



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311684 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101118448

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/26

印度

1510/DEL/2011

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：威瑪 阿許瓦尼庫瑪 VERMA, ASHWANI KUMAR (IN)；納卡斯瓦米 庫瑪阿古
魯巴蘭 NAGASWAMY, KUMARAGURUBARAN (IN)；夏瑪 拉里瑪 SHARMA,
LALIMA (IN)；葛什 索瑪 GHOSH, SOMA (IN)；卡雷 巴克里舒納拉姆常德拉
KALE, BALKRISHNA RAMCHANDRA (IN)；蒙多 阿尼路達 MONDAL,
ANIRUDDHA (IN)；斯里伐斯塔伐 普尼特庫瑪 SRIVASTAVA, PUNIT KUMAR
(IN)；德斯提達 蘇南達葛什 DASTIDAR, SUNANDA GHOSH (IN)；宮內理江
MIYAUCHI, RIE (JP)；村田健史 MURATA, TAKESHI (JP)；石崎雅之 ISHIZAKI,
MASAYUKI (JP)；永持雅敏 NAGAMUCHI, MASATOSHI (JP)；飯村信 IIMURA,
SHIN (JP)；莫敏 里吉文賈法 MOMIN, RIJWAN JAFFER (IN)；華格 普拉迪普
巴魯 WAGH, PRADIP BALU (IN)；潘薩爾 索納里納納薩赫伯 PANSARE, SONALI
NANASAHEB (IN)；瑪卡德 普拉摩德勞薩赫伯 MARKAD, PRAMOD
RAOSAHEB (IN)；凱納爾 猶吉舒巴拉薩赫伯 KHAIRNAR, YOGESH
BALASAHEB (IN)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 240 頁

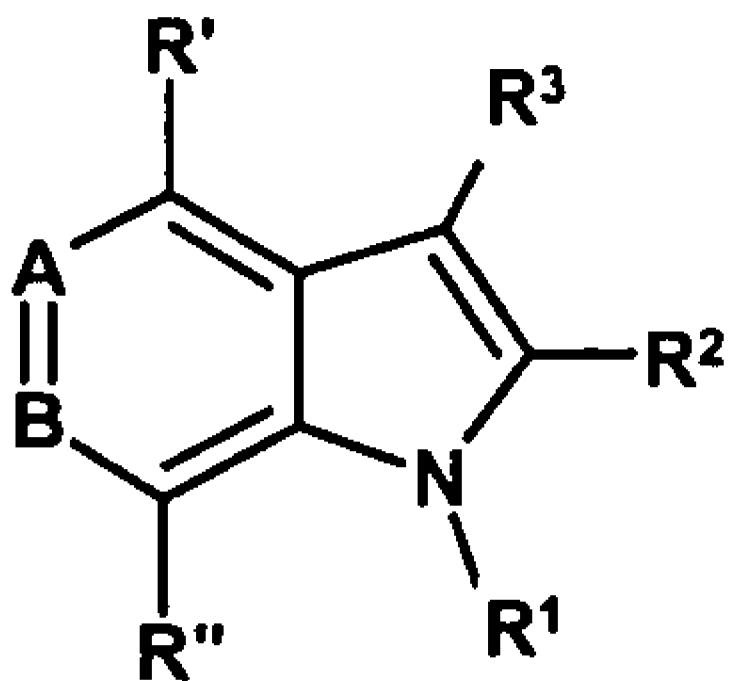
(54)名稱

作為蛋白質激酶抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供一種雜環式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A、A'、B、D、R¹、R² 及 R³ 如本文中之定義，包含式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物，製造方法及其之使用方法。尤其，本發明提供一種用於治療或預防與蛋白質激酶有關之疾病、症狀或失調之式(I)化合物，該激酶較佳為傑納斯激酶家族。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311684 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101118448

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/26

印度

1510/DEL/2011

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：威瑪 阿許瓦尼庫瑪 VERMA, ASHWANI KUMAR (IN)；納卡斯瓦米 庫瑪阿古
魯巴蘭 NAGASWAMY, KUMARAGURUBARAN (IN)；夏瑪 拉里瑪 SHARMA,
LALIMA (IN)；葛什 索瑪 GHOSH, SOMA (IN)；卡雷 巴克里舒納拉姆常德拉
KALE, BALKRISHNA RAMCHANDRA (IN)；蒙多 阿尼路達 MONDAL,
ANIRUDDHA (IN)；斯里伐斯塔伐 普尼特庫瑪 SRIVASTAVA, PUNIT KUMAR
(IN)；德斯提達 蘇南達葛什 DASTIDAR, SUNANDA GHOSH (IN)；宮內理江
MIYAUCHI, RIE (JP)；村田健史 MURATA, TAKESHI (JP)；石崎雅之 ISHIZAKI,
MASAYUKI (JP)；永持雅敏 NAGAMOCHI, MASATOSHI (JP)；飯村信 IIMURA,
SHIN (JP)；莫敏 里吉文賈法 MOMIN, RIJWAN JAFFER (IN)；華格 普拉迪普
巴魯 WAGH, PRADIP BALU (IN)；潘薩爾 索納里納納薩赫伯 PANSARE, SONALI
NANASAHEB (IN)；瑪卡德 普拉摩德勞薩赫伯 MARKAD, PRAMOD
RAOSAHEB (IN)；凱納爾 猶吉舒巴拉薩赫伯 KHAIRNAR, YOGESH
BALASAHEB (IN)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 240 頁

(54)名稱

作為蛋白質激酶抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供一種雜環式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A、A'、B、D、R¹、R² 及 R³ 如本文中之定義，包含式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物，製造方法及其之使用方法。尤其，本發明提供一種用於治療或預防與蛋白質激酶有關之疾病、症狀或失調之式(I)化合物，該激酶較佳為傑納斯激酶家族。

發明專利說明書

PD1128665F

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

※申請日：

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為蛋白質激酶抑制劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PROTEIN KINASE
 INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明提供一種雜環式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A、A'、B、D、R¹、R² 及 R³ 如本文中之定義，包含式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物，製造方法及其之使用方法。尤其，本發明提供一種用於治療或預防與蛋白質激酶有關之疾病、症狀或失調之式(I)化合物，該激酶較佳為傑納斯激酶家族。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a heterocyclic compound of formula(I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug thereof or a hydrate thereof, wherein A, A' B, D, R¹, R² and R³ are as defined herein, a pharmaceutical composition comprising a compound of formula(I) as an active ingredient, methods of production, and methods of use thereof. Particularly, the present invention provides a compound of formula(I) useful for treating or preventing a disease, condition or disorder associated with protein kinases, preferably Janus Kinase family.

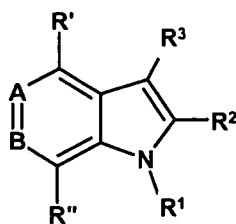
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供一種式(I)雜環化合物，其醫藥可接受鹽類，其前藥或其水合物，其中 A、B、R'、R''、R¹、R² 及 R³ 如本文中之定義，係一種含式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物，製造方法及其使用方法。明確而言，本發明提供一種式(I)化合物，其用於治療或預防與蛋白質激酶，較佳為傑納斯(Janus)激酶家族有關之疾病、症狀或失調。

【先前技術】

作為控制細胞生理之基礎機制的蛋白質磷酸化重要性係經由 Krebs 及 Fisher 的尖端研究所建立(*Fed. Proc.*, 1996, 25, 1511-1520)。蛋白質激酶修飾蛋白質功能藉由自 ATP 或 GTP 轉移磷酸酯基至胺基酸之自由羥基。大部分蛋白質激酶磷酸化絲胺酸及蘇胺酸殘基，但一種亞型蛋白質激酶選擇性磷酸化酪胺酸殘基。有 90 種扮演專一角色之蛋白質酪胺酸激酶(PTKs)(Hunter, *Cell*, 1987, 50, 823-829)。PTKs 可進一步區分成二種主要亞群，即受體酪胺酸激酶(RTKs)及非受體、細胞溶質酪胺酸激酶。RTKs 包含一細胞外的配位體結合功能域、穿膜區及細胞內細胞質激酶功能域。PTKs 具有一種保留激酶功能域結構，由 5 股 β -平板及單一 α -螺旋構成之 N-端小葉(N-lobe)經一鉸鏈區連接至一較大 C-端小葉(C-lobe)所組成。蛋白質基質結合至由 α -螺旋 C-小葉所形成之表面溝槽，而 ATP 結合袋(ATP binding pocket)係由鉸鏈區、N-及 C-

小葉所形成。該 C-小葉含有活化環(A-loop)，其被磷酸化，磷酸化導致結構安定化並活化，可使 γ -磷酸酯由束縛 ATP 轉移至束縛基質蛋白質。所有蛋白質激酶共有結構上之相似性，但在其非活化狀態顯示出較大的結構差異 (Schindler *et al.*, *Science*, 2000, 289, 1938-1942)。

傑納斯激酶(JAKs)為非受體酪胺酸激酶，且於使用 PCR 基礎策略的新穎蛋白質酪胺酸探索中被發現 (Firmbach-Kraft *et al.*, *Oncogene*, 1990, 5, 1329-1336 and Wils AF, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 1603-1607)。在哺乳動物中，JAKs 具有四個成員，JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2 酶。由於其他脊椎動物基因體之序列已經完成，可知再哺乳動物、鳥類及魚類中有四種 JAK 家族成員。在人類，JAK1 基因位於染色體 1p31.3，而 JAK2 位於 9p24，JAK3 及 TYK2 基因各於染色體 19p13.1 及 19p13.2 聚集在一起。JAKs 的三維結構現今尚未得知，但七個 JAK 同源(JH)功能域已由羧端至胺端被界定、編號。位於羧端之 JH1 功能域具有典型真核生物酪胺酸激酶功能域的所有特徵。有趣地，此功能域與受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族的激酶功能域關係最為密切，此暗示 JAK 家族已可由蛋白質激酶之較大家族形成 (Manning *et al.*, *Science*, 2002, 298, 1912-1934)。

在哺乳動物中，JAK1、JAK2 及 TYK2 的表現無所不在。反之，JAK3 之表現較受限制；最顯著地被表現於造血細胞，且高度被調控細胞發育及活化。在細胞層級上，當其在細胞介質(cytokine)受體不存在下被試驗性地表

現，JAKs 可於細胞溶質中發現，但因其與細胞介質受體密切相關，通常與其同源受體一同侷限於核內體及細胞膜 (Kawamura *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 6374-6378 及 Musso *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1425-1431)。大多數的細胞介質取決於 JAK1，包括使用一種稱為共同 γ 鏈(γ_c)之共用受體次單元之家族，其包括介白素 (IL)-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及 IL-21。這些細胞介質亦取決於 JAK3，因為 JAK3 結合 γ_c 。JAK1 亦為使用共用受體次單元 gpF130 (IL-6、IL-11、制瘤素 M (oncostatin M)、白血病抑制因子 (LIF)、纖毛嗜中性球因子 (ciliary neutrophilic factor; CNF) 及顆粒球集落刺激因子 (colony-stimulating factor; G-CSF) 及 IFNs) 的另一家族所必須。JAK2 為類荷爾蒙細胞介質所必須，例如生長激素 (GH)、催乳激素 (PRL)、紅血球生成素 (EPO)、血小板生成素 (TPO) 及透過 IL-3 受體 (IL-3、IL-5 及 GM-CSF) 傳信之細胞介質家族。JAK2 對於使用 gp130 受體的細胞介質與一些 IFNs 亦為重要。

JAK3 可能具有差異最大的功能，如僅與一種細胞介質受體有關，即共同 γ 鏈或 γ_c 。其為一種共用受體次單元，與其他配位體-專一性次單元配對形成對於 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及 IL-21 之受體。與 JAK3 缺陷有關之免疫異常已經由 JAK3 剔除小鼠之育成確認；與人類類似，這些小鼠具有與小型胸腺、缺乏淋巴結及 α/β 及 γ/δ T-細胞數量降低的 $\gamma\delta$ 缺陷類似的 SCID。JAK3 小鼠亦在胸線前驅細胞上極度衰退，且恢復 T 細胞發育之

能力降低。在 JAK3 缺陷小鼠中注意到對於骨髓或紅血球細胞並無影響，此與在人類中所觀察到的一致，表示僅對於淋巴前體有專一性影響。然而，鼠類 JAK3 缺陷與以經由單核球之組織滲透、脾腫大及嗜中性球及單核細胞擴增為特徵之 T-細胞依賴性自體免疫疾病有關，這些自體免疫疾病為 T-細胞依賴性。

TYK2 為影響 IFN 傳信的第一種 JAK，但後續的研究指出，IL-12、IL-6 及 IL-10 傳信必須要 TYK2，但細胞介質則不需，其使用 gp130。藉由 NK 細胞及活化 T-細胞誘導 IFN- γ 製造的 IL-12 高度依賴 TYK2。事實上，TYK2 顯示涉及活化 T-細胞之 STAT3 磷酸化的 IL-23 與 IFN- γ 製造。而且，TYK2 在經 $\gamma\delta$ T 細胞誘導 IL-17a 製造的 IL-23 上扮演著決定性的角色。TYK2 在抗原-專一性 Th1 細胞之活體內分化的重要性已被界定，TYK2 小鼠亦對於脂多醣 (LPS，一種革蘭氏陽性菌之外膜成分) 亦具有缺陷反應，但此是否為直接或間接影響尚未被確定。特別是，TYK2 在經由 Toll 受體 (其調控對於 LPS 之反應) 傳信上之角色尚未被建立 (Shimoda *et al.*, *Immunity*, 2000, 13, 561-571; Karaghiosoff *et al.*, *Immunity*, 2000, 13, 549-560)。

JAKs 連續與細胞介質受體之膜-近端區域結合，雖然在一些情況下 JAK 與受體間之相互作用藉由配位體結合而增加。已提出建議配位體結合對於受體帶來一種構形上之變化，其透過二個並列 JAK 激酶的正逆交互反應及 JAK 激酶功能域活化環上的酪胺酸殘基自動-及/或反

轉-磷酸化，促進 JAK 活化。類似其他酪胺酸激酶，JAKs 歷經自動磷酸化，但此在 JAK-依賴性傳信的改變的重要性並不十分清楚。在活化環內的自動磷酸化正向調控激酶的活性；然而，在 JAK3，在這些區域的磷酸化可增強或抑制催化活性，其依賴於磷酸化位置。其他磷酸化位置近來已被鑑別，例如在 JH1 與 JH2 間的鉸鏈區之保留殘基為一種自動-磷酸化顯著位置(JAK2 中之 Tyr813 及 JAK3 中之 Tyr785)。此位置供補充銜接蛋白 Sh2-Bb，其正向調控 JAK2 活性(Feener *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 1994, 24, 4968-4978)。

細胞介質受體之酪胺酸磷酸化提供結合位置於傳信分子。具有負責調控來自細胞介質受體信號的轉錄活性之主要 DNA-結合傳信蛋白家族為 STAT 家族。哺乳動物信號轉導子和轉錄激活子(STAT)家族的 7 個成員參予了廣泛的生物過程並影響對於涉及免疫性之細胞發育及功能調整。STATs 結合磷酸化受體並依序為 JAKs 之基質。磷酸化 STAT 可相互作用、二聚化、輸送至核內及調控基因表現。藉由有限數量的 JAKs 之細胞介質活化的機制造成此差異，且特定下游傳信情況仍未被理解。大量的細胞介質僅使用 4 種 PTKs 及 7 種 STAT 蛋白於其特定傳信傳遞。STATs 藉由 JAKs 之活化為固有及適應性二種免疫反應的特徵。因此，藉由 T-助手(Th)細胞世系-界定之細胞介質而產生免疫反應結果的淋巴細胞發育、生存及增殖完全仰賴 JAK 活化作為最初步驟。在具有某些免疫疾病之人類的 JAKs 遺傳分析及 JAK-專一剔除(KO)小

鼠的培育幫助理解 JAKs 在免疫細胞傳信中精確的角色 (Darnell *et al.*, *Science*, 1994, 264, 1451-1421; Ihle *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 1995, 13, 369-398; Leonard *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 1998, 16, 293-322; Liu *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.*, 1998, 10, 271-278 及 Levy *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, 3, 651-662)。

細胞介質對於造血細胞之發育、生存、增殖及分化十分重要。第 I 型及第 II 型細胞介質受體缺乏受體-固有酪胺酸激酶活性並經由受體聯合 JAKs 替代傳遞其信息。原則上，所有四種 JAKs 可被認為有用於治療標的物。

由於 T-細胞依賴性及其 Th1 及 Th17 調控活性，TYK2 酶抑制劑在自體免疫失調中可具某些角色，例如於風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、腸易激疾病，亦於少數炎症性失調，例如慢性阻塞性肺病或過敏。標靶 IL-12 及 IL-23 細胞介質之共用 p40 次單元的全人類單株抗體近來被歐盟執行委員會 (European Commission) 允許用於治療中度至嚴重性斑塊狀牛皮癬 (Krueger *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 380-92 及 Reich *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, 8, 355-356)。此外，標靶 IL-12 及 IL-23 路徑之抗體接受治療克羅恩氏症 (Crohn's disease) 之臨床試驗 (Mannon *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2069-79)。

許多醫藥公司已設立 JAK 標靶藥劑研發計畫，包括 Pfizer、Vertex、Rigel 及 Incyte。Pfizer 公司已發展 CP-690550，其為一種強而有力之 JAK3 抑制劑。此化合

物被報導在器官移植之動物模式及臨床試驗中展現出效力，然而，該分子對於 JAK3 無法選擇，且幾乎等效地抑制 JAK2 激酶。

WO2010/142752 及 US2010/0317643 揭示具有 TYK2 抑制活性之化合物。DE102009001438 及 DE102009015070 揭示作為 TYK2 抑制劑之羰基胺基經取代苯胺基嘧啶衍生物。WO2011/113802 揭示用於治療經 TYK2 激酶調控之疾病的咪唑并吡啶化合物。US2010/0311743 揭示蛋白質激酶抑制劑的化合物，特別是對於 JAK 家族激酶。US2010/0256365 揭示對於蛋白質激酶有活性之化合物。WO2005/082367 揭示具有激酶抑制活性之化合物。

WO2005/097129 揭示具有優異 I κ B 激酶抑制活性之 6-氮雜吲哚化合物。US2005/0228000 揭示作為絲胺酸蛋白酶抑制劑使用之雙環雜環。US2010/063047 揭示組織胺受體抑制劑。WO2009/129335 揭示組蛋白去乙酰酶抑制劑。WO2005/028434 揭示為 HSP90 抑制劑之化合物。WO2002/098876 揭示 CAK 抑制劑。EP778277 揭示 CRF 拮抗劑。

儘管在此領域中已有所進展，但對於研發抑制蛋白質激酶之新穎化合物仍有高度需求。尤其，欲於研發抑制例如 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2 之 JAK 家族激酶的化合物。因此，本發明提供一種調控 JAK 路徑之新穎化合物，並可用於預防及/或治療自體免疫及/或炎症性疾病。

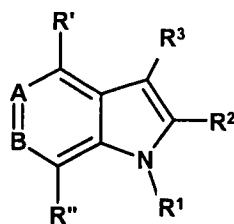
【發明內容】

因此，本發明提供一種雜環式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、一種含式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物、製造方法及其使用方法。明確而言，本發明提供一種用於治療或預防與蛋白質激酶失調有關之自體免疫及炎症性疾病、症狀或失調的式(I)化合物，較佳地，該蛋白質激酶為傑納斯激酶家族，例如 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合。

由文獻可明顯得知，在臨床前或臨床試驗中，並無強而有力的化合物對於 TYK2 之選擇性可超越其他激酶(例如 JAK1、JAK2 及 JAK3)。TYK2 選擇性抑制劑並不會干擾經由其他激酶成員(例如 JAK1、JAK2 及 JAK3)調控/控制的傳信路徑。一些現在的 JAK3 抑制劑的一個缺點為其對於其他激酶亦具有活性，其對於許多造血細胞介質及生長因子受體之傳信亦扮演危險的角色。

相較於其他激酶，可選擇性抑制一激酶的化合物因而是令人所欲獲得的。本發明之發明者研究具有優異傑納斯激酶抑制活性之雜環化合物(例如氮雜吡啶化合物)，因此為治療或預防藉由傑納斯激酶調控之疾病、症狀或失調的有用藥劑。特別是，本發明化合物具有超越其它激酶之優異 TYK2 抑制活性，並有用於預防及/或治療自體免疫及/或炎症性疾病、症狀或失調，其選自風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、器官移植排斥、多發性硬化症(MS)、炎症性腸病(IBD)、慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘或癌症，但不以此為限。

因此，本發明之一態樣為提供一種具有式(I)結構之化合物，



Formula (I)

式(I)

其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中：

A及B獨立地代表N或CR，其但書為A及B並不同時為N；

R、R'及R''獨立地代表H、(C₁-C₆)烷基、鹵素、-CN、-NR^aR^b、-NR^aCOR^b或-CONR^aR^b，其但書為當A為N，R'代表H、鹵素或-NR^aCOR^b，及當B為N，R''代表H、鹵素或-NR^aCOR^b；

R¹代表H、(C₁-C₃)烷基或-COR⁴；

R²代表H、(C₁-C₃)烷基、鹵基或-CN；

R³代表H、(C₁-C₃)烷基、鹵基、-CN或-COR⁴；

R⁴代表可選擇地經取代之苯基，其但書為當A為N，R¹代表-COR⁴，且當B為N，R³代表-COR⁴；

R^a及R^b獨立地代表H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)環烷基或OR'''；

R^a及R^b與其相連接之N原子一起形成3-8員雜環基，可選擇地含有選自N、O或S之額外雜原子，其中雜環基可選擇地經取代；且R'''為H或(C₁-C₃)烷基。

本發明可包括一或多種下列與式(I)化合物相關之具體例。例如，在一具體例中，提供一種式(I)化合物、其

醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A 代表 N。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 B 代表 N。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A 代表 N，R'代表 H 或 $-NR^aCOR^b$ 且 R^1 代表 $-COR^4$ 。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A 代表 N，R'代表 $-NR^aCOR^b$ 且 R^1 代表 $-COR^4$ 。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 B 代表 N，R''代表 H 或 $-NR^aCOR^b$ 且 R^3 代表 $-COR^4$ 。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 B 代表 N，R''代表 $-NR^aCOR^b$ 且 R^3 代表 $-COR^4$ 。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^1 代表 H 或 (C_1-C_3) 烷基且 R^3 代表 $-COR^4$ 。

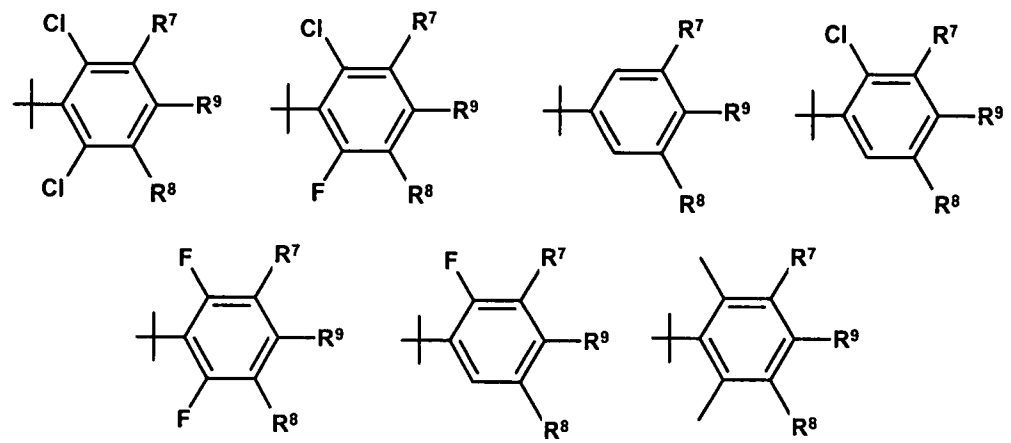
在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^1 代表 $-COR^4$ 且 R^3 代表 H、 (C_1-C_3) 烷基、鹵基或 $-CN$ 。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^1 代表 $-COR^4$ 且 R^3 代表 H。

在另一具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可

接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^1 代表 H 且 R^3 代表 $-COR^4$ 。

在本發明其他具體例中，提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^4 代表選自下列之基團



其中：

R^7 、 R^8 及 R^9 獨立地代表 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經取代；

R^c 及 R^d 獨立地代表 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^e$ 、

$-(CH_2)_rSR^e$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_r$ 鹵基、 $-(CH_2)_rC(O)OR^e$ 、 $-(CH_2)_rNR^cR^d$ 、 $-COR^e$ 、 $-S(O)_pR^e$ 或 $-(CH_2)_rR^e$ ，其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可選擇地經取代；

R^c 及 R^d 與其相連接之 N 原子一起形成 3-8 員雜環基，可選擇地含有選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中雜環基可選擇地經取代；

R^e 代表 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 (C_3-C_8) 環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基可選擇地經取代；

p 代表 1 或 2 之整數；

q 代表 0、1、2 或 3 之整數；

r 代表 0、1、2、3 或 4 之整數；且

s 代表 0、1 或 2 之整數。

在其他具體例中，本發明提供一種式 (I) 化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R^a 代表 H 或 (C_1-C_3) 烷基，且 R^b 代表 H、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_3-C_5) 環烷基。

本發明一具體例提供一種式 (I) 化合物，其選自：

(2-氯-6-氟苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮
(化合物編號 1)、

3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 2)、

(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 3)、

[2,6-二氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基](1*H*-吡咯并

[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 4)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 5)、

3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基羰基)苯甲腈(化合物編號 6)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 7)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 8)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 9)、

(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 10)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 11)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 12)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 13)、

3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 14)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-丙基苯甲醯胺(化合物編號 15)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺 (化合物編號 16)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺 (化合物編號 17)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺 (化合物編號 18)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺 (化合物編號 19)、

3,5-二氯-4-({5-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺 (化合物編號 20)、

N-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺 (化合物編號 21)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺 (化合物編號 22)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺 (化合物編號 23)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺 (化合物編號 24)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯 (化合物編號 25)、

N-[3-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 26)、

N-{3-[4-(乙醯基胺基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 27)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]丙醯胺(化合物編號 28)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 29)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 30)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 31)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 32)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 33)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 34)、

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸甲酯(化合物編號 35)

號 35)、

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸(化合物編號 36)、

N-[3-(2-氯-3,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 37)、

3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[7-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 38)、

N-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 39)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 40)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 41)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 42)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 43)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 44)、

N-[3-(2,4,6-三氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 45)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 46)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 47)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 48)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 49)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 50)、

N-[3-(4-氟基-2,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 51)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯(化合物編號 52)、

N-[3-(4-氟基-2,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 53)、

3,5-二氯-*N*-環丙基-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 54)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并

[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 55)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 56)、

N-丁基-3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 57)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 58)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氯-*N*-(2-氯乙基)苯甲醯胺(化合物編號 59)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基-3,5-二氯苯甲醯胺(化合物編號 60)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氯-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 61)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氯-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 62)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3,5-二氯苯甲醯胺(化合物編號 63)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)-3,5-二氯苯甲醯胺(化合物編號 64)、

N-{3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2,6-二氟苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 65)、

N-(3-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 66)、

N-(3-{2,6-二氯-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 67)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 68)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 69)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 70)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 71)、

3,5-二氯-*N*-甲基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 72)、

3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 73)、

[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 74)、

3,5-二氯-*N*-(2-羥基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 75)、

3,5-二氯-*N*-(氰基甲基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-

基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 76)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 77)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-乙基脲(化合物編號 78)、

[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 79)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-羥基乙基)脲(化合物編號 80)、

3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-1,1-二甲基脲(化合物編號 81)、

2-氰基-*N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]乙醯胺(化合物編號 82)、

(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物編號 83)、

(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯腈(化合物編號 84)、

N-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氰基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 85)、

N-[1-(2,6-二氯-4-氰基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 86)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 87)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 88)

N-{1-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 89)、

[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(化合物編號 90)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 91)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 92)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 93)、

N-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-2-氟乙醯胺(化合物編號 94)、

3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲腈(化合物編號 95)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 96)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}乙醯胺(化合物編號 97)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺 (化

合物編號 98)、

N-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 99)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 100)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 101)、

[1-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 102)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 103)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-甲氧基乙基)脲(化合物編號 104)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 105)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 106)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(丙-2-基)苯甲醯胺(化合物編號 107)、

{1-[2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯(化合物編號 108)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基羰基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 109)、

N-{1-[4-(乙醯基胺基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 110)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 111)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 112)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 113)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號 114)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 115)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 116)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號

117)、

3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 118)、

3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]苯甲腈(化合物編號 119)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 120)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸甲酯(化合物編號 121)

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 122)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 123)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 124)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 125)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*b*-丙胺酸乙酯(化合物編號 126)、

N-(2-胺基乙基)-3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺

基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 127)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 128)、

N-(4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯苯甲醯基)-*b*-丙胺酸乙酯(化合物編號 129)、

3,5-二氯-4-({6-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 130)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 131)、

3,5-二氯-*N*-環丁基-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 132)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-丙基苯甲醯胺(化合物編號 133)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 134)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*b*-丙胺酸(化合物編號

135)、

3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 136)、

N-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 137)、

3,5-二氯-*N*-乙基-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 138)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 139)、

3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 140)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸乙酯(化合物編號 141)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 142)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 143)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(噻吩-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 144)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺
(化合物編號 145)、

3,5-二氯-*N*-環丙基-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 146)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺
(化合物編號 147)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺
(化合物編號 148)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺
(化合物編號 149)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺
(化合物編號 150)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(1-羥基丙-2-基)苯甲醯胺
(化合物編號 151)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*L*-丙胺酸(化合物編號 152)、

3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯

并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 153)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 154)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 155)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 156)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 157)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 158)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[(2*R*)-1-甲氧基丙-2-基]苯甲醯胺(化合物編號 159)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 160)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 161)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 162)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 163)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 164)、

N-{1-[2,6-二氯-4-({[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 165)、

N-{1-[2,6-二氯-4-({[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基}甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 166)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(3-羥基丙基)胺基]甲基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 167)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡咯-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 168)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 169)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并

[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 170)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(哌啶-3-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 171)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 172)、

或其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物。

本發明提供一種醫藥組成物，其包含一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥、其水合物作為其活性成分，及一或多種醫藥可接受賦形劑。

本發明另一態樣提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物於製備醫藥品之用途，該醫藥品用於治療或預防受到至少部分受蛋白質激酶活性調控的抑制信號轉導路徑影響的疾病、症狀或失調。

在另一態樣中，提供一種在病患中治療或預防受到至少部分受蛋白質激酶活性調控的抑制信號轉導路徑影響的疾病、症狀或失調，其包含投與該病患治療有效量之一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥、其水合物或其醫藥組成物之步驟。

本發明亦提供一種治療或預防自體免疫、炎症性或增生性疾病、症狀或失調之方法。

在某些具體例中，蛋白質激酶為傑納斯激酶。在另一具體例中，傑納斯激酶代表 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合。

在較佳之具體例中，提供一種於病患中治療或預防經由 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合調控之疾病、症狀或失調的方法，其包含投與該病患治療有效量之一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、或其醫藥組成物之步驟。

在其他具體例中，該疾病為自體免疫性或炎症性疾病，選自氣喘、風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、慢性阻塞性肺病或炎症性腸病，但不以此為限。

本發明提供一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物用於治療或預防與蛋白質激酶有關之疾病、症狀或失調的方法。

本發明亦提供本文所揭示之方法及中間產物，其用於製備式(I)化合物及其鹽類。

上述態樣及具體例及本發明其他態樣、目的、特徵及優點將顯現於下列詳細說明及後附之申請專利範圍中。

【實施方式】

當本文中使用时，除另有明確指出外，使用下列定義。

必須理解，除有特別相反陳述，「通式(I)化合物」意指屬於並包括任何及所有式(I)、其具體例及亞屬所述之化合物，包含其所有鹽類、前藥及水合物。亦須注意，單數形式之「一」、「一種」及「該」包括複數基準，除上下文另有明確指出外。

術語「鹵」或「鹵素」當單獨或合併使用时意指氟、

氣、溴及碘。

術語「烷基」當單獨或合併使用時意指含 1 至 15 個碳原子之烷烴衍生殘基，包括直鏈烷基或分支烷基。該直鏈或分支烷基連接於任何可利用之位置以獲得安定化合物。在許多具體例中，烷基為含 1-6、1-4 或 1-3 個碳原子之直鏈或分支烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、t-丁基等。「經取代烷基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之烷基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 R^i 或 R^j 。

術語「烯基」當單獨或合併使用時意指含 2 至 10 個碳原子及至少一個，較佳為 1-3 個、更佳為 1-2 個、最佳為一個可存在於直鏈或支鏈之碳碳雙鍵的直鏈或分支烴。烯基之實例包括，但不限於，乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基等。「經取代烯基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之烯基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，

但不限於，Cl、F、Br、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 CONR^fR^g 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 R^i 或 R^j 。

術語「炔基」當單獨或合併使用時意指含 2 至 10 個碳原子及至少一個，較佳為一個可存在於直鏈或支鏈之碳碳三鍵的直鏈或分支烴。炔基之實例包括，但不限於，乙炔基、丙炔基、丁炔基等。「經取代炔基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之炔基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 R^i 或 R^j 。

術語「烷氧基」當單獨或合併使用時意指結合至氧原子的上述定義之烷基或經取代烷基。烷氧基之代表性實例包括，但不限於，甲氧基、乙氧基、第三丁氧基、三氟甲氧基等。

當本文使用術語「環烷基」時意指每環 3 至 10 個，較佳為 3 至 8 個，更佳為 3 至 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。環烷基之實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、金剛烷基等。「經取代環烷基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之環烷基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 R^i 或 R^j 。

當本文使用術語「雜環烷基」時意指飽和或不飽和非芳族單或多環環烷基，其中環中之 1 至 3 個碳原子經選自氧、硫、磷或氮之雜原子置換。雜環烷基亦欲包括氧化 S 或 N，例如亞磺基、磺基及三級環氮之 N-氧化物。雜環烷基亦欲包括其環碳可經酮基取代之化合物，即環碳為羰基，例如內酯類(lacyones)及內酰胺類。雜環烷基亦欲包括稠合、橋接及螺環系統。較佳地，雜環烷基環可選擇地與苯并或 5 至 6 員雜芳基環稠合。結合雜環烷基環之點位於碳或氮原子，如此，安定之環可被維持。雜環烷基之實例包括，但不限於，環氧乙基、

噻芳醯基(thiaaryl)、氮丙啶基、氧環丁基、硫化三亞甲基(thiatanyl)、四氫吡啶、四氫四氫呋喃基、四氫硫苯基、吡咯啶基、四氫哌喃基、哌喃基、四氫硫哌喃基、硫哌喃基、哌啶基、1,4-二噁烷基、1,4-氧硫雜環己基(oxathianyl)、嗎啉基、硫嗎啉基、1,4-二噻烷基(dithianyl)、哌啶基、1,4-氮雜噻烷基、氧雜環丁基(oxepanyl)、硫𪗇基(thiepanyl)、氮𪗇基(azepanyl)、1,4-二氧戊環基、1,4-氧硫雜環戊基(氧硫雜環己基)、1,4-氮𪗇基、1,4-二硫𪗇基(dithiepanyl)、1,4-硫氮𪗇基、1,4-氮雜氧基磷(azaphosphinanyl)、1,4-二氮𪗇基、1,2-四氫噻𪗇-2-基、1,3-四氫噻𪗇-3-基、四氫噻二𪗇基、1,2-四氫二𪗇-2-基、1,3-四氫二𪗇-1-基、四氫氮𪗇基、苯并二氫哌喃基(chromanyl)、苯并哌喃基(chromenyl)、異噁唑啶基(isooxazolidinyl)、1,3-噁唑啶-3-基、異噻唑啶基(isothiazolidinyl)、1,3-噻唑啶基-3-基、1,2-吡唑啶-2-基、1,3-吡唑啶-1-基、7-氧-1-氮-螺[4,4]壬基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、𪗇啉基、二氫𪗇啉基、八氫-1*H*-𪗇啉基、八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡𪗇基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3,4-二氫-2*H*-哌喃基、1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2,5,6-四氫吡啶基、或四氫-1*H*-苯并[*d*]氮𪗇基等。「經取代雜環烷基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為1、2、3、4或5個，更佳為1、2或3個取代基取代之雜環烷基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、-NO₂、-CN、-OR^f、-SR^f、-C(O)R^f、-C(S)R^f、-C(O)OR^f、

-C(S)OR^f、-(CH)_rNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C(S)NR^fR^g、
 -C(NH)NR^fR^g、-NR^fC(O)R^g、NR^fC(S)R^g、
 -NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(S)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂R^g、
 -NR^fS(O)₂NR^gR^h、-NR^fC(O)OR^g、-CONR^fR^g、-OC(O)R^f、
 -OC(S)R^f、-(CH)_r 鹵基、-S(O)_pR^f、-S(O)_pNR^fR^g、Rⁱ 或 R^j。

當本文使用術語「雜環烷基烷基」時意指具有上述定義之雜環烷基作為取代基的上述定義之烷基。實例包括，但不限於，哌啶基甲基、吡咯啶基乙基等。

術語「芳基」當單獨或合併使用時意指含上述必要數目之碳原子之單環及多環芳族烴環系統。代表性實例包括，但不限於，苯基、萘基等。「經取代芳基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之芳基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、-NO₂、-CN、-OR^f、-SR^f、-C(O)R^f、-C(S)R^f、-C(O)OR^f、-C(S)OR^f、-(CH)_rNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C(S)NR^fR^g、-C(NH)NR^fR^g、-NR^fC(O)R^g、-NR^fC(S)R^g、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(S)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂R^g、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-NR^fC(O)OR^g、-CONR^fR^g、-OC(O)R^f、-OC(S)R^f、-(CH)_r 鹵基、-S(O)_pR^f、-S(O)_pNR^fR^g、Rⁱ 或 R^j。

