



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I473808 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：102123382

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D209/04 (2006.01)

C07C49/517 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30)優先權：2005/06/22 美國

60/692,960

2005/10/28 美國

60/731,528

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)

美國

(72)發明人：伊布拉辛 普拉哈 N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；亞堤斯 丹 R ARTIS, DEAN RICHARD (US)；布莫 雷恩 BREMER, RYAN (US)；梅默 蘇美艾斯 MAMO, SHUMEYE (US)；南斯皮 馬瑞卡 NESPI, MARIKA (IT)；張喬 ZHANG, CHAO (CN)；張嘉宏 ZHANG, JIAZHONG (CN)；朱永連 ZHU, YONG-LIANG (CN)；蔡詹姆斯 TSAI, JAMES (US)；賀斯 克勞斯 彼德 HIRTH, KLAUS-PETER (US)；布洛 吉迪恩 BOLLAG, GIDEON (US)；史皮維克 威恩 SPEVAK, WAYNE (US)；喬 漢娜 CHO, HANNA (US)；吉列 山姆 J GILLETTE, SAMUEL J. (US)；吳古新 WU, GUOXIAN (CN)；朱宏亞 ZHU, HONGYAO (US)；徐生華 SHI, SHENGHUA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/024895A2

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 358 頁

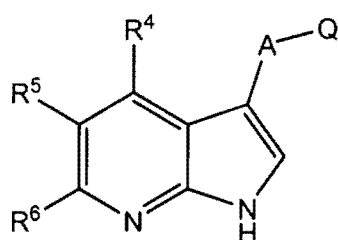
(54)名稱

用於激酶調節的化合物及方法及其適應症

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

本發明描述對蛋白激酶有活性之化合物，以及使用該等化合物治療與包括 B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3 及 Kit 激酶及其任何突變體之蛋白激酶之異常活性相關之疾病及病症的方法。



式III

發明摘要

※ 申請案號：102123382 (由95122373分割)

※ 申請日：95-6-21

※ IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)

C07D 209/04 (2006.01)

C07C 49/57 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

【發明名稱】

用於激酶調節的化合物及方法及其適應症

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND
INDICATIONS THEREFOR

● 【中文】

本發明描述對蛋白激酶有活性之化合物，以及使用該等化合物治療與包括B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3及Kit激酶及其任何突變體之蛋白激酶之異常活性相關之疾病及病症的方法。

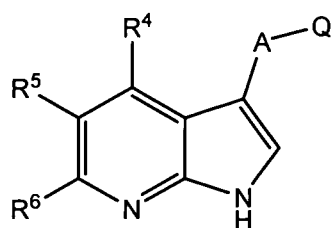
● 【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式III

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於激酶調節的化合物及方法及其適應症

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND
INDICATIONS THEREFOR

【技術領域】

本發明係關於激酶及調節激酶之化合物及其用途。特定實施例涵蓋能夠經受的住藉由用本發明之化合物調節激酶活性之治療之疾病適應症。

【先前技術】

本文所提供之資訊完全意欲幫助讀者對其進行瞭解。不認可所提供之資訊及所引用之參考文獻為本發明之先前技術。本文所引用之各參考文獻均以其全文引用的方式併入本文中。

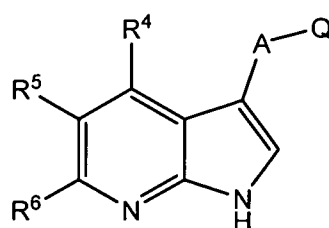
受體蛋白激酶調節控制生理功能過剩或涉及生理功能過剩之控制的關鍵訊號轉導級聯，所述生理功能包括細胞生長及增殖、細胞分化、細胞發育、細胞分裂、細胞黏著、應激反應、小範圍接觸所介導之軸突導引、轉錄調節、異常有絲分裂發生、血管新生、血管發育期間異常內皮細胞-細胞或細胞-基質互作、炎症、淋巴造血幹細胞活性、對特定細菌之保護免疫性、過敏性哮喘、對JNK訊號轉導途徑活化之異常組織特異性反應、細胞轉型、記憶、細胞凋零、神經肌肉突觸處之競爭性活性依賴性突觸修飾、疾病之免疫介導及鈣調節。因此，多種特定疾病狀態與蛋白激酶之異常調節相關。因此，在此項技術中對用於在治療各種疾病中調節受體蛋白激酶的其他化合物及其使用方法存在需要。

本申請案涉及以下所公開之專利申請案：WO 2004024895、US 20040142864、WO 2004078923、US 20050170431、WO 2005028624、US 20050164300及WO 2005062795，各申請案均以其全文(包括所有說明書、附圖及表)引用之方式並為所有目的併入本文。

【發明內容】

本發明一般而言係關於對蛋白激酶有活性之化合物及其在治療與激酶活性調節相關之疾病及病症中的用途，所述蛋白激酶包括(但不限於)B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3及/或Kit，並包括該等激酶之任何突變體。詳言之，本發明係關於下述式III化合物。因此，本發明提供用於包括調節蛋白激酶之療法的化合物之新穎用途，以及可用於包括調節蛋白激酶之療法的新穎化合物。

式III化合物具有以下結構：

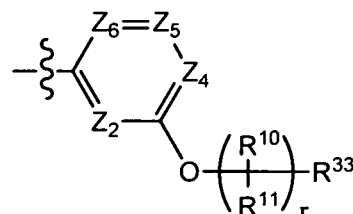
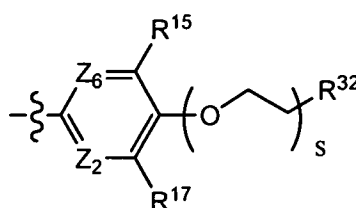
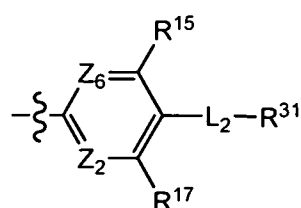


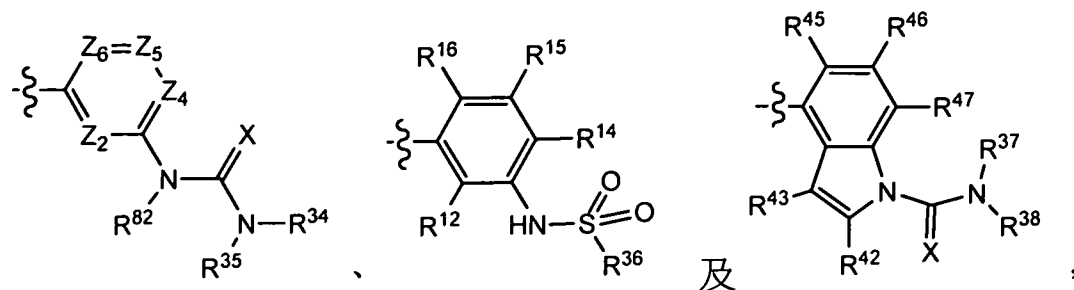
式III

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

Q具有選自由以下結構組成之群的結構：





其中 ξ 指示式III與A之連接點；

Z_2 為N或 CR^{12} ； Z_4 為N或 CR^{14} ； Z_5 為N或 CR^{15} ； Z_6 為N或 CR^{16} ；

L_2 係選自由 $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-O-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-S-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-C(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-C(S)-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)_2-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-C(O)NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-C(S)NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)_2NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}C(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}C(S)-(CR^{10}R^{11})_q-$ 及 $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}S(O)_2-(CR^{10}R^{11})_q-$ 組成之群；

p 及 q 獨立地為0、1或2，然而其限制條件在於 p 及 q 之至少一者為0；

r 為0、1或2；

s 為1或2；

X 為O或S；

A 係選自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 及 $-S(O)_2-$ 組成之群；

R^a 及 R^b 每次出現時係獨立地選自由氫、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 NR^8R^9 組成之群，其中低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基或二烷基胺基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫

基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺及環烷基胺基組成之群之取代基取代，然而其限制條件在於連接於烷氧基之O、烷硫基之S或單烷基胺基或二烷基胺基之N之烷基鏈碳的任何取代為氟；或者

R^a 與 R^b 組合形成3-7員單環環烷基或5-7員單環雜環烷基，其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

R^1 係選自由氫、低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C(O) R^7 、-C(S) R^7 、-S(O)₂ R^7 、-C(O)NHR⁷、-C(S)NHR⁷及-S(O)₂NHR⁷組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及-NR⁸R⁹組成之群之取代基取代，其中低碳數烷氧基、低碳數烷基硫基、單烷基胺基或二烷基胺基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代，然而其限制條件在於連接於烷氧基之O、烷硫基之S或單烷基胺基或二烷基胺基之N之烷基鏈碳的任何取代為氟，其進一步限制條件在於當 R^1 為低碳數烷基時，連接於-NR¹-之N之低碳數烷基碳上的任何取代為氟，且其中環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基組成之群之取代基取代；

R^7 係選自由低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成

之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及-NR⁸R⁹組成之群之取代基取代，然而其限制條件在於連接於-C(O)NHR⁷、-C(S)NHR⁷或-S(O)₂NHR⁷之N之烷基碳的任何取代為氟，其中低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基或二烷基胺基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代，然而其限制條件在於連接於烷氧基之O、烷硫基之S或單烷基胺基或二烷基胺基之N之烷基鏈碳上的任何取代為氟，且其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基組成之群之取代基取代；

R⁴、R⁵、R⁶、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R⁴²、R⁴³、R⁴⁵、R⁴⁶及R⁴⁷獨立地選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-CN、-NO₂及-LR²⁶組成之群；

L 每次出現時係獨立地選自由-(alk)_a-S-(alk)_b-、-(alk)_a-O-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)₂-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)O-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)O-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)NR²⁵-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)NR²⁵-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)₂NR²⁵-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵C(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵C(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵S(O)₂-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵C(O)O-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵C(S)O-

$(\text{alk})_b$ -、 $-(\text{alk})_a\text{-OC(O)NR}^{25}\text{-(alk)}_b$ -、 $-(\text{alk})_a\text{-OC(S)NR}^{25}\text{-(alk)}_b$ -、 $-(\text{alk})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)NR}^{25}\text{-(alk)}_b$ -、 $-(\text{alk})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)NR}^{25}\text{-(alk)}_b$ - 及 $-(\text{alk})_a\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2\text{NR}^{25}\text{-(alk)}_b$ -組成之群；

a及b獨立地為0或1；

alk 為 C_{1-3} 伸烷基或經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及-NR⁸R⁹組成之群之取代基所取代的 C_{1-3} 伸烷基，其中低碳數烷基或者低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、單烷基胺基或二烷基胺基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺及環烷基胺基組成之群之取代基取代，然而其限制條件在於連接於烷氧基之O、烷硫基之S或單烷基胺基或二烷基胺基之N之烷基鏈碳的任何取代為氟；

R²⁵ 每次出現時係獨立地選自由氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

R²⁶ 每次出現時係獨立地選自由氫(然而其限制條件在於氫不連接於L之S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S)之任一者)、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當R²⁶為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於L之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當R²⁶為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於L之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R¹⁰及¹¹每次出現時係獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基及視情況

經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷基氧基、經氟取代之低碳數烷基氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺及環烷基胺基組成之群之取代基取代的低碳數烷基所組成之群；或者

相同或鄰近碳原子上之任何兩個R¹⁰及R¹¹組合形成3-7員單環環烷基或5-7員單環雜環烷基，且任何其他R¹⁰及R¹¹獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基及視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷基氧基、經氟取代之低碳數烷基氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺及環烷基胺基組成之群之取代基取代的低碳數烷基所組成之群，且其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基、經氟取代之低碳數烷基氧基、低碳數烷基硫基、經氟取代之低碳數烷基硫基、單烷基胺基、二烷基胺及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

R⁸及R⁹與其所連接之氮組合形成5-7員雜環烷基或經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基、經氟取代之低碳數烷基氧基、低碳數烷基硫基及經氟取代之低碳數烷基硫基組成之群的取代基所取代之5-7員雜環烷基；

R¹⁷ 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基及-OR¹⁸組成之群；

R³¹ 及R³³獨立地選自由視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環烷基組成之群；

R³⁶ 係選自由經取代之甲基、視情況經取代之C₂₋₆烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當R³⁶為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於S(O)₂R³⁶之S(O)₂)、視情況經取代之

低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{36} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $S(O)_2R^{36}$ 之 $S(O)_2$)、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^{19}R^{20}$ 組成之群；

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 及 R^{38} 獨立地選自由氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 或 R^{38} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $NR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 或 $NR^{37}R^{38}$ 之N)、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 或 R^{38} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $NR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 或 $NR^{37}R^{38}$ 之N)、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或者

R^{34} 及 R^{35} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；或者

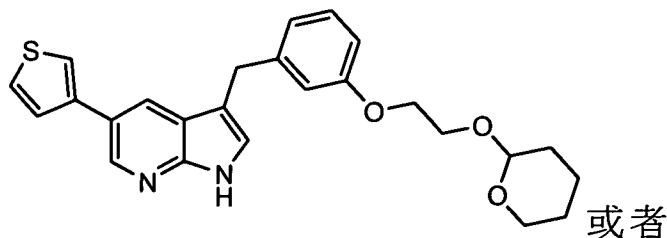
R^{37} 及 R^{38} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；

R^{32} 係選自由氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-OR^{18}$ 組成之群；

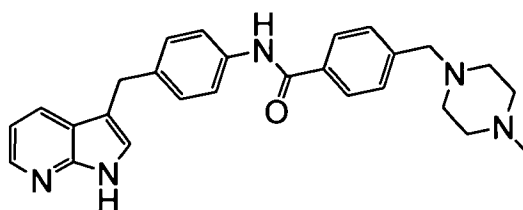
R^{82} 係選自氫或低碳數烷基；且

R^{18} 為氫或視情況經取代之低碳數烷基；

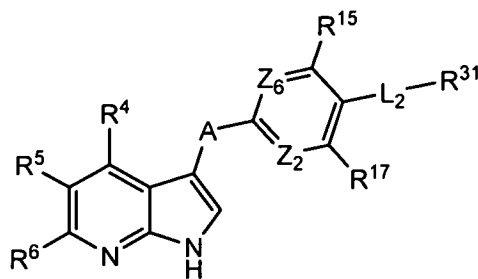
然而其限制條件在於該化合物不為具有以下結構之3-{3-[2-(四氫嘧喃-2-基氧基)-乙氧基]-苄基}-5-噻吩-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



具有以下結構之4-(4-甲基-吡嗪-1-基甲基)-N-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-苄醯胺



在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIa之結構：



式IIIa

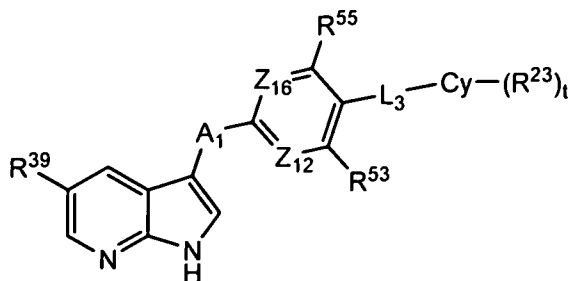
其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中A、L₂、Z₂、Z₆、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁵、R¹⁷及R³¹如對式III所定義。

在式IIIa化合物之一實施例中，R⁴及R⁶為氫，A為-O-、-CR^aR^b-、-NR¹-或-C(O)-，較佳為-CH₂-或-C(O)-，更佳為-CH₂-，R¹⁷選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，且R¹⁵係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟

取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在式IIIa化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫，A為-O-、 $-CR^aR^b$ -、 $-NR^1$ -或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ， R^{17} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟， R^{15} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群， Z_2 為N或 CR^{12} ， Z_6 為N或 CR^{16} ， R^{12} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群，且 R^5 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $NR^{21}R^{22}$ 組成之群，其中 R^{21} 為氫或低碳數烷基，且 R^{22} 為氫、低碳數烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且其中 R^5 、 R^{21} 或 R^{22} 當為低碳數烷基時其烷基鏈或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIb之結構：



式IIIb

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

A_1 為 $-O-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$ ；

Z_{12} 為 N 或 CR^{52} ；

Z_{16} 為 N 或 CR^{56} ；

R^{40} 及 R^{41} 獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群；或者

R^{40} 與 R^{41} 組合形成 3-7 員單環環烷基或 5-7 員單環雜環烷基，其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

L_3 係選自由 $-NR^{48}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、 $-OCH(R^{49})-$ 、 $-C(O)NR^{48}-$ 、 $-S(O)_2NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})O-$ 、 $-CH(R^{49})S-$ 、 $-NR^{48}C(O)-$ 及 $-NR^{48}S(O)_2-$ 組成之群；

R^{53} 及 R^{55} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺

基取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷基氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟；

R^{52} 及 R^{56} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

R^{49} 係選自由氫、低碳數烷基及經氟取代之低碳數烷基組成之群；

Cy 係選自由芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基組成之群；

R^{39} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、芳基、雜芳基及 $NR^{50}R^{51}$ 組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，且其中芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立取代基 R^{23} 所取代；

R^{50} 為氫或視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代的低碳數烷基；

R^{51} 為芳基或雜芳基，其中芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立取代基 R^{23} 所取代；

R^{23} 每次出現時係獨立地選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、鹵素、低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷

基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，其中作為 R^{23} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

R^{57} 係選自由低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、

$-C(O)NR^{48}R^{57}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 之O、S或N之烷基碳的任何取代為氟、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中作為 R^{57} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

R^{58} 每次出現時係獨立地選自由低碳數烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、

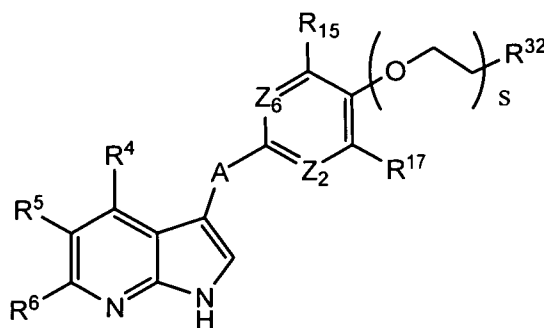
$C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 之O、S或N之烷基碳的任何取代為氟；

R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；且

t為0、1、2或3。

在式IIIb化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-CH_2-$ 。在一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-CH_2-$ ，且 R^{53} 及 R^{55} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIc之結構：



式IIIc

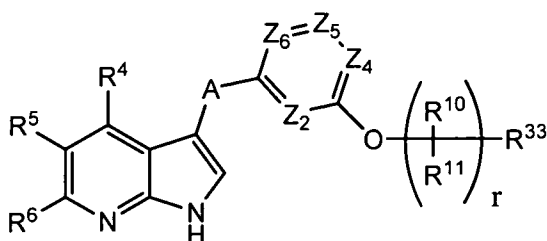
其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中A、s、 Z_2 、 Z_6 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{15} 、 R^{17} 及 R^{32} 如對式III所定義。

在式IIIc化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫，A為 $-O-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-NR^1-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-CH_2-$ ， R^{17} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取

代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，且 R^{15} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在式IIIc化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫，A為-O-、 $-CR^aR^b$ -、 $-NR^1$ -或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ， R^{17} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟， R^{15} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群， Z_2 為N或 CR^{12} ， Z_6 為N或 CR^{16} ， R^{12} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群，且 R^5 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^{21}R^{22}$ 組成之群，其中 R^{21} 為氫或低碳數烷基，且 R^{22} 為氫、低碳數烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且其中 R^5 、 R^{21} 或 R^{22} 當為低碳數烷基時其烷基鏈或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，此外其中 R^{32} 為視情況經取代之低碳數烷基或 $-OR^{18}$ ，其中 R^{18} 如對式III所定義。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIId之結構：



式IIIId

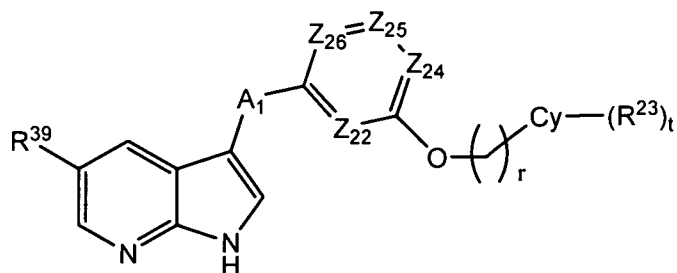
其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中A、r、Z₂、Z₄、Z₅、Z₆、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹及R³³如對式III所定義。

在式IIIId化合物之一實施例中，R⁴及R⁶為氫，A為-O-、-CR^aR^b-、-NR¹-或-C(O)-，較佳為-CH₂-或-C(O)-，Z₂為N或CR¹²，Z₄為N或CR¹⁴，Z₅為N或CR¹⁵，Z₆為N或CR¹⁶，且R¹²、R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟。在式IIIId化合物之一實施例中，R⁴及R⁶為氫，A為-O-、-CR^aR^b-、-NR¹-或-C(O)-，較佳為-CH₂-或-C(O)-，Z₂為N或CR¹²，Z₄為N或CR¹⁴，Z₅為N或CR¹⁵，Z₆為N或CR¹⁶，R¹²、R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，R¹⁰及R¹¹獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基及經氟取代之低碳數烷基組成之群，且R⁵係選

自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 組成之群，其中 R^{21} 為氫或低碳數烷基，且 R^{22} 為氫、低碳數烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且其中 R^5 、 R^{21} 或 R^{22} 當為低碳數烷基其烷基鏈或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代。

在式IIIId化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫， A 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ， Z_2 為 N 或 CR^{12} ， Z_4 為 N 或 CR^{14} ， Z_5 為 N 或 CR^{15} ， Z_6 為 N 或 CR^{16} ， Z_6 為 N 或 CR^{16} ， R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基及經氟取代之低碳數烷基組成之群，且 R^5 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 組成之群，其中 R^{21} 為氫或低碳數烷基，且 R^{22} 為氫、低碳數烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且其中 R^5 、 R^{21} 或 R^{22} 當為低碳數烷基時其烷基鏈或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIe之結構：



式IIIe

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

A_1 為 $-O-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$ ；

Z_{22} 為 N 或 CR^{62} ；

Z_{24} 為 N 或 CR^{64} ；

Z_{25} 為 N 或 CR^{65} ；

Z_{26} 為 N 或 CR^{66} ；

r 為 0、1 或 2；

R^{40} 及 R^{41} 獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群；或者

R^{40} 與 R^{41} 組合形成 3-7 員單環環烷基或 5-7 員單環雜環烷基，其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

R^{62} 、 R^{64} 、 R^{65} 及 R^{66} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數

烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟；

Cy 係選自由芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基組成之群；

R^{39} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、芳基、雜芳基及 $NR^{50}R^{51}$ 組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，且其中芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立取代基 R^{23} 所取代；

R^{50} 為氫或視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代的低碳數烷基；

R^{51} 為芳基或雜芳基，其中芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立取代基 R^{23} 所取代；

R^{23} 每次出現時係獨立地選自由 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、鹵素、低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，其中作為 R^{23} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-

$C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

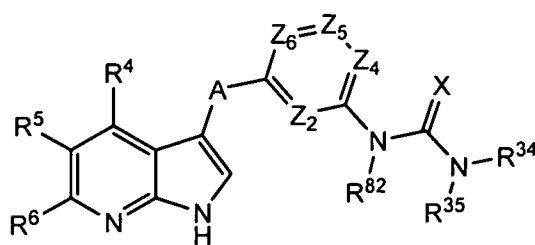
R^{57} 係選自由低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 之O、S或N之烷基碳的任何取代為氟、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中作為 R^{57} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

R^{58} 每次出現時係獨立地選自由低碳數烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 之O、S或N之烷基碳的任何取代為氟；

R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；且
t為0、1、2或3。

在式IIIe化合物之一實施例中， A_1 為 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在一實施例中， A_1 為 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，且 R^{62} 、 R^{64} 、 R^{65} 及 R^{66} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在一實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIIf之結構：



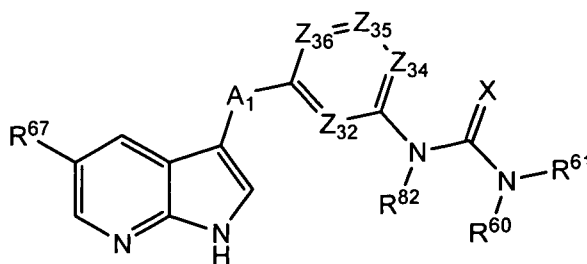
式IIIIf

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中 A 、 Z_2 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 X 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{34} 、 R^{35} 及 R^{82} 如對式III所定義。

在式IIIIf化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫， A 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ， Z_2 為 N 或 CR^{12} ， Z_4 為 N 或 CR^{14} ， Z_5 為 N 或 CR^{15} ， Z_6 為 N 或 CR^{16} ，且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之 $-\text{O}-$ 之烷基碳上的任何取代為氟。在式IIIIf化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫， A 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ， Z_2 為 N 或 CR^{12} ， Z_4 為 N 或 CR^{14} ， Z_5 為 N 或 CR^{15} ， Z_6 為 N 或 CR^{16} ， R^{12} 、

R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，且 R^{34} 及 R^{35} 中一者選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群，且 R^{34} 及 R^{35} 中之另一者為氫或低碳數烷基，或者 R^{34} 及 R^{35} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIg之結構：



式IIIg

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

A_1 為-O-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-C(O)-或-NR⁴⁸-；

Z_{32} 為N或CR⁷²；

Z_{34} 為N或CR⁷⁴；

Z_{35} 為N或CR⁷⁵；

Z_{36} 為N或CR⁷⁶；

X為O或S；

R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；

R^{40} 及 R^{41} 獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群；或者

R^{40} 及 R^{41} 組合形成3-7員單環環烷基或5-7員單環雜環烷基，其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

R^{72} 、 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基及低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟；

R^{67} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-OR⁶⁸、-SR⁶⁸、-NR⁶⁹R⁶⁸、-C(O)R⁶⁸、-C(S)R⁶⁸、-C(O)OR⁶⁸、-C(O)NR⁶⁹R⁶⁸、-C(S)NR⁶⁹R⁶⁸、-S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸、-NR⁶⁹C(O)R⁶⁸、-NR⁶⁹C(S)R⁶⁸、-NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸、-NR⁶⁹C(O)NH₂、-NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸、-NR⁶⁹C(S)NH₂、-NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸、-NR⁶⁹S(O)₂NH₂、-

$\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{68}$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$ 組成之群；

R^{60} 及 R^{61} 之一者為低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^{70}$ ，且 R^{60} 及 R^{61} 中之另一者為氫或低碳數烷基；

或者 R^{60} 及 R^{61} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；

R^{68} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(S)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C(S)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(O)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C(S)}\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

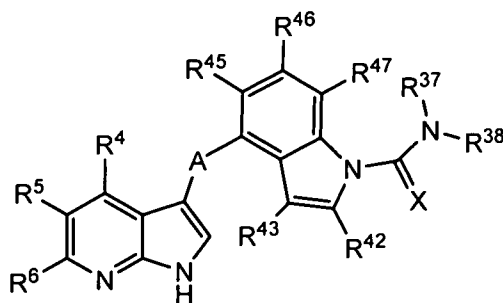
R^{69} 為氫或視情況經取代之低碳數烷基；

R^{70} 係選自由視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；且

R^{82} 為氫或低碳數烷基。

在式IIIg化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ 。

在式IIIg化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，且 R^{67} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 及 $-S(O)_2R^{68}$ 組成之群。在一實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIh之結構：



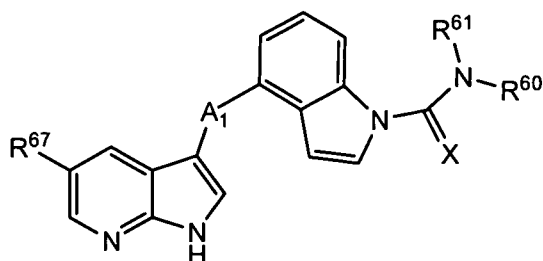
式IIIh

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中 A 、 X 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 如對式III所定義。

在式IIIh化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫， A 為 $-O-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-NR^1-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，且 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 獨立地選自由氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，此外其中 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 中至少一

者、至少兩者、至少三者、至少四者或較佳所有為氫。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIi之結構：



式IIIi

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

A_1 為-O-、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$ ；

X為O或S；

R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；

R^{40} 及 R^{41} 獨立地選自由氫、氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群；或者

R^{40} 及 R^{41} 組合形成3-7員單環環烷基或5-7員單環雜環烷基，其中單環環烷基或單環雜環烷基視情況經一或多個選自由鹵素、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基取代；

R^{67} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-

$C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 及 $-S(O)_2R^{68}$ 組成之群；

R^{60} 及 R^{61} 之一者為低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基或 $(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，且 R^{60} 及 R^{61} 中之另一者為氫或低碳數烷基；

或者 R^{60} 及 R^{61} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；

R^{68} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取

代之雜芳基組成之群；

R^{69} 為氫或視情況經取代之低碳數烷基；且

R^{70} 係選自由視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

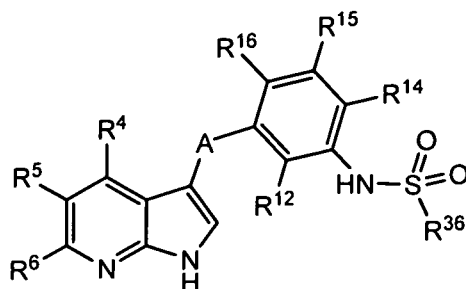
在式IIIi化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ 。

在式IIIi化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，且 R^{67} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 及 $-S(O)_2R^{68}$ 組成之群。

在式IIIi化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-C(O)-$ ， R^{67} 係選自由氫、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $NR^{21}R^{22}$ 組成之群，其中 R^{21} 為氫或低碳數烷基，且 R^{22} 為氫、低碳數烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且其中 R^{67} 、 R^{21} 或 R^{22} 當為低碳數烷基時其烷基鏈或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群組成之群之取代基所取代，且 R^{60} 及 R^{61} 之一者為低碳數烷基或經氟取代之低碳數烷基，且 R^{60} 及 R^{61} 中之另一者為氫或低碳數烷基。在一實施例中， A_1 為 $-C(O)-$ ， R^{67} 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，且 R^{60} 及 R^{61} 之一者為低碳數烷

基或經氟取代之低碳數烷基，且 R^{60} 及 R^{61} 中之另一者為氫或低碳數烷基。

在一些實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIj之結構：



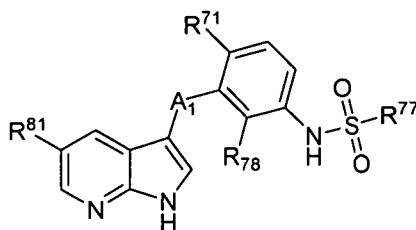
式IIIj

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，其中A、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{36} 如對式III所定義。

在式IIIj化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫，A為-O-、 $-CR^aR^b$ -、 $-NR^1$ -或-C(O)-，較佳為-CH₂-或-C(O)-，且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，較佳其中 R^{14} 及 R^{15} 為氫，更佳其中 R^{12} 為氟， R^{16} 為氫、氟或氯，且 R^{14} 及 R^{15} 為氫。在式IIIj化合物之一實施例中， R^4 及 R^6 為氫，A為-O-、 $-CR^aR^b$ -、 $-NR^1$ -或-C(O)-，較佳為-CH₂-或-C(O)-， R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基及低碳數烷氧基組成之群，其中低碳數烷基或低碳數烷氧基之烷基鏈視情況經一或多個選自由氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制

條件在於連接於低碳數烷氧基之-O-之烷基碳上的任何取代為氟，較佳其中 R^{14} 及 R^{15} 為氫，更佳其中 R^{12} 為氟， R^{16} 為氫、氟或氯，且 R^{14} 及 R^{15} 為氫，且 R^{36} 係選自由視情況經取代之 C_{2-6} 烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及-NR¹⁹R²⁰組成之群，其中 R^{19} 及 R^{20} 如對式III所定義，此外其中 R^{19} 及 R^{20} 之一者為氫或視情況經取代之低碳數烷基，且 R^{19} 及 R^{20} 中之另一者選自由氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

在一實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIk之結構：



式IIIk

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

A_1 為-O-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-C(O)-或-NR⁴⁸-；

R^{81} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-OR⁶⁸、-SR⁶⁸、-NR⁶⁹R⁶⁸、-C(O)R⁶⁸、-C(S)R⁶⁸、-C(O)OR⁶⁸、-

$C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 及 $-S(O)_2R^{68}$ 組成之群；

R^{71} 及 R^{78} 獨立地選自由氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基及經氟取代之 C_{1-3} 烷基所組成之群；

R^{77} 係選自由經取代之甲基、視情況經取代之 C_{2-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^{79}R^{80}$ 組成之群，其中甲基視情況經一或多個選自由視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群之取代基所取代；

R^{68} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 之N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O)或C(S))、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取

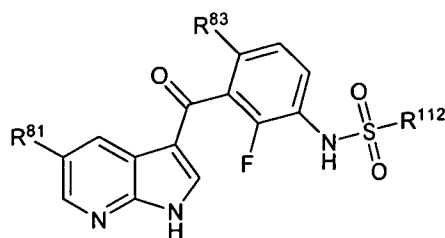
代之雜芳基組成之群； R^{69} 為氫或視情況經取代之低碳數烷基；且

R^{79} 及 R^{80} 獨立地為氫或視情況經取代之低碳數烷基，或者 R^{79} 及 R^{80} 與其所連接之氮組合形成視情況經取代之5-7員雜環烷基。

在式IIIk化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-C(O)-$ 。

在式IIIk化合物之一實施例中， A_1 為 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，較佳為 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，更佳為 $-C(O)-$ ，且 R^{81} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 及 $-S(O)_2R^{68}$ 組成之群。

在一實施例中，式III化合物具有根據以下亞類結構式IIIIm之結構：



式IIIIm

其所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，

其中：

R^{81} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經

取代之雜芳基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 組成之群；

R^{83} 係選自由氫、氟及氯組成之群；

R^{112} 係選自由視情況經取代之 C_{2-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$ 組成之群；

R^{68} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 之 N 、 S 、 O 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}(\text{S})$)、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{68} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 之 N 、 S 、 O 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}(\text{S})$)、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取

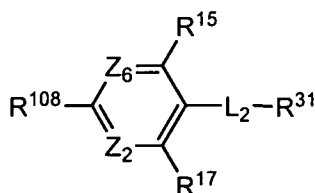
代之雜芳基組成之群；

R^{69} 係選自由氫及視情況經取代之低碳數烷基組成之群；且

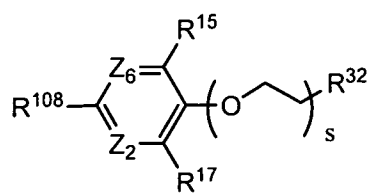
R^{79} 及 R^{80} 獨立地為氫或視情況經取代之低碳數烷基，或者 R^{79} 及 R^{80} 與其所連接之氮組合形成視情況經取代之5-7員雜環烷基。

在式III_m化合物之一實施例中， R^{81} 係選自由氫、鹵素、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基、視情況經取代之低碳數炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-CN、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁶⁸、-SR⁶⁸、-NR⁶⁹R⁶⁸、-C(O)R⁶⁸、-C(S)R⁶⁸、-C(O)NR⁶⁹R⁶⁸、-S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸、-NR⁶⁹C(O)R⁶⁸、-NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸、-S(O)R⁶⁸及-S(O)₂R⁶⁸組成之群。

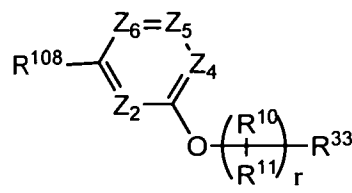
在一態樣中，本發明包括適用作製備式III化合物中之中間物的化合物，該等化合物具有選自由如下式IV、式V、式VI、式VII及式VIII組成之群之結構：



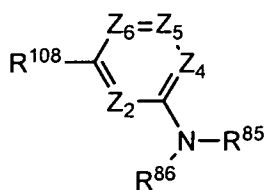
式IV



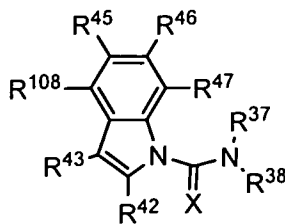
式V



式VI



式VII



式VIII

其中：

Z_2 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 L_2 、 X 、 r 、 s 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 如對式III所定義；

R^{108} 係選自由 $-C(O)R^{84}$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-CH_2OS(O)_2R^{109}$ 組成之群；

R^{109} 係選自由低碳數烷基及芳基組成之群；

R^{84} 係選自由氫、低碳數烷氧基、 $-OH$ 及 $-Cl$ 組成之群；

R^{85} 係選自由氫、氮保護基、 $-S(O)_2R^{87}$ 、 $-C(O)NR^{88}R^{89}$ 及 $-C(S)NR^{88}R^{89}$ 組成之群；

R^{86} 係選自由氫、低碳數烷基及氮保護基組成之群；

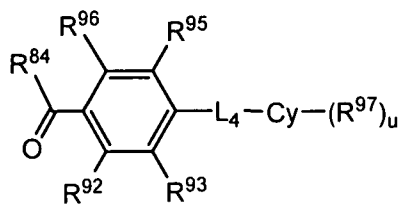
R^{87} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烯基(然而其限制條件在於當 R^{87} 為視情況經取代之低碳數烯基時，其烯性碳不連接於 $S(O)_2$)、視情況經取代之低碳數炔基(然而其限制條件在於當 R^{87} 為視情況經取代之低碳數炔基時，其炔性碳不連接於 $S(O)_2$)、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^{90}R^{91}$ 組成之群，且

R^{88} 、 R^{89} 、 R^{90} 及 R^{91} 獨立地選自由氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或者

R^{88} 及 R^{89} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之 5-7 員雜環烷基或視情況經取代之 5 或 7 員含氮雜芳基。

在式 IV、V、VI、VII 或 VIII 之化合物之一實施例中， R^{108} 為 $-C(O)R^{84}$ ，較佳其中 R^{84} 為氫。在式 IV、V、VI、VII 或 VIII 之化合物之一實施例中， Z_2 為 N 或 CR^{12} ， Z_4 為 N 或 CR^{14} ， Z_5 為 N 或 CR^{15} ，且 Z_6 為 N 或 CR^{16} ，且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在一實施例中，式 IV 化合物具有根據以下亞類結構式 IVa 之結構：



式IVa

其中：

R^{84} 係選自由氫、低碳數烷氧基、-OH及-Cl組成之群；

R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 及 R^{96} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

L_4 係選自由- NR^{48} -、-S-、-O-、- $NR^{48}CH(R^{49})$ -、- $SCH(R^{49})$ -、- $OCH(R^{49})$ -、- $C(O)NR^{48}$ -、- $S(O)_2NR^{48}$ -、- $CH(R^{49})NR^{48}$ -、- $CH(R^{49})O$ -、- $CH(R^{49})S$ -、- $NR^{48}C(O)$ -及- $NR^{48}S(O)_2$ -組成之群；

Cy 係選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；

R^{97} 每次出現時係獨立地選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、鹵素、低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，其中作為 R^{97} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-

$S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

R^{49} 係選自由氫、低碳數烷基及經氟取代之低碳數烷基組成之群；

R^{57} 係選自由低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 之 O、S 或 N 之烷基碳的任何取代為氟、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中作為 R^{57} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、

$-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；且

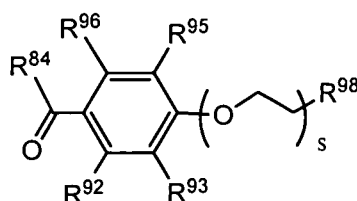
R^{58} 每次出現時係獨立地選自由低碳數烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 之 O、S 或 N 之烷基碳的任何取代為氟；

R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；且

u 為 0、1、2 或 3。

在式IVa化合物之一實施例中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 及 R^{96} 之至少兩者為氫。在一實施例中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 及 R^{96} 之至少兩者為氫， L_4 為- $NR^{48}CH(R^{49})$ -、- $SCH(R^{49})$ -或- $OCH(R^{49})$ -， L_4 較佳為- OCH_2 -， Cy 為芳基或雜芳基，且 R^{97} 各自獨立地選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在一實施例中，式V化合物具有根據以下亞類結構式Va之結構：



式Va

其中：

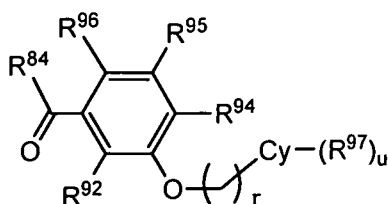
R^{84} 係選自由氫、低碳數烷氧基、-OH及-Cl組成之群；

R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 及 R^{96} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

R^{98} 係選自由氫、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；且

s 為0、1或2；

在一實施例中，式VI化合物具有根據以下亞類結構式VIa之結構：



式VIa

其中：

R^{84} 係選自由氫、低碳數烷氧基、-OH及-Cl組成之群；

R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 及 R^{96} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

Cy 係選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；

R^{97} 每次出現時係獨立地選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、鹵素、低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，其中作為 R^{97} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

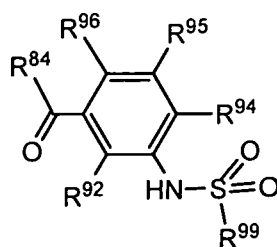
R^{57} 係選自由低碳數烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷或-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷之O、S或

N之烷基碳的任何取代為氟、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中作為 R^{57} 或作為低碳數烷基之取代基的環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

R^{58} 每次出現時係獨立地選自由低碳數烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個選自由氟、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸或-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸之O、S或N之烷基碳的任何取代為氟； R^{48} 每次出現時係獨立地為氫或低碳數烷基；且r為0、1或2。

在式VIa化合物之一實施例中， R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 及 R^{96} 之至少兩者為氫。在一實施例中， R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 及 R^{96} 之至少兩者為氫，Cy為芳基或雜芳基，且 R^{97} 各自獨立地選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群。

在一實施例中，式VII化合物具有根據以下亞類結構式VIIa之結構：



式VIIa

其中：

R^{84} 係選自由氫、低碳數烷基氧基、-OH及-Cl組成之群；

R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 及 R^{96} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基及經氟取代之低碳數烷基氧基組成之群；

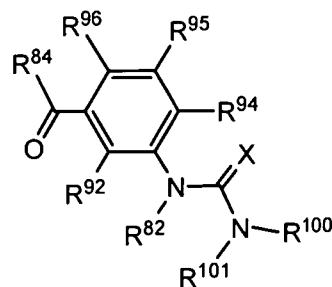
R^{99} 係選自由視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及- $NR^{79}R^{80}$ 組成之群；且

R^{79} 及 R^{80} 獨立地為氫或視情況經取代之低碳數烷基，或者 R^{79} 及 R^{80} 與其所連接之氮組合形成視情況經取代之5-7員雜環烷基。

在式 VIIa 化合物之一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 之一者選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基及經氟取代之低碳數烷基氧基組成之群，且 R^{92} 及 R^{96} 中之另一者選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基及經氟取代之低碳數烷基氧基組成之群；在另一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 之一者為氫、氟或氯，且 R^{92} 及 R^{96} 中之另一者為氟或氯；在另一實施例中， R^{92} 為氟，且 R^{96} 為氫、氟或氯；在另一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 均為氟。

在式 VIIa 化合物之一實施例中， R^{94} 及 R^{95} 為氫；在另一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 之一者選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基及經氟取代之低碳數烷基氧基組成之群，且 R^{92} 及 R^{96} 中之另一者選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷基氧基及經氟取代之低碳數烷基氧基組成之群；在另一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 之一者選自氫、氟或氯，且 R^{92} 及 R^{96} 中之另一者選自氟或氯；在另一實施例中， R^{92} 為氟，且 R^{96} 係選自氫、氟或氯；在另一實施例中， R^{92} 及 R^{96} 均為氟。

在一實施例中，式 VII 化合物具有根據以下亞類結構式 VIIb 之結構：



式 VIIb

其中：

X為O或S；

R⁸⁴ 係選自由氫、低碳數烷氧基、-OH及-Cl組成之群；

R⁹²、R⁹⁴、R⁹⁵及R⁹⁶獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

R⁸² 為氫或低碳數烷基；

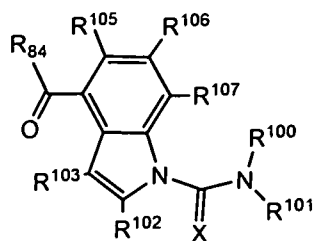
R¹⁰⁰及R¹⁰¹之一者為低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基或-(CH₂)₀₋₂R⁷⁰，且R¹⁰⁰及R¹⁰¹中之另一者為氫或低碳數烷基；或者

R¹⁰⁰及R¹⁰¹連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；且

R⁷⁰係選自由視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

在式VIIb化合物之一實施例中，R⁹²、R⁹⁴、R⁹⁵及R⁹⁶之至少兩者為氫。在一實施例中，R⁹²、R⁹⁴、R⁹⁵及R⁹⁶之至少兩者為氫，R⁷⁰為芳基或雜芳基，其中芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群之取代基所取代。

在一實施例中，式VIII化合物具有根據以下亞類結構式VIIIa之結構：



式VIIIa

其中：

X為O或S；

R^{84} 係選自由氫、低碳數烷氧基、-OH及-Cl組成之群；

R^{102} 、 R^{103} 、 R^{105} 、 R^{106} 及 R^{107} 獨立地選自由氫、鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群；

R^{100} 及 R^{101} 之一者為低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基或 $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，且 R^{100} 及 R^{101} 中之另一者為氫或低碳數烷基；

或者 R^{100} 及 R^{101} 連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之5-7員雜環烷基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基；且

R^{70} 係選自由視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

在式VIIIa化合物之一實施例中， R^{102} 、 R^{103} 、 R^{105} 、 R^{106} 及 R^{107} 之至少兩者、亦為至少三者、亦為至少四者或其所有均為氫。在一實施例中， R^{102} 、 R^{103} 、 R^{105} 、 R^{106} 及 R^{107} 之至少兩者、亦為至少三者、亦為至少四者或其所有均為氫，且 R^{70} 為芳基或雜芳基，其中芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由鹵素、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基及經氟取代之低碳數烷氧基組成之群之取代基所取代。

在上述化合物之一些實施例中，將其中N(除了其中N為雜芳環原

子之外)、O或S連接於亦連接於N(除了其中N為雜芳環原子之外)、O或S之碳或者其中N(除了其中N為雜芳環原子之外)、O、C(S)、C(O)或S(O)_n(n為0-2)連接於烯基之烯性碳或連接於炔基之炔性碳的化合物排除；因此，在一些實施例中，將包括諸如以下鍵聯之鍵聯的化合物排除出本發明：-NR-CH₂-NR-、-O-CH₂-NR-、-S-CH₂-NR-、-NR-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-S-CH₂-O-、-NR-CH₂-S-、-O-CH₂-S-、-S-CH₂-S-、-NR-CH=CH-、-CH=CH-NR-、-NR-C≡C-、-C≡C-NR-、-O-CH=CH-、-CH=CH-O-、-O-C≡C-、-C≡C-O-、-S(O)₀₋₂-CH=CH-、-CH=CH-S(O)₀₋₂-、-S(O)₀₋₂-C≡C-、-C≡C-S(O)₀₋₂-、-C(O)-CH=CH-、-CH=CH-C(O)-、-C≡C-C(O)-或-C(O)-C≡C-、-C(S)-CH=CH-、-CH=CH-C(S)-、-C≡C-C(S)-或-C(S)-C≡C-。

除非明確相反地指示，否則關於本文之化合物而言，化合物或化合物之基團的說明包括該等化合物、前藥及所有立體異構體之醫藥學上可接受之鹽。關於式III化合物而言，應瞭解該參考包括式IIIa-III_m之化合物及其所有子實施例。

在一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之式III化合物。術語"治療"、"療法"及類似術語係指投與有效預防、減輕或改善疾病或病症之一或多種症狀(意即適應症)及/或延長所治療受檢者之存活時間之量的物質(例如式III化合物)。術語"蛋白激酶所介導之疾病或病症"係指其中蛋白激酶之生物功能影響疾病或病症之發展及/或進程及/或其中蛋白激酶之調節改變疾病或病症之發展、進程及/或症狀的疾病或病症。蛋白激酶所介導之疾病或病症包括調節對其提供治療益處之疾病或病症，例如其中用包括本文所述化合物之蛋白激酶抑制劑之治療對罹患該疾病或病症或者存在該疾病或病症之風險的受檢者提供治療益處。在一態樣中，該方法包括與一或多種用於該疾病

或病症之其他療法組合向受檢者投與有效量之式III化合物。

在一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中Raf蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之式III化合物。術語"Raf蛋白激酶所介導之疾病或病症"、"Raf所介導之疾病或病症"及類似術語係指其中Raf激酶(包括其任何突變體)之生物功能影響疾病或病症之發展及/或進程及/或其中Raf蛋白激酶之調節改變疾病或病症之發展、進程及/或症狀的疾病或病症。Raf蛋白激酶包括(但不限於)B-Raf、B-Raf之突變體、c-Raf-1及c-Raf-1之突變體。在一實施例中，Raf蛋白激酶為B-Raf突變體V600E。在另一實施例中，該疾病或病症為可由V600E突變型B-Raf之抑制劑所能治療之癌症。Raf蛋白激酶所介導之疾病或病症包括Raf抑制對其提供治療益處之疾病或病症，例如其中用包括本文所述化合物之Raf抑制劑之治療對罹患該疾病或病症或者存在該疾病或病症之風險的受檢者提供治療益處。在一態樣中，該方法包括與一或多種用於該疾病或病症之其他療法組合向受檢者投與有效量之式III化合物。

在一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中Fms蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之式III化合物。術語"Fms蛋白激酶所介導之疾病或病症"、"Fms所介導之疾病或病症"及類似術語係指其中Fms蛋白激酶(包括其任何突變體)之生物功能影響疾病或病症之發展及/或進程及/或其中Fms之調節改變疾病或病症之發展、進程及/或症狀的疾病或病症。Fms所介導之疾病或病症包括Fms抑制向其提供治療益處之疾病或病症，例如其中用包括本文所述化合物之Fms抑制劑之治療對罹患該疾病或病症或者存在該疾病或病症之風險的受檢者提供治療益處。在一態樣中，該方法包括與一或多種用於該疾病或病症之其他療法組合向受檢者投與有效量之式III化合物。

在一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中Kit蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之式III化合物。術語"Kit所介導之疾病或病症"、"Kit蛋白激酶所介導之疾病或病症"及類似術語係指其中Kit蛋白激酶(包括其任何突變體)之生物功能影響疾病或病症之發展及/或進程及/或其中Kit之調節改變疾病或病症之發展、進程及/或症狀的疾病或病症。Kit所介導之疾病或病症包括Kit抑制對其提供治療益處之疾病或病症，例如其中用包括本文所述化合物之Kit抑制劑之治療對罹患該疾病或病症或者存在該疾病或病症之風險的受檢者提供治療益處。在一態樣中，該方法包括與一或多種用於該疾病或病症之其他療法組合向受檢者投與有效量之式III化合物。

在一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中Jnk蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之式III化合物。術語"Jnk所介導之疾病或病症"、"Jnk蛋白激酶所介導之疾病或病症"及類似術語係指其中Jnk激酶(例如，Jnk1、Jnk2、Jnk3)或其任何突變體之生物功能影響疾病或病症之發展及/或進程及/或其中Jnk激酶之調節改變疾病或病症之發展、進程及/或症狀的疾病或病症。Jnk所介導之疾病或病症包括Jnk抑制對其提供治療益處之疾病或病症，例如其中用包括本文所述化合物之Jnk抑制劑之治療對罹患該疾病或病症或者存在該疾病或病症之風險的受檢者提供治療益處。在一態樣中，該方法包括與一或多種用於該疾病或病症之其他療法組合向受檢者投與有效量之式III化合物。Jnk蛋白激酶包括(但不限於)Jnk1、Jnk2或Jnk3。

在一實施例中，如在通常所接受之激酶活性檢定中所測定，本發明之化合物具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，對於

選自由B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3及Kit及其任何突變體組成之群的至少一種激酶，任何式III之化合物具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，對於選自由B-Raf、B-Raf V600E突變體、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3及Kit組成之群的至少一種激酶，較佳為B-Raf、B-Raf V600E突變體或c-Raf-1，任何式III之化合物具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。

在一實施例中，如在通常所接受之Raf激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Raf激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，對於B-Raf、c-Raf-1或B-Raf V600E突變體，式III化合物具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，式III化合物相對於一或多種其他Raf激酶選擇性地抑制一種Raf激酶。在一實施例中，式III化合物相對於野生型激酶選擇性地抑制Raf激酶之突變體，例如B-Raf V600E相對於野生型B-Raf。

在一實施例中，如在通常所接受之Fms激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Fms激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，式III化合物相對於Kit激酶選擇性地抑制Fms激酶。

在一實施例中，如在通常所接受之Kit激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Kit激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。

在一實施例中，如在通常所接受之Jnk激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Jnk激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，如在通常所接受之Jnk1激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Jnk1激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，如在通常所接受之Jnk2激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Jnk2激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，如在通常所接受之Jnk3激酶活性檢定中所測定，式III之化合物為Jnk3激酶之抑制劑，且具有小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一實施例中，式III化合物相對於一或多種其他Jnk激酶選擇性地抑制一種Jnk激酶，諸如相對於Jnk2及/或Jnk3選擇性地抑制Jnk1，相對於Jnk3及/或Jnk1選擇性地抑制Jnk2，或相對於Jnk1及/或Jnk2選擇性地抑制Jnk3。

進一步關於任何上述實施例，本發明之化合物抑制激酶突變之效應，包括(但不限於)與諸如癌症之疾病狀況相關之突變。舉例而言，B-Raf V600E突變體在諸如黑素瘤之一些癌症中以高百分比存在，且本發明之化合物抑制此突變體之激酶活性。

進一步關於任何上述實施例，本發明之化合物可相對於一或多種其他激酶選擇性地抑制一種激酶，其中抑制較佳關於任何其他激酶為選擇性的，無論是否為本文所討論之激酶或其他激酶。在一實施例中，該化合物可相對於野生型激酶選擇性地抑制激酶突變之效應，例如B-Raf V600E相對於野生型B-Raf。在一實施例中，該化合物可相對於Kit選擇性地抑制Fms。如在通常所接受之激酶活性檢定中所測定，

一種激酶相對於另一種之選擇性抑制在於對一種激酶之 IC_{50} 可小於對任何其他激酶之 IC_{50} 的至少約2倍，亦為5倍，亦為10倍，亦為20倍，亦為50倍或至少約100倍。

在另一態樣中，本發明提供用於治療動物受檢者中蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法，其中該方法包括向該受檢者投與有效量之包括式III化合物之組合物。

在一態樣中，本發明提供用於藉由向受檢者投與有效量之包括式III化合物之組合物來治療由選自由B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3及Kit及其任何突變體組成之群的蛋白激酶所介導之疾病或病症的方法。

在一態樣中，本發明提供用於藉由向受檢者投與有效量之包括式III化合物之組合物來治療由B-Raf、c-Raf-1或B-Raf V600E所介導之疾病或病症的方法。在一態樣中，本發明提供用於藉由與一或多種治療疾病或病症之合適療法組合向受檢者投與有效量的包括式III化合物之組合物來治療由B-Raf、c-Raf-1或B-Raf V600E所介導之疾病或病症的方法。在一態樣中，本發明提供用於藉由與一或多種合適抗癌療法(諸如一或多種化學治療藥物)組合向受檢者投與有效量的包括式III化合物之組合物來治療由B-Raf V600E突變體所介導之疾病或病症的方法。

在另一態樣中，本發明提供用於藉由向哺乳動物投與治療有效量之式III化合物、該化合物之前藥或該化合物或前藥的醫藥學上可接受之鹽來治療或預防哺乳動物中之疾病或病症的方法。該化合物可為單獨的或可為組合物之部分。在另一態樣中，本發明提供用於藉由與一或多種治療疾病或病症之合適療法組合向哺乳動物投與治療有效量之式III化合物、該化合物之前藥或該化合物或前藥的醫藥學上可接受之鹽來治療或預防哺乳動物中之疾病或病症的方法。

在另一態樣中，本發明提供包括治療有效量之式III化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑的組合物。該組合物可包括複數種不同藥理學活性化合物，其可包括複數種式III化合物。

在一相關態樣中，本發明提供包括如本文所述之組合物的套組。在一些實施例中，將該組合物封裝於(例如)小瓶、瓶、燒瓶中，其可進一步封裝於(例如)盒、封套或包中；該組合物由美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)或類似管理機構批准用於投與例如人類之哺乳動物；該組合物經批准投與例如人類之哺乳動物用於蛋白激酶所介導之疾病或病症；本發明之套組包括書面使用說明書及/或該組合物適於或經批准以投與例如人類之哺乳動物用於蛋白激酶所介導之疾病或病症的其他指示；且該組合物以單位劑量或單劑量形式封裝，例如單計量藥丸、膠囊或類似形式。

在涉及以式III化合物治療或預防疾病或病症之態樣中，疾病或病症係例如(但不限於)選自由以下疾病組成之群：神經疾病，諸如缺血性中風、腦血管缺血、多發梗塞性癱瘓、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease(AD))、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化症、癱瘓、老年性舞蹈病及亨廷頓舞蹈病(Huntington's disease)；贅生性疾病及相關併發症，包括化療引發之低氧症、胃腸道間質瘤(GIST)、前列腺腫瘤、肥大細胞瘤(包括犬肥大細胞瘤)、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、黑素瘤、肥大細胞增多症、膠質瘤、惡性膠質瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤(例如神經外胚層起源之肉瘤)、癌症(例如肺癌、乳癌、胰腺癌、腎癌、女性生殖道癌、原位性癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)、多發性神經纖維瘤(包括施旺(Schwann)細胞瘤形成)、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管

新生及甲狀腺癌、肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、胰腺癌、肺癌(例如小細胞肺癌)、乳癌、結腸癌、前列腺癌、睪丸癌及卵巢癌；神經性或炎性來源之疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛及偏頭痛；心臟血管疾病，包括心力衰竭、心臟肥大、血栓形成(例如栓塞性微血管病變症候群)、動脈粥樣硬化、再灌注損傷及缺血(例如腦血管缺血、肝臟缺血)；炎症，包括(但不限於)多囊腎病(PKD)、年齡相關性黃斑病變、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、炎性腸道疾病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、系統性紅斑狼瘡、修格蘭氏症候群(Sjogren's Syndrome)、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷弗病(Grave's disease)、重症肌無力、多發性硬化症、骨性關節炎、子宮內膜異位、癥瘕形成、血管再狹窄、纖維化病、嗜伊紅白血球增多症、CNS炎症、胰腺炎、腎炎、異位性皮炎及肝炎；免疫缺陷疾病、器官移植體排斥、移植物抗宿主病；腎臟或前列腺疾病，包括糖尿病腎病、腎硬化、血管球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡腎炎、前列腺增生、慢性腎衰竭、腎小管壞死、糖尿病相關性腎臟併發症及肥大；代謝疾病，包括1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖症、肝臟脂肪變性、胰島素抵抗、高血糖症、脂解及肥胖症；感染，包括(但不限於)幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)及流感病毒(*Influenza virus*)、發燒、敗血病；肺病，包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、哮喘、過敏症、支氣管炎、肺氣腫及肺纖維化；遺傳發育疾病，諸如努南症候群(N Noonan's syndrome)、克斯提洛氏症候群(Costello syndrome)、(面部皮膚骨骼症候群)、美洲豹症候群、心臟皮腱膜症候群(CFC)及引起心臟血管、骨骼、腸內、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群異常；及骨結構或礦物化之病症，包括骨質疏鬆症、骨折風險增加、高鈣血症及骨轉移。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療B-Raf所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：神經疾病，諸如缺血性中風、多發梗塞性癱瘓、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病；腫瘤疾病，包括(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、肉瘤、癌症(例如肺癌、乳癌、胰腺癌、腎癌)、淋巴瘤(例如組織細胞淋巴瘤)及甲狀腺癌、肺癌(例如小細胞肺癌)、肝癌、乳癌、卵巢癌及結腸癌、多發性神經纖維瘤、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管新生；神經性或炎性來源之疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛及偏頭痛；心臟血管疾病，包括心力衰竭、心臟肥大、血栓形成(例如栓塞性微血管病變症候群)、動脈粥樣硬化、再灌注損傷；炎症，包括(但不限於)牛皮癬、多囊腎病(PKD)、關節炎及自體免疫疾病及病症、骨性關節炎、子宮內膜異位、癥瘕形成、血管再狹窄、纖維化病、類風濕性關節炎、炎性腸道疾病(IBD)；免疫缺陷疾病、器官移植體排斥、移植物抗宿主病；腎臟或前列腺疾病，包括糖尿病腎病、腎硬化、血管球性腎炎、前列腺增生；代謝疾病、肥胖症；感染，包括(但不限於)幽門螺旋桿菌及流感病毒、發燒、敗血病；肺病，包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳發育疾病，諸如努南症候群、克斯提洛氏症候群、(面部皮膚骨骼症候群)、美洲豹症候群、心臟皮腱膜症候群(CFC)及引起心臟血管、骨骼、腸內、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群異常。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療c-Raf-1所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌及腎細胞癌、急性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、腫瘤血管新生及神經內分泌腫瘤，諸如骨髓甲狀腺癌、類癌瘤、小細胞肺癌及嗜鉻細胞瘤。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Fms所介導之疾病

或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：包括類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡(SLE)、韋格納肉芽腫及移植體排斥之免疫病症、包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺氣腫及動脈粥樣硬化之炎性疾病、包括胰島素抵抗、高血糖症及脂解之代謝疾病、包括骨質疏鬆症、骨折風險增加、高鈣血症及骨轉移之骨結構或礦物化之疾病、包括腎炎(例如血管球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關性腎臟併發症及肥大之腎病以及癌症，包括多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、乳癌及卵巢癌。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Jnk所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：代謝疾病，包括1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖症及肝臟脂肪變性；心臟血管疾病，諸如動脈粥樣硬化、缺血(例如腦血管缺血、肝臟缺血)、再灌注損傷及心臟肥大；腎臟疾病，諸如慢性腎衰竭；贅生性疾病及相關併發症，包括化療引發之低氧症、前列腺腫瘤、骨髓性白血病及肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、胰腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、前列腺癌及卵巢癌；移植體排斥；神經性或炎性來源之疼痛，包括急性疼痛及慢性疼痛；炎症及自體免疫疾病，包括年齡相關性黃斑病變、類風濕性關節炎、炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、系統性紅斑狼瘡、修格蘭氏症候群、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷弗病及多發性硬化症，及其他器官中之炎症，包括CNS炎症、胰腺炎、腎炎、異位性皮炎及肝炎；氣道炎性疾病，諸如哮喘、過敏症、支氣管炎、肺纖維化、慢性阻塞性肺疾病；神經疾病，諸如中風、腦血管缺血、神經退化性疾病，諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化症、癡呆、老年性舞蹈病、頭部及脊髓損傷及亨廷頓舞蹈病。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Jnk1所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖症及肝臟脂肪變性。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Jnk2所介導之諸如動脈粥樣硬化之疾病或病症的藥物。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Kit所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：炎性疾病，包括自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、炎性腸道症候群、克隆氏病、系統性紅斑狼瘡、修格蘭氏症候群、牛皮癬及多發性硬化症，氣道炎性疾病，諸如哮喘、過敏症、肺纖維化及慢性阻塞性肺病，及其他器官中之炎症，諸如CNS炎症、胰腺炎、腎炎及肝炎；神經疾病，諸如中風、腦血管缺血，及神經退化性疾病，諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病及亨廷頓舞蹈病；及贅生性疾病，諸如前列腺腫瘤及骨髓性白血病。

在一相關態樣中，式III化合物可用於製備治療Kit所介導之疾病或病症的藥物，該疾病或病症係選自由以下各疾病組成之群：惡性腫瘤，包括肥大細胞瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、惡性膠質瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、女性生殖道癌、神經外胚層起源之肉瘤、結腸直腸癌、原位性癌、施旺細胞瘤相關性多發性神經纖維瘤、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞瘤、黑素瘤及犬肥大細胞瘤，及炎性疾病，包括哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、炎性腸道症候群、移植體排除及嗜伊紅白血球增多症。

其他態樣及實施例將根據以下實施方式及申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

除非另外清楚指出，否則採用本文所用之以下定義：

"鹵素"係指所有鹵素，意即氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

"羥基"係指基團-OH。

"硫醇"係指基團-SH。

單獨或組合之"低碳數烷基"意謂含有1至6個碳原子(除非特別定義)之烷烴衍生基團，其包括直鏈烷基或支鏈烷基。直鏈或支鏈基團在任何可用之點處連接以產生穩定化合物。在許多實施例中，低碳數烷基為含有1-6、1-4或1-2個碳原子之直鏈或支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基及其類似基團。"經取代之低碳數烷基"表示除非另外指明，否則獨立地經一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之低碳數烷基，其在任何可用原子處連接以產生穩定化合物，其中該等取代基係選自由-F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^pR^c、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^e、-R^f及-R^g組成之群。此外，可能取代包括該等取代之子集，諸如本文例如在式III化合物之描述中所指出在任何產生穩定化合物之可用原子處連接者。舉例而言，"經氟取代之低碳數烷基"表示經

一或多個氟原子取代之低碳數烷基，諸如全氟烷基，其中低碳數烷基較佳經1、2、3、4或5個氟原子，亦為經1、2或3個氟原子取代。儘管應瞭解取代基在任何可用原子處連接以產生穩定化合物，但當視情況經取代之烷基為諸如-OR(例如烷氧基)、-SR(例如烷硫基)、-NHR(例如烷胺基)、-C(O)NHR及其類似基團之部分之R基團時，烷基R基團之取代為連接於該部分之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)之烷基碳之取代排除會引起取代基之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)與連接於該部分之任何O、S或N之烷基碳相連接之取代基的取代。"C₂₋₆烷基"表示含有2-6個碳原子之低碳數烷基。"經取代之C₂₋₆烷基"表示含有2-6個碳原子之視情況經取代之低碳數烷基。除非另外指明，否則"經取代之甲基"表示獨立地經1、2或3個取代基取代之甲基，其中該等取代基按照視情況經取代之低碳數烷基加以選擇。

"C₁₋₃伸烷基"係指含有1-3個碳原子之直鏈或支鏈二價烷烴衍生之基團，其中兩個氫原子係自相同碳原子或自不同碳原子移除。C₁₋₃伸烷基包括亞甲基-CH₂-、伸乙基-CH₂CH₂-、伸丙基-CH₂CH₂CH₂-及伸異丙基-CH(CH₃)CH₂-或-CH₂CH(CH₃)-。經一或多個取代基取代之C₁₋₃伸烷基指示獨立地經如所指在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之C₁₋₃伸烷基。

單獨或組合之"低碳數烯基"意謂含有2-6個碳原子(除非特別定義)及至少一個，較佳為1-3個，更佳為1-2個，最佳為一個碳碳雙鍵之直鏈或支鏈烴。碳碳雙鍵可含於直鏈中或支鏈部分中。低碳數烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基及其類似基團。"經取代之低碳數烯基"表示除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之低碳數烯基，其中該等取代基係選自由-F、-

- OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-
- C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-
- C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-
- C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-
- C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-
- C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^pR^c、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-
- NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-
- NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-
- NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-
- NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-
- NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-
- NR^oR^o、-R^d、-R^f及-R^g組成之群。此外，可能取代包括該等取代之子集，諸如本文例如在式III化合物之描述中所指明在任何產生穩定化合物之可用原子處連接者。舉例而言，"經氟取代之低碳數烯基"表示經一或多個氟原子取代之低碳數烯基，其中低碳數烯基較佳經1、2、3、4或5個氟原子，亦為經1、2或3個氟原子取代。儘管應瞭解取代連接於任何可用原子處以產生穩定化合物，但烯基之取代在於-F、-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-或N(除了當N為雜芳基環原子時)不連接於其烯性原子。此外，當烯基為另一部分或諸如-OR、-NHR、-C(O)R及其類似基團之部分的R基團的取代基時，該部分之取代在於任何其-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-或N(除了當N為雜芳基環原子時)不連接於烯基取代基或R基團之烯性碳。此外，當烯基為另一部分或諸如-OR、-NHR、-C(O)NHR及其類似基團之部分的R基團的取代基時，烯基R基團之取代為連接於該部分之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)之烯基碳的取代排除可引起取代基之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)與連接於

該部分之任何O、S或N之烯基碳相連接之取代基的取代。"烯基碳"係指烯基中之任何碳，而無論為飽和或碳碳雙鍵之部分。"烯性碳"係指為碳碳雙鍵之部分的烯基中之碳。

單獨或組合之"低碳數炔基"意謂含有2-6個碳原子(除非特別定義)並含有至少一個，較佳為1個碳碳三鍵之直鏈或支鏈烴。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基及其類似基團。"經取代之低碳數炔基"表示除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳為1、2、3、4或5，亦為1、2或3個取代基取代之低碳數炔基，其中該等取代基係選自由-F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^pR^c、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e及-R^g組成之群。此外，可能取代包括該等取代之子集，諸如本文例如在式III化合物之描述中所指明在任何產生穩定化合物之可用原子處連接者。舉例而言，"經氟取代之低碳數炔基"表示經一或多個氟原子取代之低碳數炔基，其中低碳數炔基較佳經1、2、3、4或5個氟原子，亦為經1、2或3個氟原子取代。儘管應瞭解取代連接於任何可用原子處以產生穩定化合物，但炔基之取代在於-F、-

C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-或N(除了當N為雜芳基環原子時)不連接於其炔性碳。此外，當炔基為另一部分或諸如-OR、-NHR、-C(O)R及其類似基團之部分的R基團的取代基時，該部分之取代在於任何其-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-或N(除了當N為雜芳基環原子時)不連接於炔基取代基或R基團之炔性碳。此外，當炔基為另一部分或諸如-OR、-NHR、-C(O)NHR及其類似基團之部分的R基團的取代基時，炔基R基團之取代為連接於該部分之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)之炔基碳之取代排除會引起取代基之任何O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)與連接於該部分之任何O、S或N之炔基碳相連接之取代基的取代。"炔基碳"係指炔基中之任何碳，而無論為飽和或碳碳三鍵之部分。"炔性碳"係指為碳碳三鍵之部分的炔基中之碳。

"環烷基"係指每環有3-10個，亦為3-8個，更佳為3-6個環成員之飽和或不飽和、非芳族單環、雙環或三環碳環系統，諸如環丙基、環戊基、環己基、金剛烷基及其類似基團。"經取代之環烷基"表示除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之環烷基，其中該等取代基係選自由鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR⁰、-SR⁰、-OC(O)R⁰、-OC(S)R⁰、-C(O)R⁰、-C(S)R⁰、-C(O)OR⁰、-C(S)OR⁰、-S(O)R⁰、-S(O)₂R⁰、-C(O)NHR⁰、-C(S)NHR⁰、-C(O)NR⁰R⁰、-C(S)NR⁰R⁰、-S(O)₂NHR⁰、-S(O)₂NR⁰R⁰、-C(NH)NHR⁰、-C(NH)NR^pR^c、-NHC(O)R⁰、-NHC(S)R⁰、-NR⁰C(O)R⁰、-NR⁰C(S)R⁰、-NHS(O)₂R⁰、-NR⁰S(O)₂R⁰、-NHC(O)NHR⁰、-NHC(S)NHR⁰、-NR⁰C(O)NH₂、-NR⁰C(S)NH₂、-

