB-6145；CB-1954；氮芥之N氧化物，諸如尼特羅明(nitromin)；氮芥之金屬錯合物；抗CD3或抗CD25抗體；耐受性誘導劑；二膦酸鹽或其衍生物，諸如米諾膦酸(minodronic acid)或其衍生物(YM-529、Ono-5920、YH-529)、單水合唑來膦酸(zoledronic acid monohydrate)、水合伊班膦酸鈉(ibandronate sodium hydrate)或氯屈膦酸二鈉(clodronate disodium)；硝基咪唑，諸如甲硝噠唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、苄硝唑(benznidazole)或尼莫唑(nimorazole)；諸如RSU-

1069之硝基芳基化合物、硝醯基或N氧化物(諸如SR-4233)；鹵化嘧啶類似物，諸如溴基脫氧尿苷、碘基脫氧尿苷；硫代磷酸酯，諸如WR-272 1；光化學活化藥物，諸如卟吩姆(porfimer)、光敏素(photofrin)、苯幷卟啉衍生物(benzoporphyrin derivative)、脫鎂葉綠酸衍生物(pheophorbide derivative)、部花青素540(merocyanin 540)(MC-540)或初卟啉錫(tin etioporpurin)；ant-模板或反義RNA或DNA，諸如奧利默森(oblimersen)；非類固醇抗炎藥，諸如乙醯水楊酸、美沙拉秦(mesalazin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(pirprofen)、卡洛芬(carprofen)、噁丙嗪(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、咪洛芬(miroprofen)、硫噁洛芬(tioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(alminoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、溴芬酸(bromfenac)、異丁芬酸(ibufenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯茚酸(clidanac)、依託度酸(etodolac)、奧平納(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸(nifluminic acid)、托芬那酸

(tolfenamic acid)、二氟尼柳(diflunisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、氯諾昔康(lomoxicam)、尼美舒利(nimesulide)、美洛西康(meloxicam)、賽利克西(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)或非類固醇抗炎藥之醫藥學上可接受之鹽；細胞毒性抗生素；靶向癌細胞表面分子之抗體，諸如阿泊珠單抗(apolizumab)或1D09C3；金屬蛋白酶抑制劑，諸如TIMP-1或TIMP-2；鋅；諸如P53及Rb之致癌基因抑制劑；稀土元素錯合物，諸如鑭系元素雜環錯合物；光化學治療劑，諸如PUVA；轉錄因子複合物ESX/DRIP130/Sur-2之抑制劑；HER-2表現抑制劑，諸如熱休克蛋白HSP90調節劑格爾德黴素(geldanamycin)及其衍生物17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin)或17-AAG；選自下列者之可減少由一或多種ABC運送體所介導之透明質酸運送的化合物：P-糖蛋白(glycoprotein)(P-gp)抑制劑分子或抑制劑肽、MRP1抑制劑、針對ABC運送體且能夠阻斷ABC運送體之抗體、針對一或多種ABC運送體之反義寡聚物、iRNA、siRNA或適體；或選自下列各者之治療劑：IM-842、四硫鉬酸鹽、角鯊胺(squalamine)、風車子阻生素A4(combrestatin A4)、TNP-470、馬立馬司他(marimastat)、新伐司他(neovastat)、比卡魯胺(bicalutamide)、阿巴瑞克(abarelix)、奧戈伏單抗(oregovomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、TLK-286、阿來組單抗(alemtuzumab)、異貝莫單抗(ibritumomab)、替莫唑胺(temozolomide)、地尼

介白素(denileukin diftitox)、阿地介白素(aldesleukin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、普卡黴素(plicamycin)、米托坦(mitotane)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、他莫昔芬(tamLoxifen)及睾內酯(testolactone)。

本發明之醫藥組合物還可另外含有另一種選自由下列各者組成之群之治療劑：來自植物之抗癌藥，諸如紫杉醇(紫杉酚)、多烯紫杉醇或紫杉德；長春花生物鹼，諸如溫諾平、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞賓；長春花生物鹼，諸如溫諾平、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞賓；烷化劑或鉑化合物，諸如美法侖、環磷醯胺、噁氮磷、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑、賽特鉑、替曲鉑、異丙鉑、絲裂黴素、鏈佐星、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、白消安、異環磷醯胺、鏈佐星、噻替派、苯丁酸氮芥；氮芥，諸如二氯甲基二乙胺；免疫調節藥，諸如沙立度胺、其R及S對映異構體及其衍生物或雷維米德(CC-5013)；伸乙亞胺化合物；烷基磺酸酯；道諾黴素、阿黴素(亞德裏亞黴素)、脂質體阿黴素(都可喜)、表柔比星、伊達比星、米托蒽醌、安吖啶、放線菌素D、偏端黴素或其衍生物、紡錘菌素、匹本莫、絲裂黴素、CC-1065、多卡黴素、光神黴素、色黴素、橄欖黴素；非拉尼特，諸如普羅帕胂或二胂替；安麯黴素、氮丙啶、亞硝基脲或其衍生物；嘧啶或嘌呤類似物或核苷二磷酸還原酶拮抗劑或抑制劑，諸如阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、培美

曲塞、喃氟啶/尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、氟達拉濱、吉西他濱、卡西他濱、甦嘌呤、克拉屈濱、硫鳥嘌呤、甲胺喋呤、噴司他丁、羥基脲或葉酸；吖啶或其衍生物、利福黴素(rifamycin)、放線菌素(actinomycin)、甲烯土黴素(adramycin)；喜樹鹼，諸如伊立替康或拓撲替康；安吖啶或其類似物；三環羧醯胺；組蛋白脫乙醯基酶，諸如SAHA、MD-275、曲古抑菌素A、CBHA、LAQ824或丙戊酸；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米；小分子VEGF受體拮抗劑，諸如凡塔藍尼(PTK-787/ZK222584)、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842或GW-786034；有絲分裂原活化之蛋白質激酶之拮抗劑，諸如BAY-43-9006或BAY-57-9006；雙重EGFR/HER2拮抗劑，諸如吉非替尼、埃羅替尼、CI-1033或GW-2016；EGFR拮抗劑，諸如易瑞沙(ZD-1839)、特羅凱(OSI-774)、PKI-166、EKB-569、HKI-272及赫賽汀；喹唑啉衍生物，諸如4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉或4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉或其醫藥學上可接受之鹽；轉錄因子複合物ESX/DRIP130/Sur-2之抑制劑；HER-2表現抑制劑，諸如熱休克蛋白HSP90調節劑格爾德黴素及其衍生物17-烯丙基胺基格爾德黴素或17-AAG；不屬於合成小分子之蛋白質激酶受體拮抗劑，諸如

阿曲生坦、利妥昔單抗、西妥昔單抗、Avastin™(貝伐單抗)、IMC-1C11、愛必妥(C-225)、DC-1 01、EMD-72000、維他欣、伊馬替尼；P-糖蛋白(P-gp)抑制劑分子，諸如佐蘇喹達(zosuquidar)(LY 335973)、其鹽(尤其為三氯化物鹽)及其多晶形物、環孢素(cyclosporin)A、維拉帕米(verapamil)或其R-異構體、他莫昔芬、奎尼丁(quinidine)、d-α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、VX-710、PSC833、啡噻嗪(phenothiazine)、GF120918 (II)、SDZ PSC 833、TMBY、MS-073、S-9788、SDZ 280-446、XR(9051)及其官能衍生物、類似物及異構體；或靶向癌細胞表面分子之抗體，諸如阿泊珠單抗或ID09C3。

在一些實施例中，本發明組合物可另外包括4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚啉酮、3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚啉酮、3-Z-[1-(4-二甲基胺基甲

基苯胺基)-1-(4-(2-羧乙基)苯基)亞甲基]-6-氟-2-吲哚啉酮或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物可用於抑制生物樣品中之PLK蛋白質激酶活性。

因此，本發明另外提供一種抑制患者體內PLK蛋白質激酶活性之方法，其包括向該患者投與上述化合物中之一種或上述組合物中之一種。

本發明之另一態樣提供一種治療患者之增生性病症、神經退化性病症、自體免疫病症、炎性病症或免疫介導之病症的方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之上述化合物或組合物中之一種。此方法可另外包括向該患者投與選自下列各者之其他治療劑：化學治療劑或抗增生劑、抗炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療破壞性骨骼病症之藥劑、用於治療肝臟疾病之藥劑、抗病毒藥劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑或用於治療免疫缺陷病症之藥劑，其中(1)該其他治療劑適用於所治療之疾病，且(2)該其他治療劑係與該組合物一起作為單一劑型投與或與該組合物分開作為多重劑型之部分投與。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患者之致癌疾病之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之上述彼等化合物或醫藥組合物。致癌疾病之實例包括(但不限於)難治性或復發性多發性骨髓瘤、急性或慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、骨髓增生性症候群、急性淋巴母細

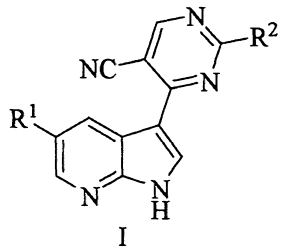
胞白血病、霍奇金氏及非霍奇金氏淋巴瘤。

本發明另外提供一種藉由向患者投與上述化合物或醫藥組合物中之一種來治療該患者之實體腫瘤、黑素瘤、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、神經母細胞瘤或選自結腸癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、中樞神經系統(CNS)癌、腎癌、前列腺癌、膀胱癌或胰腺癌之癌症的方法。

本發明又另外提供一種治療患者癌症之方法，其包括向該患者投與上述化合物或醫藥組合物中之一種。癌症之實例包括泌尿生殖器癌症、肺癌、胃腸癌、頭頸部癌、惡性間皮瘤、乳癌、惡性黑素瘤、兒童癌症及骨骼或軟組織肉瘤。

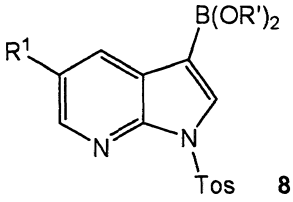
本發明亦係關於一種藉由向患者同時、分開或相繼投與治療有效量之上述化合物或醫藥組合物中之一種來治療人類或非人類哺乳動物體內涉及癌細胞之細胞增殖、遷移或細胞凋亡或血管新生之疾病的方法。該疾病之實例包括腹腔疾病(Coeliac disease)、1型糖尿病(IDDM)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化(MS)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷氏病(Graves' disease)、特發性血小板減少性紫癜及類風濕性關節炎(RA)。

一種製備式I之化合物



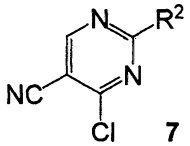
I

或其醫藥學上可接受之鹽的方法亦在本發明之範疇內，其中變量R^1及R^2係如上所定義。此方法包括使式8之硼酸酯



8

(其中各R'獨立地為C_1-C_3烷基或兩個R'連同其所連接之原子形成視情況經1至4個甲基取代之5或6員環)、式7之嘧啶



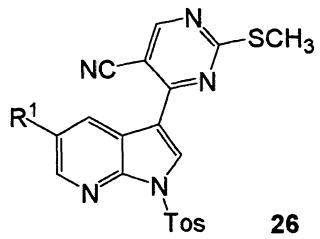
7

與鹼金屬碳酸鹽之混合物與鈀催化劑於合適溶劑中接觸。合適鈀催化劑之實例為雙-(三第三丁基膦)鈀(0)且合適溶劑之實例為二噁烷且鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀。為實施此方法，嘧啶可為4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈且硼酸酯可為5-三氟甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二側氧基硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

在本發明方法之一些實施例中，R^2為$-SCH_3$。

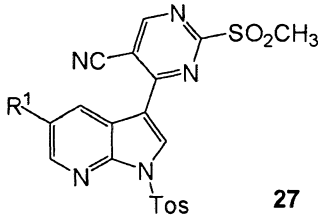
本發明方法可另外包括以下步驟：

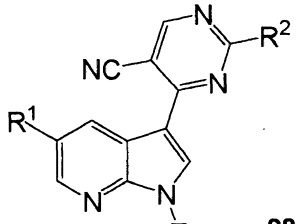
(a) 於含水乙醇中以氫氧化式26之化合物



26

(其中R^1係如先前所述)以提供式27之化合

物  **27** ；

(b) 在微波照射存在下，使式27之化合物與式R^2H之化合物(其中R^2為HNR^4R^5、HOR^6或HSR^6且R^4、R^5及R^6係如先前所述)反應以提供式28之化合物  **28**；及

(c) 移除Tos保護基以提供式I化合物。

定義

除非另有所指，否則如本文所使用之以下定義應適用。為本發明之目的，化學元素係根據元素週期表，CAS版本，物理化學手冊第75版來標識。此外，有機化學之普遍原理係描述於"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及"March's Advanced Organic Chemistry"，第5版，編輯：Smith, M.B. 及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，其全部內容係以引用之方式併入本文中。

如本文所述之原子之特定數字範圍包括其中之任何整數。舉例而言，具有1-4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。

如本文所述，本發明化合物視情況可經一或多個取代基取代，該等取代基諸如為以上大體說明之取代基，或如以本發明之特定類型、子類及種類所例示。應瞭解，短語"視

情況經取代"與短語"經取代或未經取代"可互換使用。一般而言，術語"經取代"無論其前面是否有術語"視情況"均係指給定結構中之氫基經指定取代基置換。除非另有所指，否則視情況經取代之基團可於該基團之各可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中一個以上位置可經選自指定基團之一個以上取代基取代時，在每一位置處取代基可為相同或不同。本發明所設想之取代基組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物之彼等組合。

本文所使用之術語"穩定"係指當出於本文中所揭示之一或多個目的而經受供製造、偵測、回收、純化及使用用之條件時大體上不會改變之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件之情況下保持在40℃或更低溫度下至少1週時大體上不會改變之化合物。

本文所使用之術語"脂族"或"脂族基"意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元且具有連接至分子其餘部分之單一連接點的直鏈(亦即無支鏈)、支鏈或環狀之經取代或未經取代烴鏈。除非另有所指，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。合適脂族基包括(但不限於)直鏈或支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。特定實例包括(但不限於)甲基、乙基、異丙基、正

丙基、第二丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及第三丁基。

本文所使用之術語"C_{0-3}烷基"係指鍵或C_{1-3}烷基。含有零之其他碳原子數範圍具有相同含義。

應瞭解，若脂族基為烯基或炔基，則脂族基具有至少2個碳原子。

對於取代基而言，術語"側氧基"係指基團"=O"，其置換(例如)亞甲基之碳原子上之兩個氫原子以形成-C(O)-(等同於-C(=O)-)，亦即羰基。

術語"環脂族基"或"碳環基"係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但非芳族單元且具有連接至分子其餘部分之單一連接點的單環C_{3-8}烴或雙環C_{7-12}烴，其中該雙環系統中之任何個別環具有3-7員。合適環脂族基包括(但不限於)環烷基、雙環烷基、環烯基及雙環烯基。特定實例包括(但不限於)環己基、雙環[2.2.1]庚基、環丙烯基及環丁基。本文所使用之術語"雜脂族基"意謂一個或兩個碳原子獨立地經氧、硫、氮、磷或矽中之一或多個置換之脂族基。雜脂族基可為經取代的或未經取代的，支鏈或無支鏈，環狀或非環狀且包括"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"基或"雜環基"。

本文所使用之術語"雜環"、"雜環基"或"雜環狀"意謂一或多個環成員為獨立選擇之雜原子之非芳族、單環、雙環或三環系統。雜環包括雜環脂族基，雜環脂族基又包括雜環烷基、雜環烯基及雜環炔基。在一些實施例中，"雜環

"、"雜環基"或"雜環狀"基團具有三至十四個環成員，其中一或多個環成員為獨立選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且系統中各環含有3至7個環成員。

合適雜環包括(但不限於)3-1H-苯幷咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯幷咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫嗎啉基、3-硫嗎啉基、4-硫嗎啉基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑啶基、2-咪唑啶基、4-咪唑啶基、吲哚啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯幷硫雜環戊烷、苯幷二噻烷及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

環狀基團(例如環脂族基及雜環)可為線性稠合、橋接或螺環的。

術語"雜原子"意謂氧、硫、氮或磷中之一或多者(包括任何氧化形式之氮、硫或磷；季銨化形式之任何鹼性氮；或雜環之可取代之氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啶基中)或NR^+(如在N-取代之吡咯啶基中)。

本文所使用之術語"不飽和"意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

本文所使用之術語"非芳族"描述飽和或部分不飽和之環。

本文所使用之術語"芳族"描述完全不飽和之環。

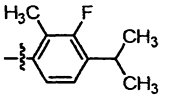
本文所使用之術語"烷氧基"或"硫烷基"係指如先前所定義經由氧("烷氧基")或硫("硫烷基")原子連接至主要碳鏈之烷基。

術語"鹵烷基"、"鹵烯基"、"鹵脂族基"及"鹵烷氧基"意謂視情況經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基或烷氧基。術語"鹵素"、"鹵基"及"hal"意謂F、Cl、Br或I。

單獨使用或作為如"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中之較大部分之部分所使用之術語"芳基"係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中至少一個環為芳族的且其中該系統中各環含有3至7個環成員。術語"芳基"與術語"芳基環"可互換使用。術語"芳基"亦指如下文所定義之雜芳環系統。

單獨使用或作為如"雜芳烷基"或"雜芳烷氧基"中之較大部分之部分所使用之術語"雜芳基"係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中至少一個環為芳族的，該系統中至少一個環含有一或多個雜原子，且其中該系統中各環含有3至7個環成員。術語"雜芳基"與術語"雜芳基環"或術語"雜芳族基"可互換使用。合適雜芳基環包括(但不限於)2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯幷咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-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、噠嗪基(例如3-噠嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯幷呋喃基、苯幷噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、吡唑基(例如2-吡唑基)、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、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、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)。

當使用術語"鄰"、"間"或"對"來標識6員環系統上之取代基位置時，其係相對於使此環系統連接至結構式化合物之核心之原子。舉例而言，鄰位處經甲基取代、間位處經氟取代且對位處經異丙基取代之苯基為  。

本文所使用之術語"保護基"與"保護性基團"可互換使用且係指用於暫時阻斷多官能性化合物中之一或多個所需反應位點的藥劑。在某些實施例中，保護基具有以下特徵中之一或多個特徵或較佳所有特徵：a)該保護基係有選擇性地添加至官能基中以優良產率得到經保護基質，該經保護基質b)對發生於一或多個其他反應位點處之反應穩定；及c)藉由不侵襲經再生、去保護之官能基之試劑，可將該保護基以優良產率有選擇性地移除。例示性保護基係詳述於Greene, T.W., Wuts, P. G之"Protective Groups in Organic Synthesis"，第三版，John Wiley & Sons, New York:

1999(及該著作之其他版本)中，其全部內容係以引用之方式併入本文中。本文所使用之術語"氮保護基"係指用於暫時阻斷多官能化合物中之一或多個所需氮反應性位點的藥劑。較佳氮保護基亦具有以上所例示之特徵，且某些例示性氮保護基亦詳述於Greene, T.W., Wuts, P. G之"Protective Groups in Organic Synthesis"，第三版，John Wiley & Sons, New York: 1999之第7章中，其全部內容係以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，烷基或脂族鏈可視情況摻雜有另一原子或基團。其意謂烷基或脂族鏈之亞甲基單元視情況經該其他原子或基團置換。該等原子或基團之實例包括(但不限於) -NR-、-O-、-S-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO_2NR-、-$NRSO_2$-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-$NRSO_2$NR-、-SO-或-SO_2-，其中R係於本文中定義。除非另有所指，否則可選之置換形成化學穩定之化合物。可選之摻雜可發生於鏈內及鏈之任一端；亦即，在連接點處及/或亦在末端處。兩個可選之置換亦可於鏈內彼此相鄰，只要其產生化學穩定化合物即可。可選之摻雜或置換亦可完全置換鏈中所有碳原子。舉例而言，C_3脂族基可視情況經-NR-、-C(O)-及-NR-摻雜或置換以形成-NRC(O)NR-(脲)。

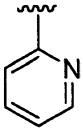
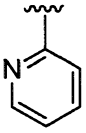
本文所使用之術語"1-3"(或其他類似數字術語)係指1至3之範圍。

除非另有所指，否則若置換或摻雜發生於末端處，則置

換原子與末端上之H結合。舉例而言，若-$CH_2CH_2CH_3$視情況經-O-摻雜，則所得化合物可為-OCH_2CH_3、-CH_2OCH_3或-CH_2CH_2OH。

除非另有所指，否則本文中所述之結構亦意謂包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構型異構))形式；舉例而言，對於各不對稱中心而言之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體以及(Z)及(E)構型異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構型異構)混合物在本發明之範疇內。

除非另有所指，否則本發明化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。

除非另有所指，否則取代基可繞任何可旋轉鍵自由旋轉。舉例而言，示為  之取代基亦表示  。

此外，除非另有所指，否則本文所述之結構亦意謂包括僅在一或多種同位素富集原子存在下不同之化合物。舉例而言，具有本發明結構但以氘或氚置換氫或以^{13}C-或^{14}C-富集之碳置換碳之化合物在本發明之範疇內。該等化合物適用作(例如)生物檢定中之分析工具或探針。

使用以下縮寫：

PG	保護基
LG	脫離基
DCM	二氯甲烷

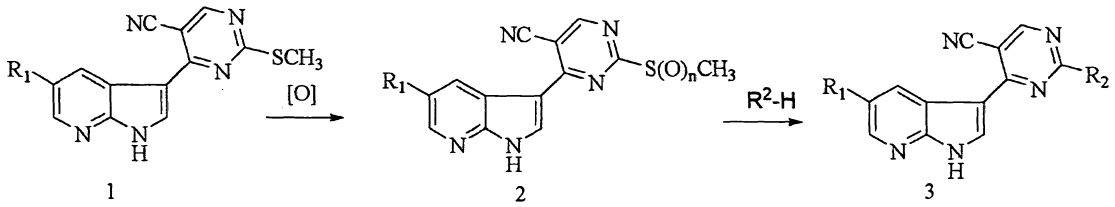
Ac	乙醯基
DMF	二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
DMSO	二甲亞碸
MeCN	乙腈
TCA	三氯乙酸
ATP	三磷酸腺苷
EtOH	乙醇
Ph	苯基
Me	甲基
Et	乙基
Bu	丁基
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸
BSA	牛血清白蛋白
DTT	二硫蘇糖醇
MOPS	4-嗎啉丙烷磺酸
NMR	核磁共振
HPLC	高效液相層析
LCMS	液相層析質譜法
TLC	薄層層析法
Rt	滯留時間

化合物合成

本發明化合物一般可藉由諸如以下流程中所述之彼等方

法之方法來製備。除非另有所指，否則以下流程中之所有變量係如本文所定義。

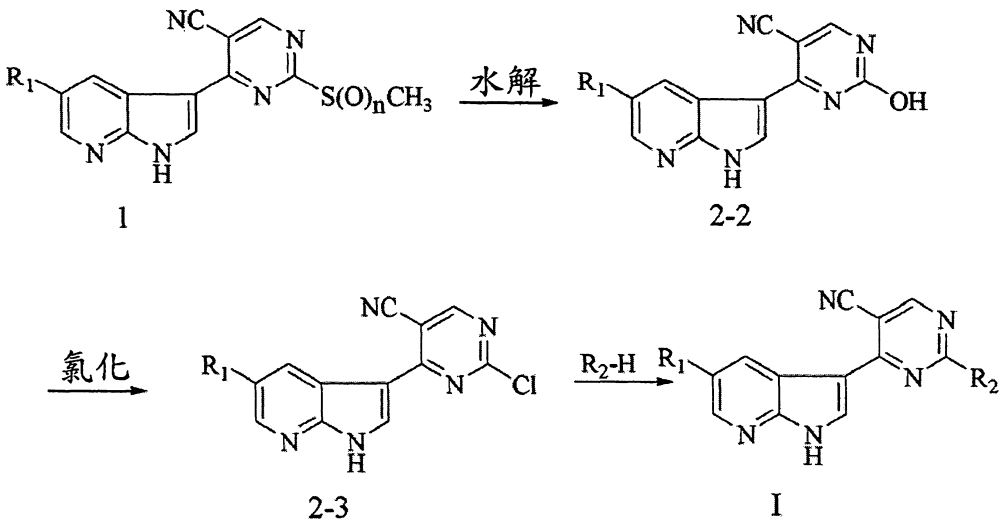
流程1



參考流程1，使化合物**1**氧化以提供化合物**2**可使用已知氧化劑(諸如過硫酸氫鉀或*m*-CPBA或氯氣)於諸如含水乙醇、乙腈或二氯甲烷之溶劑中來達成。以R^2-H(其中R^2-H為HNR^4R^5、HOR^6或HSR^6)置換得到化合物**3**可於諸如二噁烷、四氫呋喃、乙醇、異丙醇或丁醇之溶劑中以熱或使用微波加熱來達成。

製備本發明化合物之替代方法係示於流程2中。

流程2



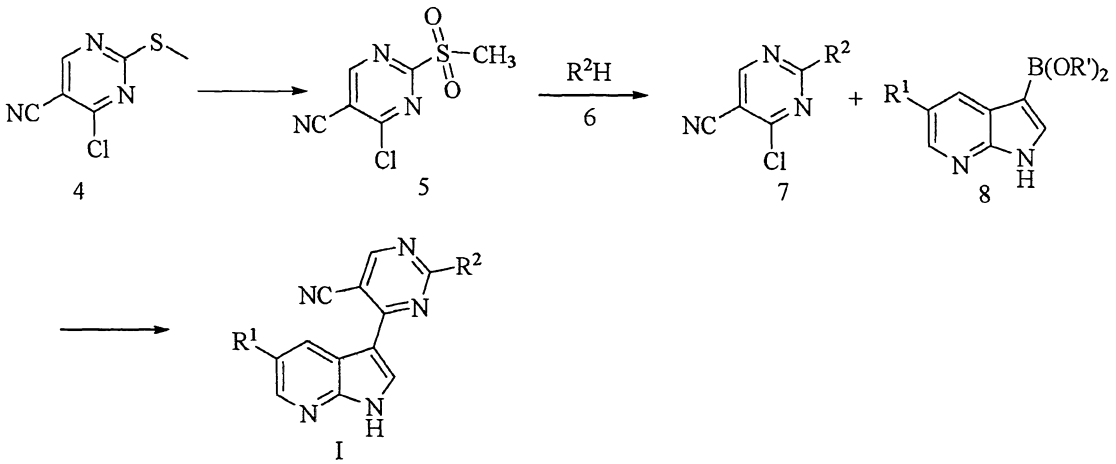
參考流程2，化合物1之水解可在諸如乙腈、四氫呋喃或二噁烷之溶劑中，在諸如三乙胺或乙基二異丙基胺之鹼存在下藉由水達成以提供化合物**2-2**。使化合物**2-2**氯化以提

供化合物**2-3**可在諸如甲苯之溶劑中藉由磷醯氯來達成。化合物**2-3**與R^2-H(其中R^2-H為HNR^4R^5、HOR^6或HSR^6)之反應可於諸如二噁烷、四氫呋喃、乙醇、異丙醇或丁醇之溶劑中以熱或使用微波加熱來達成以提供化合物**I**。

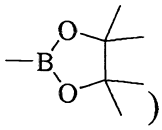
在一些實例中，吖吲哚1-氮視情況經芳基磺酸酯(諸如磺酸甲苯磺醯基酯或苯磺酸酯)、矽烷基(諸如第三丁基二甲基矽烷基或三異丙基矽烷基)保護，或保持未經保護。若氮經磺酸酯基保護，則其可於隨後之步驟中，藉由於諸如甲醇、乙醇或異丙醇之溶劑中以諸如氫氧化鈉水溶液、氫氧化鋰水溶液或碳酸鉀溶液之鹼處理而移除。若氮係藉由矽烷基保護，則其可於隨後之步驟中藉由於諸如甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃或二噁烷之溶劑中以含水酸(諸如氫氯酸或硫酸)處理而移除。

製備本發明化合物之替代方法係展示於流程3中。

流程3



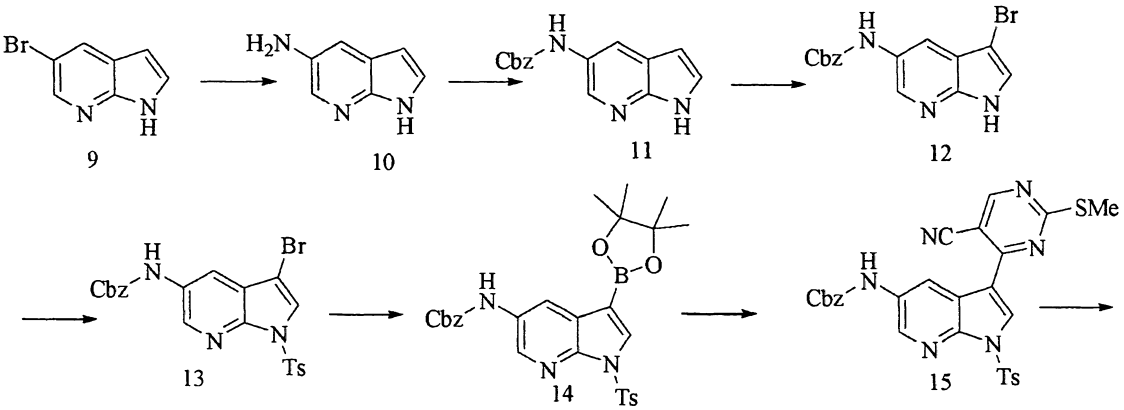
參考流程3，化合物**4**之氧化可藉由各種標準氧化劑(諸如過硫酸氫鉀或mCPBA)於諸如乙腈或二氯甲烷之溶劑中

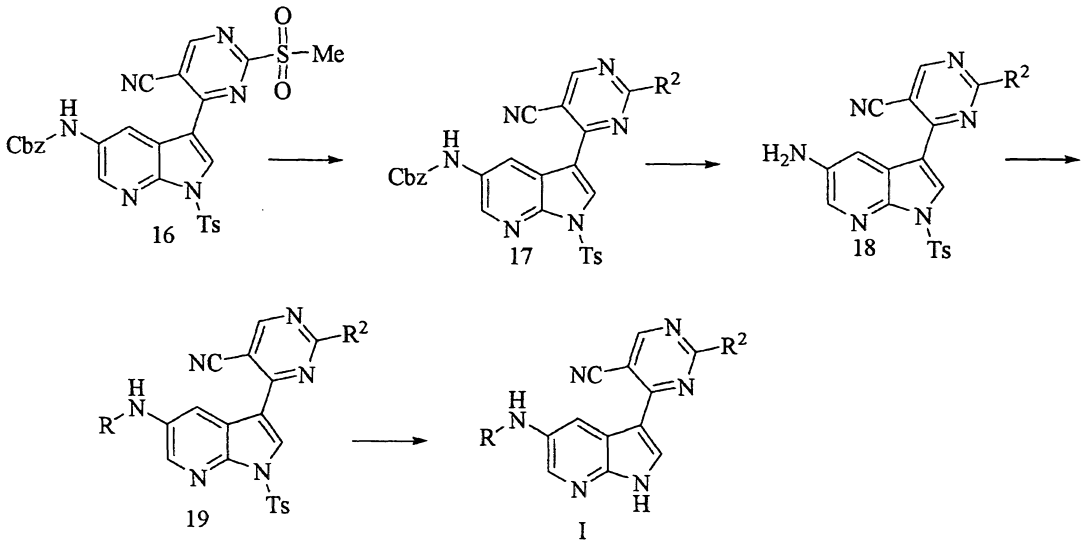
來達成。化合物**5**與化合物**6**之反應可如流程I所述進行以提供化合物**7**。化合物**7**與化合物**8**之偶合反應(其中-$B(OR')_2$可為硼酸-$B(OH)_2$；硼酸酯，諸如-$B(OMe)_2$；或環狀硼酸酯，諸如 )提供化合物**I**。

吖唠啉氮可經芳基磺酸酯(諸如磺酸甲苯磺醯基酯或苯磺酸酯)、矽烷基(諸如第三丁基二甲基矽烷基或三異丙基矽烷基)保護，或保持未經保護。若氮經磺酸酯基保護，則其可於隨後之步驟中，於諸如甲醇、乙醇或異丙醇之溶劑中藉由以諸如氫氧化鈉水溶液、氫氧化鋰水溶液或碳酸鉀水溶液之鹼處理而移除。若氮係藉由矽烷基保護，則其可於隨後之步驟中於諸如甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃或二噁烷之溶劑中藉由以含水酸(諸如氫氯酸或硫酸)處理而移除。

本發明之化合物(其中R^1為-NHR且R為芳基)可如流程4所示製備。

流程4

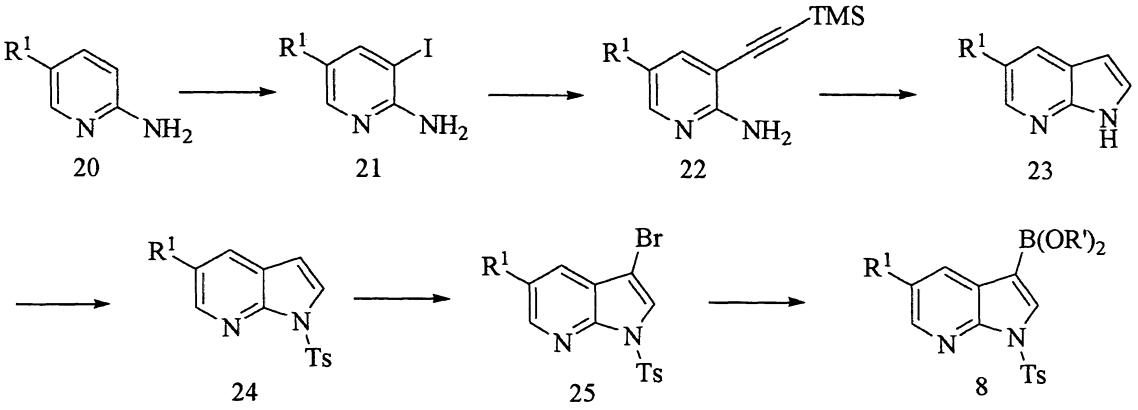




參考流程4，溴吖吲哚化合物**9**與氨之反應提供胺化合物**10**。將化合物**10**作為Cbz衍生化合物**11**保護後，溴化提供溴基化合物**12**。將吖吲哚1-氮作為甲苯磺酸鹽衍生物保護提供化合物**13**，使化合物**13**轉化為硼酸酯化合物**14**。化合物**14**與氯嘧啶**4**在鈀催化劑存在下偶合提供化合物**15**。如先前所述之氧化及置換提供化合物**17**。如上所述移除Cbz基團且與硼酸芳酯偶合提供化合物**19**。移除甲苯磺醯基提供本發明化合物I。

在一方法中，吖吲哚硼酸酯8可如流程5所示製備。

流程5

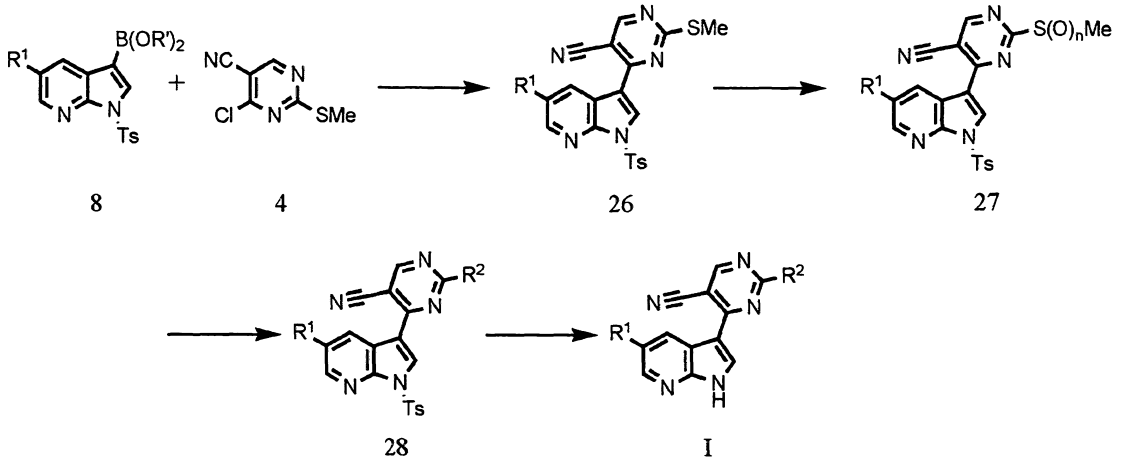


參考流程5，使胺基吡啶化合物**20**碘化以提供碘基化合物**21**。使化合物**21**與三甲基矽烷基乙炔反應提供化合物

22，可使化合物22環化以提供吖吲哚化合物23。將化合物23作為甲苯磺酸酯保護，隨後溴化提供溴吖吲哚化合物25。化合物25與二硼酸酯在鈀催化劑存在下反應提供硼酸酯中間物化合物8。

製備化合物之另一方法係示於流程6中。

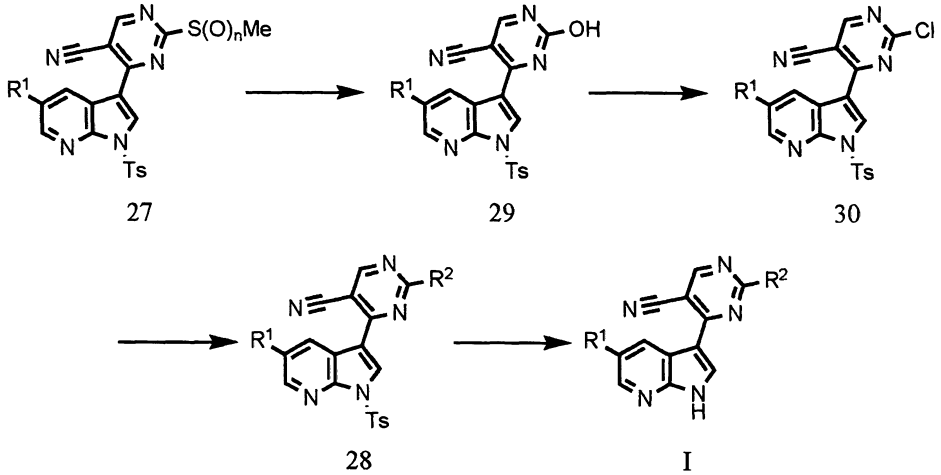
流程6



參考流程6，化合物8與氯嘧啶化合物4在鈀催化劑存在下偶合提供化合物26。如先前所述藉由m-CPBA或氯氧化及置換提供化合物28。本發明之式I化合物係藉由移除甲苯磺醯基來獲得。

在一些實施例中，化合物可如流程7所示製備。

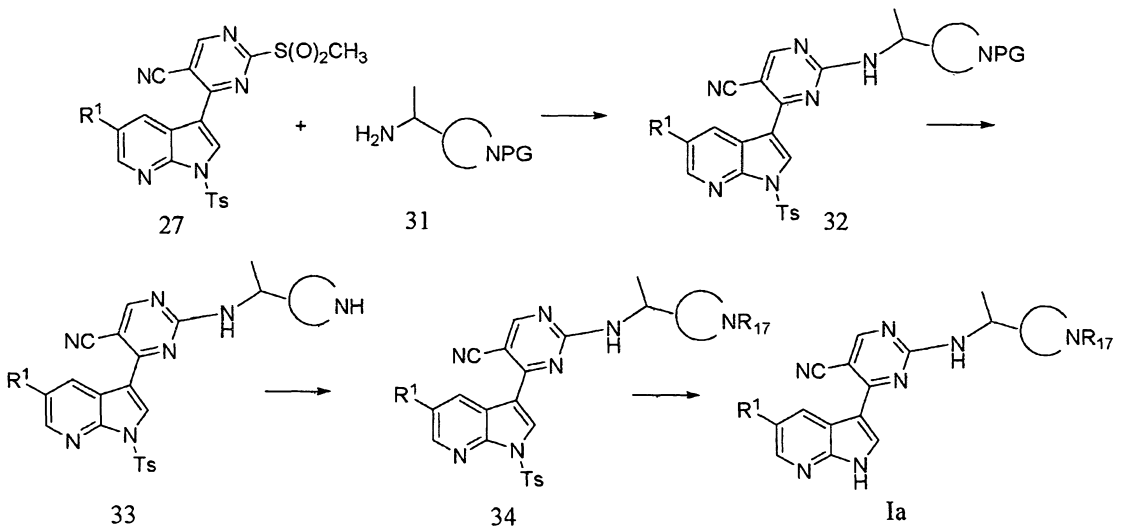
流程7



參考流程7，化合物**27**(n = 2)之水解提供化合物**29**，使化合物**29**在於此項技術中已知之條件下氯化以提供化合物**30**。如先前所述以適當R^2-H置換氯嘧啶化合物**30**提供化合物**28**。本發明之式I化合物係藉由移除甲苯磺醯基來獲得。

在其他實施例中，化合物可如流程8所示製備。

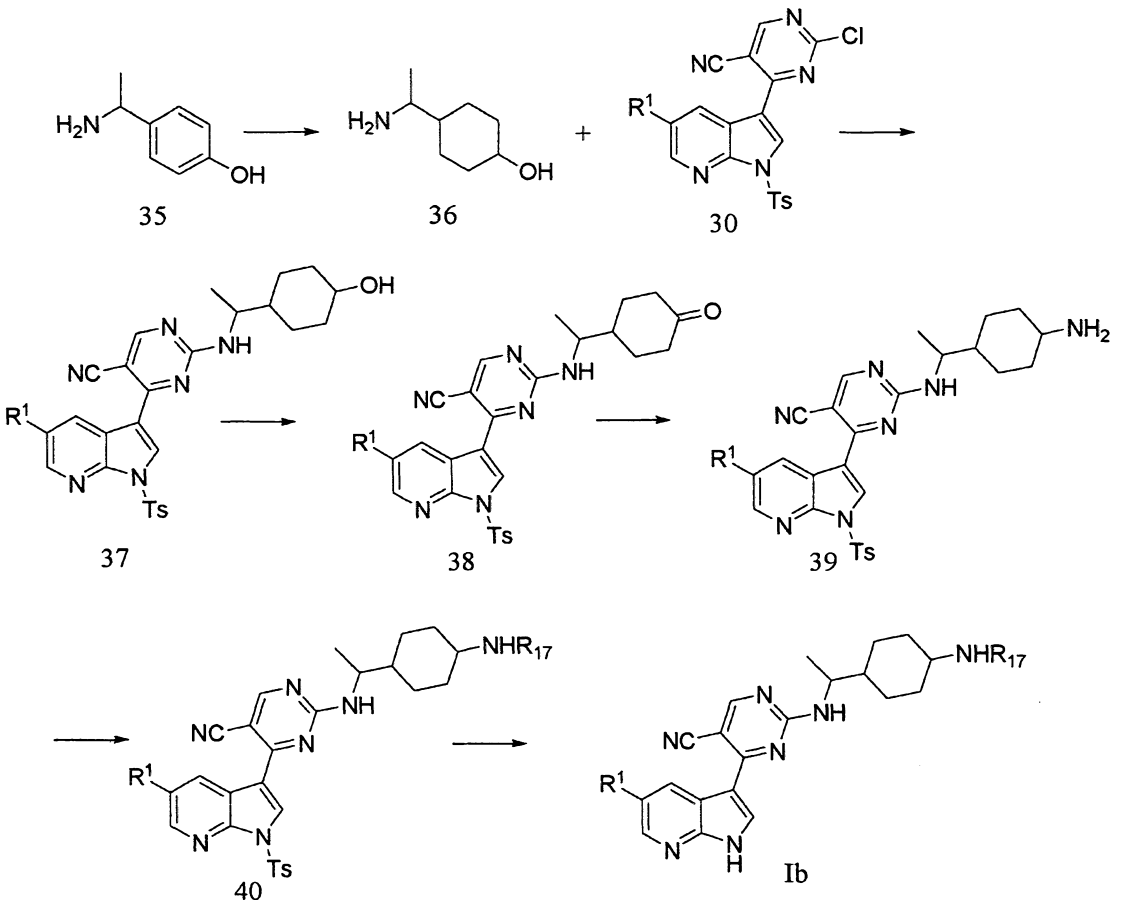
流程8



參考流程8， 表示4至8員視情況經取代之氮雜環，其中PG為保護基。使化合物**27**與胺化合物**31**反應隨後去保護提供化合物**33**。化合物**33**之進一步改質可藉由已知反應(諸如醯化、烷化及還原胺化)達成以提供中間化合物**34**。接著藉由移除甲苯磺醯基來獲得本發明之式Ia化合物。

