



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200938202

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 9 月 16 日

(21)申請案號：098103755

(22)申請日： 中華民國98(2009)年2月5日

(51)Int. Cl. : **A61K31/519 (2006.01)**

C07D487/04 (2006.01)

(30)優先權主張： 2008/02/06

歐洲專利局

08151137.0

(71)申請人： 諾華公司 NOVARTIS AG

瑞士

(72)發明人： 高爾 克利斯多夫 GAUL, CHRISTOPH；葛史派崔 馬克 GERSPACHER, MARC；賀勒

菲力普 HOLZER, PHILIPP；皮舒特 蘇德曼 卡羅 PISSOT SOLDERMANN, CAROLE

(72)代理人： 陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 14 項 圖式數： 0 共 364 頁

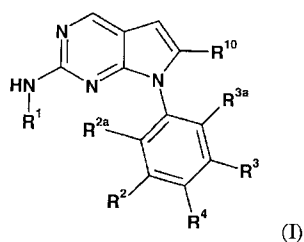
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

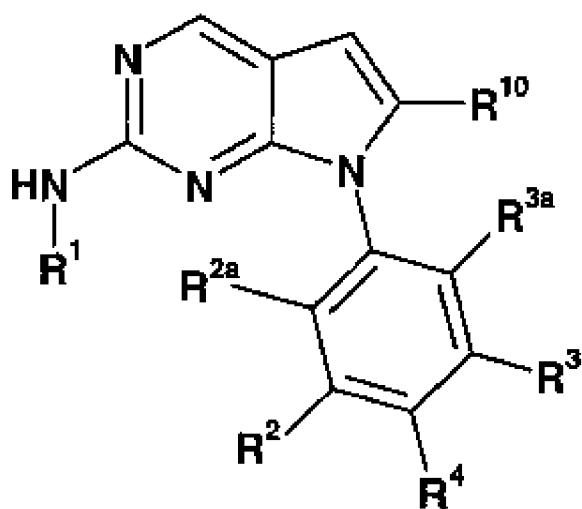
(57)摘要

本發明係關於式I化合物及其鹽



(I)

其中取代基均如本專利說明書中之定義，其製備方法；關於含有此種化合物之醫藥，特別是供使用於一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病中。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200938202

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 9 月 16 日

(21)申請案號：098103755

(22)申請日： 中華民國98(2009)年2月5日

(51)Int. Cl. : **A61K31/519 (2006.01)**

C07D487/04 (2006.01)

(30)優先權主張： 2008/02/06

歐洲專利局

08151137.0

(71)申請人： 諾華公司 NOVARTIS AG

瑞士

(72)發明人： 高爾 克利斯多夫 GAUL, CHRISTOPH；葛史派崔 馬克 GERSPACHER, MARC；賀勒

菲力普 HOLZER, PHILIPP；皮舒特 蘇德曼 卡羅 PISSOT SOLDERMANN, CAROLE

(72)代理人： 陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 14 項 圖式數： 0 共 364 頁

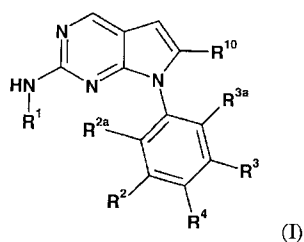
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

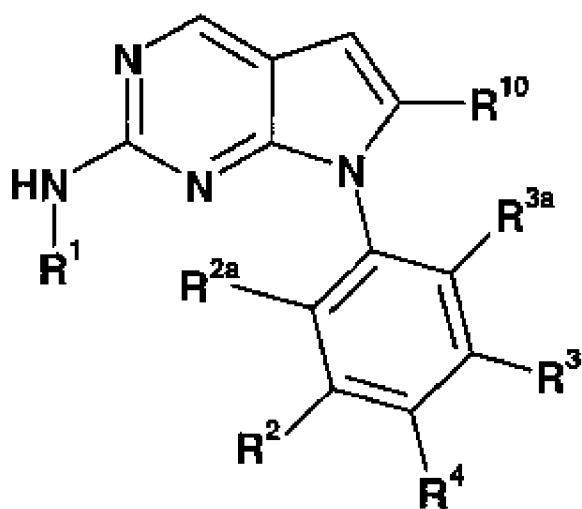
(57)摘要

本發明係關於式I化合物及其鹽



(I)

其中取代基均如本專利說明書中之定義，其製備方法；關於含有此種化合物之醫藥，特別是供使用於一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病中。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於下文所予之式I 7-苯基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-2-基-胺基衍生物，以及其鹽；其製備方法；包含式(I)化合物之醫藥組合物，視情況於組合配對物存在下；在治療人類或動物身體(特別是關於增生疾病)之方法中施用式(I)化合物；式(I)化合物製造藥劑以治療此種疾病之用途。

【先前技術】

Janus 激酶(JAK)係構成胞內蛋白質酪胺酸激酶之族群，具有四個成員JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。此等激酶在會誘發各種生物回應之細胞活素受體發出訊息之媒介上係為重要的，該生物回應包括細胞增生、分化及細胞凋零。在老鼠中之剔除實驗已証實JAK係於造血中特別重要。此外，JAK2經証實係牽涉骨髓增生疾病與癌症。藉由負JAK/STAT (STAT = 訊息轉導與活化因子)途徑調節劑之染色體重排及/或損失之JAK2活化作用，已被發現於血液學惡性病中，以及在某些固態腫瘤中。

WO 2005/080393 係揭示尤其是7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-2-基-胺基衍生物，其可用於治療與異常或失調之激酶活性有關聯之病症。

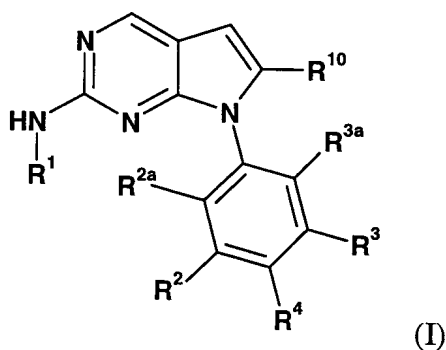
Bioorganic & Medical Chemistry Letters16 (2006), 2689 係揭示作為病灶黏連激酶抑制劑之某些7H-吡咯并[2,3d]嘧啶類之設計與合成。

【發明內容】

目前已發現下文所予之式I 7-苯基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-2-基-胺基衍生物具有有利之藥理學性質，且抑制例如 Janus 激酶之酪胺酸激酶活性，譬如 JAK2 激酶及 / 或 JAK3- (以及 JAK-1-) 激酶。因此，式I化合物係適合例如被使用於治療依賴 JAK2 (及 / 或 JAK3) 激酶之酪胺酸激酶活性之疾病，尤其是增生疾病，譬如腫瘤疾病、白血病、真性紅血球增多症、自發性血小板增多症及具有髓樣化生之骨髓纖維變性。

經過 JAK-3 激酶之抑制，本發明化合物亦具有作為免疫壓抑劑之利用性，例如用於治療疾病，譬如器官移植排斥、紅斑狼瘡、多發性硬化、風濕性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、克隆氏病、類型-1 糖尿病及得自類型-1 糖尿病之併發症。

於第一方面，本發明係關於式I化合物，



其中

R¹ 表示未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之環烷基；

R² 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、

鹵環烷基氧基；

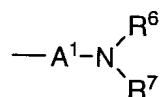
R^3 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

或 R^2 及 / 或 R^3 係被連接至 R^5 或 R^7 ，以形成經稠合至 R^2/R^3 所連接之苯環之環狀部份基團；

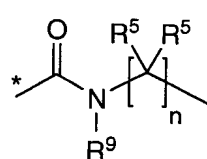
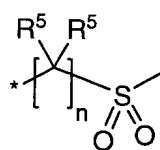
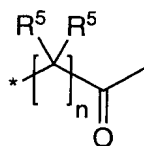
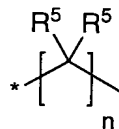
R^{2a} 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^{3a} 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^4 表示以下基團：



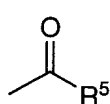
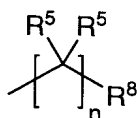
其中 A^1 表示下列基團之一：



其中經標示*之原子係結合至苯環；

或

R^4 表示下列基團之一：



R^5 互相獨立表示氫、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基，或和彼等所連接之碳一起形成環烷基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環或

R^6 表示氮或視情況經取代之烷基，且

R^7 表示視情況經取代之烷基；

R^8 表示烷基、羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基氧基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基、低碳烷基-磺醯基、低碳-鹵烷基-磺醯基、環烷基-磺醯基、鹵環烷基-磺醯基、低碳烷基-亞磺醯基、低碳鹵烷基-亞磺醯基、環烷基-亞磺醯基、鹵環烷基-亞磺醯基；

R^9 表示 H 或低碳烷基；

R^{10} 表示氮、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基；

n 表示 0, 1 或 2；

或其鹽。

本發明可參考下文說明而更充分地明瞭，包括下文術語詞彙解釋與最終實例。為簡潔起見，在本專利說明書中所引用刊物之揭示內容均併入供參考。於本文中使用的"包括"、"含有"及"包含"術語，係以其開放、非限制性意義使用於本文中。

本文所予之任何化學式係意欲表示具有藉由結構式所描繪結構之化合物，以及某些變型或形式。特定言之，本文所予任何化學式之化合物可具有不對稱中心，因此係以不同對掌異構形式存在。若至少一個不對稱碳原子存在於式 I 化合物中，則此種化合物可以光學活性形式或以光學異

構物之混合物形式，例如以外消旋混合物之形式存在。所有光學異構物及其混合物，包括外消旋混合物，係為本發明之一部份。因此，本文所予之任何特定化學式係意欲表示外消旋物、一或多種對掌異構形式、一或多種非對映異構形式、一或多種非向性異構形式及其混合物。再者，某些結構可以幾何異構物(意即順式與反式異構物)、以互變異構物或以非向性異構物存在。此外，本文所予之任何化學式係意欲表示此種化合物之水合物、溶劑合物及多晶型物，以及其混合物。

本文所予之任何化學式亦意欲表示化合物之未經標識形式以及以同位素方式標識之形式。以同位素方式標識之化合物具有藉由本文所予化學式描繪之結構，惟一或多個原子係被具有經選擇原子質量或質量數之原子置換。可被併入本發明化合物中之同位素之實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，譬如個別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。各種以同位素標識之本發明化合物，例如於其中併入放射性同位素譬如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 者。此種以同位素方式標識之化合物可用於代謝研究(較佳係以 ^{14}C)，反應動力學研究(以例如 ^2H 或 ^3H)，偵測或成像技術，譬如陽電子發射局部X射線檢法(PET)或單一光子發射計算之局部X射線檢法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈檢測，或病患之放射性治療。特定言之， ^{18}F 或經標識化合物對於PET或SPECT研究可為特佳。再者，以較重質同位素取代，譬如氙(意

即²H)，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量。以同位素方式標識之本發明化合物及其前體藥物可一般性地藉由進行下文所述圖式中或實例與製備中所揭示之程序製成，其方式是以容易取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

當指稱本文所予之任何化學式時，得自關於所指定變數之可能物種清單之特定部份基團之選擇，並不意欲界定關於出現在別處之變數之部份基團。換言之，在變數出現超過一次之情況下，得自所指定清單之物種選擇係與關於化學式中別處之相同變數之物種選擇無關(其中在上文或下文被特徵鑒定為較佳之具體實施例中之一或多個，至高達所有更一般措辭，可被更特定之定義置換，因此個別導致本發明之更佳具體實施例)。

在使用複數形式(例如此等化合物、此等鹽)之情況下，其係包括單數(例如單一化合物、單一鹽)。“一種化合物”並未排除(例如在醫藥配方中)超過一種式I化合物(或其鹽)係存在。

式I化合物之酸加成鹽較佳為藥學上可接受之鹽。此種鹽係為此項領域中所已知。

下述一般定義將適用於本專利說明書中，除非另有指明：

鹵素(或鹵基)係表示氟、溴、氯或碘，特別是氟、氯。鹵素取代之基團與部份基團，譬如被鹵素取代之烷基(鹵

烷基)，可被單-，多-或全-鹵化。

雜原子為碳與氫以外之原子，較佳為氮(N)、氧(O)或硫(S)。

含有碳之基團、部份基團或分子，含有1至8個，較佳為1至6個，更佳為1至4個，最佳為1或2個碳原子。含有任何非環狀碳而具有超過1個碳原子之基團或部份基團係為直鏈或分枝狀。

字首"低碳"或" C_1 - C_7 "係表示具有至高且包含最大為7個，尤其是至高且包含最大為4個碳原子之基團，於討論中之基團係為無論是線性或分枝狀，具有單一或多重分枝。

"烷基"係指直鏈或分枝鏈烷基，較佳係表示直鏈或分枝鏈 C_{1-12} 烷基，特佳係表示直鏈或分枝鏈 C_{1-7} 烷基；例如甲基、乙基、正-或異丙基、正-，異-，第二-或第三-丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基、正-癸基、正-十一基、正-十二基，其中特佳為甲基、乙基、正-丙基、異丙基及正-丁基與異丁基。烷基可為未經取代或經取代。舉例之取代基包括但不限於羥基、烷氧基、酮基(意即=O)、鹵素及胺基。經取代烷基之實例為三氟甲基。環烷基亦可為對烷基之取代基。此種情況之實例為部份基團(烷基)-環丙基或烷二基-環丙基，例如 $-CH_2$ -環丙基。 C_1 - C_7 -烷基較佳為烷基，具有從(且包含)1至高達(且包含)7，較佳為從(且包含)1至高達(且包含)4，且係為線性或分枝狀；低碳烷基較佳為丁基，譬如正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基，丙基，譬如正-丙基或異丙基，

乙基，或較佳為甲基。

其他基團，例如"烷氧基"、"烷氧烷基"、"烷氧羰基"、"烷氧羰基烷基"、"烷基磺醯基"、"烷基亞磺醯基"、"烷胺基"、"鹵烷基"之各烷基部份，係具有如上文所提及"烷基"定義中所述之相同意義。

"烷二基"係指藉由兩個不同碳原子結合至部份基團之直鏈或分枝鏈烷二基，其較佳係表示直鏈或分枝鏈 C_{1-12} 烷二基，特佳係表示直鏈或分枝鏈 C_{1-6} 烷二基；例如甲烷二基($-CH_2-$)、1,2-乙烷二基($-CH_2-CH_2-$)、1,1-乙烷二基($-(CH(CH_3)-)$)、1,1-, 1,2-, 1,3-丙烷二基及1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-丁烷二基，其中特佳為甲烷二基、1,1-乙烷二基、1,2-乙烷二基、1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基。

"烯二基"係指藉由兩個不同碳原子結合至分子之直鏈或分枝鏈烯二基，其較佳係表示直鏈或分枝鏈 C_{2-6} 烯二基；例如 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)H-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$ ，其中特佳為 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 。烯二基可為經取代或未經取代。

"環烷基"係指飽和或部份飽和、單環狀、稠合多環狀或螺多環狀碳環，每碳環具有3至12個環原子。環烷基之說明例包括下列部份基團：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可為未經取代或經取代；舉例之取代基係提供在關於烷基之定義中。

"芳基"係指芳族同環族環系統，具有6或更多個碳原子；芳基較佳為芳族部份基團，具有6至14個環碳原子，更佳係具有6至10個環碳原子，譬如苯基或萘基，較佳為苯基。芳基可為未經取代，或被一或多個，較佳為至高三個，更佳為至高兩個取代基取代，取代基獨立選自下列組群，包括如下文所述之未經取代或經取代之雜環基，尤其是四氫吡咯基，譬如四氫吡咯并，酮基四氫吡咯基，譬如酮基四氫吡咯并， C_1 - C_7 -烷基-四氫吡咯基，2,5-二-(C_1 - C_7 烷基)四氫吡咯基，譬如2,5-二-(C_1 - C_7 烷基)-四氫吡咯并，四氫呋喃基、硫苯基、 C_1 - C_7 -烷基四氫吡啶基、吡啶基、 C_1 - C_7 -烷基六氫吡啶基、六氫吡啶基，被胺基或N-單-或N,N-二-[低碳烷基、苯基、 C_1 - C_7 -烷醯基及/或苯基-低碳烷基]-胺基取代之六氫吡啶基，經由環碳原子結合之未經取代或N-低碳烷基取代之六氫吡啶基，六氫吡嗪基、低碳烷基六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基-硫代嗎福啉基或S,S-二酮基硫代嗎福啉基； C_1 - C_7 -烷基、胺基- C_1 - C_7 -烷基、N- C_1 - C_7 -烷醯胺基- C_1 - C_7 -烷基、N- C_1 - C_7 -烷磺醯基-胺基- C_1 - C_7 -烷基、胺甲醯基- C_1 - C_7 -烷基、[N-單-或N,N-二-(C_1 - C_7 -烷基)-胺甲醯基]- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷亞磺醯基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷磺醯基- C_1 - C_7 -烷基、苯基、萘基，單-至三-[C_1 - C_7 -烷基、鹵基及/或氰基]-苯基，或單-至三-[C_1 - C_7 -烷基、鹵基及/或氰基]-萘基； C_3 - C_8 -環烷基、單-至三-[C_1 - C_7 -烷基及/或羥基]- C_3 - C_8 -環烷基；鹵基、羥基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷氧基、(低碳烷氧基)-低碳烷氧基-低碳烷氧基

基、鹵基-C₁-C₇-烷氧基、苯氧基、萘氧基、苯基-或萘基-低碳烷氧基；胺基-C₁-C₇-烷氧基、低碳烷醯氧基、苯甲醯氧基、萘甲醯氧基、甲醯基(CHO)、胺基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷醯胺基、C₁-C₇-烷磺醯基胺基、羧基、低碳烷氧基羰基，例如；苯基-或萘基-低碳烷氧基羰基，譬如苄氧羰基；C₁-C₇-烷醯基，譬如乙醯基、苯甲醯基、萘甲醯基、胺甲醯基、N-單-或N,N-二取代之胺甲醯基，譬如N-單-或N,N-二取代之胺甲醯基，其中取代基係選自低碳烷基、(低碳烷氧基)-低碳烷基及羥基-低碳烷基；甲脞基、胍基、脲基、巰基、低碳烷硫基、苯基-或萘基硫基、苯基-或萘基-低碳烷硫基、低碳烷基-苯硫基、低碳烷基-萘基硫基、鹵素-低碳烷基巰基、磺酸基(-SO₃H)、低碳烷磺醯基、苯基-或萘基-磺醯基、苯基-或萘基-低碳烷基磺醯基、烷基苯基磺醯基，鹵素-低碳烷基磺醯基，譬如三氟甲烷磺醯基；磺醯胺基、苯并磺醯胺基、疊氮基，疊氮基-C₁-C₇-烷基，尤其是疊氮基甲基、C₁-C₇-烷磺醯基、胺磺醯基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺磺醯基、嗎福啉基磺醯基、硫代嗎福啉基磺醯基、氰基及硝基；其中上文所提及作為經取代烷基(或亦為本文中所提及之經取代芳基、雜環基等)之取代基或取代基之一部份之各苯基或萘基(亦在苯氧基或萘氧基中)係本身為未經取代，或被一或多個，例如至高三個，較佳為1或2個取代基取代，取代基獨立選自鹵基，鹵基低碳烷基，譬如三氟甲基，羥基、低碳烷氧基、疊氮基、胺基、N-單-或N,N-

二-(低碳烷基及/或 C_1 - C_7 -烷醯基)-胺基、硝基、羧基、低碳烷氧基羰基、胺甲醯基、氰基及/或胺磺醯基。

"雜環基"係指雜環基，其係為不飽和(=帶有最高可能之共軛雙鍵數在環中，意即雜芳基)、飽和或部份飽和，且較佳為單環狀，或於本發明之較廣義方面，為雙環狀、三環狀或螺環狀環；及具有3至24個，更佳為4至16個，最佳為5至10個，而最佳為5或6個環原子；其中一或多個，較佳為一至四個，尤其是一或兩個碳環原子係被雜原子置換，結合環較佳係具有4至12個，尤其是5至7個環原子。雜環基(雜環基)可為未經取代，或被一或多個，尤其是1至3個取代基取代，取代基獨立選自下列組群，包括上文關於經取代烷基所定義之取代基，及/或選自一或多個下列取代基：酮基(=O)、硫代羰基(=S)、亞胺基(=NH)、亞胺基-低碳烷基。再者，雜環基係尤其是選自包括以下之雜環基，環氧乙烷基、一氮三圓基、氮丙啶基、1,2-氧硫伍圓基、噻吩基(=硫苯基)、呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫代哌喃基、噻噁基、異苯并呋喃基、苯并呋喃基、吡烯基、2H-吡咯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、四氫咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、四氫吡唑基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗒嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、(S-酮基或S,S-二酮基)-硫代嗎福啉基、吲哚基、一氮七圓烷基，二氮七圓烷基，尤其是1,4-二氮七圓烷基，異吲哚基、3H-吲

咪基、吡咪基、苯并咪唑基、香豆基、吡唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并硫苯基、二苯并苯硫基、吡嗪基、哌啶基、喹啉基、喹啉基、嘧啶基、喋啶基、呋唑基、 β -呋喃基、啡啶基、吡啶基、哌啶基、啡啶基、呋喃基、啡啶基、啡喃基、啡喃基、吡喃基、異吡喃基、吡喃基、苯并[1,3]二氧五環烯-5-基及2,3-二氫-苯并[1,4]二氧六環烯-6-基，此等基團之每一個係為未經取代，或被一或多個，較佳為至高三個取代基取代，取代基選自上文關於經取代芳基所提及者，及/或選自一或多個下列取代基：酮基(=O)、硫代羰基(=S)、亞胺基(=NH)、亞胺基-低碳烷基。

"芳烷基"係指經由烷基譬如甲基或乙基結合至分子之芳基，較佳為苯乙基或苄基，特別是苄基。同樣地，環烷基烷基與雜環基烷基表示經由烷基結合至分子之環烷基，或經由烷基結合至分子之雜環基。於各情況中，芳基、雜環基、環烷基及烷基可如上文定義經取代。

"治療"包括預防(防止)與治療處理，以及延遲疾病或病症之進展。

"蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病"(尤其是JAK2及/或JAK3激酶所媒介之疾病)係尤其是此種病症，其係以有利方式(例如一或多種病徵之改善、疾病展開之延遲、自疾病達到暫時或完全治癒)對蛋白質酪胺酸激酶之抑制有回

應，尤其是 JAK（較佳為 JAK2 及 / 或 JAK3）激酶或 TYK2 之抑制，更尤其是 JAK2 激酶（其中在欲被治療之疾病中，尤其是增生疾病，譬如腫瘤疾病、白血病、真性紅血球增多症、自發性血小板增多症及具有髓樣化生之骨髓纖維變性可被指出）及 / 或 JAK3 激酶之抑制（其中較佳為疾病譬如器官移植排斥、紅斑狼瘡、多發性硬化、風濕性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、克隆氏病、類型-1 糖尿病及得自類型-1 糖尿病之併發症之治療（例如藉由免疫壓抑）係被指出為較佳。

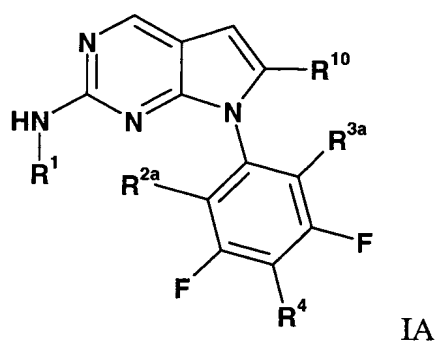
"鹽"（其意義為"或其鹽類"或者"或其鹽"，可單獨或與自由態式 I 化合物混合存在）係較佳為藥學上可接受之鹽。此種鹽係由具有鹼性氮原子之式 I 化合物形成，例如作成酸加成鹽，較佳係與有機或無機酸類，尤其是藥學上可接受之鹽。適當無機酸類係為例如鹵酸類，譬如鹽酸，硫酸或磷酸。適當有機酸類係為例如羧酸類或磺酸類，譬如反丁烯二酸或甲烷磺酸。對於單離或純化目的而言，亦可使用藥學上無法接受之鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅採用藥學上可接受之鹽或自由態化合物（在醫藥製劑形式可適用之情況下），且此等因此為較佳。鑒於呈自由態形式之新穎化合物與呈其鹽形式者間之密切關係，係包括可作為中間物使用之鹽，例如在新穎化合物之純化或確認上，應明瞭對前文與後文之自由態化合物之任何指稱，亦指其相應之鹽，按適當與權宜方式。

組合係指無論是在一個劑量單位形式中之固定組合，或

供合併投藥之配件套組，其中式I化合物與組合配對物(例如，如下文解釋之另一種藥物，亦被稱為"治療劑"或"共藥劑")可獨立地同時或個別地在時間間隔內投予，尤其是在此等時間間隔允許組合配對物顯示協力(例如增效)作用之情況下。"共同投藥"或"合併投藥"或其類似術語，當於本文中使用时，係意謂涵蓋經選擇組合配對物對有需要之單一病患(例如患者)之投藥，且係意欲包括治療服用法，其中藥劑未必藉由相同投藥途徑或同時投藥。於本文中使用时之"醫藥組合"一詞，係意謂由超過一種活性成份之混合或合併所造成之產物，且包括活性成份之固定與非固定組合兩者。"固定組合"一詞係意謂活性成份，例如式I化合物與組合配對物，呈單一實體或劑量形式，同時被投予患者。"非固定組合"一詞係意謂活性成份，例如式I化合物與組合配對物，係以個別實體被投予患者，無論是同時、共同或相繼，未有特定時間限制，其中此種投藥係提供兩種化合物在病患身體中之治療上有效含量。後者亦適用於雞尾酒療法，例如三種或更多種活性成份之投藥。

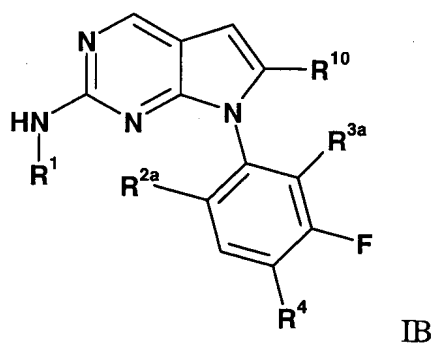
在較佳具體實施例中，其係獨立地、共同地或在任何組合或亞組合中為較佳，本發明係關於呈自由態鹼形式或呈酸加成鹽形式之式I化合物，其中取代基均如本文定義。

在一項具體實施例中，本發明係關於式IA化合物



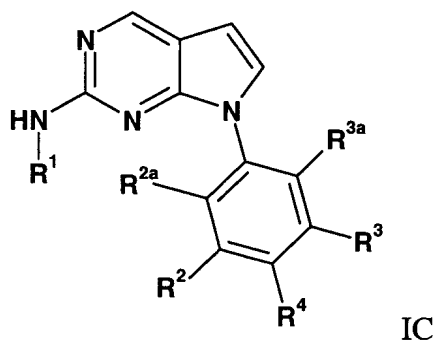
其中取代基均如關於式I化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式IB化合物



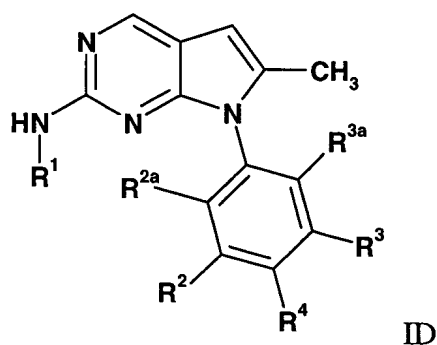
其中取代基均如關於式I化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式IC化合物



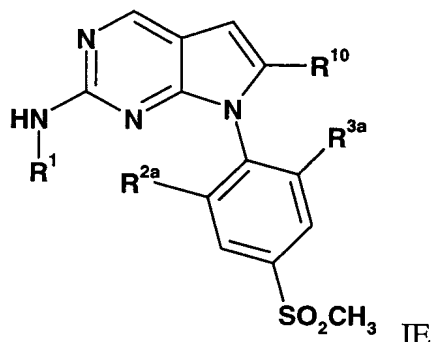
其中取代基均如關於式I化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式ID化合物



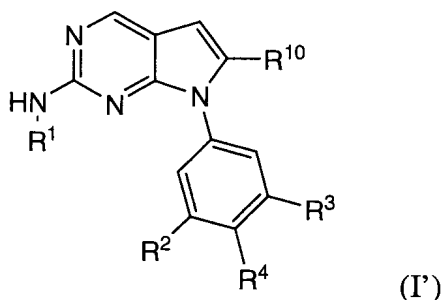
其中取代基均如關於式I化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式IE化合物



其中取代基均如關於式I化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{2a} 與 R^{3a} 均為 H，意即，此項具體實施例係關於式 I' 化合物：



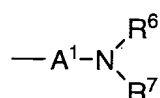
其中

R^1 表示未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之環烷基；

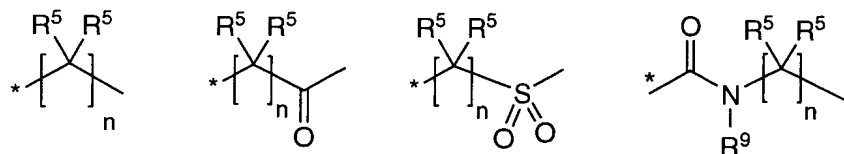
R^2 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^3 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^4 表示以下基團：



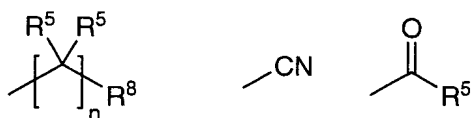
其中 A^1 表示下列基團之一：



其中經標示*之原子係結合至苯環；

或

R^4 表示下列基團之一：



R^5 互相獨立表示氫、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基，或和彼等所連接之碳一起形成環烷基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環
或

R^6 表示氫或視情況經取代之烷基，且

R^7 表示視情況經取代之烷基；

R^8 表示羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基氧基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基、低碳烷基-磺醯基、低碳-鹵烷基-磺醯基、環烷基-磺醯基、鹵環烷基-磺醯基、低碳烷基-亞磺醯基、低碳鹵烷基-亞磺醯基、環烷基-亞磺醯基、鹵環烷基-亞磺醯基；

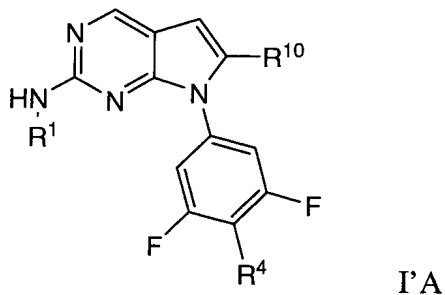
R^9 表示 H 或低碳烷基；

R^{10} 表示氫、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基；

n 表示 0, 1 或 2；

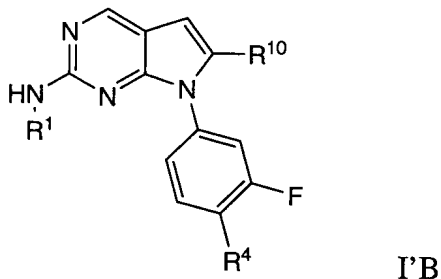
或其鹽。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式 I'A 化合物



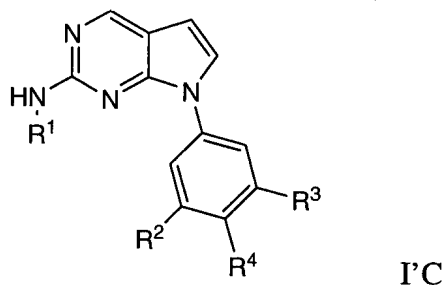
其中取代基均如關於式 I 化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式 I'B 化合物



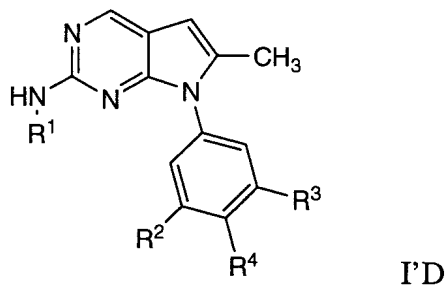
其中取代基均如關於式 I 化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式 I'C 化合物



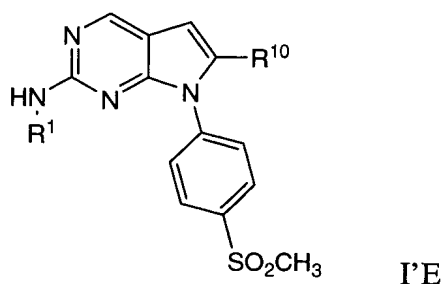
其中取代基均如關於式 I 化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式 I'D 化合物



其中取代基均如關於式 I 化合物所定義。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式 I'E 化合物



其中取代基均如關於式I化合物所定義。

A¹ 較佳係表示直接鍵結、羰基(-C(=O)-)或甲烷二基(-CH₂-)。

下述定義係適用於本文中所述之任何化學式。

R¹ 較佳係表示未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之芳基

其中該雜環基係選自不飽和、飽和或部份飽和雜環，其係為單環狀、雙環狀、三環狀或螺環狀，且具有4至16個環原子，其中一至四個雜原子係存在；

其中該芳基係選自芳族部份基團，具有6至14個環碳原子；其中該取代基係獨立選自一或多個，較佳為一至四個下列部份基團：C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基、鹵基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷醯胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷磺醯基-胺基-C₁-C₇-烷基、四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、酮基-四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、六氫吡啶基-C₁-C₇-烷基、六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、鹵基C₁-C₇-烷基或C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(胺基-C₁-C₇-烷基)-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、硫代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、S-單-或S,S-二酮基-硫

代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、胺甲鹽基-C₁-C₇-烷基、[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺鹽基-C₁-C₇-烷基、鹵基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、胺基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷鹽胺基、四氫吡咯并、酮基-四氫吡咯并、六氫吡啶基、六氫吡啶-1-基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、鹵基C₁-C₇-烷基或C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡啶-1-基、4-(胺基-C₁-C₇-烷基)-六氫吡啶-1-基、4-[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡啶-1-基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉基、C₁-C₇-烷磺鹽基胺基、胺甲鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基及/或(N'-單-或N',N'-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基-C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基、四氫吡咯-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、4-(C₁-C₇-烷基)六氫吡啶-1-羰基、嗎福啉-1-羰基、硫代嗎福啉-1-羰基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉-1-羰基、磺酸基、C₁-C₇-烷磺鹽基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基、胺磺鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺磺鹽基、嗎福啉基磺鹽基、硫代嗎福啉基磺鹽基、氰基及硝基。

R¹ 特佳係表示未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之芳基

其中該雜環基或芳基係選自下列組成之組群：苯基、萘基、氫茛基、吡咯、二氫吡咯、四氫吡咯、吡唑、

二氫吡唑、四氫吡唑、咪唑、二氫咪唑、四氫咪唑、三唑、三唑啉、三唑啉、四唑、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、呋咕(呋二唑)、二氧伍園、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、呋唑、呋唑啉、四氫呋唑、異呋唑、異呋唑啉、異呋唑啉、噻唑、噻唑啉、噻唑啉、異噻唑、異噻唑啉、異噻唑啉、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑啉、吡啉、六氫吡啉、、嗒咩、吡咩、六氫吡咩、三咩、哌喃、四氫哌喃、硫代哌喃、四氫硫代哌喃、呋咩、噻咩、二氧陸園烯、嗎福啉、喋呤、喋呤，及其相應之苯并環結雜環，例如吲哚、異吲哚、香豆素、香豆酮啉、異啉、啉，且

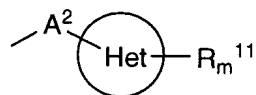
其中該雜環基或芳基係被一或多個，較佳為一至三個部份基團取代，取代基獨立選自下列組成之組群：C₁-C₇-烷基、(胺基、C₁-C₇-烷基-胺基、C₁-C₇-二烷基-胺基)-C₁-C₇-烷基、(胺基、C₁-C₇-烷基-胺基、C₁-C₇-二烷基-胺基)-C₁-C₇-烷氧基、鹵基C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷醯胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷磺醯基-胺基-C₁-C₇-烷基、四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、酮基-四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、六氫吡啉基-C₁-C₇-烷基、六氫吡咩-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、鹵基C₁-C₇-烷基或C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡咩-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(胺基-C₁-C₇-烷基)-六氫吡咩-1-基-C₁-C₇-烷基、4-[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡咩-1-基-C₁-C₇-烷基、嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、硫代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、

S-單 - 或 S,S-二 酮基 - 硫代嗎福啉基 -C₁-C₇-烷基、胺甲醯基 -C₁-C₇-烷基、[N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺甲醯基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺醯基 -C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺醯基 -C₁-C₇-烷基、鹵基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、胺基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷醯胺基、四氫吡咯并、酮基-四氫吡咯并、六氫吡啶基、六氫吡啶-1-基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基 -C₁-C₇-烷基、鹵基 C₁-C₇-烷基或 C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡啶-1-基、4-(胺基 -C₁-C₇-烷基)-六氫吡啶-1-基、4-[N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡啶-1-基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基 - 或 S,S-二 酮基硫代嗎福啉基、C₁-C₇-烷磺醯基胺基、胺甲醯基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基 -C₁-C₇-烷基、胺基 -C₁-C₇-烷基及 / 或 (N'-單 - 或 N',N'-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺基 -C₁-C₇-烷基)-胺甲醯基、四氫吡咯-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、4-(C₁-C₇-烷基)六氫吡啶-1-羰基、嗎福啉-1-羰基、硫代嗎福啉-1-羰基、S-酮基 - 或 S,S-二 酮基硫代嗎福啉-1-羰基、磺酸基、C₁-C₇-烷磺醯基、C₁-C₇-烷亞磺醯基、胺磺醯基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺磺醯基、嗎福啉基磺醯基、硫代嗎福啉基磺醯基、氰基及硝基。

R¹ 極特佳係表示雜環基、雜芳基或芳基，於各情況中為未經取代，或被一或多個(較佳為 0, 1 或 2 個取代基)取代，

其中該雜環基、雜芳基或芳基係選自下列組成之組

群：苯基、2-, 3-, 4-吡啶基、2-, 4-, 5-噻吩基、吡嗪基、3-, 4-噻吩基、3-, 4-, 5-吡嗪基、2-, 4-, 5-咪唑基、2-, 4-, 5-噁唑基、3-, 4-, 5-異噁唑基，且其中該取代基係選自下列組成之組群：氟基、氯基、氬基、 C_1 - C_4 -烷基（特別是甲基、乙基）、 C_1 - C_4 -烷氧基（特別是甲氧基）、羥基- C_1 - C_4 -烷基（特別是2-羥乙基）、鹵基 C_1 - C_4 -烷基（特別是 CF_3 ）、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基（特別是甲氧基甲基）、環丙基、環戊基、環丙基氧基、環戊氧基或以下基團



其中

A^2 表示單鍵、羰基、甲烷二基、1,1-乙烷二基、1,2-乙烷二基

Het 表示具有5或6個環原子之飽和雜環（特別是六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基）

m 表示0, 1或2

R^{11} 表示 C_1 - C_4 -烷基（特別是甲基、乙基）、 C_1 - C_4 -烷氧基（特別是甲氧基）、 C_1 - C_4 -烷氧羰基（特別是第三-丁氧羰基）、羥基- C_1 - C_4 -烷基（特別是2-羥乙基）、鹵基- C_1 - C_4 -烷基（特別是 CF_3 ）、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基（特別是甲氧基甲基）、環丙基、環丙基氧基。

在本文任何化學式中， R^1 較佳為芳基或雜芳基，各為未經取代或如本文定義經取代。

R^2 較佳係表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -

環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環烷基、 C_3-C_6 -鹵環烷基氧基。

R^2 特佳係表示氫、氟基、氯基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代。

R^2 極特佳係表示氫、氟基、氯基、甲基。

R^3 較佳係表示氫、鹵素、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -鹵烷基、 C_1-C_7 -鹵烷基氧基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_3-C_6 -環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環烷基、 C_3-C_6 -鹵環烷基氧基。

R^3 特佳係表示氫、氟基、氯基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代。

R^3 極特佳係表示氫、氟基、氯基、甲基。

當 R^2 及 / 或 R^3 係被連接至 R^5 或 R^7 以形成經稠合至 R^2/R^3 所連接之苯環之環狀部份基團時，所形成之稠合環系統較佳為 1,3-二氫-吡啶-2-酮，視情況在 1-位置上被低碳烷基譬如甲基取代，或 3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

R^{2a} 較佳係表示氫、鹵素、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -鹵烷基、 C_1-C_7 -鹵烷基氧基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_3-C_6 -環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環烷基、 C_3-C_6 -鹵環烷基氧基。

R^{2a} 特佳係表示氫、氟基、氯基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基

與氟基之取代基取代。

R^{2a} 極特佳係表示氫、氟基、氯基、甲基。

R^{2a} 更佳係表示氫或甲基，又更佳為氫。

R^{3a} 較佳係表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基。

R^{3a} 特佳係表示氫、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代。

R^{3a} 極特佳係表示氫、氟基、氯基、甲基。

R^{3a} 更佳係表示氫或甲基，又更佳為氫。

R^5 較佳係表示氫、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基，或兩個 R^5 和彼等所連接之碳一起形成環丙基。

R^5 特佳係表示氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基、環丙基。

R^5 極特佳係表示氫、甲基或環丙基。

R^6 與 R^7 較佳係和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環，被一或多個取代基取代，

其中該雜環為飽和，含有 5 或 6 個環原子，及 1, 2 或 3 個選自 N、O 及 S 之組群之雜原子，且

其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、羥基、鹵基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、

C_3-C_6 -環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環烷基、 C_3-C_6 -鹵環烷基氧基羥基- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷胺基、二- C_1-C_7 -烷胺基。

R^6 與 R^7 極佳係和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環，視情況被一至三個取代基取代，

其中該雜環係選自嗎福啉基、六氫吡啶基、噻吡啶基、四氫吡咯基，且

其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、氟基、氯基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、環丙基、環丙基氧基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- C_1-C_4 -烷胺基。

R^6 較佳係表示氫、視情況經取代之 C_1-C_7 -烷基，且

R^7 表示氫，視情況經取代之 C_1-C_7 -烷基，其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、羥基、鹵基、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -鹵烷基、 C_1-C_7 -鹵烷基氧基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_3-C_6 -環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環烷基、 C_3-C_6 -鹵環烷基氧基羥基- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷胺基、二- C_1-C_7 -烷胺基。

R^6 極佳係表示氫，且

R^7 極佳係表示正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基、正-丙基、異丙基、乙基或甲基，特別是第三-丁基，各係視情況經取代，其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、羥基、鹵基、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -鹵烷基、 C_1-C_7 -鹵烷基氧基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_3-C_6 -環烷基氧基、 C_3-C_6 -鹵環

烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基羥基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷胺基、二- C_1 - C_7 -烷胺基。

R^8 較佳係表示羥基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基、 C_1 - C_7 -烷基-磺醯基、 C_1 - C_7 -鹵烷基-磺醯基、 C_3 - C_6 -環烷基-磺醯基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基-磺醯基、 C_1 - C_7 -烷基-亞磺醯基、 C_1 - C_7 -鹵烷基-亞磺醯基、 C_3 - C_6 -環烷基-亞磺醯基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基-亞磺醯基。

R^8 特佳係表示羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、鹵甲氧基、甲基羰基、甲磺醯基(H_3CSO_2-)、環丙基磺醯基。