$\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^f$ 及 $-\text{R}^g$ 組成之群。

"雜環烷基"係指具有5至10個原子的飽和或不飽和非芳族環烷基，其中環中1至3個碳原子由O、S或N之雜原子所置換，且視情況與5-6環成員之苯基或雜芳基稠合。雜環烷基亦意欲包括經氧化之S或N，諸如亞磺醯基、磺醯基及第三環氮之N氧化物。雜環烷基亦意欲包括其中環碳之一經側氧基取代之化合物，意即環碳為羰基，諸如內酯及內醯胺。雜環烷基之連接點位於碳或氮原子處，從而保持穩定環。雜環烷基之實例包括(但不限於)嗎啉基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、哌啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌嗪基、二氫苯并呋喃基及二氫吲哚基。"經取代之雜環烷基"為除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之雜環烷基，其中該等取代基係選自由鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 。

- $\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{R}^{\text{f}}$ 及 $-\text{R}^{\text{g}}$ 組成之群。
- 單獨或組合之"芳基"係指含有芳族烴之單環或雙環系統，諸如苯基或萘基，其可視情況與較佳5-7，更佳為5-6個環成員之環烷基稠合。"經取代之芳基"為除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之芳基，其中該等取代基係選自由鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{\circ}$ 、 $-\text{SR}^{\circ}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\circ}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{p}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{NHR}^{\circ}$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{R}^{\text{f}}$ 及 $-\text{R}^{\text{g}}$ 組成之群。

單獨或組合之"雜芳基"係指含有5或6個環原子之單環芳族環結構，或者具有8至10個原子之雙環芳族基團，其含有一或多個，較佳1-4，更佳1-3，甚至更佳1-2個獨立地選自由O、S及N組成之群之雜原子。雜芳基亦意欲包括經氧化之S或N，諸如亞磺基、磺基及第三環氮之N氧化物。碳或氮原子為雜芳基環結構之連接點，從而產生穩定化合物。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、噻吩基、吡嗪基、喹草醯基(quinoxalyl)、吲哚基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、嘌呤基、吡啶基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、噻唑

基、噻吩基、異噁唑基、氧雜噻二唑基、異噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基及吲哚基。"含氮雜芳基"係指其中任何雜原子為N的雜芳基。"經取代之雜芳基"為除非另外指明，否則獨立地經在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個取代基取代之雜芳基，其中該等取代基係選自由鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^pR^c、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e、-R^f及-R^g組成之群。

用於烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基之可選取代基之描述中的變量R^o、R^p、R^c、R^d、R^e、R^f及R^g如下文定義：

R^o、R^p及R^c各自獨立地選自由R^d、R^e、R^f及R^g組成之群，或者R^p及R^c與其所連接之氮組合形成5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基，其中5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、-NO₂、-CN、-OH、-NH₂、-OR^u、-SR^u、-NHR^u、-NR^uR^u、-R^x及-R^y組成之群之取代基所取代；

R^d各自獨立地為低碳數烷基，其中低碳數烷基視情況經一或多

- 個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^k、-SR^k、-OC(O)R^k、-OC(S)R^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-C(O)OR^k、-C(S)OR^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NHR^k、-C(S)NHR^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NHR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-C(NH)NHR^k、-C(NH)NR^mRⁿ、-NHC(O)R^k、-NHC(S)R^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NHS(O)₂R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NHC(O)NHR^k、-NHC(S)NHR^k、-NR^kC(O)NH₂、-NR^kC(S)NH₂、-NR^kC(O)NHR^k、-NR^kC(S)NHR^k、-NHC(O)NR^kR^k、-NHC(S)NR^kR^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NHS(O)₂NHR^k、-NR^kS(O)₂NH₂、-NR^kS(O)₂NHR^k、-NHS(O)₂NR^kR^k、-NR^kS(O)₂NR^kR^k、-NHR^k、-NR^kR^k、-Rⁱ及-R^j組成之群之取代基所取代；

R^e各自獨立地為低碳數烯基，其中低碳數烯基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^k、-SR^k、-OC(O)R^k、-OC(S)R^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-C(O)OR^k、-C(S)OR^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NHR^k、-C(S)NHR^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NHR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-C(NH)NHR^k、-C(NH)NR^mRⁿ、-NHC(O)R^k、-NHC(S)R^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NHS(O)₂R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NHC(O)NHR^k、-NHC(S)NHR^k、-NR^kC(O)NH₂、-NR^kC(S)NH₂、-NR^kC(O)NHR^k、-NR^kC(S)NHR^k、-NHC(O)NR^kR^k、-NHC(S)NR^kR^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NHS(O)₂NHR^k、-NR^kS(O)₂NH₂、-NR^kS(O)₂NHR^k、-NHS(O)₂NR^kR^k、-NR^kS(O)₂NR^kR^k、-NHR^k、-

NR^kR^k 、 $-\text{R}^h$ 及 $-\text{R}^j$ 組成之群之取代基所取代；

R^f 各自獨立地為低碳數炔基，其中低碳數炔基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^k$ 、 $-\text{SR}^k$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{R}^h$ 及 $-\text{R}^j$ 組成之群之取代基所取代；

R^g 各自獨立地選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^k$ 、 $-\text{SR}^k$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、

- $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NHR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{R}^h$ 、 $-\text{R}^i$ 及 $-\text{R}^j$ 組成之群之取代基所取代；

其中 R^k 、 R^m 及 R^n 每次出現時係獨立地選自由 R^h 、 R^i 及 R^j 組成之群，或者 R^m 及 R^n 與其所連接之氮組合形成5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基，其中5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^u$ 、 $-\text{SR}^u$ 、 $-\text{NHR}^u$ 、 $-\text{NR}^u\text{R}^u$ 、 $-\text{R}^x$ 及 $-\text{R}^y$ 組成之群之取代基所取代；

其中 R^h 各自獨立地為低碳數烷基，其視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^s\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{R}^i$ 及 $-\text{R}^j$ 組成之群之取代基所取代；

其中 R^i 各自獨立地選自由低碳數烯基及低碳數炔基組成之群，其中低碳數烯基或低碳數炔基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5

個，亦為1、2或3個選自由氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^r、-SR^r、-OC(O)R^r、-OC(S)R^r、-C(O)R^r、-C(S)R^r、-C(O)OR^r、-C(S)OR^r、-S(O)R^r、-S(O)₂R^r、-C(O)NHR^r、-C(S)NHR^r、-C(O)NR^rR^r、-C(S)NR^rR^r、-S(O)₂NHR^r、-S(O)₂NR^rR^r、-C(NH)NHR^r、-C(NH)NR^sR^t、-NHC(O)R^r、-NHC(S)R^r、-NR^rC(O)R^r、-NR^rC(S)R^r、-NHS(O)₂R^r、-NR^rS(O)₂R^r、-NHC(O)NHR^r、-NHC(S)NHR^r、-NR^rC(O)NH₂、-NR^rC(S)NH₂、-NR^rC(O)NHR^r、-NR^rC(S)NHR^r、-NHC(O)NR^rR^r、-NHC(S)NR^rR^r、-NR^rC(O)NR^rR^r、-NR^rC(S)NR^rR^r、-NHS(O)₂NHR^r、-NR^rS(O)₂NH₂、-NR^rS(O)₂NHR^r、-NHS(O)₂NR^rR^r、-NR^rS(O)₂NR^rR^r、-NHR^r、-NR^rR^r及-R^j組成之群之取代基所取代；

其中R^j各自獨立地選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^r、-SR^r、-OC(O)R^r、-OC(S)R^r、-C(O)R^r、-C(S)R^r、-C(O)OR^r、-C(S)OR^r、-S(O)R^r、-S(O)₂R^r、-C(O)NHR^r、-C(S)NHR^r、-C(O)NR^rR^r、-C(S)NR^rR^r、-S(O)₂NHR^r、-S(O)₂NR^rR^r、-C(NH)NHR^r、-C(NH)NR^sR^t、-NHC(O)R^r、-NHC(S)R^r、-NR^rC(O)R^r、-NR^rC(S)R^r、-NHS(O)₂R^r、-NR^rS(O)₂R^r、-NHC(O)NHR^r、-NHC(S)NHR^r、-NR^rC(O)NH₂、-NR^rC(S)NH₂、-NR^rC(O)NHR^r、-NR^rC(S)NHR^r、-NHC(O)NR^rR^r、-NHC(S)NR^rR^r、-NR^rC(O)NR^rR^r、-NR^rC(S)NR^rR^r、-NHS(O)₂NHR^r、-NR^rS(O)₂NH₂、-NR^rS(O)₂NHR^r、-NHS(O)₂NR^rR^r、-NR^rS(O)₂NR^rR^r、-NHR^r、-NR^rR^r、環烷基胺基及-R^x組成之群之取代

基所取代；

其中 R^r 、 R^s 及 R^t 每次出現時係各自獨立地選自由低碳數烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-C(S)OR^r$ 、 $-C(O)NHR^r$ 、 $-C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NHR^r$ 或 $-NR^rR^r$ 之任何O、S或N之低碳數烷基碳的任何取代選自由氟及 $-R^y$ 組成之群，且其中 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由 $-R^y$ 、氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-C(S)OR^r$ 、 $-C(O)NHR^r$ 、 $-C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、

$\text{NR}^{\text{r}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{r}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ 之任何O、S或N之 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基碳的任何取代選自由氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基及 $-\text{R}^{\text{y}}$ 組成之群，且其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，或者 R^{s} 及 R^{t} 結合其所連接之氮形成5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基，其中5-7員雜環烷基或者5或7員含氮雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 OR^{u} 、 $-\text{SR}^{\text{u}}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{u}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{u}}\text{R}^{\text{u}}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}}$ 及 $-\text{R}^{\text{y}}$ 組成之群之取代基所取代；

其中 R^{u} 各自獨立地選自由低碳數烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由 $-\text{R}^{\text{y}}$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-\text{OR}^{\text{u}}$ 之O、 $-\text{SR}^{\text{u}}$ 之S或 $-\text{NHR}^{\text{u}}$ 之N之低碳數烷基碳的任何取代為氟或 $-\text{R}^{\text{y}}$ ，且其中 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由 $-\text{R}^{\text{y}}$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-\text{OR}^{\text{u}}$ 之O、 $-\text{SR}^{\text{u}}$ 之S或 $-\text{NHR}^{\text{u}}$ 之N之 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基碳的任何取代為氟、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基或 $-\text{R}^{\text{y}}$ ，且其中環烷基、雜環烷基、芳基

- 及雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個
- 選自由鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

其中各R^x係選自由低碳數烷基、低碳數烯基及低碳數炔基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由-R^y、氟、-OH、-NH₂、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代，且其中低碳數烯基或低碳數炔基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由-R^y、氟、-OH、-NH₂、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代；

其中各R^y係選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，較佳1、2、3、4或5個，亦為1、2或3個選自由鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳數烷基、經氟取代之低碳數烷基、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之取代基所取代。

在一實施例中，所有事件中之視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之C₂₋₆烷基、視情況經取代之低碳數烯基或視情況經取代之低碳數炔基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、-NO₂、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(S)R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(S)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-

$S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、
 $NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、
 $NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基
 及雜芳基組成之群之基團或取代基所取代，其中環烷基、雜環烷基、
 芳基及雜芳基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由鹵素、
 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、
 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、
 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、
 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、
 $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 及
 低碳數烷基組成之群之基團或取代基所取代，其中低碳數烷基視情況
 經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧
 基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷
 硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成之群之基團或取代基所取
 代，且所有事件中之視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷
 基、視情況經取代之5-7員雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況
 經取代之雜芳基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基視情況經一或多
 個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、
 $-NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、
 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、
 $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、
 $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、
 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 及低碳數烷基組成之群之基團或取代基所取
 代，其中低碳數烷基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、
 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫
 基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成

之群之基團或取代基所取代，其中 R^{1a} 係選自由氫(然而其限制條件在於氫不連接於 $-\text{OC}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^{1a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ 之任何 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$)、 $-R^{1b}$ 及低碳數烷基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成之群之基團或取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 或 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 之 O 、 S 或 N 之烷基碳的任何取代為氟或 $-R^{1b}$ ，且其中 $-R^{1b}$ 係選自由環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之基團或取代基所取代。

在一實施例中，所有事件中之視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烷基、視情況經取代之低碳數烯基或視情況經取代之低碳數炔基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群之基團或取代基所取代，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})R^{1a}$ 、

$C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 及低碳數烷基組成之群之基團或取代基所取代，其中低碳數烷基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成之群之基團或取代基所取代，且所有事件中之視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之5-7員雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之5或7員含氮雜芳基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 及低碳數烷基組成之群之基團或取代基所取代，其中低碳數烷基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成之群之基團或取代基所取代，其中 R^{1a} 係選自由氫(然而其限制條件在於氫不連接於 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1a}$ 之任何C(S)、C(O)、S(O)或S(O)₂)、 $-R^{1b}$ 及低碳數烷基組成之群，其中低碳數烷基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及 $-R^{1b}$ 組成之群之基團或取代基所取代，然而其限制條件在於連接於 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 或 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 之O、S或N之烷基碳的任

- 何取代為氟或 $-R^{1b}$ ，且其中 $-R^{1b}$ 係選自由環烷基、雜環烷基、芳基及
- 雜芳基組成之群，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個，亦為1、2或3個選自由鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳數烷氧基、經氟取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基、經氟取代之低碳數烷硫基、單烷基胺基、二烷基胺基及環烷基胺基組成之群之基團或取代基所取代。

"低碳數烷氧基"表示基團 $-OR^z$ ，其中 R^z 為低碳數烷基。"經取代之低碳數烷氧基"表示其中 R^z 為經一或多個取代基取代之低碳數烷基之低碳數烷氧基，其中所述取代基在本文中例如在式III化合物之描述中，包括經取代之環烷基、環雜烷基、芳基及雜芳基之描述中指明，其在任何可用原子處連接以產生穩定化合物。低碳數烷氧基之取代較佳為經1、2、3、4或5個取代基，亦為1、2或3個取代基取代。舉例而言，"經氟取代之低碳數烷氧基"表示其中低碳數烷基經一或多個氟原子取代之低碳數烷氧基，其中較佳為低碳數烷氧基經1、2、3、4或5個氟原子，亦為1、2或3個氟原子取代。儘管應瞭解烷氧基上之取代係在任何可用原子處連接以產生穩定化合物，但烷氧基之取代在於O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)不與連接於烷氧基O之烷基碳連接。此外，當將烷氧基描述為另一部分之取代基時，烷氧基氧不與連接於其他部分之O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)或其他部分之烯性或炔性碳的碳原子連接。

"低碳數烷硫基"表示基團 $-SR^{aa}$ ，其中 R^{aa} 為低碳數烷基。"經取代之低碳數烷硫基"表示其中 R^{aa} 為經一或多個取代基取代之低碳數烷基之低碳數烷硫基，其中所述取代基在本文中例如在式III化合物之描述中，包括經取代之環烷基、環雜烷基、芳基及雜芳基之描述中指明，其在任何可用原子處連接以產生穩定化合物。低碳數烷硫基之取代較佳為經1、2、3、4或5個取代基，亦為1、2或3個取代基取代。舉例而

言，"經氟取代之低碳數烷基硫基"表示其中低碳數烷基經一或多個氟原子取代之低碳數烷基硫基，其中較佳為低碳數烷基硫基經1、2、3、4或5個氟原子，亦為1、2或3個氟原子取代。儘管應瞭解烷基硫基上之取代係在任何可用原子處連接以產生穩定化合物，但烷基硫基之取代在於O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)不與連接於烷基硫基S之烷基碳連接。此外，當將烷基硫基描述為另一部分之取代基時，烷基硫基硫不與連接於其他部分之O、S或N(除了當N為雜芳基環原子時)或其他部分之烯性或炔性碳的碳原子連接。

"胺基"或"胺"表示基團-NH₂。"單烷基胺基"表示基團-NHR^{bb}，其中R^{bb}為低碳數烷基。"二烷基胺基"表示基團-NR^{bb}R^{cc}，其中R^{bb}及R^{cc}獨立地為低碳數烷基。"環烷基胺基"表示基團-NR^{dd}R^{ee}，其中R^{dd}及R^{ee}與氮組合形成5-7員雜環烷基，其中該雜環烷基在環內可含有另一雜原子，諸如O、N或S，且亦可進一步經低碳數烷基取代。5-7員雜環烷基之實例包括(但不限於)哌啶、哌嗪、4-甲基哌嗪、嗎啉及硫代嗎啉。同時應瞭解當單烷基胺基、二烷基胺基或環烷基胺基為在任何產生穩定化合物之可用原子處連接的其他部分上之取代基時，作為取代基之單烷基胺基、二烷基胺基或環烷基胺基之氮不與連接於其他部分之O、S或N之碳原子連接。

"氮保護基"為與化合物之氮原子共價結合之化學基團，其用於在合成步驟期間保護氮免於反應。可藉由熟習此項技術者已知之方法將氮保護基添加於化合物且在後續步驟中移除。氮保護基包括(但不限於)胺基甲酸酯、醯胺、N-磺醯基衍生物、其中R為(例如)甲基、乙基、第三丁基、苄基、苄乙基、CH₂=CHCH₂-及其類似基團的式-C(O)OR之基團、其中R'為(例如)甲基、苯基、三氟甲基及其類似基團的式-C(O)R'之基團、其中R''為(例如)甲苄基、苄基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基吡-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苄基及其類似基團的

式-SO₂R"之基團及含矽烷基之基團，諸如2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及其類似基團。其他合適氮保護基可見於諸如T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991之著作中。

如本文所用，術語"組合物"係指適於為治療目的投與預定動物受檢者的調配物，其含有至少一種醫藥學活性化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

術語"醫藥學上可接受"表明考慮到所欲治療之疾病或病症及投藥之個別途徑，所指物質不具有會使相當謹慎之醫師或獸醫專業人員避免對受檢者投與物質的特性。舉例而言，一般需要此物質本質上無菌，例如用於注射。

在本文中，術語"治療有效"或"有效量"表明物質或物質之量對預防、減輕或改善疾病或病症之一或多種症狀及/或延長所治療之受檢者的存活時間有效。

如本文所用，術語"調節"係指改變生物活性，尤其與諸如蛋白激酶之特定生物分子相關之生物活性的效應。舉例而言，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由增加(例如促效劑、活化劑)或減少(例如拮抗劑、抑制劑)諸如酶之生物分子的活性來調節生物分子(例如酶)之活性。通常關於(例如)酶就化合物分別對抑制劑或活化劑之抑制濃度(IC₅₀)或激發濃度(EC₅₀)而言來說明此活性。

在為或可為調節劑之化合物的用途、測試或篩選之內容中，術語"接觸"意謂使化合物足夠接近特定分子、錯合物、細胞、組織、生物體或其他特殊物質，以使化合物與其他特殊物質之間可發生潛在結合互作及/或化學反應。

I. 概要

本發明係關於為蛋白激酶調節劑之式III及其所有亞類式之化合

物，包括式IIIa-m及其所有亞類式之化合物，包括所有鹽、前藥、互變異構體及異構體，例如(但不限於)該等化合物為至少一種選自由B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit及該等激酶之任何突變體組成之群之激酶的調節劑，及該等化合物在治療疾病或病症中之用途。

II. 本發明之激酶目標及適應症

蛋白激酶在不同生物途徑中的生物化學訊號傳導中起重要作用。已描述超過500種激酶，且特定激酶涉及許多疾病或病症，包括，例如(但不限於)癌症、心臟血管疾病、炎性疾病、神經疾病及其他疾病及病症。因此，激酶代表用於小分子治療干預之重要控制點。本發明所涵蓋之特定目標激酶如下：

B-Raf：目標激酶B-Raf(意即，v-raf鼠科動物肉瘤病毒致癌基因同源物B1)為由染色體7q34(符號：BRAF)所編碼之84.4 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶。成熟蛋白包含RBD(意即，Ras結合域)、C1(意即，蛋白激酶C保守區1)及STK(意即，絲胺酸/蘇胺酸激酶)域。目標激酶B-Raf包括B-Raf之任何突變體，諸如Val<600>至Glu<600>(V600E)突變體。

調節B-Raf活性(包括B-Raf V600E活性)用於治療病理狀態之適應症包括(但不限於)神經疾病，諸如缺血性中風、多發梗塞性癱瘓、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病；贅生性疾病，包括(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、肉瘤、癌症(例如肺癌、乳癌、胰腺癌、腎癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)及甲狀腺癌、肺癌(例如小細胞肺癌)、肝癌、乳癌、卵巢癌及結腸癌、多發性神經纖維瘤、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管新生；神經性或炎性來源之疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛及偏頭痛；心臟血管疾病，包括心力衰竭、心臟肥大、血栓形成(例如栓塞性微血管病變症候群)、動脈粥樣硬化、再灌注損傷；炎症，包括(但不限於)牛皮癬、多囊腎病

(PKD)、關節炎及自體免疫疾病及病症、骨性關節炎、子宮內膜異位、癥瘕形成、血管再狹窄、纖維化病症、類風濕性關節炎、炎性腸道疾病(IBM)；免疫缺陷疾病、器官移植體排斥、移植物抗宿主病；腎臟或前列腺疾病，包括糖尿病腎病、腎硬化、血管球性腎炎、前列腺增生；代謝病症、肥胖症；感染，包括(但不限於)幽門螺旋桿菌及流感病毒、發燒、敗血病；肺病，包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳發育疾病，諸如努南症候群、克斯提洛氏症候群、(面部皮膚骨骼症候群)、美洲豹症候群、心臟皮髓膜症候群(CFC)及引起心臟血管、骨骼、腸內、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群異常。

c-Raf-1：目標激酶c-Raf-1(意即，v-raf鼠科動物肉瘤病毒致癌基因同源物1)為由染色體3p25(符號：RAF1)所編碼之73.0 kDa STK。c-Raf-1可藉由BCL2(意即，致癌基因B細胞白血病2)靶向線粒體，BCL2為凋零細胞死亡之調節劑。活性c-Raf-1提高BCL2所介導對凋零之抗性，且c-Raf-1磷酸化BAD(意即，BCL2結合蛋白)。c-Raf-1涉及於癌症中，包括結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌及腎細胞癌。亦暗示C-Raf-1為腫瘤血管新生之重要介體(Hood等人，2002, *Science* **296**, 2404)。C-Raf-1抑制劑亦可用於治療急性骨髓性白血球及骨髓發育不良症候群(Crump, *Curr Pharm Des* 2002, 8(25):2243-8)。當治療諸如骨髓甲狀腺癌、類癌瘤、小細胞肺癌及嗜鉻細胞瘤之神經內分泌腫瘤時Raf-1活化劑可適用(Kunnimalaiyaan等人，*Anticancer Drugs* 2006, 17(2):139-42)。

Fms：目標激酶Fms(意即，貓科動物McDonough肉瘤)為最初自貓科動物肉瘤病毒之Susan McDonough株所分離之基因家族的成員。Fms為由染色體5q33.2-q33.3(符號：CSF1R)所編碼之108.0 kDa跨膜酪胺酸激酶。跨膜受體Fms之結構包含兩個類Ig域、一個類IgC2域、兩

個其他類Ig域、一個TM域及TK域。

c-fms之存在與許多不同類型之疾病相關。Fms與包括類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡(SLE)、韋格納肉芽腫及移植體排斥之免疫病症、包括慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫及動脈粥樣硬化之炎性疾病、包括胰島素抵抗、高血糖症及脂解之代謝病症、包括骨質疏鬆症、骨折風險增加、高鈣血症及骨轉移之骨結構或礦物化之病症、包括腎炎(例如血管球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關性腎臟併發症及肥大之腎病以及包括多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、乳癌及卵巢癌之癌症相關。

Jnk1：目標Jnk1(意即，c-Jun激酶1)為由染色體10q11.22(符號：MAPK8)所編碼之48.3 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶，其亦稱為有絲分裂原活化蛋白激酶8。Jnk1為形成參與主要訊號傳遞系統之絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶家族的有絲分裂原活化蛋白激酶(意即MAPK)，細胞藉由該訊號傳遞系統將細胞外刺激轉換成細胞內反應。Jnk1涉及1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖症及肝臟脂肪變性。

Jnk2：目標激酶Jnk2(意即c-Jun激酶2)為由染色體5q35(符號：MAPK9)所編碼之48.1 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶。Jnk2涉及動脈粥樣硬化。

Jnk3：目標激酶Jnk3(意即c-Jun激酶3)為由染色體4q21-q22(符號：MAPK10)所編碼之52.6 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶。Jnk3抑制劑為治療以下疾病之潛在治療劑：炎性疾病，其包括自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、炎性腸道症候群、克隆氏病、系統性紅斑狼瘡、修格蘭氏症候群、牛皮癬及多發性硬化症，氣道炎性疾病，諸如哮喘、過敏症、肺纖維化及慢性阻塞性肺疾病，及其他器官中之炎症，諸如CNS炎症、胰腺炎、腎炎及肝炎；神經疾病，諸如中風、腦血管缺

血，及神經退化性疾病，諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病及亨廷頓舞蹈病；及贅生性疾病，諸如前列腺腫瘤及骨髓性白血病。

Kit：目標激酶Kit(意即，貓科動物Hardy-Zuckerman 4肉瘤病毒致癌基因)為由染色體4q12(符號：KIT)所編碼之109.9 kDa跨膜酪胺酸激酶。受體蛋白酪胺酸激酶(RPTK)調控控制細胞生長及增殖之關鍵訊號轉導級聯。幹細胞因子(SCF)受體Kit為III型跨膜RPTK，其包括五個細胞外免疫球蛋白(IG)域、一個單一跨膜域及一個由激酶插入節段所隔開之分開的細胞質激酶域。Kit在黑素細胞、肥大細胞、生殖細胞及造血細胞之發育中起重要作用。

Kit之異常表現及/或活化涉及多種病理狀態。Kit與肥大細胞瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、惡性膠質瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、女性生殖道癌、神經外胚層起源之肉瘤、結腸直腸癌、原位性癌、多發性神經纖維瘤相關性施旺細胞瘤形成、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞增多症、黑素瘤及犬肥大細胞瘤以及包括哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、炎性腸道症候群、器官移植體排斥及嗜伊紅白血球增多症之炎症疾病相關。

III. 激酶活性檢定

可採用許多不同激酶活性檢定來檢定活性調節劑及/或測定調節劑對特定激酶或激酶群之特異性。除了下文實例中所提及之檢定外，一般技術者會知道其他可採用之檢定，且可修改檢定以用於特定應用。舉例而言，許多關於激酶之論文描述可使用之檢定。當檢定激酶活性時，本發明之較佳化合物(意即式III化合物)可具有小於10 μM 、亦可小於1 μM 、亦可小於100 nM、亦可小於10 nM或小於1 nM之 IC_{50} 或 EC_{50} 。

IV. 有機合成技術

此項技術中存在製備式III化合物之多種有機合成技術。許多該等有機合成方法中之多種詳細描述於熟習此項技術者所採用之標準參考文獻來源中。該參考文獻之一個實例為1994年3月，*Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, New York, McGraw Hill。

V. 替代化合物形式或衍生物

參考通式及特定化合物來描述本文所涵蓋之化合物。此外，本發明之化合物可以多種不同形式或衍生物存在，其所有均在本發明之範疇內。其包括(例如)互變異構體、立體異構體、外消旋混合物、區位異構物、鹽、前藥(例如，羧酸酯)、溶劑化形式、不同晶體形式或多晶型物及活性代謝物。

(a) 互變異構體、立體異構體、區位異構物及溶劑化形式

應瞭解一些化合物可展現互變異構現象。在該等情形下，本文所提供之式僅清楚描述一種可能之互變異構形式。因此應瞭解本文所提供之式意欲代表所描述化合物之任何互變異構形式，且不僅限於由該式之圖式所描述之特定互變異構形式。

類似地，一些根據本發明之化合物可作為立體異構體存在，意即具有經共價連接之原子之相同原子連接，但原子之空間方位不同。舉例而言，化合物可為光學立體異構體，其含有一或多個對掌性中心，且因此其可兩種或兩種以上立體異構形式(例如對映異構體或非對映異構體)存在。因此，該等化合物可作為單一立體異構體(意即，基本上無其他立體異構體)、外消旋體及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物存在。作為另一實例，立體異構體包括幾何異構體，諸如雙鍵之鄰近碳上的取代基之順式-或反式-方位。希望所有該等單一立體異構體、外消旋體及其混合物在本發明之範疇內。除非相反說明，否則所有該等立體異構形式均包括於本文所提供之式內。

在一些實施例中，本發明之對掌性化合物為含有至少80%單一異構體(60%對映異構過量("e.e.")或非對映異構過量("d.e."))或至少85%(70% e.e.或d.e.)單一異構體、90%(80% e.e.或d.e.)單一異構體、95%(90% e.e.或d.e.)單一異構體、97.5%(95% e.e.或d.e.)單一異構體或99%(98% e.e.或d.e.)單一異構體之形式。熟習此項技術者通常應瞭解，具有一個對掌性中心之光學純化合物為基本上由兩種可能對映異構體之一者組成(意即，對映異構純)的化合物，且具有一個以上對掌性中心之光學純化合物為非對映異構純與對映異構純兩者的化合物。在一些實施例中，該化合物以光學純形式存在。

對於合成涉及在雙鍵(尤其碳碳雙鍵)處加成單個基團之化合物而言，該加成可發生於任一經雙鍵連接之原子處。對於該等化合物而言，本發明包括該等區位異構物之兩者。

此外，該等式意欲涵蓋所鑒別結構之溶劑化以及非溶劑化形式。舉例而言，所指結構包括水合及非水合形式。溶劑化物之其他實例包括與諸如異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺之合適溶劑組合之結構。

(b) 前藥與代謝物

除了本文所述之本式及化合物外，本發明亦包括前藥(通常醫藥學上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝物)及其醫藥學上可接受之鹽。

前藥為當在生理條件下代謝時或當藉由溶劑分解作用而轉化時產生所要活性化合物之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。前藥包括(但不限於)活性化合物之酯、醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲、溶劑化物或水合物。前藥通常為無活性的或者活性低於活性化合物，但可提供一或多種操作、投藥及/或代謝特性之優勢。舉例而言，一些前藥為活性化合物之酯；在代謝期間，酯基團經裂解而得到活性藥物。

一些前藥經酶促活化產生活性化合物，或者在進一步化學反應後產生活性化合物之化合物。

在本文中，普通實例或前藥為羧酸之烷基酯。相對於式III化合物，其他實例包括(但不限於)氮雜吡啶核心之1位氮上的鹽胺或胺基甲酸酯衍生物。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*，第31-32章(編 Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)所述，可在概念上將前藥劃分為兩個不互斥類別，生物前驅體前藥及載體前藥。生物前驅體前藥通常為無活性或具有低於對應活性藥物化合物活性之活性的化合物，其含有一或多個保護基團，且藉由代謝或溶劑分解作用而轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。形成活性藥物化合物通常包括以下類型之一者的代謝過程或反應：

氧化反應：例示性氧化反應為(但不限於)，諸如醇、羰基及酸官能基之氧化，脂族碳之羥基化，酯環碳原子之羥基化，芳族碳原子之氧化，碳碳雙鍵之氧化，含氮官能基之氧化，矽、磷、砷及硫之氧化，氧化N-脫烷基化，氧化O-及S-脫烷基化，氧化去胺基化以及其他氧化反應的反應。

還原反應：例示性還原反應為(但不限於)，諸如羰基官能基之還原，醇官能基及碳碳雙鍵之還原，含氮官能基之還原及其他還原反應的反應。

不改變氧化狀態之反應：例示性不改變氧化狀態之反應為(但不限於)，諸如酯及醚之水解，碳-氮單鍵之水解裂解，非芳族雜環之水解裂解，多鍵、由脫水反應產生之新原子鍵聯處之水合及脫水，水解去鹵化，鹵化氫分子之移除及其他該等反應的反應。

載體前藥為含有轉運部分(例如增加吸收及/或局部遞送至作用位點者)之化合物。對於該載體前藥而言，希望介於藥物部分與轉運部

分間之鍵聯為共價鍵，前藥為無活性的或比藥物化合物之活性低，前藥及任何釋放轉運部分為可接受之無毒性的。對於其中希望轉運部分增強吸收之前藥而言，轉運部分之釋放通常快速。在其他情形下，需要採用提供緩慢釋放之部分(例如，某些聚合物或其他部分，諸如環糊精)。(參看，例如，Cheng等人，美國專利公開案第20040077595號，申請案第10/656,838號，其以引用的方式併入本文中)。該等載體前藥對於經口投與藥物而言通常有利。舉例而言，載體前藥可用於改良一或多種以下特性：增加的親油性、增加的藥理作用持續時間、增加的位點特異性、降低的毒性及不利反應及/或藥物調配物之改良(例如，穩定性、水溶性、不欲之感官或生理化學性質之抑制)。舉例而言，可藉由用親油羧酸酯化羥基或用醇(例如脂族醇)酯化羧酸基團來增加親油性。上文Wermuth。

可在單個步驟中來將前藥自前藥形式加工成活性形式，或者前藥可具有一或多種自身可具有活性或可為非活性之中間物形式。

例如活性代謝物之代謝物與例如生物前驅體前藥之上述前藥重疊。因此，該等代謝物為藥理學活性化合物或者進一步代謝為藥理學活性化合物之化合物，所述後者藥理學活性化合物為自受檢者體內代謝過程所產生的衍生物。其中，活性代謝物為該等藥理學活性衍生物。對於前藥而言，前藥化合物通常為無活性的或者具有低於代謝產物活性之活性。對於活性代謝物而言，母體化合物可為活性化合物或者可為無活性前藥。

可使用此項技術中已知之常規技術鑒別前藥及活性代謝物。參看，例如Bertolini等人，1997, *J Med Chem* 40:2011-2016；Shan等人，*J Pharm Sci* 86:756-757；Bagshawe, 1995, *Drug Dev Res* 34:220-230；上文Wermuth。

(c) 醫藥學上可接受之鹽

化合物可經調配為醫藥學上可接受之鹽或可為醫藥學上可接受之鹽之形式。醫藥學上可接受之鹽在其所投與之量及濃度下無毒性。藉由改變化合物之生理特徵而不妨礙其發揮其生理作用，而使該等鹽之製備可有利於藥理學用途。適用生理特性改變包括降低熔點以利於經黏膜投藥，及增加溶解性以利於投與較高濃度之藥物。

醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如彼等含有硫酸鹽、氯化物、氫氯化物、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、磷酸鹽、胺基磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽及奎尼酸鹽(quininate)之鹽。醫藥學上可接受之鹽可獲自諸如鹽酸、順丁烯二酸、硫酸、磷酸、胺基磺酸、乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、反丁烯二酸及奎尼酸之酸。

醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，諸如當存在諸如羧酸或苯酚之酸性官能基時，彼等含有苄星、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因(procaine)、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鉍、烷基胺及鋅之鹽。舉例而言，參看*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第19版，Mack Publishing Co., Easton, PA，第2卷，第1457頁，1995。可使用適當相應鹼來製備該等鹽。

可藉由標準技術製備醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，化合物之游離鹼形式可溶解於諸如含適當酸之水溶液或水-醇溶液的合適溶劑中，且隨後藉由蒸發溶液來分離。在另一實例中，可藉由在有機溶劑中使游離鹼與酸反應來製備鹽。

因此，例如，若特定化合物為鹼，則可藉由任何此項技術中可用之合適方法來製備所要醫藥學上可接受之鹽，例如用諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物的無機酸處理游離鹼，或者用諸如

乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸之吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)、諸如檸檬酸或酒石酸之 α -羥酸、諸如天冬胺酸或麩胺酸之胺基酸、諸如苯甲酸或肉桂酸之芳族酸、諸如對甲苯磺酸或乙磺酸之磺酸或類似酸的有機酸處理游離鹼。

類似地，若特定化合物為酸，則可藉由任何合適方法製備所要醫藥學上可接受之鹽，例如用諸如胺(第一胺、第二胺或第三胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或類似鹼的無機或有機鹼處理游離酸。合適鹽之說明性實例包括自諸如甘胺酸及精胺酸之胺基酸、氨、第一胺、第二胺及第三胺以及諸如哌啶、嗎啉及哌嗪之環胺衍生的有機鹽，及自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰衍生之無機鹽。

不同化合物之醫藥學上可接受之鹽可作為錯合物存在。錯合物之實例包括8-氯茶鹼錯合物(類似於，例如茶苯海明(dimenhydrinate)：苯海拉明(diphenhydramine)8-氯茶鹼(1:1)錯合物；茶苯海明(dramamine))及各種環糊精包含錯合物。

除非相反說明，否則本文化合物之說明包括該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

(d) 多晶型形式

在藥劑為固體之情形下，熟習此項技術者應瞭解化合物及鹽可以不同晶體或多晶型形式存在，其所有均意欲在本發明及指定式之範疇內。

VI. 投藥

該等方法及化合物通常可用於對人類受檢者之治療。然而，其亦可用於治療其他動物受檢者之類似或相同之適應症。在本文中，術語"受檢者"、"動物受檢者"及其類似術語係指人類及非人類脊椎動物，

例如哺乳動物，諸如非人類靈長類、體育及商業動物，例如馬、牛、豬、綿羊、齧齒動物及寵物，例如犬及貓。

合適劑型部分取決於投藥用途或途徑，例如經口、經皮、經黏膜、吸入或藉由注射(非經腸)。該等劑型應允許化合物到達目標細胞。其他因素在此項技術中熟知，且包括諸如毒性及使化合物或組合物延遲發揮其作用之劑型的考慮。技術及調配物通常可見於 *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott, Williams與Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(其以引用的方式併入本文中)。

可將本發明(意即式III)之化合物調配成醫藥學上可接受之鹽。

可使用載劑或賦形劑來製造組合物。可選擇載劑或賦形劑以利於投與化合物。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖之各種糖、或各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇及生理相容性溶劑。生理相容性溶劑之實例包括注射用水(WFI)之無菌溶液、鹽水溶液及右旋糖。

可藉由不同途徑投與化合物，其包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、經口、經黏膜、直腸、經皮或吸入。較佳為經口投藥。為經口投藥，例如，可將化合物調配成習知經口劑型，諸如膠囊、錠劑及液體製劑，諸如糖漿、酏劑及濃縮滴劑。

對於吸入劑而言，可將本發明之化合物調配成乾燥粉末或合適溶液、懸浮液或氣霧劑。可用此項技術中已知之合適添加劑調配粉劑及溶液。舉例而言，粉劑可包括諸如乳糖或澱粉之合適粉末基質，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑，諸如酸、鹼及緩衝鹽。可藉由經由噴霧器(spray)、泵、霧化器(atomizer)或噴灑器(nebulizer)及其類似物的吸入來投與該等溶液或懸浮液。本發明之化合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone

dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫美他松(mometasone furoate)； β 促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)及福莫特羅(formoterol)；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴胺(ipratropium bromide)或噻托鉍(tiotropium)；血管擴張劑，諸如曲葡斯汀(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，諸如DNA酶；治療蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單鏈或雙鏈DNA或RNA、siRNA；抗生素，諸如托普黴素(tobramycin)；蕁毒鹼受體拮抗劑；白細胞三烯拮抗劑；細胞激素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉(cromolyn sodium)；nedocril鈉；及色甘酸鈉(sodium cromoglycate)。

舉例而言，藉由將活性化合物與固體賦形劑組合，視情況研磨所得混合物，且加工顆粒混合物，若需要則在添加合適助劑後以獲得錠劑或糖衣藥丸核心，而可得以獲得經口使用之醫藥學製劑。詳言之，合適賦形劑為填充劑，諸如包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇之糖；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啉酮(PVP：聚乙烯吡咯啉酮)。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或褐藻酸，或其鹽，諸如褐藻酸鈉。

糖衣藥丸核心具有合適糖衣。為此目的，可使用濃縮糖溶液，其視情況可含有(例如)阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦、漆液及合適有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣藥丸糖衣中添加染料或顏料以鑒別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥學製劑包括由明膠所製得之配合插入膠囊("膠囊錠")，以及由明膠及諸如甘油或山梨醇之增塑劑所製得之軟、密封

膠囊。配合插入膠囊可含有與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石粉或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況之穩定劑混合的活性成份。在軟膠囊中，活性化合物可溶解於或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇(PEG)之合適液體中。此外，可添加穩定劑。

或者，可使用注射(非經腸投藥)，例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下。對於注射而言，將本發明之化合物調配於無菌液體溶液中，較佳在生理相容緩衝液或溶液中，諸如鹽水溶液、漢克(Hank)液或林格(Ringer)液。此外，可將化合物以固體形式調配，且在使用之前即刻再溶解或懸浮。亦可製造凍乾形式。

亦可藉由經黏膜、局部或經皮方法投藥。對於經黏膜、局部或經皮投藥而言，在調配物中使用適於滲透障壁之滲透劑。該等滲透劑通常在此項技術中已知，且對於經黏膜投藥而言，包括(例如)膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。此外，可使用清潔劑以促進滲透。舉例而言，經黏膜投藥可經由鼻噴霧或栓劑(直腸或陰道)。本發明之局部組合物可藉由選擇此項技術中已知之適當載劑而得以較佳經調配成油、乳膏、洗劑、軟膏及其類似物。合適載劑包括植物油或礦物油、白石蠟油(白軟石蠟)、支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(大於C₁₂)。較佳載劑為彼等其中活性成份可溶之載劑。亦可包括乳化劑、穩定劑、濕潤劑及抗氧化劑，以及若需要，則可包括賦予顏色或芳香之藥劑。用於局部應用之乳膏較佳自礦物油、自身乳化蜂蠟及水之混合物調配，其中使溶解於少量溶劑(例如油)中之活性成份混合。此外，藉由經皮方法之投藥可包含經皮貼片或敷料，諸如已注入活性成份及視情況一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑之繃帶。為了以經皮遞送系統之形式投與，當然劑量投與為連續的而非在整個給藥方式期間間斷進行。

可藉由考慮到諸如化合物IC₅₀、化合物之生物半衰期、受檢者年

齡、尺寸及體重及受檢者相關之病症之因素的標準程序來確定所欲投與之各種化合物的量。該等及其他因素之重要性為熟習此項技術者所熟知。劑量通常介於約0.01與50毫克/公斤所治療之受檢者之間，較佳為0.1與20毫克/公斤所治療之受檢者之間。可使用多劑量。

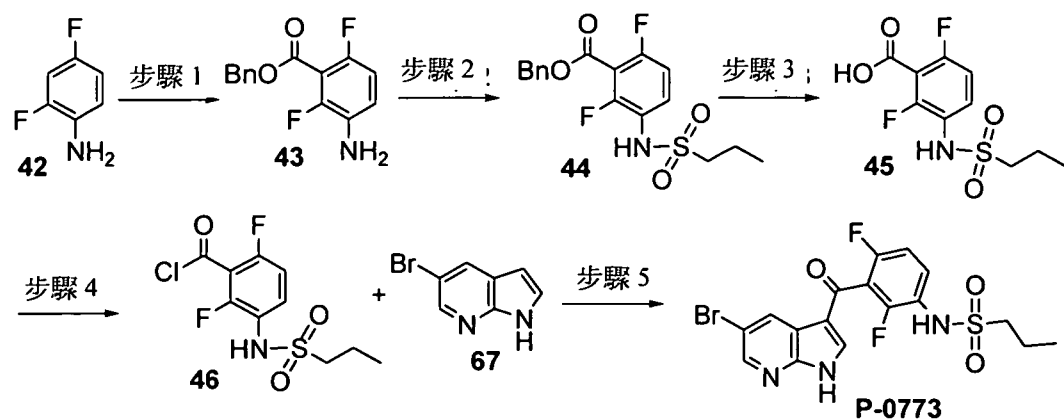
實例

下文描述本發明相關之實例。在大部分情形下，可使用替代性技術。該等實例意欲說明且並不限制或受限於本發明之範疇。在一些實例中，說明化合物之質譜結果可具有一個以上之結果，其係歸因於諸如具有溴或氯取代基之化合物的分子中原子之同位素分佈。

實例1：合成丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0773及相關化合物

如流程13所示，化合物P-0773係自2,4-二氟-苯胺42經五步驟合成。

流程13



步驟1-製備3-胺基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯(43)：

向在氮氣氛下經乾冰/丙酮浴冷卻之於四氫呋喃(250 mL)中之2,4-二氟-苯胺(42, 5.11 mL, 50.7 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中, 34.0 mL, 54.4 mmol)。30分鐘之後，向反應中緩慢添加溶解於四氫呋喃(40.0 mL)中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(11.5 g, 53.4

mmol)。1小時之後，向反應中緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，31.9 mL, 51.0 mmol)。在-78°C下攪拌反應30分鐘，且隨後經40分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78°C，接著緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，35.1 mL, 56.2 mmol)。70分鐘之後，向反應中添加氯甲酸苄酯(7.97 mL, 55.8 mmol)。將反應混合物於-78°C下攪拌隔夜，接著添加2 N HCl(120 mL)。使反應溫熱至室溫歷時2小時。分離有機層。用碳酸鉀鹼化水性層，並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，並用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離所要化合物得到無色油(**43**, 10.6 g, 79.7%)。MS(ESI) $[M+H]^+=264.1$ 。

步驟2-製備2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(44**)：**

向於二氯甲烷(150 mL)中之3-胺基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯(**43**, 6.00 g, 22.8 mmol)中添加吡啶(2.76 mL, 34.2 mmol)及丙烷-1-磺醯基氯(3.80 mL, 33.8 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。隨後將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用矽膠管柱層析分離所要化合物得到無色油(**44**, 7.0 g, 83.1%)。MS(ESI) $[M+H]^+=370.1$ 。

步驟3-製備2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(45**)：**

向於甲醇(30 mL)中之2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(**44**, 2.0 g, mmol)中添加20%碳上氫氧化鈹(100 mg)。在1 atm氫氣下攪拌反應15分鐘。過濾反應並濃縮得到白色固體**45**，其用於下一步驟。

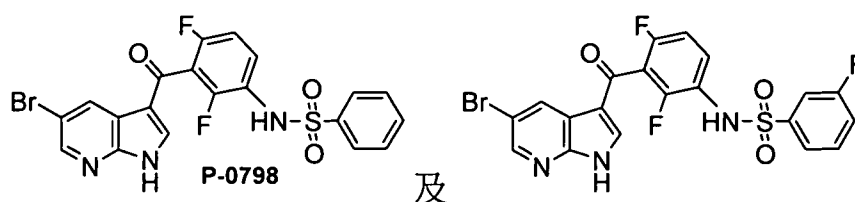
步驟4-製備2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(46**)：**

向2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(**45**, 1.50 g, 5.4 mmol)中添加甲苯(7.0 mL)及亞硫醯氯(15.0 mL, 0.21 mmol)。加熱反應至回流歷時3小時。濃縮反應得到粗化合物，其用於下一步驟。

步驟5-製備丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0773)：

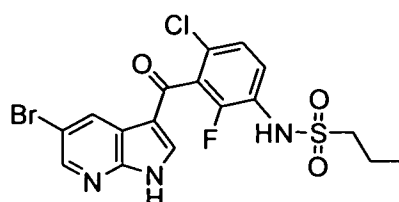
在低於5℃於氮氣氛下向三氯化鋁(8.89 g, 66.7 mmol)中添加二氯甲烷(150 mL)。向其中添加於二氯甲烷(20 mL)中之5-溴-7-氮雜吲哚(67, 1.64 g, 8.34 mmol)。攪拌反應60.0分鐘，並添加於二氯甲烷(20 mL)中之2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(46, 3.50 g, 11.8 mmol)。攪拌反應6小時，且溫熱至室溫隔夜。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇5%)分離所要化合物得到白色固體(P-0773, 1.2 g, 31.4%)。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 460.0, 462.0。

N-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺醯胺 P-0798 及 N-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺



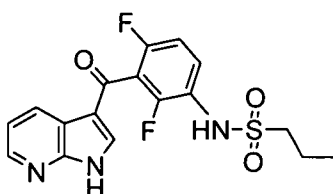
根據流程13之實驗方案製備，在步驟2中分別用苯磺醯基氯及3-氟-苯磺醯基氯替代丙烷-1-磺醯基氯。P-0798 MS(ESI) $[M-H]^+$ = 489.9, 491.9。

丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氯-2-氟-苯基]-醯胺 P-0805



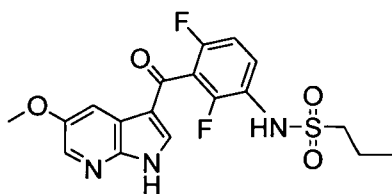
根據流程13之實驗方案製備，在步驟1中用4-氯-2-氟-苯胺替代2,4-二氟-苯胺。MS(ESI) $[M-H]^+ = 471.9, 473.9$ 。

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺 **P-0007**



根據流程13之實驗方案製備，在步驟5中用7-氮雜吲哚替代5-溴-7-氮雜吲哚。MS(ESI) $[M+H]^+ = 380.1$ 。

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺 **P-0806**

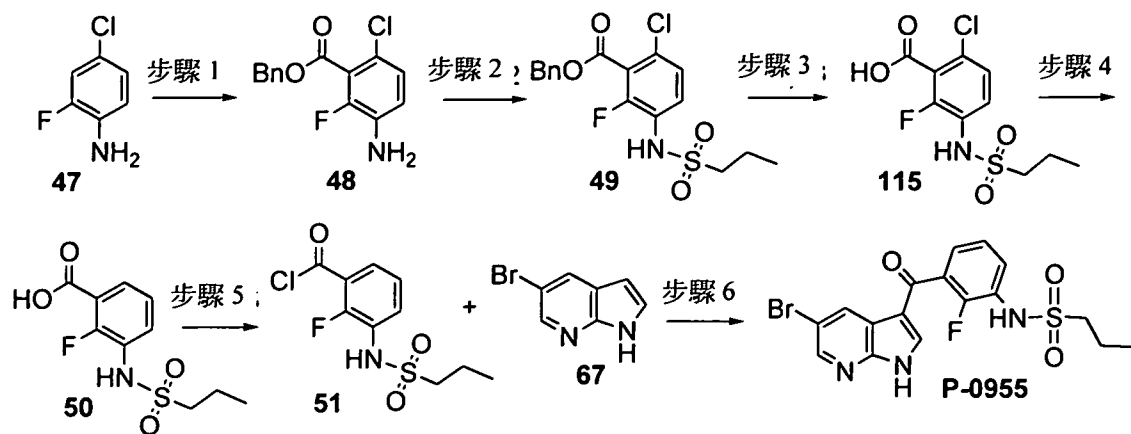


根據流程13之實驗方案製備，在步驟5中用5-甲氧基-7-氮雜吲哚(如實例16中所述製備)替代5-溴-7-氮雜吲哚。MS(ESI) $[M-H]^+ = 410.1$ 。

實例2：合成丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺 **P-0955及相關化合物**

如流程14所示，化合物 **P-0955** 係自4-氯-2-氟-苯胺 **47** 經六步驟合成。

流程14



步驟1-製備3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(48)：

向在氮氣氛下經乾冰/丙酮浴冷卻之於四氫呋喃(300 mL)中之4-氯-2-氟-苯胺(47, 6.30 mL, 57.0 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(2.500 M於己烷中, 24.4 mL)。20分鐘之後, 向反應中緩慢添加溶解於四氫呋喃(40.0 mL)中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(12.9 g, 60.0 mmol)。1小時之後, 向反應中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 25.0 mL)。在-78℃下攪拌反應20分鐘, 且隨後經60分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78℃, 接著緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 26.0 mL)。80分鐘之後, 向反應中添加氯甲酸苄酯(10.0 mL, 70.0 mmol)。將反應混合物於-78℃下攪拌隔夜, 接著添加水(80 mL)及濃鹽酸(25 mL)。使反應溫熱至室溫歷時2小時。分離有機層, 且用碳酸鉀鹼化水性層, 並用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 並用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離所要化合物得到無色油(48, 12.5 g, 78.3%)。MS(ESI) $[M+H]^+=280.0$ 。

步驟2-製備6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(49)：

向於二氯甲烷(28 mL)中之3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(48, 1.20 g, 4.3 mmol)添加吡啶(0.52 mL, 6.4 mmol)及丙烷-1-磺醯基氯(0.685 g, 4.8 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。用

矽膠管柱層析分離所要化合物得到無色油(**49**, 960 mg, 58.0%)。

MS(ESI) $[M-H]^+ = 384.1$ 。

步驟3-製備6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(115**)：**

向於四氫呋喃(100 mL)中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(**49**, 6.00 g, 15.6 mmol)中添加1.0 M氫氧化鉀水溶液(100 mL)。加熱反應至回流隔夜。將反應傾入水中，用1 N鹽酸酸化至pH 2，並用乙酸乙酯萃取。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到白色固體**115**(3.95 g, 85.8%)。

步驟4-製備2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(50**)：**

向於甲醇(10 mL)中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(**115**, 0.69 g, 2.3 mmol)中添加20%碳上氫氧化鈹(200 mg)。在50 psi 氫氣下攪拌反應2小時。過濾反應並濃縮得到白色固體**50**，其用於下一步驟。MS(ESI) $[M-H]^+ = 260.1$ 。

步驟5-製備2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(51**)：**

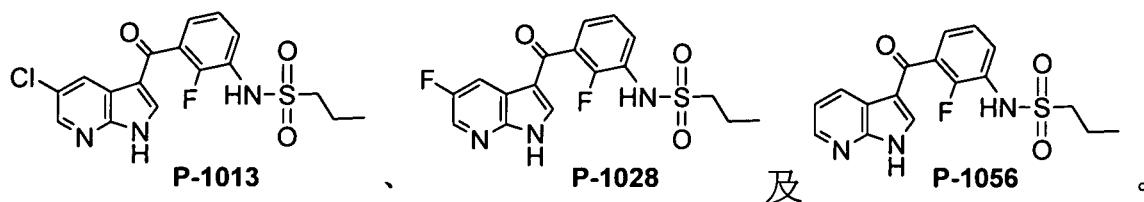
向2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(**50**, 1.17 g, 4.5 mmol)中添加亞硫醯氯(10.0 mL)。加熱反應至回流歷時3小時。濃縮反應得到粗化合物**51**，其用於下一步驟。

步驟6-製備丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺(P-0955**)：**

在氮氣氛下組合三氯化鋁(2.52 g, 18.9 mmol)與二氯甲烷(60.0 mL)。向反應混合物中添加於二氯甲烷(20 mL)中之5-溴-7-氮雜吲哚(**67**, 630.0 mg, 3.2 mmol)。室溫下攪拌反應70分鐘，隨後添加於二氯甲烷(20 mL)中之2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(**51**, 0.749 g, 2.68 mmol)。於室溫下攪拌反應2小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物**P-**

0955(65 mg, 5.5%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 440.2, 442.2$ 。

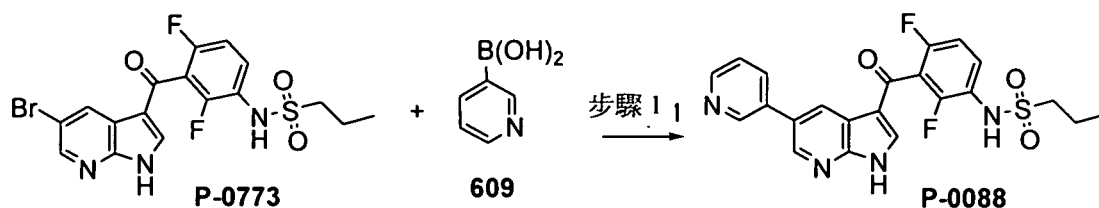
用流程14之實驗方案，在步驟6中用5-氯-7-氮雜吡啶(**80**，如實例9所述製備)、5-氟-7-氮雜吡啶(**81**，如實例9所述製備)或7-氮雜吡啶替代5-溴-氮雜吡啶，來分別製備丙烷-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺**P-1013**(MS(ESI) $[M-H]^+ = 394.1$)、丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺**P-1028**(MS(ESI) $[M-H]^+ = 378.1$)及丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺**P-1056**(MS(ESI) $[M+H]^+ = 362.2$)；



實例3：丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺**P-0088**及相關化合物。

如流程15所示，藉由鈴木偶合(Suzuki coupling)(Muyaura及Suzuki, Chem. Rev. 1995, **95**:2457)自丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺**P-0773**一步驟合成化合物**P-0088**。

流程15



步驟1-製備丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(**P-0088**)：

向於乙腈(4.0 mL)中之丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(**P-0773**，如實例1所述製備，65.0 mg, 0.14 mmol)中添加吡啶-3-硼酸(**609**, 25.0 mg, 0.20 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(11 mg, 1.0% mmol)及碳酸鉀水溶液(1.0 M, 2.0 mL)。在CEM Discover微波儀器中將反應加熱至160°C 歷時10分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇5%)分離所要化合物得到白色固體(**P-0088**, 30 mg, 46.9%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 457.2$ 。

根據流程15之實驗方案製備其他化合物，視情況用適當5-溴氮雜吡啶替換丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺**P-0773**及/或用適當硼酸或硼酸酯替換吡啶-3-硼酸**609**。如實例1、實例2或實例5所述合成所用5-溴氮雜吡啶。根據此程序製備以下化合物：

N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(**P-0685**)、

丙烷-1-磺酸[4-氯-2-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(**P-0753**)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(**P-0636**)、

丙烷-1-磺酸[4-氯-2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(**P-0776**)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(**P-0956**)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(**P-0889**)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0877)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0912)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0874)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(3-二甲基胺基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-0876)、

丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0897)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-2-氟-苯基}-醯胺(P-1009)、

5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉、

丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1251)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(3-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1259)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1260)、

丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1261)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1262)、

3-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基}-苯甲酸(P-1266)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(3-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1873)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1878)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1879)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1881)、

丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-{5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-醯胺(P-1882)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氰基-3,5-二甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-1980)、

N-{2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-4-三氟甲基-苯磺醯胺(P-1996)、

N-{2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-氟-苯磺醯胺(P-1997)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1864)、

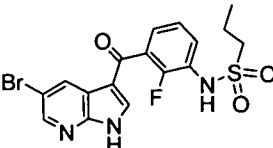
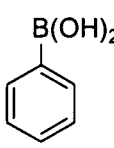
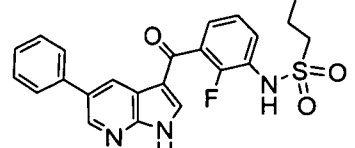
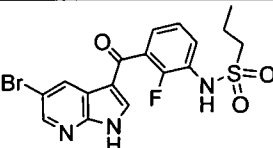
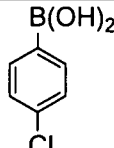
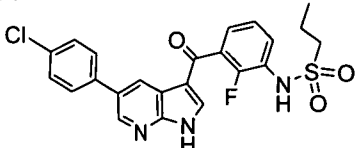
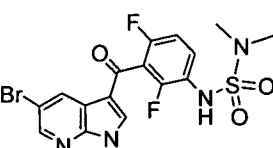
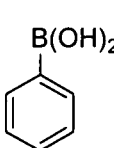
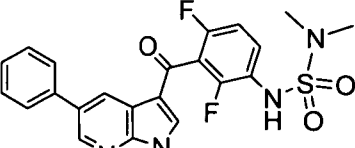
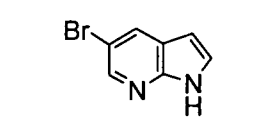
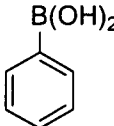
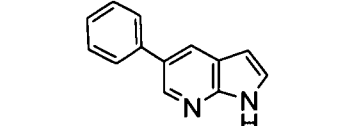
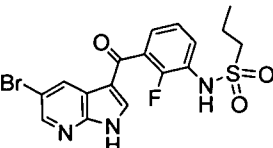
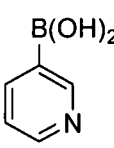
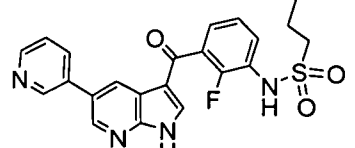
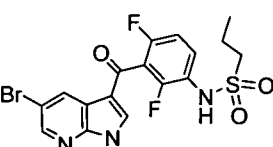
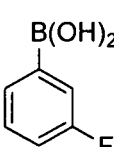
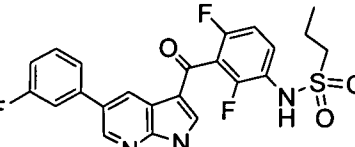
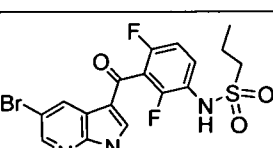
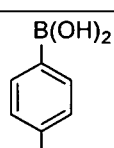
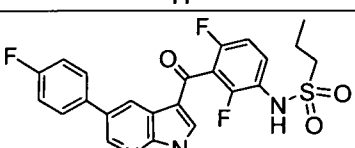
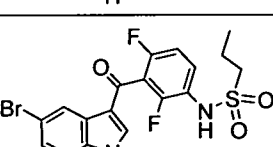
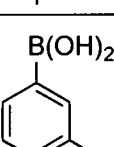
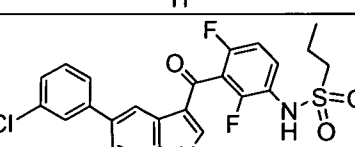
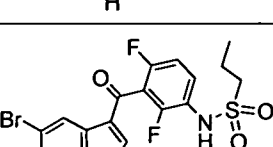
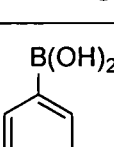
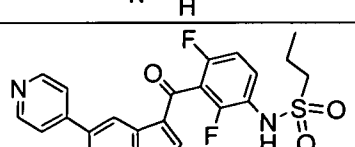
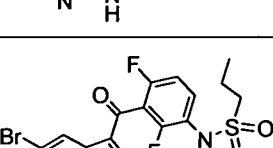
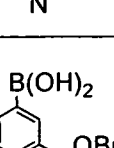
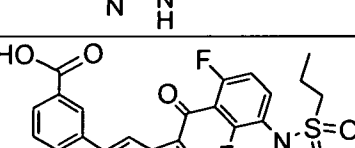
丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-1H-咪啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-2006)及

N-{2,4-二氟-3-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-氟-苯磺醯胺(P-2012)。

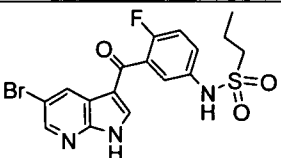
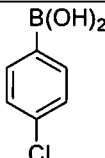
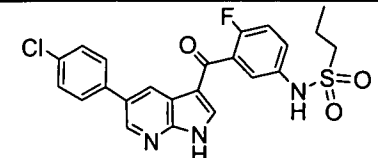
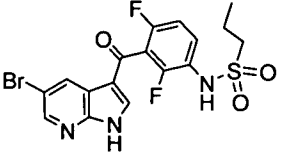
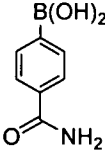
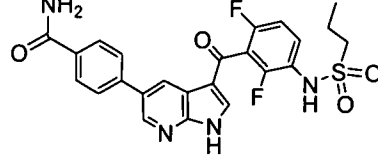
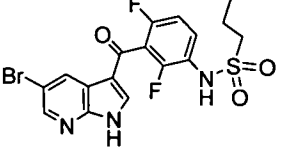
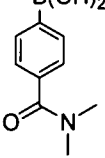
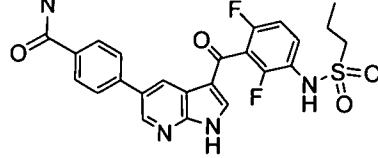
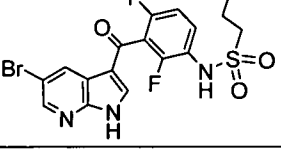
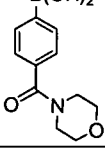
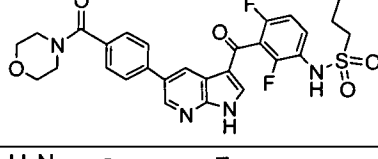
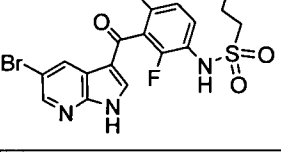
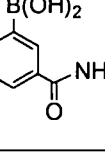
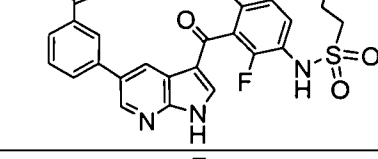
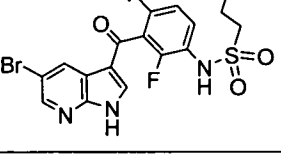
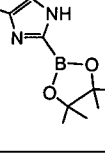
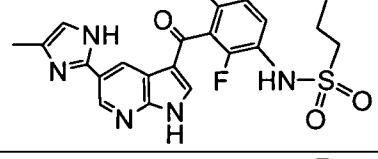
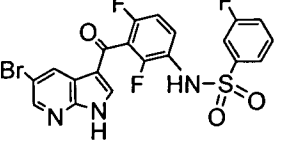
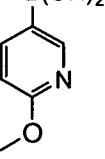
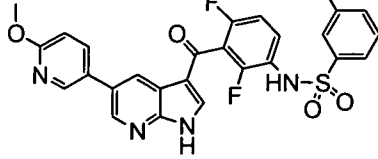
下表說明用於產生化合物(第4行)之5-溴氮雜吲哚(第2行)及硼酸(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

	5-溴吲哚	硼酸	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺

	5-溴吲哚	硼酸	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺
P-0685				491.1
P-0753				473.1
P-0636				456.1
P-0776				472.1
P-0956				490.1
P-0889				499.2
P-0877				486.3
P-0912				524.1
P-0874				484.3 [M-H ⁺] ⁻
P-0876				499.3

	5-溴吲哚	硼酸	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0897				438.3
P-1009				472.2
P-0857				455.1 [M-H] ⁻
				
P-1251				439.3
P-1259				474.2
P-1260				474.2
P-1261				490.2
P-1262				457.2
P-1266				500.1

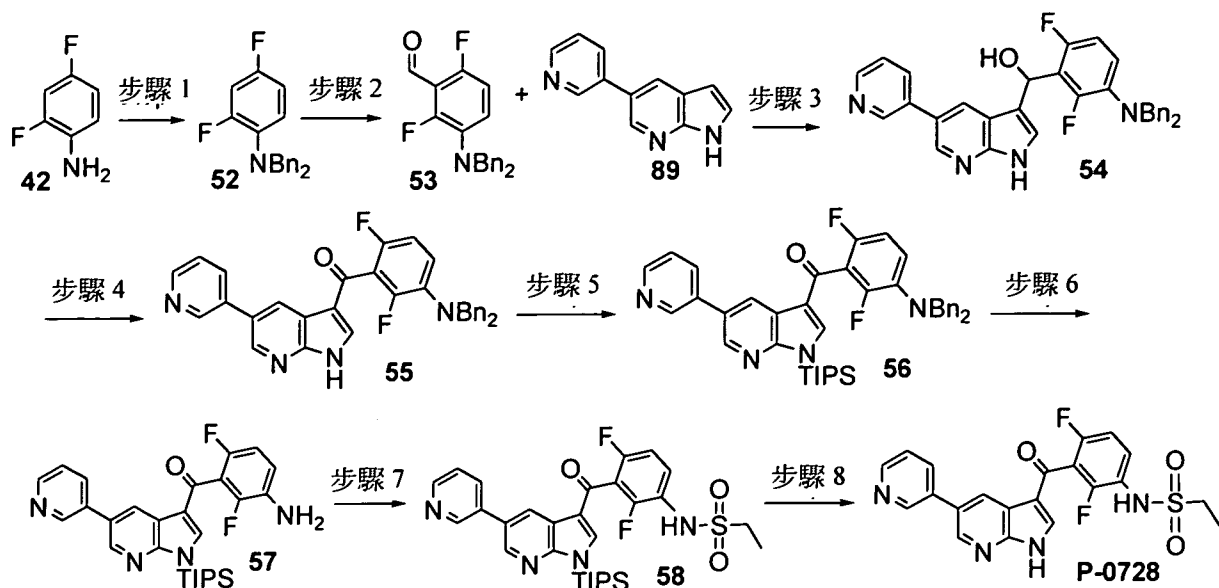
	5-溴吲哚	硼酸	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1873				541.2
P-1878				555.3
P-1879				487.3
P-1881				542.3
P-1882				555.3
P-1980				509.2
P-1996				562.2
P-1997				512.2
P-1864				460.2

	5-溴吡啶	硼酸	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1432				472.2
P-1546				497.2
P-1547				527.3
P-1548				569.3
P-1549				499.3
P-2006				560.2
P-2012				632.1

實例4：合成N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-乙磺醯胺P-0728。

如流程16所示，化合物P-0728係自2,4-二氟苯胺42經八步驟合成。

流程16



步驟1-製備二苄基-(2,4-二氟-苯基)-胺(52)：

向於N,N-二甲基甲醯胺(130 mL)中之2,4-二氟-苯胺(42, 10.0 g, 77.4 mmol)中添加碳酸鉀(32.1 g, 0.23 mol)及苄基溴(21.2 mL, 0.18 mol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之10%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析進行純化。將適當溶離份合併並濃縮得到化合物(52, 12.0 g, 50%)。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 310.2。

步驟2-製備3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯甲醛(53)：

向氮氣氛下在-78℃丙酮/乾冰浴中冷卻之於四氫呋喃(60 mL)中之二苄基-(2,4-二氟-苯基)-胺(52, 4.30 g, 13.9 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中，6.1 mL, 15.3 mmol)。攪拌反應1小時，添加N,N-二甲基甲醯胺(1.2 mL, 15.3 mmol)，且使反應溫熱至室溫歷時1小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之10%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(53, 4.0 g, 85%)。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 337.2。

步驟3 -製備(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(**54**)：

在氮氣氛下，向於甲醇(50 mL)中之3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯甲醛(**53**, 0.76 g, 2.3 mmol)中添加5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**89**, 0.40 g, 2.1 mmol，如實例17所述製備)及氫氧化鉀(0.50 g, 8.9 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**54**, 0.60 g, 50%)。MS(ESI) $[M+H]^+=533.2$ 。

步驟4 -製備(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(**55**)：

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(20 mL)中之(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(**54**, 0.90 g, 1.7 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(Dess-Martin periodane)(0.97 g, 2.3 mmol)。於室溫下攪拌反應1分鐘。將反應傾入碳酸氫鈉及硫代硫酸鈉之溶液中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**55**, 0.70 g, 78%)。MS(ESI) $[M+H]^+=531.2$ 。

步驟5 -製備(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(**56**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(150 mL)中之(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(**55**, 0.84 g, 1.6 mmol)中添加氫化鈉(210.0 mg, 60%於礦物油中，5.3 mmol)。攪拌反應5分鐘。添加三異丙基矽烷基氨(0.80 mL, 3.8 mmol)，且於室溫下攪拌反應3小時。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以

己烷中之10%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**56**, 420 mg, 39%)。MS(ESI) $[M+H]^+=687.4$ 。