在某些實施例中，本發明化合物係如流程9中所示，藉由改質取代基而製備。

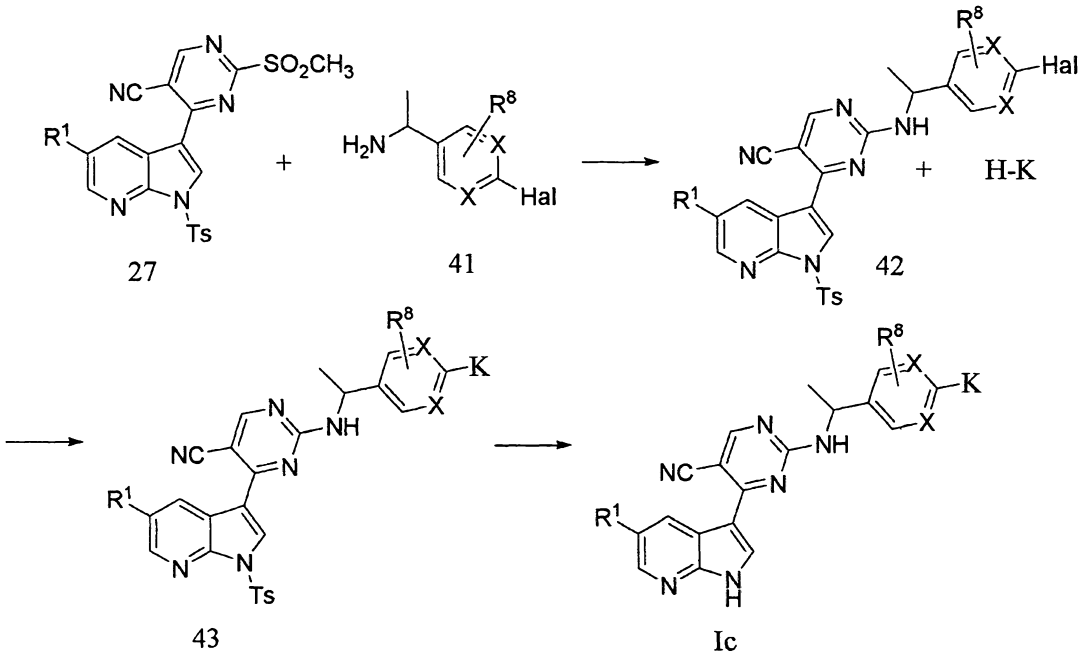
流程9



參考流程9，使化合物**35**在PtO_2存在下氫化提供化合物**36**。使化合物**30**與胺化合物**36**反應提供化合物**37**。隨後將醇化合物**37**氧化為化合物**38**隨後使化合物**38**還原胺化提供化合物**39**。化合物**39**之進一步改質可藉由已知反應(諸如醯化、烷化及還原胺化)達成以提供中間化合物**40**。接著藉由移除甲苯磺醯基來獲得本發明之式**Ib**化合物。

在其他實施例中，本發明化合物係如流程10中所示，藉由改質取代基而製備。

流程10

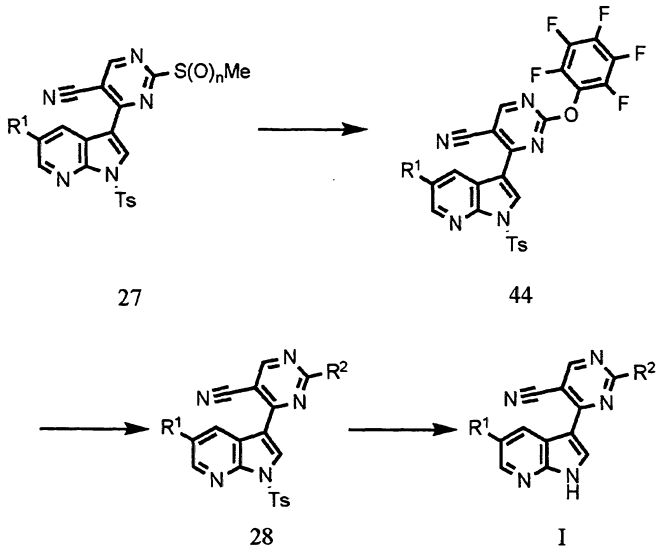


參考流程10，使化合物**27**與胺化合物**41**(其中Hal表示F、Cl、Br或I且各X獨立地為CR^8或N)反應提供化合物**42**。化合物**42**與H-K(其中K為$-OR^6$、$-SR^6$或$-N(R^9)_2$)之反應可於諸如二噁烷、四氫呋喃、乙醇、異丙醇或丁醇之溶劑中，使用習知加熱或微波照射而以熱達成。在H-K為$HN(R^9)_2$之情況下，反應可經由Buchwald偶合條件達成。接著藉由移除化合物**43**之甲苯磺醯基來獲得本發明之式Ic化合物。

對掌性形式之化合物**41**可使用已知方法來製備：*Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3163-9。

製備化合物之替代方法係示於流程11中。

流程11



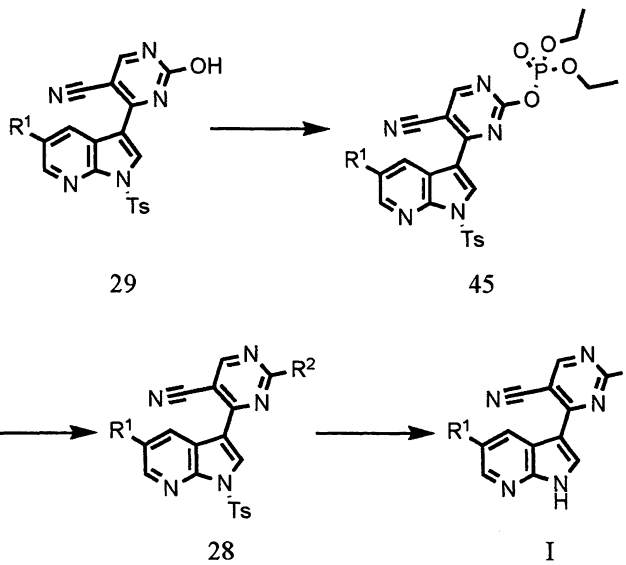
27　　44

28　　I

參考流程11，化合物**27**與五氟苯酚之反應提供化合物**44**，化合物**44**可在如先前於流程10中所述之類似條件下經一系列HNR^2置換。藉由移除化合物**28**之甲苯磺醯基來獲得本發明之式I化合物。

製備化合物之另一方法係示於流程12中。

流程12



29　　45

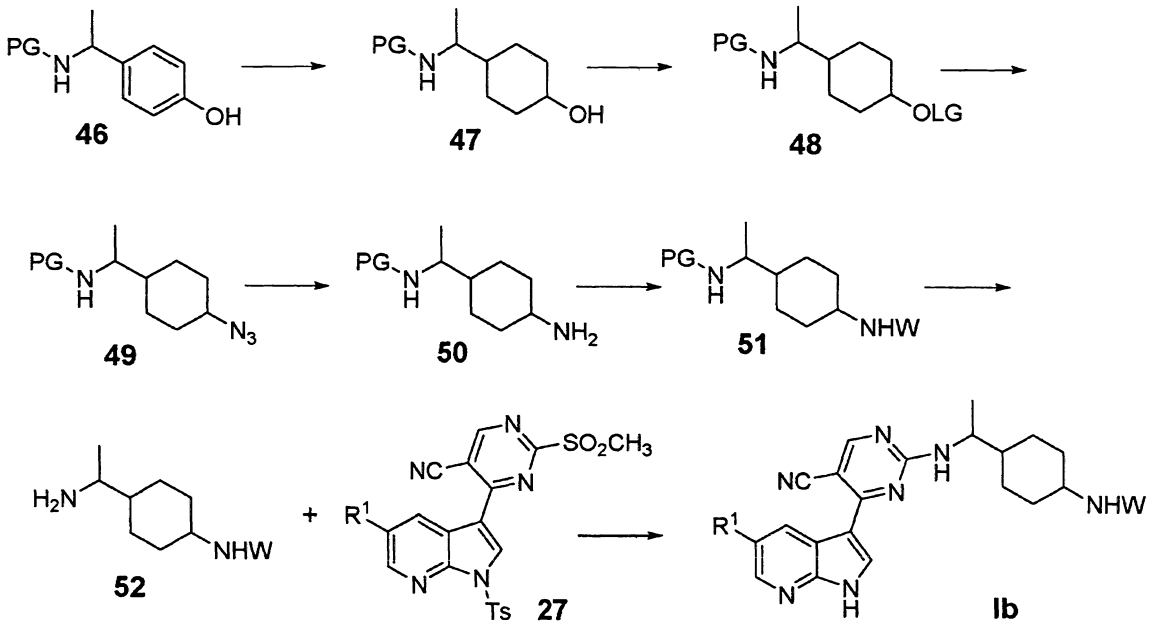
28　　I

參考流程12，化合物**29**與二乙基氯磷酸酯之反應提供化合物**45**。在類似於先前所述之彼等條件之條件下化合物**45**

與HR^2之反應提供中間化合物**28**。接著藉由移除化合物**28**之甲苯磺醯基來獲得本發明之式**I**化合物。

製備式**Ib**化合物之替代方法係示於流程13中。

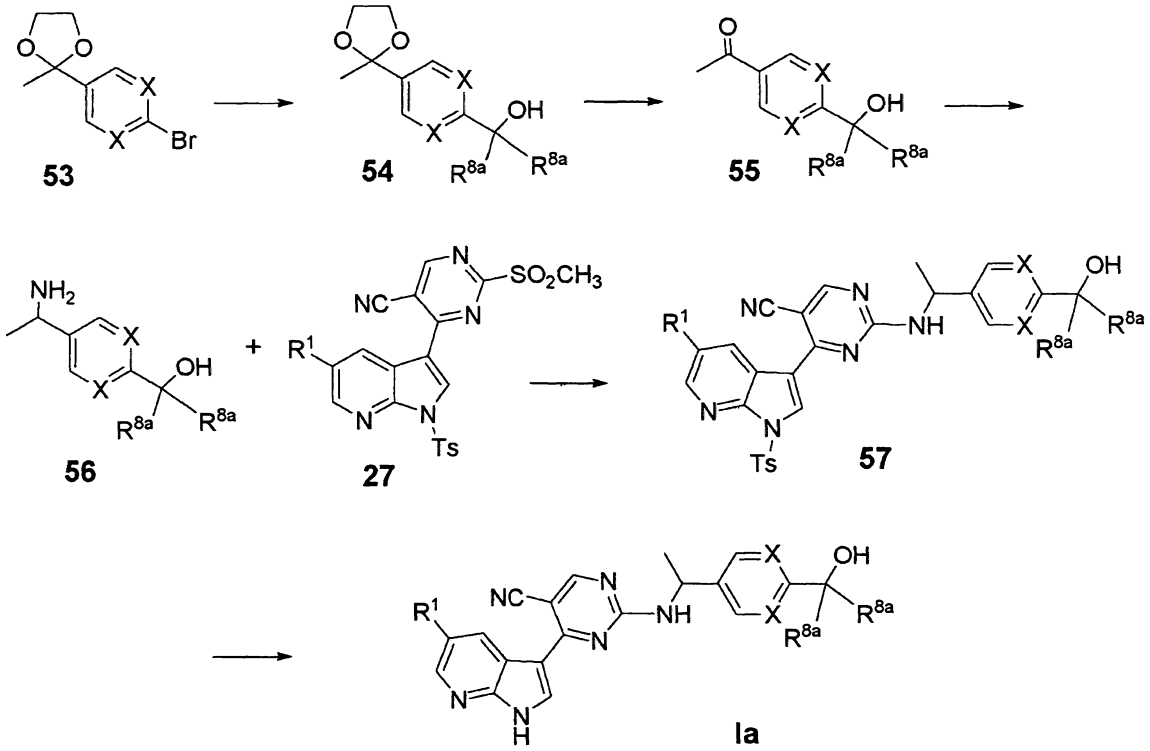
流程13



參考流程13，在鈀/氧化鋁存在下，使化合物**46**(其中PG為合適保護基(例如Boc))氫化提供化合物**47**。藉由合適脫離基LG1(例如Tos或Mes)使醇化合物**47**活化以提供化合物**48**，隨後進行與NaN_3之反應提供化合物**49**。在還原疊氮化合物**49**後，藉由於此項技術中已知之反應，將胺化合物**50**與各種W-X偶合得到衍生化合物**51**。本發明之式**Ib**化合物係藉由使經去保護之胺化合物**52**與(例如)式**27**化合物反應，隨後移除甲苯磺醯基而獲得。

製備式**Ia**化合物之另一方法係展示於流程14中。

流程14



參考流程14，各X獨立地為CR^8或N且R^{8a}為R^8或兩個R^{8a}連同其所連接之原子可形成5至7員雜環。使起始材料53(參見例如*Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 6763)鋰化且與酮$R^{8a}C(O)R^{8a}$反應。使縮酮化合物**54**去保護，隨後使中間化合物**55**還原胺化後形成胺化合物**56**。使化合物**56**與化合物**27**反應提供中間化合物**57**。本發明之式**Ia**化合物係藉由移除甲苯磺醯基來獲得。

以上流程1至14描述了可用於提供本發明化合物之合成方法。因此，本發明亦提供根據流程1至14製備本發明化合物之方法。

化合物之用途

本發明提供適用於治療包括(但不限於)以下之疾病、病症及病況之化合物：自體免疫疾病、炎性疾病、增生性及

過度增生性疾病、免疫介導性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經性疾病及神經退化性疾病、心血管疾病、激素相關疾病、過敏、哮喘及阿茲海默氏病。本發明之另一態樣提供為蛋白質激酶抑制劑且因此適用於該等疾病、病症及病況之治療以及本文中所述之其他用途的化合物。在本發明之另一態樣中，提供醫藥學上可接受之組合物，其中此等組合物包含本文所述之化合物中之任一者，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況另外包含一或多種其他治療劑。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以游離形式存在以用於治療，或若適當時以其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之衍生物存在。

本文所使用之"醫藥學上可接受之衍生物"為在向有需要之患者投與後能夠直接或間接提供本文另外所述之化合物或其代謝物或殘餘物之加合物或衍生物。醫藥學上可接受之衍生物之實例包括(但不限於)醫藥學上可接受之前藥。

本文所使用之術語"醫藥學上可接受之鹽"係指在可靠醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物組織接觸，而無不當毒性、刺激、過敏性反應及其類似者，且與合理效益/風險比相稱的化合物之鹽。

醫藥學上可接受之鹽於此項技術中係熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人於*J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻係以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之

鹽包括彼等衍生自合適無機及有機酸以及鹼之鹽。此等鹽可在最終分離及純化化合物期間原位製備。酸加成鹽可藉由首先使游離鹼形式之經純化化合物與合適有機或無機酸反應，且接著分離如此形成之鹽而製備。

醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為與無機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)或藉由使用其他用於此項技術之方法(諸如離子交換)所形成之胺基鹽。其他醫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、硫酸氫鹽、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、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、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、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、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、戊酸鹽及其類似物。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。本發明亦設想使本文所揭示之化合物之任何鹼性含氮基團季銨化。

水或油可溶性或可分散性產物可藉由該季銨化獲得。

鹼加成鹽可藉由首先使酸形式之經純化化合物與合適有機或無機鹼反應，且接著分離如此形成之鹽而製備。鹼加成鹽包括鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似物。其他醫藥學上可接受之鹽包括(若適當時)使用平衡離子(諸如鹵離子、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)所形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子。儘管本身並非醫藥學上可接受之其他酸及鹼亦可用於製備在獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽或鹼加成鹽之過程中適用作中間物的鹽。

如本文所述的本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文所使用的該醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括適合於特定所需劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散液或懸浮液助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第十六版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示各種用於調配醫藥學上可接受之組合物之載劑及用於製備其之已知技術。除非任何習知載劑介質諸如因產生任何不良生物效應或另外以不利方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組份相互作用而與本發明化合物不相容，否則其用途均涵蓋於本發明範疇內。

可用作醫藥學上可接受之載劑之材料的一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝劑物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽膠、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)；澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃芪膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及黃豆油；二醇類，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，而且根據調配者之判斷，其他無毒性相容潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

本發明之一態樣提供一種用於治療選自下列疾病之疾病或減低其嚴重性的方法：自體免疫疾病、炎性疾病、增生性或過度增生性疾病(諸如癌症)、免疫介導疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經性疾病或神經退化性疾病、心血管疾

病、過敏、哮喘、阿茲海默氏病或激素相關疾病，該方法包含向有需要之受檢者投與有效量之化合物或包含化合物之醫藥學上可接受之組合物。術語"癌症"包括(但不限於)以下癌症：乳癌；卵巢癌；子宮頸癌；前列腺癌；睾丸癌，泌尿生殖道癌；食道癌；喉癌，神經膠母細胞瘤；神經母細胞瘤；胃癌；皮膚癌，角化棘皮瘤；肺癌，表皮樣癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌；骨癌；結腸癌，腺瘤；胰腺癌，腺癌；甲狀腺癌，濾泡狀癌、未分化癌、乳頭狀癌；精原細胞瘤；黑素瘤；肉瘤；膀胱癌；肝臟癌及膽道癌；腎癌；骨髓病症；淋巴病症，霍奇金氏病、毛細胞癌；口腔及咽部(口部)癌，唇癌、舌癌、口癌、咽癌；小腸癌；結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌；腦癌及中樞神經系統癌；及白血病。

在特定實施例中，化合物或醫藥學上可接受之組合物之"有效量"為有效治療該疾病之量。根據本發明方法之化合物及組合物可使用有效治療該疾病或減低其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，該疾病係選自增生性病症、神經退化性病症、自體免疫病症及炎性病症以及免疫介導性病症。在一些實施例中，該疾病為增生性病症。在一些實施例中，該疾病為癌症。

在本發明之其他實施例中，該疾病為蛋白質激酶所介導之病症。在一些實施例中，該蛋白質激酶為PLK。

本文中所使用之術語"蛋白質激酶所介導之病況"意謂蛋白質激酶起作用之任何疾病或其他不利病況。該等病況包

括(但不限於)自體免疫疾病、炎性疾病、增生性疾病及過度增生性疾病、免疫介導性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經疾病及神經退化性疾病、心血管疾病、激素相關疾病、過敏、哮喘及阿茲海默氏病。

本文中所使用之術語"PLK所介導之病況"意謂PLK起作用之任何疾病或其他不利病況。該等病況包括(但不限於)增生性病症(諸如癌症)、神經退化性病症、自體免疫性病症及炎性病症以及免疫介導性病症。

在一些實施例中，本發明化合物及組合物為蛋白質激酶抑制劑。作為蛋白質激酶抑制劑，本發明之化合物及組合物特別適用於治療涉及蛋白質激酶之疾病、病況或病症或減低其嚴重性。在一態樣中，本發明提供一種治療病狀中涉及蛋白質激酶之疾病、病況或病症或減低其嚴重性之方法。在另一態樣中，本發明提供一種治療如下疾病、病況或病症或減低其嚴重性之方法，其中在該疾病治療中涉及酶活性之抑制。在另一態樣中，本發明提供一種用能藉由與蛋白質激酶結合抑制酶活性之化合物來治療疾病、病況或病症或減低其嚴重性的方法。在一些實施例中，該蛋白質激酶為PLK。

化合物作為蛋白質激酶抑制劑之活性可於活體外、活體內或於細胞株中加以檢定。活體外檢定包括測定活化激酶之激酶活性或ATP酶活性之抑制的檢定。替代性活體外檢定量化抑制劑與蛋白質激酶結合之能力且可藉由在結合之前將抑制劑放射性標記、分離抑制劑/激酶複合物且測定

放射性標記結合量，或藉由進行以與已知放射性配位子結合之激酶培育新抑制劑之競爭性實驗來量測。

可將蛋白質激酶抑制劑或其醫藥鹽調配為醫藥組合物以供向動物或人類投與。包含有效治療或預防蛋白質激酶所介導之病況的量之蛋白抑制劑及醫藥學上可接受之載劑的此等醫藥組合物為本發明之另一實施例。在一些實施例中，該蛋白質激酶所介導之病況為PLK所介導之病況。在一些實施例中，為PLK1所介導之病況。

治療所需之化合物之確切量應視受檢者種類、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、藥劑投與模式及其類似者而於受檢者之間不同。本發明化合物較佳係以易於投與及劑量均勻之劑量單位形式調配。本文中所使用之表述"劑量單位形式"係指適用於待治療之患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解本發明化合物及組合物之總每日用量將由主治醫師在可靠醫學判斷範疇內確定。對於任何特定患者或有機體而言特定有效劑量水平將視各種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所使用之特定化合物之活性；所使用之特定組合物；患者年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所使用之特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄率；治療之持續時間；與所使用之特定化合物組合使用或同時使用之藥物；及於醫藥技術中熟知之類似因素。本文中所使用之術語"患者"意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

視所治療之感染之嚴重性而定，可將本發明之醫藥學上

可接受之組合物經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉末、軟膏或滴液)、經頰，作為口服或經鼻噴霧或其類似者投與人類及其他動物。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤受檢者體重約0.01毫克至約50毫克且較佳每公斤約1毫克至約25毫克之劑量水平經口或非經腸投與，一天一或多次，以獲得所需治療效應。

用於口服投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術，使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液之形式。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，習知

使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用包括合成單或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。此外，將諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射物。

可注射調配物可(例如)藉由經由細菌保留過濾器過濾或藉由併入殺菌劑來殺菌而呈無菌固體組合物形式，該等無菌固體組合物可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長本發明化合物之作用，通常需要減緩化合物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來完成。因而，化合物之吸收速率可視其溶解速率而定，而其溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形態而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物形式之延遲吸收。藉由於諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射儲槽劑型。視化合物與聚合物之比率及所使用之特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他可生物降解之聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦係藉由將化合物包埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

用於直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，該等栓劑可藉由將本發明化合物與在周圍溫度下為固體但在體溫下為液體並因此可在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物的合適非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓

劑蠟)混合來製備。

用於口服投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在該等固體劑型中，將活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或下列各者混合：a)填料或擴充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、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、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

亦可使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊之填料。可使用包衣及外殼(諸如腸衣及其他於醫藥調配技術中熟知之包衣)來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。其可視情況含有乳白劑且亦可具有一定組成使其僅或較佳在腸道之特定部分視情況以延遲方式釋放活性成份。可使用之嵌埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。亦可使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬

填充明膠膠囊之填料。

活性化合物亦可為具有一或多種如上所述之賦形劑之微膠囊形式。可使用包衣及外殼(諸如腸衣、釋放控制包衣及其他於醫藥調配技術中熟知之包衣)來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。該等劑型亦可包含(如在正常實施中)除惰性稀釋劑以外之其他物質(例如壓錠潤滑劑及其他壓錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳白劑且亦可具有一定組成使其僅或較佳在腸道之特定部分視情況以延遲方式釋放活性成份。可使用之嵌埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊狀物、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。當可能需要時，將活性組份在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及任何需要之防腐劑或緩衝劑混雜。在本發明範疇內亦涵蓋眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑。此外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有提供化合物至身體之控制傳遞的附加優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中而製成。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

除本發明化合物以外，亦可將本發明化合物之醫藥學上

可接受之衍生物或前藥用於組合物中來治療或預防以上所確認之病症。

"醫藥學上可接受之衍生物或前藥"意謂本發明化合物之任何醫藥學上可接受之酯、酯之鹽或其他衍生物，其在向接受者投與後能夠直接或間接提供本發明之化合物或其抑制性活性代謝物或殘餘物。特別有利的衍生物或前藥為當將該等化合物投與患者時可增加本發明化合物之生物可用性(例如藉由使口服投與之化合物更易被吸收至血液中)或相對於親本種類而言可增強母體化合物至生物代謝區(例如腦或淋巴系統)之傳遞的彼等物質。

本發明化合物之醫藥學上可接受之前藥包括(但不限於)酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。

可用於此等醫藥組合物之醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝劑物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽膠、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入之儲集囊來投與。本文所使用之術語"非經腸"包括(但不限於)皮下、靜

脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。較佳地，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。

本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。可根據此項技術中已知之技術，使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配此等懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液之形式。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，習知使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用包括合成單或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。脂肪酸(諸如油酸)及其甘油酯衍生物適用於製備可注射物，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油)亦如此，尤其是其聚氧乙烯化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他常用界面活性劑(諸如吐溫(Tween)、斯潘司(Spans))及其他乳化劑或生物可用性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可接受之劑型(包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液)口服投與。在口服使用之錠劑之情況下，常用之載劑包括(但不限於)乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)。對於

以膠囊形式口服投與而言，適用之稀釋劑包括乳糖及經乾燥之玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明醫藥組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。該等醫藥組合物可藉由該藥劑與一種在室溫為固體但在直腸溫度為液體且因此會在直腸中熔融而釋放藥物之合適非刺激性賦形劑混合來製備。該等材料包括(但不限於)可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可局部投與，尤其當治療靶包括可藉由局部施用而輕易達到之區域或器官(包括眼、皮膚或下腸道之疾病)時。用於此等區域或器官之合適局部調配物可輕易製備。

針對下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上述)或以合適灌腸調配物來實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用而言，可將醫藥組合物調配為含有活性組份懸浮或溶解於一或多種載劑中之合適軟膏。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液態石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，可將醫藥組合物調配為含有活性組份懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之合適洗劑或乳膏。合適載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯(polysorbate)60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二醇、苄醇

及水。

對於眼用，醫藥組合物可在有或無防腐劑諸如氯苄烷銨(benzylalkonium chloride)之情況下於等張、pH經調節之滅菌生理食鹽水中調配為微粒化懸浮液，或較佳於等張、pH經調節之滅菌生理食鹽水中調配為溶液。或者，對於眼用，醫藥組合物可調配為諸如石蠟脂之軟膏。

本發明之醫藥組合物亦可藉由鼻噴霧劑或吸入投與。該等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可使用苄醇或其他合適之防腐劑、用以增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解或分散劑於生理食鹽水中製備為溶液。

可與載劑材料組合而產生單一劑型之蛋白質激酶抑制劑的量將視所治療之宿主、特定投與模式而變化。較佳地，應對組合物進行調配以使得可向接受此等組合物之患者投與每天每公斤體重0.01-100毫克之間的劑量之抑制劑。

亦應瞭解，對於任何特定患者而言之特定劑量及治療方案將視各種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷以及所治療特定疾病之嚴重性。抑制劑之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

根據另一實施例，本發明提供治療或預防蛋白質激酶所介導之病況(在一些實施例中，PLK所介導之病況)之方法，其包含向患者投與上述醫藥組合物中之一種之步驟。

本文所使用之術語"患者"意謂動物，較佳為人類。

較佳地，彼方法係用於治療或預防選自下列疾病之病況：癌症，諸如乳癌、結腸癌、前列腺癌、皮膚癌、胰腺癌、腦癌、泌尿生殖道癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌及肺癌(包括肺腺癌及小細胞肺癌)；中風、糖尿病、骨髓瘤、肝腫大、心肥大、阿茲海默氏病、囊腫性纖維化及病毒性疾病或上述任何特定疾病。

本發明之另一態樣係關於抑制患者體內之蛋白質激酶活性，該方法包含向該患者投與式I化合物或包含該化合物之組合物。

視待治療或預防之特定蛋白質激酶所介導之病況而定，可與本發明抑制劑一起投與通常投與來治療或預防彼病況之其他藥物。舉例而言，可將化學治療劑或其他抗增生劑與本發明之蛋白質激酶抑制劑組合來治療增生性疾病。

彼等其他藥劑可與含有蛋白質激酶抑制劑之化合物或組合物分開，作為多重給藥方案之部分投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之部分，於單一組合物中與蛋白質激酶抑制劑混合在一起。

在一些實施例中，該蛋白質激酶抑制劑為PLK激酶抑制劑。在其他實施例中，該蛋白質激酶抑制劑為PLK1激酶抑制劑。

本發明亦可用於除涉及向患者投藥之彼等方法以外之方法。

本發明之一態樣係關於抑制生物樣品或患者中之蛋白質

激酶活性，該方法包含使該生物樣品與式I化合物或包含該化合物之組合物接觸。本文中所使用之術語"生物樣品"意謂活體外或離體樣品，包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

生物樣品中蛋白質激酶活性之抑制適用於熟習此項技術者已知之各種目的。該等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植及生物試樣儲存。

本發明之另一態樣係關於生物及病理現象中之蛋白質激酶的研究；由該等蛋白質激酶所介導之胞內信號轉導路徑的研究；及新穎蛋白質激酶抑制劑之比較評估。該等用途之實例包括(但不限於)生物檢定，諸如酶檢定及基於細胞之檢定。

本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。彼等化合物可藉由已知方法(包括(但不限於)LCMS(液相層析質譜法)及NMR(核磁共振))來分析。本發明化合物亦可根據此等實例來測試。應瞭解，以下所展示之特定條件僅為實例，而不意謂限制可用於製造、分析或測試本發明化合物之條件的範疇。而本發明亦包括熟習彼項技術者已知用於製造、分析及測試本發明化合物之條件。

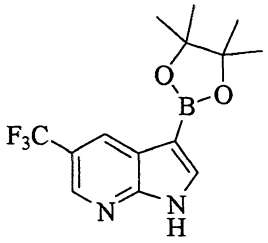
此文件中所引用之所有參考文獻係以引用之方式併入本文中。

實例

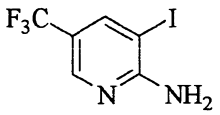
可於以單一MS模式操作之MicroMass Quattro Micro質譜儀上以電噴霧離子化分析質譜樣品。可將樣品引入使用層析法之質譜儀中。

使用Bruker DPX 400工具於400 MHz處記錄^{1}H-NMR譜。

製備1：5-三氟甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



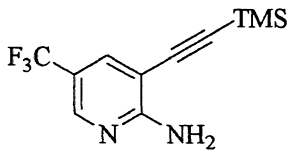
***步驟1*：3-碘-5-三氟甲基吡啶-2-胺**



向2-胺基5-三氟甲基吡啶(50 g，308 mmol)中添加乙酸(500 mL)，隨後添加預混合之水(35 mL)及濃硫酸(5 mL)且攪拌直至完全溶解。添加過碘酸(13.3 g，58 mmol)，隨後添加碘(31.2 g，123 mmol)且接著將反應混合物加熱至85℃歷時18小時。

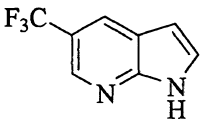
使反應混合物冷卻至室溫且接著以4 M NaOH溶液小心地鹼化至pH值為10-14。此得到沈澱，將沈澱藉由過濾分離且在水(1公升)中攪拌，過濾且乾燥得到呈棕色粉末之產物(61.38 g，69%)。

***步驟2*：5-三氟甲基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺**



在氮氣氛下向3-碘-5-三氟甲基吡啶-2-胺(61.38 g，213 mmol)於無水THF(200 mL)中之經攪拌溶液中添加$Pd(PPh)_3Cl_2$(1.5 g，2.1 mmol)及碘化銅(0.406 g，2.1 mmol)且使反應混合物在氮下脫氣。使反應混合物在冰浴中冷卻且經30分鐘逐滴添加TMS乙炔(36 mL，256 mmol)。添加完成後，使反應物溫至室溫且對其監控直至反應完成。將混合物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋且經由二氧化矽過濾，以4×150 mL乙酸乙酯徹底洗滌。濃縮濾液且自庚烷(250 mL)中濕磨固體得到56 g產物。

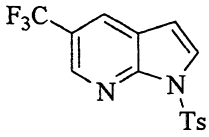
***步驟3*：5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**



在80℃下，在氮氣氛下，以將內部溫度維持在100℃以下之速率向第三丁醇鉀(53.6 g，479 mmol)於無水NMP(200 mL)中之經攪拌溶液中添加5-三氟甲基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(62 g，239 mmol)於NMP(100 mL)中之溶液。添加完成後，藉由LCMS確定反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且小心地傾入在冰浴中冷卻至10℃之飽和鹽水(700 mL)中。將所形成之沈澱在此溫度下久置45 min且藉由經由布赫納漏斗(buchner funnel)過濾而分離。將所收集之沈澱在乙酸乙酯(1公升)及水中攪拌，接著經由矽藻土過濾以移除不溶之聚合材料且分離有機層。藉

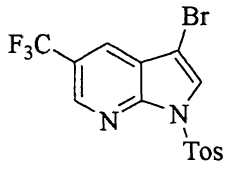
由乙酸乙酯進一步萃取水層且將經合併之有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮得到棕色固體，藉由於熱庚烷中攪拌一小時將該棕色固體濕磨且接著冷卻，隨後過濾以提供呈結晶固體之5-三氟甲基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(26.38 g，59%產率)。

***步驟4*：5-三氟甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶**



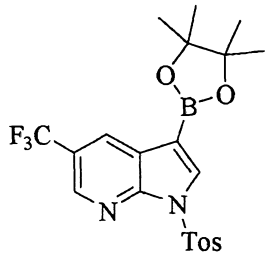
在氮氣氛下，以將內部反應物溫度維持在40℃以下之速率，向氫化鈉(6.2 g，156 mmol，60%分散液)、甲苯磺醯氯(27 g，141.8 mmol)於無水THF(200 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加5-三氟甲基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(26.38 g，141.8 mmol)於THF(150 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且藉由LCMS分析展示在此時間後無起始材料剩餘。將反應混合物濃縮以移除大部分THF且以DCM及水稀釋。分離有機層且以DCM進一步萃取水層。將有機層合併且以鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮至適合負載於以DCM預濕潤之二氧化矽塞(300 mL)頂部之體積，且將二氧化矽以2.5 L DCM洗滌。濃縮濾液得到呈淺棕色固體之產物(44.1 g，92%產率)。

***步驟5*：3-溴-5-三氟甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶**



向5-三氟甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(53.7 g，158 mmol)於DCM(250 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加溴(16 mL，316 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液。觀測到無顯著放熱。在室溫下一小時後，反應混合物增稠且停止攪拌。以tlc確認反應完成且以1.2公升DCM及50:50飽和碳酸氫鹽:飽和硫代硫酸鈉水溶液稀釋。將有機層分離且以50:50水性混合物進一步洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發。將粗製黃色固體以乙醚濕磨且將固體分離且乾燥得到呈黃色粉末之產物(59 g，59%產率)。

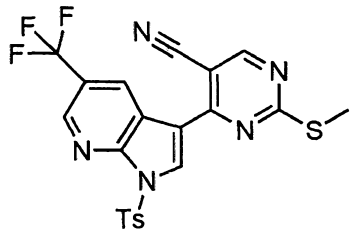
***步驟6*：5-三氟甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-*甲苯磺醯基*-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶**



向3-溴-5-三氟甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(5 g，11.9 mmol)、雙-(頻哪醇根基)二硼(40 g，95.5 mmol)、乙酸鉀(28.1 g，266.7 mmol)之混合物中添加1,4-二噁烷(800 mL)。用力攪拌反應混合物，同時將氮氣經由溶液淨化2小時。此時後，一次性添加肆(三苯膦)鈀(10莫耳%)且於一小時後使反應混合物進入回流。4小時後，添加更多肆(三苯膦)鈀(10莫耳%)且使反應混合物在氮下回流

隔夜。持續加熱直至TLC確認無起始材料剩餘為止。使反應混合物冷卻，接著以等體積之石油醚稀釋。藉由經由矽藻土過濾將固體乙酸鉀移除。蒸發濾液至乾燥且將殘餘物懸浮於20%乙酸乙酯80%石油醚中且經由矽酸鎂載體(Florisil)塞過濾，以3體積，隨後以一體積30%乙酸乙酯70%石油醚溶離。將混合物濃縮且以庚烷濕磨得到灰白色粉末(35.72 g，80%產率)。

製備2：2-(甲硫基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



使5-三氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(415 mg，1.08 mmol，1.0當量)與4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈(146 mg，1.08 mmol，1.0當量)之混合物懸浮於甲苯(20 mL)及EtOH(5 mL)中且以2 M K_2CO_3(1.62 mL，3.24 mmol，3.0當量)處理。將混合物在氮氣氛下超音波降解處理20 min且接著以$Pd(PPh_3)_4$(75 mg，0.06 mmol，0.1當量)處理。再超音波降解處理5分鐘後，將反應物於微波條件下在130℃下加熱15分鐘。將反應物以EtOAc稀釋且以鹽水洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析法(ISCO Companion™，80 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化粗產

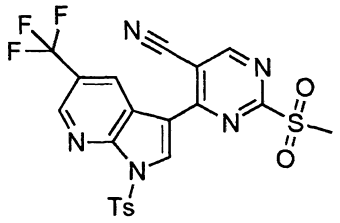
物。觀察到產物於收集管中沈澱出且將其濾出。藉由將溶離份濃縮且以Et_2O濕磨獲得進一步之產物得到呈灰白色固體之標題化合物(195 mg，40%)。

製備2a：2-(甲硫基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈；替代程序

將5-三氟甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(50 g，107.2 mmol)及4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈(39.8 g，214.4 mmol)溶解於二噁烷(900 mL)中。添加碳酸鉀(44.45 g，321.6 mmol)，隨後添加水(135 mL)。以真空/氮循環使混合物脫氣3次，接著添加雙-(三第三丁基膦)鈀(0)(Strem，5.0 g，9.78 mmol)。30分鐘後，添加另外50 mL水。形成稠沈澱。過濾混合物且以水洗滌產物。將產物在60℃之真空烘箱中乾燥18小時。此得到呈灰白色固體之2-(甲硫基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(48.1 g，91%)。

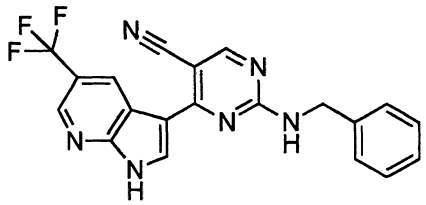
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.07 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.49 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.93 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.17 (1H, s); MS (ES^+) 490, (ES^-) 488。

製備3：2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



將DCM(10 mL)中之2-(甲硫基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(50 mg，0.1 mmol)以MCPBA(38 mg，0.22 mmol，2.2當量)處理且使其在室溫下攪拌隔夜。將混合物在真空中濃縮且以EtOAc處理。將不溶材料濾出且濃縮所得濾液得到用於進一步反應之標題化合物(33 mg，63%)。

實例1：2-(苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



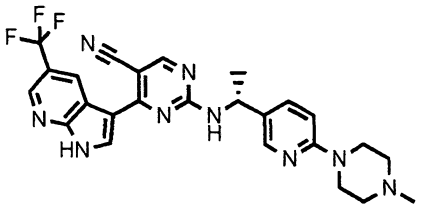
I-1

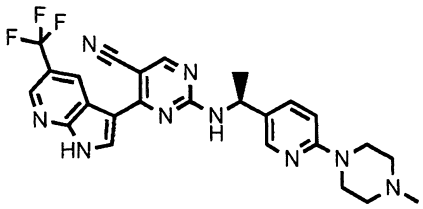
於微波條件下在100℃下將2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(50 mg，0.096 mmol)與苄基胺(21 μL，0.19 mmol，2.0當量)及DIPEA(50 μL，0.29 mmol，3.0當量)於THF(2 mL)中加熱10分鐘。濃縮反應物且將殘餘物溶解於THF(5 mL)中。添加水(1 mL)中之$LiOH \cdot H_2O$(20 mg，0.48 mmol，5.0當量)且攪拌反應物1小時。濃縮反應混合物且以MeOH處理殘餘物。將所獲得之白色沈澱以過濾分離且在真空下乾燥(13 mg，36%經2個步驟)。

MS (ES^+) m/e = 395。^1H NMR (DMSO) 4.67 (2H, d), 4.74 (2H, d), 7.21-7.38 (10H, m), 8.68 (1H, s), 8.72-8.74 (5H, m), 8.86 (1H, t), 8.93 (1H, s), 9.03 (1H, t), 9.27 (1H,

s), 12.77 (2H, vbrs)。[旋轉異構體之1:1混合物]

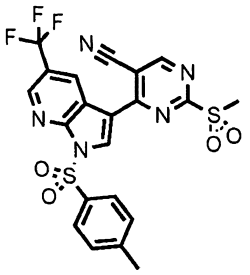
實例2：2-((R)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-147及2-((S)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(I-129)





I-147　　I-129

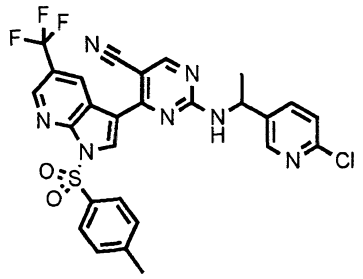
***步驟1*：2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**



將2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(1.4 g，2.86 mmol)懸浮於乙醇(60 mL)及水(4 mL)中。使混合物於冰浴中冷卻，且使氯氣經由溶液緩慢鼓泡20分鐘。添加後，將懸浮液在0℃下再攪拌30分鐘。使反應混合物通風15分鐘，接著添加醚(100 mL)且將固體濾出。將固體在真空下乾燥得到淺粉色固體(1.3 g，87%產率)。

MS (ES^+) 522。

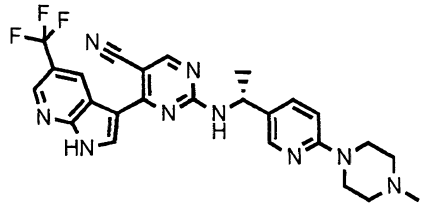
步驟2：2-((R)-(1-(6-氯吡啶-3-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



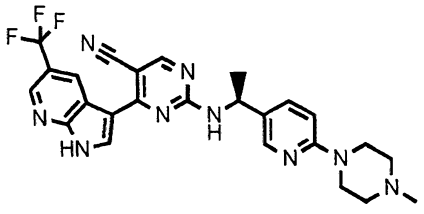
將二異丙基乙胺(730 μl，4.2 mmol)添加至2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(330 mg，2.1 mmol)與1-(6-氯吡啶-3-基)乙烷胺(描述於文獻：EP 375907 (B1)中)(500 mg，1 mmol))於四氫呋喃(3 mL)中之混合物中。將反應混合物於微波照射下在110℃下加熱15分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分溶。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈蠟之標題化合物(345 mg，58%產率)。

MS (ES^+) 598。

步驟3：2-((R)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-147及2-((S)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-129



I-147



I-129

將2-(1-(6-氯吡啶-3-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(157 mg，0.26 mmol)與N-甲基哌嗪(2 mL)之混合物於微波照射下在180℃下加熱40分鐘。將反應混合物在EtOAc與水之間分溶。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈灰白色固體之標題化合物(52 mg，39%產率)。

使用Berger Minigram SFC系統[250×4.6 mm Daicel Chiralcel OD-H管柱；4 mL/min流率；共溶劑為32%甲醇(添加有0.25% TEA(三乙基胺)改質劑)；管柱溫度：35℃]分離兩個對映異構體。

I-147之資料(首先溶離)：

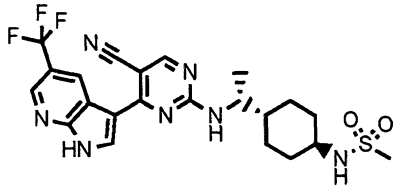
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.54 (3H, m), 2.00 (3H, m), 2.32-2.37 (4H, m), 3.38 (4H, m), 5.19-5.26 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.08-8.16 (1H, m), 8.70-8.77 (4H, m), 9.01-9.19 (1H, m), 12.98 (1H, m) 旋轉異構體之混合物；MS (ES^+) 508, (ES^-) 506。

I-129之資料(其次溶離)：

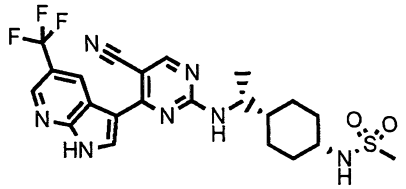
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.54 (3H, m), 2.18 (3H, m), 2.33-2.37 (4H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.08-8.16 (1H, m), 8.70-8.77 (4H, m), 9.04-9.18 (1H, m), 12.98 (1H, m) 旋轉異構體之混合物；MS (ES^+) 508, (ES^-) 506。