R^8 極特佳係表示羥基、甲氧基或甲磺醯基。

R^9 較佳係表示氫、 C_1 - C_7 -烷基。

R^9 特佳係表示氫、 C_1 - C_4 -烷基。

R^9 極特佳係表示氫。

R^{10} 較佳係表示氫、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基。

R^{10} 特佳係表示氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基、環丙基。

R^{10} 極特佳係表示氫或甲基。

n 較佳係表示 0 或 1。

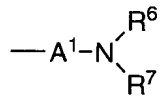
n 特佳係表示 0。

n 進一步特佳係表示 1。

在更有利具體實施例中， n 表示 0，且 R^8 表示 $-SO_2CH_3$ 。

在又更有利具體實施例中， n 表示 0 或 1，且 R^4 表示以下

基團：



如上文所定義，更佳情況是，其中此基團係如上文定義，且 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成嗎福啉基、六氫吡啶基、噻吡啶基或四氫吡咯基，各係視情況經取代，最佳情況是， R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之嗎福啉基，其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $\text{C}=\text{O}$ 或 SO_2 中）、羥基、鹵基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基、羥基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷胺基、二- C_1 - C_7 -烷胺基。

在更有利具體實施例中， R^2 與 R^3 之至少一個不表示氫。

在更有利具體實施例中， R^1 為視情況經取代之芳基，選自下列組成之組群：苯基、萘基，其每一個係為未經取代，或被一至三個部份基團取代，取代基獨立選自下列組成之組群： C_1 - C_7 -烷基、胺基- C_1 - C_7 -烷基、鹵基- C_1 - C_7 -烷基、 N - C_1 - C_7 -烷鹽胺基- C_1 - C_7 -烷基、 N - C_1 - C_7 -烷磺鹽基-胺基- C_1 - C_7 -烷基、四氫吡咯并- C_1 - C_7 -烷基、酮基-四氫吡咯并- C_1 - C_7 -烷基、六氫吡啶基- C_1 - C_7 -烷基、六氫吡啶-1-基- C_1 - C_7 -烷基、4-(C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷基、鹵基 C_1 - C_7 -烷基或 C_3 - C_{10} -環烷基)-六氫吡啶-1-基- C_1 - C_7 -烷基、4-(胺基- C_1 - C_7 -烷基)-六氫吡啶-1-基- C_1 - C_7 -烷基、4-[N -單-或 N,N -二-(C_1 - C_7 -烷胺基)- C_1 - C_7 -烷基]-六氫吡啶-1-基- C_1 - C_7 -烷基、嗎福啉基- C_1 - C_7 -烷基、硫代嗎福啉基- C_1 - C_7 -烷基、 S -單-或 S,S -二酮

基-硫代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、胺甲鹽基-C₁-C₇-烷基、[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺鹽基-C₁-C₇-烷基、鹵基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、胺基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷鹽胺基、四氫吡咯并、酮基-四氫吡咯并、六氫吡啶基、六氫吡啶-1-基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、鹵基C₁-C₇-烷基或C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡啶-1-基、4-(胺基-C₁-C₇-烷基)-六氫吡啶-1-基、4-[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡啶-1-基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉基、C₁-C₇-烷磺鹽基胺基、胺甲鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基及/或(N'-單-或N',N'-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基-C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基、四氫吡咯-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、4-(C₁-C₇-烷基)六氫吡啶-1-羰基、嗎福啉-1-羰基、硫代嗎福啉-1-羰基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉-1-羰基、磺酸基、C₁-C₇-烷磺鹽基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基、胺磺鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺磺鹽基、嗎福啉基磺鹽基、硫代嗎福啉基磺鹽基、氰基及硝基；例如，其較佳可為苯基或萘基，其係被一或多個，尤其是一至四個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：C₁-C₇-烷氧基、胺甲鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基及/或C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基、N-單-或N,N-二-[[未經取代、N'-單-或N',N'-二-(C₁-C₇-烷基)-取代]-胺甲鹽基、胺磺鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺磺

鹽基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-C₁-C₇-烷基六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基硫代嗎福啉及S,S-二酮基硫代嗎福啉基，在R²之情況中，未經取代或經取代之芳基較佳為苯基或萘基，其係為未經取代，或被一或多個，尤其是至高三個，更尤其是至高兩個取代基，較佳係不在鄰位上，更佳係在間位上被不超過一個取代基，最佳係在間-上被一個取代基及/或在對位上之一個取代基，最佳係在間位上被一個取代基，或尤其是在對位上之一個取代，其中取代基係獨立選自下列組成之組群：C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷鹽胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷磺鹽基-胺基-C₁-C₇-烷基、胺甲鹽基-C₁-C₇-烷基、[N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺鹽基-C₁-C₇-烷基、鹵基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、胺基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷鹽胺基、C₁-C₇-烷磺鹽基胺基、胺甲鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基、C₁-C₇-烷磺鹽基、胺磺鹽基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺磺鹽基、嗎福啉基磺鹽基、硫代嗎福啉基磺鹽基、氰基及硝基。

在更有利具體實施例中，R¹為視情況經取代之芳基，選自下列組成之組群：苯基、(尤其是3,4,5-)三甲氧基苯基*、(尤其是3,4-或3,5-)二甲氧基苯基*、(尤其是4-)嗎福啉基苯基、(尤其是4-)N-(2-甲氧基乙基)-胺甲鹽基苯基*或(尤其是4-)N,N-(2-二甲胺基-乙基)-胺甲鹽基苯基*、(尤其是4-)二甲胺基羰基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是4-)-(較佳為4-)-(2-甲

氧基-乙基-六氫吡咩-(尤其是1-)基-(尤其是3-)-甲基-苯基、
 (尤其是4-)四氫吡咯-1-羰基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是
 3-)甲基-(尤其是4-)-4-甲基六氫吡咩-1-羰基-苯基、(尤其是3-
 或4-)-4-甲基-六氫吡咩-1-基-苯基*、(尤其是4-)-4-乙基-六氫吡
 咩-1-基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是4-)-4-甲基-六氫吡咩-
 1-基-(尤其是3-)氟基-苯基、(尤其是4-)-六氫吡咩-1-基-苯基、
 (尤其是4-)-4-環丙基-六氫吡咩-1-基-苯基、(尤其是4-)-4-(2-二
 甲胺基乙基)-六氫吡咩-1-基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是
 4-)-4-異丙基-六氫吡咩-1-基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是
 4-)-N,N-二乙胺基羰基-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是4-)-乙
 基六氫吡咩-1-羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)-4-乙基
 六氫吡咩-1-基甲基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)-N-甲胺
 基羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)-4-(3,3,3-三氟丙基)-
 六氫吡咩-1-基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)-4-(2-(N',N'-二
 甲胺基)乙基)-胺基羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)-甲
 烷磺醯基-苯基*、(尤其是4-)-[(尤其是2-)-酮基-四氫吡咯-1-
 基]-苯基、(尤其是4-)-N,N-二乙胺基羰基-(尤其是3-)甲氧苯
 基、(尤其是3-)-4-甲基六氫吡咩-1-基-(尤其是4-)-甲基-苯基、
 (尤其是3-)-4-甲基六氫吡咩-1-基-(尤其是4-)-甲氧基-苯基*、
 (尤其是3-或4-)-嗎福啉基甲基-(尤其是4-或3-)-甲基-苯基、
 (尤其是2-)-乙醯胺基-氫茛-(尤其是5-)-基、(尤其是2-)-酮基-2,3-
 二氫吲哚-(尤其是5-)-基、(尤其是4-)-甲基亞磺醯基-苯基、(尤
 其是4-)-甲氧苯基、(尤其是4-)-甲基-(尤其是3-)-甲氧苯基、(尤
 其是4-)-N-(2-甲氧基乙基)-胺基羰基-苯基、(尤其是4-)-N,N-二

甲基胺甲鹽基-苯基、(尤其是3-)甲烷磺鹽基胺基-苯基、(尤其是4-)甲氧羰基-(尤其是3-)甲氧基-苯基、(尤其是4-)N,N-二甲基胺甲鹽基-(尤其是3-)甲氧基-苯基、(尤其是4-)-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-(尤其是3-)甲基-苯基*、(尤其是4-)N-(2-(N',N'-二甲胺基乙基)-N-甲基-胺甲鹽基-(尤其是3-)甲基-苯基*、1,3-二甲基-酮基-1H-吡啶-5-基、(尤其是3-或4-)嗎福啉基-(尤其是4-或3-)甲基-苯基*、(尤其是4-)嗎福啉基甲基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)嗎福啉-1-羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)N-2-(甲氧基乙基)胺基羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是4-)N-(3-N',N'-二甲胺基丙基)胺基-羰基-(尤其是3-)甲基-苯基、(尤其是5-)甲基-(尤其是6-)甲氧基-吡啶-3-基、(尤其是4-)二甲基胺甲鹽基-(尤其是3,5-)二甲基-苯基、(尤其是4-)二甲基胺甲鹽基-(尤其是3-)乙基-苯基、(尤其是4-)N,N-二甲基胺甲鹽基-(尤其是3-)甲基-苯基或(尤其是4-)嗎福啉基-(尤其是3-)氰基-苯基；其中以星號(*)標示之部份基團係為尤佳，如其中其位置係被賦予在"尤其是"之後之部份基團)。

在更有利具體實施例中，R¹為視情況經取代之雜環基，選自下列組成之組群：較佳為吡啶基、嘧啶基、吡唑基、硫苯基、吡咯基、咪唑基或1H-苯并咪唑基，其每一個係為未經取代，或被一至三個部份基團取代，取代基獨立選自上文所提及作為芳基R¹之取代基者，或尤其是選自下列組成之組群：C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷鹽胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷磺鹽基-胺基-C₁-C₇-烷基、胺甲

鹽基 -C₁-C₇-烷基、[N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺鹽基 -C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺鹽基 -C₁-C₇-烷基、鹵基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、胺基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-烷鹽胺基、C₁-C₇-烷磺鹽基胺基、胺甲鹽基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺甲鹽基、C₁-C₇-烷磺鹽基、胺磺鹽基、N-單 - 或 N,N-二 -(C₁-C₇-烷基)-胺磺鹽基、嗎福啉基磺鹽基、硫代嗎福啉基磺鹽基、硫代嗎福啉基亞磺鹽基、氰基及硝基。

在更有利具體實施例中，R¹表示苯基或吡啶基，於各情況中視情況被一或兩個取代基取代，取代基係選自下列組成之組群：C₁-C₄-烷基(特別是甲基)、C₁-C₄-烷氧基(特別是甲氧基)、鹵基(特別是氟基)、N-甲基-N-六氫吡啶基-甲基、N-甲基-N-六氫吡啶基-羰基、3,5-二甲基-N-六氫吡啶基。

本發明進一步關於式(I)化合物之藥學上可接受前體藥物。

本發明進一步關於式(I)化合物之藥學上可接受新陳代謝產物。

本發明尤其是關於實例中所予之式I化合物，以及其中所述之製法。

該式I化合物具有如前文與後文所述之有價值藥理學性質。其係抑制各種蛋白質酪胺酸激酶，且尤其是JAK2及/或JAK3-受體酪胺酸激酶。式I化合物較佳係針對JAK2與JAK3顯示選擇性，勝過JAK1與TYK2激酶。式I化合物最佳

係針對 JAK2 顯示選擇性，勝過其他 JAK 族群激酶，意即選擇性較佳係針對 JAK2 顯示，勝過 JAK1、JAK3 及 TYK2 激酶。

式 I 化合物較佳係選擇性地顯示對 JAK2 抑制，當與其他激酶比較時，例如 cMet、cKit、ALK 及 / 或 PDGFRa。

式 I 化合物典型上顯示對 JAK2 抑制之 IC₅₀ 值在 < 0.003 至 2 微莫耳 l-1 之範圍內，較佳為 < 0.003 至 1 微莫耳 l-1，更佳為 < 0.003 至 0.100 微莫耳 l-1，又更佳為 < 0.003 至 0.050 微莫耳 l-1。

本發明化合物作為 JAK/TYK 激酶活性抑制劑之功效可如下述被証實(其結果係於本專利說明書末給予)：

JAK/TYK-激酶族群之全部四種激酶係作為含有活性激酶功能部位之經純化重組 GST-融合蛋白質使用。GST-JAK1(866-1154)、GST-JAK3(811-1124)及 GST-TYK2(888-1187)係經表現，且藉由在 EPK 生物學單位下之親和層析法純化。GST-JAK2(808-1132)係購自 Invitrogen (Carlsbad, USA, #4288)。

此激酶檢測係以 Caliper 移動性轉變檢測為基礎，使用 LabChip 3000 系統。此項技術係類似毛細電泳法，且利用受質與產物在微流體晶片中之電荷驅動分離。

所有激酶反應係在 384 井微滴定板中，於 18 微升之總反應體積中進行。檢測板係以每井 0.1 微升之待測化合物，在適當試驗濃度中製成，如在段落 "化合物稀釋液之製備" 中所述。反應係藉由將 9 微升受質混合物(由肽與 ATP 所組成)與 9 微升激酶稀釋液合併而開始。將反應物在 30°C 下培養 60 分鐘，並藉由添加 70 微升終止緩衝劑(100 mM Hepes, 5%

DMSO, 0.1% 塗覆試劑, 10 mM EDTA, 0.015% Brij 35) 而被停止。

螢光標識之合成肽係在所有反應中作為受質使用。衍生自 IRS-1 順序之肽 (IRS-1 肽, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂) 係用於 JAK1 與 TYK2, 而被稱為 JAK3tide 之肽 (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH₂) 係用於 JAK2 與 JAK3。特定檢測條件係描述於表 1 中：

表 1：個別激酶檢測之檢測條件

激酶	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
緩衝劑	50 mM Hepes, pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 12 mM MgCl ₂	50 mM Hepes, pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl ₂	50 mM Hepes, pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 1.5 mM MgCl ₂	50 mM Hepes, pH 7.5, 0.02% Tween 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl ₂
DMSO	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%
激酶濃度	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
受質肽濃度	5 μM	2 μM	2 μM	5 μM
ATP 濃度	40 μM	20 μM	80 或 18 μM	30 μM

將終止之反應物轉移至 Caliper LabChip 3000 讀取器, 且各反應之轉換係藉由測定受質/產物比例進行度量。

化合物稀釋液之製備

使待測化合物溶於 DMSO (10 mM) 中, 並藉由個別化合物輪轂轉移至帶有獨特 2D 基質晶片之 1.4 毫升平底或 V 形 Matrix 管片中。此等晶片之編號係獨特地連結至個別化合物確認編號。若不立即使用, 則將儲備溶液儲存於 -20°C 下。關於試驗程序, 係將小玻瓶解凍, 並藉由掃描器確認, 而其中係產生工作單, 其係導引後續工作步驟。

化合物稀釋液係在 96 井板中製成。此格式使得能夠進行

最高40種個別待測化合物在8種濃度(單一點)下之檢測，包含4種參考化合物。稀釋擬案包括預稀釋板、母板及檢測板之製造：

預稀釋板：96聚丙烯井板係作為預稀釋板使用。製備總計4個預稀釋板，包含10種待測化合物，各在板位置A1-A10上，一種標準化合物在A11上，而一種DMSO對照組在A12上。所有稀釋步驟係於HamiltonSTAR機器人上進行。

母板：將包含標準化合物之100微升個別化合物稀釋液，與4個"預稀釋板"之對照組，轉移至384"母板"中，個別在90% DMSO中包含下列濃度1,820、564、182、54.6、18.2、5.46、1.82及0.546 μM 。

檢測板：接著製備相同檢測板，其方式是以吸量管吸取母板之100毫微升各化合物稀釋液至384-井"檢測板"中。然後，係將化合物與9微升檢測成份加上9微升酵素混合，其係相應於1:181稀釋步驟，使得最後濃度能夠個別為10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.03、0.01及0.003 μM 。母板之製備係藉由Matrix PlateMate Plus機器人操作，且檢測板之複製係藉由HummingBird機器人。

以此等研究為基礎，本發明之化合物係顯示治療功效，尤其是針對依賴蛋白質激酶之病症，尤其是藉由JAK/TYK激酶活性所媒介之增生疾病。

STAT核移位作用檢測：

或者，本發明化合物作為JAK/STAT途徑抑制劑之活性可如下述被証實(其結果係於本專利說明書末給予)：

中等通過量(96-井格式)細胞自動化螢光顯微鏡術 Cellomics 檢測可例行性地用以評估 Janus 激酶 (JAK) 之功能性活化作用，以其受質之核移位作用、轉錄之訊息轉導物與活化劑 (STAT) 為基礎。核移位作用可無論是在以經融合至綠色螢光蛋白質 (GFP) 之 STAT1 安定地轉染之 HT1080 纖維肉瘤細胞中，或在以經融合至綠色螢光蛋白質 (GFP) 之 STAT5 安定地轉染之 U-2 OS 骨肉瘤細胞中監測。HT1080 細胞以干擾素- γ (IFN- γ) 之刺激會造成 STAT1-GFP 之 JAK1/JAK2-依賴性核移位作用，然而 U-2 OS 細胞以重組人類促紅血球生成素 (rhEpo) 之刺激會造成 STAT5-GFP 之 JAK2-依賴性核移位作用，此兩者可使用 Cellomics Cyto/NucTrans 包裝軟體定量。此項檢測可用以提供 STAT-GFP 之核-細胞質差別 (NCD) 之評估，使用 Hoechst 染料，以界定核之邊界。

安定地表現 *GFP-STAT1* 之 HT1080 纖維肉瘤細胞之產生：

HT1080 纖維肉瘤細胞可得自 ATCC，且可在具有 10% FCS 之 α 改質 Eagle 培養基中培養。可將細胞以 pEGFP-N2 STAT1 轉染，使用 Fugene 6 轉移感染試劑，按照製造者之擬案。在轉染之後 24 小時，培養基可被置換，且經選擇在 1 毫克/毫升基因素中。

安定地表現 *STAT5a-GFP* 與 *EpoR* 之 U2OS 細胞之產生：

U-2 OS 骨肉瘤細胞可得自 ATCC，且可在經補充 10% FCS 與 2 mM L-麩醯胺之標準 RPMI 培養基中培養。可將細胞以 STAT5a-GFP 安定地轉染，使用帶脂胺 (Lipofectamine)，按照製造者之擬案。於轉染之後 24 小時，培養基可被置換，且經

選擇在 400 微克/毫升基因素中。接著，可將細胞以 EpoR 安定地轉染，使用帶脂胺 (Lipofectamine)，按照製造者之擬案。於轉染之後 24 小時，培養基可被置換，且細胞係經選擇在 100 微克/毫升潮霉素 B 中。

化合物儲備液之製備：

可使化合物溶於 DMSO 中，至最後儲備液濃度為 10 mM，並在 4°C 下以液份儲存。可將化合物在 100% DMSO 中，於 10 mM、3 mM、1 mM、0.3 mM、0.1 mM、0.03 mM、0.01 mM 及 0.003 mM 下預先稀釋。接著，可將化合物在培養基中稀釋，並以 50 微升添加至細胞中。所測試之最後化合物濃度可為 10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M 及 0.003 μ M，且最後 DMSO 濃度可為 0.1%。

Cellomics 核 STAT-GFP 移位作用檢測：

可將 HT1080 STAT1-GFP 細胞在密度為每井 10,000 個細胞下，接種於透明-底部黑色 96-井 Packard View-Plates™ 中。16-24 小時後，可將細胞以 100 毫微克/毫升 IFN- γ 處理 2 小時，於預熱 PBS 中洗滌兩次，及在 200 微升預熱固定溶液 (PBS，3.7% 甲醛) 中固定 10 分鐘。可將板在 200 微升 PBS 中洗滌兩次，並在 100 微升 DNA-染色溶液 (PBS，0.5 微克/毫升 Hoechst-33342) 中培養 1 分鐘，經保護而免於光線。然後，可將板在 PBS 中洗滌一次，且最後每井添加 200 微升 PBS。可無論是將最後以黑色黏著劑覆蓋之板直接地讀取，或儲存於 4°C 下，以供稍後成像。於適當情況下，可在以 IFN- γ 刺激之前 30 分鐘添加化合物。

可將 U-2 OS 在細胞密度為每井 12,000 個細胞下，接種於透明-底部黑色 96-井 Packard View-Plates™ 中。隔天，可移除培養基，且被含有無論是媒劑 (DMSO) 或經增加濃度之待測化合物之培養基置換，在 37°C 下歷經 30 分鐘。然後，細胞可藉由每井添加 10 微升 50 U/毫升 rhEpo 而被刺激 1 小時，以獲得 5 U/毫升 rhEpo，作為最後濃度。在處理之後，可按上述將細胞固定及處理。

藉由 Cellomics 自動化螢光顯微鏡術成像與分析之 STAT-GFP 核移位作用度量：

可將板在裝有水銀-氙白光照射源與 Zeiss Axiovert 倒置顯微鏡之 Cellomics® 陣列掃描 II 自動化螢光顯微鏡板讀取器上讀取，使用 XF100 二色性/發射濾光鏡立方體與配對激發濾光鏡，10x 放大倍率與 0.3 數值孔徑物鏡。影像獲取與分析可使用定製擬案，以"核移位作用"生物應用為基礎進行。對於各井，可獲取多重影像(範圍)，直到使用兩個 2 通道計算出最少 1000 個細胞為止：通道 1 (Hoechst) = 焦距 + 核遮蔽，通道 2 (GFP) = 在如下文所概述之遮蔽區域中之信號定量。核可首先以 Hoechst 染色及關於各核所產生之遮蔽為基礎經確認，其係接著充作模板，以產生圓形(向內侵蝕達 1 個像素)及 3 個像素寬之圈狀環(向外偏離達 1 個像素)，其中 GFP 之核與細胞質強度係個別在其相應之通道中定量。高含量分析係每個細胞產生許多度量值，且在核與細胞質遮蔽間之 GFP 強度差別可經選擇作為亞細胞 STAT-GFP 重新定位之一種度量方式。所形成之數值可針對井中之所有細

胞平均，以恢復單一度量值加上標準偏差。

為產生 IC_{50} 值，未經處理細胞之核-細胞質 STAT-GFP 差別可作為基線使用，且下列方程式係用以測定核移位作用上之百分比增加：百分比 = $100 * (\text{經預處理與刺激之 NCD 化合物} - \text{未經處理之 NCD}) / (\text{經 DMSO-預處理與刺激之 NCD} - \text{未經處理之 NCD})$ 。於此等檢測中，式 (I) 化合物一般係在 1-10000 nM 之範圍內抑制 JAK2 激酶。

式 I 化合物之活性亦可於活體內測定：

● 於活體內之 JAK-2

此檢測可如由 G. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R. L. Levine, B. H. Lee, D. G. Gilliland, Blood 第一版文件，線上發表於 2006 年 2 月 14 日；DOI 10.1182/blood-2005-12-4824 所述進行。

以此等研究為基礎，根據本發明之式 I 化合物係顯示治療功效，尤其是針對依賴蛋白質激酶之病症，尤其是 JAK2 激酶活性所媒介之增生疾病。

此外，其他蛋白質激酶可藉由本發明化合物抑制，譬如 Tyk2、c-src、Flt-3、KDR 及其他，對於其每一個，試驗系統係為此項技藝中已知。

式 I 化合物可單獨或併用一或多種其他治療劑投藥，可能組合療法採用固定組合之形式，或本發明化合物與一或多種其他治療劑之投藥係交錯或互相獨立地給予，或固定組合與一或多種其他治療劑之合併投藥。式 I 化合物可此外或另外特別針對腫瘤治療而被投予，且併用化學療法、放射療法、免疫療法、手術介入或此等之組合。長期治療

在如上述其他治療策略之環境中係同樣地可為輔助療法。其他可能治療法係為於腫瘤退化之後維持病患狀態之療法，或甚至是化學預防療法，例如在處於危險之病患中。

因此，式I化合物可有利地與其他抗增生化合物併用。此種抗增生化合物，包括但不限於芳香酶抑制劑；抗雌激素劑；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組織蛋白脫乙酰酶抑制劑；引致細胞分化過程之化合物；環氧化酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅瘤抗代謝物；鉑化合物；瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物，及其他抗血管生成化合物；瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；促性腺激素釋放因子催動劑；抗雄性激素劑；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物回應改變劑；抗增生抗體；乙酰肝素酶抑制劑；Ras致癌基因異構重組物之抑制劑；調聚酶抑制劑；蛋白質降解體抑制劑；用於治療血液學惡性病之化合物；瞄靶、降低或抑制Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑，譬如17-AAG (17-烯丙基胺基吉丹那黴素(geldanamycin), NSC330507)、17-DMAG (17-二甲胺基乙胺基-17-脫甲氧基-吉丹那黴素(geldanamycin), NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010，得自Conforma治療劑；天莫洛醯胺(temozolomide)(TEMODAL®)；激動素紡錘體蛋白質抑制劑，譬如SB715992或SB743921，得自GlaxoSmithKline，或戊烷脒/氯丙吡(chlorpromazine)，得自CombinatoRx；MEK抑制劑，譬如ARRY142886，得自Array PtoPharma，AZD6244，得自

AstraZeneca，PD181461，得自Pfizer，甲醯四氫葉酸、EDG結合劑、抗白血病化合物、核糖核苷酸還原酶抑制劑、S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑、抗增生抗體或其他化學治療化合物。再者，替代或另外，其可與其他腫瘤治療途徑合併使用，包括手術、電離輻射、光動態療法、植入物，例如使用皮質類固醇、激素，或其可作為放射敏化劑使用。而且，在消炎及/或抗增生治療上，係包括與消炎藥物併用。組合亦可能使用抗組織胺藥物、支氣管擴張藥物、NSAID或化學細胞活素受體之拮抗劑。

於本文中使用的"芳香酶抑制劑"一詞，係關於抑制雌激素製造之化合物，意即受質雄烯二酮與孕酮之個別轉化成雌酮與雌二醇。此術語包括但不限於類固醇，尤其是阿塔美斯坦 (atamestane)、約克美斯烷 (exemestane) 及弗美斯烷 (formestane)，且特別是非類固醇，尤其是胺基導眠能 (aminoglutethimide)、洛果乙醯胺 (roglethimide)、吡啶并苯乙哌啶酮、三洛斯坦 (trilostane)、羧丸內脂、酮基康唑 (ketokonazole)、波羅唑 (vorozole)、發德羅唑 (fadrozole)、安那史唑 (anastrozole) 及列特羅唑 (letrozole)。約克美斯烷 (exemestane) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AROMASIN。弗美斯烷 (formestane) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 LENTARON。發德羅唑 (fadrozole) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AFEMA。安那史唑 (anastrozole) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ARIMIDEX。列特羅唑 (letrozole) 可例如以其被銷售時之形

式投藥，例如以商標 FEMARA 或 FEMAR。胺基導眠能 (aminoglutethimide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ORIMETEN。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用的"抗雌激素劑"一詞，係關於在雌激素受體層次下拮抗雌激素作用之化合物。此術語包括但不限於他摩西吩 (tamoxifen)、弗爾威斯傳 (fulvestrant)、瑞洛西吩 (raloxifene) 及瑞洛西吩 (raloxifene) 鹽酸鹽。他摩西吩 (tamoxifen) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 NOLVADEX。瑞洛西吩 (raloxifene) 鹽酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 EVISTA。弗爾威斯傳 (fulvestrant) 可按 US 4,659,516 中所揭示者進行調配，或其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FASLODEX。包含抗雌激素劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療雌激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用的"抗雄激素劑"一詞，係關於能夠抑制雄激素之生物學作用之任何物質，且包括但不限於二卡如醯胺 (bicalutamide)(CASODEX)，其可例如按 US 4,636,505 中所揭示者進行調配。

於本文中使用的"促性腺激素釋放因子催動劑"一詞，包括但不限於阿巴瑞利斯 (abarelix)、郭捨瑞林 (goserelin) 及郭捨瑞林醋酸鹽。郭捨瑞林係揭示於 US 4,100,274 中，且可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOLADEX。阿巴瑞

利斯 (abarelix) 可例如按 US 5,843,901 中所揭示者調配。

於本文中使用的 "拓撲異構酶 I 抑制劑" 一詞，包括但不限於拓波提肯 (topotecan)、吉馬提肯 (gimatecan)、伊利諾提肯 (irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及巨分子喜樹鹼共軛物 PNU-166148 (WO99/ 17804 中之化合物 A1)。伊利諾提肯 (irinotecan) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CAMPTOSAR。拓波提肯 (topotecan) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 HYCAMTIN。

於本文中使用的 "拓撲異構酶 II 抑制劑" 一詞，包括但不限於蔥環素，譬如多克索紅菌素 (包括微脂粒配方，例如 CAELYX)、道諾紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素與內莫紅菌素 (nemorubicin)、蔥醌絲裂黃酮 (mitoxantrone) 與洛索山酮 (losoxantrone)，及鬼白素衣托糖苷 (etoposide) 與天尼苷 (teniposide)。衣托糖苷 (etoposide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ETOPOPHOS。天尼苷 (teniposide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VM 26-BRISTOL。多克索紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN。表紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMORUBICIN。依達紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZAVEDOS。絲裂黃酮 (mitoxantrone) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 NOVANTRON。

"微管活性化合物" 一詞係關於微管安定化、微管去安定化化合物及微管素聚合抑制劑，包括但不限於紅豆杉烷

類，例如培克里他索 (paclitaxel) 與多謝他索 (docetaxel)，長春花植物鹼，例如長春花鹼，尤其是長春花鹼硫酸鹽，長春新鹼，尤其是長春新鹼硫酸鹽，以及威諾賓 (vinorelbine)、迪斯可得內酯 (discodermolide)、胭脂素及艾波希酮 (epothilone) 及其衍生物，例如艾波希酮 B 或 D 或其衍生物。培克里他索 (paclitaxel) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如紅豆杉醇 (TAXOL)。多謝他索 (docetaxel) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 TAXOTERE。長春花鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VINBLASTIN R.P。長春新鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMISTIN。迪斯可得內酯 (discodermolide) 可例如按 US 5,010,099 中所揭示者獲得。亦包括者為艾波希酮衍生物，其係揭示於 WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 及 WO 00/31247 中。尤佳者為艾波希酮 A 及 / 或 B。

於本文中使用的 "烷基化化合物" 一詞，包括但不限於環磷醯胺、依發斯醯胺 (ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥或亞硝基脲 (BCNU 或 Gliadel)。環磷醯胺可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CYCLOSTIN。依發斯醯胺 (ifosfamide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 HOLOXAN。

"組織蛋白脫乙酰酶抑制劑" 或 "HDAC 抑制劑" 術語，係關於會抑制組織蛋白脫乙酰酶且具有抗增生活性之化合物。這包括揭示於 WO 02/22577 中之化合物，尤其是 N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-

丙烯醯胺、N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其藥學上可接受之鹽。其進一步尤其是包括癸二醯基醯基苯胺異羧酸(SAHA)。

"抗贅瘤抗代謝物"一詞，包括但不限於5-氟尿嘧啶或5-FU、卡配西塔賓(capecitabine)、真西塔賓(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物，譬如5-氮胞苷，與得西塔賓(decitabine)、胺甲喋呤及伊達催克沙特(edatrexate)，以及葉酸拮抗劑，譬如佩美催西得(pemetrexed)。卡配西塔賓(capecitabine)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標XELODA。真西塔賓(gemcitabine)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標GEMZAR。

於本文中使用的"鉑化合物"一詞，包括但不限於碳氯胺鉑、順氯胺鉑、順氯胺鉑及草酸鉑。碳氯胺鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CARBOPLAT。草酸鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ELOXATIN。

於本文中使用的"瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性"；或"蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物"；或"其他抗血管生成化合物"一詞，包括但不限於：蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑，或脂質激酶抑制劑，例如：

a) 瞄靶、降低或抑制血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)、SU101、SU6668及

GFB-111；

b) 瞄靶、降低或抑制成纖維細胞生長因子受體(FGFR)活性之化合物；

c) 瞄靶、降低或抑制似胰島素生長因子受體I (IGF-IR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其是會抑制IGF-I受體之激酶活性之化合物，譬如WO 02/092599中所揭示之化合物，或以IGF-I受體或其生長因子之胞外功能部位為標的之抗體；

d) 瞄靶、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶族群活性之化合物，或也弗林(ephlin) B4抑制劑；

e) 瞄靶、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶族群活性之化合物；

f) 瞄靶、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；

g) 瞄靶、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)；

h) 瞄靶、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶-(PDGFR族群之一部份)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶族群活性之化合物，尤其是會抑制c-Kit受體之化合物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)；

i) 瞄靶、降低或抑制c-Abl族群成員，其基因稠合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制c-Abl族群成員及其基因融合產物活性之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)或尼洛提尼伯(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；

PD173955，得自 ParkeDavis；或達沙汀尼伯 (dasatinib)(BMS-354825)；

j) 瞄靶、降低或抑制蛋白質激酶 C (PKC) 成員與絲胺酸/蘇胺酸激酶之 Raf 族群，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt 及 Ras/MAPK 族群成員及/或環素依賴性激酶族群 (CDK) 成員活性之化合物，且尤其是 US 5,093,330 中所揭示之星形孢素衍生物，例如米多星孢素；其他化合物之實例，包括例如 UCN-01、沙吩果 (safingol)、BAY 43-9006、布里歐制菌素 1、培利弗辛 (Perifosine)；依莫弗辛 (Ilmofofosine)；RO 318220 與 RO 320432；6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物，譬如 WO 00/09495 中所揭示者；FTI；PD184352 或 QAN697 (P13K 抑制劑) 或 AT7519 (CDK 抑制劑)；

k) 瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，包括愛馬汀尼伯 (imatinib) 甲烷磺酸鹽 (GLEEVEC) 或色磷素。色磷素較佳為低分子量 ($M_r < 1500$) 化合物或其藥學上可接受之鹽，尤其是選自苯亞甲基丙二腈種類或 S-芳基苯丙二腈或雙受質喹啉種類化合物之化合物，更尤其是任何選自下列組群之化合物，包括色磷素 A23/RG-50810；AG 99；色磷素 AG 213；色磷素 AG 1748；色磷素 AG 490；色磷素 B44；色磷素 B44 (+) 對掌異構物；色磷素 AG 555；AG 494；色磷素 AG 556、AG 957 及金鋼磷素 (adaphostin)(4-[(2,5-二羥苯基)甲基]胺基)-苯甲酸金鋼烷酯；NSC 680410、金鋼磷素 (adaphostin)；

l) 瞄靶、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子族群 (EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4 為同種 - 或異種二聚體) 及其突變體活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制表皮生長因子受體族群活性之化合物，其尤其是會抑制 EGF 受體酪胺酸激酶族群成員例如 EGF 受體、ErbB2、ErbB3 及 ErbB4，或結合至 EGF 或 EGF 相關配位體之化合物、蛋白質或抗體，且特別是在 WO 97/02266，例如實例 39 化合物，或 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 及尤其是 WO 96/30347 (例如稱為 CP 358774 之化合物), WO 96/33980 (例如化合物 ZD 1839) 及 WO 95/03283 (例如化合物 ZM105180)；例如搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)(HerceptinTM)、些圖西馬伯 (cetuximab)(ErbixTM)、愛瑞沙 (Iressa)、塔西發 (Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 或 E7.6.3 及 7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啉衍生物，其係揭示於 WO 03/013541 中；及

m) 瞄靶、降低或抑制 c-Met 受體活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制 c-Met 活性之化合物，尤其是會抑制 c-Met 受體之激酶活性之化合物，或以 c-Met 之胞外功能部位為標的或結合至 HGF 之抗體。

其他抗血管生成化合物，包括對其活性具有另一種機制之化合物，例如與蛋白質或脂質激酶抑制不相關，例如酞胺哌啶酮 (THALOMID) 與 TNP-470。

"瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物"

一詞，包括但不限於磷酸酶 1、磷酸酶 2A 或 CDC25 抑制劑，例如奧克達(okadaic)酸或其衍生物。

"引致細胞分化過程之化合物"一詞，包括但不限於例如視黃酸、 α - γ -或 δ -母育酚或 α - γ -或 δ -母育三烯酚。

於本文中使用之"環氧化酶抑制劑"一詞，包括但不限於例如 Cox-2 抑制劑、5-烷基取代之 2-芳胺基苯基醋酸及衍生物，譬如塞拉庫西比(celecoxib)(CELEBREX)、羅費庫西比(rofecoxib)(VIOXX)、依托庫西比(etoricoxib)、維德庫西比(valdecoxib)或 5-烷基-2-芳胺基苯基醋酸，例如 5-甲基-2-(2'-氯基-6'-氟基苯胺基)苯基醋酸，魯米庫西比(lumiracoxib)。

於本文中使用之"雙膦酸鹽"一詞，包括但不限於衣利宗(etridonic)、可洛宗(clodronic)、太魯宗(tiludronic)、帕米宗(pamidronic)、阿連宗(alendronic)、愛邦宗(ibandronic)、利些宗(risedronic)及卓列宗(zoledronic)酸。"衣利宗(etridonic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 DIDRONEL。"可洛宗(clodronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONEFOS。"太魯宗(tiludronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 SKELID。"帕米宗(pamidronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AREDIATM。"阿連宗(alendronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FOSAMAX。"愛邦宗(ibandronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONDRANAT。"利些宗(risedronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ACTIONEL。"卓列宗(Zoledronic)酸"可例如以其被銷售時

之形式投藥，例如以商標 ZOMETA。

"mTOR 抑制劑"一詞，係關於會抑制雷帕黴素之哺乳動物標的 (mTOR) 且具有抗增生活性之化合物，譬如喜洛利莫斯 (sirolimus)(Rapamune®)、約洛利莫斯 (everolimus)(Certican™)、CCI-779 及 ABT578。

於本文中使用了之"乙醯肝素酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制肝素硫酸鹽降解之化合物。此術語包括但不限於 PI-88。

於本文中使用了之"生物回應改變劑"一詞，係指淋巴細胞活素或干擾素，例如干擾素 γ 。

於本文中使用了之"Ras 致癌基因異構重組物 (例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras) 之抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制 Ras 致癌基因活性之化合物，例如"法呢基轉移酶抑制劑"，例如 L-744832、DK8G557 或 P115777 (Zarnestra)。

於本文中使用了之"調聚酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物，尤其是抑制調聚酶受體之化合物，例如調聚制菌素。

於本文中使用了之"甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物，係為例如印度大麻醯胺或其衍生物。

於本文中使用了之"蛋白質降解體抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制蛋白質降解體活性之化合物。瞄靶、降低

或抑制蛋白質降解體活性之化合物，包括例如 Bortezomid (VelcadeTM) 與 MLN 341。

於本文中使用的"間質金屬蛋白酶抑制劑"或("MMP 抑制劑")一詞，包括但不限於膠原擬肽與非擬肽抑制劑、四環素衍生物，例如異羧肟酸酯擬肽抑制劑貝替制菌素 (batimastat) 及其口服生物可利用類似物，馬利制菌素 (marimastat)(BB-2516)、普利諾制菌素 (prinomastat)(AG3340)、美塔制菌素 (metastat)(NSC683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

於本文中使用的"用於治療血液學惡性病之化合物"一詞，包括但不限於似 FMS 酪胺酸激酶抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制似 FMS 酪胺酸激酶受體 (Flt-3R) 活性之化合物；干擾素、1-b-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (ara-c) 及雙硫凡 (bisulfan)；與 ALK 抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制造形淋巴瘤激酶之化合物。

瞄靶、降低或抑制似 FMS 酪胺酸激酶受體 (Flt-3R) 活性之化合物，尤其是抑制 Flt-3R 受體激酶族群成員之化合物、蛋白質或抗體，例如 PKC412、米多星孢素、星形孢素衍生物、SU11248 及 MLN518。

於本文中使用的"HSP90 抑制劑"一詞，包括但不限於瞄靶、降低或抑制 HSP90 之內在 ATPase 活性之化合物；經由泛素蛋白質降解體途徑降解、瞄靶、降低或抑制 HSP90 委託蛋白質之化合物。瞄靶、降低或抑制 HSP90 之內在 ATPase 活性之化合物，係為尤其是抑制 HSP90 之 ATPase 活性

之化合物、蛋白質或抗體，例如 17-烯丙基胺基、17-脫甲氧基吉丹那黴素 (17AAG)、吉丹那黴素 (geldanamycin) 衍生物；其他吉丹那黴素相關化合物；根生黴素及 HDAC 抑制劑。

於本文中使用之"抗增生抗體"一詞，包括但不限於搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)(HerceptinTM)、搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)-DM1、耳必圖 (erbitux)、貝發西馬伯 (bevacizumab)(AvastinTM)、利圖西馬伯 (rituximab)(Rituxan[®])、PRO64553 (抗-CD40) 及 2C4 抗體。所謂抗體係意指例如製自至少 2 種完整抗體之完整單株抗體、多株抗體、多專一性抗體，及抗體片段，只要其顯示所要之生物學活性即可。

對於急性髓樣白血病 (AML) 之治療，式 (I) 化合物可併用標準白血病療法，尤其是與用於治療 AML 之療法併用。特定言之，式 (I) 化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及 / 或可用於治療 AML 之其他藥物合併投藥，譬如道諾紅菌素、亞德里亞黴素、Ara-C、VP-16、天尼昔 (Teniposide)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、依達紅菌素、碳氯胺鉑及 PKC412。

"抗白血病化合物"一詞，包括例如 Ara-C，嘧啶類似物，其係為脫氧胞苷之 2'- α -羥基核糖 (阿拉伯糖苷) 衍生物。亦包括者為次黃嘌呤之嘌呤類似物、6-巰基嘌呤 (6-MP) 及弗達拉賓 (fludarabine) 磷酸鹽。

瞄靶、降低或抑制組織蛋白脫乙酰酶 (HDAC) 抑制劑活性之化合物，譬如丁酸鈉與癸二酰基酰基苯胺異羧肟酸 (SAHA)，會抑制被稱為組織蛋白脫乙酰酶之酵素活性。專

一 HDAC 抑制劑，包括 MS275、SAHA、FK228 (以前為 FR901228)、三氯制菌素 (Trichostatin) A 及 US 6,552,065 中所揭示之化合物，特別是 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]-甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其藥學上可接受之鹽，與 N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其藥學上可接受之鹽，尤其是乳酸鹽。

於本文中使用的"生長激素釋放抑制因子受體拮抗劑"，係指瞄靶、治療或抑制生長激素釋放抑制因子受體之化合物，譬如歐克催利得 (octreotide) 與 SOM230。

"腫瘤細胞傷害途徑"係指譬如電離輻射之途徑。上文與後文所指之"電離輻射"一詞，係意謂以無論是電磁射線 (譬如 X-射線與 γ 射線) 或粒子 (譬如 α 與 β 粒子) 所發生之電離輻射。電離輻射係被提供但不限於放射療法中，且為此項技藝中已知。參閱 Hellman, 放射療法之原理，癌症，在腫瘤學原理與實務中，Devita 等人編著，第 4 版，第 1 卷，第 248-275 頁 (1993)。

於本文中使用的"EDG 結合劑"一詞，係指調制淋巴細胞再循環之免疫抑制劑種類，譬如 FTY720。

"核糖核苷酸還原酶抑制劑"一詞，包括但不限於嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於弗達拉賓 (fludarabine) 及 / 或阿拉伯糖胞苷 (ara-C)、6-巰基鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉利賓 (cladribine)、6-巰基嘌呤 (尤其是併用 ara-C 抵抗 ALL) 及 / 或戊托制菌素 (pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑係為尤

其是羥基脲或2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物，譬如 Nandy 等人，*Acta Oncology*，第 33 卷，第 8 期，第 953-961 頁 (1994) 中所提及之 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。

於本文中使用的 "S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑" 一詞，包括但不限於 US 5,461,076 中所揭示之化合物。