步驟6 - 製備(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(57**)：**

向於甲醇(15 mL)中之(3-二苄基胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**56**, 55.0 mg, 0.080 mmol)中添加20%碳上氫氧化鈹(20 mg)。在氫氣氛下攪拌反應隔夜。過濾反應移除催化劑，且隨後濃縮得到粗化合物，其用於下一步驟。

步驟7 - 製備N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-乙磺醯胺(58**)：**

向於二氯甲烷(6 mL)中之(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**57**, 35.0 mg, 0.069 mmol)中添加甲磺醯基氯(0.30 mL, 3.9 mmol)及三乙胺(0.40 mL, 2.9 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，且隨後濃縮得到粗化合物，其用於下一步驟。

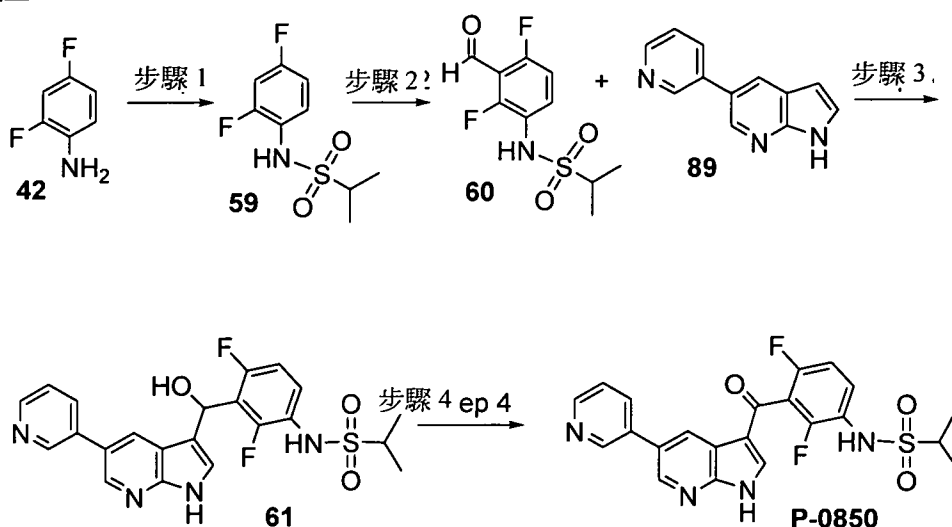
步驟8 - 製備N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-乙磺醯胺(P-0728**)：**

向於四氫呋喃(10 mL)中之N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-乙磺醯胺(**58**, 35.0 mg, 0.060 mmol)中添加氟化四正丁基銨(19 mg, 0.072 mmol)。於室溫下攪拌反應5分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-0728**, 5.6 mg, 22%)。MS(ESI) $[M+H]^+=443.1$ 。

實例5：製備丙烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-苯基]-醯胺P-0850。

如流程17所示，化合物**P-0850**係自2,4-二氟苯胺**42**經四步驟合成。

流程17



步驟1-製備丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(59**)：**

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(50 mL)中之2,4-二氟-苯胺(**42**, 4.0 mL, 40.0 mmol)中添加吡啶(3.37 mL, 42.3 mmol)、丙烷-2-磺醯基氯(6.00 g, 42.3 mmol)及二甲基胺基吡啶(0.20 g, 1.64 mmol)。於45℃下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**59**, 8.0 g, 85%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 234.0$ 。

步驟2-製備丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(60**)：**

向在氮氣氛下經乾冰/丙酮浴冷卻之於四氫呋喃(70 mL)中之丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(**59**, 2.35 g, 9.95 mmol)添加1.60 M正丁基鋰(1.60 M於己烷中，6.53 mL, 10.45 mmol)。攪拌反應40分鐘，且隨後添加另一部分正丁基鋰(1.60 M於己烷中，6.84 mL, 10.94 mmol)。

攪拌反應1小時，且添加N,N-二甲基甲醯胺(0.92 mL, 11.9 mmol)。使反應溫熱至室溫隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇5%)純化得到化合物(**60**, 1.4 g, 53.4%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 263.4$ 。

*步驟3-製備丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(**61**)：*

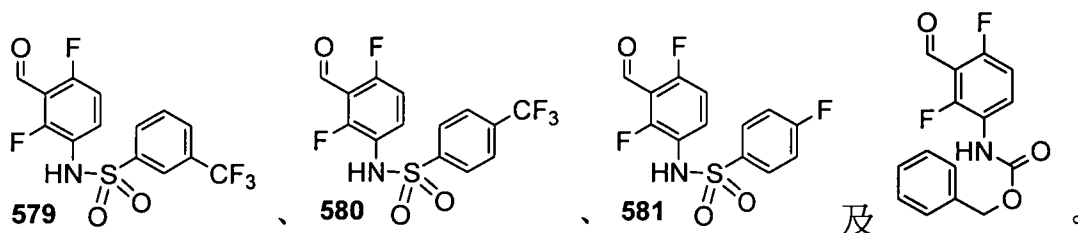
在氮氣氛下，向於甲醇(15 mL)中之丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**60**, 220.0 mg, 0.83 mmol)中添加5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**89**, 150.0 mg, 0.77 mmol，如實例17所述製備)及氫氧化鉀(537.0 mg, 9.6 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**61**, 160 mg, 45.3%)。在此步驟中，亦形成並分離到少量化合物丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺。MS(ESI) $[M+H]^+ = 460.1$ 。

步驟4-製備丙烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0850)：

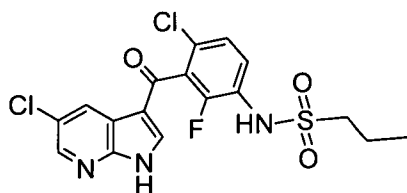
向於四氫呋喃(10 mL)中之丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(**61**, 40.0 mg, 0.087 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(48.0 mg, 0.11 mmol)。於室溫下攪拌反應5分鐘。將反應傾入硫代硫酸鈉及碳酸鈉溶液中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(P-0850, 13.4 mg, 33.5%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 458.1$ 。

根據以下流程17之步驟1及2來製備以下化合物，在步驟1中，分

別用3-三氟甲基-苯磺醯基氯、4-三氟甲基-苯磺醯基氯、4-氟-苯磺醯基氯及氯甲酸苄酯替代丙烷-2-磺醯基氯：N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-3-三氟甲基-苯磺醯胺**579**、N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-4-三氟甲基-苯磺醯胺**580**及N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-4-氟-苯磺醯胺**581**及(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-胺基甲酸苄酯。

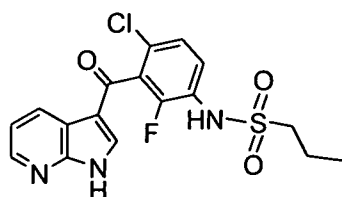


丙烷-1-磺酸[4-氯-3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺**P-1004**



係用流程17之實驗方案製備，在步驟1中用4-氯-2-氟-苯胺替代2,4-二氟-苯胺，且用丙烷-1-磺醯基氯替代丙烷-2-磺醯基氯，且在步驟3中用5-氯-7-氮雜吡啶**80**(參看實例9)替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**。MS(ESI) $[M+H]^+=430.1$ 。

丙烷-1-磺酸[4-氯-2-氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺**P-0904**

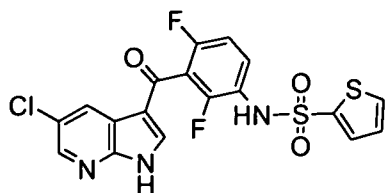


係用流程17之實驗方案製備，在步驟1中用4-氯-2-氟-苯胺替代

2,4-二氟-苯胺，且用丙烷-1-磺醯基氯替代丙烷-2-磺醯基氯，且在步驟3中用7-氮雜吡啶 $\textbf{94}$ 替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 $\textbf{89}$ 。

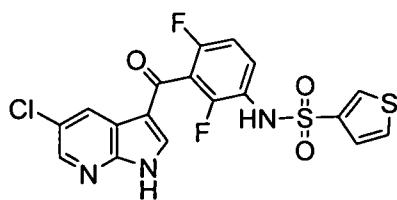
MS(ESI) $[M+H]^+ = 396.2$ 。

噻吩-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺 **P-1267**



係用流程17之步驟3及4之實驗方案製備，在步驟3中用5-氯-7-氮雜吡啶 $\textbf{80}$ (參看實例9)替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 $\textbf{89}$ ，且用噻吩-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺 $\textbf{512}$ (參看實例21)替代丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺 $\textbf{60}$ 。MS(ESI) $[M+H]^+ = 451.9$ 。

噻吩-3-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺 **P-1268**



係用流程17之步驟3及4之實驗方案製備，在步驟3中用5-氯-7-氮雜吡啶 $\textbf{80}$ (參看實例9)替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 $\textbf{89}$ ，且用噻吩-3-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺 $\textbf{513}$ (參看實例21)替代丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺 $\textbf{60}$ 。MS(ESI) $[M+H]^+ = 454.1$ 。

其他化合物係根據流程17之實驗方案製備，在步驟1中視情況用適當酸性氯化物替換丙烷-2-磺醯基氯及/或在步驟3中用適當氮雜吡啶替換5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。氮雜吡啶為購得的或者如實

例6、13、14、16及17所述合成。一些化合物在步驟3之後作為羥基或甲氧基衍生物分離。根據此程序製備以下化合物：

二甲胺-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-1257)、

N-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺醯胺(P-0798)、

丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0773)、

二甲胺-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0898)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺醯胺(P-0885)、

N-[2,4-二氟-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-0902)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-異丙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1239)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-異丙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0991)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1240)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1241)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1242)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0997)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羟基-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1243)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-1244)、

丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-{羟基-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-1245)、

丙烷-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0933)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0907)、

哌啶-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1020)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲氧基-苯磺醯胺(P-0983)、

N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺醯胺(P-0954)、

二甲胺-1-磺酸[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0950)、

二甲胺-1-磺酸[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0837)、

二甲胺-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1258)、

丁烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1263)、

丁烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1264)、

丁烷-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1265)、

丙烷-1-磺酸[3-(5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1252)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-1253)、

丙烷-1-磺酸{3-[5-(2-二乙胺基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-1254)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-乙基-苯磺醯胺(P-1700)、

N-[3-(5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺醯胺(P-1783)、

噻吩-3-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1798)、

苯并[b]噻吩-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1799)、

5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1800)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-氟基-苯磺醯胺(P-1822)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-4-甲基-苯磺醯胺(P-1823)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-異丙基-苯磺醯胺(P-1839)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-氟-苯磺醯胺(P-1840)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二
氟-苯磺醯胺(P-1841)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲
基-苯磺醯胺(P-1842)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-噁
唑-5-基-苯磺醯胺(P-1843)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-氟-苯磺醯
胺(P-1865)、

N-{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基]-苯基}-3-氟-苯磺醯胺(P-1871)、

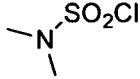
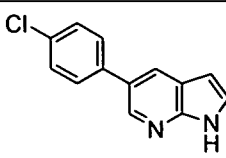
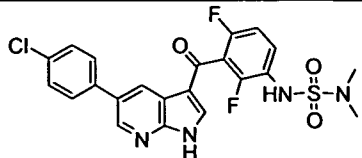
N-{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基]-苯基}-4-氟-苯磺醯胺(P-1872)、

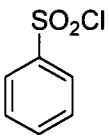
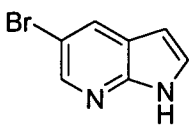
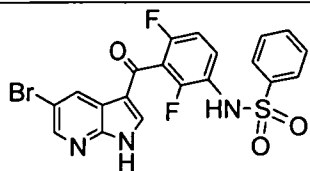
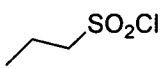
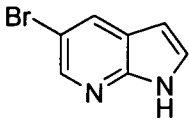
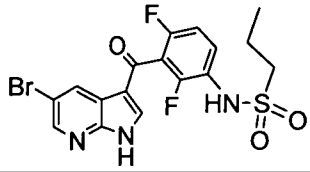
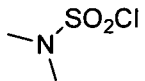
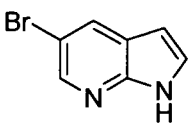
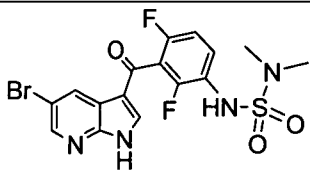
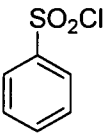
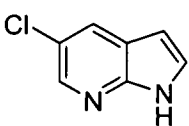
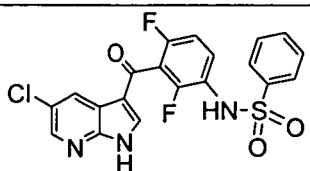
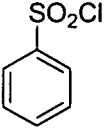
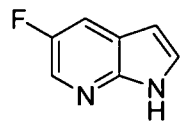
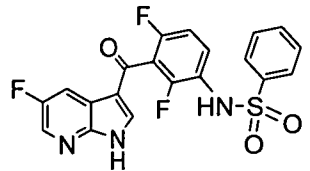
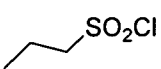
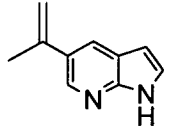
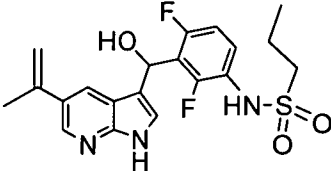
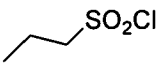
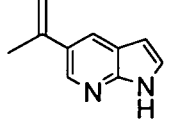
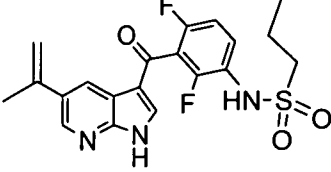
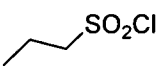
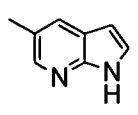
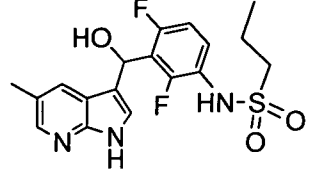
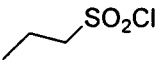
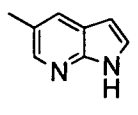
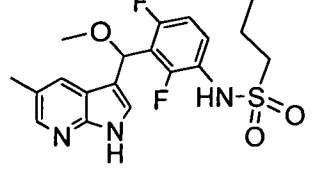
丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-{5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯
并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-醯胺(P-1998)、

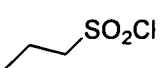
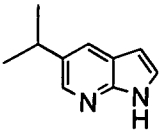
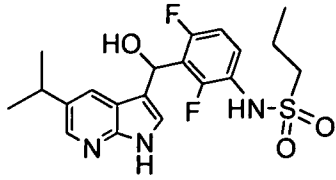
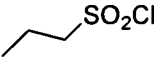
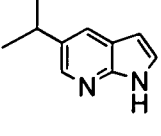
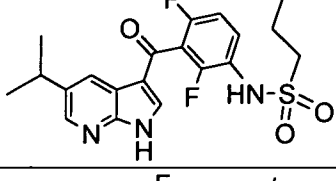
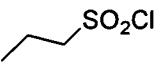
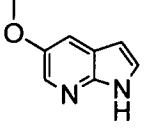
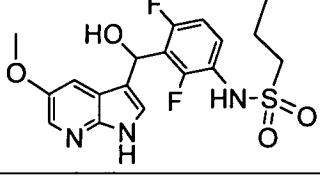
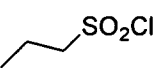
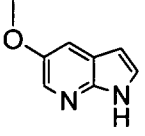
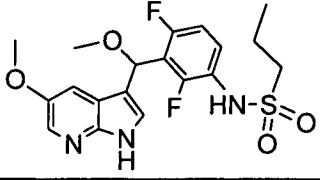
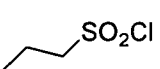
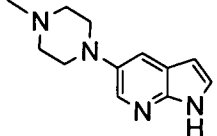
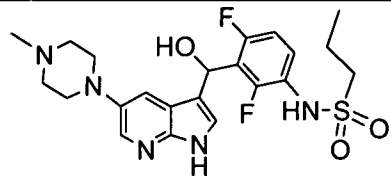
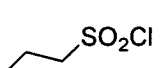
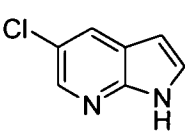
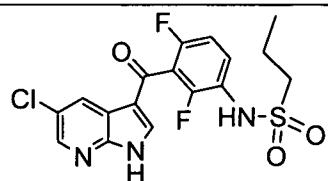
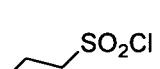
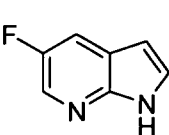
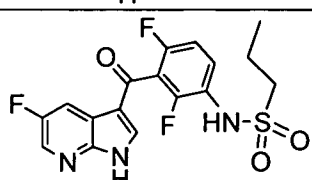
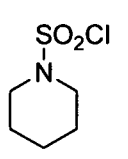
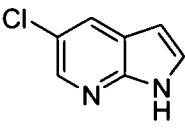
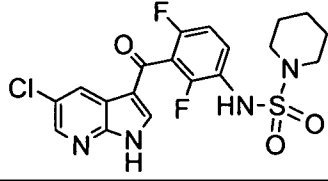
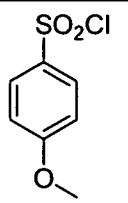
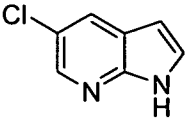
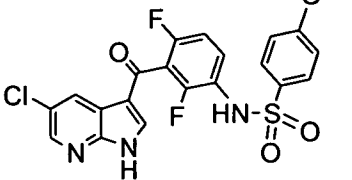
N-{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基]-苯基}-4-三氟甲基-苯磺醯胺(P-2005)及

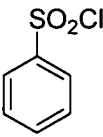
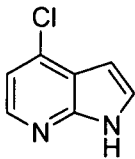
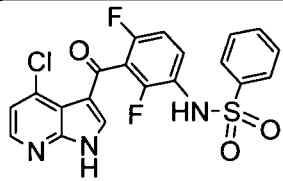
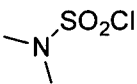
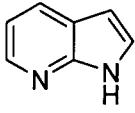
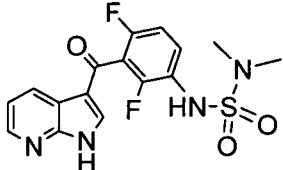
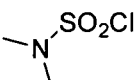
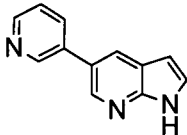
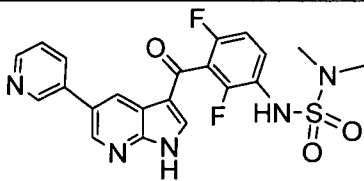
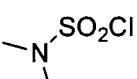
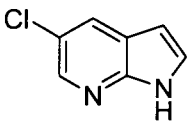
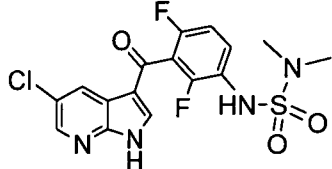
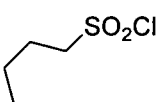
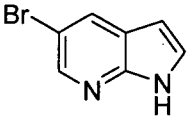
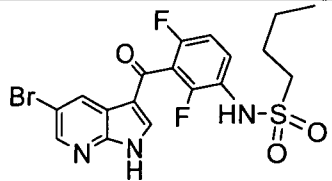
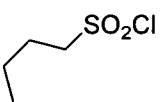
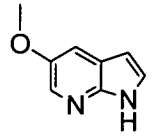
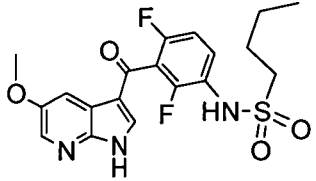
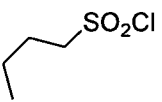
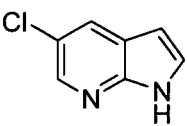
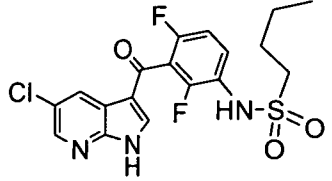
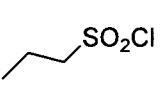
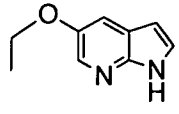
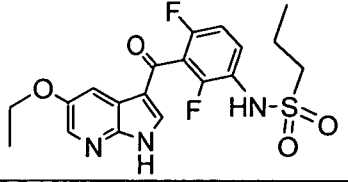
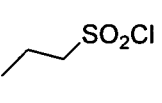
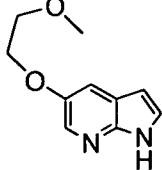
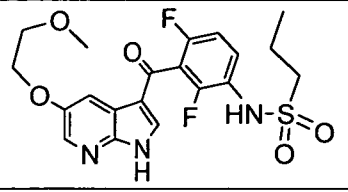
N-(2,4-二氟-3-{5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-羰基}-苯基)-4-三氟甲基-苯磺醯胺(P-2013)。

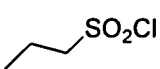
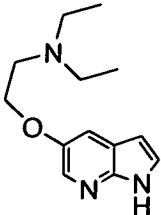
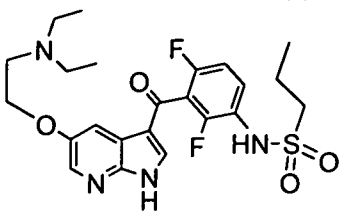
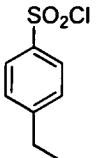
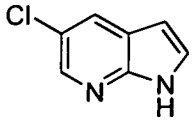
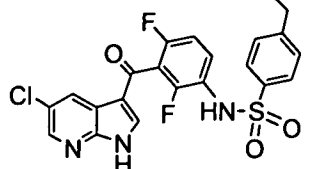
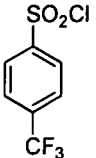
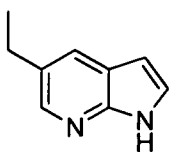
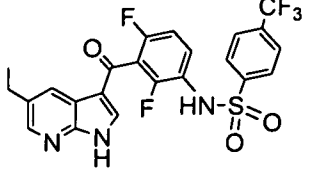
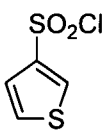
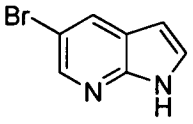
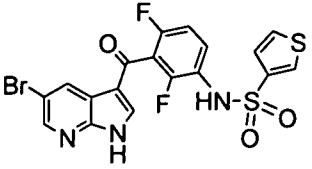
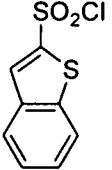
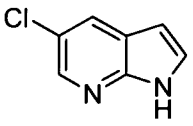
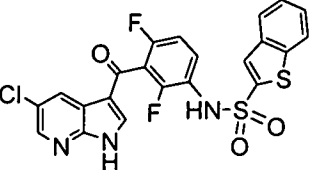
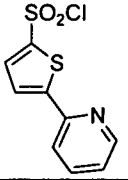
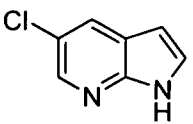
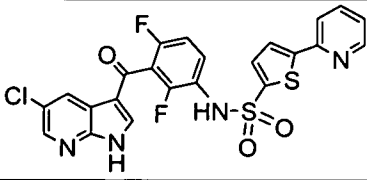
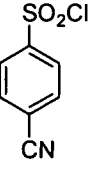
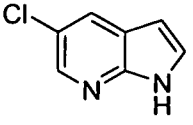
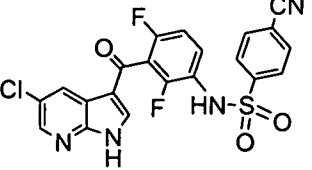
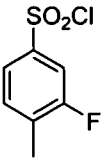
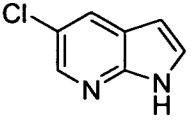
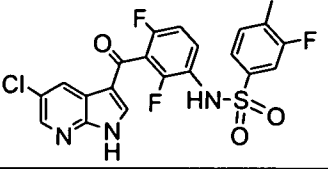
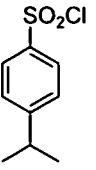
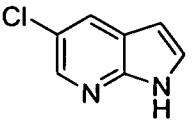
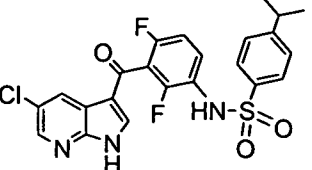
下表說明用於產生目標化合物(第4行)之酸性氯化物(第2行)及氮
雜吡啶(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質
量。在流程17之步驟3之後所分離之化合物如此標註於第1行中。

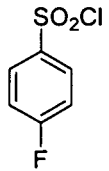
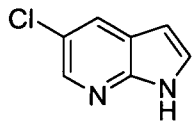
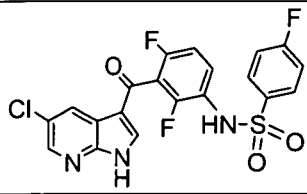
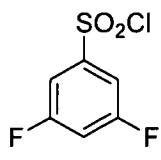
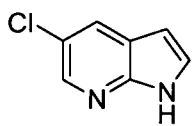
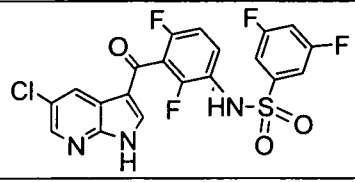
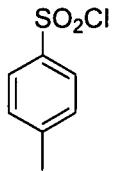
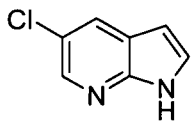
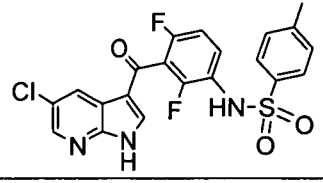
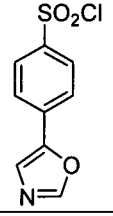
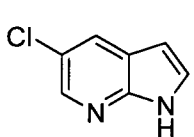
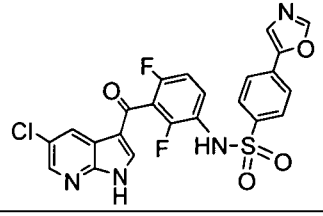
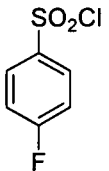
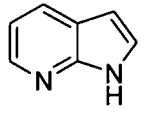
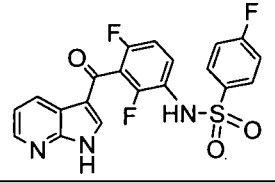
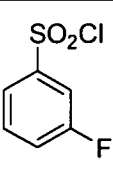
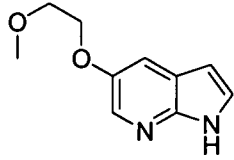
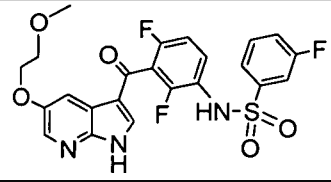
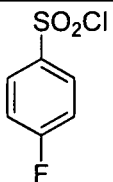
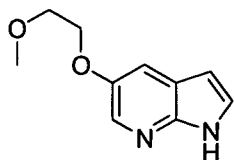
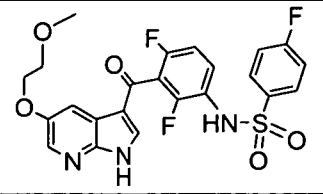
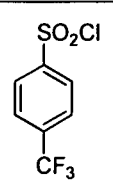
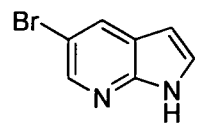
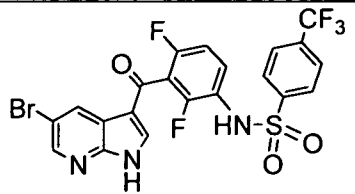
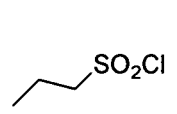
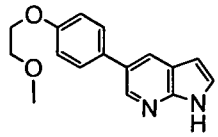
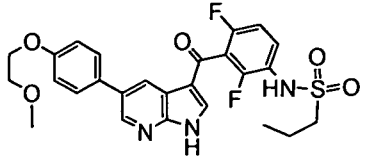
	磺醯基氯	氮雜吡啶	化合物	所觀察 到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1257				415.1

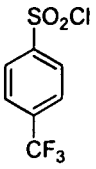
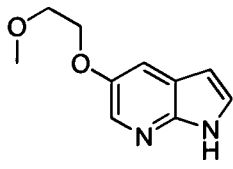
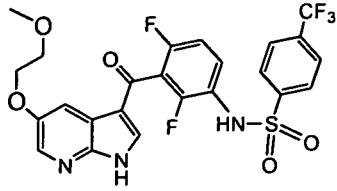
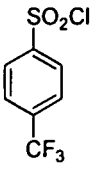
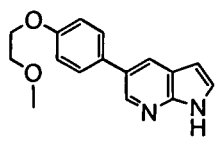
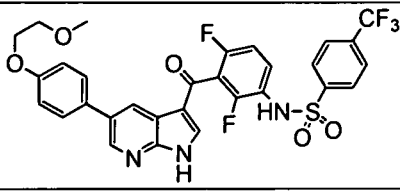
	磺酰基氯	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0798				489.9 491.1 [M-H] ⁻
P-0773				455.9 457.9 [M-H] ⁻
P-0898				497.0 499.1
P-0885				446.1 448.1 [M-H] ⁻
P-0902				430.1 [M-H] ⁻
P-1239 步驟3				422.2 [M-H] ⁻
P-0991				420.2
P-1240 步驟3				396.4 [M-H] ⁻
P-1241 步驟3				410.3 [M-H] ⁻

	磺基氯	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1242 步驟3				424.3 [M-H] ⁻
P-0997				422.3
P-1243 步驟3				412.3 [M-H] ⁻
P-1244 步驟3				426.4 [M-H] ⁻
P-1245 步驟3				480.3 [M-H] ⁻
P-0933				414.2
P-0907				396.1 [M-H] ⁻
P-1020				455.2
P-0983				476.1 [M-H] ⁻

	磺酰基氯	氮雜呋啶	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0954				448.2
P-0950				381.2
P-0837				458.1
P-1258				415.1
P-1263				472.1 474.1
P-1264				424.2
P-1265				426.0 [M-H] ⁻
P-1252				424.2
P-1253				454.2

	磺酰基氯	氮雜呋啶	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1254				495.3
P-1700				476.2
P-1783				510
P-1798				495.9 497.6 [M-H] ⁻
P-1799				502.0 (-)
P-1800				531.1
P-1822				473.1
P-1823				480.1
P-1839				488

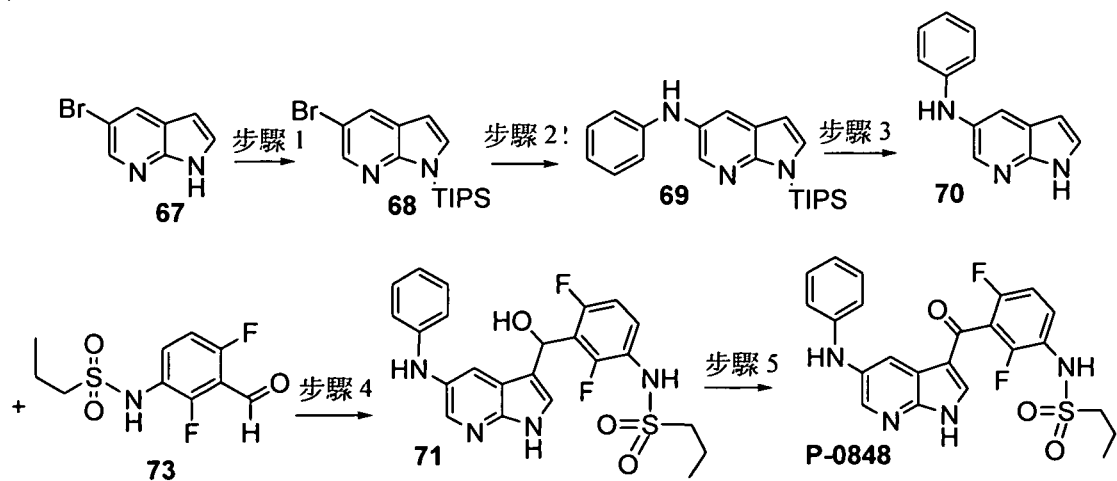
	磺酰基氯	氮杂吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1840				464
P-1841				482
P-1842				460.0 [M-H] ⁻
P-1843				513.0 [M-H] ⁻
P-1865				432.1
P-1871				506.2
P-1872				506.2
				
P-1998				530.3

	磺酰基氯	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) $[M+H]^+$
P-2005				556.0
P-2013				539.2

實例6：合成丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺P-0848及相關化合物。

如流程18所示，丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺P-0848係自5-溴-7-氮雜吡啶67經五步驟合成。

流程18



步驟1-製備5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68)：

在氮氣氛下，向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之5-溴-7-氮雜吡啶(67, 1.5 g, 7.6 mmol)中添加氫化鈉(60%於礦物油中，0.27 g, 11.0 mmol)及三異丙基矽烷基氯(2.6 mL, 12.0 mmol)。於室溫下攪拌反應2小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之10%乙酸

乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**68**, 1.6 g, 59%)。MS(ESI) $[M+H]^+=352.3$ 。

步驟2-製備5-苯基-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(69)：

向於甲苯(5 mL)中之5-溴-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**68**, 0.10 g, 0.3 mmol)中添加苯胺(0.04 mL, 0.42 mmol)、第三丁氧化鈉(0.15 g, 1.56 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(0)(9.2 mg, 0.01 mmol)及(S)-(-)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(6.3 mg, 0.01 mmol)。在CEM Discover微波儀器中將反應加熱至160°C歷時10分鐘。濃縮反應，並藉由以己烷中之3%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**69**, 40 mg, 40%)。MS(ESI) $[M+H]^+=366.6$ 。

步驟3-製備苯基-(-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(70)：

向於四氫呋喃(3.0 mL)中之5-苯基-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(**69**, 0.14 g, mmol)中添加氟化四正丁基銨(0.197 g, 0.76 mmol)。於室溫下攪拌反應1小時。濃縮反應，並藉由以己烷中之3%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**70**, 60 mg, 76%)。MS(ESI) $[M+H]^+=210.3$ 。

步驟4-製備丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(71)：

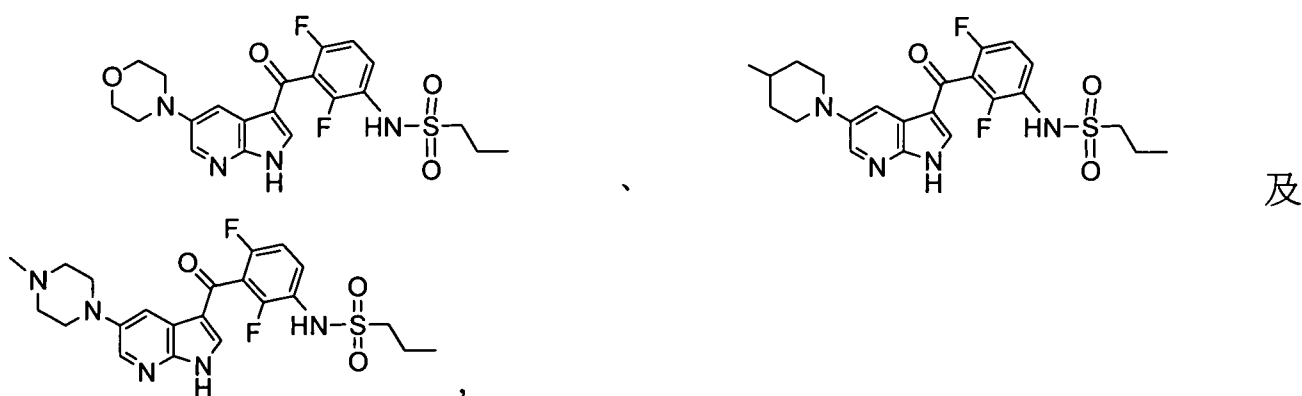
在氮氣氛下，向於甲醇(5.0 mL)中之苯基-(-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(**70**, 17.0 mg, 0.09 mmol)中添加氫氧化鉀(92.0 mg, 1.6 mmol)及丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**73**, 19.0 mg, 0.072 mmol, 如實例7所述製備)。於室溫下攪拌反應12小時。濃縮反應，並藉由以二氯甲烷中之1%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**71**, 17 mg, 50%)。MS(ESI) $[M+H]^+=473.5$ 。

步驟5-製備丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0848)：

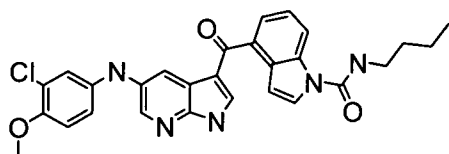
在氮氣氛下，向於四氫呋喃(3 mL)中之丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(71, 7.5 mg, 0.016 mmol)中添加 Dess-Martin 過碘烷(6.70 mg, 0.0158 mmol)。攪拌反應20分鐘。濃縮反應，並藉由以二氯甲烷中之1%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(P-0848, 6.2 mg, 84%)。MS(ESI) $[M+H]^+=471.2$ 。

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-嗎啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺 P-0853、丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺 P-0860及丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺 P-1246，



係分別使用流程18之實驗方案製備，在步驟2中分別用嗎啉、4-甲基-哌啶及4-甲基-哌嗪替換苯胺。P-0853 MS(ESI) $[M+H]^+=465.2$ 。P-0860 MS(ESI) $[M+H]^+=477.3$ 。P-1246 MS(ESI) $[M-H]^-=478.4$ 。

4-[5-(3-氯-4-甲氧基-苯胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁醯胺 P-1859

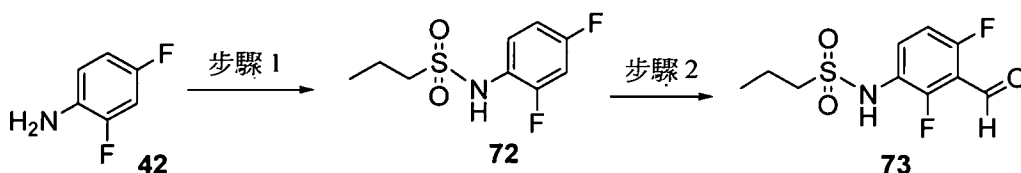


係用流程18之實驗方案製備，在步驟2中用3-氯-4-甲氧基-苯胺替代苯胺，且在步驟4中用4-甲醯基-吡啶-1-羧酸丁醯胺**519**(參看實例22)替代丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺**73**。MS(ESI) $[M+H]^+=516.2$ 。

實例7：合成丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺**73**。

如流程19所示，化合物**73**係自2,4-二氟苯胺**42**經兩步驟合成。

流程19



步驟1-製備丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(**72**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(50 mL)中之2,4-二氟-苯胺(**42**, 3.0 mL, 29.8 mmol)中添加三乙胺(9.13 mL, 65.5 mmol)及丙烷-1-磺醯基氯(2.90 mL, 25.8 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入1 M HCl中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液得到化合物(**72**, 2.0 g, 28%)，其用於下一步驟。

步驟2-製備丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**73**)：

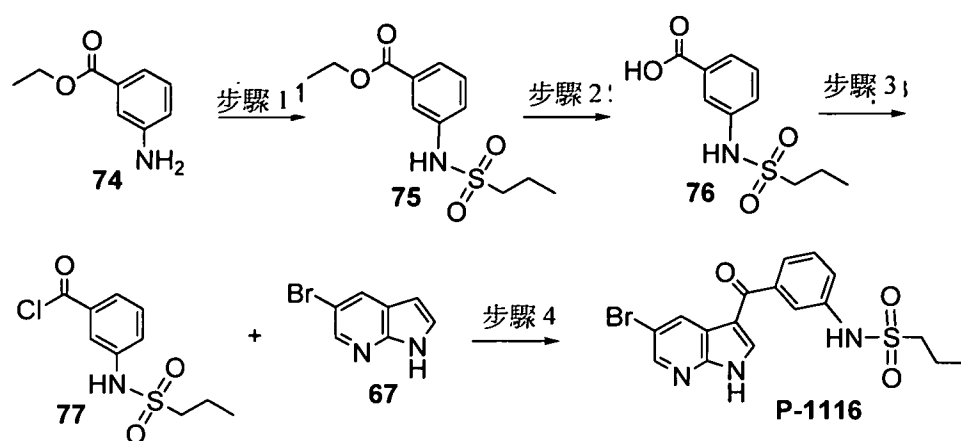
向在氮氣氛下經-78℃丙酮/乾冰浴冷卻之於四氫呋喃(10 mL)中之丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(**72**, 1.5 g, 6.38 mmol)中添加二異丙基醯胺鋰(0.80 M於四氫呋喃中，24 mL，自正丁基鋰及二異丙基胺新鮮製備)。30分鐘之後，向反應中逐滴添加N,N-二甲基-甲醯胺(542 μ L, 7.018 mmol)。在-78℃下攪拌反應30分鐘，且隨後使其溫熱至室溫歷時40分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之

5%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(**73**, 300 mg, 18 %)。MS(ESI)[M-H]⁺ = 262.3。

實例8：合成丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺P-1116。

如流程20所示，化合物**P-1116**係自3-胺基-苯甲酸乙酯**74**經四步驟合成。

流程20



步驟1-製備3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸乙酯(75)：

向於二氯甲烷(30.0 mL)中之3-胺基-苯甲酸乙酯(**74**, 5.0 g, 0.030 mol)中添加吡啶(3.67 mL, 0.045 mol)及丙烷-1-磺醯基氯(3.75 mL, 33.0 mmol)。於室溫下攪拌反應2小時。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析分離所要化合物得到白色固體(**75**, 6.0 g, 74.1%)。

步驟2-製備3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(76)：

向於水中之3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸乙酯(**75**, 1.60 g, 5.90 mmol)中添加氫氧化鋰(1.0 g, 4.2 mmol)及四氫呋喃(20 mL)。於室溫下攪拌反應隔夜。用1 N HCl酸化反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。

將有機層經無水硫酸鈉乾燥，並過濾。濃縮濾出液，並用乙酸乙酯洗滌得到白色固體狀化合物 (**76**, 1.2 g, 84.5%)。MS(ESI)[M-H⁺]⁺=242.1。

步驟3-製備3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(77)：

將於亞硫醯基氯中之3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(**76**, 1.20 g, 4.93 mmol)加熱至回流歷時3.0小時。蒸發溶劑得到白色固體狀化合物 **77**，其用於下一步驟。

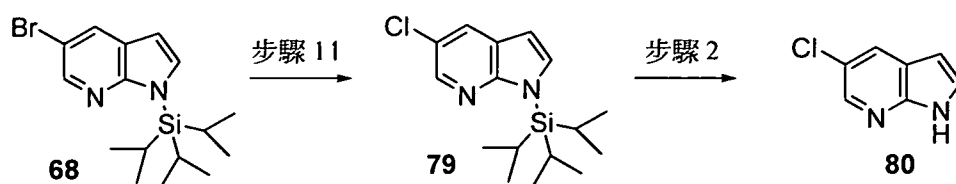
步驟4-製備丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1116)：

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(70.0 mL)中之三氯化鋁(4.8 g, 36.0 mmol)中添加溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中的5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**67**, 797 mg, 4.04 mmol)。室溫下攪拌反應30分鐘，接著添加溶於二氯甲烷(4.0 mL)中之3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基氯(**77**, 1.10 g, 4.20 mmol)溶液。於室溫下攪拌反應2小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**P-1116**, 300.0 mg)。MS(ESI)[M-H⁺]⁻=420.1, 422.1。

實例9：合成5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶80。

如流程21所示，化合物**80**係自5-溴-1-三異丙基矽烷基-7-氮雜吡啶**68**經兩步驟合成。

流程21



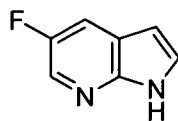
步驟1-製備5-氯-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(79)：

於-78℃氮氣氛下，向於四氫呋喃(50.0 mL)中之5-溴-1-三異丙基矽烷基-7-氮雜吲哚(**68**, 1.60 g, 4.53 mmol, 如實例6所述製備)中添加第三丁基鋰(1.70 M於己烷中, 6.12 mL)。攪拌反應1小時，接著添加六氯乙烷(1.29 g, 5.43 mmol)。攪拌反應3小時，傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液得到粗化合物(**79**, 1.60 g)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=309.3。

步驟2-製備5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(80**)：**

向於四氫呋喃(15 mL)中之5-氟-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**79**, 1.40 g, 4.53 mmol)中添加氟化四正丁基銨(1.42 g, 5.43 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物10分鐘。濃縮反應混合物，並藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析分離得到化合物(**80**, 0.40 g, 58% 2步)。MS(ESI)[M-H⁺]⁻=153.1。

5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **81**

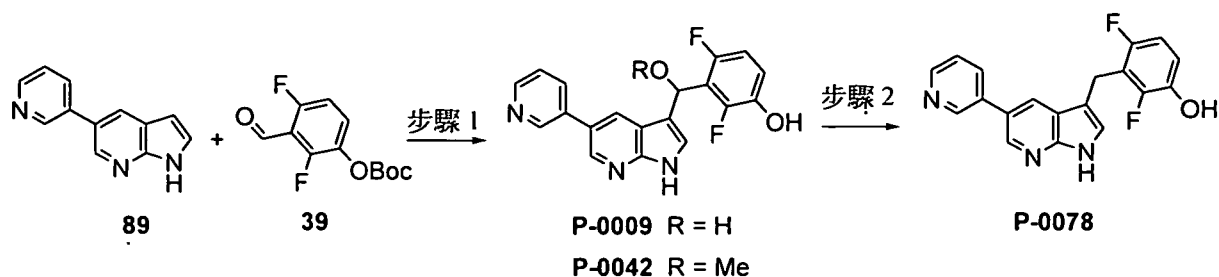


係用流程21之實驗方案製備，在步驟1中用N-氟-N-(苯磺醯基)苯磺醯胺替代六氯乙烷。MS(ESI) [M+H⁺]⁺=137.1。

實例10：合成2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-3-基甲基)-苯酚P-0078及相關化合物。

如流程24所示，化合物P-0078係自5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**經兩步驟合成。

流程24



步驟1-製備2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯酚(P-0009)：

在氮氣氛下，向於甲醇(36 mL)中之碳酸第三丁酯、2,4-二氟-3-甲醯基-苯酯(39, 0.405 g, 15.7 mmol)中添加5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89, 288.0 mg, 14.8 mmol，如實例17所述製備)及氫氧化鉀(145.0 mg, 25.9 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。隨後將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由以二氯甲烷中之4%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化混合物得到兩種單獨化合物，無色油(P-0009, 0.23 g, 44.1%, MS(ESI) $[M+H]^+=354.1$)及無色油(P-0042, 0.050 g, 9.2%, MS(ESI) $[M+H]^+=367.1$)。

步驟2-製備2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(P-0078)：

向於乙腈(15 mL)中之2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯酚(P-0009, 34.0 mg, 0.096 mmol)中添加三氟乙酸(1.0 mL, 13.0 mmol)及三乙基矽烷(2.0 mL, 12.0 mmol)。於室溫下攪拌反應48小時。將反應混合物傾入碳酸氫鈉溶液中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(P-0078, 6.0 mg, 19%)。MS(ESI) $[M+H]^+=338.1$ 。

其他化合物根據流程24之實驗方案製備，在步驟1中，用適當醛替換碳酸第三丁酯、2,4-二氟-3-甲醯基-苯酯39之一者或兩者及/或用適當氮雜吲哚替換5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶89。氮雜吲哚可購得或者如實例6及17所述合成。如實例5所述(經由步驟2)製備醛。一些化合物在步驟1之後作為羥基或甲氧基衍生物分離。根據此程序製備以下化合物：

丙烷-2-磺酸{3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲氧基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-0356)、

丙烷-2-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0867)、

丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-0947)、

丙烷-1-磺酸{3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(P-0188)、

丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0910)、

二甲基胺基-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-醯胺(P-0944)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-醯胺(P-0818)、

丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-醯胺(P-0911)、

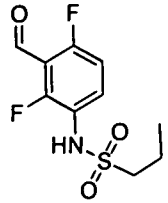
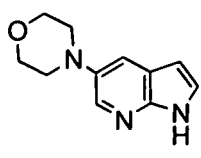
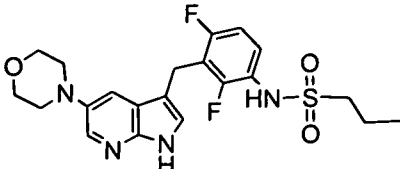
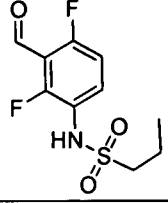
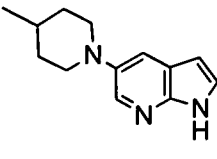
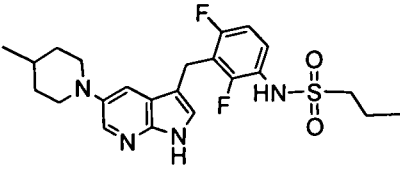
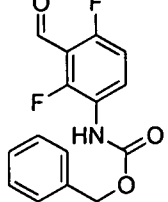
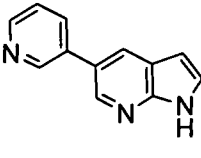
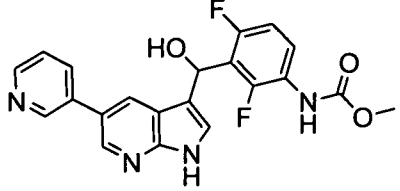
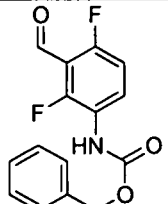
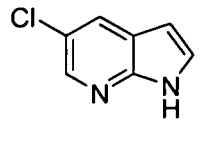
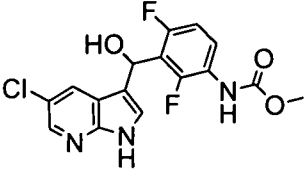
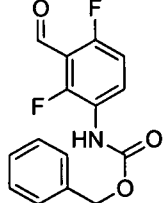
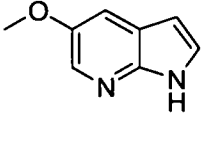
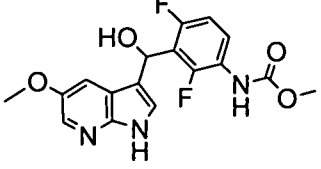
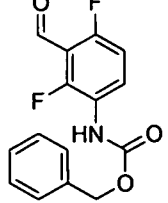
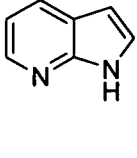
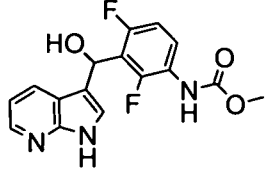
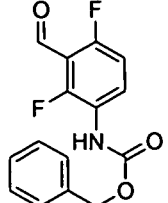
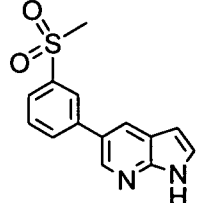
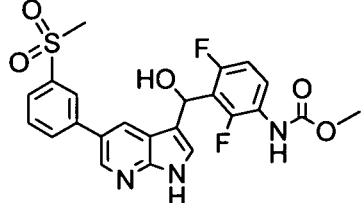
丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-嗎啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-醯胺(P-0964)、

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-苯基}-醯胺(P-0984)及

{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸甲酯(P-0065)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之醛(第2行)及氮雜吡啶(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。在流程24之步驟1之後所分離之化合物如此標註於第1行中。

	醛	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0356 步驟1				474.1 476.1
P-0867				460.2
P-0947 步驟1				459.2
P-0188 步驟1				460 462
P-0910				444.1 446.1
P-0944 步驟1				460.2
P-0818				457.1
P-0911				442.2

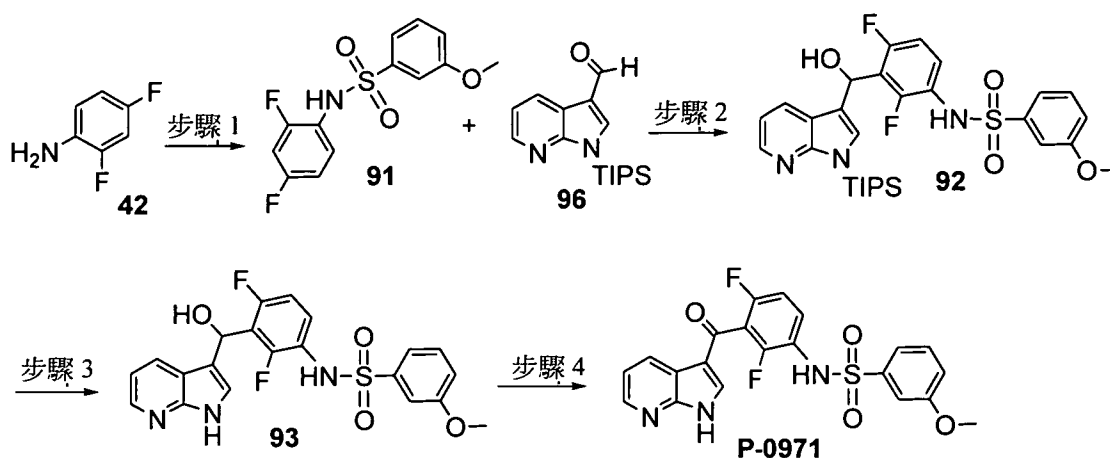
	醛	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0964				449.3 [M-H] ⁻
P-0984				463.3
P-0065 步驟1				
分離 步驟1				
分離 步驟1				
分離 步驟1				
分離 步驟1				

實例 11：合成 N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-
苯基]-3-甲氧基-苯磺醯胺 P-0971。

如流程 26 所示，化合物 P-0971 係自 2,4-二氟苯胺 42 經四步驟

合成。

流程 26



步驟1-製備N-(2,4-二氟-苯基)-3-甲氧基-苯磺醯胺(91)：

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(10.0 mL)中之2,4-二氟-苯胺(42, 0.44 mL, 4.4 mmol)中添加吡啶(1.00 mL, 12.4 mmol)及3-甲氧基-苯磺醯基氯(1.00 g, 4.84 mmol)。12小時之後，將反應傾入冷1 M HCl中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(91, 0.90 g, 69%)。MS(ESI)[M+H]⁺=300。

步驟2-製備N-{2,4-二氟-3-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-甲氧基-苯磺醯胺(92)：

在氮氣氛下，向於-78℃丙酮/乾冰浴中冷卻之於四氫呋喃(10.0 mL)中之N-(2,4-二氟-苯基)-3-甲氧基-苯磺醯胺(91, 0.148 g, 0.494 mmol)中逐滴添加二異丙基醯胺鋰(0.85 M於四氫呋喃中，1.45 mL, 1.23 mmol)。30分鐘之後，向反應中逐滴添加於四氫呋喃(2.0 mL)中之1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(96, 0.15 g, 0.500 mmol，如實例12所述製備)。隨後在-78℃下攪拌反應1小時，且使其達到室溫。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之40%

乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(**92**, 0.080 g, 26.8%)。MS(ESI)[M+H]⁺=602。

步驟3-製備*N*-{2,4-二氟-3-[羥基-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-甲氧基-苯磺醯胺(**93**)：

向於四氫呋喃(3.0 mL)中之*N*-{2,4-二氟-3-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-甲氧基-苯磺醯胺(**92**, 0.075 g, 0.12 mmol)中添加氟化四正丁基銨(0.039 g, 0.15 mmol)。於室溫下攪拌反應20分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(**93**, 0.030 g, 55%)。MS(ESI)[M+H]⁺=446。

步驟4-製備*N*-[2,4-二氟-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-甲氧基-苯磺醯胺(**P-0971**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(3.0 mL)中之*N*-{2,4-二氟-3-[羥基-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-甲氧基-苯磺醯胺(**93**, 0.02 g, 0.05 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(0.02 g, 0.015 mmol)。於室溫下攪拌反應10分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(**P-0971**, 0.010 g, 50%)。MS(ESI)[M+H]⁺=444。

其他化合物係根據流程26之實驗方案製備，在步驟1中用適當磺醯基氯替換3-甲氧基-苯磺醯基氯。根據此程序製備以下化合物：

N-[2,4-二氟-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基)-苯基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺(**P-1131**)、

N-[2,4-二氟-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺醯胺(**P-0958**)、

哌啶-1-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-0952)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺醯胺(P-0931)、

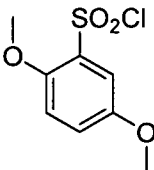
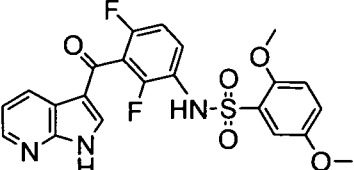
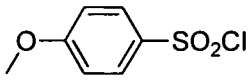
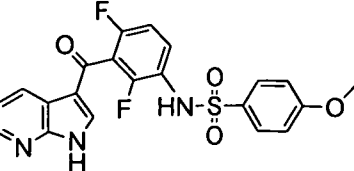
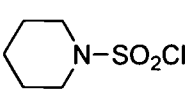
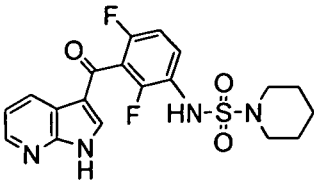
4-丁氧基-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-1006)、

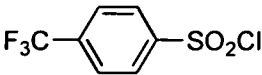
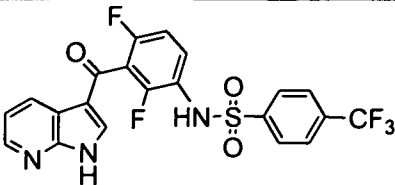
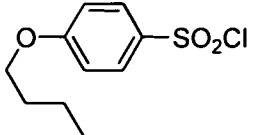
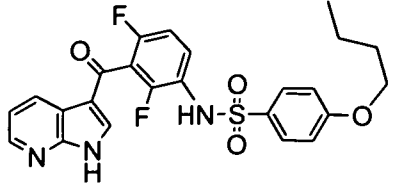
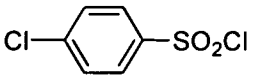
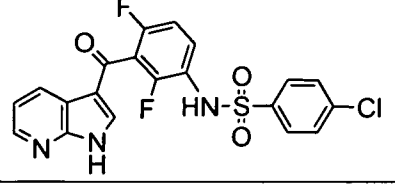
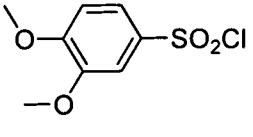
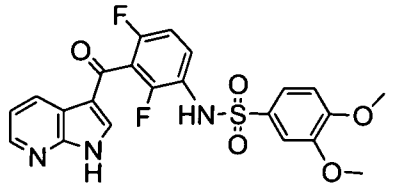
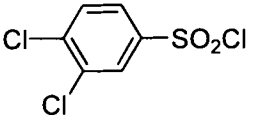
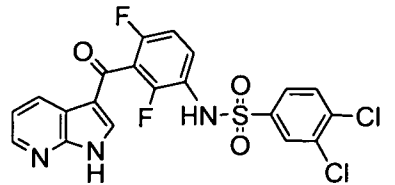
4-氯-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-0937)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺(P-1090)及

3,4-二氯-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-1015)。

下表說明用於產生目標化合物(第3行)之磺醯基氯(第2行)。第1行提供化合物號，且第4行提供所觀察到之質量。

	磺醯基氯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1131			474.2
P-0958			444.2
P-0952			421.2

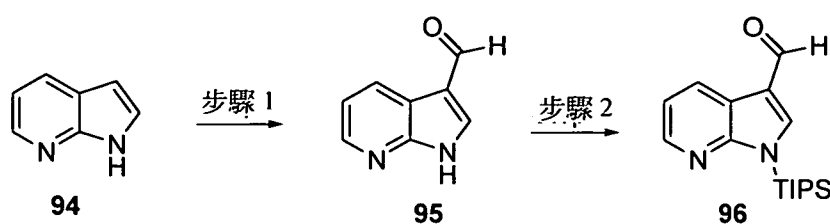
	磺醯基氯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-0931			482.2
P-1006			486.2
P-0937			446.1 [M-H] ⁻
P-1090			474.2
P-1015			480.0 482.1 [M-H] ⁻

*吡啶-1-磺醯基氯係自於乙腈中之磺醯基氯及吡啶製備，回流8小時，濃縮，並不經進一步純化而使用。

實例12：合成1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛96。

如流程27所述，化合物96係自7-氮雜吡啶94經兩步驟合成。

流程27



步驟1-製備1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(95)：

向於水中之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(94, 16.0 g, 135 mmol)中添加六亞甲基四胺(26.0 g, 185 mmol)及乙酸(55.0 mL, 967 mmol)。使反應回

流12小時。添加水(329 mL)，並使反應冷卻至室溫。過濾反應，並用水洗滌得到化合物(**95**, 15.0 g, 76%)。MS(ESI)[M+H]⁺=147。

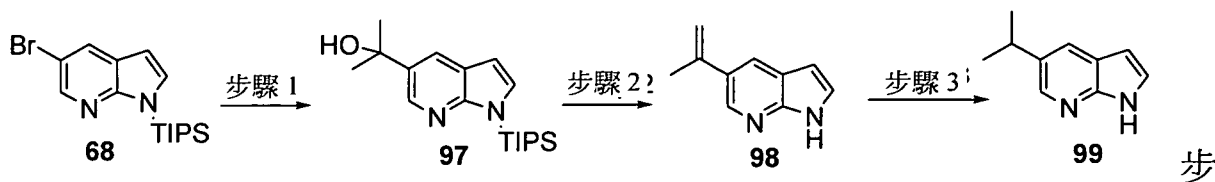
步驟2-製備1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(**96**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(30.0 mL)中之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(**95**, 4.05 g, 27.71 mmol)中添加氫化鈉(60%於礦物油中，1.5 g, 38 mmol)及三異丙基矽烷基氯(8.0 mL, 38 mmol)。於室溫下攪拌反應2小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之10%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**96**, 3.0 g, 36%)。MS(ESI)[M+H]⁺=303。

實例13：合成5-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**99**。

如流程28所述，化合物**98**係自5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**68**經三步驟合成。

流程28



步驟1-製備2-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丙-2-醇(**97**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(20.0 mL)中之在-78°C 丙酮/乾冰浴中冷卻之5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**68**, 2.0 g, 5.66 mmol，如實例6所述製備)中逐滴添加第三丁基鋰(1.7 M於四氫呋喃中，7.3 mL, 12 mmol)。20分鐘之後，向反應中逐滴添加丙酮(0.830 mL, 11 mmol)。在-78°C下攪拌反應30分鐘，且隨後使其達到室溫。

將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之10%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(97, 1.30 g, 69%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=333。

步驟2-製備5-異丙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(98)：

在氮氣氛下，向於乙腈(10.0 ml)中之2-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丙-2-醇(97, 0.500 g, 1.5 mmol)中添加三乙基矽烷(1.00 mL, 6.3 mmol)及三氟乙酸(0.50 mL, 6.5 mmol)。使反應回流3小時，隨後使其冷卻至室溫。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(98, 0.200 g, 84%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=159。

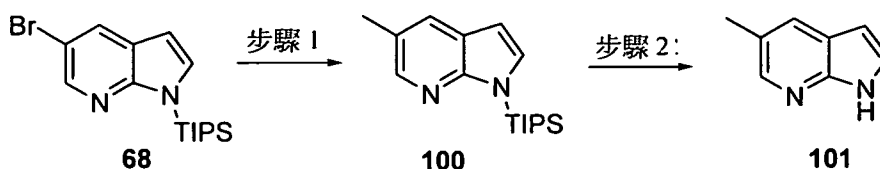
步驟3-製備5-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(99)：

向於四氫呋喃(5.0 mL)中之5-異丙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(98, 0.080 g, 0.501 mmol)中添加20%碳上氫氧化鈣(5.0 mg)。在40 psi氫氣下攪拌反應30分鐘。過濾反應混合物，並濃縮得到化合物(99, 0.078 g, 96%)。MS(ESI) [M+H⁺]⁺=161。

實例14：合成5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶101。

如流程29所述，化合物101係自5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶68經兩步驟合成。

流程29



步驟1-製備5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

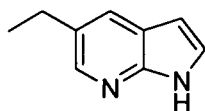
(100) :

在氮氣氛下，向於甲苯(10.0 mL)中之PdCl₂(dppf)(0.04 g, 0.05 mmol)中添加5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**68**, 0.3 g, 0.8 mmol, 如實例6所述製備，1.0 mL於甲苯中)及溴化甲基鎂(1.0 M於四氫呋喃中，3.0 mL, 3.0 mmol)。在90°C下攪拌反應2小時，且隨後使其達到室溫。將反應傾入檸檬酸(0.1 M於水中)中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**100**, 0.16 g, 60.0 %)。MS(ESI) [M+H]⁺=289.4。

步驟2-製備5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**101**) :

向於四氫呋喃(3.0 mL)中之5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**100**, 0.160 g, 0.55 mmol)中添加氟化四正丁基銨(0.145 g, 0.55 mmol)。於室溫下攪拌反應1小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色固體(**101**, 0.07 g, 95%)。MS(ESI)[M+H]⁺=133.2。

5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



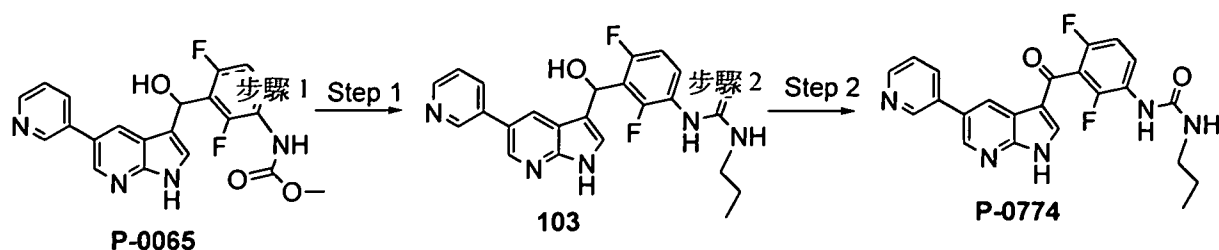
係根據流程29之實驗方案製備，在步驟1中用溴化乙基鎂替代溴化甲基鎂。

實例15：合成1-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丙基-脲P-0774及相關化合物。

如流程30所述，化合物P-0774係自{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸甲酯P-0065經兩

步驟合成。

流程30



步驟1-製備1-{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-丙基-脲(**103**)：

向{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸甲酯(**P-0065**, 30.0 mg, 0.07 mmol, 如實例10所述製備)中添加1-丙胺(2.0 mL, 20 mmol), 且在CEM Discover微波儀器中將反應加熱至120℃歷時20分鐘。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 並藉由以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**103**, 20.0 mg, 60%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=438.51。

步驟2-製備1-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基)-苯基]-3-丙基-脲(**P-0774**)：

在氮氣氛下, 向於四氫呋喃(3 mL)中之1-{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-3-丙基-脲(**103**, 20.0 mg, 0.04 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(23.0 mg, 0.055 mmol)。攪拌反應10分鐘。濃縮反應, 並藉由以二氯甲烷中之1%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-0774**, 6.0 mg, 30%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=436.5。

其他化合物係根據流程30之實驗方案製備, 在步驟1中用適當胺替換1-丙胺, 且視情況用適當胺基甲酸甲酯替換{2,4-二氟-3-[羥基-(5-

吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸甲酯(參看實例10)。根據此程序製備以下化合物：

1-第二丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1289)、

1-環戊基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1317)、

1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1318)、

1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1567)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2-嗎啉-4-基-乙基)-脲(P-1580)、

1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-脲(P-1586)、

嗎啉-4-羧酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1606)、

1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-脲(P-1612)、

1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-甲基-脲(P-1884)、

嗎啉-4-羧酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1894)、

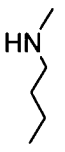
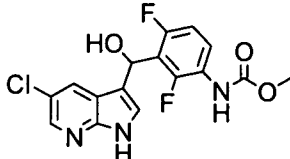
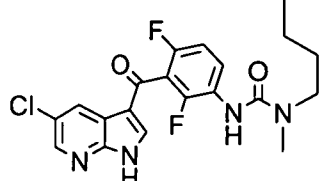
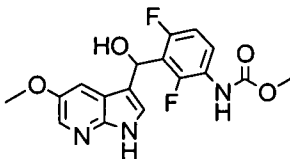
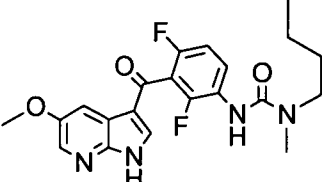
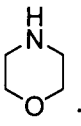
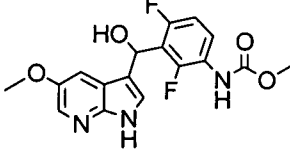
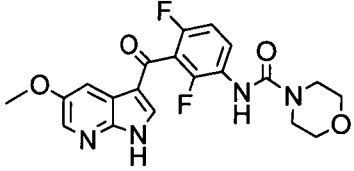
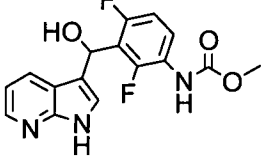
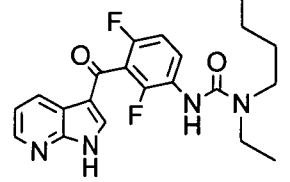
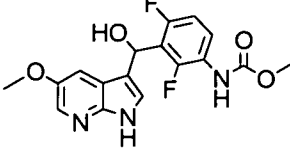
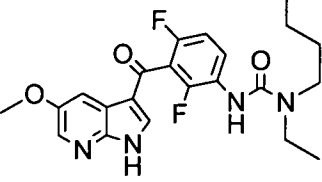
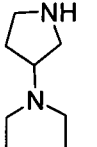
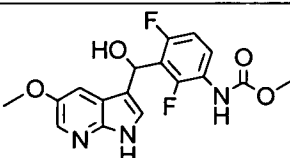
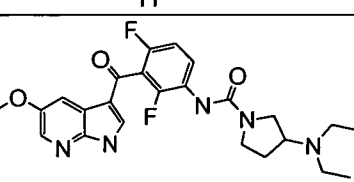
1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-乙基-脲(P-1983)、

1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-乙基-脲(P-1994)及

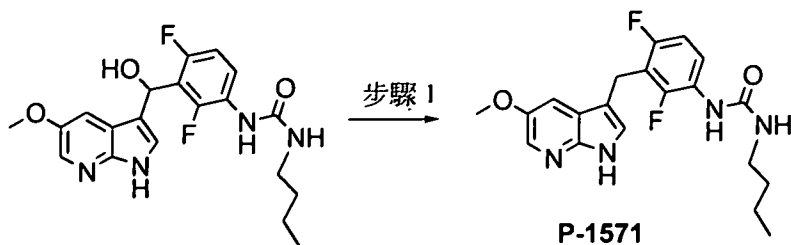
3-二乙基胺基-吡咯啉-1-羧酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-苯基]-醯胺(P-2015)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之胺(第2行)及胺基甲酸甲酯(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

	胺	胺基甲酸甲酯	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1289				450.4
P-1317				462.4
P-1318				450.5
P-1567				403.2
P-1580				464.3
P-1586				407.3
P-1606				421.1