實例3：N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺I-202及N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-氯基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺I-203

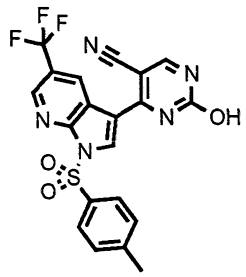


I-202



I-203

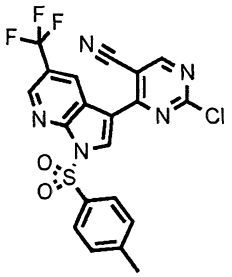
步驟1：2-羥基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



將DIPEA(7.421 g，10.00 mL，57.42 mmol)添加至2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(1 g，1.918 mmol)於乙腈(20 mL)中之懸浮液中。將反應混合物攪拌1小時，接著添加水(5 mL)。使混合物在室溫下攪拌18小時。在真空中濃縮反應混合物得到所需產物(880 mg，定量產率)。

MS (ES^+) 460, (ES^-) 458。

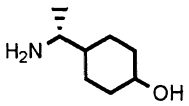
步驟2：2-氯-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



使用冰浴使2-羥基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(880.2 mg，1.916 mmol)冷卻。逐滴添加磷醯氯(2.938 g，1.786 mL，19.16 mmol)且將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且接著使其溫至室溫且在室溫下攪拌18小時。藉由緩慢添加至冰上中止反應混合物。攪拌1小時後，將混合物萃取至乙酸乙酯中。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮以提供淺橘黃色固體。將固體於EtOAc中進一步濕磨且濾出(715.4 mg，78%產率)。

MS (ES^+) 478。

***步驟3*：(R)-4-(1-胺基乙基)環己醇**



將氧化鉑(285.5 mg，1.257 mmol)於水(2.9 mL)中之漿料添加至甲醇(100 mL)中之4-[(1R)-1-胺基乙基]酚(5.025 g，36.63 mmol)中。將乙酸(2.9 mL)添加至反應混合物中。將反應混合物在Parr氫化器中於60 psi下氫化18小時。濾出氧化鉑且於真空中濃縮母液得到無色油狀物(8.44 g，粗產物：主要為沾染一些(R)-1-環己基乙烷胺及一些起始材料之產物)。

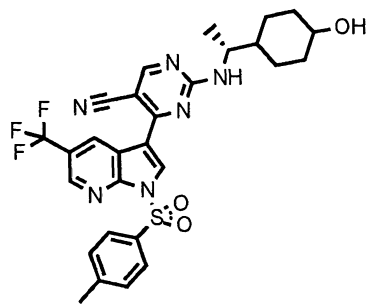
將粗製混合物溶解於THF(35 mL)及MeCN(7 mL)中。逐

份添加NaOH(0.5 M，73.32 mL，36.66 mmol)，隨後逐份添加二碳酸二第三丁酯(12.00 g，54.99 mmol)。使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。以EtOAc萃取反應混合物(3次)。將經合併之有機萃取物以1 M HCl及鹽水洗滌兩次，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之(R)-1-(4-羥基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(4.49 g，50%產率)。

將(R)-1-(4-羥基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(4.49 g，18.45 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中且在氮下冷卻至0℃。添加醚中之2 M HCl(2 M，27.68 mL，55.35 mmol)且使反應物緩慢溫至周圍溫度歷時18小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗製混合物溶解於MeOH(25 mL)中。添加MP-Carbonate(11.75 g，36.90 mmol)且攪拌反應混合物3小時。過濾樹脂且將母液濃縮至乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物(2.39 g，90%產率)。

MS (ES^+) 144。

***步驟4*：2-((R)-1-(4-羥基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

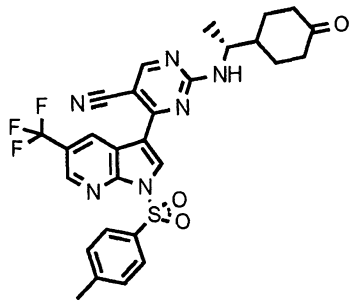


將4-((R)-1-胺基乙基)環己醇(309.4 mg，2.16 mmol)溶解

於THF(10 mL)及DMF(4 mL)中且經分子篩攪拌10分鐘。添加二異丙基乙胺(376.3 μL，2.160 mmol)，隨後添加2-氯-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(516.1 mg，1.080 mmol)。在周圍溫度下，在氮下攪拌反應混合物18小時。將分子篩藉由過濾移除且以EtOAc洗滌。將濾液以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。於矽膠上藉由急驟管柱層析法(ISCO Companion，80 g管柱，0-100% EtOAc/DCM)純化殘餘物以提供呈黃色固體之標題化合物(558 mg，88%產率)。

MS (ES^+) 585, (ES^-) 583。

***步驟5*：2-((R)-1-(4-側氧基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

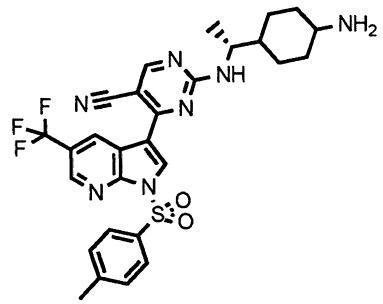


將2-((R)-1-(4-羥基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(442 mg，0.7561 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中且冷卻至0℃。添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(384.8 mg，0.9073 mmol)且使反應物溫至室溫。攪拌混合物18小時。將反應混合物於二氯甲烷與亞硫酸氫鈉及碳酸氫鈉之1:1飽和溶液之間分溶。以二氯甲烷進一步萃取水相。將

經合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥。於矽膠上藉由急驟管柱層析法(ISCO Companion，40 g管柱，0-20% EtOAc/DCM)純化殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(411 mg，93%產率)。

MS (ES^+) 583, (ES^-) 581。

***步驟6*：2-((R)-1-(4-胺基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

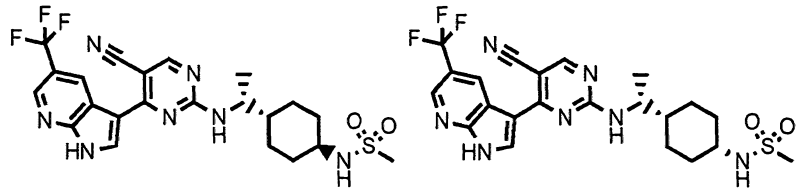


將2-((R)-1-(4-側氧基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(105 mg，0.1802 mmol)溶解於甲醇(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。添加乙酸銨(138.9 mg，118.7 μL，1.802 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(38.19 mg，0.1802 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。將混合物在二氯甲烷與碳酸氫鈉之飽和溶液之間分溶。以二氯甲烷萃取水相。將有機層經硫酸鎂乾燥、過濾且濃縮至乾燥以提供呈黃色固體之所需產物(95 mg，90%產率)。

MS (ES^+) 584, (ES^-) 582。

***步驟7*：N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺I-202及N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲**

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺I-203



I-202　　I-203

將2-((R)-1-(4-胺基環己基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(95 mg，0.1628 mmol)溶解於THF(5 mL)中且添加二異丙基乙胺(25.25 mg，34.03 μL，0.1954 mmol)。在氮下將反應混合物冷卻至0℃且添加甲烷磺醯氯(15.12 μL，0.1954 mmol)。使反應混合物溫至周圍溫度且在彼溫度下攪拌1小時。添加氫氧化鋰之水溶液(1 M，651.2 μL，0.6512 mmol)且在室溫下攪拌反應物3小時。將混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。以1 M HCl將水相酸化至pH值為1。以乙酸乙酯萃取水相。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由逆相製備性HPLC [Waters Sunfire C18，10 μM，100 Å管柱，梯度10%-95% B(溶劑A：水中0.05% TFA；溶劑B：CH_3CN)以25 mL/min經16分鐘]分離順式異構體與反式異構體且將所得溶離份藉由使其通過碳酸氫鹽濾筒而鹼化。在真空下濃縮提供所需產物(I-202：12 mg，27%產率；I-203：16 mg，37%產率)。

I-202之資料(首先溶離)：

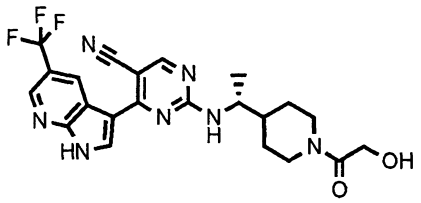
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.27 (7H, m), 1.85-

1.97 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 5.47-5.55 (1H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.65-8.80 (2H, m), 9.02-9.14 (1H, m), 10.07 (1H, br d); MS (ES^+) 508, (ES^-) 506。

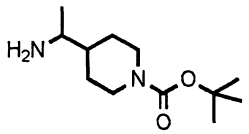
I-203之資料(其次溶離)：

^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.39-1.86 (11H, m), 2.97 & 3.00 (3H rotamers), 3.70-3.74 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, s), 4.46-4.58 (1H, m), 5.49-5.64 (1H, m), 8.48-8.58 (1H, m), 8.71-8.88 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, m), 9.56-10.10 (1H, m); MS (ES^+) 508, (ES^-) 506。

實例4：2-((R)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-205



***步驟1*：4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯**

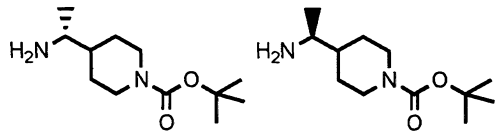


將4-乙醯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(145 g，0.64 mol)與乙酸銨(225 g，2.9 mol)於甲醇(2 L)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。一次性添加氰基硼氫化鈉(30 g，0.48 mol)且在室溫下持續攪拌隔夜。將反應混合物傾入2 N NaOH水溶液(2 L)中且以二氯甲烷(2×1 L)萃取。將經合併之萃取物以水(1 L)、鹽水(0.3 L)洗滌且蒸發至乾燥。將殘餘物

溶解於TBME(1.5 L)中，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。在180℃及0.1毫巴下藉由球對球減壓蒸餾(bulb to bulb distillation)純化殘餘物以提供在靜置後即部分固化之呈無色油狀物之標題化合物(131 g，90%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.21-4.08 (2H, m), 2.75-2.58 (3H, m), 1.78-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.44-1.05 (5H, m), 1.04 (3H, d)。

***步驟2*：(R)-及(S)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯**



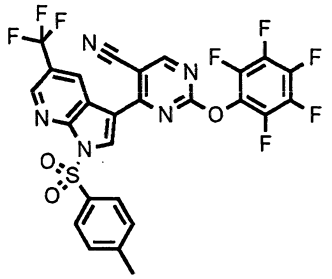
將4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(40 g，175 mmol)及(S)-(+)-扁桃酸(27 g，177 mmol)於丙酮(400 mL)中之懸浮液加熱直至獲得澄清溶液。使溶液在5小時期間冷卻至室溫。將新形成之沈澱分離且以一些丙酮(30 mL)沖洗。將材料自300 mL丙酮及一些乙醇(約25 mL)中再結晶兩次。乾燥後，獲得18 g鹽，將該鹽以酸鹼分離、100 mL二氯甲烷及100 mL 1 N NaOH水溶液處理。將兩層分離且將有機層以40 mL 1 N NaOH水溶液及水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且於真空中濃縮以提供(S)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(9.0 g，99+% ee，22.5%產率)。

自上述最初結晶之母液可分離4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(20 g，88 mmol)(富集其他對映異構體)。向材料中添加(R)-(-)-扁桃酸(14 g，92 mmol)及丙酮(300 mL)。將混合物加熱直至獲得澄清溶液且在攪拌下使其冷

卻至室溫。將所獲得之沈澱收集，以一些丙酮洗滌且如上所述再結晶一次。酸鹼分離後，獲得(R)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(7.5 g，99+% ee，19%產率)。

E.e.係如下測定：將胺樣品(一滴)及一滴異氰酸1-萘基酯於1 mL二氯甲烷中混合且在室溫下保持一天(使大多數二氯甲烷蒸發)。將樣品濃縮且添加5 mL乙醇且將其短暫加熱至50-60度。使用1 mL樣品。Chiracel OJ-H，溶離劑庚烷/EtOH/Et_2NH (85/15/0.2)，Rf 11.8及13.0 min。

***步驟3*：2-(全氟苯氧基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

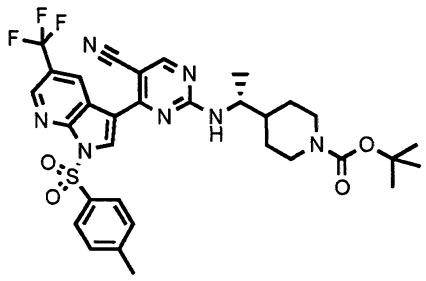


在室溫下將2-(甲硫基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(150 mg，0.31 mmol)溶解於二氯甲烷中。一次性添加間氯過苯甲酸(110 mg，0.64 mmol)且攪拌反應物5分鐘。添加五氟苯酚(285 mg，1.55 mmol)且在室溫下攪拌溶液3小時。以已經稀釋之碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌粗製混合物。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈固體之標題化合物(60 mg，31%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.44 (3H, s), 7.38 (2H, d),

8.21 (2H, d), 8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.32 (1H, s); MS (ES^+) 626。

***步驟4*：4-((1R)-1-(5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯**

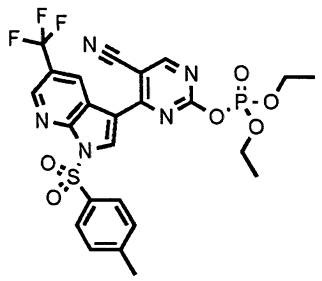


將(R)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(43.82 mg，0.19 mmol)添加至2-(全氟苯氧基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(100 mg, 0.16 mmol)之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物2小時。將粗製混合物濃縮至乾燥且在矽膠上藉由急驟管柱層析法純化所得殘餘物以提供標題化合物(70 mg，65%產率)。

MS (ES^-) 668。

此中間物亦可藉由步驟3B及4B來製備。

***步驟3B*：磷酸5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基酯二乙基酯**

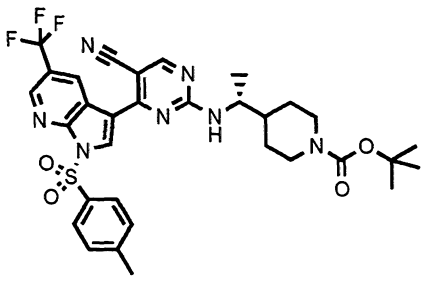


將無水THF(24.60 mL)中之2-羥基-4-(1-甲苯磺醯基-5-

(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(87%純，1.23 g，2.329 mmol)在-25℃下攪拌且以THF中之第三丁醇鉀(1.0 M，2.795 mL，2.795 mmol)處理。使反應混合物溫至0℃歷時20分鐘，冷卻至-50℃，且以二乙基氯磷酸酯(482.3 mg，403.9 μL，2.795 mmol)處理。將反應混合物在-40℃下攪拌20分鐘，且在室溫下攪拌2小時。將反應混合物以冰冷乙酸乙酯(60 mL)稀釋，於冰中冷卻，且與含有1 M HCl(2.8 mL，2.8 mmol)之冰冷水一起快速震盪，以$NaHCO_3$水溶液鹼化且萃取至乙酸乙酯中。將有機萃取物經硫酸鎂乾燥且濃縮得到淺黃色固體，將該淺黃色固體以醚濕磨且過濾得到淺黃色固體(810 mg)。於真空中濃縮母液且於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化殘餘物以提供無色固體(219 mg)(總共：1.029 g，74%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.28 (6H, m), 2.33 (3H, s), 4.17-4.27 (4H, m), 7.51 (2H, d), 8.15 (2H, d), 8.94 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.41 (1H, s), 9.48 (1H, s); MS (ES^+) 596。

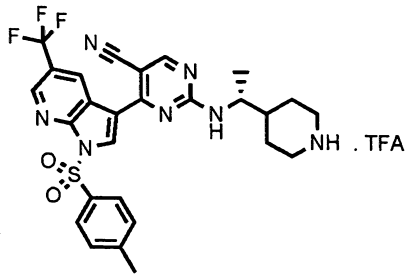
***步驟4B*：4-((1R)-1-(5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯**



將磷酸5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基酯二乙基酯(200 mg，0.3359 mmol)以(R)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(76.70 mg，0.3359 mmol)於THF(2 mL)中之溶液及二異丙基乙基胺(70.22 μL，0.4031 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。將粗製混合物以乙酸乙酯稀釋且以$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈無色玻璃之標題化合物(188 mg，84%產率)。

MS (ES^-) 668。

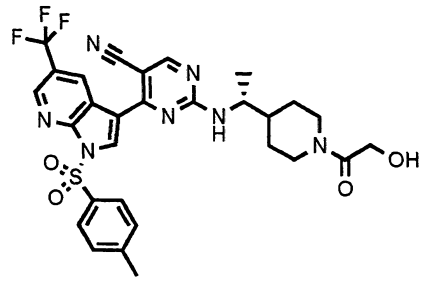
***步驟5*：2-((R)-1-(哌啶-4-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈2,2,2-三氟乙酸酯**



將三氟乙酸(2 mL，25.96 mmol)添加至4-((1R)-1-(5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1.2 g，1.79 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物1小時。將粗製混合物濃縮至乾燥得到呈白色固體之標題化合物(1.021 g，98%產率)。

MS (ES^+) 570, (ES^-) 568。

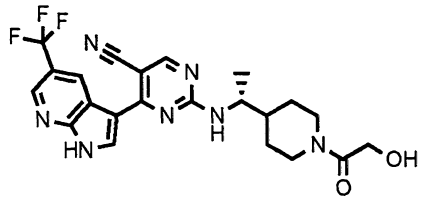
步驟6：2-((R)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



將二異丙基乙胺(179 μl，1.025 mmol)添加至2-((R)-1-(哌啶-4-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈2,2,2-三氟乙酸酯(140 mg，0.205 mmol)、TBTU(131.7 mg，0.14 mmol)與乙醇酸(15.6 mg，0.205 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將粗製混合物濃縮至乾燥且再溶解於乙酸乙酯中。將有機相以碳酸氫鈉之飽和溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供標題化合物(60 mg，47%產率)。亦獲得20 mg(21%產率)經去甲苯磺醯化化合物。

MS (ES^+) 628, (ES^-) 626。

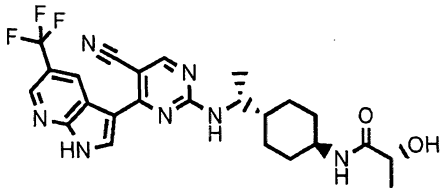
步驟7：2-((R)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



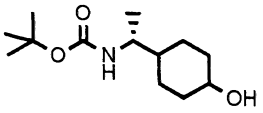
將1 M氫氧化鋰溶液(382.5 μl，0.38 mmol)添加至2-((R)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙胺基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(80 mg，0.128 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將粗製混合物濃縮至乾燥且再溶解於乙酸乙酯中。將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法(ISCO Companion)純化以提供呈白色固體之標題化合物(30 mg，50%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.05-1.2 (5H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.2 (1H, m); MS (ES^+) 474, (ES^-) 472。

實例5：反-(2R)-N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)-2-羥基丙烷醯胺I-265



***步驟1*：(R)-1-(4-羥基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯**



將(R)-1-(4-羥基苯基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(描述於

文獻：WO 2007035154 (A1)中)(100 mg，0.4214 mmol)溶解於甲醇(5 mL)中。添加鈀/氧化鋁之甲醇(5 mL)溶液(10 wt%，10 mg)。將反應混合物置放於氫氣氛下且在室溫下攪拌18小時。將鈀催化劑濾出且將母液在真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供標題化合物(62 mg，61%產率)。

順式異構體之資料(26 mg，呈白色固體)：

R_f (30% EtOAc/汽油)0.40；

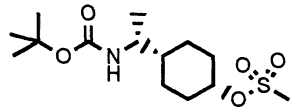
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.04 (3H, d), 1.19 (1H, m), 1.30-1.40 (6H, m), 1.37 (9H, s), 1.52-1.62 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.73 (1H, br s), 4.21 (1H, d), 6.59 (1H, d)。

反式異構體之資料(36 mg，呈無色油狀物)：

R_f (30% EtOAc/汽油)0.33；

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.85-1.21 (5H, m), 1.03 (3H, d), 1.37 (9H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.41 (1H, br s), 6.62 (1H, d)。

***步驟2*：順(R)-甲烷磺酸4-(1-(第三丁氧基羰基胺基)乙基)環己基酯**

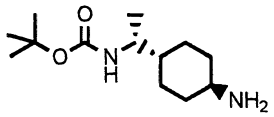


將順-(R)-1-(4-羥基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(575 mg，2.363 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且在氮下冷卻至0℃。逐滴添加三乙胺(478.2 mg，658.7 μL，4.726 mmol)，隨後添加甲烷磺醯氯(284.2 mg，192.0 μL，2.481

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將粗製混合物以1 M HCl，水及碳酸氫鈉之飽和水溶液洗滌。將有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮得到呈白色固體之化合物(706 mg，93%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.11 (3H, d), 1.38-1.52 (12H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 4.39 (1H, d), 5.00 (1H, s)。

***步驟3*：反-(R)-1-(4-胺基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯**

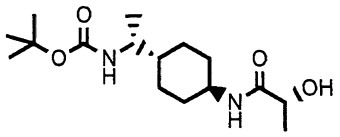


將順(R)-甲烷磺酸4-(1-(第三丁氧基羰基胺基)乙基)環己基酯(706 mg，2.196 mmol)溶解於DMF(10 mL)中。添加疊氮化鈉(713.8 mg，10.98 mmol)且將反應物加熱至80℃歷時18小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且於EtOAc(50 mL)與水(50 mL)之間分溶。將有機層分離，經硫酸鎂乾燥且過濾。使乙酸乙酯溶液在無進一步操作之情況下進入下一步驟。

將以上溶液以MeOH(50 mL)稀釋且添加10% Pd/碳(Degussa)(120 mg)。將反應混合物置放於氫氣氛下且在室溫下攪拌18小時。將催化劑濾出且將母液於真空中濃縮以提供呈油狀物之標題化合物(558.4 mg，定量產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.02-1.32 (8H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.84 (4H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.60 (1H, m), 3.53 (1H, m), 4.39 (1H, m)。

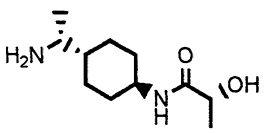
步驟4：反-(R)-1-(4-((R)-2-羥基丙烷醯胺基)環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯



將反-(R)-1-(4-胺基環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(125 mg，0.52 mmol)溶解於DMF(3 mL)中。接連添加D-乳酸(49.52 mg，0.52 mmol)、二異丙基乙胺(166.6 mg，224.5 μL，1.29 mmol)及TBTU(165.6 mg，0.5158 mmol)。使反應混合物在周圍溫度下攪拌3小時。將粗製混合物在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。將有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由管柱層析法(ISCO Companion，12 g管柱，0-10% MeOH/DCM)純化以提供標題化合物(66.1 mg，41%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.10 (3H, d), 1.12-1.38 (5H, m), 1.44 (3H, d), 1.46 (9H, s), 1.73-1.88 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.40 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.22 (1H, q), 4.37 (1H, m), 6.24 (1H, m)。

步驟5：反-(R)-N-(4-((R)-1-胺基乙基)環己基)-2-羥基丙烷醯胺

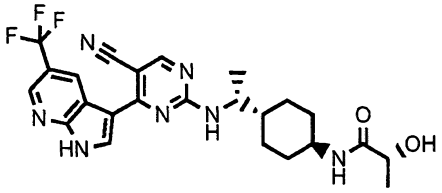


將反-(R)-1-(4-((R)-2-羥基丙烷醯胺基)環己基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(66 mg，0.21 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。添加HCl於二噁烷中之溶液(4 M，209.9 μL，0.84

mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。將粗製混合物在真空中濃縮且與乙醚一起共蒸發三次。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中，使其通過碳酸氫鈉濾筒且於真空中濃縮得到呈白色固體之所需化合物(45 mg，定量產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.80-1.10 (6H, m), 1.12-1.40 (6H, m), 1.50-1.82 (5H, m), 2.54 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.91 (1H, 五重峰), 5.40 (1H, d), 7.35 (1H, d)。

***步驟6*：反-(2R)-N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)-2-羥基丙烷醯胺I-265**

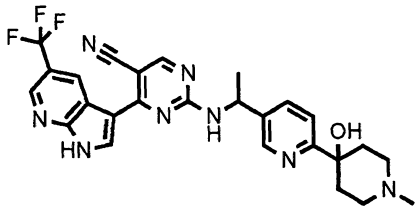


將反-(R)-N-(4-((R)-1-胺基乙基)環己基)-2-羥基丙烷醯胺(45 mg，0.21 mmol)溶解於THF(6 mL)及DMF(2 mL)中且經4 Å分子篩攪拌10分鐘。添加4-(5-(三氟甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-腈(131.9 mg，0.2100 mmol)。在周圍溫度下，在氮下攪拌反應混合物18小時。將分子篩藉由過濾移除且以EtOAc洗滌。將濾液以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(6 mL)中。添加氫氧化鋰(1 M，840.0 μL，0.8400 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18小時。將粗製混合物在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。將有

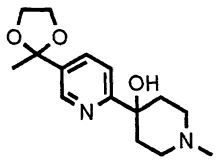
機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相製備性HPLC [Waters Sunfire C18，10 μM，100 Å管柱，梯度10%-95% B(溶劑A：水中0.05% TFA；溶劑B：CH_3CN)以25 mL/min經16分鐘]純化。將溶離份收集，通過碳酸氫鈉濾筒且冷凍乾燥得到呈白色固體之標題化合物(19 mg，18%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20-1.35 (8H, m), 1.44 (3H, d), 1.90-2.09 (4H, m), 2.34 (1H, d), 3.69-3.81 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 5.52 (0.33H, d), 5.58 (0.67H, d), 6.27 (1H, d), 8.50 (0.66H, s), 8.58 (0.33H, s), 8.72 (1H, s), 8.77 (0.33H, d), 8.86 (0.67H, d), 9.09 (0.33H, s), 9.23 (0.67H, s), 9.64 (1H, br s); MS (ES^+) 502, (ES^-) 500。

實例6：2-(1-(6-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-266



***步驟1*：1-甲基-4-(5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇**

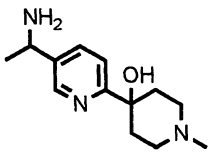


將2-溴-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)吡啶(500 mg，

2.048 mmol)(描述於文獻：*Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 6763中)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)中且在氮下冷卻至-78℃，逐滴添加*n*-BuLi(2.5 M，901.2 μL，2.253 mmol)且將反應混合物在-78℃下攪拌30分鐘。添加1-甲基-4-哌啶酮(602.6 mg，655.0 μL，5.325 mmol)且使反應物在-78℃下攪拌20分鐘，接著緩慢溫至周圍溫度。將反應混合物在室溫下攪拌18小時且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈黏性橘黃色固體之標題化合物(483.4 mg，85%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.20-1.70 (5H, m), 2.03-2.40 (9H, m), 3.74 (2H, t), 4.00 (2H, t), 5.03 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.54 (1H, s); MS (ES^+) 279。

***步驟2*：4-(5-(1-胺基乙基)吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-醇**



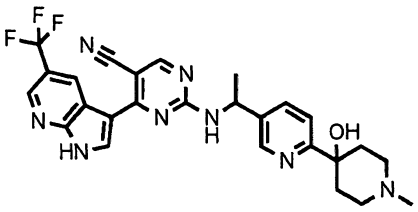
將1-甲基-4-(5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇(483 mg，1.735 mmol)懸浮於四氫呋喃(10 mL)中。添加1 M HCl(6.97 mL，6.97 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌48小時且於真空中濃縮。

將殘餘物溶解於MeOH(20 mL)中。接連添加乙酸銨(1.337 g，17.35 mmol)、乙酸(1.5 mL，26.38 mmol)及MP-$CNBH_3$(2.871 g，6.947 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌18小時，接著在40℃下再攪拌7小時。使反應混合物冷卻

至室溫。將樹脂濾出，母液在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(20 mL)中且添加MP-Carbonate(2.763 g，8.675 mmol)。攪拌反應混合物6小時。將樹脂濾出，母液在真空中濃縮。殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈黃色固體之標題化合物(159 mg，39%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.27 (3H, d), 1.44-1.48 (2H, m), 2.08-2.60 (9H, m), 4.02 (1H, q), 4.12 (2H, br s), 4.97 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.46 (1H, d); MS (ES^+) 236。

***步驟3*：2-(1-(6-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)乙胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈I-266**



將2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(160.2 mg，0.255 mmol)添加至4-(5-(1-胺基乙基)吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-醇(66.01 mg，0.28 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中。在室溫下在氮下攪拌反應混合物18小時。添加1 M氫氧化鋰(1 M，1.020 mL，1.020 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。粗製混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。殘餘物藉由逆相製備性HPLC [Waters Sunfire C18，10 μM，100 Å管柱，梯

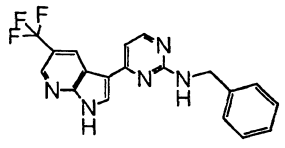
度 10%-95% B(溶劑 A：0.05% TFA 於水中；溶劑 B：CH_3CN)以 25 mL/min經16分鐘]純化。將溶離份收集，通過碳酸氫鈉濾筒且冷凍乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(12.5 mg，9%產率)。

^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.40-1.49 (2H, m), 1.59 (3H, d), 2.05-2.21 (2H, m), 2.16 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 4.96 (1H, d), 5.31-5.41 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.51 (0.5H, s), 8.57 (0.5H, s), 8.70-8.72 (3H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.03 (1H, br s); MS (ES^+) 523, (ES^+) 521。

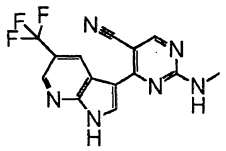
使用實例1-6之方法得到標題化合物I-1至I-299而製備之化合物係展示於表I中。