亦包括者特別是 VEGF 之化合物、蛋白質或單株抗體，其係揭示於 WO 98/35958 中，例如 1-(4-氯基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡啶或其藥學上可接受之鹽，例如琥珀酸鹽，或在 WO 00/09495，WO 00/27820，WO 00/59509，WO 98/11223，WO 00/27819 及 EP 0 769 947 中；如由 Prewett 等人，*Cancer Res*，第 59 卷，第 5209-5218 頁 (1999)；Yuan 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A*，第 93 卷，第 14765-14770 頁 (1996)；Zhu 等人，*Cancer Res*，第 58 卷，第 3209-3214 頁 (1998)；及 Mordenti 等人，*Toxicol Pathol*，第 27 卷，第 1 期，第 14-21 頁 (1999) 所描述者；在 WO 00/37502 與 WO 94/10202 中；制血管生成素，由 O'Reilly 等人，*Cell*，第 79 卷，第 315-328 頁 (1994) 所描述；內抑制素，由 O'Reilly 等人，*Cell*，第 88 卷，第 277-285 頁 (1997) 所描述；鄰胺基苯甲酸醯胺類；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝發西馬伯 (bevacizumab)；或抗-VEGF 抗體或抗-VEGF 受體抗體，例如 rhuMAb 與 RHUFab，VEGF 阿普塔體 (aptamer)，例如馬古功 (Macugon)；FLT-4 抑制劑、FLT-3 抑制劑、VEGFR-2 IgG1 抗體、血管酵素 (RPI 4610) 及貝發西馬伯 (Bevacizumab)(AvastinTM)。

於本文中使用的 "光動態療法"，係指利用某些稱為光敏

化化合物之化學品以治療或預防癌症之療法。光動態療法之實例，包括以譬如 VISUDYNE 與波非莫 (porfimer) 鈉之化合物治療。

於本文中使用之"制血管類固醇"，係指阻斷或抑制血管生成之化合物，譬如恩尼可塔維 (anecortave)、氟羥脫氫皮質甾醇、氫基可體松、11- α -表氫皮質固醇、11-脫氧皮醇、17 α -羥孕甾酮、皮質酮、去氧皮質酮、甾酮、雌酮及地塞米松。

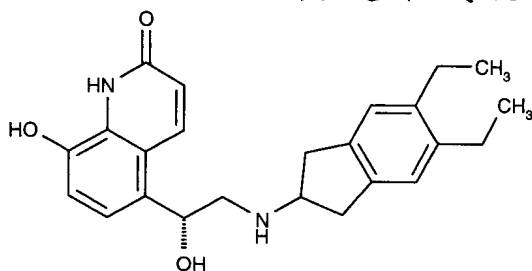
於本文中使用之"含有皮質類固醇之植入物"，包括但不限於譬如膚輕鬆、地塞米松之化合物。

"其他化學治療化合物"，包括但不限於植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物回應改變劑較佳為淋巴細胞活素或干擾素；反有意義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA 或 siRNA；或雜項化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

本發明之化合物亦可作為共治療化合物，與其他藥物合併使用，譬如消炎劑、支氣管擴張劑或抗組織胺藥物，特別是在治療炎症性疾病上，譬如前文所提及者，例如作為此種藥物之治療活性之強化劑，或作為降低此種藥物所需要服藥量或潛在副作用之一種方式。本發明之化合物可與另一種藥物混合在固定醫藥組合物中，或其可於其他藥物之前、與其同時或於其後個別地投藥。因此，本發明係包括如前述之本發明化合物與消炎或抗組織胺藥物之組合，該本發明化合物與該藥物係在相同或不同醫藥組合物中。

適當消炎藥物包括類固醇，特別是皮質糖類固醇，譬如布蝶松化物、貝可美塞松 (beclamethasone) 二丙酸鹽、丙酸福路替卡松 (fluticasone propionate)、西列松奈得 (ciclesonide) 或糠酸莫美塔松，或在 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (尤其是實例 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 及 101 者)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592 中所述之類固醇，非類固醇類皮質糖受體催動劑，譬如在 WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229 中所述者；LTB₄拮抗劑，譬如 LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247 及在 US 5451700 中所述者；LTD₄拮抗劑，譬如蒙帖路卡斯特 (montelukast) 與雜呋路卡斯特 (zafirlukast)；PDE4 抑制劑，譬如西若米拉斯特 (cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、洛弗拉斯特 (Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿洛非林 (Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID(TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)，及在 WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO

04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607及WO 04/037805中所揭示者；A2a催動劑，譬如在EP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618及WO 04/046083中所揭示者；A2b拮抗劑，譬如在WO 02/42298中所述者；及 β -2腎上腺素受體催動劑，譬如舒喘寧(albuterol)(羥甲第三丁腎上腺素(salbutamol))、間丙特瑞醇(metaproterenol)、間羥第三丁腎上腺素(terbutaline)、沙美特醇(salmeterol)芬忒醇、普魯卡特羅(procaterol)，及尤其是弗莫特醇(formoterol)及其藥學上可接受之鹽，以及WO 0075114之式I化合物(呈自由態或鹽或溶劑合物形式)，此文件係併於本文供參考，較佳為其實例之化合物，尤其是下式化合物



及其藥學上可接受之鹽，以及WO 04/16601之式I化合物(呈

自由態或鹽或溶劑合物形式)，以及 WO 04/033412 之化合物。

適當枝氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼化合物，特別是溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide)、溴化奧克西嗒品 (oxitropium bromide)、提歐多平 (tiotropium) 鹽與 CHF 4226 (Chiesi) 及胃長寧 (glycopyrrolate)，以及在 WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US 5171744、US 3714357、WO 03/33495 及 WO 04/018422 中所述者。

適當抗組織胺藥物包括西替利啉 (cetirizine) 鹽酸鹽、乙醯胺吩 (acetaminophen)、克列馬斯汀 (clemastine) 反丁烯二酸鹽、異丙啉 (promethazine)、若拉提定 (loratidine)、地斯若拉提定 (desloratidine)、苯海拉明 (diphenhydramine) 及非克索吩拿定 (fexofenadine) 鹽酸鹽、阿提維斯汀 (activastine)、阿斯特米唑 (astemizole)、阿皆拉斯汀 (azelastine)、也巴斯汀 (ebastine)、衣平那斯汀 (epinastine)、米唑拉斯汀 (mizolastine) 及特吩那定 (tefenadine)，以及在 WO 03/099807、WO 04/026841 及 JP 2004107299 中所揭示者。

本發明化合物與消炎藥物之其他可使用組合，係為具有化學細胞活素受體之拮抗劑者，該受體例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 及 CCR10，CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特別是 CCR-5 拮抗劑，譬如 Schering-Plough 拮抗劑 SC-351125、

SCH-55700 及 SCH-D，Takeda 拮抗劑，譬如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-鎂 (TAK-770)，及描述於 US 6166037 (特別是請求項 18 與 19)、WO 00/66558 (特別是請求項 8)、WO 00/66559 (特別是請求項 9)、WO 04/018425 及 WO 04/026873 中之 CCR-5 拮抗劑。

供可能組合用之治療劑，係為尤其是一或多種抗增生、細胞抑制或細胞毒性化合物，例如一或數種藥劑，選自下列組成之組群(但不限於)多胺生物合成之抑制劑、蛋白質激酶之抑制劑，該激酶尤其是絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，譬如蛋白質激酶 C，或酪胺酸蛋白質激酶，譬如 EGF 受體酪胺酸激酶，例如 Iressa[®]，VEGF 受體酪胺酸激酶，例如 PTK787 或 Avastin[®]，或 PDGF 受體酪胺酸激酶，例如 STI571 (Glivec[®])，細胞活素，負生長調節劑，譬如 TGF- β 或 IFN- β ，芳香酶抑制劑，例如列特羅唑 (letrozole)(Femara[®]) 或安那史唑 (anastrozole)，SH2 功能部位與磷醯基化蛋白質交互作用之抑制劑、抗雌激素劑，拓撲異構酶 I 抑制劑，譬如伊利諾提肯 (irinotecan)，拓撲異構酶 II 抑制劑，微管活性劑，例如培克里他索 (paclitaxel) 或艾波希酮 (epothilone)，烷基化劑，抗增生抗代謝物，譬如真西塔賓 (gemcitabine) 或卡配西塔賓 (capecitabine)，鉑化合物，譬如碳氯胺鉑或順氯胺鉑，雙膦酸鹽，例如 AREDIA[®] 或 ZOMETA[®]，及單株抗體，例如針對 HER2，譬如搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)。

藉由密碼編號、總稱或商標名所確認之活性劑結構，可

取自標準綱要 "Merck 索引" 之實際版本，或取自資料庫，例如國際專利(例如 IMS 世界公報)。其相應之內容係據此併於本文供參考。

上文所提及之化合物，其可併用式 I 化合物，可按此項技藝中所述製備與投藥，譬如上文引述之文件中所述。

因此，本發明於進一步方面係關於一種組合，其包含治療上有效量之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式 I 化合物，與第二種藥物，供同時或相繼投藥。

● 本發明於進一步方面亦提供一種醫藥製劑(組合物)，其包含如本文定義之式 I 化合物，或此種化合物之藥學上可接受鹽，或其水合物或溶劑合物，及至少一種藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑，以及視情況選用之一或多種其他藥物。

● 本發明化合物可藉任何習用途徑投予，特別是以非經腸方式，例如呈可注射溶液或懸浮液形式，以經腸方式，例如口服，例如呈片劑或膠囊形式，以局部方式，例如呈洗劑、凝膠、軟膏或乳膏形式，或呈鼻或栓劑形式。局部投藥係例如對皮膚。局部投藥之其他形式係對眼睛。包含本發明化合物而伴隨著至少一種醫藥可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物，可以習用方式，經由與藥學上可接受之載劑或稀釋劑混合而製成。

本發明亦關於醫藥組合物，其包含有效量，尤其是有效治療上文所提及其中一種疾病(=病症)之量之式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著一或多種藥學上可接受之

載劑，其係適用於局部、經腸，例如口腔或直腸，或非經腸投藥，且其可為無機或有機、固體或液體。可用於口服投藥者，尤其是片劑或明膠膠囊，其包含活性成份，伴隨著稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、甘露醇及/或甘油及/或潤滑劑及/或聚乙二醇。片劑亦可包含黏合劑，例如矽酸鎂鋁，澱粉，譬如玉蜀黍、小麥或稻米澱粉，明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙炔基四氫吡咯酮，及若需要則包含崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉及/或起泡混合物，或吸附劑、染料、矯味劑及增甜劑。亦可使用本發明之藥理學活性化合物呈以非經腸方式可投予組合物形式或呈灌注溶液形式。醫藥組合物可被滅菌，及/或可包含賦形劑，例如防腐劑、安定劑、潤濕化合物及/或乳化劑、增溶劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。本發明醫藥組合物，若需要則其可包含其他具藥理學活性之物質，係以本質上已知之方式製成，例如利用習用混合、粒化、調製、溶解或凍乾方法，且包含大約1%至99%，尤其是大約1%至大約20%活性成份。

欲被施用至溫血動物之活性成份之劑量係依多種因素而定，包括病患之類型、物種、年齡、體重、性別及醫療症狀；欲被治療症狀之嚴重性；投藥途徑；病患之腎與肝功能；及所採用之特定化合物。一般熟練之醫師、臨床家或獸醫可容易地決定及開立為防止、抗衡或遏制症狀進展所需要藥物之有效量。在達成會產生功效而未具有毒性之範圍內之藥物濃度上之最適宜精確性，係需要一種以藥物有

效性對標的位置之動力學為基礎之服用法。這涉及藥物之分佈、平衡及消除之考量。欲被投予溫血動物，例如大約70公斤體重人類之式I化合物或其藥學上可接受鹽之劑量，係較佳為每人每天大約3毫克至大約5克，更佳為大約10毫克至大約1.5克，較佳係區分成1至3個單一劑量，其可例如具有相同大小。通常，兒童係接受成人劑量之一半。

於進一步方面，本發明係關於式I化合物或藥學上可接受之鹽，作為藥劑/供作為藥劑使用，特別是用於治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病。

於進一步方面，本發明係關於式I化合物或藥學上可接受之鹽於藥劑上作為活性成份之用途，特別是用於治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病。

於進一步方面，本發明係關於式I化合物或藥學上可接受之鹽作為藥劑之用途，特別是用於治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病。

於進一步方面，本發明係關於式I化合物或藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病。

於進一步方面，本發明係關於式I化合物或此種化合物之藥學上可接受鹽，供使用於治療有需要之病患之方法中，尤其是用於治療蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病，最特別是在需要此種治療之病患中。

於進一步方面，本發明係關於一種治療對JAK-2及/或

Jak-3 激酶抑制有回應之疾病之方法，其包括對需要此種治療之溫血動物投予式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中基團與符號均具有如上文所定義之意義，尤其是以有效抵抗該疾病之量。

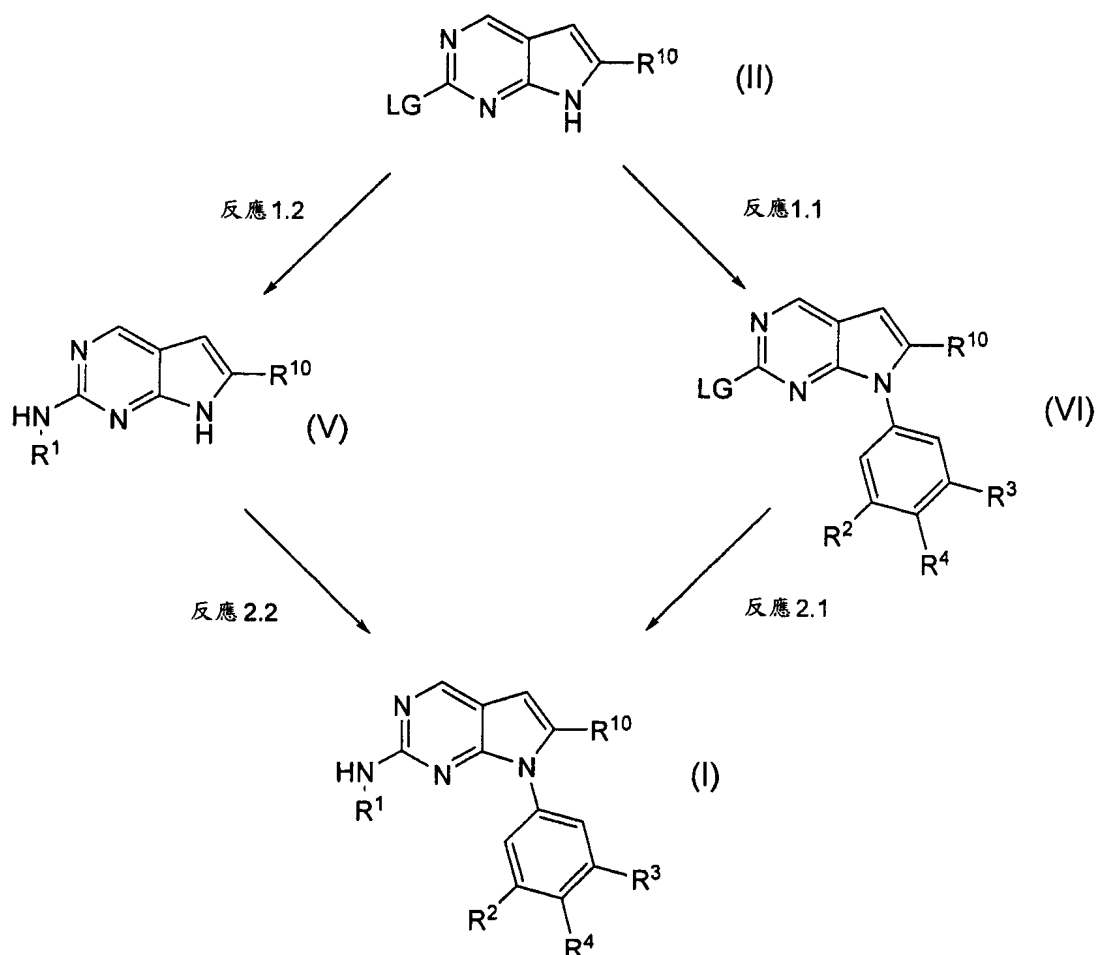
於進一步方面，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含式I化合物作為活性成份，伴隨著至少一種醫藥載劑或稀釋劑。此種組合物可以習用方式製造。

於進一步方面，本發明係關於一種在需要治療之病患中治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介疾病之方法，其包括對此種病患投予治療上有效量之式I化合物。

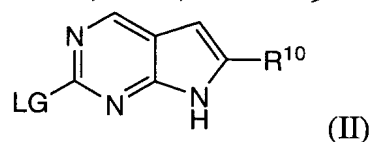
於進一步方面，本發明係關於醫藥組合物，其包含：
(a)有效量之式I化合物，及其藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之前體藥物及醫藥活性新陳代謝產物；與(b)一或多種藥學上可接受之賦形劑及/或稀釋劑。

於進一步方面，本發明係關於一種在溫血動物包括人類中用於治療疾病例如固體或液體腫瘤之醫藥組合物，其包含有效治療該疾病之劑量之如上述式I化合物，或此種化合物之藥學上可接受鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑(=載劑物質)。

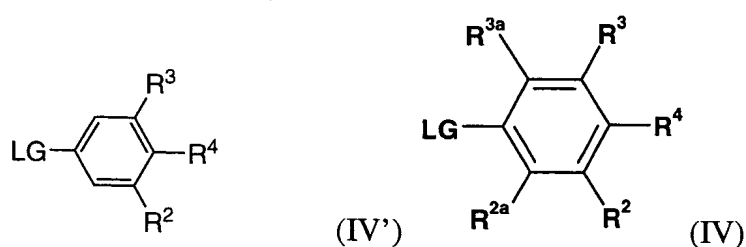
式I或I'化合物可藉由一些方法製成，雖然該方法迄今並未被應用於其中其因此形成新方法之本發明新穎化合物上，但其係為本質上已知，下列圖式係說明關於此種製備之方法。



關於製造式I化合物之方法較佳係包括無論是方法a)在第一個步驟中使式II化合物，

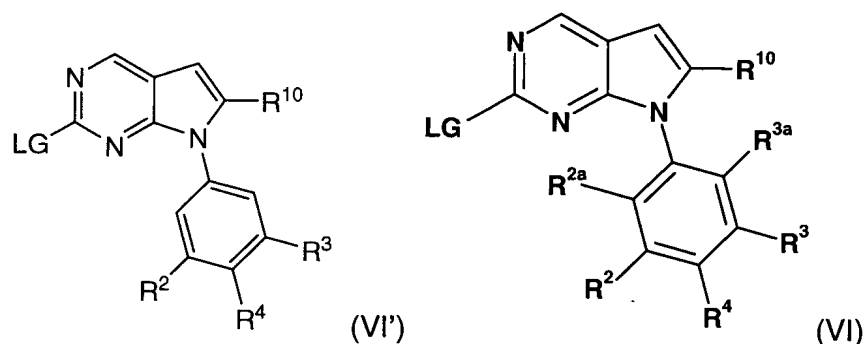


其中取代基均如關於式I化合物所定義，且LG表示脫離基（譬如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或鹵基，特別是氯化物），與式IV或IV'化合物，

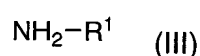


其中取代基均如關於式I化合物所定義，且LG表示脫離基（譬如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或鹵基，特別是溴化物），在

Cu-催化之Buchwald反應中反應，以獲得式(VI)或(VI')化合物



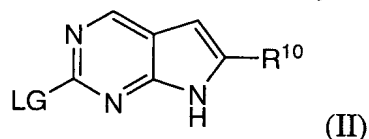
其中取代基均如上文關於式I化合物所定義，且在第二個步驟中使所獲得之式VI化合物與式(III)化合物反應



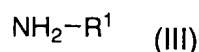
其中R¹係如式I中之定義，以獲得式I化合物；

或

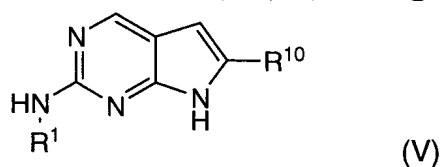
方法B)在第一個步驟中使式II化合物，



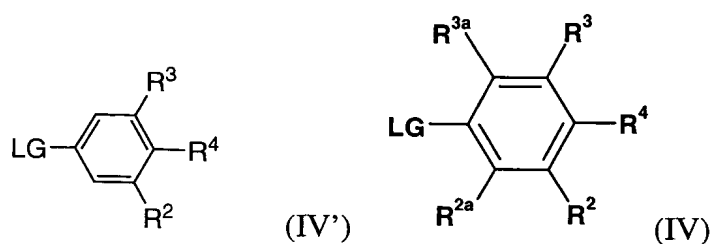
其中取代基均如關於式I化合物所定義，且LG表示脫離基（譬如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或鹵基，特別是氯化物），與式III化合物，



其中R¹係如式I中之定義，無論是在Pd-催化之Buchwald反應中，或於酸性條件下反應，以獲得式(V)化合物



其中取代基均如上文關於式I化合物所定義，且在第二個步驟中使所獲得之式V化合物與式IV化合物反應



其中取代基均如關於式I化合物所定義，且LG表示脫離基（譬如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或鹵基，特別是溴化物），以獲得式I化合物；

及若需要，則使根據方法A)或方法B)所獲得之式I化合物轉化成不同式I化合物，及/或使式I化合物之可獲得鹽轉化成其不同鹽，及/或使可獲得之自由態式I化合物轉化成其鹽，及/或使一種式I化合物之可獲得異構物與一或多種不同之可獲得式I異構物分離。

反應條件

在溫度於前文或後文中給予之情況下，必須加上"約"，作為自所予數值之少許偏差，例如 $\pm 10\%$ 之變異，係為可容許。所有反應均可於一或多種稀釋劑及/或溶劑存在下進行。起始物質可以等莫耳量使用；或者，化合物可以過量使用，例如充作溶劑，或轉變平衡，或一般性地加速反應速率。反應助劑，譬如酸類、鹼類或觸媒，可以適當量添加，正如此項領域中所已知，反應所需要，及與一般已知之程序一致。

Buchwald 反應

此反應，亦稱為 Buchwald 胺化作用或 Buchwald-Hartwig 反應，係為此領域中一般已知。此反應係藉過渡金屬催化，特別是 Cu 或 Pd 錯合物或鹽；於一或多種鹼性化合物（譬如

胺或鹼金屬烷氧化物)及一或多種稀釋劑(譬如極性非質子性稀釋劑)存在下進行。進一步細節可參閱實例。

保護基

若一或多個其他官能基，例如羧基、羥基、胺基、氫硫基或其類似基團，在如本文中所述之起始物質或任何其他先質中係被或必須被保護，因其不應參與反應或擾亂反應，則此等係為譬如經常被使用於肽化合物，以及頭孢菌素與青黴素，以及核酸衍生物與糖類之合成中之基團。保護基為一旦其被移除，即不再存在於最後化合物中之基團，然而仍然留下作為取代基之基團在此處所使用之意義下並非保護基，其係為在起始物質或中間階段下添加，且被移除以獲得最後化合物之基團。而且，在式I化合物轉化成不同式I化合物之情況中，保護基可被引進與移除，若可用或需要時。

保護基可能已經存在於先質中，且應保護所關切之官能基以防止不想要之副反應，譬如醃化作用、醚化作用、酯化作用、氧化作用、溶劑分解及類似反應。保護基之一項特徵是其容易適合移除，意即無不期望之副反應，典型上藉由乙醃分解、質子分解、溶劑分解、還原作用、光解作用，或亦藉由酵素活性，例如在類似生理學條件之條件下，及其不存在於最終產物中。專家係明瞭或可容易地確立何種保護基適用於上文與下文所提及之反應。

此種官能基藉此種保護基之保護、保護基本身及其移除反應係描述於例如標準參考著作中，譬如 J. F. W. McOmie, "

有機化學上之保護基", Plenum 出版社, London 與 New York 1973, T. W. Greene, "有機合成上之保護基", 第三版, Wiley, New York 1999, "肽"; 第 3 卷 (編輯者: E. Gross 與 J. Meienhofer), 大學出版社, London 與 New York 1981, "Methoden der Organischen Chemie" (有機化學方法), Houben Weyl, 第 4 版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke 與 H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (胺基酸、肽、蛋白質), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach 及 Basel 1982, 及 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (碳水化合物之化學: 單糖與衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

選用反應與轉化

式 I 化合物可被轉化成不同式 I 化合物。

例如, 在式 I 化合物中, 其中 R^1 或尤其是 R^4 係帶有胺基或胺基- C_1 - C_7 -烷基取代基, 該胺基可被轉化成鹽基胺基, 例如 C_1 - C_7 -烷鹽基胺基或 C_1 - C_7 -烷磺鹽基胺基, 其方式是與相應之 C_1 - C_7 -烷鹽基鹵化物或 C_1 - C_7 -烷磺鹽基鹵化物, 例如相應之氯化物, 於三級氮鹼譬如三乙胺或吡啶存在下, 於適當溶劑譬如二氯甲烷不存在或存在下, 例如在 -20 至 50°C 範圍內之溫度下, 例如在約室溫下反應。

在式 I 化合物中, 其中 R^1 或尤其是 R^4 係帶有氰基取代基, 該氰基可被轉化成胺基甲基, 例如藉由氫化作用, 於適當金屬觸媒譬如阮尼鎳或阮尼鈷存在下, 在適當溶劑中, 例如低碳烷醇, 譬如甲醇及/或乙醇, 例如在 -20 至 50

°C 範圍之溫度下，例如在約室溫下。

在式 I 化合物中，其中 R¹ 或尤其是 R⁴ 係帶有羧基 (COOH) 取代基，後者可被轉化成醯胺基，例如 N-C₁-C₇-烷基-胺甲醯基，其方式是與相應之胺，例如於偶合劑存在下反應，其係當場形成羧基之較佳反應性衍生物，該偶合劑例如二環己基碳化二亞胺 / 1-羥基苯并三唑 (DCC/HOBT)；雙 (2-酮基-3-四氫呋唑基) 氯化次磷醯 (BOPCI)；四氟硼酸 O-(1,2-二氫-2-酮基-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TPTU)；四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU)；六氟磷酸 (苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯啶基鎂 (PyBOP)、六氟磷酸 O-(1H-6-氯基苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 / 羥基苯并三唑或 / 1-羥基-7-氮苯并三唑 (EDC/HOBT 或 EDC/HOAt) 或單獨 HOAt，或使用 (1-氯基-2-甲基-丙烯基)-二甲胺。關於一些其他可能偶合劑之回顧，可參閱例如 Klauser, Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463。較佳係將反應混合物在大約 -20 與 50°C 間之溫度下攪拌，尤其是在 0°C 與 30°C 之間，例如在室溫下。

在式 I 化合物中，其中 R¹ 或尤其是 R⁴ 係帶有兩個毗胺基，此兩個胺基之兩個氮原子可藉由 -CH= 基團橋接 (因此和結合原先胺基與介於彼等間之鍵結之兩個碳原子一起形成經環化至 R¹ 或 R⁴ 之 1H-咪唑并環；例如，(毗二胺基)-苯基可根據此方法被轉化成苯并咪唑基。反應較佳係以下述方式進行，首先使帶有兩個毗胺基之式 I 化合物，與甲酸，例如於如前文段落中所提及之偶合劑存在下，譬如 EDC 鹽

酸鹽，鹼，譬如 N,N-二甲胺基-吡啶(DMAP)，且較佳為適當溶劑，譬如二氯甲烷，例如在 -20 至 50°C 範圍內之溫度下，例如於約室溫下反應，因此使毗胺基之一個(尤其是對位)轉化成甲醯胺基。在第二個步驟中，胺基與甲醯胺基係接著被反應成 $-N=C-N-$ ，其方式是於酸存在下，尤其是醋酸，例如在 50 至 110°C 範圍內之溫度下，例如於約 100°C 下加熱。

具有可形成鹽基團之式 I 化合物之鹽，可以本質上已知之方式製成。因此，式 I 化合物之酸加成鹽可經由以酸或以適當陰離子交換試劑處理而獲得。具有兩個酸分子之鹽(例如式 I 化合物之二鹵化物)亦可被轉化成每化合物具有一個酸分子之鹽(例如單鹵化物)；這可經由加熱成熔融體，或例如經由以固體在高真空及高溫下加熱，例如 130 至 170°C，每分子式 I 化合物係逐出該酸之一個分子而達成。鹽通常可被轉化成自由態化合物，例如經由以適當鹼性化合物處理，例如以鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬氫碳酸鹽或鹼金屬氫氧化物，典型上為碳酸鉀或氫氧化鈉。

立體異構混合物，例如非對映異構物之混合物，可以本質上已知之方式，利用適當分離方法，被分離成其相應之異構物。例如，非對映異構混合物可利用分級結晶化作用、層析、溶劑分佈及類似程序，被分離成其個別非對映異構物。此分離可無論是在起始化合物之層次下，或在式 I 化合物本身中進行。對掌異構物可經過非對映異構鹽之形成而被分離，例如藉由使用對掌異構物-純對掌性酸之

鹽形成，或利用層析，例如藉 HPLC，使用具有對掌性配位體之層析受質。

應強調的是，類似此章節中所述轉化之反應，亦可在適當中間物之層次下進行(且因此可用於製備其相應之起始物質)。

起始物質：

式 II、III 及 IV 之起始物質，以及於本文(例如下文)中所提及之其他起始物質，可根據或類似此項技藝中已知之方法製備，係為此項技藝中已知，及/或係為市購可得。新穎起始物質，以及其製備方法，係同樣地為本發明之具體實施例。在較佳具體實施例中，係使用此種起始物質，且所選擇之反應係經選擇，以使得較佳化合物能夠被獲得。

在起始物質(包括中間物)中，其亦可於適當與權宜情況下以鹽被使用及/或獲得，取代基較佳係如關於式 I 化合物所定義。

【實施方式】

下述實例係說明本發明而非限制其範圍。

溫度係以攝氏度數度量。除非另有指出，否則反應係在室溫下進行。

在 TLC 中之 R_f 值表示被各物質所移動之距離對被溶離劑前方所移動之距離之比例。關於 TLC 之 R_f 值係在 5 x 10 公分 TLC 板，矽膠 F₂₅₄，Merck, Darmstadt, Germany 上度量；溶劑系統係在實例中經標示如下：

* 10% 甲醇 / 90% 二氯甲烷(CH₂Cl₂)

** 5% 甲醇 / 95% 二氯甲烷

*** 2% 甲醇 / 98% 二氯甲烷

‡ 50% 己烷 / 50% 醋酸乙酯

† 66% 己烷 / 33% 醋酸乙酯

若未另外指明，則分析 HPLC 條件係如下：

方法 A

管柱 SunFire C18 20x4.6 毫米, 3.5 微米

柱溫 40°C

溶離劑 A: H₂O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA

流率 3.0 毫升 / 分鐘

梯度液 5-100% B, 在 4.0 分鐘內

方法 B

管柱 管柱工程公司, 基質, 3 微米 C18 150x4.6 毫米 (批號 #205)。藉由 215 與 254 毫微米下之 UV 吸收偵測。

柱溫 35°C

溶離劑 A: H₂O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA

流率 1 毫升 / 分鐘

梯度液 水 (0.1% TFA) / 乙腈 (0.1% TFA) = 98/2, 歷經 1 分鐘, 至 100% 乙腈 (0.1% TFA), 於 10 分鐘內。在 100% 下停留 2 分鐘 (總操作時間: 13 分鐘)

方法 C

管柱 Macherey-Nagel CC125/4 Nucleosil 100-3 C18 HD

柱溫 30°C

溶離劑 A: H₂O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA

流率 1.0 毫升/分鐘

梯度液 2-100% B, 在 7.0 分鐘內

方法 D

管柱 Macherey-Nagel CC125/4 Nucleosil 100-3 C18 HD

柱溫 30°C

溶離劑 A: H₂O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA

流率 1.0 毫升/分鐘

梯度液 20-100% B, 在 7.0 分鐘內

方法 E

系統 具有 Waters Micromass ZQ 之 Agilent 1100 系列

管柱 XBridge C18, 3 x 30 毫米, 2.5 微米

溶離劑 A: H₂O, 含有 5% 乙腈與 0.8% HCOOH

B: 乙腈, 含有 0.6% HCOOH

流率 1.4-2.4 毫升/分鐘

梯度液 10-95% B, 在 2.4 分鐘內 (E1), 或 1-95% B, 在 2.9 分鐘內 (E2)

方法 F

管柱 Macherey-Nagel CC125/4 Nucleosil 100-3 C18 HD

柱溫 30°C

溶離劑 A: H₂O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA

流率 1.0 毫升/分鐘

梯度液 2-100% B, 在 7.0 分鐘內, 然後為 2 分鐘, 達 100% B

方法 G

管柱	Acquity UPLC BEH C18/ 2.1*50 毫米 / 1.7 微米
柱溫	40°C
溶離劑	A: H ₂ O, B: 乙腈, 均含有 0.1% TFA
流率	1.0 毫升 / 分鐘
梯度液	0.1 分鐘 2% B; 2 至 100% B, 在 1.5 分鐘內; 0.4 分鐘 100% B

縮寫

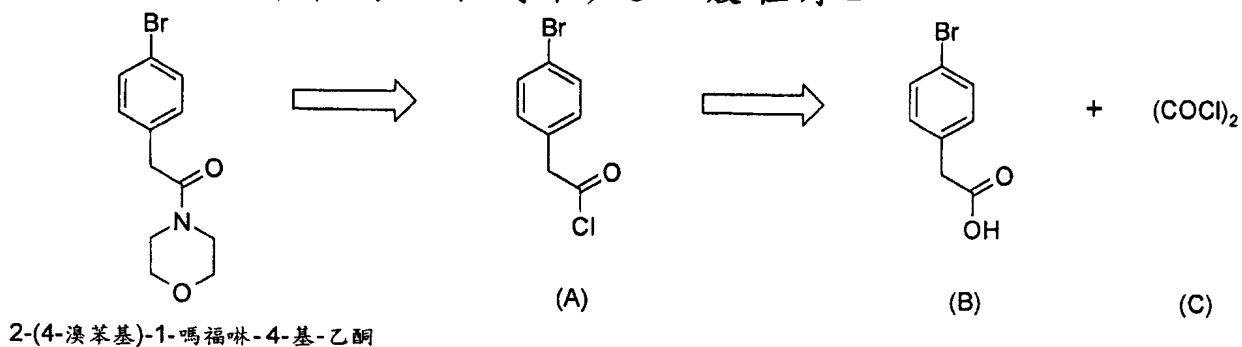
AIBN	α, α' -偶氮基-異丁腈
Ar	氫
Bn	苄基
Boc	第三-丁氧羰基
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基-乙基-胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
h	小時
HATU	六氟磷酸 2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄
HPLC	高性能液相層析法
HV	高真空
Isolute	Isolute [®] HM-N 由國際溶劑技術公司, U.K.
LAH	氫化鋁鋁
mL	毫升
min	分鐘

MS-ES	電噴霧質量光譜法
MW	微波
R _f	在TLC中之前方之比例
rt	室溫
TBTU	四氫硼酸[(苯并三唑-1-基氧基)-二甲胺基-亞甲基]-二甲基-銨
TBDPS	第三-丁基二苯基矽烷基
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
t _R	滯留時間
UV	紫外光

起始物質：

如根據圖式 1-3 所使用之數種芳基溴化物與苯胺已購自其中可施行之商業來源。否則，芳基溴化物與苯胺/胺基雜環係根據所舉例之一般程序製成：

關於合成芳基溴化物結構單位(在關於 2-(4-溴苯基)-1-嗎福啉-4-基-乙酮所舉例之下式中)之一般程序 I：



上文左邊所示之化合物，2-(4-溴苯基)-1-嗎福啉-4-基-乙

酮，係經由其相應之氯化醯(A)，(4-溴苯基)-氯化乙醯，與嗎福啉及Et₃N，在DCM中，於室溫下反應而獲得。產物係以高產率獲得。中間物氯化醯(A)係經由(4-溴苯基)-醋酸(B)，與氯化草醯(C)，在DCM中，於室溫下，且使用DMF作為反應引發劑之反應而獲得。中間物(A)係以良好產率獲得。

或者，醯胺鍵結形成可藉由適當羧酸(B)，與適當胺，於HATU與N-甲基嗎福啉存在下，在DMF中，於室溫下之偶合而達成。

下文實例中所使用之下列芳基溴化物係以類似方式，使用適當起始物質合成：

2-(4-溴苯基)-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮

(4-溴基-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-溴基-2-氟苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

2-(4-溴基-2-氟苯基)-1-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-乙酮

[1-(4-溴苯基)-環丙基]-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-溴苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-溴苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-溴苯基)-四氫吡咯-1-基-甲酮

4-溴-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺

4-溴-N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基-甲基)-苯甲醯胺

(4-溴苯基)-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮

(5-溴-吡啶-2-基)-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮

(6-溴-吡啶-3-基)-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮

(4-溴基-2,6-二氟-苯基)-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮

(4-溴基-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-溴基-2,6-二氟-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-溴基-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-溴基-2-甲基-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-溴基-3-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(6-溴-吡啶-3-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(5-溴-吡啶-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(3-溴苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

2-(4-溴苯基)-2-甲基-1-嗎福啉-4-基-丙-1-酮

[1-(4-溴苯基)-環丙基]-嗎福啉-4-基-甲酮

[1-(4-溴苯基)-環丙基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(5-溴-吡啶-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(5-溴-吡啶-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

2-(4-溴苯基)-1-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮

4-溴基-2-氟-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺

4-溴基-2-氟-N-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯甲醯胺

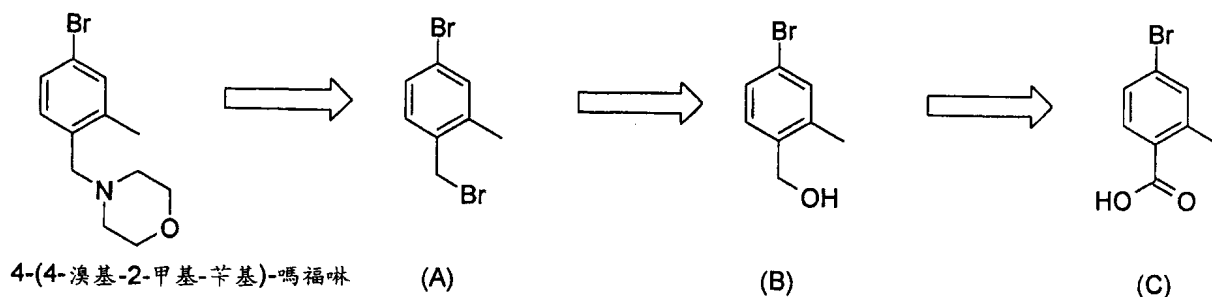
(4-溴基-2-氟苯基)-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-溴苯基)-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-甲酮

(4-溴基-2-氟苯基)-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮

(4-溴基-3-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

關於合成芳基溴化物結構單位(在關於4-(4-溴基-2-甲基-苯基)-嗎福啉所舉例之下式中)之一般程序II:



上文左邊所示之化合物 4-(4-溴基-2-甲基-苄基)-嗎福啉係經由其相應之溴化苄 (A)，4-溴基-1-溴基甲基-2-甲基-苯，與嗎福啉，在 DMF 中，於室溫下之反應而獲得。產物係以高產率獲得。中間物溴化苄 (A) 係經由 (4-溴基-2-甲基-苯基)-甲醇 (B)，與 PPh₃ 及 CBr₄，在 DCM 中，於室溫下之反應而獲得。中間物 (A) 係以高產率獲得。中間物苄醇 B 係藉由其相應之羧酸 (C)，4-溴基-2-甲基-苯甲酸，以 LAH，在 THF 中之還原作用而獲得。中間物 (B) 係以良好產率獲得。

下文實例中所使用之下列芳基溴化物係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

4-(4-溴基-2-氟-苄基)-嗎福啉

4-(4-溴基-2-氯-苄基)-嗎福啉

4-(4-溴基-2-甲基-苄基)-嗎福啉

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉

4-[1-(4-溴苯基)-乙基]-嗎福啉

4-(6-溴-吡啶-3-基甲基)-嗎福啉

4-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-嗎福啉

4-[2-(4-溴苯基)-乙基]-嗎福啉

1-(4-溴基-2-氟-苄基)-4-乙基-六氫吡嘰

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-4-乙基-六氫吡嘰

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-1-乙基-六氫吡啶-2-酮

1-[4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-硫代嗎福啉 1,1-二氧化物

4-(4-溴基-2-氟-苄基)-硫代嗎福啉 1,1-二氧化物

4-(4-溴基-2-氯-苄基)-硫代嗎福啉 1,1-二氧化物

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-4-甲基-六氫吡啶

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-4-異丙基-六氫吡啶

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-4-環丙基-六氫吡啶

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-3,3-二甲基-嗎福啉

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-六氫吡啶-2-酮

8-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬烷

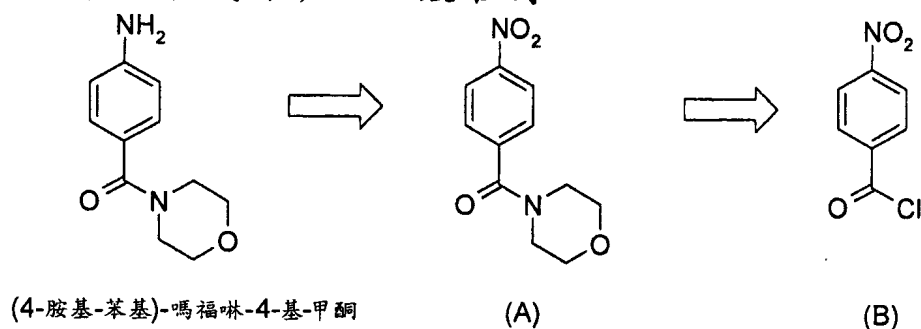
4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-順式-2,6-二甲基-嗎福啉

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-四氫吡咯-2-酮

1-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-3-甲氧基-一氮四環

4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉-3-酮

關於合成苯胺結構單位(在關於(4-胺基-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮所舉例之下式中)之一般程序 III:



上文左邊所示之化合物(4-胺基-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮係

藉由其相應之硝基-化合物(A)，嗎福啉-4-基-(4-硝基-苯基)-甲酮，以Pd/C或阮尼鎳與H₂或NH₄CO₂H，在MeOH中，於室溫下之氫化作用而獲得。或者，硝基還原作用可以SnCl₂，在EtOH中，於90℃下達成。中間物硝基化合物(A)係藉由氯化4-硝基-苯甲醯(B)，與嗎福啉及Et₃N，在DCM中，於室溫下之反應而獲得。中間物(A)係以良好產率獲得。當需要時，(B)之類似物係得自其相應之羧酸衍生物，其係與二氯化亞硫醯或氯化草醯在DCM或二氯乙烷中一起加熱至回流，歷經2小時。

或者，醯胺鍵結形成可藉由適當羧酸衍生物(B)，與適當胺，於TBTU與Et₃N存在下，在THF中，於0℃至室溫下之偶合而達成。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

4-胺基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺

(4-胺基-苯基)-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

4-胺基-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺

4-胺基-N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基-甲基)-苯甲醯胺

(4-胺基-2-氟苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-胺基-2-氯苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-胺基-2-甲基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-胺基-2-三氟甲基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-胺基-2-甲基-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(4-胺基-2-甲基-苯基)-四氫吡咯-1-基-甲酮

(5-胺基-2-氟苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(5-胺基-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

5-胺基-N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-2-氟-苯甲醯胺

4-(4-胺基-苯甲醯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

(4-胺基-吡啶-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(4-胺基-吡啶-2-基)-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基)-甲酮

4-胺基-吡啶-2-基)-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

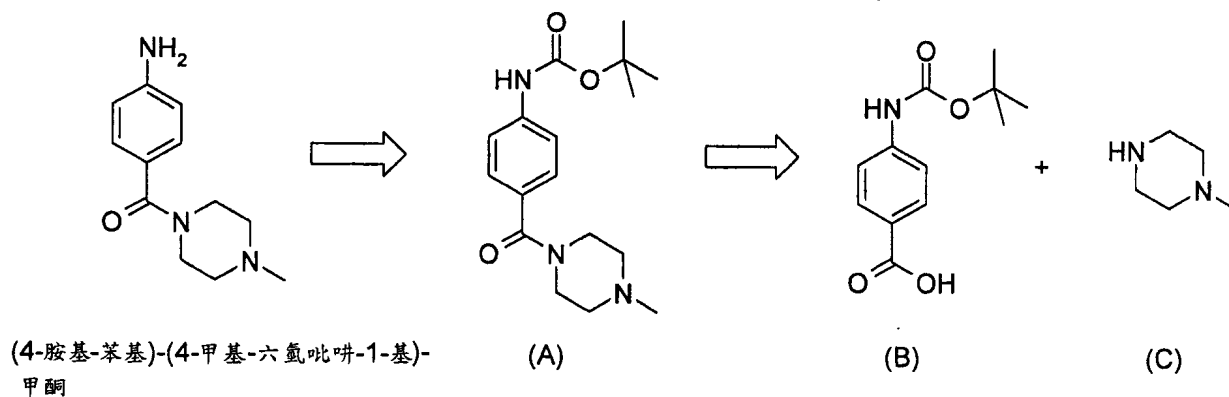
4-(4-胺基-吡啶-2-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