	胺	胺基甲酸甲酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1612				421.3
P-1884				417.4
P-1894				417.4
P-1983				401.4
P-1994				431.4
P-2015				472.4

或者流程30之步驟1之中間產物可在還原條件下反應產生其中氮雜吡啶3位與苯環之羰基連接子為亞甲基的類似化合物。步驟1之產物為3位之羥基與甲氧基甲基連接子之混合物，其可作為混合物維持於還原步驟，或者可分離為羥基或甲氧基以用於此反應。如下在製備**P-1567**中使用步驟1之產物製備1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲**P-1571**來例示此還原。



步驟1-製備1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲(P-1571)：

使1-丁基-3-2,4-二氟-3-[羥基-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基-脲(41 mg, 0.000081 mol, 自流程30之步驟1分離)、三乙基矽烷(2 mL, 0.01 mol)及三氟乙酸(1 mL, 0.01 mol)於20 mL乙腈中之混合物回流3小時。濃縮混合物，且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯及碳酸氫鈉溶液中。收集有機層，並經MgSO₄乾燥。層析之後獲得灰白色固體狀化合物(P-1571, 18 mg, 57%)。MS(ESI) [M-H]⁺=389.2。

其他化合物係根據流程30之步驟1之實驗方案接著以步驟2之上述還原步驟而得以製備，其中流程30步驟1之產物可分離為羥基或甲氧基衍生物，或者以混合物形式使用，在步驟1中用適當胺替換1-丙胺，且用適當胺基甲酸甲酯替換{2,4-二氟-3-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸甲酯P-0065(參看實例10)。根據此程序製備以下化合物：

1-環戊基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲(P-1572)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-環戊基-脲(P-1575)、

1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-脲(P-1587)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2-嗎啉-4-基-乙基)-脲(P-1594)、

嗎啉-4-羧酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1595)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲(P-1601)、

1-環戊基-3-{2,4-二氟-3-[5-(3-甲磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-苯基}-脲(P-1615)、

1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-脲(P-1625)、

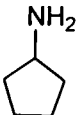
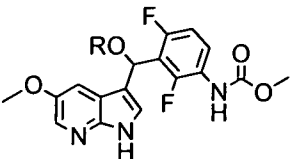
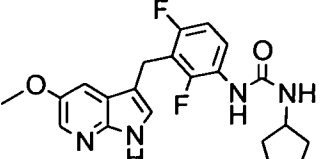
1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-環丙基甲基-脲(P-1652)、

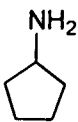
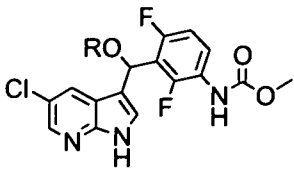
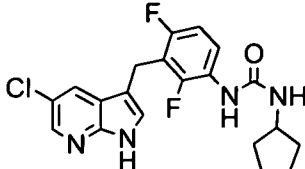
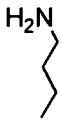
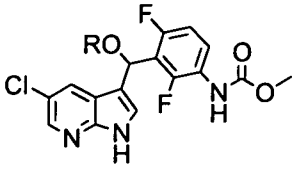
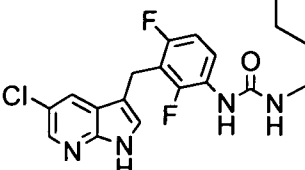
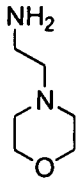
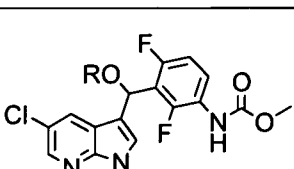
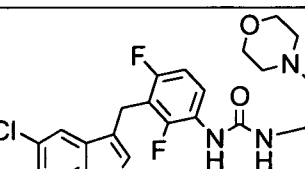
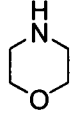
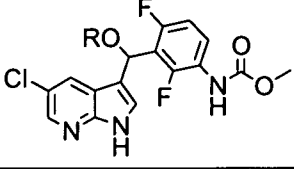
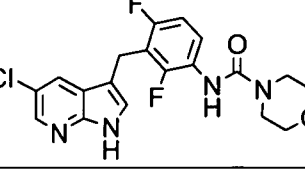
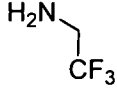
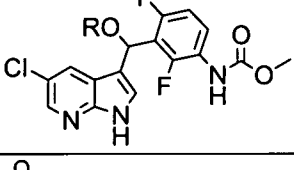
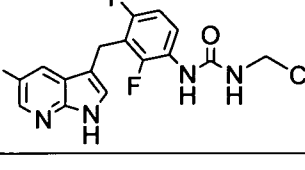
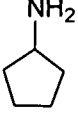
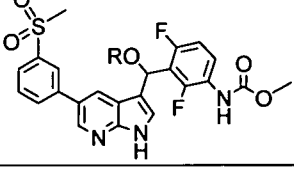
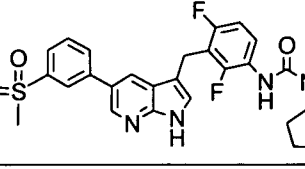
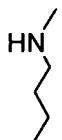
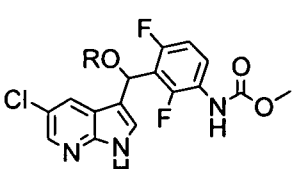
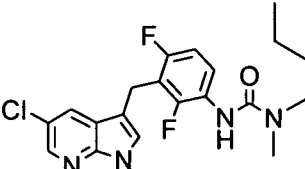
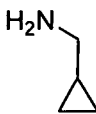
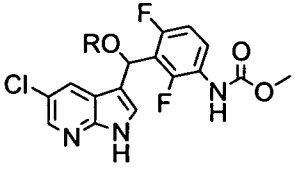
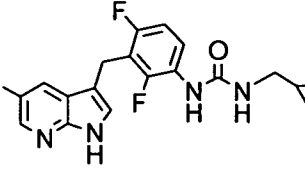
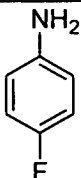
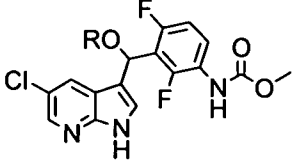
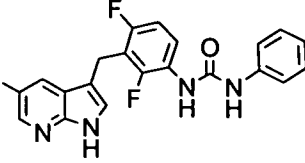
1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(P-1657)、

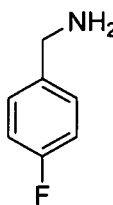
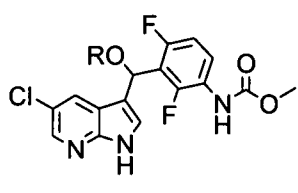
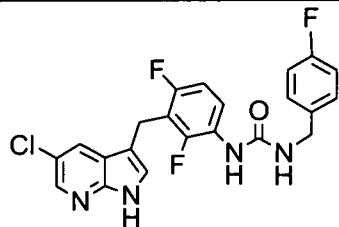
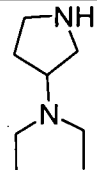
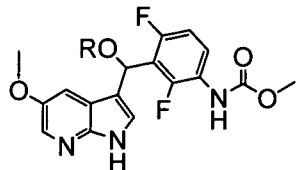
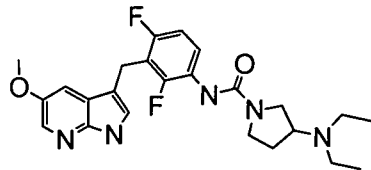
1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲(P-1654)及

3-二乙基胺基-吡咯啉-1-羧酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-醯胺(P-2014)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之胺(第2行)及胺基甲酸甲酯(第3行)。對於胺基甲酸甲酯而言，R可為H或CH₃，其中該化合物為其中R為H或R為CH₃之分離化合物的兩者之混合物或任一者。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

	胺	胺基甲酸甲酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1572				401.2

	胺	胺基甲酸甲酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1575				405.2
P-1587				393.3
P-1594				450.3
P-1595				407.2
P-1601				419.2
P-1615				525.2
P-1625				407.3
P-1652				391.2
P-1657				461.2

	胺	胺基甲酸甲酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1654				445.2
P-2014				458.4

實例 16：合成5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**104**及相關化合物。

如流程31所述，化合物**104**係自5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**67**經一步驟合成。

流程31

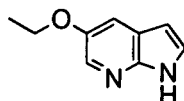


步驟1-製備5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(104)：

向於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之5-溴-7-氮雜吲哚(**67**, 500.0 mg, 2.53 mmol)中添加碘化銅(I)(966 mg, 5.08 mmol)及於甲醇中之甲氧化鈉(3 M, 5 mL)。在120℃於氬氣氛下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾。濃縮濾出液，並用以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**104**, 140 mg, 28%)。MS(ESI)[M+H]⁺=149.1。在一替代性方法中，將2.3 g(11.7 mmol)5-溴-7-氮雜吲哚(**67**, 2.3 g, 11.7 mmol)溶解於75 mL N,N-二甲基甲醯胺及50 mL甲醇(50 mL)中，室溫下添加甲氧化鈉(32 g, 0.6 mol)及溴化銅-(I)(3.2 g, 22.4 mmol)。在100℃於氬氣氛下攪拌反應3小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，並傾入氯化銨：氫氧化

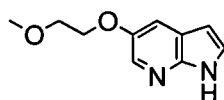
銨(4:1)之溶液中。將有機層用氯化銨：氫氧化銨(4:1)萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由以己烷中之30%至70%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析分離所要化合物得到白色固體(**104**, 0.27 g, 15.6%)。MS(ESI) $[M+H]^+=149.2$ 。

5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**506**



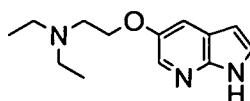
係用流程31之實驗方案製備，用乙醇替代甲醇，且用乙氧化鈉替代甲氧化鈉。

5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**507**



係用流程31之實驗方案製備，用2-甲氧基-乙醇替代甲醇，且用2-甲氧基-乙氧化鈉(自2-甲氧基-乙醇及氫化鈉製備)替代甲氧化鈉。MS(ESI) $[M+H]^+=193.3$ 。

二乙基-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-乙基]-胺**508**

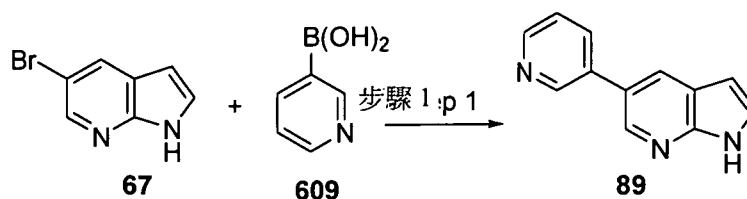


係用流程31之實驗方案製備，用2-二乙基胺基-乙醇替代甲醇，且用2-二乙基胺基-乙氧化鈉(自2-二乙基胺基-乙醇及氫化鈉製備)替代甲氧化鈉。MS(ESI) $[M+H]^+=234.5$ 。

實例17：合成5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**。

如流程32所述，5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**係自5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**67**經一步驟合成。

流程32



步驟1-製備5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89)：

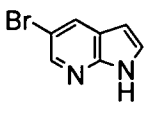
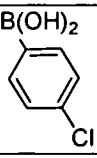
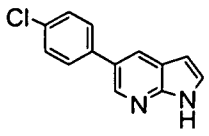
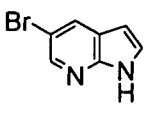
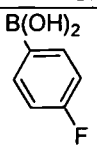
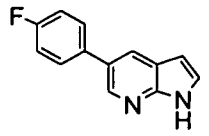
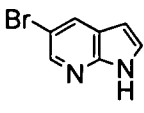
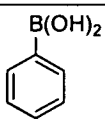
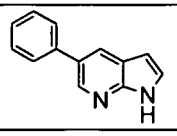
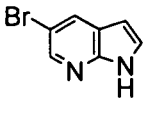
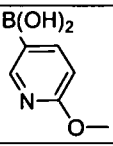
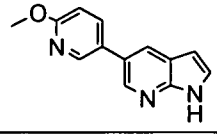
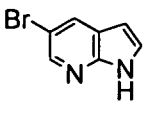
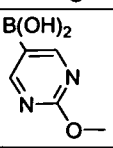
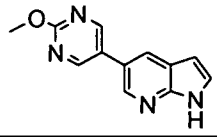
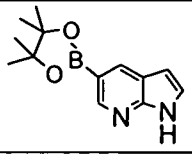
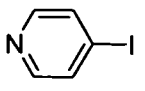
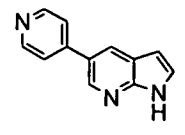
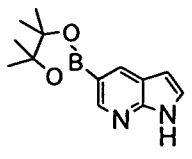
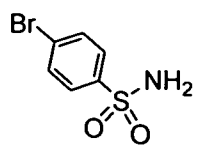
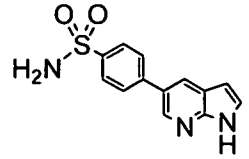
在氮氣氛下向於水(13.0 mL)及乙腈(36 mL)中之5-溴-7-氮雜吲哚(67, 1.00 g, 5.08 mmol)中添加吡啶-3-硼酸(609, 1.0 g, 8.1 mmol)、碳酸鉀(1.79 g, 0.0130 mol)及肆(三苯膦)鈀(0)(50.0 mg, 0.043 mmol)。加熱反應混合物至170°C 隔夜。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。用以己烷中之25%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到淺黃色固體(89, 820 mg, 82%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=196.1。

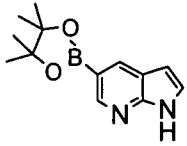
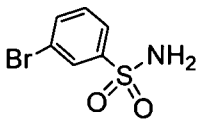
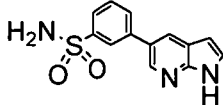
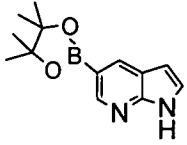
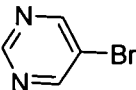
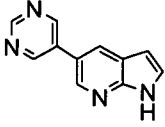
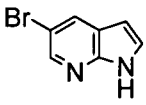
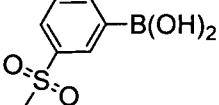
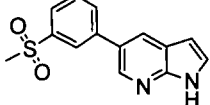
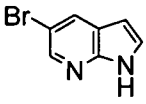
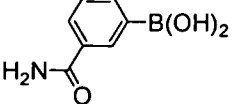
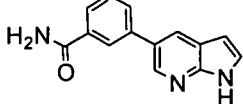
其他化合物係根據流程32之實驗方案製備，其係藉由用適當硼酸替代吡啶-3-硼酸或藉由用5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替代5-溴-7-氮雜吲哚，且與合適芳基或雜芳基鹵化物反應(意即與在氮雜吲哚上之硼酸酯及在待偶合於氮雜吲哚5位上之基團上的鹵化物偶合)。根據此程序製備以下化合物：

- 5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(514)、
- 5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(605)、
- 5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
- 5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
- 5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
- 5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
- 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯磺醯胺、
- 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯磺醯胺、

5-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
5-(3-甲磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0173)及
3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苄醯胺(P-1622)。

下表說明5-溴-7-氮雜吲哚或5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼 唛-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶起始物質(第1行)及欲耦合於氮雜吲哚5位以產生所得化合物(第3行)之適當試劑(第2行)，第4行給出所觀察到質量。

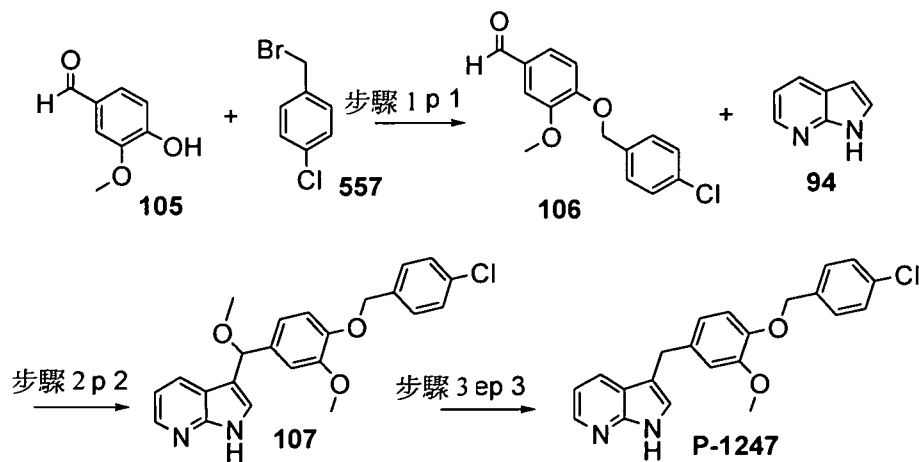
起始氮雜吲哚	耦合於5位之試劑	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
			229.1
			213.1
			195.2
			226.2
			227.2
			196.2
			274.1

起始氮雜吡啶	耦合於5位之試劑	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
			274.1
			197.2
			273.1
			238.2

實例18：合成3-(4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶P-1247。

如流程33所示，化合物P-1247係自4-羥基-3-甲氧基苯甲醛105經三步驟合成。

流程33



步驟1-製備4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛(106)：

向於乙腈(6 mL)中之4-羥基-3-甲氧基苯甲醛(105, 600.0 mg, 3.94 mmol)及4-氯苄基溴(557, 1.20 g, 5.84 mmol)中添加碳酸鉀(0.390 g, 2.82 mmol)。反應於300瓦特微波120℃下處理10分鐘。用乙酸乙酯及

水萃取反應。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發去除揮發性物質。藉由自己烷重結晶來純化所要化合物得到**106**(1.01 g, 93%)。MS(ESI) $[M-H]^+=275.1$ 。

步驟2-製備3-((4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(107)：

向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**94**, 0.235 g, 1.99 mmol)及4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄甲醛(**106**, 0.500 g, 1.81 mmol)中添加5 mL甲醇，接著添加固體氫氧化鉀(0.203 g, 3.61 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌18天。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。分離有機層，並去除揮發性物質得到固體，將其懸浮於熱乙酸乙酯中。使懸浮液冷卻，並藉由真空過濾收集固體得到**107**(48 mg, 74%)。MS(ESI) $[M+H]^+=409.4$ 。

步驟3-製備3-(4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1247)：

向於乙腈(20 mL)中之3-((4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**107**, 0.548 g, 1.34 mmol)中添加三氟乙酸(1.7 mL, 2.21 mmol)及三乙基矽烷(3.47 mL, 2.17 mmol)。於60°C下攪拌反應15小時。去除揮發性物質，並藉由以己烷中0%至60%乙酸乙酯梯度溶離之矽膠管柱層析純化所要化合物得到白色固體(**P-1247**, 505 mg, 99%)。MS(ESI) $[M+H]^+=379.4$ 。

其他化合物係用流程33步驟2及3之實驗方案製備，在步驟2中用合適醛(如實例34所述製備)替換4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄甲醛**106**，且視情況用適當經取代之7-氮雜吲哚(參看實例9或實例16)替換1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**94**。根據此程序製備以下化合物：

3-[3-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1721**)、

3-[3-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1797)、

3-{3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1821)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1844)、

3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1849)、

3-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1851)、

2-[2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑(P-1870)、

3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1885)、

3-[4-(3,4-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1886)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1896)、

2-[2-氟-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑(P-1899)、

3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1901)、

5-氯-3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1970)、

5-氯-3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1972)、

3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1973)、

2-[4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-5-氟-2-甲氧基-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑(P-1976)、

2-[5-氟-2-甲氧基-4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑(P-1977)、

2-[5-氟-2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑(P-1978)、

3-{4-[2-(2-溴-乙氧基)-乙氧基]-2-氟-5-甲氧基-苄基}-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1984)、

5-氯-3-[2,5-二氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1986)、

5-氯-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1990)、

{3-[4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-5-氟-2-甲氧基-苯氧基]-丙基}-二乙基-胺(P-2004)、

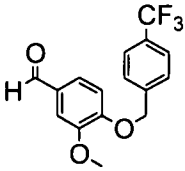
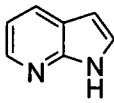
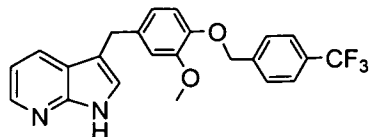
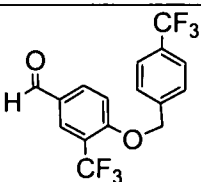
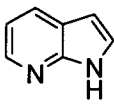
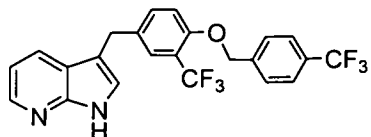
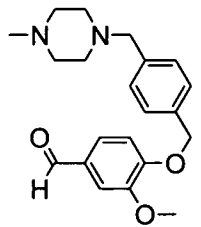
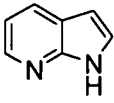
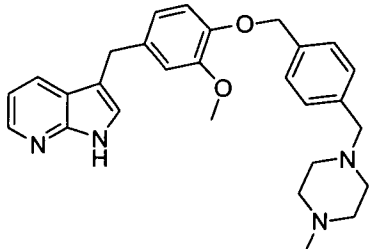
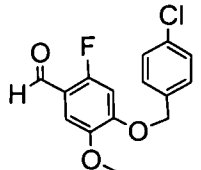
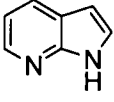
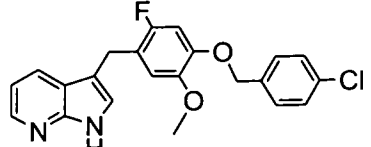
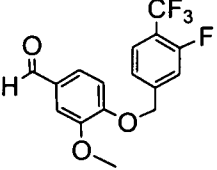
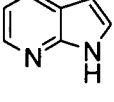
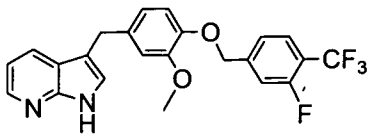
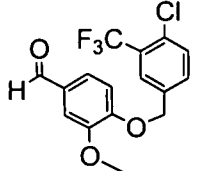
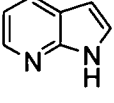
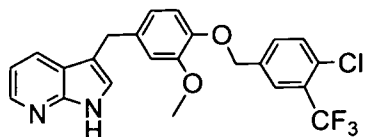
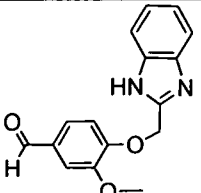
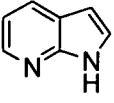
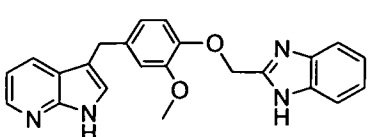
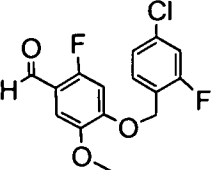
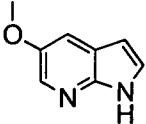
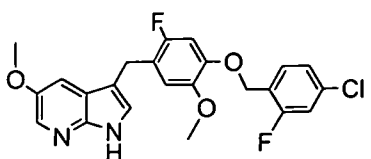
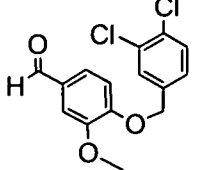
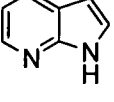
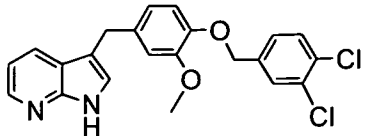
5-氯-3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2002)、

3-(4-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2022)、

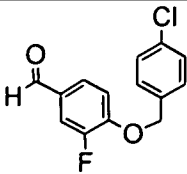
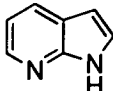
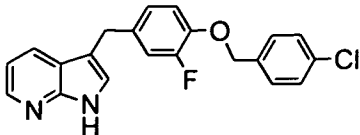
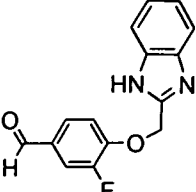
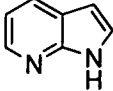
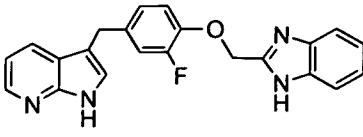
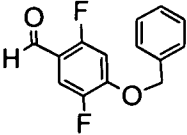
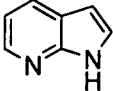
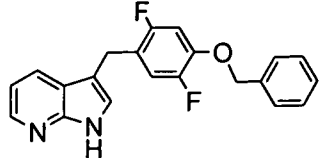
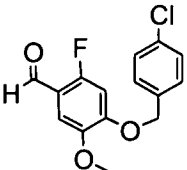
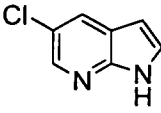
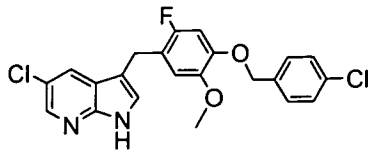
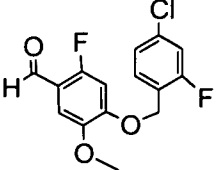
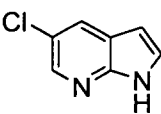
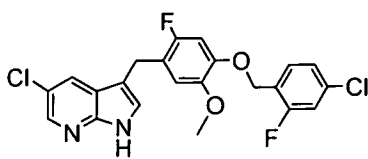
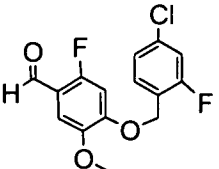
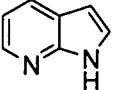
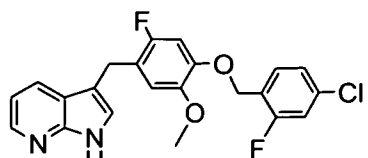
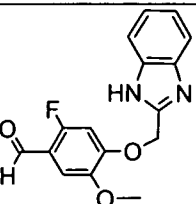
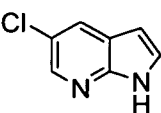
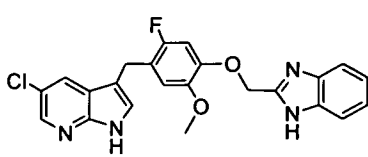
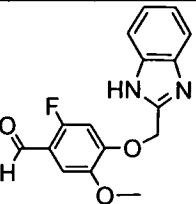
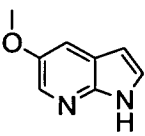
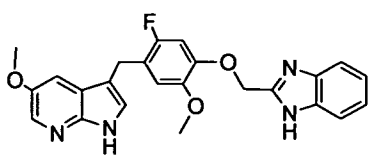
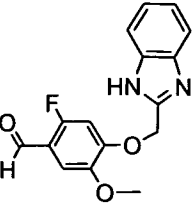
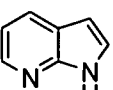
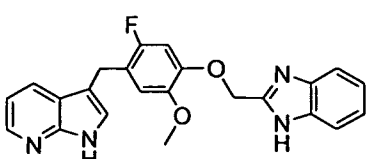
3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2025)及

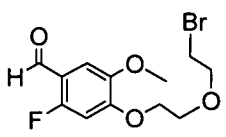
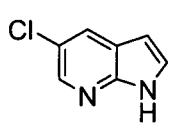
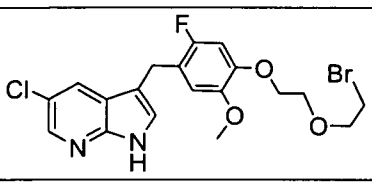
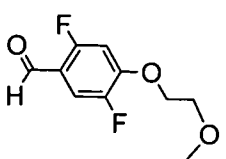
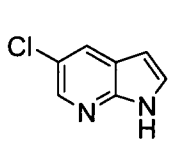
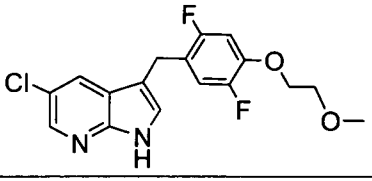
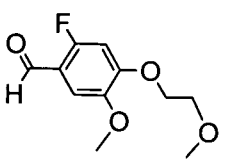
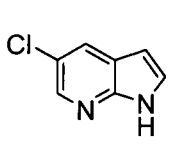
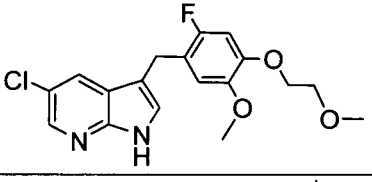
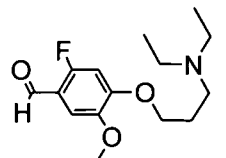
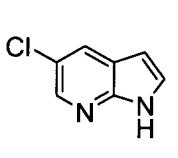
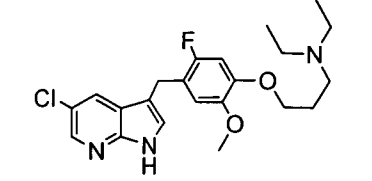
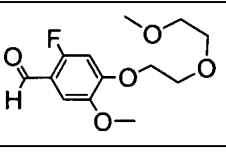
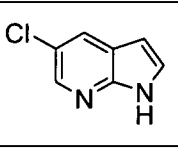
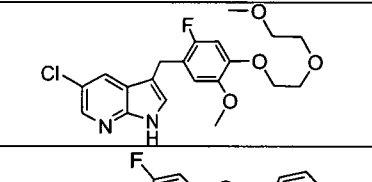
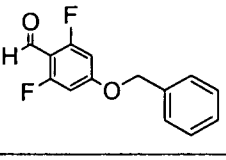
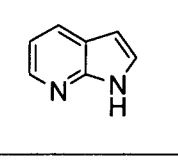
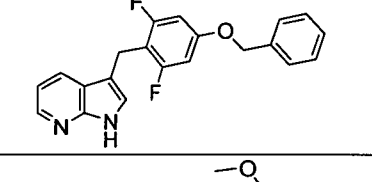
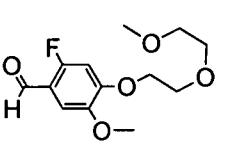
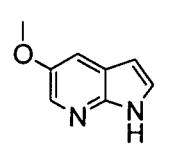
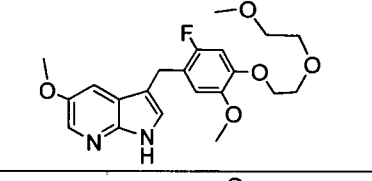
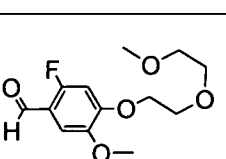
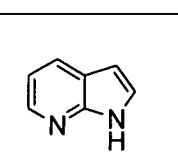
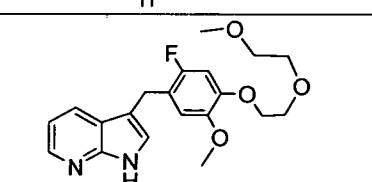
3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2026)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之醛(第2行)及氮雜吲哚(第3行)。第1行指示化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

	醛	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1721				413.2
P-1797				451.3
P-1821				457.4
P-1844				397.2
P-1849				432.4
P-1851				
P-1870				385.4
P-1885				445.3
P-1886				413.3



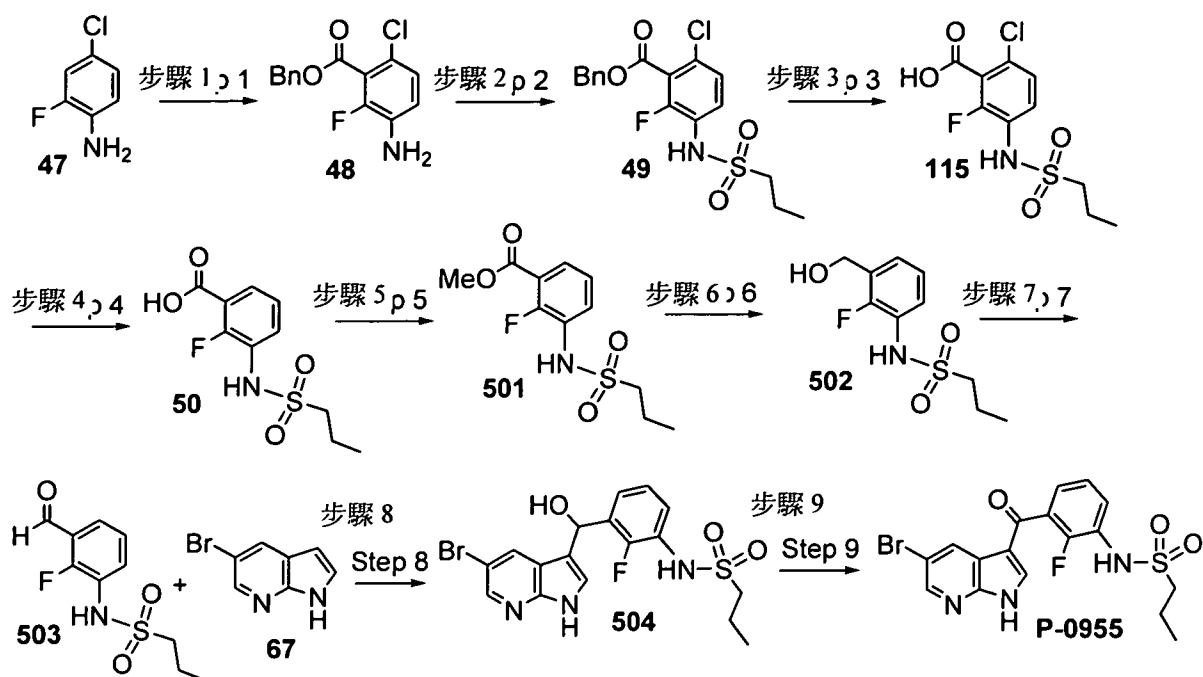
	醛	氮雜呋啶	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1896				367.3
P-1899				373.4
P-1901				351.4
P-1970				431.2
P-1972				449.2
P-1973				415.3
P-1976				437.3
P-1977				433.4
P-1978				403.4

	醛	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1984				457.4 459.4
P-1986				353.4
P-1990				365.3
P-2004				420.4
P-2002				409.3
P-2022				438.1
P-2025				405.2
P-2026				373.2

實例19：合成丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺P-0955及相關化合物

作為實例2之替代性方法，如流程37所示，化合物P-0955係自4-氯-2-氟-苯胺47經九步驟合成。

流程 37



步驟1-製備3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(48)：

向氮氣氛下經乾冰/丙酮浴冷卻之於四氫呋喃(300 mL)中之4-氯-2-氟-苯胺(47, 6.30 mL, 57.0 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 24.4 mL)。20分鐘之後, 向反應中緩慢添加溶解於四氫呋喃(40.0 mL)中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(12.9 g, 60.0 mmol)。1小時之後, 向反應中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 25.0 mL)。在-78℃下攪拌反應20分鐘, 且隨後經60分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78℃, 接著緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 26.0 mL)。80分鐘之後, 向反應中添加氯甲酸苄酯(10.0 mL, 70.0 mmol)。將反應混合物於-78℃下攪拌隔夜, 接著添加水(80 mL)及濃鹽酸(25 mL)。使反應溫熱至室溫歷時2小時。分離有機層。用碳酸鉀鹼化水性層, 並用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 並用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離所要化合物得到無色油(48, 12.5 g, 78.3%)。MS(ESI) $[M+H]^+=280.0$ 。

步驟2-製備6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基氨基)-苯甲酸苄酯(49)：

向於二氯甲烷(28 mL)中之3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(**48**, 1.20 g, 4.3 mmol)中添加吡啶(0.52 mL, 6.4 mmol)及丙磺醯基氯(0.685 g, 4.8 mmol)。室溫下攪拌反應隔夜，傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用矽膠管柱層析分離所要化合物得到無色油(**49**, 960 mg, 58.0%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 384.1$ 。

步驟3-製備6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(115**)：**

向於四氫呋喃(100 mL)中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(**49**, 6.00 g, 15.6 mmol)中添加1.0 M氫氧化鉀水溶液(100 mL)。加熱反應至回流隔夜。將反應傾入水中，用1 N鹽酸酸化至pH 2，並用乙酸乙酯萃取。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到白色固體**115**(3.95 g, 85.8%)。

步驟4-製備2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(50**)：**

向於甲醇(10 mL)中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(**115**, 0.69 g, 2.3 mmol)中添加20%碳上氫氧化鈹(200 mg)。在50 psi氫氣下攪拌反應2小時。過濾反應並濃縮得到白色固體**50**，其用於下一步驟。MS(ESI) $[M-H]^+ = 260.1$ 。

步驟5-製備2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸甲酯(501**)：**

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(100 mL)中之2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(**50**, 5.05 g, 0.0193 mol)中添加N,N-二甲基甲醯胺(0.075 mL, 0.97 mmol)。用冰/水冷卻反應，接著緩慢添加草醯基氯(2.00 M於二氯甲烷中，10.8 mL, 21.6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物3.0小時。用冰/水冷卻反應，接著緩慢添加甲醇(36.0 mL, 0.89 mol)。於室溫下攪拌反應隔夜。濃縮反應，並用以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體4.0 g。

步驟6-製備丙烷-1-磺酸(2-氟-3-羥甲基-苯基)-醯胺(502**)：**

在氮氣氛下於室溫下，向於四氫呋喃(133 mL)中之2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸甲酯(**501**, 3.80 g, 13.8 mmol)中添加四氫鋁酸鋰(1.00 M於四氫呋喃中，20.0 mL, 20.0 mmol)。室溫下攪拌反應8小時，接著添加10 g NaSO₄·10H₂O。12小時之後，過濾反應，濃縮，並用以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**502**, 3.0 g, 87.9%)。

步驟7-製備丙烷-1-磺酸(2-氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(503**)：**

向於四氫呋喃(5.0 mL)中之丙烷-1-磺酸(2-氟-3-羥甲基-苯基)-醯胺(**502**, 0.20 g, 0.81 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(0.377 g, 0.89 mmol)。室溫下攪拌反應10分鐘，隨後傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**503**, 100 mg, 50.0%)。MS(ESI) [M-H⁺]⁺=244.1。

步驟8-製備丙烷-1-磺酸{3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2-氟-苯基}-醯胺(504**)：**

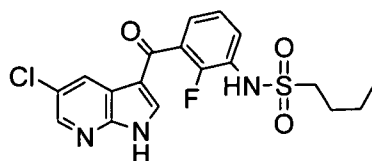
氮氣氛下，向於甲醇(28 mL)中之5-溴-7-氮雜吲哚**67**(312 mg, 1.58 mmol)中添加丙烷-1-磺酸(2-氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**503**, 370 mg, 1.5 mmol)及氫氧化鉀(422.8 mg, 7.5 mmol)。室溫下攪拌反應隔夜，傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀所要化合物(**504**, 300 mg, 45.0%)。

步驟9-製備丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0955)：

向經冰/水冷卻之於四氫呋喃(25.0 mL)中之丙烷-1-磺酸{3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2-氟-苯基}-醯胺(**504**, 0.650 g, 1.47 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(0.748 g, 1.76 mmol)。於室溫

下攪拌反應15分鐘。將反應傾入含有硫代硫酸鈉及碳酸鈉之水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化，且用乙酸乙酯洗滌得到白色固體。(P-0955, 0.35 g, 54.1%)。MS(ESI) $[M+H]^+=460.0, 462.0$ 。

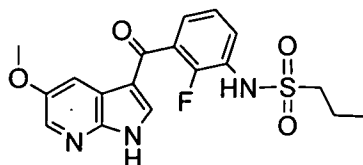
丁烷-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺 P-1250



係根據流程37之實驗方案製備，在步驟1中用丁烷-1-磺醯基氯替代丙烷-2-磺醯基氯，且在步驟8中用5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **80** 替代5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **67**(參看實例9)。

MS(ESI) $[M-H]^-=408.1$ 。

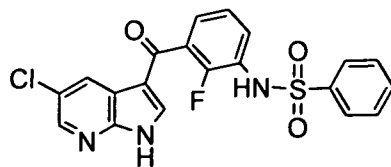
丙烷-1-磺酸[2-氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺 P-1256



係根據流程37之實驗方案製備，在步驟8中用5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **104** 替代5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **67**(參看實例16)。

MS(ESI) $[M-H]^-=390.1$ 。

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-苯磺醯胺 P-1255

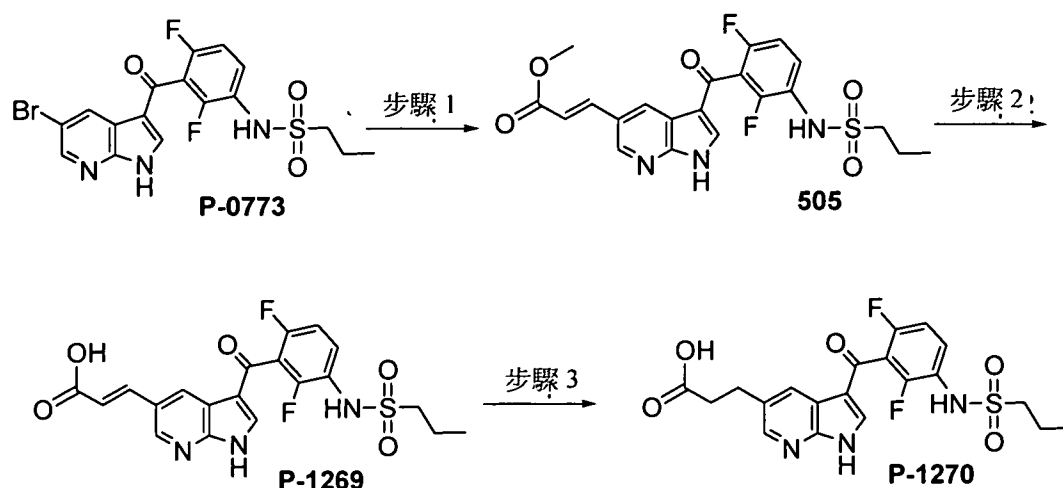


係根據流程37之實驗方案製備，在步驟1中用苯磺醯基氯替代丙烷-2-磺醯基氯，且在步驟8中用5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**80**替代5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**67**(參看實例9)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 428.0$ 。

實例20：合成3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙酸**P-1270**。

如流程38所示，化合物**P-1270**係自丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺**P-0773**經三步驟合成。

流程38



步驟1-製備(E)-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙酸甲酯(505)：

氮氣氛下，向於N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)中之丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(**P-0773**, 125.0 mg, 0.27 mmol, 如實例4所述製備)中添加乙酸鈣(15 mg, 0.068 mmol)、三苯膦(36 mg, 0.14 mmol)、丙烯酸甲酯(0.098 mL, 1.1 mmol)及三乙胺(0.114 mL, 0.82 mmol)。140°C下攪拌反應隔夜，隨後傾入水中，用水酸化，並用乙酸乙酯萃取。向於二氯甲烷(5.0 mL)中之濾出液中添加1,8-重氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.50 mL, 3.3 mmol)。於室

溫下攪拌反應3小時。濃縮反應，並用以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到淺黃色油，其直接用於下一步驟。

步驟2-製備3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸(P-1269)：

向於四氫呋喃(5.0 mL)及水(1.50 mL)中之(E)-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸甲酯(100.0 mg, 0.22 mmol)中添加氫氧化鋰(21 mg, 0.86 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，用1 N HCl酸化至pH約為1，並隨後用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(P-1269, 30 mg)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 448.0$ 。

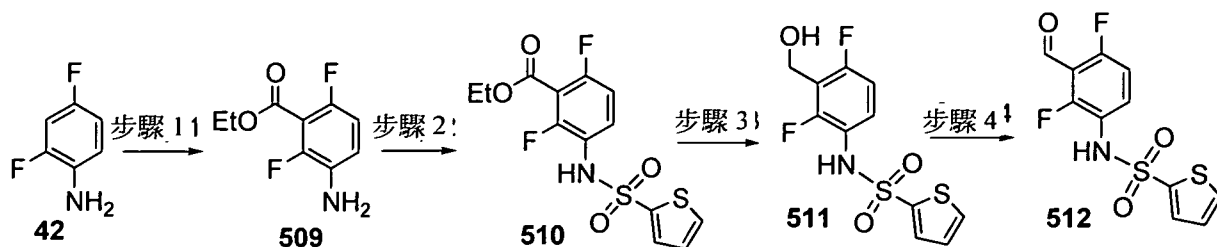
步驟3 -3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙酸(P-1270)：

氮氣氛下，向於甲醇(5.0 mL)中之3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸(P-1269, 20.0 mg, 0.045 mmol)中添加20% Pd(OH)₂/C (10 mg)。於室溫下攪拌反應2小時。過濾反應混合物，濃縮，並用以二氯甲烷中之10%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(P-1270, 8.8 mg)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 450.1$ 。

實例21：合成噻吩-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺508。

如流程39所示，化合物512係自2,4-二氟苯胺42經四步驟合成。

流程39



步驟1-製備3-胺基-4,2-二氟-苯甲酸乙酯(509)：

向氮氣氛下經乾冰/丙酮浴冷卻之於四氫呋喃(300 mL)中之4,2-二氟-苯胺(**42**, 6.30 mL, 57.0 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 24.4 mL)。20分鐘之後，向反應中緩慢添加溶解於四氫呋喃(40.0 mL)中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(12.9 g, 60.0 mmol)。1小時之後，向反應中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 25.0 mL)。在-78°C下攪拌反應20分鐘，且隨後經60分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78°C，接著緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中, 26.0 mL)。80分鐘之後，向反應中添加氯甲酸乙酯(6.69 mL, 70.0 mmol)。將反應混合物於-78°C下攪拌隔夜，接著添加水(80 mL)及濃鹽酸(25 mL)。使反應溫熱至室溫歷時2小時。分離有機層。用碳酸鉀鹼化水性層，並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，並用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離所要化合物得到無色油(**509**, 4.6 g, 39%)。MS(ESI) $[M+H]^+=218.1$ 。

步驟2-製備2,6-二氟-3-(噻吩-2-磺醯基胺基)-苯甲酸乙酯(510)：

向於二氯甲烷(28 mL)中之3-胺基-2,4-二氟-苯甲酸乙酯(**509**, 1.20 g, 5.93 mmol)中添加吡啶(0.52 mL, 6.4 mmol)及噻吩-2-磺醯基氯(0.97 g, 5.38 mmol)。室溫下攪拌反應隔夜，接著傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離所要化合物得到無色油(**510**, 1.2 g, 65.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+=348.2$ 。

步驟3-製備噻吩-2-磺酸(2,4-二氟-3-羥甲基-苯基)-醯胺(511)：

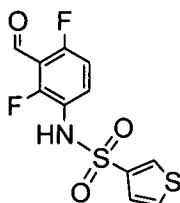
在氮氣氛下於室溫下，向於四氫呋喃(25.0 mL)中之2,6-二氟-3-(噻吩-2-磺醯基胺基)-苯甲酸乙酯(**510**, 1.6 g, 3.5 mmol)中添加四氫鋁酸鋰(1.00 M於四氫呋喃中, 8.08 mL, 8.08 mmol)。室溫下攪拌反應8小時，接著添加10 g $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 。12小時之後，過濾反應，濃縮，

並用以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**511**, 300.0 mg, 21.0%)。

步驟4-製備噻吩-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**512**)：

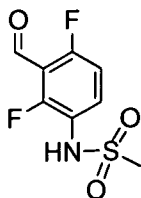
向於四氫呋喃(5.0 mL)中之噻吩-2-磺酸(2,4-二氟-3-羥甲基-苯基)-醯胺(**511**, 0.46 g, 1.52 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(0.71g, 1.67 mmol)。室溫下攪拌反應10分鐘，隨後傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**512**, 100 mg, 21%)。MS(ESI) $[M+H]^+=304.2$ 。

噻吩-3-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺**513**



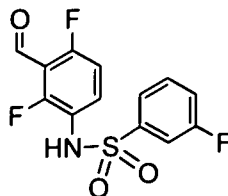
係根據流程39之實驗方案製備，在步驟2中用噻吩-3-磺醯基氯替代噻吩-2-磺醯基氯。MS(ESI) $[M+H]^+=304.2$ 。

N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-甲磺醯胺**577**



係根據流程39之實驗方案製備，在步驟2中用甲磺醯基氯替代噻吩-2-磺醯基氯。

N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-3-氟-苯磺醯胺**578**

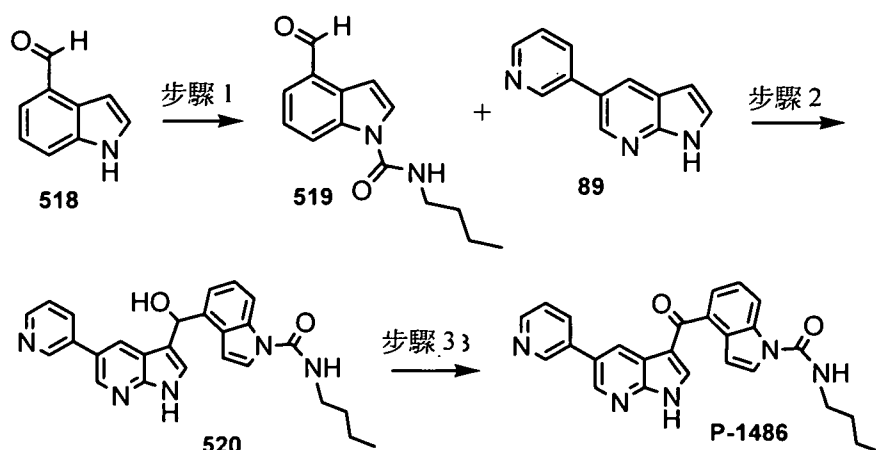


係根據流程39之實驗方案製備，在步驟2中用3-氟-苯磺醯基氯替代噻吩-2-磺醯基氯。

實例22：合成4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺P-1486及相關化合物

如流程41所示，化合物P-1486係自1H-吲哚-4-甲醛518經三步驟合成。

流程41



步驟1-製備4-甲醯基-吲哚-1-羧酸丁基醯胺(519)：

向於乙腈(20 mL)中之1H-吲哚-4-甲醛(518, 1.57 g, 10.8 mmol)中添加1-異氰酸基丁烷(1.81 mL, 16.2 mmol)，接著添加4-二甲基胺基吡啶(130 mg, 1.1 mmol)。使反應回流48小時。用1 M HCl(水溶液)酸化反應溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮得到淺黃色固體(519, 2.62 g, 45%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 245.2$ 。

步驟2-製備4-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲

基]-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**520**)：

向於甲醇(2 mL)中之5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**89**, 51 mg, 0.26 mmol，如實例17所述製備)中添加4-甲醯基-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**519**, 84 mg, 0.34 mmol)及氫氧化鉀(44 mg, 0.78 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將以有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用矽膠管柱層析分離所要化合物得到淺白色固體(**520**, 7 mg, 6%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 440.3$ 。

步驟3-製備4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**P-1486**)：

向於四氫呋喃(1 mL)中之4-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**520**, 7 mg, 0.016 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(7.4 mg, 0.017 mmol)。室溫下攪拌反應30分鐘，隨後傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由使用緩衝液A(5%乙腈，95%水，0.1%甲酸)及緩衝液B(95%乙腈，5%水，0.1%甲酸)梯度之製備性HPLC純化所要化合物。分離到蓬鬆白色固體狀**P-1486**(2.8 mg, 40%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 438.3$ 。

其他化合物係根據流程41之實驗方案製備，在步驟1中視情況用適當異氰酸酯替代1-異氰酸基丁烷，且在步驟2中用合適7-氮雜吡啶替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**。氮雜吡啶為購得的，或者如實例16及17所述合成。根據此程序製備以下化合物：

4-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**P-1576**)、

4-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁基醯胺(**P-1602**)、

4-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸苄基醯胺
(P-1611)、

4-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-1-羧酸苄基
醯胺(P-1618)、

4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺(P-
1687)、

4-[5-(4-胺磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-1-羧
酸丁基醯胺(P-1854)、

4-[5-(3-胺磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-1-羧
酸丁基醯胺(P-1858)、

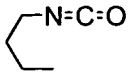
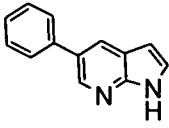
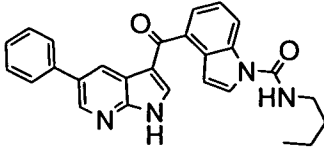
4-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-
1-羧酸丁基醯胺(P-1860)、

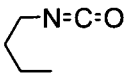
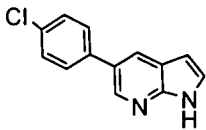
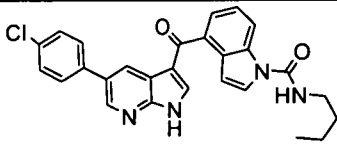
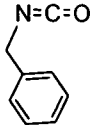
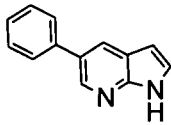
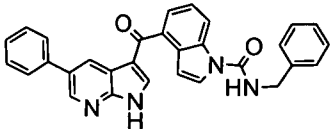
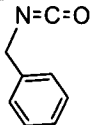
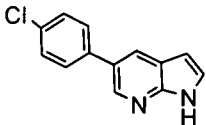
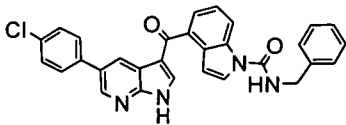
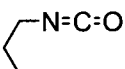
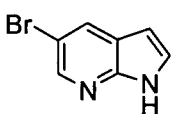
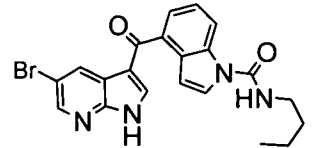
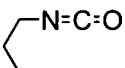
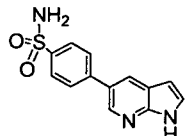
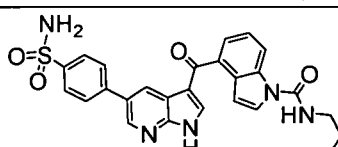
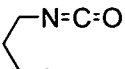
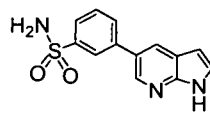
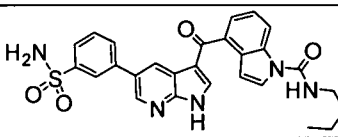
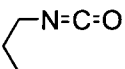
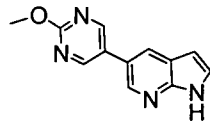
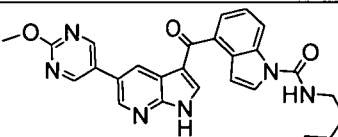
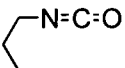
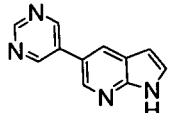
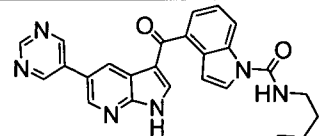
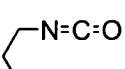
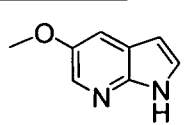
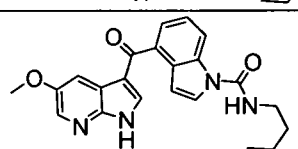
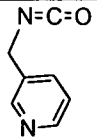
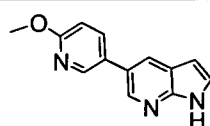
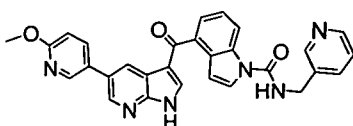
4-(5-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸丁基
醯胺(P-1862)、

4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺
(P-1875)及

4-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-
1-羧酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺(P-1887)。

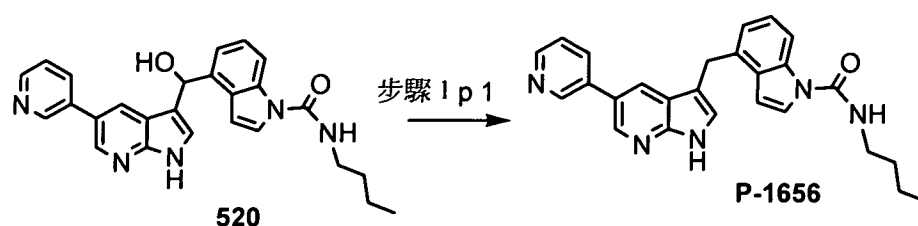
下表說明用於產生目標化合物(第4行)之步驟1中所用之異氰酸酯
(第2行)及步驟2中所用之7-氮雜吲哚(第3行)。第1行提供化合物號，
且第5行提供所觀察到之質量。

	異氰酸酯	氮雜吲哚	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1576				437.3

	異氰酸酯	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1602				471.2
P-1611				471.3
P-1618				505.2
P-1687				439.2 441.2
P-1854				514.2 [M-H] ⁻
P-1858				516.2
P-1860				469.3
P-1862				439.3
P-1875				391.4
P-1887				503.4

流程41之步驟2產物或者可與亞甲基連接子在氮雜吡啶3位反應以形成相應化合物。舉例而言，如流程41a所示，4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-1-羧酸丁基醯胺 **P-1656** 係自4-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-1-羧酸丁基醯胺 **520** 製備。

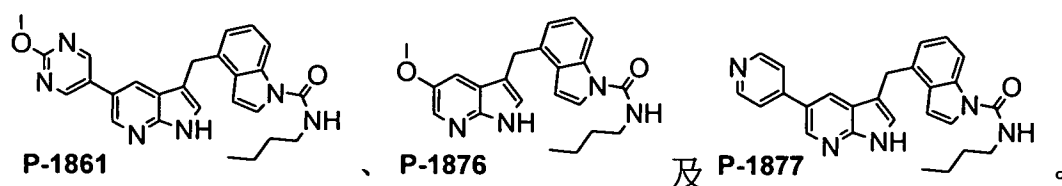
流程 41a



步驟1-製備4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺(P-1656)：

將4-[羥基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吲哚-1-羧酸丁基醯胺(**520**, 18 mg, 0.041 mmol)、三氟乙酸(0.5 mL)、三乙基矽烷(1 mL)及乙腈(8 mL)之混合物回流4小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由使用緩衝液A(5%乙腈，95%水，0.1%甲酸)及緩衝液B(95%乙腈，5%水，0.1%甲酸)梯度之製備性HPLC純化所要化合物。分離到灰白色固體狀**P-1656**(4.8 mg, 28%)。MS(ESI) $[M+H]^+=424.2$ 。

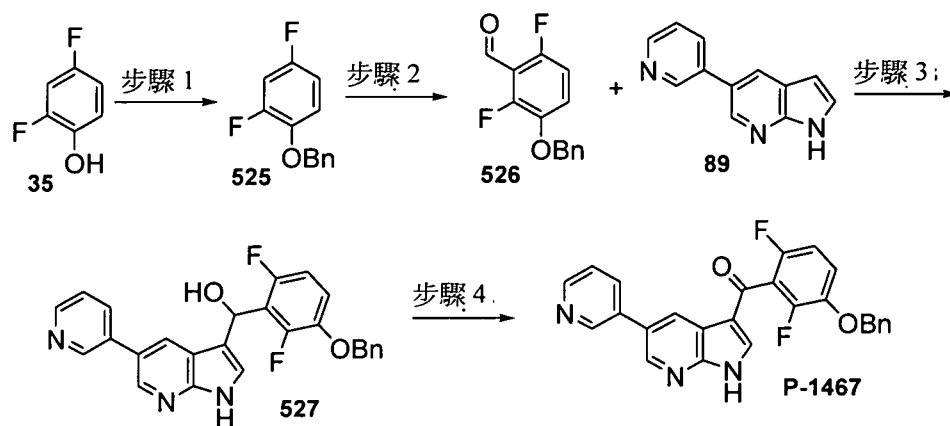
流程41步驟2之相應羥基-甲基衍生物根據流程41a之實驗方案反應以製備4-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吲哚-1-羧酸丁基醯胺**P-1861**、4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺**P-1876**及4-(5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吲哚-1-羧酸丁基醯胺**P-1877**，其具有以下結構。



實例23：合成(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**P-1467**及相關化合物

如流程43所示，化合物 **P-1467** 係自 2,4-二氟苯酚 **35** 經四步驟合成。

流程43



步驟1-製備1-苄氧基-2,4-二氟-苯(**525**)：

氮氣氛下向於N,N-二甲基甲醯胺(50.0 mL)中之2,4-二氟-苯酚(**35**, 7.60 g, 0.0584 mol)中添加苄基溴(8.0 mL, 0.067 mol)及碳酸鉀(9.00 g, 0.0651 mol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(**525**, 3.20 g, 25%)。

步驟2-製備3-苄氧基-2,6-二氟-苯甲醛(**526**)：

向氮氣氛下及經乾冰/丙酮冷卻之於四氫呋喃(48 mL)中之1-苄氧基-2,4-二氟-苯(**525**, 3.00 g, 13.6 mmol)中添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，8.94 mL)。20分鐘之後，向反應中添加N,N-二甲基甲醯胺(1.46 mL, 0.0189 mol)。再經20分鐘之後，於室溫下攪拌燒瓶30分鐘。將反應混合物傾入水中，酸化至pH=1，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由以己烷中30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到黃色固體狀化合物(**526**, 2.5g, 74%)。

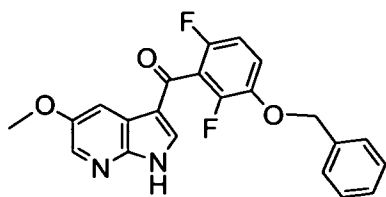
步驟3-製備(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**527**)：

在氮氣氛下，向於甲醇(20.0 mL)中之5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**89**, 750.0 mg, 0.003842 mol, 如實例17所述製備)中添加3-苄氧基-2,6-二氟-苯甲醛(**526**, 1.12 g, 4.5 mmol)及氫氧化鉀(1.50 g, 0.0267 mol)。於室溫下攪拌反應隔夜，且隨後傾入水中，用1 N HCl酸化至pH約為2，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**527**, 700 mg, 35%)。

步驟4-製備(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1467**)：

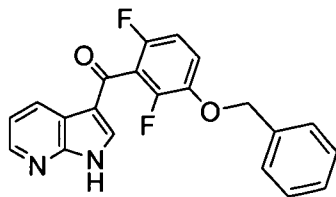
向於四氫呋喃(10.0 mL)中之(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**527**, 300.0 mg, 0.68 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(344 mg, 0.81 mmol)。於室溫下攪拌反應10分鐘。用矽石濃縮反應混合物，並藉由以二氯甲烷中之10%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1467**, 240 mg, 80%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 442.2$ 。

(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**P-1597**

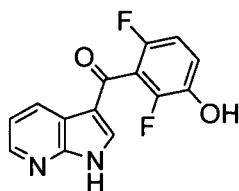


係根據流程43之實驗方案製備，在步驟3中用5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**104**，如實例16製備)替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。MS(ESI) $[M+H]^+ = 395.2$ 。

(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 **P-1802**



係根據流程43之實驗方案製備，用7-氮雜吲哚替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。向(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1802**, 0.5 g, 1.37 mol)於甲醇(70 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加碳上鈦(120 mg, 10%重量, 0.58 mol)。加氫(60 psi)下攪拌混合物6小時。去除溶劑之後，真空下乾燥殘餘物，得到白色固體狀(2,6-二氟-3-羥基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 **651**



(363 mg, 96%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 275.36$ 。

其他化合物係根據流程43之步驟3及4製備，在步驟3中用適當醛替換3-苄氧基-2,6-二氟-苯甲醛**526**及/或用適當氮雜吲哚替換吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**。所用氮雜吲哚如實例9或16所述合成。所用醛如實例5或21所述合成。根據此程序製備以下化合物：

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺醯胺(**P-1541**)、

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺醯胺(**P-1542**)、

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-氟-苯磺醯胺(**P-1581**)、

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-
氟-苯磺醯胺(P-1582)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-
苯磺醯胺(P-1583)、

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-
三氟甲基-苯磺醯胺(P-1598)、

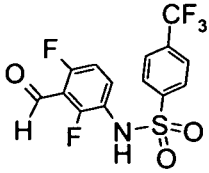
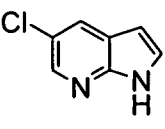
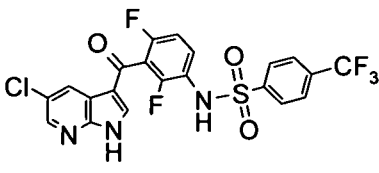
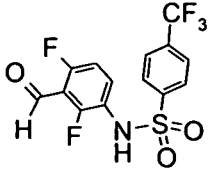
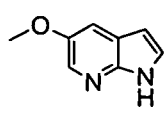
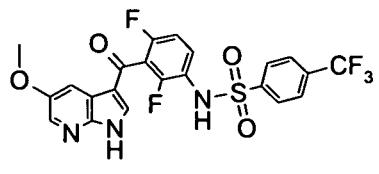
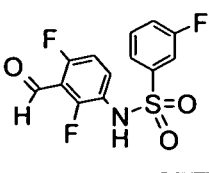
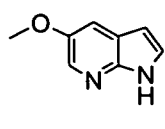
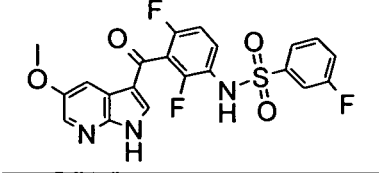
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-三氟
甲基-苯磺醯胺(P-1599)、

(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧
基-乙氧基)-乙氧基]-苯基}-甲酮(P-2003)、

(4-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-
2020)及

[4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-
甲酮(P-1698)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之醛(第2行)及氮雜吡啶(第
3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

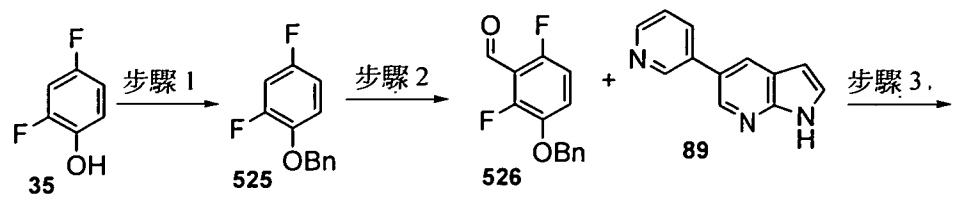
	醛	氮雜吡啶	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1541				516.2
P-1542				512.2
P-1581				462.2

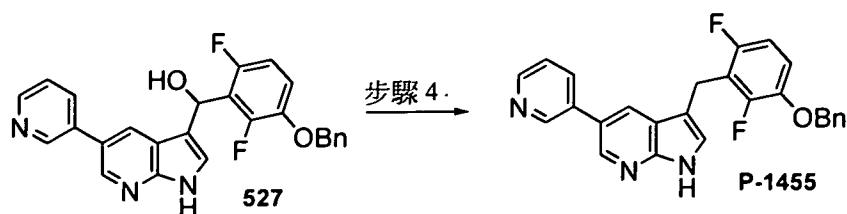
	醛	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1582				462.2
P-1583				466.1
P-1598				510.1
P-1599				514.0
P-2003				423.3
P-2020				363.1
P-1698				393.2

實例 24：合成 3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 P-1455：

如流程 43a 所示，化合物 P-1455 係自 2,4-二氟苯酚 35 經四步驟合成。

流程 43a





步驟1-3與流程43之步驟1-3相同。

步驟4-製備3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1455)：

向於乙腈(29.0 mL)中之(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**527**, 580.0 mg, 1.3 mmol)中添加三氟乙酸(1.9 mL, 0.025 mol)及三乙基矽烷(3.9 mL, 0.024 mol)。於80°C下攪拌反應1小時。將反應傾入水中，用1 M碳酸鉀鹼化至pH=4，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到黃色固體(P-1455, 530 mg)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 428.3$ 。

其他化合物係根據流程43a之步驟3及4製備，在步驟3中用適當醛替換3-苄氧基-2,6-二氟-苄甲醛**526**及/或用適當氮雜吡啶替換吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**(參看實例9或實例16)。根據此程序製備以下化合物：

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺醯胺(P-1590)及

N-[2,4-二氟-3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺醯胺(P-1600)。

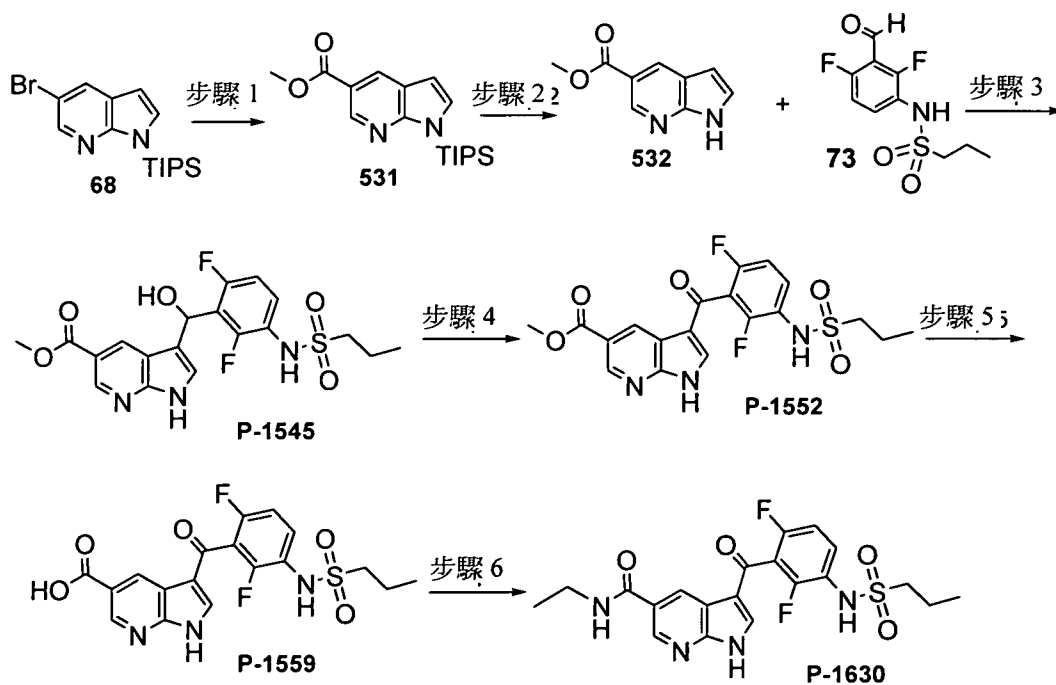
下表說明用於產生目標化合物(第4行)之醛(第2行)及氮雜吡啶(第3行)。第1行指示化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

	醛	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1590				
P-1600				

實例25：合成3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙基醯胺P-1630

如流程45所示，化合物P-1630係自5-溴-1-三異丙基矽烷基-7-氮雜吡啶68經六步驟合成。

流程45



步驟1-製備1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(531)：

向在氮氣氛下經乾冰/丙酮冷卻之於四氫呋喃(20.0 mL)中之5-溴-1-三異丙基矽烷基-7-氮雜吡啶(**68**, 1.50 g, 4.2 mmol, 如實例6所述製備)中緩慢添加正丁基鋰(10.0 M於己烷中, 0.467 mL)。60分鐘之後, 向反應中添加氯甲酸甲酯(0.394 mL, 5.1 mmol)。再過一小時之後, 將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液得到淺黃色固體狀粗化合物, 其直接用於下一步驟。