此等化合物之特徵資料係概述於下表II-A中且包括LC/MS(觀測所得)及 ^1H NMR資料。

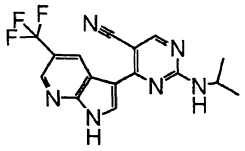
表 1



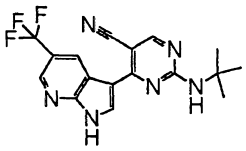
I-1



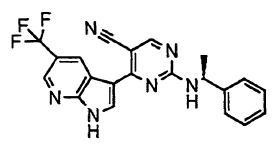
I-2



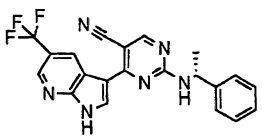
I-3



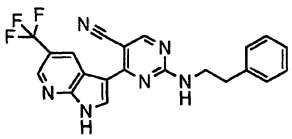
I-4



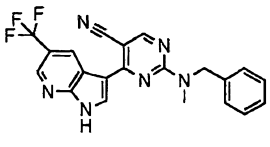
I-5



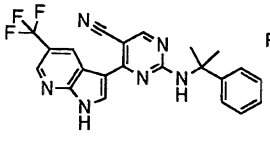
I-6



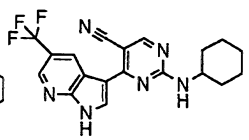
I-7



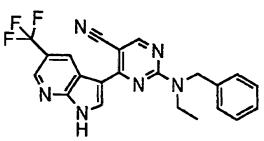
1-8



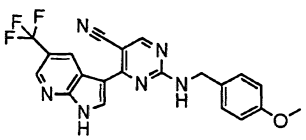
I-9



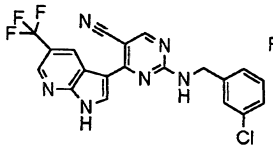
I-10



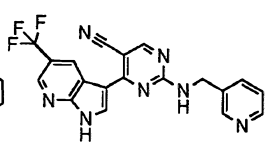
I-11



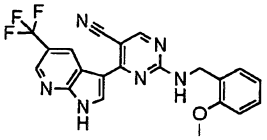
I-12



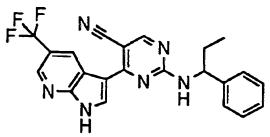
I-13



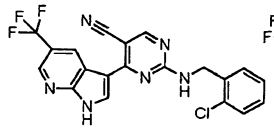
I-14



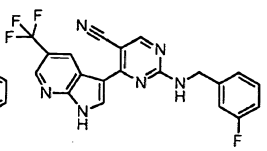
I-15



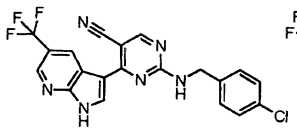
I-16



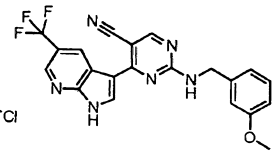
I-17



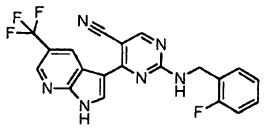
I-18



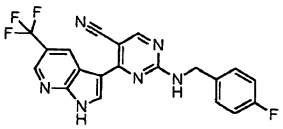
I-19



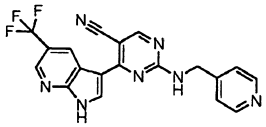
I-20



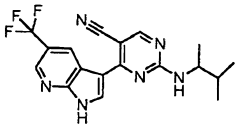
I-21



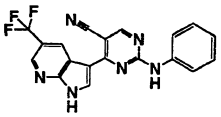
I-22



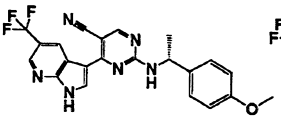
I-23



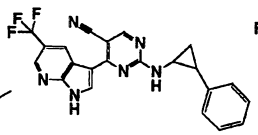
I-24



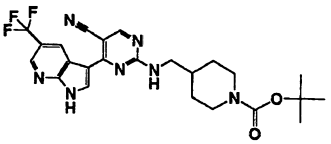
I-25



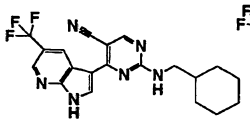
I-26



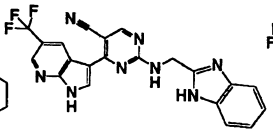
I-27



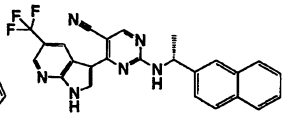
I-28



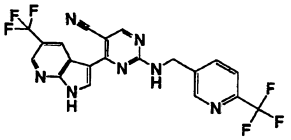
I-29



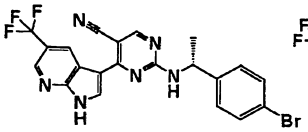
I-30



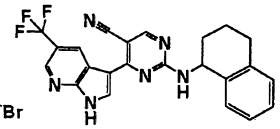
I-31



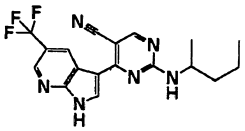
I-32



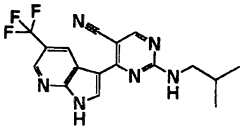
I-33



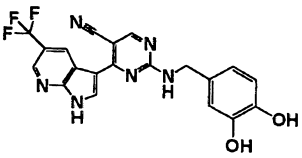
I-34



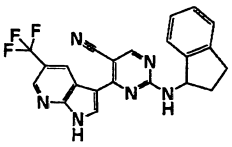
I-35



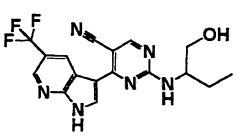
I-36



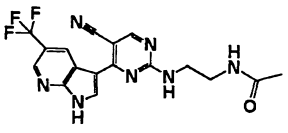
I-37



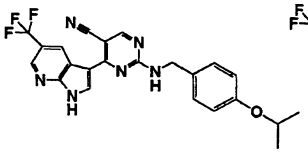
I-38



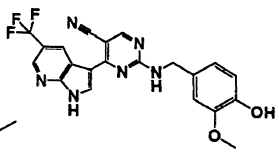
I-39



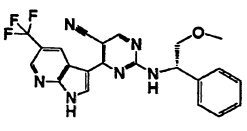
I-40



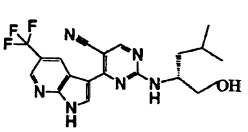
I-41



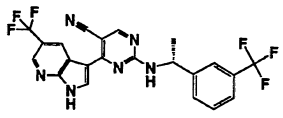
I-42



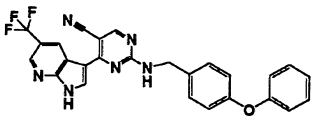
I-43



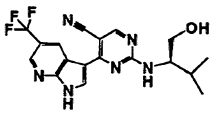
I-44



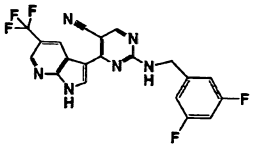
I-45



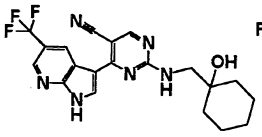
I-46



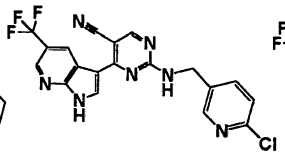
I-47



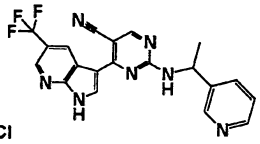
I-48



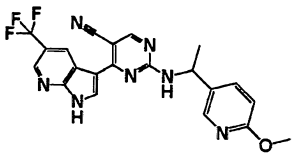
I-49



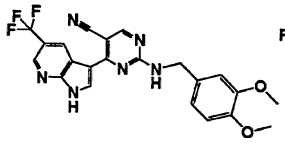
I-50



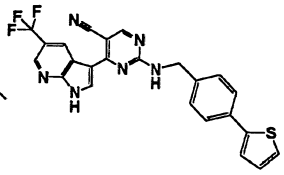
I-51



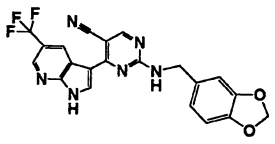
I-52



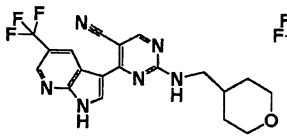
I-53



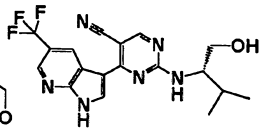
I-54



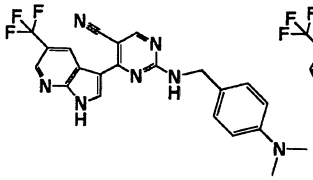
I-56



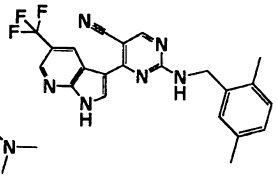
I-57



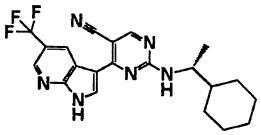
I-58



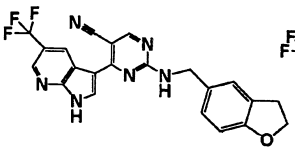
I-59



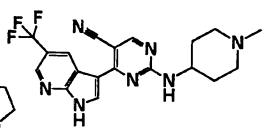
I-60



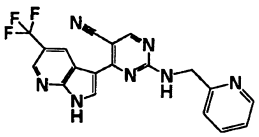
I-61



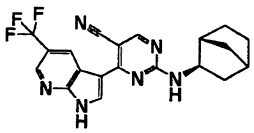
I-62



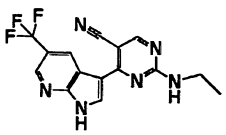
I-63



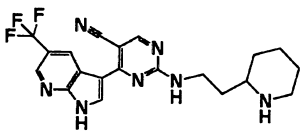
I-64



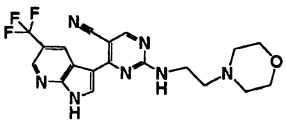
I-65



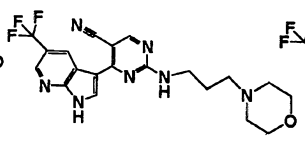
I-66



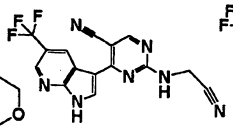
I-68



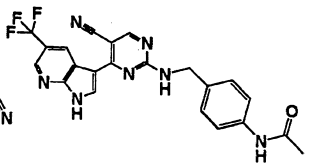
I-69



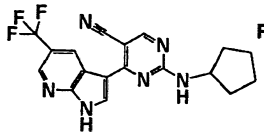
I-70



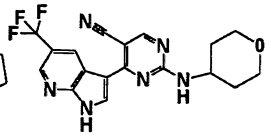
I-71



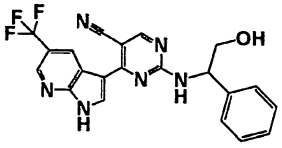
I-72



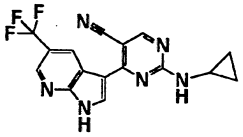
I-73



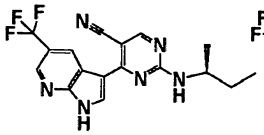
I-74



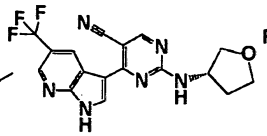
I-75



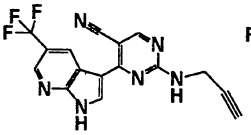
I-76



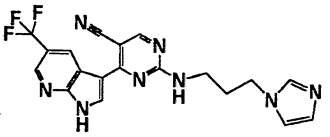
I-77



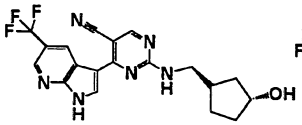
I-78



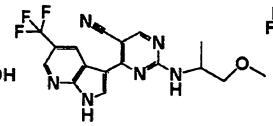
I-79



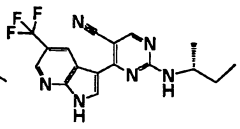
I-80



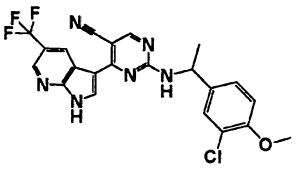
I-81



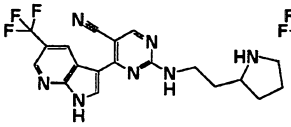
I-82



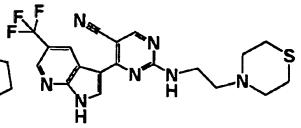
I-83



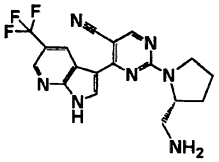
I-84



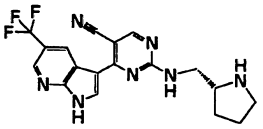
I-85



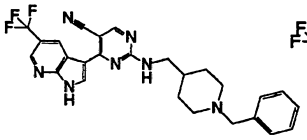
I-86



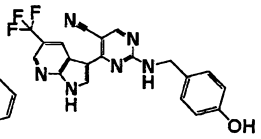
I-87



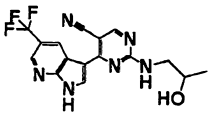
I-88



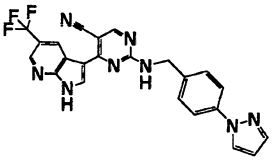
I-89



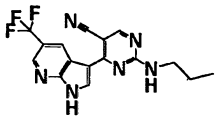
I-90



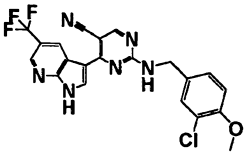
I-91



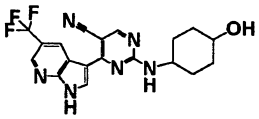
I-92



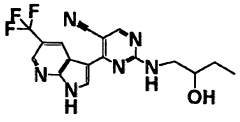
I-93



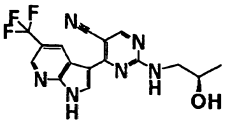
I-94



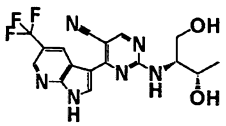
I-95



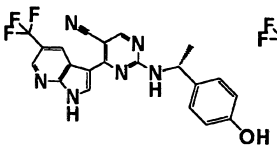
I-96



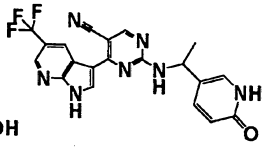
I-97



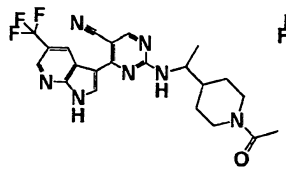
I-98



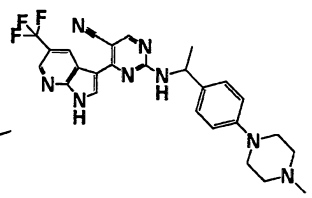
I-99



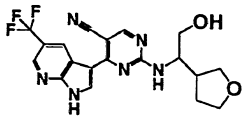
I-100



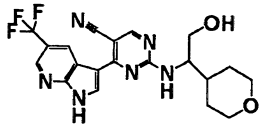
I-101



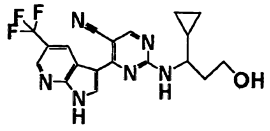
I-102



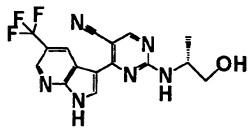
I-104



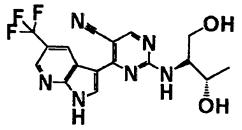
I-105



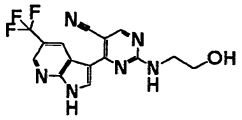
I-106



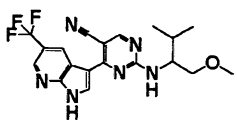
I-107



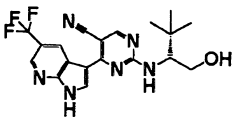
I-108



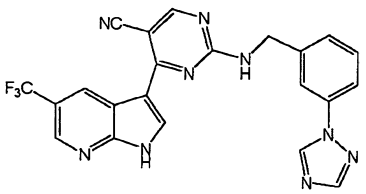
I-109



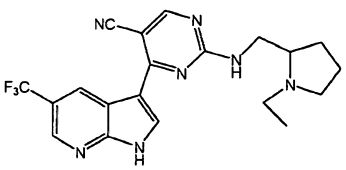
I-110



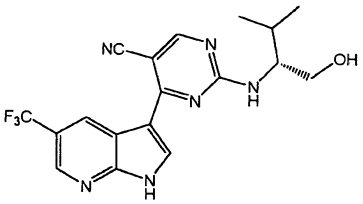
I-111



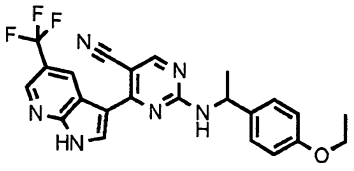
I-55



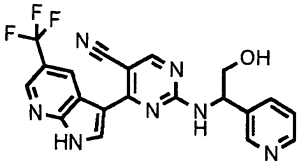
I-67



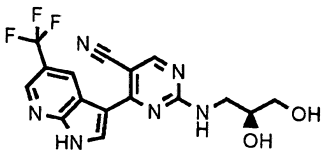
I-103



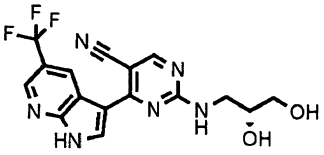
I-112



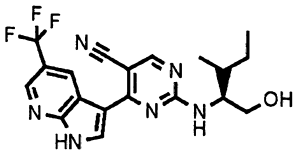
I-113



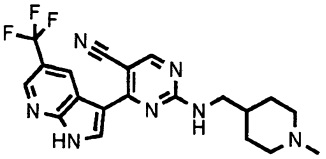
I-114



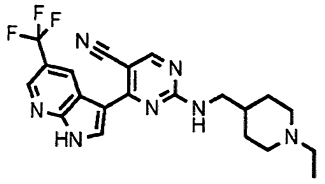
I-115



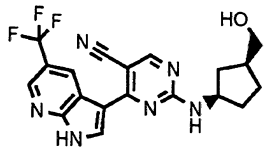
I-116



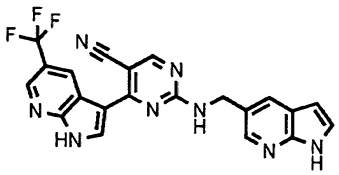
I-117



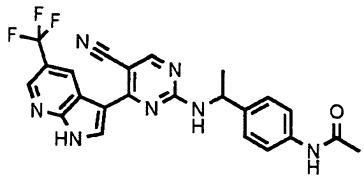
I-118



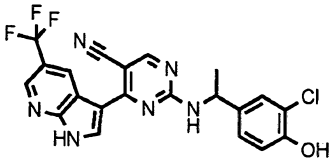
I-119



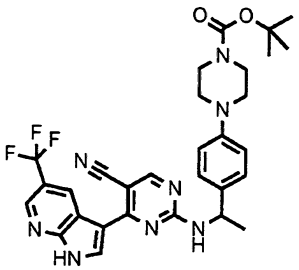
I-120



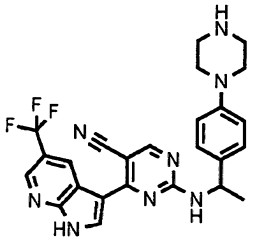
I-121



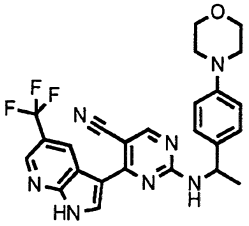
I-122



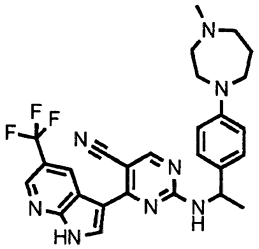
I-123



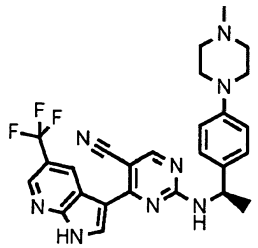
I-124



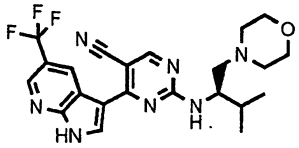
I-125



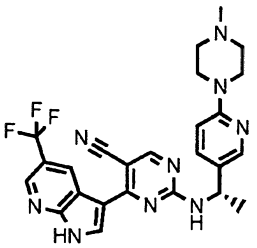
I-126



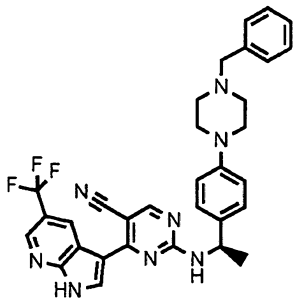
I-127

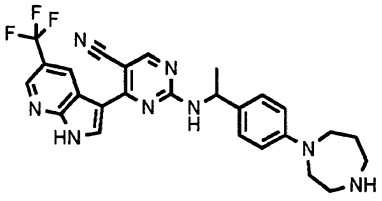


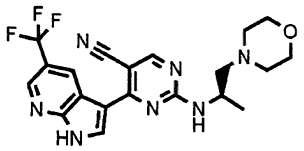
I-128



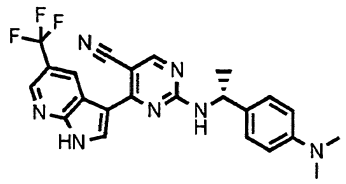
I-129



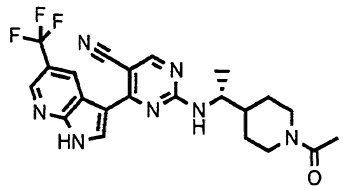




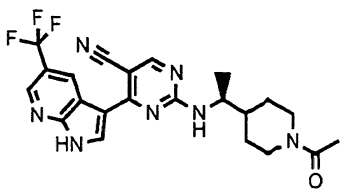
I-130



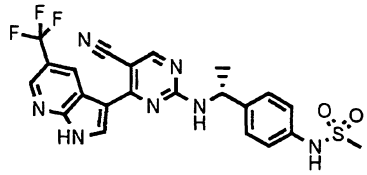
I-131



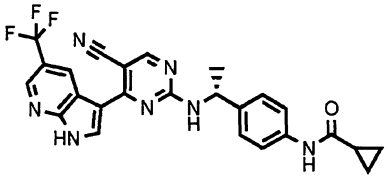
I-132



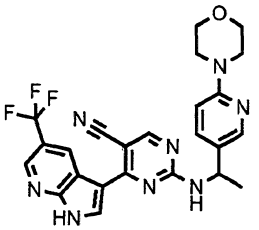
I-133



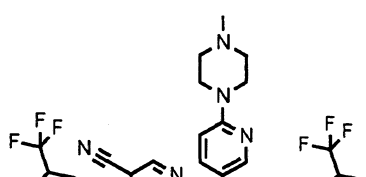
I-134



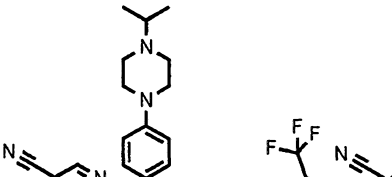
I-135



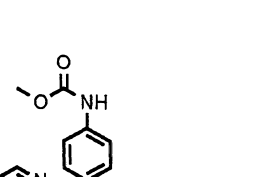
I-136



I-137

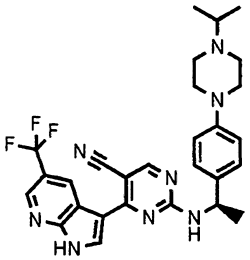


I-138

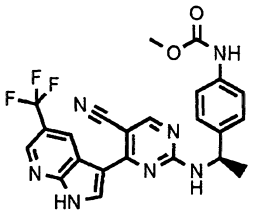


I-139

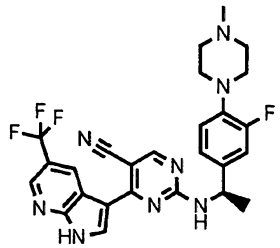
I-140



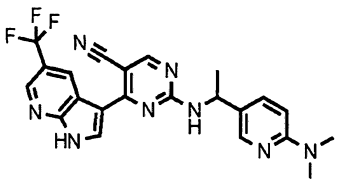
I-141



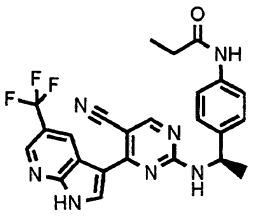
I-142



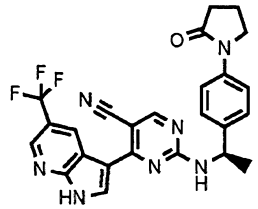
I-143



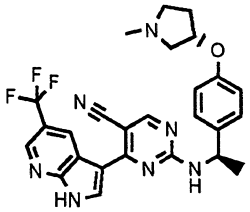
I-144



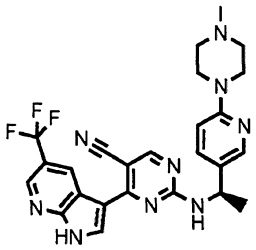
I-145

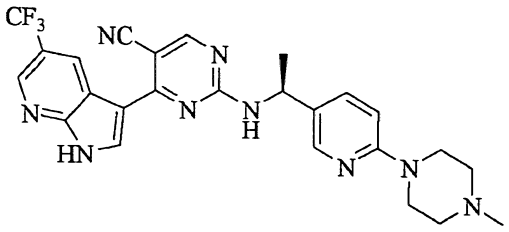


I-146

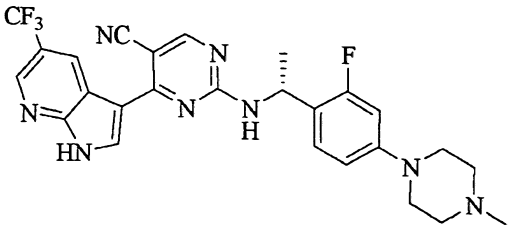


I-147

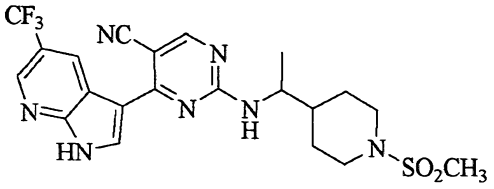




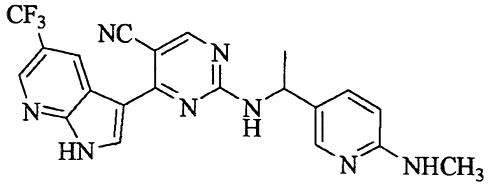
I-148



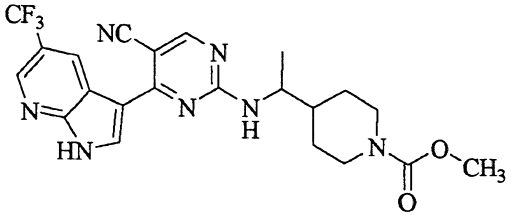
I-149



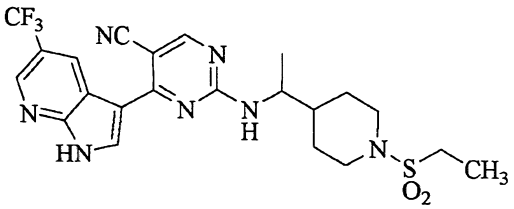
I-150



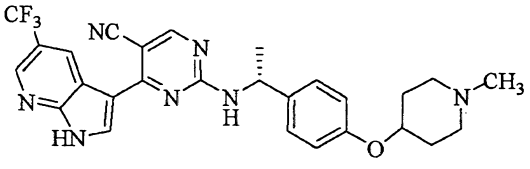
I-151



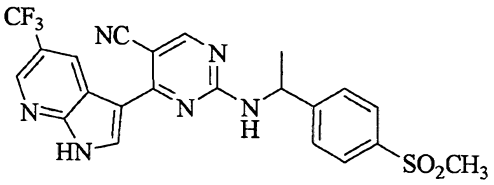
I-152



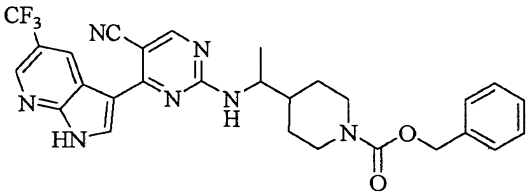
I-153



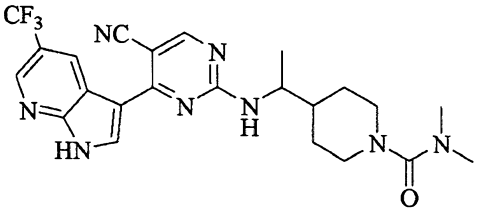
I-154



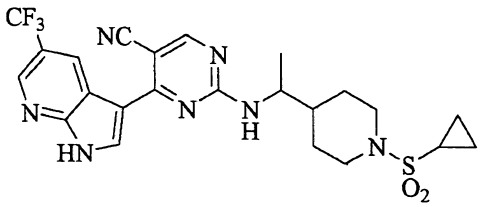
I-155



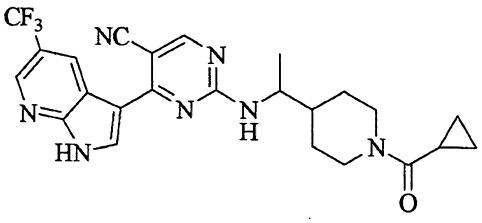
I-156



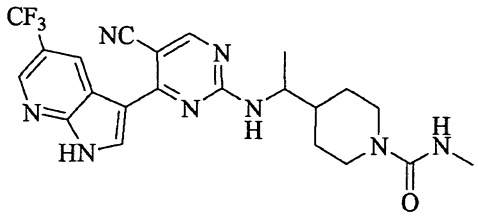
I-157



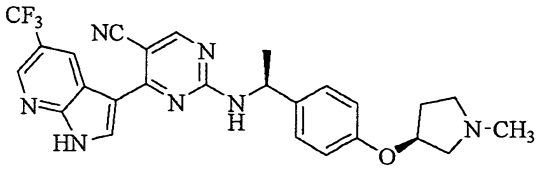
1-158



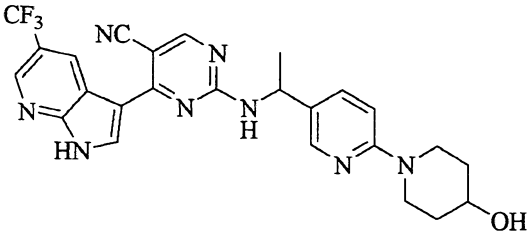
I-159



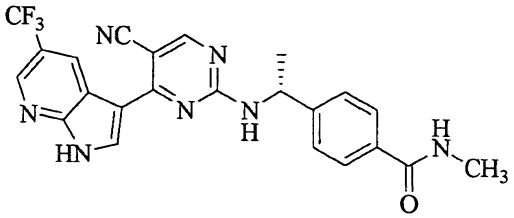
I-160



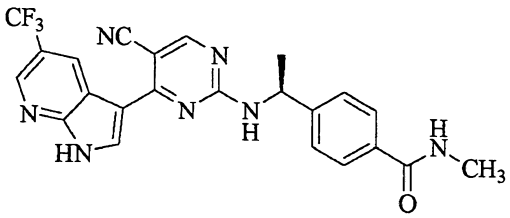
I-161



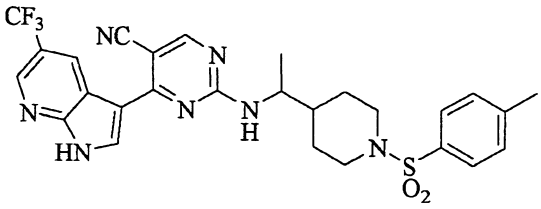
I-162



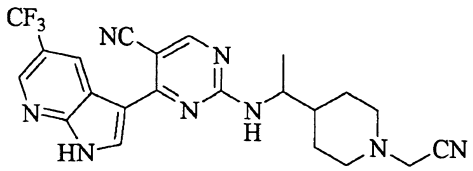
I-163



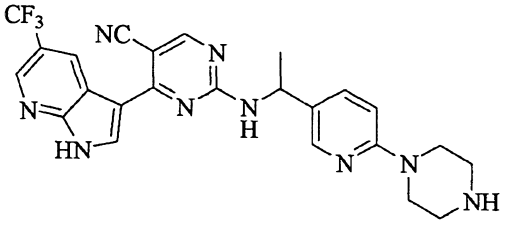
I-164



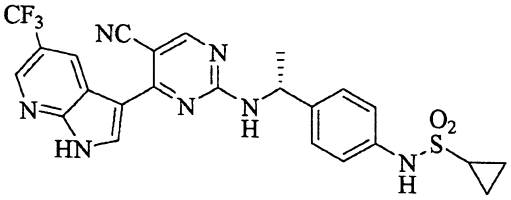
I-165



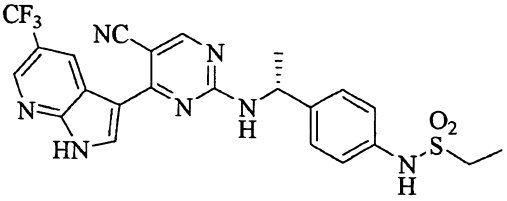
I-166



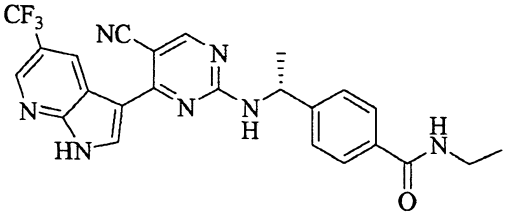
I-167



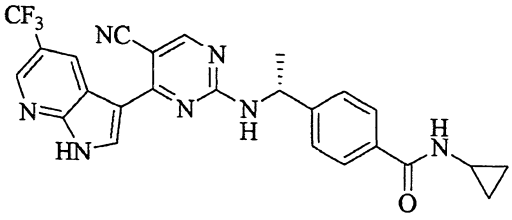
I-168



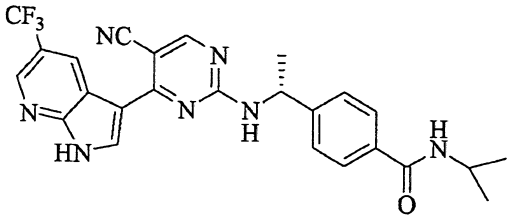
I-169



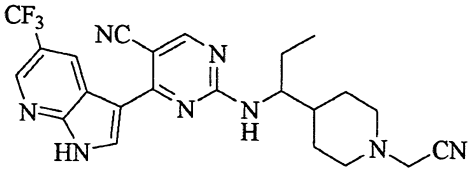
I-170



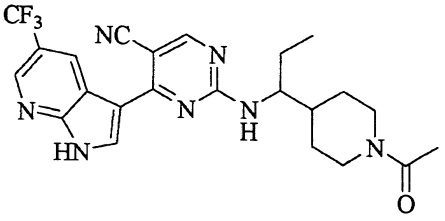
I-171



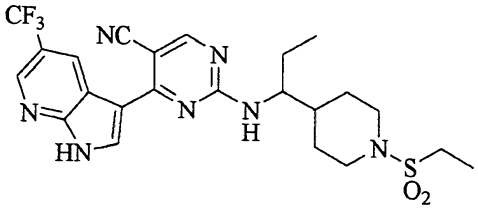
I-172



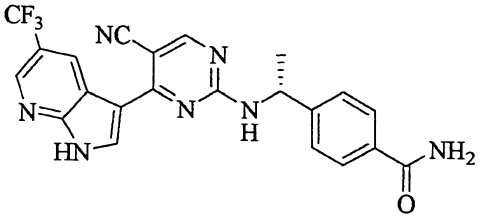
I-173



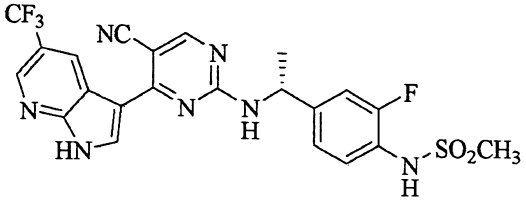
I-174



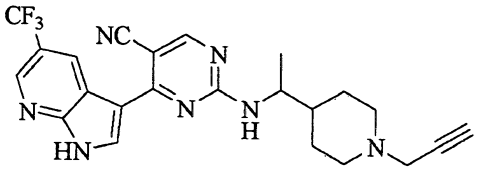
I-175



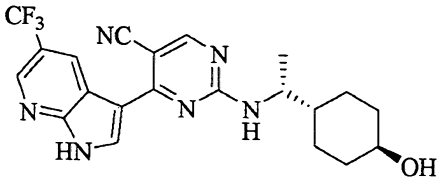
I-176



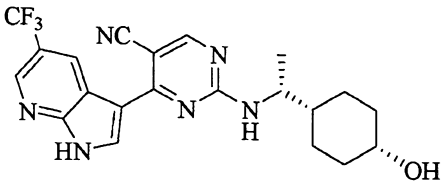
I-177



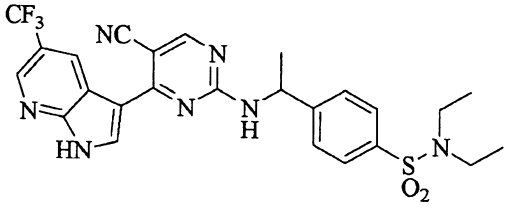
I-178



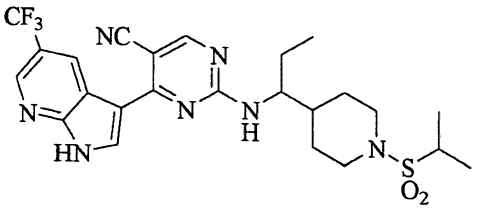
I-179



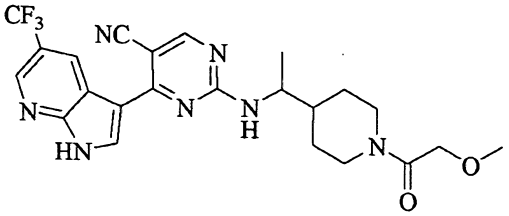
I-180



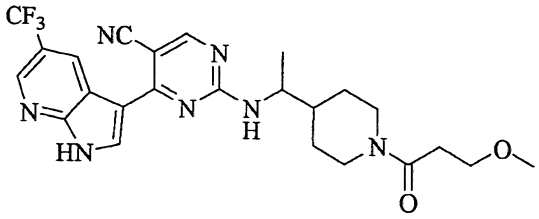
I-181



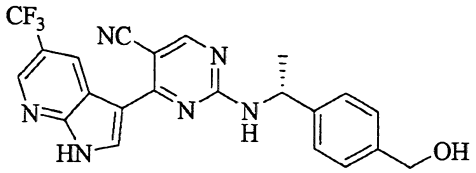
I-182



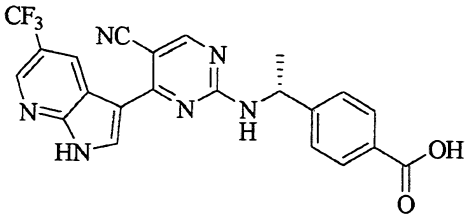
I-183



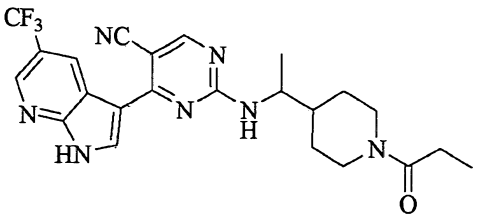
I-184



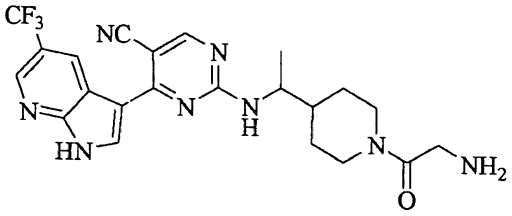
I-185



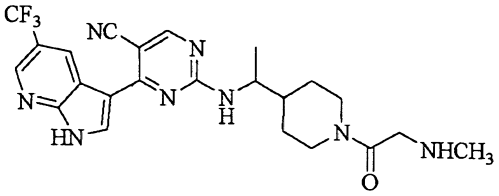
I-186



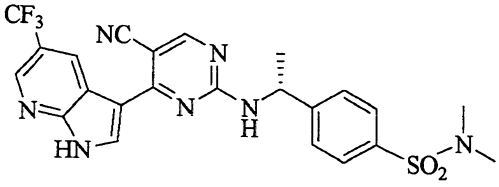
I-187



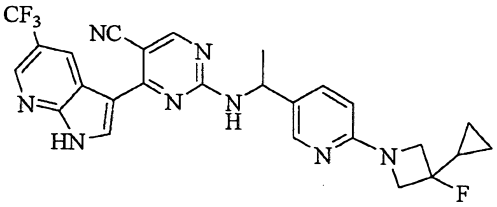
I-188



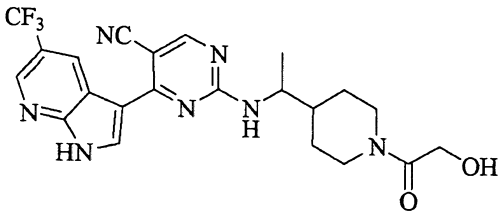
I-189



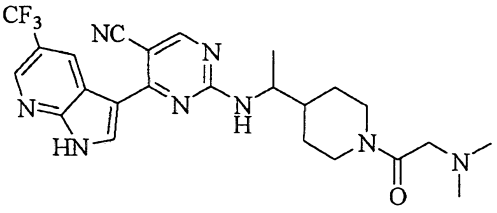
I-190



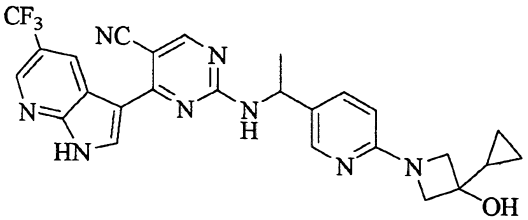
I-191



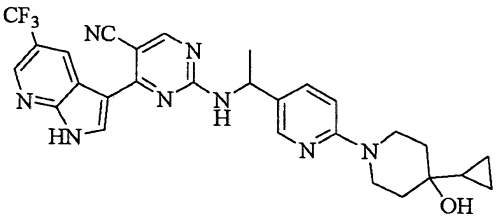
I-192



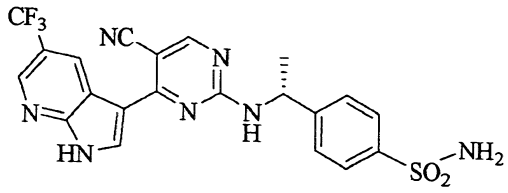
I-193



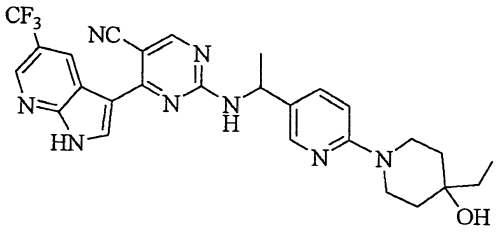
I-194



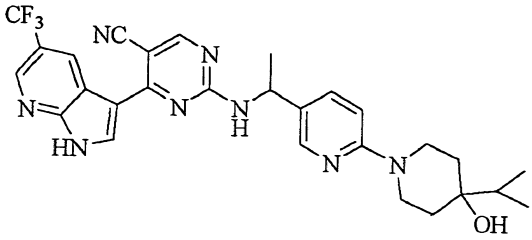
I-195



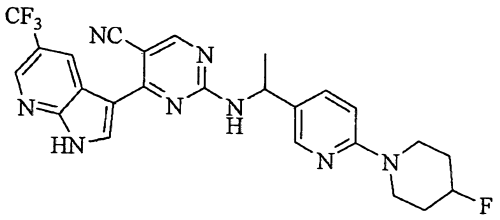
I-196



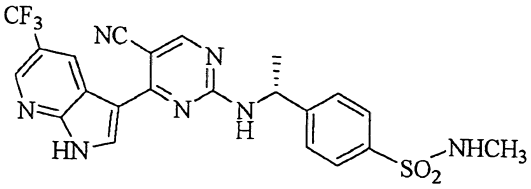
I-197



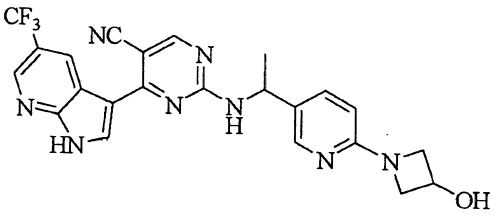
I-198



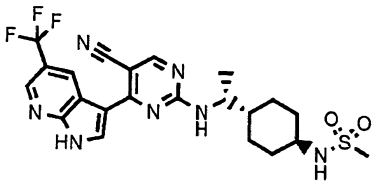
I-199



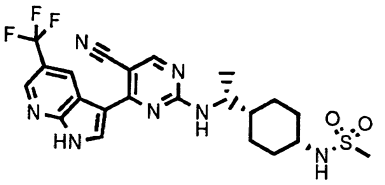
I-200



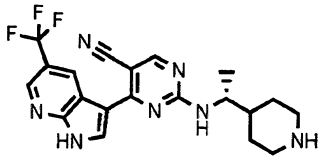
I-201



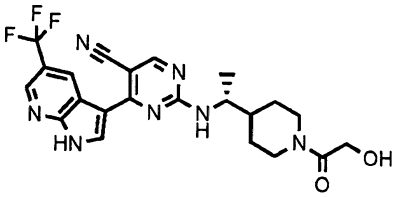
I-202



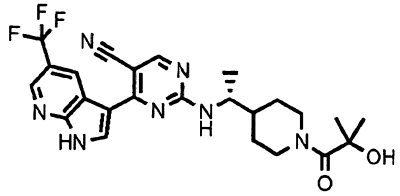
I-203



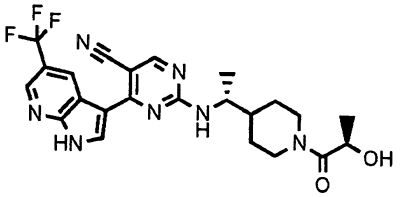
I-204



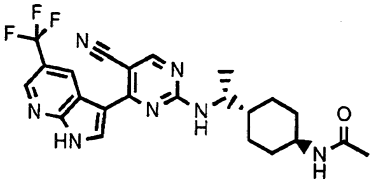
I-205

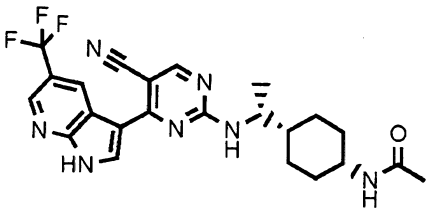


I-206

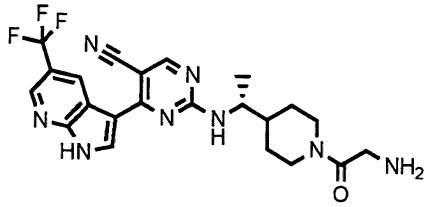


I-207

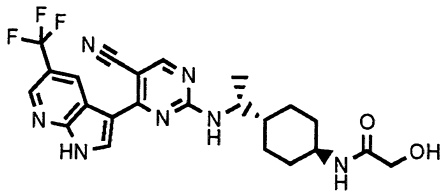




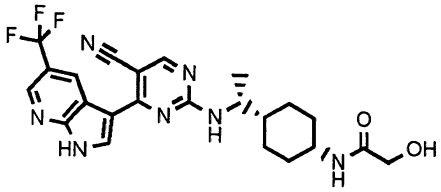
I-208



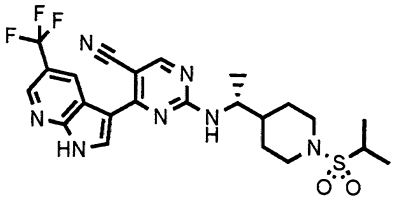
I-209



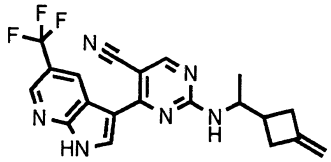
I-210



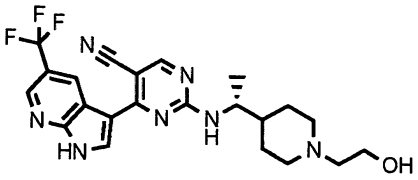
I-211



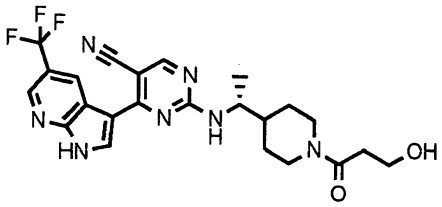
I-212



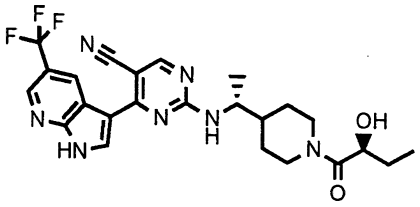
I-213



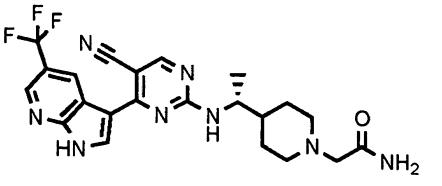
I-214



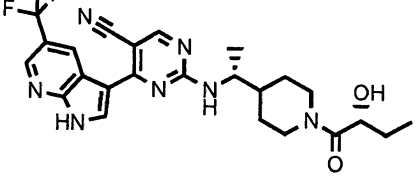
I-215



I-216



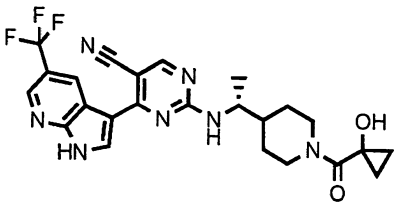
I-217



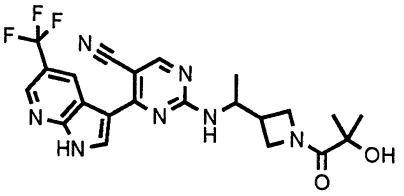
I-218

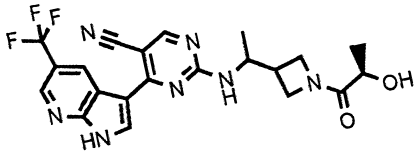
I-219

I-220

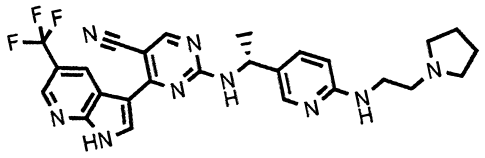


I-221

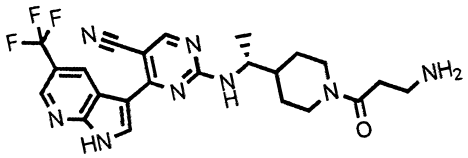




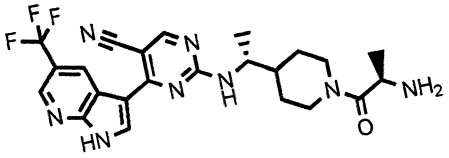
I-222



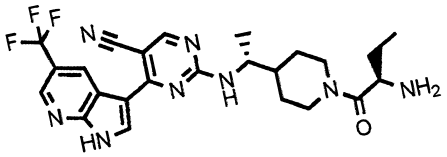
I-223



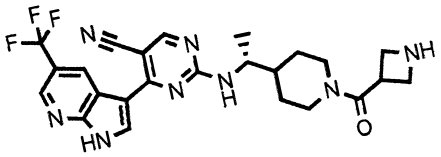
I-224



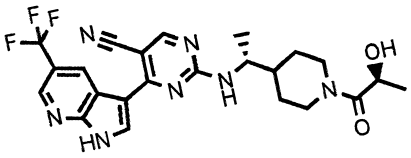
I-225



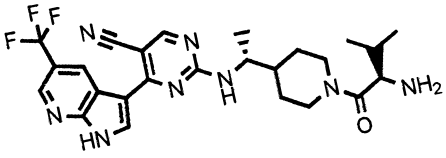
I-226



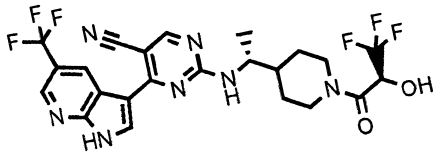
I-227



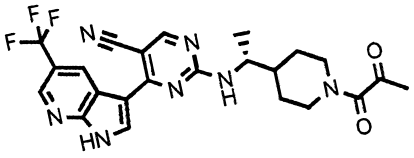
I-228



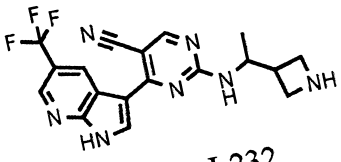
I-229



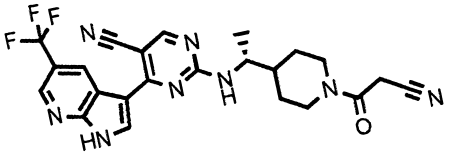
I-230



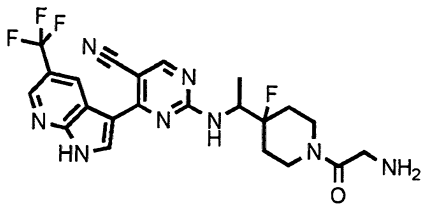
I-231



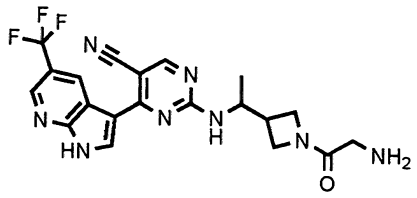
I-232



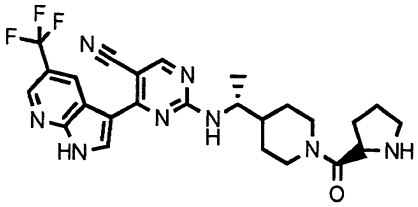
I-233



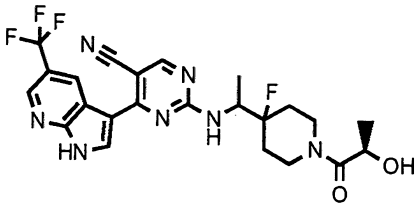
I-234



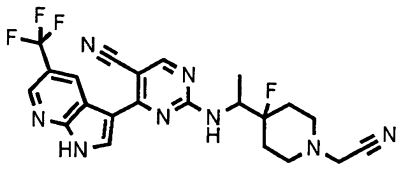
I-235



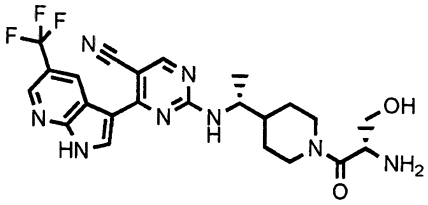
I-236



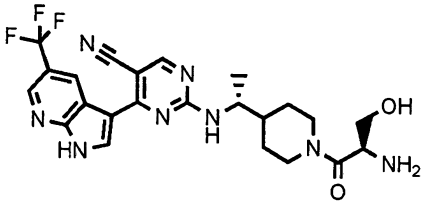
I-237



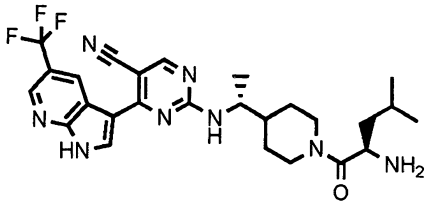
I-238



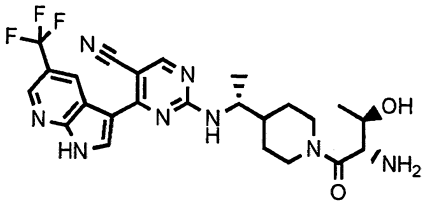
I-239



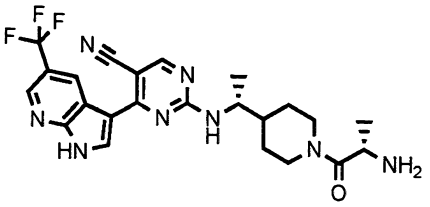
I-240



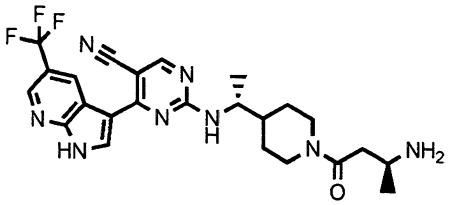
I-241



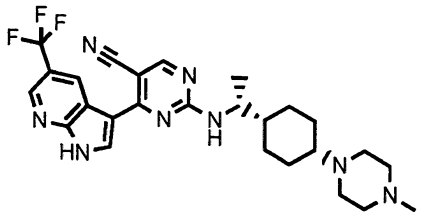
I-242



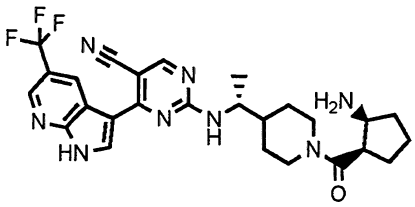
I-243



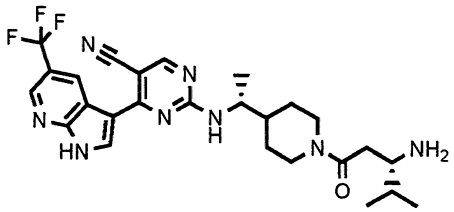
I-244



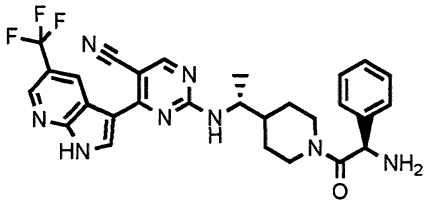
I-245



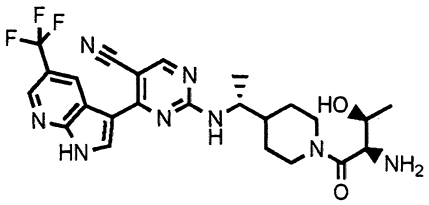
I-246



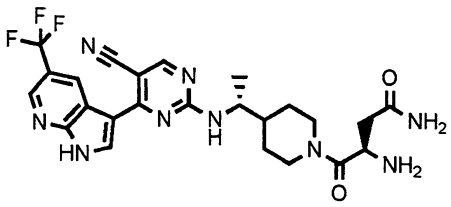
I-247



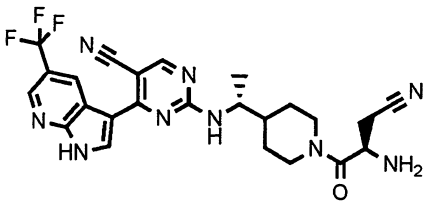
I-248



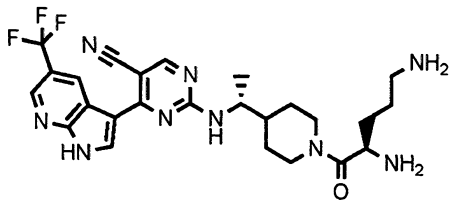
I-249



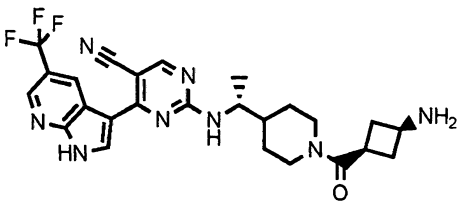
I-250



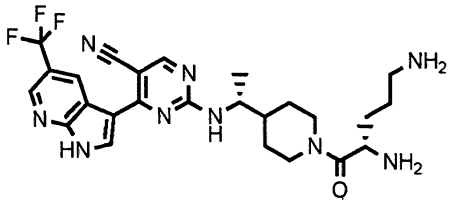
I-251



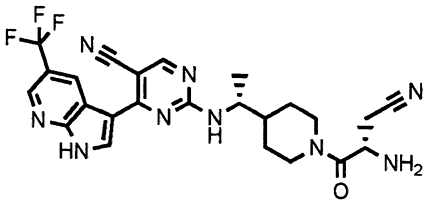
I-252



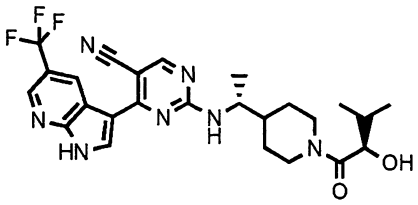
I-253



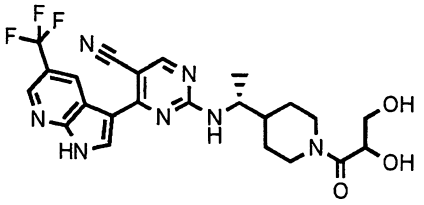
I-254



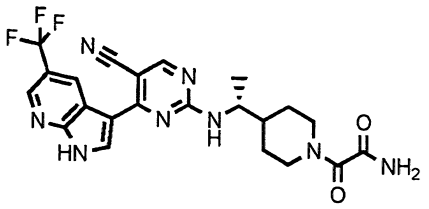
I-255



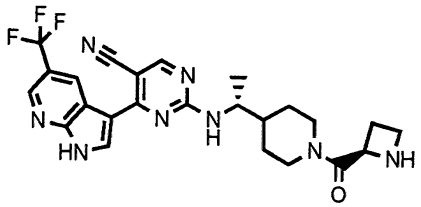
I-256



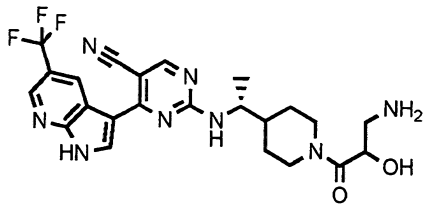
I-257



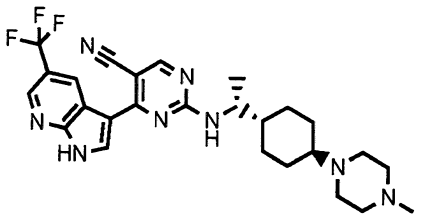
I-258



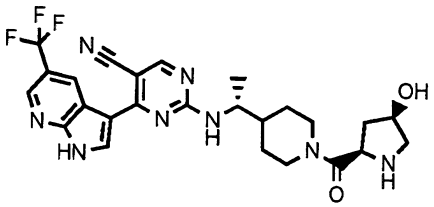
I-259



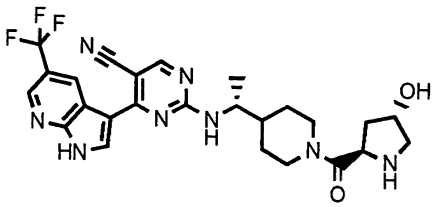
I-260



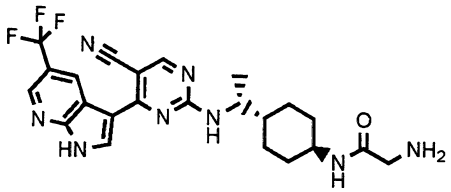
I-261



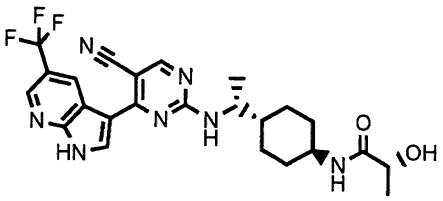
I-262



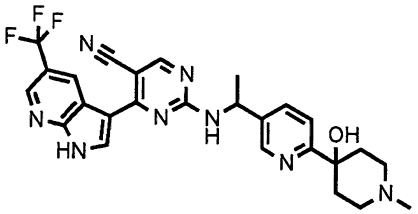
I-263



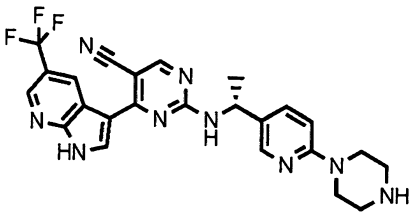
I-264



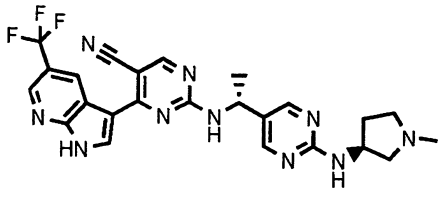
I-265



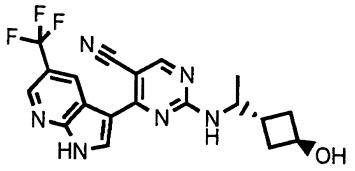
I-266



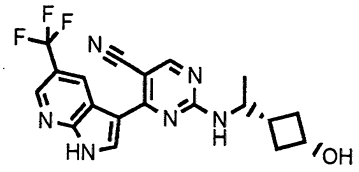
I-267



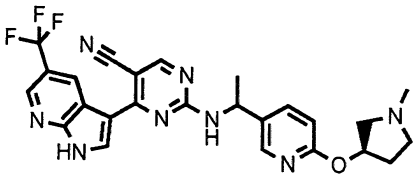
I-268



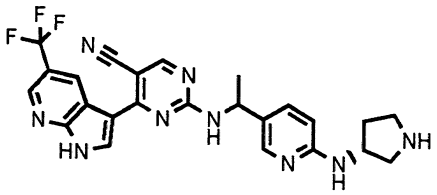
I-269



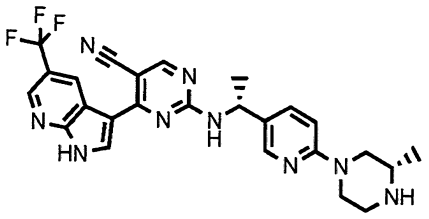
I-270



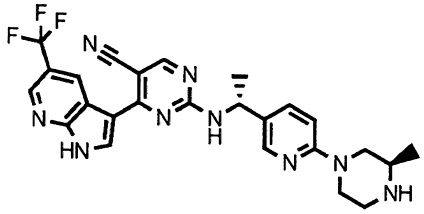
I-271



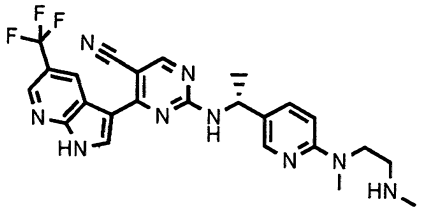
I-272



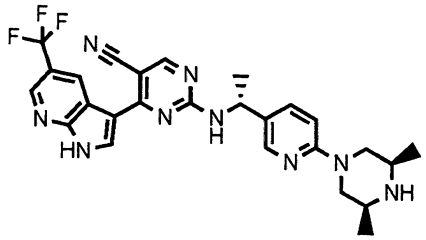
I-273



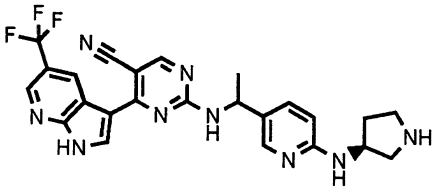
I-274



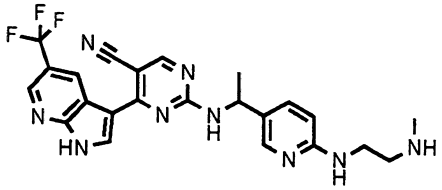
I-275



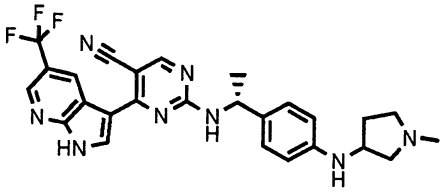
I-276



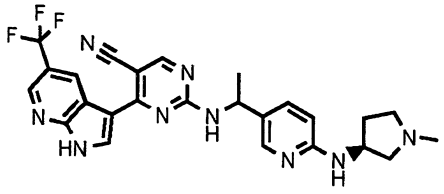
I-277



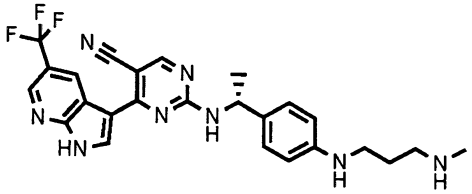
I-278



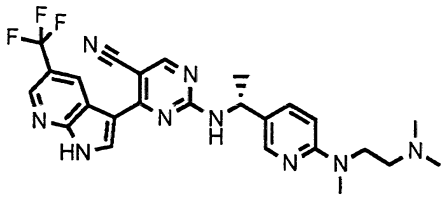
I-279



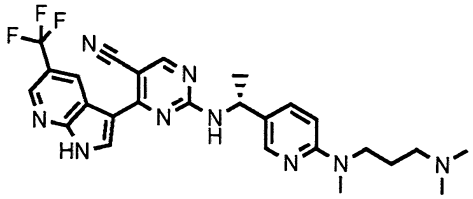
I-280



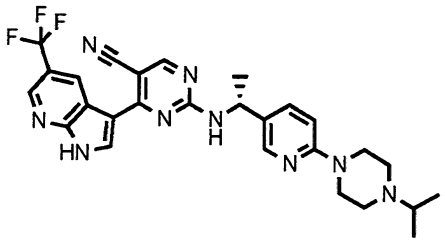
I-281



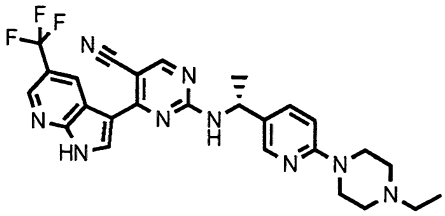
I-282



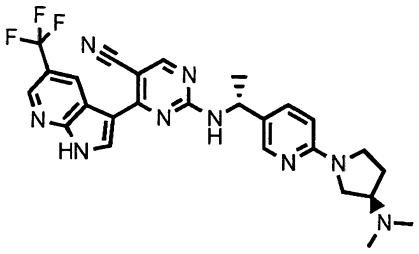
I-283



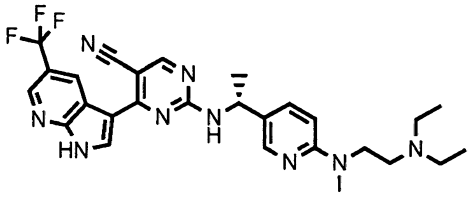
I-284



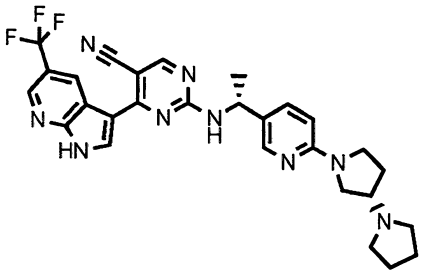
I-285



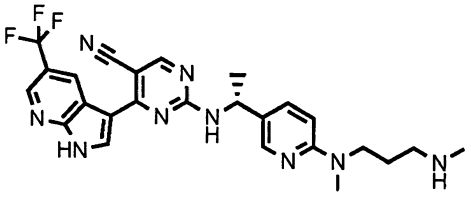
I-286



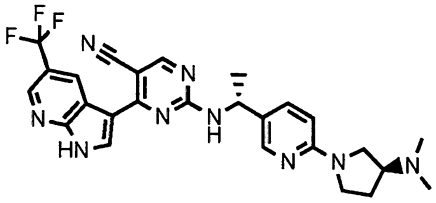
I-287



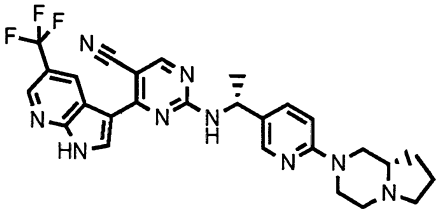
I-288



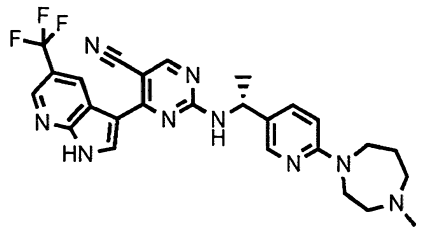
I-289



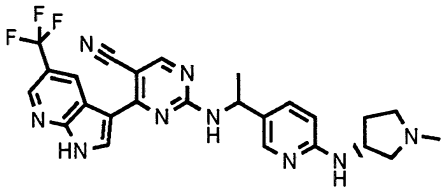
I-290



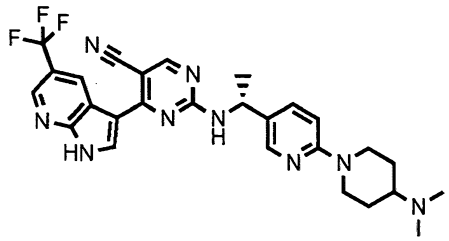
I-291



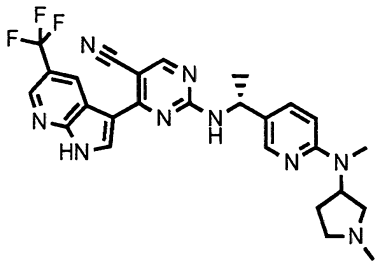
I-292



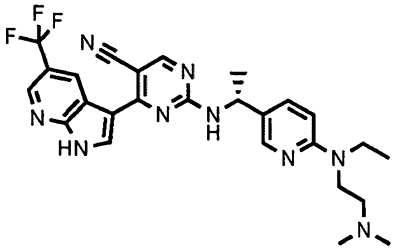
I-293



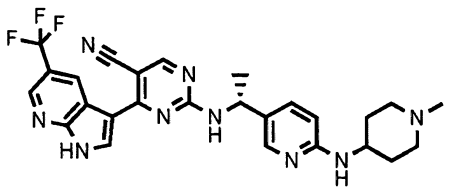
I-294



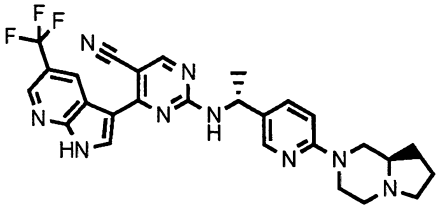
I-295



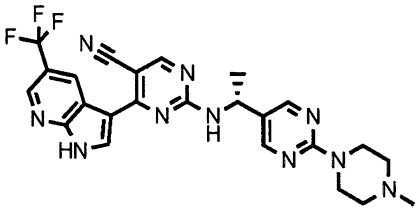
I-296



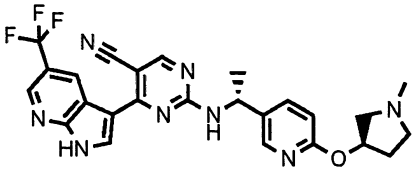
I-297



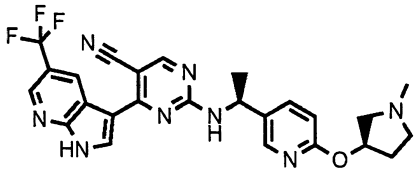
I-298



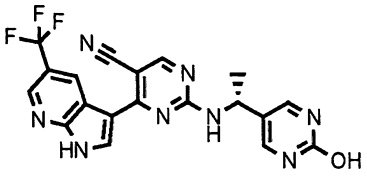
I-299



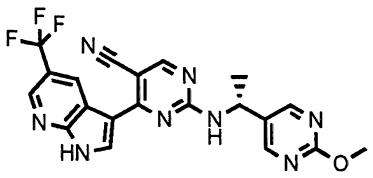
I-300



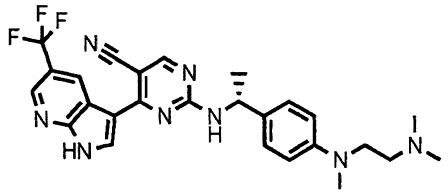
I-301



I-302



I-303



I-304

表 IIA：

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
2	2-(甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	319	2.95 (3H, d), 3.02 (3H, d), 8.26 (1H, t), 8.44 (1H, t), 8.67 (1H, s), 8.72-8.76 (5H, m), 9.24 (2H, d), 13.04 (1H, brs), 13.10 (1H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
3	2-(異丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	347	1.24 (6H, d), 1.29 (6H, d), 4.19-4.25 (2H, m), 8.26 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 9.17 (2H, d), 13.10 (1H, vbrs)。[旋轉異構體之混合物]
4	2-(第三丁基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	361	1.47 (9H, s), 1.50 (9H, s), 8.00 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 8.67-8.74 (6H, m), 9.02 (2H, brs), 13.02 (1H, brs), 13.11 (1H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
5	2-((*S*)-1-苯基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	409	1.54-1.57 (6H, m), 5.31-5.35 (2H, m), 7.17-7.44 (10H, m), 8.69-8.71 (4H, m), 8.74 (2H, s), 8.88 (2H, d), 8.97 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.09 (1H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
6	2-((*R*)-1-苯基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	409	1.54-1.57 (6H, m), 5.31-5.35 (2H, m), 7.17-7.44 (10H, m), 8.69-8.71 (4H, m), 8.74 (2H, s), 8.88 (2H, d), 8.97 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.09 (1H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
7	2-(苯乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	409	2.90-2.97 (4H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 7.19-7.31 (10H, m), 8.42 (1H, t), 8.60 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.73-8.77 (5H, m), 9.12 (1H, s), 9.21 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.10 (1H, brs)。[旋轉異構體之約2:3混合物]

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
8	2-(苄基(甲基)胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	409	3.23 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.26-7.35 (10H, m), 8.65 (1H, s), 8.75-8.79 (5H, m), 8.85 (1H, s), 9.16 (1H, s), 13.09 (2H, brs)。[旋轉異構體之1:1混合物]
9	2-(2-苯基丙烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	423	1.77 (12H, s), 7.05-7.07 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.27 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.61-8.75 (8H, m), 9.27 (1H, s), 13.00 (1H, brs), 13.03 (1H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
10	2-(環己基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	387	1.25-1.32 (2H, m), 1.33-1.41 (8H, m), 1.65 (2H, brd), 1.78 (4H, m), 1.95 (4H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 8.24 (2H, d), 8.31 (1H, d), 8.64 (2H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 9.09 (2H, s), 9.12 (1H, s), 13.09 (2H, brs)。[旋轉異構體之約2:1混合物]
11	2-(苄基(乙基)胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	423	1.15 (3H, t), 1.26 (3H, t), 3.70 (2H, q), 3.79 (2H, q), 4.98 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.27-7.36 (10H, m), 8.63 (1H, s), 8.75-78 (4H, m), 8.80 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.11 (1H, s), 13.11 (2H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
12	2-(4-甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	425	3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.58 (2H, d), 4.66 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.28 (2H, d), 8.68-8.77 (7H, m), 8.95-8.98 (2H, m), 9.25 (1H, s), 13.06 (2H, brs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
13	2-(3-氯苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	429	4.68 (2H, d), 4.74 (2H, d), 7.26-7.41 (8H, m), 8.68 (1H, s), 8.71-8.75 (5H, m), 8.83 (2H, s), 9.00 (1H, t), 9.26 (1H, s), 12.13 (2H, vbrs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
14	2-(吡啶-3-基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	396	4.70 (2H, d), 4.76 (2H, d), 7.35-7.39 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.72-8.76 (5H, m), 8.88 (2H, m), 9.03 (1H, t), 9.24 (1H, s), 13.07 (1H, s), 13.12 (1H, s)。[旋轉異構體之約1:1混合物]

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
15	2-(2-甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	425	3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.62 (2H, d), 4.69 (2H, d), 6.85 (1H, t), 6.91 (1H, t), 6.99-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.21-7.26 (3H, m), 8.60 (1H, t), 8.65 (1H, s), 8.70-8.74 (4H, m), 8.81 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.88 (1H, t), 9.29 (1H, s), 12.54 (2H, vbrs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
16	2-(1-苯基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	423	0.85-0.89 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 7.12-7.38 (5H, m), 8.65 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.01 (1H, s), 13.04 (1H, s)。[旋轉異構體之約2:1混合物]
17	2-(2-氯苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	429	
18	2-(3-氟苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	413	4.69 (2H, d), 4.75 (2H, d), 7.03-7.21 (6H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 8.65 (2H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 8.82 (2H, s), 8.99 (1H, t), 9.25 (1H, s), 12.70 (2H, vbrs)。[旋轉異構體之約1:1混合物]
19	2-(4-氯苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	429	
20	2-(3-甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	425	
21	2-(2-氟苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	413	4.68 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.25 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, m), 8.80 (2H, m), 9.20 (1H, s)
22	2-(4-氟苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	413	
23	2-(吡啶-4-基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	396	
24	2-(3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯幷[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	375	0.93 (6H, m), 1.17 (3H, m), 1.87 (1H, m), 4.00 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.70 (3H, m), 9.17 (1H, m)
25	2-(苯基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	381	7.14 (1H, t), 7.36 (2H, t), 7.69 (2H, d), 8.72 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.38 (1H, s), 13.15 (1H, brs)。

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
26	2-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	440	1.53 (3H, d), 3.71 (3H, d), 5.26 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.33 (2H, m), 8.70 (3H, m), 8.81 (1H, m), 8.99 (1H, d), 13.08 (1H, d)
27	2-(2-苯基環丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	421	1.30 (2H, m), 2.17 (H, m), 3.14 (1H, m), 7.17 (5H, m), 8.74 (4H, m), 9.34 (1H, d), 13.12 (1H, m)
28	4-((5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯	502	1.04 (3H, m), 1.38 (9H, s), 1.72 (4H, m), 2.67 (2H, br s), 3.37 (1H, m), 3.92 (1H, br s), 8.42 (1H, m), 8.71 (3H, m), 9.20 (1H, d), 13.11 (1H, d)
29	2-(環己基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	401	1.10-1.90 (13H, m), 7.37 (1H, m), 8.52 (1H, m), 8.70 (2H, m), 9.20 (1H, d), 13.10 (1H, d)
30	2-((1H-苯幷[d]咪唑-2-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	435	
31	2-((R)-1-(萘-2-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	459	
32	4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基胺基)嘧啶-5-腈	464	
33	2-((R)-1-(4-溴苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	
34	2-(1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	435	
35	2-(戊烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	375	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.06 (3H, m), 1.39 (3H, m), 1.49 (2H, m), 1.66 (2H, m), 4.29 (1H, m), 7.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.26 (1H, s)
36	2-(異丁基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	361	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.02 (6H, m), 1.31 (2H, m), 2.04 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.27 (1H, s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
37	2-(3,4-二羥基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	427	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.37 (2H, m), 6.74 (3H, m), 6.80 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.23 (1H, s)
38	2-(2,3-二氫-1H-茚-1-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	421	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.28 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.64 (2H, m), 5.71 (1H, m), 7.21 (4H, m), 8.48 (3H, m), 8.73 (1H, d), 9.19 (1H, s)
39	2-(1-羥基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	377	