術語「芳烷基」當單獨或合併使用時意指具有上述定義之芳基作為取代基的上述定義之烷基，例如，苯甲基、苯基乙基等。

術語「雜芳基」當單獨或合併使用時意指含必要數量之碳原子及至少一個選自 N、O 或 S 之雜原子的單環或多環芳族環系統。多環環系統可含有芳族部分，同時環系統之其他部分可完全飽和或為非芳族。雜芳基之代表性實例包括，但不限於，吡咯基、呋喃基、硫苯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡咭基、1,2,3-三咭基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、嘧啶基、喋啶基、嘌呤基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基、苯并[b]硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、吲咭基、吲啶基、異喹啶基、喹啶基、酞咭基、喹噁啶基、喹啶基、苯并噁咭基等。

「經取代雜芳基」表示除另有指出外，獨立地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個取代基取代之雜芳基，該取代基連接於任何可利用之原子以產生安定化合物，其中該取代基係選自，但不限於，Cl、F、Br、-NO₂、-CN、-OR^f、-SR^f、-C(O)R^f、-C(S)R^f、-C(O)OR^f、-C(S)OR^f、-(CH)_rNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C(S)NR^fR^g、-C(NH)NR^fR^g、-NR^fC(O)R^g、-NR^fC(S)R^g、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(S)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂R^g、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-NR^fC(O)OR^g、-CONR^fR^g、-OC(O)R^f、-OC(S)R^f、-(CH)_r鹵基、-S(O)_pR^f、-S(O)_pNR^fR^g、Rⁱ 或

R^j 。

當本文使用術語「雜芳基烷基」時意指具有上述定義之雜芳基作為取代基的上述定義之烷基。實例包括，但不限於，吡啶基甲基、吡咯啶基乙基等。

當本文使用術語「可選擇地經取代烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基及雜芳基」時意指烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基及雜芳基可選擇地經一或多種獨立選自下列取代基取代，但不限於，鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 R^i 或 R^j 。在較佳具體例中，一或多種取代基係選自 C_1 - C_6 烷基、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 或 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 或雜芳基。

當使用於烷基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基之可選擇的取代基的定義時，變數 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 如下。

R^f 、 R^g 及 R^h 獨立地代表 H 、 R^i 或 R^j ， R^f 及 R^g 或 R^g 及 R^h 一起與其連接之氮原子形成 3-8 員可選擇地經取代之雜環基，其可選擇地含一或多種選自 N 、 O 或 S 之雜原子。

R^i 代表烷基、烯基、炔基或環烷基，其中烷基、烯基、炔基或環烷基可選擇地經一或多個，較佳為 1、2 或

3 個選自下列之取代基取代，但不限於，鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 或 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ ，其中 R^f 、 R^g 及 R^h 如本文前述之定義。

R^j 代表芳基、雜芳基及雜環基，其中芳基、雜芳基或雜環基可選擇地經一或多個，較佳為 1、2、3、4 或 5 個，更佳為 1、2 或 3 個，最佳為 1 或 2 個選自下列之取代基取代，但不限於，鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-(\text{CH})_r\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$ 或 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^g$ ，其中 R^f 、 R^g 及 R^h 如本文前述之定義。

本發明式(I)化合物之雜環中較佳之取代基於下文中敘述。

R^1 之值包括，但不限於，H、甲基、乙基、丙基或 $-\text{COR}^4$ ，其中 R^4 為苯基可選擇地經二或多個獨立地選自 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 之取代基取代。

R^2 之值包括，但不限於，H、甲基、乙基、丙基或異丙基。

R^3 之值包括，但不限於，H、甲基、乙基、丙基、Cl、Br、F 或 $-\text{COR}^4$ ，其中 R^4 為可選擇地經二或多個選自 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 之取代基取代的苯基。

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立地代表 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基，鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經取代，且 R^c 、 R^d 、 R^e 、 p 、 q 、 r 及 s 如本文前述之定義。

在一具體例中， R^5 及 R^6 獨立地代表，但不限於，H、Cl、Br、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{COOH}$ 。在一較佳具體例中， R^5 及 R^6 獨立地代表 H、Cl、Br、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

在另一具體例中， R^7 及 R^8 獨立地代表，但不限於，H、Cl、Br、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 NHCOCH_3 或 NHCOC_2H_5 。

在另一具體例中， R^9 代表，但不限於，H、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{COOH}$ 、

$-(\text{CH}=\text{CH})-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{CONH}_2$ 、
 $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{CH}_2\text{CN}$ 、
 $-\text{CO}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、
 $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})$ 苯基 、 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{CH}_2$
 苯基 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3$ (嗎
 啉基)、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ 。

在另一具體例中， R^9 代表，但不限於， $-\text{CONH}_2$ 、
 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$ 、
 $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}(\text{環烷基})$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{雜環基})$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 、
 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOH}$ 、
 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2(\text{環烷基})$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OC}_2\text{H}_5$ 、
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ，其中環烷基、雜環基及雜芳基可選擇地經取代。

在另一具體例中， R^9 代表，但不限於， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{第三丁基})$ 、

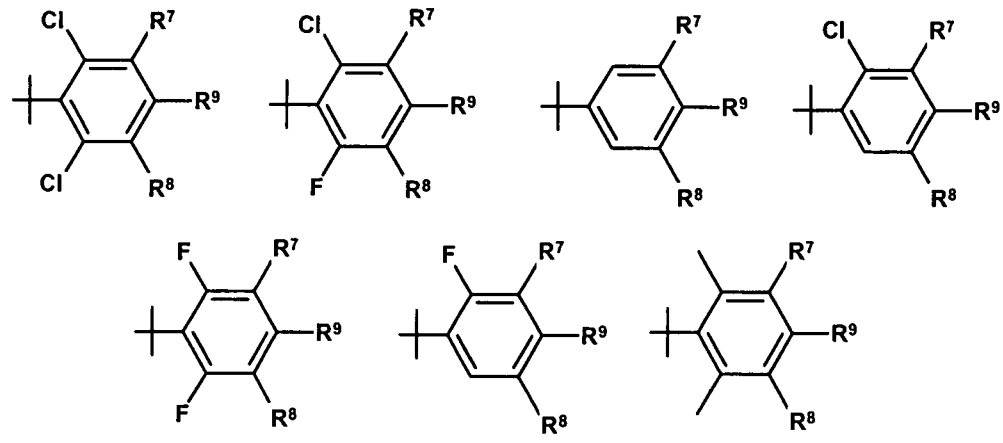
-N(苯甲基)C(O)O(第三丁基)、-NHCONHCH₂CH₂OH、
 -NHCONHCH₂CH₂OCH₃、-NHCON(CH₃)₂、-NH(雜芳基)、
 -NHCH₂ 苯基、-NHCOCH₂CN、-NHCO(環烷基)、
 -NHCOCH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOC₂H₅、-NHCOCH₂F、
 -NHCOCH₂Cl、-NHCOCH₂(雜芳基)、-NH(SO₂)CH₃、
 -NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHCH₃、-NH(環烷基)、
 -NHCON(CH₃)CH₂CH₂OH、-NHCONH(環烷基)、
 -NHCONHC₃H₇、-NHCONHC₂H₅、-N(CH₃)CH₂C(O)OCH₃
 或 -NCH₃CH₂C(O)OH，其中環烷基、苯基、雜芳基及雜
 環基可選擇地經取代。

在另一具體例中，R⁹ 代表，但不限於，環丙基、環
 丁基、環戊基、環己基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啉基、
 吡啶基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻
 唑基、噻唑基、吡啶基、嗒啶基、嘧啶基或吡啶基環，
 其中該環可選擇地經鹵基、烷基或烷氧基取代。

對於所述符號 R、R' 及 R'' 之較佳值包括，但不限於，
 H、Cl、Br、F、-CN、-NH₂、-NHC₂H₅、-NHCH₃、-NH(雜
 芳基)、-NH(芳基)、-NHC(O)OCH₃、-NHCOCH₂Cl、
 -NHCOCH₂F、-NHCOCH₂CF₃、-CONH₂、-NHCOCH₃、
 -NHCO-環丙基、-NHCO-環丁基、-NHCO-環戊基、-NHCO-
 環己基、-N(CO-環丙基)₂、-NHC(O)OC₂H₅、
 -NHCONHC₂H₅、-NHCOC(CH₃)₂、-NHCOC(CH₃)₃ 或
 -NH-(C₁-C₉)烷基，其中烷基、芳基及雜芳基可選擇地經
 取代。尤其，R' 及 R'' 選自，但不限於 H、-NHC(O)OCH₃、
 -NHC(O)OC₂H₅、-NHCOCH₂Cl、-NHCOCH₂F、

-NHCOCH₃、-NHCOC₂H₅、-NHCO-環丙基或-NHCO-環丁基。

根據本發明另一較佳具體例，係提供一種式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物、其中 R⁴ 代表選自下列之基團：



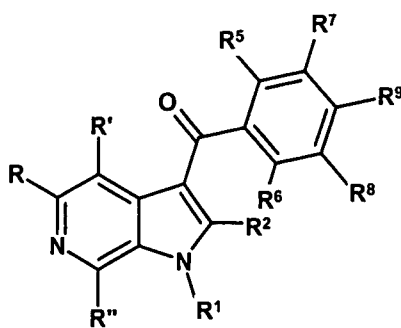
其中：

R⁷ 及 R⁸ 獨立地代表，但不限於，H、Cl、Br、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCOCH₃ 或 -NHCOC₂H₅；

R⁹ 代表 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、鹵基、-NO₂、-(CH₂)_qC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_qNR^cCOR^d、-(CH₂)_qNR^cCONR^cR^d、-(CH₂)_qNR^cC(O)OR^d、-(CH₂)_qNR^cR^d、-(CH=CH)-(CH₂)_sC(O)OR^e、-(CH=CH)-(CH₂)_sCONR^cR^d、-(CH=CH)-(CH₂)_sCN、-(CH=CH)-(CH₂)_sR^e、-(CH₂)_sC(O)OR^e、-(CH)_rCN、-(CH₂)_rOR^e、-(CH₂)_rR^e、-(CH₂)_rC(O)OR^e、-(CH)_r鹵基、-S(O)_pR^e、-S(O)_pNR^cR^d、-NR^cS(O)_pR^d，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經取代；且 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、p、q、r 及 s 如本文前

述之定義。

本發明另一具體例提供一種具有式(IA)結構之化合物，



(IA)

其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中：

R 及 R' 獨立地代表 H、(C₁-C₆)烷基、鹵素、-CN、-NR^aR^b、-NR^aCOR^b 或 -CONR^aR^b；

R'' 代表 H、鹵素或 -NR^aCOR^b；

R¹ 及 R² 獨立地代表 H 或 (C₁-C₃)烷基；

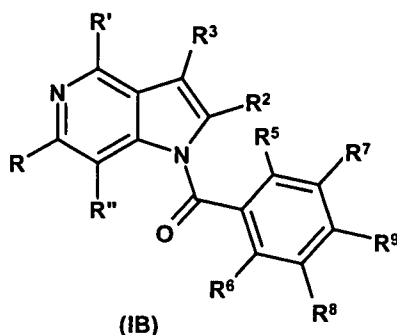
R⁵ 及 R⁶ 獨立地代表 H、Cl、Br、F、-CN、-NO₂、-NH₂、-CH₃、-C₂H₅、-OCF₃、-OCH₃、-CH₂OH 或 -COOH；

R⁷ 及 R⁸ 獨立地代表 H、Cl、Br、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCOCH₃ 或 -NHCOC₂H₅；

R⁹ 代表 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、鹵基、-NO₂、-(CH₂)_qC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_qNR^cCOR^d、-(CH₂)_qNR^cCONR^cR^d、-(CH₂)_qNR^cC(O)OR^d、-(CH₂)_qNR^cR^d、-(CH=CH)-(CH₂)_sC(O)OR^e、-(CH=CH)-(CH₂)_sCONR^cR^d、-(CH=CH)-(CH₂)_sCN、-(CH=CH)-(CH₂)_sR^e、-(CH₂)_sC(O)OR^e、-(CH)_rCN、-(CH₂)_rOR^e、-(CH₂)_rR^e、-(CH₂)_rC(O)OR^e、-(CH)_r鹵基、

$-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經取代；及 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 p 、 q 、 R 及 s 如本文前述之定義。

本發明另一具體例提供一種具有式 (IB) 結構之化合物，



R 及 R'' 獨立地代表 H 、 (C_1-C_6) 烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 或 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ；

R' 代表 H 、鹵素或 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ ；

R^2 代表 H 或 (C_1-C_3) 烷基；

R^3 代表 H 、鹵基、 $-\text{CN}$ 或 (C_1-C_3) 烷基；

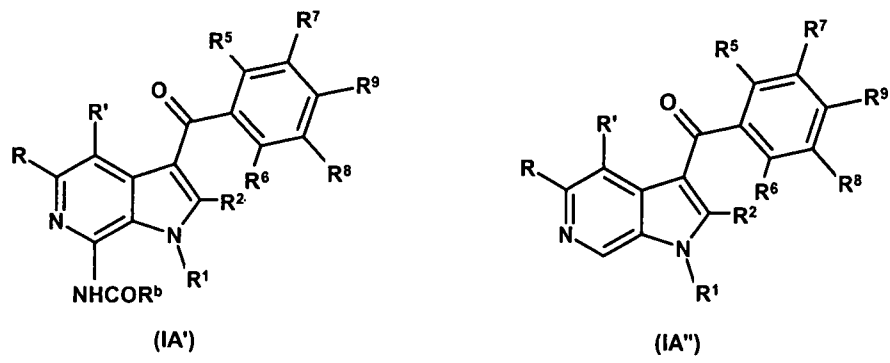
R^5 及 R^6 獨立地代表 H 、 Cl 、 Br 、 F 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{COOH}$ 。

R^7 及 R^8 獨立地代表 H 、 Cl 、 Br 、 F 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 。

R^9 代表 H 、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、

$-(CH=CH)-(CH_2)_sCONR^cR^d$ 、 $-(CH=CH)-(CH_2)_sCN$ 、
 $-(CH=CH)-(CH_2)_sR^e$ 、 $-(CH_2)_sC(O)OR^e$ 、 $-(CH)_rCN$ 、
 $-(CH_2)_rOR^e$ 、 $-(CH_2)_rR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^e$ 、 $-(CH)_r$ 鹵基、
 $-S(O)_pR^e$ 、 $-S(O)_pNR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_pR^d$ ，且其中烷基、烯
基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經
取代；及 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 p 、 q 、 R 及 s 如本文前
述之定義。

在某些具體例中，式(IA)化合物由下式代表：

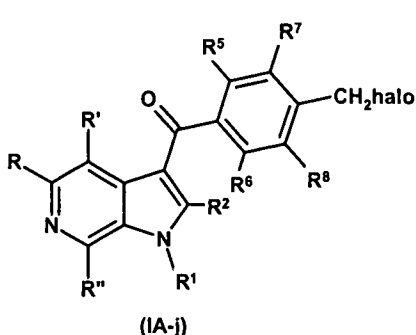
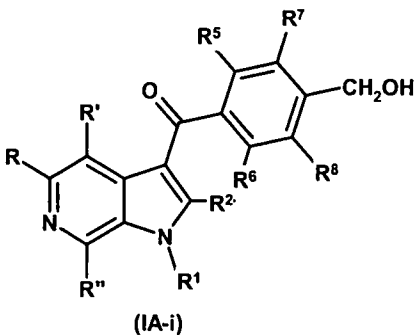
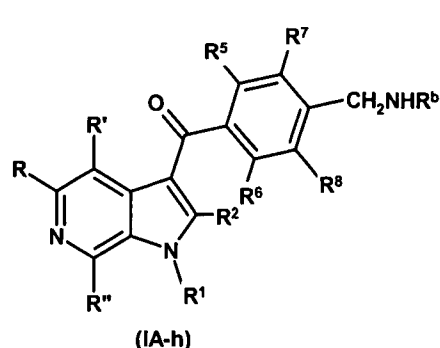
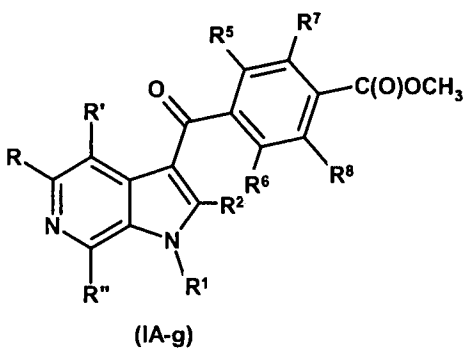
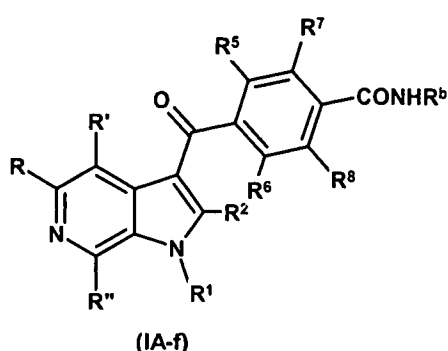
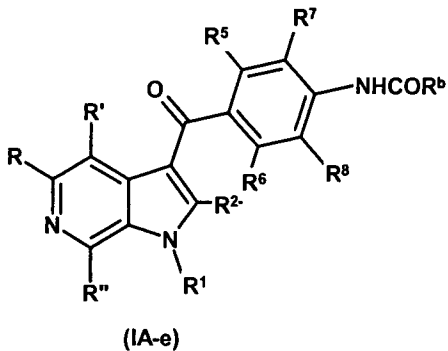
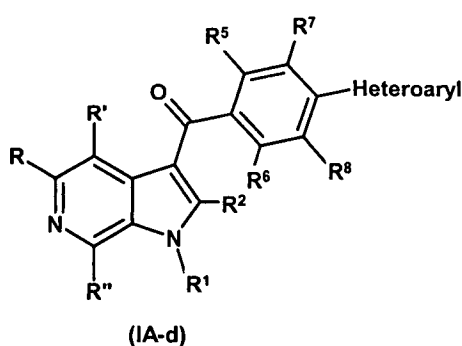
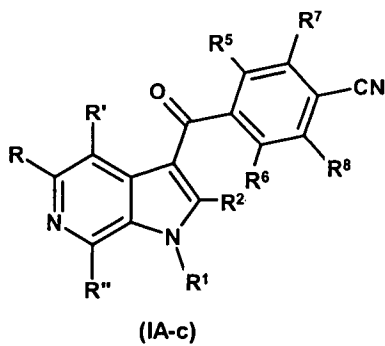


其中 R 、 R' 、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 如式(IA)中
之定義，且 R^b 代表 $-(CH_2)_rOR^e$ 、 $-(CH_2)_rR^e$ 、 $-(CH)_r$ 鹵基、
烷基或環烷基。

在某些具體例中，式(IA)化合物由下式代表：

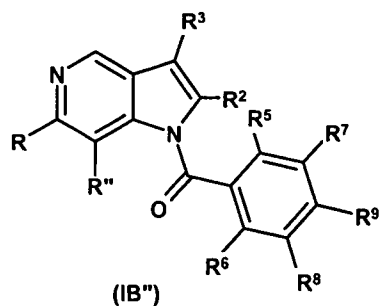
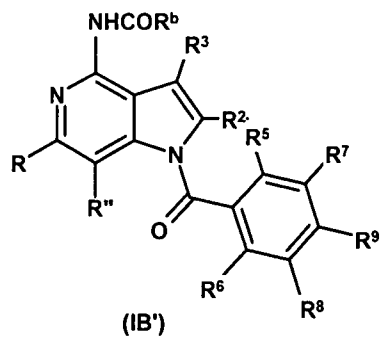


雜芳基



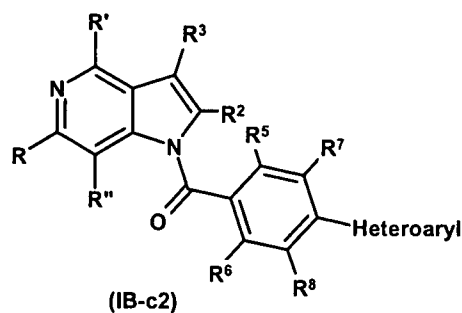
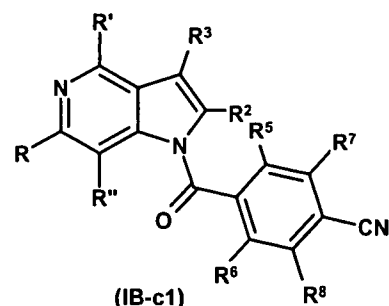
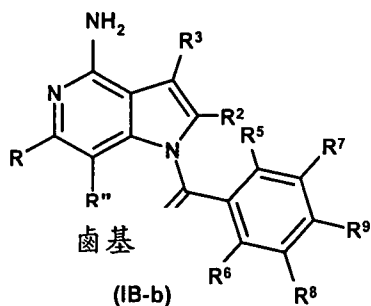
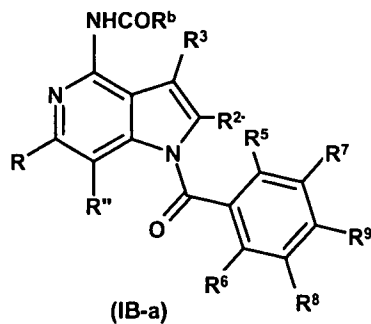
其中 R、R'、R''、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷ 及 R⁸ 如式 (I) 中之定義。

在某些具體例中，該式 (IB) 化合物由下式代表：

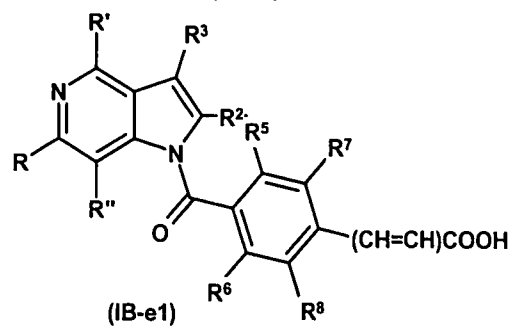
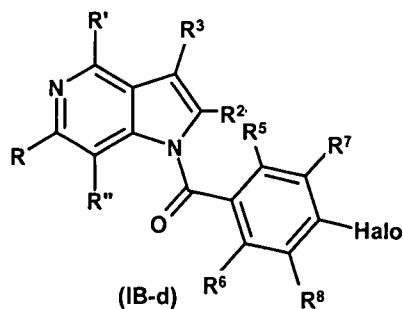
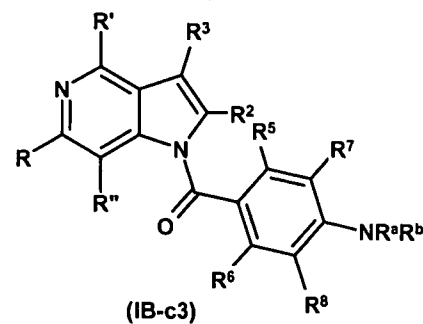


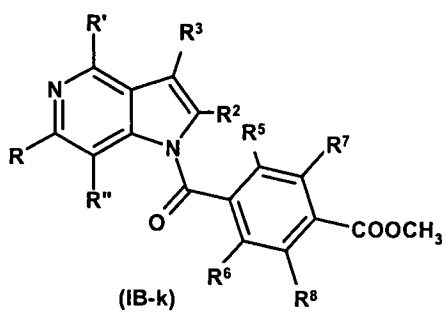
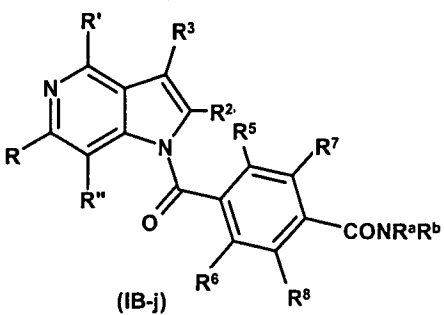
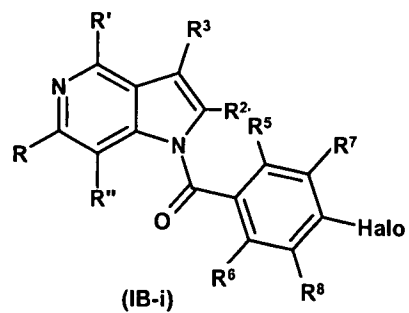
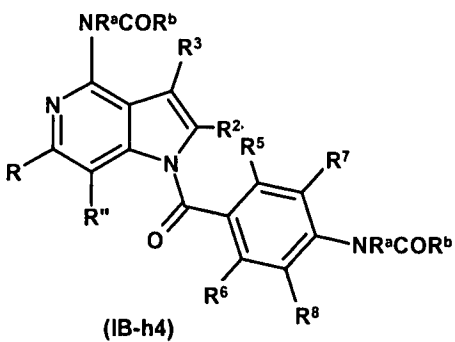
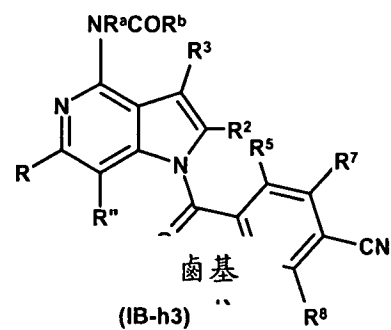
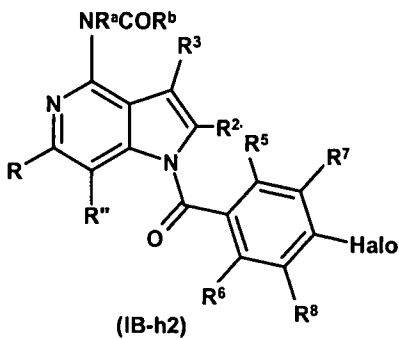
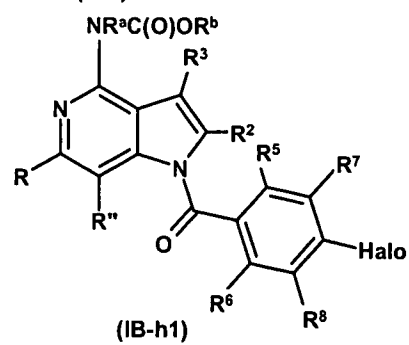
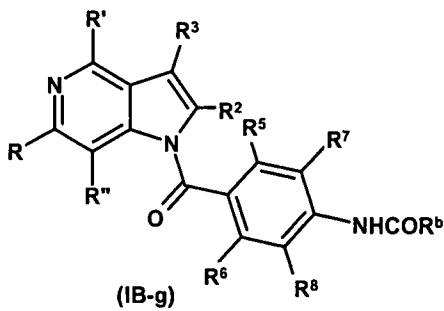
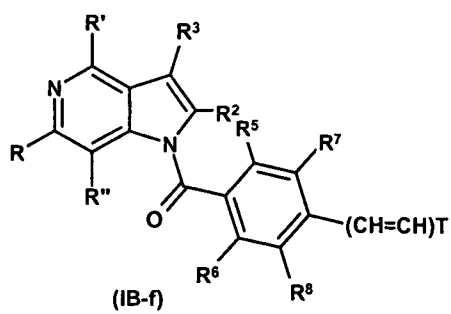
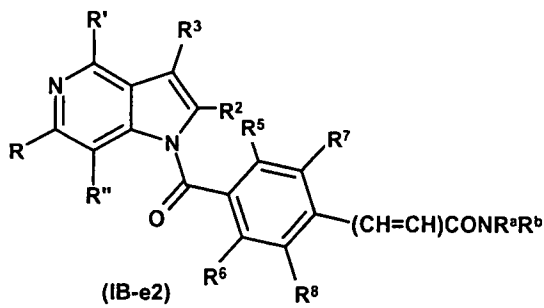
其中 R 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 如式 (IB) 中之定義，且 R^b 代表 $-(CH_2)_rOR^e$ 、 $-(CH_2)_rR^e$ 、 $-(CH)_r$ 鹵、烷基或環烷基。

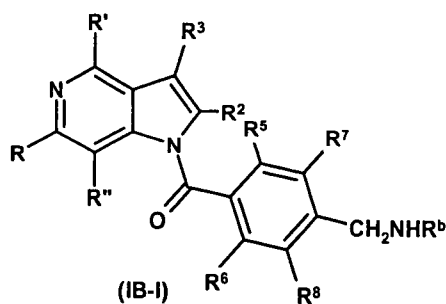
在某些具體例中，式 (IB) 化合物由下式代表：



雜芳基







其中 R^a 、 R^b 、 R 、 R' 、 R'' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 如式 (I) 中之定義， T 代表 CN 或 $CONH_2$ 。

本文所述之含其具體例之式 (I) 化合物、亞屬及中間產物可被分離成醫藥可接受鹽類形式。應了解，當本文使用術語「醫藥可接受鹽類」時意指與調配物包含之其他成分化學及/或物理上相容之鹽類，及/或為與其受體生理上相容之鹽類。然而，該醫藥可接受鹽類並不限於主管機關(例如 FDA)所允許用於人類之臨床或治療用途的鹽類。應了解，熟悉技術者所知之所有鹽類，包括混合鹽類形式，皆包含於本案之範圍內。本發明化合物醫藥鹽類在分離及/或純化化合物期間可原位被製備，或經由分別與適當有機或無機酸或鹼反應之化合物，並分離因此形成之鹽類。本發明化合物具有例如胺基之鹼性基團或例如羧基之酸性基團，因此其之鹽類可經由分別與酸或鹼反應而製備。可將鹽類沉澱(添加或不添加一或多種共溶劑及/或反溶劑)並過濾收集，或該鹽可經蒸發溶劑而回收。本發明之鹽類亦可經由「鹽交換(salt switch)」或離子交換/雙重置換反應而形成。亦應了解，可使用單一方法或組合方法制備及/或分離該鹽類。

代表性鹽類包括，但不限於，乙酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸酯、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、碳酸鹽、

硫酸氫鹽、硫酸鹽、硼酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、六氟磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、甲基硫酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、硫酸氫鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、扑酸鹽(pamoate)、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、磷酸鹽、硬脂酸鹽、糖質酸鹽、琥珀酸鹽、水楊酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、鞣酸鹽、甲苯磺酸鹽或三氟乙酸鹽。其他之實例 代表性鹽類包括鹼金屬或鹼土金屬陽離子，例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等，及無毒銨、四級胺及胺陽離子，包括，但不限於，銨、四甲基銨、四乙基銨、離胺酸、精胺酸、苺星(benzathine)、膽鹼、胺基丁三醇(tromethamine)、二乙醇胺、甘胺酸、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)等。

當本文使用術語「前藥」時意指一種化合物，其於活體內轉化以產生母化合物，其中於活體內轉化可藉由不同機制發生，例如在生理狀態下經胃酸水解或酶水解。前藥之實例為一種化合物，其中於本發明化合物中之胺基或羥基被醯化、烷化、磷酸化或磺酸化、糖化，或其中羧基被酯化或醯胺化。式(I)化合物之前藥可以習知方式形成，例如，若式(I)化合物含有羧酸官能基，前藥可經由以例如烷基或芳基之基團置換該酸基之氫原子而形成。相似地，前藥可經由技術中已知之任何方法形

成。

關於前藥及其用途的討論可見於例如，Stella *et al.*, 「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,」 Directed Drug Delivery, Borchardt *et al.*, (ed), pp. 247-267, Hamana Press(1985); Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

當本文使用術語「生物可利用性」時意指投與病患給定之藥量的全身可利用性。其為一絕對術語，係指計量自投與劑型達到整體循環之時間和藥劑之總量。

當本文使用術語「醫藥可接受」時意指一種式(I)化合物或其醫藥組成物適於投與人類。較佳地，此術語意指經主管機關(例如 EMEA(歐盟)及/或 FDA 及/或任何其他國家主管機構)批准使用於動物，較佳為使用於人類。

當本文使用術語「病患」時意指人類主體及其他動物主體。在上下文中，術語「主體」、「動物主體」等意指人類，例如男性及女性，及非人類之脊椎動物，例如哺乳動物，例如非人類之靈長目、運動及商業動物、及寵物(如犬科動物及貓科動物)。較佳地，該病患為人類主體。

當本文使用術語「水合物」時意指經一或多個水分子結合至一式(I)化合物所形成之水合物，該水分子可結合或游離於式(I)化合物之表面。水合物代表性之實例，但不限於，單水合物、脫水合物、三水合物、四水合物

等。本發明某些化合物亦可以溶劑型式存在，其中術語「溶劑化物」意指溶劑分子與一式(I)化合物結合，該溶劑可為有機、無機或其之組合。式(I)化合物所有此溶劑化物型式皆被認為包含於本發明之範圍。

當本文使用術語「治療有效量」時意指式(I)化合物之量足以治療或預防特定疾病、失調、症狀或一或多種其之症狀。構成有效量之化合物數量將依各種因子而變化，包括例如，所使用之化合物、疾病狀態極其嚴重性、欲治療病患之年齡等。該有效量可為熟悉技術者慣常地確定。

本發明亦欲包含式(I)化合物之代謝物。術語「代謝物」意指於細胞或有機體(較佳為哺乳動物)中所有衍生自任何式(I)化合物之分子。本發明化合物之代謝物結構可為任何熟悉技術者使用各種適當方式所理解。

某些本發明化合物可具有一或多種不對稱中心，因此可存在數種立體異構物及非鏡像異構物組態。所有此種組態皆在本發明範圍內。其中該式(I)化合物含有不對稱中心，此化合物可被合成及/或分離為鏡像異構物混合物及/或為個別鏡像異構物，及非鏡像異構物與不同非鏡像異構物之混合物。

實際上，純鏡像異構物之解析及分解可使用技術中已知之方法達成，實例包括，但不限於，(a)藉由形成可被製備之非鏡像異構物鹽類，例如，經由結晶；(b)藉由形成可被製備之非鏡像異構物衍生物或複合物，例如，結晶、氣體-液體或液體層析；(c)藉由一鏡像異構物與鏡

像異構物特定試劑選擇性反應，例如催化酯化反應；(d)藉由使用可選擇活性起始物質；(e)藉由不對稱合成，使用可選擇地活性試劑、基質、觸媒或溶劑；或(f)藉由經不對稱轉換或轉化，將一立體異構物轉換成另一立體異構物。熟悉技術者可意識及理解當所欲立體異構物經由上述之一分離程序轉換成另一化學實體時，一或多種步驟可額外被要求釋出所欲鏡像異構型式。

本發明某些化合物可具有一或多種烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心。除有特定指出，可預期此化合物之 *E* 及 *Z* 幾何異構物於本發明之範圍內。

本發明化合物具有廣泛治療應用之實益，並在病患中，包括男性及女性，且一般而言哺乳動物，可用於治療或預防對於抑制經至少部分由蛋白質活性所調控之信號傳遞路徑反應的各種疾病、症狀及/或失調。例如，此疾病及失調包括，但不限於，關於心血管疾病、增生性疾病、炎症性疾病或自體免疫疾病。術語蛋白質激酶較佳意指包括傑納斯激酶，其中傑納斯激酶選自 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合。

如說明書所示，本發明化合物被測試其對於 TYK2 之選擇性優於其他激酶，例如 JAK1、JAK2 及 JAK3。在某些具體例中，本發明化合物比 JAK1、JAK2 或 JAK3 更選擇性的結合 TYK2。如同這些發現的結果，本發明化合物被認為有用於預防及/或治療與 TYK2 有關之疾病及/或失調，例如炎症性、自體免疫、增生性疾病(例如癌症)、移植排斥或移植物抗宿主疾病(Graft-versus-host

disease)。

因此，本發明之一目的為提供一種治療或預防與蛋白質激酶活性有關之疾病、症狀或失調的方法。

本發明之另一目的為提供一種治療或預防與傑納斯激酶活性，較佳為 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合，最佳為 TYK2 有關之疾病、症狀或失調的方法。

根據本發明之另一目的，其提供一種治療或預防炎症性疾病、症狀或失調的方法。

在另一目的中係提供一種治療或預防自體免疫疾病、症狀或失調的方法。

在另一目的中係提供一種治療或預防增生性疾病、症狀或失調的方法。

當本文使用術語「炎症性疾病」時意指由活化受體之細胞介質家族所造成之組織及器官之炎症。與活化 TYK2 有關之炎症性疾病或失調包括，但不限於，皮膚炎、因輻射暴露所致之皮膚炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、過敏性炎症及慢性炎症。

當本文使用術語「自體免疫疾病」時意指部分由身體免疫反應對抗自我成分所引起之疾病，例如 DNA、脂質、蛋白質等。自體免疫疾病可為器官專一性或非器官專一性。器官專一性之代表性實例包括，但不限於，胰島素依賴型糖尿病(第 I 型)、乳糜瀉、牛皮癬、炎症性腸病、慢性活性肝炎、多囊性卵巢徵候群、惡性貧血、關節黏連性脊椎炎、影響甲狀腺之橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)及格雷弗氏症(Graves' disease)。

disease)、影響腎上腺之庫興氏症(Cushing's disease)及艾迪遜氏症(Addison's disease)等。非器官專一性自體免疫疾病之非限制性實例包括風濕性關節炎、多發性硬化症、全身紅斑性狼瘡或重肌無力症。

增生性疾病或失調意指增加的細胞增生，如可見於骨髓增生性失調，例如真性紅血球增多症。

癌症包含特徵為生長失控並擴散不正常細胞之疾病族群。典型地，癌症被分類為血癌(例如白血病或淋巴瘤)及固體癌症，例如肉瘤及癌(例如乳癌、腦癌、肺癌、結腸癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、前列腺癌或卵巢癌)。特別是，JAK-STAT 信號傳遞路徑被觸發的癌症。例如由於TYK2之活化被預期以TYK2抑制劑負責治療。

移植排斥(同種異體移植之移植排斥)包括，但不限於例如腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚及角膜移植之後之急慢性同種異體移植排斥。已知在同種異體移植排斥之專一性免疫反應中，T細胞扮演主要角色。

移植物抗宿主疾病(GVHD)為一種外源骨髓移植之主要併發症，由供給者之T細胞引起，其識別並與組織相容性複合系統不同之接受者反應，造成明顯之發病及致死。

炎症性腸病(IBD)特徵為一種慢性再發性腸炎。其再區分成克羅恩氏症(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎表型。牛皮癬為一種慢性炎症性皮膚病，影響約2%的人口。多發性硬化症為一種炎症性及脫髓鞘神經疾病。風濕性關節炎為一種慢性漸進性衰弱性炎症性疾病，影響