步驟2-製備1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(532**) :**

向於四氫呋喃(20.0 mL)中之1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(**531**, 0.950 g, 2.9 mmol)中添加三水合氟化四丁基銨(1.20 g, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌反應10分鐘。濃縮反應, 並用以二氯甲烷中之4%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(**532**, 300 mg, 60%)。MS(ESI) $[M+H]^+=177.2$ 。

步驟3-製備3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯基]-羥基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(P-1545**) :**

在氮氣氛下, 向於甲醇(15.0 mL)中之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(**532**, 155.0 mg, 0.88 mmol)中添加丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**73**, 260.0 mg, 0.99 mmol, 如實例7所述製備)及氫氧化鉀(859 mg, 15.3 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 並藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(**P-1545**, 110 mg, 28%)。MS(ESI) $[M+H]^+=440.2$ 。

步驟4-製備3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(P-1552**) :**

向於四氫呋喃(10 mL)中之3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯基]-羥基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(**P-1545**, 100.0 mg, 0.23 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(107 mg, 2.5 mmol)。於室溫下攪

拌反應10分鐘。用矽膠濃縮反應混合物，且隨後用以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(P-1552, 80 mg, 80%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 438.2$ 。

步驟5-製備3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(P-1559)：

向於四氫呋喃(10.0 mL)中之3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(P-1552, 80.0 mg, 0.18 mmol)中添加水(3.0 mL)及氫氧化鋰(82 mg, 3.4 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，用1 N HCl酸化至pH約為1，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，並用乙酸乙酯洗滌得到灰白色固體(P-1559, 60 mg, 77%)MS(ESI) $[M+H]^+ = 424.2$ 。

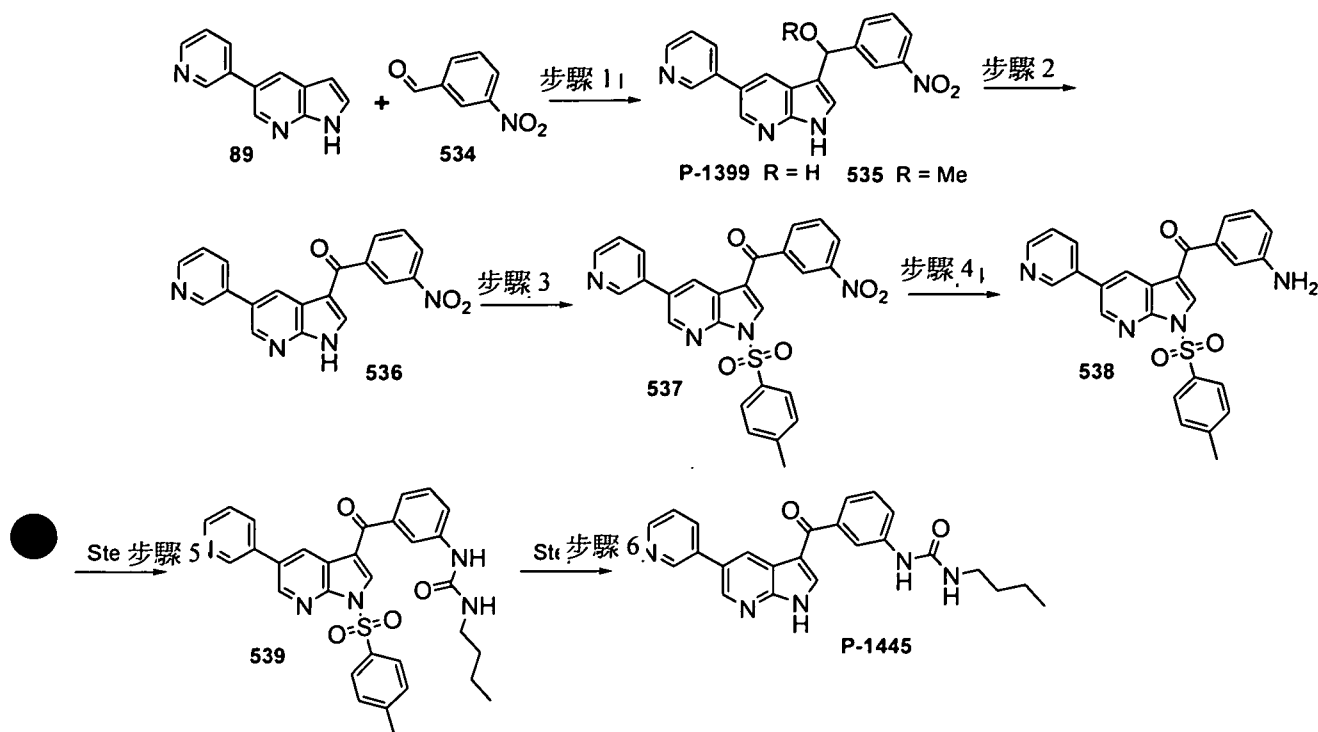
步驟6：製備3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙基醯胺(P-1630)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(2.3 mL)中之3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(P-1559, 38.0 mg, 0.090 mmol)中添加乙胺(2.0 M於四氫呋喃中，0.20 mL)、六氟磷酸溴-參-吡咯啶基-鎂(80.0 mg, 0.17 mmol)及三乙胺(0.30 mL, 2.2 mmol)之溶液。於室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之40%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(P-1630, 13.2 mg, 33%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 449.0$ 。

實例26：合成1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲P-1445。

如流程49所示，化合物P-1445係自5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶89經六步驟合成。

流程 49



步驟1-製備(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1399)：

向於甲醇(34 mL)中之3-硝基苯甲醛(534, 1.08 g, 7.17 mmol)中添加5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89, 1.08 g, 5.52 mmol, 如實例17所述製備)及氫氧化鉀(1.55 g, 27.6 mmol)。於室溫下攪拌反應4小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由以二氯甲烷中之4%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化混合物得到兩種不同化合物，白色固體(P-1399, R=H, 1.20 g, 63%)MS(ESI) $[M+H]^+$ = 347.2及淺黃色固體(535, R=Me, 0.434 g, 22%)。

步驟2-製備(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(536)：

向於二甲基甲醯胺(26 mL)中之(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1399, R=H, 500 mg, 1.44 mmol)中添加

Dess-Martin過碘烷(674 mg, 1.59 mmol)。攪拌反應1小時，並將反應傾入水中。過濾所有固體，並藉由以二氯甲烷中之3%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**536**, 295 mg, 59%)。MS(ESI)[M+H]⁺=345.2。

步驟3-製備(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(537)：

在-78°C於氮氣氛下，向於四氫呋喃(7 mL)中之(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**536**, 291 mg, 0.85 mmol)中添加1.5 M於環己烷中之二異丙基醯胺鋰(676 µl, 1.59 mmol)。30分鐘之後，添加於四氫呋喃中之對甲苯磺醯基氯(209 mg, 1.10 mmol)，且攪拌反應3小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。過濾所有固體，並藉由以己烷中之60%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**537**, 182 mg, 43%)。MS(ESI)[M+H]⁺=499.2。

步驟4-製備(3-胺基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(538)：

向於甲醇(4 mL)中之(3-硝基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(**537**, 180 mg, 0.361 mmol)中添加10%碳上鈀(20 mg)及若干滴濃鹽酸水溶液。在氫氣氛下攪拌所得混合物隔夜，且經由矽藻土床濾出催化劑。濃縮濾出液，並藉由以己烷中之90%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**538**, 58 mg, 34%)。MS(ESI)[M+H]⁺=469.3。

步驟5-製備1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基-脲(539)：

向於四氫呋喃(1.6 mL)中之(3-胺基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(**538**, 53 mg, 0.11 mmol)中

添加1-異氰酸基丁烷(12 mg, 0.12 mmol)。在90°C下加熱反應隔夜，且濃縮反應，並藉由以二氯甲烷中之2%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**539**, 39 mg, 61%)。MS(ESI)[M+H]⁺=568.4。

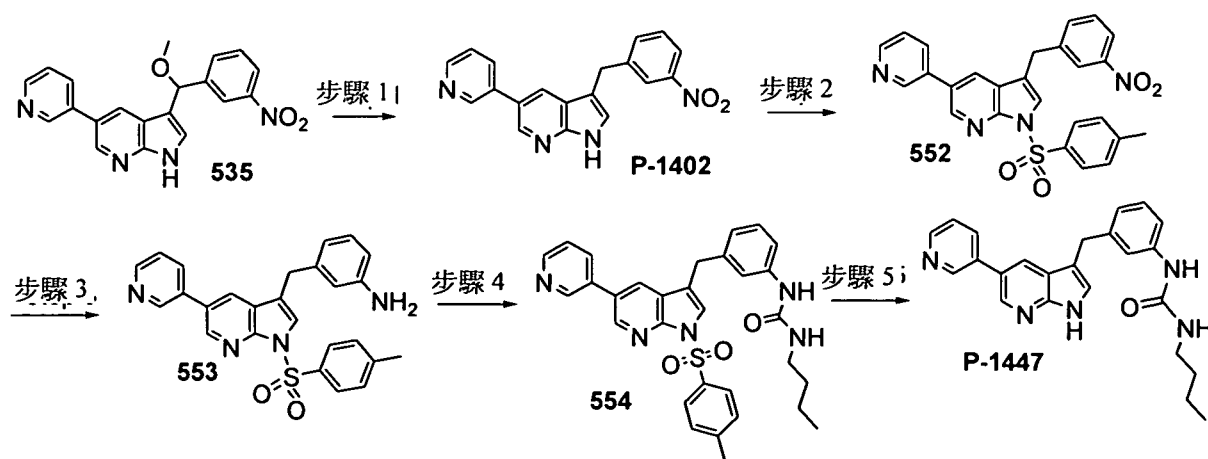
步驟6-製備1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1445**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(2 mL)中之1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**539**, 33 mg, 0.058 mmol)中添加1.0 M於四氫呋喃中之氟化四正丁基銨(192 μ l)，並攪拌反應3小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。過濾所有固體，並藉由以二氯甲烷中之4%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1445**, 8 mg, 30%)。MS(ESI)[M+H]⁺=414.3。

實例27：合成1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲**P-1447**。

如流程50所示，化合物**P-1447**係自3-[(3-硝基-苄基)-甲氧基-甲基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**535**經五步驟合成。

流程50



合成1-製備3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1402**)：

向於乙腈(130 mL)中之3-[(3-硝基-苄基)-甲氧基-甲基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**535**, 431 mg, 1.20 mmol, 根據實例26, 流程49步驟1)中添加三氟乙酸(18 mL, 230 mmol)及三乙基矽烷(36 mL, 230 mmol)。使反應回流3小時。將反應混合物傾入碳酸氫鈉溶液中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 且藉由以己烷中之80%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1402**, 323 mg, 82%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=331.2。

步驟2-製備3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**552**)：

氮氣氛下, 向於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1402**, 141 mg, 0.43 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液, 21 mg, 0.512 mmol)。30分鐘之後, 添加於N,N-二甲基-甲醯胺中之對甲苯磺醯基氯(114 mg, 0.60 mmol), 並攪拌反應3小時。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。過濾所有固體, 且藉由以己烷中之40%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**552**, 120 mg, 58%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=485.25。

步驟3-製備3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-苯胺(**553**)：

向於甲醇(5 mL)中之3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**552**, 230 mg, 0.14 mmol)中添加10%碳上鈀(10 mg)及若干滴濃鹽酸水溶液。在氫氣氛下攪拌所得混合物隔夜, 且經由矽藻土床濾出催化劑。濃縮濾出液, 且藉由以己烷中之90%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**553**, 88 mg, 41%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=455.3。

步驟4-製備1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯

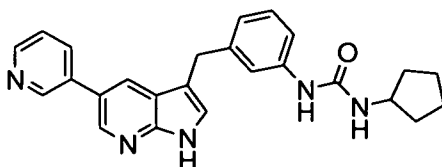
并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基]-苯基-脲(**554**)：

向於四氫呋喃(0.5 mL)中之3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基]-苯胺(**553**, 14 mg, 0.031 mmol)中添加1-異氰酸基丁烷(3.4 mg, 0.03 mmol)。於90°C下加熱反應隔夜，且濃縮，並藉由以二氯甲烷中之2%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**554**, 7.2 mg, 42 %)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=554.4。

步驟5-製備1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲(**P-1447**)：

在氮氣氛下，向於四氫呋喃(0.7 mL)中之1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲(**554**, 11 mg, 0.02 mmol)中添加1.0 M於四氫呋喃中之氟化四正丁基銨(66 μ l)，且攪拌反應3小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。過濾所有固體，且藉由以二氯甲烷中之4%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1447**, 2.5 mg, 31%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=400.3。

1-環戊基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲 **P-1446**



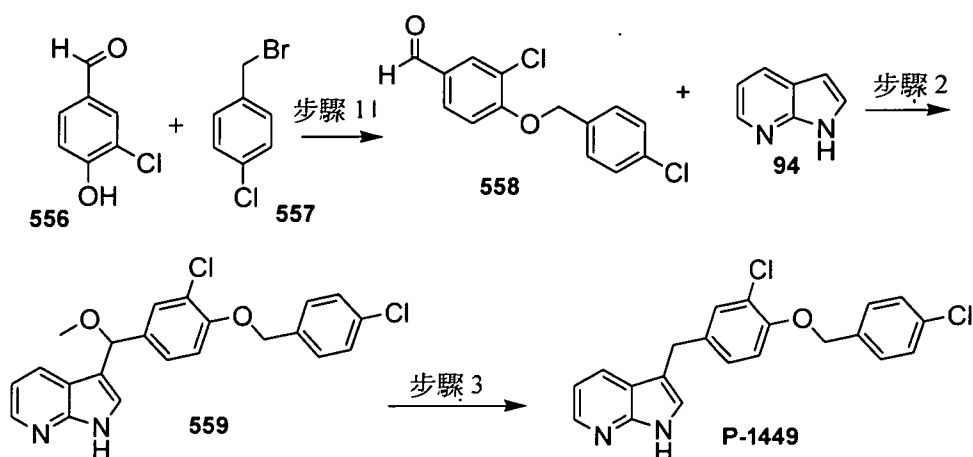
係根據流程50之實驗方案製備，在步驟4中用異氰酸基-環戊烷替代1-異氰酸基丁烷。MS(ESI) [M+H⁺]⁺=412.4。

實例28：合成3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 **P-1449**。

如流程51所示，化合物 **P-1449** 係自3-氯-4-羥基-苯甲醛 **556** 經三步

驟合成。

流程51



步驟1-製備3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛(558)：

向乙腈(15.0 mL)中添加3-氯-4-羥基-苯甲醛(556, 0.6 g, 4 mmol)、4-氯苄基溴(557, 1.2 g, 6 mmol)及碳酸鉀(0.9 g, 7 mmol)。在CEM Discover微波儀器中於150℃下加熱反應10分鐘。將反應傾入水中，用乙酸乙酯萃取，並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷)分離所要化合物(558, 0.85 g, 76%)。

步驟2-製備3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苯基]-甲氧基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(559)：

將1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(94, 0.3 g, 2.8 mmol)與3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛(558, 0.8 g, 3 mmol)、氫氧化鉀(0.9 g, 17 mmol)及甲醇(90.0 mL)混合。將反應在氮氣氛下加熱至50℃歷時6天。在用6 N鹽酸中和之後，將反應傾入水中，用乙酸乙酯萃取，並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷)分離所要化合物得到黃色油(559, 0.6 g, 41%)。MS(ESI)

$[M+H]^+=413.2, 415.2$ $[M-H]^-=411.1, 413.1$ 。

步驟3-製備3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1449)：

將3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-甲氧基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(559, 0.2 g, 0.6 mmol)與三氟乙酸(0.226 mL, 3 mmol)、三乙基矽烷(0.4 mL, 3 mmol)及乙腈(5 mL)混合。於50℃下加熱反應，並攪拌2天。濃縮反應。用乙酸乙酯稀釋殘餘物，並用2 M氫氧化鈉水溶液中中和。將反應傾入水中，用乙酸乙酯萃取，並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷)分離所要化合物得到黃色固體(P-1449, 0.0744 g, 33%)。MS(ESI) $[M+H]^+=383.2, 385.2$ 。

其他化合物係根據流程51之實驗方案製備，在步驟1中用適當醛替換3-氯-4-羥基-苯甲醛556，且視情況用適當苄基鹵化物替換4-氯苄基溴557，且在步驟2中視情況用適當氮雜吲哚替換1H-吡咯并[2,3-b]吡啶94。根據此程序製備以下化合物：

3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1450)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1462)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1466)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1470)、

3-[2-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1471)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-三氟甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1487)、

3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啖(P-1531)、

5-氯-3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(P-1532)、

3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(P-1544)、

3-[4-(2,4-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-
1568)、

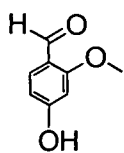
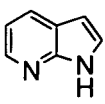
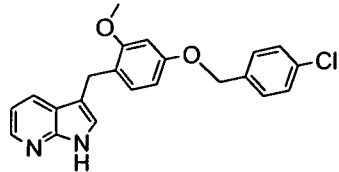
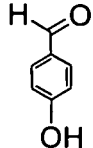
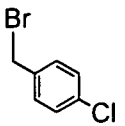
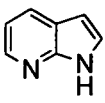
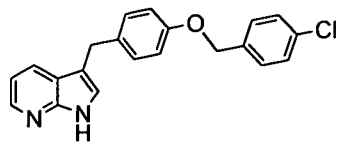
3-[3-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-
1569)、

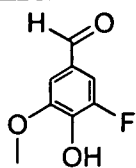
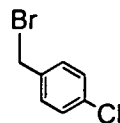
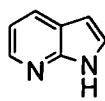
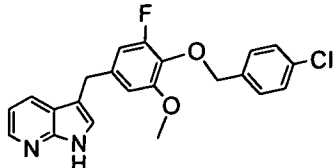
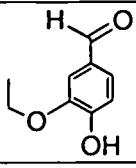
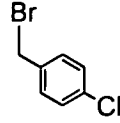
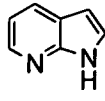
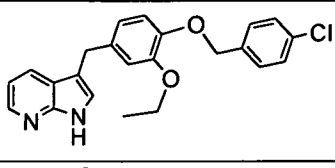
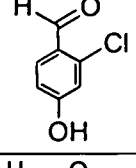
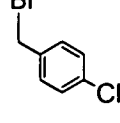
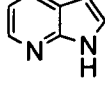
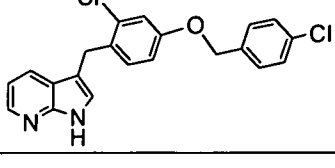
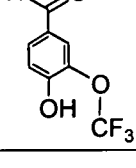
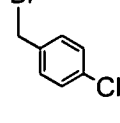
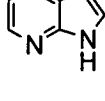
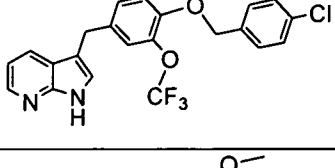
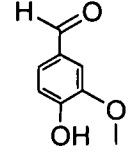
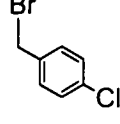
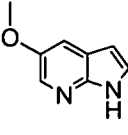
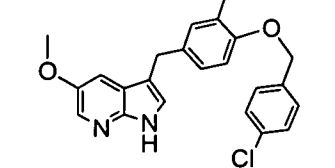
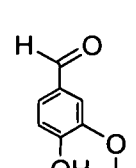
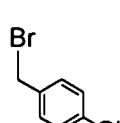
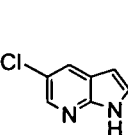
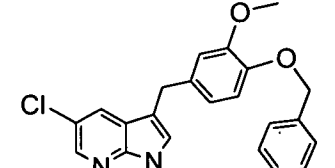
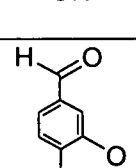
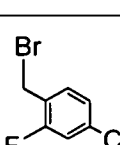
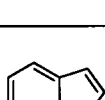
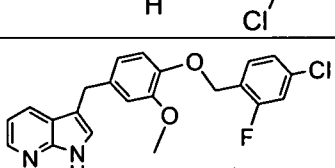
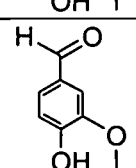
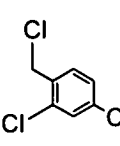
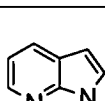
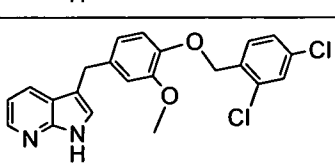
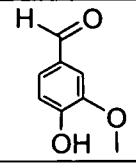
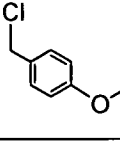
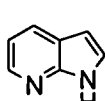
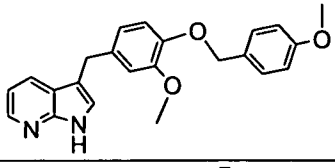
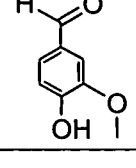
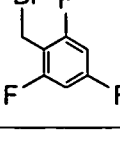
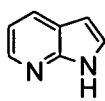
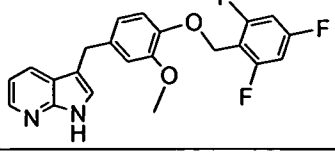
3-[3-甲氧基-4-(2,4,6-三氟-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(P-1578)、

3-[4-(2,6-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-
1579)及

3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(P-1616)。

下表說明用於產生目標化合物(第5行)之醛(第2行)、苄基鹵化物
(第3行)及氮雜吲哚(第4行)。第1行指示化合物號，且第6行提供所觀
察到之質量。

	醛	苄基 鹵化物	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1450					379.2 381.2
P-1462					349.1 351.2

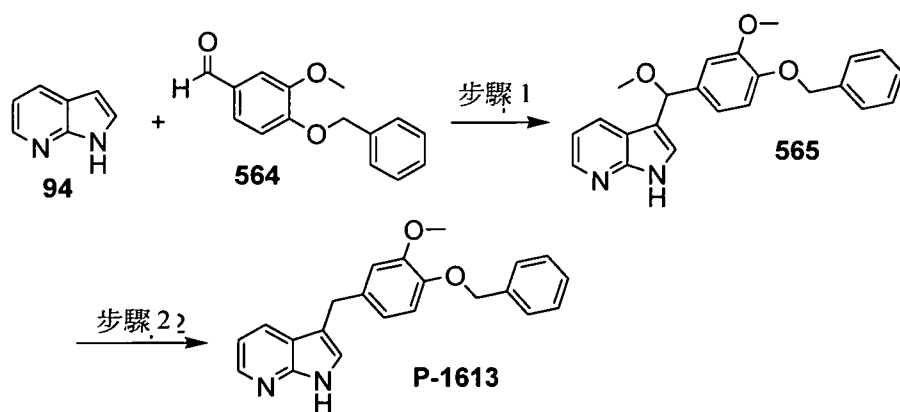
	醛	苄基 鹵化物	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1466					397.2 399.2
P-1470					393.2 395.2
P-1471					383.1 385.1
P-1487					433.2 435.2
P-1531					409.2
P-1532					413.1
P-1544					397.2
P-1568					413.1 415.1 416.2
P-1569					375.2
P-1578					399.2 397.1 ([M-H] ⁺)

	醛	苄基 鹵化物	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1579					413.2 415.2 416.2 ([M-H] ⁺)
P-1616					413.1

實例 29： 合成 3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **P-1613**。

如流程 53 所示，化合物 **P-1613** 係自 4-苄氧基-3-甲氧基-苯甲醛 **564** 經兩步驟合成。

流程 53



步驟1-製備3-[(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(565)：

將甲醇(125 mL)及氫氧化鉀(4.4 g, 79 mmol)與1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**94**, 3.1 g, 26.6 mmol)及4-苄氧基-3-甲氧基-苯甲醛(**564**, 12.9 g, 53.2 mmol)混合。於室溫下攪拌反應2天。過濾所得白色固體並用水洗滌。不經進一步純化而將粗物質用於接下反應。

步驟2-製備3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-

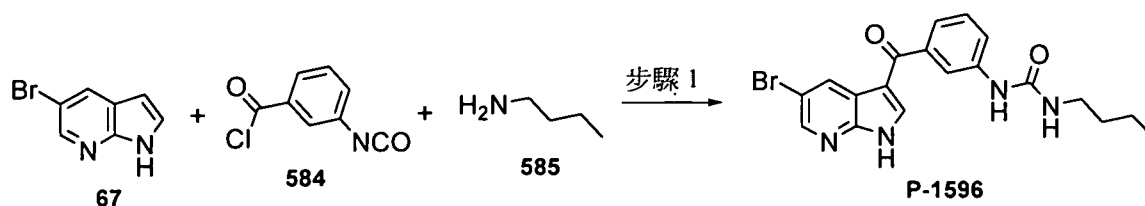
1613) :

將3-[(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**565**, 0.9 g, 2.4 mmol)及乙腈(50 mL)與三氟乙酸(0.360 mL, 4.7 mmol)及三乙基矽烷(0.746 mL, 4.7 mmol)混合。將反應於80℃下加熱並攪拌隔夜。濃縮反應。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉萃取混合物。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。用矽膠管柱層析分離所要化合物得到化合物(**P-1613**, 0.454 g 54.8%)。MS(ESI) $[M+H]^+=345.3$ 。

實例30：合成1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲**P-1596**。

如流程55所示，化合物**P-1596**係自5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**67**一步驟合成。

流程55



步驟1-製備1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲(**P-1596**)：

在氮氣氛於室溫下，向於二氯甲烷(100 mL, 2 mol)中之三氯化鋁(3.67 g, 0.0275 mol)中添加5-溴-7-氮雜吲哚(**67**, 1.08 g, 0.00548 mol)。1小時之後，在氮氣氛於室溫下添加3-異氰酸基-苄醯基氯(**584**, 5.00 g, 0.0275 mol)。室溫下攪拌所得混合物隔夜。小心添加1-丁胺(**585**, 54 mL, 0.54 mol)。去除所有溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到化合物(**P-1596**, 172 mg, 8%)。MS(ESI) $[M-H]^-=413.1, 415.0$ 。

其他化合物係根據流程55之實驗方案製備，用適當胺替換1-丁胺**585**，且視情況用5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**(如實例17所述

製備)替換5-溴-7-氮雜吡啶**67**。根據此程序製備以下化合物：

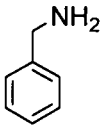
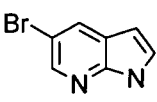
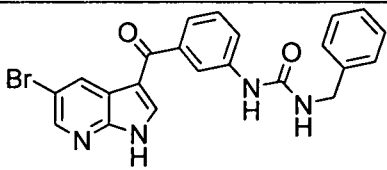
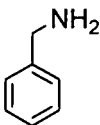
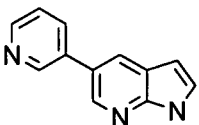
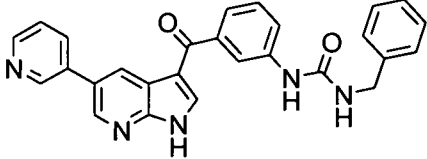
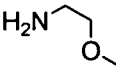
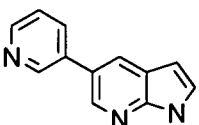
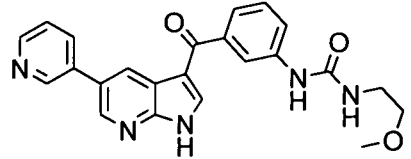
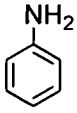
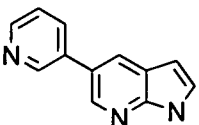
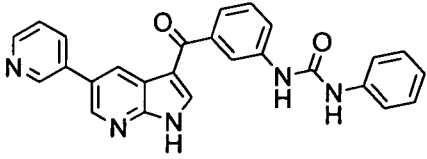
1-苄基-3-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1553**)、

1-苄基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1554**)、

1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1566**)及

1-苯基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1591**)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之胺(第2行)及氮雜吡啶(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

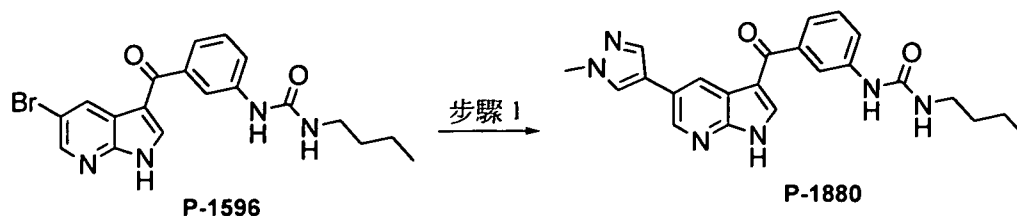
	胺	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1553				447.0 449.1
P-1554				448.3
P-1566				416.3
P-1591				434.3

實例31：合成1-丁基-3-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基-脲**P-1880**

如流程56所示，化合物**P-1880**係自1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲**P-1596**一步驟合成。

流程56



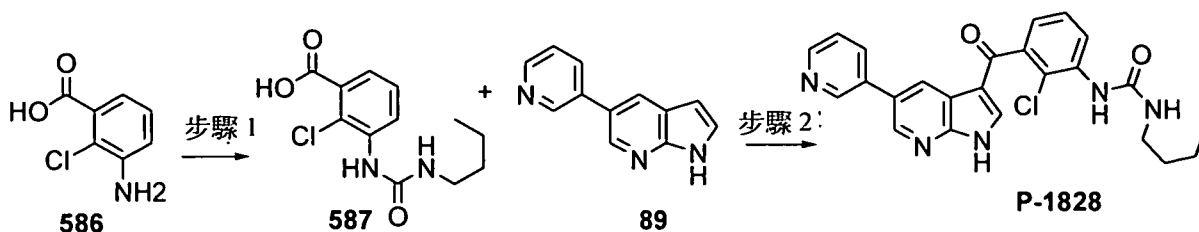
步驟1-製備1-丁基-3-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基]-苯基-脲(**P-1880**)：

在微波管中，將1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲(**P-1596**, 0.077 g, 0.00018 mol, 如實例47所述製備)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(0.0964 g, 0.000464 mol)及肆(三苯膦)鈰(0)(0.011 g, 0.0000093 mol)於1.00 M於水中之碳酸鉀(1.2 mL)、乙腈(2.0 mL, 0.037 mol)及四氫呋喃(1.0 mL, 0.012 mol)中混合。微波下於100℃下加熱所得混合物20分鐘，隨後在120℃下加熱10分鐘。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1880**, 52 mg, 67%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=417.4。

實例32：合成1-丁基-3-[2-氯-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-脲**P-1828**

如流程57所示，化合物**P-1828**係自3-胺基-2-氯苯甲酸**586**經兩步驟合成。

流程57



步驟1-製備-(3-丁基-脲基)-2-氯-苯甲酸(587)：

在氮氣氛於-78°C下，向於四氫呋喃(12 mL, 0.14 mol)中之N,N-二異丙胺(1.72 mL, 0.0122 mol)中添加1.6 M於己烷(7.6 mL)中之正丁基鋰。30分鐘之後，添加3-胺基-2-氯苯甲酸(586, 1.00 g, 0.00583 mol)。再30分鐘之後，於氮氣氛-78°C下添加1-異氰酸基丁烷(2.60 mL, 0.0233 mol)，並攪拌2小時。將反應混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌30分鐘。用1M HCl(水性)溶液終止反應，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾出液，並藉由以二氯甲烷：甲醇：乙酸40:2:1溶離之矽膠管柱層析純化得到灰白色固體狀化合物(587, 147 mg, 9%)。

步驟2 -製備1-丁基-3-[2-氯-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1828)：

向3-(3-丁基-脲基)-2-氯-苯甲酸(587, 103 mg, 0.000380 mol)中添加二氯甲烷(10 mL, 0.2 mol)接著添加亞硫醯基氯(110 μ L, 0.0015 mol)及1滴二甲基甲醯胺以得到懸浮液。於室溫下攪拌反應2小時。由於固體物質仍然存在於反應混合物中，因此添加四氫呋喃(0.5 mL, 0.006 mol)，並在室溫下繼續攪拌。2小時之後反應變為清澈溶液，隨後再攪拌1小時。真空下去除所有揮發性物質，並自甲苯洗提殘餘物兩次。隨後於高度真空下乾燥固體60分鐘，且溶解於二氯甲烷(5 mL)中。將其添加至已經於二氯甲烷(10 mL)中之三氯化鋁(0.25 g, 0.0019 mol)處理1小時之5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89, 0.074 g, 0.00038 mol, 如實例17所述製備)中。於室溫下攪拌反應隔夜，隨後用甲醇(5 mL)終止。用乙酸乙酯及水萃取所得溶液，其中添加飽和碳酸氫鈉以調節為pH ~ 8。將有機層用碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮有機層，並藉由以二氯甲烷中之2%甲醇，接著以二氯甲烷中之5%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化，得到白色固體狀化

合物(**P-1828**, 45 mg, 26%)。

MS(ESI) $[M+H]^+ = 448.3$ 。

其他化合物係根據流程57之實驗方案製備，在步驟1中用適當羧酸替換3-胺基-2-氯苯甲酸**586**，且視情況用適當異氰酸酯替換1-異氰酸基丁烷，且在步驟2中視情況用適當經取代之7-氮雜吡啶(參看實例17)替換5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**89**。根據此程序製備以下化合物：

1-丁基-3-[2-甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1742**)、

3-丁基-1-甲基-1-[2-甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1855**)、

[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-脲(**P-1570**)、

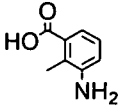
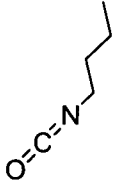
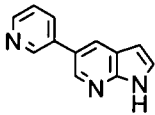
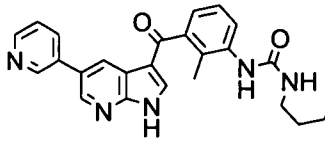
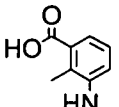
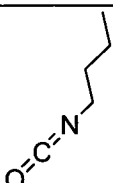
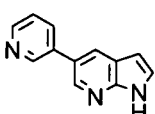
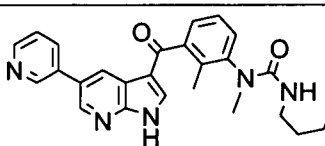
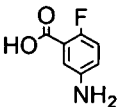
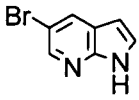
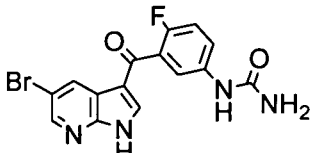
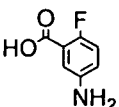
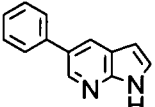
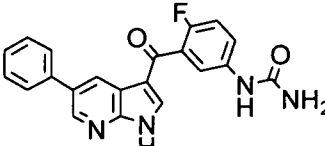
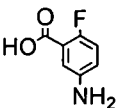
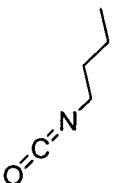
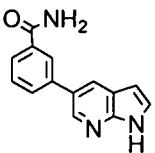
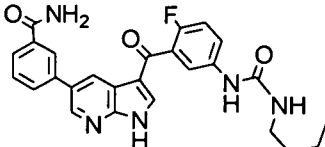
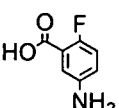
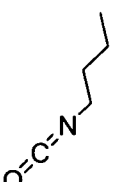
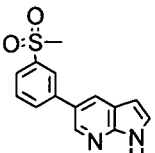
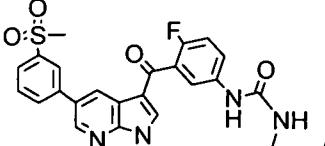
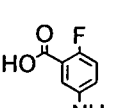
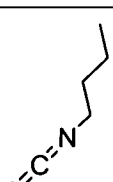
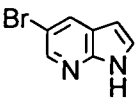
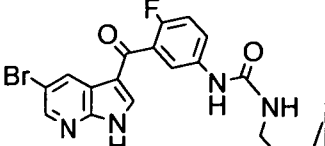
[4-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1589**)、

3-{3-[5-(3-丁基-脲基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苄醯胺(**P-1621**)、

1-丁基-3-{4-氟-3-[5-(3-甲磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(**P-1627**)及

1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲(**P-1637**)。

下表說明用於產生目標化合物(第5行)之羧酸(第2行)、異氰酸酯(第3行)及氮雜吡啶(第4行)。第1行指示化合物號，且第6行提供所觀察到之質量。

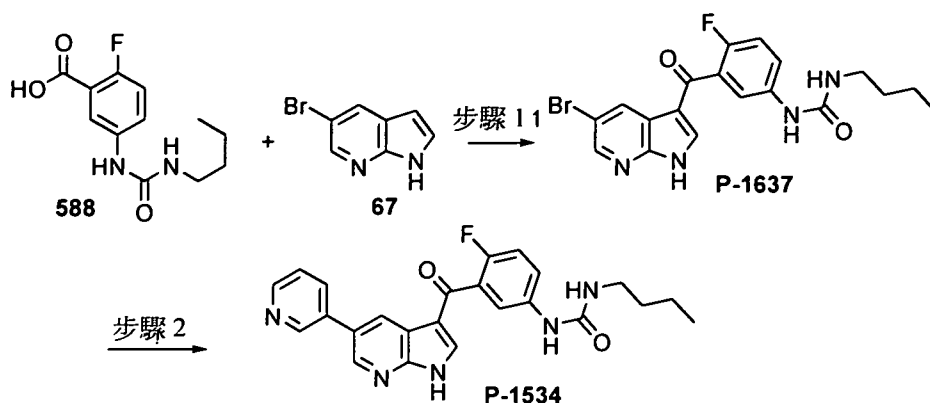
	酸	異氰酸酯	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1742					428.3
P-1855					442.3
P-1570		$\text{HN}=\text{C}=\text{O}$			377.1 379.1
P-1589		$\text{HN}=\text{C}=\text{O}$			375.2
P-1621					474.3
P-1627					509.2
P-1637					433.1 435.1

實例33：合成1-丁基-3-[4-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1534)：

如流程58所示，化合物係自5-(3-丁基脲基)-2-氟苯甲酸**588**(根據實例32，流程57之步驟1所述實驗方案自3-氟-5-胺基苯甲酸及1-異氰

酸基丁烷製備)及5-溴-7-氮雜吡啶**67**經兩步驟合成。

流程58



步驟1-製備1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲(P-1637)：

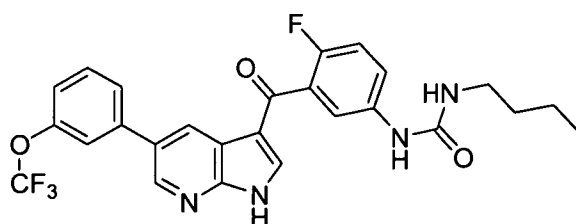
在氮氣氛下，向三氯化鋁(0.524 g, 0.00393 mol)與二氯甲烷(20 mL, 0.3 mol)中添加於二氯甲烷中之5-溴-7-氮雜吡啶(**67**, 0.155 g, 0.000787 mol)。向5-(3-丁基脲基)-2-氟苯甲酸(**588**, 0.200 g, 0.000787 mol)中添加4 mL二氯甲烷(4 mL)，接著添加亞硫醯基氯(69 μ L, 0.00094 mol)及一滴N,N-二甲基甲醯胺。1小時之後，由於反應仍然保持為懸浮液，因此隨四氫呋喃添加額外之亞硫醯基氯。由於反應仍然保持為懸浮液，因此將其置於50°C油浴中。再1小時之後，反應仍然為懸浮液，且因此使其於50°C下反應隔夜。反應變為清澈溶液。真空下去除所有揮發性物質，隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷中，並添加至5-溴-7-氮雜吡啶及三氯化鋁懸浮液中。使反應在室溫下攪拌4.5小時，接著添加水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以二氯甲烷中之甲醇梯度(0至10%)溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(P-1637, 14 mg, 4%)。

步驟2-製備1-丁基-3-[4-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

3-羰基)-苯基]-脲(P-1534)：

將1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲(P-1637, 14.0 mg, 0.0000323 mol)、3-吡啶基硼酸(5.96 mg, 0.0000485 mol)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.820 mg, 7.09E-7 mol)在1.00 M於水(1.00 mL)及乙腈(2.00 mL, 0.0383 mol)中之碳酸鉀中混合。在微波中120℃下加熱所得混合物40分鐘。用乙酸乙酯及水萃取反應兩次，並將合併之有機層用1 M碳酸氫鈉洗滌，接著用鹽水洗滌，且將有機層經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮有機層，並藉由反相HPLC(含有0.1%甲酸之乙腈及水)純化得到白色固體狀化合物(P-1637, 8.5 mg, 61%)。MS(ESI) $[M+H]^+=432.3$ 。

1-丁基-3-{4-氟-3-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲P-1660

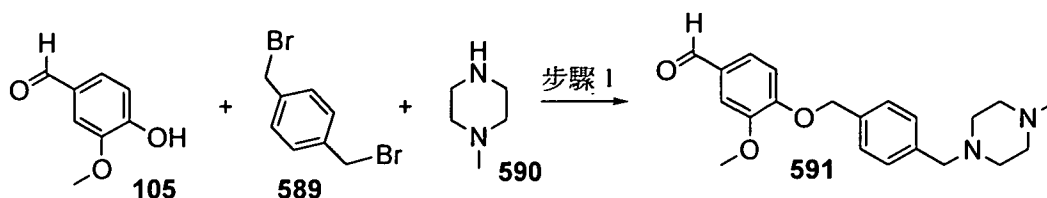


係根據流程58之實驗方案製備，在步驟2中用3-三氟甲氧基-苯基硼酸替換3-吡啶基硼酸。MS(ESI) $[M+H]^+=515.2$ 。

實例34：合成醛試劑以用於與7-氮雜吲哚偶合

以下流程展示用於與7-氮雜吲哚之3位偶合的醛化合物。如流程59所示，一步製備3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苯甲醛591。

流程59

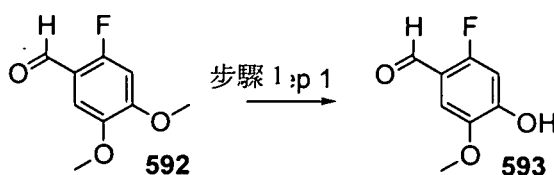


步驟1-合成3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苯甲醛(**591**)：

在氮氣氛下，向於N,N-二甲基甲醯胺(40.0 mL)中之4-羥基-3-甲氧基苯甲醛(**105**, 2.1 g, 0.014 mol)中添加1,4-雙(溴甲基)-苯(**589**, 4.00 g, 0.0152 mol)及碳酸鉀(5.0 g, 0.036 mol)。12小時之後，向反應中添加1-甲基-哌嗪(**590**, 3.8 mL, 0.034 mol)。2小時之後，將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以二氯甲烷中之20%甲醇溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**589**, 1.2 g, 25.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 355.3$ 。

如流程60所示，2-氟-4-羥基-5-甲氧基-苯甲醛**593**係自2-氟-4,5-二甲氧基-苯甲醛**592**一步驟合成。

流程60

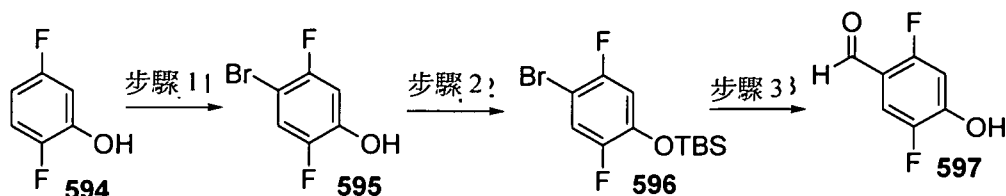


步驟1-合成2-氟-4-羥基-5-甲氧基-苯甲醛(**593**)：

在氮氣氛下，向於二氯甲烷(50.0 mL)中之2-氟-4,5-二甲氧基-苯甲醛(**592**, 1.00 g, 5.43 mmol)中添加三氯化鋁(4.34 g, 32.6 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，並用乙酸乙酯及己烷洗滌得到白色固體(**593**, 0.70g, 76.0%)。

如流程61所示，2,5-二氟-4-羥基-苯甲醛**597**係自2,5-二氟苯酚**594**經三步驟合成。

流程 61



步驟1-合成4-溴-2,5-二氟-苯酚(595)：

向於氯仿(110.0 mL)中之2,5-二氟苯酚(594, 5.50 g, 0.0423 mol)中緩慢添加溴(2.18 mL, 0.0423 mol)。3小時之後，將反應傾入硫代硫酸鈉溶液中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮並用以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到無色油(595, 6.20 g, 70.2%)。

步驟2-(4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-第三丁基-二甲基-矽烷(596)：

向於N,N-二甲基甲醯胺(50.0 mL)中之4-溴-2,5-二氟-苯酚(595, 3.50 g, 0.0167 mol)中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(3.83 g, 0.0254 mol)及1H-咪唑(6.00 g, 0.0529 mol)。室溫下攪拌反應隔夜，隨後將其傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(596, 3.0 g, 55.4%)。

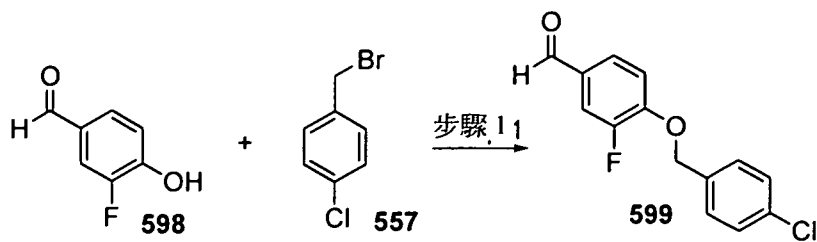
步驟3-2,5-二氟-4-羥基-苯甲醛(597)：

在氮氣氛-78℃下，向於四氫呋喃(37.5 mL)中之(4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-第三丁基-二甲基-矽烷(596, 3.00 g, 9.28 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(3.90 mL, 2.50 M於己烷中)。30分鐘之後，向反應中添加N,N-二甲基甲醯胺(0.825 mL, 0.0106 mol)。1小時之後，使反應回復至室溫。將反應傾入水及1 N HCl中，接著用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以己烷中之20%乙酸乙

酯溶離之矽膠管柱層析純化得到灰白色固體狀化合物(597, 0.86 g, 59.0%)。

如流程 62 所示，4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 599 係自 3-氟-4-羥基-苯甲醛 598 一步驟合成。

流程 62

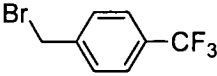
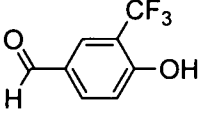
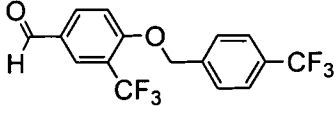
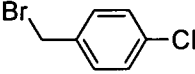
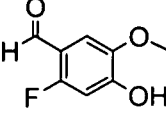
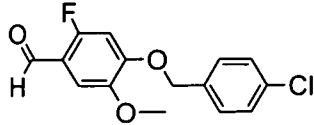
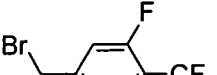
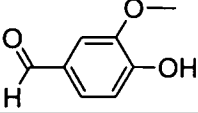
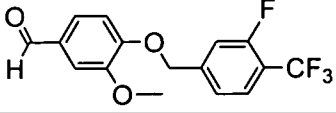
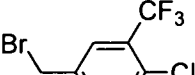
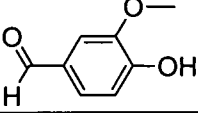
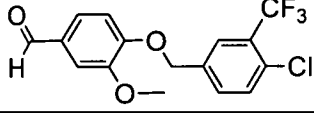
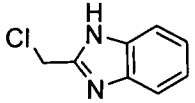
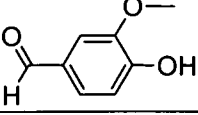
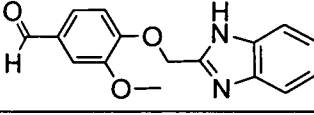
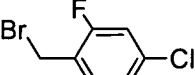
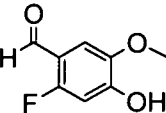
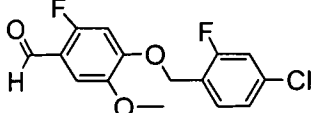
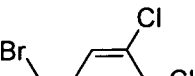
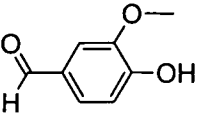
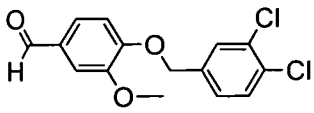
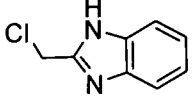
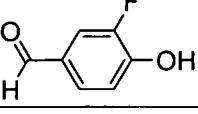
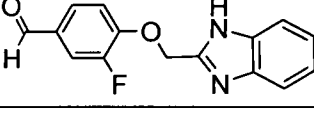
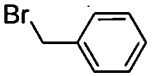
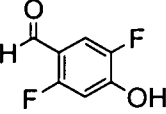
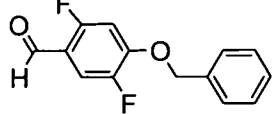
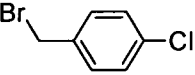
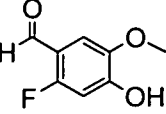
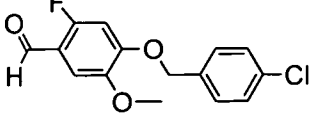
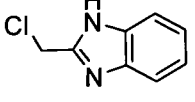
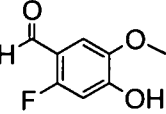
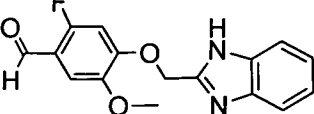
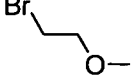
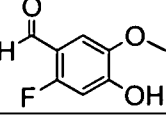
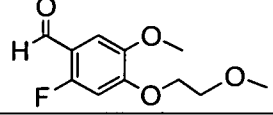
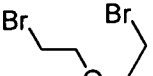
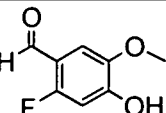
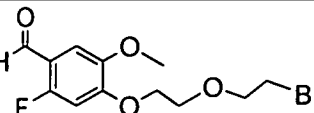
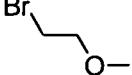
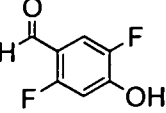
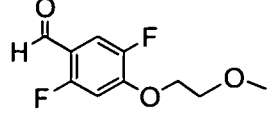


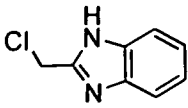
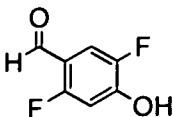
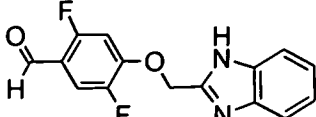
步驟1-合成4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛(599)：

向於N,N-二甲基甲醯胺(50.0 mL)中之3-氟-4-羥基-苯甲醛(598, 0.800 g, 5.71 mmol)中添加氫化鈉(260.0 mg, 60%於礦物油中，6.50 mmol)。15分鐘之後，向反應混合物中添加4-氯苄基溴(557, 1.29 g, 6.28 mmol)。於80℃下攪拌反應5小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(599, 1.3 g, 86.0%)。

其他醛係用流程 62 之實驗方案製備，用合適烷基化劑替換 4-氯苄基溴 557 及/或用合適醛替換 3-氟-4-羥基-苯甲醛 598。下表說明用於產生根據此實驗方案合成之醛(第3行)之烷基化劑(第1行)及起始醛(第2行)。

烷基化劑	醛	化合物

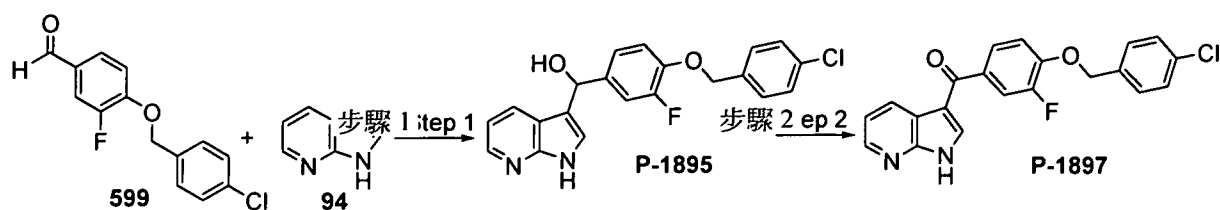
烷基化劑	醛	化合物
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

烷基化劑	醛	化合物
		

實例35：合成[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮P-1897及相關化合物

如流程63所示，化合物P-1897係自4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛599經兩步驟合成。

流程63



步驟1-合成[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1895)：

在氮氣氛下，向於甲醇(50.0 mL)中之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(94, 100.0 mg, 0.85 mmol)中添加4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛(599, 250.0 mg, 0.94 mmol, 如實例34所述製備)及氫氧化鉀(1.00g, 17.82 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(P-1895, 55 mg, 17.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 383.3。

步驟2-合成[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-1897)：

向於四氫呋喃(10.0 mL)中之[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1895, 17.7 mg, 0.046 mmol)中添加Dess-Martin過碘烷(23.5 mg, 0.056 mmol)。於室溫下攪拌反應15分鐘。濃

縮反應，且隨後用以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**P-1897**, 6.4 mg, 36.3%)。MS(ESI) $[M+H]^+=381.3$ 。

其他化合物係用流程63之實驗方案製備，在步驟1中用合適醛(如實例34所述製備)替換4-4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛**599**，且視情況用適當經替代之7-氮雜吲哚替換1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**94**(參看實例9或實例16)。根據此程序製備以下化合物：

[4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1845**)、

[4-(4-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1850**)、

[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1897**)、

[4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1900**)、

(4-苄氧基-2,5-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1903**)、

[4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1979**)、

[4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1982**)、

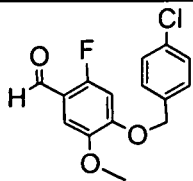
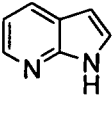
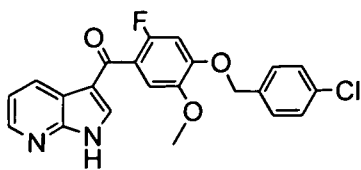
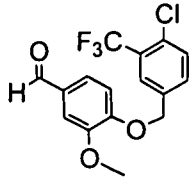
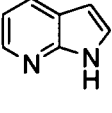
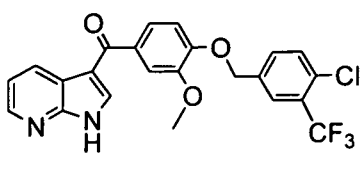
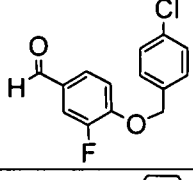
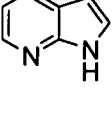
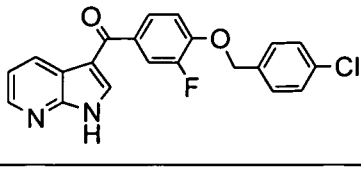
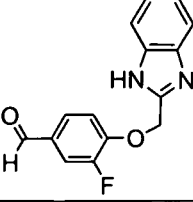
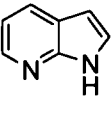
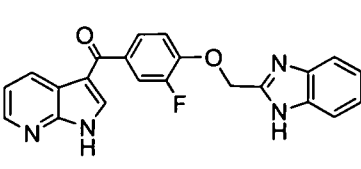
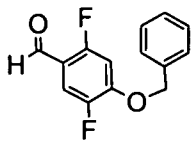
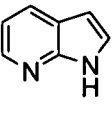
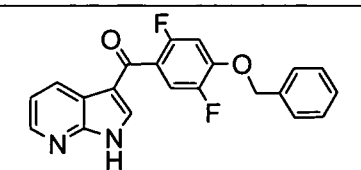
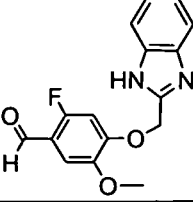
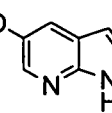
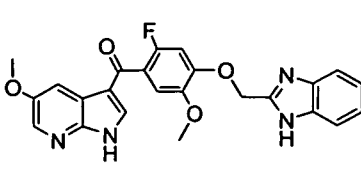
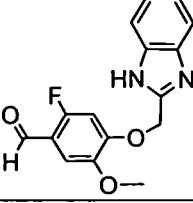
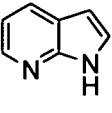
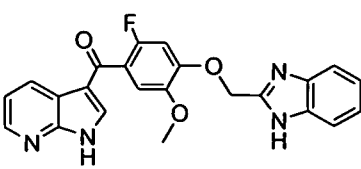
[4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2,5-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1987**)、

{4-[2-(2-溴-乙氧基)-乙氧基]-2-氟-5-甲氧基-苯基}-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1988**)、

(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2,5-二氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-甲酮(**P-1989**)及

(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-甲酮(P-1991)。

下表說明用於產生目標化合物(第4行)之醛(第2行)及氮雜吲哚(第3行)。第1行指示化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

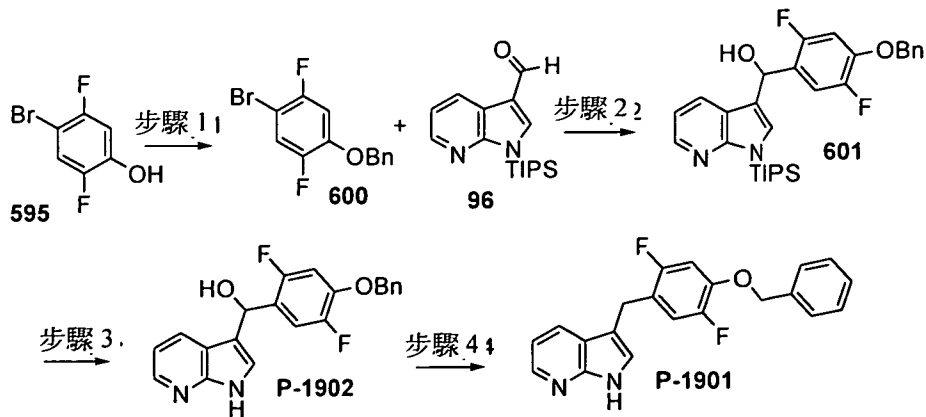
	醛	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1845				409.6 [M-H] ⁻
P-1850				
P-1897				381.3
P-1900				387.4
P-1903				363.3 [M-H] ⁺
P-1979				447.4
P-1982				417.3

	醛	氮雜吡啶	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1987				405.3
P-1988				471.2 473.2
P-1989				365.2 [M-H] ⁻
P-1991				377.2 [M-H] ⁻

實例 36：合成 3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1901

如流程 64 所示，化合物 **P-1901** 係自 4-溴-2,5-二氟-苯酚 **595** 經四步驟合成。

流程 64



步驟1-合成1-苄氧基-4-溴-2,5-二氟-苯(600)：

向於N,N-二甲基甲醯胺(30.0 mL)中之4-溴-2,5-二氟-苯酚(**595**, 0.90 g, 0.0043 mol, 如實例34流程61所述製備)中添加氫化鈉(0.21 g, 60%於礦物油中, 0.0052 mol)及苄基溴(0.563 mL, 0.00474 mol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 且藉由以己烷中之5%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**600**, 0.84 g, 65.0%)。

步驟2-(4-苄氧基-2,5-二氟-苯基)-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(601**) :**

在氮氣氛於-78°C下, 向於四氫呋喃(15.0 mL)及乙醚(15.0 mL)中之1-苄氧基-4-溴-2,5-二氟-苯(**600**, 0.84 g, 2.80 mmol)中緩慢添加正丁基鋰(1.20 mL, 2.50 M於己烷中)。20分鐘之後, 向反應中添加1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(**96**, 0.82 g, 0.0027 mol, 如實例18所述製備)。20分鐘之後, 使反應溫熱至室溫歷時10分鐘, 隨後將其傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 且用以己烷中之20%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**601**, 1.0 g, 70.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+=523.4$ 。

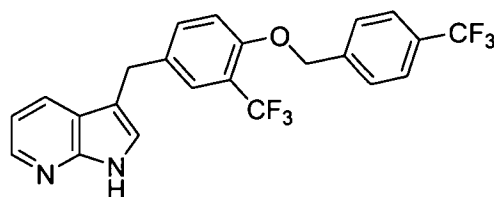
步驟3-合成(4-苄氧基-2,5-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1902) :

向於四氫呋喃(15.0 mL)中之(4-苄氧基-2,5-二氟-苯基)-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**601**, 1.00 g, 1.91 mmol)中緩慢添加三水合氟化四丁基銨(0.63 g, 2.04 mmol)。於室溫下攪拌反應10分鐘。將反應旋轉蒸發, 且用以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀之化合物(**P-1902**, 0.59 g, 84.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+=367.4$ 。

步驟4 -合成3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1901) :

向於乙腈(25.0 mL)中之(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**P-1902**, 500.0 mg, 1.37 mmol)中添加三乙基矽烷(2.00 mL, 0.0125 mol)及三氟乙酸(1.00 mL, 0.0130 mol)。加熱反應至回流歷時2小時。濃縮反應，且用以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體(**P-1901**, 60.0 mg, 94.1%)。MS(ESI) $[M+H]^+=351.4$ 。

3-[3-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **P-1797**

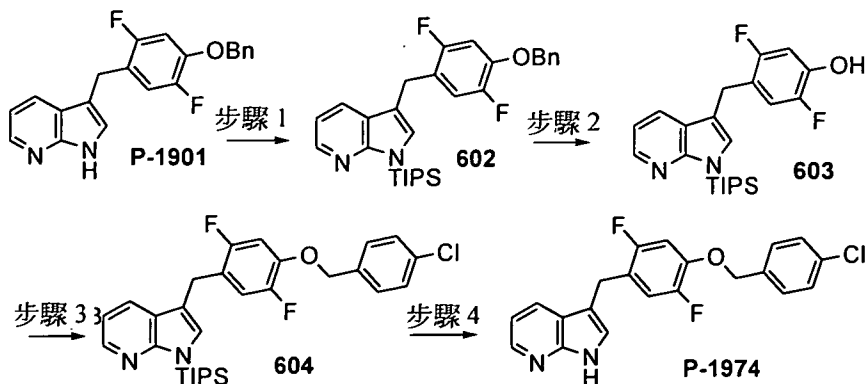


係用流程64之實驗方案製備，在步驟1中用4-溴-2-三氟甲基-苯酚(如實例34流程61步驟1所述製備，用2-三氟甲基-苯酚替代2,5-二氟-苯酚**594**)替代4-溴-2,5-二氟-苯酚**595**，且用1-溴甲基-4-三氟甲基-苯替代苄基溴。MS(ESI) $[M+H]^+=451$ 。

實例37：合成3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **P-1974**

如流程65所示，化合物**P-1974**係自3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**P-1901**經四步驟合成。

流程65



步驟1 - 合成3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(602)：

向於四氫呋喃(28.0 mL)中之3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1901**, 560.0 mg, 1.60 mmol, 如實例53所述製備)中添加氫化鈉(100.0 mg, 60%於礦物油中, 2.50 mmol)。10分鐘之後, 向反應中添加三異丙基矽烷基氯(0.500 mL, 2.36 mmol)。4小時之後, 將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 且藉由以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到化合物(**602**, 0.70 g, 86.1%)。

步驟2- 合成2,5-二氟-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(603)：

在氫氣氛下, 向於甲醇(30.0 mL)中之3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**602**, 0.70 g, 0.0014 mol)中添加50%碳上氫氧化鈣(0.1 g)。於室溫下攪拌反應隔夜。過濾反應, 並濃縮得到無色油(**603**, 0.47 g, 82.0%)。

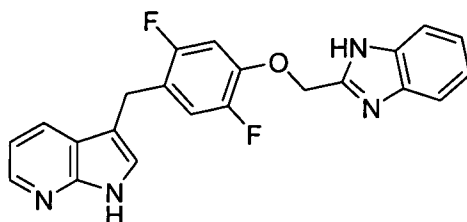
步驟3-3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(604)：

氮氣氛下, 向於N,N-二甲基甲醯胺(15.0 mL)中之2,5-二氟-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(**603**, 120.0 mg, 0.29 mmol)中添加氫化鈉(18.0 mg, 60%於礦物油中, 0.45 mol)。10分鐘之後, 向反應中添加4-氯苄基溴(65.1 mg, 0.32 mol)。於40°C下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液得到粗化合物(**604**, 0.15 g), 其直接用於下一步驟。

步驟4- 合成3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1974**)：**

向於四氫呋喃(10.0 mL)中之3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**604**, 0.150 g, 0.28 mmol)中添加氟化四正丁基銨(80.0 mg, 0.31 mmol)。10分鐘之後，濃縮反應，且隨後藉由以己烷中之50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀之化合物(**P-1974**, 30.8 mg, 28.9%)。MS(ESI) $[M+H]^+=385.3$ 。

2-[2,5-二氟-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑**P-1975**

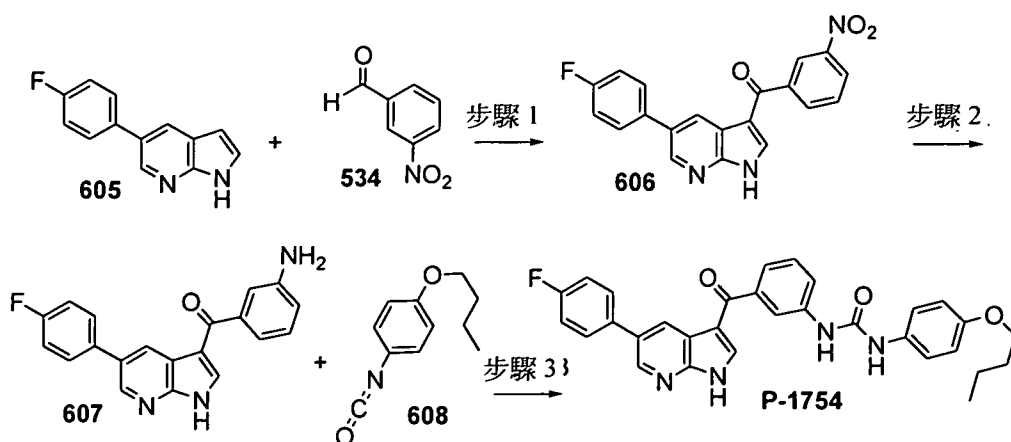


係使用流程65之實驗方案製備，在步驟3中用2-氯甲基-1H-苯并咪唑替代4-氯苄基溴。MS(ESI) $[M+H]^+=391.3$ 。

實例38：合成1-(4-丁氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲P-1754****

如流程66所示，化合物**P-1754**係自5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**605**經三步驟合成。

流程66



步驟1-製備(3-氯-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基]-甲酮(606)：

向溶解於20 mL二噁烷中之5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(605, 530 mg, 2.5 mmol, 如實例23所述製備)中添加3-硝基苯甲醛(534, 758 mg, 5 mmol)及氫氧化鉀(4 mL之2.5 M水溶液)。在軌道振盪器上振盪小瓶16小時，並在減壓下去除二噁烷。使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。添加1 M HCl中和水性層。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮得到黃橙色油(1.5 g)。將粗物質溶解於二氯甲烷(150 mL)中，且冷卻至0°C。在劇烈攪拌的同時，緩慢添加氯鉻酸吡啶鎘(3.0 g, 14 mmol)，並保持溶液溫度為0°C。在完成添加之後，使溶液在周圍溫度下攪拌1小時。將所得黑褐色/黑色溶液用氯仿稀釋，並使其經過矽石塞。用甲醇溶離得到1.5 g粗606，其不經進一步純化而用於下一步驟。

步驟2-製備(3-氨基-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(607)：

將粗(3-氯-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(606, 1.5 g)溶解於最少量之甲醇(~5 mL)中，並添加Pd/C(5%, ~10 mg)。在70 psi H₂下於Parr振盪器上振盪反應混合物隔夜。使反應混合物經Celite®過濾，且在減壓下濃縮得到1.4 g粗607，其不經進一步純化而用於下一步驟。

步驟3-製備1-(4-丁氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1754)：

向於無水吡啶(200 µL)中之(3-氨基-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(607, 7.5 mg)中添加純1-丁氧基-4-異氰酸基-苯(608, 1.6 mg)並將反應混合物在周圍溫度下攪拌2小時。減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於DMSO(200 µL)中，並用具有乙腈/水梯度之反相HPLC純化。MS(ESI) [M+H]⁺ = 523.5。

其他化合物係根據流程66之實驗方案製備，在步驟1中視情況用合適氮雜吡啶替代5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**605**，及/或在步驟3中視情況用合適異氰酸酯替代1-丁氧基-4-異氰酸基-苯**608**。氮雜吡啶為購得的或者如實例9或17所述製備。根據此程序製備以下化合物：

1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1566**)、

1-苯基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1591**)、

1-苯基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1703**)、

1-(4-氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1704**)、

1-(4-甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1705**)、

1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1706**)、

1-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1707**)、

1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1708**)、

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1709**)、

1-(3-氯-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1710**)、

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(**P-1711**)、

1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-
苯基]-脲(P-1712)、

1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-
苯基]-脲(P-1713)、

1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-
苯基]-脲(P-1714)、

1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲
(P-1715)、

1-(3-氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-
1716)、

1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-
脲(P-1717)、

1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-對甲苯基-脲(P-
1718)、

1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-間甲苯基-脲(P-
1719)、

1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-鄰甲苯基-脲(P-
1720)、

1-(4-甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-脲(P-1723)、

1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-脲(P-1724)、

1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-
3-羰基)-苯基]-脲(P-1725)、

1-(3-氯-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-
苯基]-脲(P-1726)、

1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1727)、

1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1728)、

1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1729)、

1-(3-氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1730)、

1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(P-1731)、

1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1732)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-苯基-脲(P-1733)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲(P-1734)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲(P-1735)、

1-(3-氯-苯基)-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1736)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲(P-1737)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-脲(P-1738)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲(P-1739)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-脲(P-1740)、

1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1741)、

1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(P-1746)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(P-1747)、

1-(4-氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1748)、

1-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1749)、

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1750)、

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1751)、

1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1752)、

1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1753)、

1-(4-丁氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1754)、

1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(P-1755)、

1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-對甲苯基-脲(P-1756)、

1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-間甲苯基-脲(P-1757)、

1-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-間甲苯基-脲(P-1758)、

1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-鄰甲苯基-脲(P-1759)、

1-吡啶-4-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1760)、

1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1761)、

1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1762)、

1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1763)、

1-異噁唑-3-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1764)、

1-(3-甲基-異噁唑-5-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1765)、

1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1766)、

1-(3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1767)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-吡啶-4-基-脲(P-1770)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-吡啶-3-基-脲(P-1771)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-甲氧基-乙基)-脲(P-1772)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-脲(P-1773)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲(P-1774)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-異噁唑-3-基-脲(P-1775)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-脲(P-1776)、