(5-胺基-2-甲基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(5-胺基-2-甲基-苯基)-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-

甲酮

關於合成苯胺結構單位(在關於(4-胺基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮所舉例之下式中)之一般程序IV:



上文左邊所示之化合物(4-胺基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮係藉由中間物(A), [4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羧基)-苯基]-胺甲酸第三-丁酯, 以TFA, 在DCM中, 於室溫下之處理而獲得。中間化合物(A)係經由4-第三-丁氧羰基胺基-苯甲酸(B), 與N-甲基六氫吡啶(C), 於HATU與N-甲基嗎福啉存在下, 在DCM中, 於室溫下之偶合而獲得。中間物

(A)係以良好產率獲得。

Boc保護基之使用並非關於製備某些苯胺結構單位所必須。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

4-胺基-N-(2-二甲胺基-乙基)-N-甲基-苯甲醯胺

4-胺基-N-(2-二甲胺基-乙基)-苯甲醯胺

4-胺基-N-(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺

(5-胺基-吡啶-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(3-胺基-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(3-胺基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

3-胺基-N-(2-二甲胺基-乙基)-苯甲醯胺

2-(3-胺基-苯基)-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮

2-(3-胺基-苯基)-1-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙酮

(4-胺基-苯基)-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

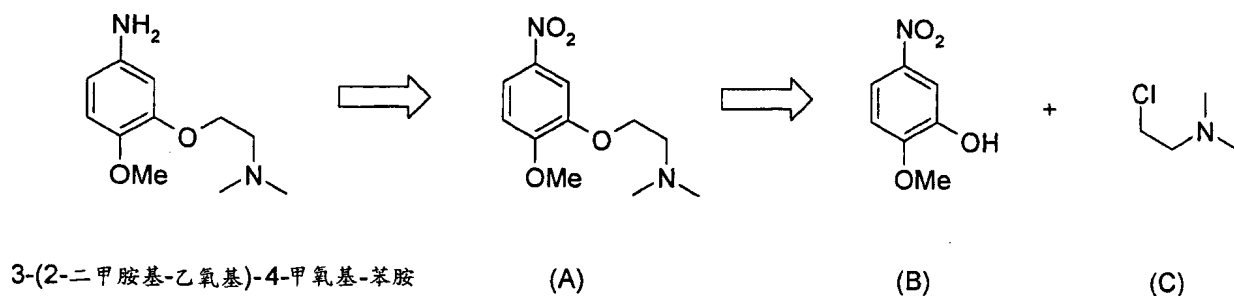
(5-胺基-吡啶-3-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

(3-胺基-苯基)-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(3-胺基-苯基)-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

(5-胺基-吡啶-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

關於合成苯胺結構單位(在關於3-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲氧基-苯胺所舉例之下式中)之一般程序V：



上文左邊所示之化合物 3-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲氧基-苯胺係藉由中間物 (A)，[2-(2-甲氧基-5-硝基-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺，以 Pd/C 與 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ ，在 MeOH/THF 中，於室溫下之處理而獲得。中間化合物 (A) 係藉由 2-甲氧基-5-硝基-酚 (B)，以 (2-氯-乙基)-二甲基-胺 (C)，於 NaH 存在下，在 DMF 中，於 150°C 下之烷基化作用而獲得。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

3-(3-二甲胺基-丙氧基)-4-甲氧基-苯胺

4-甲氧基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺

4-甲氧基-3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

3-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

3-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

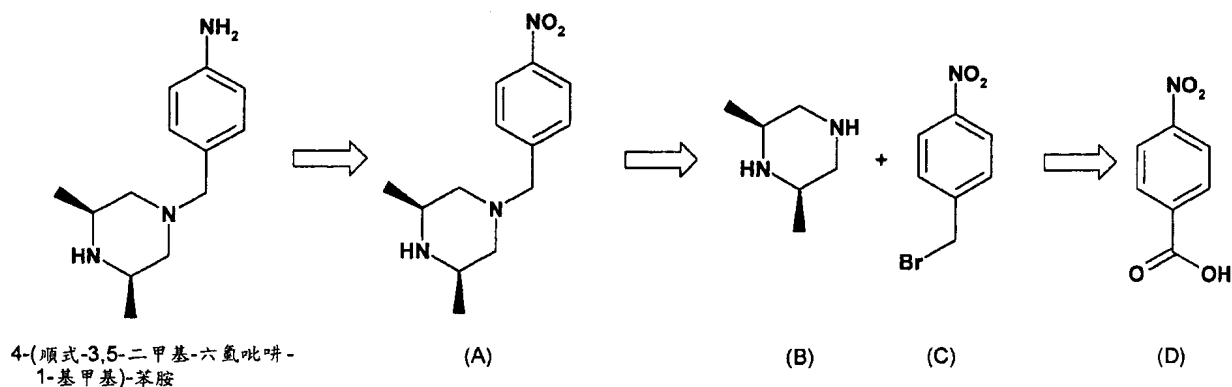
4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺

3,5-二甲基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

關於合成苯胺結構單位(在關於 4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺所舉例之下式中)之一般程序 VI：



上文左邊所示之化合物4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯胺係藉由中間物(A)，順式-3,5-二甲基-1-(4-硝基-苄基)-六氫吡嘰，以 SnCl_2 水合物，在MeOH中，於室溫下之處理而獲得。或者，硝基還原作用可以Pd/C或阮尼鎳與 H_2 或 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ ，在MeOH中，於室溫下達成。中間化合物(A)係經由順式-2,6-二甲基-六氫吡嘰(B)，與1-溴基甲基-4-硝基-苯(C)，於 Et_3N 或DIPEA存在下，在DMF中，於室溫下之反應而獲得。在需要之情況下，(經取代)-溴化苄(C)係經由還原成醇，及轉化成鹵素化合物，而合成自其相應之羧酸(D)。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

4-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯胺(外消旋)

4-(4-胺基-苄基)-六氫吡嘰-2-酮

4-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基甲基)-苯胺

4-(4-胺基-苄基)-六氫吡嘰-1-羧酸第三-丁酯

1-[4-(4-胺基-苄基)-六氫吡嘰-1-基]-乙酮

4-(4-環丙基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯胺

4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯胺

4-甲基-3-嗎福啉-4-基-甲基-苯胺

5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基-甲基)-吡啶-2-基-胺

4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺

4-(5-胺基-2-甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

4-(5-胺基-2-甲基-苄基)-六氫吡啶-2-酮

4-(4-胺基-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮

4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺

3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺

3-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基-甲基)-4-甲基-苯胺

3-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺

4-(4-胺基-吡啶-2-基-甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

3-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基-甲基)-4-甲基-苯胺

3-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺(外消旋)

3-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺

3-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺

1-(5-胺基-2-甲基-苄基)-一氮四環-3-醇

4-(5-胺基-2-甲基-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮

3-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-4-甲基-苯胺

4-(5-胺基-2-甲基-苄基)-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

1-(5-胺基-2-氯-苄基)-一氮四環-3-醇

4-(5-胺基-2-氯-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

4-甲基-3-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺(外消旋)

3-(3-甲氧基-一氮四環-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺

1-(5-胺基-2-甲基-苄基)-四氫吡咯-3-醇
 3-咪唑-1-基-甲基-4-甲基-苯胺
 4-甲基-3-吡唑-1-基-甲基-苯胺
 4-甲基-3-[1,2,4]三唑-4-基-甲基-苯胺
 3-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基-甲基)-4-甲基-苯胺
 3-(5-胺基-2-甲基-苄氧基)-一氮四環-1-羧酸第三-丁酯
 [1-(5-胺基-2-甲基-苄基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺
 3-(7-氮-雙環并[2.2.1]庚-7-基-甲基)-4-甲基-苯胺
 4-(4-胺基-2-甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯
 4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-3-甲基-苯胺
 4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基-甲基)-苯胺
 6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-吡啶-3-基胺
 4-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺
 4-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺(外消旋)
 4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-2-氟苯基胺
 1-(4-胺基-苄基)-一氮四環-3-醇
 6-嗎福啉-4-基-甲基-吡啶-3-基胺
 6-六氫吡啶-1-基-甲基-吡啶-3-基胺
 4-氯基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯胺
 4-(4-胺基-苄基)-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯
 4-(5-胺基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮
 4-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基-甲基)-苯胺
 1-(5-胺基-吡啶-2-基-甲基)-四氫吡咯-3-醇(外消旋)
 4-甲基-3-(7-甲基-2,7-二氮-螺[4.4]壬-2-基-甲基)-苯胺

4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯胺

2-[1-(5-氨基-2-甲基-苄基)-1H-吡啶-4-基]-乙醇

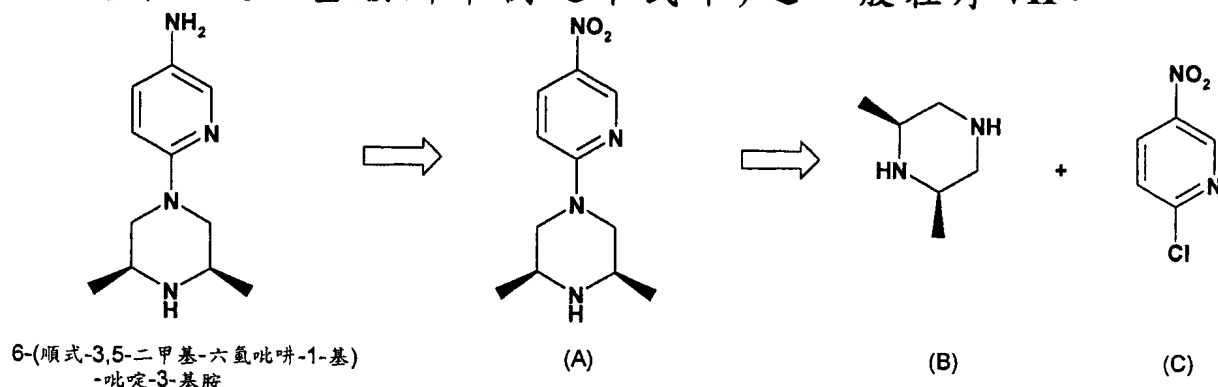
或者，(A)係經由2-溴基甲基-1-甲基-4-硝基-苯(C)，與疊氮化鈉，在乙醇/水1:2中，於室溫下反應過夜，接著為以二甲基-丙-2-炔基-胺，在第三-丁醇/水1:1中，於硫酸銅(I)(0.15當量)與L-(+)-抗壞血酸鈉(0.3當量)存在下之三唑形成而獲得。

3-(4-二甲胺基甲基-[1,2,3]三唑-1-基甲基)-4-甲基-苯胺

[1-(5-氨基-2-甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

或者，(B)係得自以氫化鈉活化之3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，與(2-溴-乙基)-二甲基-胺，在DMF中之反應。然後，使所形成之物質在二氧陸園中，以HCl進行Boc-去除保護，而得(B)，為HCl鹽。

4-(5-氨基-2-甲基-苄基)-1-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-2-酮
關於合成苯胺結構單位(在關於6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺所舉例之下式中)之一般程序VII:



上文左邊所示之化合物6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺係藉由中間物(A)，順式-3,5-二甲基-1-(5-硝基-吡啶-2-基)-六氫吡啶，以H₂(或甲酸銨)及Pd/C(或阮尼

鎳)，在 MeOH (與 THF) 中，於室溫下之處理而獲得。中間化合物(A)係藉由順式-2,6-二甲基-六氫吡啶(B)，與2-氯基-5-硝基-吡啶(C)，於 Et₃N 存在下，在 THF 中，於室溫至 70°C 下之反應而獲得。

或者，若(B)為醇，則2-溴基-5-硝基-吡啶或2-氯基-4-硝基-吡啶-1-氧化物關於一些經間位取代之衍生物，係於 KOtBu 或 Cs₂CO₃ 或 NaH 存在下，在 DMA 或 THF 中，於室溫至 80°C 下作為(C)使用。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺(外消旋)

6-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基胺

2-[4-(5-胺基-吡啶-2-基)-六氫吡啶-1-基]-乙醇

2-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基胺

2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-嘧啶-5-基胺

6-異丙氧基-吡啶-3-基胺

4-(4-胺基-吡啶-2-基氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺

5-氯基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺

2-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基胺

6-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺

6-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-吡啶-3-基胺

6-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺(外消旋)

4-(5-胺基-吡啶-2-基)-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

4-(5-胺基-3-甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

6-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺

5-氯基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺

5-胺基-2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-菸鹼腈

4-(5-胺基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡啶-2-酮

1-(5-胺基-吡啶-2-基)-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮

1-(5-胺基-3-甲基-吡啶-2-基)-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮

4-(5-胺基-3-甲基-吡啶-2-基)-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-

丁酯

6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基胺

6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-吡啶-3-基胺

4-(4-胺基-吡啶-2-基)-六氫吡啶-2-酮

4-(5-胺基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

1-(4-胺基-吡啶-2-基)-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮

4-(4-胺基-吡啶-2-基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮

6-(6,6-二氟-[1,4]二氮七環烷-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺(得自

WO2003042172 第 51 頁之 B)

6-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基胺

3-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-一氮四環-1-羧酸第三-丁酯

6-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-3-基胺

6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基胺

6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啶-3-基胺

6-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基胺

3-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

6-[3-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-四氫吡咯-1-基]-吡啶-3-基胺

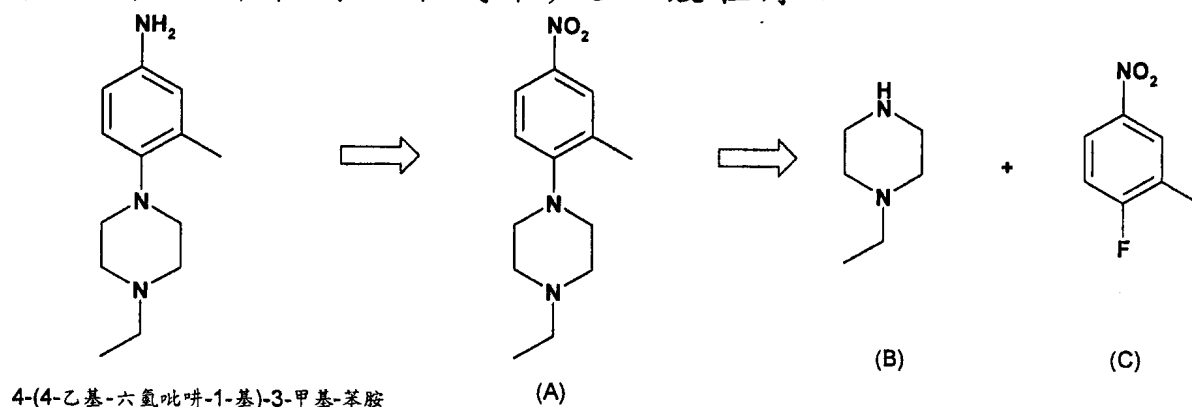
2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-4-基胺

2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基胺

2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基胺(外消旋)

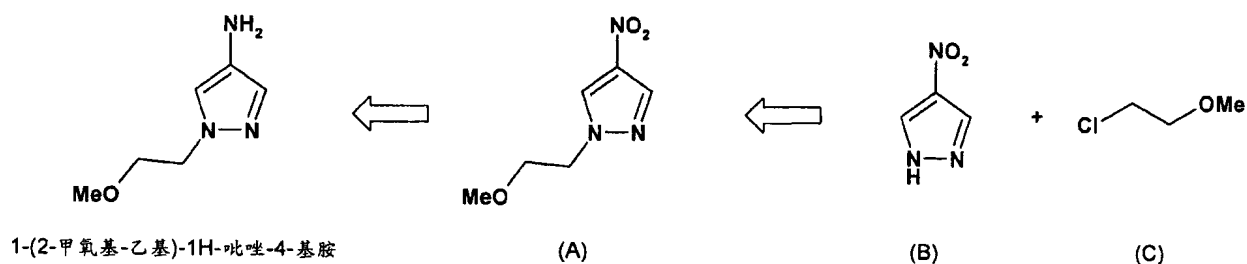
5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺

關於合成苯胺結構單位(在關於4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯胺所舉例之下式中)之一般程序 VIII:



上文左邊所示之化合物 4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯胺係藉由中間物 (A)，1-乙基-4-(2-甲基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶，以 H_2 (或甲酸銨) 與 Pd/C，在 MeOH (與 THF) 中，於室溫下之處理而獲得。中間化合物 (A) 係經由 N-乙基-六氫吡啶 (B)，與 1-氟基-2-甲基-4-硝基-苯 (C)，在二甲基乙醯胺 (DMA) 中，於 $110^\circ C$ 下反應 20 小時而獲得。

關於合成胺基吡啶結構單位(在關於1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基胺所舉例之下式中)之一般程序 IX:

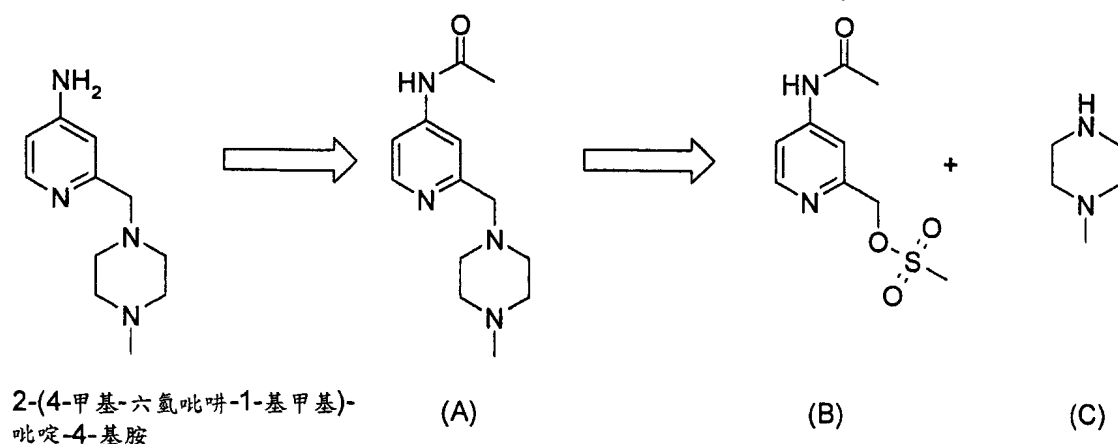


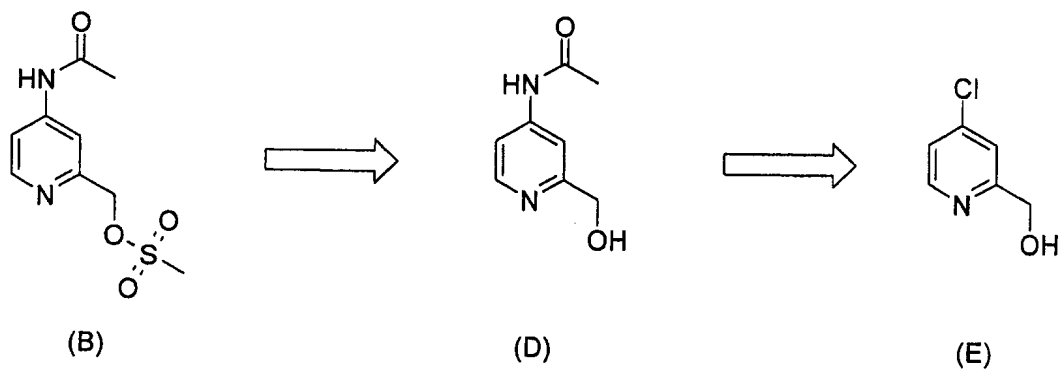
上文左邊所示之化合物 1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基胺係藉由中間物 (A)，1-(2-甲氧基-乙基)-4-硝基-1H-吡唑，以甲酸銨與 Pd/C，在 MeOH 中，於室溫下之處理而獲得。中間化合物 (A) 係藉由 4-硝基-1H-吡唑 (B)，以 1-氯基-2-甲氧基-乙烷 (C)，於 NaH 存在下，在 DMF 中，於 95°C 下之烷基化作用而獲得。

下文實例中所使用之下列胺基吡唑係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

4-(4-胺基-吡唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

關於合成苯胺結構單位 (在關於 2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺所舉例之下式中) 之一般程序 X：





上文左邊所示之化合物 2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺) 係藉由中間物 (A)，N-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-乙醯胺，以 KOH，在 EtOH/ 水 2:1 中，於 100°C 下處理 4 小時而獲得。中間化合物 (A) 係經由 N-甲基-六氫吡啶 (C)，與甲磺酸 4-乙醯胺基-吡啶-2-基甲酯 (B)，於 DCM 中，在室溫下，於 DIPEA 存在下之反應而獲得。中間化合物 (B) 係得自 N-(2-羥甲基-吡啶-4-基)-乙醯胺 (D)，與氯化甲磺酸，於 Et₃N 存在下，在 DCM (或使用 SOCl₂，在 1,2-二氯乙烷中，具有少量 DMF，對 (B) 之氯化物類似物) 中之反應。中間物 (D) 係得自 (4-氯-吡啶-2-基)-甲醇，以乙醯胺，於 Pd(OAc)₂、4,5-雙-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-9H-二苯并呿喃及碳酸鉍存在下，在二氧陸園與 DMF 中，於 130°C 下，在微波爐中處理 1 小時。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應起始物質合成：

2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺

2-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-吡啶-4-基胺

4-(4-胺基-吡啶-2-基甲基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮

2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基胺

2-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺

2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺(外消旋)

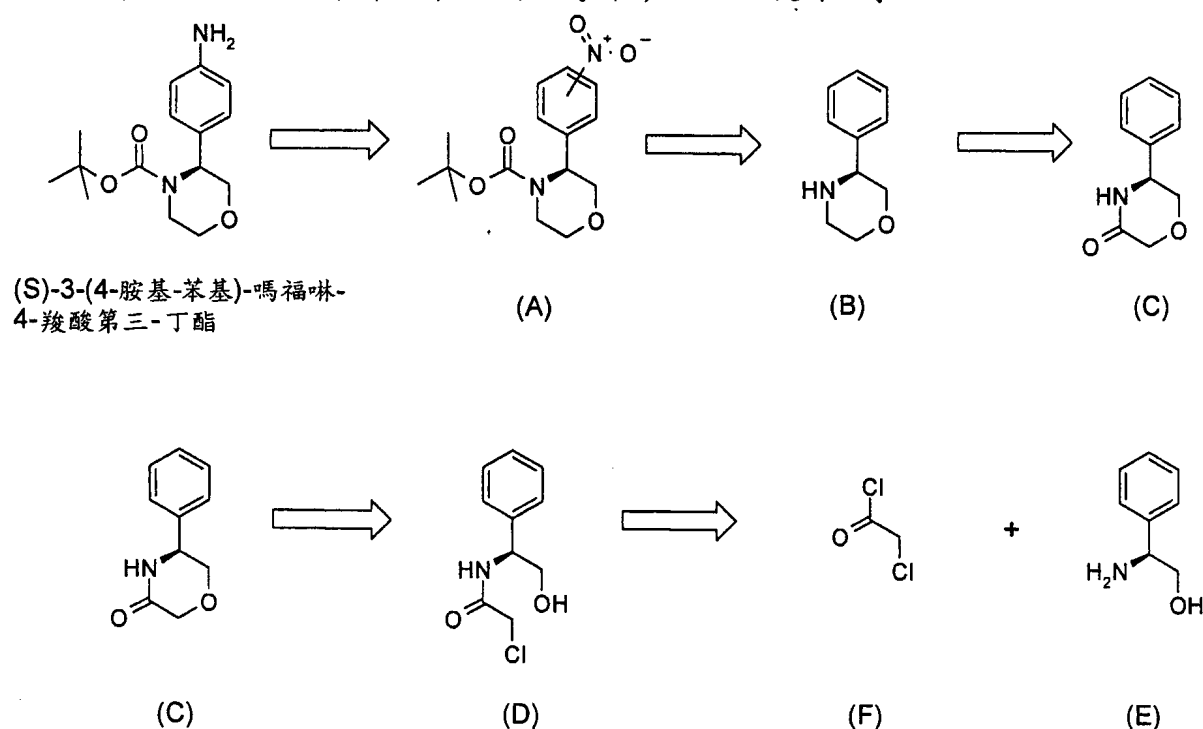
4-(4-胺基-吡啶-2-基甲基)-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-
丁酯

1-(4-胺基-吡啶-2-基甲基)-四氫吡咯-3-醇

2-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基胺

2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基胺

關於合成苯胺結構單位(在關於(S)-3-(4-胺基-苯基)-嗎福啉-4-
羧酸第三-丁酯所舉例之下式中)之一般程序 XI:



上文左邊所示之化合物(S)-3-(4-胺基-苯基)-嗎福啉-4-羧酸
第三-丁酯係得自中間物(A)，以胼水合物，在乙醇中，於
阮尼鎳存在下，在氫大氣下，於室溫下之氫化作用，接著
為NO₂-區域異構物之分離。為獲得中間化合物(A)(區域異
構物之混合物)，係於-45°C下，將(S)-3-苯基-嗎福啉(B)在
DCM中之溶液慢慢地滴入DCM中之發煙硝酸內。1小時

後，以 NaOH 水溶液慢慢地使反應淬滅，接著為 DCM/ 重碳酸鹽水溶液處理。使所形成之物質於矽膠管柱層析上純化，然後以 Boc-酐，在 DCM 中，於室溫下經 Boc 保護。中間化合物 (B) 係得自 (S)-5-苯基-嗎福啉-3-酮 (C)，以 LAH，在 THF 中，於室溫下之還原作用。嗎福啉衍生化合物 (C) 係得自 2-氯-N-((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-乙醯胺 (D)，於氫化鈉存在下，在 THF/ 甲苯 1:1 中，於 0°C 至室溫下之環閉合。中間化合物 (D) 係由於已溶於 DCM 中之氯化氯乙醯 (F) 緩慢添加至 (S)-2-胺基-2-苯基-乙醇 (E) 中，在 THF 中，於 Et₃N 存在下，在 0°C 至室溫下所造成。

下文實例中所使用之下列苯胺係以類似方式，使用適當相應之起始物質合成：

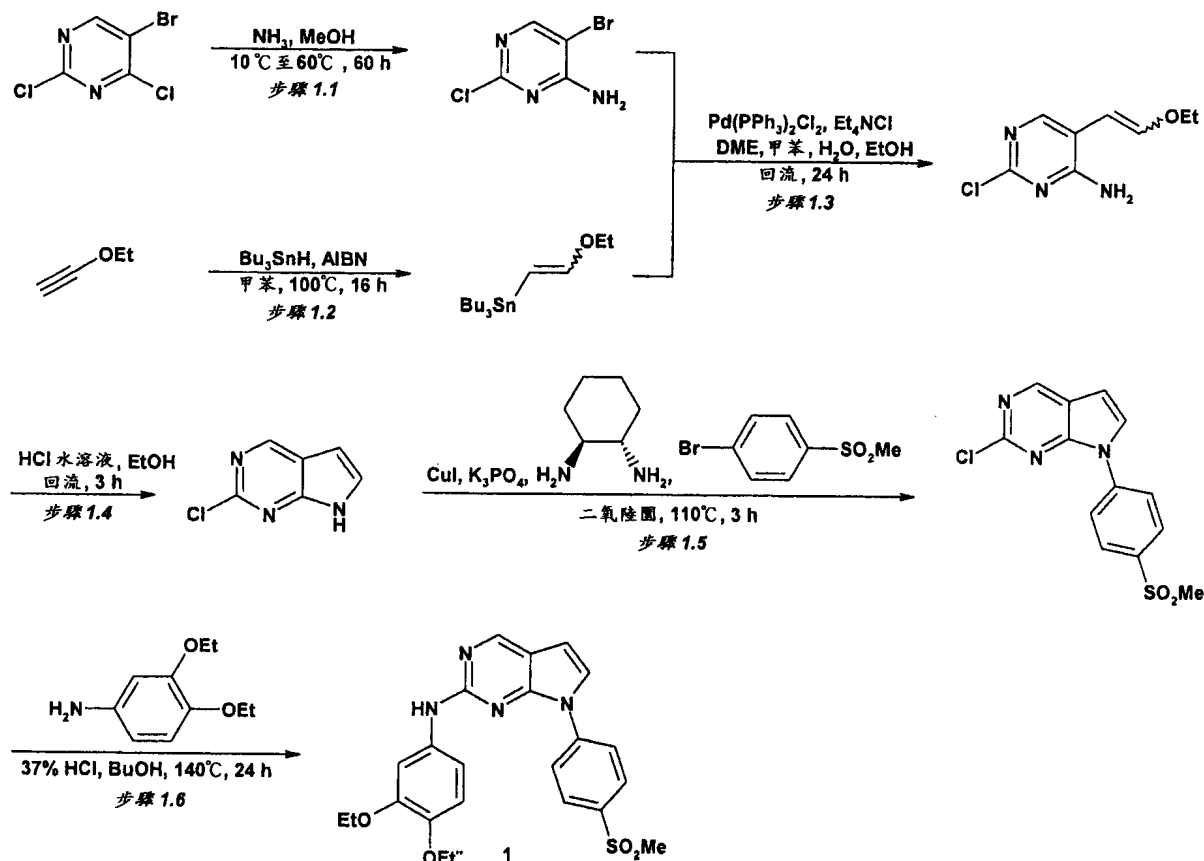
2-(4-胺基-苯基)-嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 (外消旋)

(S)-3-(3-胺基-苯基)-嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯

實例 1：(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-胺 (1)

此化合物係根據圖式 1 製成。

圖式 1



步驟 1.1：5-溴基-2-氯-嘓啶-4-基胺

將 2,4-二氯-5-溴基嘓啶 (200 克，0.88 莫耳) 慢慢添加至 NH_3 (1000 毫升，7M，在 MeOH 中) 中，同時，使反應混合物保持低於 10°C 。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，加熱至 60°C ，歷經 2 小時，然後再一次冷卻至室溫，並攪拌 55 小時。使其在減壓下濃縮，且使殘留物懸浮於 H_2O (500 毫升) 中。以 EtOAc 萃取 (3x) 水層，並將合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，產生標題化合物，為白色固體。

步驟 1.2：1-乙氧基丙烯

於乙氧基乙炔 (120 克，0.69 莫耳，40%，在己烷中) 在甲苯 (1500 毫升) 中之溶液內，慢慢添加氫化三丁基錫 (190

克，0.65 莫耳)與 AIBN (4.6 克，0.028 莫耳)。將反應混合物加熱至 100°C，歷經 16 小時。使反應混合物於減壓下濃縮，並在 HV 下乾燥。將褐色殘留油(80%純度之標題化合物)使用於下一步驟，無需純化。

步驟 1.3：2-氯基-5-(2-乙氧基乙烯基)-嘧啶-4-基胺

在氮氣下，使 5-溴基-2-氯-嘧啶-4-基胺(88.0 克，0.43 莫耳)、1-乙氧基丙烯(220 克，0.49 莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(35.0 克，0.05 莫耳)及 Et₄NCl (67.0 克，0.40 莫耳)懸浮於溶劑(750 毫升，DME/甲苯/H₂O/EtOH 10:1:3:6)中。將反應混合物加熱至回流，歷經 24 小時，冷卻至室溫，然後以水稀釋。以 EtOAc 萃取(3x)水層。使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(SiO₂，梯度溶離，EtOAc/石油醚 1:10→1:4)，產生標題化合物，為黃色固體。

步驟 1.4：2-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於 2-氯基-5-(2-乙氧基乙烯基)-嘧啶-4-基胺(38.0 克，0.19 莫耳)在 EtOH (1000 毫升)中之溶液內，在室溫下，添加濃 HCl 水溶液(37%，100 克，1.00 莫耳)。將反應混合物加熱至回流，歷經 3 小時，然後於減壓下蒸發至乾涸。將碳酸鈉水溶液(5%，500 毫升)添加至殘留物中，並以 EtOAc 萃取(3x)混合物。使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物自己烷/醚(4/1，250 毫升)再結晶，而得標題化合物，為灰白色固體。

步驟 1.5：2-氯基-7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在密封管中，使 2-氯基-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 (600 毫克，3.56 毫莫耳)、4-溴苯基甲基砒 (700 毫克，4.10 毫莫耳)、CuI (239 毫克，1.23 毫莫耳) 及 K_3PO_4 (2.67 克，12.3 毫莫耳) 懸浮於 1,4-二氧陸園 (30 毫升) 中。然後，在室溫下添加反式-1,2-二胺基環己烷 (149 微升，1.23 毫莫耳)。以 Ar 沖洗反應小玻璃瓶，並將混合物加熱至 $110^{\circ}C$ ，歷經 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物在減壓下濃縮。使殘留物懸浮於 EtOAc 中，並以飽和 NaCl 水溶液洗滌 (3x)。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將固體殘留物以少量 EtOAc 研製，產生標題化合物，為褐色固體。

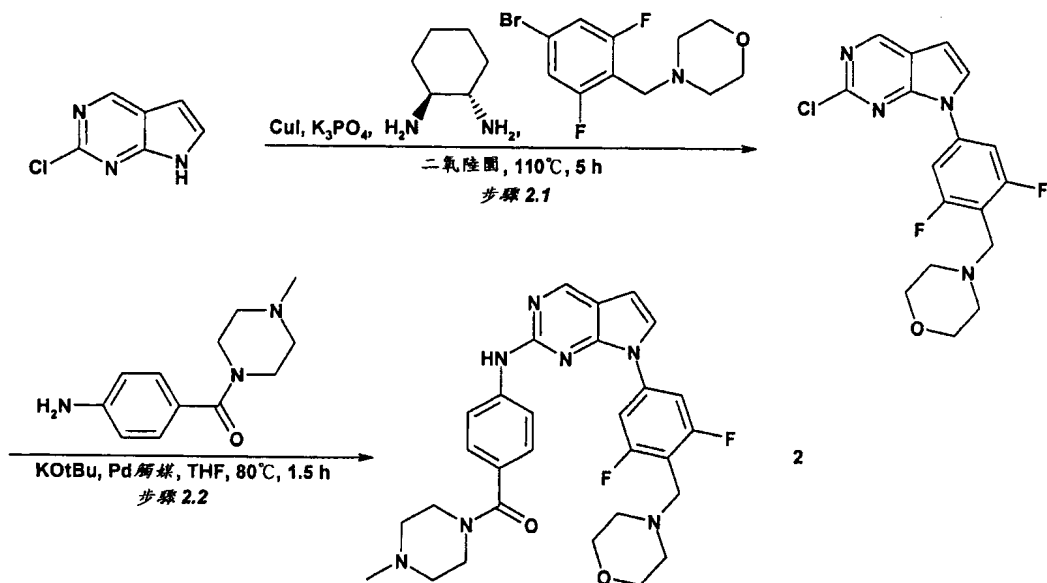
步驟 1.6： (3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-胺 (1)

於 2-氯基-7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 (30.0 毫克，0.093 毫莫耳) 在 BuOH (1.5 毫升) 中之懸浮液內，添加 3,4-二乙氧基苯胺 (41.0 毫克，0.220 毫莫耳) 與濃 HCl 水溶液 (37%，23.0 微升，0.232 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 $140^{\circ}C$ ，歷經 24 小時，冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使殘留物藉逆相預備之 HPLC 純化 (Waters)，而得標題化合物 (1)，為黃色固體。HPLC： $t_R = 1.61$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 453$ 。

實例 2： {4-[7-(3,5-二氯-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 (2)

此化合物係根據圖式 2 製成。

圖式 2



步驟 2.1：2-氯基-7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在密封管中，使 2-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (200 毫克，1.24 毫莫耳)、4-(4-溴基-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉 (418 毫克，1.36 毫莫耳)、CuI (72.1 毫克，0.371 毫莫耳) 及 K₃PO₄ (804 毫克，3.71 毫莫耳) 懸浮於 1,4-二氧陸圓 (8 毫升) 中。然後，在室溫下添加反式-1,2-二胺基環己烷 (45.0 微升，0.371 毫莫耳)。以 Ar 沖洗反應小玻璃瓶，並將混合物加熱至 110°C，歷經 5 小時。於冷卻至室溫後，以 EtOAc 稀釋反應混合物，且將有機層以飽和 Na₂CO₃ 水溶液洗滌 (2x)。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (SiO₂，梯度溶離，己烷/EtOAc 100:0 → 30:70)，產生標題化合物，為白色固體。

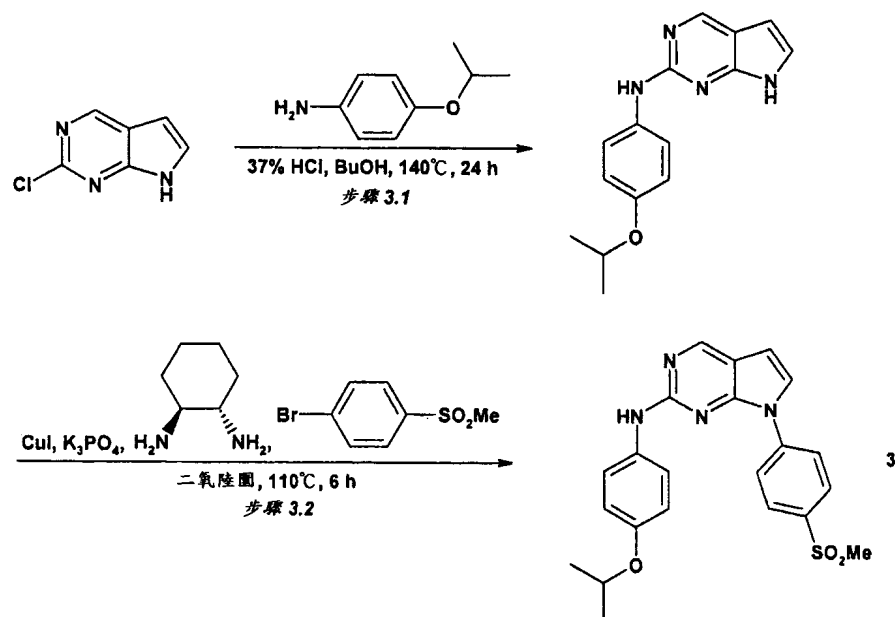
步驟 2.2：{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 (2)

於密封管中，使 2-氯基-7-(3,5-二氯-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (50.0 毫克，0.130 毫莫耳)、(4-胺基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 (42.1 毫克，0.182 毫莫耳)、KOtBu (21.1 毫克，0.182 毫莫耳) 及 SK-CC02-A (12.5 毫克，0.020 毫莫耳，Pd 觸媒 2-(二甲胺基甲基)-二環戊二烯鐵-1-基-鈹(II)-氯二正萸基膦複合物，Fluka 編號 44696) 在 Ar 下懸浮於 THF (2 毫升) 中。將反應混合物在 80°C 下攪拌 1.5 小時，冷卻至室溫，然後，經過矽藻土填充柱過濾。於減壓下濃縮濾液。使殘留物藉逆相預備之 HPLC 純化 (Waters)，而得標題化合物 (2)，為白色固體。HPLC: $t_R = 0.89$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 3: (4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺 (3)

此化合物係根據圖式 3 製成。

圖式 3



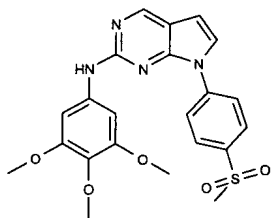
步驟 3.1: (4-異丙氧基-苯基)-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基)-胺

於 2-氯基-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 (700 毫克，4.33 毫莫耳) 在 BuOH (10 毫升) 中之懸浮液內，添加 4-異丙氧基苯胺 (1.31 克，8.66 毫莫耳) 與濃 HCl 水溶液 (37%，1.28 毫升，13.0 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 140°C，歷經 24 小時，冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中，並以飽和 Na₂CO₃ 水溶液洗滌 (2x) 有機層。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將固體殘留物以己烷研製，產生標題化合物，為灰白色固體。

步驟 3.2：(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-胺 (3)

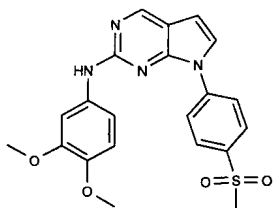
在密封管中，使 (4-異丙氧基-苯基)-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基)-胺 (350 毫克，1.17 毫莫耳)、4-溴苯基甲基磺 (552 毫克，2.35 毫莫耳)、CuI (68.4 毫克，0.352 毫莫耳) 及 K₃PO₄ (763 毫克，3.52 毫莫耳) 懸浮於 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 中。然後，在室溫下添加反式-1,2-二胺基環己烷 (42.7 微升，0.352 毫莫耳)。以 Ar 沖洗反應小玻瓶，並將混合物加熱至 110°C，歷經 6 小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，且以飽和 NaCl 水溶液洗滌 (3x) 有機層。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉逆相預備之 HPLC 純化 (Waters)，而得標題化合物 (3)，為灰白色固體。HPLC：t_R = 1.67 分鐘 (方法 A)；MS-ES：(M+H)⁺ = 423.

實例 4：[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺



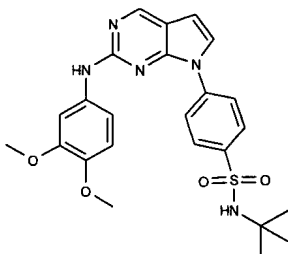
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC: $t_R = 1.48$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 455$.

實例 5: (3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



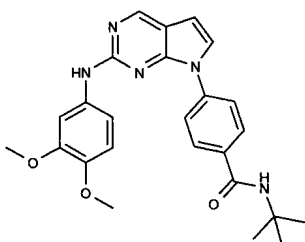
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.37$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 425$.

實例 6: N-第三-丁基-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-7-基]-苯磺醯胺



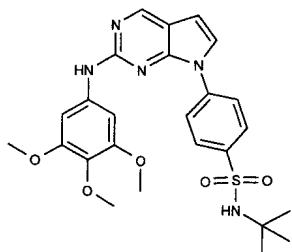
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.73$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 482$.

實例 7: N-第三-丁基-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-7-基]-苯甲醯胺



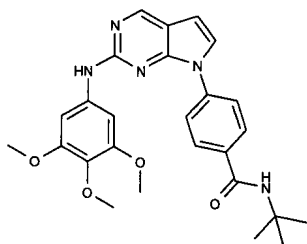
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.71$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 446$.

實例8: N-第三-丁基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯磺醯胺



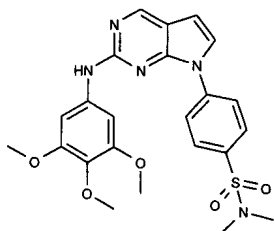
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.83$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 512$.

實例9: N-第三-丁基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯甲醯胺



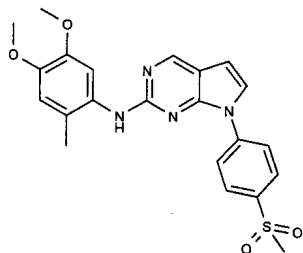
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.81$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 476$.

實例10: N,N-二甲基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯磺醯胺



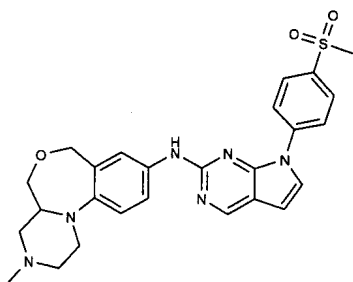
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.69$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 484$.