世界約 1% 的人口。

在某些具體例中，該疾病、失調或症狀係選自，但不限於，因輻射暴露所致之皮膚炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、過敏性炎症、慢性炎症、過敏性疾病、胰島素依賴型糖尿病(第 I 型)、乳糜瀉、牛皮癬、炎症性腸病、慢性活性肝炎、多囊性卵巢徵候群、惡性貧血、關節黏連性脊椎炎、影響甲狀腺之橋本甲狀腺炎及格雷弗氏症、影響腎上腺之庫興氏症及艾迪遜氏症、風濕性關節炎、多發性硬化症、全身紅斑性狼瘡、重肌無力症、克羅恩氏症、骨髓增生性失調(真性紅血球增多症)、急性同種體移植排斥、慢性同種體移植排斥、移植物抗宿主疾病、癌症(例如，乳癌、卵巢癌、腦癌、子宮頸、胃癌、肺癌、黑色素瘤、小細胞肺癌等)、中風、心血管疾病、動脈粥狀硬化、再狹窄症、免疫缺陷失調、毀壞性骨失調、感染性疾病、CNS 失調、荷爾蒙相關疾病等。

特別是，該疾病、失調或症狀係選自氣喘、慢性阻塞性肺病、胰島素依賴型糖尿病(第 I 型)、牛皮癬、炎症性腸病、風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性狼瘡、骨髓增生性失調、癌症等。

在本發明一較佳具體例中，係提供一種治療或預防風濕性關節炎之方法。

在本發明另一較佳具體例中，係提供一種治療或預防牛皮癬之方法。

在本發明另一較佳具體例中，係提供一種治療或預防多發性硬化症之方法。

在本發明另一較佳具體例中，係提供一種治療或預防慢性阻塞性肺病之方法。

在本發明另一較佳具體例中，係提供一種治療或預防炎症性腸病之方法。

在某些具體例中，本發明化合物選擇性抑制 TYK2 活性高於抑制 JAK1、JAK2 或 JAK3 約 100 倍或約 50 倍或約 10 至 25 倍。在一較佳具體例中，本發明化合物選擇性抑制 TYK2 活性高於抑制 JAK1、JAK2 或 JAK3 約 100 倍。

該化合物單獨或以醫藥組成物之形式典型地用於治療人類病患。然而，其在其他所述動物病患亦用於預防或治療相似病兆。因此，需要用於治療之一適當劑型。適當劑型將根據用途或投藥路徑。須了解，此劑型應可使該化合物到達目標細胞。其他因子為技術中所熟知，考量者包括例如毒性及延遲化合物或組成物發揮其效力之劑型。技術及調配一般可見於 The Science and Practice of Pharmacy, 21st 版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2005(併於本文作為參考)。

因此，於本發明另一目的中，係提供一種包含式(I)化合物及一或多種醫藥可接受賦形劑之醫藥組成物。

該式(I)化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，可以調配物(亦即醫藥組成物)合併一或多種醫藥可接受賦形劑投與。當本文使用術語「賦形劑」時意指調配物中式(I)化合物以外之任何成分。賦形劑之實例包括，但不限於，載劑、媒劑、溶劑、輔劑、潤滑劑、表

面活化劑、結合劑、緩衝劑、稀釋劑、風味劑、調色劑、崩解劑、乳化劑、懸浮劑、增塑劑、助溶劑、填充劑或體積膨脹劑。賦形劑之選擇主要依據如下因素：投藥特定模式、賦形劑對於溶解度之效果、安定性、及釋放輪廓、及劑型之原始狀態。式(I)化合物於調配物或醫藥組成物中一般可被認為是活性成分。適於輸送式(I)化合物之醫藥組成物及其製備之方法將為熟悉技術者所顯而易見。此組成物及製備其之方法可見於例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., (Mack Publishing Company, 1995)。

該化合物可以不同路徑投與，包括例如靜脈內、腹腔內、皮下、肌肉中、口服、經黏膜、經直腸、經皮膚或吸入。以口服為較佳。用於口服，例如，該化合物可調配成習知口服劑型，例如錠劑、膠囊(硬或軟充填)、丸劑、粉劑、持續或立即釋放調配物、溶劑、懸浮劑；用於非腸胃道注射之無菌溶液、懸浮液或乳液；用於局部投與之軟膏及乳劑。

存在於調配物或醫藥組成物之活性成分及賦形劑之量可經游標準程序所考量之因素而決定，例如化合物之 IC_{50} 、化合物之生物半生期、病患之年齡、大小及重量、與病患相關病症。這些或其他因素的重要性為熟悉技術者所熟知。一般而言，一劑量將介於約 0.01 至 100 mg/Kg(欲治療病患之重量)之間，較佳為 0.1 至 50 mg/Kg，更佳為 0.1 至 20 mg/Kg，可使用多劑量。熟悉技術者可了解該劑量依據治療技術中所熟知之方法調

整。即，最大耐受劑量可被易於確立，且提供可發覺之治療優點於病患的有效量亦可被確定。因此，當某些劑量及投藥療法於本文舉出說明時，在實施本發明時並不能以任何方式限制提供該病患的劑量及投藥療法。

製備式(I)化合物之一般方法

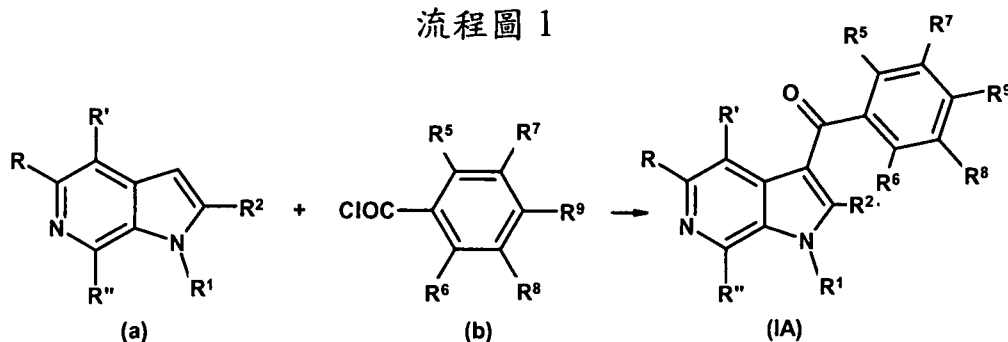
一般而言，式(I)化合物可經由本案所述方法、流程圖及特定實例中之製程製備，及/或經由技術中已知之額外或另外的製程組合技術中通常知識製備。須了解，下列說明、反應流程圖、方法及實驗部分中所示之方法為說明之目的，且並不被解釋為限制所揭示之範圍。實際上可使用或適用選擇試劑、中間產物、起始物質、合成路徑及方法，特別是依據本揭示之範圍組合技術中一通常知識。此可取之方法及修正應被理解為在本案及申請專利範圍之精神和範圍內。除另有指出，在方法及流程圖所示或所提之變數 R 、 R' 、 R'' 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 如上述定義或如包括申請專利範圍之說明書中所定義。式(I)化合物可由商業上可獲得之起始物質使用下文所說明之一般方法製備。

亦須體會及理解，當適當官能基存在時，包含中間產物之方法(1-15)的化合物可使用技術中已知之一或多種合成方法進一步衍生，包括例如氧化、還原、取代、縮合或裂解反應。尤其，例如鹵基、硝基、胺基、醯胺基、脲基、羧基、羥基或烷氧基之官能基導入本發明化合物可藉由下列技術中已知之製程完成。例如，下文所述之製程。

方法 (1)

式 (IA) 化合物 [式 (I)，其中 A 代表 CR, B 代表 N; R^3 代表 $-\text{COR}^4$ ，其中 R^4 為可選擇經取代之苯基] 可根據反應流程圖 1 中所示之佛瑞德-克來福特 (Freidel-Crafts) 醯化作用，經由將式 (a) 化合物或其鹽類與式 (b) 化合物反應製備。

流程圖 1



其中 R、R'、R''、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及 R⁹ 如本文中之定義。

使用技術中熟知之製程進行該反應。尤其是，該反應進行於例如於二氯甲烷之氯化溶劑中，及例如氯化鋁之金屬鹵化物存在下。可在例如二氯甲烷之適當氯化溶劑存在或不存在下，經由加熱式 (b) 之酸衍生物與氯化硫醯基製備式 (b) 化合物。亦可在例如二氯甲烷、二甲基甲醯胺或其混合物之適當溶劑存在下，經由將式 (b) 酸衍生物以草醯氯處理而製備該式 (b) 化合物。

方法 (2)

式 (IA-a) 化合物 [式 IA，其中 R⁹ 代表胺基] 可由式 (IA-b) 之鹵基化合物 [式 IA，其中 R、R'、R''、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷ 及 R⁸ 如本文中之定義，且 R⁹ 代表鹵基，例

如溴基)製備。

該反應係進行於適當質子溶劑中，例如水、甲醇、乙醇或異丙醇，或於質子溶劑中，例如二甲基甲醯胺或二甲亞砷或其混合物，在有機鹼存在下，例如二甲基胺基吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶或 *N,N*-二甲基乙二胺，於約 75°C 至約 150°C 之溫度範圍內，經由將式 (IA-b) 化合物與例如疊氮化鈉之金屬疊氮化物及例如碘化亞銅之金屬碘化物反應。

方法 (3)

式 (IA-c) 化合物 [式 IA，其中 R^9 代表 CN] 可由式 (IA-b) 鹵基化合物製備。

依技術上所熟知之下列製程進行氰化反應，例如該反應進行於例如四氫呋喃、二噁烷、醚或二甲基甲醯胺之適當溶劑中，在例如氰化亞銅或氰化鋅之金屬氰化物存在下。使用，例如參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)之鈀觸媒及例如 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵之配位體於此反應。此鈀觸媒化氰化反應進行於約 100°C 至約 150°C 之溫度範圍內。

方法 (4)

式 (IA-d) 化合物 [式 IA，其中 R^9 代表雜芳基] 可由式 (IA-b) 之鹵基化合物製備。

反應之進行為於例如水、乙腈、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、甲苯或其混合物之適當溶劑中，在例如二氯 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵] 鈀(II) 之鈀複合物及例如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸鈉之鹼存在下，將式 (IA-b) 化合物與

式 $R^9B(OH)_2$ 之硼酸酯(其中 R^9 代表芳基, 例如苯基, 或雜芳基, 例如吡咯基)或硼酸反應。此反應可選擇於技術中熟知之包括例如微波爐加熱系統的加熱系統下, 於約 80°C 至約 110°C 之溫度範圍內進行。

方法 (5)

式 (IA-e) 化合物 [式 IA, 其中 R^9 代表 $-NHCOR^b$] 可由式 (IA-a) 之胺基化合物製備。

於例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳之適當溶劑中, 在例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二烷基吡啶(例如, 2,6-二甲吡啶或 2,6-二-第三丁基吡啶)之鹼存在下, 將式 (IA-a) 化合物與式 R^bCOCl 化合物反應, 以獲得式 (IA-e) 化合物。

方法 (6)

式 (IA-f) 化合物 [式 IA, 其中 R^9 代表 $-CONHR^b$] 可由式 (IA-g) 化合物 [式 IA, 其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義及 R^9 代表 $-COOCH_3$] 製備。

式 (IA-f) 化合物可依下列技術中熟知之任何方法製備, 包括下文中所述之方法。例如, 該化合物之製備為在鹼條件下(例如, 氫氧化鈉), 於例如水、四氫呋喃、二噁烷或其混合物之適當溶劑中將式 (IA-g) 化合物水解, 之後於偶合劑及例如二甲基甲醯胺或二甲亞碸之適當溶劑存在下, 與式 R^bNH_2 胺化合物反應。

方法 (7)

式 (IA-h) 化合物 [式 IA, 其中 R^9 代表 $-CH_2NHR^b$] 可依下列步驟 (i)、(ii) 及 (iii), 由式 (IA-g) 化合物製備。

(i)使用例如硼氫化鈉之適當還原劑，及例如水、四氫呋喃、甲醇、二噁烷或其混合物之適當的溶劑，將式(IA-g)化合物還原以獲得式(IA-i)化合物[式 IA，其中 R、R'、R''、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷及 R⁸ 如本文中之定義，且 R⁹ 代表 -CH₂OH]。

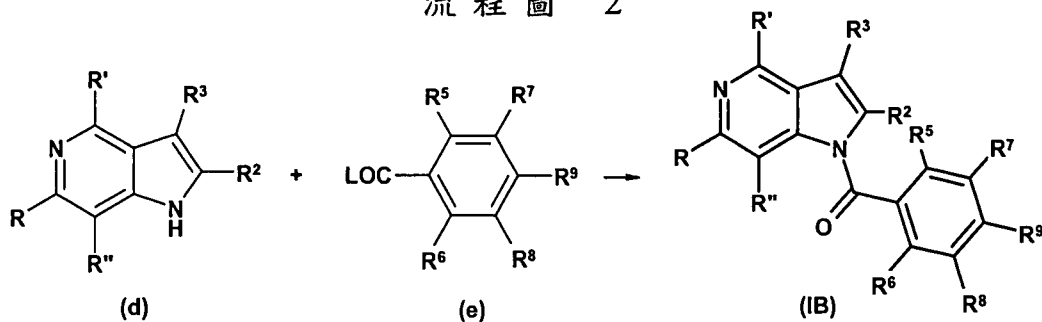
(ii)使用例如三溴化磷之適當溴化劑，於例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或其混合物之適當溶劑，將式(IA-i)化合物溴化以獲得式(IA-j)化合物[式 IA，其中 R、R'、R''、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷及 R⁸ 如本文中之定義，且 R⁹ 代表 -CH₂ 鹵基，例如 -CH₂Br)。

(iii)最後，於例如乙腈之適當溶劑，在例如碳酸鉀之鹼存在下，將式(IA-j)化合物與胺化合物 R^bNH₂ 反應以獲得式(IA-h)化合物。

方法(8)

式(IB)化合物[式(I)，其中 A 代表 N，B 代表 CR、R¹ 代表 -COR⁴，其中 R⁴ 為可選擇經取代之苯基]可根據經由反應流程圖 2，將式(d)化合物或其鹽類與式(e)化合物反應而製備。

流程圖 2



其中 R、R'、R''、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及 R⁹ 如

本文中之定義。反應(當 L 為 OH 時)進行於例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙酸乙酯、乙腈之適當溶劑中，在偶合劑及例如二甲基胺基吡啶(DMAP)或 N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)之鹼存在下。偶合劑之實例包括，但不限於，2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼(methanaminium)(HATU)或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)或其混合物。

在流程圖 2 中，當 L 為鹵基，例如氯基時，該反應進行於 i)在例如四氫呋喃、醚、二噁烷、二氯甲烷、氯仿或四氯化碳適當溶劑中，在例如 N,N-二異丙基乙胺(Hünig 氏鹼)、三乙胺、二乙胺或吡啶存在下，或 ii)在例如二甲基甲醯胺或二甲亞砷之適當溶劑中，在例如氫化鈉或氫化鉀之金屬氫化物存在下。此反應進行於 0℃至 80℃之溫度範圍，較佳為 0℃至周圍溫度。

方法(9)

式(1B-a)化合物[式 1B，其中 R'代表-NHCOR^b]可由式(1B-b)化合物[式 1B，其中 R、R''、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及 R⁹如定義，且 R'代表-NH₂)製備。

於例如二乙醚、四氫呋喃或二噁烷、二氯甲烷之適當溶劑中，在例如三乙胺、二乙胺、吡啶或二異丙基乙胺之鹼存在下，於周圍溫度將式(1B-b)化合物與式 R^bCOCl 化合物反應，之後，在例如甲醇或乙醇之適當溶劑中，於相同溫度以例如碳酸鉀或碳酸鈉之無機鹼處理。

式(1B-b)化合物可以下列任何技術中熟知之方法製備，包括下文所述之方法。例如，式(1B，其中 R'為

H)化合物之 N-氧化作用，之後藉由於例如氯仿、二氯甲烷或四氯化碳之適當溶劑中，在 p-甲苯磺醯基氯或甲烷磺醯基氯存在下，於 0°C 至周圍溫度之溫度範圍，與式 $R'''NH_2$ 化合物(其中 R''' 為烷基，例如第三丁基或第三吡基)反應，獲得中間產物化合物，其在例如氯仿、二氯甲烷或四氯化碳之適當溶劑以酸處理，獲得(1B-b)。酸之實例包括，但不限於，乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸或二氟乙酸，較佳為三氟乙酸。N-氧化作用可進行於例如氯仿、二氯甲烷或四氯化碳之適當溶劑，在例如過氧化氫、過乙酸、過氧單硫酸鉀(oxone)或間-氯過氧苯甲酸氧化劑存在下，較佳為 m-氯過氧苯甲酸，於 0°C 至周圍溫度之溫度範圍。因此所形成之 N-氧化物產物於周圍溫度至約 70°C 之溫度範圍鹵化。鹵化劑之實例包括，但不限於，氯化硫醯基、三氯化磷或磷醯氯。

方法 (10)

式 (1B-c) 化合物 [式 1B，其中 R^9 代表 CN、雜芳基或 $-NR^aR^b$] 可由式 (1B-d) 化合物 [式 1B，其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義，且 R^9 代表鹵基，例如溴基)製備。

將式 (1B-d) 化合物進行技術中熟知之鈹催化氰化製程，以獲得式 (1B-c1，其中 R^9 代表 CN) 化合物。例如，該反應進行於例如四氫呋喃、二噁烷或醚之適當溶劑中，在例如氰化亞銅或氰化鋅之金屬氰化物及例如碳酸鉀、碳酸鈾或碳酸鈉之鹼存在下。使用例如參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)之鈹觸媒及例如 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵

之配位體於此反應，此鈀催化氫化反應進行於約 70°C 至約 100°C 之溫度範圍。

於例如水、乙腈、二甲基甲醯胺、甲苯或其混合物之適當溶劑中，在例如二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)之鈀複合物及例如碳酸鉀、碳酸鈾或碳酸鈉之鹼存在下，將式(IB-d)化合物與式 $R^9B(OH)_2$ 硼酸酯(其中 R^9 為雜芳基，例如吡咯基)反應，獲得式(IB-c2，其中 R^9 為雜芳基)化合物。此反應於技術中熟知之加熱系統下，包括例如微波爐加熱系統，在約 75°C 至約 100°C 之溫度範圍進行。

於例如甲苯或二甲苯之適當溶劑中，在鈀觸媒及例如 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并呋喃或 2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯苯之配位體，及例如碳酸鉀、碳酸鈾或碳酸鈉之鹼存在下，將式(IB-d)化合物與式 $-NR^aR^b$ 之胺化合物反應，獲得式(IB-c3，其中 R^9 代表 $-NR^aR^b$)化合物。鈀觸媒之實例包括，但不限於，鈀(II)乙酸鹽或叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0)。此鈀催化反應於約 80°C 至約 100°C 之溫度範圍進行。

方法(11)

式(IB-e)化合物[式 IB，其中 R^9 代表 $-(CH=CH)COOH$ 或 $-(CH=CH)CONR^aR^b$]可由式(IB-f)化合物[式 IB，其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義，且 R^9 代表 $-CH=CH-T$ ，其中 T 為 COO -乙基)製備。

於例如水、四氫呋喃、醚或其混合物之適當溶劑中，在例如氫氧化鋰、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鎂或氫

氧化鈣之金屬氫氧化物存在下，及周圍溫度至約 80°C 之溫度範圍中，較佳為周圍溫度，將式 (IB-f) 化合物水解，獲得式 [IB-e1，其中 R^9 代表 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{COOH}$] 化合物，其之後於例如二甲基甲醯胺或二甲亞砷之適當溶劑中，在偶合劑存在下及可選擇地在例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二烷基吡啶(例如，2,6-二甲吡啶或 2,6-二-第三丁基吡啶)之鹼存在下，與胺化合物 $(-\text{NR}^a\text{R}^b)$ 反應，獲得式 [IB-e2，其中 R^9 代表 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{CONR}^a\text{R}^b$] 化合物。

可使用技術中熟知之標準偶合劑。尤其是，可使用例如羧基二咪唑、二環己基-羧二咪唑、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧二亞醯胺鹽酸鹽或其之組合之偶合劑。可在例如 1-羥基-苯并三唑之觸媒存在下可選擇地進行此偶合反應。

方法 (12)

式 (IB-g) 化合物 [式 IB，其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義，且 R^9 代表 $-\text{NHCOR}^b$] 可依下列製程 (i)、(ii) 或 (iii) 製備。

(i) 將式 (IB-c3，其中 R^9 代表 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ； R^a 及 R^b 皆代表 H) 化合物與式 R^bCOOH 化合物在方法 (11) 所述反應條件下進行偶合反應。

(ii) 在例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳之適當溶劑中，在例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二烷基吡啶(例如，2,6-二甲吡啶或 2,6-二-第三丁基吡啶)之鹼存在下，將式 (IB-c3，其中 R^9 代表 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ； R^a 及 R^b

皆代表 H)化合物與式 $R^b\text{COCl}$ 化合物反應。

(iii)於例如四氫呋喃、醚或二噁烷之適當溶劑中，在例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二烷基吡啶(例如，2,6-二甲吡啶或 2,6-二-第三丁基吡啶)之鹼存在下，將式 (IB-c3，其中 R^9 代表 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ； R^a 及 R^b 皆代表 H)化合物與氯甲酸苯酯反應，之後於例如甲醇、乙醇或異丙醇之適當溶劑中與式 $R^b\text{NH}_2$ 化合物反應。

方法 (13)

式 (IB-h)化合物[式 IB，其中 R^9 代表鹵基、 $-\text{CN}$ 及 R' 代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 或 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 或 R^9 及 R' 皆代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$]可由式 (IB-i，其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義，且 R^9 代表鹵基，例如溴基)化合物製備。

(i) 式 (IB-h1，其中 R^9 代表鹵基及 R' 代表 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$] 化合物可將式 (IB-i1，其中 R^9 代表鹵基及 R' 代表胺基)化合物以本文所述之氯甲酸苯酯處理而製備。

(ii) 式 (IB-h2，其中 R^9 代表鹵基及 R' 代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$] 化合物可依下列技術中已知之標準方法製備。

(iii) 製備式 (IB-h3，其中 R^9 代表 CN 及 R' 代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$]化合物可在本文所述之反應條件下，將胺化合物以式 $R^b\text{COCl}$ 化合物處理，之後以技術中熟知之鈀催化氫化製程，包括例如使用 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵及參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)之組合。鈀催化氫化進行於例如四氫呋喃、二噁烷或醚之適當溶劑中，在例如氫化亞

銅或氟化鋅之金屬氟化物及例如碳酸鉀、碳酸銨或碳酸鈉之鹼存在下，於約 75°C 至約 100°C 溫度範圍。

(iv) 式 (IB-h4, 其中 R^9 及 R' 皆代表 $-NR^aCOR^b$) 化合物可於技術中熟知之反應條件，例如本文所述之方法，將胺化合物與式 R^bCOCl 化合物反應而製備。

方法 (14)

式 (IB-j) 化合物 [式 IB, 其中 R^9 代表 $-CONR^aR^b$] 可由式 (IB-k, 其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 如本文中之定義，且 R^9 代表 $-COOCH_3$) 化合物製備。式 (IB-j) 化合物可依下列技術中熟知之任何方法製備，包括本文所述之方法，例如方法 (6)。

方法 (15)

式 (IB-l) 化合物 [式 IB, 其中 R^9 代表 $-CH_2NHR^b$] 可依方法 (7) 所述步驟，由式 (IB-k) 化合物製備。

熟悉技術者將可瞭解，在一些情況中，在本文所述任何方法的反應期間可需要保護基。當本文使用術語「保護基」時意指在用於分子中不同位置/官能基之化學轉換的製備中，用於遮蔽或阻斷特定位置/官能基之基團。於特定目標或轉換完成後或在合成路徑後段中一些特定步驟，可使用技術中熟知之方法將保護基移除。保護基之導入、使用及移除已敘述於「Protective Groups in Organic Synthesis」, (3rd Ed., John Wiley & Sons, 1999)。例如，式 (1) 化合物與式 (2) 化合物 (其中 R 、 R' 、 R'' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 為經 NH-保護) 之反應進行於例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳之適當溶劑，在例

如二甲基胺基吡啶之鹼，及例如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧二亞醯胺鹽酸鹽之偶合劑存在下。然後經由將所形成之化合物在例如二氯甲烷之適當溶劑中以例如三氟乙酸之酸處理以移除保護基。N-保護基之實例包括，但不限於，乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基或第三丁氧基羰基。

熟悉技術者亦可瞭解，在一些情況中，在本文所述任何方法的反應期間可需要脫離基。脫離基之實例包括，但不限於，鹵素、芳基或烷基磺酸根、膦酸根、疊氮化物及 $-S(O)_{0-2}R^H$ ，其中 R^H 為烷基、芳基或雜芳基(其中烷基、芳基或雜芳基為可選擇地經取代)。熟悉有機合成技術者將可容易地辨認在不同反應條件下適當的脫離基以進行所欲之反應。

在合成反應過程之中，可需要氧化劑，其包括，但不限於，戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑、TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧化物)、DDQ(2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌)、PDC(重鉻酸吡啶)、吡啶、 SO_3 、三氧化鉻、亞氯酸鈉、p-硝基過苯甲酸、單過氧鄰苯二甲酸鎂、過碘酸鈉、過碘酸鉀、過氧化氫、過氧化脲、鹼金屬硼酸鹽、氫過氧化異丙苯、過氧化第三丁基、過氧酸，例如過苯甲酸、m-氯過苯甲酸、o-羧基過苯甲酸等；偏過碘酸鈉、重鉻酸、重鉻酸鹽，例如重鉻酸鈉、重鉻酸鉀；過錳酸；過錳酸鹽，例如過錳酸鉀過錳酸鈉；及鉛鹽類，例如四乙酸鉛。

相似地，亦可需要還原劑，其包括，但不限於，使

用氫及過渡金屬觸媒(例如，鈀、鉑或銨)之催化還原劑；三氟乙酸三乙基矽烷、硼烷四氫呋喃複合物、二硼烷、硼烷二甲硫醚複合物、及硼氫化鈉與三氟化硼之組合物之混合物；金屬氫複合物化合物，例如鹼金屬硼氫化物(例如，硼氫化鉀、硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鋅或三乙醯氧基硼氫化鈉)、氫化鋁鋰；金屬氫化物，例如氫化鈉；及金屬鹽類，例如鎳化合物、鋅化合物、錫化合物(例如，氯化錫(II))。

根據本發明，無另有指明，溶劑包括技術中熟知之極性及非極性溶劑，包括極性非質子及極性質子溶劑。極性溶劑之實例包括，但不限於，甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、正丁醇、乙酸、甲酸或水，或質子溶劑，例如四氫呋喃、乙腈、二噁烷、二氯甲烷、二甲亞砜、丙酮、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、乙酸乙酯、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或吡啶。極性溶劑亦包括水與上述任何之混合物、或上述任何溶劑中二或更多者之混合物。非極性溶劑之實例包括，但不限於，甲苯、苯、氯苯、二甲苯及己烷。

根據本發明，可需要偶合劑，其包括，但不限於，四甲基氟代脲六氟磷酸鹽(TFFH)、苯甲基三苯基磷二氫三氟化物(PTF)、2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼(HATU)或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)、1-羥基苯并三唑(HOBt)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI.HCl)、二苯基磷醯基疊

氮化物(DPPA)、二乙基焦碳酸鹽(DEPC)、二苯基膦酸五氟苯酯(FDDP)、(2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎘六氟磷酸鹽(HBTU)、苯并三唑-1-基-氧-叁-(二甲基胺基)-鎘六氟磷酸鹽(BOP)、1-(*t*-丁基二甲基矽氧基)苯并三唑(TBDMS-OBt)或 1-(*t*-丁基二苯基矽氧基)苯并三唑(TBDPS-OBt)。偶合劑可選擇地用於與選自下列一或多種之鹼合併，但不限於，*N,N*-二異丙基乙胺、二乙胺、三乙胺、二環己胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、柯林鹼(collidine)(例如，2,4,6-三甲基吡啶)或二甲吡啶(例如，2,3-二甲基吡啶)。該偶合劑亦包括上述任何之混合物，例如，TFFH 與 HOAt 之混合物，或 EDCI 與 HOAt 或 HOBt 之混合物。

根據本發明，除另有指出外，該鈀複合物包括，但不限於，二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-鈀(II)二氯化物二氯甲烷、二氯{雙-2-(3,5-二甲基吡唑基-1-羰基)呋喃}鈀(II)、二氯{雙-2-(3,5-二甲基吡唑基-1-羰基)噻吩噻吩}鈀(II)、二氯{雙-2-(3,5-二-第三丁基吡唑基-1-羰基)呋喃}鈀(II)、二氯{雙-2-(3,5-二-第三丁基吡唑基-1-羰基)噻吩}鈀(II)、二氯{雙-2-(3-甲基吡唑基-1-羰基)-呋喃}鈀(II)、二氯{雙-2-(吡唑基-1-羰基)呋喃}鈀(II)、二氯{雙-2-(3,5-二苯基吡唑基-1-羰基)呋喃}鈀(II)或二氯{雙-2-(3,5-二苯基吡唑基-1-羰基)噻吩}鈀(II)。

在某些具體例中，須瞭解，可選擇地於一或多種本文所述之方法中替代氧化劑、還原劑、偶合劑、溶劑及

鹼，亦可使用任何本文所述之其他氧化劑、還原劑、偶合劑、溶劑及鹼。

在某些具體例中，欲相互分離及/或自起始物質分離反應產物，以獲得純化形式之所欲產物。此分離可使用技術中熟知之技術進行。例如，多相萃取、自溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析。熟悉技術者將可應用最適當技術達到所欲之純化。

在某些具體例中，本發明包含經同位素標示之式(I)化合物。所指之任何特定原子或分子的所有同位素被預期於本發明之範圍內。可併入本發明化合物之同位素實例包括，但不限於，同位素氫(例如， ^2H 或 ^3H)、碳(例如， ^{13}C 或 ^{14}C)、氮(例如， ^{13}N 或 ^{15}N)、氧(例如， ^{15}O ， ^{17}O 或 ^{18}O)、磷(例如， ^{32}P 或 ^{33}P)、硫(例如， ^{35}S)、鹵素(例如， ^{18}F ， ^{36}Cl 、 ^{123}I 或 ^{125}I)。經同位素標示之式(I)化合物可使用同位素標示試劑以下列方法(1-15)製備。本發明經同位素標示者可用於化合物及/或基質組織分佈分析。此經同位素標示之化合物的應用為熟悉技術者所熟知，因此在本發明之範圍內。

實驗製程

須瞭解，下文所列之製程本意為說明之目的，且並不能被解釋為限制所揭示之範圍。任何本文所述製程上之變更、其他合成製程及其之變更可被使用及適用，所有此類變更及另外製程皆包含於本案之精神及範圍內。在以下所述實例中，一些情況中的術語中間產物可意指用於合成最終化合物之起始物質。

中間產物之製備

中間產物 1: 合成 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶

於 -78℃ 以逐滴方式於惰性氣壓環境下，將 2-氯-3-硝基吡啶 (1g, 6.3mmol) 之乾四氫呋喃 (100mL) 溶液以溴化乙烯基鎂 (60mL, 60mmol) 處理。所產生之反應混合物於相同溫度攪拌 2 小時，之後於 -20℃ 攪拌 8 小時。反應以氯化銨水溶液 (20mL) 緩慢驟冷，以乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取，並合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠 (100-200) 管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷梯度洗提，產生 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶 (0.350g, 36.45%)。

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 8.04 (d, $J=5.46$ Hz, 1H)、7.50 (dd, $J=5.46$, 0.75 Hz, 1H) 7.43 (dd, $J=3.11$, 2.54 Hz, 1H)、6.64 (dd, $J=3.14$, 2.07 Hz, 1H). MS: 152.98 (M^+).

7-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶 (中間產物 2) 以類似方法由 2-溴-3-硝基吡啶 (18.55%) 合成。

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 7.99- 8.06 (m, 1H)、7.48- 7.54 (m, 1H)、7.41- 7.45 (m, 1H)、6.64- 6.69 (m, 1H). MS: 197.40 (M^+).

中間產物 3: 合成環丙烷甲醯胺

環丙烷碳醯氯 (1g, 9.61mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 之充分攪拌溶液於室溫經由氨沖洗 2 小時。在真空下移除溶劑，於乙酸乙酯中收取殘餘物並過濾。將濾液濃縮，產生純的環丙烷甲醯胺之結晶固體 (0.81g, 100%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3-d): δ 5.63- 5.91(br. s, 2H)、1.43(m, 1H)、0.98(dd, $J=4.42$, 2.98 Hz, 2H)、0.79(dd, $J=7.91$, 2.95 Hz, 2H). MS: 85.91(M+1).

中間產物 4:合成環丁烷甲醯胺

將環丁基碳醯氯(5g, 42.37mmol)之二氯甲烷(20mL)溶液於 -20°C 以氨水溶液(20mL)處理。所產生之反應混合物於室溫攪拌隔夜。揮發物質在真空下移除，將沉澱固體過濾並在真空下乾燥，產生環丁烷甲醯胺(3g, 71.77%)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02- 7.16(m, 1H)、6.65(br. s., 1H)、2.95(quind, $J=8.43$, 8.43, 8.43, 8.43, 0.85 Hz, 1H)、1.61- 2.18(m, 6H).

中間產物 5:合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丁烷甲醯胺

在7-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(500mg, 2.53mmol)之甲苯溶液中添加參(二亞苄基丙酮)二鈾(116.20mg, 0.126mmol)、Xantphos(4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽; 32.98mg, 0.057mmol)、碳酸鈾(896mg, 2.75mmol)及環丁烷甲醯胺(251mg, 2.96 mmol, 中間產物4)。將所產生之反應混合物加熱至 120°C 並攪拌8小時，冷卻至室溫後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)至反應混合物，並以乙酸乙酯(3 x 50mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠(100-200)管柱層析純化，產生 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(200mg, 產率為36%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3-d): δ 7.72- 7.79(m, 1H)、7.45- 7.54(m, 1H)、7.38- 7.45(m, 1H)、6.58- 6.63(m, 1H)、3.47- 3.51(m, 1H)、2.29- 2.51(m, 2H)、1.88- 2.14(m, 2H)、1.21- 1.31(m, 2H). MS: 216.56(M+1).

下列中間產物以類似方法製備。

使用乙醯胺自 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺(中間產物 6, 產率: 8.69%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3-d): δ 7.81- 7.88(m, 1H)、7.34- 7.43(m, 2H)、6.56(d, $J=3.01$ Hz, 1H)、2.31(s, 3H).

使用環丙醯胺由 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(中間產物 7, 產率: 7.59%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3-d): δ 8.01- 8.06(m, 1H)、7.82- 7.87(m, 1H)、7.36(d, $J=5.58$ Hz, 2H)、6.55(d, $J=2.95$ Hz, 1H)、1.59- 1.61(m, 1H)、1.16(d, $J=4.39$ Hz, 2H)、0.94- 1.00(m, 2H). MS: 202.22(M+1).

使用丙醯胺由 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)丙醯胺(中間產物 8, 產率: 15 %)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.01(s, 1H)、10.49(br s, 1H)、7.82(d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.69(d, $J = 2.4$ Hz)、1H)、7.36(d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、2.47 - 2.53(m, 2H)、1.12-1.16(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 190.55(M+1).

中間產物 9: 合成 4-溴-2,6-二氯苯甲酸

步驟 a: 合成 2,6-二氯-3-硝基苯甲酸

將 2,6-二氯苯甲酸 (10 g, 52 mmol) 於 55°C 下批式添加至事先攪拌之硝酸 (15 mL) 與硫酸 (30 mL) 混合物，並攪拌 30 分鐘，之後於室溫攪拌 0.5 小時。將反應混合物倒入碎冰中，並過濾所沉澱出之白色固體，以水清洗，並於真空下乾燥產生 2,6-二氯-3-硝基苯甲酸 (7 g, 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.98 (d, $J=8.8$ 1H)、7.67 (d, $J=8.8$ 1H).

步驟 b: 合成 3-胺基-2,6-二氯苯甲酸

將 2,6-二氯-3-硝基-苯甲酸 (10 g, 42 mmol, 步驟 a) 添加至濃縮鹽酸 (100 mL)，之後添加氯化亞錫二水合物 (38 g, 169 mmol)。反應混合物於 60°C 加熱 1 小時。反應混合物以水 (500 mL) 稀釋，並以乙酸乙酯 (2 × 300 mL) 萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，產生粗製產物 (黏性物質)。將粗製物溶於水 (200 mL, 混濁溶液) 並緩慢以氫氧化鈉 (20%) 水溶液處理直至沉澱，同時保持 pH 1-2 (發現密集沉澱)。過濾沉澱物並將濾液以乙酸乙酯 (2 × 200 mL) 萃取，且於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，產生 3-胺基-2,6-二氯-苯甲酸之淡乳白色固體 (6 gm, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.11 (d, $J=8.8$ 1H)、6.85 (d, $J=8.8$ 1H).

步驟 c: 合成 3-胺基-4-溴-2,6-二氯苯甲酸

將 3-胺基-2,6-二氯苯甲酸 (5 g, 24 mmol, 步驟 b) 之乙腈 (50 mL) 混合物以 *N*-溴琥珀醯亞胺 (5.1 g, 29 mmol) 處

理，並將反應混合物於 90℃ 攪拌 45 分鐘。於真空中移除乙腈並將殘餘物分配於水 (200mL) 與乙酸乙酯 (200mL) 之間。分離有機層並將水層再次以乙酸乙酯 (2 × 100mL) 萃取。合併之有機物於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，產生 3-胺基-4-溴-2,6-二氯-苯甲酸 (5g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.49(s, 1H) 及 7.11(d, $J=8.8$ 1H).