40	N-(2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)乙醯胺	390	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.39 (3H, m), 1.96 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.68 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, m), 8.80 (1H, m), 9.27 (1H, s)
41	2-(4-異丙氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	453	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.28 (6H, m), 1.31 (2H, m), 4.45 (1H, m), 6.76 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, m), 8.68 (1H, m), 9.05 (1H, s)
42	2-(4-羥基-3-甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	441	
43	2-((S)-2-甲氧基-1-苯基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	439	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 3.40 (3H, s), 3.78 (2H, m), 5.53 (1H, m), 7.31 (5H, m), 8.51 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.04 (1H, s)
44	2-((R)-1-羥基-4-甲基戊烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	405	
45	4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-((R)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基)嘧啶-5-腈	477	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 1.67 (3H, m), 5.55 (1H, m), 7.49 (3H, m), 8.49 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.35 (1H, s)
46	2-(4-苯氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	MeOD/$CDCl_3$ (400 MHz): 4.75 (2H, m), 6.96 (4H, m), 7.20 (5H, m), 8.43 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.03 (1H, s)
47	2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	391	(在110℃下進行) 1.00 (3H, d), 2.06 (1H, q), 3.67 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.25 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.68 (2H, s), 9.14 (1H, s), 12.64 (1H, br s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
48	2-(3,5-二氟苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	431	
49	2-((1-羥基環己基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	417	
50	2-((6-氯吡啶-3-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	430	
51	2-(1-(吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	411	1.57 (3H, d), 5.33 (1H, m), 7.47-7.60 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.47-8.86 (7H, m), 13.02 (1H, m)旋轉異構體混合物
52	2-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	441	1.57 (3H, d), 3.78-3.82 (3H, d), 5.29 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.12-8.21 (1H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.97 (1H, m), 13.06 (1H, m)旋轉異構體之1:1混合物
53	2-(3,4-二甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	455	
54	2-(4-(噻吩-2-基)苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	477	
55	2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	462	4.75 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.54 (1H, t), 7.75 (2H, t), 7.87 (2H, s), 8.19 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.72-8.76 (6H, m), 8.86 (1H, s), 8.92 (1H, t), 9.09 (1H, t), 9.23 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.30 (1H, s), 13.10 (2H, brs)。[旋轉異構體之1:1混合物]
56	nzo[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	439	4.56 (2H, d), 4.64 (2H, d), 6.77-6.89 (5H, m), 6.93 (1H, s), 8.71-8.75 (6H, m), 8.80 (1H, t), 8.94 (2H, brs), 9.25 (1H, s), 13.07 (2H, vbrs)。[旋轉異構體之1:1混合物]

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
57	2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	1.19-1.27 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 3.22-3.39 (4H, m), 3.83-3.87 (2H, m), 8.43及8.56 (1H 總共, 2t), 8.67 (1H, s), 8.71-8.76 (2H, m), 9.15及9.21 (1H, 總共, 2s), 13.03及13.12 (1H 總共, 2brs)。[旋轉異構體之約2:3混合物]
58	2-((S)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	391	0.92-0.97 (6H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 3.55-3.58及3.61-3.70 (2H 總共, 2m), 3.99 (1H, brs), 4.68及4.72 (1H 總共 , 2t), 8.07及8.20 (1H 總共, 2d), 8.66-8.75 (3H, m), 9.13及9.23 (1H 總共, 2s), 13.05 (1H, brs)
59	2-(4-(二甲基胺基)苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	438	MeOD/$CDCl_3$ 1.26 (2H, s), 3.09 (6H, s), 7.18 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.56 (2H, m), 8.78 (1H, s), 9.01 (1H, s)
60	2-(2,5-二甲基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	423	MeOD/$CDCl_3$ 2.24 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.33 (3H, s), 7.08 (3H, m), 8.57 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.07 (1H, s)
61	2-((R)-1-環己基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	415	($CDCl_3$) 1.30 (8H, m), 4.18 (7H, m), 4.18 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.34 (1H, s)
62	2-((2,3-二氫苯幷呋喃-5-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	437	
63	2-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	402	
64	2-(吡啶-2-基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	396	4.80 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.73 (1H, m), 8.51 (1H, d), 8.70 (4H, m), 9.09 (1H, d)
65	2-((1R,2R)-雙環[2.2.1]庚烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	399	
66	2-(乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	333	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
67	2-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	416	
68	2-(2-(哌啶-2-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	416	
69	2-(2-嗎啉基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	418	
70	2-(3-嗎啉基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	432	
71	2-(氰基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		4.49-4.53 (2H, m), 8.76-8.85 (3H, m), 8.92 (0.5H, s), 9.00 (0.5H, t), 9.23 (1H, s), 13.14 (0.5H, brs), 13.18 (0.5H, brs)
72	N-(4-((5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)甲基)苯基)乙醯胺		2.00 (3H, d), 4.60 (1H, d), 4.68 (1H, d), 7.25 (2H, dd), 7.51 (2H, dd), 8.71-8.74 (3H, m), 8.80-8.82 (0.5H, m), 8.97-8.99 (1H, m), 9.26 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.92 (0.5H, s), 13.06 (0.5H, brs), 13.09 (0.5H, brs)
73	2-(環戊基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		1.59-1.65 (4H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.18及9.20 (1H 總共, 2s), 13.03及13.09 (1H 總共, 2s)
74	2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		1.38-1.45 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, 部分遮蔽 m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 8.46-8.54 (3H, m), 8.85及8. 95 (1H 總共 , 2s), 12.81及12.89 (1H 總共, 2brs)
75	2-(2-羥基-1-苯基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		3.69-3.78 (2H, m), 5.04-5.09 (1H, m), 5.22-5.27 (1H, m), 7.19-7.44 (5H, m), 8.68-8.82 (4H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.25 (0.5H, s), 13.06及13.09 (1H 總共, 2brs)
76	2-(環丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		0.63-0.69 (2H, m), 0.78-0.87 (2H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 8.53-8.79 (4H, m), 9.18及9.46 (1H 總共, 2s), 13.01 (1H, vbrs)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
77	2-(第二丁基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		0.85-0.91 (3H, m), 1.22-1.26 (3H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.14及9.18 (1H 總共, 2s), 13.03及13.09 (1H 總共, 2s)
78	2-((S)-四氫呋喃-3-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		2.25-2.29 (1H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 3.67-3.88 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.57-4.59 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 9.11 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.07 (1H, brs)
79	2-(丙-2-炔基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		3.11及3.19 (1H 總共, 2s), 4.21 (2H, m), 8.68-8.91 (4H, m), 9.26及9.36 (1H 總共, 2s), 13.08及13.12 (1H 總共, 2brs)
80	2-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		2.15-2.24 (2H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 7.64 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.83 (1H, d), 8.43 (0.5H, t), 8.51 (0.5H,t), 8.72-8.76 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.10 (0.5H, s). 9.14 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.08 (0.5H, s), 13.13 (0.5H, s), 14.25 (1H, vbrs)
81	2-(((1S,3R)-3-羥基環戊基)甲基 胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		1.20-1.35 (1H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.82-1.91 (3H, m), 3.31-3.47 (2H, 部分遮蔽 m), 4.13 (1H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 8.44及8.54 (1H 總共, 2t), 8.66-8.74 (3H, m), 9.17及9.20 (1H 總共, 2s), 13.03及13.11 (1H 總共, 2brs)
82	2-(1-甲氧基丙烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		1.21-1.25 (3H, m), 3.25 (3H, d), 3.36-3.51 (2H, 部分遮蔽 m), 4.33-4.39 (1H, m), 8.23及8.32 (1H 總共, 2d), 8.68-8.75 (3H, m), 9.13及9.20 (1H 總共, 2s), 13.09 (1H, brs)
83	2-(第二丁基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈		0.85-0.91 (3H, m), 1.22-1.26 (3H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.14及9.18 (1H 總共, 2s), 13.03及13.09 (1H 總共, 2s)
84	2-(1-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	474	1.54 (3H, d), 3.82 遮蔽信號, 5.25 (1H, m), 7.04-7.47 (3H, m), 8.70-8.80 (4H, m), 8.97-9.20 (1H, m), 13.05 (1H, m)旋轉異構體之1:1混合物

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
85	2-(2-(吡咯啶-2-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	402	
86	2-(2-硫代嗎啉基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	434	
87	2-((R)-2-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	388	
88	2-((R)-吡咯啶-2-基甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	388	
89	2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	492	
90	4-(5-(1,1-三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(4-羥基苄基胺基)嘧啶-5-腈	411	
91	2-(2-羥基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	363	
92	2-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	461	
93	2-(丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	347	
94	2-(3-氯-4-甲氧基苄基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	459	
95	2-(4-羥基環己基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	
96	2-(2-羥基丁基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	377	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
97	2-((R)-2-羥基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	363	
98	2-((2R,3S)-1,3-二羥基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	393	
99	2-((R)-1-(4-羥基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	425	1.51 (3H, m), 5.23 (1H, m), 6.65-6.73 (2H, m), 6.96-7.18 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.69-8.79 (4H, m), 9.02-9.21 (1H, m), 9.27 (1H, m), 13.04 (1H, m)旋轉異構體混合物
100	2-(1-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	426	1.51 (3H, m), 5.10 (1H, m), 6.33 (1H, m), 6.96-7.22 (2H, m), 7.51 (1H, m), 8.66-8.74 (4H, m), 8.98-9.18 (1H, m), 11.46 (1H, s), 13.06 (1H, m)旋轉異構體混合物
101	2-(1-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	458	1.15-1.23 (5H, m), 1.76 (3H, m), 1.93-1.98 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.10 (1H, m)旋轉異構體混合物
102	2-(1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	507	1.51 (3H, m), 2.82-2.89 (5H, m), 3.09 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.26 (1H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 8.70 (2H, m), 8.80 (1H, m), 9.03-9.21 (1H, m), 9.57 (1H, m), 13.10 (1H, m)旋轉異構體混合物
103	2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	366	0.95-0.97 (6H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.75 (1H, vbrs), 7.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 12.75 (1H, s)
104	2-(2-羥基-1-(四氫呋喃-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	419	
105	2-(2-羥基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	433	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
106	2-(1-環丙基-3-羥基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	
107	2-((R)-1-羥基丙烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	363	
108	2-((2R,3S)-1,3-二羥基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	393	
109	2-(2-羥基乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	349	
110	2-(1-甲氧基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	405	
111	2-((S)-1-羥基-3,3-二甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	405	
112	2-(1-(4-乙氧基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	453	(DMSO) 1.28 (3H, q), 1.52 (1H, d), 3.98 (2H, m), 5.26 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 8.70-8.81 (4H, m), 9.01-9.22 (1H, m), 13.05 (1H, m) 旋轉異構體之1:1混合物
113	2-(2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	426	(DMSO) 3.80 遮蔽信號, 5.30 (1H, m), 7.49-7.63 (1H, m), 7.98-8.14 (1H, m), 8.52-9.24 (8H, m), 13.09 (1H, m) 旋轉異構體之1:1混合物
114	2-((S)-2,3-二羥基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	379	
115	2-((R)-2,3-二羥基丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	379	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
116	2-((2S,3R)-1-羥基-3-甲基戊烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	405	
117	2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	416	
118	2-((1-乙基哌啶-4-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	430	
119	2-((1R,3S)-3-(羥基甲基)環戊基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	$CDCl_3$/MeOD 1.40-2.40 (9H, m), 4.51 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.26 (1H, m)
120	2-((1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-5-基)甲基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	435	$CDCl_3$/MeOD: 2.04 (2H, s), 2.66 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.58 (3H, m), 8.90 (1H, s), 9.35 (1H, s)
121	N-(4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)乙醯胺	466	$CDCl_3$/MeOD: 1.63 (3H, m), 2.09 (3H, d), 5.39 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.56 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.85 (1H, m)
122	2-(1-(3-氯-4-羥基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	459	$CDCl_3$: 1.68 (3H, s), 5.32 (1H, m), 6.13 (1H, br s), 7.00 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.84 (1H, d), 9.11 (1H, s), 10.06 (1H, s)
123	4-(4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁基酯	593	
124	2-(1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	493	1.52 (3H, s), 3.24 (8H, m), 5.30 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.29 (2H, m), 8.71 (6H, m), 9.21 (1H, d), 13.08 (1H, m)
125	2-(1-(4-嗎啉基苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.53 (3H, s), 3.03 (4H, m), 3.69 (4H, m), 5.26 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.74 (4H, m), 9.21 (1H, d), 13.06 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
126	2-(1-(4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	521	1.63 (3H, d), 2.01 (2H, m), 2.35(3H, s), 2.59 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.54 (2H, m), 5.33 (1H, d), 6.64 (2H, d), 7.24 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.19 (1H, s)
127	2-((R)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	507	1.53 (3H,d), 2.20-2.25 (3H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 3.02-3.08 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.83-6.9 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 8.68-8.8 (4H, m), 9.1 (0.6H, s), 9.25 (0.4H, s), 13.2 (1H, s)
128	2-((R)-3-甲基-1-嗎啉基丁烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	460	(在110℃下) 0.99(6H, m), 2.33-2.51(6H, m), 3.47(4H, br m), 4.27(1H, m), 7.56(1H, m), 8.61(1H, s), 8.70(2H, s), 9.12(1H, s), 12.66(1H, br s)
129	2-((S)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.54 (3H, m), 2.18 (3H, m), 2.33-2.37 (4H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.08-8.16 (1H, m), 8.70-8.77 (4H, m), 9.04-9.18 (1H, m), 12.98 (1H, m)旋轉異構體混合物
130	2-((R)-1-(4-(4-苄基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	583	$CDCl_3$: 1.70 (3H, m), 2.61 (4H, s), 3.20 (4H, s), 3.58 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.31 (1H, m), 6.92 (2H, m), 7.34 (7H, m), 8.59 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, d), 9.24 (1H, d)
131	2-(1-(4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	507	
132	2-((R)-1-嗎啉基丙烷-2-基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	432	(在110℃下)1.30(3H, d), 2.50-2.67(6H, m), 3.55(4H, m), 4.39(1H, m), 7.63(1H m), 8.62(1H, s), 8.69(2H, s), 9.11(1H, s), 12.66(1H, br s)
133	2-((R)-1-(4-(二甲基胺基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	452	1.51 (3H, m), 2.81 (6H, m), 5.23 (1H, m), 6.63-6.71 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.70 (4H, m), 9.07-9.22 (1H, m), 13.07 (1H, m)旋轉異構體混合物

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
134	2-((R)-1-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	458	1.03 (1H, m), 1.19-1.23 (4H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 1.93-1.98 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.57-8.65 (2H, m), 8.81 (1H, m), 9.12 (1H, m), 13.10 (1H, m)旋轉異構體混合物
135	2-((S)-1-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	458	1.02 (1H, m), 1.21 (4H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 1.93-1.96 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.58-8.79 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.10 (1H, m)旋轉異構體混合物
136	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)甲烷磺醯胺	502	1.54 (3H, m), 2.91 (3H, m), 5.29 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.97-9.21 (1H, m), 9.66 (1H, m), 13.06 (1H, m)旋轉異構體混合物
137	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)環丙烷甲醯胺	492	0.75 (4H, m), 1.54 (3H, m), 1.74 (1H, m), 5.26 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.80 (1H, m), 9.00-9.22 (1H, m), 10.14 (1H, m), 13.07 (1H, m)旋轉異構體混合物
138	2-(1-(6-嗎啉基吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	495	1.55 (3H, d), 3.38-3.42 (2H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 5.20-5.27 (1H, m), 6.78-6.85 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.11 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 8.71-8.77 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.03 (0.5H, s), 13.09 (0.5H, s)。旋轉異構體之約1:1混合物，水峰值遮蔽一些信號
139	2-(1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.54 (3H, d), 2.17 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 2.33-2.37 (4H, m), 3.37-3.43 (4H, m), 5.20-5.24 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.08 (0.5H, s), 8.16 (0.5H, s), 8.69-8.73 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 12.95 (1H, vbrs)。旋轉異構體之約1:1混合物
140	2-((R)-1-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	535	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
141	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基胺基甲酸甲酯	482	1.53 (3H, m), 3.62 (3H, m), 5.28 (1H, m), 7.28-7.41 (4H, m), 8.69-8.78 (4H, m), 8.99-9.21 (1H, m), 9.58 (1H, m), 13.03 (1H, br s)旋轉異構體混合物
142	2-((R)-1-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	525	$CDCl_3$ 1.55 (3H,d), 2.17-2.24 (3H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.95-3.02 (4H, m), 5.22-5.28 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.02-7.18 (2H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.12 (0.5H, s), 13.1 (1H, brs)
143	2-(1-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	453	1.54 (3H, d), 2.94 (3H, s), 2.98 (3H, s), 5.18-5.26 (1H, m), 6.61 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.05 (0.5H, s), 8.13 (0.5H, s), 8.70-8.75 (4H, m), 9.07 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.02 (0.5H, brs), 13.09 (0.5H, brs)。旋轉異構體之約1:1混合物
144	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)丙醯胺	480	1.05 (3H, m), 1.54 (3H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 5.26 (1H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.78 (1H, m), 9.00-9.22 (1H, m), 9.78 (1H, m), 13.03 (1H, m)旋轉異構體混合物
145	2-((R)-1-(4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	492	1.54 (3H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 3.74-3.82 (3H, m), 5.29 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 8.67-8.71 (3H, m), 8.78 (1H, m), 8.99-9.21 (1H, m)。旋轉異構體混合物
146	2-((R)-1-(4-((S)-1-甲基吡咯啶-3-基氧基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	MeOD 1.59 (3H, m), 2.34 (2H, m), 2.96 (3H, m), 3.32 (3H, m), 3.82 (2H, m), 5.25 (2H, m), 6.90 (2H, d), 7.39 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.04 (1H, d)
147	2-((R)-1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
149	2-((R)-1-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	525	1.48-1.52 (3H, m), .212 (3H, s), 2.7-2.76 (2H, m), 2.9-3.03 (2H, m), 3.07-3.2 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 5.4-5.5 (0.4H, m), 5.53-5.6 (0.6H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 8.7-8.9 (4H, m), 8.97 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s), 9.63 (1H, br s), 13.0-13.15 (1H, m)
150	2-(1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.2-1.35 (5H, m), 1.5-1.62 (1H, m), 1.8-1.97 (2H, m), 2.6-2.74 (2H, m), 2.82-2.87 (3H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.3-8.36 (1H, m), 8.67-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.0-13.15 (1H, m)
151	2-(1-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	439	1.55 (3H, d), 2.85 (1.5H, brs), 2.89 (1.5H, brs), 5.17-5.22 (1H, m), 6.99 (1H, vbrs), 7.73 (0.5H, brs), 7.87 (1H, s), 7.96 (0.5H, m), 8.72-8.79 (4H, m), 8.91 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 13.08 (0.5H, s), 13.12 (0.5H, s);旋轉異構體之約1:1混合物
152	4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸甲酯	474	1.0-1.3 (6H, m), 1.68-1.72 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.52-3.58 (3H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 8.25-8.29 (1H , m), 8.66-8.8 (3H, m), 9.12 (0.7H, s), 9.18 (0.3H, s), 13.0-13.15 (1H, m)
153	2-(1-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.15-1.3 (8H, m), 1.52-1.6 (1H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 4.03-4.1 (1H, m), 8.28-8.31 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.12-9.18 (1H, m), 13.0-13.1 (1H, m)
154	2-((R)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基氧基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	
155	2-(1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	
156	4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸苄基酯	550	1.21 (5H, m), 1.76 (3H, m), 2.77 (2H, m), 4.05 (3H, m), 5.03 (2H, m), 7.34 (5H, m), 8.27 (1H, m), 8.66 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.04 (1H)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
157	4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺	487	1.21 (5H, m), 1.63 (3H, m), 2.68 (2H, m), 2.70 (6H, m), 2.74 (2H, m), 4.03 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.66 (3H, m), 9.11 (1H, m), 13.08 (1H)
158	2-(1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	520	0.85-0.98 (4H, m), 1.15-1.3 (5H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.05-13.15 (1H, m)
159	2-(1-(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	484	0.65 (4H, m), 1.22 (6H, m), 1.84 (4H, m), 3.02 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.35 (2H, m), 8.27 (1H, m), 8.67 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.08 (1H, m)
160	4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-甲基哌啶-1-甲醯胺	473	1.04 (2H, m), 1.22 (3H, m), 1.70 (3H, m), 2.50 (3H, m), 2.54 (2H, m), 3.99 (3H, m), 6.30 (1H, br s), 8.26 (1H, m), 8.67 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.03 (1H, s)
161	2-((S)-1-(4-((S)-1-甲基吡咯啶-3-基氧基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.55 (3H, m), 1.99 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.84-2.90 (3H, m), 3.67 (2H, m), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, m), 9.00-9.21 (1H, m), 9.99 (1H, m), 13.09 (1H, m)旋轉異構體混合物
162	2-(1-(6-(4-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.33-1.47 (2H, m), 1.54 (3H, d), 1.70-1.76 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.07 (0.5H, s), 8.14 (0.5H, s), 8.69-8.74 (4H, m), 9.06 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.04 (1H, br s);旋轉異構體之約1:1混合物
163	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-甲基苄醯胺	466	1.57 (3H, m), 2.72-2.77 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.31-8.36 (1H, m), 8.67-8.73 (3H, m), 8.86 (1H, m), 8.94-9.22 (1H, m), 13.02 (1H, m)旋轉異構體混合物