1-吡啶-4-基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1777)、

1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1778)、

1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1779)、

1-(4-二甲基胺基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1780)、

1-吡啶-3-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1781)、

1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-二甲基胺基-苯基)-脲(P-1782)、

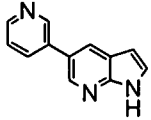
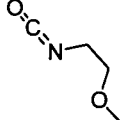
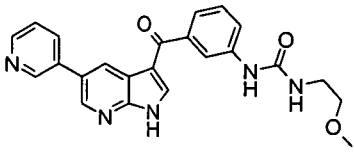
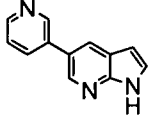
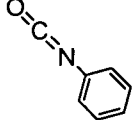
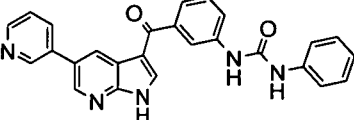
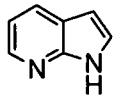
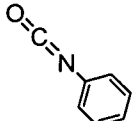
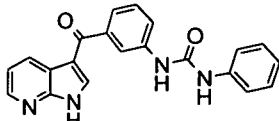
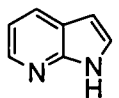
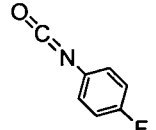
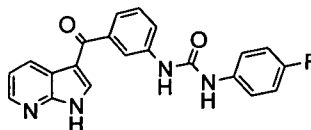
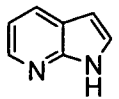
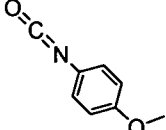
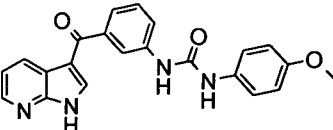
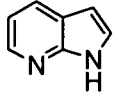
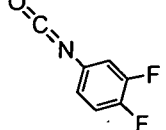
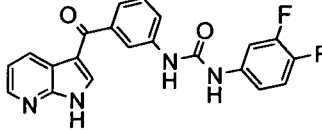
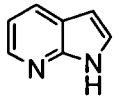
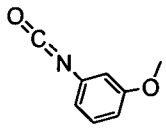
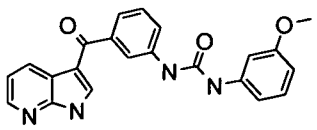
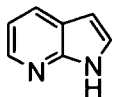
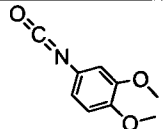
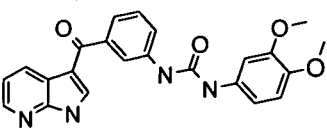
1-(4-氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1816)、

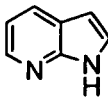
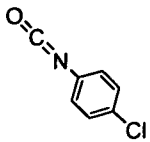
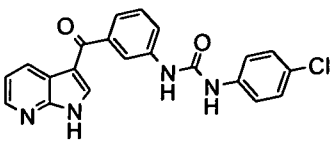
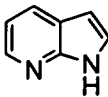
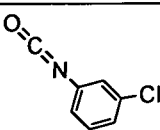
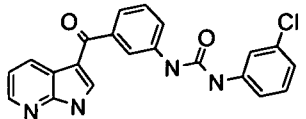
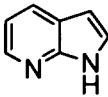
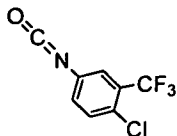
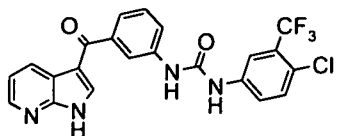
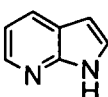
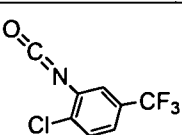
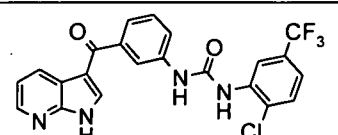
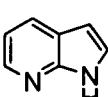
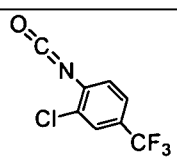
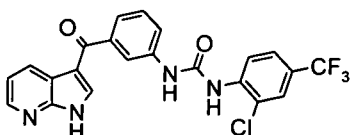
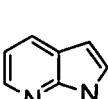
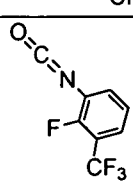
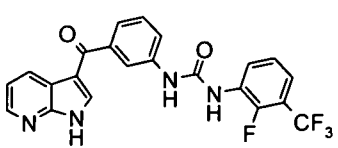
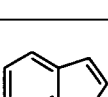
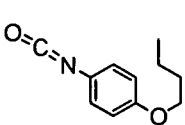
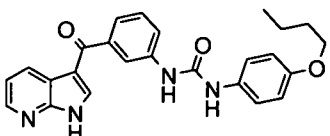
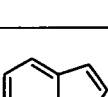
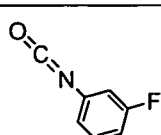
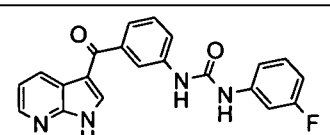
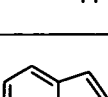
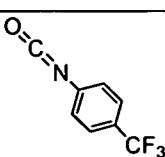
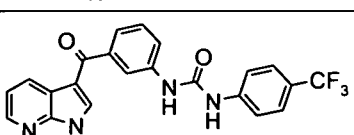
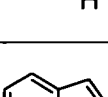
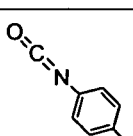
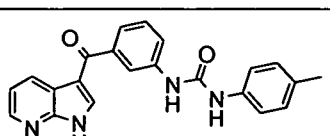
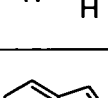
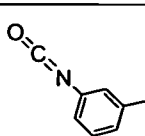
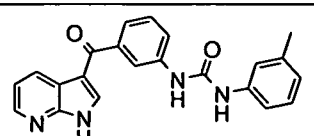
1-(3,4-二氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1817)、

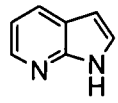
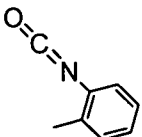
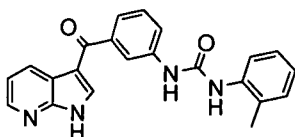
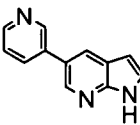
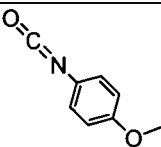
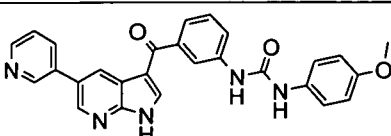
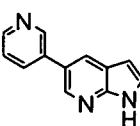
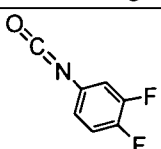
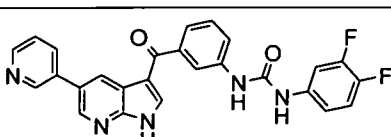
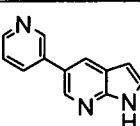
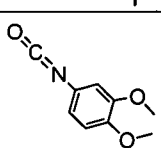
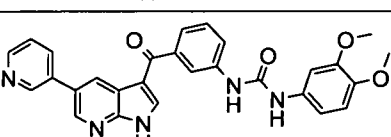
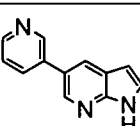
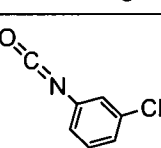
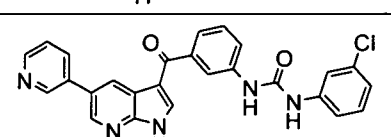
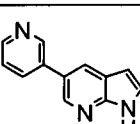
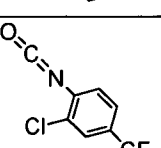
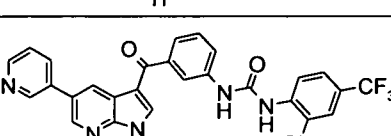
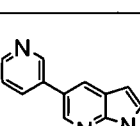
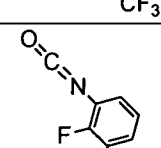
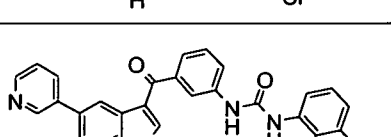
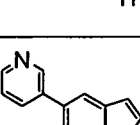
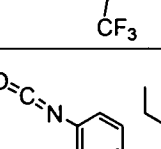
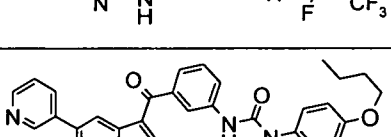
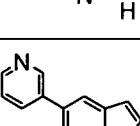
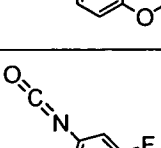
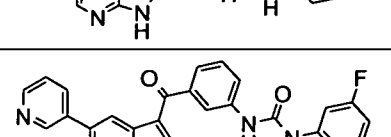
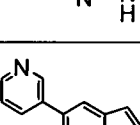
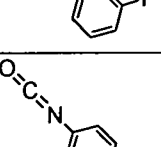
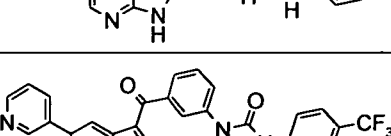
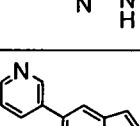
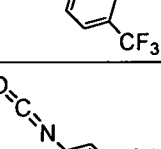
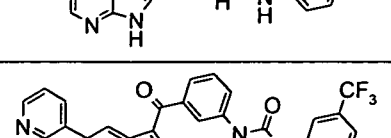
1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1818)及

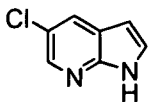
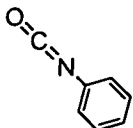
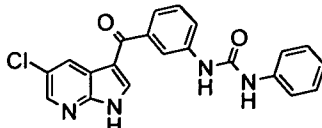
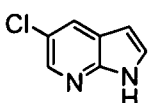
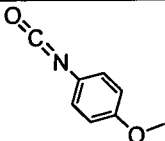
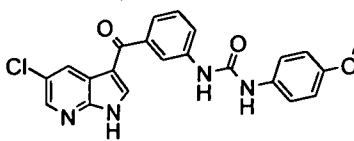
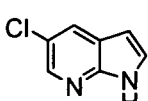
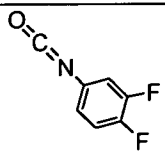
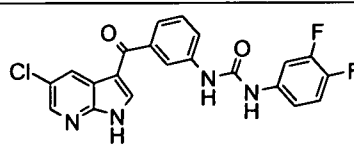
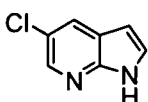
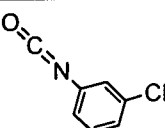
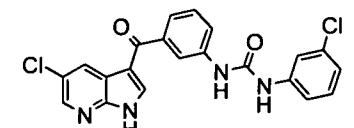
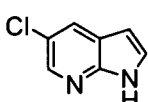
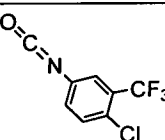
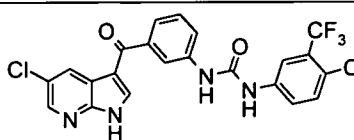
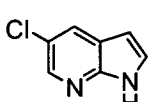
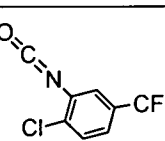
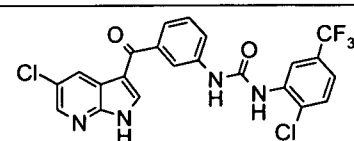
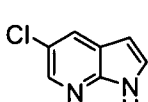
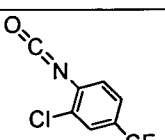
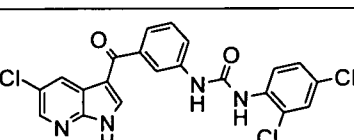
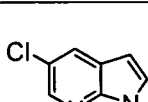
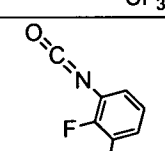
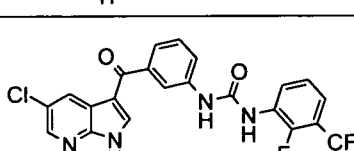
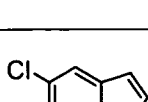
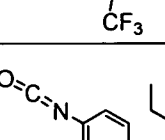
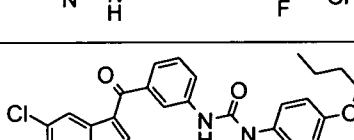
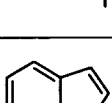
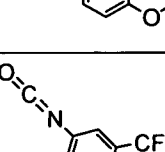
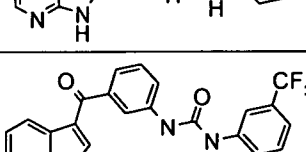
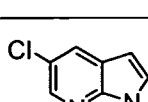
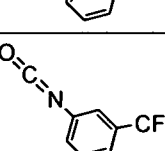
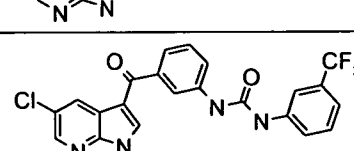
1-(3-氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲(P-1819)。

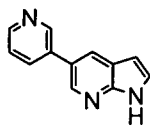
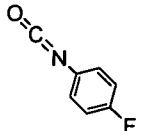
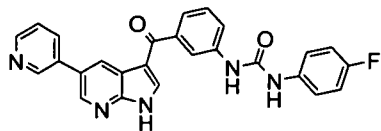
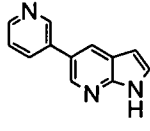
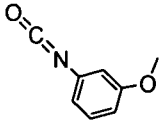
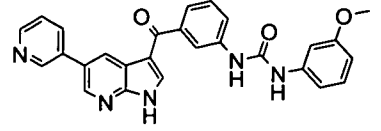
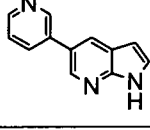
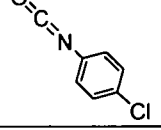
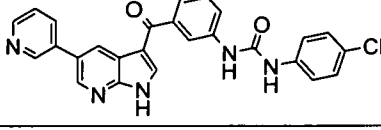
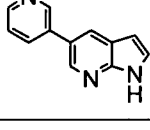
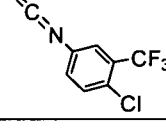
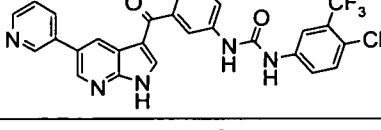
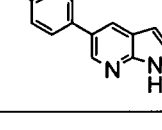
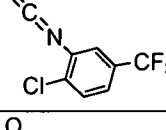
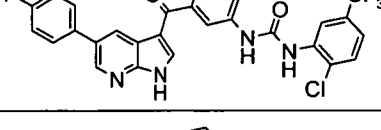
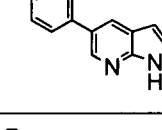
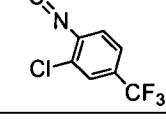
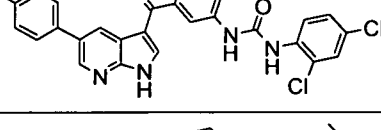
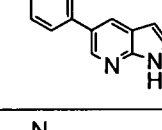
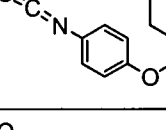
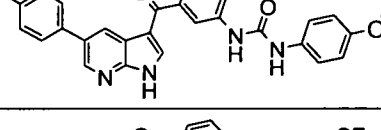
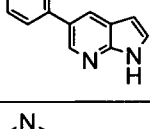
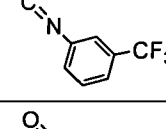
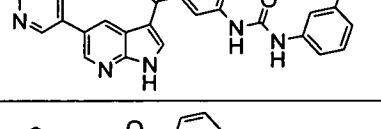
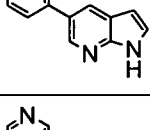
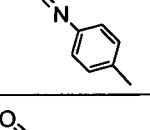
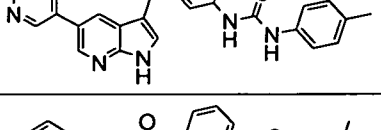
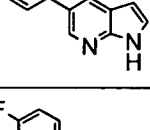
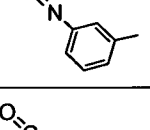
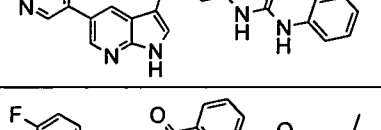
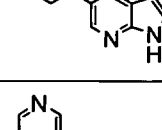
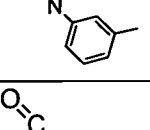
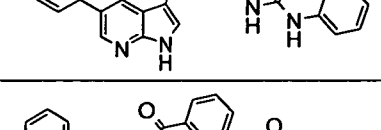
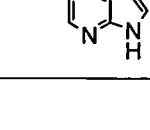
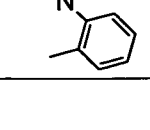
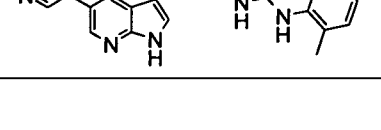
下表說明用於產生目標化合物(第4行)之氮雜吲哚(第2行)及異氰酸酯(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

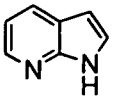
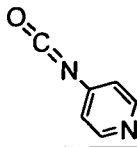
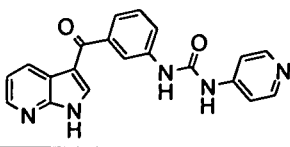
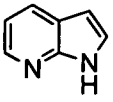
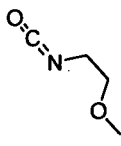
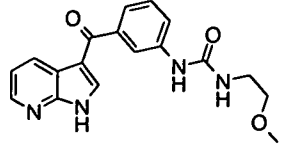
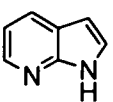
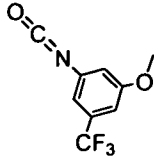
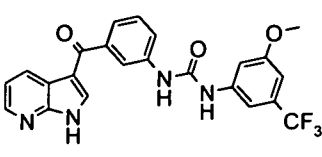
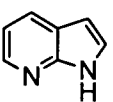
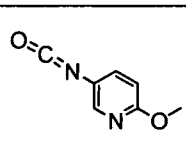
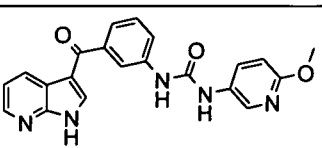
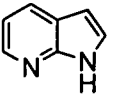
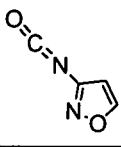
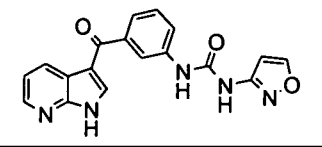
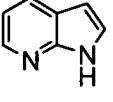
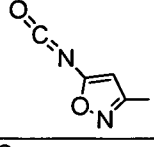
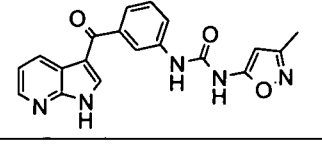
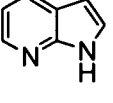
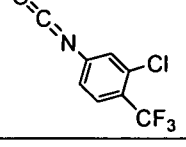
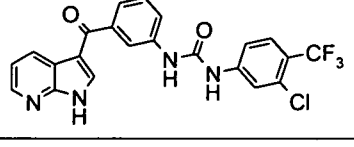
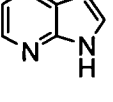
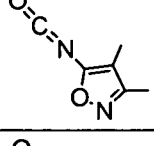
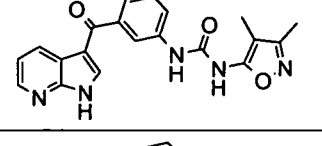
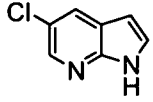
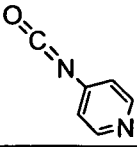
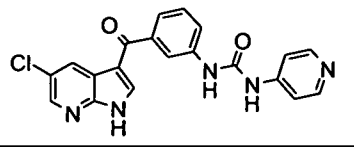
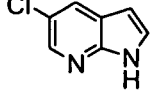
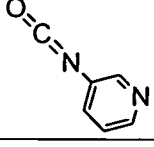
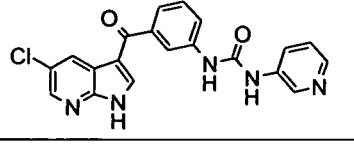
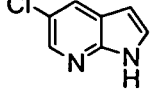
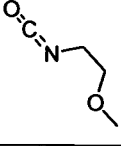
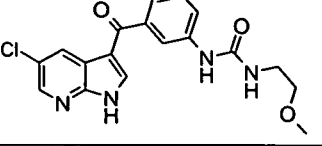
	氮雜吲哚	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1566				416.3
P-1591				434.3
P-1703				357.1
P-1704				375.1
P-1705				387.1
P-1706				393.1
P-1707				387.1
P-1708				417.5

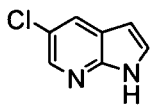
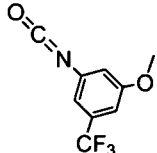
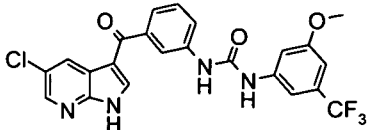
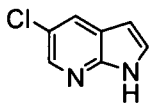
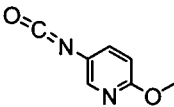
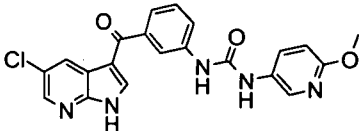
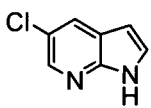
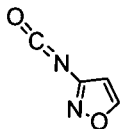
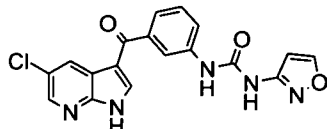
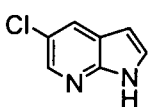
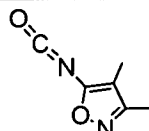
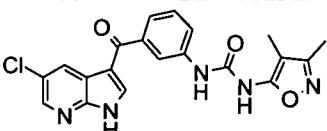
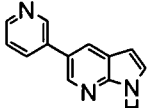
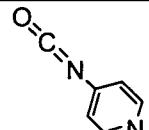
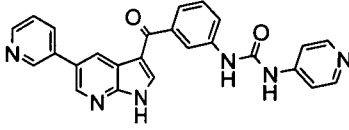
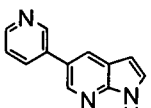
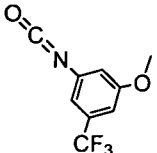
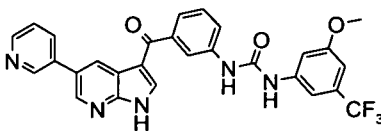
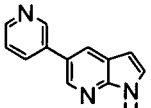
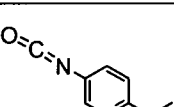
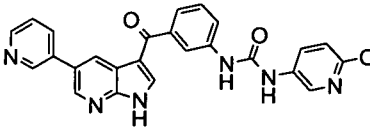
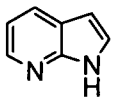
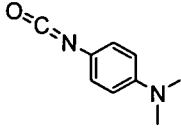
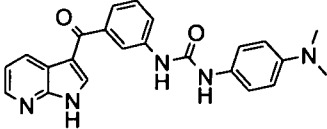
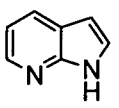
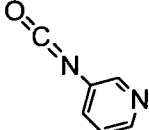
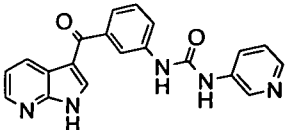
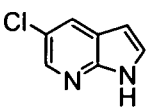
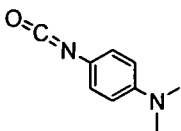
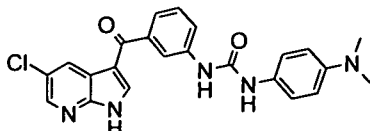
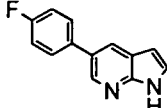
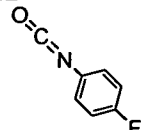
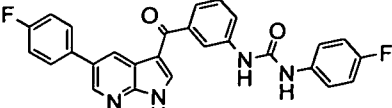
	氮雜吡啶	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1709				391.1
P-1710				391.1
P-1711				459.1
P-1712				459.1
P-1713				459.1
P-1714				443.1
P-1715				429.1
P-1716				375.1
P-1717				425.1
P-1718				371.1
P-1719				371.1

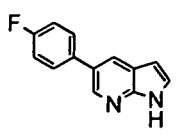
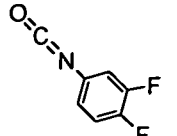
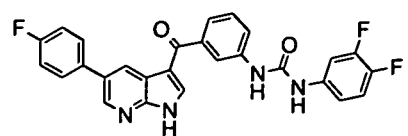
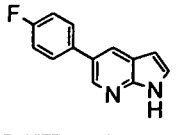
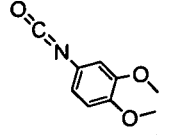
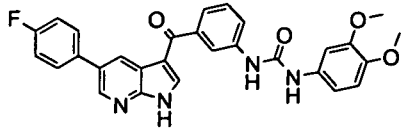
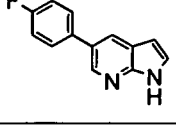
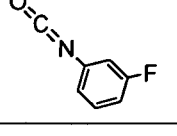
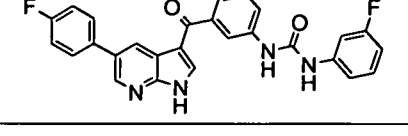
	氮雜吲哚	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1720				371.1
P-1723				463.9
P-1724				470.3
P-1725				494.3
P-1726				468.3
P-1727				535.9
P-1728				520.3
P-1729				505.9
P-1730				451.9
P-1731				502.3
P-1732				535.9

	氮雜吡啶	異氰酸酯	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1733				391.1
P-1734				421.1
P-1735				427.1
P-1736				425.1
P-1737				493.1
P-1738				493.1
P-1739				493.1
P-1740				477.1
P-1741				463.1
P-1746				425.1
P-1747				459.1

	氮雜吲哚	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1748				451.9
P-1749				463.9
P-1750				467.9
P-1751				535.9
P-1752				553.2
P-1753				553.2
P-1754				523.5
P-1755				502.3
P-1756				447.9
P-1757				447.9
P-1758				465.1
P-1759				447.9

	氮雜吲哚	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1760				358.3
P-1761				339.1
P-1762				455.1
P-1763				388.3
P-1764				348.3
P-1765				362.3
P-1766				459.1
P-1767				376.3
P-1770				392.3
P-1771				392.3
P-1772				373.1

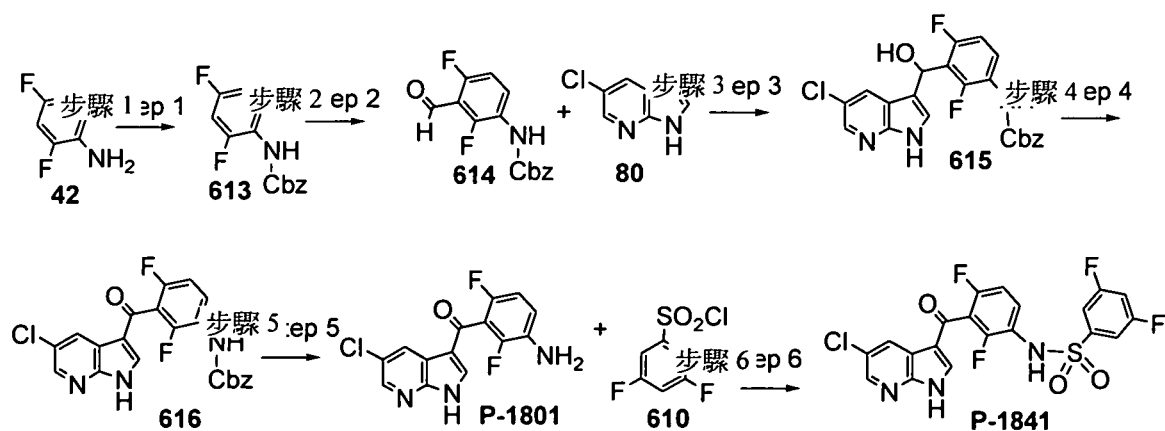
	氮雜吡啶	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1773				489.1
P-1774				421.9
P-1775				382.3
P-1776				410.3
P-1777				435.1
P-1778				531.9
P-1779				465.1
P-1780				400.3
P-1781				358.3
P-1782				434.3
P-1816				468.1

	氮雜呋啶	異氰酸酯	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1817				486.1
P-1818				510.2
P-1819				468.1

實例39：合成N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二氟苯磺醯胺P-1841

如流程67所示，化合物**P-1841**係自2,4-二氟苯胺**42**經六步驟合成。

流程67



步驟1-製備(2,4-二氟-苯基)-胺基甲酸苄酯(613)：

向於100 mL二氯甲烷中之2,4-二氟苯胺(**42**, 7.0 mL, 0.070 mol)中添加吡啶(11 mL, 0.14 mol)及氯甲酸苄酯(11.9 mL, 0.0834 mol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物1.5小時。於減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物在乙酸乙酯與KHSO₄溶液之間分溶。乾燥(MgSO₄)有機層，濃縮並自己烷結晶得到化合物**613**(15.6 g, 85%)。

步驟2-製備(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-胺基甲酸苄酯(614)：

向圓底燒瓶中添加於四氫呋喃(148 mL, 1.82 mol)中之(2,4-二氟-苯基)-胺基甲酸苄酯(**613**, 3.83 g, 14.5 mmol)。將溶液冷卻至-78℃，且經30分鐘添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，19.1 mL, 30.0 mmol)，接著添加N,N-二甲基甲醯胺(1.12 mL, 14.5 mmol)。使反應混合物溫熱至周圍溫度，且攪拌隔夜。將反應混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且自乙醚結晶得到化合物**614**(3.0 g, 71%)。

步驟3-製備{2,4-二氟-3-[羥基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸苄酯(615)：

向圓底燒瓶中添加於甲醇(5.00 mL, 0.123 mol)中之5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**80**, 0.524 g, 3.43 mmol，如實例9所述製備)。添加氫氧化鉀(0.800 g, 14.2 mmol)及(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-胺基甲酸苄酯(**614**, 1.02 g, 3.5 mmol)，且攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物傾入1 N HCl中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且自乙酸乙酯結晶得到化合物**615**(710 mg, 46%)。MS(ESI)[M+H⁺]⁺=444。

步驟4-製備[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-胺基甲酸苄酯(616)：

向圓底燒瓶中添加於四氫呋喃(5.00 mL, 0.0616 mol)中之{2,4-二氟-3-[羥基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-胺基甲酸苄酯(**615**, 1.01 g, 2.28 mmol)。逐份添加Dess-Martin過碘烷(1.20 g, 2.89 mmol)。周圍溫度下攪拌反應混合物10分鐘，隨後將其傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠層析純化得到化合物**616**(914 mg, 91%)。MS(ESI) [M+H⁺]⁺=442。

步驟5-製備(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

3-基)-甲酮(P-1801)：

將[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-胺基甲酸苄酯(**616**, 800 mg, 1.81 mmol)添加至10 M NaOH(15.00 mL)中，且溫熱至回流隔夜。用30 mL水稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取得到化合物**P-1801**(450 mg, 81%)。

步驟6-製備N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二氟苯磺醯胺(P-1841)

在微波反應容器中組合(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1801**, 50 mg, 0.16 mmol, 如實例???所述製備)、3,5-二氟苯磺醯基氯(**610**, 103 mg, 0.49 mmol)、吡啶(0.5 mL, 6.1820 mol)及四氫呋喃(3.0 mL)。在300瓦特CEM微波中130℃下溫熱反應10分鐘。使反應混合物在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。用管柱層析(矽石，己烷：乙酸乙酯70：30)分離化合物(**P-1841**)得到36 mg (46%)。MS=482.0。

其他化合物係根據流程67步驟6之實驗方案製備，視情況用(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**P-2021**(根據流程67步驟1-5製備，在步驟3中用1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**94**替代5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**80**)替代(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**P-1801**及/或用適當磺醯基氯替代3,5-二氟苯磺醯基氯**610**。根據此程序製備以下化合物：

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-異丙基-苯磺醯胺(**P-1839**)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(**P-0913**)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-硝基-苯磺醯胺(**P-1937**)、

N-{4-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基胺磺醯基]-
苯基}-乙醯胺(P-1938)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-甲氧基-苯
磺醯胺(P-0958)、

5-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基胺磺醯基]-呋
喃-2-羧酸甲酯(P-1941)、

5-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基胺磺醯基]-2-
甲基-呋喃-3-羧酸甲酯(P-1942)、

5-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-醯胺(P-1943)、

5-異噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
羰基)-苯基]-醯胺(P-1948)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2,4-二甲氧
基-苯磺醯胺(P-1951)、

2,5-二甲基-噻吩-3-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-醯胺(P-1952)、

2,5-二甲基-呋喃-3-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-醯胺(P-1953)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2-甲基-苯磺
醯胺(P-1954)、

2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1955)、

2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰
基)-苯基]-醯胺(P-1956)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-三氟甲基-
苯磺醯胺(P-0931)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-5-氟-2-甲基-苯磺醯胺(P-1961)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-甲基-苯磺醯胺(P-1962)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-噁唑-5-基-苯磺醯胺(P-1963)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺(P-1131)、

2-氰基-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-1965)、

3-氰基-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺醯胺(P-1966)、

N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-異丙基-苯磺醯胺(P-1968)、

苯并噁唑-6-磺酸[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺(P-1969)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲氧基-苯磺醯胺(P-2011)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺醯胺(P-0885)、

噁吩-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1267)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-苯磺醯胺(P-1842)、

N-{4-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基胺磺醯基]-苯基}-乙醯胺(P-1905)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲氧基-苯磺醯胺(P-0983)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-三氟甲基-苯磺醯胺(P-1599)、

5-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基胺磺醯基]-呋喃-2-羧酸甲酯(P-1907)、

5-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基胺磺醯基]-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯(P-1908)、

1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1911)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-氟-苯磺醯胺(P-1912)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-二氟甲氧基-苯磺醯胺(P-1916)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,4-二甲氧基-苯磺醯胺(P-1918)、

2,5-二甲基-噻吩-3-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1919)、

2,5-二甲基-呋喃-3-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1920)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-甲基-苯磺醯胺(P-1921)、

2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1922)、

2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-1923)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,4-二氟-苯磺醯胺(P-1926)、

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-5-氟-2-甲基-苯磺醯胺(P-1927)、

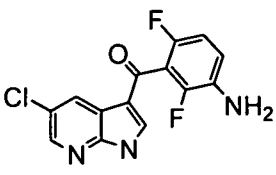
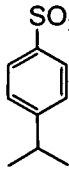
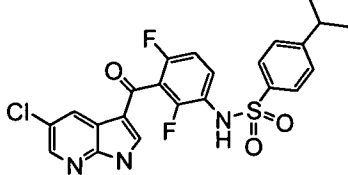
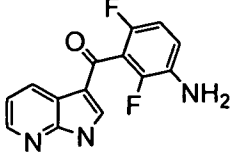
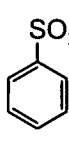
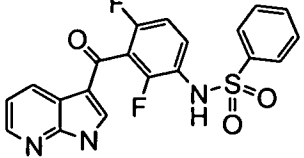
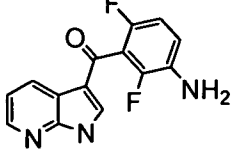
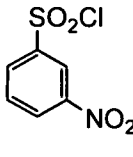
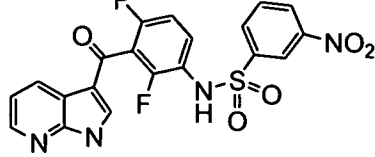
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-苯磺醯胺(P-1928)、

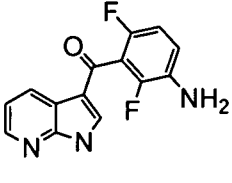
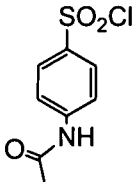
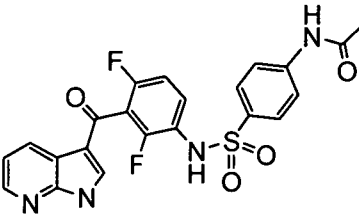
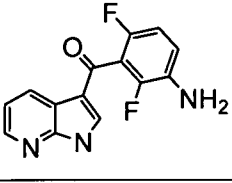
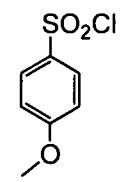
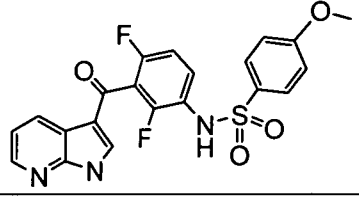
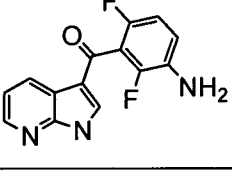
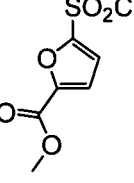
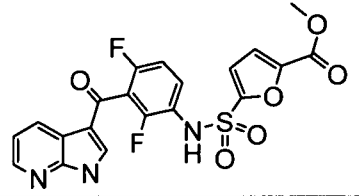
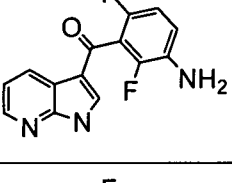
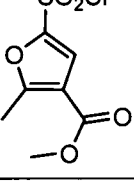
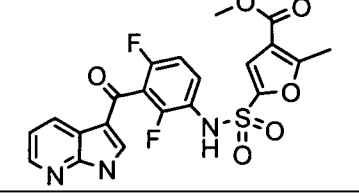
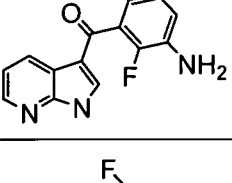
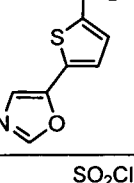
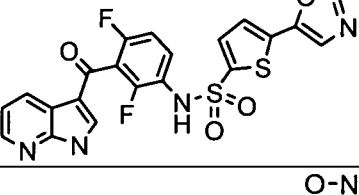
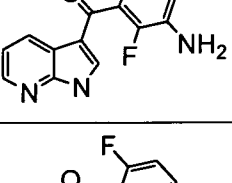
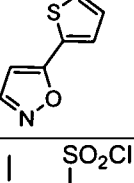
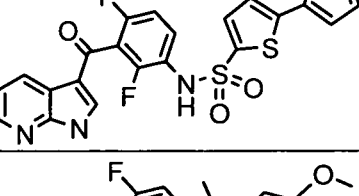
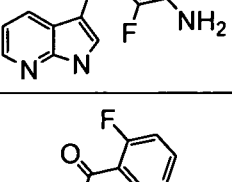
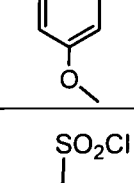
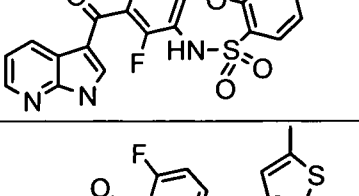
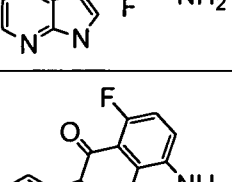
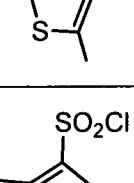
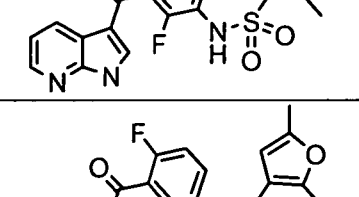
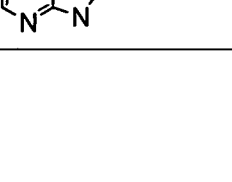
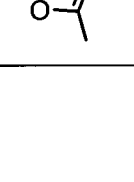
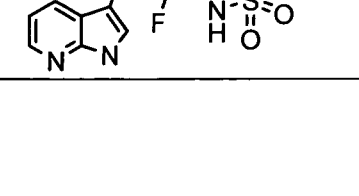
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺(P-1929)、

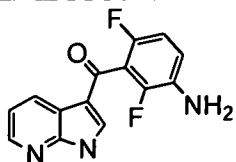
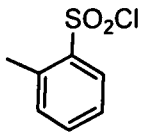
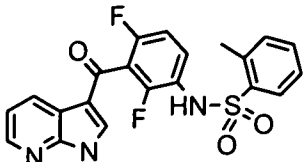
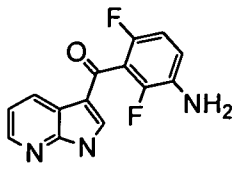
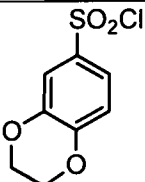
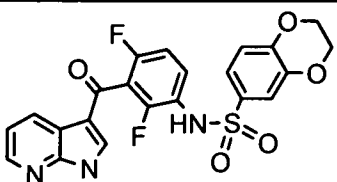
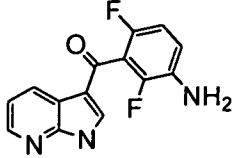
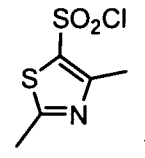
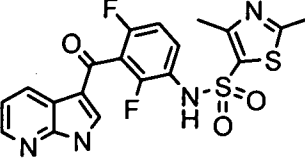
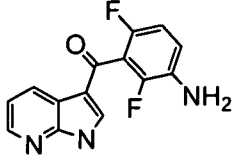
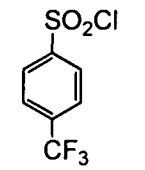
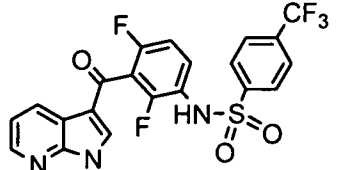
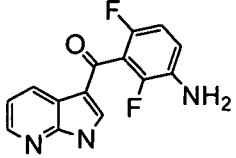
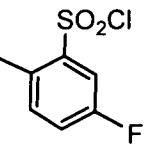
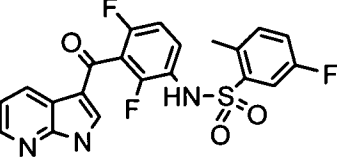
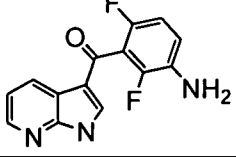
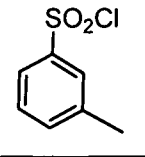
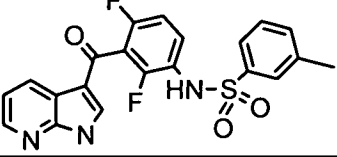
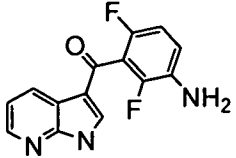
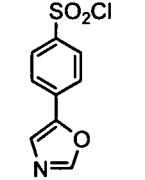
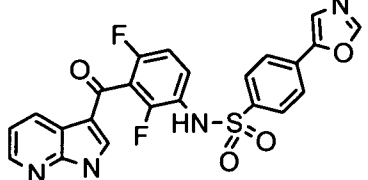
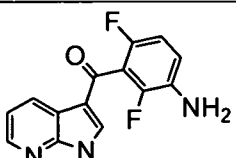
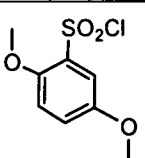
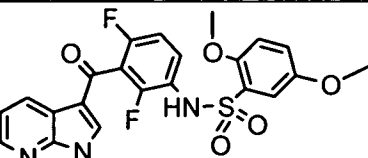
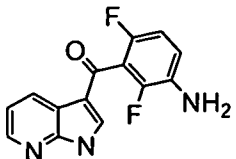
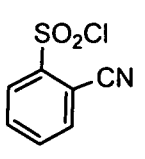
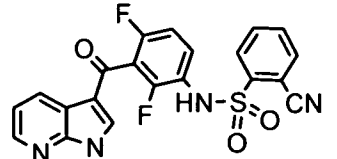
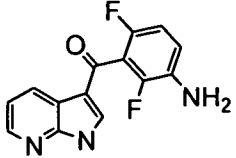
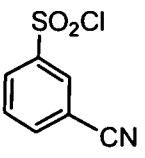
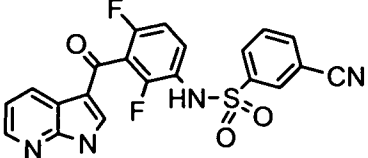
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-氰基-苯磺醯胺(P-1931)及

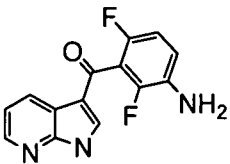
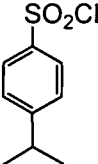
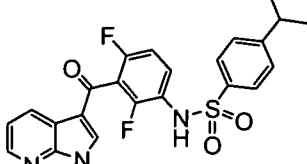
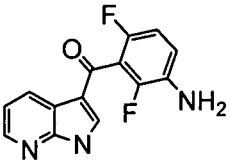
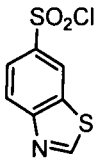
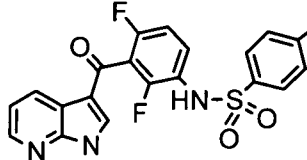
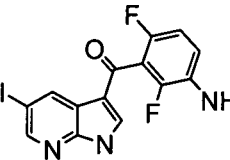
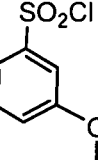
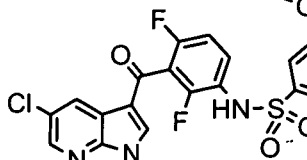
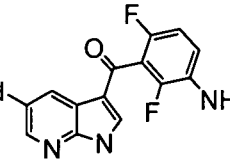
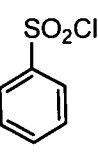
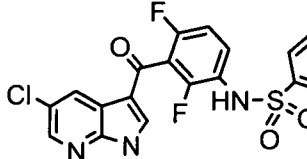
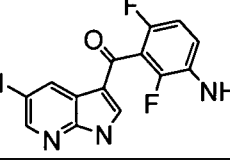
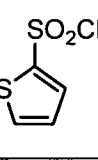
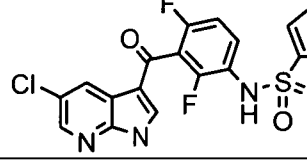
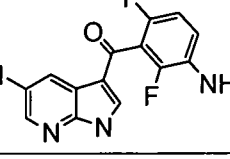
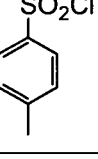
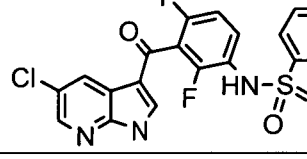
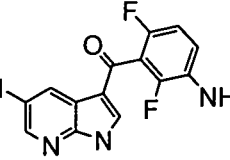
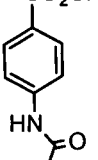
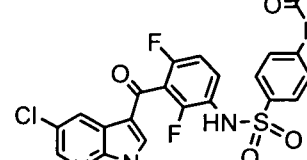
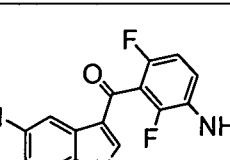
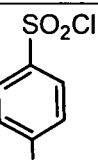
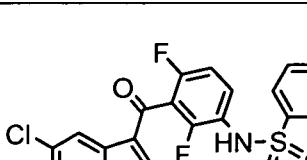
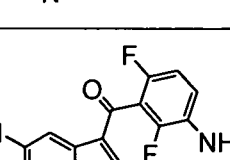
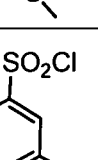
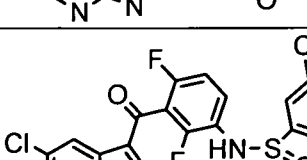
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氰基-苯磺醯胺(P-1932)。

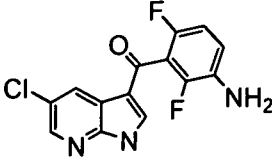
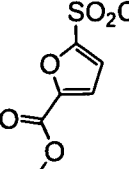
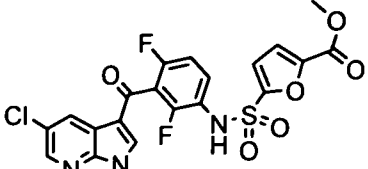
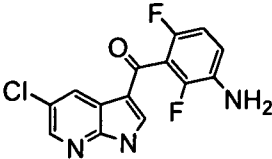
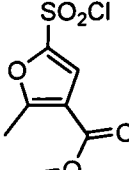
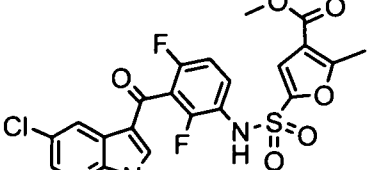
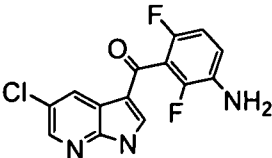
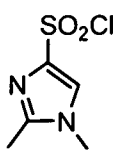
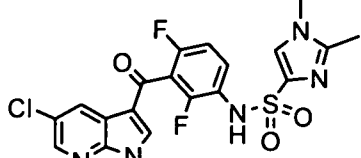
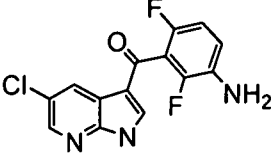
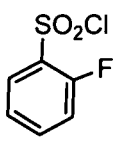
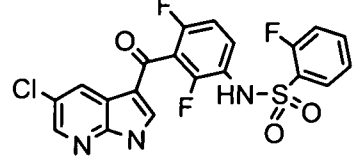
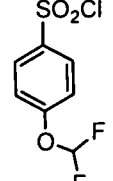
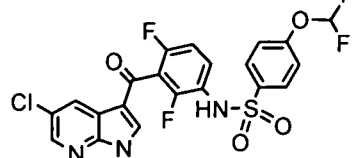
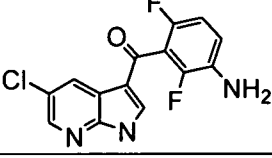
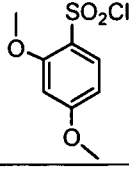
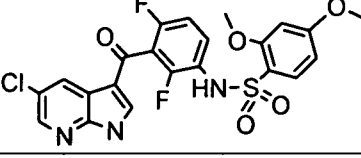
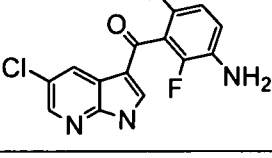
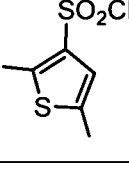
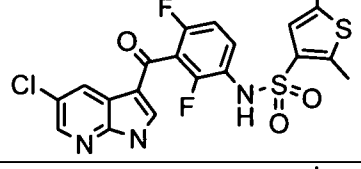
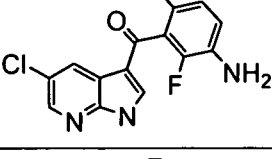
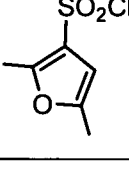
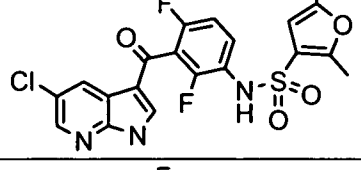
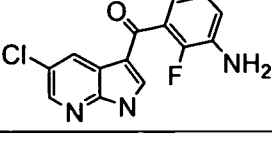
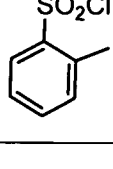
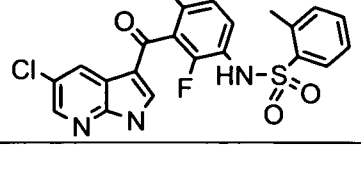
下表說明用於產生目標化合物(第4行)之氮雜吡啶(第2行)及磺醯基氯(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

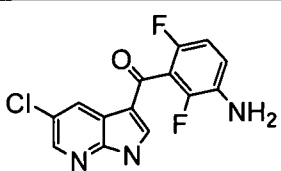
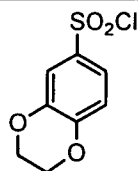
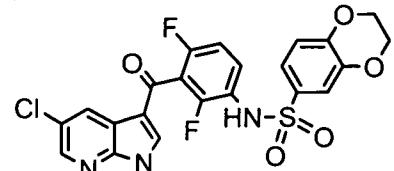
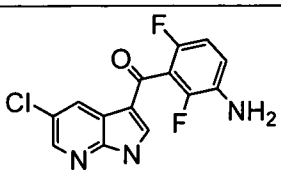
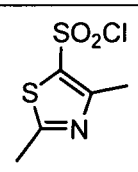
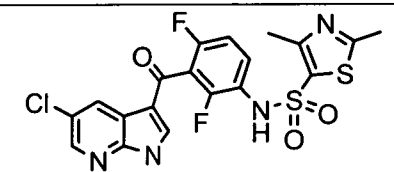
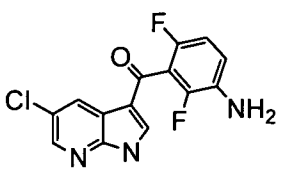
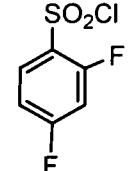
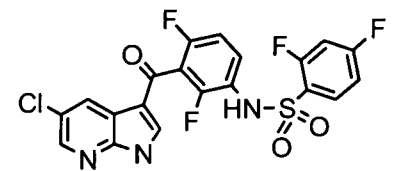
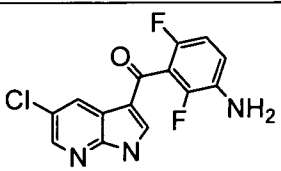
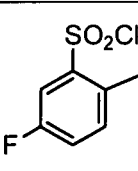
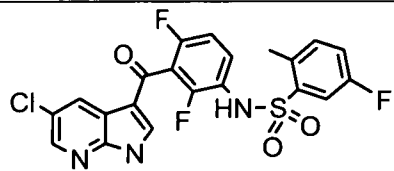
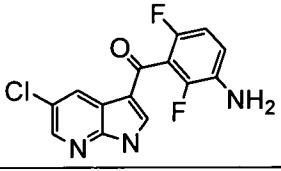
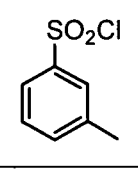
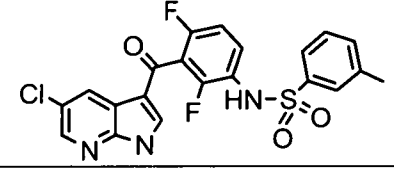
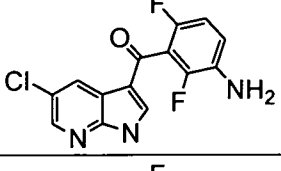
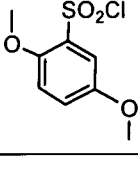
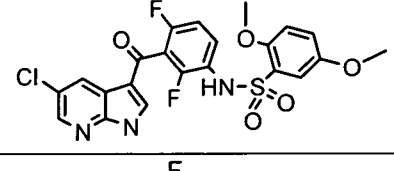
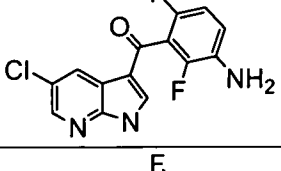
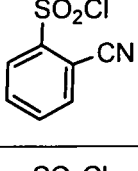
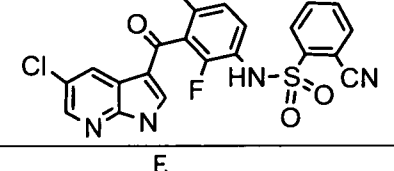
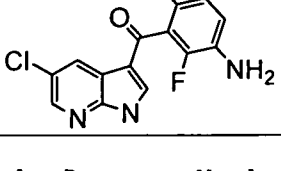
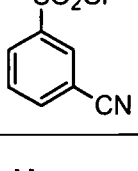
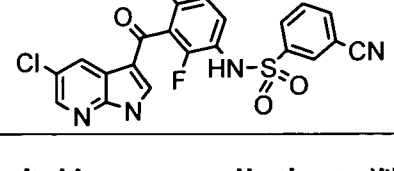
	氮雜吡啶	磺醯基氯	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1839				489.9
P-0913				413.9
P-1937				459.1

	氮雜吡啶	磺醯基氯	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1938				471.1
P-0958				444.3
P-1941				462.3
P-1942				475.9
P-1943				487.1
P-1948				487.1
P-1951				473.9
P-1952				447.9
P-1953				432.3

	氮雜呋啶	磺醯基氯	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1954				427.9
P-1955				472.3
P-1956				448.7
P-0931				481.9
P-1961				445.9
P-1962				427.9
P-1963				481.1
P-1131				473.9
P-1965				439.1
P-1966				439.1

	氮雜吡啶	磺基氯	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1968				456.3
P-1969				471.1
P-2011				477.9
P-0885				447.9
P-1267				453.9
P-1842				462.3
P-1905				505.1
P-0983				477.9
P-1599				515.9

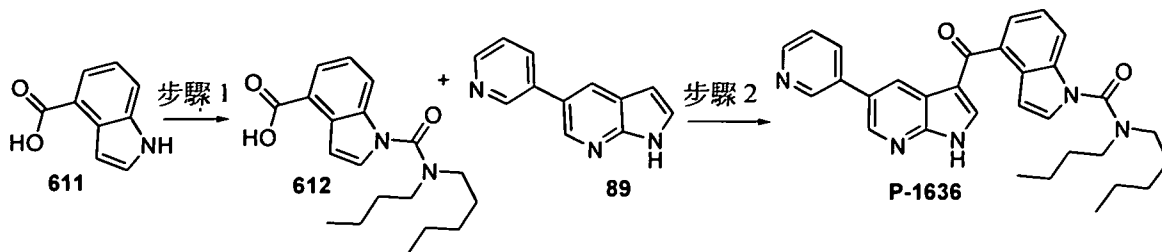
	氮雜呋啶	磺醯基氯	化合物	所觀察到 之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1907				496.3
P-1908				509.9
P-1911				466.3
P-1912				465.9
P-1916				513.9
P-1918				
P-1919				481.9
P-1920				465.9
P-1921				461.9

	氮雜吡啶	磺醯基氯	化合物	所觀察到之MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1922				505.9
P-1923				483.1
P-1926				483.9
P-1927				479.9
P-1928				461.9
P-1929				507.9
P-1931				473.1
P-1932				473.1

實例 40：合成 4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸二丁基鹽胺 P-1636

如流程 68 所示，化合物 P-1636 係自 1H-吡啶-4-羧酸 611 經兩步驟合成。

流程 68



步驟1-製備1-二丁基胺甲鹽基-1H-吲哚-4-羧酸(612)：

於-78°C下向於四氫呋喃(3 mL)中之1H-吲哚-4-羧酸(**611**, 251 mg, 1.56 mmol)中添加己烷(1.28 mL, 3.19 mmol)中之2.5 M正丁基鋰。30分鐘之後，添加二丁基胺甲鹽基氯(657 mg, 3.43 mmol)，並攪拌2小時。用1 M HCl(含水)終止反應溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷中10%乙酸乙酯之矽膠管柱層析分離所要化合物得到白色油(**612**, 88 mg, 18%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 315.1$ 。

步驟2-製備4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸二丁基鹽胺(P-1636)：

向於二氯甲烷(2 mL)中之1-二丁基胺甲鹽基-1H-吲哚-4-羧酸(**612**, 78 mg, 0.25 mmol)中添加亞硫鹽基氯(25 μ L, 0.34 mmol)，並攪拌1小時，接著旋轉蒸發以去除溶劑得到乾燥酸性氯化物，將其溶解於二氯甲烷中用於後續使用。同時將於二氯甲烷(8 mL)中之5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**89**, 55 mg, 0.28 mmol, 如實例17所述製備)與三氯化鋁(215 mg, 1.6 mmol)混合，並攪拌1小時，接著添加於二氯甲烷(3 mL)中之乾燥酸性氯化物。於室溫下攪拌反應隔夜，隨後用甲醇終止，並去除所有揮發性物質。藉由使用二氯甲烷中10%甲醇之矽膠管柱層析分離所要化合物得到固體(P-1636, 11 mg, 9%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 494.3$ 。

其他化合物係根據流程68之實驗方案製備，在步驟1中用合適試

劑替代二丁基胺甲磺基氯，且在步驟2中視情況用5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(參看實例17)。根據此程序製備以下化合物：

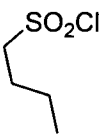
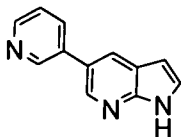
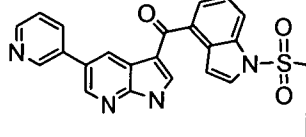
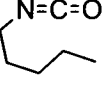
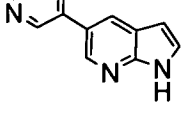
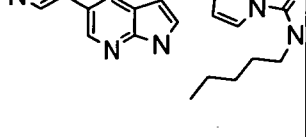
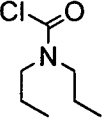
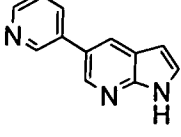
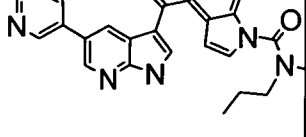
[1-(丁烷-1-磺基)-1H-吲哚-4-基]-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-1661)、

4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸戊基醯胺(P-1702)、

4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吲哚-1-羧酸二丙基醯胺(P-1722)及

4-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吲哚-1-羧酸丁基醯胺(P-1827)。

下表說明用於產生目標化合物(第3行)之用以替代二丁基胺甲磺基氯之試劑(第2行)及氮雜吲哚(第3行)。第1行提供化合物號，且第5行提供所觀察到之質量。

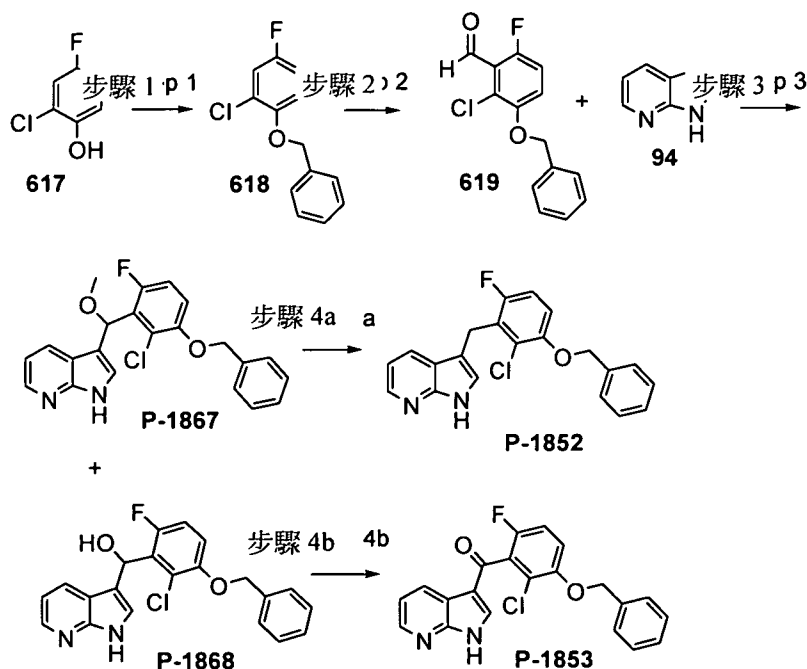
	步驟1試劑	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1661				459.2
P-1702				452.3
P-1722				466.3

	步驟1試劑	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1827				468.3

實例 41：合成 3-(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 P-1852、(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮 P-1853 及相關化合物

如流程 67 所示，化合物 P-1852 及 P-1853 係自 2-氯-4-氟苯酚 617 及 1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 94 經四步驟合成。

流程 69



步驟1-製備1-苄氧基-2-氯-4-氟-苯(618)：

在室溫於氮氣氛下，經15分鐘向於四氫呋喃(100 mL)中之2-氯-4-氟苯酚(617, 7 g, 0.05 mol)中添加氫化鈉(1.8 g, 95%乾燥粉末, 0.071 mol)。於室溫下攪拌反應混合物30分鐘。向反應混合物中緩慢添加苄基溴(10 g, 0.060 mol)，隨後於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物傾入

冰水中，用乙酸乙酯萃取，用鹽酸(10%)、水、鹽水洗滌，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，藉由以己烷中之乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到白色固體狀化合物(**618**, 7.6 g, 60%)。

步驟2-製備3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯甲醛(619)：

在-78℃於氮氣氛下，經15分鐘向於四氫呋喃(100 mL)中之1-苄氧基-2-氯-4-氟-苯(**618**, 5.8 g, 0.024 mol)中緩慢添加2.50 M正丁基鋰(2.7 mL, 2.50 M於己烷中，0.029 mol)。於-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。隨後向反應混合物中添加N,N-二甲基甲醯胺(4.2 mL, 0.054 mol)。使反應溫熱至室溫，並繼續在室溫下隔夜。將反應混合物傾入冰水中，用乙酸乙酯萃取，用鹽酸(10%)、水、鹽水洗滌，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，藉由以己烷中之乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到白色固體狀化合物(**619**, 2.1 g, 32%)。MS(ESI) $[M+H]^+=265.08$ 。

步驟3-製備3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1867)及(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1868)：

在室溫下攪拌1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**94**, 0.5 g, 4 mmol)、3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯甲醛(**619**, 1.3 g, 4.9 mmol)及氫氧化鉀(0.99 g, 18 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯及水中。收集有機層，並用鹽水洗滌。去除溶劑之後，藉由以己烷中乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到白色固體狀化合物**P-1867**(1.3 g, 70%, MS(ESI) $[M+H]^+=397.16$)，及灰白色固體狀化合物**P-1868**(0.2 g, 10, MS(ESI) $[M+H]^+=383.14$)。

步驟4a-製備3-(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1852)：

將3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶(**P-1867**, 0.1 g, 0.2 mmol)、三氟乙酸(0.6 mL, 8 mmol)及三乙基矽烷(0.3 mL, 2 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物回流2小時。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將溶液用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑之後，藉由以二氯甲烷中之甲醇溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到灰白色固體狀化合物(**P-1852**, 62 mg, 70%)。MS(ESI) $[M+H]^+=367.16$ 。

步驟4b-製備(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1853**)：

0°C下，向(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**P-1868**, 65 mg, 0.17 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加Dess-Martin過碘烷(79 mg, 0.19 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物2小時。將反應用硫代硫酸鈉飽和溶液終止，用乙酸乙酯萃取，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，藉由以二氯甲烷中之甲醇溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到淺黃色固體狀化合物(**P-1853**, 32 mg, 50%)。MS(ESI) $[M+H]^+=381.13$ 。

其他化合物係根據流程69之實驗方案製備，視情況用2,6-二氟苯酚或2,6-二氯苯酚替換2-氯-4-氟苯酚**617**，視情況用適當經取代之苄基溴替換苄基溴，且視情況用適當經取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**94**。氮雜吲哚薇購得的，或者如實例9或16所述製備。根據此程序製備以下化合物：

3-[2,6-二氯-3-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1768**)、

[2,6-二氯-3-(4-氯-苄氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(**P-1769**)、

(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1802**)、

3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1803)、

3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1804)、

3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1824)、

(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(P-1825)、

3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1867)、

(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(P-1868)、

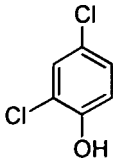
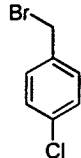
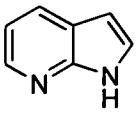
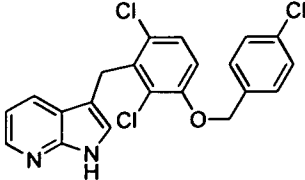
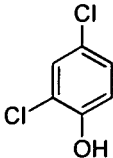
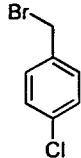
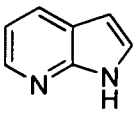
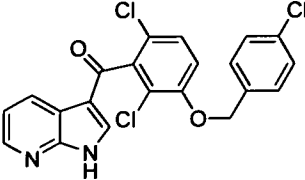
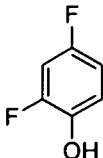
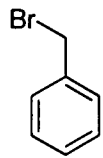
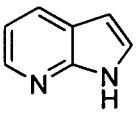
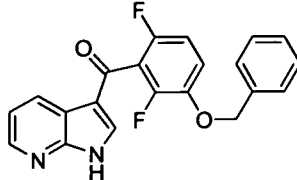
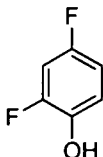
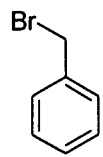
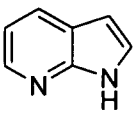
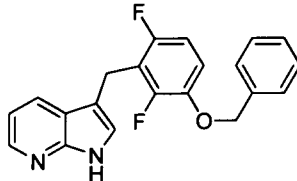
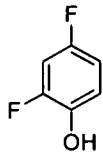
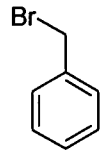
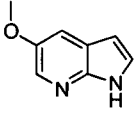
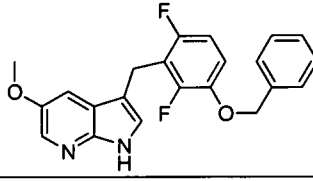
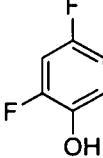
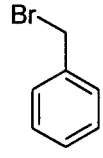
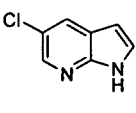
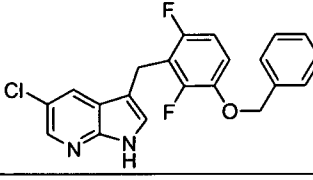
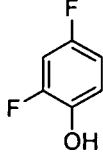
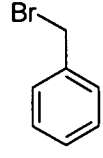
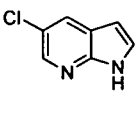
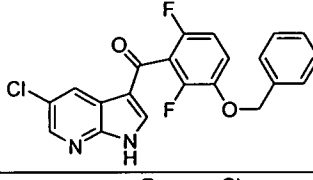
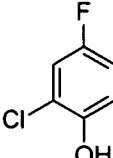
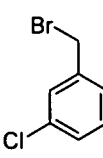
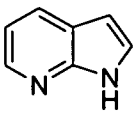
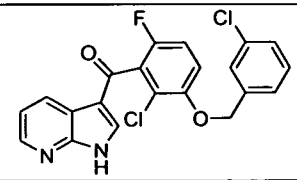
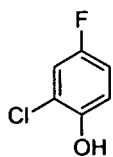
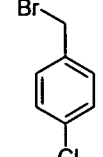
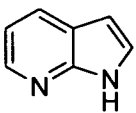
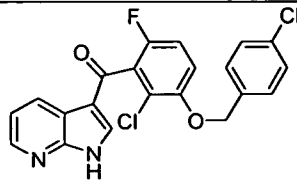
[2-氯-3-(3-氯-苄氧基)-6-氟-苄基]-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(P-1869)、

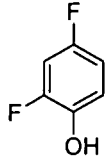
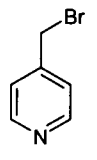
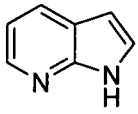
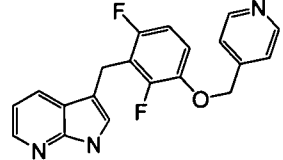
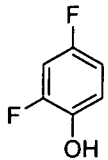
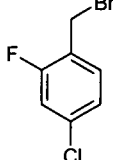
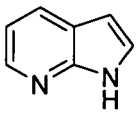
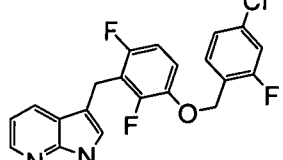
[2-氯-3-(4-氯-苄氧基)-6-氟-苄基]-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(P-1874)、