步驟 d: 合成 4-溴-2,6-二氯苯甲酸

將亞硝酸鈉 (3.64 g 溶於 4 mL 水, 52mmol) 水溶液逐滴添加至冷卻至 -10 至 -5℃ 的濃縮鹽酸 (15mL) 中。將 3-胺基-4-溴-2,6-二氯苯甲酸 (5g, 17 mmol, 步驟 c) 批式添加至上述溶液，同時維持約 -5℃ 之溫度。反應混合物於此溫度攪拌約 2 小時。然後於 1 小時期間在相同溫度下非常緩慢地添加次磷酸 (9mL, 170 moles)。反應混合物於相同溫度攪拌約 3 小時，然後置於冰箱中隔夜，於此階段發現沉澱物。使反應混合物溫熱至室溫並於室溫再保持另 2 小時。過濾反應混合物，殘餘物以冷水洗滌並乾燥，獲得 4-溴-2,6-二氯苯甲酸之淡黃色固體 (2g, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.69(s, 2H).

中間產物 10: 合成 4-溴-2,6-二氯苯甲醯基氯

將含 4-溴-2,6-二氯苯甲酸 (2g, 7.4mmol) 溶液及亞硫醯氯 (5.5mL, 74mmol) 之二氯甲烷 (30mL) 於回流下加熱 5 小時。冷卻反應混合物至室溫並在真空下濃縮。於二氯甲烷 (20mL) 中收取所生之團塊，並於真空下濃縮。該方

法重複 2-3 次以移除過多之亞硫鹽氣。以此所形成之 4-溴-2,6-二氯苯甲鹽基氣 (2.2 g, 100%) 使用於下一步驟。

中間產物 11: 合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)乙鹽胺
步驟 a: 合成 *N*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙鹽胺

將 4-甲基-5-硝基吡啶-2-胺 (5 g, 32 mmol) 及乙酸酐 (20 mL) 之混合物於 90°C 加熱 4 小時。冷卻後，將溶劑在真空下蒸發。將濃縮團塊溶於甲苯並在真空下蒸發。所產生之固體以二乙醚研製並過濾，產生 *N*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙鹽胺 (5.5 g, 87%)。

步驟 b: 合成 *N*-{4-[(*Z*)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-硝基吡啶-2-基}乙鹽胺

在 *N*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)乙鹽胺 (1 g, 5 mmol, 步驟 a) 之乾二甲基甲鹽胺 (10 mL) 溶液中，添加二甲基甲鹽胺二甲縮醛 (1.5 mL, 11 mmol)，並將所產生之反應混合物於 90°C 加熱 3 小時。冷卻反應混合物至室溫，添加甲苯並在真空下蒸發，之後以二乙醚研製並過濾，產生 *N*-{4-[(*Z*)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-硝基吡啶-2-基}乙鹽胺 (0.8 g, 63%)。

步驟 c: 合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)乙鹽胺

在 *N*-{4-[(*Z*)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-硝基吡啶-2-基}乙鹽胺 (0.7 g, 3 mmol, 步驟 b) 之甲醇與二氯甲烷 (5:1, 120 mL) 溶液中，添加含鈹之碳 (0.4 g)，之後添加乙酸 (7 mL)。然後將反應混合物以氫氣沖洗，並於室溫攪拌隔夜。所產生之混合物矽藻土 (celite) 床過濾，並將殘餘物以甲醇 (100 mL) 洗滌。合併之濾液在真空下濃縮並以

矽凝膠管柱層析純化，使用含甲醇之二氯甲烷(2%)，產生 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)乙醯胺(0.35 g, 71%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.43(br. s., 1H)、10.13(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.21,(s, 1H)、7.56(t, $J=2.76$ Hz, 1H)、6.45(t, $J=1.88$ Hz, 1H)、2.06(s, 3H). MS: 176.44(M+1).

中間產物 12:合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺

步驟 a:合成 *N*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺

將含 4-甲基-5-硝基吡啶-2-胺(1 g, 6.5 mmol)、三乙胺(1.31 g, 13 mmol)之四氫呋喃(20 mL)冰冷混合物以環丙基乙醯基氯(0.75 g, 7.1 mmol)逐滴處理。添加完後，將反應混合物於室溫攪拌 1 小時，冷卻至 0°C 並添加環丙基乙醯基氯(0.75 g, 7.1 mmol)，之後於室溫攪拌 1 小時。在真空下蒸發溶劑並將水(100 mL)倒入該反應混合物，並以乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮。於甲醇與水(4:1, 40 mL)中收取殘餘物(1.5 g)。加入碳酸鉀並於室溫攪拌 20 小時，在真空下濃縮混合物。於水(100 mL)中收取殘餘物，並以乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得粗製化合物，其以矽凝膠管柱層析純化，使用含甲醇之二氯甲烷(1%)作為洗提液，產生 *N*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(0.6 g, 52%)。

步驟 b:合成 *N*-{4-[(*Z*)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-硝基吡

啉-2-基} 環丙烷甲醯胺：

以中間產物 11 步驟 b 類似方法製備 *N*-{4-[(*Z*)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-硝基吡啉-2-基}環丙烷甲醯胺。

步驟 c: 合成 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-5-基)環丙烷甲醯胺：

以類似於 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-5-基)乙醯胺(中間產物 11, 步驟 c)之製程製備 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-5-基)環丙烷甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.43(br. s., 1H)、10.41(s, 1H)、8.47(s, 1H)、8.19(s, 1H)、7.56(t, $J=2.76$ Hz, 1H)、6.43(td, $J=1.82, 0.88$ Hz, 1H)、1.99(s, 1H)、0.65-0.88(m, 4H). MS: 202.51($M+1$).

中間產物 13: 合成 3,5-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸

步驟 a: 合成 2-胺基-3,5-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯

將磺醯氯(8.5 mL, 10.5 mmol)於 0°C 添加至含二乙醚(150 mL)之圓底燒瓶。批式添加 2-胺基苯-1,4-二羧酸二甲酯(10 g, 47.8 mmol), 同時維持於 0°C 之溫度。添加完成後, 於室溫攪拌反應混合物 15 小時。在冰冷狀態下, 使用飽和碳酸氫鈉水溶液中和反應混合物, 以水(100 mL)稀釋, 然後以乙酸乙酯(2 x 800 mL)萃取。合併的有機層以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮, 產生 2-胺基-3,5-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯之淡棕色液體(12.9 g, 97%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82(s, 2H)、6.95-7.37(m, 2H)、3.93(s, 3H)、3.86(s, 3H). MS:

278.09(M^+)、280.07($M+2$).

步驟 b: 合成 2,6-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯

在含濃硫酸(10mL)之圓底燒瓶中，添加冰冷水(10mL)，同時維持約 0℃ 之溫度。批式添加亞硝酸鈉(3.7g, 53mmol)，之後逐滴添加次磷酸(8mL)。隨後逐滴添加含 2-胺基-3,5-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯(5g, 17.9 mmol, 步驟 a)之乙酸(10mL)溶液。所產生之反應混合物於 0℃ 攪拌 2 小時，然後保存於 -10℃ 之冰箱 15 小時。反應混合物於室溫攪拌另 2 小時，將反應混合物再次冷卻至 0℃ 並以氨水溶液中中和，以乙酸乙酯(2 x 15mL)分配。合併的有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠管柱層析純化，使用含乙酸乙酯之己烷(4%)，產生 2,6-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯之淡黃色結晶固體(3.8g, 79%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04(s, 2H)、3.96(s, 3H)、3.90(s, 3H).

步驟 c: 合成 3,5-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸:

在含 2,6-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯(2g, 7.6 mmol, 步驟 b)之四氫呋喃與水(1:1, 20mL)攪拌溶液中，添加氫氧化鈉(304mg, 7.6mmol)，並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物在真空下濃縮並將殘餘物使用冷鹽酸(1N)中和。沉澱固體在吸氣下過濾，以己烷洗滌並乾燥，產生 3,5-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸之白色固體(1.5g, 85%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93(s, 2H)、3.94(s,

3H). MS: 247.6(M-2)、249.6(M⁻).

中間產物 14: 合成 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲醯基氯
合成 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲醯基氯

將含 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸 (400mg, 1.6mmol) 與亞硫醯氯 (1.91g, 16mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 混合物於 50℃ 攪拌 5 小時。反應混合物在旋轉蒸發器濃縮，並以此反應混合物使用於下一步驟。

下列中間產物使用適當起始物質以類似方法製備。
以此些中間產物用於下一步驟。

2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯碳醯氯 (中間產物 15)。

2,6-二氯-4-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)苯碳醯氯 (中間產物 16)。

2,6-二氯-4-(胺甲醯基)苯碳醯氯 (中間產物 17)。

中間產物 18: 合成 甲基-4-(氯羰基)3,5-二氯-苯甲酸酯
步驟 a: 合成 甲基-3,5-二氯苯甲酸酯

在含 3,5-二氯苯甲酸 (10 gm, 63.2mmol) 之二氯甲烷 (100mL) 溶液中，於 0℃ 添加草醯氯 (11.96 gm, 94.9mmol)，之後添加二甲基甲醯胺 (2mL)。將所產生之反應混合物於室溫攪拌約 3 小時。添加甲醇 (100mL) 至反應團塊，並再繼續攪拌 20-30 分鐘。蒸發溶劑獲得油狀團塊，將其進一步以管柱層析在矽凝膠 (100-200) 上純化，使用乙酸乙酯/己烷梯度洗提，產生無色 3,5-二氯苯甲酸甲酯 (10 gm, 91.91%)。

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 7.52-7.59(m, 1H)、6.97-7.06(m, 1H)、3.94(s, 3H)。

步驟b: 合成 甲基-3,5-二氟-4-甲醯基 苯甲酸酯

在含 3,5-二氟苯甲酸甲酯 (1 gm, 5.8mmol) 之乾四氫呋喃 (20mL) 溶液中，於 -78°C 添加二異丙基醯胺鋰 (0.621 gm, 5.8 mmol, 於四氫呋喃及庚烷之 15% 溶液)。將所產生之反應混合物攪拌約 1 小時，逐滴添加二甲基甲醯胺 (0.51g, 6.9mmol) 至反應混合物中，並於 -78°C 持續攪拌約 3 小時。將反應溫熱至室溫，添加飽和氯化銨水溶液 (20mL) 以驟冷反應團塊。水相以乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取，並將合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以管柱層析於矽凝膠 (100-200) 上純化，使用乙酸乙酯/己烷梯度洗提，產生 3,5-二氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯 (0.5 gm, 31.25%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 10.39(s, 1H)、7.55-7.83(m, 2H)、3.98(s, 3H).

步驟c: 合成 2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲酸

在含 3,5-二氟-4-甲醯基苯甲酸酯 (2.5 gm, 12.5mmol) 之二甲亞砷 (10mL) 溶液中，於周圍溫度一次添加磷酸二氫鉀 (4.25 gm, 31.2mmol)、氯化鈉 (2.26 gm, 25mmol)、磺胺酸 (1.21 gm, 12.5mmol) 及水 (5mL)。將所產生之反應混合物攪拌約 3 小時，反應團塊以水 (100mL) 稀釋。水相以乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取，且合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮，產生 2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯甲酸 (1.6 gm, 89.88%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55-7.56(m, 2H)、3.89(s, 3H).

步驟d: 合成 4-(氯羰基)-3,5-二氯-苯甲酸酯

在含 2,6-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸 (1.6 gm, 7.4mmol) 之二氯甲烷 (25mL) 溶液中，於 0℃ 添加草酰氯 (2.33 gm, 18.5mmol)，之後添加二甲基甲醯胺 (1mL)。所產生之反應混合物在周圍溫度攪拌約 3 小時，蒸發溶劑產生粗製固體 4-(氯羰基)-3,5-二氯苯甲酸甲酯 (1.6 gm, 94.11% 產率)，此所產生之產物使用於下一步驟。

中間產物 19: 合成 4-氯基-2,6-二氯苯甲醯基氯

步驟a: 合成 3,5-二氯-4-甲醯基苯甲腈

在含 3,5-二氯苯甲腈 (1 gm, 7.1mmol) 之乾四氫呋喃 (20mL) 溶液中，於 -78℃ 添加二異丙基醯胺鋰 (0.769 gm, 7.1mmol)。將所產生之反應混合物攪拌約 1 小時。逐滴添加二甲基甲醯胺 (0.62g, 8.5mmol) 至反應混合物並持續攪拌約 45 分鐘。添加乙酸 (1.5mL) 及水 (40mL) 至冷的反應混合物溶液，水相以二乙醚 (4x50mL) 萃取，合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠 (100-200) 管柱層析純化，使用己烷及乙酸乙酯作為梯度系統，產生純的 3,5-二氯-4-甲醯基苯甲腈 (0.5 gm, 31.25%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20(s, 1H)、7.91-8.04(m, 2H).

步驟b: 合成 4-氯基-2,6-二氯苯甲酸

在 3,5-二氯-4-甲醯基苯甲腈 (0.2g, 1.1mmol) 之二甲亞砷 (10mL) 溶液中，於周圍溫度一次添加磷酸二氫鉀 (0.41g, 2.9 mmol 於 0.4 mL 水中) 水溶液、氯化鈉 (0.216g,

2.3 mmol於4 mL水中)。所產生之反應混合物攪拌約1小時，反應團塊以水(100mL)稀釋，水相以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮，產生4-氟基-2,6-二氟苯甲酸(200mg, 91.32%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95(d, $J=7.53$ Hz, 2H).

步驟c: 合成4-氟基-2,6-二氟苯甲酰基氯

將4-氟基-2,6-二氟苯甲酸(0.3 gm, 0.5mmol)與亞硫酰氯(5mL)之混合物回流約3小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，並於50°C在真空下濃縮，產生4-氟基-2,6-二氟苯甲酰基氯(0.3 gm, 91.18%)。

以此所產生之產物使用於另一反應。

中間產物 20: 合成4-溴-2,6-二氟苯甲酸

在含1-溴-3,5-二氟苯(1g, 5.2mmol)之乾四氫呋喃(50mL)溶液中，於-78°C添加二異丙基酰胺鋰(0.557g, 5.2mmol)。將所產生之反應混合物於周圍溫度攪拌約1.5小時，將冷卻之反應混合物倒於乾冰上並放置約20分鐘，之後與鹽酸(6N, 10mL)水溶液混合。酸性水相以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮，產生4-溴-2,6-二氟苯甲酸(800mg, 66.66%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): Shift 13.80-14.46(m, 1H)、7.59-7.67(m, 2H).

中間產物 21: 合成 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)

環丙烷甲醯胺

步驟 a: 合成 7-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

依 US 2010/0292262 所述方法製備 7-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、8.17(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.93(dd, $J=1.13, 8.41$ Hz, 2H)、7.73-7.79(m, 2H)、7.67(d, $J=8.28$ Hz, 2H)、7.08(d, $J=3.51$ Hz, 1H). MS: 292.96(M+1).

步驟 b: 合成 7-氯-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

依 *Synthesis* 2005 No.20 pp 3581-3588 所述方法製備 7-氯-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 - d): δ 8.14(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.84-7.86(m, 2H)、7.60-7.66(m, 1H)、7.49-7.56(m, 2H)、7.30(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、6.49(d, $J=1.00$ Hz, 1H)、2.75(d, $J=1.25$ Hz, 3H). MS: 307.35(M+1).

步驟 c: 合成 7-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

在 7-氯-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(220 mg, 0.71 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中，添加氫氧化鈉(10%, 6 mL)溶液，並將反應混合物於室溫攪拌約 16 小時。在真空下移除溶劑，殘餘物於乙酸乙酯中收取，以水及鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得 7-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(110 mg, 92% 產率)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 - d): δ 8.47(br. s, 1H)、

7.97(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.35(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、6.30(dd, $J=1.00, 2.01$ Hz, 1H)、2.48(d, $J=0.75$ Hz, 3H). MS: 167.14(M+1).

步驟d: 合成 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺

在 7-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(1.1g, 06mmol)之甲苯溶液中，添加叁(二亞苄基丙酮)二鈾(302mg, 0.3mmol)、Xantphos(0.286g, 0.49mmol)、碳酸鈾(4.3g, 13.2mmol)及環丙烷甲醯胺(0.842g, 9mmol)。所產生之反應混合物加熱至 110°C 並攪拌約 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠(100-200)管柱層析純化，產生 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(0.45g, 40% 產率)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 11.01(brs, 1H)、10.3(brs, 1H)、7.75(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.23(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、6.24(s, 1H)、2.43(s, 3H)、1.86(m, 1H)、1.14 – 1.25(m, 2H)、0.94 – 1.12(m, 2H). MS: 216.06(M+1).

中間產物 22: 合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶

步驟a: 合成 3-甲基吡啶 1-氧化物

將 3-甲基吡啶(20g, 21.5mmol)添加至含乙酸(60mL)之圓底燒瓶，混合物以冰冷過氧化氫(19mL, 50%溶液, 27.6mmol)處理，並將所產生之反應混合物於 70°C 加熱 20 小時。反應混合物在真空下濃縮，並將殘餘物以氫氧化鈉水溶液(40%)處理，同時維持於 0°C 之溫度。然後混合

物以二氯甲烷萃取，合併的有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得3-甲基吡啶 1-氧化物 (24g, 100%)之油狀物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09-8.15(m, 1H)、8.05(dd, $J=6.37, 0.78$ Hz, 1H)、7.27-7.34(m, 1H)、7.18(dt, $J=7.81, 0.74$ Hz, 1H)、2.51(m, 3H).

步驟 b: 合成 3-甲基-4-硝基吡啶 1-氧化物

將 3-甲基吡啶 1-氧化物 (2g, 18.3 mmol, 步驟 a) 緩慢添加至含硫酸之圓底燒瓶 (7mL, 128mmol)。將混合物冷卻至 0°C 並逐滴添加硝酸 (5.7mL, 128mmol)。所產生之反應混合物於 90-100°C 加熱 2 小時，將反應混合物倒於碎冰上並批式添加碳酸鈉。水相以氯仿萃取，合併的有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得 3-甲基-4-硝基吡啶 1-氧化物 (1.4g, 50%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 - d): δ 8.09-8.17(m, 2H)、8.02(d, $J=7.09$ Hz, 1H)、2.62(s, 3H).

步驟 c: 合成 (E)-N,N-二甲基-2-(4-硝基-1-氧吡啶-3-基) 乙 烯 胺

在攪拌之 3-甲基-4-硝基吡啶 1-氧化物 (600mg, 3.8 mmol, 步驟 b) 之二甲基甲醯胺溶液中，於室溫逐滴添加二甲基甲醯胺及二甲胺 (1.14mL, 8.5mmol)。添加完成後，將該反應混合物於 90°C 攪拌 15 小時。將反應混合物倒入冷水並過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，獲得 (E)-N,N-二甲基-2-(4-硝基-1-氧吡啶-3-基) 乙 烯 胺 (470mg, 50%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.68(d, $J=1.88$ Hz, 1H)、7.82-7.92(m, 2H)、7.61(dd, $J=7.22, 1.94$ Hz, 1H)、5.84(d, $J=13.30$ Hz, 1H)、2.98(br. s., 6H).

步驟 d: 合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶

在 (*E*)-*N,N*-二甲基-2-(4-硝基-1-氧吡啶-3-基)乙烯胺 (400mg, 步驟 c) 之甲醇懸浮液中, 添加含鈀之碳 (50mg, 10% wet) 並將反應混合物於氫氣壓下攪拌 2 小時。反應混合物經矽藻土過濾並將濾液濃縮, 獲得 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶 (98mg, 44%) 淡白色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83(s, 1H) 及 11.50(br. s., 1H)、8.15(d, $J=5.71$ Hz, 1H)、7.29-7.56(m, 2H)、6.55-6.59(m, 1H).

中間產物 23: 合成 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

步驟 a: 合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

在攪拌之 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶 (500mg, 4.2mmol) 之二氯甲烷 (6mL) 溶液中, 添加三乙胺 (1.2mL, 8.4mmol)。將混合物冷卻至 0°C 並逐滴添加氯甲酸苯甲酯 (1.6mL, 50% 溶液於二氯甲烷, 4.6mmol)。添加完成後, 反應混合物於室溫攪拌約 1 小時。完成時, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液以驟冷反應, 並分離有機層, 以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮, 產生 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (1g, 100%) 之黏稠液體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.93(d, $J=1.00$ Hz, 1H)、8.45(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、7.56(dd, $J=8.06, 1.47$ Hz,

1H)、7.97(d, $J=5.71$ Hz, 1H)、7.82(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、7.32-7.48(m, 4H)、6.89(dd, $J=3.76, 0.82$ Hz, 1H)、5.51(s, 2H).

步驟 b: 合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物

將攪拌之含 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (1g, 3.9 mmol, 步驟 a) 之二氯甲烷的二甲醚 (10:1 mL) 混合物的懸浮液以 3-氯過氧苯甲酸 (0.85g, 4.9 mmol) 批式處理, 之後於室溫攪拌 4 小時。反應以飽和碳酸氫鈉水溶液中和, 分離有機層, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 產生 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物 (1g, 99%)。

步驟 c: 合成 4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

將 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物 (500mg, 1.9 mmol, 步驟 b) 之氯仿溶液以 2,4,4-三甲基戊-2-胺 (1.57 mL, 8.5 mmol) 逐滴處理, 並攪拌約 15 分鐘, 混合物冷卻至 0℃, 之後批式添加 *p*-甲苯磺醯基氯 (745mg, 4.2 mmol)。然後於室溫攪拌反應混合物 1 小時, 以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離有機層, 於無水硫酸鈉上乾燥並於真空濃縮, 產生黏稠油狀物。粗製產物以矽凝膠 (100-200 網目) 管柱層析純化, 使用含乙酸乙酯之己烷 (1.5%) 作為洗提液, 產生 4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (390mg, 43%) 之淡黃色固體。

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 7.95(d, $J=5.90$ Hz,

1H)、7.27-7.50(m, 7H)、6.37(dd, $J=3.76$, 0.56 Hz, 1H)、5.44(s, 2H)、4.42(s, 1H)、1.96(s, 2H)、1.59(s, 6H)、0.99(s, 9H).

步驟 d: 合成 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

將三氟乙酸(10mL)逐滴添加至含 4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(5g, 9.7 mmol, 步驟 c)之二氯甲烷(30mL)冰冷懸浮液, 反應混合物於室溫攪拌 4 小時。完成時, 反應混合物在真空下濃縮並將殘餘物於過剩之氨水溶液中攪拌。在抽氣下過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥, 產生 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(2.5g, 95%)之淡白色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77(d, $J=6.40$ Hz, 1H)、7.66(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、7.51-7.56(m, 2H)、7.36-7.48(m, 3H)、7.30(d, $J=6.34$ Hz, 1H)、7.19(br. s., 2H)、6.98-7.03(m, 1H).

中間產物 24: 合成 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺

在攪拌之 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(1g, 3.5mmol)之四氫呋喃溶液中, 添加三乙胺(1mL, 7mmol), 混合物冷卻至 -10°C 並逐滴添加環丙烷碳醯氯(0.53mL, 5.3mmol)。於室溫攪拌反應混合物 1 小時, 之後於真空濃縮以移除四氫呋喃。將殘餘物溶於乙酸乙酯, 且有機層以水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 獲得粗製 4-[雙(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡

啖-1-羧酸苯甲酯與4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-1-羧酸苯甲酯之混合物。混合物於甲醇以飽和碳酸鉀溶液處理，並於室溫攪拌，之後在真空下於相同溫度移除甲醇。以飽和碳酸氫鈉水溶液逐滴處理殘餘物，並過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，產生*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-4-基)環丙烷甲醯胺(0.5 g, 69%)之淡黃色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.91(d, $J=5.96$ Hz, 1H)、7.43(br. s., 1H)、7.30(d, $J=5.96$ Hz, 1H)、6.74(br. s., 1H)、2.10-2.20(m, 1H)、0.84-0.93(m, 4H). MS: 201.1(M^+).

以類似方法使用乙醯基氯，由4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-1-羧酸苯甲酯製備*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-4-基)乙醯胺(中間產物 25)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.57(d, $J=0.76$ Hz, 1H)、8.40(d, $J=0.82$ Hz, 1H)、7.55(d, $J=9.03$ Hz, 2H)、7.37(d, $J=8.97$ Hz, 2H)、2.23(s, 3H).

以類似方法使用丙醯基氯，由4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-1-羧酸苯甲酯製備*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-4-基)丙醯胺(中間產物 26)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.5(s, 1H)、8.40(d, $J=0.82$ Hz, 1H)、7.55(d, $J=9.03$ Hz, 2H)、7.37(d, $J=8.97$ Hz, 2H)、2.43-2.55(m, 2H)、1.15-1.23(t, $J=7.2$ Hz, 3H).
中間產物 27:合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啖-4-基胺基甲酸甲酯

步驟 a:合成 4-[(甲氧基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡

吡啶-1-羧酸苯甲酯

將充分攪拌之含 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(464mg, 1.74mmol)及三乙胺(0.49mL, 3.47mmol)之四氫呋喃溶液的混合物冷卻至 -10℃，並以氯甲酸甲酯(0.15mL, 1.92mmol)逐滴處理，反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，之後在真空下移除揮發物質。將殘餘物溶於乙酸乙酯並將有機層以水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，產生 4-[(甲氧基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(278mg, 49.13%)。

MS: 325.33(M^+).

步驟 b: 合成 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基胺基甲酸甲酯

在攪拌之 4-[(甲氧基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(264mg, 0.82 mmol, 步驟 a)之乙醇(10mL)溶液中，添加催化量之含鈀之碳(10% wet)。反應混合物於氫氣壓(大氣壓)下攪拌 1 小時。反應混合物於矽藻土過濾並將殘餘物以乙醇洗滌，將濾液濃縮，產生 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基胺基甲酸甲酯之白色粉末(141mg, 90.75%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49(br. s., 1H)、9.55-10.05(m, 1H)、7.86(d, J = 5.77 Hz, 1H)、7.33(dd, J = 2.42, 3.04 Hz, 1H)、7.17(d, J = 5.71 Hz, 1H)、6.59(td, J = 1.05, 2.04 Hz, 1H)、3.67(s, 3H). MS: 191.19(M^+).

中間產物 28: 合成 2,6-二氯-4-(甲基胺甲鹽基)苯甲酸

步驟 a: 合成 2,6-二氯-4-(甲基胺甲鹽基)苯甲酸甲酯

將 3,5-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸(400 mg, 1.6mmol)

之二甲基甲醯胺與二氯甲烷溶液以草醯氯 (0.16 mL, 1.9 mmol) 於室溫逐滴處理，之後於相同溫度攪拌 30 分鐘。反應混合物在真空下濃縮，將殘餘物溶於二氯甲烷，冷卻至 0°C，並添加甲胺鹽酸鹽 (118 mg, 1.7 mmol)，之後於相同溫度逐滴添加三乙胺 (0.33 mL, 2.4 mmol)。使反應混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時並在真空下濃縮。殘餘物以冰冷碳酸氫鈉水溶液 (5%) 處理。過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，產生 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基) 苯甲酸甲酯 (340 mg, 70%) 之淡黃色固體。

步驟 b: 合成 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基) 苯甲酸

將充分攪拌之含 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基) 苯甲酸甲酯 (280 mg, 1 mmol, 步驟 a) 及無水碘化鋰 (429 mg, 3.2 mmol) 之吡啶 (3 mL) 混合物在回流下加熱 3 小時。反應混合物在真空下濃縮以移除吡啶。使用冰冷稀鹽酸溶液酸化殘餘物，並以乙酸乙酯分配。合併的有機層以鹽水洗滌，於硫酸鈉上乾燥，並在真空下濃縮，獲得固體，其以冷二乙醚研製時產生純的 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基) 苯甲酸 (200 mg, 75%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (d, $J=4.58$ Hz, 1H)、7.93 (s, 2H)、2.79 (d, $J=4.58$ Hz, 3H). MS: 248.2 (M^+).

下列中間產物 (起始物質) 使用適當之胺類，以類似方法製備。

2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基) 苯甲酸 (中間產物 29)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (s, 1 H)、7.95 (s, 2H)、3.24-3.31 (m, 2H)、1.13 (t, $J=7.23$ Hz, 3H). MS:

262.00(M^+).

4-胺甲醯基-2,6-二氯苯甲酸(中間產物30)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23(s, 1H)、7.97(s, 3H)、7.77(s, 1H). MS: 234.23(M^+).

2,6-二氯-4-[(2-羥基乙基)胺甲醯基]苯甲酸(中間產物31)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.96(s, 2H)、4.76(s, 1H)、3.51(d, $J=4.71$ Hz, 2H). MS: 278.18(M^+).

2,6-二氯-4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯甲酸(中間產物32)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75-8.90(m, 1H)、7.97(s, 2H)、3.40-3.50(m, 5H)、3.29-3.38(m, 2H). MS: 292.14(M^+).

2,6-二氯-4-(二甲基胺甲醯基)苯甲酸(中間產物33)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60(s, 2H)、2.98(s, 3H)、2.89(s, 3H).

2,6-二氯-4-[(氯基甲基)胺甲醯基]苯甲酸(中間產物34)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.52(t, $J=5.36$ Hz, 1H)、7.99(s, 2H)、4.36(d, $J=5.40$ Hz, 2H).

2,6-二氯-4-[(2-甲基丙基)胺甲醯基]苯甲酸(中間產物35)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73(s, 1H)、7.95(s, 2H)、3.09(t, $J=6.38$ Hz, 2H)、1.77-1.92(m, 1H)、0.89(d, $J=6.69$ Hz, 6H). MS: 290.16(M^+).

2,6-二氯-4-(環丙基胺甲醯基)苯甲酸(中間產物36)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.69(d, $J=4.11$ Hz,

1H)、7.92(s, 2H)、2.86(dd, $J=7.52, 3.54$ Hz, 1H)、0.67-0.75(m, 2H)、0.54-0.63(m, 2H). MS: 274.19(M^+).

2,6-二氯-4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲酸(中間產物 37)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62(s, 2H)、3.50-3.70(m, 6H). MS: 304.14(M^+).

2,6-二氯-4-(丙-2-基胺甲醯基)苯甲酸(中間產物 38)及

2,6-二氯-4-(哌啶-1-基羰基)苯甲酸(中間產物 39)

中間產物 40:合成 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸

步驟 a:合成 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸甲酯

在 4-胺甲醯基-2,6-二氯苯甲酸甲酯(100mg, 0.4mmol)之吡啶(2mL)溶液中, 於 0℃ 逐滴添加三氯-乙酸酐(0.11mL, 0.8mmol)。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時, 將內容物倒入冰水中, 並過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥, 產生 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸甲酯(55mg, 88%)之淡白色固體。

步驟 b:合成 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸

將 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸甲酯(620mg, 2.6mmol)之吡啶(5mL)懸浮液以無水碘化鋰(1000mg, 8mmol)處理。所產生之反應混合物於回流攪拌 1 小時, 並在真空下濃縮以移除吡啶。殘餘物在冰冷狀態下以鹽酸(2N)酸化, 以調整 pH 介於 2 至 3 之間。過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥, 產生 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸(380mg, 86%)之淡棕色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23(s, 2H).

中間產物 41:合成 2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲酸

步驟 a:合成 2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲酸甲酯

將 2,6-二氯苯-1,4-二羧酸二甲酯 (2.3 g, 8.7 mmol) 之四氫呋喃 (10 mL) 溶液以硼氫化鈉 (0.496 g, 13 mmol) 處理，並加熱至回流溫度。然後反應混合物以甲醇 (1 mL) 逐滴處理，並持續回流約 2 小時。將反應混合物溫熱至室溫，並以飽和氯化銨水溶液驟冷，之後以乙酸乙酯分配。合併的有機層以鹽水洗滌，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠管柱層析純化，使用含乙酸乙酯之己烷 (10%) 作為洗提液，產生 2,6-二氯-4-(羥基甲基) 苯甲酸甲酯之無色液體 (1.6 g, 80%)。

步驟 b: 合成 2,6-二氯-4-(羥基甲基) 苯甲酸

將含 2,6-二氯-4-(羥基甲基) 苯甲酸甲酯 (5.3 g, 22 mmol) 之吡啶 (20 mL) 懸浮液以無水碘化鋰 (9 g, 67 mmol) 處理。所產生之反應混合物加熱至回流 5 小時。冷卻至室溫並在真空下濃縮，殘餘物以水稀釋並以稀鹽酸 (pH 2-3) 酸化，並以乙酸乙酯分配。合併的有機層以鹽水洗滌，於硫酸鈉上乾燥，濃縮並將獲得之殘餘物以二乙醚研製，產生 2,6-二氯-4-(羥基甲基) 苯甲酸之淡黃色固體 (3.5 g, 70%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.44 (s, 2H)、4.52 (d, $J=5.15$ Hz, 2H)、5.50 (t, $J=5.71$ Hz, 1H).

中間產物 42: 合成 4-溴-2,6-二氯苯甲酸

步驟 a: 合成 2,6-二氯-3-硝基-苯甲酸

將 2,6-二氯-苯甲酸 (10 g, 52 mmol) 於 55°C 以預先攪拌之硝酸 (15 mL) 與硫酸 (30 mL) 混合物處理 30 分鐘，之後於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物倒入冰水 (1 L) 中，並

將所獲得之固體過濾並乾燥，產生產物 (9 gm)。濾液以乙酸乙酯 (2 × 200mL) 萃取，合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，乾燥產生更多產物 (2 gm) (11g, 88%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.98(d, $J=8.8$ 1H)、7.67(d, $J=8.8$ 1H).

步驟 b: 合成 3-胺基-2,6-二氯-苯甲酸

將 2,6-二氯-3-硝基-苯甲酸 (10g, 42 mmol, 步驟 a) 添加至濃鹽酸 (100mL)，之後添加氯化亞錫二水合物 (38g, 169mmol)。反應混合物於 60°C 加熱 1 小時。反應混合物以水 (500mL) 稀釋，並以乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，產生黏性物質。該黏性物質 (粗產物) 溶於水中 (混濁溶液, 200mL)，並緩慢以氫氧化鈉 (20%) 水溶液處理直至沉澱，同時維持 pH 1-2 (觀察到稠密沉澱)。過濾沉澱物並將濾液以乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取，並於無水硫酸鈉上乾燥，及於真空濃縮，產生 3-胺基-2,6-二氯苯甲酸之乳霜狀固體 (6gm, 69%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.11(d, $J=8.8$ 1H)、6.85(d, $J=8.8$ 1H).

步驟 c: 合成 3-胺基-4-溴-2,6-二氯-苯甲酸

將 3-胺基-2,6-二氯-苯甲酸 (5g, 24 mmol, 步驟 b) 之乙腈 (50mL) 混合物以 N-溴琥珀醯亞胺 (5.1g, 29mmol) 處理，並將反應混合物於 90°C 攪拌 45 分鐘。乙腈在真空下移除並將殘餘物分配於水 (200mL) 與乙酸乙酯 (200mL) 之間。分離有機層，並將水層再次以乙酸乙酯

(2×100mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，產生 3-胺基-4-溴-2,6-二氯-苯甲酸(5g，73%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.49(s, 1H)、7.11(d, $J=8.8$ 1H).

步驟 d: 合成 4-溴-2,6-二氯-苯甲酸

將亞硝酸鈉(3.64g，溶於 4 mL 水中，52mmol)水溶液逐滴添加至濃鹽酸(15mL)，冷卻至 -10°C 至 -5°C 。批式添加 3-胺基-4-溴-2,6-二氯-苯甲酸(5g，17 mmol，步驟 c)至上述溶液，同時維持於約 -5°C 之溫度。反應混合物於相同溫度攪拌約 2 小時。在相同溫度於 1 小時期間非常緩慢添加次磷酸(9mL，170mmol)，反應混合物於相同溫度攪拌約 3 小時並置於冰箱隔夜。於此階段發現沉澱物，使反應混合物溫熱至室溫並於相同溫度保持另 2 小時。過濾反應混合物，殘餘物以冷水洗滌並乾燥，產生 4-溴-2,6-二氯-苯甲酸之微黃固體(2g，42%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.69(s, 2 H).

中間產物 43:合成(2,6-二氯-苯基)-(5-氧-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-甲酮

在攪拌之(2,6-二氯-苯基)-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基-甲酮(221mg，0.76mmol)之二氯甲烷(5.0mL)溶液中，於 0°C 分二份添加 m-氯過苯甲酸(296mg，1.72mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯甲烷萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥並濃縮。殘餘物以快速層析(線性梯度: 0 至 5%，含甲醇之氯仿)純化，獲得(2,6-二氯-苯基)-(5-氧-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-甲酮

(204mg, 0.66 mmol, 87%)之白色固體。

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.57(d, $J = 1.4$ Hz, 1H)、8.47(d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、8.29(dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H)、7.48(m, 3H)、6.99(d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、6.61(d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

中間產物 44:合成 3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶

將 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶(200mg, 1.69mmol)之二氯甲烷(10mL)溶液以 *N*-氯琥珀醯亞胺(339mg, 2.5mmol)處理並於室溫攪拌 5 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋，並以碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮。自矽凝膠管柱層析純化，使用甲醇及二氯甲烷梯度，產生 3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶(98mg, 40%)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8.75-8.80(m, 1H)、8.19-8.24(m, 1H)、7.42-7.47(m, 2H). MS: 152.28(M^+).

中間產物 45:合成 *N*-(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺

步驟 a: 合成 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶

將 1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶(200mg, 1.69mmol)之二氯甲烷(10mL)溶液以 *N*-氯琥珀醯亞胺(332mg, 2.5mmol)處理，並於室溫攪拌約 5 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋並以碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮。經矽凝膠(100-200)管柱層析純化，使用甲醇及二氯甲烷梯度作為洗提液，產生 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶(103mg, 40%)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8.75- 8.80(m, 1H)、8.19- 8.24(m, 1H)、7.42- 7.47(m, 2H). MS: 152.58(M^+).

步驟 b: 合成 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

在攪拌之 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶 (1g, 6.55mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 添加三乙胺 (2.3mL, 16.38mmol)。混合物冷卻至 0℃, 並逐滴添加氯甲酸苯甲酯 (2.3mL, 50% 溶液於二氯甲烷, 9.83mmol)。添加完成後, 反應混合物於室溫攪拌約 1 小時。完成時, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液將反應驟冷, 並將有機層分離, 以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮, 產生 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (2.42g, 100%) 之黏稠液體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.90 (d, *J*=1.00 Hz, 1H)、8.57 (d, *J*=5.77 Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)、8.01 (dd, *J*=1.00, 5.77 Hz, 1H)、7.53-7.62 (m, 2H)、7.26-7.50 (m, 3H)、5.51 (s, 2H). MS: 286.72 (M⁺).