實例 11：(4,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



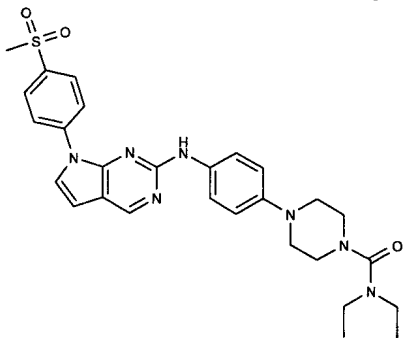
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.32$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 439$ 。

實例 12：[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-(3-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氫-7H-6-氧-3,11b-二氮-二苯并[a,c]環庚烯-9-基)-胺



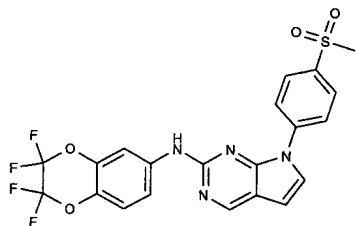
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.06$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 505$ 。

實例 13：4-[4-[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基]-六氫吡啶-1-羧酸二乙基醯胺



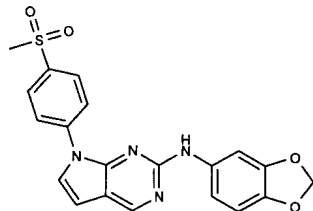
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.44$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$ 。

實例 14：[7-(4-甲 烷 磺 鹽 基 - 苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘓 啶 -2-基]-(2,2,3,3-四 氟 -2,3-二 氫 -苯 并 [1,4]二 氧 陸 園 烯 -6-基)-胺



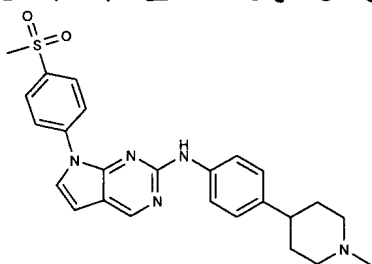
此 化 合 物 係 類 似 實 例 1 製 成 。 HPLC： $t_R = 2.30$ 分 鐘 (方 法 A)； MS-ES： $(M+H)^+ = 495$ 。

實例 15： 苯 并 [1,3]二 氧 伍 園 烯 -5-基 -[7-(4-甲 烷 磺 鹽 基 - 苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘓 啶 -2-基]-胺



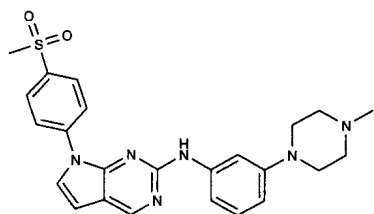
此 化 合 物 係 類 似 實 例 1 製 成 。 HPLC： $t_R = 1.42$ 分 鐘 (方 法 A)； MS-ES： $(M+H)^+ = 409$ 。

實例 16： [7-(4-甲 烷 磺 鹽 基 - 苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘓 啶 -2-基]-[4-(1-甲 基 -六 氫 吡 啶 -4-基)-苯 基]-胺



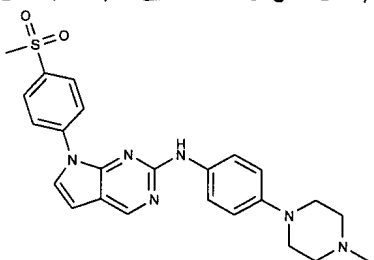
此 化 合 物 係 類 似 實 例 1 製 成 。 HPLC： $t_R = 1.08$ 分 鐘 (方 法 A)； MS-ES： $(M+H)^+ = 462$ 。

實例 17： [7-(4-甲 烷 磺 鹽 基 - 苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘓 啶 -2-基]-[3-(4-甲 基 -六 氫 吡 啶 -1-基)-苯 基]-胺



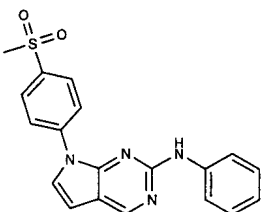
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC: $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 463$.

實例 18: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺



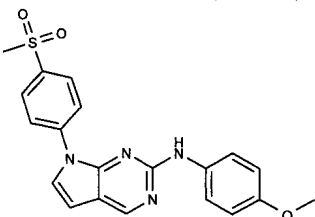
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC: $t_R = 0.98$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 463$.

實例 19: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基-胺



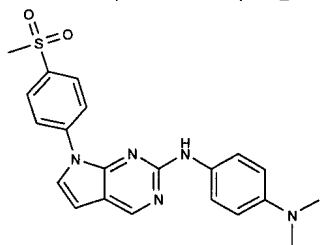
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC: $t_R = 1.46$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 365$.

實例 20: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺



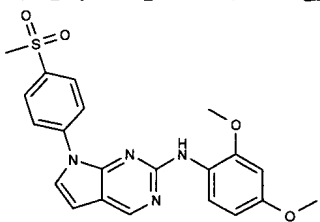
此化合物係類似實例1製成。HPLC: $t_R = 1.41$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 395$.

實例 21: N-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-N',N'-二甲基-苯-1,4-二胺



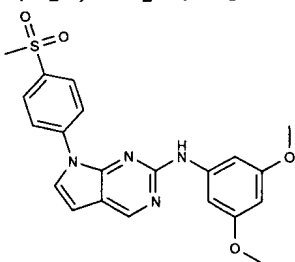
此化合物係類似實例1製成。HPLC: $t_R = 1.07$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 408$.

實例 22: (2,4-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



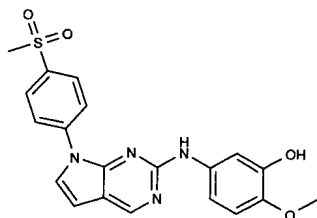
此化合物係類似實例1製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 425$.

實例 23: (3,5-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



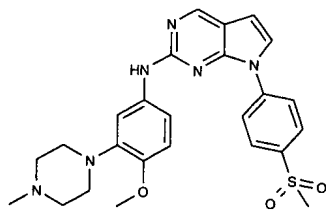
此化合物係類似實例1製成。HPLC: $t_R = 1.62$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 425$.

實例 24: 5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-2-甲氧基-酚



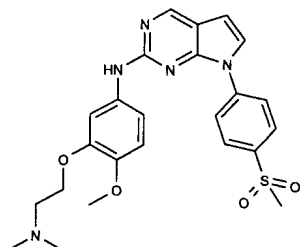
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.22$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 411$ 。

實例 25：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺



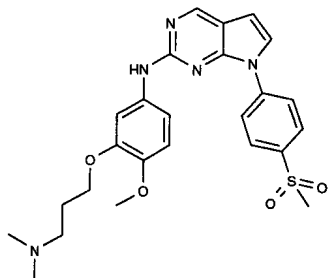
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.07$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 493$ 。

實例 26：[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲氧基-苯基]-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



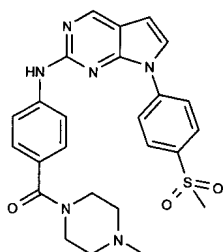
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 482$ 。

實例 27：[3-(3-二甲胺基-丙氧基)-4-甲氧基-苯基]-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



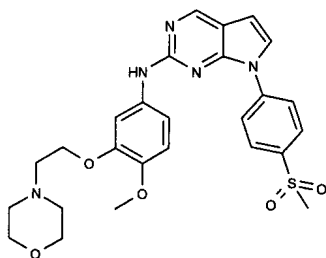
此化合物係類似實例1製成。HPLC: $t_R = 1.10$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 496$.

實例 28: {4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮



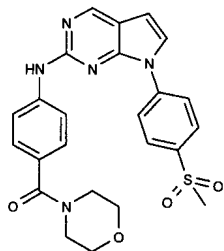
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.02$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 491$.

實例 29: [7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[4-甲氧基-3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺



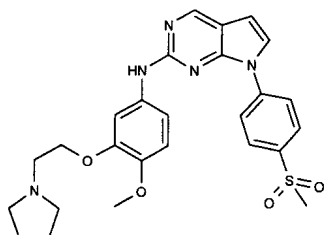
此化合物係類似實例1製成。HPLC: $t_R = 1.11$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 524$.

實例 30: {4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



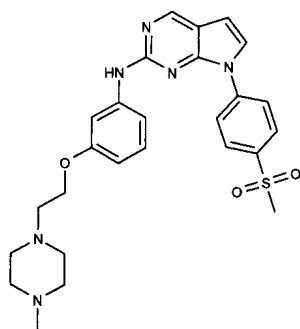
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.33$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 478$.

實例 31：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-胺



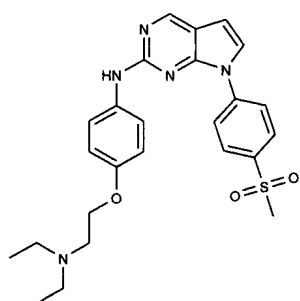
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 508$ 。

實例 32：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{3-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-胺



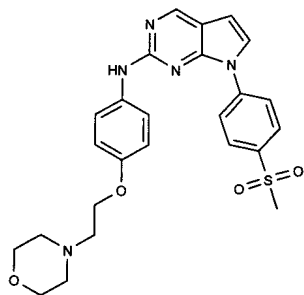
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.05$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 507$ 。

實例 33：[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



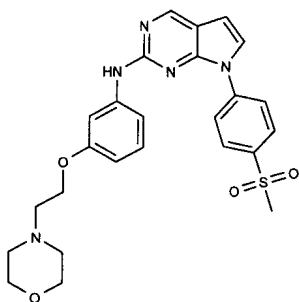
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 480$ 。

實例 34：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-

[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺

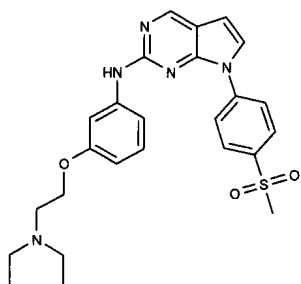
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.01$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 494$ 。

實例 35：[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺



此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 494$ 。

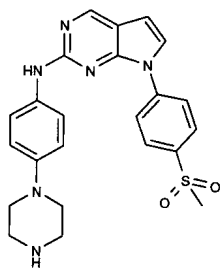
實例 36：[3-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 1.20$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 480$ 。

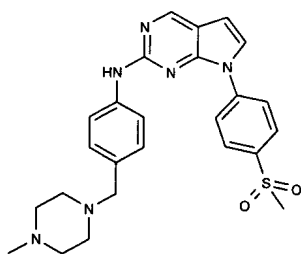
實例 37：[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-

(4-六氫吡咩-1-基-苯基)-胺



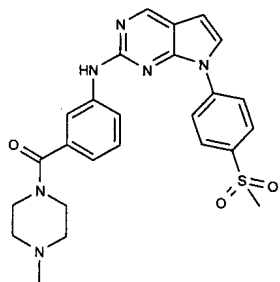
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC： $t_R = 0.98$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 449$ 。

實例 38：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基]-胺



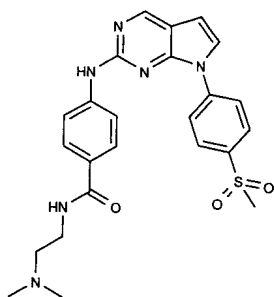
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.98$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 477$ 。

實例 39：{3-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮



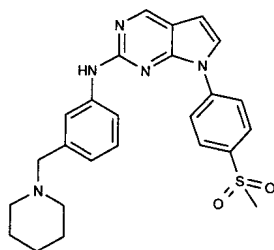
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.02$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 491$ 。

實例 40：N-(2-二甲胺基-乙基)-4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



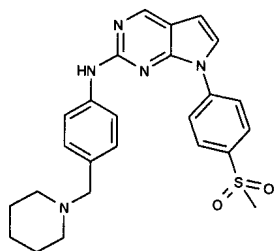
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.10$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 479$ 。

實例 41： [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-(3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



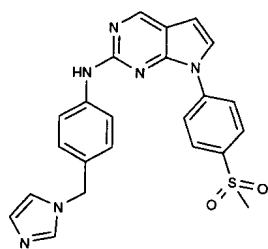
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.16$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 462$ 。

實例 42： [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



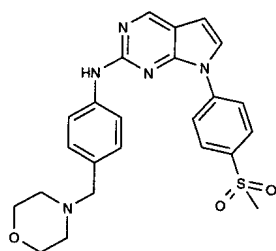
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.15$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 462$ 。

實例 43： (4-咪唑-1-基甲基-苯基)-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



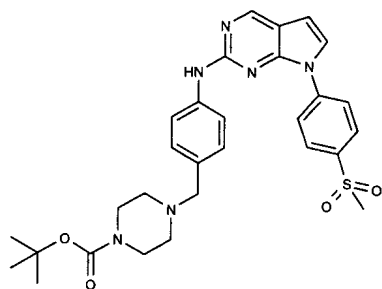
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.06$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 445$.

實例 44: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺



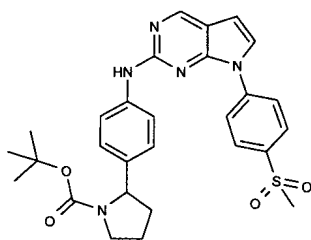
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.08$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 464$.

實例 45: 4-{4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



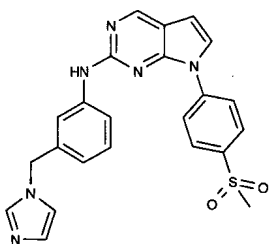
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.41$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 563$.

實例 46: 2-{4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯



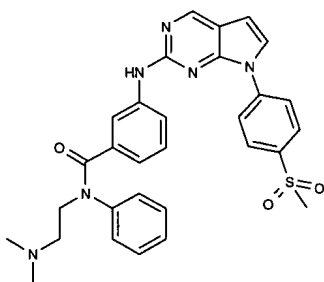
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.92$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 534$ 。

實例 47：(3-咪唑-1-基甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



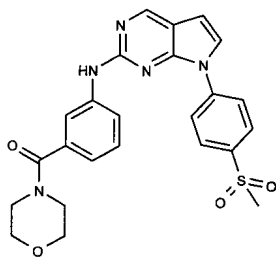
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.08$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 445$ 。

實例 48：N-(2-二甲胺基-乙基)-3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-N-苯基-苯甲醯胺



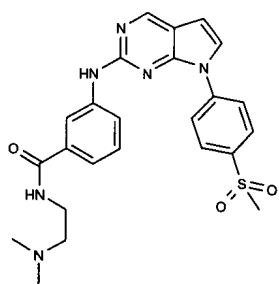
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.28$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 555$ 。

實例 49：{3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



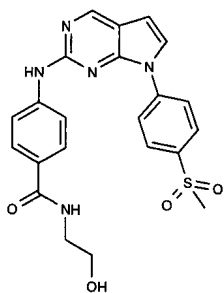
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.32$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 478$.

實例 50: N-(2-二甲胺基-乙基)-3-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



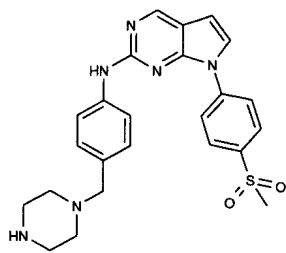
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.04$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 479$.

實例 51: N-(2-羥基-乙基)-4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



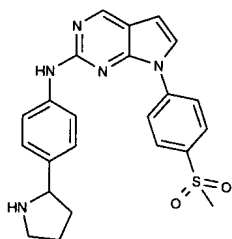
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.17$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 452$.

實例 52: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



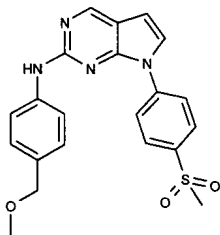
此化合物係藉由實例 45 以 TFA，在 CH_2Cl_2 中，於室溫下之處理而製成。HPLC： $t_R = 1.08$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 464$ 。

實例 53： [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-(4-氫吡咯-2-基-苯基)-胺



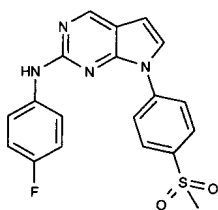
此化合物係藉由實例 46 以 TFA，在 CH_2Cl_2 中，於室溫下之處理而製成。HPLC： $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 434$ 。

實例 54： [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺



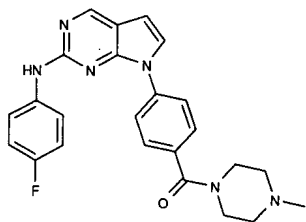
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.46$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 409$ 。

實例 55： (4-氟苯基)-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-胺



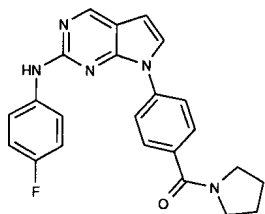
此化合物係類似實例 1 製成。HPLC: $t_R = 1.52$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 383$.

實例 56: {4-[2-(4-氟苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



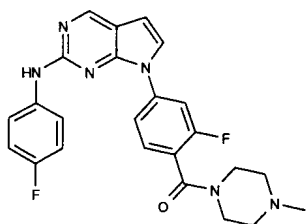
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.06$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 431$.

實例 57: {4-[2-(4-氟苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-四氫吡咯-1-基-甲酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.56$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 402$.

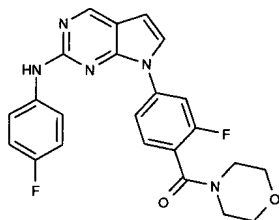
實例 58: {2-氟基-4-[2-(4-氟苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.11$ 分鐘 (方法

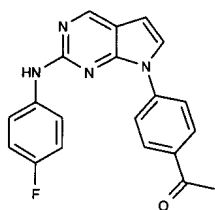
A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 449$.

實例 59 : {2-氟基-4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



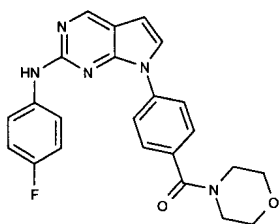
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.54$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 436$.

實例 60 : 1-{4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-乙酮



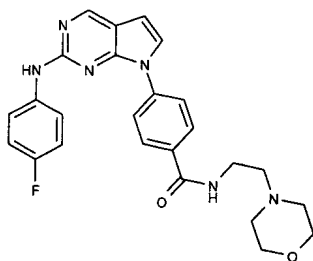
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.71$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 347$.

實例 61 : {4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



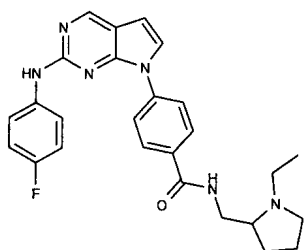
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.42$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 418$.

實例 62 : 4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺



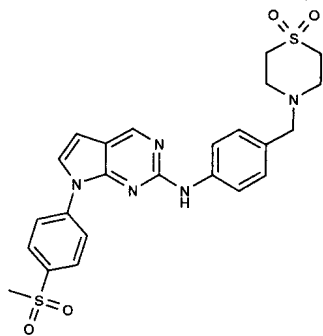
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 461$.

實例 63: N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯甲醯胺



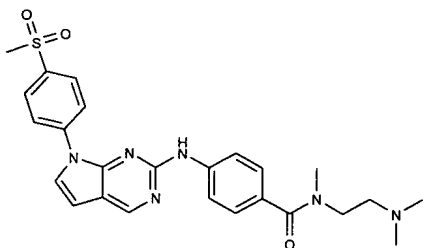
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.23$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 459$.

實例 64: [4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



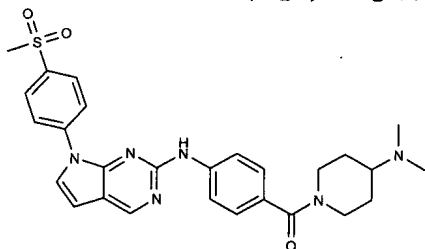
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.11$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 512$.

實例 65: N-(2-二甲胺基-乙基)-4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-N-甲基-苯甲醯胺



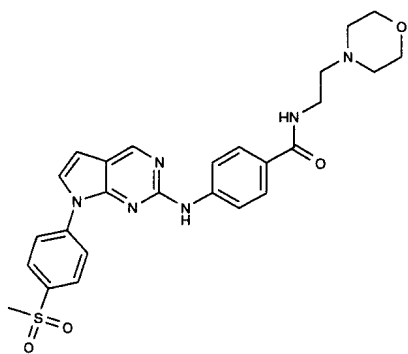
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.04$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 493$.

實例 66: (4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-{4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-甲酮



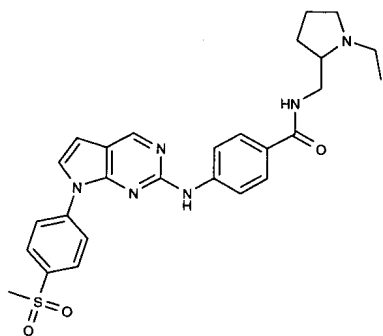
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.02$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 519$.

實例 67: 4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺



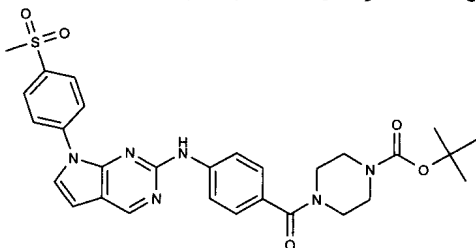
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.10$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$.

實例 68: N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



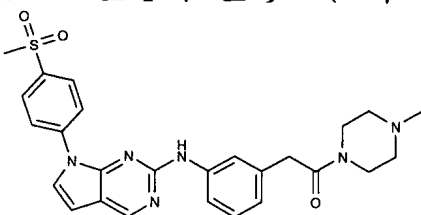
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.18$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 519$ 。

實例 69：4-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯甲醯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



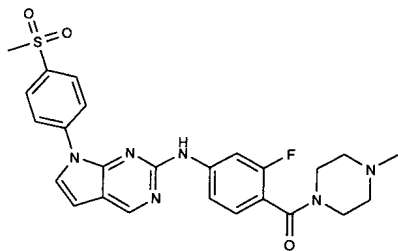
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.80$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 577$ 。

實例 70：2-{3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



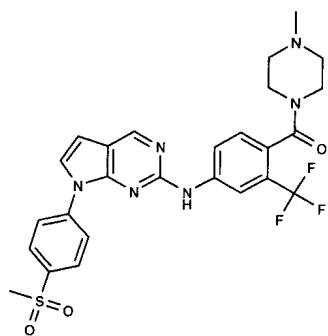
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.03$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 505$ 。

實例 71：{2-氟基-4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



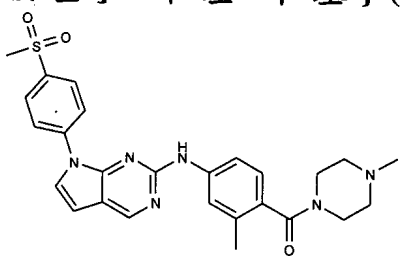
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 509$.

實例 72: {4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-三氟甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



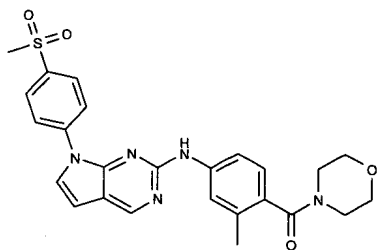
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.23$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 559$.

實例 73: {4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



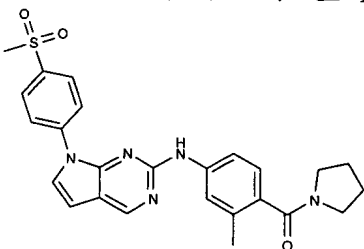
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.02$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 505$.

實例 74: {4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



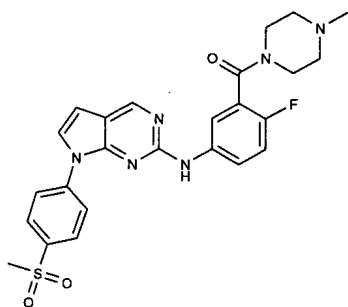
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.31$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 492$ 。

實例 75：{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-四氫吡咯-1-基-甲酮



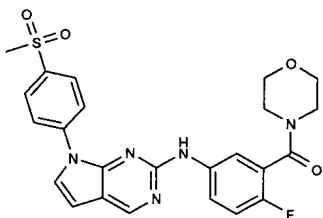
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.42$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 476$ 。

實例 76：{2-氟基-5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



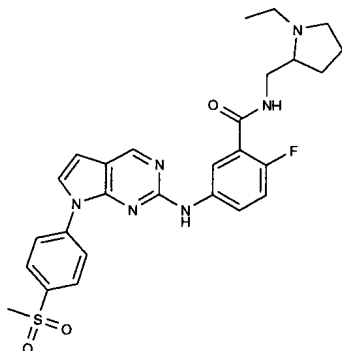
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.06$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 509$ 。

實例 77：{2-氟基-5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



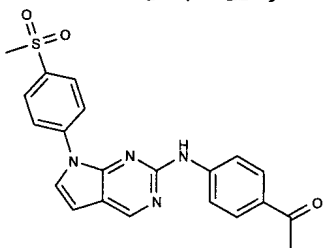
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.38$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 496$.

實例 78: N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-2-氟基-5-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



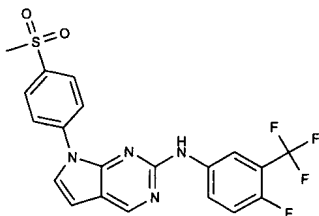
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.14$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 537$.

實例 79: 1-{4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-乙酮



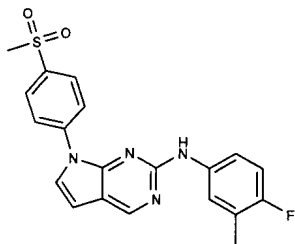
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.61$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 407$.

實例 80: (4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



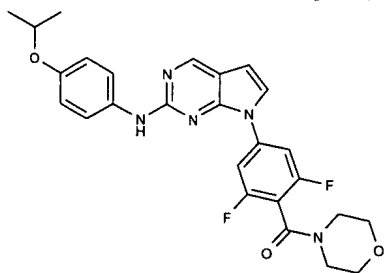
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 2.01$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 451$ 。

實例 81：(4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



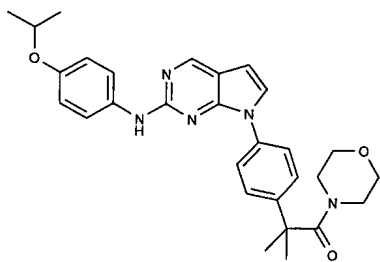
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.67$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 397$ 。

實例 82：{2,6-二氟-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



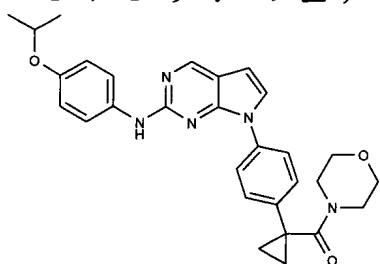
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.76$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 494$ 。

實例 83：2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-2-甲基-1-嗎福啉-4-基-丙-1-酮



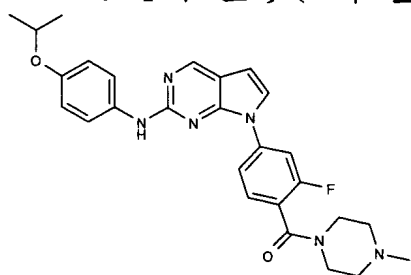
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.79$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 500$.

實例 84: (1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-嗎福啉-4-基-甲酮



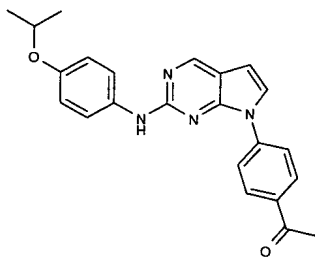
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.69$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 498$.

實例 85: {2-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



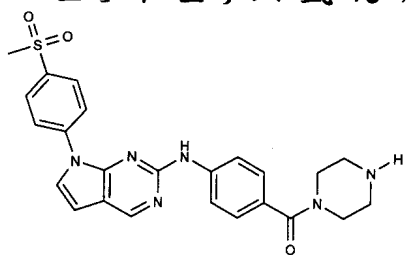
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.23$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 489$.

實例 86: 1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮



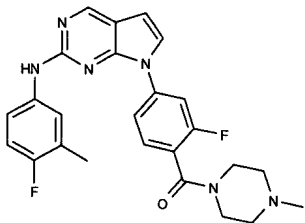
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.83$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 387$.

實例 87: {4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基-甲酮



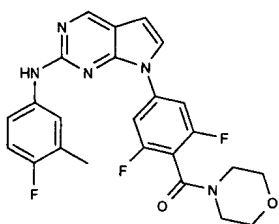
此化合物係藉由實例 69 以 TFA，在 CH_2Cl_2 中，於室溫下之處理而製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 477$.

實例 88: {2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



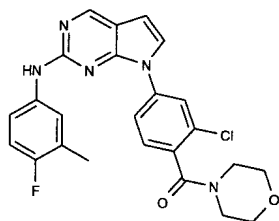
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.24$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 463$.

實例 89: {2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



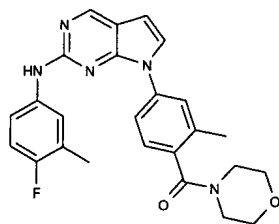
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.78$ 分鐘 (方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 468$.

實例 90: {2-氯基-4-[2-(4-氯基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



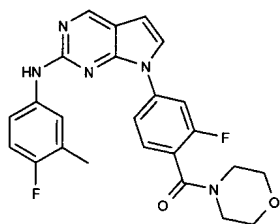
此化合物係類似實例3製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 466$.

實例 91: {4-[2-(4-氯基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



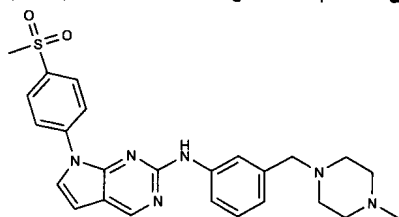
此化合物係類似實例3製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 446$.

實例 92: {2-氯基-4-[2-(4-氯基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



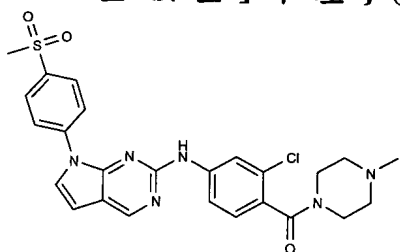
此化合物係類似實例3製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 450$.

實例 93: 7-(4-甲磺基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



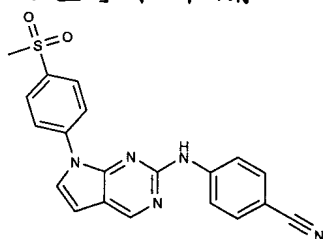
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.02$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 477$.

實例94: {2-氯基-4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



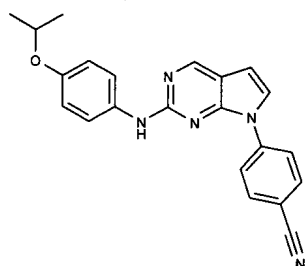
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.15$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 525$.

實例95: 4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯甲腈



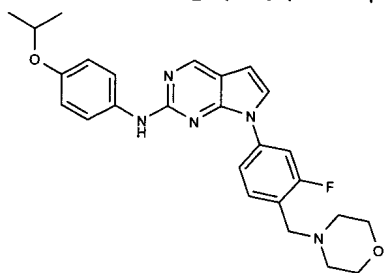
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.77$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 390$.

實例96: 4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯甲腈



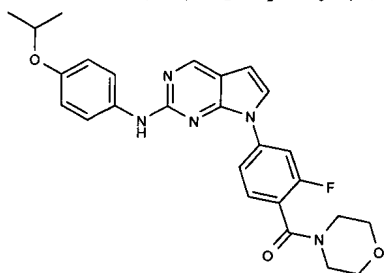
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.90$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 370$.

實例 97：[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-異丙氧基-苯基)-胺



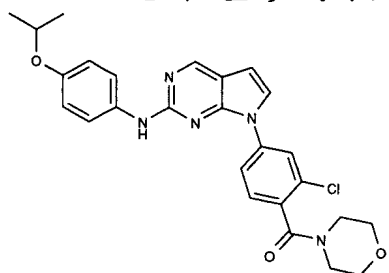
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.27$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 462$ 。

實例 98：{2-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



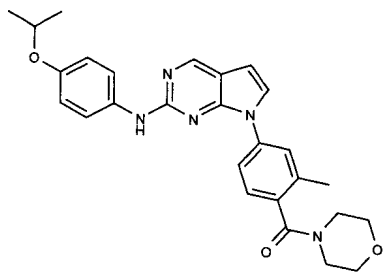
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.64$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 476$ 。

實例 99：{2-氯基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



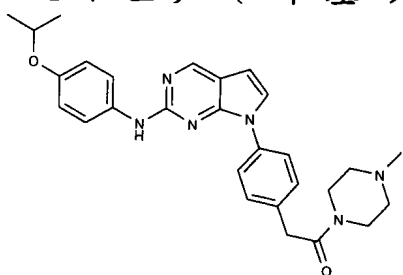
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.69$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 492$ 。

實例 100：{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



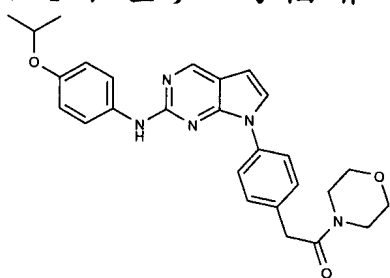
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.61$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 472$ 。

實例101：2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



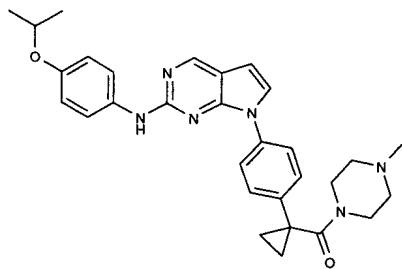
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.27$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 485$ 。

實例102：2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮



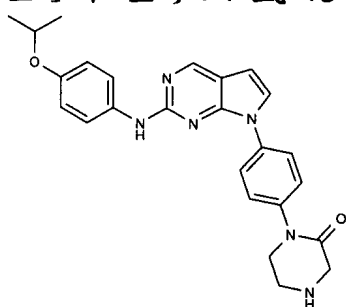
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.60$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 472$ 。

實例103：(1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



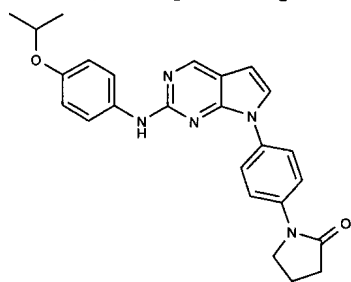
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.36$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 511$ 。

實例 104：1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-六氫吡啶-2-酮



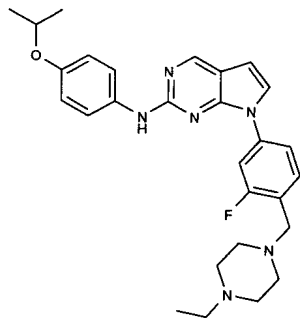
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 443$ 。

實例 105：1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-四氫吡咯-2-酮



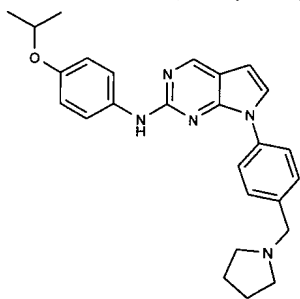
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.72$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 428$ 。

實例 106：{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺



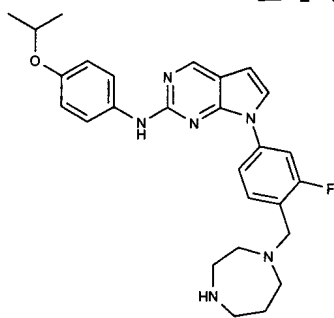
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.25$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 489$ 。

實例107：(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



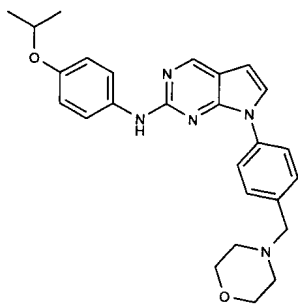
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.27$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 428$ 。

實例108：7-(4-[1,4]二氮七園烷-1-基甲基-3-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-異丙氧基-苯基)-胺



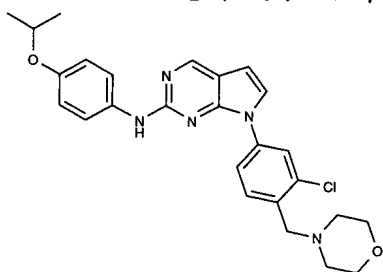
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.14$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 475$ 。

實例109：(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



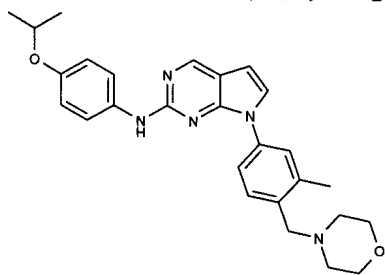
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.23$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 444$.

實例110：[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-異丙氧基-苯基)-胺



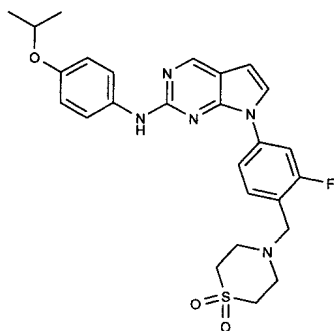
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.33$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 478$.

實例111：(4-異丙氧基-苯基)-[7-(3-甲基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



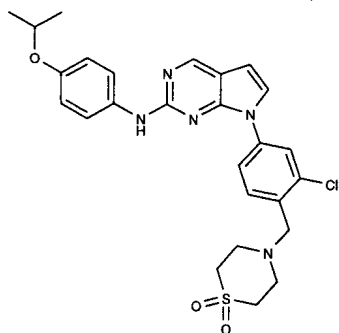
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.28$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 458$.

實例112：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺



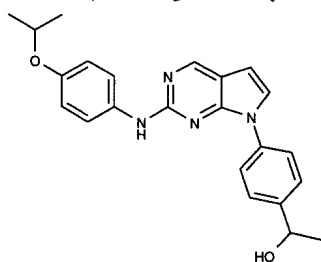
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.55$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 510$.

實例 113: {7-[3-氯基-4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺



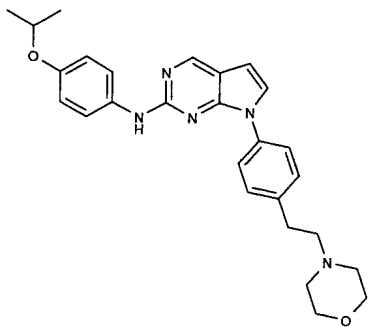
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.73$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 526$.

實例 114: 1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-乙醇



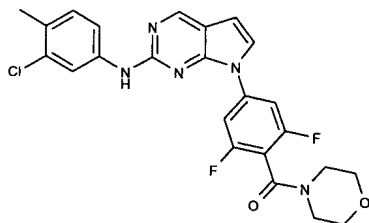
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.63$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 389$.

實例 115: (4-異丙氧基-苯基)-{7-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-胺



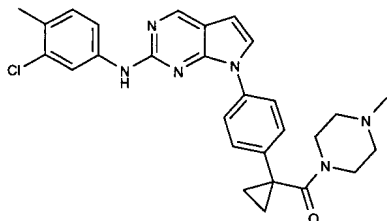
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.27$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 458$.

實例 116: {4-[2-(3-氯基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,6-二氟-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



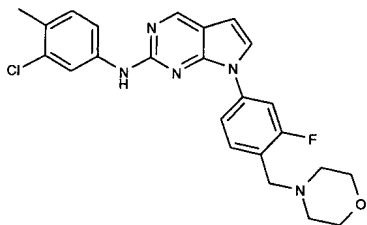
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 2.03$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 484$.

實例 117: (1-{4-[2-(3-氯基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



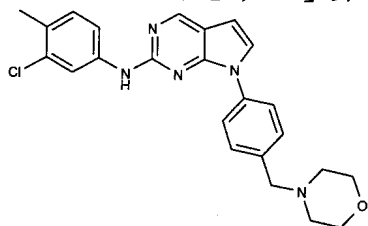
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.47$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 501$.

實例 118: (3-氯基-4-甲基-苯基)-[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



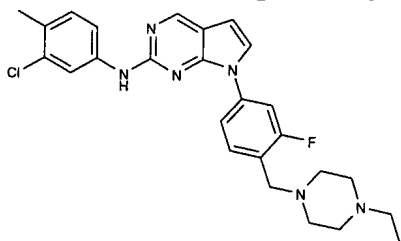
此化合物係類似實例3製成。MS-ES： $(M+H)^+ = 452$.

實例 119：(3-氯基-4-甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



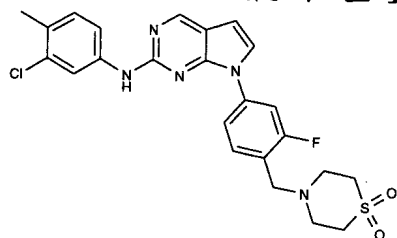
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.33$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 434$.

實例 120：(3-氯基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.38$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 479$.

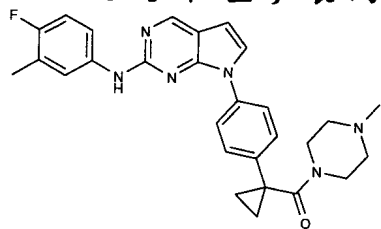
實例 121：(3-氯基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.73$ 分鐘(方法

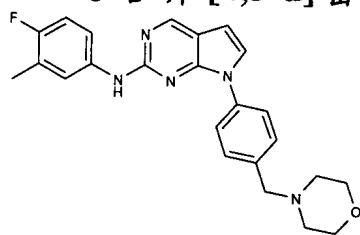
A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 500$.

實例 122 : (1-{4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



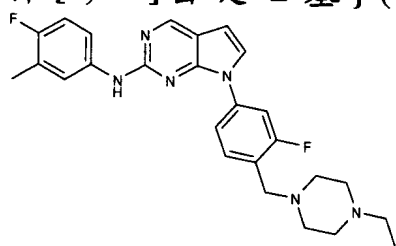
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.33$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 485$.

實例 123 : (4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



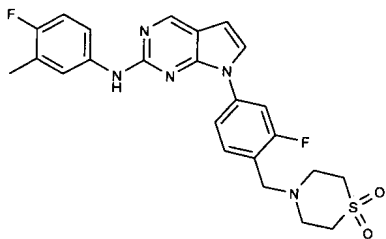
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.18$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 418$.

實例 124 : {7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺



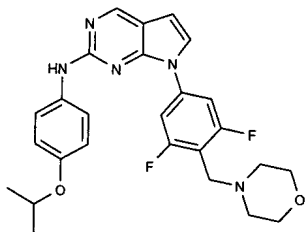
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 1.24$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 463$.