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
164	4-((1S)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-甲基苄醯胺	466	1.56 (3H, m), 2.72-2.77 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.31-8.36 (1H, m), 8.67-8.73 (3H, m), 8.85 (1H, m), 8.94-9.22 (1H, m), 13.00 (1H, m)旋轉異構體混合物
165	2-(1-(1-甲苯磺醯基哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	570	1.17 (5H, m), 1.46 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.69 (3H, m), 9.06 (1H, m), 13.08 (1H, s)
166	2-(1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	455	1.2-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (1H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.90-3.12 (1H, m), 3.7-4.1 (3H, m), 8.23-8.3 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m)
167	2-(1-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.54 (3H, d), 2.72-2.76 (4H, m), 5.18-5.26 (1H, m), 6.76 (1H, dd), 7.56-7.61 (1H, m), 8.08 (0.5H, s), 8.16 (0.5H, s), 8.68-8.72 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s)。水峰值遮蔽一些信號；旋轉異構體之約1:1混合物
168	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)環丙烷磺醯胺	528	0.72-0.9 (4H, m), 1.48 (3H, d), 3.12-3.14 (2H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.05-7.16 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 8.63-8.71 (3H, m), 8.75-8.8 (1H, m), 8.92 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.5-9.6 (1H, m), 12.92-12.98 (1H, m)
169	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯基)乙烷磺醯胺	516	1.1-1.25 (3H, m), 1.58 (3H, d), 2.95-3.07 (2H, m), 5.3-5.37 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 8.8-8.82 (1H, m), 8.95 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s), 9.71-9.76 (1H, m), 13.0-13.1 (1H, m)
170	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-乙基苄醯胺	480	1.05-1.10 (3H, m), 1.56 (3H, m), 3.21 (2H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.34 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.88 (1H, m), 8.95-9.23 (1H, m), 13.04 (1H, br s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
171	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-環丙基苄醯胺	492	0.51-0.54 (2H, m), 0.64-0.69 (2H, m), 1.55 (3H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 5.33 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.29 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.88 (1H, m), 8.96-9.22 (1H, m), 13.06 (1H, br s)
172	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-異丙基苄醯胺	494	1.10-1.15 (6H, m), 1.56 (3H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 5.31-5.37 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.08 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.89 (1H, m), 8.97-9.23 (1H, m), 13.05 (1H, br s)
173	2-(1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	469	0.914 (3H, m), 1.34-1.40 (2H, m), 1.50-1.98 (7H, m), 2.55 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.79 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.71 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.05 (1H, s)
174	2-(1-(1-乙醯基哌啶-4-基)丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	472	1.04 (3H, m), 1.05-1.16 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.74 (5H, m), 1.96 (3H, m), 2.92 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.41 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.69 (3H, m), 9.11 (1H, m), 13.08 (1H, s)
175	2-(1-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	0.91 (3H, m), 1.25 (5H, m), 1.72 (1H, m), 1.74-1.80 (6H, m), 2.72 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.01 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.09 (1H, s)
176	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苄醯胺	452	1.56 (3H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.77-7.92 (3H, M), 8.68-8.73 (3H, m), 8.90-9.23 (2H, m), 13.06 (1H, m)
177	N-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺	520	1.54 (3H, m), 2.95-3.00 (3H, m), 5.25-5.34 (1H, m), 7.11-7.34 (3H, m), 8.68-8.73 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.90-9.21 (1H, m), 9.53 (1H, m), 13.04 (1H, m)
178	2-(1-(1-(丙-2-炔基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	454	1.22-1.26 (3H, m), 1.41-1.47 (2H, m), 1.78 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.04 (3H, m), 8.29-8.35 (1H, m), 8.70-8.77 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 9.78 (1H, m), 13.06 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
179	2-((R)-1-((1r,4R)-4-羥基環己基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	431	($CDCl_3$) 1.18-1.36 (7H, m), 1.90-2.07 (4H, m), 3.61 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 5.64-5.65 (1H, m), 8.58.55 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.8.83 (1H, m), 9.18 (1H, m), 10.09 (1H, s)
180	2-((R)-1-((1s,4S)-4-羥基環己基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	431	
181	4-(1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N,N-二乙基苯磺醯胺	544	($CDCl_3$) 1.05 (6H, m), 1.75 (3H, m), 3.19 (4H,s), 5.46 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.53 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.22 (1H, d), 11.27 (1H, d)
182	2-(1-(1-(異丙基磺醯基)哌啶-4-基)丙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	536	0.91 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.55 (1H, m), 1.91 (5H, m), 2.75 (2H, m), 3.54(2H, m), 4.01 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.08 (1H, s)
183	2-(1-(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	488	1.22 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.93 (1H, m), 3.30 (3H, m), 3.95 (2H, m), 4.01(3H, m), 4.41 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.15 (1H, m), 13.08 (1H, s)
184	2-(1-(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	502	1.23 (5H, m), 1.81 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.21 (3H, m), 3.51 (2H, m), 4.05(3H, m), 4.58 (3H, m), 8.28 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.15 (1H, m), 13.08 (1H, s)
185	2-((R)-1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	439	1.55 (3H, m), 4.41 (2H, m), 5.28-3.34 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.84 (1H, m), 9.01-9.23 (1H, m), 13.03 (1H, m)
186	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯甲酸	453	1.57 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.68-8.74 (2H, m), 8.85-9.23 (2H, m), 12.82 (1H, br s), 13.05 (1H, m)
187	2-(1-(1-丙醯基哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	472	1.03 (4H, m), 1.25 (5H, m), 1.75 (3H, m), 2.26 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.51(1H, m), 4.58 (3H, m), 8.25 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.15 (1H, m), 13.09 (1H, s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
188	2-(1-(1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	473	1.24 (6H, m), 1.89 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.01 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.98 (2H, m), 8.30 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.16 (1H, m), 13.06 (1H, s)
189	2-(1-(1-(2-(甲基胺基)乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	1.22 (5H, m), 1.87 (3H, m), 2.51 (3H, m), 2.53 (1H, m), 3.11 (1H, m), 4.05 (4H, m), 4.41 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.59 (2H, m), 8.74 (3H, m), 9.16 (1H, m), 13.10 (1H, s)
190	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N,N-二甲基苯磺醯胺	516	1.61 (3H, m), 2.55 (6H, m經遮蔽), 5.48 (1H, m), 7.67 (4H, m), 8.71 (3H, m), 8.80 (1H, m), 8.90 (1H, m), 13.08 (1H, s)
191	2-(1-(6-(3-環丙基-3-氟吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	523	0.39-0.44 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.36-1.39 (1H, m), 1.55 (3H, d), 3.83-3.95 (4H, m), 5.22-5.27 (1H, m), 6.46 (1H, dd), 7.64 (1H, dd), 8.06 (0.5H, s), 8.15 (0.5H, s), 8.71-8.77 (4H, m), 9.03 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 13.03 (0.5H, s), 13.09 (0.5H, s);旋轉異構體之1:1混合物
192	2-(1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	474	1.23 (5H, m), 1.82 (3H, m), 2.59 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 (3H, m), 4.40 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.68 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.08 (1H, s)
193	2-(1-(1-(2-(二甲基胺基)乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	501	1.23 (5H, m), 1.87 (3H, m), 2.54 (1H, m), 2.77 (6H, m), 3.03 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 -4.45 (5H, m), 8.31 (1H, m), 8.68 (3H, m), 9.16 (1H, m), 9.46(1H, m), 13.08 (1H,s)
194	2-(1-(6-(3-環丙基-3-羥基吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	521	0.29-0.41 (4H, m), 1.14-1.19 (1H, m), 1.53 (3H, d), 3.60-3.75 (4H, m), 5.19-5.25 (1H, m), 5.47 (1H, d), 6.36 (1H, dd), 7.55-7.60 (1H, m), 8.02 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, s), 8.70-8.76 (4H, m), 9.06 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 13.05 (0.5H, br s), 13.11 (0.5H, br s);旋轉異構體之約1:1混合物

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
195	2-(1-(6-(4-環丙基-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	549	1.55 (4H, d), 2.05-2.25 (7H, m), 3.45-3.55 (4H, m),4.45-4.55 (1H, m), 5.15-5.30 (2H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.09-8.16 (1H, m), 8.69-8.72 (4H, m), 9.06-9.18 (1H, m)
196	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)苯磺醯胺	488	1.57 (3H, m), 5.28-5.39 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.94-9.24 (2H, m), 13.06 (1H, m)
197	2-(1-(6-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	537	0.81 (3H, q), 1.31-1.47 (6H, m), 1.54 (3H, d), 3.11-3.22 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.10 (1H, d), 5.19-5.26 (1H, m), 6.79 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 8.67-8.73 (4H, m), 9.12 (1H, d), 13.05 (1H, br s)
198	2-(1-(6-(4-羥基-4-異丙基哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	551	0.78-0.83 (6H, m), 1.36-1.49 (6H, m), 1.53 (3H, d), 2.99-3.10 (2H, m), 3.97-4.03 (3H, m), 5.17-5.26 (1H, m), 6.78 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 8.49-8.65 (3H, m), 8.77 (1H, d), 9.07 (1H, d)
199	2-(1-(6-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	511	1.53 (3H, d), 1.58-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 4.77-4.88 (1H, d), 5.21-5.27 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.50-8.65 (3H, m), 8.77 (1H,d), 9.16 (1H, d)
200	4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺	502	1.59 (3H, d), 2.31 (1.5H, d), 2.40 (1.5H, d), 5.32-5.42 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.62 (2H, dd), 7.73 (2H, dd), 8.85 (0.5H, s), 8.94-8.97 (1H, m), 9.23 (0.5H, s), 13.08 (1H, brd);旋轉異構體之約1:1混合物
201	2-(1-(6-(3-羥基吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	481	1.53 (3H, d), 3.55-3.61 (2H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 5.19-5.25 (1H, m), 5.59 (1H, dd), 6.36 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.02 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, s), 8.70-8.77 (4H, m), 9.06 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 13.07 (2H, br s);旋轉異構體之約1:1混合物

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
202	N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺	508	1.19-1.27 (7H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 5.47-5.55 (1H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.65-8.80 (2H, m), 9.02-9.14 (1H, m), 10.07 (1H, br d)
203	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)甲烷磺醯胺	508	1.39-1.86 (11H, m), 2.97 & 3.00 (3H旋轉異構體), 3.70-3.74 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, s), 4.46-4.58 (1H, m), 5.49-5.64 (1H, m), 8.48-8.58 (1H, m), 8.71-8.88 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, m), 9.56-10.10 (1H, m)
204	2-((R)-1-(哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	416	1.1-1.35 (5H, m), 1.6-1.85 (4H, m), 3.0-3.15 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 8.7-8.9 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m)
205	2-((R)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	474	1.05-1.2 (5H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.2 (1H, m)
206	2-((R)-1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	502	1.1-1.35 (10H, m), 1.8-1.9 (5H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.3-8.33 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.17 (1H, m), 13.1-13.16 (1H, m)
207	2-((R)-1-(1-((R)-2-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	488	1.05-1.25 (5H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.8-2.96 (1H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)
208	N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)乙醯胺	472	($CDCl_3$) 1.07-1.31 (4H, m), 1.34 (3H, d), 1.51-1.62 (2H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.06-2.12 (2H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 5.26 (1H, d), 5.52-5.64 (1H, 2 x d), 8.51-8.59 (1H, 2 x s), 8.73-8.88 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.96-10.00 (1H, 2 x s)
209	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)乙醯胺	472	($CDCl_3$) 1.27-2.16 (14H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 5.54-5.79 (1H, m), 6.10-6.32 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.60-8.81 (2H, m), 9.07-9.09 (1H, 2 x s), 9.23 (1H, s), 10.09-10.53 (1H, 2 x s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
210	2-((R)-1-(1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	473	0.8-0.9 (1H, m), 0.9-1.0 (5H, m), 1.6-1.7 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.1-8.14 (1H, m), 8.5-8.58 (3H, m), 8.85-8.95 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)
211	N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)-2-羥基乙醯胺	488	($CDCl_3$) 1.27-1.34 (5H, m), 1.35 (3H, d), 1.85-2.14 (4H, m), 2.37-2.41 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.11 (1H, s), 4.18-4.29 (1H, m), 5.52-5.65 (1H, 2 x d), 6.21 (1H, d), 8.51-8.87 (3H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.74-9.80 (1H, 2 x br s)
212	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)-2-羥基乙醯胺	488	($CDCl_3$) 1.04-1.74 (12H, m), 2.01-2.47 (1H, m), 3.94-4.22 (4H, m), 5.52-5.65 (1H, 2 x d), 6.40 (1H, d), 8.41-8.86 (3H, m), 9.01-9.17 (1H, 2 x s), 9.62-9.71 (1H, 2 x br s)
213	2-((R)-1-(1-(異丙基磺醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.15-1.28 (11H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.75-2.9 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.02-4.1 (1H, m), 8.3-8.36 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.17 (1H, m), 13.05-13.12 (1H, m)
214	2-(1-(3-亞甲基環丁基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	399	旋轉異構體混合物 1.10-1.25 (3H, m), 2.35-2.85 (5H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.65-4.80 (2H, m), 8-8.15 (1H, m), 8.55-8.7 (2H, m), 8.80 (0.3H, s), 8.90 (0.7H, s), 9.10 (1H, s), 12.80-13.40 (1H, br s), 旋轉異構體混合物
215	2-((R)-1-(1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	460	1.25-1.4 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.1-4.23 (1H, m), 5.255.35 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.7-8.83 (3H, m), 8.9-9.02 (1H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
216	2-((R)-1-(1-(3-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	488	1.0-1.22 (5H, m), 1.7-1.87 (3H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.9-3.02 (1H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.32-8.36 (1H, m), 8.75-8.82 (3H, m), 9.1-9.08 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
217	2-((R)-1-(1-((S)-2-羥基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	502	0.75-0.82 (H, m), 0.8-0.9 (2H, m), 1.0-1.25 (4H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 1.8-1.95 (3H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.7-8.82 (2H, m), 9.12-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
218	2-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-基)乙醯胺	473	1.2-1.3 (3H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.5-3.57 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.32-8.42 (1H, m), 8.8-8.9 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 9.35-9.45 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
219	2-((R)-1-(1-((R)-2-羥基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	502	0.8-0.9 (3H, m), 1.1-1.15 (2H, m), 1.2-1.26 (3H, m), 1.32-1.53 (2H, m), 1.78-1.9 (3H, m), 2.88-3.0 (1H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.3-8.34 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
220	2-((R)-1-(1-(1-羥基環丙烷羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	500	0.72-0.78 (2H, m), 0.85-0.92 (2H, m), 1.1-1.27 (4H, m), 1.75-1.9 (4H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.3-4.5 (2H, m), 8.3-8.34 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
221	2-(1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖丁啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	474	1.06-1.24 (9H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.60遮蔽信號, 3.84-3.96 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.34-4.51 (2H, m), 8.31-8.39 (1H, m), 8.69-8.75 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
222	2-(1-(1-((R)-2-羥基丙醯基)吖丁啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	460	0.34-0.40 (1H, m), 0.47-0.56 (5H, m), 2.15 (1H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.30-3.47 (3H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 4.10遮蔽信號, 7.76-7.87 (2H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m)
223	2-((R)-1-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.56 (3H, d), 1.89-1.93 (4H, m), 2.50 (2H,經DMSO遮蔽), 3.33 (4H,經水遮蔽), 3.54-3.60 (2H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 6.55-6.85 (1H, br s), 7.55-7.80 (1H, br s), 7.95 (0.5 H, s), 8.04 (0.5H, s), 8.65-8.80 (4H, m), 9.01 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.50-9.70 (1H, br s), 13.15 (1H, d)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
224	2-((R)-1-(1-(3-胺基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	1.04-1.24 (6H, m), 1.79 (3H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.94-2.99 (3H, m), 3.82 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.58 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)旋轉異構體混合物
225	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	1.04-1.31 (8H, m), 1.79-1.91 (3H, m), 2.64 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.84-4.05 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.99-8.01 (3H, m), 8.35 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)
226	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	501	0.85-0.90 (3H, m), 0.92-1.24 (5H, m), 1.63-1.91 (5H, m), 2.62 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.88-4.07 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.43 (1H, m), 8.02-8.05 (3H, m), 8.34 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.14 (1H, m)旋轉異構體混合物
227	2-((R)-1-(1-(吖丁啶-3-羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	499	1.03-1.28 (5H, m), 1.79 (3H, m), 2.62 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.82遮蔽信號, 4.42 (1H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 8.67-8.74 (4H, m), 8.87 (1H, br s), 9.09-9.16 (1H, m), 13.07-13.14 (1H, m)
228	2-((R)-1-(1-((S)-2-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	488	/
229	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基-3-甲基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	515	0.84-1.24 (11H, m), 1.82-1.99 (4H, m), 2.64 (1H, m), 3.02 (1H, m), 4.03 遮蔽信號, 4.25 (1H, br s), 4.56 (1H, m), 7.98-8.01 (3H, m), 8.33 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.09-13.15 (1H, m)觀測到旋轉異構體
230	2-((R)-1-(1-((S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	542	/

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
231	2-((R)-1-(1-(2-側氧基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	486	1.0-1.22 (5H, m), 1.8-1.95 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.65-2.8 (1H, m), 3.0-3.14 (1H, m), 3.6-3.72 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 8.2-8.6 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)
232	2-(1-(吖丁啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	388	1.41 (3H, d), 2.43 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.42 (1H, m), 8.10 (3H, br s), 8.84-9.22 (4H, m), 10.82 (1H, br s)
233	2-((R)-1-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	483	1.0-1.25 (5H, m), 1.75-1.9 (3H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (3H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
234	2-(1-(1-(2-胺基乙醯基)-4-氟哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	491	1.3-1.38 (3H, m), 1.65-2.0 (4H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.33-4.43 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 7.95-8.07 (2H, m), 8.45-8.58 (1H, m), 8.72-8.77 (3H, m), 9.1-9.13 (0.5H, m), 9.26-9.28 (0.5H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
235	2-(1-(1-(2-胺基乙醯基)吖丁啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	445	/
236	2-((R)-1-(1-((S)-吡咯啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	513	1.06-1.25 (5H, m), 1.68-1.92 (6H, m), 2.33 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.00-3.23 (3H, m), 3.86 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.54 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.09-9.27 (2H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
237	2-(1-(4-氟-1-((R)-2-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	506	1.1-1.2 (3H, m), 1.27-1.33 (3H, m), 1.6-2.0 (5H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.3-4.6 (3H, m), 8.4-8.55 (1H, m), 8.73-8.82 (3H, m), 9.1-9.15 (0.6H, m), 9.26-9.28 (0.4H, m), 13.1-13.15 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
238	2-(1-(1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	473	1.25-1.3 (3H, m), 1.7-2.0 (5H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 8.45 (0.6H, d), 8.55 (0.4H, d), 8.74-8.82 (3H, m), 9.12 (0.6H, s), 9.27 (0.4H, s), 13.1-1.3.18 (1H, m)
239	2-((R)-1-(1-((S)-2-胺基-3-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	503	1.04-1.25 (5H, m), 1.85 (3H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.17 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.89 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.28-4.45 (2H, m), 8.04 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
240	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基-3-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	503	/
241	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基-4-甲基戊醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	529	0.87-0.93 (6H, m), 1.04-1.24 (5H, m), 1.39-1.93 (6H, m), 2.62 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 8.04-8.36 (4H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.08-13.14 (1H, m)
242	2-((R)-1-(1-((2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	517	0.97-1.26 (8H, m), 1.82-1.88 (3H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 4.12 遮蔽信號, 4.28 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.93-7.98 (3H, m), 8.33 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.07-13.13 (1H, m)
243	2-((R)-1-(1-((S)-2-胺基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	487	1.03-1.29 (8H, m), 1.84 (3H, m), 2.65 (1H, m), 2.94-3.16 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 8.01 (3H, br s), 8.30-8.34 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
244	2-((R)-1-(1-((S)-3-胺基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	501	1.03-1.24 (8H, m), 1.78 (3H, m), 2.66 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.68 (3H, br s), 8.31-8.34 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
245	2-((R)-1-((1s,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	513	($CDCl_3$) 1.06-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.28 (3H, d), 1.46 (3H, s), 1.54-1.98 (7H, m), 2.28-2.34 (3H, m), 2.38-2.70 (4H, m), 3.70 (1H, 2 s br s), 4.34-4.37 (1H, m), 5.63-5.69 (1H, m), 8.50-8.83 (3H, m), 9.23 (1H, 2 x s)
246	2-((R)-1-(1-((1R,2S)-2-胺基環戊烷羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	527	1.10-1.24 (5H, m), 1.65-1.99 (9H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.78 (3H, br s), 8.31-8.35 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)觀測到旋轉異構體
247	2-((R)-1-(1-((S)-3-胺基-4-甲基戊醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	529	0.84-0.93 (6H, m), 1.03-1.26 (5H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 2.37 (1H, m), 2.57-2.73 (1H, m), 2.89-3.02 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.90- (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 7.64 (3H, br s), 8.32-8.35 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)觀測到旋轉異構體
248	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基-2-苯基乙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	549	0.90-1.26 (5H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.75-4.05 (2H, m), 4.47 (1H, m), 5.53 (1H, m), 7.35-7.46 (5H, m), 8.14-8.34 (1H, m), 8.49 (3H, m), 8.66-8.78 (3H, m), 8.95-9.18 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)觀測到旋轉異構體
249	2-((R)-1-(1-((2R,3S)-2-胺基-3-羥基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	517	1.06-1.25 (8H, m), 1.82-1.86 (3H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.22 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.92-7.98 (3H, m), 8.33-8.36 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
250	(3R)-3-胺基-4-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-基)-4-側氧基丁烷醯胺	530	1.03-1.09 (1H, m), 1.21-1.25 (4H, m), 2.43 遮蔽信號, 2.59-2.67 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.80-4.04 (3H, m), 4.41-4.55 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.02-8.07 (3H, m), 8.31-8.35 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.07-9.17 (1H, m), 13.05-13.12 (1H, m)觀測到旋轉異構體

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
251	2-((R)-1-(1-((R)-2-胺基-3-氟基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	512	1.04-1.32 (5H, m), 1.86 (3H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.92-3.17 (3H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.75 (1H, m), 8.32-8.43 (4H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)觀測到旋轉異構體
252	2-((R)-1-(1-((R)-2,5-二胺基戊醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	530	1.04-1.26 (5H, m), 1.50-1.92 (7H, m), 2.58-2.77 (3H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.44 (2H, m), 7.74 (3H, m), 8.10-8.13 (3H, m), 8.35 (1H, t), 8.70-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.08-13.14 (1H, m)
253	2-((R)-1-(1-((1s,3S)-3-胺基環丁烷羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	513	0.98-1.05 (2H, m), 1.19-1.23 (3H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 2.85-2.98 (1H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.40 (1H, m), 7.90 (3H, m), 8.31 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 1306-13.12 (1H, m)
254	2-((R)-1-(1-((S)-2,5-二胺基戊醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	530	1.06-1.27 (5H, m), 1.40-1.66 (4H, m), 1.83-1.90 (3H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.87-4.12 (2H, m), 4.37-4.47 (2H, m), 7.68-7.73 (3H, m), 8.11 (3H, m), 8.34 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.07-13.14 (1H, m)觀測到旋轉異構體
255	2-((R)-1-(1-((S)-2-胺基-3-氟基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	512	1.10-1.26 (5H, m), 1.81-1.88 (3H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.92-3.10 (3H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 8.30-8.43 (4H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m) 觀測到旋轉異構體
256	2-((R)-1-(1-((R)-2-羥基-3-甲基丁醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	516	0.70-0.87 (6H, m), 0.85-1.23 (6H, m), 1.76-1.81 (4H, m), 2.94 (1H, m), 4.02 (3H, m), 4.40 (1H, m), 8.31-8.33 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.04-13.10 (1H, m)觀測到旋轉異構體

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
257	2-((1R)-1-(1-(2,3-二羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	504	1.05-1.24 (5H, m), 1.78-1.80 (3H, m), 2.93 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.43 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.04-13.10 (1H, m)
258	2-(4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺	487	1.11-1.24 (5H, m), 1.82 (3H, m), 2.62 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.75-3.78 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.67-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.03-13.10 (1H, m)觀測到旋轉異構體
259	2-((R)-1-(1-((R)-吖丁啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	499	1.06-1.24 (5H, m), 1.78-1.87 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.61-2.82 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.27 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.68-8.75 (4H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 9.23 (1H, br s), 13.07-13.13 (1H, m)
260	2-((1R)-1-(1-(3-胺基-2-羥基丙醯基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	503	1.08-1.24 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.87-3.09 (3H, m), 4.47 (2H, m), 7.75 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.07-13.13 (1H, m)觀測到旋轉異構體
261	2-((R)-1-((1r,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	513	($CDCl_3$) 1.20-1.34 (6H, m), 1.38-2.23 (10H, m), 2.84 (3H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 3.45-3.75 (6H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 5.47-5.92 (1H, m), 8.48-8.87 (3H, m), 9.08-9.16 (1H, m), 9.92-10.03 (1H, m)
262	2-((R)-1-(1-((2R,4R)-4-羥基吡咯啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	529	1.10-1.25 (5H, m), 1.67-1.91 (4H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.97-3.16 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.36-4.51 (3H, m), 5.29 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.11-9.17 (1H, m), 9.34 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
263	2-((R)-1-(1-((2R,4S)-4-羥基吡咯啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	529	1.05-1.25 (5H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.27 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.97-3.13 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.67 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.60 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.11-9.17 (1H, m), 9.54 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)觀測到旋轉異構體
264	2-胺基-N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)乙醯胺	487	($CDCl_3$) 1.12-1.35 (10H, m), 1.86-2.10 (4H, m), 3.34 (2H, s), 3.35-3.42 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.52-5.60 (1H, 2 x d), 7.11-7.13 (1H, m), 8.51-8.59 (1H, 2 x s), 8.72-8.86 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.73 (1H, br s)
265	(2R)-N-((1R,4R)-4-((1R)-1-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)乙基)環己基)-2-羥基丙烷醯胺	502	($CDCl_3$) 1.20-1.35 (8H, m), 1.44 (3H, d), 1.90-2.09 (4H, m), 2.34 (1H, d), 3.69-3.81 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 5.52 (0.33H, d), 5.58 (0.67H, d), 6.27 (1H, d), 8.50 (0.66H, s), 8.58 (0.33H, s), 8.72 (1H, s), 8.77 (0.33H, d), 8.86 (0.67H, d), 9.09 (0.33H, s), 9.23 (0.67H, s), 9.64 (1H, br s)
266	2-(1-(6-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	523	1.40-1.49 (2H, m), 1.59 (3H, d), 2.05-2.21 (2H, m), 2.16 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 4.96 (1H, d), 5.31-5.41 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.51 (0.5H, s), 8.57 (0.5H, s), 8.70-8.72 (3H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.03 (1H, br s)
267	2-((R)-1-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.58 (3H, d), 2.3 (3H, s), 3.1-3.22 (4H, m), 3.63-3.73 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-6.96 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15 (0.6H, s), 8.26 (0.4H, s), 8.7-8.83 (5H, m), 9.03 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
268	2-((R)-1-(2-((S)-1-甲基吡咯啶-3-基胺基)嘧啶-5-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.52-1.6 (3H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.08-3.3 (1.5H, m), 3.52-3.8 (1.5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.2-5.33 (1H, m), 7.51-7.53 (0.55H, m), 7.67-7.70 (0.45H, m), 8.4-8.52 (2H, m), 8.7-8.8 (4H, m), 9.05 90.55H, s), 9.18 (0.45H, s), 9.67-9.8 (1H, m)
269	2-((S)-1-((1r,3S)-3-羥基環丁基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	1.1-1.5 (4H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.10 (3H, m), 4.1-4.4 (2H, m), 4.90 (1H, br s), 7.20-7.90 (2H, m), 8.35 (2H, d), 8.95 (2H, s)
270	2-((S)-1-((1s,3R)-3-羥基環丁基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	403	1.05-1.20 (4H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m),4.0-4.15 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, d), 8.45-8.65 (2H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 9.10 (1H, s)
271	2-(1-(6-((R)-1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.56 (3H, d), 1.99 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.80-3.17 (4H, m), 5.27-5.41 (2H, m), 6.79 (1H, t), 7.78 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.71-8.82 (4H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 13.05 (1H, m)
272	2-(1-(6-((R)-吡咯啶-3-基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.52 (3H, d), 1.91-2.15 (1H, m), 2.50-2.71 (1H, m), 2.72-3.3.15 (3H, m), 3.20-3.58 (1H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 5.10-5.27 (1H, m), 6.38-6.55 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.88-8.05 (1H, m), 8.42-8.80 (4H, m), 9.05+9.17 (1H, 2xs)
273	2-((R)-1-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.2-1.3 (3H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.0-3.13 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.55-8.8 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.08 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)
274	2-((R)-1-(6-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.2-1.3 (3H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.0-3.13 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.55-8.8 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.08 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
275	2-((R)-1-(6-(甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	496	1.5-1.6 (3H, m), 2.5-2.6 (3H, m), 2.9-3.0 (3H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.85 (1H, m), 7.7-7.82 (1H, m), 8.07-8.15 (1H, m), 8.32-8.47 (2H, m), 8.7-8.84 (4H, m), 9.1 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 13.05-13.1 (1H, m)
276	2-((R)-1-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.2-1.3 (6H, m), 1.52-1.57 (3H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.38-4.45 (2H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15 (0.6H, s), 8.25 (0.4H, s), 8.38-8.45 (1H, m), 8.7-8.82 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.1 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)
277	2-(1-(6-((S)-吡咯啶-3-基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	494	1.52 (3H, d), 1.85-2.01 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.72-3.01 (3H, m), 3.18-3-55 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 5.12-5.30 (1H, m), 6.37-6.55 (2H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.55-8.77 (4H, m), 9.05 + 9.16 (1H, 2xs)
278	2-(1-(6-(2-(甲基胺基)乙基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	482	1.54 (3H, m), 2.56 (3H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 2.19 (1H, m), 6.63 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.96-8.04 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.72 (4H, m), 9.03-9.18 (1H, m), 13.06-13.11 (1H, m)
279	2-((1R)-1-(4-(1-甲基吡咯啶-3-基胺基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	507	1.49-1.50 (4H, m), 2.11-2.40 (7H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 3.72-3.88 (1H br, s), 5.20 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.46 (1.2H, d), 6.51 (0.8H, d), 7.10 -7.14 (2H, m), 8.67 -8.74 (4H, m), 9.07 (0.6H, s), 9.21 (0.4H, s)及13.05 (1H, br s)
280	2-(1-(6-((S)-1-甲基吡咯啶-3-基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	2.08-2.40 (4H, m), 2.45-2.55(1H, m), 2.61-2.75 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.12-5.22(1H, m), 6.40-6.46 (1H, dd), 6.56 (1H, t), 7.43 (1H, t), 7.92+8.00 (1H, 2xs), 8.69-8.74 (4H, m), 9.07+ 9.19 (1H, 2xs), 13.00 (1H, br s)

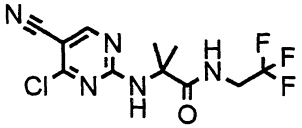
化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
281	2-((R)-1-(4-(3-(甲基胺基)丙基胺基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	496	(MeOH-d_4) 1.62-1.75 (3H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.7-2.8 (3H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.4-3.55 (2H, m), 5.25-5.42 (1H, m), 7.03-7.1 (1H, m), 7.85 (0.5H,s), 7.95 (0.5H,s), 8.0-8.1 (1H, m), 8.6-8.73 (2H, m), 8.8 (1H,s), 9.02 (1H,s), 9.42 (1H,s)
282	2-((R)-1-(6-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	510	1.2-1.3 (3H, m)。1.5-1.6 (3H, m), 2.8 (3H, d), 2.92 (3H, d), 3.2-3.3 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 6.65-6.8 (1H, m), 8.1-8.22 (1H, m), 8.7-8.85 (3H, m), 9.05-9.25 (1H, m), 9.3-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
283	2-((R)-1-(6-((3-(二甲基胺基)丙基)(甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	525	1.25-1.35 (2H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 1.85-1.95 (3H, m), 2.74 (3H, d), 2.82 (3H, d), 2.95-3.1 (4H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.08-8.17 (1H, m), 8.72-8.85 (3H, m), 9.1 (0.5H, s), 9.23 (0.5H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.15 (1H, m)
284	2-((R)-1-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	536	
285	2-((R)-1-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.2-1.28 (3H, m), 1.53-1.58 (3H, m), 2.95-3.1 (4H, d), 3.15-3.25 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.18 (0.6H, m), 8.25 (0.4H, s), 8.7-8.85 (3H, m), 9.05 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
286	2-((R)-1-(6-((R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.55 (3H, d), 2.1-2.3 (2H, m), 2.8-2.9 (6H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.9 (1H, m), 7.75-7.85 (0.55H, m), 7.85-7.95 (0.45H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.95-10.05 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
287	2-((R)-1-(6-((2-(二乙基胺基)乙基)(甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	538	1.02 (3H, t), 1.1 (3H, t), 1.42 (3H, d), 2.8-2.9 (3H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 5.1-5.2 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.95 (0.55H, s), 8.05 (0.45H, s), 8.6-8.72 (4H, m), 8.95 (0.55H, s), 9.1-9.2 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
288	2-((R)-1-(6-((S)-1,3'-雙吡咯啶-1'-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	548	
289	2-((R)-1-(6-(甲基(3-(甲基胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	510	0.8-0.9 (3H, m), 1.2-1.35 (2H, m), 1.85-2.0 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.35-2.5 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.7-7.85 (2H, m), 8.0 (1H, s), 8.25 (0.5H, m), 8.6 (0.5H, s)
290	2-((R)-1-(6-((S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.55 (3H, d), 2.2-2.35 (2H, m), 2.8-2.9 (6H, m), 3.4-3.75 (3H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.9 (1H, m), 7.75-7.85 (0.55H, m), 7.85-7.95 (0.45H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.95-10.05 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
291	2-((R)-1-(6-((S)-六氫吡咯幷[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	534	1.55 (3H, d), 1.8-2.2 (4H, m), 3.0-3.08 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.15 (0.65H, d), 8.25 (0.35H, d), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.7-9.8 (0.5H, m), 10.07-10.12 (0.5H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
292	2-((R)-1-(6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	1.55 (3H, d), 2.1-2.2 (2H, m), 2.7-2.8 (1.5H, m), 3.08-3.2 (1.5H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 4.2-4.33 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.75-6.9 (1H, m), 7.7-7.85 (1H, m), 8.12 (0.5H, s), 8.2 (0.5H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.15 (0.5H, s), 9.23 (0.5H, s), 9.5-9.65 (1H, m), 10.05-10.15 (1H, m)

化合物編號(I-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
293	2-(1-(6-((R)-1-甲基吡咯啶-3-基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	508	1.54 (3H, d), 1.85-2.10 (1H, br s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.47 (4H, 經水峰值遮蔽), 4.30-4.50 (1H, br s), 5.15-5.30 (1H, br s), 6.55-6.75 (1H, m), 7.55-7.75 (1H, m), 8.70-8.80 (4H, m), 9.05-9.20 (2x 0.5H, 2 s), 9.65-10.0 (1H, br m), 13.10 (1H, d)
294	2-((R)-1-(6-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	536	1.45-1.6 (6H, m), 1.95-2.1 (3H, m), 2.7-2.9 (8H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.93-7.05 (1H, m), 7.65-7.79 (1H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.72-8.9 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
295	2-((1R)-1-(6-(甲基(1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	/
296	2-((R)-1-(6-((2-(二甲基胺基)乙基)(乙基)胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	524	/
297	2-((R)-1-(6-(1-甲基哌啶-4-基胺基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	522	/
298	2-((R)-1-(6-((R)-六氫吡咯幷[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	534	1.55 (3H, d), 1.8-2.2 (4H, m), 3.0-3.08 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.45-4.55 (0.5H, m), 4.65-4.75 (0.5H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.85-7.02 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.15 (0.6H, d), 8.25 (0.4H, d), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.68-9.8 (0.5H, m), 10.07-10.15 (0.5H, m), 13.05-13.15 (1H, m)
299	2-((R)-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.52-1.56 (3H, m), 2.2 (3H, d), 2.3-2.4 (4H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 5.1-5.22 (1H, m), 8.38-8.47 (1H, m), 8.72-8.8 (4H, m), 9.02 (0.5H, s), 9.15 (0.5H, s), 13.05-13.1 (1H, m)

化合物編號I-	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6)
300	2-(I-1-(6-(I-1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.56 (3H, d), 1.99-2.30 (2H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 5.27-5.36 (1H, m), 5.51-5.55 (1H, m), 6.80 (1H, t), 7.79 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.71-8.86 (4H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 10.01 (1H, m), 13.08 (1H, m)
301	2-((S)-1-(6-(I-1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.56 (3H, d), 1.99-2.30 (2H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.67 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 5.51-5.55 (1H, m), 6.83 (1H, t), 7.79 (1H, m), 8.14-8.22 (1H, m), 8.72-8.86 (4H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 10.01 (1H, m), 13.08 (1H, m)
302	2-(I-1-(2-羥基嘧啶-5-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	427	(MeOH-d_4) 1.65-1.75 (3H, m), 5.1-5.2 (0.8H, m), 5.3-5.4 (0.6H, m), 8.42-8.55 (2H, m), 8.6-8.7 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.15 (0.4H, s), 9.4 (0.6H, s)
303	2-(I-1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	441	1.62-1.68 (3H, m), 3.87-3.92 (3H, m), 5.26-5.32 (1H, m), 8.42-8.55 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.7-8.8 (4H, m), 8.82 (1H, d), 8.9 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 15.1-15.2 (1H, m)
304	2-((R)-1-(4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)苯基)乙基胺基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	509	1.48-1.52 (3H, m), 2.13-2.16 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.80-2.87 (3H, m), 3.33-3.55 (3H, m), 6.56-6.66 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.65-8.75 (4H, m), 9.05+9.21 (1H, 2xs), 13.02 (1H, br s)

實例4：2-(4-氯-5-氟基嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺



將2,4-二氯嘧啶-5-腈(E. F. Godefroi, J. Org. Chem, 1962, **27**(6), 2264-6)(0.10 g，0.57 mmol)、2-胺基-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺·1TFA(Meinke, Peter T.; Shih,

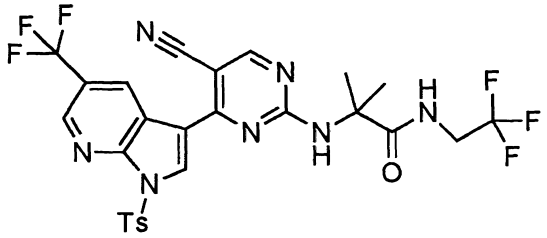
Thomas L.; Fisher, Michael H., US 6,221,894 B1)(0.171 g，1.14 mmol)及DIPEA(0.39 mL，2.29 mmol)在密封試管中於無水THF(5 mL)中組合且加熱至90℃歷時18小時，然後冷卻至室溫。將溶劑在真空中蒸發且藉由急驟層析法純化殘餘物(40 g SiO_2，戊烷/乙酸乙酯，30-70%，超過14個管柱體積)以提供呈無色蠟狀固體之標題化合物(0.036 g，19.7%)。

MS(ES+)：322.28。

MS(ES-)：320.39。

實例5：2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺

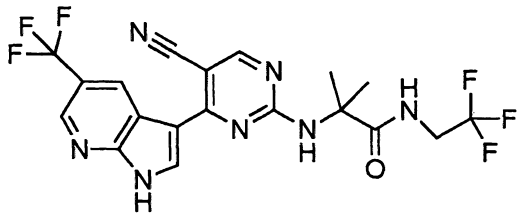
***步驟1*：2-(5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺**



將5-三氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(23 mg，0.07 mmol，1.0當量)與2-(4-氯基-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟甲基)丙醯胺(33 mg，0.07 mmol，1.0當量)之混合物懸浮於甲苯(2.0 mL)及EtOH(0.5 mL)中且以2 M K_2CO_3(105 μl，0.21 mmol，3.0當量)處理。將混合物在氮氣氛下超音波降解處理20分鐘且接著以$Pd(PPh_3)_4$(8 mg，

0.007 mmol，0.1當量)處理。再超音波降解處理5分鐘後，將反應物於微波條件下在140℃下加熱20分鐘。將反應物於EtOAc與水之間分溶，且以EtOAc萃取水相(3×)。將經合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且於真空中濃縮。將粗產物以管柱層析法(ISCO Companion™，12 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化得到呈白色固體之標題化合物(29 mg，66%)。

***步驟2*：2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺**

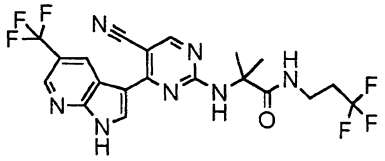


IA-0

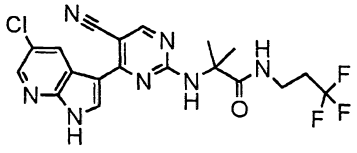
將2-(5-氰基-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺(29 mg，0.046 mmol，1.0當量)溶解於THF(4 mL)及水(1 mL)中且以$LiOH \cdot H_2O$(10 mg，0.23 mmol，15當量)處理且使其在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且將殘餘物於EtOAc與水之間分溶。將有機相以飽和$NaHCO_3$水溶液，隨後以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析法(ISCO Companion™，12 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化得到呈白色固體之標題化合物(13 mg，60%)。MS (ES^+) m/e = 472。^1H NMR (DMSO) 1.53 (6H, s), 1.58 (6H, s), 3.65-3.69 (2H, m), 3.75-

3.79 (2H, m), 8.26-8.34 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.65-8.78 (6H, m), 8.96 (1H, s), 9.29 (1H, s), 13.05 (2H, brs)。[旋轉異構體之1:1混合物]

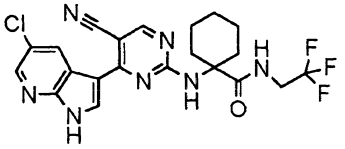
藉由實例5之方法來製備式I之各種其他化合物。此等化合物之特徵資料係概述於下表II-B中且包括LC/MS(觀測所得)及^{1}H NMR資料。