步驟 c: 合成 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物

將攪拌之 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (2.4g, 8.37mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 懸浮液以 3-氯過氧苯甲酸 (2.165 g, 12.55mmol) 批式處理, 之後於室溫攪拌約 1.5 小時, 反應以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。分離有機層, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 產生 3-氯-1*H*-吡咯并[3, 2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物 (2.45g, 99%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.56 (d, *J*=1.00 Hz, 1H)、8.22 (d, *J*=5.77 Hz, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.87-7.92 (m, 3H)、7.68-7.74 (m, 1H)、7.29-7.33 (m, 2H)、5.49 (s, 2H). MS:

302.72(M^+).

步驟d: 合成 3-氯-4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

將含 3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 5-氧化物 (2.6g, 8.53mmol) 之氯仿溶液以 2,4,4-三甲基戊-2-胺 (6.026mL, 37.54mmol) 逐滴處理，並攪拌約 15 分鐘。將混合物冷卻至 0℃，之後批式添加 *p*-甲苯磺醯基氯 (3.578g, 18.77mmol)。然後反應混合物於室溫攪拌約 1 小時，以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得黏滯油狀物。粗製產物以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷 (1%)，產生 3-氯-4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (610.8mg, 43%) 之淡黃色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.90(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、7.75(s, 1H)、7.50-7.57(m, 2H)、7.36-7.47(m, 3H)、7.22(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、5.46(s, 2H)、1.96(s, 2H)、1.53(s, 6H)、0.93(s, 9H). MS: 413.95(M^+).

步驟e: 合成 4-胺基-3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯

將三氯乙酸 (1.5mL) 逐滴添加至冰冷含 3-氯-4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯 (610mg) 之二氯甲烷 (10mL) 懸浮液中。反應混合物於室溫攪拌約 4 小時。完成時，反應混合物在真空下濃縮，並將殘餘物於過剩之氨水溶液中攪拌。於吸

氣下過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，產生4-胺基-3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(354.8mg, 95%)之淡白色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84(d, $J=6.02$ Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.53(d, $J=6.78$ Hz, 1H)、7.36-7.48(m, 2H)、7.36-7.47(m, 3H)、7.26(d, $J=6.02$ Hz, 1H)、7.07(br. s., 2H)、5.46(s, 2H). MS: 301.73(M^+).

步驟*f*: 合成*N*-(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺

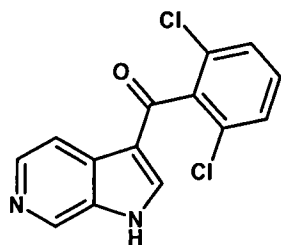
將4-胺基-3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯(350mg, 1.16mmol)於四氫呋喃中攪拌，並添加三乙胺(0.32mL, 2.3mmol)，將混合物冷卻至-10℃並逐滴添加環丙烷碳醯氯(0.2mL, 1.73mmol)。反應混合物於室溫攪拌約1小時，之後於真空中濃縮以移除四氫呋喃。殘餘物溶於乙酸乙酯並將有機層以水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，獲得粗製4-[雙(環丙基羰基)胺基]-3-氯1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯與4[(環丙基羰基)胺基]-3-氯1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯之混合物。將該混合物於甲醇(1mL)中以飽和碳酸鉀溶液處理並於室溫攪拌。完成後，於室溫在真空下移除甲醇。殘餘物以飽和碳酸氫鈉水溶液逐滴處理，並過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，獲得*N*-(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(176 mg, 69%)之白色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.81(br. s., 1H)、10.21(s, 1H)、8.18(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.00(d, $J=5.77$ Hz,

1H)、7.71(s, 1H)、7.52(s, 1H)、7.26-7.34(m, 1H)、1.82-2.01(m, 1H)、0.75-0.84(m, 4H). MS: 235.67(M^+).

實例

實例 1:合成(2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮



將 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(0.5g, 4.2mmol)添加至攪拌之含氯化鋁(2.82g, 21.1mmol)之乾二氯甲烷(100mL)懸浮液中，並將混合物於室溫攪拌1小時，此後逐滴添加2,6-二氯苯甲醯基氯(4.42g, 21.1mmol)。所產生之反應混合物於室溫攪拌8小時，謹慎添加甲醇(25mL)以驟冷反應團塊，之後在真空下濃縮。使用碳酸氫鈉水溶液中中和所產生之殘於物，之後分配於乙酸乙酯(3 x 100mL)。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷梯度作為洗提液，產生(2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(0.5g, 41.66%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 9.81(s, 1H)、8.71(br. s., 1H)、8.36(d, $J=6.34$ Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、7.39- 7.47(m, 3H). MS: 291.06($M+1$).

以類似方法製備下列化合物。

由 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶及 2-氯-6-氟苯甲醯基氯

(化合物編號 1)製備(2-氯-6-氟苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.73(br. s., 1H)、8.88(d, $J=1.00$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、7.93(br. s., 1H)、7.61(td, $J=8.28, 6.27$ Hz, 1H)、7.49(d, $J=8.28$ Hz, 1H)、7.38- 7.45(m, 1H). MS: 275.1(M+1).

由 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 2)製備 3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.83(br. s., 1H)、8.89(s, 1H)、8.81(t, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=4.77$ Hz, 1H)、8.16(br. s., 1H)、8.04(s, 2H)、3.30-3.41(m, 2H)、1.16(t, $J=7.15$ Hz, 3H). MS: 361.90(M^+)、363.87(M+2).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯苯甲醯基氯(化合物編號 5)相似地合成 *N*-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.85- 11.96(m, 1H)、11.06- 11.19(m, 2H)、8.11(d, $J=5.14$ Hz, 1H)、7.54- 7.66(m, 3H)、2.08- 2.19(m, 1H)、0.88- 0.96(m, 4H). MS: 373.87(M+1).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 7)相似地合成 4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰

基}-3,5-二氯-N-甲基苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.80(d, $J=4.27$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、7.93(br. s., 1H)、2.83(d, $J=4.52$ Hz, 3H)、2.19(s, 3H). MS: 404.84(M^+)、406.82($M+2$).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 2-氯-6-氟苯甲醯基氯(化合物編號 8)相似地製備 *N*-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.97(br. s., 1H)、10.76(br. s., 1H)、8.12(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.85(br. s., 1H)、7.61(td, $J=8.28, 6.27$ Hz, 1H)、7.50(d, $J=8.03$ Hz, 1H)、7.43(t, $J=8.66$ Hz, 1H)、2.01(s, 3H). MS: 331.9(M^+)、333.88($M+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 9)製備 4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-N-乙基苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.81(t, $J=5.40$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=4.77$ Hz, 1H)、8.04(s, 2H)、7.93(br. s., 1H)、3.30-3.36(m, 2H)、2.19(s, 3H)、1.16(t, $J=7.28$ Hz, 3H). MS: 418.82(M^+)、420.80($M+2$).

由 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶及 4-溴-2,6-二氯苯甲醯基氯(化合物編號 10)製備 (4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.87(br.s, 1H)、8.82-8.87(m, 1H)、8.12 – 8.35(m, 3 H)、8.18(br.s, 1H)、7.97(s, 2H). MS: 371($\text{M}+1$)、372.9($\text{M}+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 2-氯-6-氟苯甲醯基氯(化合物編號 11)相似地合成 *N*-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.93(br. s., 1H)、11.14(s, 1H)、8.13(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.82(d, $J=2.76$ Hz, 2H)、7.61(d, $J=6.27$ Hz, 1H)、7.50(d, $J=8.03$ Hz, 1H)、7.43(s, 1H)、2.07- 2.19(m, 1H)、0.87- 0.97(m, 4H). MS: 358.15(M^+)、360.15($\text{M}+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 12)相似地合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.94(br. s., 1H)、11.11(br. s., 1H)、8.79(d, $J=4.52$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.02(s, 2H)、7.85(br. s., 1H)、2.81(d, $J=4.4$ Hz, 3H)、2.07-2.12(m, 1H)、0.88- 0.96(m, 4H). MS: 431.11(M^+)、433.13($\text{M}+2$).

由 *N*-(1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 13)相似地合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯

胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.96(br. s., 1H)、11.12(br. s., 1H)、8.81(t, $J=5.40$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.04(s, 2H)、7.85(br. s., 1H)、3.29-3.36(m, 2H)、2.09-2.17(m, 1H)、1.16(t, $J=7.28$ Hz, 3H)、0.87-0.96(m, 4H). MS: 445.15(M^+)、447.13($M+2$).

由 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(2-甲氧基乙基胺甲鹽基)苯碳鹽氯(化合物編號 14)製備 3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲鹽胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.79(br. s., 1H)、8.88(s, 2H)、8.36(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.15(br. s., 1H)、8.06(s, 2H)、3.45-3.52(m, 4H)、3.33(s., 3H). MS: 392.63(M^+)、394.64($M+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙鹽胺及 2,6-二氯-4-(1-丙基胺甲鹽基)苯碳鹽氯(化合物編號 15)製備 4-{[7-(乙鹽基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-丙基苯甲鹽胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.79(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.04(s, 2H)、7.92(dd, $J=6.15, 3.39$ Hz, 1H)、3.22-3.30(m, 2H)、2.19(s, 3H)、1.53-1.61(m, 2H)、0.92(t, $J=7.40$ Hz, 3H). MS: 433.75(M^+)、435.74($M+2$).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲鹽胺及 2,6-二氯-4-(2-甲氧基乙基胺甲鹽基)苯碳鹽氯(化合物

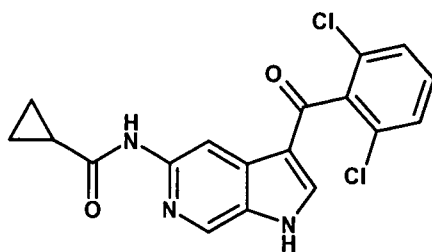
編號 16)類似地製備 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺。

^1H NMR:(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.95(br. s., 1H)、11.11(s, 1H)、8.85- 8.93(m, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.06(s, 2H)、7.85(d, $J=9.79$ Hz, 1H)、3.45- 3.51(m, 4H)、3.29(s, 3H)、2.08- 2.17(m, 1H)、0.86- 0.97(m, 4H). MS: 475.75(M^+)、477.72($M+2$).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 17)類似地製備 4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.84- 8.93(m, 1H)、8.13(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.06(s, 2H)、7.94(br. s., 1H)、3.45- 3.51(m, 4H)、3.29(s, 3H)、2.19(s, 3H). MS: 449.81(M^+), 451.78($M+2$).

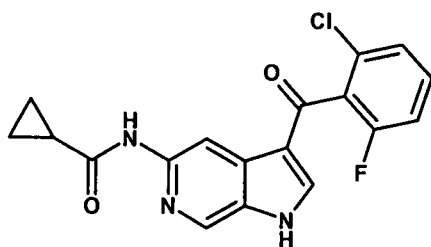
使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯苯甲醯基氯(化合物編號 18)製備 *N*-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺。



^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.53(br. s., 1H)、

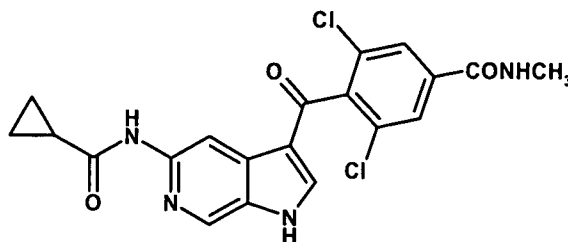
10.65(s, 1H)、8.77(br. s., 1H)、8.57(d, $J=1.00$ Hz, 1H)、7.94(br. s., 1H)、7.57- 7.64(m, 2H)、7.50- 7.57(m, 1H)、1.98- 2.07(m, 1H)、0.73- 0.87(m, 4H). MS: 374.70(M^+)、376.70($M+2$).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺及 2-氯-6-氟苯甲醯基氯(化合物編號 19)製備 *N*-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺。



^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.56(br. s., 1H)、10.66(s, 1H)、8.79(br. s., 1H)、8.58(s, 1H)、8.00(s, 1H)、7.54- 7.63(m, 1H)、7.47(d, $J=8.03$ Hz, 1H)、7.40(t, $J=8.53$ Hz, 1H)、1.94- 2.07(m, 1H)、0.74- 0.89(m, 4H). MS: 358.75($M+1$).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯碳醯氯(化合物編號 20)製備 3,5-二氯-4-({5-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺。



^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.61(br. s., 1H)、

10.67(br. s., 1H)、8.74 – 8.77(m, 1H)、8.58(s, 1H)、8.01(s, 2H)、7.85-7.95(m, 1H)、2.83(d, $J=4.27$ Hz, 3H)、2.02(br. s., 1H)、0.75- 0.88(m, 4H). MS: 431.70(M+1)、433.69(M+2).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)丙醯胺及 2-氯-6-氯苯甲醯基氯(化合物編號 28)合成 *N*-[3-(2-氯-6-氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]丙醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.97(br. s., 1H)、10.73(s, 1H)、8.12(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.87(br. s., 1H)、7.85(br. s., 1H)、7.61(td, $J=8.22, 6.40$ Hz, 1H)、7.38-7.53(m, 2H)2.45 – 2.54(m, 2H 與 DMSO 合併)、1.14(t, $J=7.53$ Hz, 3H). MS: 346.79(M+1)、348.81(M+3).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺及 2-氯-3,6-二氯苯甲醯基氯(化合物編號 37)製備 *N*-[3-(2-氯-3,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, CDCl₃- d_1): δ 12.14(br. s., 1H)、9.13(br. s., 1H)、8.11-8.33(m, 2H)、7.56(s, 1H)、7.21-7.26(m, 1H)、7.07-7.12(m, 1H)、2.17(m, 1H)、0.98-1.03(m, 2H)、1.14-1.62(m, 2H). MS: 376.83(M+1).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺及 2,4,6-三氯苯甲醯基氯製備 *N*-[3-(2,4,6-三氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 45)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.12(br. s., 1H)、

11.25(br. s., 1H)、8.13(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.98(br. s., 1H)、7.88(s, 2H)、7.80(s, 1H)、2.09- 2.17(m, 1H)、0.89- 0.98(m, 4H). MS: 469.15(M+1).

3,5-二氯-4-({5-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.60(br. s., 1H)、10.67(br. s., 1H)、8.79(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.57(d, $J=1.25$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、3.29- 3.37(m, 2H)、2.02(br. s., 1H)、1.16(t, $J=7.15$ Hz, 3H)、0.72- 0.88(m, 4H).

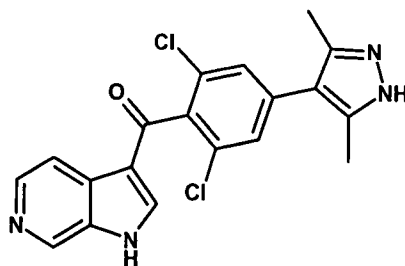
實例 2:合成(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 3)

將含4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(50mg, 0.13 mmol, 化合物編號28)、疊氮化鈉(85mg, 0.54mmol)、碘化銅(7.7mg, 0.04mmol)及*N,N'*-二甲基乙二胺(19mg, 0.24mmol)之二甲亞碲(2mL)混合物於100°C加熱24小時。將反應混合物冷卻至室溫並謹慎地以飽和氯化銨水溶液(10mL)處理，之後分配於乙酸乙酯(3 x 50mL)。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠(100-200)管柱層析純化，產生純的(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(11.2mg, 26.82%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 - d +DMSO- d_6): δ 8.71- 8.77(m, 1H)、8.28- 8.35(m, 1H)、7.76 - 8.15(m, 1H)、7.55 - 7.65(m, 1H)、6.69(s, 2H). MS: 306.06(M^+).

實例 3:合成[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯

基](*1H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮



將含(4-溴-2,6-二氯苯基)(*1H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(50mg, 0.135mmol)、[1-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基]硼酸(52mg, 0.162mmol)、碳酸鉀(55mg, 0.4mmol)、水(0.5mL)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)(11mg, 0.0135mmol)之1,4-二噁烷(2mL)混合物於密封瓶中於100℃加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，以水(10mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2 x 50mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，所產生之粗製團塊以預備薄層層析純化，使用含甲醇之二氯甲烷(10%)，產生[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)苯基](*1H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(0.012g, 23%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.69(br. s., 1H)、12.51(br. s., 1H)、8.88(s, 1H)、8.36(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、8.15(br. s., 1H)、7.71 – 8.05(m, 1H)、7.49(s, 2H)、2.29(s., 6H). MS: 385.01(*M*⁺)、387.03(*M*+2).

以類似製程，使用適當起始物質，由4-溴-2,6-二氯苯基)(*1H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮製備下列化合物。

[2,6-二氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基](*1H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 4)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.76(br. s., 1H)、9.11(s, 2H)、8.88(s, 1H)、8.37(br. s., 1H)、8.15(br. s., 1H)、8.08(s, 2H)、4.00(s, 3H). MS: 400.86(M+1).

實例 4:合成 3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲腈(化合物編號 6)

將含(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(100mg, 0.27mmol)之二甲基甲醯胺(3mL)混合物以氯化鋅(25.2mg, 0.21mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(6.21mg, 0.006mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(5.6mg, 0.01mmol)處理, 之後於 130°C 加熱 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 於矽藻土上過濾, 並將濾液在真空下濃縮。粗製化合物以 LC-MS 純化, 產生 3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲腈(2mg, 2%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 8.61(s, 1H)8.41(m, 1H)、8.21(m, 1H)、7.48 – 7.56(m, 3H). MS: 316.62(M+1).

實例 5:合成 *N*-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 23)

將含 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.1g, 0.2mmol)及(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)硼酸(0.037g, 0.26mmol)混合物置入瓶中, 在反應混合物中, 添加 1,4-二噁烷(3mL)、碳酸鉀(0.091g, 0.6mmol)及水(0.5mL)。全部反應混合物以氫

氣攪拌約5分鐘，最後添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈦(II)(0.018g, 0.02mmol)至反應混合物，將瓶適當密封，並於90℃加熱約4小時。將反應混合物冷卻至室溫，之後添加水(25mL)，以乙酸乙酯(2x50mL)萃取，有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得粗製物。粗製物以預備薄層層析純化，使用含甲醇(6%)之二氯甲烷，獲得*N*-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(0.015g, 15%)。

^1H NMR(400 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 12.16(br. s., 1H)、9.18(br. s., 1H)、8.11(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.99- 8.08(m, 1H)、7.61(br. s., 1H)、7.29(s, 2H)、2.49(s, 3H)、2.34(s, 3H)、1.75(dt, $J=7.65, 3.70$ Hz, 1H)、1.12- 1.19(m, 2H)、0.89- 1.01(m, 2H). MS: 469.78(M^+)、471.79($\text{M}+2$).

由*N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺及[1-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]硼酸，相似地合成*N*-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號46)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.68(br. s., 1H)、11.91(br. s., 1H)、11.14(br. s., 1H)、8.12(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.88(br. s., 1H)、7.50(s, 2H)、2.29(s, 6H)、2.12- 2.17(m, 1H)、0.88- 0.97(m, 4H). MS: 408.8(M^+)及410.8($\text{M}+2$).

實例 6: 合成*N*-{3-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-

吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 47)

將含 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(108mg, 0.23mmol)、嘧啶-5-基-硼酸(42mg, 0.34mmol)、碳酸鉀(95.22mg, 0.69mmol)、水(0.5mL)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈹(II)(34.8mg, 0.047mmol)之1,4-二噁烷(3mL)混合物在密封瓶中於100℃加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，以水(10mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，所產生之粗製團塊以預備薄層層析純化，使用含10%甲醇之二氯甲烷，產生 *N*-{3-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(15mg, 14.01%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.95(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、9.32(s, 2H)、9.28(s, 1H)、8.18(s, 2H)、8.14(d, *J*=5.02 Hz, 1H)、7.88(br. s., 1H)、2.09-2.17(m, 1H)、0.88-0.96(m, 4H). MS: 451.09(*M*⁺).

使用 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺及適當硼酸，依相似製程合成下列化合物。

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 48)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.92(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.68(d, *J*=2.26 Hz, 1H)、8.23(d, *J*=2.51 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=2.76 Hz, 1H)、8.13(d, *J*=5.02 Hz, 1H)、7.98(s, 2H)、7.86(br. s., 1H)、6.97(d, *J*=8.78 Hz, 1H)、

3.93(s, 3H)、1.98- 2.13(m, 1H)、0.86-0.98(m, 4H). MS: 481.14(M⁺).

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲酰胺(化合物編號 49)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 11.94(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.76(d, *J*=2.26 Hz, 1H)、8.45-8.54(m, 1H)、8.13(d, *J*=5.02 Hz, 1H)、8.07(s, 2H)、7.84-7.90(m, 1H)、7.37(dd, *J*=2.76, 8.53 Hz, 1H)、2.01 - 2.15(m, 1H)、0.87-0.96(m, 4H). MS: 469.12(M⁺).

N-{3-[2,6-二氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲酰胺(化合物編號 50)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 11.90(br. s., 1H)、11.11(s, 1H)、8.41(s, 1H)、8.11(s, 2H)、7.83-7.89(m, 4H)、3.89(s, 3H)、2.04-2.19(m, 1H)、0.86-0.97(m, 4H). MS: 454.15(M⁺).

N-{3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2,6-二氯苯甲酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲酰胺(化合物編號 65)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 11.96(br. s., 1H)、11.14(br. s., 1H)、8.15(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、8.02(s, 1H)、7.94(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、7.40(d, *J*=8.28 Hz, 2H)、3.35(s, 3H)、2.33(s, 3H)、2.04- 2.13(m, 1H)、0.87-0.98(m, 4H). MS: 436.41(M⁺).

實例 7: 合成 *N*-{3-[4-(乙酰胺基)-2,6-二氯苯甲酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲酰胺(化合物

編號 27)

步驟 a: 合成 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 22)

在氬氣壓下將氯化鋁(4.3g, 32.2mmol)添加至 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(0.65g, 3.2mmol)之二氯甲烷(100mL)溶液。在惰性氣壓下將混合物於室溫攪拌約 1 小時，之後逐滴添加 4-溴-2,6-二氯苯甲醯基氯(4.6g, 15.9mmol)之二氯甲烷(20mL)。完成添加後，反應混合物於室溫攪拌約 16 小時。將甲醇(100mL)倒入反應混合物並充分攪拌，在真空下蒸發溶劑，添加水(250mL)並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取，有機層以碳酸氫鈉(10%)水溶液洗滌，將有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮。粗製產物以矽凝膠(100-200網目)管柱層析純化，使用含 2% 甲醇之二氯甲烷作為洗提液，產生 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.8g, 54%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.94(br. s., 1H)、11.10(s, 1H)、8.13(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.97(s, 2H)、7.90(br. s., 1H)、2.12(br. s., 1H)、0.88- 0.97(m, 4H). MS: 452.64(M-1)、454.65(M+1)、456.64(M+3).

步驟 b: 合成 *N*-[3-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 26)

將 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.5g, 1.1mmol)置入反應瓶中，之後添加疊氮化鈉(0.286g, 4.4mmol)、碘化亞銅

(0.063 g, 0.3 mmol)、*N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.058 g, 0.6 mmol)及二甲亞碲(12 mL)。將瓶適當密封並於110℃加熱隔夜，將反應混合物冷卻至室溫並添加水(100 mL)，以乙酸乙酯(3x150 mL)萃取。有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，粗製產物以矽凝膠(100-200網目)管柱層析純化，使用含2%甲醇之二氯甲烷，產生純的*N*-[3-(4-氨基-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.23 g, 47%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.79(br. s., 1H)、11.10(s, 1H)、8.08(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、7.73(br. s., 1H)、6.67(s, 2H)、5.97(s, 2H)、2.13(m, 1H)、0.81-0.99(m, 4H). MS: 389.87(*M*⁺)、391.88(*M*+2).

步驟 c: 合成 *N*-{3-[4-(乙醯基氨基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺

在 *N*-[3-(4-氨基-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.2 g, 0.5 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中，於0℃添加吡啶(0.081 g, 1 mmol)，之後添加乙醯基氯(0.044 g, 0.56 mmol)。於0℃攪拌約0.5小時後，反應於室溫維持約2小時，蒸發二氯甲烷；添加水(50 mL)至反應混合物，以乙酸乙酯(2x100 mL)萃取，有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，粗製產物以矽凝膠(100-200網目)管柱層析純化，以含2.5%甲醇之二氯甲烷洗提，產生 *N*-{3-[4-(乙醯基氨基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(0.06 g, 27%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.89(br. s., 1H)、11.11(s, 1H)、10.44(s, 1H)、8.11(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.65-7.98(m, 4H)、2.02-2.18(m, 4H)、0.87-0.98(m, 4H). MS: 431.87(M^+)、433.89($M+2$).

實例 8:合成 *N*-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 39)

將 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(1g, 4.9mmol)添加至攪拌之含氯化鋁(3.30g, 24.8mmol)之乾二氯甲烷(100mL)懸浮液,並將混合物於室溫攪拌約1小時,之後逐滴添加2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基氯(1.16g, 4.9mmol)。所產生之反應混合物於室溫攪拌約8小時,謹慎地添加甲醇(25mL)以驟冷反應團塊,之後在真空下濃縮。於水中收取所產生之殘餘物,之後分配於乙酸乙酯。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥,過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠(100-200)管柱層析純化,使用乙酸乙酯及己烷梯度洗提,產生 *N*-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(0.75g, 37.87%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.98(br. s., 1H)、11.10(s, 1H)、8.28 – 8.33(m, 2H)、8.14(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.89 – 8.04(m, 2H)、2.07-2.18(m, 1H)、0.83-0.98(m, 4H).

下列化合物以類似方法製備:

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及4-氟基-2,6-二氯苯甲醯基氯製備 *N*-[3-(4-氟基-2,6-二氯

苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺
(化合物編號 51)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.03(br. s., 1H)、10.93-11.23(m, 1H)、8.16(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.07(d, $J=3.26$ Hz, 1H)、8.01-8.05(m, 2H)、7.93(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、2.01-2.22(m, 1H)、0.88-0.97(m, 4H). MS: 367.19(M^+).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及
甲基-4(羧基)3,5-二氟苯甲酸酯製備 4-({7-[(環丙基羧
基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羧基)-3,5-二氟苯
甲酸甲酯(化合物編號 52)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.15(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.00(s, 1H)、7.92(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.79(d, $J=7.28$ Hz, 2H)、3.93(s, 3H)、2.02-2.2(m, 1H)、0.84-0.99(m, 4H). MS: 400.19(M^+).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 4-氟基
-2,6-二氟苯甲醯基氯製備 *N*-[3-(4-氟基-2,6-二氟苯甲醯
基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號
53)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.10(br. s., 1H)、10.76(br. s., 1H)、8.10-8.21(m, 2H)、8.00-8.07(m, 2H)、7.94(dd, $J=1.88, 5.40$ Hz, 1H)、2.14-2.22(m, 3H). MS: 341.08(M^+).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 4-氟基
-2,6-二氟苯甲醯基氯製備 *N*-[3-(2,6-二氟-4-氟基苯甲醯

基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 21)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.74(br. s., 1H)、8.30(s, 1H)、8.13(s, 1H)、8.07(s, 2H)、2.18(s, 3H). MS: 371.76($M+1$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 4-溴-2,6-二氟苯甲醯基氯製備 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 69)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.97(br.s, 1H)、11.13(br.s, 1H)、8.13-8.15(m, 1H)、8.02(s, 1H)、7.89-7.97(m, 1H)、7.70(d, $J=7.03$ Hz, 2H)、2.09-2.18(m, 1H)、0.94(br. s., 4H). MS: 419.86(M^+)、421.85($M+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺及 甲基-4(羧基)3,5-二氯苯甲酸酯類似地製備 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羧基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羧基)苯甲酸甲酯(化合物編號 25)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.97(br. s., 1H)、11.11(s, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.08(s, 2H)、7.87-7.90(m, 2H)、3.93(s, 3H)、2.07-2.16(m, 1H)、0.88-0.95(m, 4H). MS: 432.88(M^+).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)丙醯胺及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯碳醯氯類似地製備 3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[7-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羧基}苯甲醯胺(化合物編號 38)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.00(br. s., 1H)、10.72(br. s., 1H)、8.81(d, $J=4.52$ Hz, 1H)、8.12(d, $J=4.77$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、7.95(d, $J=7.03$ Hz, 1H)、2.83(d, $J=4.52$ Hz, 3H)、2.54(qt, 2H 與 DMSO 合併)、1.14(t, $J=7.53$ Hz, 3H). MS: 419.84(M^+)、421.84($\text{M}+2$).

由 *N*-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)乙醯胺及 4-溴-2,6-二氯苯甲醯基氯類似地合成 *N*-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 24)。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.00(br. s., 1H)、10.74(br. s., 1H)、8.12(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.97(s, 2H)、7.70 – 7.90(m, 2H)、2.19(s, 3H). MS: 428.64($\text{M}+1$).

N-[3-(2-氯-4-氟基-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.81(br. s., 1H)、11.09(br. s., 1H)、8.10(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.73-7.88(m, 2H)、7.60(s, 1H)、7.26(s, 1H)、2.02 – 2.13(m., 1H)、0.81-1.02(m, 4H). MS: 383.05($\text{M}+1$).

實例 9:合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2,3-二羥基丙基]苯甲醯胺(化合物編號 32)

步驟 a:合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸

將 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯(30mg, 0.06mmol)及

氫氧化鈉 (27mg, 0.06mmol) 混合物於四氫呋喃與水 (1:1, 6mL) 溶液中攪拌約 2 小時，之後緩慢添加鹽酸水溶液直至 pH 4-5。過濾沉澱產物並在真空下乾燥，產生 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸 (20mg, 62.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44-8.52(m, 1H)、8.12(d, $J=6.27$ Hz, 1H)、8.06(s, 2H)、2.24-2.35(m, 1H)、0.90-1.20(m, 4H). MS: 416.89(M^-).

下列化合物以相似方式，由 *N*-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸乙酯起始製備。

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸 (化合物編號 36)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.83(br. s, 1H)、12.05(br s., 1H)、11.08-11.52(m, 1H)、9.25(t, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.08(s, 2H)、8.00(br. s., 1H)、3.95-4.01(m, 2H)、2.09-2.17(m, 1H)、0.89-0.99(m, 4H). MS: 474.96(M^+).

步驟 *b*: 合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(-2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺

在 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸 (50mg, 0.11mmol) 之二甲基甲醯胺 (3mL) 溶液中，於室溫一次添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺 (27.4mg, 0.14mmol)、1-羥基苯

并三唑 (19.37mg, 0.14mmol) 及 3-氨基丙烷-1,2-二醇 (13mg, 0.14mmol)。所產生之反應混合物於室溫攪拌約 5 小時，添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (20mL) 以驟冷反應團塊。水相以乙酸乙酯萃取且合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠 (100-200) 管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷梯度洗提，產生 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺 (30mg, 51.72%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.11(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.98(s, 2H)、7.77(br. s., 1H)、5.49(s, 1H)、3.81-3.90(m, 1H)、3.52-3.62(m, 3H)、3.37-3.47(m, 1H)、1.96-2.05(m, 1H)、1.05-1.11(m, 2H)、0.92-1.00(m, 2H). MS: 490(M^+).

下列化合物以適當胺類處理 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸類似地製備。

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺 (化合物編號 29)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.95(br. s., 1H)、11.11(br. s., 1H)、8.88(br. s., 1H)、8.13(br. s., 1H)、8.05(s, 2H)、7.86(br. s., 1H)、4.62(br. s., 1H)、3.42-3.61(m, 8H)、2.12(br. s., 1H)、0.86-0.98(m, 4H). MS: 505.93(M^+).

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺 (化合物編號 30)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.95(br. s., 1H)、11.12(br. s., 1H)、8.79(br. s., 1H)、8.13(br. s., 1H)、8.04(s, 2H)、7.85(br. s., 1H)、4.51(br. s., 1H)、3.50(d, $J=7.53$ Hz, 2H)、2.12(br. s., 1H)、1.62-1.77(m, 2H)、0.83-0.99(m, 4H). MS: 475.89(M^+).

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 31)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.95(br. s., 1H)、11.12(s, 1H)、8.82(t, $J=5.40$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=4.77$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、7.85(br. s., 1H)、)、3.58(t, $J=4.39$ Hz, 4H)、2.36(d, $J=5.02$ Hz, 5H)、2.07-2.16(m, 1H)、1.71(quin, $J=7.03$ Hz, 2H)、0.85-0.97(m, 4H). MS: 545.04($\text{M}+1$).
3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 33)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.88-12.04(m, 1H)、11.12(br. s., 1H)、8.83(br. s., 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.05(s, 2H)、7.81-7.89(m, 1H)、3.40-3.51(m, 2H)、2.58 – 2.63(m, 2H)、2.33(s., 6H)、2.02 – 2.14(m, 1H)、0.84-0.98(m, 4H). MS: 489($\text{M}+1$).

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 34)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.88-12.02(m,

1H)、11.12(br. s., 1H)、8.10-8.20(m, 1H)、8.04(s, 2H)、7.79-7.91(m, 1H)、3.44-3.58(m, 2H)、3.38(d, J=7.03 Hz, 1H)、2.55-2.74(m, 2H)、2.08-2.17(m, 1H)、2.06-2.20(m, 1H)、1.59(br. s., 3H)、1.39-1.50(m, 2H)、1.09(t, J=7.03 Hz, 1H)、0.80-1.01(m, 4H)、0.80-0.99(m, 4H). MS: 529.05(M+1).

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸甲酯(化合物編號 35)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.96(br. s., 1H)、11.11(br. s., 1H)、9.35(t, J=5.77 Hz, 1H)、8.13(d, J=5.02 Hz, 1H)、8.07(s, 2H)、7.85-7.95(m, 1H)、4.08(d, J=5.77 Hz, 2H)、3.69(s, 3H)、2.12(br. s., 1H)、0.87-0.97(m, 4H). MS: 490.07(M+1).

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氯-*N*-(2-氯乙基)苯甲醯胺(化合物編號 59)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.13(s, 1H)、9.02(t, J=5.65 Hz, 1H)、8.15(d, J=5.27 Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.91(d, J=5.02 Hz, 1H)、7.76(d, J=8.03 Hz, 2H)、4.63(t, J=5.02 Hz, 1H)、4.51(t, J=5.02 Hz, 1H)、3.65(q, J=5.19 Hz, 1H)、3.58(q, J=5.27 Hz, 1H)、2.08-2.17(m, 1H)、0.88-0.98(m, 4H). MS: 431.13(M+1).

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基-3,5-二氯苯甲醯胺(化合物編號 60)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.98(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.76(t, J=5.52 Hz, 1H)、8.15(d, J=5.52 Hz,

1H)、7.97(s, 1H)、 7.91(d, J=5.27 Hz, 1H)、7.73(d, J=8.03 Hz, 2H)、2.08-2.17(m, 1H)、1.15(t, J=7.28 Hz, 3H)、0.87-0.97(m, 4H). MS: 413.13(M+1).

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 61)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.98(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.74-8.75(d, J=8Hz, 1H)、8.14-8.15(d, J=5.2Hz, 1H)、7.96(Unresolved S, 1H)、7.90(d, J=5.2Hz, 1H)、7.69-7.71(m, 2H)、2.83(d, J=4.52 Hz, 3H)、2.08-2.17(m, 1H)、0.88-0.97(m, 4H). MS: 399.1(M⁺).

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 62)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.98(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.74(t, J=5.52 Hz, 1H)、8.15(d, J=5.27 Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、7.91(d, J=5.27 Hz, 1H)、7.73(d, J=8.03 Hz, 2H)、4.51(br. s., 1H)、3.48(d, J=3.01 Hz, 2H)、3.36-3.40(m, 2H)、2.09-2.17(m, 1H)、1.71(quin, J=6.71 Hz, 2H)、0.87-0.97(m, 4H). MS: 443.15(M+1).

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3,5-二氟苯甲醯胺(化合物編號 63)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.98(br. s., 1H)、11.13(br. s., 1H)、8.73(t, J=5.52 Hz, 1H)、8.15(d, J=5.52 Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.91(d, J=5.02 Hz, 1H)、7.73(d,

$J=8.28$ Hz, 2H)、3.41(q, $J=6.53$ Hz, 2H)、2.24(s, 6H)、2.10-2.18(m, 1H)、0.88-0.98(m, 4H). MS: 456.26(M+1).
4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)-3,5-二氯苯甲醯胺(化合物編號 64)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.98(br. s., 1H)、11.13(s, 1H)、8.75(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.15(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、7.91(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、7.72(d, $J=8.03$ Hz, 2H)、3.39-3.46(m, 4H)、3.34-3.39(m, 2H)、2.02-2.13(m, 1H)、1.78(q, 2H)、1.12(t, $J=7.03$ Hz, 3H)、0.87-0.98(m, 4H). MS: 471.23(M+1).

3,5-二氯-*N*-環丙基-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 54)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.94(br. s., 1H)、11.11(s, 1H)、8.76(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、8.12(d, $J=4.80$ Hz, 1H)、8.01(s, 2H)、7.83(br. s., 1H)、2.89(dt, $J=3.66, 7.26$ Hz, 1H)、2.12(d, $J=4.29$ Hz, 1H)、0.86-0.98(m, 4H)、0.52-0.79(m, 4H). MS: 457.12(M+1).

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 55)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.94(br. s., 1H)、11.11(br. s., 1H)、8.92(m, 1H)、8.12(m, 1H)、8.06(s, 2H)、7.85(br. s., 1H)、3.16-3.20(m, 2H)、2.09-2.18(m, 1H)、0.86-0.98(m, 5H)、0.46-0.49(m, 2H)、0.25-0.27(m, 2H). MS: 471.13(M^+).

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號56)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.94(br. s., 1H)、11.11(br. s., 1H)、8.79(m, 1H)、8.13(d, $J=4.80$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、7.84(br. s., 1H)、3.41-3.43(m, 4H)、2.12(br. s., 1H)、1.79(m, 2H)、1.09-1.13(m, 3H)、0.87-0.98(m, 4H). MS: 503.14($M+1$).