實例 125 : {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺



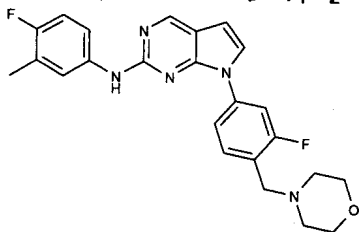
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.53$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 484$ 。

實例126：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-異丙氧基-苯基)-胺



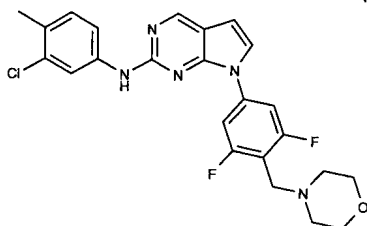
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.32$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 480$ 。

實例127：(4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



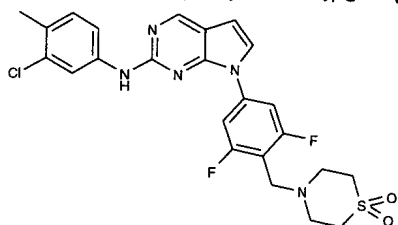
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.26$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 436$ 。

實例128：(3-氯基-4-甲基-苯基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



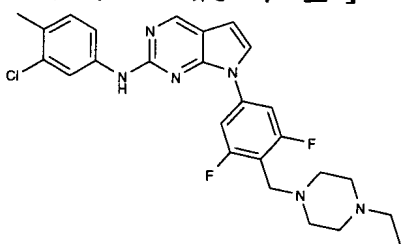
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.48$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 470$.

實例129: (3-氯基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-胺



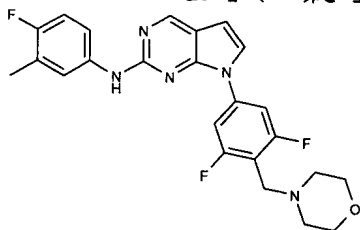
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.96$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 518$.

實例130: (3-氯基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.51$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 497$.

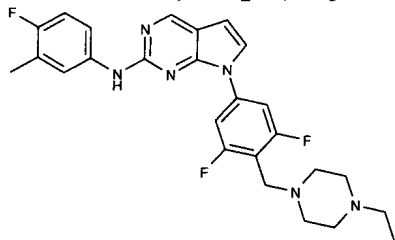
實例131: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 1.39$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 454$.

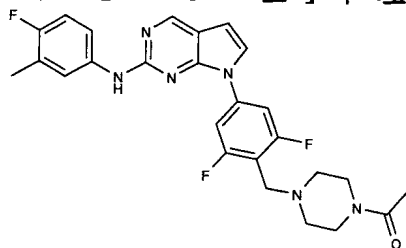
實例132: {7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺



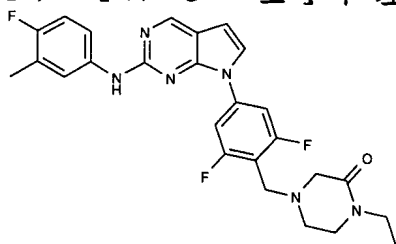
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.35$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 481$.

實例133：1-(4-{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮



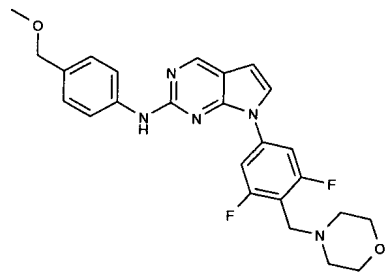
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.26$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 495$.

實例134：4-{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-1-乙基-六氫吡啶-2-酮



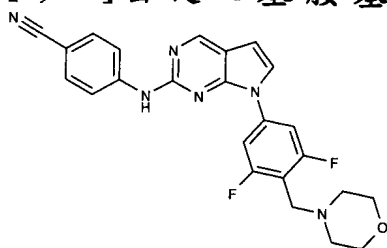
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.43$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 495$.

實例135：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺



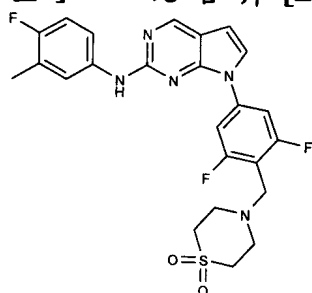
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.15$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 466$ 。

實例 136：4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯甲腈



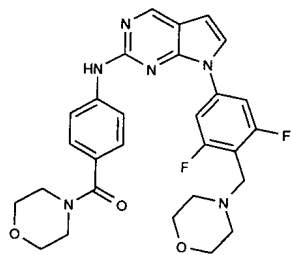
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.38$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 447$ 。

實例 137：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺



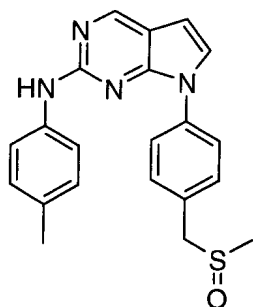
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 1.71$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 502$ 。

實例 138：{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



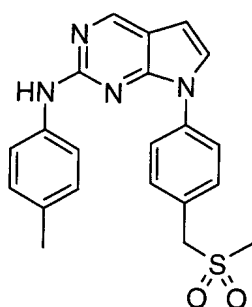
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 1.08$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$ 。

實例139：[7-(4-甲磺基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺



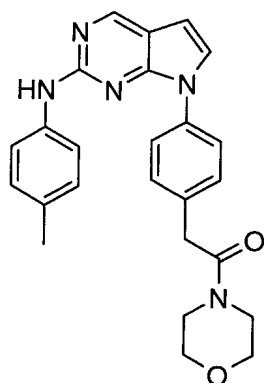
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.96$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 377$ ；TLC***： $R_f = 0.22$

實例140：[7-(4-甲磺基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺



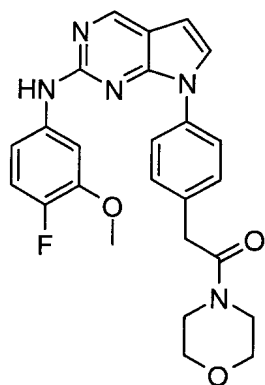
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 8.23$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 393$ ；TLC***： $R_f = 0.42$

實例141：1-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-對-甲苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酮



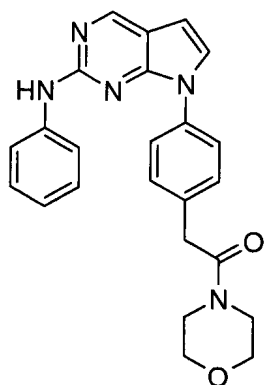
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.36$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 428$; TLC[‡] : $R_f = 0.14$

實例 142 : 2-{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.27$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 462$; TLC[‡] : $R_f = 0.23$

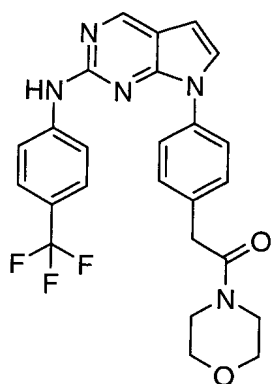
實例 143 : 1-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.04$ 分鐘 (方法

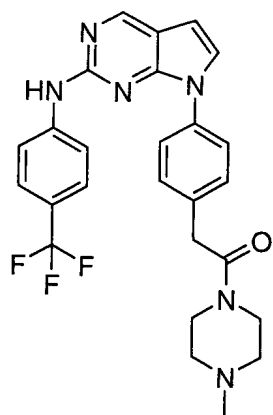
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 414$; TLC[‡] : $R_f = 0.11$

實例 144 : 1-嗎福啉-4-基-2-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮



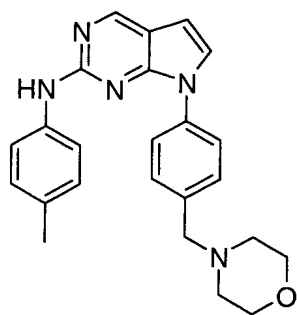
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 9.22$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 482$; TLC[‡] : $R_f = 0.12$

實例 145 : 1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-2-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮



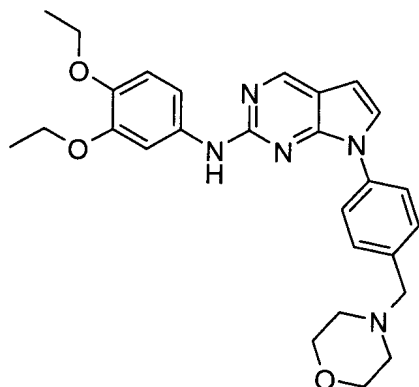
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.15$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 495$; TLC* : $R_f = 0.29$

實例 146 : [7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺



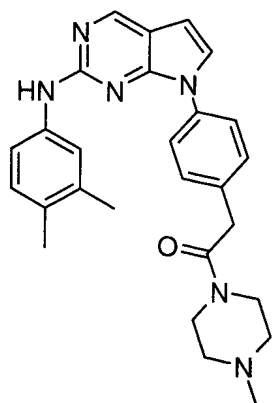
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.28$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 400$ ；TLC[‡]： $R_f = 0.17$

實例147：(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.47$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 474$

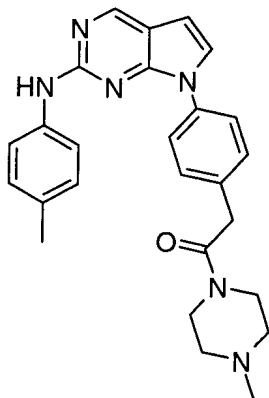
實例148：2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.50$ 分鐘(方法

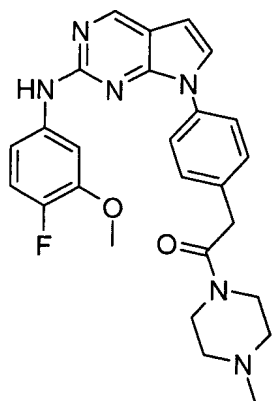
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 455$; TLC* : $R_f = 0.36$

實例 149 : 1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-2-[4-(2-對-甲基苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基]-乙酮



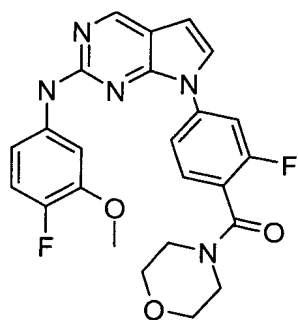
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.25$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 441$; TLC* : $R_f = 0.37$

實例 150 : 2-{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



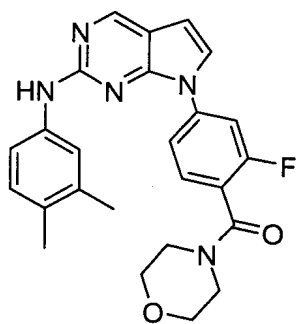
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.21$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 475$; TLC* : $R_f = 0.36$

實例 151 : {2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



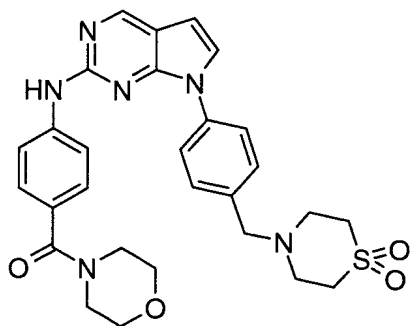
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 8.40$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 466$; TLC[‡]: $R_f = 0.16$

實例 152: {4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 8.76$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 446$; TLC[‡]: $R_f = 0.26$

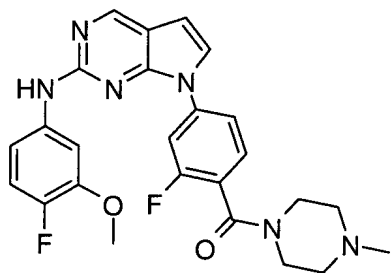
實例 153: (4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.03$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 547$; TLC^{**}: $R_f = 0.29$

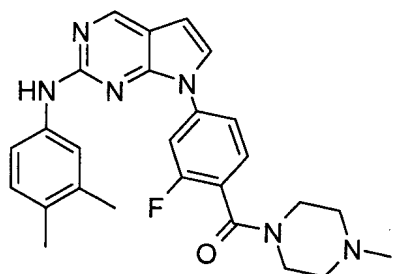
實例 154: {2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



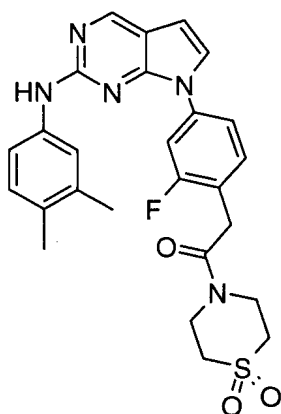
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 7.26$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 479$; TLC^{**}: $R_f = 0.23$

實例 155: {4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



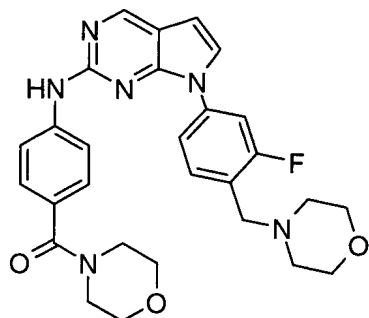
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 7.45$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 459$; TLC^{**}: $R_f = 0.31$

實例 156: 2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-1-(1,1-二氧化-1-硫代嗎福啶-4-基)-乙酮



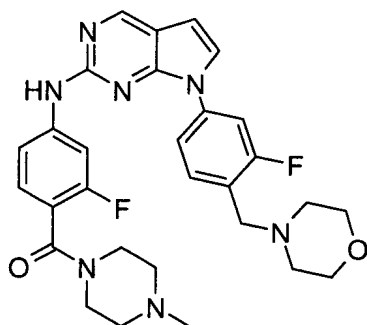
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 8.51$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 508$; TLC^{**}: $R_f = 0.67$

實例 157：{4-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基-胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



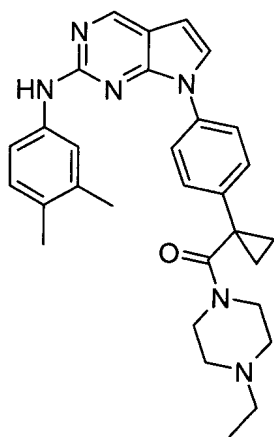
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.03$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 517$ ；TLC*： $R_f = 0.29$

實例 158：{2-氟基-4-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基-胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



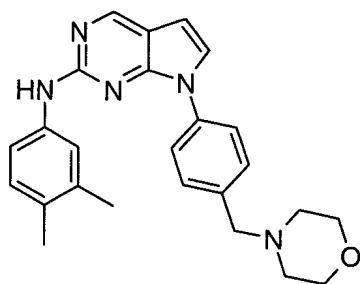
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 6.71$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$ ；TLC*： $R_f = 0.57$

實例 159：(1-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基-胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



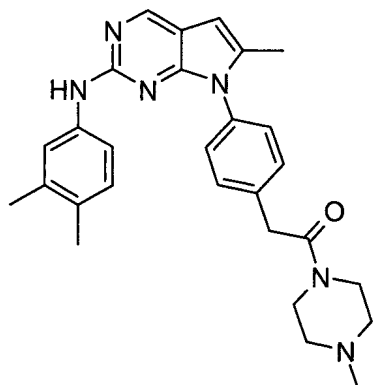
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 8.20$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 495$; TLC**: $R_f = 0.11$

● 實例 160: (3,4-二甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.80$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 414$; TLC**: $R_f = 0.21$

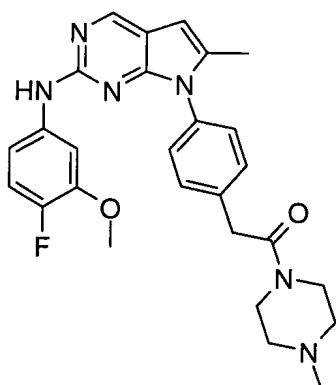
● 實例 161: 2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



此化合物係類似實例3製成。但在吡咯并嘓啶核心之合

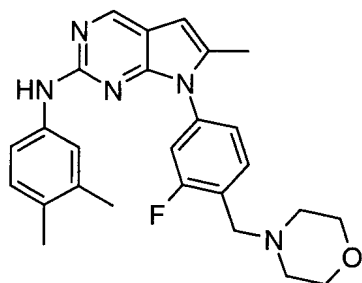
成期間，按實例1中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。HPLC： t_R = 7.76分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 469$ ；TLC**： $R_f = 0.31$

實例162：2-[4-[2-(4-氯基-3-甲氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基]-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



此化合物係類似實例3製成。但在吡咯并嘧啶核心之合成期間，按實例1中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。HPLC： t_R = 7.31分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 489$ ；TLC***： $R_f = 0.20$

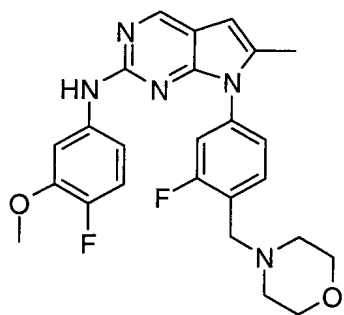
實例163：(3,4-二甲基-苯基)-[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例3製成。但在吡咯并嘧啶核心之合成期間，按實例1中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替

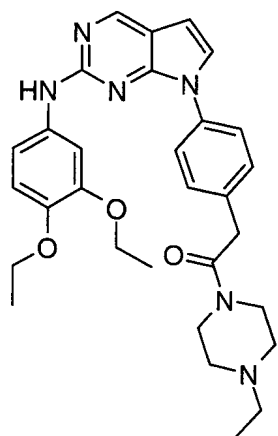
三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。HPLC： $t_R = 7.58$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 446$ ；TLC***： $R_f = 0.40$

實例 164：(4-氯基-3-甲氧基-苯基)-[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



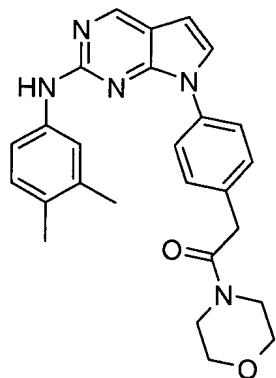
此化合物係類似實例3製成。但在吡咯并嘓啶核心之合成期間，按實例1中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。HPLC： $t_R = 7.23$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 466$ ；TLC***： $R_f = 0.32$

實例 165：2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-1-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



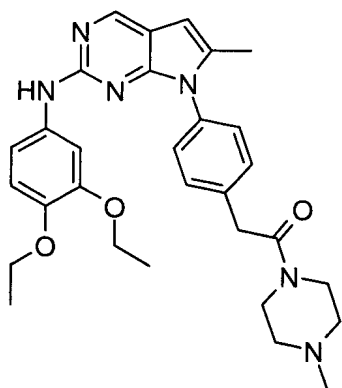
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.53$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 529$ ；TLC*： $R_f = 0.43$

實例 166：2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮



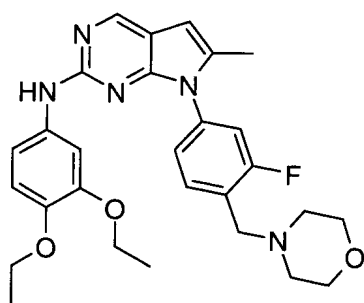
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 8.63$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 442$ ；TLC**： $R_f = 0.30$

實例 167：2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



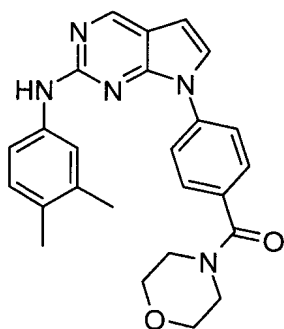
此化合物係類似實例 3 製成。但在吡咯并嘧啶核心之合成期間，按實例 1 中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得 2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。HPLC： $t_R = 7.52$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 529$ ；TLC*： $R_f = 0.50$

實例 168：(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



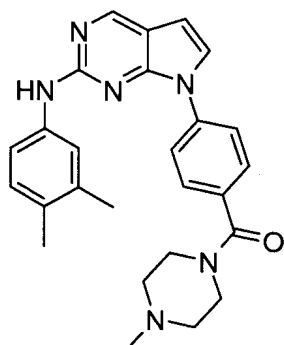
此化合物係類似實例3製成。但在吡咯并嘧啶核心之合成期間，按實例1中所述，使用三丁基-(1-丙炔基)-錫代替三丁基-(2-乙氧基乙烯基)-錫烷，獲得2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。HPLC： t_R = 7.49 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 506$ ；TLC***： $R_f = 0.24$

實例 169：{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



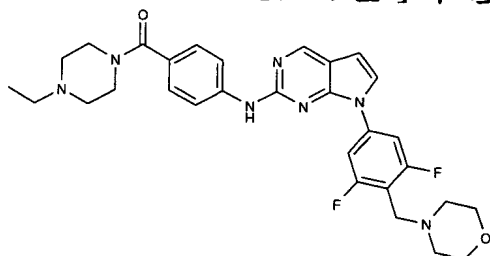
此化合物係類似實例3製成。HPLC： t_R = 8.54 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 428$ ；TLC*： $R_f = 0.66$

實例 170：{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



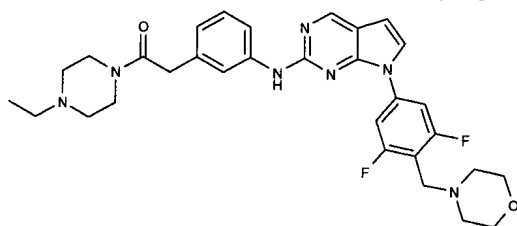
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.36$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 441$; TLC**: $R_f = 0.18$

實例 171: {4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



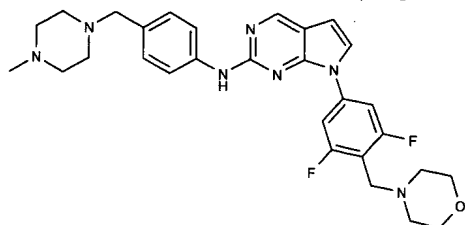
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$.

實例 172: 2-{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-1-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 576$.

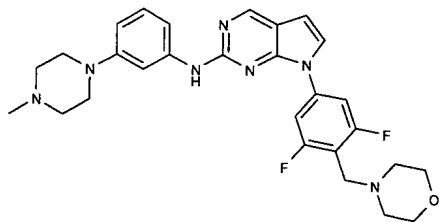
實例 173: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$.

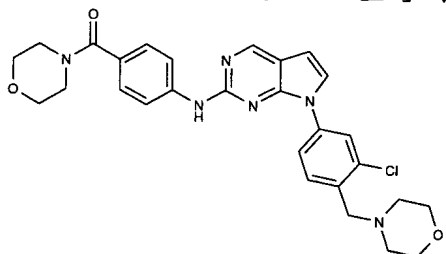
實例 174: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺



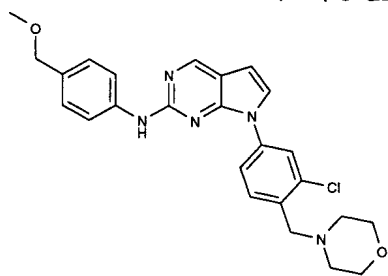
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.93$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 520$ 。

實例 175：{4-[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



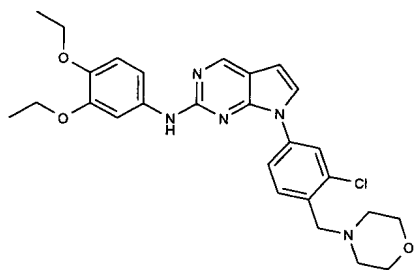
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 533$ 。

實例 176：[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基甲基-苯基]-胺



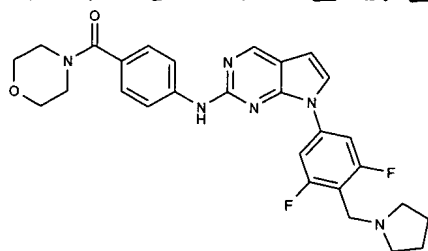
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.19$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 464$ 。

實例 177：[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-[3,4-二乙氧基-苯基]-胺



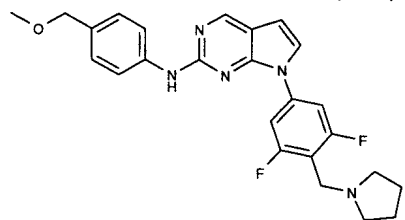
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.28$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 508$.

實例 178: {4-[7-(3,5-二氟-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



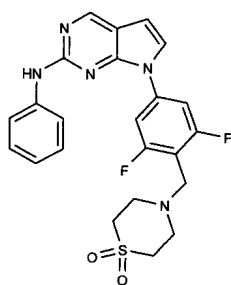
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 519$.

實例 179: [7-(3,5-二氟-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺



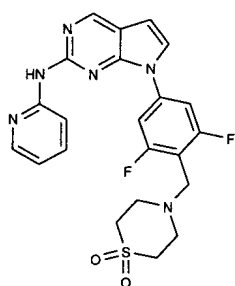
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.21$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 450$.

實例 180: {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基-胺



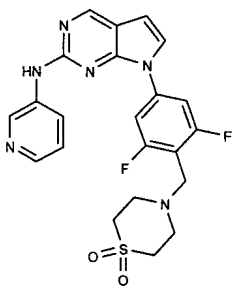
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.53$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 470$ 。

實例 181：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-2-基-胺



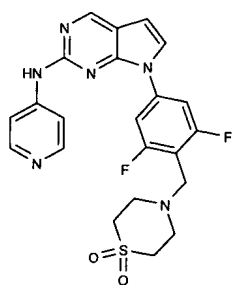
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.20$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 471$ 。

實例 182：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-3-基-胺



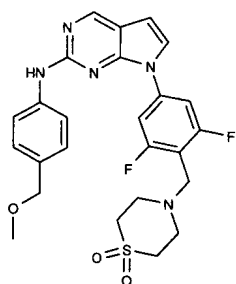
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.17$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 471$ 。

實例 183：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-4-基-胺



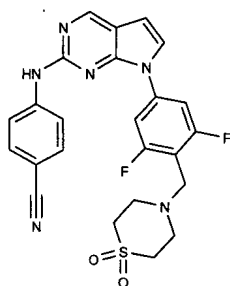
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.21$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 471$.

實例 184：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺



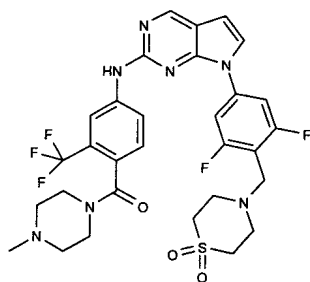
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.52$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 514$.

實例 185：4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苯甲腈



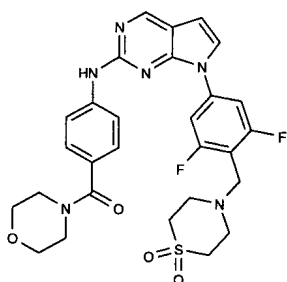
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.78$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 495$.

實例 186：(4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-2-三氟甲基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



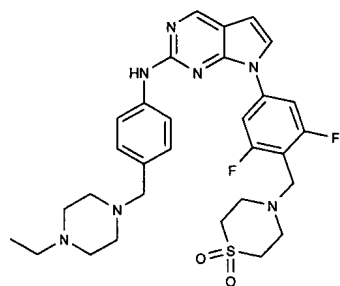
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.35$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 664$.

實例 187: (4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



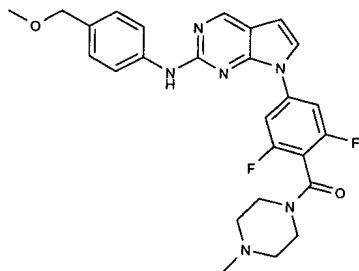
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.36$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 583$.

實例 188: {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



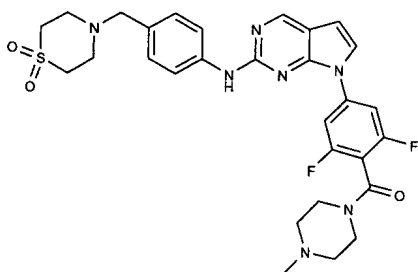
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.14$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 596$.

實例 189: {2,6-二氟-4-[2-(4-甲氧基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



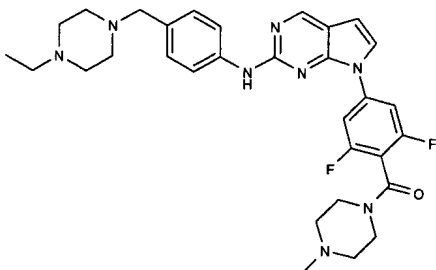
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 1.18$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 493$ 。

實例190：(4-{2-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



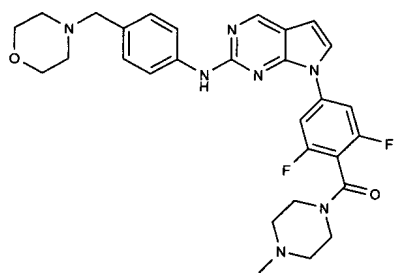
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 0.98$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 596$ 。

實例191：(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



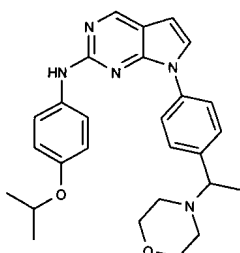
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 0.93$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 575$ 。

實例192：{2,6-二氟-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



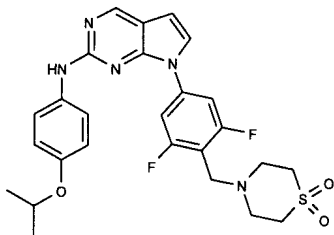
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.96$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 193: (4-異丙氧基-苯基)-{7-[4-(1-嗎福啉-4-基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基}-胺 (外消旋)



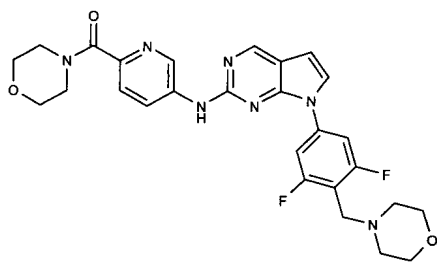
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.28$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 458$.

實例 194: {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺



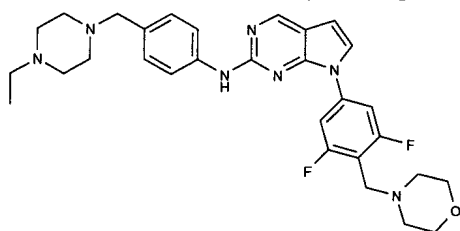
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.73$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 528$.

實例 195: {5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮



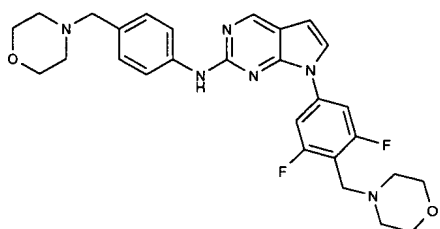
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.07$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 536$.

實例 196: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



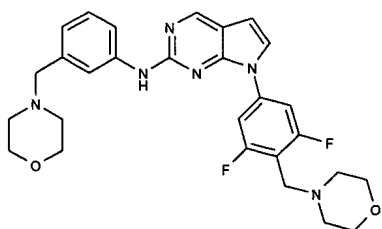
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.92$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 197: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺



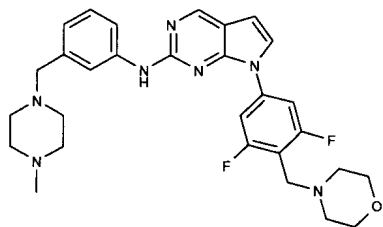
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.94$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$.

實例 198: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺



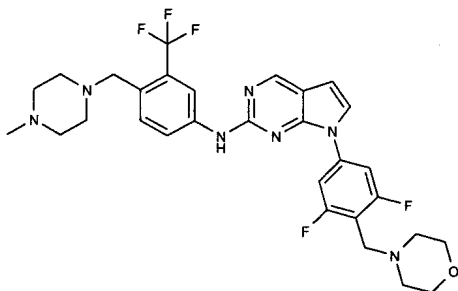
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.94$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$.

實例 199: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



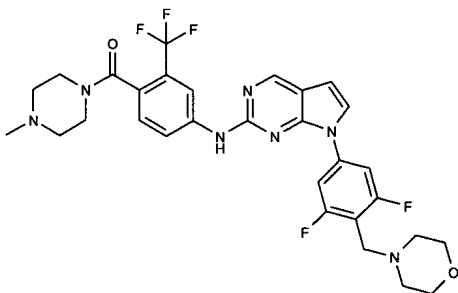
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$.

實例 200: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.17$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 602$.

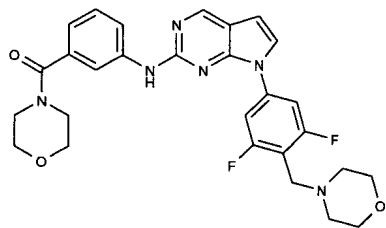
實例 201: {4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-三氟甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.08$ 分鐘 (方法

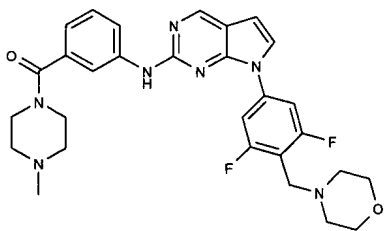
A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 616$.

實例 202 : {3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



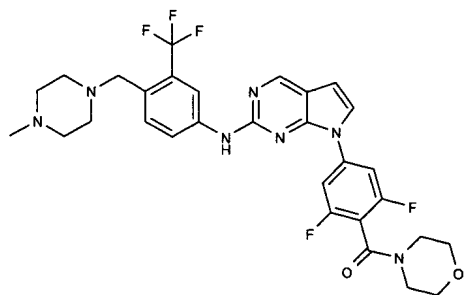
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 535$.

實例 203 : {3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



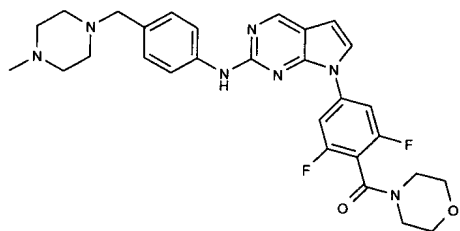
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 0.89$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 548$.

實例 204 : (2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



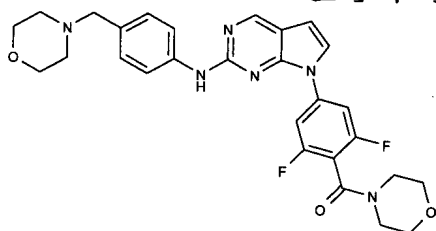
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 1.43$ 分鐘 (方法 A) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 616$.

實例 205：(2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



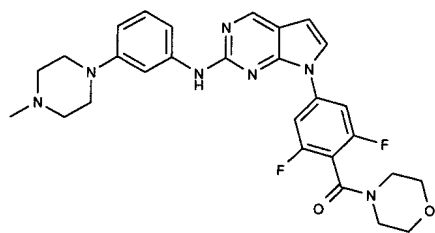
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.10$ 分鐘(方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$.

實例 206：{2,6-二氟-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



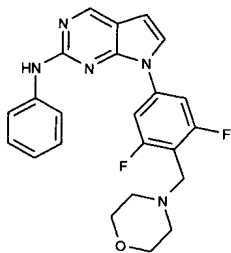
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.17$ 分鐘(方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$.

實例 207：(2,6-二氟-4-{2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



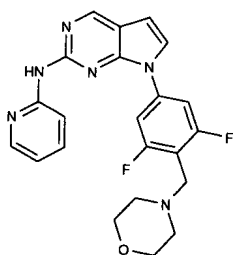
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.20$ 分鐘(方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 534$.

實例 208：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基-胺



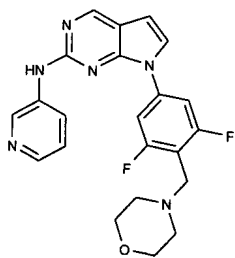
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.16$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 422$.

實例 209: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基-胺



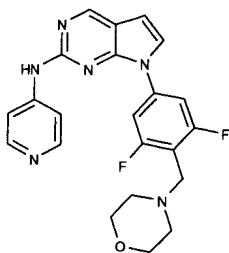
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.95$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 423$.

實例 210: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-3-基-胺



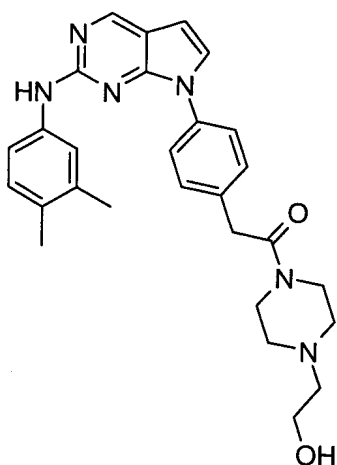
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 423$.

實例 211: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-4-基-胺



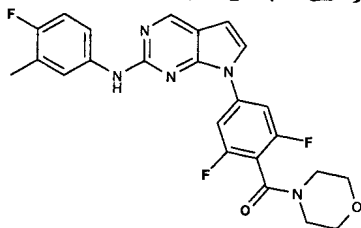
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.96$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 423$.

實例 212: 2-[4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基]-1-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮



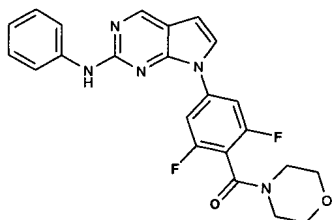
此化合物係類似實例 3 (圖式 3) 製成。HPLC: $t_R = 7.59$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 485$; TLC**: $R_f = 0.17$

實例 213: {2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



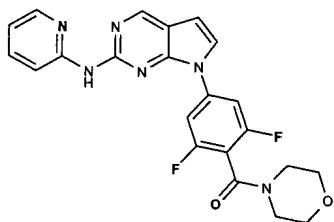
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 1.78$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 468$.

實例 214: [2,6-二氟-4-(2-苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-嗎福啉-4-基-甲酮



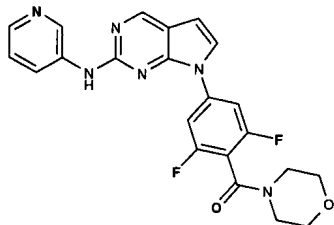
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.60$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 436$ 。

實例 215：{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-2-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



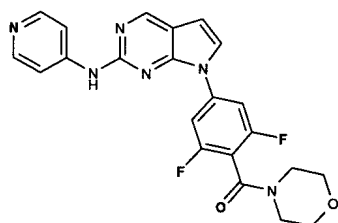
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.24$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 437$ 。

實例 216：{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



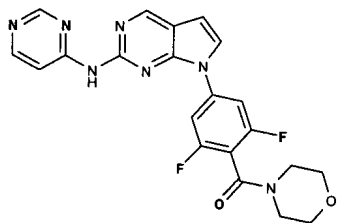
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.22$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 437$ 。

實例 217：{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



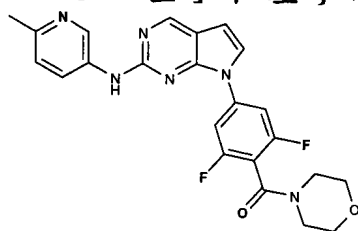
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.24$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 437$.

實例 218: {2,6-二氟-4-[2-(嘓啉-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啉-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



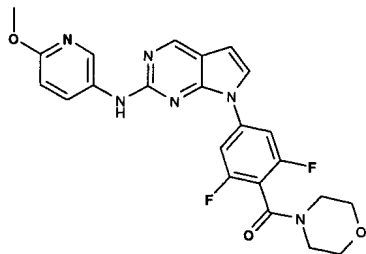
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.15$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 438$.

實例 219: {2,6-二氟-4-[2-(6-甲基-嘓啉-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啉-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.26$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 451$.

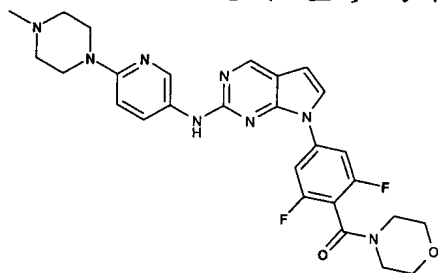
實例 220: {2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啉-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.39$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 467$.

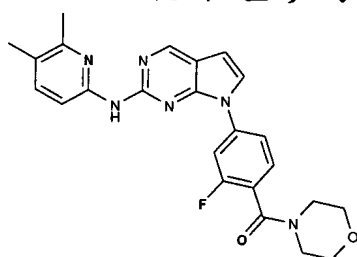
實例 221: {2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



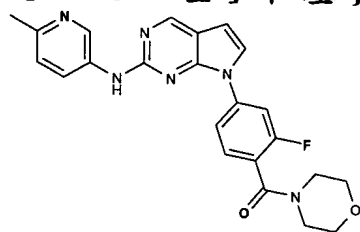
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.05$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$ 。

實例 222：{4-[2-(5,6-二甲基-吡啶-2-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



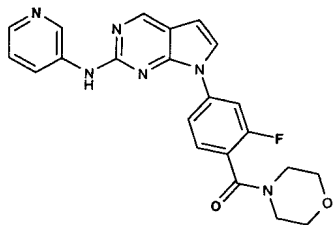
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.33$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 447$ 。

實例 223：{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



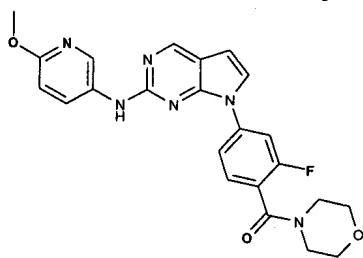
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.21$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 433$ 。

實例 224：{2-氟基-4-[2-(吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



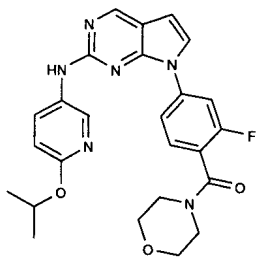
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.17$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 419$.

實例 225: {2-氟基-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



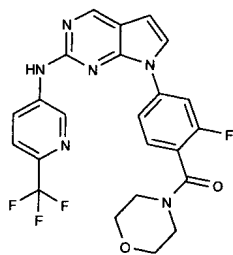
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.29$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 449$.

實例 226: {2-氟基-4-[2-(6-異丙氧基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



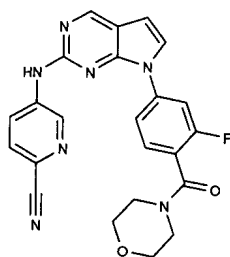
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.52$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 477$.

實例 227: {2-氟基-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



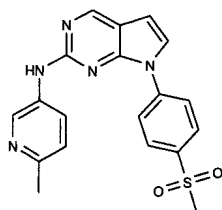
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.91$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 487$.

實例 228: 5-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-2-甲腈



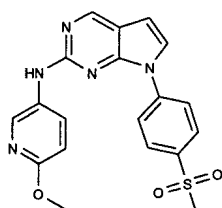
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.71$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 444$.

實例 229: [7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺



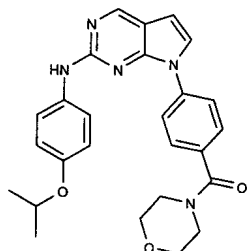
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.15$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 380$.

實例 230: [7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺



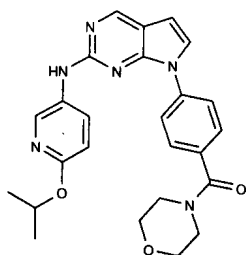
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.26$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 396$.

實例 231: {4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



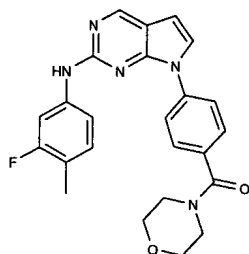
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.57$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 458$.

實例 232: {4-[2-(6-異丙氧基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



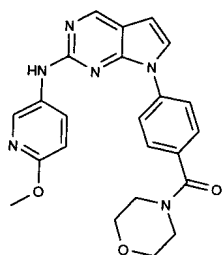
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.42$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 459$.

實例 233: {4-[2-(3-氟基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



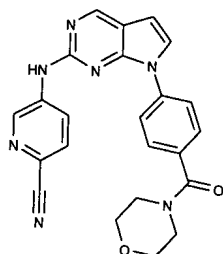
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.64$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 432$.