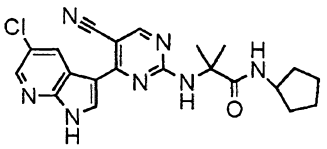
IA-1



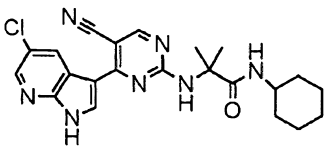
IA-2



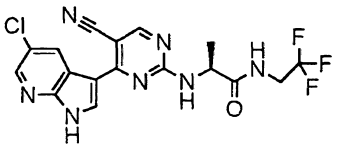
IA-3



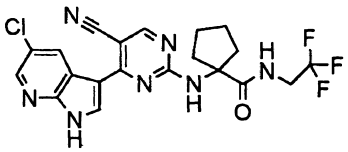
1A-4



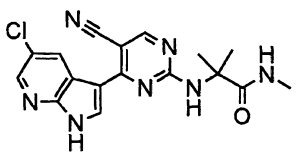
IA-5



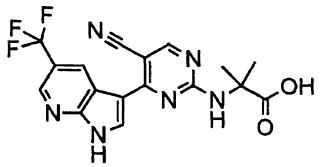
IA-6



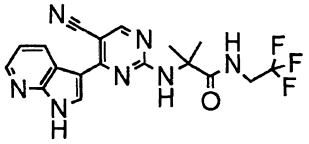
IA-7



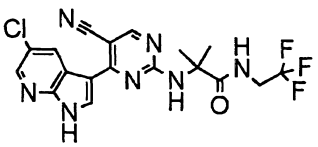
IA-8



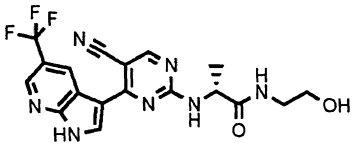
IA-9



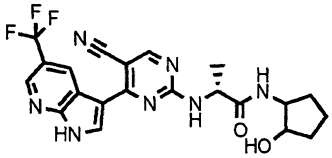
IA-10



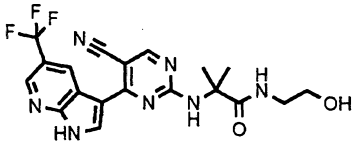
IA-11



IA-12



IA-13



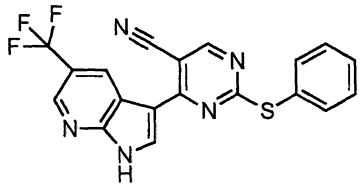
IA-14

表 II-B：

化合物編號	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR
IA-1	2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(3,3,3-三氟丙基)丙烷醯胺	486	(DMSO) 1.51 (6H, s), 1.56 (6H, s), 1.76-1.91 (2H, m), 2.01-2.39 (2H, m), 3.06 (2H, brq), 3.24 (2H, brq), 7.90 (2H, t), 8.33 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.70-8.77 (6H, m), 8.99 (1H, s), 9.28 (1H, s), 13.04 (1H, brs)。[旋轉異構體之1:1混合物]
IA-2	1-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環己烷甲醯胺	452	(DMSO) 1.54 (6H, d), 2.10 (1H, m), 2.35 (1H, m), 3.25 (2H, m), 6.56 (1H, br s), 7.90 (1H, m), 8.38 (2H, m), 8.66 (2H, m), 9.20 (1H, d), 12.80 (1H, s)
IA-3	1-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環己烷甲醯胺478	478	
IA-4	2-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-環戊基-2-甲基丙烷醯胺	424	
IA-5	2-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-環己基-2-甲基丙烷醯胺	438	
IA-6	(2S)-2-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺	424	(DMSO) 1.47 (3H, m), 3.81 (3H, m), 7.53 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.26 (2H, br s), 8.43 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.97 (1H, s)
IA-7	1-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環戊烷甲醯胺	464	(MeOD) 1.87 (4H, br s), 2.20 (2H, m), 2.45 (2H, m), 3.83 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.41 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.30 (1H, s)
IA-8	2-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-N,2-二甲基丙烷醯胺	370	(MeOD/$CDCl_3$) 1.63 (6H, br s), 2.71 (3H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.25 (1H, br s)
IA-9	2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丙酸	391	(MeOD) 1.58 (3H, s), 1.67 (3H, s), 8.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.31 (1H, s)
IA-10	2-(5-氰基-4-(1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺	404	(MeOD) 1.64 (br, 6H), 3.80 (br, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.58 -8.36 (m, 2.78H), 8.69 (br, 1H), 8.92 (br, 0.44H), 9.30 (br, 0.47H)

化合物編號	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR
IA-11	2-(4-(5-氯-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷醯胺	438	($CD_3OD/CDCl_3$) 1.64 (6H, s), 3.82 (2H, m), 7.60 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.75 (1H, br s), 8.99 (1H, br s)
IA-12	(2R)-2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-N-(2-羥基乙基)-丙烷醯胺	420	1.42 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.46 遮蔽信號, 4.54-4.58 (2H, m), 7.84-8.03 (1H, m), 8.23-8.61 (1H, m), 8.70-8.76 (3H, m), 8.93-9.30 (1H, m), 13.07 (1H, m) 觀測到旋轉異構體
IA-13	(2R)-2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-N-(2-羥基環戊基)丙烷醯胺	460	1.24-1.44 (7H, m), 1.76-1.99 (2H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 4.54-4.72 (2H, m), 7.91-8.12 (1H, m), 8.57-8.82 (4H, m), 8.96-9.30 (1H, m), 13.07 (1H, m)觀測到旋轉異構體
IA-14	2-(5-氰基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)-N-(2-羥基乙基)-2-甲基丙烷醯胺	434	0.84 (6H, m), 2.34 (2H, m), 2.75 (2H, m), 7.06 (1H, br s), 7.78 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.30-8.61 (1H, m)

實例6：2-(苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



II-0

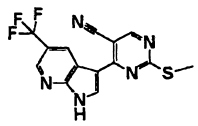
於微波條件下在100℃下將2-(甲基磺醯基)-4-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(75 mg，0.15 mmol)與苯硫酚(31 μL，0.30 mmol，2.0當量)及DIPEA(78 μL，0.45 mmol，3.0當量)於THF(2 mL)中加熱10分鐘。將$LiOH \cdot H_2O$(32 mg，0.75 mmol，5.0當量)於水(1 mL)中之溶液添加至混合物中且使反應物攪拌90分鐘。將反應物於EtOAc與水之間分溶，且以EtOAc萃取水

相。將經合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)且於真空中濃縮。將所得固體藉由管柱層析法(ISCO Companion™，12 g管柱，0-30% EtOAc/石油醚)純化且凍乾得到呈淺黃色固體之標題化合物(28 mg，47%經2個步驟)

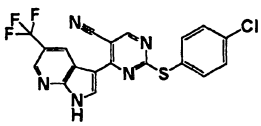
MS (ES^+) m/e = 398。^1H NMR (DMSO) 7.48-7.50 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.25 (1H, brs)。

藉由實例3之方法所製備的式I之其他化合物係示於表III-A中。此等化合物之特徵資料係概述於下表III-B中且包括LC/MS(觀測所得)及^1H NMR資料。

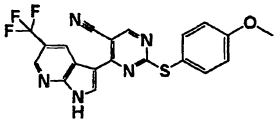
表III-A



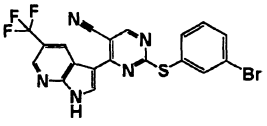
II-1



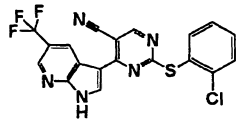
II-2



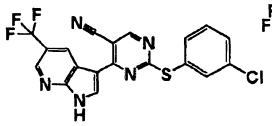
II-3



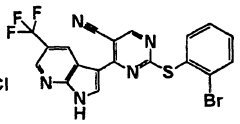
II-4



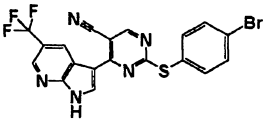
II-5



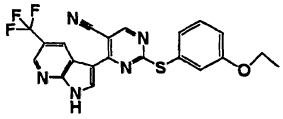
II-6



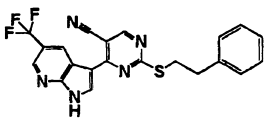
II-7



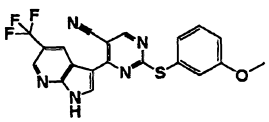
II-8



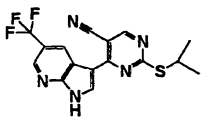
II-9



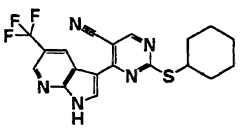
II-10



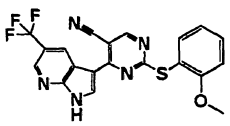
II-11



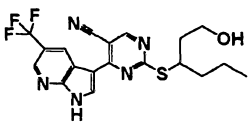
II-12



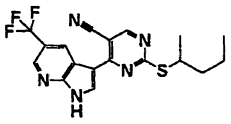
II-13



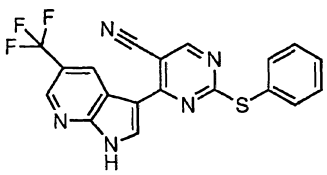
II-14



II-15



II-16



II-0

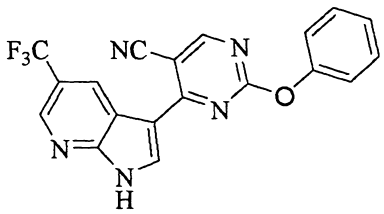
表 IIIB：

化合物編號(II-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6除所標註處以外)
1	2-(甲硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	336	2.70 (3H, s), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.13 (1H, s), 13.32 (1H, brs)。
2	2-(4-氯苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	432	7.55 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.04 (1H, s), 13.30 (1H, brs)。
3	2-(4-甲氧基苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	428	3.80 (3H, s), 7.03 (2H, d), 7.60 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.28 (1H, brs)。
4	2-(3-溴苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	476	7.45 (1H, t), 7.71 (2H, t), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.01 (1H, s), 13.32 (1H, brs)。
5	2-(2-氯苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	432	7.47 (1H, t), 7.56 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.06 (1H, s), 13.31 (1H, brs)。
6	2-(3-氯苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	432	
7	2-(2-溴苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	476	7.27 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.84 (1H, s)
8	2-(4-溴苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	476	
9	2-(3-乙氧基苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	442	
10	2-(苯乙基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	426	
11	2-(3-甲氧基苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	428	
12	2-(異丙基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	364	1.45 (6H, d), 4.07 (1H, m), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.04 (2H, m), 13.32 (1H, s)

化合物編號(II-)	名稱	M+1 (obs)	^{1}H NMR (DMSO-D_6除所標註處以外)
13	2-(環己基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	404	1.44 (8H, m), 2.09 (2H, m), 3.91 (1H, m), 8.79 (2H, d), 9.00 (2H, d), 13.31 (1H, s)
14	2-(2-甲氧基苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	428	3.71 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.16 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.99 (1H, s), 13.31 (1H, s)
15	2-(1-羥基己烷-3-基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	422	
16	2-(戊烷-2-基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	392	(MeOD/$CDCl_3$) 0.97 (6H, d), 1.69 (2H, m), 1.80 (1H, m), 3.36 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.20 (1H, s)
17	2-(苯基硫基)-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈	398	7.48-7.50 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.25 (1H, brs)

使用實例3之方法，如下製備化合物，其中R^2為-OR^6。

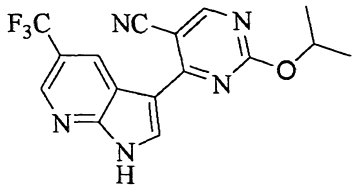
實例7：2-苯氧基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



EG-4

MS (ES^+) m/e = 382。^{1}H NMR (DMSO) 7.4-7.45 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 8.3 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.9 (1H, s), 9.23 (1H, s)。

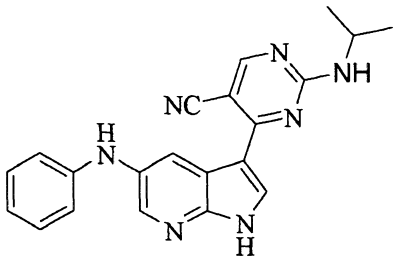
實例8：2-異丙氧基-4-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



EG-5

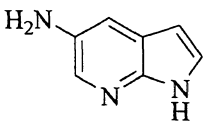
MS (ES^+) m/e = 349。^1H NMR (MEOH) 1.55 (6H,d), 5.55 (1H, m), 8.95 (1H,s), 8.9 (1H,s), 8.97 (1H,s), 9.32 (1H,s)。

實例9：2-(異丙基胺基)-4-(5-(苯基胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



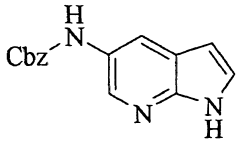
EG-6

***步驟1*：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺**



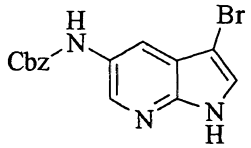
將氫氧化銨(120 mL)中之5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6.0 g，30.45 mmol)以五水合硫酸銅(1.50 g，6.09 mmol，0.2當量)處理且在密封管中加熱隔夜。將反應物以EtOAc稀釋且濾出不溶之黑色固體。萃取濾液(EtOAc/水)且將有機層以飽和氯化銨水溶液洗滌，隨後以水及鹽水洗滌。將有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾燥得到呈淺棕色固體之產物(2.57 g，63%)。

***步驟2*：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



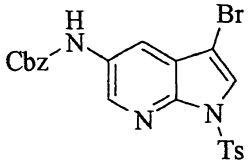
將1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(9.45 g，71.05 mmol)溶解於THF(150 mL)中且在氮氣氛下在0℃下攪拌。經15分鐘之時段逐滴添加氯甲酸苄酯(20.3 mL，142.10 mmol，2.0當量)且使混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物以4 M NaOH(水溶液)(53.3 mL，213.16 mmol，3.0當量)經15分鐘之時段處理且使所得棕色溶液攪拌16小時。使反應混合物之pH值為4(125 mL 10%檸檬酸水溶液)且將兩層分離。將水層以EtOAc反萃取且將經合併之有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下乾燥。藉由管柱層析法(50% EtOAc/石油醚)純化粗產物得到14.59 g(77%)淺黃色固體。

***步驟3*：3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



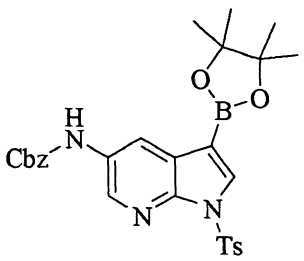
將氯仿(100 mL)中之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(9.48 g，35.5 mmol)冷卻至5℃且以溴(1.86 mL，36.21 mmol，1.02當量)逐滴處理。使反應物在0℃下攪拌1小時且接著在室溫下攪拌1小時。將混合物以DCM稀釋，且以1:1飽和硫代硫酸鈉/碳酸氫鈉水溶液(200 mL)洗滌。將有機層分離且使水層之pH值為12且以EtOAc再萃取。將經合併之有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下乾燥且將所得棕色固體以乙醚/EtOAc濕磨得到10.24 g(83%)標題化合物。

***步驟4*：3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



將無水THF(120 mL)中之3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(10.22 g，29.53 mmol)冷卻至0℃且以氫化鈉(1.193 g，29.83 mmol，1.01當量)逐份處理。使混合物在此溫度下攪拌1小時且接著以THF(15 mL)中之甲苯磺醯氯(5.744 g，30.13 mmol，1.02當量)經10分鐘之時段處理。使混合物在室溫下再攪拌4小時且接著以飽和氯化銨水溶液中止。將混合物以EtOAc稀釋且將有機層分離，以鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由管柱層析法(5% MeOH/DCM)純化粗產物得到11.09 g(75%)棕色固體。

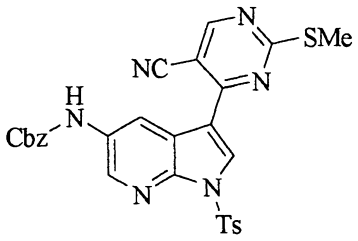
***步驟5*：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



將無水二噁烷(35 mL)中之3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(3.51 g，7.02 mmol)以雙(頻哪醇根基)二硼(2.14 g，8.42 mmol，1.2當量)及乙酸鉀(2.06 g，98.15 mmol，3.0當量)處理，使反應混合物脫氣且在氮下攪拌20分鐘，且接著以$Pd(PPh_3)_4$(0.811 g，0.70 mmol，0.1當量)處理。使混合物脫氣且在氮下在回流

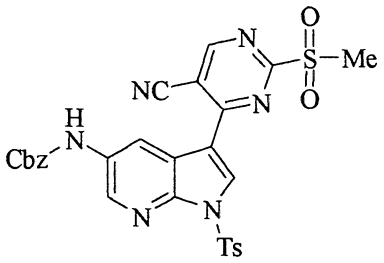
下加熱2小時。使混合物於EtOAc與飽和氯化銨水溶液之間分溶，將有機層分離、以鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物經由矽酸鎂載體塞過濾，以50% EtOAc/石油醚溶離且將所得固體以EtOAc濕磨得到呈灰白色固體之標題化合物(2.805 g，73%)。

***步驟6*：3-(5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



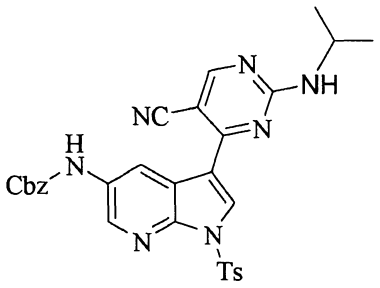
將甲苯/乙醇(7.5 mL：2.0 mL)中之3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(0.50 g，0.91 mmol)以4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈(0.186 g，1.00 mmol，1.1當量)及2 M碳酸鉀水溶液(1.37 mL，2.74 mmol，3.0當量)處理，脫氣且在氮下攪拌20分鐘。添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.075 g，0.1當量)且使混合物在100℃下加熱1.5小時。使反應物在EtOAc與飽和碳酸鈉水溶液之間分溶且將有機層分離，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析法，以10% EtOAc/石油醚溶離將混合物純化以產生白色固體(0.219 g，42%)。

***步驟7*：3-(5-氰基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



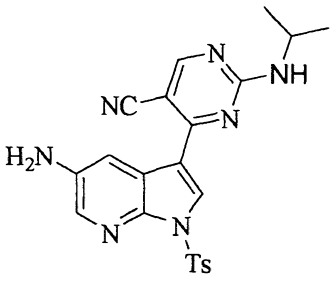
將DCM(75 mL)中之3-(5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(1.316 g，2.308 mmol)以mCPBA(0.877 g，5.08 mmol，0.2當量)處理且使其在室溫下攪拌隔夜。將混合物蒸發至較小體積且將所得固體濾出且以EtOAc(0.826 g，60%)洗滌。

***步驟8*：3-(5-氰基-2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯**



將THF(30 mL)中之3-(5-氰基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(0.826 g，1.372 mmol)以異丙基胺(0.234 mL，2.744 mmol，2.0當量)及DIPEA(0.478 mL，2.744 mmol，2.0當量)處理且使其在回流下加熱1小時。將混合物在真空中濃縮且藉由管柱層析法(ISCO Companion™，40 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化得到0.651 g(82%)標題化合物。

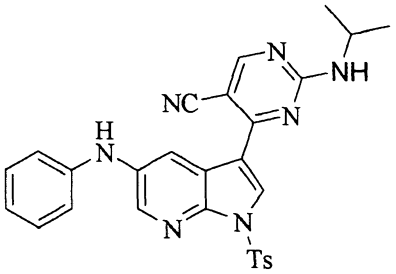
***步驟9*：4-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-腈**



向EtOH(15 mL)中之3-(5-氰基-2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-5-基胺基甲酸苄基酯(0.199 g，0.342 mmol)中饋入甲酸銨(0.129 g，2.055 mmol，6.0當量)及10% Pd/C(0.040 g，0.2當量)且在回流下加熱3小時。

使反應混合物冷卻且經由矽藻土塞過濾，以另外之EtOAc徹底洗滌。將混合物在真空中濃縮且藉由管柱層析法(ISCO Companion™，12 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化得到呈黃色固體之標題化合物(0.103 g，67%)。

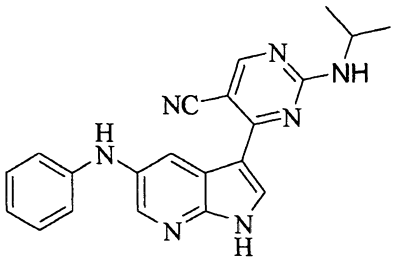
***步驟10*：2-(異丙基胺基)-4-(5-(苯基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**



將DCM(12 mL)中之4-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-腈(0.204 g，0.455 mmol)以苯基硼酸(0.111 g，0.910 mmol，2.0當量)、乙酸銅(0.124 g，0.682 mmol，1.5當量)、吡啶(0.074 mL，0.910 mmol，2.0當量)及4埃分子篩(0.600 g)處理且使反應物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物以MeOH(12

mL)中4 M氨中止，且經由矽藻土塞過濾，同時以另外之DCM/MeOH徹底洗滌。將經合併之洗液蒸發至乾燥且藉由管柱層析法(ISCO Companion™，12 g管柱，0-100% EtOAc/石油醚)純化得到呈黃色固體之標題化合物(85 mg，36%)。

***步驟11*：2-(異丙基胺基)-4-(5-(苯基胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

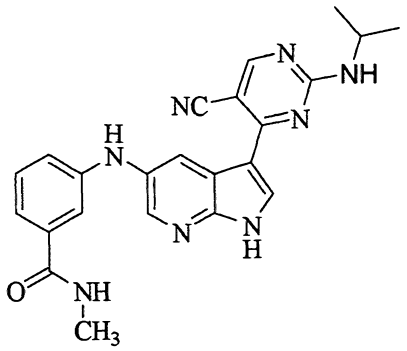


EG-6

將2-(異丙基胺基)-4-(5-(苯基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(0.083 g，0.158 mmol)在THF(7 mL)及水(1.5 mL)中攪拌，且以$LiOH \cdot H_2O$(0.066 g，1.60 mmol，10.0當量)處理且使其在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮且以管柱層析法(50% EtOAc/石油醚)純化以產生呈黃色固體之產物(29 mg，50%)。

MS (ES^+) m/e = 370。^1H NMR (DMSO) 1.12 (6H, m), 4.13 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.31 (1H), 8.19 (1H, m), 8.51 (2H, m), 8.63 (1H, m), 11.98(1H)。

實例10：3-(3-(5-氰基-2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺基)-N-甲基苄醯胺

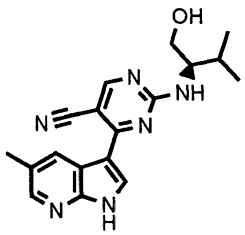


EG-7

標題化合物係使用描述於實例9中所述之方法由4-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-腈製備。

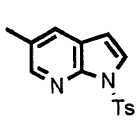
MS (ES^+) m/e = 427。^1H NMR (DMSO) 1.12 (6H, m), 2.80 (3H, m), 4.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.24 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.83 (2H, br s), 8.20 (1H, m), 8.52 (2H, m), 8.66 (1H, m), 12.00 (1H)。

實例11：2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-甲基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈



EG-8

***步驟1*：5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶**

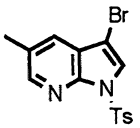


將5-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶(5 g，14.29 mmol)、三氟(甲基)硼酸鉀(2.62 g，21.43 mmol)、碳酸銫(12.56 g，38.57 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯

鈀(II)(1.16 g，1.43 mmol)於THF(150 mL)及水(15 mL)中之溶液在回流下加熱18小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且於EtOAc(100 mL)與水(100 mL)之間分溶。將有機相分離，以1 N HCl(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，接著經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。將殘餘物於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化得到呈白色固體之標題化合物(1.903 g，47%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.83 (2H, s), 7.95 (2H, d), 8.20 (1H, s);MS (ES+) 287。

***步驟2*：3-溴-5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**

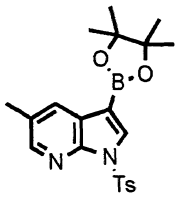


將二氯甲烷(40 mL)中之5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.9 g，6.62 mmol)以溴(0.678 mL，13.24 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液逐滴處理。將所得溶液在室溫下攪拌3小時。將反應混合物於二氯甲烷(150 mL)與$NaHCO_3$之飽和水溶液及$Na_2S_2O_3$之飽和水溶液的1:1混合物(250 mL)之間分溶。將有機相分離且將水相以DCM(50 mL)再萃取兩次。將經合併之有機相經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮得到呈灰白色固體之所需化合物(2.381 g，99%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.14 (1H, s),

8.21 (1H, s);MS (ES+) 365。

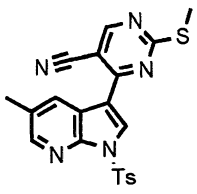
***步驟3*：5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**



將3-溴-5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，2.75 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.046 g，4.12 mmol)與乙酸鉀(0.851 g，8.67 mmol)於二噁烷(25 mL)中之混合物脫氣且在氮下攪拌30分鐘。將反應混合物以肆(三苯膦)鈀(0)(0.317 g，0.27 mmol)處理且再次脫氣。接著將反應混合物在回流下加熱16小時。使所得混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，以乙酸乙酯洗滌。將濾液於真空中濃縮且於矽酸鎂載體上藉由急驟管柱層析法純化以提供呈白色固體之標題化合物(0.779 g，69%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1.32 (12H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.04 (2H, d), 8.22 (1H, s);MS (ES+) 413。

***步驟4*：4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈**

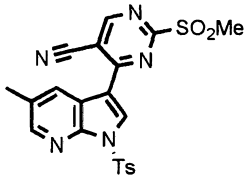


使5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-

甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(306 mg，0.74 mmol)與4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈(207 mg，1.12 mmol)於二噁烷(9 mL)中之混合物脫氣且在氮下攪拌10分鐘。將反應混合物以碳酸鉀(336 mg，2.23 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈀(0)(38 mg，0.074 mmol)處理且再次脫氣。將反應混合物在氮下攪拌10分鐘。添加水(1.35 mL)且使反應混合物脫氣且在氮下攪拌2小時。觀測懸浮液。將所得混合物過濾且以二噁烷及水洗滌固體。將固體於真空烘箱中乾燥以提供呈白色固體之標題化合物(282 mg，87%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.46 (2H, d), 8.07 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.15 (1H, s); MS (ES+) 436。

***步驟5*：4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-腈**

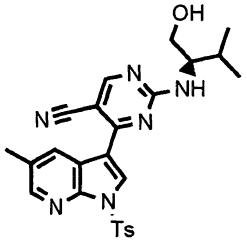


以間氯過苯甲酸(215 mg，1.244 mmol)處理二氯甲烷(15 mL)中之4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈(216 mg，0.498 mmol)。使所得懸浮液在室溫下攪拌18小時。將反應混合物於二氯甲烷與$NaHCO_3$之飽和水溶液及$Na_2S_2O_3$之飽和水溶液的1:1混合物(50 mL)之間分溶。將有機相分離且將水相以DCM再萃取兩次。將經合併有機相經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。將

所得固體以EtOH濕磨且過濾以提供呈灰白色固體之標題化合物(藉由LCMS得知，186 mg，80%產率，10:90亞碸:碸混合物)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.54 (3H, s), 7.48 (2H, d), 8.10 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.64 (1H, s); MS (ES+) 468 (碸), (ES+) 452 (亞碸)。

***步驟6*：2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**

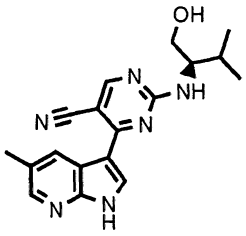


將4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-腈(120 mg，0.257 mmol)、(R)-(-)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇(57 μl，0.515 mmol)及二異丙基乙胺(90 μl，0.515 mmol)於THF(4 mL)中之混合物在回流下加熱1小時。將反應混合物在真空中濃縮且於矽膠上藉由急驟管柱層析法純化殘餘物得到呈無色玻璃狀固體之標題化合物(97 mg，77%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0.92 (3H, d), 0.94 (3H, d), 1.98 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40及2.45 (3H, 2 s旋轉異構體), 3.50-3.64 (2H, m), 3.97 (1H, m), 4.68 (1H, dt), 7.45 (2H, d), 8.05 (2H, dd), 8.19 (1H, t), 8.33 (1H, dd), 8.54及8.80 (1H, 2 br s 旋轉異構體), 8.73及8.76 (1H, 2 s 旋轉異

構體), 8.82及8.86 (1H, 2 s旋轉異構體); MS (ES+) 491, (ES-) 489。

***步驟7*：2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈**



EG-8

以單水合氫氧化鋰(83 mg，1.98 mmol)處理THF(7 mL)及水(1.5 mL)中之2-((R)-1-羥基-3-甲基丁烷-2-基胺基)-4-(5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-5-腈(97 mg，0.198 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物在EtOAc與水之間分溶。將有機層分離且將水相以EtOAc再萃取兩次且以DCM萃取兩次。將經合併有機層經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。於矽膠上藉由急驟管柱層析法，接著經由逆相製備性HPLC [Waters Sunfire C18，10 μM，100 Å管柱，梯度10%-95% B(溶劑：水中0.05% TFA；溶劑B：CH_3CN)以25 mL/min經16分鐘]純化殘餘物以提供呈灰白色固體之標題化合物及TFA鹽(12.5 mg，14%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0.94 (6H, m), 2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 3.59 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, m), 8.61 (2H, m), 8.87 (1H, s), 12.42 (1H, s); MS (ES+) 337, (ES-) 335。

實例12：PLK檢定

使用以下檢定來評估作為人類PLK激酶抑制劑之本發明化合物。

PLK1抑制檢定I：

使用放射性-磷酸鹽併入檢定來篩檢化合物抑制PLK1之能力。在25 mM HEPES(pH值為7.5)、10 mM $MgCl_2$與1 mM DTT之混合物中進行檢定。最終底物濃度為350 μM [γ-33P]ATP(136 mCi 33P ATP / mmol ATP，Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)及450 μM肽(KKKISDELMDATFADQEAK)[SEQ. ID:1]。檢定係在25℃下在2 nM PLK1存在下進行。製備含有所有以上所列之試劑(除ATP及所關注之測試化合物以外)之檢定儲備緩衝溶液。將30 μL儲備溶液置放於96孔培養盤中，隨後添加一式兩份2 μL含有連續稀釋之測試化合物(通常以2倍連續稀釋自10 μM之最終濃度開始)之DMSO儲備物(最終DMSO濃度為5%)。將培養盤在25℃下預培育10分鐘，且藉由添加8 μL [γ-33P]ATP(最終濃度為350 μM)來開始反應。

240分鐘後，藉由添加100 μL 0.14 M磷酸中止反應。將多篩檢磷酸纖維素過濾器96孔培養盤(multiscreen phosphocellulose filter 96-well plate)(Millipore，目錄號MAPHN0B50)以100 μL 0.1 M磷酸預處理，隨後添加125 μL中止檢定混合物。將培養盤以4×200 μL 0.1 M磷酸洗滌。乾燥後，將100 μL Optiphase 'SuperMix'液態閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，隨後閃爍計數(1450

Microbeta液態閃爍計數器，Wallac)。

去除所有資料點之平均背景值後，使用Prism軟體套件(Macintosh之GraphPad Prism版本3.0cx，GraphPad Software，San Diego California，USA)由起始速率資料之非線性回歸分析計算Ki(app)資料。

PLK1抑制檢定II：

使用放射性-磷酸鹽併入檢定來篩檢化合物抑制PLK1之能力。在25 mM HEPES(pH值為7.5)、10 mM $MgCl_2$、0.1% BSA與2 mM DTT之混合物中進行檢定。最終底物濃度為150 μM [γ-33P]ATP(115 mCi 33P ATP/ mmol ATP，Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)及300 μM肽(KKKISDELMDATFADQEAK)[SEQ. ID:2]。檢定係在25℃下在4 nM PLK1存在下進行。製備含有所有以上所列之試劑(除ATP及所關注之測試化合物以外)之檢定儲備緩衝溶液。將30 μL儲備溶液置放於96孔培養盤中，隨後添加一式兩份2 μL含有連續稀釋之測試化合物(通常以2倍連續稀釋自10 μM最終濃度開始)之DMSO儲備物(最終DMSO濃度為5%)。將培養盤在25℃下預培育10分鐘，且藉由添加8 μL [γ-33P]ATP(最終濃度為150 μM)來開始反應。

90分鐘後，藉由添加100 μL 0.14 M磷酸中止反應。將多篩檢磷酸纖維素過濾器96孔培養盤(Millipore，目錄號MAPHN0B50)以100 μL 0.1 M磷酸預處理，隨後添加125 μL中止檢定混合物。將培養盤以4×200 μL 0.1 M磷酸洗滌。乾燥後，將100 μL Optiphase 'SuperMix'液態閃爍混合

液(Perkin Elmer)添加至孔中，隨後閃爍計數(1450 Microbeta液態閃爍計數器，Wallac)。

去除所有資料點之平均背景值後，使用Prism軟體套件(Macintosh之GraphPad Prism版本3.0cx，GraphPad Software，San Diego California，USA)由起始速率資料之非線性回歸分析計算Ki(app)資料。

下表含有化合物在此等檢定中之結果。在表中，PLK1抑制K_i <3 nM為+++，PLK1抑制K_i在3 nM與40 nM之間為++且PLK1 K_i > 40 nM為+；NT意謂化合物未經評估。

IA-0	++
IA-1	+
I-1	+
II-1	+
I-2	+
I-3	++
I-4	+
I-5	+
I-6	+++
I-7	+
I-8	+
II-0	++
IA-9	+
I-9	++
I-10	++
I-11	+
I-12	+
I-13	+
I-14	++
I-15	+
I-16	++
I-17	+

I-18	++
I-19	+
I-20	+
I-21	+
I-22	+
I-23	+
I-24	++
I-25	++
II-2	+
II-3	+
II-4	+
II-5	+
II-6	+
II-7	+
II-8	+
II-9	+
II-10	+
II-11	+
I-26	+++
I-27	+
II-12	+
II-13	+

I-28	+
I-29	++
II-14	+
I-30	+
I-31	++
I-32	+
I-33	+
I-34	+
I-35	++
I-36	++
II-15	+
I-37	+
I-38	+
I-39	++
I-40	+
I-41	+
I-42	+
II-16	+
I-43	+
I-44	+
I-45	++
I-46	+

I-47	+++
I-48	+
I-49	++
I-50	+
I-51	+++
I-52	+++
I-53	+
I-54	+
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
EG4	+
I-59	++
I-60	++
I-61	+++
I-62	++
I-63	++
I-64	+
I-65	++
I-66	+
I-67	+
I-68	+
I-69	+
I-70	+
I-71	+
I-72	++
I-73	++
I-74	++
I-75	++
I-76	+
I-77	++
I-78	++

I-79	+
I-80	+
I-81	++
I-82	++
I-83	+++
I-84	+++
I-85	+
I-86	+
I-87	+
I-88	+
I-89	+
I-90	++
I-91	++
I-92	+
I-93	++
I-94	++
I-95	++
I-96	++
I-97	++
I-99	+++
I-100	+++
EG5	+
I-101	+++
I-102	+++
I-104	+
I-105	++
I-106	++
I-107	++
I-108	++
I-109	++
I-110	++
I-111	+++
I-98	++

I-112	+++
I-113	+
I-114	++
I-115	++
I-116	++
I-117	+
I-118	+
I-119	++
I-120	++
I-121	+++
I-122	+++
I-123	++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++
I-128	++
I-130	+++
1-131	+++
1-132	++
I-133	+++
I-134	+++
I-135	++
1-136	+++
I-137	+++
I-138	+++
I-139	+++
I-140	+++
1-141	+++
I-142	+++
I-143	+++
I-144	+++
I-145	+++

I-146	+++
I-147	+++
I-148	++
I-149	+++
I-150	+++
I-151	+++
I-152	+++
I-153	+++
I-154	++
I-155	+++
I-156	NT
I-157	+++
I-158	+++
I-159	+++
I-160	+++
I-161	+++
I-162	+++
I-163	+++
1-164	++
I-165	++
I-166	+++
I-167	+++
I-168	+++
I-169	+++
I-170	+++
I-171	++
I-172	++
I-173	+++
1-174	+++
I-175	+++
1-176	+++
I-177	+++
1-178	++
I-179	+++

I-180	+++
I-181	++
I-182	++
I-183	+++
I-184	+++
I-185	+++
I-186	+++
I-187	+++
I-188	+++
I-189	+++
I-190	+++
I-191	++
I-192	+++
I-193	+++
I-194	++
I-195	++
I-196	+++
I-197	++
I-198	++
I-199	++
I-200	+++
I-201	+++
I-202	+++
I-203	+++
I-204	++
I-205	+++
I-206	+++
I-207	+++
I-208	+++
I-209	++
I-210	+++
I-211	+++
I-212	+++
I-213	+++

IA-12	++
IA-13	++
I-214	++
I-215	+++
I-216	+++
I-217	+++
I-218	+++
I-219	+++
I-220	+++
I-221	++
I-222	+++
IA-14	+
I-223	++
I-224	+++
I-225	+++
I-226	+++
I-227	+++
I-228	+++
I-229	+++
I-230	+++
I-231	+++
I-232	NT
I-233	+++
I-234	+++
I-235	+
I-236	+++
I-237	+++
I-238	+++
I-239	+++
I-240	+++
I-241	++
I-242	+++
I-243	+++
I-244	+++

I-245	+
I-246	+++
I-247	+++
I-248	++
I-249	+++
I-250	+++
I-251	+++
I-252	++
I-253	+++
I-254	+++
I-255	+++
I-256	+++
I-257	+++
I-258	+++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	+++
I-263	+++
I-264	+++
I-265	+++
I-266	+++

I-267	+++
I-268	+++
I-269	++
I-270	+++
I-271	++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	+++
I-275	+++
I-276	+++
I-277	+++
I-278	+++
I-279	++
I-280	++
I-281	+++
I-282	+++
I-283	++
I-284	+++
I-285	+++
I-286	++
I-287	++
I-288	++
I-289	+++
I-290	++
I-291	+++
I-292	+++

I-293	+++
I-294	++
I-295	+++
I-296	+++
I-297	+++
I-298	+++
I-299	+++
IA-2	+
IA-3	++
IA-4	++
IA-5	++
IA-6	+
IA-7	+
IA-8	+
EG6	++
EG7	++
EG8	++
IA-10	+
IA-11	++
I-300	+++
I-301	+
I-302	+++
I-303	+++
I-304	NT

PLK2抑制檢定：

使用放射性-磷酸鹽併入檢定來篩檢化合物抑制PLK2之能力。在25 mM HEPES(pH值為7.5)、10 mM $MgCl_2$、0.1% BSA與2 mM DTT之混合物中進行檢定。最終底物濃度為200 μM [γ-33P]ATP(57 mCi 33P ATP / mmol ATP，Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)及300 μM

肽(KKKISDELMDATFADQEAK)[SEQ:3]。檢定係在25℃下在25 nM PLK2存在下進行。製備含有所有以上所列之試劑(除ATP及所關注之測試化合物以外)之檢定儲備緩衝溶液。將30 μL儲備溶液置放於96孔培養盤中，隨後添加一式兩份2 μL含有連續稀釋之測試化合物(通常以2倍連續稀釋自10 μM之最終濃度開始)之DMSO儲備物(最終DMSO濃度為5%)。將培養盤在25℃下預培育10分鐘，且藉由添加8 μL [γ-33P]ATP(最終濃度為200 μM)來開始反應。

90分鐘後，藉由添加100 μL 0.14 M磷酸中止反應。將多篩檢磷酸纖維素過濾器96孔培養盤(Millipore，目錄號MAPHN0B50)以100 μL 0.2 M磷酸預處理，隨後添加125 μL中止檢定混合物。將培養盤以4×200 μL 0.2 M磷酸洗滌。乾燥後，將100 μL Optiphase 'SuperMix'液態閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，隨後閃爍計數(1450 Microbeta液態閃爍計數器，Wallac)。

去除所有資料點之平均背景值後，使用Prism軟體套件(Macintosh之GraphPad Prism版本3.0cx，GraphPad Software，San Diego California，USA)由起始速率資料之非線性回歸分析計算Ki(app)資料。

PLK3抑制檢定：

使用放射性-磷酸鹽併入檢定來篩檢化合物抑制PLK3之能力。在25 mM HEPES(pH值為7.5)、10 mM $MgCl_2$與1 mM DTT之混合物中進行檢定。最終底物濃度為75 μM [γ-33P]ATP(60 mCi 33P ATP / mmol ATP，Amersham Pharmacia

Biotech / Sigma Chemicals)及10 μM肽(SAM68蛋白Δ332-443)。檢定係在25℃下在5 nM PLK3(S38-A340)存在下進行。製備含有所有以上所列之試劑(除ATP及所關注之測試化合物以外)之檢定儲備緩衝溶液。將30 μL儲備溶液置放於96孔培養盤中，隨後添加一式兩份2 μL含有連續稀釋之測試化合物(通常以2倍連續稀釋自10 μM最終濃度開始)之DMSO儲備物(最終DMSO濃度為5%)。將培養盤在25℃下預培育10分鐘，且藉由添加8 μL [γ-33P]ATP(最終濃度為75 μM)來開始反應。

60分鐘後，藉由添加100 μL 0.14 M磷酸中止反應。將多篩檢磷酸纖維素過濾器96孔培養盤(Millipore，目錄號MAPHN0B50)以100 μL 0.2 M磷酸預處理，隨後添加125 μL中止檢定混合物。將培養盤以4×200 μL 0.2 M磷酸洗滌。乾燥後，將100 μL Optiphase 'SuperMix'液態閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，隨後閃爍計數(1450 Microbeta液態閃爍計數器，Wallac)。

去除所有資料點之平均背景值後，使用Prism軟體套件(Macintosh之GraphPad Prism版本3.0cx，GraphPad Software，San Diego California，USA)由起始速率資料之非線性回歸分析計算Ki(app)資料。

PLK4抑制檢定：

使用放射性-磷酸鹽併入檢定來篩檢化合物抑制PLK4之能力。在8 mM MOPS(pH值為7.5)、10 mM $MgCl_2$、0.1% BSA與2 mM DTT之混合物中進行檢定。最終底物濃度為

15 μM [γ-33P]ATP(227 mCi 33P ATP / mmol ATP，Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals)及300 μM肽(KKKMDATFADQ)[SEQ ID:4]。檢定係在25℃下在25 nM PLK4存在下進行。製備含有所有以上所列之試劑(除ATP及所關注之測試化合物以外)之檢定儲備緩衝溶液。將30 μL儲備溶液置放於96孔培養盤中，隨後添加一式兩份2 μL含有連續稀釋之測試化合物(通常以2倍連續稀釋自10 μM最終濃度開始)之DMSO儲備物(最終DMSO濃度為5%)。將培養盤在25℃下預培育10分鐘，且藉由添加8 μL [γ-33P]ATP(最終濃度為15 μM)來開始反應。

180分鐘後，藉由添加100 μL 0.14 M磷酸中止反應。將多篩檢磷酸纖維素過濾器96孔培養盤(Millipore，目錄號MAPHN0B50)以100 μL 0.2 M磷酸預處理，隨後添加125 μL中止檢定混合物。將培養盤以4×200 μL 0.2 M磷酸洗滌。乾燥後，將100 μL Optiphase 'SuperMix'液態閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，隨後閃爍計數(1450 Microbeta液態閃爍計數器，Wallac)。

去除所有資料點之平均背景值後，使用Prism軟體套件(Macintosh之GraphPad Prism版本3.0cx，GraphPad Software，San Diego California，USA)由起始速率資料之非線性回歸分析計算Ki(app)資料。

如下表所說明式Id化合物顯示對PLK1之選擇性優於對PLK2及PLD3之選擇性。

化合物編號	$Ki_{(PLK2)}$ $Ki_{(PLK1)}$	$Ki_{(PLK3)}$ $Ki_{(PLK1)}$
I-102	113	28
I-124	323	185
I-126	211	126
I-127	210	140
I-131	180	163
I-139	1000	456
I-142	< 30	< 23
I-147	523	186
I-148	63	70
I-149	< 130	< 100