N-丁基-3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號57)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.96(br. s., 1H)、11.13(br. s., 1H)、8.78(t, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.04(s, 1H)、7.91 – 7.98(m, 1H)、7.79 – 7.90(m, 1H)、3.03-3.11(m, 1H)、2.13(br. s., 1H)、1.53(td, $J=7.03$, 14.56 Hz, 2H)、1.36(td, $J=7.31$, 14.74 Hz, 2H)、1.20-1.31(m, 2H)、0.79-0.99(m, 7H). MS: 473.19(M^+).

實例10: 4-{{7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號41)

將4-{{7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基}-3,5-二氯苯甲酸(0.1g, 0.25mmol)置入反應瓶中，於其中添加2-(2-胺基乙氧基)乙醇(0.029g, 2.8mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(0.073g, 3.8mmol)、1-羥基苯并三唑(0.051g, 3.8mmol)及二甲基甲醯胺(2mL)。全部反應混合物於室溫攪拌隔夜，添加水

(20mL)至反應混合物，以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，有機層於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得粗製團塊，其以以驟管柱層析純化，獲得4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(0.035g, 29%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.87(t, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.05(s, 2H)、7.94(br. s., 1H)、4.62(br. s., 1H)、3.55- 3.60(m, 2H)、3.45- 3.54(m, 6H)、2.19(s, 3H). MS: 480.07(M+1)、482.07(M+3).

下列化合物依相似製程同時使用適當胺類合成。

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號40)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.01(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.77(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、8.13(d, $J=4.55$ Hz, 1H)、8.04(s, 2H)、7.94(br. s., 1H)、3.38- 3.43(m, 2H)、2.43(t, $J=6.69$ Hz, 2H)、2.20(s, 6H)、2.01- 2.19(m, 3H). MS: 463.12(M+1).

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號42)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.74- 8.82(m, 1H)、8.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、8.03(s, 2H)、7.94(br. s., 1H)、3.37(br. s., 4H)、2.45(br.

s., 4H) 、 2.19(s, 3H) 、 1.36- 1.56(m, 6H). MS: 503.18(M+1)、505.18(M+3).

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號43)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 12.00(br. s., 1H)、10.75(br. s., 1H)、8.79(t, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.13(d, *J*=4.77 Hz, 1H)、8.01- 8.07(m, 2H)、7.94(br. s., 1H)、3.58(t, *J*=4.52 Hz, 4H)、2.43(br. s., 4H)、2.19(s, 3H). MS: 505.16(M+1)、507.16(M+3).

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號44)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.01(br. s., 1H)、10.76(br. s., 1H)、8.88(br. s., 1H)、8.13(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、8.06(s, 2H)、7.93(br. s., 1H)、3.47(d, *J*=6.02 Hz, 2H)、2.56- 2.86(m, 6H)、2.19(s, 3H)、1.75(br. s., 4H). MS: 489.13(M+1)、491.15(M+3).

實例 11:合成 *N*-(3-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號66)

步驟 *a*: 合成 *N*-{3-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號58)

在 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯(100mg, 2.31mmol)

之1,4-二噁烷及水(3:1)溶液中，於約15分鐘期間批式添加硼氫化鈉(27mg, 6.944mmol)，之後於60℃加熱反應混合物直至起始物質耗盡(約3小時)。冷卻反應混合物至室溫，並添加飽和氯化銨水溶液驟冷，並以乙酸乙酯萃取，分離有機層，以鹽水洗滌，於硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。以矽凝膠(100-200)管柱層析純化，使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液，產生*N*-{3-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(20mg, 22%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.91(br.s, 1H)、11.12(br.s, 1H)、8.05-8.11(m, 1H)、7.66-7.82(m, 1H)、7.53(s, 2H)、5.57(m, 1H)、4.59-4.66(m, 2H)、2.13(m, 1H)、0.89-0.93(m, 4H). MS: 403.97(M^+).

步驟*b*-合成*N*-{3-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺

在*N*-{3-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(900mg, 2.23mmol)之二氯甲烷及四氯化碳(2:1)溶液中，於0℃於數分鐘期間添加逐滴三溴化磷(1200mg, 0.42mL, 4.455mmol)，於0℃攪拌混合物至室溫。完成時，以添加飽和碳酸氫鈉溶液驟冷反應，並以二氯甲烷萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，於硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮。於矽凝膠(100-200)管柱層析純化，使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液，產生*N*-{3-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(330mg, 33%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.92(br.s, 1H)、11.12(br.s, 1H)、8.11-8.12(m, 1H)、7.79(m, 1H)、7.73(s, 2H)、4.77(s, 2H)、1.95-2.13(m, 1H)、0.85-0.93(m, 4H). MS: 467.81(M+1).

步驟 c: 合成 *N*-(3-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺

在 *N*-(3-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(50mg, 0.11mmol)之乙腈溶液中, 添加碳酸鉍(70mg, 0.21mmol), 並於相同溫度攪拌。於 0°C 添加甲胺(6.8mg, 0.21mmol), 然後反應混合物於室溫攪拌 3 小時。完成時, 反應混合物以水稀釋, 並以乙酸乙酯萃取, 分離有機層, 以鹽水洗滌, 於硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮。以矽凝膠(100-200)管柱層析純化, 使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液, 產生 *N*-(3-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(7.2mg, 16%)。

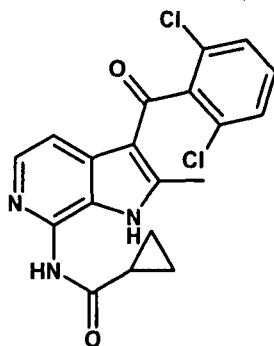
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.13(br. s., 1H)、8.11(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、7.75(br. s., 2H)、7.62(s, 2H)、3.86-3.95(m, 2H)、2.37-2.43(m, 3H)、2.13(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、0.9-0.92(m, 4H). MS: 415.08(M^+).

下列化合物以相似方式以乙胺處理 *N*-(3-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺而合成。

N-(3-{2,6-二氯-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 67)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.97(br.s., 1H)、11.12(br.s., 1H)、8.02- 8.16(m, 1H)、7.70-7.83(m, 2H)、7.59(s, 2H)、3.82(s, 2H)、2.3- 2.52(m, 2H、經合併)、2.07-2.20(m, 1H)、1.07(t, $J=7.15$ Hz, 3H)、0.85- 0.98(m, 4H). MS: 431.22(M^+).

實例 12:合成 *N*-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 68)

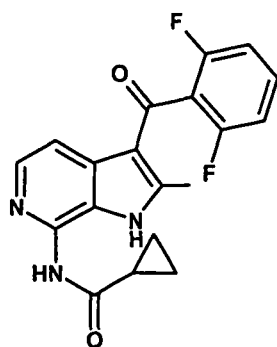


將 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7基)環丙烷甲醯胺(100mg, 0.46mmol)添加至攪拌之含氯化鋁(620mg, 4.65mmol)之乾二氯甲烷(5mL)懸浮液, 且混合物於氫氣壓下在室溫攪拌約1小時。此之後逐滴添加含2,6-二氯苯甲醯基氯(194mg, 0.93mmol)之二氯甲烷溶液, 且於室溫攪拌隔夜。完成後, 謹慎地添加甲醇(10mL)以驟冷反應團塊, 之後在真空下濃縮。殘餘團塊以水稀釋, 並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層使用碳酸氫鈉水溶液中中和, 以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮。以矽凝膠(100-200)管柱層析純化, 使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液, 產生 *N*-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(70mg, 39%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.11- 8.14(m, 1H)、

7.53-7.55(m, 1H)、7.43- 7.51(m, 3H)、2.87- 2.92(m, 1.5H)、2.1- 2.15(m, 1H)、2.02- 2.09(m, 1.5H)、0.89-0.98(m, 4H). MS: 388.2(M^+)、390.04($M+2$).

實例 13: 合成 *N*-[3-(2,6-二氟苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 70)

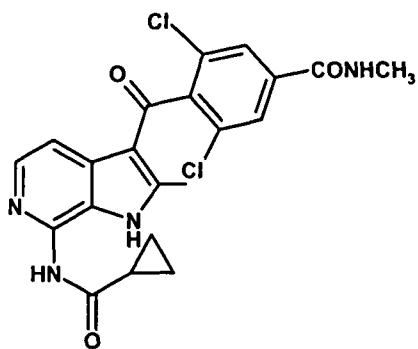


在 2,6-二氟苯甲酸(176mg, 1.15mmol)之乾二氯甲烷溶液中, 添加亞硫醯氯(5mL)並於 100°C 加熱約 3 小時。反應團塊在真空下濃縮, 將殘餘團塊溶於乾二氯甲烷(3mL), 並逐滴添加至充分攪拌之 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(120mg, 0.55mmol)之氯化鋁(743mg, 5.57mmol)溶液。所產生之反應混合物於室溫攪拌隔夜, 完成後, 謹慎地添加甲醇(10mL)以驟冷反應團塊, 之後在真空下濃縮, 反應團塊以水稀釋, 並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層使用碳酸氫鈉水溶液中中和, 以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥, 並濃縮。以矽凝膠(100-200)管柱層析純化, 使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液, 產生 *N*-[3-(2,6-二氟苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(80mg, 42%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.80(br. s., 1H)、10.91(br. s., 1H)、7.96(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.57- 7.74(m,

1H)、7.24-7.35(m, 2H)、7.03(br. s., 1H)、2.47(s, 3H)、1.99- 2.11(m, 1H)、0.86- 0.97(m, 4H). MS: 356.13(M+1)

實例 14:合成 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 71)



在 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸(276mg, 1.1mmol)之乾二氯甲烷溶液中,添加亞硫醯氯(5mL)並於 100°C 加熱約 3 小時。混合物在真空下濃縮,將殘餘物溶於乾二氯甲烷(3mL),並逐滴添加至攪拌之 *N*-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(120mg, 0.55mmol)之氯化鋁(743mg, 5.57mmol)溶液。所產生之反應混合物於室溫攪拌隔夜。完成後,謹慎地添加甲醇(10mL)以驟冷反應團塊,之後在真空下濃縮,反應團塊以水稀釋,並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌,於無水硫酸鈉上乾燥,並濃縮。經矽凝膠(100-200)管柱層析純化,使用二氯甲烷及甲醇梯度之洗提液,產生 3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(70mg, 29%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 11.74(br,s., 1H)、

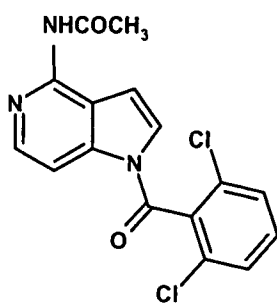
10.91(br.s., 1H)、8.82(dd, $J=4.52$, 16.56 Hz, 1H)、8.00-8.11(m, 2H)、2.78-2.91(m, 3H)、2.07(d, $J=4.77$ Hz, 1H)、1.99(d, $J=2.26$ Hz, 3H)、0.85-0.97(m, 4H). MS: 445.1(M+1).

實例 15:合成[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 74)

將(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(50mg, 0.16mmol)及三乙胺(0.013mL, 0.18mmol)之無水四氫呋喃溶液冷卻至 0℃, 並以氯甲酸甲酯(0.05mL, 0.33mL)逐滴處理, 並於室溫攪拌 2 小時, 將反應混合物倒入冷水, 並濾出沉澱固體, 以己烷洗滌並乾燥, 產生[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(35mg, 60%)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.28(d, $J=5.27$ Hz, 2H)、7.61(s, 3H)、7.05(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.91(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、3.80(s, 3H). MS: 364(M^+).

實例 16:合成 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物 No 172)



在含(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(50mg, 0.16mmol)及三乙胺(0.05mL, 0.32mmol)

之四氫呋喃(5mL)冰冷溶液中，逐滴添加乙醯基氯(0.01mL, 0.15mmol)，並於室溫攪拌約1小時。添加乙酸乙酯並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物於甲醇(5mL)中收取，添加碳酸鉀(50mg)並攪拌10分鐘。於旋轉蒸發器在20°C移除溶劑，並將殘餘物溶於二氯甲烷，以水及鹽水洗滌，乾燥並濃縮，產生粗製產物。經矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及二氯甲烷梯度作為洗提液，產生*N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(45mg, 81%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.62(s, 1H)、8.35(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、7.66-7.79(m, 3H)、7.21(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.79(d, $J=3.70$ Hz, 1H)、2.17(s, 3H). MS: 348.05(M^+).

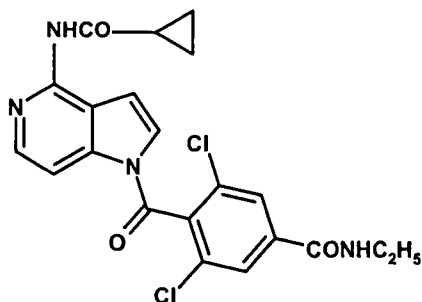
下列化合物依相似方法同時使用適當起始物質而製備：

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 77)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.36(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、7.64-7.77(m, 3H)、7.17(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.45$ Hz, 1H)、2.01-2.10(m, 1H)、0.85(d, $J=6.21$ Hz, 4H). MS: 374.07(M^+).

實例 17: 合成 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號

號 93)



將充分攪拌之 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲酸 (84.6mg, 0.42mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (77mg, 0.57mmol)、N,N-二甲基胺基吡啶 (22mg, 0.11mmol) 及 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼 (216mg, 0.57mmol) 之 N,N-二甲基苯胺混合物以 N-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺 (100mg, 0.38mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.1mL, 0.95mmol) 處理。反應於室溫攪拌隔夜。內容物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取，合併之有機部分以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠純化管柱層析純化，使用含甲醇之二氯甲烷 (3%) 作為洗提液，產生 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)-N-乙基苯甲醯胺 (45mg, 26%) 之淡白色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.86(t, $J=5.36$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=6.27$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.28(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、3.35(q, 2H、經合併)、2.00-2.10(m, 1H)、1.15(t, $J=7.22$ Hz, 3H)、0.85(d, $J=6.15$ Hz, 4H). MS:

444.86(M^+).

下列化合物以類似方法使用適當經取代起始物質製備。

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸製備 3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲腈(化合物編號 95)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00(d, $J=1.07$ Hz, 1H)、8.61(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.43(s, 2H)、8.33(dt, $J=5.62$, 0.89 Hz, 1H)、7.52(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.98(dd, $J=3.86$, 0.72 Hz, 1H). MS: 315.89(M^+).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-氰基苯甲酸製備 *N*-[1-(2,6-二氯-4-氰基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 99)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.40(s, 2H)、8.35(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.19(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、7.36(d, $J=3.95$ Hz, 1H)、6.81(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、2.17(s, 3H). MS: 373.06(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸製備 3,5-二氯-*N*-甲基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 72)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00(s, 1H)、8.85(d, $J=4.64$ Hz, 1H)、8.61(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.35(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.42(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.95(dd, $J=3.83$, 0.69 Hz, 1H)、2.84(d, $J=4.58$ Hz, 3H). MS: 348.11(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲酸製備 3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 73)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00(s, 1H)、8.87(s, 1H)、8.60(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.35(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.43(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.95(dd, $J=3.83$, 0.75 Hz, 1H)、1.16(t, $J=7.22$ Hz, 3H). MS: 362.09(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-[(2-羥基乙基)胺甲醯基]苯甲酸製備 3,5-二氯-*N*-(2-羥基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 75)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00(d, $J=0.94$ Hz, 1H)、8.86(t, $J=5.55$ Hz, 1H)、8.61(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.32-8.38(m, 1H)、8.15(s, 2H)、7.42(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.95(dd, $J=3.89$, 0.69 Hz, 1H)、4.80(t, $J=5.65$ Hz, 1H)、3.54(q, $J=5.92$ Hz, 2H)、3.36-3.40(m, 2H). MS: 378.20(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-[(氰基甲基)胺甲醯基]苯甲酸製備 3,5-二氯-*N*-(氰基甲基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 76)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.64(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、9.00(d, $J=0.75$ Hz, 1H)、8.61(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.35(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.16(s, 2H)、7.45(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.96(dd, $J=3.86$, 0.66 Hz, 1H)、4.41(d, $J=5.40$ Hz, 2H).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-胺甲醯基苯甲酸製備 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 100)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.37(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.33-8.35(m, 1H)、8.21(d, $J=5.96$ Hz, 1H)、8.15(s, 2H)、7.78-7.89(m, 1H)、7.29(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.95$ Hz, 1H)、1.95-2.10(m, 1H)、0.83-0.95(m, 4H). MS: 416.91(M^+).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸製備 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 107)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.84(d, $J=4.45$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.28(d, $J=3.95$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、2.84(d, $J=4.52$ Hz, 3H)、2.01-2.11(m, 1H)、0.85(d, $J=6.09$ Hz, 4H). MS: 430.82(M^+).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯-4-[(2-羥基乙基)胺甲醯基]苯甲酸製備 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 91)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.34(s, 2H)、8.05(s, 2H)、7.01(d, $J=3.95$ Hz, 1H)、6.80(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、3.75(t, $J=5.65$ Hz, 2H)、3.49-3.58(m, 2H)、2.02-2.15(m,

1H)、0.89 – 0.95(m, 4H). MS(m/z): 461.00(M⁺).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺及2,6-二氯-4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯甲酸製備3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號98)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.89(s, 1H)、8.89-8.99(m, 1H)、8.37(d, *J*=5.65 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=5.27 Hz, 1H)、8.14(s, 2H)、7.30(d, *J*=3.89 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=3.95 Hz, 1H)、3.48(s, 3H)、3.28(s, 3H)、2.01-2.09(m, 1H)、0.85 – 1.01(m, 4H). MS(m/z): 474.93(M⁺).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺及2,6-二氯-4-[(丙-2-基)胺甲醯基]苯甲酸製備3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(丙-2-基)苯甲醯胺(化合物編號106)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.89(s, 1H)、8.62(d, *J*=7.40 Hz, 1H)、8.37(d, *J*=5.58 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.14(s, 2H)、7.27(d, *J*=3.89 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=3.58 Hz, 1H)、4.07-4.17(m, 1H)、2.04 – 2.33(m, 1H)、1.20(d, *J*=6.59 Hz, 6H)、0.85 – 0.95(m, 4H). MS(m/z): 458.84(M⁺).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺及2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸製備4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號105)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.84(d, $J=4.64$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.30(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、2.84(d, $J=4.52$ Hz, 3H)、2.16(s, 3H). MS(m/z): 404.84(M^+).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲酸製備 4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號92)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.86(t, $J=5.33$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.58$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.30(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、3.3(q, 2H、經合併)、2.16(s, 3H)、1.16(t, $J=7.22$ Hz, 3H). MS(m/z): 419.08(M^+).

使用 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯甲酸製備 4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號101)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.93-8.96(m, 1H)、8.36(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=6.15$ Hz, 1H)、8.15(s, 2H)、7.32(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、3.45-3.55(m, 4H)、3.28(s, 3H)、2.16(s, 3H). MS(m/z): 448.88(M^+).

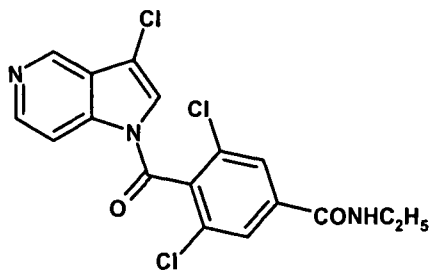
使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基胺基甲酸酯及 2,6-二氯-4-[乙基胺甲醯基]苯甲酸甲酯製備 {1-[2,6-二氯

-4-(乙基胺甲鹽基)苯甲鹽基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯(化合物編號108)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24(s, 1H)、8.86(t, $J = 5.43$ Hz, 1H)、8.33(d, $J = 5.71$ Hz, 1H)、8.11-8.20(m, 3H)、7.32(d, $J = 3.95$ Hz, 1H)、6.85-6.88(m, 1H)、3.70(s, 3H)、3.34-3.41(m, 2H) 及 1.16(t, $J = 7.22$ Hz, 3H).

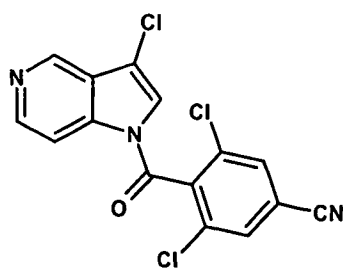
MS(m/z): 435.27(M^+).

使用 3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-[乙基胺甲鹽基]苯甲酸製備 3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-*N*-乙基苯甲鹽胺(化合物編號118)。



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97-9.00(m, 1H)、8.84-8.89(m, 1H)、8.71-8.75(m, 1H)、8.38-8.43(m, 1H)、8.13(s, 2H)、7.94(s, 1H)、3.36(q, 2H、經合併) 及 1.05-1.26(m, 3H). MS(m/z): 396.66(M^+).

使用 3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-氯基苯甲酸製備 3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]苯甲腈(化合物編號119)。



^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97-9.02(m, 1H)、8.71-8.77(m, 1H)、8.45(s, 3H)、7.99-8.03(m, 1H). MS(m/z): 350.59(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-胺甲醯基苯甲酸製備 3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.93(d, $J=0.94$ Hz, 1H)、8.54-8.58(m, 1H)、8.46-8.52(m, 1H)、8.09(s, 2H)、7.23(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.90(dd, $J=3.83$, 0.63 Hz, 1H). MS: 334.07(M^+).

使用 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(環丙基胺甲醯基)苯甲酸製備 3,5-二氯-*N*-環丙基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00(d, $J=1.00$ Hz, 1H)、8.81(d, $J=4.20$ Hz, 1H)、8.60(d, $J=5.58$ Hz, 2H)、8.31-8.37(m, 1H)、8.10(s, 2H)、7.40(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.94(dd, $J=3.86$, 0.72 Hz, 2H)、2.86-2.94(m, 1H)、0.72-0.78(m, 2H)、0.59-0.64(m, 2H). MS: 374.21(M^+)

實例 18:合成 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 96)

在攪拌之含 2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲酸(219mg,

0.99mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(202mg, 1.48mmol)、二甲基氨基吡啶(60mg, 0.49mmol)及 2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼(567mg, 1.48mmol)之 *N,N*-二甲基苯胺溶液中, 添加 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(200mg, 0.99mmol), 之後添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.25mL, 1.48mmol)。反應混合物於室溫攪拌 15 小時, 將內容物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取, 合併的有機層以鹽水洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥, 過濾並濃縮。粗製化合物以矽凝膠管柱層析純化, 使用含甲醇之二氯甲烷(3%)作為洗提液, 產生 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(45mg, 11%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36(d, *J*=5.58 Hz, 1H)、8.20(d, *J*=5.65 Hz, 1H)、7.63(s, 2H)、7.16(d, *J*=3.89 Hz, 1H)、6.71(d, *J*=3.95 Hz, 1H)、5.65(t, *J*=5.77 Hz, 1H)、4.62(d, *J*=5.84 Hz, 2H)、2.02-2.08(m, 1H)、0.85(d, *J*=6.21 Hz, 4H). MS(*m/z*): 404.07(*M*⁺).

下列化合物以相似方法使用適當經取代起始物質製備。

自 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲酸合成[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(化合物編號 90)。

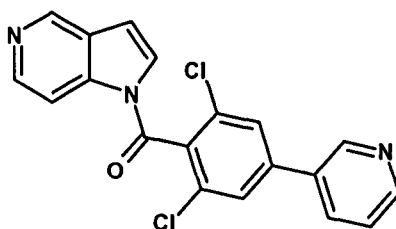
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00(s, 1H)、8.59(d, *J*=5.62 Hz, 1H)、8.34(d, *J*=5.68 Hz, 1H)、7.63(s, 2H)、

7.30(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.93(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、5.65(t, $J=5.78$ Hz, 1H)、4.63(d, $J=5.75$ Hz, 2H). MS(m/z): 321.18(M^+).

自 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺及 2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲酸合成 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}乙醯胺(化合物編號 97)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.59(s, 1H)、8.35(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.65$ Hz, 1H)、7.63(s, 2H)、7.18(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.77(d, $J=3.64$ Hz, 1H)、5.65(t, $J=5.80$ Hz, 1H)、4.62(d, $J=5.84$ Hz, 2H)、2.16(s, 3H). MS(m/z): 378.04(M^+).

實例 19: 合成 [2,6-二氯-4-(吡啶-3-基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮



將含(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(0.05g, 0.135mmol)、[1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(II)(0.011g, 0.0135mmol)、碳酸鉀(0.055g, 0.40mmol)、吡啶-3-硼酸(1.1 當量)及水(0.5mL)之乙腈(2.5mL)混合物在密封瓶中於 110°C 微波幅射加熱 25 分鐘。在真空下移除乙腈並將殘餘物以水(25mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2 x 25mL)萃取。合併的有機層以水洗滌，

於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，獲得粗製產物，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷作為洗提液，產生[2,6-二氯-4-(吡啶-3-基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.88-8.96(m, 2H)、8.65(dd, $J=4.93, 1.47$ Hz, 1H)、8.53-8.58(m, 1H)、8.51(d, $J=5.71$ Hz, 1H)、8.21-8.26(m, 1H)、7.99(s, 2H)、7.61(dd, $J=7.97, 4.89$ Hz, 1H)、7.30(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.91(d, $J=3.76$ Hz, 1H). MS(m/z): 368.02(M^+).

下列化合物以類似方法使用(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮及適當硼酸或聯頻哪醇硼烷類(bispinacolatoboranes)作為起始物質而製備。

以類似方法自 *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺及(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)硼酸合成 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號87)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.35(s, 2H)、7.63(s, 2H)、7.18-7.22(m, 1H)、6.79(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、2.50(s, 3H)、2.34(s, 3H)、1.93-2.00(m, 1H)、0.99-1.06(m, 2H)、0.91-0.97(m, 2H). MS(m/z): 468.92(M^+).

以類似方法自 *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺及[1-(-第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基]硼酸合成 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號88)。

基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號88)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.35(s, 2H)、7.53(s, 2H)、7.18(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.79(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、2.19(s, 6H)、1.97(tt, $J=8.06, 4.24$ Hz, 1H)、1.03(t, $J=3.61$ Hz, 2H)、0.91-0.97(m, 2H). MS(m/z): 467.98(M^+).

以類似方法自 *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺及嘧啶-5-基-硼酸合成 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號89)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 9.25(s, 1H)、9.20(s, 2H)、8.35(s, 2H)、8.05(s, 2H)、7.20(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.79(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、1.92-2.01(m, 1H)、0.99-1.06(m, 2H)、0.91-0.97(m, 2H). MS(m/z): 451.99(M^+).

[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮

^1H NMR(400 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.93(s, 1H)、8.48-8.57(m, 2H)、7.64(s, 2H)、7.31(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.91(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、2.51(s, 3H)、2.34(s, 3H). MS: 386.15(M^+).

[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.30-9.33(m, 3H)、9.01(d, $J = 1.00$ Hz, 1H)、8.61(d, $J = 5.65$ Hz, 1H)、

8.35-8.39(m, 1H)、8.30(s, 2H)、7.45(d, $J = 3.83$ Hz, 1H)、6.97(dd, $J = 0.69, 3.83$ Hz, 1H). MS: 369.21(M^+).

實例 20: 合成 1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-乙基脲(化合物編號 78)

步驟 a: 合成 (4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮

將含 (4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮 (200mg, 0.54mmol)、疊氮化鈉 (105mg, 1.62mmol)、碘化銅(II)(30mg, 0.16)及 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (26mg, 0.32 moles) 之乙醇 (2mL) 及水 (0.5mL) 混合物在密封瓶中於 90°C 加熱 16 小時。濃縮反應混合物以移除乙醇，並將殘餘物以水 (50mL) 稀釋，並以乙酸乙酯 (2 x 50mL) 萃取。合併之有機部份於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮，獲得粗製產物，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷作為洗提液，產生 (4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮 (75mg, 45%)。

依類似製程自 (4-溴-2,6-二氯苯基){4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}甲酮合成 (4-胺基-2,6-二氯苯基){4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}甲酮。

步驟 b: 合成 1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-乙基脲

將 (4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮 (100mg, 0.33 mmol, 步驟 a) 之無水四氫呋喃 (5mL)

混合物以氯甲酸苯酯 (74mg, 0.49mmol) 及吡啶 (38mg, 0.49mmol) 處理，並於室溫攪拌 1 小時。在真空下移除四氫呋喃；殘餘物以水 (25mL) 稀釋，之後以乙酸乙酯 (2 x 25mL) 分配。合併的有機層以水 (30mL) 洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並去除溶劑，獲得粗製胺基甲酸酯，將其溶於乙醇 (5mL)，以乙胺 (1.65mL, 2M 溶液於四氫呋喃, 3.3mmol) 處理，並於 80°C 加熱 4 小時。在真空下移除乙醇，並將殘餘物以水稀釋 (25mL) 並以乙酸乙酯 (2 x 25mL) 萃取，合併的有機層以水 (30mL) 洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，獲得粗製產物，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷梯度作為洗提液，產生純的 1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-乙基脲 (25mg)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.88(s, 1H)、8.43-8.52(m, 2H)、7.64(s, 2H)、7.17(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.84(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、3.23(q, $J=7.24$ Hz, 2H)、1.15(t, $J=7.22$ Hz, 3H). MS(m/z): 377.15(M^+)

下列化合物以類似方法以適當胺類處理 4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮而製備。
1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-羥基乙基)脲(化合物編號 80)

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.90(s, 1H)、8.45-8.54(m, 2H)、7.67(s, 2H)、7.20(d, $J=3.60$ Hz, 1H)、6.86(d, $J=3.22$ Hz, 1H)、3.65(t, $J=5.31$ Hz, 2H)、3.28 – 3.36(m, 2H). MS(m/z): 393.04(M^+).

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-甲氧基乙基)脲(化合物編號 104)

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.90(s, 1H)、8.45-8.55(m, 2H)、7.66(s, 2H)、7.20(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、6.86(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.47-3.53(m, 2H)、3.36-3.43(m, 5H). MS(m/z): 406.98(M^+).

3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-1,1-二甲基脲(化合物編號 81)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97(d, $J=19.26$ Hz, 2H)、8.58(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.33(d, $J=5.68$ Hz, 1H)、7.89(s, 2H)、7.35(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.92(d, $J=3.60$ Hz, 1H)、2.97(s, 6H). MS(m/z): 377.05(M^+).

實例 21:合成 2-氯基-*N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]乙醯胺(化合物編號 82)

在含(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(60mg, 0.19mmol)之二甲基甲醯胺(1mL)溶液中,依相同順序添加氯基乙酸(25mg, 0.29mmol)、羥基苯并三唑(39.73mg, 0.29mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(56.17mg, 0.29mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.06mL, 0.31mmol)。反應混合物於室溫攪拌 20 小時,將反應混合物倒入水(10mL)中,並以乙酸乙酯(2 x 50mL)萃取。合併的有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌,於無水硫酸鈉上乾燥,過濾並將溶劑於旋轉蒸發器移除。產物以矽凝膠管柱層析純化,使用二氯甲烷及甲醇(1.5-2%)作為洗提液,產生 2-氯基-*N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-

吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]乙醯胺 (8.7mg, 12%)。

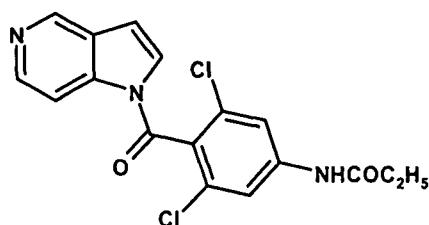
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92(s, 1H)、8.94-9.01(m, 1H)、8.56-8.61(m, 1H)、8.31-8.35(m, 1H)、7.83(s, 2H)、7.40(br. s., 1H)、6.83-6.93(m, 1H)、4.04(s, 2H). MS(m/z): 373.20(M^+).

下列化合物以相似方法自(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮及適當起始物質製備。

使用氟乙酸取代氟基乙酸，類似地製備 *N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-2-氟乙醯胺 (化合物編號 94)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71(s, 1H)、8.99(d, $J = 0.75$ Hz, 1H)、8.59(d, $J = 5.58$ Hz, 1H)、8.34(s, 1H)、8.02(s, 2H)、7.38-7.42(m, 1H)、6.90-6.95(m, 1H)、5.15(s, 1H)、5.04(s, 1H). MS(m/z): 366.18(M^+).

實例 22: 合成 *N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙醯胺



在攪拌之含(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮 (45mg, 0.15mmol) 及三乙胺 (0.04mL, 0.29mmol) 之四氫呋喃 (1mL) 溶液中，於 0°C 逐滴添加丙醯基氯 (0.014mL, 0.16mmol)。所產生之反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘並在真空下濃縮。殘餘物以水稀釋，以乙酸

乙酯 (2 x 20mL) 萃取。合併之有機部份以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並於旋轉蒸發器濃縮。殘餘物於甲醇 (2mL) 中收取，添加碳酸鉀 (25mg) 並於室溫攪拌 10 分鐘，於旋轉蒸發器濃縮，以水 (10mL) 稀釋，並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並於旋轉蒸發器濃縮，以矽凝膠管柱層析，使用二氯甲烷及甲醇梯度作為洗提液，分離 *N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙醯胺 (7.4mg, 14%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50 (br.s., 1H)、8.97-9.01 (m, 1H)、8.56-8.61 (m, 1H)、8.31-8.36 (m, 1H)、7.88-7.92 (m, 2H)、7.36-7.40 (m, 1H)、6.90-6.94 (m, 1H)、2.40-2.42 (m, 2H)、1.108 - 1.17 (m, 3H). MS (m/z): 362.21 (M^+).

依類似於用於 [1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯 (化合物編號 74) 之製程，以氯甲酸甲酯處理 (4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮，製備 [3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]胺基甲酸甲酯 (化合物編號 79)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.43 (br. s., 1H)、6.97-7.08 (m, 2H)、6.25 (s, 2H)、5.70-5.75 (m, 1H)、5.39 (br. s., 1H)、2.32 (s, 3H). MS (m/z): 364.02 (M^+).

實例 23: 合成 (2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-酸乙酯

將含(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(100mg, 0.27mmol)及丙烯酸乙酯(3.06mL, 30.58mmol)之二甲基甲醯胺(3mL)溶液於室溫攪拌。添加三乙胺(0.15mL, 1.08mmol), 之後添加三苯基膦(42.6mg, 0.16mmol)及乙酸鈹(18.16mg, 0.008mmol)。將反應混合物以氫氣沖洗, 並在迴流加熱約20小時。反應混合物冷卻至室溫並將殘餘物倒入水中, 並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥, 過濾並將溶劑於旋轉蒸發器移除。以矽凝膠管柱層析, 使用含乙酸乙酯之己烷(15-17%)作為洗提液, 分離(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-酸乙酯(64.8mg, 61.59%)。

¹H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.92-8.94(m, 1H)、8.53-8.56(m, 1H)、8.50(br. s., 1H)、7.91(s, 2H)、7.69(d, *J* = 17.00 Hz, 1H)、7.21-7.25(m, 1H)、6.89(br. s., 1H)、6.77(d, *J* = 16.12 Hz, 1H)、4.23-4.33(m, 2H)、1.31-1.37(m, 3H). MS(*m/z*): 389.24(*M*⁺).

依相似製程, 同時使用適當起始物質, 自(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮製備下列化合物。

(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯腈(化合物編號84)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00(d, *J* = 0.88 Hz, 1H)、8.58-8.61(m, 1H)、8.32-8.35(m, 1H)、8.08(s, 2H)、7.71-7.77(m, 1H)、7.44(d, *J* = 4 Hz, 1H)、6.94(d, *J* = 3.83

Hz, 1H)、6.84(d, $J = 16.69$ Hz, 1H). MS(m/z): 342.19(M^+).
(2E)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物編號 83)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00(d, $J = 0.94$ Hz, 1H)、8.60(d, $J = 5.65$ Hz, 1H)、8.35(s, 1H)、7.94(s, 2H)、7.57-7.60(m, 1H)、7.47(d, $J = 15.87$ Hz, 1H)、7.43(d, $J = 3.83$ Hz, 1H)、7.32-7.34(m, 1H)、6.94(dd, $J = 0.66, 3.80$ Hz, 1H)、6.86(d, $J = 15.87$ Hz, 1H). MS(m/z): 360.20(M^+).

實例 24:合成 *N*-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 85)及 *N*-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 86)

步驟 a: *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺

將含(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)(4-溴-2,6-二氯苯基)甲酮(40mg, 0.113mmol)及三乙胺(0.23mL, 0.206mmol)之無水四氫呋喃溶液以環丙烷碳醯氯(0.01mL, 0.11mmol)於冰冷條件下逐滴處理,並於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌,於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮,產生 *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺。

步驟 b: *N*-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺

將 *N*-[1-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]

吡啶-4-基]-*N*-(環丙基羰基)環丙烷甲醯胺(40mg, 0.11mmol)、dppf(10mg, 0.018mmol)、氟化銅(41mg, 0.45mmol)及碳酸鉀(110mg, 0.33mmol)之1,4-二噁烷(2mL)混合物於90℃在密封瓶中加熱4小時。添加乙酸乙酯並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 獲得粗製殘餘物, 將其以矽凝膠管柱層析純化, 產生*N*-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺及*N*-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺。

N-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號85)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58(d, $J=5.62$ Hz, 1H)、8.39-8.48(m, 3H)、7.65(d, $J=3.98$ Hz, 1H)、6.79(dd, $J=3.92, 0.69$ Hz, 1H)、1.84-2.00(m, 2H)、0.94-1.00(m, 4H)、0.90(dt, $J=7.85, 3.24$ Hz, 4H). MS(m/z): 467.04(M^+).
N-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號86)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92(s, 1H)、8.44(s, 2H)、8.37(d, $J=5.68$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.68$ Hz, 1H)、7.39(d, $J=3.92$ Hz, 1H)、6.75(d, $J=3.85$ Hz, 1H)、2.01-2.09(m, 1H)、0.84 - 0.95(m, 4H). MS(m/z): 399.04(M^+).

實例25:合成*N*-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基羰基)胺基]苯甲醯基})-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化

物編號109)

依相似於 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺所述製程，由 *N*-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}環丙烷甲醯胺及環丙烷碳醯氯，合成此化合物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32-8.36(m, 1H)、8.19-8.24(m, 1H)、7.89(s, 2H)、7.25-7.29(d, 1H)、6.85-6.95(d, 1H) 2.03-2.09(m, 1H)、1.78-1.83(m, 1H)、0.82-0.96(m, 8H). MS(*m/z*): 457.32(M^+).