實例 234：{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



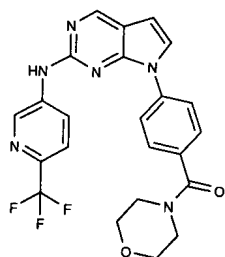
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.20$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 431$ 。

實例 235：5-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-2-甲腈



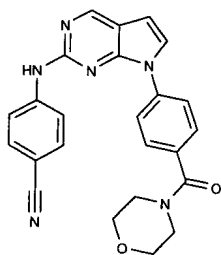
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.55$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 426$ 。

實例 236：嗎福啉-4-基-{4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-甲酮



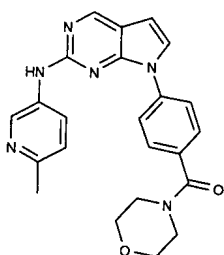
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.76$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 469$ 。

實例 237：4-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-苯甲腈



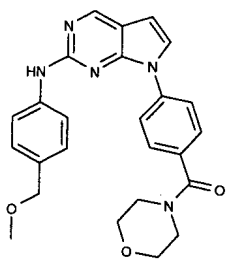
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.58$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 425$.

實例 238: {4-[2-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



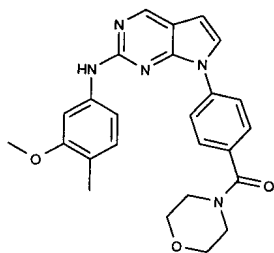
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 415$.

實例 239: {4-[2-(4-甲氧基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



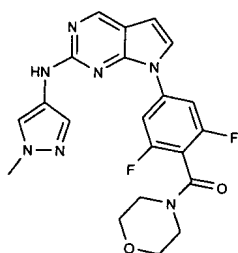
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.36$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 444$.

實例 240: {4-[2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



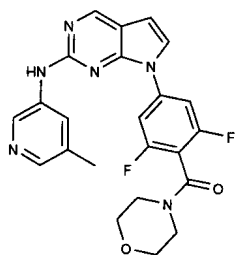
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.57$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 444$ 。

實例 241：{2,6-二氟-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



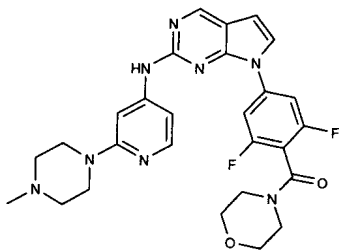
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.18$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 440$ 。

實例 242：{2,6-二氟-4-[2-(5-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



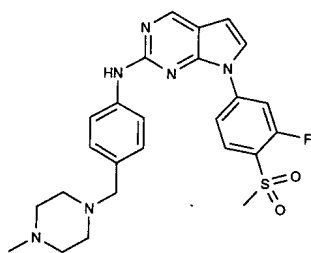
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 1.27$ 分鐘 (方法 A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 451$ 。

實例 243：(2,6-二氟-4-[2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



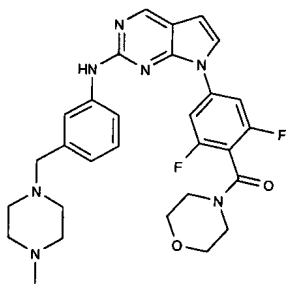
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$.

實例 244: [7-(3-氟基-4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



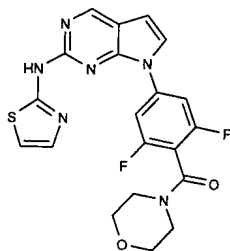
此化合物係類似實例2製成。MS-ES: $(M+H)^+ = 495$.

實例 245: (2,6-二氟-4-{2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



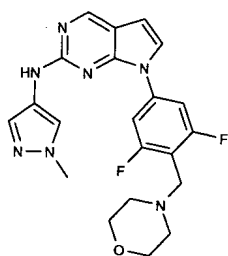
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.13$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 246: {2,6-二氟-4-[2-(噻唑-2-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



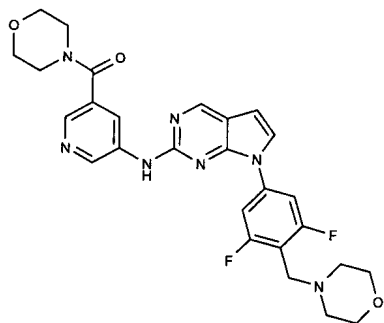
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.26$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 443$.

實例 247: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-胺



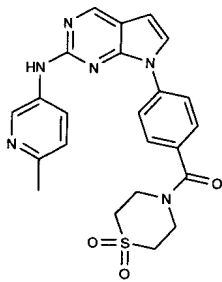
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.85$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 426$.

實例 248: {5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-嗎福啉-4-基-甲酮



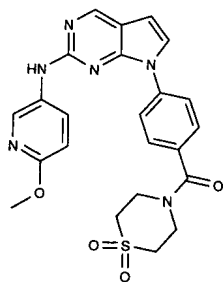
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.97$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 536$.

實例 249: (1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-{4-[2-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-甲酮



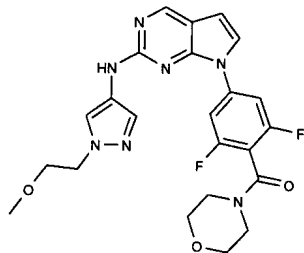
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.09$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 463$.

實例 250: (1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-[4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基]-甲酮



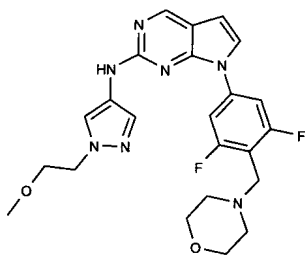
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.15$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 479$.

實例 251: (2,6-二氟-4-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



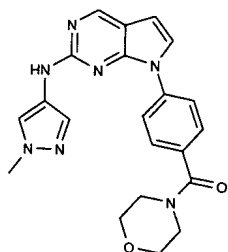
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.23$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 484$.

實例 252: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-胺



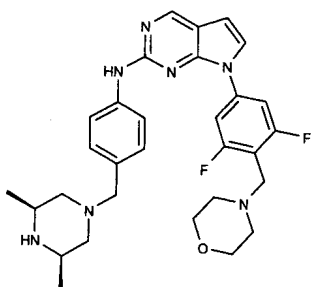
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.90$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 470$.

實例 253: {4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



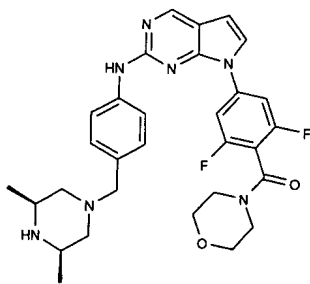
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 1.05$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 404$.

實例 254: 7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



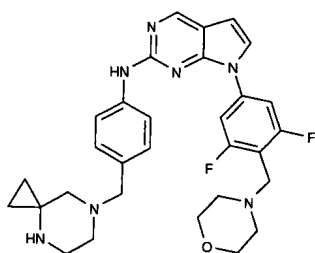
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.92$ 分鐘(方法A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 255: (4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



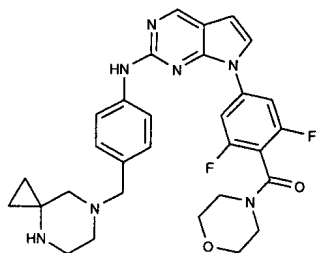
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.11$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$.

實例 256: 4-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基甲基)-苯基-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



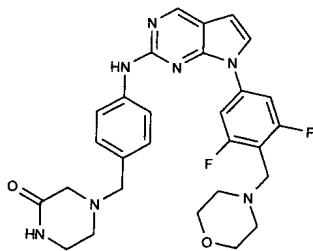
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.90$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 546$.

實例 257: 4-{2-[4-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



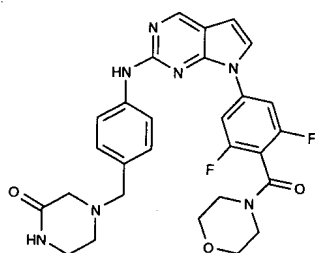
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.08$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 560$.

實例 258: 4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮



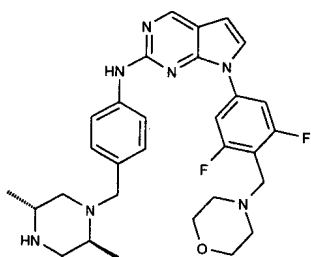
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.87$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$.

實例 259: 4-(4-{7-[3,5-二氟-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-六氫吡啶-2-酮



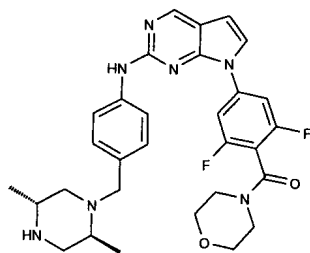
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.11$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 260: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-((2S,5R)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺 (外消旋)



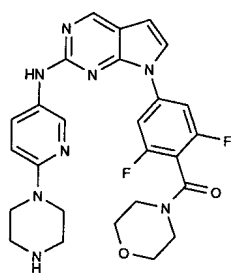
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.93$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$.

實例 261: (4-{2-[4-((2S,5R)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮 (外消旋)



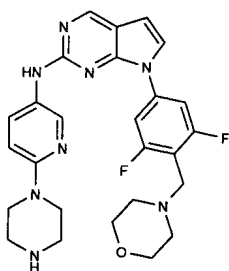
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.12$ 分鐘 (方法 A); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$.

實例 262: {2,6-二氟-4-[2-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



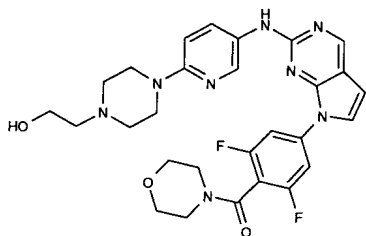
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。MS-ES: $(M+H)^+ = 521$.

實例 263: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺



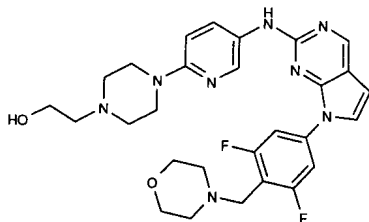
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。MS-ES: $(M+H)^+ = 507$.

實例 264: [2,6-二氟-4-(2-{6-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-吡啶-3-基胺基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-嗎福啉-4-基-甲酮



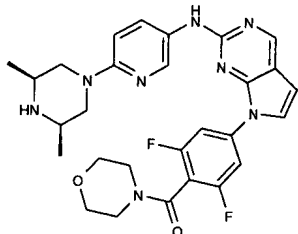
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.37$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 565$.

實例 265: 2-(4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-1-基)-乙醇



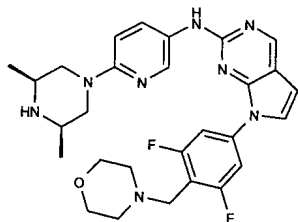
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 3.91$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 551$.

實例 266: (4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



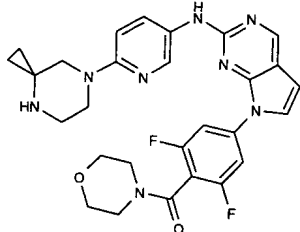
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.37$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 549$.

實例 267: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



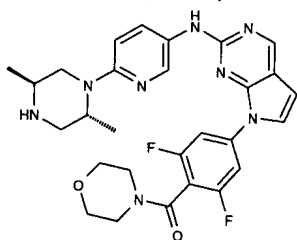
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 3.99$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$.

實例 268: (4-{2-[6-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



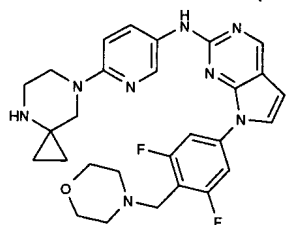
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.43$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 547$.

實例 269: (4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮 (外消旋)



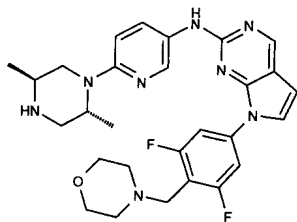
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.46$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 549$.

實例 270: [6-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



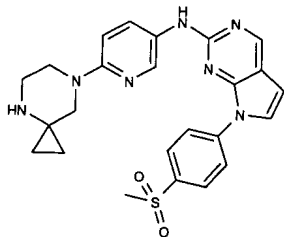
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 3.99$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 533$.

實例 271：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺(外消旋)



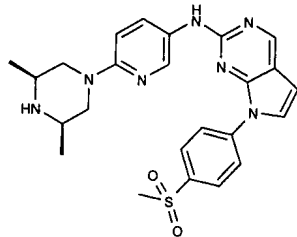
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.02$ 分鐘(方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$ 。

實例 272：[6-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



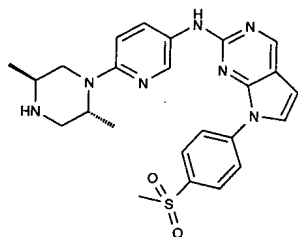
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.23$ 分鐘(方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 476$ 。

實例 273：[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



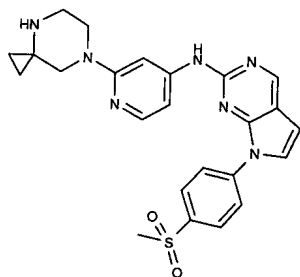
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.29$ 分鐘(方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 478$ 。

實例 274：[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺(外消旋)



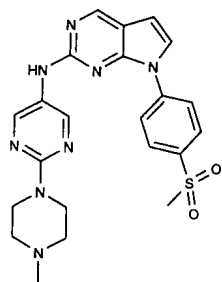
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.30$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 478$ 。

實例275：[2-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基]-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



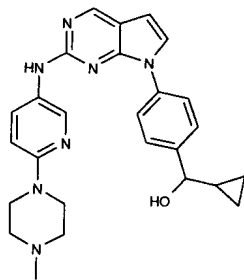
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.43$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 476$ 。

實例276：[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-嘧啶-5-基]-胺



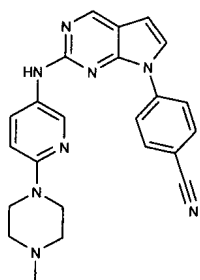
此化合物係類似實例2製成。MS-ES： $(M+H)^+ = 465$ 。

實例277：環丙基-(4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲醇



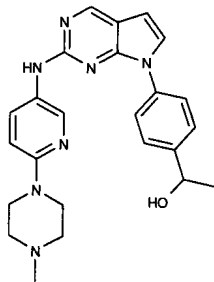
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 3.20$ 分鐘 (方法 D)；MS-ES： $(M+H)^+ = 456$ 。

實例 278：4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈



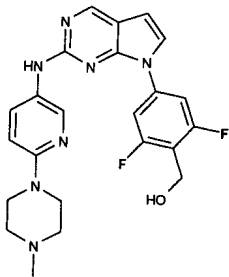
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 3.21$ 分鐘 (方法 D)；MS-ES： $(M+H)^+ = 411$ 。

實例 279：1-(4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-乙醇



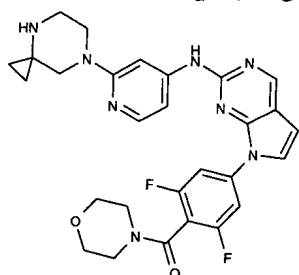
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 2.80$ 分鐘 (方法 D)；MS-ES： $(M+H)^+ = 430$ 。

實例 280：(2,6-二氟-4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲醇



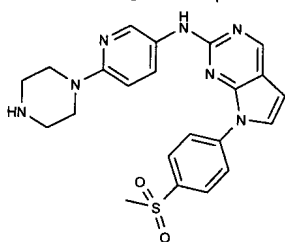
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 2.83$ 分鐘 (方法 D); MS-ES: $(M+H)^+ = 452$.

實例 281: (4-{2-[2-(4,7-二氟-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



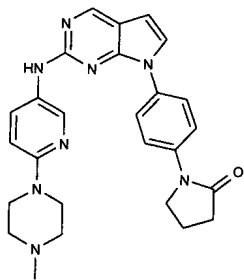
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 4.61$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 547$.

實例 282: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺



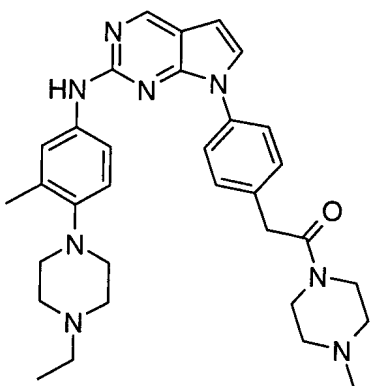
此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之4N HCl達成。HPLC: $t_R = 4.19$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 450$.

實例 283: 1-(4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-四氫吡咯-2-酮



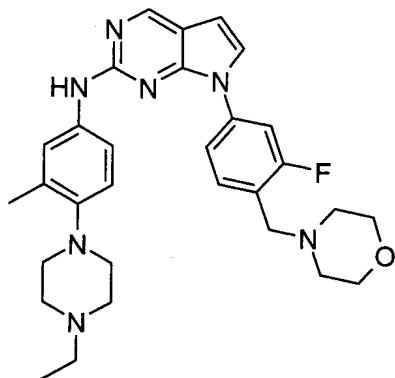
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 3.03$ 分鐘(方法D)；MS-ES： $(M+H)^+ = 469$ 。

實例284：2-(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮



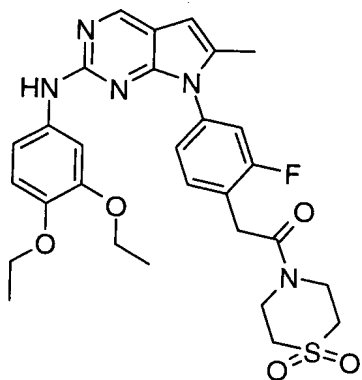
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 6.74$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 553$ ；TLC**： $R_f = 0.10$

實例285：[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基]-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



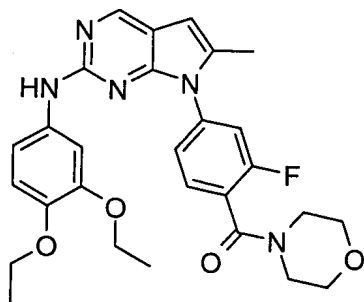
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 6.75$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 530$ ；TLC**： $R_f = 0.21$

實例 286：2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-1-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-乙酮



此化合物係類似實例 3 製成。但代替地使用 2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，在第一個步驟中，使用 2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。此起始物質係利用三丁基-(1-丙炔基)錫，於 Stille 偶合中，在關於如實例 1 之反應圖式中所舉例之吡咯并嘧啶合成中獲得。HPLC： $t_R = 8.46$ 分鐘(方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 582$ ；TLC**： $R_f = 0.51$

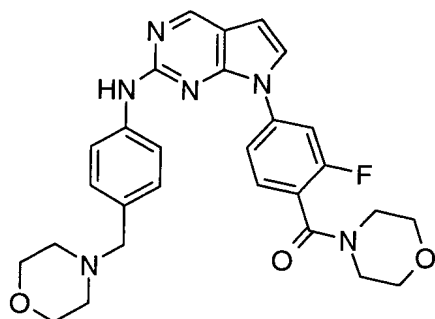
實例 287：{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 3 製成。但代替地使用 2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，在第一個步驟中，使用 2-氯基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。此起始物質係利用三丁基-(1-丙炔基)錫，於 Stille 偶合中，在關於如實例 1 之反應圖式中所舉例之吡咯并嘧啶之合成中獲得。HPLC： $t_R = 8.59$ 分鐘(方法 B)；MS-

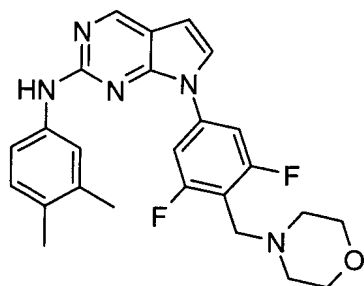
ES : $(M+H)^+ = 520$; TLC[‡] : $R_f = 0.22$

實例 288 : {2-氟基-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



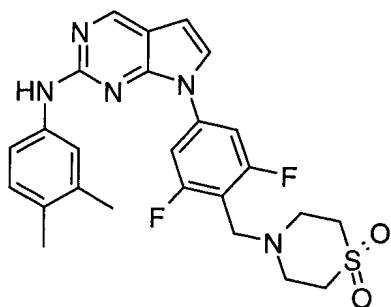
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 7.22$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 517$; TLC* : $R_f = 0.37$

實例 289 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-(3,4-二甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.85$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 450$; TLC[‡] : $R_f = 0.41$

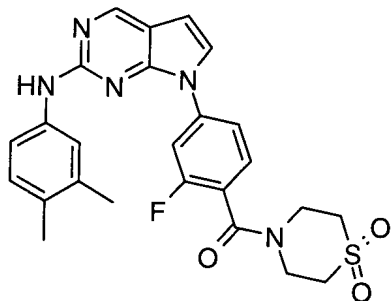
實例 290 : (3,4-二甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.88$ 分鐘 (方法

B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 498$; TLC[‡] : $R_f = 0.32$

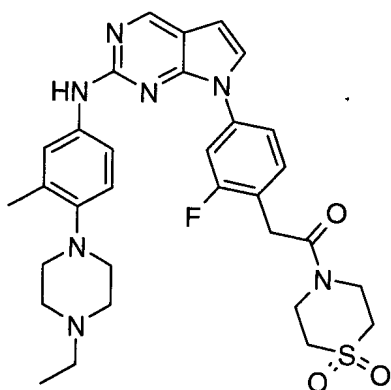
實例 291 : {4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-2-氟苯基}-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.49$ 分鐘 (方法

B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 494$; TLC[‡] : $R_f = 0.28$

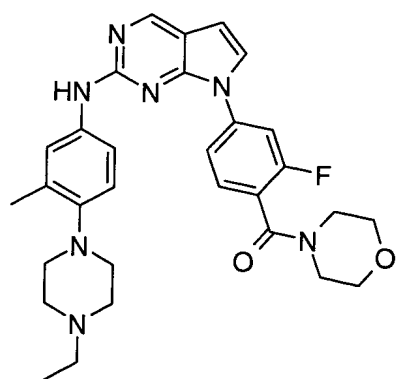
實例 292 : 1-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-2-(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-2-氟苯基)-乙酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.37$ 分鐘 (方法

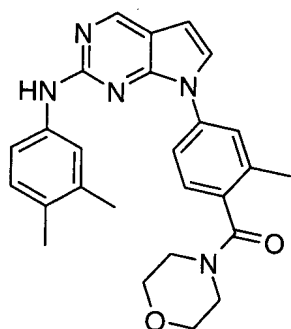
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 606$; TLC^{**} : $R_f = 0.34$

實例 293 : (4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



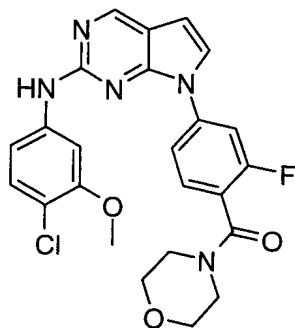
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 7.47$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 544$; TLC**: $R_f = 0.35$

實例 294: {4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



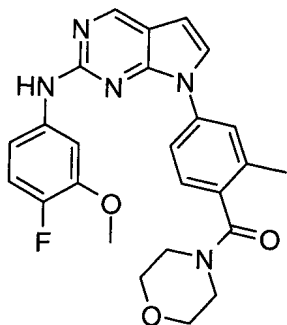
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 8.66$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 442$; TLC**: $R_f = 0.48$

實例 295: {4-[2-(4-氯基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氯苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



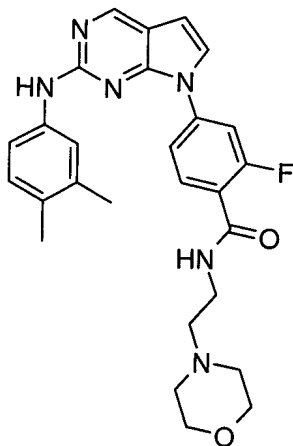
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 8.95$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 482$; TLC**: $R_f = 0.46$

實例 296：{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



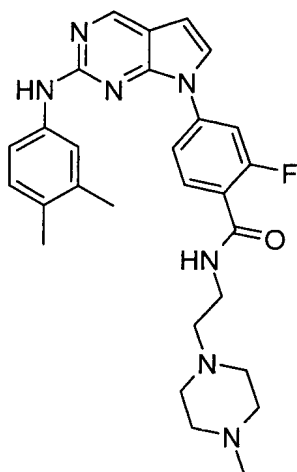
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 8.29$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 462$ ；TLC**： $R_f = 0.25$

實例 297：4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺



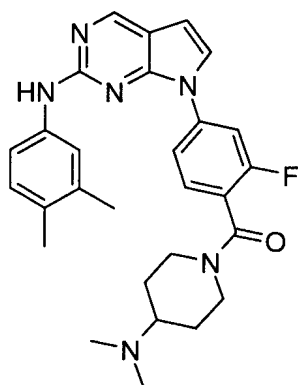
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 7.71$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 489$ ；TLC**： $R_f = 0.33$

實例 298：4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟-N-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯甲醯胺



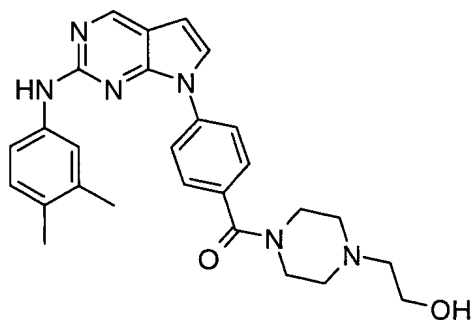
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.37$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 502$ ；TLC*： $R_f = 0.24$

實例 299：(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-甲酮



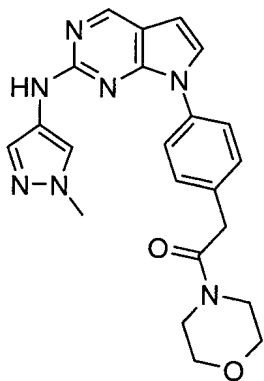
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.67$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 487$ ；TLC*： $R_f = 0.30$

實例 300：{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-甲酮



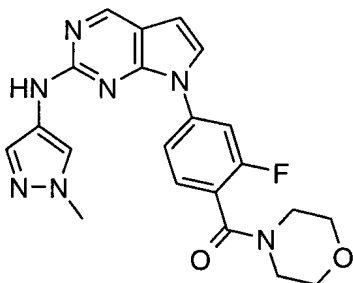
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.27$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 471$; TLC*: $R_f = 0.50$

實例301: 2-{4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮



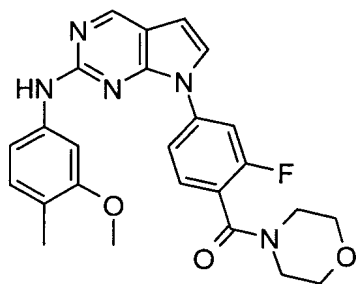
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.25$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 418$; TLC*: $R_f = 0.55$

實例302: {2-氟基-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



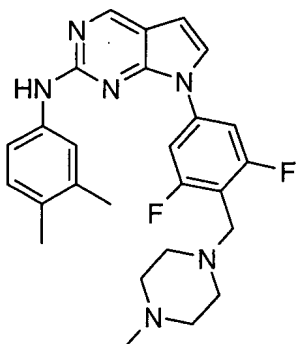
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.23$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 422$; TLC*: $R_f = 0.50$

實例303: {2-氟基-4-[2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



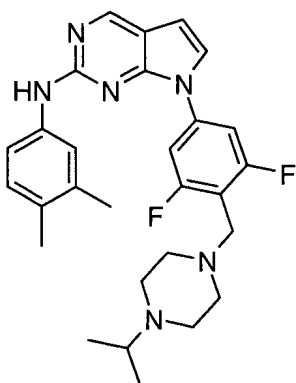
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 8.67$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 462$; TLC*: $R_f = 0.59$

實例 304: {7-[3,5-二氟-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺



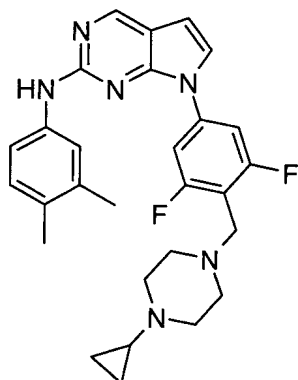
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 7.97$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 463$; TLC**: $R_f = 0.17$

實例 305: {7-[3,5-二氟-4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺



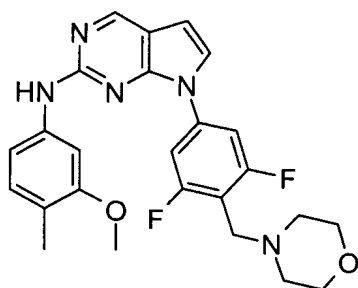
此化合物係類似實例3製成。HPLC: $t_R = 8.15$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 491$; TLC**: $R_f = 0.32$

實例 306：{7-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺



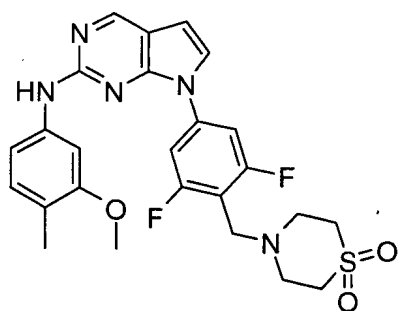
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 8.50$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 489$ ；TLC**： $R_f = 0.50$

實例 307：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 7.80$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 466$ ；TLC*： $R_f = 0.77$

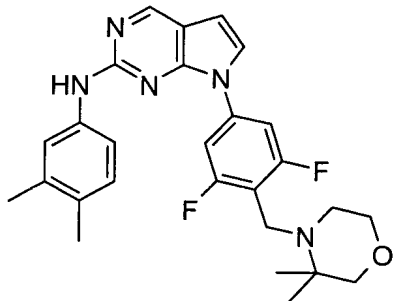
實例 308：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 8.81$ 分鐘 (方法

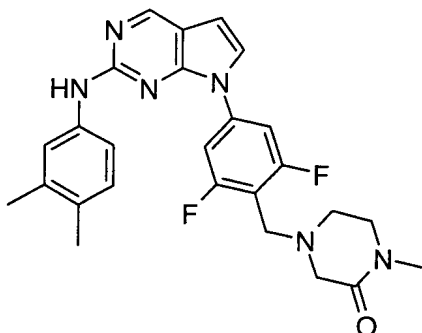
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 514$; TLC* : $R_f = 0.67$

實例 309 : {7-[4-(3,3-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺



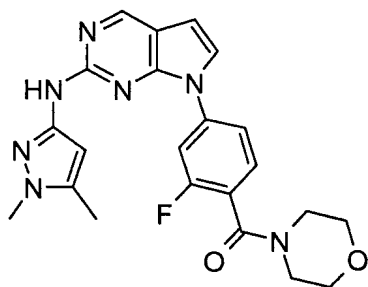
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.23$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 478$; TLC* : $R_f = 0.80$

實例 310 : 4-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-2,6-二氟-苄基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 8.05$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 477$; TLC* : $R_f = 0.67$

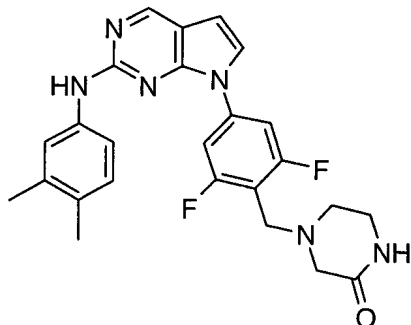
實例 311 : {4-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.94$ 分鐘 (方法

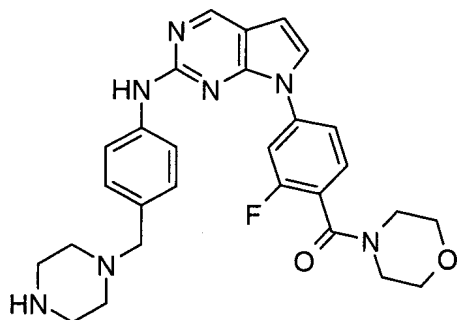
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 436$; TLC* : $R_f = 0.37$

實例 312 : 4-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-2,6-二氟-苄基}-六氫吡啶-2-酮



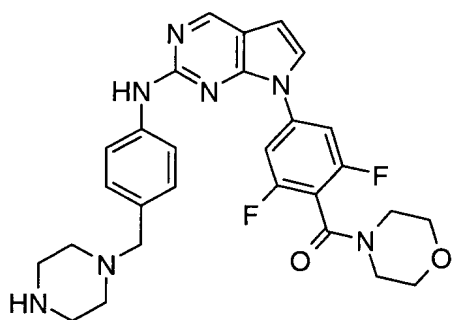
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC : $t_R = 7.81$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 463$; TLC* : $R_f = 0.61$

實例 313 : {2-氟基-4-[2-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。最後產物係藉由使 Boc-保護基於酸性條件 (在二氧陸園中之 4M HCl) 下分裂而獲得。HPLC : $t_R = 6.83$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 516$

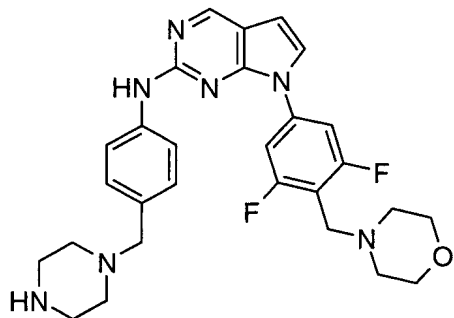
實例 314 : {2,6-二氟-4-[2-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。最後產物係藉由使 Boc-保護基於酸性條件(在二氧陸園中之 4M HCl)下分裂而獲得。

HPLC: $t_R = 7.00$ 分鐘(方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$

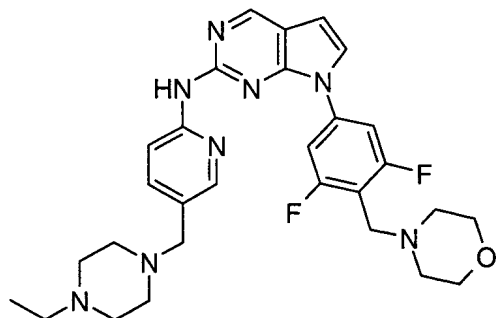
實例 315: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 2 製成。最後產物係藉由使 Boc-保護基於酸性條件(在二氧陸園中之 4M HCl)下分裂而獲得。

HPLC: $t_R = 6.60$ 分鐘(方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 520$

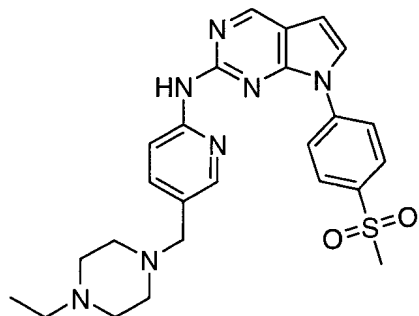
實例 316: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.42$ 分鐘(方法

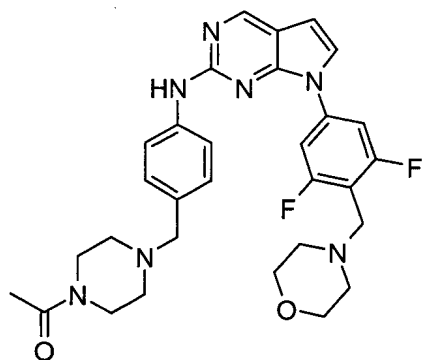
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 549$; TLC* : $R_f = 0.11$

實例 317 : [5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



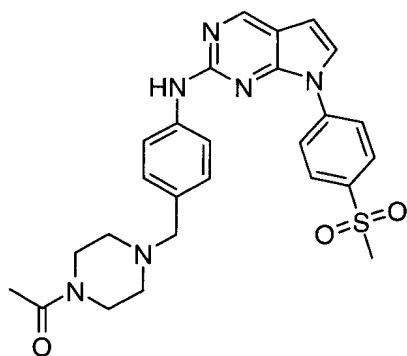
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.91$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 492$

實例 318 : 1-(4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮



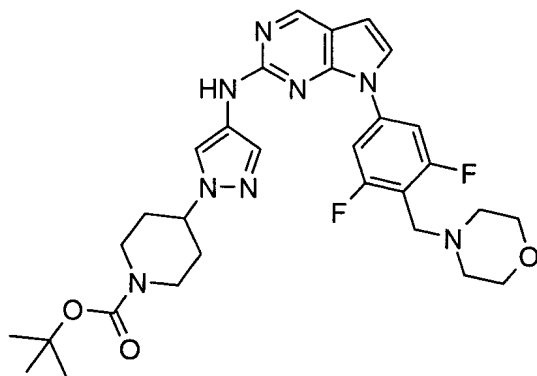
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.61$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 562$; TLC* : $R_f = 0.25$

實例 319 : 1-(4-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮



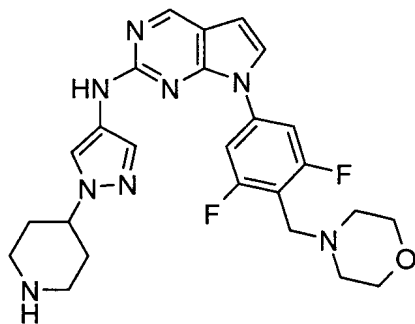
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.01$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 505$; TLC*: $R_f = 0.21$

實例 320: 4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡唑-1-基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 8.04$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 595$; TLC*: $R_f = 0.43$

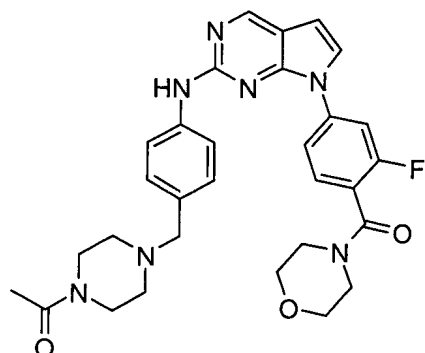
實例 321: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-胺



此化合物係經由使Boc-保護基於酸性條件(在二氧陸園中之4M HCl)下分裂, 製自實例320。HPLC: $t_R = 6.13$ 分鐘(方

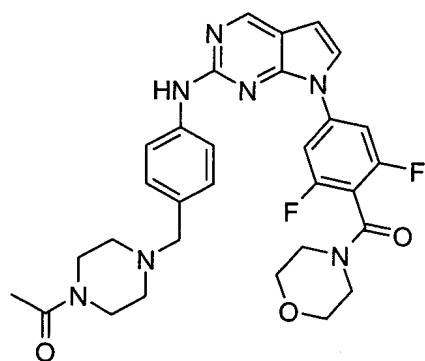
法 B)；MS-ES：(M+H)⁺ = 495

實例 322：1-[4-(4-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮



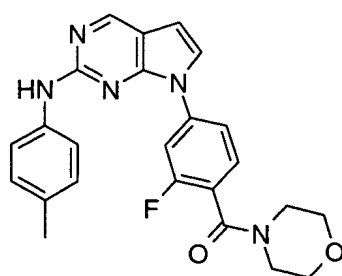
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC：t_R = 7.23 分鐘 (方法 B)；MS-ES：(M+H)⁺ = 558；TLC*：R_f = 0.25

實例 323：1-[4-(4-{7-[3,5-二氟-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮



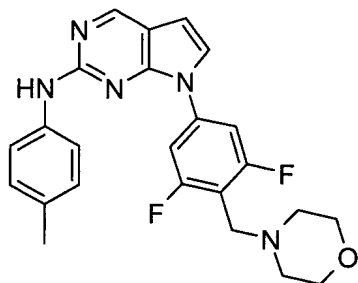
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC：t_R = 7.46 分鐘 (方法 B)；MS-ES：(M+H)⁺ = 576；TLC*：R_f = 0.18

實例 324：[2-氟基-4-(2-對-甲苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-嗎福啉-4-基-甲酮



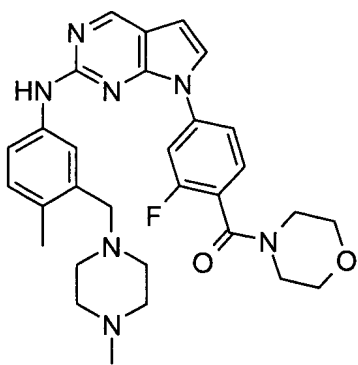
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 8.47$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 432$

實例325：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺



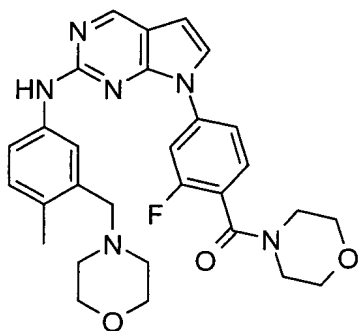
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 7.60$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 436$ ；TLC*： $R_f = 0.77$

實例326：(2-氟基-4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



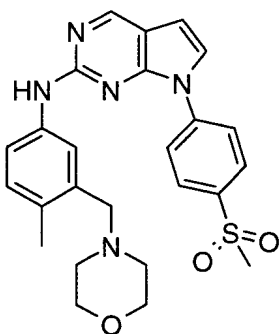
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.30$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 544$ ；TLC*： $R_f = 0.35$

實例327：{2-氟基-4-[2-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



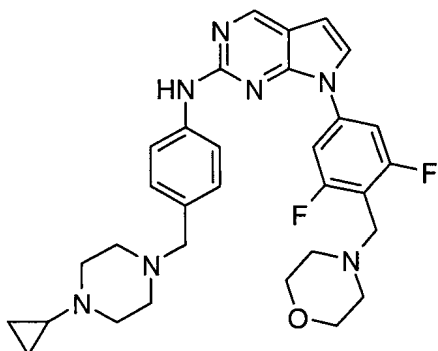
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.44$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 531$ ；TLC*： $R_f = 0.48$

實例 328：[7-(4-甲磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺



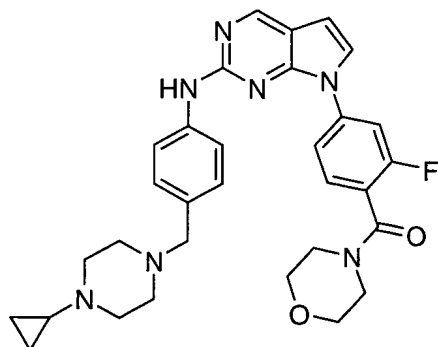
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.32$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 478$ ；TLC*： $R_f = 0.56$

實例 329：[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



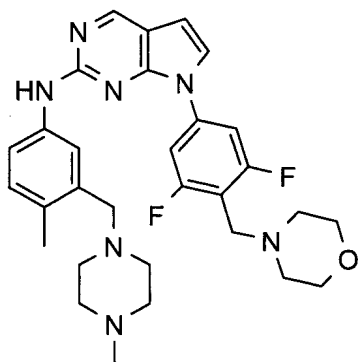
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.75$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 560$ ；TLC*： $R_f = 0.23$

實例 330：(4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



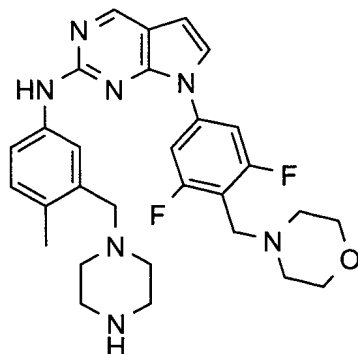
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.16$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 556$ ；TLC*： $R_f = 0.30$

實例 331：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



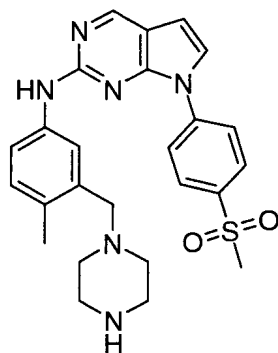
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.72$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$ ；TLC*： $R_f = 0.35$