化合物編號	$Ki_{(PLK2)}$ $Ki_{(PLK1)}$	$Ki_{(PLK3)}$ $Ki_{(PLK1)}$
I-167	914	586
I-267	1152	
I-268	293	141
I-272	67	14
I-273	1813	581
I-274	4074	
I-275	313	919
I-276	2952	
I-277		39
I-278	208	142

其他實施例

應瞭解，儘管已對本發明結合其[實施方式]進行描述，但以上描述意欲說明而非限制由隨附申請專利範圍之範疇所界定之本發明範疇。其他態樣、優點及修正屬於以下申請專利範圍之範疇內。

序列表

<110> 美商維泰克斯製藥公司

<120> 可作為蛋白質激酶抑制劑之化合物

<130> 125805/00400

<140> 096149620
<141> 2007-12-21

<150> 60/876,307；60/922,291；60/947,707；60/989,014
<151> 2006-12-21；2007-04-06；2007-07-03；2007-11-19

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> PLK抑制檢定

<400> 1

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 2
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> PLK抑制檢定

<400> 2

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 3
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> PLK抑制檢定

<400> 3

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> PLK抑制檢定

<400> 4
Lys Lys Lys Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10

五、中文發明摘要：

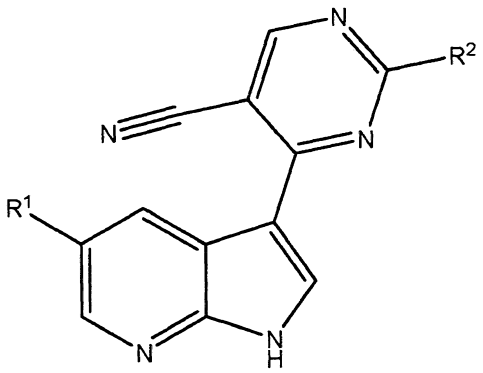
本發明係關於可用作蛋白質激酶抑制劑之化合物。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物來治療各種疾病、病況或病症之方法。本發明亦提供用於製備本發明化合物之方法。

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. 一種式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1為-H、鹵素、視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}脂族基、視情況經1-3個R^3取代之-O(C_{1-6}脂族基)、或-N(H)R；

各R獨立地為H、C_{1-6}脂族基、芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基或視情況含有1-3個選自-N(R_{17})-、-O-或-S-之基團之4-12員雜環；其中該脂族基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環各視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苄基、側氧基(oxo)、$-CF_3$、W、-CN、$-NH_2$、-N(H)-W、$-N(W)_2$、$-N(H)-SO_2-W$、$-S(O)_2-N(H)-W$、$-S(O)_2-N(W)_2$、-C(O)-W、$-C(O)-N(W)_2$、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、$-SO_2-W$、SW或-OW；

兩個Q可連接在一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員碳環或雜環；

各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經1-3個

鹵素、-OR^6、-CN、C_{1-6}烷基或$NR^{18}R^{19}$取代；或

一個W連同其所連接之氮原子及R之一個碳原子一起形成4至8員環；或

兩個W連同其所連接之相同或不同氮原子或碳原子一起形成4至8員雜環；

R^{18}及R^{19}各自獨立地為氫或C_{1-3}烷基；或

R^{18}及R^{19}連同其所連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員雜環；

兩個W可連接在一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員環烷基或雜環烷基；

R^2為-NR^4R^5、-OR^6、-SR^6或-$NR^{10}R^{11}$；

各R^3獨立地為鹵素、C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基；

各R^4獨立地為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；

各R^5獨立地為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}脂族基或視情況經1-4個R^7取代之4至8員單環或6至10員雙環，或

R^4與R^5可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之單環或雙環；

各R^6獨立地為H、C_1-C_6烷基、-L-芳基或-L-雜芳基，其中該C_{1-6}烷基、-L-芳基或-L-雜芳基各視情況及獨立地經1-3個R^8取代；

L為C_{0-3}烷基；

各R^7獨立地為側氧基、烷基、鹵素、-CN、-OR^9、-SR^9、-$N(R^9)_2$、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或含有1-3個選

自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，其中各烷基、環烷基、4-8員雜環單環或雙環、芳基及雜芳基視情況及獨立地經1-3個R^8取代，或

相同原子或相鄰原子上之兩個R^7接合形成碳環或含有1-3個選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，其中該碳環及該4至8員雜環各視情況及獨立地經1-3個R^8取代；

各R^8獨立地為-R、-Q、-R^9、-OR^9、-N(R^9)$_2$、鹵素或-CN；

各R^9獨立地為-H、-N(R^{16})$_2$、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成另外含有1或2個各自獨立選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4-8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代；

各R^{16}獨立地為氫或C_{1-6}烷基，或

兩個R^{16}基團與其所結合之N原子一起形成含有1或2個選自NR^{17}、O或S之基團之4至8員環；

各R^{17}獨立地為氫、Q_1或C_{1-4}脂族基或環脂族基，其中各C_{1-4}脂族基或環脂族基視情況經1-3個Q取代；

Q_1為C_{1-6}烷基、苄基、-SO_2-W、-S(O)$_2$-N(H)-W、-S(O)$_2$-N(W)$_2$、-C(O)-W、-C(O)-N(W)$_2$、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W或-SO_2-W；

R^{10}為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_1-C_6脂族基；

R^{11}為$-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$；

R^{12}及R^{13}各獨立地為H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；或

R^{12}與R^{13}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環；或

R^{10}與R^{12}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環；及

R^{14}及R^{15}各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、碳環基或雜環基，視情況經1-3個R^7取代；及

R^{14}與R^{15}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環。

2. 如請求項1之化合物，其中R^1為鹵素。

3. 如請求項2之化合物，其中R^1為-Cl。

4. 如請求項1之化合物，其中R^1為視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}脂族基，各R^3獨立地為鹵基、芳基或雜芳基。

5. 如請求項4之化合物，其中R^1為視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}烷基，各R^3獨立地為鹵基、芳基或雜芳基。

6. 如請求項5之化合物，其中R^1為視情況經1-3個R^3取代之甲基，各R^3獨立地為鹵基。

7. 如請求項5之化合物，其中R^1為$-CF_3$。

8. 如請求項5之化合物，其中R^1為$-CH_3$。

9. 如請求項1之化合物，其中R^1為-NHR，R為H、C_{1-6}脂族基、芳基或C_{3-8}環烷基。

10. 如請求項9之化合物，其中R為H、C_{1-6}烷基或芳基。

11. 如請求項1-10中任一項之化合物，其中R^2為$-NR^4R^5$或$-NR^{10}R^{11}$。

12. 如請求項11之化合物，其中R^2為$-NR^4R^5$，其中R^4為H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基，R^5為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}脂族基或視情況經1-4個R^7取代之3至6員單環或6至10員雙環。

13. 如請求項12之化合物，其中R^4為H或C_{1-6}脂族基，R^5為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}烷基。

14. 如請求項13之化合物，其中R^4為H，R^5為C_{1-4}烷基且視情況經1-4個R^7取代。

15. 如請求項14之化合物，其中R^5為乙基在連接於氮原子之碳原子經R^7取代。

16. 如請求項15之化合物，其中R^7為芳基或雜芳基，且視情況經1-3個R^8取代。

17. 如請求項16之化合物，其中R^7為苯基、吡啶基或嘧啶基，且視情況經1-3個R^8取代。

18. 如請求項17之化合物，其中R^7為苯基，視情況經1-3個R^8取代。

19. 如請求項18之化合物，其中R^7為苯基，視情況於鄰位或間位經R^8取代及亦視情況於對位經R^8取代。

20. 如請求項19之化合物，其中若存在，則該鄰位或間位視情況取代基R^8為鹵基。

21. 如請求項19之化合物，其中：

R^7為在對位經-R或$-N(R^9)_2$取代之苯基；

R為視情況含有1-3個各自獨立選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，且該雜環視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、芐基、$-CF_3$、W、-C(O)-W、$-C(O)-N(W)_2$、-C(O)-O-W；

各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基或環烷基；

各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成含有其他1或2個各自獨立選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4至8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代。

22. 如請求項21之化合物，其中R^7視情況於鄰位經氟取代。

23. 如請求項21之化合物，其中：

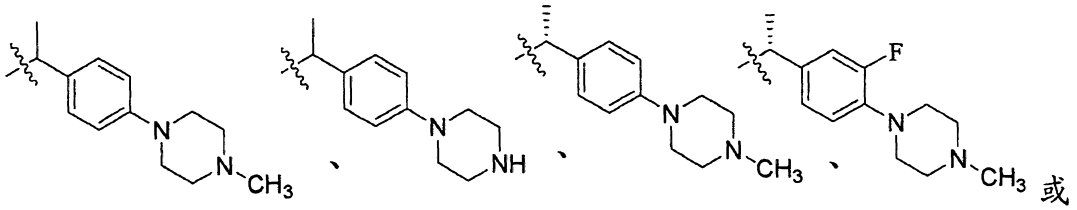
R為視情況含有2個氮原子且視情況經1-3個Q取代之5至7員雜環；

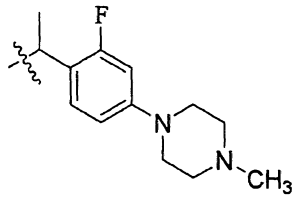
各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_1-C_3脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團連同其所結合之N原子一起形成含有1個其他氮原子且視情況經1-3個W取代之6至7員環。

24. 如請求項23之化合物，其中R為視情況經1-3個Q取代之哌嗪。

25. 如請求項21之化合物，其中R^7為



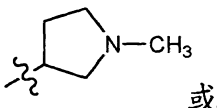
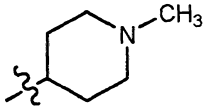


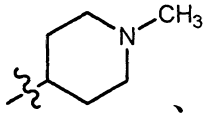
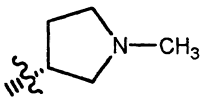
。

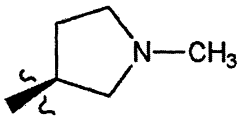
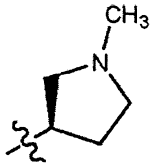
26. 如請求項19之化合物，其中R^7為於對位經-OR^9取代之苯基。

27. 如請求項26之化合物，其中R^9為-H、C_{3-6}雜環烷基環或C_{1-3}烷基，其中C_{3-6}雜環烷基環及C_{1-3}烷基各自視情況經1-3個Q取代。

28. 如請求項27之化合物，其中R^9為吡咯啶基或哌啶基且視情況經1-3個Q取代。

29. 如請求項28之化合物，其中R^9為  或  。

30. 如請求項29之化合物，其中R^9為  、  ，

 或  。

31. 如請求項17之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之嘧啶基。

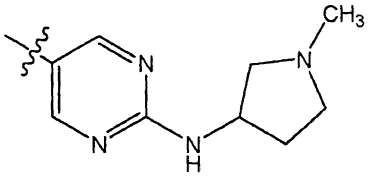
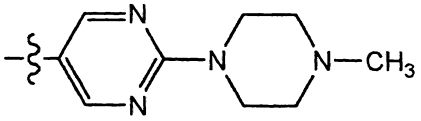
32. 如請求項17之化合物，其中R^7為視情況於2-位經R^8取代之5-嘧啶基。

33. 如請求項32之化合物，其中

R^8為-R^9、-OR^9、-SR^9、-$N(R^9)_2$、鹵素或-CN；

各R^9獨立地為-H、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個

Q取代。

34. 如請求項33之化合物，其中R^7為：  或  。

35. 如請求項17之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之吡啶基。

36. 如請求項35之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之3-吡啶基。

37. 如請求項35之化合物，其中R^7為視情況於6-位經R^8取代之3-吡啶基。

38. 如請求項37之化合物，其中R^8為-Q、$-R^9$、$-OR^9$、$-N(R^9)_2$、鹵素或-CN；

各R^9獨立地為-H、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成視情況含有其他1或2個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4-8員雜環烷基環，其中該4至8員雜環烷基環視情況及獨立地經1-3個W取代；

各R^{17}獨立地為氫或C_{1-4}脂族基，其中各C_{1-4}脂族基視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、$-CF_3$、$-NH_2$、$-N(H)-W$或$-N(W)_2$；

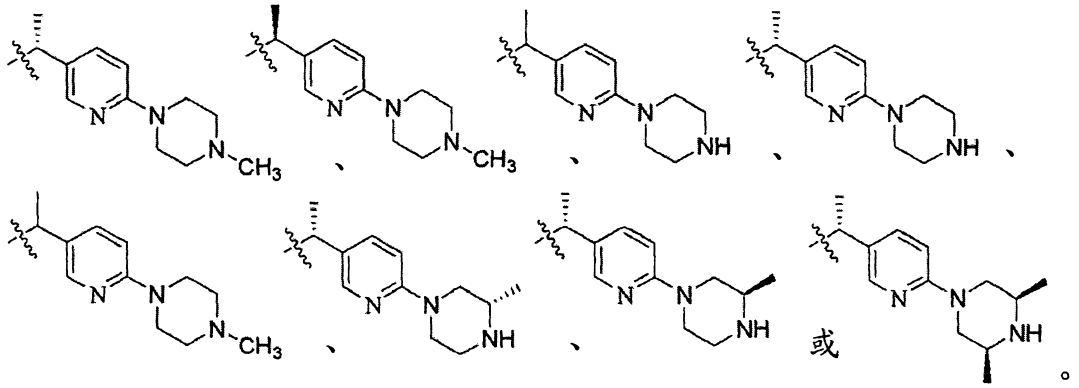
各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜

環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經1-3個鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基或$NR^{18}R^{19}$取代；或

一個W基團連同其所連接之氮原子及R之一個碳原子一起形成4至8員環；或

兩個W基團連同其所連接之相同或不同氮原子或碳原子一起形成4至8員雜環。

39. 如請求項35之化合物，其中R^7為：



或。

40. 如請求項17之化合物，其中一個R^8為各自視情況經1-3個Q取代之芳基、雜芳基、C_3-C_8環烷基或4至8員雜環。

41. 如請求項40之化合物，其中一個R^8為視情況經1-3個Q取代之4至8員雜環。

42. 如請求項41之化合物，其中一個R^8為視情況經1-3個Q取代之5至6員雜環。

43. 如請求項42之化合物，其中一個R^8為視情況經1-3個Q取代之哌嗪環。

44. 如請求項17之化合物，其中一個R^8為Q。

45. 如請求項44之化合物，其中Q為-NHW、$-NW_2$、-NH-SO_2W、-NH-COW、-CO-NHW、$-CO-NW_2$、$-SO_2$NHW、

$-SO_2-NW_2$、-SW、-OW或-W。

46. 如請求項45之化合物，其中Q為-NHW、$-NW_2$或-OW。

47. 如請求項46之化合物，其中W為C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經1-3個鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基或$-NR^{18}R^{19}$取代。

48. 如請求項47之化合物，其中W為C_{1-6}烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經1-3個鹵素、$-OR^6$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基或$-NR^{18}R^{19}$取代。

49. 如請求項17之化合物，其中一個R^8為$-R^9$、$-OR^9$或$-N(R^9)_2$。

50. 如請求項49之化合物，其中R^9獨立地為H、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成視情況含有其他1或2個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4-8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代。

51. 如請求項15之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之4至10員雜環單環或雙環。

52. 如請求項51之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之4至6員雜環單環。

53. 如請求項52之化合物，其中R^8為Q。

54. 如請求項53之化合物，其中Q係選自-C(O)-W、$-C(O)-N(W)_2-C(O)-O-W$或$-SO_2-W$。

55. 如請求項54之化合物，其中Q係選自-C(O)-W。

56. 如請求項15之化合物，其中R^7為視情況經1-3個R^8取代之C_3-C_8碳環。

57. 如請求項56之化合物，其中一個R^8為Q。

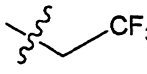
58. 如請求項57之化合物，其中Q係選自羥基、-NH_2、-N(H)-W、-$N(W)_2$、-N(H)-SO_2-W、-C(O)-$N(W)_2$、-N(H)-C(O)-W或-O-C(O)-W。

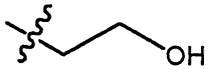
59. 如請求項58之化合物，其中Q係選自-N(H)-C(O)-W。

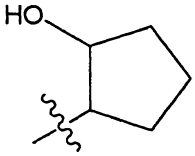
60. 如請求項11之化合物，其中R^2為-$NR^{10}R^{11}$。

61. 如請求項60之化合物，其中R^{10}為-H，R^{11}為-$C(R^{12}R^{13})$-$C(=O)NR^{14}R^{15}$。

62. 如請求項61之化合物，其中R^{12}為H；R^{13}為C_{1-3}烷基；R^{14}為H；R^{15}為經三氟甲基或羥基取代之烷基，或R^{15}為經羥基取代之環烷基。

63. 如請求項62之化合物，其中R^{15}為 

， 

， 

或。

64. 如請求項1-9中任一項之化合物，其中R^2為-OR^6或-SR^6。

65. 如請求項64之化合物，其中R^6為視情況經取代之苯基。

66. 如請求項1之化合物，其係選自化合物I-1至I-304或其醫藥學上可接受之鹽。

67. 如請求項1之化合物，其係選自化合物IA-0至IA-13或其醫藥學上可接受之鹽。

68. 如請求項1之化合物，其係選自化合物II-0至II-17或其醫

藥學上可接受之鹽。

69. 如請求項1之化合物，其係選自化合物EG4、EG5、EG6、EG7及EG8或其醫藥學上可接受之鹽。

70. 一種組合物，其包含如請求項1-69中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

71. 如請求項70之組合物，其另外包含另一種選自由下列組成之群之治療劑：合成小分子VEGF受體拮抗劑；小分子生長因子受體拮抗劑；不分類為合成小分子之EGF受體或VEGF受體或整合素受體或任何其他蛋白酪胺酸激酶受體之抑制劑；為融合蛋白之針對EGF受體或VEGF受體或整合素受體或任何其他蛋白酪胺酸激酶受體之抑制劑；與核酸相互作用且被分類為烷化劑或鉑化合物之化合物；與核酸相互作用且被分類為蒽環黴素(anthracyclines)之化合物，如DNA嵌入劑或DNA交聯劑，包括DNA小溝(groove)結合化合物；抗代謝物；天然產生、半合成或合成之博萊黴素(bleomycin)型抗生素；DNA轉錄酶抑制劑，尤其拓撲異構酶I或拓撲異構酶II抑制劑；染色質修飾劑；有絲分裂抑制劑；抗有絲分裂劑；細胞週期抑制劑；蛋白酶體抑制劑；酶；激素；激素拮抗劑；激素抑制劑；類固醇生物合成抑制劑；類固醇；細胞激素；低氧選擇性細胞毒素；細胞激素、淋巴因子之抑制劑；針對細胞激素之抗體；口服及非經腸耐受性誘導劑；支持劑(supportive agent)；化學輻射敏化劑及保護劑；光化學活化藥物；視情況經修飾或接合之合成聚或寡核苷

酸；非類固醇抗炎藥；細胞毒性抗生素；靶向生長因子或其受體之抗體；靶向癌細胞表面分子之抗體；金屬蛋白酶之抑制劑；金屬；致癌基因之抑制劑；基因轉錄或RNA轉譯或蛋白表現之抑制劑；稀土元素之錯合物；可減少一或多種ABC運送體介導之透明質酸(hyaluronan)運送之化合物；及光化學治療劑。

72. 如請求項70之組合物，其另外包含另一種選自由下列組成之群之治療劑：選自由凡塔藍尼(vatalanib)(PTK-787/ZK222584)、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842及GW-786034組成之群之小分子VEGF受體拮抗劑；選自由吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、CI-1033及GW-2016組成之群之雙重EGFR/HER2拮抗劑；選自由易瑞沙(iressa)(ZD-1839)、特羅凱(tarceva)(OSI-774)、PKI-166、EKB-569、HKI-272及赫賽汀(herceptin)組成之群之EGFR拮抗劑；選自由BAY-43-9006及BAY-57-9006組成之群之有絲分裂原活化之蛋白質激酶之拮抗劑；選自由4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉或4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉及其醫藥學上可接受之鹽組成之群的喹唑啉衍生物；選自由阿曲生坦(atrasentan)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗

(cetuximab)、Avastin™(貝伐單抗(bevacizumab))、IMC-1C11、愛必妥(erbitux)(C-225)、DC-101、EMD-72000、維他欣(vitaxin)及伊馬替尼(imatinib)組成之群之蛋白質激酶受體拮抗劑；為融合蛋白且為VEGFtrap之蛋白酪胺酸激酶抑制劑；選自由美法侖(melphalan)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、噁氮磷(oxazaphosphorine)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)、替曲鉑(tetraplatin)、異丙鉑(iproplatin)、絲裂黴素(mitomycin)、鏈佐星(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、白消安(busulfan)、異環磷醯胺(ifosfamide)、鏈佐星(streptozocin)、噻替派(thiotepa)及苯丁酸氮芥(chlorambucil)組成之群之烷化劑或鉑化合物；選自由二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)組成之群之氮芥(nitrogen mustard)；伸乙亞胺化合物；烷基磺酸酯；道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)(亞德裏亞黴素(adriamycin))、脂質體阿黴素(都可喜(doxil))、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吖啶(amsacrine)、放線菌素D(dactinomycin)、偏端黴素(distamycin)或其衍生物、紡錘菌素(netropsin)、匹本莫(pibenzimol)、絲裂黴素(mitomycin)、CC-1065、多卡黴素(duocarmycin)、光神黴素(mithramycin)、色黴素(chromomycin)、橄欖黴素(olivomycin)、選自由普羅帕脒(propamidine)及二脒替

(stilbamidine)組成之群之非拉尼特(phtalanilide)；安麴黴素(anthramycin)、氮丙啶(aziridine)、亞硝基脲(nitrosourea)或其衍生物，選自由阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、培美曲塞(pemetrexed)、喃氟啶(tegafur)/尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、卡西他濱(capecitabine)、巰嘌呤(mercaptopurine)、克拉屈濱(cladribine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、甲胺喋呤(methotrexate)、噴司他丁(pentostatin)、羥基脲(hydroxyurea)或葉酸組成之群之嘧啶或嘌呤類似物或核苷二磷酸還原酶拮抗劑或抑制劑，腐草黴素(phleomycin)、博來黴素或其衍生物或鹽、CHPP、BZPP、MTPP、BAPP、利羅黴素(liblomycin)、吖啶或其衍生物、利福黴素(rifamycin)、放線菌素(actinomycin)、甲烯土黴素(adramycin)、選自由伊立替康(irinotecan)及拓撲替康(topotecan)組成之群之喜樹鹼(camptothecin)、安吖啶或其類似物、三環羧醯胺、選自由SAHA、MD-275、曲古抑菌素A(trichostatin A)、CBHA、LAQ824及丙戊酸組成之群之組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；選自由紫杉醇(paclitaxel)(紫杉酚(taxol))、多烯紫杉醇(docetaxel)及紫杉德(taxotere)組成之群之來自植物的抗癌藥物；選自由溫諾平(navelbine)、長春花鹼(vinblastin)、長春新鹼(vincristin)、長春地辛(vindesine)及長春瑞賓(vinorelbine)組成之群之長春花生物鹼(vinca alkaloid)；選自由秋水仙鹼(colchicine)或其衍生物組成

之群之莕酚酮(tropolone)生物鹼；選自由美登素(maytansine)、美登木素(ansamitocin)及根瘤菌素(rhizoxin)組成之群之大環內酯(macrolide)；選自由方莫新(phomopsin)及海兔毒素(dolastatin)組成之群之抗有絲分裂肽；選自由依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)組成之群之表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)或鬼臼毒素(podophyllotoxin)之衍生物；五加前胡脂素(steganacin)；選自由康普瑞汀(combretastatin)及安非替尼(amphetinile)組成之群之抗有絲分裂胺基甲酸酯衍生物；丙卡巴肼(procarbazine)；選自由硼替佐米(bortezomib)組成之群之蛋白酶體抑制劑，選自由天冬醯胺酸酶、聚乙二醇化天冬醯胺酸酶(培門冬酶(pegaspargase))組成之群之酶，及胸苷-磷酸化酶抑制劑；選自由雌莫司汀(estramustine)(T-66)及甲地孕酮(megestrol)組成之群之助孕素或雌激素(estrogen)，選自由氟他胺(flutamide)、康士得(casodex)、安得樂(anandron)及乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)組成之群之抗雄性素(androgen)，芳香酶抑制劑諸如胺魯米特(aminogluthetimide)、安美達錠(anastrozole)、福美坦(formestan)及來曲唑(letrozole)；選自由亮丙瑞林(leuprorelin)、布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)及曲普瑞林(triptorelin)組成之群之GNrH類似物；選自由他莫昔芬(tamoxifen)或其檸檬酸鹽、屈洛昔芬(droloxifene)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷諾昔酚(raloxifene)

或秦唻昔芬(zindoxifene)組成之群之抗雌激素(estrogen)，選自由ICI 164,384及ICI 182,780組成之群之17β-雌二醇衍生物；胺魯米特(aminoglutethimide)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、非那甾胺(finasteride)、酮康唑(ketoconazole)，選自由亮丙立德(leuprolide)組成之群之LH-RH拮抗劑，選自由潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、布替耐德(budenoside)、氟可龍(fluocortolone)及曲安西龍(triamcinolone)組成之群之類固醇；選自由干擾素β組成之群之干擾素，選自由IL-10及IL-12組成之群之介白素；選自由依那西普(etanercept)組成之群之抗TNFα抗體，選自由沙立度胺(thalidomide)、其R及S對映異構體及其衍生物以及雷維米德(revimid)(CC-5013)組成之群之免疫調節藥，白三烯拮抗劑，絲裂黴素C(mitomycin C)，選自由BMY-42355、AZQ及EO-9組成之群之胺丙苯醌(aziridoquinone)；選自由米索硝唑(misonidazole)、NLP-1及NLA-1組成之群之2-硝基咪唑；硝基吖啶、硝基喹啉、硝基吡唑吖啶、選自由RSU-1069及RB-6145組成之群之"雙功能"硝基芳族物；CB-1954、選自由尼特羅明(nitromin)組成之群之氮芥之N氧化物、氮芥之金屬錯合物、抗CD3及抗CD25抗體、耐受性誘導劑，選自由米諾膦酸(minodronic acid)或其衍生物(YM-529、Ono-5920、YH-529)、單水合唑來膦酸(zoledronic acid)、水

合伊班膦酸鈉(ibandronate sodium)及氯屈膦酸二鈉(clodronate disodium)組成之群之二膦酸鹽或其衍生物；選自由甲硝噠唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、苄硝唑(benznidazole)及尼莫唑(nimorazole)組成之群之硝基咪唑；選自由RSU-1069組成之群之硝基芳基化合物、硝醯基及SR-4233；選自由溴基脫氧尿苷、碘基脫氧尿苷組成之群之鹵化嘧啶類似物，選自由WR-272 1組成之群之硫代磷酸酯，選自由卟吩姆(porfimer)、光敏素(photofrin)、苯幷卟啉衍生物(benzoporphyrin derivative)、脫鎂葉綠酸衍生物(pheophorbide derivative)、部花青素540(merocyanin 540)(MC-540)及初卟啉錫(tin etioporpurin)組成之群之光化學活化藥物；選自由奧利默森(oblimersen)組成之群之ant-模板或反義RNA或DNA；選自由乙醯水楊酸、美沙拉秦(mesalazin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(pirprofen)、卡洛芬(carprofen)、噁丙嗪(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、咪洛芬(miroprofen)、硫噁洛芬(tioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(alminoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)

、溴芬酸(bromfenac)、異丁芬酸(ibufenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯茚酸(clidanac)、依託度酸(etodolac)、奧平納(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸(nifluminic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、二氟尼柳(diflunisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、氯諾昔康(lomoxicam)、尼美舒利(nimesulide)、美洛西康(meloxicam)、賽利克西(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)組成之群之非類固醇抗炎藥及非類固醇抗炎藥之醫藥學上可接受之鹽；細胞毒性抗生素、選自由阿泊珠單抗(apolizumab)或1D09C3組成之群之靶向癌細胞表面分子之抗體；選自由TIMP-1及TIMP-2組成之群之金屬蛋白酶抑制劑；鋅、選自由P53及Rb組成之群之致癌基因抑制劑；選自由鑭系元素雜環錯合物組成之群之稀土元素錯合物；選自由PUVA組成之群之光化學治療劑、轉錄因子複合物ESX/DRIP130/Sur-2之抑制劑、選自由熱休克蛋白HSP90調節劑格爾德黴素(geldanamycin)及其衍生物17-烯丙基胺基格爾德黴素(allylaminogeldanamycin)及17-AAG組成之群之HER-2表現抑制劑；選自下列可減少一或多種ABC運送體所介導之透明質酸運送的化合物：P-糖蛋白(glycoprotein)(P-gp)抑制劑分子或抑制劑肽、MRP1抑制劑、對抗ABC運送體且能夠阻斷ABC運送體之抗體、針對一或多種ABC

運送體之反義寡聚物、iRNA、siRNA或適體(aptamer)；或選自由下列組成之群之治療劑：IM-842、四硫鉬酸鹽、角鯊胺(squalamine)、風車子阻生素A4(combrestatin A4)、TNP-470、馬立馬司他(marimastat)、新伐司他(neovastat)、比卡魯胺(bicalutamide)、阿巴瑞克(abarelix)、奧戈伏單抗(oregovomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、TLK-286、阿來組單抗(alemtuzumab)、異貝莫單抗(ibritumomab)、替莫唑胺(temozolomide)、地尼介白素(denileukin diftitox)、阿地介白素(aldesleukin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、普卡黴素(plicamycin)、米托坦(mitotane)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、他莫昔芬(tamLoxifen)及睾內酯(testolactone)。

73. 如請求項70之組合物，其另外包含另一種選自由下列組成之群之治療劑：選自由紫杉醇(紫杉酚)、多烯紫杉醇及紫杉德組成之群之來自植物之抗癌藥；選自由溫諾平、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞賓組成之群之長春花生物鹼；選自由溫諾平、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞賓組成之群之長春花生物鹼；選自由美法侖、環磷醯胺、噁氮磷、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑、賽特鉑、替曲鉑、異丙鉑、絲裂黴素、鏈佐星、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、白消安、異環磷醯胺、鏈佐星、噻替派、苯丁酸氮芥組成之群之烷化劑或鉑化合物；選自由二氯甲基二乙胺組成之群之氮芥；選

自由沙立度胺、其R及S對映異構體及其衍生物或雷維米德(CC-5013)組成之群之免疫調節藥；伸乙亞胺化合物；烷基磺酸酯；道諾黴素、阿黴素(亞德裏亞黴素)、脂質體阿黴素(都可喜)、表柔比星、伊達比星、米托蒽醌、安吖啶、放線菌素D、偏端黴素或其衍生物、紡錘菌素、匹本莫、絲裂黴素、CC-1065、多卡黴素、光神黴素、色黴素、橄欖黴素；選自由普羅帕胂或二胂替組成之群之非拉尼特；安麴黴素、氮丙啶、亞硝基脲或其衍生物；選自由下列組成之群之嘧啶或嘌呤類似物、核苷二磷酸還原酶拮抗劑或抑制劑：阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、培美曲塞、喃氟啶/尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、氟達拉濱、吉西他濱、卡西他濱、巯嘌呤、克拉屈濱、硫鳥嘌呤、甲胺喋呤、噴司他丁、羥基脲或葉酸；吖啶或其衍生物、利福黴素(rifamycin)、放線菌素(actinomycin)、甲烯土黴素(adramycin)；選自由伊立替康及拓撲替康組成之群之喜樹鹼；安吖啶或其類似物；三環羧醯胺；選自由SAHA、MD-275、曲古抑菌素A、CBHA、LAQ824及丙戊酸組成之群之組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；選自由硼替佐米組成之群之蛋白酶體抑制劑；選自由凡塔藍尼(PTK-787/ZK222584)、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842及GW-786034組成之群之小分子VEGF受體拮抗劑；選自由BAY-43-9006及BAY-57-9006組成之群之有絲分裂原活化之蛋白質激酶之拮抗

劑；選自由吉非替尼、埃羅替尼、CI-1033及GW-2016組成之群之雙重EGFR/HER2拮抗劑；選自由易瑞沙(ZD-1839)、特羅凱(OSI-774)、PKI-166、EKB-569、HKI-272及赫賽汀組成之群之EGFR拮抗劑；選自由4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉或4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉或其醫藥學上可接受之鹽組成之群之喹唑啉衍生物；轉錄因子複合物ESX/DRIP130/Sur-2之抑制劑；選自由熱休克蛋白HSP90調節劑格爾德黴素及其衍生物17-烯丙基胺基格爾德黴素及17-AAG組成之群之HER-2表現抑制劑；選自由阿曲生坦、利妥昔單抗、西妥昔單抗、Avastin™(貝伐單抗)、IMC-1C11、愛必妥(C-225)、DC-1 01、EMD-72000、維他欣及伊馬替尼組成之群之不分類為合成小分子之蛋白質激酶受體拮抗劑；選自由佐蘇喹達(zosuquidar)(LY 335973)、其鹽(尤其三氯化物鹽)及其多晶形物、環孢素(cyclosporin)A、維拉帕米(verapamil)或其R-異構體、他莫昔芬、奎尼丁(quinidine)、d-α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、VX-710、PSC833、啡噻嗪(phenothiazine)、GF120918 (II)、SDZ PSC 833、TMBY、MS-073、S-9788、SDZ 280-446、XR(9051)及其官能衍生物、類似物及異構體組成之群之P-糖蛋白(P-gp)抑制劑分子；或選自由阿泊珠單抗及ID09C3組成之

群之靶向癌細胞表面分子之抗體。

74. 如請求項70之組合物，其另外包含4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基-)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚啉酮、3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚啉酮、3-Z-[1-(4-二甲基胺基甲基苯胺基)-1-(4-(2-羧乙基)苯基)亞甲基]-6-氟-2-吲哚啉酮或其醫藥學上可接受之鹽。

75. 一種抑制患者體內PLK蛋白質激酶活性之方法，其包含向該患者投與如請求項1-69中任一項之化合物。

76. 一種抑制生物樣品中PLK蛋白質激酶活性之方法，其包含使該生物樣品與如請求項1-69中任一項之化合物接觸。

77. 一種治療患者之增生性病症、神經退化性病症、自體免疫病症、炎性病症或免疫介導之病症之方法，其包含向需要之患者投與治療有效量之如請求項1-69中任一項之

化合物或如請求項70-74中任一項之組合物。

78. 如請求項77之方法，其另外包含向該患者投與選自下列之其他治療劑：化學治療劑或抗增生劑、抗炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療破壞性骨骼病症之藥劑、用於治療肝臟疾病之藥劑、抗病毒藥劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑或用於治療免疫缺陷病症之藥劑，其中：

該其他治療劑適用於所治療之疾病；且

該其他治療劑係與該組合物一起作為單一劑型投與或與該組合物分開作為多重劑型之一部分投與。

79. 一種治療患者之腫瘤疾病之方法，其包含向需要之患者投與治療有效量之如請求項1-69中任一項之化合物或如請求項70-74中任一項之組合物。

80. 如請求項79之方法，其中該腫瘤疾病係選自由難治性或復發性多發性骨髓瘤、急性或慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、骨髓增生性症候群、急性淋巴母細胞白血病、霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏淋巴瘤組成之群。

81. 一種治療患者之實體腫瘤、黑素瘤、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、神經母細胞瘤或選自結腸癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、中樞神經系統(CNS)癌、腎癌、前列腺癌、膀胱癌或胰腺癌之癌症的方法，其中該方法包含向該患者投與如請求項1-69中任一項之化合物

或如請求項70-74中任一項之組合物。

82. 一種治療患者癌症之方法，其中該方法包含向該患者投與如請求項1-69中任一項之化合物或如請求項70-74中任一項之組合物。

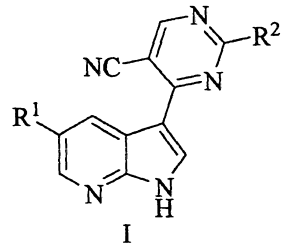
83. 如請求項82之方法，其中該癌症為泌尿生殖器癌症、肺癌、胃腸癌、頭頸部癌、惡性間皮瘤、乳癌、惡性黑素瘤、兒童癌症及骨骼或軟組織肉瘤。

84. 一種治療人類或非人類哺乳動物體內涉及癌細胞之細胞增殖、遷移或細胞凋亡或血管新生之疾病的方法，其包含向患者同時、分開或相繼投與治療有效量之如請求項1-69中任一項之化合物或如請求項70-74中任一項之組合物。

85. 如請求項84之方法，其中該疾病為腹腔疾病(Coeliac disease)、1型糖尿病(IDDM)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化(MS)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷氏病(Graves' disease)、特發性(idiopathic)血小板減少性紫癜及類風濕性關節炎(RA)。

86. 如請求項85之方法，其中該疾病為類風濕性關節炎。

87. 一種用於製備式I之化合物



I

或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其中

R^1為-H、鹵素、視情況經1-3個R^3取代之C_{1-6}脂族基、視情況經1-3個R^3取代之-O(C_{1-6}脂族基)、或-N(H)R；

各R獨立地為H、C_{1-6}脂族基、芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基、或視情況含有1-3個選自-N(R^{17})-、-O-或-S-之基團之4至8員雜環；其中該脂族基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環各視情況經1-3個Q取代；

各Q係獨立選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苄基、側氧基、-CF_3、-CN、-NH_2、-N(H)-W、-N$(W)_2$、-N(H)-SO_2-W、-$S(O)_2$-N(H)-W、-$S(O)_2$-N$(W)_2$、-C(O)-W、-C(O)-N$(W)_2$、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、-SO_2-W、SW或-OW；

兩個Q可連接在一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員碳環或雜環；

各W係獨立選自-H、C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環；各C_{1-6}烷基、芳烷基、環烷基或雜環視情況經1-3個鹵素、-OR^6、-CN、C_{1-6}烷基或$NR^{18}R^{19}$取代；或

一個W連同其所連接之氮原子及R之一個碳原子一起形成4至8員環；或

兩個W連同其所連接之相同或不同氮原子或碳原子形成4至8員雜環；

R^{18}及R^{19}各自獨立地為氫或C_{1-3}烷基；或

R^{18}及R^{19}連同其所連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代之4至8員雜環；

兩個W可連接在一起形成視情況經C_{1-3}烷基或CF_3取代

之4至8員環烷基或雜環烷基；

R^2為-NR^4R^5、-OR^6、-SR^6或-$NR^{10}R^{11}$；

各R^3獨立地為鹵素、C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基；

各R^4獨立地為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；

各R^5獨立地為視情況經1-4個R^7取代之C_{1-6}脂族基或視情況經1-4個R^7取代之3至6員單環或6至10員雙環，或

R^4與R^5可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之單環或雙環；

各R^6獨立地為H、C_{1-3}烷基、-L-芳基或-L-雜芳基，其中該C_1-C_3烷基、-L-芳基或-L-雜芳基各視情況及獨立地經1-3個R^8取代；

L為C_{0-3}烷基；

各R^7獨立地為側氧基、烷基、鹵素、-CN、-OR^9、-$N(R^9)_2$、C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基或含有1-3個選自-$N(R^{17})$-、-O-或-S-之基團之4至8員雜環，其中各烷基、環烷基、4-8員雜環單環或雙環、芳基及雜芳基視情況及獨立地經1-3個R^8取代，或

相同原子或相鄰原子上之兩個R^7接合形成碳環或含有1-3個選自-$N(R^{17})$-、-O-或-S-之基團之4-8員雜環，其中該碳環及該4至8員雜環各視情況及獨立地經1-3個R^8取代；

各R^8獨立地為-R、-Q、-R^9、-OR^9、-$N(R^9)_2$、鹵素或-CN；

各R^9獨立地為-H、$-N(R^{16})_2$、C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環或C_{1-3}脂族基，其中C_{3-6}碳環、C_{3-6}雜環及C_{1-3}脂族基各自視情況經1-3個Q取代；或

兩個R^9基團與其所結合之N原子一起形成含有其他1或2個選自$-N(R^{17})-$、-O-或-S-之基團之4-8員環，其中該4至8員環視情況及獨立地經1-3個W取代；

各R^{16}獨立地為氫或C_{1-6}烷基，或

兩個R^{16}基團與其所結合之N原子一起形成含有1或2個選自NR^{17}、O或S之基團之4至8員環；

各R^{17}獨立地為氫、Q_1或C_{1-4}脂族基或環脂族基，其中各C_{1-4}脂族基或環脂族基視情況經1-3個Q取代；

Q_1為C_{1-6}烷基、苄基、$-SO_2-W$、$-S(O)_2-N(H)-W$、$-S(O)_2-N(W)_2$、-C(O)-W、$-C(O)-N(W)_2$、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W或$-SO_2-W$；

R^{10}為-H或視情況經1-3個R^7取代之C_1-C_6脂族基；

R^{11}為$-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$；

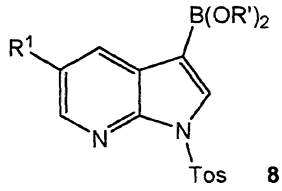
R^{12}及R^{13}各獨立地為H或視情況經1-3個R^7取代之C_{1-6}脂族基；或

R^{12}與R^{13}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環；或

R^{10}與R^{12}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環；及

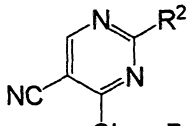
R^{14}及R^{15}各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、碳環基或雜環基，視情況經1-3個R^7取代；或

R^{14}與R^{15}可接合在一起形成視情況經1-3個R^9取代之環，



該方法包含使式8之硼酸酯 8

(其中各R'獨立地為C_{1-3}烷基或兩個R'連同其所連接之原子一起形成視情況經1至4個甲基取代之5或6員環)、式7



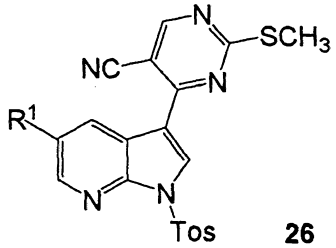
之嘧啶 7，及鹼金屬碳酸鹽之混合物與鈀催化劑於合適溶劑中接觸。

88. 如請求項87之方法，其中該鉑催化劑為雙-(三第三丁基膦)鈀(0)。

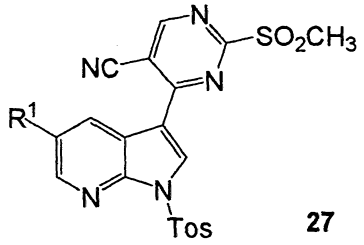
89. 如請求項87之方法，其中該嘧啶為4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-腈，該硼酸酯為5-三氟甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二側氧基硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯幷[2,3-b]吡啶。

90. 如請求項87之方法，其中該合適溶劑為二噁烷，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀。

91. 如請求項87之方法，其中R^2為$-SCH_3$，其另外包含以下步驟：

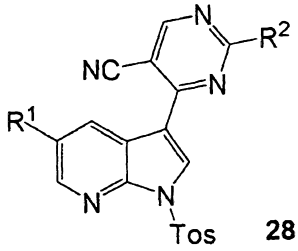


a) 式26之化合物 26 (其中R^1係如先前所述)以氯於含水乙醇中氧化，以提供式27之化合物



27 ；

b) 使式27之化合物與式R^2H之化合物(其中R^2為HNR^4R^5、HOR^6或HSR^6且R^4、R^5及R^6係如先前所述)在微波照射存在下反應，以提供式28之化合物



28 ；

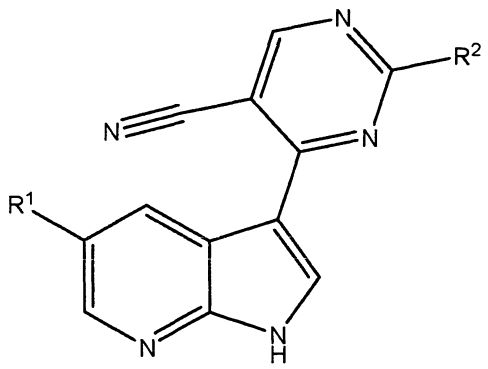
c) 移除該Tos保護基，以提供式I化合物。

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