下列化合物依相似製程製備。

使用 *N*-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}乙醯胺及環丙烷碳醯氯，合成 *N*-{1-[4-(乙醯基胺基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號110)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.86(s, 1H)、10.53-10.58(m, 1H)、8.31-8.37(m, 1H)、8.19(d, $J = 5.65$ Hz, 1H)、7.87(s, 2H)、7.23(d, $J = 3.89$ Hz, 1H)、6.70(d, $J = 3.83$ Hz, 1H)、2.13(s, 3H)、2.02-2.07(m, 1H)、0.86(s, 4H). MS(*m/z*): 431.28(M^+).

依類似製程，由 1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-(乙基)脲及環丙烷碳醯氯起始，製備 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號103)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.32(s, 2H)、7.65(s,

2H)、7.10(d, $J=3.89$ Hz, 1H)、6.75(d, $J=3.83$ Hz, 1H)、3.24(q, $J=7.24$ Hz, 2H)、1.93-1.99(m, 1H)、1.15-1.19(m, 3H)、1.00-1.04(m, 2H)、0.91-0.96(m, 2H). MS(m/z): 459.96(M^+).

依類似製程，由1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-(2-甲氧基乙基)脲及環丙烷碳醯氯，製備*N*-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號111)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.31-8.33(m, 2H)、7.60-7.68(m, 2H)、7.05-7.15(m, 1H)、6.92(s, 1H)、3.49(br. s., 2H)、3.34-3.43(m, 6H)、1.24-1.32(m, 1H)、0.96-1.06(m, 4H). MS(m/z): 489.81(M^+).

依類似方法，由3-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-1-(2-羥基乙基)-1-甲基脲，製備*N*-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號112)。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.32(s, 2H)、7.68(s, 2H)、7.10(d, $J = 3.83$ Hz, 1H)、6.75(d, $J = 3.89$ Hz, 1H)、3.74-3.80(m, 2H)、3.48-3.56(m, 2H)、3.08(s, 3H 環丙烷碳醯氯)、1.93-2.01(m, 1H)、0.84-0.98(m, 4H). MS(m/z): 490.35(M^+).

由1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-環丙基脲及環丙烷碳醯氯，製備

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號113)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.32(s, 2H)、7.69(s, 2H)、7.10(d, $J = 3.83$ Hz, 1H)、6.73- 6.78(m, 1H)、2.57-2.65(m, 1H)、1.91-2.00(m, 1H)、0.84-0.99(m, 4H)、0.73-0.81(m, 2H) 、 0.50-0.57(m, 2H). MS(m/z): 472.33(M^+).

依類似製程，由1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-環丙基脲及乙醯基氯，製備 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號114)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.29-8.36(m, 6H)、7.69(s, 5H)、7.11(d, $J = 3.95$ Hz, 3H)、6.79(d, $J = 3.89$ Hz, 3H)、2.57-2.64(m, 1H)、2.22-2.27(m, 3H)、0.73-0.80(m, 2H)、0.50-0.57(m, 2H). MS(m/z): 446.30(M^+).

依類似製程，由1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-(2-羥基乙基)脲及環丙烷碳醯氯，製備 *N*-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號115)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.28-8.35(m, 2H)、7.63-7.67(m, 2H)、7.06-7.12(m, 1H)、6.73-6.78(m, 1H)、3.61-3.68(m, 2H)、3.32-3.38(m, 2H)、1.91-2.00(m, 1H)、

0.99-1.06(m, 2H) 、 0.89-0.96(m, 2H). MS(m/z): 476.32(M⁺).

依類似製程，由 1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-(2-羥基乙基)脲及乙醯基氯，製備 *N*-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號116)。

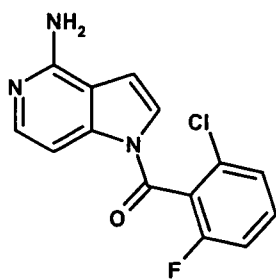
¹H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.32(s, 2H)、7.66(s, 2H)、7.09-7.13(m, 1H)、6.79(d, *J* = 3.95 Hz, 1H)、3.61-3.68(m, 2H)、3.32-3.37(m, 2H)、2.22-2.27(m, 3H). MS(m/z): 450.28(M⁺).

依類似製程，由 1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-乙基脲，製備 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號117)。

依類似製程，由 1-{4-[(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯基}-3-丙基脲，製備 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺。

¹H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.29-8.35(m, 2H)、7.63-7.68(m, 2H)、7.08-7.14(m, 1H)、6.76-6.81(m, 1H)、3.15-3.22(m, 2H)、2.23-2.27(m, 3H)、1.51-1.62(m, 2H)、0.96(s, 3H). MS: 448.31(M⁺).

實例 26:合成(4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)(2-氯-6-氟苯基)甲酮



步驟 a: (2-氯-6-氟苯基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲酮

在攪拌之含 2-氯-6-氟苯甲酸 (2.5g, 14.32mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 溶液中，於 0℃ 添加草醯氯 (3.029mL, 28.64mmol)。於相同溫度攪拌 15 分鐘後，添加二甲基甲醯胺 (2-3 滴)，並使反應於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物冷卻並於旋轉蒸發器濃縮。於二氯甲烷 (20mL) 中收取殘餘物，並以 5-氮雜吡啶 (1.72g, 14.51mmol) 及三乙胺 (6.1mL, 43.52mmol) 處理。使所產生之反應混合物於室溫攪拌 20 小時，反應混合物在真空下濃縮，以水 (50mL) 稀釋，並以乙酸乙酯 (2 x 100mL) 萃取。合併的有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並於旋轉蒸發器移除溶劑。以矽凝膠管柱層析，使用含乙酸乙酯 (25%) 之己烷作為洗提液分離產物，產生 (2-氯-6-氟苯基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲酮 (1.56g, 39.5%)。

MS(m/z): 274.68(M⁺)

步驟 b: (2-氯-6-氟苯基){4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}甲酮

在攪拌之 (2-氯-6-氟苯基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲酮 (1g, 3.65mmol) 之二氯甲烷 (15mL) 溶液中，於室溫添加 3-氯過苯甲酸 (0.944g, 5.47mmol)，之後於相同溫

度攪拌隔夜。反應混合物於旋轉蒸發器濃縮，添加水(50mL)並以乙酸乙酯(2 x 100mL)萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下移除溶劑，產生N-氧化物(1.08 g)，以此使用於下一步驟。

在充分攪拌之(2-氯-6-氟苯基)(5-氧橋-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(1.07g, 3.65mmol)之氯仿(15mL)溶液，於室溫添加第三吡啶胺(2.6mL, 16.08mmol)。然後將反應混合物冷卻至0℃，並相同溫度批式添加

p-甲苯磺醯基氯(1.53g, 8.04mmol)。反應混合物另攪拌10分鐘，以水(100mL)稀釋，並以二氯甲烷(2 x 250mL)分配，有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下移除溶劑。化合物以矽凝膠管柱層析純化，使用含乙酸乙酯之己烷(2%)作為洗提液，產生(2-氯-6-氟苯基){4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}甲酮(0.716g, 48.78%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.73(d, *J* = 7.65 Hz, 2H)、7.44-7.62(m, 3H)、7.16-7.20(m, 1H)、6.96-7.03(m, 1H)、1.52(s, 6H)、0.94-0.97(m, 2H)、0.91(s, 9H). MS(*m/z*): 401.9(*M*⁺).

步驟 c: (4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)(2-氯-6-氟苯基)甲酮

在攪拌之(2-氯-6-氟苯基){4-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}甲酮(716mg, 1.78mmol)之二氯甲烷(15mL)溶液中，於室溫添加三氟乙

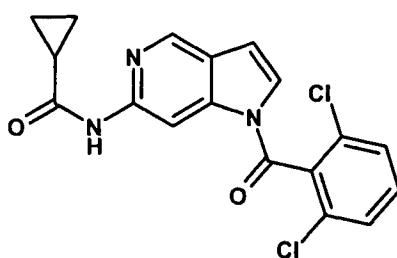
酸 (1.5 mL)。將所產生之反應混合物攪拌 2 小時，於旋轉蒸發器濃縮反應混合物，添加氨水溶液 (10 mL) 並過濾分離沉澱固體 (0.415 g, 80.45%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.70-7.78 (m, 2H)、7.48-7.63 (m, 4H)、6.91-6.99 (m, 1H)、6.54 (s, 2H). MS (m/z): 289.70 (M^+).

如依 1*H*-吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶-4-基胺基甲酸甲酯之製程，由 (4-胺基-1*H*-吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶-1-基)(2-氯-6-氟苯基)甲酮及氯甲酸甲酯，製備 [1-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯 (化合物編號 102)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (s, 1H)、7.72-7.82 (m, 2H)、7.53-7.65 (m, 4H)、6.89 (br. s., 1H)、3.70 (s, 3H). MS (m/z): 347.74 (M^+).

實例 27: 合成 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺 (化合物編號 120)



步驟 a: 合成 4-溴-吡啶-1-氧化物

將 4-溴-吡啶鹽酸鹽 (25 g, 128 mmol) 之二氯甲烷 (250 mL) 溶液以碳酸鉀 (21.25 g, 153 mmol) 處理，並攪拌混合物 2 小時，之後添加 *m*-氯過苯甲酸 (44 g, 256 mmol)。混合物於室溫攪拌 16 小時，沉澱出固體，過濾並以乙酸

乙酯 (2x200mL) 洗滌。將濾液濃縮獲得固體物質，將其以乙醚及己烷 (3x30mL, 1:1) 洗滌，以此獲得之固體 (20g, 90%) 使用於下一步驟。

步驟 b: 合成 4-溴-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2-胺

在 4-溴-吡啶-1-氧化物 (20g, 126mmol) 之氯仿 (200mL) 溶液中，添加第三吡啶胺 (71g, 278mmol) 並將反應混合物冷卻至 -5℃。添加 p-甲苯磺醯基氯 (52.91g, 278mmol) 並將反應混合物於相同溫度攪拌 20 分鐘。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時，以二氯甲烷 (500mL) 稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液 (3x300mL) 洗滌。分離有機層並於無水硫酸鈉上乾燥及濃縮，獲得粗製產物之黏性物質，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷作為洗提液，產生 8.5 gm (26.5%) 之 4-溴-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2-胺。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.78 (d, $J=5.77$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=1.51$ Hz, 1H)、6.56 (dd, $J=5.52, 1.76$ Hz, 1H)、1.91 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、0.95 (s, 9H). MS (m/z): 287.05 (M^+).

步驟 c: 合成 N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺

將含 4-溴-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2-胺 (7.5g, 260mmol)、疊氮化鈉 (5.07g, 780mmol)、CuI (1.4g, 7.8mmol)、 N,N' -二甲基乙烷-1,2-二胺 (1.3g, 15mmol) 之二甲亞碲 (150mL) 混合物於密封反應槽中於 90℃ 加熱 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯 (500mL)、飽和氯化銨 (1000mL) 稀釋，並攪拌 1 小時。分離有機層並將水層再次

以乙酸乙酯 (3 x 300mL) 萃取，合併的有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，獲得棕色黏性團塊，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用甲醇及二氯甲烷作為洗提液，產生 2g (34%) 之 N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.44 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、6.17 (dd, $J=7.28, 2.01$ Hz, 1H)、6.03 (d, $J=2.01$ Hz, 1H)、1.80 (s, 2H)、1.48 (s, 6H)、1.02 (s, 9H). MS (m/z): 222.18 (M+1).

步驟 d: 合成 {2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯

將含 N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺 (3g, 13.5mmol) 及三乙胺 (2.7g, 27mmol) 之二氯甲烷 (30mL) 溶液在冰冷條件下以氯甲酸甲酯 (1.91g, 20.3mmol) 處理，之後於室溫攪拌 2 小時。通常逐步產生反應混合物並以矽凝膠管柱層析，使用甲醇及二氯甲烷作為洗提液，產生 1.5 g (40%) 之 {2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯。

步驟 e: 合成 {5-碘-2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯

將 {2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯 (1.5g, 5.3mmol) 之乙腈溶液以 N-碘琥珀醯亞胺 (1.08g, 4.8mmol) 少量批式處理，同時維持於 -20°C 之溫度，之後攪拌 16 小時。通常逐步產生 1.3g (61%) 之 {5-碘-2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基}胺基甲酸甲

酯。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.10(s, 1H)、7.25(s, 1H)、3.78(s, 3H)、1.87(s, 2H)、1.43(s, 6H)、0.97(s, 9H).

步驟f: 合成 5-碘- N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺

將含 {5-碘-2-[(2,4,4-三甲基戊-2-基)胺基]吡啶-4-基} 胺基甲酸甲酯 (1.3g, 3.2mmol)、氫氧化鉀 (898mg, 16mmol)、乙醇 (10mL) 及水 (10mL) 之混合物於 80°C 加熱 2 小時。在真空下移除乙醇，並將殘餘物於水中攪拌。在真空下過濾沉澱固體並乾燥，產生 900 mg (81%) 之 5-碘- N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺。

步驟g: 合成 N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-2,4-二胺

依相同於 4-胺基-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-2-甲腈之製程，由 5-碘- N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)吡啶-2,4-二胺起始，製備化合物。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.48(s, 1H)、5.65(s, 1H)、1.57(s, 2H)、1.20(s, 6H)、0.77(s, 9H)、0.22(s, 9H).

步驟h: 合成 N -(2,4,4-三甲基戊-2-基)-1H-吡咯并[3,2- c]吡啶-6-胺

依相同於 1H-吡咯并[3,2- c]吡啶-6-甲腈之製程，由 N^2 -(2,4,4-三甲基戊-2-基)-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-2,4-二胺製備化合物。

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.24(s, 1H)、7.05(d, J =3.51 Hz, 1H)、6.61(s, 1H)、6.38(d, J =3.26 Hz, 1H)、1.80(s, 2H)、1.45(s, 6H)、1.02(s, 9H).

步驟i: 合成 *N*-[1-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺

將含 *N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-胺 (100mg, 0.4mmol) 及三乙胺 (103mg, 1.02mmol) 之無水二氯甲烷混合物以環丙烷碳醯氯 (93mg, 0.89mmol) 逐滴處理, 並於室溫攪拌 16 小時。通常逐步產生並以矽凝膠管柱純化, 使用乙酸乙酯及己烷, 產生 80 mg (51%) 之 *N*-[1-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺。

步驟j: 合成 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺

將含 *N*-[1-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺 (65mg, 0.16mmol)、碳酸鉀、甲醇及水之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。在真空下移除甲醇, 殘餘物於水中攪拌 30 分鐘。過濾沉澱固體並乾燥成 47 mg (90%) 之 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.74(s, 1H)、7.36-7.55(m, 2H)、6.70(d, $J=3.26$ Hz, 1H)、2.11-2.39(m, 2H)、1.44(s, 3H)、1.25(s, 3H)、1.08(s, 9H)、0.80-0.93(m, 2H)、0.71-0.80(m, 1H)、0.36-0.55(m, 2H)。

步驟k: 合成 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺

依相同於 (2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-

基)甲酮之製程，由 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺及 2,6-二氯苯甲醯基氯製備化合物。

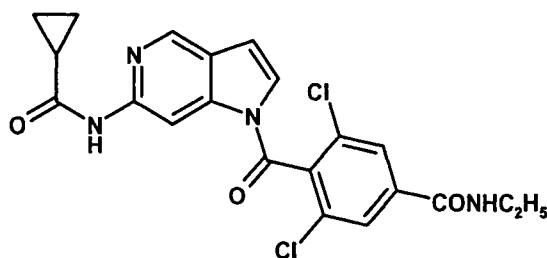
步驟 1: 合成 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺

使用 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯所述製程，以三氯乙酸處理 *N*-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺，製備化合物。

^1H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄) δ : 9.18(s, 1H)、8.62(s, 1H)、7.59(s, 3H)、6.99(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、6.76(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、1.85-2.02(m, 1H)、0.86-1.08(m, 4H). MS(*m/z*): 374.68(*M*⁺).

下列化合物依相似製程製備。

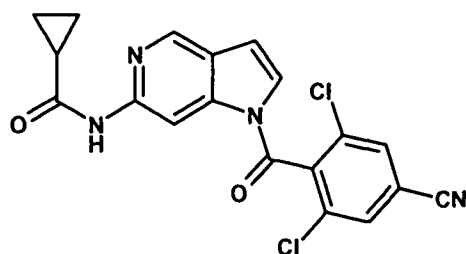
如依實例 27 步驟 k 及 I 之製程，以 2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲醯基氯處理 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺，製備 3,5-二氯-4-({6-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 130)。



^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97(s, 1H)、9.19(s, 1H)、8.85(t, *J*=5.27 Hz, 1H)、8.69(d, *J*=1.00 Hz,

1H)、8.12(s, 2H)、7.26(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.84(dd, $J=0.75$, 3.76 Hz, 1H)、2.02-2.12(m, 1H)、1.15(t, $J=7.28$ Hz, 3H)、0.79-0.90(m, 4H). MS: 447.68(M⁺).

如依實例 27 步驟 k 及 I 之製程，以 4-氯基-2,6-二氯苯甲醯基氯處理 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4,4-三甲基戊-2-基)環丙烷甲醯胺，製備 *N*-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 137)。



¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99(s, 1H)、9.18(s, 1H)、8.69(s, 1H)、8.42(s, 2H)、7.37(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.87(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、1.99-2.11(m, 1H)、0.78-0.91(m, 4H). MS: 399.82(M⁺).

實例 28:合成 3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 122)

步驟 a:合成 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸甲酯

將攪拌之 2,6-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸(750 mg, 3 mmol, 中間產物 32)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(614mg, 4.5mmol)、二甲基胺基吡啶(183mg, 1.5mmol)、2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜

鹼(1170mg, 4.5mmol)之 *N,N*-二甲基乙醯胺溶液以 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(605 mg, 3 mmol, 中間產物 28)及 Hunig 氏鹼(1.33mL, 7.5mmol)處理。反應混合物於室溫攪拌約 1 小時, 並於 50°C 加熱約 5 小時。在反應混合物中, 添加冰水並過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥。因此獲得之固體以矽凝膠(100-200 網目)管柱層析純化, 使用甲醇及二氯甲烷梯度洗提, 產生 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸甲酯(600mg, 47%)之淡白色固體。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90(s, 1H)、8.37(d, *J*=5.56 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=5.81 Hz, 1H)、8.17(s, 2H)、7.31(d, *J*=3.79 Hz, 1H)、6.73(d, *J*=3.79 Hz, 1H)、3.94(s, 3H)、2.03-2.07(m, 1H)、0.83-0.88(m, 4H). MS: 432.75(*M*⁺).

步驟 b: 合成 3,5-二氯-4-{{4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基}苯甲酸

在攪拌之含 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸甲酯(500mg, 1.1mmol)之四氫呋喃及水(1:1, 5mL)溶液中, 添加氫氧化鈉(46mg, 1.1mmol)。反應混合物於室溫攪拌約 1 小時, 然後將反應混合物在真空濃縮, 並將水性殘餘物使用稀鹽酸中和, 過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥, 產生 3,5-二氯-4-{{4-[(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基}苯甲酸(470mg, 97%)之灰白色固體。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.01(br. s., 1H)、

10.91(s, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.32(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、6.73(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、2.01-2.11(m, 1H)、0.82-0.92(m, 4H).

步驟 c: 合成 3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺

在攪拌之含 3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸(40mg, 0.095mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(22mg, 0.115mmol)及 15 mg 1-羥基苯并三唑(15mg, 0.115mmol)之二甲基甲醯胺溶液中, 添加 *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(8.4mg, 0.095mmol)。所產生之反應混合物於室溫攪拌約 16 小時, 將反應混合物逐滴澆注於冰冷飽和碳酸氫鈉水溶液上。過濾沉澱固體, 以水洗滌並於真空乾燥。因此獲得之固體以二乙醚研製, 過濾並乾燥, 獲得 3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(11mg, 25%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.81(t, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.30(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、3.36-3.43(m, 2H)、2.42(t, $J=6.69$ Hz, 2H)、2.18(s, 6H)、2.01-2.09(m, 1H)、0.82-0.92(m, 4H). MS: 488.79(M^+).

下列化合物依類似方法, 使用適當起始物質製備:
3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號

123)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.83(t, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.28(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、4.51(t, $J=5.18$ Hz, 1H)、3.48(q, $J=6.06$ Hz, 2H)、3.36-3.40(m, 2H)、2.02-2.09(m, 1H)、1.70(quin, $J=6.69$ Hz, 2H)、0.84-0.93(m, 4H). MS(ESI): 475.76(M^+).
3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 124)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.92(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.08-8.16(m, 2H)、7.30(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、4.61(t, $J=5.31$ Hz, 1H)、3.54-3.60(m, 2H)、3.43-3.54(m, 6H)、1.97-2.10(m, 1H)、0.85-0.92(m, 4H). MS: 505.8(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 125)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.84(t, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.31$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.30(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、3.58(t, $J=4.55$ Hz, 4H)、3.42(td, $J=6.66$, 12.69 Hz, 2H)、2.42(br. s., 4H)、2.00-2.10(m, 1H)、0.85-0.97(m, 4H). MS: 530.86(M^+).

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-β-丙胺酸乙酯(化合物編號 126)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.89(s, 1H)、8.96(t, *J*=5.31 Hz, 1H)、8.37(d, *J*=5.56 Hz, 1H)、8.20(d, *J*=6.32 Hz, 1H)、8.08-8.13(m, 2H)、7.29(d, *J*=4.04 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=4.04 Hz, 1H)、4.09(q, *J*=7.07 Hz, 2H)、3.49-3.58(m, 2H)、2.62(t, *J*=6.82 Hz, 2H)、2.01-2.09(m, 1H)、1.20(t, *J*=7.07 Hz, 3H)、0.82-0.89(m, 4H). MS: 517.83(*M*⁺).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 131)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90(s, 1H)、8.86(t, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.37(d, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=5.77 Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.29(d, *J*=4.02 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、3.36-3.42(m, 4H)、3.25(s, 3H)、2.01-2.08(m, 1H)、1.78(quin, *J*=6.59 Hz, 2H)、0.82-0.92(m, 4H). MS: 489.87(*M*⁺).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-丙基苯甲醯胺(化合物編號 133)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90(s, 1H)、8.82-8.88(m, 1H)、8.37(d, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.21(d, *J*=5.77 Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.29(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、3.23-3.30(m, 2H)、2.00-2.09(m, 1H)、1.51-1.61(m, 2H)、0.91(t, *J*=7.40 Hz, 3H)、0.82-0.92(m,

4H). MS: 459.83(M^+).

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-β-丙胺酸(化合物編號 135)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.32(br. s., 1H)、10.88(s, 1H)、8.94(br. s., 1H)、8.36(br. s., 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.29(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.50(d, $J=5.02$ Hz, 2H)、2.55(br. s., 2H)、2.01-2.09(m, 1H)、0.82 – 0.94(m, 4H). MS: 488.11($M-1$).

實例 29:合成 *N*-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸乙酯(化合物編號 141)

將攪拌之 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸(100mg, 0.23mmol)之無水二甲基甲醯胺(5mL)溶液以 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(68mg, 0.358mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(37mg, 0.276mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(89mg, 0.69mmol)處理。添加丙胺酸乙酯(38mg, 0.25mmol)，並將反應混合物於室溫攪拌約 16 小時。反應混合物倒入水(100mL)中並以乙酸乙酯(2 x 30mL)萃取。合併的有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮，獲得粗製產物，將其以矽凝膠管柱層析純化，使用乙酸乙酯與己烷之線性梯度，產生 *N*-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸乙酯(43mg, 34%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.96(br.s., 1H)、8.90(br. s., 1H)、8.37(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.15 – 8.23(m, 3H)、, 7.28(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、4.49(t, $J=7.07$ Hz, 1H)、4.13(q, $j=7.07$ Hz, 2H)、, 2.01-2.09(m, 1H)、1.39- 1.48(m, 1H)、1.21(t, $J=7.07$ Hz, 3H)、0.83-0.89(m, 4H). MS: 518.16(M+1).

以相似方法，使用適當胺類，由3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸製備下列化合物。

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號142)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.37(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.28(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.58(t, $J=4.52$ Hz, 4H)、2.29-2.40(m, 6H)、2.00-2.11(m, 1H)、1.63-1.77(m, 2H)、0.80-0.90(m, 4H). MS: 530.19(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號145)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85-10.93(m, 1H)、8.97(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、8.53(d, $J=5.05$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.09(s, 2H)、7.73(dt, $J=1.89, 7.64$ Hz, 1H)、7.27-7.34(m, 2H)、

7.22-7.26(m, 1H)、6.71(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、3.59-3.73(m, 2H)、3.03(t, $J=7.45$ Hz, 2H)、2.01-2.10(m, 1H)、0.83-0.90(m, 4H).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 147)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s, 1H)、9.52(t, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.51-8.55(m, 2H)、8.37(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.16-8.24(m, 3H)、7.35(d, $J=6.06$ Hz, 2H)、7.31(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.73(d, $J=4.29$ Hz, 1H)、4.55(d, $J=5.81$ Hz, 2H)、2.01-2.07(m, 1H)、0.90-1.12(m, 4H). MS: 509.13($M+1$).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 148)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.83(br.s, 1H)、8.88.95(m, 1H)、8.37(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.28(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.40-3.53(m, 2H)、2.67 – 2.81(m, 4H)、2.01-2.09(m, 1H)、1.65-1.74(m, 4H)、0.85(d, $J=6.02$ Hz, 4H). MS: 515.20($M+1$).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 149)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.86(s,

1H)、8.37(d, J=5.77 Hz, 1H)、8.21(d, J=5.77 Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.28(d, J=3.76 Hz, 1H)、6.72(d, J=3.76 Hz, 1H)、3.58(t, J=4.52 Hz, 4H)、2.29-2.40(m, 6H)、2.00-2.11(m, 1H)、1.63-1.77(m, 2H)、0.80-0.90(m, 4H). MS: 545.24(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號150)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.89(s, 1H)、8.86(t, J=5.65 Hz, 1H)、8.37(d, J=5.77 Hz, 1H)、8.21(d, J=5.52 Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.29(d, J=4.02 Hz, 1H)、6.72(d, J=4.02 Hz, 1H)、3.36-3.45(m, 2H)、2.34-2.48(m, 6H)、2.02-2.09(m, 1H)、1.45-1.55(m, 4H)、1.39(d, J=5.52 Hz, 2H)、0.80-0.90(m, 4H). MS: 529.25(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(1-羥基丙-2-基)苯甲醯胺(化合物編號151)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.89(s, 1H)、8.52(d, J=7.78 Hz, 1H)、8.37(d, J=5.52 Hz, 1H)、8.21(d, J=5.77 Hz, 1H)、8.15(s, 1H)、7.27(d, J=3.76 Hz, 1H)、6.72(d, J=3.76 Hz, 1H)、4.79(t, J=6.02 Hz, 1H)、4.04(td, J=6.84, 13.43 Hz, 1H)、3.47(td, J=5.77, 11.04 Hz, 1H)、3.36-3.41(m, 1H)、2.01-2.11(m, 1H)、1.15(d, J=6.78 Hz, 3H)、1.09(t, J=7.03 Hz, 1H)、0.83-0.92(m, 4H). MS: 476.09(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 139)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(d, $J=18.82$ Hz, 2H)、9.00(t, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.38(s, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.58(d, $J=7.78$ Hz, 1H)、7.35(d, $J=8.28$ Hz, 1H)、7.29(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、7.21(d, $J=2.01$ Hz, 1H)、7.05-7.11(m, 1H)、6.97-7.03(m, 1H)、6.72(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、2.98(t, $J=7.28$ Hz, 2H)、1.94-2.16(m, 1H)、1.09(t, $J=7.03$ Hz, 2H)、0.85-1.02(m, 4H). MS: 560.44(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 143)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s, 1H)、8.82(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.15(s, 2H)、7.28(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、4.87(d, $J=5.05$ Hz, 1H)、4.61(t, $J=5.81$ Hz, 1H)、3.17-3.26(m, 1H)、2.02-2.08(m, 1H)、0.85-1.02(m, 4H). MS: 492.08(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(噻吩-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 144)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s, 1H)、9.04(t, $J=5.43$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.56$

Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.37(dd, $J=1.26, 5.05$ Hz, 2H)、7.31(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.90-7.03(m, 3H)、6.72(s, 1H)、3.49-3.61(m, 2H)、3.10(t, $J=6.95$ Hz, 2H)、2.00-2.10(m, 1H)、0.84-0.96(m, 4H). MS: 528.11(M^+).

3,5-二氯-*N*-環丙基-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號146)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.81(d, $J=4.29$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.10(s, 2H)、7.27(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、2.90(dt, $J=3.79, 7.33$ Hz, 1H)、2.00-2.10(m, 1H)、0.84-0.98(m, 4H)、0.70-0.81(m, 2H)、0.57-0.67(m, 2H). MS: 458.01($M+1$).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號154)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、9.11(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.19-8.25(m, 1H)、8.16(s, 2H)、7.30(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.63(t, $J=4.89$ Hz, 1H)、4.51(t, $J=4.89$ Hz, 1H)、3.66(q, $J=5.10$ Hz, 1H)、3.59(q, $J=5.27$ Hz, 1H)、1.99-2.10(m, 1H)、0.83-0.89(m, 4H). MS: 464.00($M+1$).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號155)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、9.50(t,

$J=6.15$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.19(s, 2H)、7.33(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.18(dd, $J=6.27, 9.54$ Hz, 2H)、1.88-2.18(m, 1H)、0.70-1.00(m, 4H). MS: 500.02(M+1).
 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 156)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.85(t, $J=5.40$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.28(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.37-3.48(m, 6H)、1.98-2.10(m, 1H)、1.72-1.83(m, 2H)、1.12(t, $J=7.03$ Hz, 3H)、0.80-0.90(m, 4H). MS: 504.12(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[(2*R*)-1-甲氧基丙-2-基]苯甲醯胺(化合物編號 159)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.65(d, $J=8.03$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.15(d, $J=1.76$ Hz, 2H)、7.29(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.23(td, $J=6.71, 13.68$ Hz, 1H)、3.38-3.47(m, 1H)、3.25-3.31(s, 3H)、2.00-2.10(m, 1H)、1.13-1.20(m, 3H)、0.82-0.89(m, 4H). MS: 490.2(M+1).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡咯-1-基)乙基]苯甲醯胺(化

物 編 號 168)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s, 1H)、8.98(br. s., 1H)、8.37(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.08(s, 1H)、7.30(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.78(s, 2H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.00(br. s., 2H)、4.10(t, $J=6.02$ Hz, 2H)、3.59(d, $J=5.27$ Hz, 2H)、2.01-2.08(m, 1H)、0.82-0.89(m, 4H). MS: 510.37(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號169)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s., 1H)、8.98(s., 1H)、8.46(d, $J=19.32$ Hz, 2H)、8.37(s., 1H)、8.20(s., 1H)、8.08(s., 2H)、7.69(s., 1H)、7.32(d, $J=13.55$ Hz, 2H)、6.72(s, 1H)、3.57-3.68(m., 2H)、2.86-2.91(m 2H)、2.05(m., 1H)、0.84-0.92(m, 4H). MS: 522.38(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號170)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.97(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.15(s, 2H)、7.30(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.19(t, $J=6.15$ Hz, 2H)、2.01-2.10(m, 1H)、1.06(d, $J=7.28$ Hz, 1H)、0.82-0.90(m, 4H)、0.42-0.53(m, 2H)、0.26(q, $J=4.60$ Hz, 2H). MS: 471.33(M^+).

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[(3*R*)-哌啶-3-基甲基]苯甲醯胺(化合物編號 171)

^1H NMR(400 MHz,): δ 10.89(br.s., 1H)、8.15(d, $J=5.87$ Hz, 1H)、8.06(s, 3H)、7.66(d, $J=5.91$ Hz, 1H)、6.93(d, $J=3.71$ Hz, 1H)、6.55(d, $J=3.71$ Hz, 1H)、3.28-3.39(m, 1H)、3.17-3.28(m, 1H)、2.80-2.91(m, 3H)、2.58-2.73(m, 3H)、1.90(tt, $J=4.90, 8.14$ Hz, 1H)、1.63-1.72(m, 2H)、1.38-1.58(m, 2H)、1.02-1.18(m, 2H)、0.90-0.98(m, 2H). MS: 514.40(M^+).

3,5-二氯-*N*-環丁基-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 132)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90(s, 1H)、9.00(d, $J=7.28$ Hz, 1H)、8.37(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.14(s, 2H)、7.27(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.38-4.48(m, 1H)、2.20-2.30(m, 2H)、2.00-2.15(m, 3H)、1.63-1.78(m, 2H)、0.82-0.89(m, 4H). MS: 471.86(M^+).

實例 30:合成 4-{{4-[(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 162)

此化合物依實例 28 之類似製程製備。

步驟 a: 4-{{4-[(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯苯甲酸甲酯

使用 2,6-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸及 *N*-(1*H*-吡咯

并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(中間產物 29),以類似方法製備。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、8.36(d, $J=5.81$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.15-8.18(m, 2H)、7.33(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.79(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、3.95(s, 3H)、2.16(s, 3H).

步驟 b: 4-[(4-乙醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯甲酸

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.80-14.24(m, 1H)、10.62(br. s., 1H)、8.37(br. s., 1H)、8.21(br. s., 1H)、8.12(br. s., 2H)、7.34(br. s., 1H)、6.79(br. s., 1H)、2.17(br. s., 3H).

步驟 c: 4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺

由 4-[(4-乙醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-3,5-二氯苯甲酸基 3-(嗎啉-4-基)丙胺,類似地製備。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、8.86(t, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.31(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.58(t, $J=4.52$ Hz, 4H)、2.29-2.40(m, 6H)、2.16(s, 3H)、1.71(quin, $J=7.03$ Hz, 2H). MS: 519.17(M+1).

下列化合物依類似製程,使用適當起始物質製備。

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物

編號 128)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.72-8.87(m, 1H)、8.36(d, $J=5.31$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.31$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.32(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、6.78(br. s., 1H)、3.37-3.44(m, 2H)、2.38-2.46(m, 2H)、2.11-2.24(m, 9H). MS: 462.33(M^+).

N-(4-{[4-(乙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯苯甲醯基)-*b*-丙胺酸乙酯(化合物編號 129)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.96(t, $J=5.08$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.62$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.68$ Hz, 1H)、8.11(s, 2H)、7.31(d, $J=3.98$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、4.09(q, $J=7.12$ Hz, 2H)、3.50-3.56(m, 2H)、2.62(t, $J=6.82$ Hz, 2H)、2.16(s, 3H)、1.20(t, $J=7.17$ Hz, 3H). MS: 491.33(M^+).

4-{[4-(乙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 134)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、8.86(t, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.13(s, 2H)、7.31(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、3.37-3.42(m, 3H)、3.24-3.27(m, 3H)、2.16(s, 3H)、1.78(quin, $J=6.59$ Hz, 2H). MS: 463.86(M^+).

4-{[4-(乙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 157)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、9.12(t,

$J=5.40$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.18-8.25(m, 1H)、8.16(s, 2H)、7.32(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.63(t, $J=4.89$ Hz, 1H)、4.52(t, $J=5.02$ Hz, 1H)、3.66(q, $J=5.02$ Hz, 1H)、3.59(q, $J=5.27$ Hz, 1H)、2.16(s, 3H). MS: 437.92(M^+).

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 160)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、9.52(t, $J=6.02$ Hz, 1H)、8.54(d, $J=4.27$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.19-8.23(m, 3H)、7.75-7.83(m, 1H)、7.39(d, $J=7.78$ Hz, 1H)、7.34(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、7.27-7.32(m, 1H)、6.78(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.62(d, $J=5.77$ Hz, 2H)、2.16(s, 3H). MS: 482.31(M^+).

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 158)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.86(br. s., 1H)、10.61(br. s., 1H)、9.01(br. s., 1H)、8.36(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.12(s, 2H)、7.59(d, $J=7.53$ Hz, 1H)、7.29-7.39(m, 2H)、7.22(br. s., 1H)、7.07(d, $J=7.53$ Hz, 1H)、7.01(d, $J=8.03$ Hz, 1H)、6.79(br. s., 1H)、5.76(s, 1H)、3.60(t., 2H)、2.98(t, 2H)、2.16(. s., 3H). MS: 534.39(M^+).

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}

基}-3,5-二氯-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 161)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60(s, 1H)、8.97(t, $J=5.27$ Hz, 1H)、8.52(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=6.27$ Hz, 1H)、8.10(s, 2H)、7.73(dt, $J=2.01, 7.65$ Hz, 1H)、7.29-7.33(m, 2H)、7.24(dd, $J=4.77, 7.53$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.64-3.71(m, 2H)、3.03(t, $J=7.40$ Hz, 2H)、2.16(s, 3H). MS: 497.06($\text{M}+1$).

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-N-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.61(s, 1H)、8.81(t, $J=5.65$ Hz, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.15(s, 2H)、7.30(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.78(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.87(d, $J=5.02$ Hz, 1H)、4.61(t, $J=5.77$ Hz, 1H)、3.63-3.71(m, 1H)、2.16(s, 3H). MS: 466.01($\text{M}+1$).