3-[2,6-二氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1993)及

3-[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1992)。

下表第2、3、4行分別說明用於得到目標化合物(第5行)之步驟1、2及3中分別所用的苯酚、苄基溴及氮雜吲哚。第1行提供化合物號，且第6行提供所觀察到之質量。

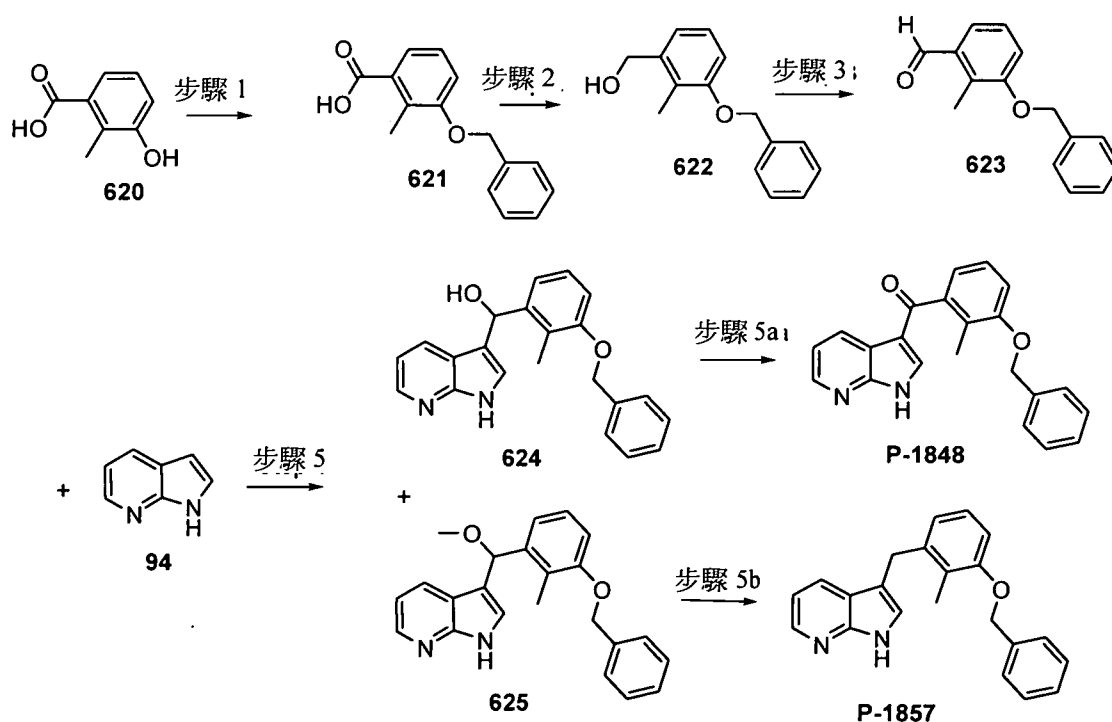
	苯酚	苄基溴	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1768					417.14
P-1769					431.09
P-1802					365.23
P-1803					351.23
P-1804					381.26
P-1824					385.22
P-1825					399.21
P-1869					415.24
P-1874					415.23

	苯酚	苄基溴	氮雜吲哚	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1993					352.39
P-1992					403.32

實例 42：合成(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-
甲酮P-1848及3-(3-苄氧基-2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶P-1857

如流程70所示，化合物P-1848及P-1857係自化合物620及1H-吡咯
并[2,3-b]吡啶94經五步驟合成。

流程70



步驟1-製備3-苄氧基-2-甲基-苯甲酸(621)：

經30分鐘向3-羥基-2-甲基-苯甲酸(620, 5.0 g, 0.033 mol)於四氫呋

喃(100 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(4.4 g 60%於礦物油中之懸浮液, 0.11 mol), 且在氮氣氛於0°C下攪拌反應。將反應混合物溫熱至室溫, 隨後於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中緩慢添加苧基溴(9.0 mL, 0.076 mol), 且於室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物傾入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用氯化銨及氫氧化銨(4:1)之溶液、鹽水洗滌, 並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後, 藉由以己烷中之乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到白色固體狀化合物(**621**, 5.8 g, 73%)。

步驟2-製備(3-苧氧基-2-甲基-苯基)-甲醇(**622**):

於0°C下, 歷時5分鐘向3-苧氧基-2-甲基-苯甲酸(**621**, 3.0 g, 0.012 mol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(25 mL, 1 M於四氫呋喃中之溶液, 0.025 mol)。隨後於室溫在氮氣氛下攪拌反應混合物隔夜。在添加十水合硫酸鈉(20.0 g, 0.062 mol)之後, 於室溫下攪拌反應混合物10分鐘。過濾收集白色固體。進一步用己烷與二氯甲烷(9:1)之混合物洗滌固體狀化合物, 並在高度真空下乾燥(**622**, 2.8 g, 91%)。

步驟3-製備3-苧氧基-2-甲基-苯甲醛(**623**):

於0°C下, 向(3-苧氧基-2-甲基-苯基)-甲醇(**622**, 627 mg, 2.75 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中添加Dess-Martin過碘烷(2.9 g, 6.87 mmol)。於0°C下攪拌所得混合物50分鐘。將反應混合物用飽和硫代硫酸鈉溶液終止, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氫鈉、鹽水洗滌, 並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後, 藉由以己烷中之乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到白色固體狀化合物(**623**, 0.55 g, 84%)。

步驟4-製備(3-苧氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**624**)及3-[(3-苧氧基-2-甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**625**):

在室溫下攪拌1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**94**, 0.33 g, 2.8 mmol)、3-苄氧基-2-甲基-苯甲醛(**623**, 0.55 g, 2.4 mmol)及氫氧化鉀(0.39 g, 6.1 mmol)於甲醇(40 mL)中之混合物17小時。將反應混合物傾入水中，並隨後用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑之後，藉由以己烷中乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到灰白色固體狀化合物 **624**(330 mg, 39%, MS(ESI) $[M+H]^+=345.29$)，及白色固體狀化合物 **625**(24 mg, 3%, MS(ESI) $[M+H]^+=359.30$)。

*步驟5a-製備(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(P-1848)：*

0°C下，向(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(**624**, 0.12g, 0.35 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加Dess-Martin過碘烷(0.37 g, 0.89 mmol)。於0°C下攪拌反應混合物50分鐘，隨後用硫代硫酸鈉飽和溶液終止，用乙酸乙酯萃取，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，用乙醚與己烷(1:1)之混合物洗滌殘餘物以得到黃色固體狀化合物(**P-1848**, 108 mg, 90%)。MS(ESI) $[M+H]^+=343.22$ 。

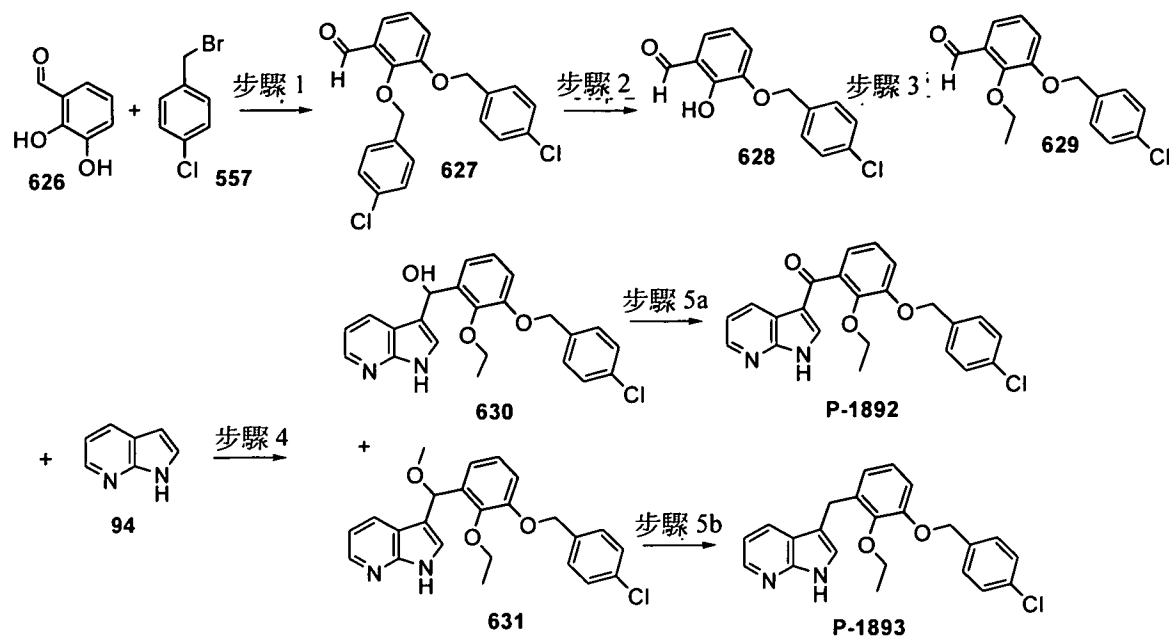
*步驟5b-製備3-(3-苄氧基-2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(P-1857)：*

將3-[(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**625**, 24 mg, 0.067 mmol)、三氟乙酸(1 mL, 13 mmol)及三乙基矽烷(2 mL, 12.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物回流4小時。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將溶液用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑之後，用乙醚與己烷(1:1)之混合物洗滌殘餘物以得到黃色固體狀化合物(**P-1857**, 17 mg, 75%)。MS(ESI) $[M+H]^+=329.24$ 。

實例 43：合成 [3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苄基]-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮 P-1892 及 3-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 P-1893

如流程 71 所示，化合物 P-1892 及 P-1893 係自化合物 626、557 及 1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 94 經五步驟合成。

流程 71



步驟 1-製備 2,3-雙-(4-(4-氯-苄氧基)-苄基)-苯甲醛(627)：

在氮氣氛於 0°C 下，向 2,3-二羥基苯甲醛(626, 2.0 g, 14.5 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.52 g, 13.0 mmol)。將反應混合物溫熱至室溫，且於室溫下攪拌 30 分鐘。隨後向反應混合物中添加 4-氯苄基溴(557, 2.7 g, 13.0 mmol)。隨後於室溫在氮氣氛下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，並將其於室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物傾入冰水中，並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，藉由以己烷中之乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物得到灰白色固體狀化合物(627, 2.3 gm, 46%)。

步驟 2-製備 3-(4-氯-苄氧基)-2-羥基-苯甲醛(628)：

0°C 下向於無水乙醚(20 mL)及苯(20 mL)之混合物中的鎂(0.098 g, 鎂屑, 4.0 mmol)逐滴添加溴(0.10 mL, 2.0 mmol)。當反應開始時, 開始進行攪拌, 並添加溴直至完成。移除冰浴, 並加熱反應混合物直至溶液幾乎無色。冷卻之後, 於室溫下在劇烈攪拌的同時將反應混合物緩慢添加至2,3-雙-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛(**627**, 0.78 g, 2.0 mmol)於苯(60 mL)中之溶液中。添加完成之後, 於室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後回流36小時。在將反應混合物冷卻至室溫之後, 過濾收集固體, 並用苯洗滌, 隨後於鹽酸(100 mL, 1.0 M)中煮沸30分鐘。冷卻之後, 用二氯甲烷萃取溶液。將有機層用鹽水洗滌, 且經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後獲得灰白色固體(**628**, 0.32 mg, 60%)。MS(ESI) $[M-H]^-$ = 261.25。

步驟3-製備3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯甲醛(629**)：**

於室溫下, 向3-(4-氯-苄氧基)-2-羥基-苯甲醛(110 mg, 0.42 mmol)、碳酸鉀(150 mg, 1.1 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液中添加碘乙烷(0.2 mL, 2.5 mmol)。於98°C 下攪拌混合物18小時。將反應混合物傾入飽和氯化銨溶液中, 並用乙酸乙酯萃取。收集有機層, 用鹽水洗滌, 且經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後, 獲得淺黃色固體(**629**, 116 mg, 95%)。

步驟4-製備[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(630**)及3-{[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-甲氧基-甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**631**)：**

在室溫下攪拌1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**94**, 26 mg, 0.22 mmol)、3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯甲醛(**629**, 54 mg, 0.19 mmol)及氫氧化鉀(30 mg, 0.46 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物4天。將反應混合物傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。收集有機層, 用鹽水洗滌, 且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑之後, 藉由以己烷中乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化

殘餘物得到灰白色固體狀化合物 **630** (20 mg, 26%, MS(ESI) $[M+H]^+=409.32$)，及灰白色固體狀化合物 **631** (44 mg, 56%, MS(ESI) $[M+H]^+=423.33$)。

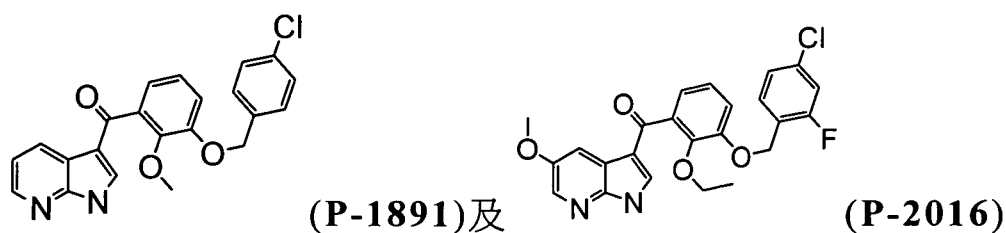
步驟5a-製備[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1892**)：

0°C 下，向[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**630**, 20 mg, 0.05 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加Dess-Martin過碘烷(52 mg, 0.12 mmol)。於0°C下攪拌反應混合物50分鐘。將反應用硫代硫酸鈉飽和溶液終止，用乙酸乙酯萃取，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，並經硫酸鎂乾燥。去除溶劑之後，用乙醚與己烷(1:1)之混合物洗滌殘餘物以得到黃色固體狀化合物(**P-1892**, 15 mg, 75%)。MS(ESI) $[M+H]^+=407.38$ 。

步驟5b -製備3-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-1893**)：

將3-{[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-甲氧基-甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**631**, 44 mg, 0.1 mmol)、三氟乙酸(1 mL, 13 mmol)及三乙基矽烷(2 mL, 12.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物回流4小時。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將溶液用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑之後，用乙醚與己烷(1:1)之混合物洗滌殘餘物以得到黃色固體狀化合物(**P-1893**, 40 mg, 98%)。MS(ESI) $[M+H]^+=393.39$ 。

[3-(4-氯-苄氧基)-2-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-1891**)及[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2016**)

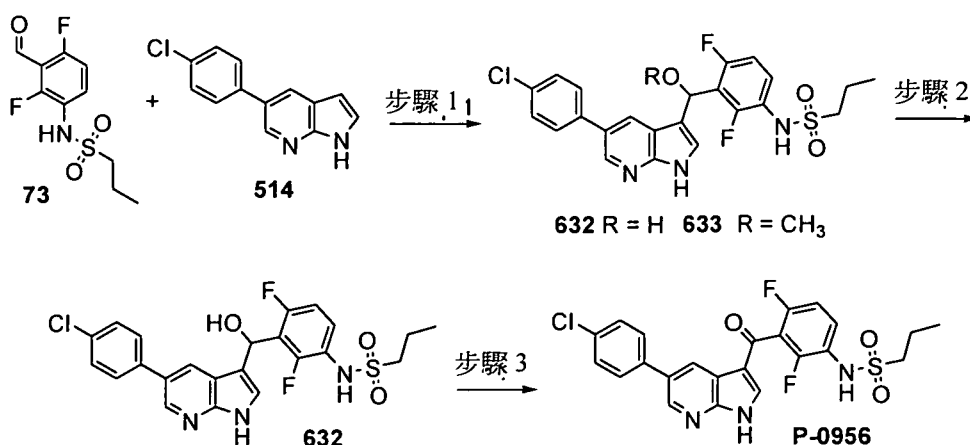


係根據流程71之實驗方案製備，在步驟3中用碘甲烷替代碘乙烷得到 **P-1891**，或者在步驟1中用4-氯-2-氟-苄基溴替代4-氯苄基溴 **557**，且在步驟4中用5-甲氧基-7-氮雜吲哚替代7-氮雜吲哚 **94**以得到 **P-2016**。MS(ESI) $[M+H]^+ = 393.4$ (**P-1891**)及455.2 (**P-2016**)。

實例44.合成丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺 **P-0956**

如流程72所示，化合物 **P-0956**係自5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **514**及丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺 **73**經三步驟合成。

流程72



步驟1-製備丙烷-1-磺酸(3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-羥基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-醯胺(**632**)及丙烷-1-磺酸(3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲氧基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-醯胺(**633**)：

向水浴中之5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**514**, 64.9 g, 158 mM, 如實例17所述製備)及丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(**73**, 90.4 g, 191 mM, 如實例7所述製備)於甲醇中之懸浮液中添加氫氧化鉀(128.8 g, 1.28 M)。於室溫下攪拌反應72小時，且隨後用4 N 鹽酸調節至pH 7。真空中蒸發所得混合物以去除甲醇，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發得到粗油。將粗油用3:1 MTBE/庚烷濕磨得到**632**及**633**之1:3混合物，其直接用於下一步驟。

步驟2-製備丙烷-1-磺酸(3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-羥基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-醯胺(632**)：**

向**632**及**633**(大約315 mM)於乙酸中之溶液中添加48%氫溴酸(最終8%)。於室溫下攪拌所得混合物隔夜，且隨後於真空中蒸發。將粗殘餘物溶於等體積之乙酸乙酯及水中，且用固體碳酸鉀調節至pH 7。分層，並用乙酸乙酯萃取水性層2次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發得到黏稠油狀**632**，其直接用於下一步驟。

步驟3-製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羥基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺 (P-0956)：

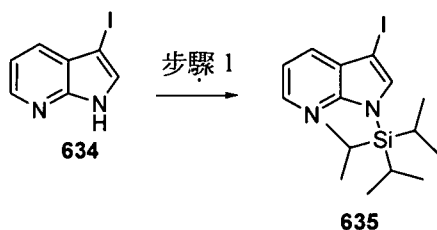
向**632**(大約386 mM)於1,4-二噁烷中之溶液中添加2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(83.8 g, 502 mM)，接著添加水(最終4.8%)。於室溫下攪拌所得混合物2小時，且隨後用一體積飽和碳酸氫鈉終止。真空中蒸發混合物以去除1,4-二噁烷，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中蒸發得到粗油，將其在經其中將94:5:1二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨作為溶離劑之矽膠管柱純化得到白色固體狀**P-0956**(3步大約50%產率)。

實例45：合成3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶635****

如流程73所示，3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

635係自3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**634**一步驟合成。

流程 73



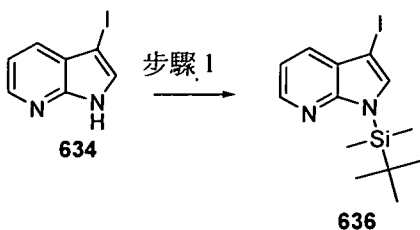
步驟1-製備3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(635)：

將3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**634**(2.00 g, 8.20 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中。添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，390 mg, 9.8 mmol)。20分鐘之後，逐滴添加三異丙基矽烷基氯(1.74 mL, 8.20 mmol)。1.5小時之後，將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由0-25%梯度乙酸乙酯/己烷之矽膠層析純化得到白色固體狀化合物**635**(3.224 g, 98.2%)。¹H-NMR與所要化合物一致。

實例 46：合成1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶636****

如流程 74 所示，1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**636**係自3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**634**一步驟合成。

流程 74



步驟1-製備1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(636)：

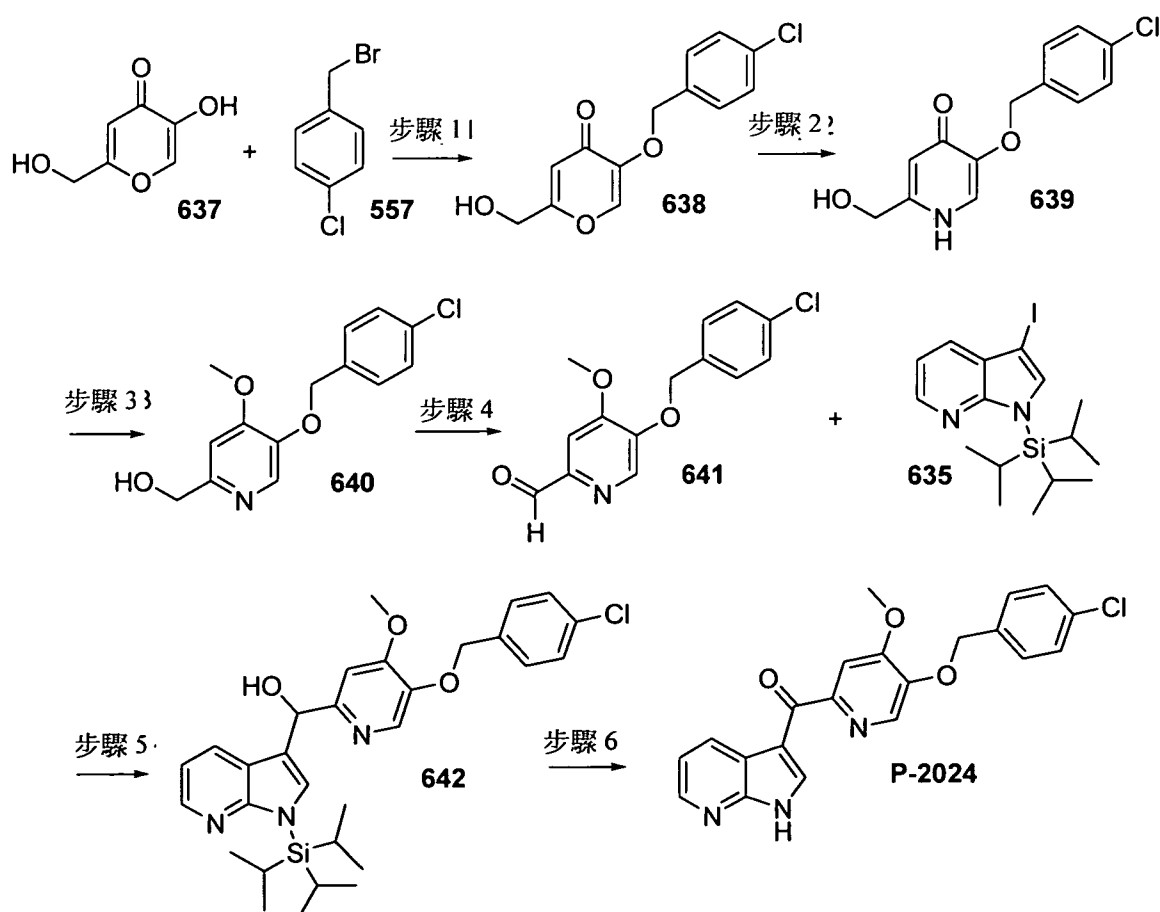
將3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**634**(1.11 g, 4.6 mmol)溶解於四氫呋

喃(120 mL)中。添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液, 0.13 g, 5.5 mmol), 接著添加第三丁基二甲基矽烷基氯(0.85 g, 5.5 mmol)。於室溫下攪拌反應隔夜。將反應傾入水中, 並用乙酸乙酯萃取。將有機部分用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液, 且用以己烷中之30%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(636, 100 mg, 15%)。

實例47：合成[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮P-2024

如流程75所示, [5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮P-2024係自麴酸(Kojic acid)3及3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶2經六步驟合成。

流程75



步驟1-製備5-(4-氯-苄氧基)-2-羥甲基-哌喃-4-酮(638)：

將麴酸(637, 5.00 g, 35.2 mmol)及4-氯苄基溴(557, 7.95 g, 38.7 mmol)懸浮於80 mL密封試管中之甲醇(40 mL)中。添加於水中之氫氧化鈉(12 M, 2.93 mL)。於80°C下加熱反應隔夜。濃縮所得懸浮液。添加水，並將混合物過濾且用水洗滌得到褐色固體。在濾紙上用最少量之甲醇洗滌以去除褐色。分離到白色固體(638, 7.58 g, 80%)。¹H-NMR與所要化合物一致。

步驟2-製備5-(4-氯-苄氧基)-2-羥甲基-1H-吡啶-4-酮(639)：

將5-(4-氯-苄氧基)-2-羥甲基-哌喃-4-酮(638, 8.00 g, 3.00 mmol)懸浮於80 mL密封試管中之氫氧化銨(200 mL)中。於90°C下加熱反應隔夜。冷卻之後，用6 N HCl將反應降至pH 10以得到經過濾收集之米色固體(639, 7.8 g, 98%)。

步驟3-製備[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇(640)：

將5-(4-氯-苄氧基)-2-羥甲基-1H-吡啶-4-酮(639, 1.06 g, 3.99 mmol)溶解於甲醇(8.5 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(46 mL)中。添加於己烷中之三甲基矽烷基重氮甲烷(2.00 M, 3.99 mL)。室溫下攪拌反應隔夜，隨後添加額外之於己烷中之三甲基矽烷基重氮甲烷(2.00 M, 3.99 mL)。於室溫下攪拌反應2天。將混合物吸附於矽石上，並藉由甲醇：二氯甲烷之矽膠層析純化得到化合物(640, 798 mg, 72 %)。MS(ESI) [M+H]⁺=280.4, 282.4。

步驟4-製備5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲醛(641)：

將[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇(640, 480 mg, 1.7 mmol)溶解於二甲亞砷(26 mL)中，並添加Dess-Martin過碘烷(909 mg, 2.1 mmol)。使反應在室溫下攪拌2小時。在高度真空下濃縮反應，且隨後將其傾入NaHCO₃及Na₂S₂O₃之溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾出液吸附於矽石上，並藉

由乙酸乙酯：己烷之矽膠層析純化得到白色粉末狀所要化合物(**641**, 343 mg, 72%)。

步驟5-製備[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(**642**)：

將3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**635**, 180 mg, 0.450 mmol)溶解於四氫呋喃(2.5 mL)中，且在氮氣氛下將反應冷卻至-20℃。添加於四氫呋喃中之氯化異丙基鎂(2.00 M, 0.243 mL)。攪拌反應1小時，在此期間溫度升高至0℃。將反應冷卻至-20℃，且添加於四氫呋喃(0.75 mL)中之5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲醛(**641**, 80.0 mg, 0.288 mmol)。使反應溫熱至室溫，且攪拌隔夜。用甲醇終止反應，並吸附於矽石上，隨後藉由甲醇：二氯甲烷之矽膠層析純化得到所要產物(**642**, 94 mg, 59%)。¹H-NMR與所要化合物一致。MS(ESI) [M+H]⁺=552.4, 554.4, 555.4。

步驟6-製備[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2024**)：

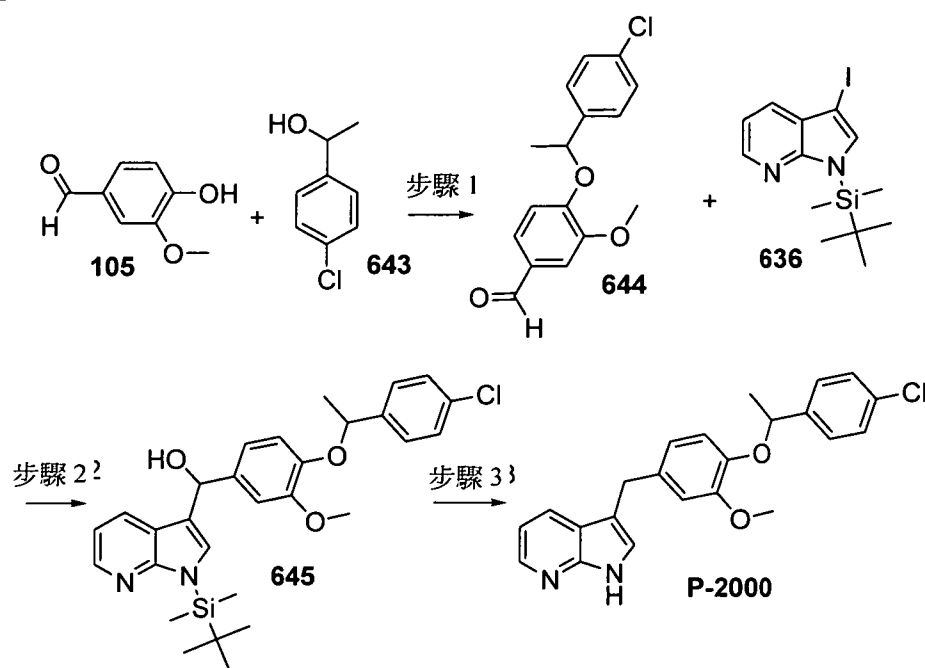
將[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(**642**, 60.0 mg, 0.11 mmol)溶解於四氫呋喃(2.00 mL)中。向反應中添加Dess-Martin過碘烷(55.3 mg, 0.13 mmol)，並在室溫下攪拌隔夜。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉萃取混合物。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾出液吸附於矽石上，並藉由甲醇：二氯甲烷之矽膠層析純化得到所要化合物(**P-2024**, 10.7 mg, 25%)。¹H-NMR與所要化合物一致。MS(ESI) [M+H]⁺=394.1, 396.1。

實例48：合成3-4-[1-(4-氯-苄基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**P-2000**

如流程76所示，3-4-[1-(4-氯-苄基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡

咯并[2,3-*b*]吡啶 **P-2000** 係自香蘭素 **105**、4-氯苯基甲基甲醇 **643** 及 1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-3-碘-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 **636** 經三步驟合成。

流程 76



步驟1-製備4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯甲醛(**644**)：

在0℃於氮氣氛下，將4-氯苯基甲基甲醇(**643**, 0.668 mL, 6.57 mmol)溶解於四氫呋喃(60.0 mL)中。經10分鐘，向反應中添加4-羥基-3-甲氧基苯甲醛(**105**, 1.00 g, 6.57 mmol)及三苯膦(2.07 g, 7.89 mmol)，接著添加氮二羧酸二異丙酯(1.55 mL, 7.89 mmol)。攪拌反應2小時。將混合物吸附於矽石上，並藉由乙酸乙酯：己烷之矽膠層析純化得到所要化合物(**644**, 1.14 g, 60%)。¹H-NMR與所要化合物一致。

步驟2-製備[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基]-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基-甲醇(**645**)：

於-20℃於氮氣氛下將1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-3-碘-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**636**, 647.0 mg, 1.81 mmol)溶解於四氫呋喃(10.0 mL)中。向反應中添加於四氫呋喃中之氯化異丙基鎂(2.0 M, 0.98 mL)。攪

拌反應1小時，在此期間溫度升高至0℃。將反應冷卻至-20℃，且添加於四氫呋喃(3.00 mL)中之4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯甲醛(**644**, 420 mg, 1.4 mmol)。攪拌反應2小時，在此期間溫度升高至10℃。用甲醇終止反應，並吸附於矽石上，隨後藉由乙酸乙酯：己烷之矽膠層析純化得到所要化合物(**645**, 463 mg, 61%)。¹H-NMR與所要化合物一致。

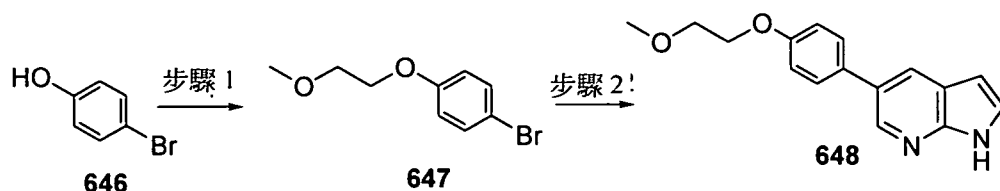
步驟2-製備3-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2000)：

將[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-甲醇(**645**, 0.200 g, 0.382 mmol)溶解於乙腈(5.00 mL)中。添加三氟乙酸(0.138 mL)，且攪拌反應5分鐘。添加三乙基矽烷(0.285 mL)，且於80℃下加熱反應2小時。濃縮反應，隨後再溶解於乙酸乙酯中，並吸附於矽石上，且藉由乙酸乙酯：己烷之矽膠層析純化得到所要化合物(P-2000, 57 mg, 38%)。¹H-NMR與所要化合物一致。MS(ESI): [M+H]⁺=393.3, 395.3。

實例49：合成5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶648****

如流程77所示，5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**648**係自4-溴苯酚**646**經兩步驟合成。

流程77



步驟1 - 製備1-溴-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯(647**)：**

於氮氣氛下，向4-溴苯酚(**646**, 5.0 g, 28.9 mmol)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.40 g, 31.8 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙

烷(5.00 g, 36.0 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜，並在減壓下濃縮。將殘餘物於乙酸乙酯(50 mL)研磨成漿，並過濾。將濾出液用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。矽膠管柱層析(己烷中之0-10%乙酸乙酯)得到無色油狀所要化合物(**647**, 3.2 g, 48%)。

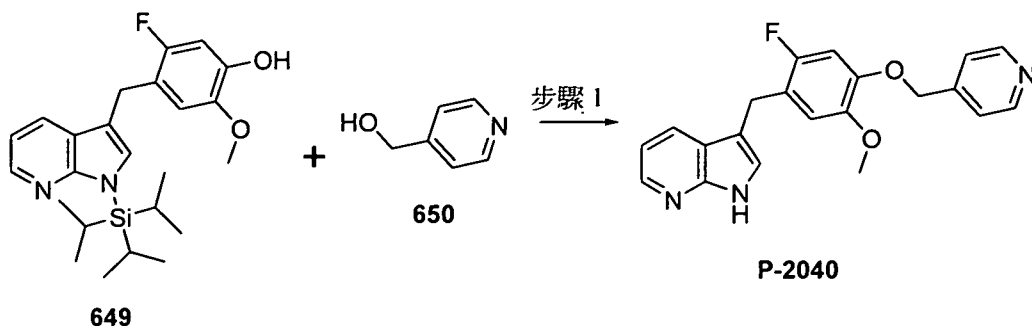
步驟2 - 製備5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (648**) :**

向5-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.1 g, 4.3 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加1-溴-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯(**647**, 1.50 g, 6.49 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.25 g, 0.21 mmol)。將反應混合物與碳酸鉀溶液(10 mL, 1.0 M)一起攪拌，並溫熱至回流隔夜。用乙酸乙酯(50 mL)及飽和碳酸鈉溶液(20 mL)稀釋兩相反應混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且藉由矽膠管柱層析(己烷中之50-100%乙酸乙酯)純化得到無色固體狀所要化合物(**648**, 782 mg, 67%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 267.4$ 。

實例50：合成3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶P-2040及相關化合物。

如流程78所示，化合物**P-2040**係自5-氟-2-甲氧基-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚**649**及吡啶-4-基-甲醇**650**一步驟合成。

流程78



步驟1 - 製備3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2040)：

在4 mL小瓶中將5-氟-2-甲氧基-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(649, 10 mg, 0.024 mmol, 如實例52所述製備)與吡啶-4-基-甲醇(650, 3.2mg, 0.029 mmol)組合並溶解於乾四氫呋喃(200 μ l)中。添加三苯膦(7.7 mg)，並振盪溶液直至均勻。在液氮浴中將混合物冷卻至0°C以下，並添加氮二羧酸二異丙酯溶液(50 μ l 20 mg/50 μ l於THF中)。使反應混合物溫熱至室溫。2小時之後，在減壓下去除溶劑。將粗物質溶解於二甲亞砜(300 μ l)中，並添加氟化鉀(10 mg, 0.18 mmol)。溫和加熱混合物，並使其在室溫下反應隔夜。將小瓶離心，並藉由使用YMC-Pack ODS-A C-18管柱(50 mm $\times$ 10 mm ID)之反相HPLC純化DMSO溶液得到化合物(P-2040, 4.4 mg, 50%)，該純化係用含有0.1% TFA之水及含有0.1% TFA之15%-80%乙腈梯度溶離8分鐘，且流動速率為6毫升/分鐘。MS (ESI) $[M+H]^+=364.3$ 。

其他化合物係根據流程78之實驗方案製備，用適當醇替換吡啶-4-基-甲醇650。根據此程序製備以下化合物：

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2037)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2038)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2039)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2041)、

3-[2-氟-4-(2-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2042)、

3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1973)、

3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2043)、

3-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2044)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2045)、

1-{2-[5-氟-2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲基)-苯氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮(P-2046)、

3-[2-氟-4-(2-氟-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2047)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(3-甲基-吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2048)、

3-[2-氟-5-甲氧基-4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2049)、

3-[4-(2,4-二氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2050)、

3-[2-氟-4-(4-咪唑-1-基-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2051)、

3-[4-(2,4-二氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2052)、

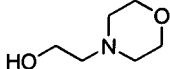
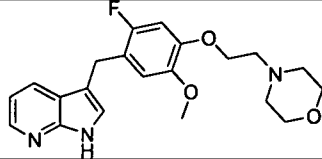
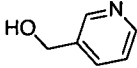
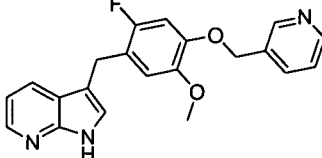
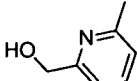
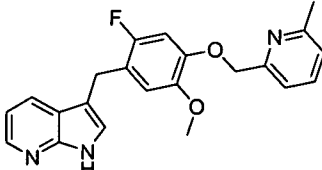
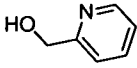
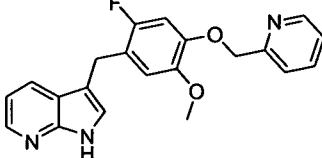
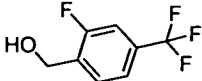
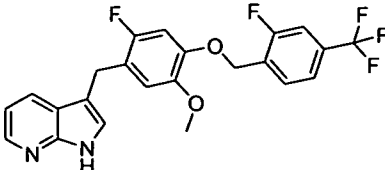
3-{2-氟-4-[1-(2-氟-苯基)-乙氧基]-5-甲氧基-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2053)、

3-[4-(3-環戊基-丙氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2054)、

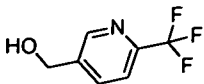
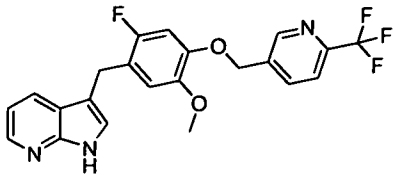
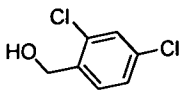
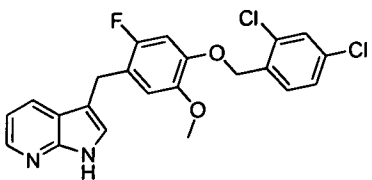
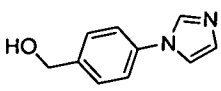
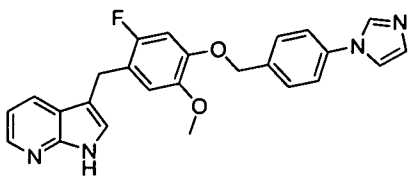
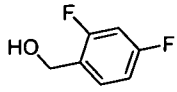
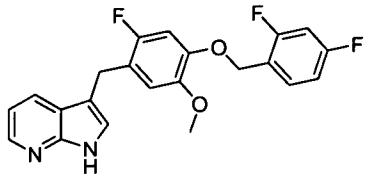
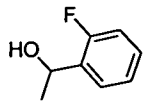
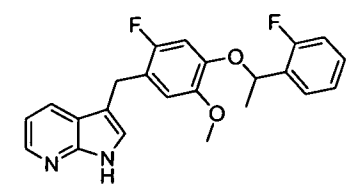
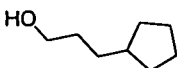
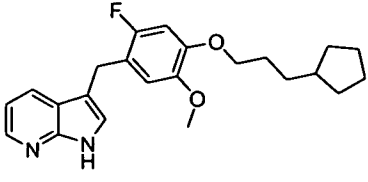
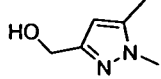
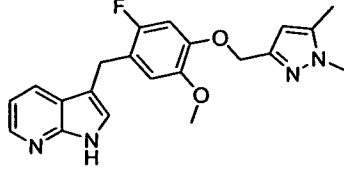
3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2055)及

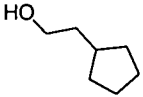
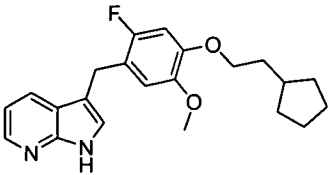
3-[4-(2-環戊基-乙氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2056)。

下表說明流程78中用於得到化合物(第4行)之醇(第2行)。第1行提供化合物號，且第4行提供所觀察到之質量。

	醇	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-2037			386.3
P-2038			364.3
P-2039			378.3
P-2041			364.3
P-2042			448.7

	醇	化合物	所觀察到 之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1973			415.1
P-2043			397.9
P-2044			381.1
P-2045			400.3
P-2046			384.3
P-2047			381.1
P-2048			378.3

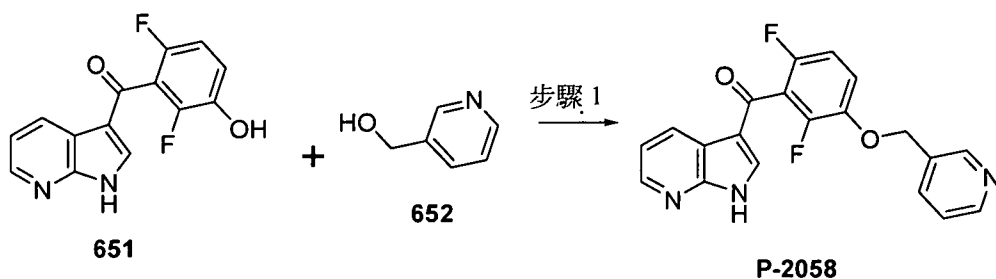
	醇	化合物	所觀察到 之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-2049			432.3
P-2050			431.1
P-2051			429.1
P-2052			399.1
P-2053			395.1
P-2054			383.1
P-2055			381.1

	醇	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-2056			369.1

實例51：合成[2,6-二氟-3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**P-2058**及相關化合物

如流程79所示，化合物**P-2058**係自(2,6-二氟-3-羥基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮**651**及吡啶-3-基-甲醇**652**一步驟合成。

流程79



步驟1-製備[2,6-二氟-3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-2058)：

在4 mL小瓶中，將(2,6-二氟-3-羥基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**651**, 10 mg, 0.037 mmol, 如實例23所述製備)與吡啶-3-基-甲醇(**652**, 4.9 mg 0.044 mmol)組合。將固體溶解於乾四氫呋喃(200 μ l)中，並添加三苯膦(11.5 mg, 0.044 mmol)。一旦溶液均勻後，即在液氮浴中將混合物冷卻至0℃以下，並添加氮二羧酸二異丙酯溶液(50 μ l 20 mg/50 μ l於THF中)。將反應混合物溫熱至室溫，且繼續反應2小時。在減壓下去除溶劑。用200 μ l DMSO稀釋所得殘餘物，並藉由使

用YMC-Pack ODS-A C-18管柱(50 mm×10 mm ID)之反相HPLC純化混合物得到**P-2058**(5.9 mg, 44 %), 該純化係用含有0.1% TFA之水及含有0.1% TFA之15%-80%乙腈梯度溶離8分鐘, 且流動速率為6毫升/分鐘。MS (ESI) $[M+H]^+=365.9$ 。

其他化合物係根據流程79之實驗方案製備, 用適當醇替換吡啶-3-基-甲醇**652**。根據此程序製備以下化合物:

[2,6-二氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2033**)、

[2,6-二氟-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2034**)、

{2,6-二氟-3-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苄氧基]-苯基}-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2035**)、

[3-(6-二乙基胺基-吡啶-3-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2036**)、

[3-(2-氯-4-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2057**)、

[2,6-二氟-3-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2059**)、

[2,6-二氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2060**)、

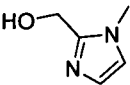
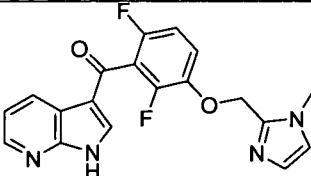
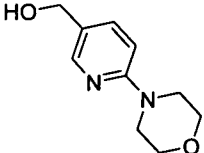
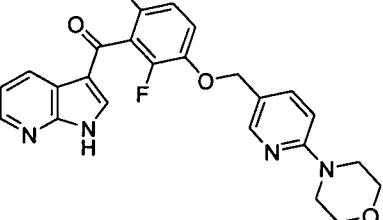
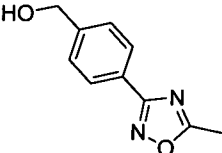
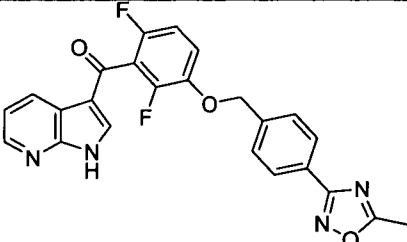
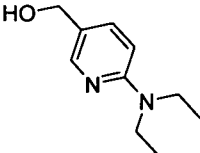
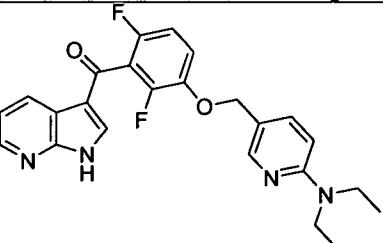
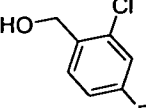
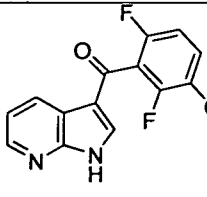
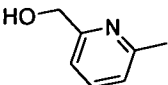
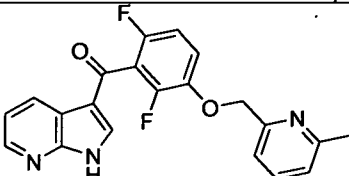
[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2061**)、

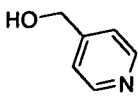
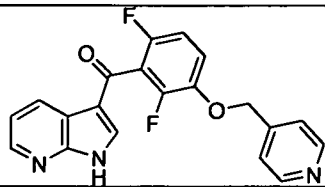
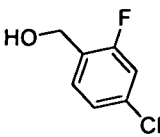
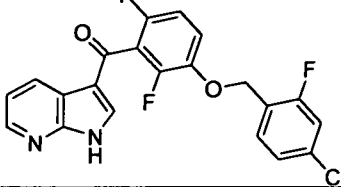
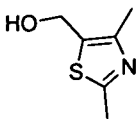
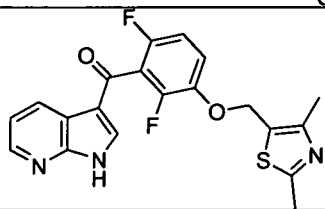
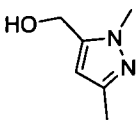
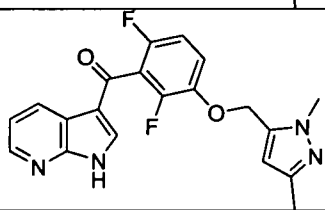
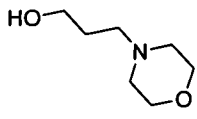
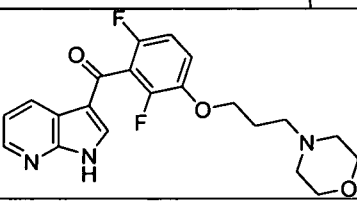
[3-(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2062**)、

[3-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(**P-2063**)及

[2,6-二氟-3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-2064)。

下表說明用於得到化合物(第3行)之醇(第2行)。第1行提供化合物號，且第4行提供所觀察到之質量。

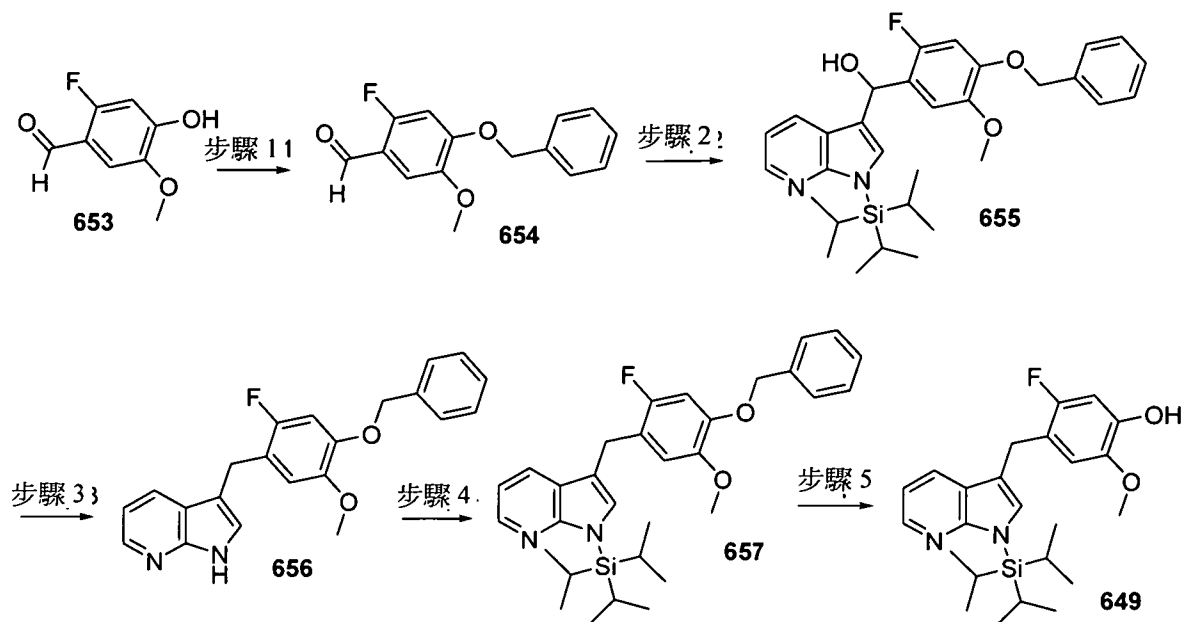
	醇	化合物	所觀察到之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-2033			369.1
P-2034			451.1
P-2035			447.1
P-2036			437.1
P-2057			417.1
P-2059			380.3

	醇	化合物	所觀察到 之 MS(ESI) [M+H] ⁺
P-2060			365.9
P-2061			417.1
P-2062			399.9
P-2063			383.1
P-2064			402.3

實例 52：合成 5-氟-2-甲氧基-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 **649**。

如流程 80 所示，5-氟-2-甲氧基-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 **649** 係自 2-氟-4-羥基-5-甲氧基-苯甲醛 **653** 及 苄基溴 經五步驟合成。

流程 80



步驟1-製備4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苯甲醛(654)：

將2-氟-4-羥基-5-甲氧基-苯甲醛(**653**, 1.62 g, 9.52 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，並添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液, 530 mg, 13 mmol)。20分鐘之後，向反應混合物中添加苄基溴(1.5 mL, 12 mmol)。於室溫於氮氣氛下攪拌反應5.5小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且用以己烷中之0-50%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物，¹H-NMR與所要結構一致(**654**, 2.0 g, 81%)。

步驟2-製備(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苯基)-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(655)：

在-20℃於氮氣氛下，將3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**635**, 620 mg, 1.5 mmol，如實例45所述製備)溶解於四氫呋喃(15 mL)中。向反應中添加氯化異丙基鎂(2.0 M於四氫呋喃中，840 μL)。攪拌反應1.5小時，在此期間溫度升高至5℃。將反應冷卻至-20℃。向反應中添加於四氫呋喃(5.0 mL)中之4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苯甲醛(**654**, 250 mg, 0.9606 mmol)。攪拌反應2.5小時，在此期間

溫度升高至5℃。將反應傾入水中。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾出液，且藉由以己烷中之2-25%乙酸乙酯溶離之矽膠管柱層析純化得到白色固體狀化合物(**655**, 501 mg, 63 %)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 535.4$ 。

步驟3-製備3-(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**656**)：

將(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苄基)-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**655**, 1.49 g, 2.79 mmol)溶解於乙腈(50 mL)中，並添加三氟乙酸(1.1 mL)。攪拌反應5分鐘。向反應中添加三乙基矽烷(2.2 mL)。於80℃下加熱反應6小時。濃縮反應，並將粗物質溶解於乙酸乙酯中，用1 N HCl、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。所獲固體不經進一步純化而用於以下反應(**656**, 833 mg, 83%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 363.4$ 。

步驟4-製備3-(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苄基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**657**)：

將3-(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**656**, 0.877 g, 2.42 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中。室溫下添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液, 140 mg, 3.6 mmol)。20分鐘之後，逐滴添加三異丙基矽烷基氯(513 μ L, 2.42 mmol)。攪拌反應4小時。將反應傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機部分用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將有機部分經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾出液吸附於矽膠上，並藉由使用20-80%乙酸乙酯/己烷之矽膠層析純化。第二次用5-30%梯度乙酸乙酯/己烷純化所得物質得到所要化合物(**657**, 831 mg, 66%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 519.4$ 。

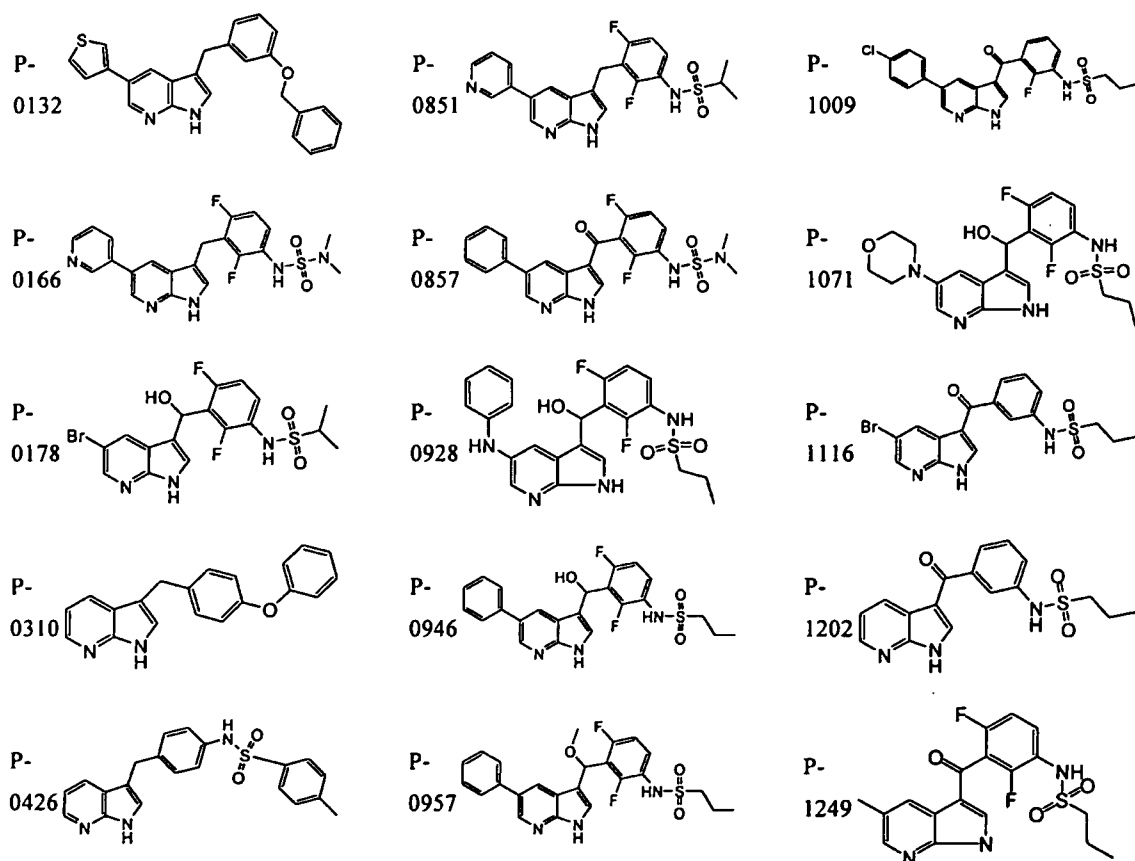
步驟5 -製備5-氟-2-甲氧基-4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(**649**)：

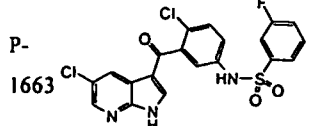
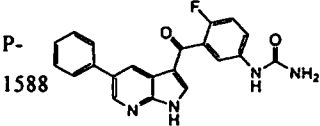
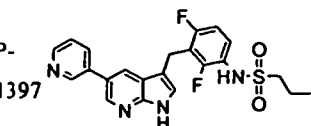
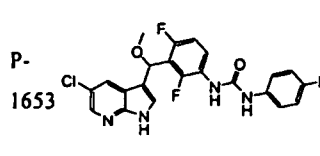
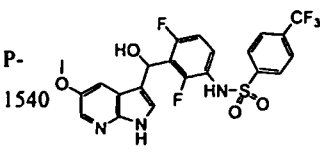
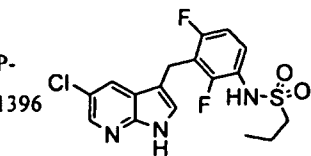
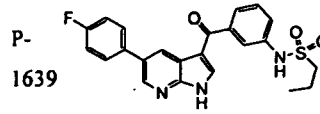
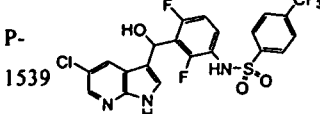
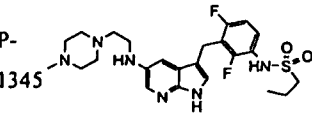
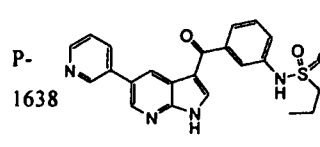
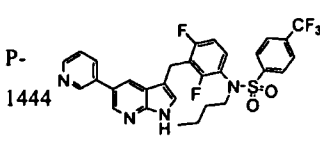
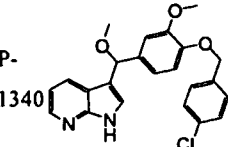
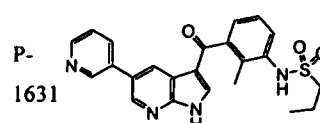
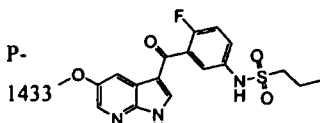
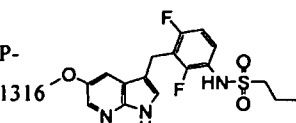
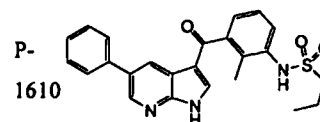
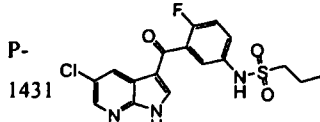
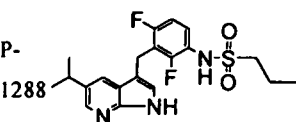
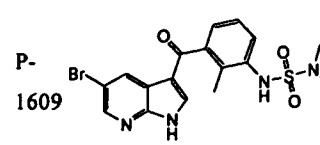
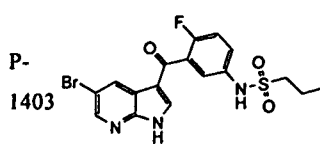
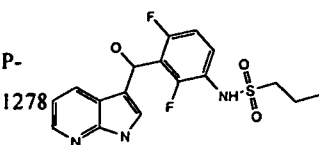
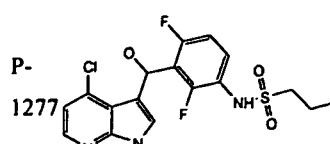
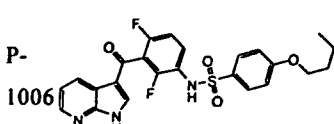
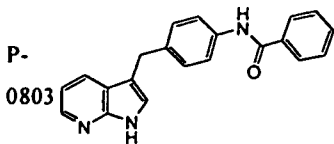
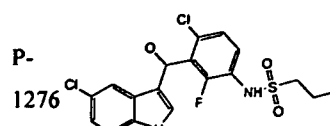
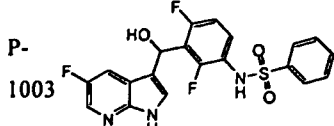
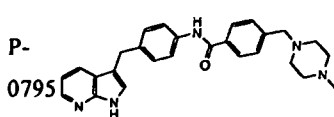
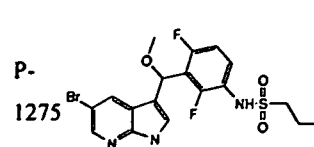
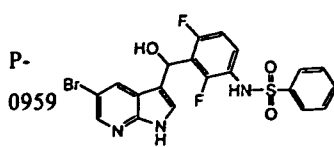
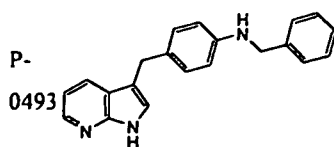
將3-(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苄基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**657**, 0.831 g, 1.60 mmol)溶解於甲醇(40 mL)及四氫呋喃(40 mL)中。添加10%碳上鈀(3.41 g)。於50 psi下振盪反應1小時。將反應經矽藻土過濾並用甲醇洗滌。將有機部分通過矽藻土若干次直至獲得清澈溶液。在減壓下濃縮有機部分得到灰白色固體狀所要化合物(**649**, 587 mg, 86%)。MS (ESI) $[M+H]^+=429.5$ 。

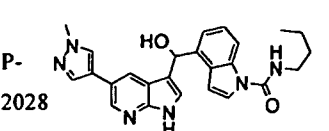
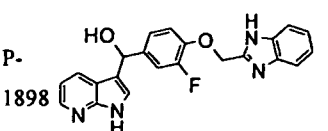
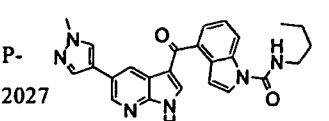
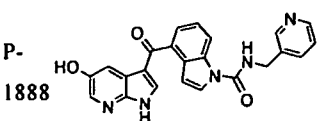
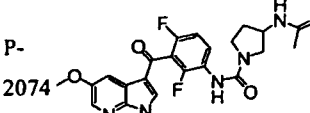
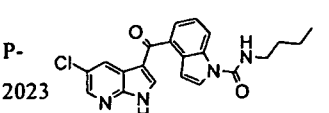
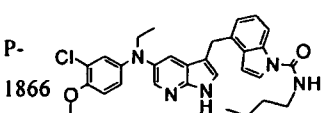
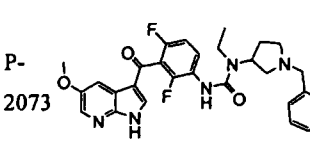
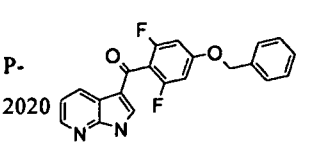
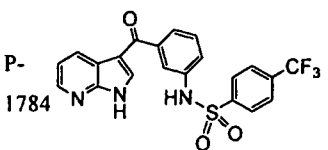
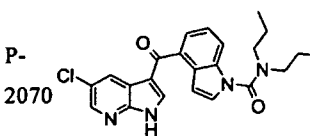
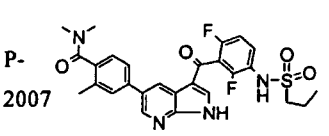
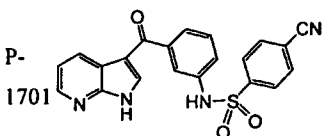
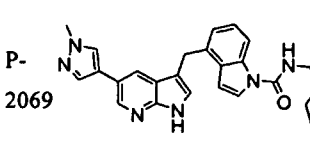
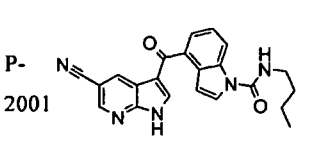
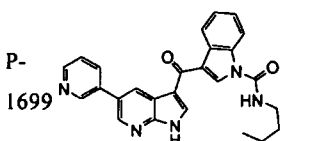
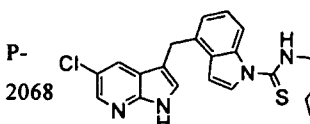
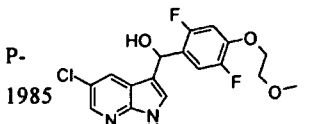
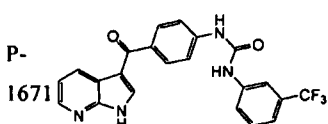
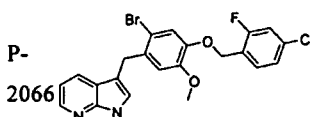
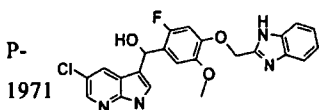
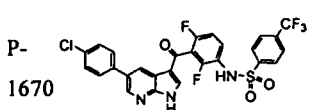
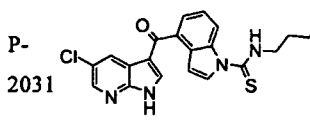
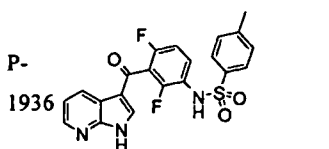
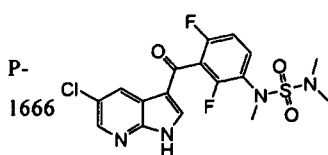
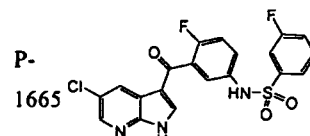
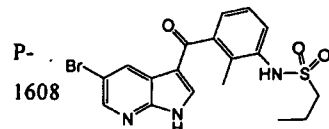
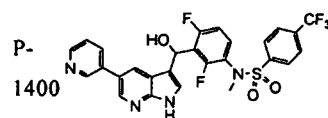
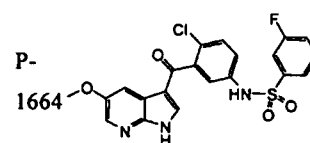
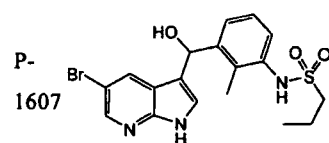
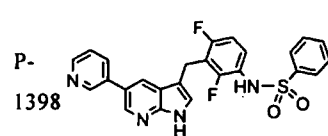
實例53：其他化合物

根據上述實例之方法或熟習此項技術者所已知之類似方法合成本發明之其他化合物，並展示於下表1中。

表1.本發明之其他化合物。







實例54：激酶活性檢定

用 AlphaScreen 檢定來篩檢激酶。該檢定係依賴於肽基質之磷酸化。在此檢定中，識別經磷酸化之基質之抗體結合於受體珠。使肽基質連接於生物素，該生物素結合含有抗生蛋白鏈菌素之供體珠。因此，經磷酸化之基質由抗體及抗生蛋白鏈菌素結合，當激酶不受抑制時，使得供體及受體珠緊密靠近。供體產生單峰氧，當其緊密靠近時導致自受體之發射。相反地，當激酶受抑制時，供體與受體珠不相連，且自受體之發射減少。用螢光訊號對化合物濃度來確定 IC_{50} 值。

遺傳工程

對於 B-Raf V600E 及 Kit 而言，需要製備激酶。用普通聚合酶鏈反應 (PCR) 法工程化編碼激酶選擇之質體。分別展示此檢定中所用之相關 DNA 序列及所編碼之蛋白序列 (參看下文)。自 Invitrogen 購得選殖自各種人類組織之互補 DNA，且將其用作 PCR 反應之基質。設計特異性定製合成寡核苷酸引子 (參看下文 Invitrogen) 以起始 PCR 產物，且亦提供用於與質體連接之適當限制性酶切位點。用其他寡核苷酸對 (參看下文) 來向編碼序列中引入突變以改變 BRAF 中用於酶活化之序列。在 KIT 之情形下，使用涵蓋全部編碼序列之定製合成寡核苷酸 (Invitrogen)，經由基因合成程序來製得編碼酶之全部序列。

用於與激酶編碼插入物連接之質體為用於使用大腸桿菌 (*E. coli*) 表現之 pET (Novagen) 或者用於使用昆蟲細胞培養物之桿狀病毒感染表現之 pFastBac (Invitrogen) 的衍生物。在此等情形之各種情形下，工程化激酶以包括組胺酸標籤，該組胺酸標籤係用於使用金屬親和層析純化。

將激酶編碼質體工程化為雙順反子 mRNA 來共表現第二蛋白，該第二蛋白在其在宿主細胞中表現期間修飾激酶蛋白。對於 Kit 而言，蛋白酪胺酸磷酸酶 1B (PTP) 共表現以將磷酸酪胺酸去磷酸化。對於

BRAF而言，伴隨蛋白CDC37共表現以使BRAF之蛋白折疊更有效。

編碼作為BRAF基質之磷酸化基質蛋白MEK1的質體表現為N-末端GST融合體及C-末端生物素化融合體，其係使用經修飾以包括編碼C-末端生物素化標籤之序列的pGEX載體(Amersham)。

大腸桿菌中之蛋白表現及純化

對於蛋白表現而言，將含有KIT之質體轉化進大腸桿菌菌株BL21(DE3)Codonplus RILP(Invitrogen)中，且選擇在含有適當抗生素之LB瓊脂板上生長之轉化子。在200 ml TB(Terrific肉湯)培養基中，在37°C下生長單菌落隔夜。用10 mL隔夜培養物接種16個2.8 L燒瓶中之1 L新鮮TB培養基，並在37°C下在恆定振盪下生長。一旦培養基達到600 nm下之1.0吸光值時，添加IPTG，並使培養物在12-30°C範圍內之溫度下再生長12至18小時。離心收集細胞，並將離心塊於-80°C下冷凍直至準備用於溶解。

對於蛋白純化而言；將冷凍大腸桿菌細胞塊重懸於溶解緩衝液中，並用標準機械方法溶解。經由使用固定金屬親和純化IMAC之多聚組胺酸標籤純化可溶性蛋白。使用利用IMAC、尺寸排除層析及離子交換層析法之3步純化方法純化激酶。根據需要使用凝血酶(Calbiochem)去除多聚組胺酸標籤。對於B-Raf而言，在整個純化期間內純化方案需要5 mM MgCl₂，以在純化及濃縮期間穩定可溶性蛋白。

桿狀病毒表現載體系統，病毒生產：

採用無抗生素、無血清Grace完全培養基(Invitrogen)中之含有BRAF及Cellfectin(Invitrogen)轉染試劑之桿狀病毒穿梭載體進行草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda* / Sf9)細胞單層之轉染。5小時培養之後，移除轉染培養基，且用含有10% FBS及抗生素之Grace培養基培養單層。培養72至96小時之後，收集含有病毒之細胞清液層。隨後用桿狀

病毒滴定套組(BD)測定病毒儲液之滴度。隨後用低感染劑量(MOI為0.1)培養物擴展病毒儲液，並在感染後48小時收集。隨後測定經擴展之病毒儲液之滴度用於重組蛋白生產。

蛋白生產：

藉由改變MOI(1-10)及收集時間(48-72小時)來使蛋白表現量最佳。Sf9細胞適於SF-900 II無血清培養基，並在攪拌瓶中於懸浮液中生長。隨後用細胞懸浮液接種用於25 L生產規模之波形生物反應器(wave bioreactor)。在感染後48-72小時收集細胞，並儲存於-80℃下直至準備用於溶解。類似於在大腸桿菌中所表現之蛋白純化蛋白。