實例 31:合成 3,5-二氯-N-乙基-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 138)

步驟 a:合成 N-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)丙醯胺

依本文中間產物 28 所述相似製程，以丙醯氯處理 4-胺基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-羧酸苯甲酯而製備。

MS: 379.06(M^+)

步驟 b:合成 3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸甲酯

將攪拌之 2,6-二氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸(600mg, 2.3mmol)之二甲基乙醯胺(10mL)溶液以 2-(1*H*-7-氮雜苯

并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼 (1300mg, 3.45mmol)處理，添加1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (469mg, 3.45mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺 (1.05mL, 5.75mmol)及二甲基胺基吡啶 (140mg, 1.15mmol)，並將混合物於室溫攪拌約1小時。於此之後添加*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)丙醯胺 (450mg, 2.3mmol)，並於室溫攪拌約16小時。將反應混合物倒入水 (150mL)中，並以乙酸乙酯 (2x50mL)萃取。合併的有機層以鹽水 (100mL)洗滌，並分離有機層，且於無水硫酸鈉上乾燥，獲得粗製產物，將其以矽凝膠 (100-200網目尺寸)管柱層析純化，使用乙酸乙酯及己烷作為洗提系統，獲得純的3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸甲酯 (250mg, 25%)。

步驟c: 合成3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸

將含3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸甲酯 (250mg, 0.59mmol)及氫氧化鈉 (23mg, 0.59mmol)之四氫呋喃與水 (1:1)的混合物於室溫攪拌約1小時。於真空中移除四氫呋喃，並將水層以水 (5mL)稀釋，並以鹽酸 (2N, 至pH 2)酸化。過濾因此所獲得之固體並乾燥，產生3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸 (170mg, 70%)，取此物質用於下一步驟。

步驟d: 合成3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺

將 3,5-二氯-4-{[4-(丙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸(50mg, 0.123mmol)之無水二甲基甲醯胺(5mL)溶液以含 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺(36mg, 0.184 moles)、Hunig 氏鹼(24mg, 0.185mmol)、47 mg(0.369mmol)及乙胺(0.05mL, 2*N*四氫呋喃溶液, 0.123mmol)之甲胺處理。所產生之混合物於室溫攪拌約 16 小時, 將反應混合物倒入水(25mL)中, 並以乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合併的有機層以鹽水洗滌(30mL), 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 獲得粗製產物, 將其使用管柱層析純化, 以乙酸乙酯及己烷作為洗提液(13mg, 21%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55(s, 1H)、8.86(t, *J*=5.40 Hz, 1H)、8.36(d, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.17-8.24(m, 1H)、8.13(s, 2H)、7.25-7.34(m, 1H)、6.75(d, *J*=4.02 Hz, 1H)、3.36-3.42(m, 2H)、2.42-2.48(m, 2H)、1.05-1.19(m, 6H). MS: 433.89(*M*⁺).

下列化合物以類似方式, 使用甲胺而製備。

3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[4-(丙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 140).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54(s, 1H)、8.84(d, *J*=4.77 Hz, 1H)、8.36(d, *J*=5.52 Hz, 1H)、8.16-8.23(m, 1H)、8.11(s, 2H)、7.29(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、6.76(d, *J*=3.76 Hz, 1H)、2.84(d, *J*=4.52 Hz, 3H)、1.04-1.17(m, 3H). MS: 419.91(*M*⁺).

實例 32: 合成 *N*-(2-氨基乙基)-3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰

基)胺基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 127)

步驟 a: 合成 {2-[(3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯

在攪拌之含 3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}苯甲酸(50mg, 0.119mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(26.8mg, 0.14mmol)及 1-羥基苯并三唑(19mg, 0.14mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺的混合物中, 添加 (2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(19mg, 0.119mmol)。反應混合物於室溫攪拌約 16 小時, 將反應混合物逐滴倒入冷的飽和碳酸氫鈉溶液。過濾沉澱固體, 以水洗滌並乾燥。以預備薄層層析(2%甲醇及二氯甲烷作為洗提液)純化, 產生 {2-[(3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(23mg, 35%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.37(d, $J=5.56$ Hz, 1H)、8.21(d, $J=6.06$ Hz, 1H)、8.10(s, 2H)、7.25(d, $J=4.04$ Hz, 1H)、6.97(s, 1H)、6.73(d, $J=3.79$ Hz, 1H)、3.13(d, $J=6.06$ Hz, 2H)、2.05(s, 1H)、1.38(s, 9H)、0.84-0.88(m, 4H)。

步驟 b: 合成 N-(2-胺基乙基)-3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺

將 {2-[(3,5-二氯-4-{[4-(環丙基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯基)胺基]乙基}胺基甲酸

第三丁酯 (20mg, 0.035mmol) 之二氯甲烷 (5mL) 溶液以三氟乙酸 (0.1mL) 逐滴處理。所產生之反應混合物於室溫攪拌約 1 小時，在真空下濃縮並將殘餘物使用飽和碳酸氫鈉溶液中中和。過濾沉澱固體，以水洗滌並乾燥，獲得 *N*-(2-胺基乙基)-3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺 (11mg, 73%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.83-10.92(m, 1H)、8.79(br. s., 1H)、8.37(d, *J*=5.56 Hz, 2H)、8.21(d, *J*=5.56 Hz, 3H)、8.12-8.15(m, 2H)、7.27(d, *J*=4.04 Hz, 1H)、6.72(d, *J*=4.04 Hz, 1H)、3.12(br. s., 1H)、2.65-2.73(m, 2H)、2.01-2.09(m, 1H)、0.82-0.88(m, 4H). MS 460.31(*M*⁺).

實例 33: 合成 *N*-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸 (化合物編號 152)

將含 *N*-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸乙酯 (20mg, 0.038mmol) 之四氫呋喃及水 (1:1, 1mL) 的混合物以氫氧化鈉 (1.5mg) 處理，並於室溫攪拌約 1 小時，於真空移除四氫呋喃，並將殘餘物以鹽酸溶液 (1*N*, 至 pH 2) 酸化。過濾固體並乾燥，獲得純的 *N*-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸 (12mg, 66%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57-12.88(m, 1H)、10.80-11.10(m, 1H)、9.09(d, *J*=6.78 Hz, 1H)、8.37(d, *J*=5.77 Hz, 1H)、8.14-8.28(m, 3H)、7.34(d, *J*=3.76 Hz,

1H)、6.75(br. s., 1H)、4.46(s, 1H)、2.06(s, 1H)、1.43(d, $J=7.28$ Hz, 3H)、0.82-0.88(m, 4H). MS: 490.07($M+1$).

實例 34: 合成 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 163)

步驟 a: 合成 *N*-{1-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺

將 *N*-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(0.37mmol)之二氯甲烷溶液冷卻至 0°C, 以三溴化磷(0.74mmol)逐滴處理。然後於室溫攪拌反應混合物約 2 小時, 以二氯甲烷稀釋, 並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌, 分離有機層, 於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮, 獲得 *N*-{1-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺之白色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.89(s, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=6.27$ Hz, 1H)、7.84-7.88(m, 2H)、7.22(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、4.78(s, 2H)、2.05(quin, $J=5.90$ Hz, 1H)、0.82-0.88(m, 4H). MS: 467.15(M^+).

步驟 b: 合成 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺

將 *N*-{1-[4-(溴甲基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(50mg, 0.107mmol)之乙腈溶液以碳酸鉀(69.74mg, 0.2140mmol)處理, 並攪拌約

15 分鐘。將混合物冷卻至 0℃，之後批式添加甲胺 (10.68mg, 0.16mmol)。然後於室溫攪拌反應混合物約 20 分鐘，並在真空下濃縮，之後添加冰水，獲得 *N*-(1-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺 (27.5mg) 之白色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(s, 1H)、8.36(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.67(s, 2H)、7.15(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.75(s, 2H)、2.24-2.35(m, 3H)、1.98-2.10(m, 1H)、0.82-0.88(m, 4H). MS: 417.28(M^+).

使用適當胺起始物質以類似方法製備下列化合物。
N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺 (化合物編號 164)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(s, 1H)、8.35(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、7.67(s, 2H)、7.15(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、3.79(s, 2H)、2.3-2.75(m, 2H)、1.99-2.11(m, 1H)、1.00-1.09(m, 3H)、0.82-0.88(m, 4H). MS: 431.31(M^+).

N-{1-[2,6-二氯-4-({[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺 (化合物編號 165)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(s, 1H)、8.35(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、7.67(s, 1H)、7.16(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.71(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.27(s, 1H)、3.81(s, 1H)、3.18-3.27(m, 2H)、3.14(t, $J=6.40$ Hz,

2H)、3.14(t, $J=6.40$ Hz, 2H)、3.14(t, $J=6.40$ Hz, 2H)、
2.57-2.68(m, 2H)、1.99-2.10(m, 1H)、0.82-0.88(m, 4H).
MS: 516.08(M^+).

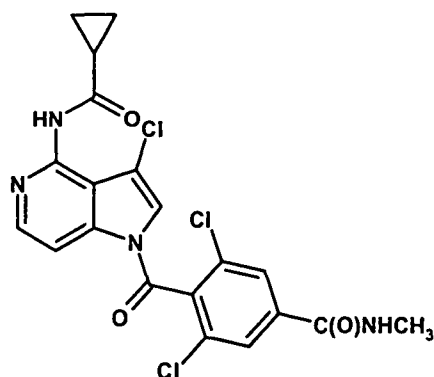
N-{1-[2,6-二氯-4-({[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基}甲基)苯甲
醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化
合物編號166)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(br. s., 1H)、
8.36(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、7.67(s,
2H)、7.14(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.51$ Hz, 1H)、
3.79(s, 2H)、3.56(t, $J=4.27$ Hz, 5H)、2.28-2.38(m, 7H)、
1.99-2.10(m, 1H)、1.53-1.65(m, 2H)、0.82-0.88(m, 4H).
MS: 530.44(M^+).

N-[1-(2,6-二氯-4-{{[3-羥基丙基]胺基}甲基}苯甲醯
基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化
合物編號167)

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88(s, 1H)、8.35(d,
 $J=5.52$ Hz, 1H)、8.20(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、7.67(s, 2H)、
7.14(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、6.72(d, $J=3.76$ Hz, 1H)、4.44(br.
s., 1H)、3.79(s, 2H)、3.48(t, $J=6.15$ Hz, 2H)、2.56(t,
 $J=6.78$ Hz, 2H)、2.01-2.08(m, 1H)、1.55-1.65(m, 2H)、
0.82-0.94(m, 4H). MS: 461.34(M^+).

實例 35: 合成 3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺
基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺
(化合物編號153)

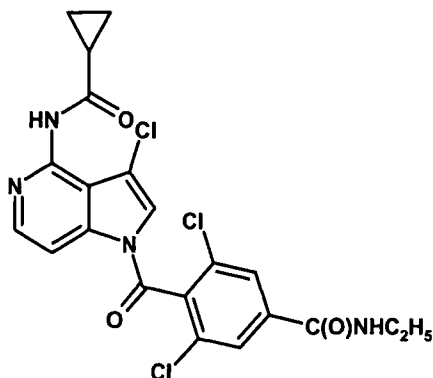


將充分攪拌之含 2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯甲酸 (60mg, 0.25mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (51.86mg, 0.38mmol)、*N,N*-二甲基胺基吡啶 (15.50mg, 0.127mmol) 及 2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽甜菜鹼 (145mg, 0.38mmol) 之二甲胺的混合物以 *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺 (63mg, 0.25mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.06mL, 0.38mmol) 處理。將反應混合物於室溫攪拌隔夜。內容物以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。合併之有機部分以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠管柱層析純化，並以 3% 甲醇及二氯甲烷洗提，產生 3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺 (28.4mg, 24.13%) 之淡白色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61(s, 1H)、8.81(d, $J=4.02$ Hz, 1H)、8.48(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.31(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.09(s, 2H)、7.80(s, 1H)、2.84(d, $J=4.27$ Hz, 3H)、1.90 – 2.05(m, 1H)、0.72-0.90(m, 4H). MS: 465.73(M^+).

使用類似製程，由 1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶及 2,6-二氯

-4-(乙基胺甲醯基)苯甲酸，製備 3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 136)。



^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.65(s, 1H)、8.85(t, $J=5.40$ Hz, 1H)、8.48(d, $J=5.77$ Hz, 1H)、8.32(d, $J=5.52$ Hz, 1H)、8.07- 8.15(m, 2H)、7.82(s, 1H)、1.86- 1.93(m, 1H)、1.16(t, $J=7.28$ Hz, 3H)、0.72- 0.90(m, 4H). MS: 479.75(M^+).

本文例示之式(I)之傑納斯激酶抑制劑顯示於表 1 及表 2。

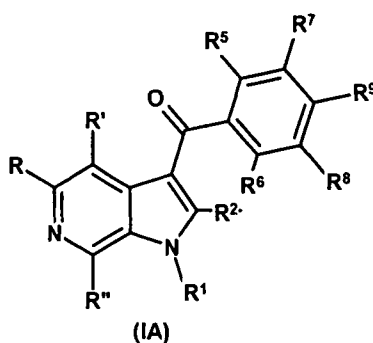
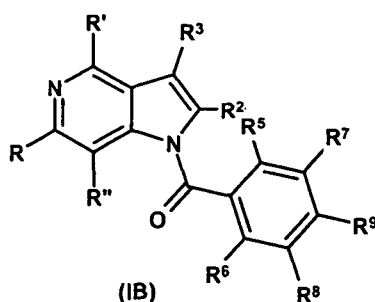


表 1: $R=R'=R^1=R^7=R^8=H$

化合物編號	R''	R^5	R^6	R^9
1	H	F	Cl	H
2	H	Cl	Cl	$-C(O)NHC_2H_5$
3	H	Cl	Cl	NH_2
4	H	Cl	Cl	2-甲氧基嘧啶-5-基
5	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	H
6	H	Cl	Cl	CN
7	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	$-C(O)NHCH_3$
8	$-NHC(O)CH_3$	Cl	F	H
9	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	$-C(O)NHC_2H_5$
10	H	Cl	Cl	Br
11	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	F	H
12	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	$-C(O)NHCH_3$
13	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	$-C(O)NHC_2H_5$
14	H	Cl	Cl	$-CONH(CH_2)_2OCH_3$
15	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	$-C(O)NHC_3H_7$
16	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	$-C(O)NH(CH_2)_2OCH_3$
17	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	$-C(O)NH(CH_2)_2OCH_3$
21	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	CN
22	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	Br
23	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基
24	$-NHC(O)CH_3$	Cl	Cl	Br

25	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)OCH ₃
26	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NH ₂
27	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)CH ₃
28	-NHC(O)C ₂ H ₅	Cl	F	H
29	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH
30	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OH
31	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ (嗎啉-4-基)
32	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ C(OH)CH ₂ OH
33	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
34	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (哌啶-1-基)
35	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ C(O)OCH ₃
36	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ C(O)OH
38	-NHC(O)C ₂ H ₅	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₃
39	-NHCO-環丙基	Cl	Cl	CN
40	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
41	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH
42	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (哌啶-1-基)
43	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (嗎啉-4-基)
44	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (吡咯啶-1-基)
45	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	Cl
46	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4基
47	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	嘧啶-5-基
48	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	6-甲氧基吡啶-3-基

49	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	6-氟吡啶-3-基
50	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	1-甲基-1H-吡唑-4-基
51	-NHC(O)-環丙基	F	F	CN
52	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)OCH ₃
53	-NHC(O)CH ₃	F	F	CN
54	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH-環丙基
55	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ -環丙基
56	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅
57	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ CH ₃
58	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ OH
59	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)NH(CH ₂) ₂ F
60	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)NHC ₂ H ₅
61	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)NHCH ₃
62	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OH
63	-NHC(O)-環丙基	F	F	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
64	-NHC(O)-環丙基	F	F	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅
65	-NHC(O)-環丙基	F	F	3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基
66	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NHCH ₃
67	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NHC ₂ H ₅
69	-NHC(O)-環丙基	F	F	Br

表 2: $R=R''=R^3=R^7=R^8=H$

化合物編號	R'	R^5	R^6	R^9
72	H	Cl	Cl	$-C(O)NHCH_3$
73	H	Cl	Cl	$-C(O)NHC_2H_5$
74	$-NHC(O)OCH_3$	Cl	Cl	H
75	H	Cl	Cl	$-C(O)NH(CH_2)_2OH$
76	H	Cl	Cl	$-CONHCH_2CN$
77	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	H
78	H	Cl	Cl	$-NHC(O)NHC_2H_5$
79	H	Cl	Cl	$-NHC(O)OCH_3$
80	H	Cl	Cl	$-NHC(O)NH(CH_2)_2OH$
81	H	Cl	Cl	$-NHC(O)N(CH_3)_2$
82	H	Cl	Cl	$-NHC(O)CH_2CN$
83	H	Cl	Cl	$-(CH=CH)C(O)NH_2$
84	H	Cl	Cl	$-(CH=CH)CN$
85	$-N(C(O)$ -環丙基) $_2$	Cl	Cl	CN
86	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	CN
87	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	3,5-二甲基-1,2-𠵿唑-4-基
88	$-NHC(O)$ -環丙基	Cl	Cl	3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基

89	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	嘧啶-5-基
90	H	Cl	Cl	-CH ₂ OH
91	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OH
92	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NHC ₂ H ₅
93	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHC ₂ H ₅
94	H	Cl	Cl	-NHC(O)CH ₂ F
95	H	Cl	Cl	CN
96	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ OH
97	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-CH ₂ OH
98	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
99	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	CN
100	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH ₂
101	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
102	-NHC(O)OCH ₃	Cl	F	H
103	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)NHC ₂ H ₅
104	H	Cl	Cl	-NHC(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
105	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₃
106	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₃
107	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂
108	-NHC(O)OCH ₃	Cl	Cl	-C(O)NHC ₂ H ₅
109	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)-環丙基
110	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)CH ₃
111	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)NH(CH ₂) ₂ OCH ₃

112	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH
113	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)NH-環丙基
114	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-NHC(O)NH-環丙基
115	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-NHC(O)NH(CH ₂) ₂ OH
116	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-NHC(O)NH(CH ₂) ₂ OH
117	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-NHC(O)NHC ₂ H ₅
121	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)OCH ₃
122	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
123	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OH
124	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH
125	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (嗎啉-4-基)
126	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ C(O)OC ₂ H ₅
127	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ NH ₂
128	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
129	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ C(O)OC ₂ H ₅
131	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
132	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH-環丁基
133	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ CH ₃
134	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
135	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ COOH
138	-NHC(O)C ₂ H ₅	Cl	Cl	-C(O)NHC ₂ H ₅
139	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(IH-吡啶-3-基)
140	-NHC(O)C ₂ H ₅	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₃

141	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH(CH ₃)C(O)OC ₂ H ₅
142	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (2-酮基咪唑啉-1-基)
143	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
144	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(噻吩-2-基)
145	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(吡啶-4-基)
146	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH-環丙基
147	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ -(吡啶-2-基)
148	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(吡咯啉-1-基)
149	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ -(嗎啉-4-基)
150	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(哌啶-1-基)
151	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH(CH ₃)CH ₂ OH
152	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH(CH ₃)COOH
154	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ F
155	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ CF ₃
156	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅
157	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ F
158	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(IH-吡啶-3-基)
159	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃
160	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ -(吡啶-2-基)
161	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ -(吡啶-2-基)
162	-NHC(O)CH ₃	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₃ -(嗎啉-4-基)
163	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NHCH ₃
164	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NHC ₂ H ₅

165	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NH(CH ₂) ₂ (2-酮基咪唑啉-1-基)
166	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NH(CH ₂) ₃ (嗎啉-4-基)
167	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-CH ₂ NH(CH ₂) ₃ OH
168	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (吡咯-1-基)
169	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NH(CH ₂) ₂ (吡啶-3-基)
170	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ -環丙基
171	-NHC(O)-環丙基	Cl	Cl	-C(O)NHCH ₂ -(哌啶-3-基)

激酶活性分析

可使用數種不同的激酶活性分析，較佳為傑納斯激酶活性。除了下述活體外酶分析之外，熟悉技術者將可知道能使用其他分析且可修正分析用於特定應用。此分析及修正包含於本發明之精神及範圍之內。本發明化合物經測試其用於抑制傑納斯激酶活性的能力，其中該化合物顯示小於 1000 nM 之 IC₅₀，較佳為小於 500 nM，更佳為小於 100 nM，更佳為小於 50 nM。

活體外酶分析：

試劑製備：製備激酶緩衝液 (50 mM HEPES(pH 7.5)、1 mM EGTA、10 mM MgCl₂、2 mM DTT 及 0.01% Tween-20)，其次於其中製造式 (I) 化合物之稀釋劑及其他試劑。二倍濃縮式 (I) 化合物溶液：將式 (I) 化合物於 DMSO 稀釋至 100 倍最終濃度，之後以激酶緩衝液 50 倍稀釋 (1% DMSO 最終濃度)。四倍濃縮基質 / ATP 混合溶液：將 Biotin-SRCtide 及 ATP 於激酶緩衝液中稀釋至 4 倍最終

濃度。以 Biotin-SRCtide 溶液(購自 Anaspec)與 ATP 溶液混合(1:1)。四倍濃縮酶溶液:JAK1 或 JAK2 或 JAK3 或 TYK2 酶[經人類桿狀病毒表現之 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2 購自 Carna Bioscience, Inc., 所有酶僅含有合成功能域, JAK1(aa 850-1154)及 TYK2(aa 871-1187)以 *N*-端稠合 GST-tag 表現, 而 JAK2 及 JAK3 以 *N*-端稠合 His-tag 表現]於激酶緩衝液中稀釋成 4 倍最終濃度, 且始終保持於冰中。偵測緩衝液:LANCER 偵測緩衝液(10 倍濃縮)於 H₂O 中稀釋 10 倍。四倍濃縮終止溶液:於偵測緩衝液中將 EDTA 稀釋成 40 mM 之濃度。四倍濃縮 ULight/Eu-抗體(獲自 Perkin Elmer)混合溶液:於緩衝液中, 將 ULight-Streptavidin 稀釋成 100 nM(25 ng/mL 最終濃度)之濃度, 且將 Eu-抗-磷-酪胺酸(PT66)(獲自 Perkin Elmer)稀釋成 8 nM(2 ng/mL final concentration)之濃度。

方案:無細胞活體外激酶分析進行於 384 孔培養盤。將二倍濃縮化合物溶液(5 μ L)吸量至 HTS 384SV 小體積培養盤中, 四倍濃縮基質/ATP 混合(2.5 μ L)溶液與 4 倍濃縮酶溶液(2.5 μ L)一併加入。以 TopSeal-A 覆蓋培養盤, 並於室溫培養指定時間(表 3)。添加四倍濃縮終止溶液(5 μ L, 10 mM 最終濃度), 並於室溫培養 5 分鐘, 添加四倍濃縮 ULight/Eu-抗體混合溶液(5 μ L), 並再次以 TopSeal 覆蓋培養盤, 並於 4°C 培養隔夜。移除 TopSeal, 並在 Tecan M1000 Multi 型培養盤讀取器上量測於 615 nm 及 655 nm(於 320 或 340 nm 激發)之 HTRF 信號。計算比例(665 nm/615 nm) $\times 10^4$, 並由 Graph-pad prism 4.2

推斷 IC_{50} 值。

縮寫：

HEPES: 4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸

EGTA: 乙二醇四乙酸

DTT: 二硫蘇糖醇 (Dithiothreitol)

Tween-20: 聚山梨醇酯 20

DMSO: 二甲亞砜

$MgCl_2$: 氯化鎂

EDTA: 乙二胺四乙酸

HTRF: 均相時間鑑別螢光 (Homogeneous Time
Resolved Fluorescence)

H_2O : 水

表 3:激酶分析之分析條件

最終濃度	JAK3	JAK2	JAK1	TYK2
酶 (ng/mL)	100	50	250	250
SRtide(nM)	100	25	400	200
ATP(μM)	3	10	60	16
反應 (min)	30	30	120	45

下表 4 中，JAK 分析之 IC₅₀ 提供如下：

A = < 50 nM，B = < 100 nM，C = < 500 nM 及 D = < 1000 nM。TYK2 之 IC₅₀ 值範圍由小於 50 nM 至約 100 nM。

表 4: 代表性式 (I) 化合物之 IC₅₀

化合物編號	JAK1	JAK2	JAK3	化合物編號	JAK1	JAK2	JAK3
3	D	C	D	5	C	C	C
6	C	C	C	11	C	B	B
12	C	C	B	13	D	C	C
16	D	C	C	18	D	B	D
19	C	A	C	22	C	D	C
23	D	C	C	26	C	C	B
27	D	C	B	29	D	D	C
30	C	C	C	31	C	D	C
32	C	C	A	33	B	B	B
34	C	C	C	35	C	C	C
36	C	B	A	39	C	A	A
42	D	D	D	44	D	D	D
47	D	B	B	51	C	B	A
54	C	C	C	55	C	C	C
56	C	C	C	58	D	D	D
59	C	C	C	60	C	D	C
61	D	C	C	62	D	C	C
63	C	C	C	64	C	D	D
66	B	B	A	67	B	C	B
77	D	C	C	86	D	C	C
87	C	B	D	89	D	A	C

93	C	D	D	95	D	C	C
96	D	C	C	103	D	C	C
107	C	C	C	111	D	C	C
112	D	C	C	113	D	C	C
115	D	C	C	120	B	A	A
122	D	C	B	127	C	B	A
130	C	A	B	137	C	A	C
141	D	D	D	143	D	C	A
147	C	C	C	148	C	C	B
149	C	D	C	150	C	C	C
151	D	C	C	154	D	C	C
163	C	C	B	164	C	C	C
165	D	C	C	166	C	D	C
167	C	C	C	168	D	D	C
169	D	C	D	170	C	D	D
171	C	B	B	--	--	--	--

【圖式簡單說明】

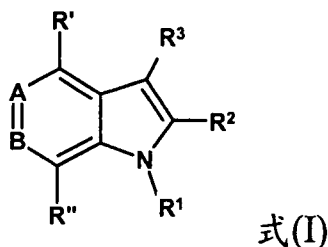
無。

【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式(I)結構之化合物，



其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中：

A 及 B 獨立地代表 N 或 CR，其但書為 A 及 B 皆不為 N；

R、R' 及 R'' 獨立地代表 H、(C₁-C₆)烷基、鹵素、-CN、-NR^aR^b、-NR^aCOR^b 或 -CONR^aR^b，其但書為當 A 為 N 時，R' 代表 H、鹵素或 -NR^aCOR^b，且當 B 為 N 時，R'' 代表 H、鹵素或 -NR^aCOR^b；

R¹ 代表 H、(C₁-C₃)烷基或 -COR⁴；

R² 代表 H、(C₁-C₃)烷基、鹵基或 -CN；

R³ 代表 H、(C₁-C₃)烷基、鹵基、-CN 或 -COR⁴；

R⁴ 代表可選擇地經取代苯基，其但書為當 A 為 N 時，

R¹ 代表 -COR⁴，且當 B 為 N 時，R³ 代表 -COR⁴；

R^a 及 R^b 獨立地代表 H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)環烷基或 OR'''；

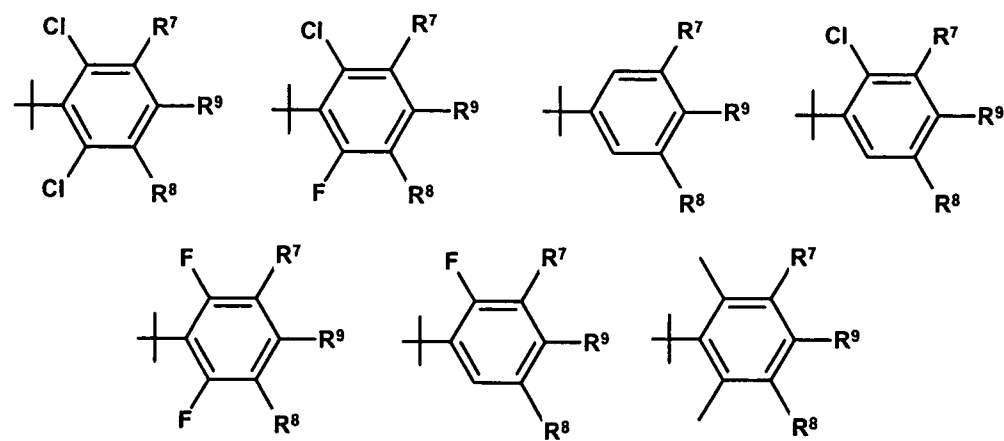
R^a 及 R^b 與其相連接之 N 原子一起形成 3-8 員雜環基，可選擇地含有選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中雜環基可選擇地經取代；且

R''' 代表 H 或 (C₁-C₃)烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽

類、其前藥或其水合物，其中 A 代表 N、R' 代表 H 或 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 及 R^1 代表 $-\text{COR}^4$ 。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 A 代表 N、R' 代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 及 R^1 代表 $-\text{COR}^4$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 B 代表 N、R'' 代表 H 或 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 及 R^3 代表 $-\text{COR}^4$ 。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 B 代表 N、R'' 代表 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 及 R^3 代表 $-\text{COR}^4$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 R^1 代表 H 或 (C_1-C_3) 烷基及 R^3 代表 $-\text{COR}^4$ 。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 R^1 代表 $-\text{COR}^4$ 及 R^3 代表 H、 (C_1-C_3) 烷基、鹵基或 $-\text{CN}$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 R^a 代表 H 或 (C_1-C_3) 烷基及 R^b 代表 H、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_3-C_5) 環烷基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物，其中 R^4 代表選自下列之基團：



其中：

R^7 、 R^8 及 R^9 獨立地代表 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_s\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH})_r$ 鹵基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基可選擇地經取代；

R^c 及 R^d 獨立地代表 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$ 鹵基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{COR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^e$ 或 $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^e$ ，其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可選擇

地經取代；

R^c 及 R^d 與其相連接之 N 原子一起形成 3-8 員雜環基，可選擇地含有選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中雜環基可選擇地經取代；

R^e 代表 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 (C_3-C_8) 環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基可選擇地經取代；

p 代表 1 或 2 之整數；

q 代表 0、1、2 或 3 之整數；

r 代表 0、1、2、3 或 4 之整數；且

s 代表 0、1 或 2 之整數。

10. 一種式(I)化合物，其選自下列所組成之群組：

(2-氯-6-氟苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 1)、

3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 2)、

(4-胺基-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 3)、

[2,6-二氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基](1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 4)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 5)、

3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲腈(化合物編號 6)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰

基}-3,5-二氯-N-甲基苯甲醯胺(化合物編號 7)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 8)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-N-乙基苯甲醯胺(化合物編號 9)、

(4-溴-2,6-二氯苯基)(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮(化合物編號 10)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 11)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-N-甲基苯甲醯胺(化合物編號 12)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-N-乙基苯甲醯胺(化合物編號 13)、

3,5-二氯-N-(2-甲氧基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 14)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-N-丙基苯甲醯胺(化合物編號 15)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 16)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}-3,5-二氯-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 17)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 18)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 19)、

3,5-二氯-4-({5-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 20)、

N-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 21)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 22)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 23)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 24)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯(化合物編號 25)、

N-[3-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 26)、

N-{3-[4-(乙醯基胺基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 27)、

N-[3-(2-氯-6-氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]丙醯胺(化合物編號 28)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 29)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 30)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 31)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基}羰基)-*N*-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 32)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 33)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]

吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 34)、

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸甲酯(化合物編號 35)、

N-[3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯基]甘胺酸(化合物編號 36)、

N-[3-(2-氯-3,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 37)、

3,5-二氯-*N*-甲基-4-{[7-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 38)、

N-[3-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡

啉-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 39)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 40)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 41)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 42)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 43)、

4-{[7-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-3-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 44)、

N-[3-(2,4,6-三氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 45)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 46)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 47)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啉-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號

48)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 49)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 50)、

N-[3-(4-氟基-2,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 51)、

甲基 4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟苯甲酸酯(化合物編號 52)、

N-[3-(4-氟基-2,6-二氟苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]乙醯胺(化合物編號 53)、

3,5-二氯-*N*-環丙基-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 54)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 55)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 56)、

N-丁基-3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 57)、

N-{3-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 58)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 59)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-乙基-3,5-二氟苯甲醯胺(化合物編號 60)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 61)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-3,5-二氟-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 62)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3,5-二氟苯甲醯胺(化合物編號 63)、

4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)-3,5-二氟苯甲醯胺(化合物編號 64)、

N-{3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2,6-二氟苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 65)、

N-(3-{2,6-二氟-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 66)、

N-(3-{2,6-二氟-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 67)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 68)、

N-[3-(4-溴-2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 69)、

N-[3-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 70)、

3,5-二氯-4-({7-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 71)、

3,5-二氯-*N*-甲基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 72)、

3,5-二氯-*N*-乙基-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 73)、

[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 74)、

3,5-二氯-*N*-(2-羥基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 75)、

3,5-二氯-*N*-(氰基甲基)-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲醯胺(化合物編號 76)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 77)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-乙基脲(化合物編號 78)、

[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 79)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-羥基乙基)脲(化合物編號 80)、

3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-1,1-二甲基脲(化合物編號 81)、

2-氯基-*N*-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]乙醯胺(化合物編號 82)、

(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯醯胺(化合物編號 83)、

(2*E*)-3-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]丙-2-烯腈(化合物編號 84)、

N-(環丙基羰基)-*N*-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 85)、

N-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 86)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 87)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 88)

N-{1-[2,6-二氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 89)、

[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯基](1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)甲酮(化合物編號 90)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 91)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 92)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 93)、
N-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-2-氯乙醯胺(化合物編號 94)、

3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯甲腈(化合物編號 95)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 96)、

N-{1-[2,6-二氯-4-(羥基甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}乙醯胺(化合物編號 97)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 98)、

N-[1-(2,6-二氯-4-氯基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 99)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 100)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(化合物編號 101)、

[1-(2-氯-6-氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]胺基甲酸甲酯(化合物編號 102)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 103)、

1-[3,5-二氯-4-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基羰基)苯基]-3-(2-甲氧基乙基)脲(化合物編號 104)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 105)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 106)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(丙-2-基)苯甲醯胺(化合物編號 107)、

{1-[2,6-二氯-4-(乙基胺甲醯基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}胺基甲酸甲酯(化合物編號 108)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基羰基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 109)、

N-{1-[4-(乙醯基胺基)-2,6-二氯苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 110)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 111)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺甲醯基]胺

基 } 苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 112)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 113)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(環丙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號 114)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 115)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{[(2-羥基乙基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 116)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺甲醯基)胺基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物編號 117)、

3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 118)、

3,5-二氯-4-[(3-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)羰基]苯甲腈(化合物編號 119)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 120)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲酸甲酯(化合物編號 121)

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 122)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 123)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 124)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 125)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*b*-丙胺酸乙酯(化合物編號 126)、

N-(2-胺基 乙基)-3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 127)、

4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 128)、

N-(4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯苯甲醯基)-*b*-丙胺酸乙酯(化合物編號 129)、

3,5-二氯-4-({6-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]

吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號 130)、
 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]
 吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物
 編號 131)、
 3,5-二氯-*N*-環丁基-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡
 咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號
 132)、
 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]
 吡啶-1-基}羰基)-*N*-丙基苯甲醯胺(化合物編號 133)、
 4-{[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰
 基}-3,5-二氯-*N*-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編
 號 134)、
N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并
 [3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*b*-丙胺酸(化合物
 編號 135)、
 3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并
 [3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-乙基苯甲醯胺(化合物編號
 136)、
N-[1-(2,6-二氯-4-氟基苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡
 啶-6-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 137)、
 3,5-二氯-*N*-乙基-4-{[4-(丙醯基胺基)-1*H*-吡咯并
 [3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 138)、
 3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]
 吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺
 (化合物編號 139)、

3,5-二氯-N-甲基-4-{[4-(丙醯基氨基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}苯甲醯胺(化合物編號 140)、
N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]丙胺酸乙酯(化合物編號 141)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 142)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-(2,3-二羥基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 143)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-[2-(噻吩-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 144)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-[2-(吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 145)、

3,5-二氯-N-環丙基-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯胺(化合物編號 146)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 147)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)氨基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-N-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯胺

(化合物編號 148)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 149)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 150)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(1-羥基丙-2-基)苯甲醯胺(化合物編號 151)、

N-[3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)苯甲醯基]-*L*-丙胺酸(化合物編號 152)、

3,5-二氯-4-({3-氯-4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物編號 153)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2-氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 154)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(化合物編號 155)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(3-乙氧基丙基)苯甲醯胺(化合物編號 156)、

4- {[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(2-氯乙基)苯甲醯胺(化合物編號 157)、

4- {[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 158)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[(2*R*)-1-甲氧基丙-2-基]苯甲醯胺(化合物編號 159)、

4- {[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 160)、

4- {[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 161)、

4- {[4-(乙醯基胺基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基]羰基}-3,5-二氯-*N*-[3-(嗎啉-4-基)丙基]苯甲醯胺(化合物編號 162)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(甲基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 163)、

N-(1-{2,6-二氯-4-[(乙基胺基)甲基]苯甲醯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)環丙烷甲醯胺(化合物編號 164)、

N-{1-[2,6-二氯-4-({[2-(2-酮基咪唑啉-1-基)乙基]胺

基}甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 165)、

N-{1-[2,6-二氯-4-({[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基}甲基)苯甲醯基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基}環丙烷甲醯胺(化合物編號 166)、

N-[1-(2,6-二氯-4-{{(3-羥基丙基)胺基}甲基}苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]環丙烷甲醯胺(化合物編號 167)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(1*H*-吡咯-1-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 168)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-[2-(吡啶-3-基)乙基]苯甲醯胺(化合物編號 169)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 170)、

3,5-二氯-4-({4-[(環丙基羰基)胺基]-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基}羰基)-*N*-(哌啶-3-基甲基)苯甲醯胺(化合物編號 171)、

N-[1-(2,6-二氯苯甲醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基]乙醯胺(化合物編號 172)、

或其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物。

11. 一種醫藥組成物，其包含前述申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其醫藥可接受鹽類、其前藥、

其水合物作為其活性成分。

12. 一種前述申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物、或其醫藥可接受鹽類、其前藥或其水合物於製造醫藥品之用途，該醫藥品於治療或預防由至少部分蛋白質激酶活性所調控之信號傳遞路徑經抑制所反應出的疾病。
13. 一種治療或預防疾病之方法，該疾病係由至少部分蛋白質激酶活性所調控之信號傳遞路徑經抑制所反應出，其包含投與前述申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物、其醫藥可接受鹽類、其前藥、其水合物。
14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中蛋白質激酶為傑納斯激酶(Janus kinase)。
15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中傑納斯激酶係選自 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 或其之組合。
16. 如申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之方法，其中該疾病為自體免疫性及/或炎症性疾病，其係選自氣喘、風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、慢性阻塞性肺病、炎症性腸病或癌症。