激酶檢定

用在DMSO中溶解至20 mM濃度之化合物來進行AlphaScreen檢定。根據每個樣品孔中之所要終濃度，用總計8濃度點之1:3連續稀釋液稀釋化合物。製備板從而各激酶反應為20 µl於1×激酶緩衝液、5% DMSO及10 µM ATP中。或者用100 µM ATP檢定Kit及Fms。室溫下培養激酶反應1小時之後，添加5 µl於終止緩衝液中之供體珠，混合樣品，並在室溫下培養20分鐘隨後添加5 µl於終止緩衝液中之受體珠。室溫下培養樣品60分鐘，並在AlphaQuest讀取器上讀取每孔之訊號。經磷酸化之基質引起與抗體之結合並使供體珠與受體珠聯結，因此使訊號與激酶活性相關。用訊號對化合物濃度測定IC₅₀。如下描述用於各激酶之20 µl反應之條件。

對於Raf激酶而言，B-Raf及c-Raf-1係購自Upstate Biotechnology，且用上述Sf9細胞中表現之質體P4254製備B-Raf V600。在每種情況下，最終檢定條件為於1×激酶緩衝(50 mM HEPES pH 7.0、50 mM NaCl、2 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂、1 mM DTT、0.01% Tween-20)中之0.1 ng激酶、100 nM生物素-MEK1基質(如上述製備)，接著為於終止緩衝液(50 mM於1×激酶緩衝液中之EDTA)中之

經抗生蛋白鏈菌素塗覆之供體珠(10 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)及經蛋白 A 塗覆之結合於抗磷 MEK1/2 抗體受體珠(10 $\mu\text{g/ml}$, CellSignal)。

對於 Jnk 激酶而言，Jnk1 及 Jnk3 係購自 Upstate Biotechnology，且 Jnk2 購自 Roche Protein Expression Group(Indianapolis, IN)。最終檢定條件為於 1× 激酶緩衝液(20 mM HEPES pH 7.0、10 mM MgCl_2 、1 mM DTT、0.01% Tween-20)中之 0.1 ng 激酶(Jnk1 及 Jnk3)或 0.05 ng 激酶(Jnk2)、30 nM 生物素-ATF2(Upstate Biotechnology)，接著為於終止緩衝液(50 mM 於 1× 激酶緩衝液中之 EDTA)中之經抗生蛋白鏈菌素塗覆之供體珠(10 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)及經蛋白 A 塗覆之結合於抗磷 ATF2 抗體受體珠(10 $\mu\text{g/ml}$, CellSignal)。

Fms 係購自 Upstate Biotechnology。最終檢定條件為於 1× 激酶緩衝液(8 mM MOPS pH 7.4、2 mM MgCl_2 、8 mM MnCl_2 、2 mM DTT、0.01% Tween-20)中之 0.5 ng 激酶、30 nM 生物素-(E4Y)₁₀(Upstate Biotechnology)，接著為於終止緩衝液(8 mM MOPS、pH 7.4、100 mM EDTA、0.3% BSA)中之經抗生蛋白鏈菌素塗覆之供體珠(20 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)及經 PY20 抗體塗覆之受體珠(20 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)。對於在 100 μM ATP 下之檢定而言，1× 緩衝液為 8 mM MOPS pH 7.0、2 mM MgCl_2 、8 mM MnCl_2 、2 mM DTT、50 mM NaCl、0.01% BSA 及 0.01% Tween-20，且終止緩衝液為 8 mM MOPS、pH 7.0、100 mM EDTA、0.01% BSA。

Kit 係購自 Cell Signaling Technology，或者用在上述大腸桿菌中表現之質體 P1332 製備。最終檢定條件為於 1× 激酶緩衝液(50 mM HEPES pH 7.2、5 mM MgCl_2 、5 mM MnCl_2 、0.2% BSA、0.01% NP-40)中之 0.1 ng 激酶、100 nM 生物素-(E4Y)₃(Open Source Biotech, Inc.)，接著為於終止緩衝液(50 mM 於 1× 激酶緩衝液中之 EDTA)中之經

抗生蛋白鏈菌素塗覆之供體珠(1 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)及經PY20抗體塗覆之受體珠(1 $\mu\text{g/ml}$, Perkin Elmer Life Science)。對於在100 μM ATP下之檢定而言，使用1 ng激酶，且1 $\times$ 緩衝液為8 mM MOPS pH 7.0、1 mM MgCl_2 、2 mM MnCl_2 、1 mM DTT、0.001% BSA及0.01% Tween-20，以及30 nM生物素-(E4Y)₁₀(Upstate Biotechnology)基質。珠為10 $\mu\text{g/ml}$ 於8 mM MOPS、pH 7.0、100 mM EDTA、0.3% BSA之終止緩衝液中。

下表 2a(B-Raf)、2b(B-Raf V600E)、2c(c-Raf-1)、2d(Fms)、2e(Jnk1)、2f(Jnk2)、2g(Jnk3)及2h(Kit)展示經篩檢具有小於10 μM 之 IC_{50} 之化合物。

表2a.對激酶B-Raf具有 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 活性之化合物

B-Raf	P-0007、P-0088、P-0166、P-0178、P-0188、P-0310、P-0356、P-0636、 P-0685、P-0728、P-0753、P-0773、P-0774、P-0776、P-0798、P-0805、 P-0806、P-0818、P-0837、P-0848、P-0850、P-0851、P-0853、P-0857、 P-0860、P-0867、P-0874、P-0876、P-0877、P-0885、P-0889、P-0896、 P-0897、P-0898、P-0902、P-0904、P-0907、P-0910、P-0911、P-0912、 P-0913、P-0928、P-0931、P-0933、P-0937、P-0944、P-0946、P-0947、 P-0952、P-0954、P-0955、P-0956、P-0958、P-0959、P-0983、P-0984、 P-0991、P-0997、P-1003、P-1004、P-1006、P-1009、P-1013、P-1020、 P-1028、P-1056、P-1116、P-1243、P-1244、P-1246、P-1247、P-1249、 P-1250、P-1251、P-1252、P-1253、P-1254、P-1255、P-1256、P-1257、 P-1258、P-1259、P-1260、P-1261、P-1262、P-1263、P-1264、P-1265、 P-1266、P-1267、P-1268、P-1269、P-1270、P-1288、P-1289、P-1317、 P-1318、P-1397、P-1431、P-1432、P-1433、P-1445、P-1446、P-1447、 P-1455、P-1467、P-1486、P-1532、P-1534、P-1539、P-1541、P-1542、 P-1544、P-1546、P-1547、P-1548、P-1549、P-1552、P-1553、P-1554、 P-1559、P-1566、P-1567、P-1568、P-1569、P-1570、P-1576、P-1580、 P-1581、P-1582、P-1583、P-1586、P-1589、P-1590、P-1591、P-1596、 P-1597、P-1598、P-1599、P-1600、P-1602、P-1608、P-1609、P-1610、 P-1612、P-1613、P-1616、P-1621、P-1627、P-1630、P-1631、P-1636、 P-1637、P-1638、P-1639、P-1656、P-1660、P-1663、P-1664、P-1665、 P-1670、P-1671、P-1687、P-1700、P-1701、P-1702、P-1703、P-1704、 P-1705、P-1706、P-1707、P-1708、P-1709、P-1710、P-1711、P-1712、 P-1713、P-1714、P-1715、P-1716、P-1717、P-1718、P-1719、P-1720、 P-1721、P-1722、P-1723、P-1724、P-1725、P-1726、P-1727、P-1728、 P-1729、P-1730、P-1731、P-1732、P-1733、P-1734、P-1735、P-1736、

	P-1737、P-1738、P-1739、P-1740、P-1741、P-1742、P-1746、P-1747、 P-1748、P-1749、P-1750、P-1751、P-1752、P-1753、P-1755、P-1756、 P-1757、P-1758、P-1759、P-1760、P-1762、P-1763、P-1764、P-1765、 P-1766、P-1767、P-1768、P-1769、P-1770、P-1771、P-1772、P-1773、 P-1774、P-1775、P-1776、P-1777、P-1778、P-1779、P-1780、P-1781、 P-1782、P-1783、P-1784、P-1798、P-1799、P-1800、P-1802、P-1804、 P-1816、P-1817、P-1818、P-1819、P-1822、P-1823、P-1825、P-1827、 P-1828、P-1839、P-1840、P-1841、P-1842、P-1864、P-1865、P-1871、 P-1872、P-1873、P-1878、P-1879、P-1881、P-1882、P-1907、P-1912、 P-1916、P-1980、P-1996、P-1997、P-1998、P-2005、P-2006、P-2007、 P-2012、P-2013

表2b.對激酶B-Raf V600E具有IC₅₀ ≤ 10 μM活性之化合物

B-Raf V600E	P-0007、P-0088、P-0166、P-0178、P-0188、P-0356、P-0493、P-0636、 P-0685、P-0728、P-0753、P-0773、P-0774、P-0776、P-0798、P-0803、 P-0805、P-0806、P-0818、P-0837、P-0848、P-0850、P-0851、P-0853、 P-0857、P-0860、P-0867、P-0874、P-0876、P-0877、P-0885、P-0889、 P-0896、P-0897、P-0898、P-0902、P-0904、P-0907、P-0910、P-0911、 P-0912、P-0913、P-0928、P-0931、P-0933、P-0937、P-0944、P-0946、 P-0947、P-0950、P-0952、P-0954、P-0955、P-0956、P-0957、P-0958、 P-0959、P-0964、P-0971、P-0983、P-0984、P-0991、P-0997、P-1003、 P-1004、P-1006、P-1009、P-1013、P-1015、P-1020、P-1028、P-1056、 P-1071、P-1090、P-1116、P-1131、P-1243、P-1244、P-1246、P-1247、 P-1249、P-1250、P-1251、P-1252、P-1253、P-1254、P-1255、P-1256、 P-1257、P-1258、P-1259、P-1260、P-1261、P-1262、P-1263、P-1264、 P-1265、P-1266、P-1267、P-1269、P-1270、P-1288、P-1289、P-1316、 P-1317、P-1318、P-1345、P-1396、P-1397、P-1398、P-1403、P-1431、 P-1432、P-1433、P-1444、P-1445、P-1446、P-1447、P-1449、P-1450、 P-1455、P-1462、P-1466、P-1467、P-1470、P-1471、P-1486、P-1495、 P-1531、P-1532、P-1534、P-1539、P-1540、P-1541、P-1542、P-1544、 P-1545、P-1546、P-1547、P-1548、P-1549、P-1552、P-1553、P-1554、 P-1559、P-1566、P-1567、P-1568、P-1569、P-1570、P-1572、P-1575、 P-1576、P-1581、P-1582、P-1583、P-1586、P-1589、P-1590、P-1591、 P-1594、P-1596、P-1597、P-1598、P-1599、P-1600、P-1601、P-1602、 P-1606、P-1607、P-1608、P-1609、P-1610、P-1611、P-1612、P-1613、 P-1621、P-1627、P-1630、P-1631、P-1636、P-1637、P-1638、P-1639、 P-1656、P-1660、P-1663、P-1664、P-1665、P-1666、P-1670、P-1671、 P-1687、P-1698、P-1700、P-1701、P-1702、P-1703、P-1704、P-1705、 P-1706、P-1707、P-1708、P-1709、P-1710、P-1711、P-1712、P-1713、 P-1714、P-1715、P-1716、P-1717、P-1718、P-1719、P-1720、P-1721、 P-1722、P-1723、P-1724、P-1725、P-1726、P-1727、P-1728、P-1729、 P-1730、P-1731、P-1732、P-1733、P-1734、P-1735、P-1736、P-1737、 P-1738、P-1739、P-1740、P-1741、P-1742、P-1746、P-1747、P-1748、 P-1749、P-1750、P-1751、P-1752、P-1753、P-1755、P-1756、P-1757、 P-1758、P-1759、P-1760、P-1762、P-1763、P-1764、P-1765、P-1766、

	P-1767、P-1768、P-1769、P-1770、P-1771、P-1772、P-1773、P-1774、P-1775、P-1776、P-1777、P-1778、P-1779、P-1780、P-1781、P-1782、P-1783、P-1784、P-1797、P-1798、P-1799、P-1800、P-1802、P-1804、P-1816、P-1817、P-1818、P-1819、P-1822、P-1823、P-1828、P-1839、P-1840、P-1841、P-1842、P-1843、P-1864、P-1865、P-1871、P-1872、P-1873、P-1878、P-1879、P-1881、P-1882、P-1907、P-1912、P-1916、P-1980、P-1996、P-1997、P-1998、P-2005、P-2006、P-2007、P-2012、P-2013

表2c.對激酶c-Raf-1具有 $IC_{50} < 10 \mu M$ 活性之化合物

c-Raf-1:	P-0007、P-0088、P-0166、P-0178、P-0188、P-0356、P-0636、P-0685、P-0728、P-0753、P-0773、P-0774、P-0776、P-0798、P-0805、P-0806、P-0818、P-0837、P-0848、P-0850、P-0851、P-0853、P-0857、P-0860、P-0867、P-0874、P-0876、P-0877、P-0885、P-0889、P-0896、P-0897、P-0898、P-0902、P-0904、P-0907、P-0910、P-0911、P-0912、P-0913、P-0928、P-0931、P-0933、P-0937、P-0944、P-0947、P-0950、P-0952、P-0954、P-0955、P-0956、P-0957、P-0958、P-0959、P-0964、P-0971、P-0983、P-0991、P-0997、P-1003、P-1004、P-1006、P-1009、P-1013、P-1015、P-1020、P-1028、P-1056、P-1071、P-1243、P-1244、P-1246、P-1247、P-1249、P-1250、P-1251、P-1253、P-1254、P-1255、P-1256、P-1257、P-1258、P-1260、P-1261、P-1262、P-1265、P-1288、P-1289、P-1316、P-1317、P-1318、P-1396、P-1397、P-1398、P-1403、P-1431、P-1432、P-1433、P-1455、P-1541、P-1542、P-1546、P-1547、P-1581、P-1583、P-1630、P-1671、P-1712、P-1713、P-1714、P-1733、P-1737、P-1738、P-1739、P-1740、P-1783、P-1839、P-1864、P-1871、P-1873、P-1878、P-1879、P-1881、P-1882

表2d.對激酶Fms具有 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 活性之化合物

Fms:	P-0007、P-0088、P-0166、P-0636、P-0685、P-0753、P-0773、P-0774、P-0798、P-0805、P-0806、P-0818、P-0837、P-0848、P-0850、P-0851、P-0853、P-0857、P-0867、P-0874、P-0876、P-0885、P-0898、P-0911、P-0913、P-0931、P-0933、P-0952、P-0954、P-0955、P-0956、P-0958、P-1009、P-1013、P-1246、P-1247、P-1249、P-1250、P-1251、P-1252、P-1253、P-1255、P-1259、P-1260、P-1262、P-1263、P-1264、P-1265、P-1266、P-1267、P-1269、P-1289、P-1316、P-1317、P-1318、P-1340、P-1397、P-1400、P-1403、P-1431、P-1432、P-1433、P-1445、P-1447、P-1449、P-1450、P-1455、P-1462、P-1466、P-1467、P-1470、P-1471、P-1486、P-1495、P-1496、P-1532、P-1534、P-1541、P-1542、P-1544、P-1545、P-1546、P-1547、P-1548、P-1549、P-1552、P-1553、P-1554、P-1559、P-1566、P-1567、P-1568、P-1569、P-1570、P-1571、P-1572、P-1575、P-1576、P-1580、P-1581、P-1583、P-1586、P-1587、P-1589、P-1591、P-1594、P-1595、P-1596、P-1597、P-1598、P-1599、P-1602、P-1606、P-1608、P-1609、P-1610、P-1611、P-1612、P-1613、P-1615、

	P-1616、P-1618、P-1621、P-1625、P-1627、P-1630、P-1631、P-1636、 P-1637、P-1638、P-1639、P-1652、P-1653、P-1654、P-1656、P-1657、 P-1660、P-1663、P-1664、P-1665、P-1670、P-1671、P-1687、P-1700、 P-1701、P-1702、P-1703、P-1704、P-1705、P-1706、P-1707、P-1708、 P-1709、P-1710、P-1711、P-1712、P-1713、P-1714、P-1715、P-1716、 P-1717、P-1718、P-1719、P-1720、P-1721、P-1722、P-1723、P-1724、 P-1725、P-1726、P-1727、P-1728、P-1729、P-1730、P-1731、P-1732、 P-1733、P-1734、P-1735、P-1736、P-1737、P-1738、P-1739、P-1740、 P-1741、P-1742、P-1746、P-1747、P-1748、P-1749、P-1750、P-1751、 P-1753、P-1754、P-1755、P-1756、P-1757、P-1758、P-1759、P-1760、 P-1761、P-1762、P-1763、P-1764、P-1765、P-1766、P-1767、P-1768、 P-1769、P-1771、P-1772、P-1773、P-1774、P-1775、P-1776、P-1778、 P-1779、P-1780、P-1781、P-1782、P-1783、P-1784、P-1796、P-1798、 P-1799、P-1800、P-1802、P-1803、P-1804、P-1816、P-1817、P-1818、 P-1819、P-1821、P-1822、P-1827、P-1828、P-1839、P-1840、P-1864、 P-1871、P-1872、P-1873、P-1878、P-1879、P-1881、P-1882、P-1907、 P-1912、P-1916、P-1980、P-1996、P-1997、P-1998、P-2005、P-2006、 P-2007、P-2012、P-2013

表2e.對激酶Jnk1具有 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 活性之化合物

Jnk1:	P-0088、P-0636、P-0685、P-0728、P-0753、P-0774、P-0848、P-0850、 P-0851、P-0853、P-0860、P-0876、P-0897、P-0956、P-0958、P-0991、 P-0997、P-1009、P-1251、P-1253、P-1256、P-1260、P-1262、P-1266、 P-1288、P-1289、P-1317、P-1318、P-1400、P-1432、P-1433、P-1445、 P-1446、P-1447、P-1486、P-1534、P-1546、P-1547、P-1548、P-1549、 P-1553、P-1554、P-1566、P-1567、P-1570、P-1576、P-1589、P-1591、 P-1596、P-1602、P-1610、P-1611、P-1618、P-1621、P-1627、P-1631、 P-1636、P-1637、P-1638、P-1639、P-1656、P-1660、P-1687、P-1702、 P-1706、P-1707、P-1708、P-1720、P-1722、P-1723、P-1724、P-1725、 P-1727、P-1730、P-1731、P-1742、P-1748、P-1749、P-1750、P-1751、 P-1755、P-1756、P-1757、P-1759、P-1760、P-1764、P-1765、P-1767、 P-1770、P-1775、P-1776、P-1777、P-1778、P-1779、P-1827、P-1828、 P-1839、P-1842、P-1864、P-1873、P-1878、P-1879、P-1896、P-1897、 P-1898、P-2007

表2f.對激酶Jnk2具有 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 活性之化合物

Jnk2:	P-0088、P-0685、P-1253、P-1318、P-1445、P-1447、P-1486、P-1547、 P-1548、P-1554、P-1566、P-1567、P-1570、P-1575、P-1576、P-1589、 P-1591、P-1602、P-1611、P-1621、P-1627、P-1656、P-1671、P-1687、 P-1700、P-1702、P-1711、P-1720、P-1722、P-1723、P-1724、P-1727、 P-1728、P-1729、P-1730、P-1731、P-1732、P-1737、P-1742、P-1748、 P-1749、P-1750、P-1751、P-1753、P-1755、P-1756、P-1757、P-1759、 P-1760、P-1764、P-1765、P-1767、P-1770、P-1776、P-1777、P-1778、 P-1779、P-1827、P-1828、P-1864、P-2007

表2g.對激酶Jnk3具有 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 活性之化合物

Jnk3:	P-0088、P-0132、P-0166、P-0636、P-0753、P-0774、P-0851、P-0991、P-1253、P-1289、P-1317、P-1318、P-1400、P-1445、P-1447、P-1486、P-1534、P-1546、P-1547、P-1548、P-1554、P-1566、P-1567、P-1570、P-1576、P-1589、P-1591、P-1610、P-1611、P-1618、P-1621、P-1636、P-1687、P-1702、P-1703、P-1704、P-1706、P-1707、P-1713、P-1716、P-1720、P-1722、P-1724、P-1742、P-1748、P-1749、P-1750、P-1753、P-1756、P-1757、P-1759、P-1764、P-1765、P-1767、P-1770、P-1775、P-1776、P-1777、P-1827、P-1828、P-1864、P-2007

表2h.對激酶Kit具有 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 活性之化合物

Kit:	P-0007、P-0088、P-0132、P-0166、P-0636、P-0685、P-0753、P-0773、P-0774、P-0776、P-0798、P-0806、P-0818、P-0837、P-0848、P-0850、P-0851、P-0853、P-0857、P-0860、P-0867、P-0874、P-0876、P-0877、P-0885、P-0889、P-0898、P-0907、P-0910、P-0911、P-0913、P-0931、P-0933、P-0937、P-0952、P-0954、P-0955、P-0956、P-0958、P-0964、P-0983、P-1009、P-1013、P-1246、P-1247、P-1249、P-1250、P-1251、P-1252、P-1253、P-1254、P-1255、P-1256、P-1257、P-1259、P-1260、P-1261、P-1262、P-1263、P-1264、P-1266、P-1267、P-1268、P-1269、P-1275、P-1289、P-1316、P-1317、P-1318、P-1396、P-1397、P-1400、P-1403、P-1431、P-1432、P-1433、P-1445、P-1446、P-1447、P-1449、P-1450、P-1455、P-1462、P-1466、P-1467、P-1470、P-1471、P-1486、P-1495、P-1531、P-1532、P-1534、P-1541、P-1542、P-1544、P-1545、P-1546、P-1547、P-1548、P-1549、P-1552、P-1553、P-1554、P-1559、P-1566、P-1567、P-1568、P-1569、P-1575、P-1576、P-1580、P-1581、P-1582、P-1583、P-1590、P-1591、P-1598、P-1599、P-1630、P-1671、P-1700、P-1703、P-1704、P-1705、P-1706、P-1707、P-1708、P-1709、P-1711、P-1712、P-1713、P-1714、P-1718、P-1719、P-1720、P-1733、P-1737、P-1739、P-1740、P-1767、P-1776、P-1783、P-1798、P-1822、P-1839、P-1840、P-1864、P-1865、P-1871、P-1872、P-1873、P-1878、P-1879、P-1881、P-1882、P-1980、P-1996、P-1997、P-1998

質體序列及PCR引子資訊：

B-Raf V600E

PCR因子

BRAF	BRAF437D-S	ACGGGACCATATGGATGATTGGGAGATTCCTGA (SEQ ID NO: 1)	4783
	BRAF722K-A	CACTGGTCGACTATTTTGGCAATGAGCGGGCCA (SEQ ID NO: 2)	4784
	BRAFV599E-S	GGTCTAGCTACAGAAAAATCTCGATGGAG (SEQ ID NO: 3)	893
	BRAFV599E-A	CTCCATCGAGATTTTCTGTAGCTAGACC (SEQ ID NO: 4)	894

P4254. pFastBacBD-CDC37 BRAF D437-K722-X, V600E

tattccggattattcataccgtcccaccatcgggcgcgggatctcgggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcaggattacgatatcccaacgaccgaaaacctg
M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggccatattggtgattgggagattcctgatgggcagattacagtgggacaa
Y F Q G H M D D W E I P D G Q I T V G Q
agaattggatctggatcatttggaaacagtctacaagggaaagtggcatgggtgatgtggca
R I G S G S F G T V Y K G K W H G D V A
gtgaaaatgttgaatgtgacagcacctacacctcagcagttacaagccttcaaaaatgaa
V K M L N V T A P T P Q Q L Q A F K N E
gtaggagtactcaggaaaacacgacatgtgaatatcctactcttcatgggctattccaca
V G V L R K T R H V N I L L F M G Y S T
aagccacaactggctattgttaccagtggtgtgagggtccagcttgtatcaccatctc
K P Q L A I V T Q W C E G S S L Y H H L
catatcattgagaccaaatttgagatgatcaaacttatagatattgcacgacagactgca
H I I E T K F E M I K L I D I A R Q T A
cagggcatggattacttacagccaagtcaatcatccacagagacctcaagagtaataat
Q G M D Y L H A K S I I H R D L K S N N
atatttcttcatgaagacctcacagtaaaaataggtgattttggtctagctacagaaaaa
I F L H E D L T V K I G D F G L A T E K
tctcgatggagtgggtcccatcagtttgaacagttgtctggatccattttgtggatggca
S R W S G S H Q F E Q L S G S I L W M A
ccagaagtcacagaatgcaagataaaaatccatacagctttcagtcagatgtatatgca
P E V I R M Q D K N P Y S F Q S D V Y A
tttggaaattgttctgtatgaattgatgactggacagttaccttattcaaacatcaacaac
F G I V L Y E L M T G Q L P Y S N I N N
agggaccagataatttttatggtgggacgaggataacctgtctccagatctcagtaaggta
R D Q I I F M V G R G Y L S P D L S K V
cggagtaactgtccaaaagccatgaagagattaatggcagagtgccctcaaaaagaaaaga
R S N C P K A M K R L M A E C L K K K R
gatgagagaccactctttcccaaattctcgccctctattgagctgctggcccgctcattg
D E R P L F P Q I L A S I E L L A R S L
ccaaaatagtcgactagagacctgcagttctcgaggcatgcggtaccaagctt (SEQ ID NO: 5)
P K - (SEQ ID NO: 6)

Kit

PCR引子

KIT	8K1A	ATGTACGAAGTTCAGTGGAAAGTTGTTGAAGAAATCAACGG (SEQ ID NO: 7)	1776
	8K1B	GGTCGATGTAAACGTAGTTGTTACCGTTGATTCTTCAACAACCTTT (SEQ ID NO: 8)	1777
	8K2A	AACAACCTACGTTTACATCGACCCGACCCAGCTGCCGTACGAC (SEQ ID NO: 9)	1779
	8K2B	GTTACGCGGGAACCTCCATTTGTGGTCGTACGGCAGCTGGGTC (SEQ ID NO: 10)	1781
	8K3A	AAATGGGAGTTCCCGCGTAACCGTCTGTCTTTCGGTAAAACCC (SEQ ID NO: 11)	1782
	8K3B	ACCGAACGCACCCGCACCCAGGGTTTTACCGAAAGACAGAC (SEQ ID NO: 12)	1783
	8K4A	GGTGCGGGTGCGTTCGGTAAAGTTGTTGAAGCGACCGCGTACG (SEQ ID NO: 13)	1784
	8K4B	GCCGCGTCAGATTTGATCAGACCGTACGCGGTGCGTTCAAC (SEQ ID NO: 14)	1785
	8K5A	CTGATCAAATCTGACGCGGCGATGACCGTTGCGGTAAATGC (SEQ ID NO: 15)	1786
	8K5B	GTCAGGTGCGCAGACGGTTTTAGCATTTTAACCGCAACGGTCA (SEQ ID NO: 16)	1787
	8K6A	AAACCGTCTGCGCACCTGACCGAACGTGAAGCGCTGATGTCTG (SEQ ID NO: 17)	1788
	8K6B	CCAGGTAAGACAGAACTTTCAGTTCAGACATCAGCGCTTCACGT (SEQ ID NO: 18)	1789
	8K7A	CTGAAAGTTCTGTCTTACCTGGGTAACCATGAACATCGTTAA (SEQ ID NO: 19)	1791
	8K7B	GGTGCACGCACCCAGCAGGTAAACGATGTTTATGTGGTTAC (SEQ ID NO: 20)	1792
	8K8A	CTGCTGGGTGCGTGACCATCGGTGGTCCGACCTGGTTATCA (SEQ ID NO: 21)	1793
	8K8B	GTCACCGTAGCAGCAGTATTCGGTGATAACCAGGGTCGGACCA (SEQ ID NO: 22)	1794
	8K9A	GAATACTGCTGCTACCGTGACCTGCTGAACTTCTGCGTCGTA (SEQ ID NO: 23)	1795
	8K9B	AGAGCAGATGAAAGAGTCACGTTTACGACGCAGGAAGTTCAGC (SEQ ID NO: 24)	1796
	8K10A	CGTGACTCTTTCATCTGCTCTAAACAGGAAGACCACGCGGAAG (SEQ ID NO: 25)	1797
	8K10B	CAGCAGGTTTTTGTACAGCGCCGCTTCCGCGTGGTCTTCCTGT (SEQ ID NO: 26)	1798
	8K11A	GCGCTGTACAAAAACCTGCTGCACTCTAAAGAATCTTCTTGCTC (SEQ ID NO: 27)	1799
	8K11B	CCATGTATTCGTTGGTAGAGTCAGAGCAAGAAGATTCTTAGAGT (SEQ ID NO: 28)	1811
	8K11A	GACTCTACCAACGAATACATGGACATGAAACCGGGTGTTCCTTA (SEQ ID NO: 29)	1812
	8K11B	TCCGCTTTGGTCGGAACAACGTAAGAAACACCCGGTTTCATGT (SEQ ID NO: 30)	1813

8K12A	GTTGTTCCGACCAAAGCGGACAAACGTCGTTCTGTTTCGTATCG (SEQ ID NO: 31)	1814
8K12B	TAACGTCACGTTTCGATGTAAGAACCGATACGAACAGAACGACGTTT (SEQ ID NO: 32)	1815
8K13A	TCTTACATCGAACGTGACGTTACCCCGGCGATCATGGAAGACG (SEQ ID NO: 33)	1816
8K13B	CCAGGTCCAGCGCCAGTTCGTCGTCTTCCATGATCGCCGG (SEQ ID NO: 34)	1817
8K14A	GAACTGGCGCTGGACCTGGAAGACCTGCTGTCTTTCTCTTACC (SEQ ID NO: 35)	1818
8K14B	GAACGCCATACCTTTCGCAACCTGGTAAGAGAAAGACAGCAGGT (SEQ ID NO: 36)	1819
8K15A	GTTGCGAAAGGTATGGCGTTCCTGGCGTCTAAAACTGCATCCA (SEQ ID NO: 37)	1821
8K15B	CGCGCCGCCAGGTCACGGTGGATGCAGTTTTTAGACGCC (SEQ ID NO: 38)	1822
8K16A	CGTGACCTGGCGGCGCGTAACATCCTGCTGACCCACGGTCG (SEQ ID NO: 39)	1823
8K16B	ACCGAAGTCGCAGATTTTGGTGATACGACCGTGGGTCAGCAGG (SEQ ID NO: 40)	1824
8K17A	ACCAAAATCTGCGACTTCGGTCTGGCGCGTGACATCAAAAACG (SEQ ID NO: 41)	1825
8K17B	GTTACCTTTAACAACGTAGTTAGAGTCGTTTTTGATGTCACGCGCC (SEQ ID NO: 42)	1826
8K18A	TCTAACTACGTTGTTAAAGGTAACGCGCGTCTGCCGGTTAAATG (SEQ ID NO: 43)	1827
8K18B	GAAGATAGATTCCGCGCCATCCATTAAACCGGCAGACGCGC (SEQ ID NO: 44)	1829
8K19A	ATGGCGCCGGAATCTATCTTCAACTGCGTTTACACCTTCGAATC (SEQ ID NO: 45)	1831
8K19B	GATACCGTAAGACCAAACGTCAGATTCTGAAGGTGTAAACGCAG (SEQ ID NO: 46)	1832
8K20A	GACGTTTGGTCTTACGGTATCTTCTGTGGGAACTGTTCTCTC (SEQ ID NO: 47)	1833
8K20B	CCTGTGGGAACTGTTCTCTCTGGGTTCTTCTCCGTACCCGG (SEQ ID NO: 48)	1834
8K21A	GGTTCTTCTCCGTACCCGGGTATGCCGGTTGACTCTAAATTCTAT (SEQ ID NO: 49)	1835
8K21B	CGGAAACCTTCTTTGATCATTTTGTAGAATTTAGAGTCAACCGGC (SEQ ID NO: 50)	1836
8K22A	AAAATGATCAAAGAAGGTTTCCGTATGCTGTCTCCGGAACACG (SEQ ID NO: 51)	1837
8K22B	ATGTCGTACATTTCGCGCGCGCGTGTCCGGAGACAGCATA (SEQ ID NO: 52)	1838
8K23A	CCGGCGGAAATGTACGACATCATGAAACCTGCTGGGACGCG (SEQ ID NO: 53)	1839
8K23B	AAGGTCGGACGTTTCAGCGGGTCCGCGTCCCAGCAGGTTTTTC (SEQ ID NO: 54)	1841
8K24A	CCGCTGAAACGTCCGACCTTCAAACAGATCGTTCAGCTGATCG (SEQ ID NO: 55)	1842
8K24B	TTGGTAGATTCAGAGATCTGTTTTTCGATCAGCTGAACGATCTGTT (SEQ ID NO: 56)	1843
8K25A	AAACAGATCTCTGAATCTACCAACCACATCTACTCTAACCTGGC (SEQ ID NO: 57)	1844

8K25B	TGACGGTTCGGAGAGCAGTTCGCCAGGTTAGAGTAGATGTGG (SEQ ID NO: 58)	1845
8K26A	AACTGCTCTCCGAACCGTCAGAAACCGGTTGTTGACCACTCTG (SEQ ID NO: 59)	1846
8K26B	GTAGAACCAACAGAGTTGATACGAACAGAGTGGTCAACAACCGGT (SEQ ID NO: 60)	1847
8K27A	CGTATCAACTCTGTTGGTTCTACCGCGTCTTCTTCTCAGCCG (SEQ ID NO: 61)	1848
8K27B	AACGTCGTCGTGAACCAGCAGCGGCTGAGAAGAAGACGCG (SEQ ID NO: 62)	1849
8K-F	GTTGTTTCATATGTACGAAGTTCAGTGGAAG (SEQ ID NO: 63)	1851
8K-R	GTTGTTTGTGCGACTAAACGTCGTCGTGAACCAGCAG (SEQ ID NO: 64)	1852
KIT COD- K948X	GTTCTTGTGCGACTATTCTGACGGTTCGGAGAGC (SEQ ID NO: 65)	3411

P1332.N6 BI PTP KIT M552-K948-X COD

taatacgactcactataggggaattgtgagcgggataacaattcccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgtacgaa
 M G H H H H H H M Y E
 gttcagtggaagttgttgaagaaatcaacggtaacaactacgtttacatcgaccgcacc
 V Q W K V V E E I N G N N Y V Y I D P T
 cagctgccgtacgaccacaaatgggagttcccgcgtaaccgtctgtctttcggtaaaacc
 Q L P Y D H K W E F P R N R L S F G K T
 ctgggtgcgggtgcgttcggtaaaagttgttgaagcgaccgcgtacggctctgatcaaatct
 L G A G A F G K V V E A T A Y G L I K S
 gacgcggcgatgaccgttgcggttaaaatgctgaaacgtctgcgcacctgaccgaacgt
 D A A M T V A V K M L K P S A H L T E R
 gaagcgctgatgtctgaactgaaagttctgtcttacctgggtaaccacatgaacatcgtt
 E A L M S E L K V L S Y L G N H M N I V
 aacctgctgggtgcgtgcaccatcgggtgggtccgaccctgggttatcacgaataactgctgc
 N L L G A C T I G G P T L V I T E Y C C
 tacggtgacctgctgaacttctgctgcgtgtaaacgtgactctttcatctgctctaaacag
 Y G D L L N F L R R K R D S F I C S K Q
 gaagaccacgcggaagcggcgctgtacaaaaacctgctgcactctaaagaatcttcttgc
 E D H A E A A L Y K N L L H S K E S S C
 tctgactctaccaacgaatacatggacatgaaacgggtggttcttacgttggtccgacc
 S D S T N E Y M D M K P G V S Y V V P T
 aaagcggacaaacgtcgttctgttcgtatcgggttcttacatcgaacgtgacgttaccaccg
 K A D K R R S V R I G S Y I E R D V T P
 gcgatcatggaagacgacgaactggcgctggacctggaagacctgctgtctttctcttac
 A I M E D D E L A L D L E D L L S F S Y
 caggttgcgaaaggtatggcggttcctggcgctctaaaaactgcacccacgtgacctggcg
 Q V A K G M A F L A S K N C I H R D L A
 gcgcgtaacatcctgctgacccacgggtcgatcaccaaaaatctgcgacttcgggtctggcg
 A R N I L L T H G R I T K I C D F G L A
 cgtgacatcaaaaaacgactctaaactacgttggttaaaggtaacgcgcgtctgcccgttaaa
 R D I K N D S N Y V V K G N A R L P V K
 tggatggcgccggaatctatcttcaactgcgtttacaccttcgaatctgacgtttgggtct
 W M A P E S I F N C V Y T F E S D V W S
 tacgggtatcttctggtgggaactgttctctctggttcttctccgtacccgggtatgccg
 Y G I F L W E L F S L G S S P Y P G M P

gttgactctaaattctacaaaatgatcaaagaaggtttccgtatgctgtctccggaacac
V D S K F Y K M I K E G F R M L S P E H
gcgcgcggcggaatgtacgacatcatgaaaacctgctgggacgcggacccgctgaaacgt
A P A E M Y D I M K T C W D A D P L K R
ccgaccttcaaacagatcgttcagctgatcgaaaaacagatctctgaatctaccaaccac
P T F K Q I V Q L I E K Q I S E S T N H
atctactctaacctggcgaaactgctctccgaaccgtcagaaatagtcgactgaaaaagga
I Y S N L A N C S P N R Q K - (SEQ ID NO: 67)
agagt (SEQ ID NO: 66)

MEK1基質

PCR引子

MEK1	MEK1-S	CGGGTCCCATATGCCCAAGAAGAAGCCGAC (SEQ ID NO: 68)	755
	MEK-HIS	GTTCGTTGTCGACGACGCCAGCAGCATGGGTTG (SEQ ID NO: 69)	2127
	K97A-1 (K104A)	CTAATTCATCTGGAGATCGCGCCCGCAATCCGG (SEQ ID NO: 70)	2023
	K97A-2 (K104A)	CCGATTGCGGGCGCGATCTCCAGATGAATTAG (SEQ ID NO: 71)	2024

P1277. pGEX-BIO MEK1 K97A
atgtccctatactagggttattggaaaaattaagggccttggtgcaaccactcgacttctt
M S P I L G Y W K I K G L V Q P T R L L
ttggaatatcttgaaagaaaatatgaagagcatttgatgagcgcatgaaggatgataaa
L E Y L E E K Y E E H L Y E R D E G D K
tggcgaaacaaaaagtttgaaattgggtttggagtttcccaatcttcttattatattgat
W R N K K F E L G L E F P N L P Y Y I D
ggtgatgttaaattaacacagtcctatggccatcatacgttatatagctgacaagcacaac
G D V K L T Q S M A I I R Y I A D K H N
atggttgggtggttggtccaaaagagcgtgcagagatttcaatgcttgaaaggagcggtttg
M L G G C P K E R A E I S M L E G A V L
gatattagatacgggttttcgagaattgcatatagtaaagactttgaaactctcaaagtt
D I R Y G V S R I A Y S K D F E T L K V
gattttcttagcaagctacctgaaatgctgaaaatgttcgaagatcgtttatgtcataaa
D F L S K L P E M L K M F E D R L C H K
acatatttaaatgggtgatcatgtaaccatcctgacttcatgttgatgacgtcttgat
T Y L N G D H V T H P D F M L Y D A L D
gttggtttatatacatggacccaatgtgcctggatgcgttcccaaaattagttgttttaa
V V L Y M D P M C L D A F P K L V C F K
aaacgtattgaagctatcccacaaattgataagtaacttgaaatccagcaagtatatagca
K R I E A I P Q I D K Y L K S S K Y I A
tggcctttgcagggtggaagccacgtttggtggtggcgaccatcctccaaaatcggat
W P L Q G W Q A T F G G G D H P P K S D
ctggttccgcgtggatctcatatgcccagaagaagcgcgacccatccagctgaaccg
L V P R G S H M P K K K P T P I Q L N P
gccccgacggctctgcagttaacgggaccagctctgcggagaccaacttgaggcccttg
A P D G S A V N G T S S A E T N L E A L
cagaagaagctggaggagctagagcttgatgagcagcagcgaaagcgcccttgaggcctt
Q K K L E E L E L D E Q Q R K R L E A F
cttaccagaagcagaagggtgggagaactgaaggatgacgactttgagaagatcagtgag
L T Q K G E L K D D D F E K I S E
ctgggggctggcaatggcggtgtggtgttcaaggctcccacaagccttctggcctggtc
L G A G N G G V V F K V S H K P S G L V
atggccagagcgctaattcatctggagatcaaaccgcaatccggaaccagatcataagg
M A R A L I H L E I K P A I R N Q I I R

```

gagctgcagggttctgcatgagtgcaactctccgtacatcgtgggttctatggtgcgttc
E L Q V L H E C N S P Y I V G F Y G A F
tacagcgatggcgagatcagtatctgcatggagcacatggatggagggttctctggatcaa
Y S D G E I S I C M E H M D G G S L D Q
gtcctgaagaaagctggaagaattcctgaacaaatttttaggaaaagttagcattgctgta
V L K K A G R I P E Q I L G K V S I A V
ataaaaggcctgacatatctgagggagaaagcacaagatcatgcacagagatgtcaagccc
I K G L T Y L R E K H K I M H R D V K P
tccaacatcctagtcactcccggtggggagatcaagctctgtgactttggggtcagcggg
S N I L V N S R G E I K L C D F G V S G
cagctcatcgactccatggccaactccttcgtgggcacaaggctcctacatgtcgccagaa
Q L I D S M A N S F V G T R S Y M S P E
agactccaggggactcattactctgtgcagtcagacatctggagcatgggactgtctctg
R L Q G T H Y S V Q S D I W S M G L S L
gtagagatggcgggttgagggtatcccatccctcctccagatgccaaggagctggagctg
V E M A V G R Y P I P P P D A K E L E L
atgtttgggtgccagggtggaaggagatggcggctgagacccacccaggccaaggaccccc
M F G C C Q V E G D A A E T P P R P R T P
gggaggcccttagctcatagcggaatggacagccgacctcccatggcaatttttgagttg
G R P L S S Y G M D S R P P M A I F E L
ttggattacatagtcacagagcctcctccaaaactgcccagtgaggagtggttcagtctggaa
L D Y I V N E P P P K L P S G V F S L E
tttcaagattttgtaataaatgcttaataaaaaaccccgagagagagcagatttgag
F Q D F V N K C L I K N P A E R A D L K
caactcatggttcatgcttttatcaagagatctgatgctgaggaagtggattttgcagg
Q L M V H A F I K R S D A E E V D F A G
tggtctgtctccaccatcggccttaaccagcccagcacaccaacccatgctgtggtgcgc
W L C S T I G L N Q P S T P T H A A G V
gtcgacctgaacgacatcttcgaagctcagaaaatcgaaatggcacccgttagaattc
V D L N D I F E A Q K I E W H R -
( 核 酸      SEQ ID NO: 72 )
( 多 肽      SEQ ID NO: 73 )

```

由本發明所涵蓋之某些方法之其他實例可見於以下申請案：2004年6月17日申請之美國臨時申請案第60/580,898號；2005年5月17日申請之美國臨時申請案第60/682,076號；2005年5月17日申請之美國臨時申請案第60/682,058號；2005年5月17日申請之美國臨時申請案第60/682,063號；2005年5月17日申請之美國臨時申請案第60/682,051號；2005年5月17日申請之美國臨時申請案第60/682,042號；2005年6月22日申請之美國臨時申請案第60/692,750號及2005年6月22日申請之美國臨時申請案第60/692,960號；且為達所有目的，包括所有說明書、圖及表在內之所有該等申請案全文均以引用的方式併入本文。

說明書中所引用之所有專利及其他參考文獻表示熟習本發明所屬技術領域者之程度，且以其包括任何表及圖在內之全文引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同已個別地將各參考文獻以引用的方式併入一般。

熟習此項技術者易於瞭解本發明極適於獲得所述目標及優勢，以及彼等其中所固有之目標及優勢。本文所描述之目前代表較佳實施例的方法、變化及組合物爲例示性的，且並不意欲限制本發明之範疇。其中之改變及其他用途應由熟習此項技術者想到，其涵蓋於本發明之精神並由申請專利範圍之範疇界定。

對於熟習此項技術者易於顯而易見，可對本文所揭示之本發明做出不同替代及修改而不悖離本發明之範疇及精神。舉例而言，可對Ret及Ret代用品蛋白之結晶或共結晶條件進行改變及/或可使用不同激酶域序列。因此，此等其他實施例在本發明及以下申請專利範圍之範疇內。

可在不存在本文所未明確揭示之任何要素、限制下適當地實施本文所說明性描述之本發明。因此，例如在本文之每種情形下，術語"包含"、"基本上由.....組成"及"由.....組成"中之任一者均可由其中另外兩個術語所替換。所採用之術語及表述用作描述而非限制之術語，且在使用該等術語及表述中並不意欲排除所展示及所描述之特徵的等同情況或其部分，但應瞭解各種修改可能在所主張之本發明範疇以內。因此，應瞭解，儘管本發明已由較佳實施例及可選特徵所明確揭示，但本文所揭示之概念之修改及變更可由熟習此項技術者採用，且認爲該等修改及變更係在由所附之申請專利範圍所定義之本發明範疇之內。

此外，當根據馬庫西(Markush)組或其他替代分組描述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者應瞭解，本發明亦因此係根據任何馬庫西組或其他組之個別成員或者子群成員而得以描述。

同樣，除非相反說明，否則當將各種數值提供於實施例時，藉由採用任何兩個不同於範圍終點之值來描述其他實施例。該等範圍亦在本發明所描述之範疇之內。

因此，其他實施例係在本發明之範疇以內且在以下申請專利範圍以內。

序 列 表

<110>美商普雷辛肯公司(PLEXXIKON, INC.)

<120>用於激酶調節的化合物及方法及其適應症

<130> 039363-2850

<140> 095122373

<141> 2006-06-21

<150> US 60/692,960

<151> 2005-06-22

<150> US 60/731,528

<151> 2005-10-28

<160> 73

<170> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 1

acgggaccat atggatgatt gggagattcc tga 33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 2

cactgggcga ctattttggc aatgagcggg cca 33

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 3
ggtctagcta cagaaaaatc tcgatggag 29

<210> 4
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 4
ctccatcgag attttictgt agctagacc 29

<210> 5
<211> 1006
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成質體

<220>
<221> CDS
<222> (56)..(961)

<400> 5
tattccggat tattcatacc gtcccacat cgggcgcgga tctcgggccg aaacc atg 58
Met
1

tcg tac tac cat cac cat cac cat cac gat tac gat atc cca acg acc 106
Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr
5 10 15

gaa aac ctg tat ttt cag ggc cat atg gat gat tgg gag att cct gat 154
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro Asp
20 25 30

ggg cag att aca gtg gga caa aga att gga tct gga tca ttt gga aca 202
Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly Thr
35 40 45

gtc tac aag gga aag tgg cat ggt gat gtg gca gtg aaa atg ttg aat 250
Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu Asn
50 55 60 65

gtg aca gca cct aca cct cag cag tta caa gcc ttc aaa aat gaa gta	298
Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu Val	
70 75 80	
gga gta ctc agg aaa aca cga cat gtg aat atc cta ctc ttc atg ggc	346
Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met Gly	
85 90 95	
tat tcc aca aag cca caa ctg gct att gtt acc cag tgg tgt gag ggc	394
Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu Gly	
100 105 110	
tcc agc ttg tat cac cat ctc cat atc att gag acc aaa ttt gag atg	442
Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu Met	
115 120 125	
atc aaa ctt ata gat att gca cga cag act gca cag ggc atg gat tac	490
Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp Tyr	
130 135 140 145	
tta cac gcc aag tca atc atc cac aga gac ctc aag agt aat aat ata	538
Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn Ile	
150 155 160	
ttt ctt cat gaa gac ctc aca gta aaa ata ggt gat ttt ggt cta gct	586
Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala	
165 170 175	
aca gaa aaa tct cga tgg agt ggg tcc cat cag ttt gaa cag ttg tct	634
Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu Ser	
180 185 190	
gga tcc att ttg tgg atg gca cca gaa gtc atc aga atg caa gat aaa	682
Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp Lys	
195 200 205	
aat cca tac agc ttt cag tca gat gta tat gca ttt gga att gtt ctg	730
Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val Leu	
210 215 220 225	
tat gaa ttg atg act gga cag tta cct tat tca aac atc aac aac agg	778
Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn Arg	
230 235 240	
gac cag ata att ttt atg gtg gga cga gga tac ctg tct cca gat ctc	826
Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp Leu	
245 250 255	
agt aag gta cgg agt aac tgt cca aaa gcc atg aag aga tta atg gca	874
Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met Ala	
260 265 270	

gag tgc ctc aaa aag aaa aga gat gag aga cca ctc ttt ccc caa att 922
 Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln Ile
 275 280 285

ctc gcc tct att gag ctg ctg gcc cgc tca ttg cca aaa tagtcgacta 971
 Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys
 290 295 300

gagcctgcag tctcgaggca tgcggtacca agctt 1006

<210> 6
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成蛋白質構築體

<400> 6
 Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro
 20 25 30

Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly
 35 40 45

Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu
 50 55 60

Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu
 65 70 75 80

Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met
 85 90 95

Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu
 100 105 110

Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu
 115 120 125

Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp
 130 135 140

Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn
 145 150 155 160

Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu
 165 170 175

Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu
180 185 190

Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp
195 200 205

Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val
210 215 220

Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn
225 230 235 240

Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met
260 265 270

Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln
275 280 285

Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys
290 295 300

<210> 7
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 7
atgtacgaag ttcagtgga agttgttgaa gaaatcaacg g 41

<210> 8
<211> 46
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 8
ggtcgatgta aacgtagltg ttaccgttga tttcttcaac aacttt 46

<210> 9
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 9
aacaactacg ttacatcga cccgacccag ctgccgtacg ac 42

<210> 10
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 10
gttacgcggg aactcccatt tgtggtcgta cggcagctgg gtc 43

<210> 11
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 11
aaatgggagi tcccgcgtaa ccgtctgtct ttcggtaaaa ccc 43

<210> 12
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 12
accgaacgca cccgcaccca gggttttacc gaaagacaga c 41

<210> 13

•	<211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
•	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
	<400> 13 ggtagcgggtg cggtcggtaa agttgttgaa gcgaccgcgt acg	43
	<210> 14 <211> 41 <212> DNA <213> 人工序列	
●	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
	<400> 14 gccgcgtcag atttgatcag accgtacgcg gtcgcttcaa c	41
	<210> 15 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
●	<400> 15 ctgatcaaat ctgacgcggc gatgaccgtt gcggttaaaa tgc	43
	<210> 16 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
	<400> 16 gtcaggtagcg cagacggttt cagcatttta accgcaacgg tca	43
	<210> 17 <211> 43	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 17
aaaccgtctg cgcacctgac cgaacgtgaa gcgctgatgt ctg 43

<210> 18
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 18
ccaggtaaga cagaactttc agttcagaca tcagcgcttc acgt 44

<210> 19
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 19
ctgaaagttc tgtcttacct gggtaaccac atgaacatcg ttaa 44

<210> 20
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 20
ggtgcacgca cccagcaggt taacgatgtt catgtggtta c 41

<210> 21
<211> 43
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 21

ctgctgggtg cgtgcaccai cgggtgggccg accctgggta tca 43

<210> 22

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 22

gtcaccgtag cagcagtatt cggtgataac cagggtcgga cca 43

<210> 23

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 23

gaatactgct gctacgggtga cctgctgaac ttccctgcgtc gta 43

<210> 24

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 24

agagcagatg aaagagtcac gtttacgacg caggaagttc agc 43

<210> 25

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 25
cgtgactctt tcatctgctc taaacaggaa gaccacgcgg aag 43

<210> 26
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 26
cagcaggttt ttgtacagcg ccgcttccgc ggggtcttcc tgt 43

<210> 27
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 27
gcgctgtaca aaaacctgct gcactctaaa gaatcttctt gctc 44

<210> 28
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 28
ccatgtattc gttggtagag tcagagcaag aagattcttt agagt 45

<210> 29
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

-	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
-	<400> 29 gactctiacca acgaatacat ggacalgaaa ccgggtgttt ctta	44
	<210> 30 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
●	<400> 30 tccgctttgg tcggaacaac gtaagaaaca cccggtttca tgt	43
	<210> 31 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
	<400> 31 gttggtccga ccaaagcgga caaacgtcgt tctgttcgta tcg	43
●	<210> 32 <211> 46 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
	<400> 32 taacgtcacg ttcgatgtaa gaaccgatac gaacagaacg acgttt	46
	<210> 33 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220>	

<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 33
tcttacatcg aacgtgacgt taccgccg atcatggaag acg 43

<210> 34
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 34
ccagggtccag cgccagttcg tcgtcttcca tgaicgccgg 40

<210> 35
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 35
gaactggcgc tggacctgga agacctgtg tctttctctt acc 43

<210> 36
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 36
gaacgccata cctttcgcaa cctggtaaga gaaagacagc aggt 44

<210> 37
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 37
gttgcgaaag gtatggcglt cctggcgtcl aaaaacigca tcca 44

<210> 38
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 38
cgcgccgcca ggtcacggig gatgcagitt ttagacgcc 39

<210> 39
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 39
cgtgacctgg cggcgcgtaa catcctgctg acccacggic g 41

<210> 40
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 40
accgaagtcg cagattttgg tgatacgacc gtgggtcagc agg 43

<210> 41
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 41 accaaaatct gcgacttcgg tctggcgcgt gacatcaaaa acg	43
<210> 42 <211> 46 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 42 gttaccttta acaacgtagt tagagtcgtt ttgatgtca cgcgcc	46
<210> 43 <211> 44 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 43 tctaactacg ttgttaaagg taacgcgcgt ctgccggtta aatg	44
<210> 44 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 44 gaagatagat tccggcgcca tccatttaac cggcagacgc gc	42
<210> 45 <211> 44 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	

<400> 45 atggcgccgg aatctaictt caactgcgtt tacaccttcg aatc	44
<210> 46 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 46 gataccgtaa gaccaaactg cagattcgaa ggtglaaacg cag	43
<210> 47 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 47 gacgtttggt cttacggtat cticctgtgg gaactgttct ctc	43
<210> 48 <211> 41 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 48 cctgtgggaa ctgttccttc tgggttcttc tccgtaccgg g	41
<210> 49 <211> 45 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 49 ggttcttctc cgtaccgggg taigccgggt gactctaaat tctat	45

<210> 50
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 50
cggaacctt ctttgatcat ttgtagaat ttagagtcaa ccggc 45

<210> 51
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 51
aaaatgatca aagaaggttt ccgtatgctg tctccggaac acg 43

<210> 52
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 52
atgtcgtaca ttccgccgg cgcgtgttcc ggagacagca ta 42

<210> 53
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 53
ccggcggaaa tgtacgacat catgaaaacc tgctgggacg cg 42

<210> 54 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子 <400> 54 aaggicggac gtttcagcgg gtccgcgtcc cagcaggttt tc	42
<210> 55 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子 <400> 55 ccgctgaaac gtccgacctt caaacagatc gttcagctga tgc	43
<210> 56 <211> 46 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子 <400> 56 ttggtagatt cagagatctg tttttcgatc agctgaacga tctgtt	46
<210> 57 <211> 44 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成引子 <400> 57 aaacagatct ctgaatctac caaccacatc tactctaacc tggc	44

<210> 58
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 58
tgacggttcg gagagcagtt cgccaggtta gagtagatgt gg 42

<210> 59
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 59
aacigctctc cgaaccgtca gaaaccggtt gttgaccact ctg 43

<210> 60
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 60
gtagaaccaa cagagttgat acgaacagag tggtaacaa ccggt 45

<210> 61
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 61
cgtatcaact ctgttggttc taccgctct tcttctcagc cg 42

<210> 62
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 62
aacgtcgtcg tgaaccagca gcggctgaga agaagacgcg 40

<210> 63
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 63
gttgtttcat atgtacgaag ttcagtggaa ag 32

<210> 64
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 64
gttgtttgtc gactaaacgt cgtcgtgaac cagcag 36

<210> 65
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 65
gttcttgtcg actatttctg acggttcggg gagc 34

<210> 66

<211> 1325

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成質體

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1302)

<400> 66

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atataacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg 114

Met Gly His His His His His His Met

1

5

tac gaa gtt cag tgg aaa gtt gtt gaa gaa atc aac ggt aac aac tac 162

Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr

10

15

20

25

ggt tac atc gac ccg acc cag ctg ccg tac gac cac aaa tgg gag ttc 210

Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe

30

35

40

ccg cgt aac cgt ctg tct ttc ggt aaa acc ctg ggt gcg ggt gcg ttc 258

Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe

45

50

55

ggt aaa gtt gtt gaa gcg acc gcg tac ggt ctg atc aaa tct gac gcg 306

Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala

60

65

70

gcg atg acc gtt gcg gtt aaa atg ctg aaa ccg tct gcg cac ctg acc 354

Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr

75

80

85

gaa cgt gaa gcg ctg atg tct gaa ctg aaa gtt ctg tct tac ctg ggt 402

Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly

90

95

100

105

aac cac atg aac atc gtt aac ctg ctg ggt gcg tgc acc atc ggt ggt 450

Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly

110

115

120

ccg acc ctg gtt atc acc gaa tac tgc tgc tac ggt gac ctg ctg aac 498

Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn

125

130

135

ttc ctg cgt cgt aaa cgt gac tct ttc atc tgc tct aaa cag gaa gac	546
Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp	
140 145 150	
 cac gcg gaa gcg gcg ctg tac aaa aac ctg ctg cac tct aaa gaa tct	594
His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser	
155 160 165	
 tct tgc tct gac tct acc aac gaa tac atg gac atg aaa ccg ggt gtt	642
Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val	
170 175 180 185	
 tct tac gtt gtt ccg acc aaa gcg gac aaa cgt cgt tct gtt cgt atc	690
Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile	
190 195 200	
 ggt tct tac atc gaa cgt gac gtt acc ccg gcg atc atg gaa gac gac	738
Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp	
205 210 215	
 gaa ctg gcg ctg gac ctg gaa gac ctg ctg tct ttc tct tac cag gtt	786
Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val	
220 225 230	
 gcg aaa ggt atg gcg ttc ctg gcg tct aaa aac tgc atc cac cgt gac	834
Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp	
235 240 245	
 ctg gcg gcg cgt aac atc ctg ctg acc cac ggt cgt atc acc aaa atc	882
Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile	
250 255 260 265	
 tgc gac ttc ggt ctg gcg cgt gac atc aaa aac gac tct aac tac gtt	930
Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val	
270 275 280	
 gtt aaa ggt aac gcg cgt ctg ccg gtt aaa tgg atg gcg ccg gaa tct	978
Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser	
285 290 295	
 atc ttc aac tgc gtt tac acc ttc gaa tct gac gtt tgg tct tac ggt	1026
Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly	
300 305 310	
 atc ttc ctg tgg gaa ctg ttc tct ctg ggt tct tct ccg tac ccg ggt	1074
Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly	
315 320 325	
 atg ccg gtt gac tct aaa ttc tac aaa atg atc aaa gaa ggt ttc cgt	1122
Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg	
330 335 340 345	

atg ctg tct ccg gaa cac gcg ccg gcg gaa atg tac gac atc atg aaa 1170
Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys
350 355 360

acc tgc tgg gac gcg gac ccg ctg aaa cgt ccg acc ttc aaa cag atc 1218
Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile
365 370 375

gtt cag ctg atc gaa aaa cag atc tct gaa tct acc aac cac atc tac 1266
Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr
380 385 390

tct aac ctg gcg aac tgc tct ccg aac cgt cag aaa tagtcgactg 1312
Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys
395 400 405

aaaaaggaag agt 1325

<210> 67
<211> 405
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成蛋白質構築體

<400> 67
Met Gly His His His His His His Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val
1 5 10 15

Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln
20 25 30

Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe
35 40 45

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr
50 55 60

Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys
65 70 75 80

Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser
85 90 95

Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn
100 105 110

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu
115 120 125

Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp	
130						135					140					
Ser	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	
145					150					155					160	
Lys	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	
				165					170						175	
Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	
			180					185						190		
Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	
		195					200						205			
Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	
	210					215					220					
Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	
225					230					235					240	
Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	
			245						250					255		
Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	
			260					265					270			
Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	
		275					280					285				
Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr	
		290				295					300					
Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe	
305					310					315					320	
Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp	Ser	Lys	Phe	
				325					330					335		
Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro	Glu	His	Ala	
			340					345					350			
Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile	Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp	Ala	Asp	Pro	
		355					360					365				
Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile	Glu	Lys	Gln	
		370					375				380					
Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala	Asn	Cys	Ser	
385					390					395					400	
Pro	Asn	Arg	Gln	Lys												
				405												

<210> 68
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 68
cggggtcccat atgccaaga agaagccgac 30

<210> 69
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 69
gttcgttgtc gacgacgcca gcagcatggg ttg 33

<210> 70
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 70
ctaattcatc tggagatcgc gcccgcaatc cgg 33

<210> 71
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 71
ccggatigcg ggcgcatct ccagatgaat tag 33

- <210> 72
- <211> 1916
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成質體

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1908)

<400> 72
atg tcc cct ata cta ggt tat tgg aaa att aag ggc ctt gtg caa ccc 48
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

act cga ctt ctt ttg gaa tat ctt gaa gaa aaa tat gaa gag cat ttg 96
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

tat gag cgc gat gaa ggt gat aaa tgg cga aac aaa aag ttt gaa ttg 144
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

ggt ttg gag ttt ccc aat ctt cct tat tat att gat ggt gat gtt aaa 192
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

tta aca cag tct atg gcc atc ata cgt tat ata gct gac aag cac aac 240
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

atg ttg ggt ggt tgt cca aaa gag cgt gca gag att tca atg ctt gaa 288
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

gga gcg gtt ttg gat att aga tac ggt gtt tcg aga att gca tat agt 336
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

aaa gac ttt gaa act ctc aaa gtt gat ttt ctt agc aag cta cct gaa 384
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

atg ctg aaa atg ttc gaa gat cgt tta tgt cat aaa aca tat tta aat 432
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

ggt gat cat gta acc cat cct gac ttc atg ttg tat gac gct ctt gat 480
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

ggt ggt tta tac atg gac cca atg tgc ctg gat gcg ttc cca aaa tta 528
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

ggt tgt ttt aaa aaa cgt att gaa gct atc cca caa att gat aag tac 576
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

ttg aaa tcc agc aag tat ata gca tgg cct ttg cag ggc tgg caa gcc 624
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

acg ttt ggt ggt ggc gac cat cct cca aaa tcg gat ctg gtt ccg cgt 672
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

gga tct cat atg ccc aag aag aag ccg acg ccc atc cag ctg aac ccg 720
Gly Ser His Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro
225 230 235 240

gcc ccc gac ggc tct gca gtt aac ggg acc agc tct gcg gag acc aac 768
Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn
245 250 255

ttg gag gcc ttg cag aag aag ctg gag gag cta gag ctt gat gag cag 816
Leu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln
260 265 270

cag cga aag cgc ctt gag gcc ttt ctt acc cag aag cag aag gtg gga 864
Gln Arg Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Gln Lys Val Gly
275 280 285

gaa ctg aag gat gac gac ttt gag aag atc agt gag ctg ggg gct ggc 912
Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly
290 295 300

aat ggc ggt gtg gtg ttc aag gtc tcc cac aag cct tct ggc ctg gtc 960
Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu Val
305 310 315 320

atg gcc aga gcg cta att cat ctg gag atc aaa ccc gca atc cgg aac 1008
Met Ala Arg Ala Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn
325 330 335

cag atc ata agg gag ctg cag gtt ctg cat gag tgc aac tct ccg tac 1056
Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr
340 345 350

atc gtg ggc ttc tat ggt gcg ttc tac agc gat ggc gag atc agt atc 1104
Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile
355 360 365

```

-   tgc atg gag cac atg gat gga ggt tct ctg gat caa gtc ctg aag aaa 1152
    Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Lys
      370                375                380

-   gct gga aga att cct gaa caa att tta gga aaa gtt agc att gct gta 1200
    Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val
    385                390                395                400

    ata aaa ggc ctg aca tat ctg agg gag aag cac aag atc atg cac aga 1248
    Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His Arg
      405                410                415

    gat gtc aag ccc tcc aac atc cta gtc aac tcc cgt ggg gag atc aag 1296
    Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys
      420                425                430

    ctc tgt gac ttt ggg gtc agc ggg cag ctc atc gac tcc atg gcc aac 1344
    Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn
      435                440                445

    tcc ttc gtg ggc aca agg tcc tac atg tcg cca gaa aga ctc cag ggg 1392
    Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln Gly
      450                455                460

    act cat tac tct gtg cag tca gac atc tgg agc atg gga ctg tct ctg 1440
    Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu
    465                470                475                480

    gta gag atg gcg gtt ggg agg tat ccc atc cct cct cca gat gcc aag 1488
    Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys
      485                490                495

    gag ctg gag ctg atg ttt ggg tgc cag gtg gaa gga gat gcg gct gag 1536
    Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala Glu
      500                505                510

-   acc cca ccc agg cca agg acc ccc ggg agg ccc ctt agc tca tac gga 1584
    Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr Gly
      515                520                525

    atg gac agc cga cct ccc atg gca att ttt gag ttg ttg gat tac ata 1632
    Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr Ile
      530                535                540

    gtc aac gag cct cct cca aaa ctg ccc agt gga gtg ttc agt ctg gaa 1680
    Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu Glu
    545                550                555                560

    ttt caa gat ttt gtg aat aaa tgc tta ata aaa aac ccc gca gag aga 1728
    Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu Arg
      565                570                575

```

gca gat ttg aag caa ctc atg gtt cat gct ttt atc aag aga tct gat 1776
Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser Asp
580 585 590

gct gag gaa gtg gat ttt gca ggt tgg ctc tgc tcc acc atc ggc ctt 1824
Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly Leu
595 600 605

aac cag ccc agc aca cca acc cat gct gct ggc gtc gtc gac ctg aac 1872
Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val Val Asp Leu Asn
610 615 620

gac atc ttc gaa gct cag aaa atc gaa tgg cac cgt tagaattc 1916
Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Arg
625 630 635

<210> 73
<211> 636
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成蛋白質構築體

<400> 73
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

```

-   Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
    145                      150                      155                      160

~   Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
    165                      170                      175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
    180                      185                      190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
    195                      200                      205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
    210                      215                      220

Gly Ser His Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro
    225                      230                      235                      240

Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn
    245                      250                      255

Leu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln
    260                      265                      270

Gln Arg Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Gln Lys Val Gly
    275                      280                      285

Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly
    290                      295                      300

Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu Val
    305                      310                      315                      320

Met Ala Arg Ala Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn
    325                      330                      335

Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr
    340                      345                      350

Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile
    355                      360                      365

Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Lys
    370                      375                      380

Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val
    385                      390                      395                      400

Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His Arg
    405                      410                      415

```


Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys
420 425 430

Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn
435 440 445

Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln Gly
450 455 460

Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu
465 470 475 480

Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys
485 490 495

Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala Glu
500 505 510

Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr Gly
515 520 525

Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr Ile
530 535 540

Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu Glu
545 550 555 560

Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu Arg
565 570 575

Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser Asp
580 585 590

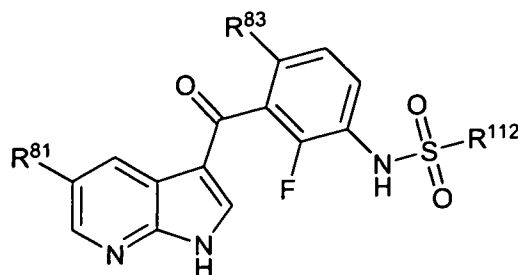
Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly Leu
595 600 605

Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val Val Asp Leu Asn
610 615 620

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Arg
625 630 635

申請專利範圍

1. 一種具有式IIIIm結構之化合物：



式IIIIm，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^{81} 係氫、氟、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙烯基、苯基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、經甲氧基取代之乙氧基、經N，N-二乙基胺基取代之乙氧基、經甲基取代之吡啶基、經甲基取代之咪唑基、經取代之吡啶基或經取代之苯基，其中該經取代之吡啶基的取代基為甲氧基、嗎啉基或哌啶基，其中該經取代之苯基的取代基為氟、氯、甲氧基、三氟甲基、羧基、氰基、N，N-二甲基胺基、鹽胺基、嗎啉基、嗎啉甲基、嗎啉羰基或經甲氧基取代之乙氧基；

R^{83} 係選自由氫、氟及氯組成之群；

R^{112} 係丙基、異丙基、丁基、N，N-二甲基胺基、哌啶基、苯基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、經甲氧羰基取代之呋喃基、經吡啶基取代之噻吩基或經取代之苯基，其中該經取代之苯基的取代基為氟、氯、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、丁氧基、三氟甲基、氰基或噁唑基。

2. 如請求項1之化合物，其中
 R^{81} 係氟、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、經甲氧基取代之乙氧基或經N，N-二乙基胺基取代之乙氧基。
3. 如請求項1之化合物，其中
 R^{81} 係苯基或經取代之苯基，其中該經取代之苯基的取代基為氟、氯、甲氧基、三氟甲基、羧基、氰基、N，N-二甲基胺基、鹽胺基、嗎啉基、嗎啉甲基、嗎啉羰基或經甲氧基取代之乙氧基。
4. 如請求項1之化合物，其中
 R^{81} 係嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、經甲基取代之吡啶基、經甲基取代之咪啶基、經取代之吡啶基，其中該經取代之吡啶基的取代基為甲氧基、嗎啉基或哌啶基。
5. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中 R^{112} 為丙基、異丙基或丁基。
6. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中 R^{112} 為N，N-二甲基胺基或哌啶基。
7. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中 R^{112} 為苯基或經取代之苯基，其中該經取代之苯基的取代基為氟、氯、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、丁氧基、三氟甲基、氰基或噁唑基。
8. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中 R^{112} 為噻吩基、苯并[b]噻吩基、經甲氧羰基取代之呋喃基或經吡啶基取代之噻吩基。
9. 一種組合物，其包含：
醫藥學上可接受之載劑；及
如請求項1-8中任一項之化合物。
10. 一種套組，其包含如請求項1-8中任一項之化合物或如請求項9之

組合物。

11. 一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之組合物之用途，其係用於製備治療其中調節Raf蛋白激酶活性可提供治療益處之疾病或病症之醫藥，其中Raf蛋白激酶係選自由B-Raf、B-Raf之任何突變體、c-Raf-1及c-Raf-1之任何突變體所組成之群。
12. 如請求項11之用途，其中該疾病或病症係選自由以下疾病組成之群：黑素瘤、膠質瘤、甲狀腺癌、肝癌、肺癌、大腸直腸癌、前列腺癌症、急性疼痛、慢性疼痛及多囊腎病。
13. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係黑素瘤。
14. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係甲狀腺癌。
15. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係大腸直腸癌。
16. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係肺癌。
17. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係前列腺癌。
18. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係肝癌。
19. 如請求項11之用途，其中該化合物係如請求項5或6中任一項之化合物，且該疾病或病症係膠質瘤。