實例 332：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



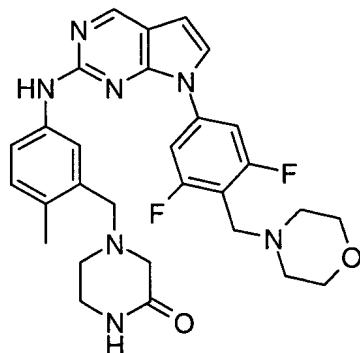
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.45$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$

實例 333: [7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.90$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 477$

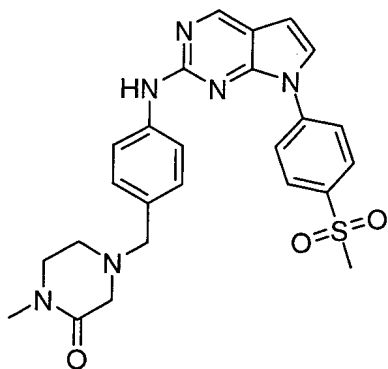
實例 334: 4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.55$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$; TLC*: $R_f = 0.39$

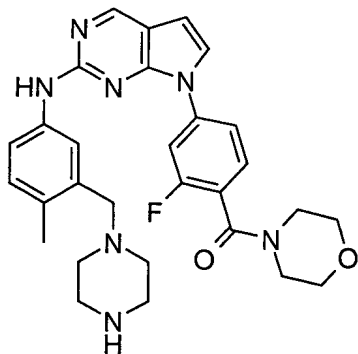
實例 335: 4-[4-[7-(4-甲磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-2-

基胺基]-苄基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



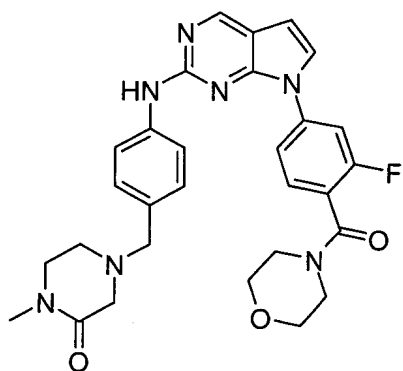
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.04$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 491$; TLC^{**}: $R_f = 0.10$

實例 336: {2-氟基-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



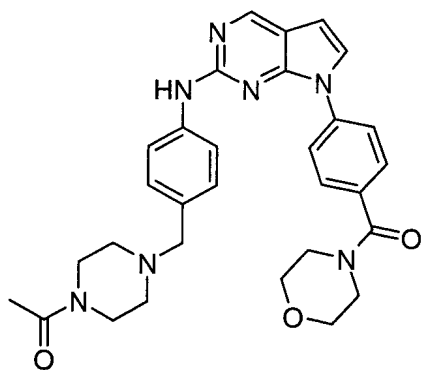
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 7.10$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 530$

實例 337: 4-(4-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



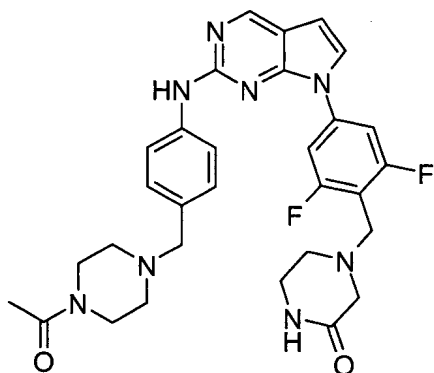
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.19$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 544$ ；TLC*： $R_f = 0.27$

實例 338：1-[4-(4-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苄基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.02$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 540$ ；TLC*： $R_f = 0.24$

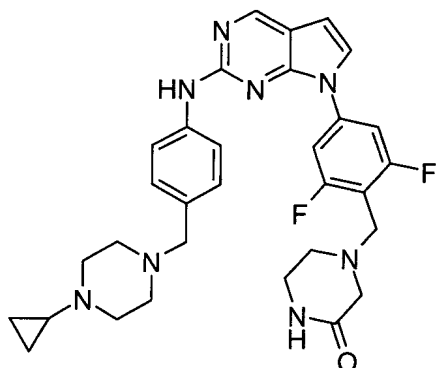
實例 339：4-(4-{2-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.70$ 分鐘 (方法

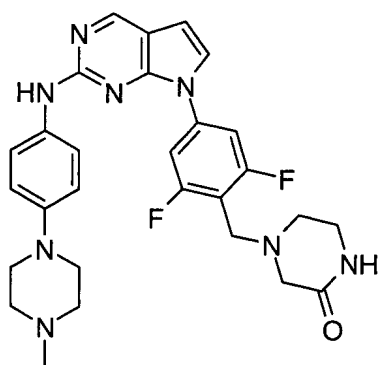
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 575$; TLC* : $R_f = 0.15$

實例 340 : 4-(4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡啶-2-酮



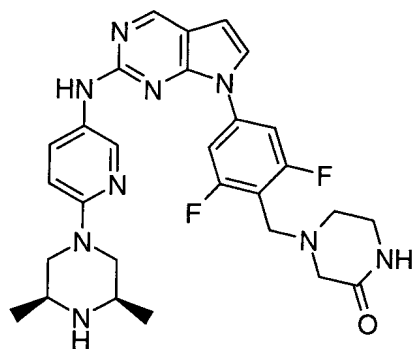
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.76$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 573$; TLC* : $R_f = 0.15$

實例 341 : 4-(2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苄基)-六氫吡啶-2-酮



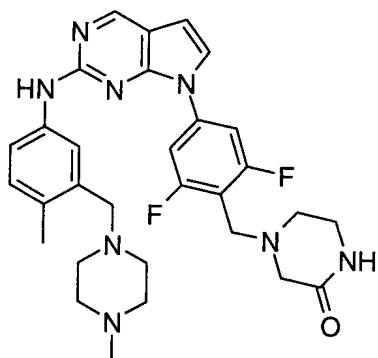
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.47$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 533$

實例 342 : 4-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡啶-2-酮



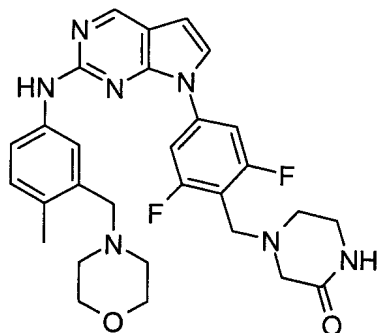
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.42$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$

實例 343: 4-(2,6-二氟-4-[2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基)-六氫吡啶-2-酮



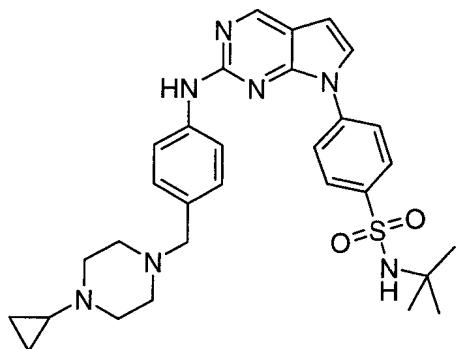
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.77$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 561$; TLC*: $R_f = 0.18$

實例 344: 4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮



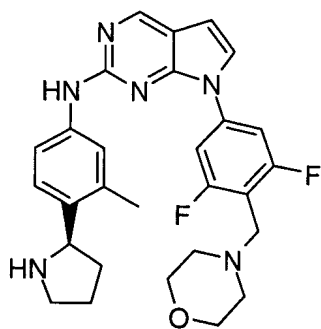
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.88$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$; TLC*: $R_f = 0.35$

實例 345：N-第三-丁基-4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-
苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



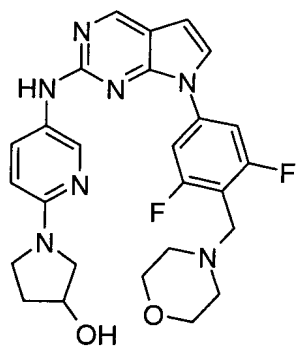
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 8.02$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 560$ ；TLC*： $R_f = 0.18$

實例 346：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((R)-3-甲基-4-四氫吡咯-2-基-苯基)-胺



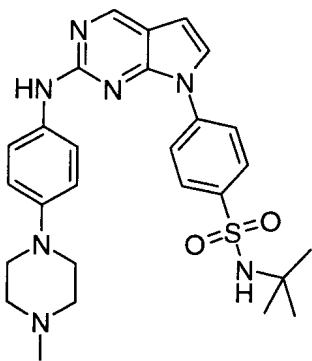
此化合物係類似實例 2 製成。其相應 Boc-保護之苯胺係自 *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3538-3539 中所述之程序，自 4-溴基-3-甲基-苯胺開始而獲得。HPLC： $t_R = 0.58$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 505$

實例 347：1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-醇 (外消旋)



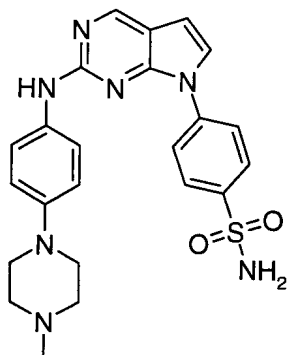
此化合物係類似實例 2，於步驟 2.2 中，使用 TBDPS-保護之醇衍生物製成。最後去除保護係在室溫下以 THF 中之 1M TBAF 達成。HPLC： $t_R = 0.57$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 508$

實例 348：N-第三-丁基-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



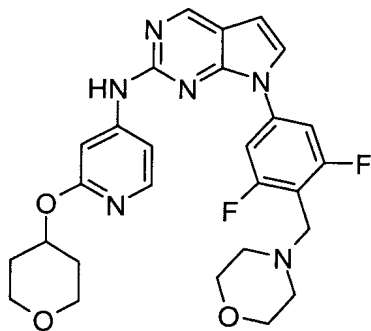
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.82$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 520$ ；TLC*： $R_f = 0.12$

實例 349：4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



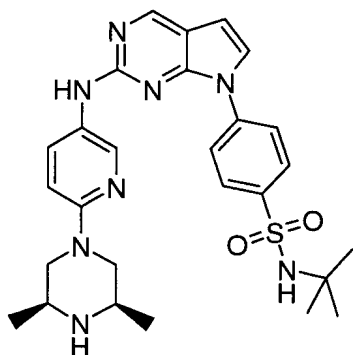
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 6.71$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 464$; TLC*: $R_f = 0.03$

實例 350: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(四氫呋喃-4-基氧基)-吡啶-4-基]-胺



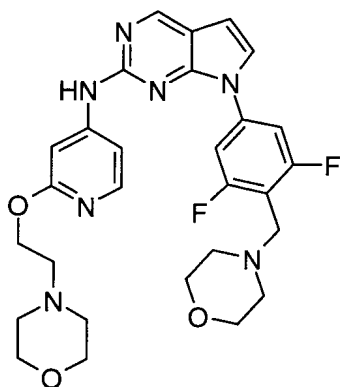
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 0.67$ 分鐘(方法G); MS-ES: $(M+H)^+ = 523$

實例 351: N-第三-丁基-4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



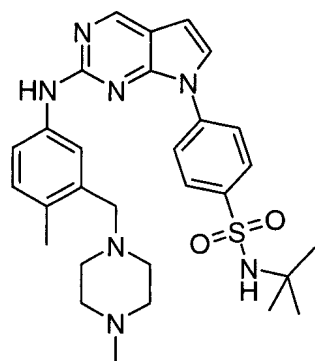
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.77$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$; TLC*: $R_f = 0.05$

實例 352: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基]-胺



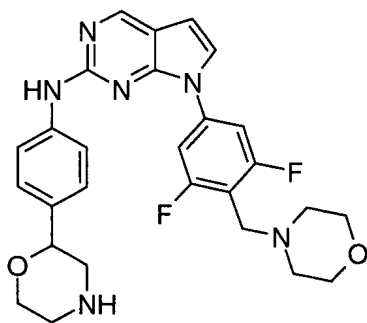
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.58$ 分鐘 (方法 G); MS-ES: $(M+H)^+ = 552$

實例 353: N-第三-丁基-4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 8.07$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$; TLC*: $R_f = 0.22$

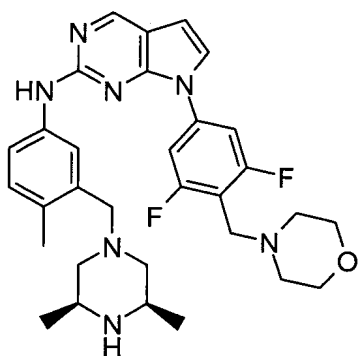
實例 354: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎福啉-2-基-苯基)-胺 (外消旋)



此化合物係類似實例 2，於步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之嗎福啉衍生物製成。最後去除保護係在 60°C 下以 EtOH 中之

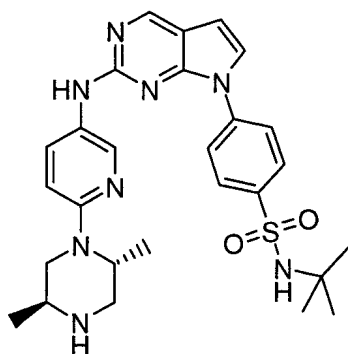
1M HCl 達成。HPLC: $t_R = 0.59$ 分鐘 (方法 G); MS-ES: $(M+H)^+ = 507$

實例 355: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺



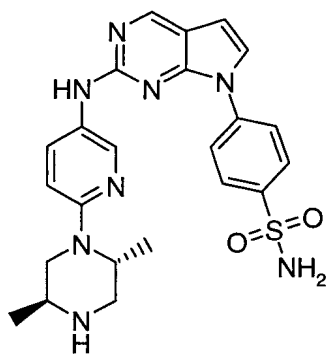
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.73$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$; TLC*: $R_f = 0.22$

實例 356: N-第三-丁基-4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-苯磺醯胺 (外消旋)



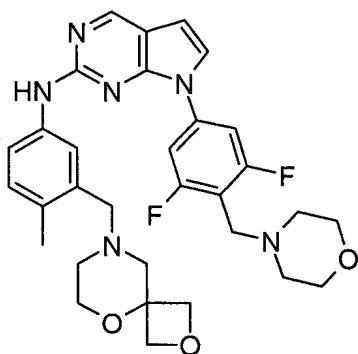
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.77$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$; TLC*: $R_f = 0.04$

實例 357: 4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-苯磺醯胺 (外消旋)



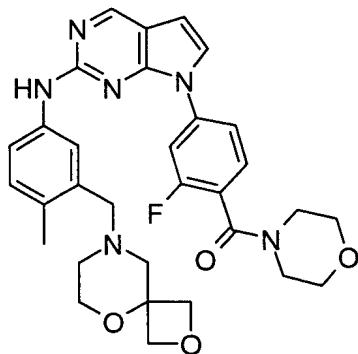
此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 6.64 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+$ = 479；TLC*： R_f = 0.14

實例 358：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基-甲基)-4-甲基-苯基]-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 6.93 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+$ = 577；TLC*： R_f = 0.58

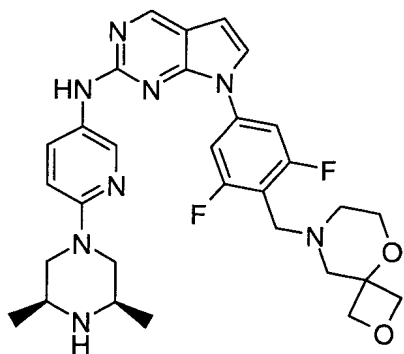
實例 359：(4-{2-[3-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基-甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 7.60 分鐘 (方法

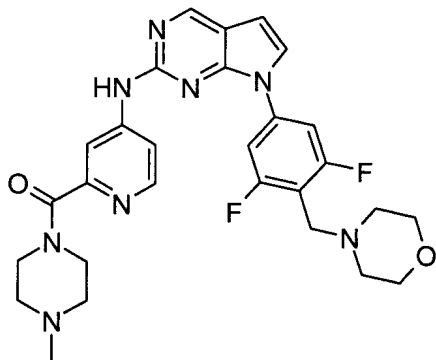
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 573$; TLC* : $R_f = 0.51$

實例 360 : [6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-{7-[4-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.65$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 577$; TLC (15% 甲醇/85% 二氯甲烷) : $R_f = 0.16$

實例 361 : {4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

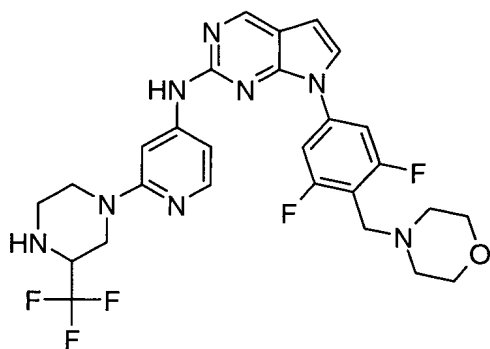


此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.47$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 549$; TLC (15% 甲醇/85% 二氯甲烷) : $R_f = 0.15$

實例 362 : {4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基)-

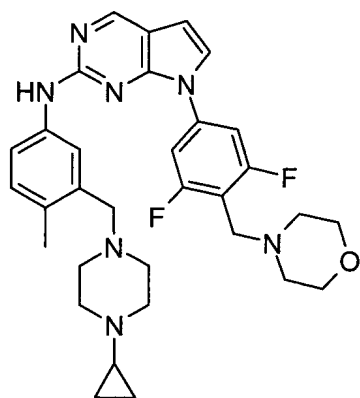
O=C1CN(C2CCOC2)CC3=CC=CC=C3N1C4=CC=CC=C4N5C6=CC=C(C=C5N7C8=CC=CC=C8N9C(=O)N(C9)C(=O)N10C11CCOC11)C=C6CC(C)(N)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)n2c3ccccc3nc3nc4ccc(cc4n3)NCCOc5ccc(cc5)N

實例 364：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-胺(外消旋)



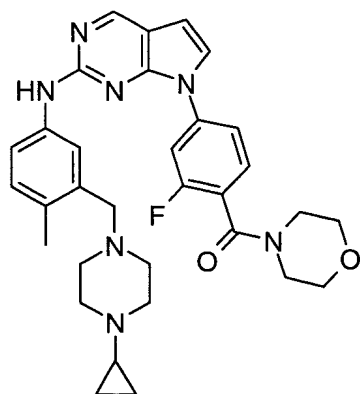
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC (外消旋混合物): $t_R = 3.62$ 分鐘與 4.37 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 575$

實例 365: [3-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.94$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 574$; TLC*: $R_f = 0.38$

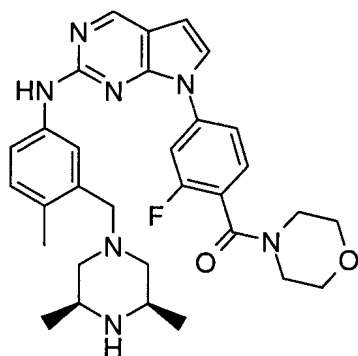
實例 366: (4-{2-[3-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.62$ 分鐘 (方法

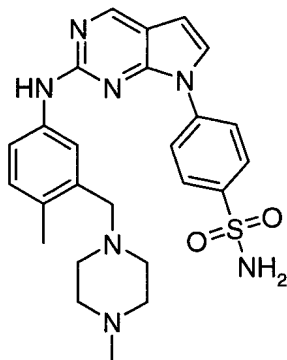
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 570$; TLC* : $R_f = 0.55$

實例 367 : (4-{2-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



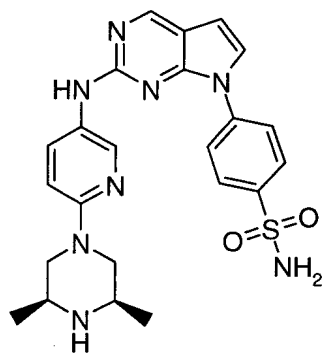
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 7.41$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 558$

實例 368 : 4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



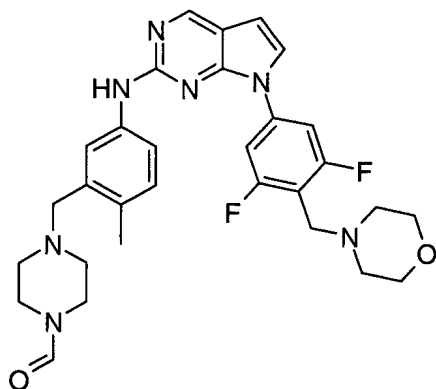
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 6.84$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 492$; TLC* : $R_f = 0.03$

實例 369 : 4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



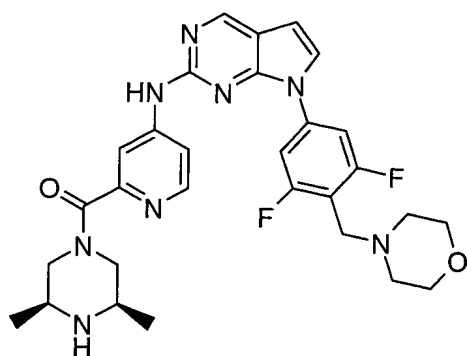
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 6.67$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 479$; TLC (50% 甲醇/50% 二氯甲烷): $R_f = 0.26$

實例 370: 4-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苄基]-六氫吡啶-1-羧甲醛



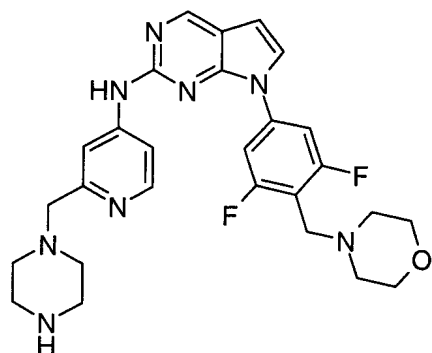
此化合物係藉由將 [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺(實例 332), 以甲酸 4-硝基-苯酯, 於三乙胺存在下, 在 THF 中處理而獲得。HPLC: $t_R = 6.84$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$

實例 371: {4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



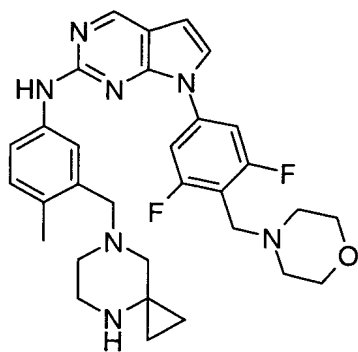
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.53$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 563$; TLC (15% 甲醇/85% 二氯甲烷): $R_f = 0.28$

實例 372: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-六氫吡啶-1-基甲基-吡啶-4-基)-胺



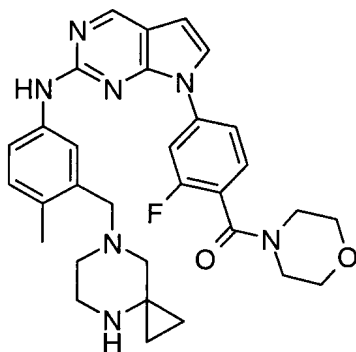
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.52$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$; TLC (64% 甲醇/32% 二氯甲烷/4% 氨水溶液 24%): $R_f = 0.49$

實例 373: [3-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



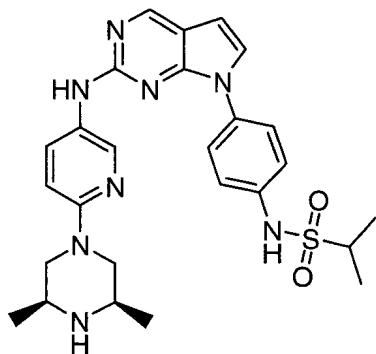
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.62$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 560$

實例 374: (4-{2-[3-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.33$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 556$

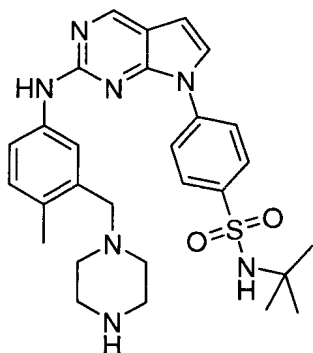
實例 375: 丙烷-2-磺酸(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-鹽胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.26$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$; TLC (50% 甲醇/50% 二氯甲烷): $R_f =$

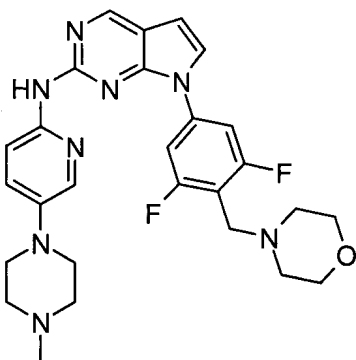
0.30

實例 376：N-第三-丁基-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基)-甲基-苯基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯磺醯胺



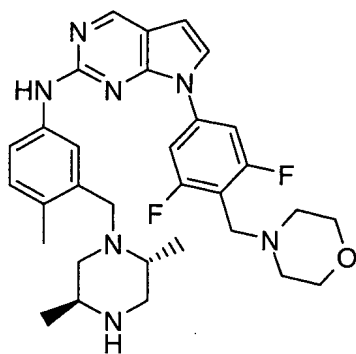
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之 4M HCl 達成。HPLC： $t_R = 7.86$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES：(M+H)⁺ = 534；TLC (50% 甲醇/50% 二氯甲烷)： $R_f = 0.09$

實例 377：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基]-胺



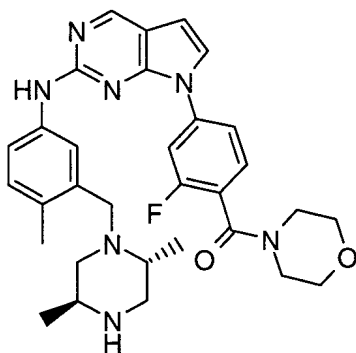
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.90$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES：(M+H)⁺ = 521

實例 378：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-4-甲基-苯基]-胺 (外消旋)



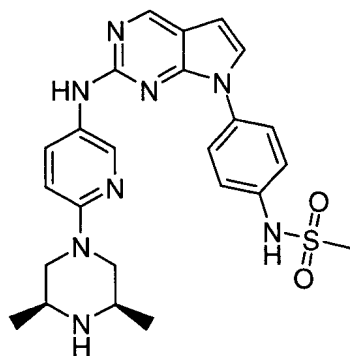
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.73$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 562$ ；TLC (100% 甲醇)： $R_f = 0.11$

實例 379：(4-{2-[3-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮(外消旋)



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.38$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 558$ ；TLC (100% 甲醇)： $R_f = 0.12$

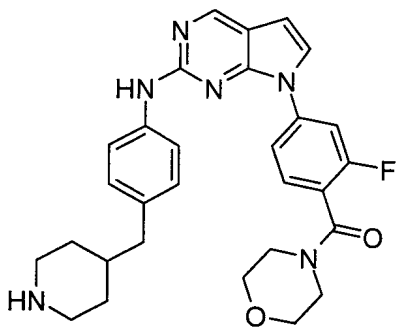
實例 380：N-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲烷磺醯胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.89$ 分鐘(方法

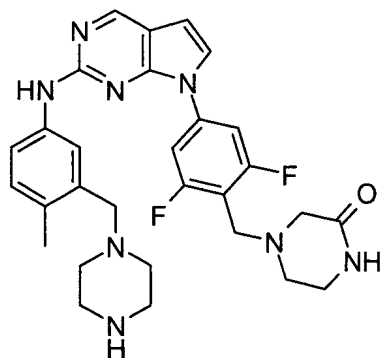
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 493$; TLC (50% 甲醇 / 50% 二氯甲烷) : $R_f = 0.25$

實例 381 : {2-氟基-4-[2-(4-六氫吡啶-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用三氟乙醯基-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 K_2CO_3 在甲醇 / 水中達成。其相應之苯胺係藉由專利 WO 98/05292 第 104-105 頁，化合物 (111) 中所述之程序，接著為硝基還原作用而獲得。HPLC : $t_R = 7.52$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 515$; TLC (50% 甲醇 / 50% 二氯甲烷) : $R_f = 0.06$

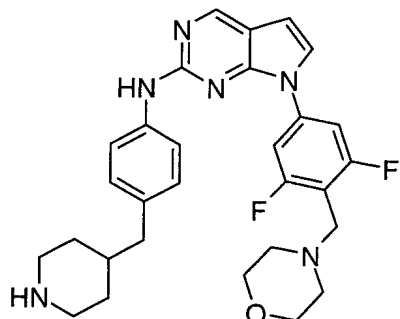
實例 382 : 4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之 4M HCl 達成。HPLC : $t_R = 6.64$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES :

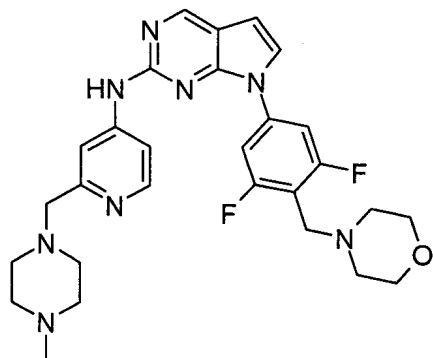
$(M+H)^+ = 547$

實例 383：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-4-基甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用三氟乙醯基-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 K_2CO_3 在甲醇/水中達成。其相應之苯胺係藉由專利 WO 98/05292 第 104-105 頁，化合物 (111) 中所述程序，接著為硝基還原作用而獲得。HPLC： $t_R = 6.93$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 519$ ；TLC (49% 甲醇/49% 二氯甲烷/2% 7N 氨在甲醇中)： $R_f = 0.06$

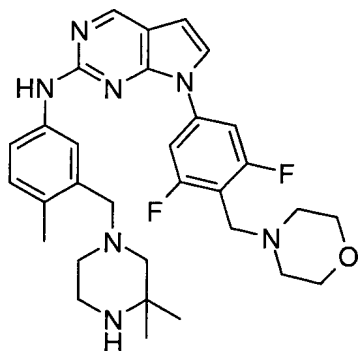
實例 384：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.57$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

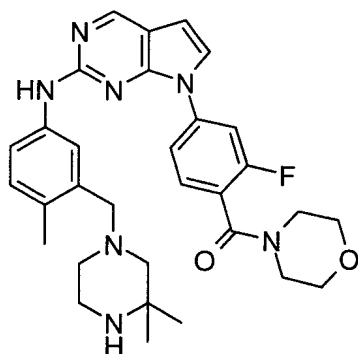
實例 385：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-2-基]-[3-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺



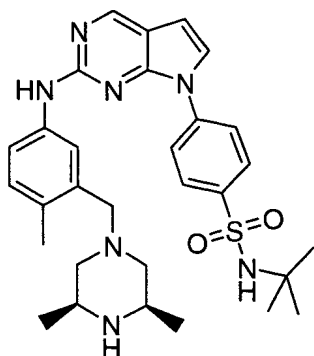
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.03$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$

實例 386: (4-[2-[3-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.82$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 558$

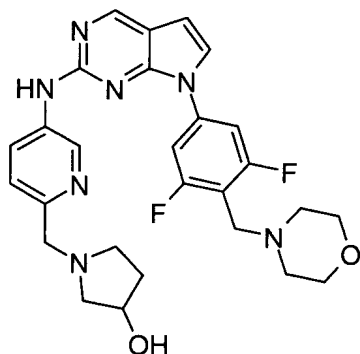
實例 387: N-第三-丁基-4-{2-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 8.06$ 分鐘 (方法

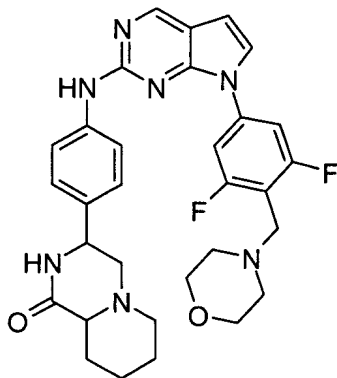
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 562$; TLC (33% 甲 醇 / 67% 二 氯 甲 烷) : $R_f = 0.23$

實例 388 : 1-{5-[7-(3,5-二 氟 -4-嗎 福 啉 -4-基 甲 基 -苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶 -2-基 胺 基]-吡 啶 -2-基 甲 基}-四 氫 吡 咯 -3-醇 (外 消 旋)



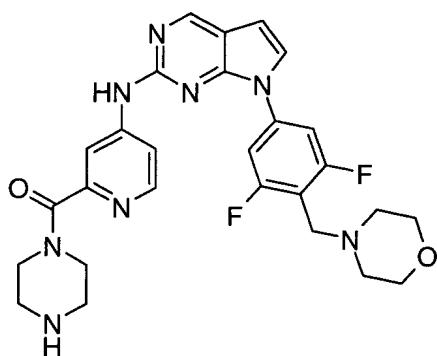
此 化 合 物 係 類 似 實 例 2 製 成 。 HPLC : $t_R = 4.00$ 分 鐘 (方 法 C) ; MS-ES : $(M)^+ = 521$

實例 389 : 3-{4-[7-(3,5-二 氟 -4-嗎 福 啉 -4-基 甲 基 -苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶 -2-基 胺 基]-苯 基}-六 氫 吡 啶 并 [1,2-a]吡 嘧 啶 -1-酮



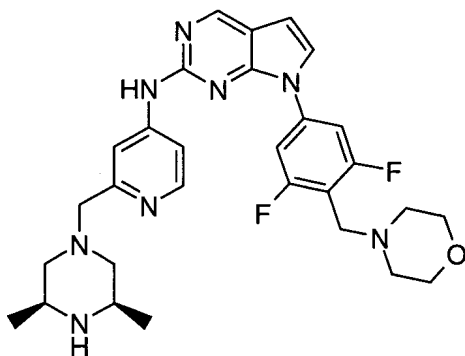
此 化 合 物 係 類 似 實 例 2 製 成 。 HPLC : $t_R = 0.60$ 分 鐘 (方 法 G) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 574$

實例 390 : {4-[7-(3,5-二 氟 -4-嗎 福 啉 -4-基 甲 基 -苯 基)-7H-吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶 -2-基 胺 基]-吡 啶 -2-基}-六 氫 吡 嘧 啶 -1-基 -甲 酮



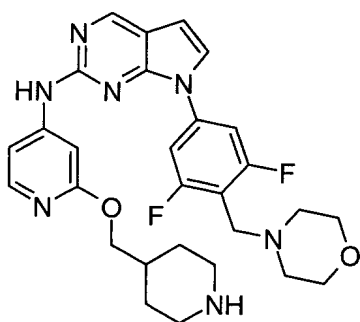
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.37$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$

實例 391: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺



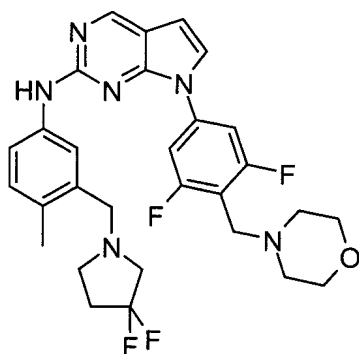
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.75$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 549$

實例 392: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-胺



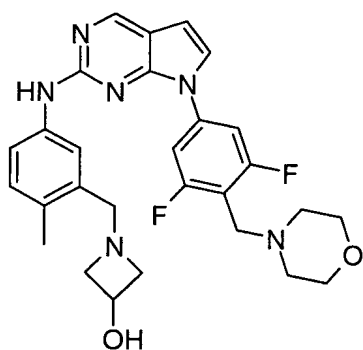
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.67$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 536$; TLC (33% 甲醇 / 66% 二氯甲烷 / 1% 氨水溶液 24%): $R_f = 0.28$

實例 393: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3,3-二氟-4-嗎福啉-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺



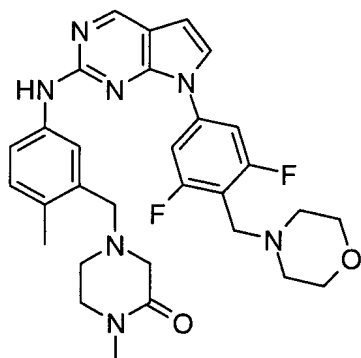
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.08$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 555$; TLC*: $R_f = 0.63$

實例 394: 1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-一氮四園-3-醇



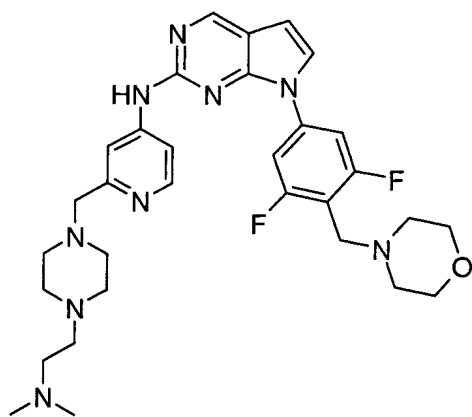
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.67$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$; TLC (20% 甲醇 / 80% 二氯甲烷): $R_f = 0.36$

實例 395: 4-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苄基]-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



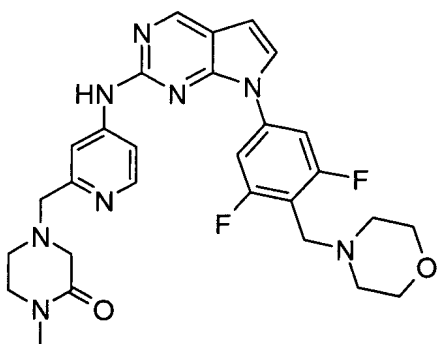
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.83$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$

實例 396: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-{2-[4-(2-二甲氨基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-吡啶-4-基}-胺



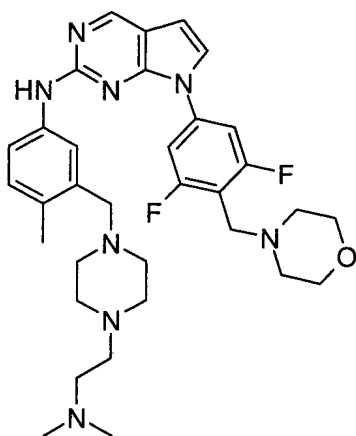
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.51$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 592$

實例 397：4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



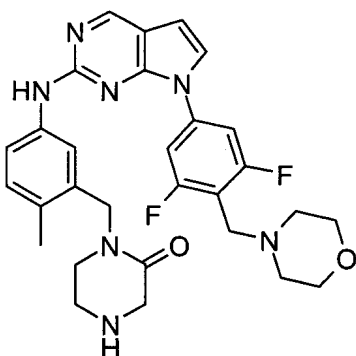
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.00$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 579$

實例 398：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{3-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-甲基-苯基}-胺



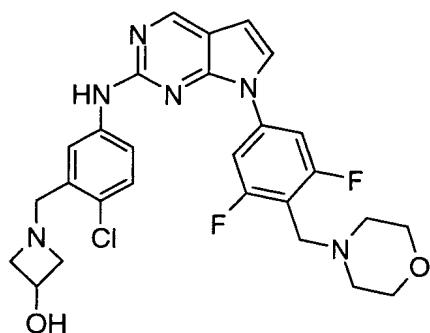
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.81$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 605$

實例 399：1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-六氫吡啶-2-酮



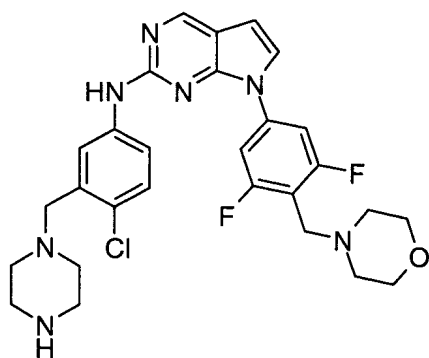
此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之4M HCl達成。HPLC： $t_R = 6.76$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$ ；TLC*： $R_f = 0.27$

實例 400：1-{2-氯基-5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-一氮四園-3-醇



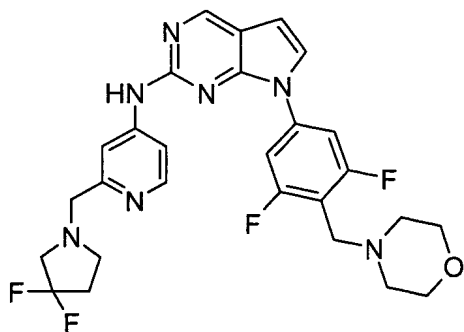
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.04$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 541$

實例 401: (4-氯基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



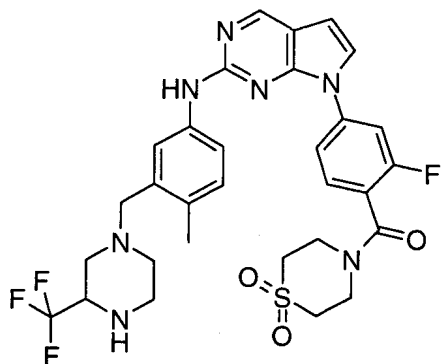
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圖中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.93$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 554$

實例 402: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺



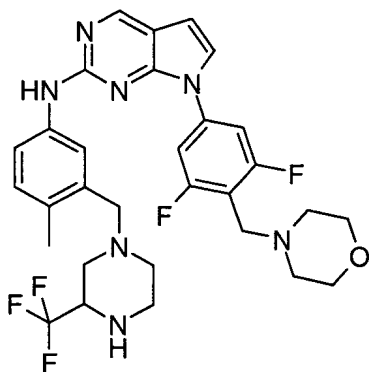
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.71$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 542$

實例 403: (1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-(2-氟基-4-{2-[4-甲基-3-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-苯基)-甲酮(外消旋)



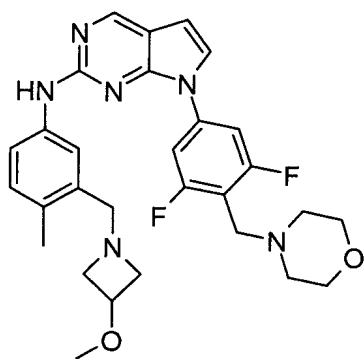
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.74$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 646$; TLC*: $R_f = 0.41$

實例 404: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[4-甲基-3-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)



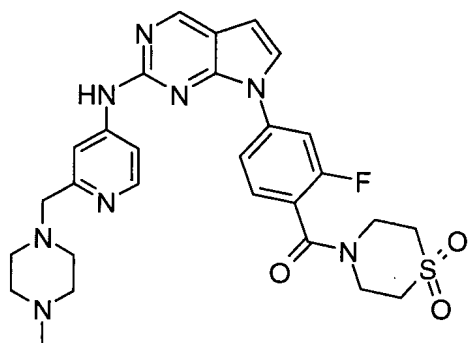
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 7.25$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 602$; TLC*: $R_f = 0.31$

實例 405: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[3-(3-甲氧基-一氫四圓-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺



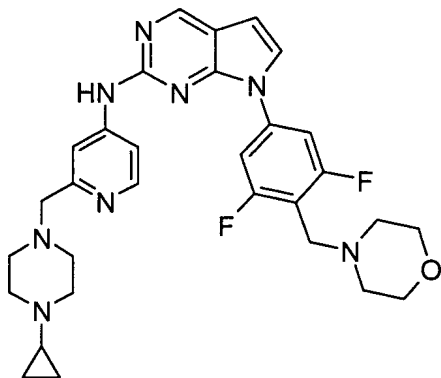
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.02$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$ ；TLC*： $R_f = 0.19$

實例 406：(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-(2-氟基-4-{2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-苯基)-甲酮



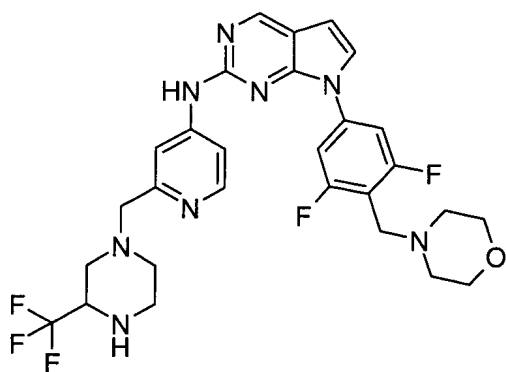
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.18$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 579$

實例 407：[2-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



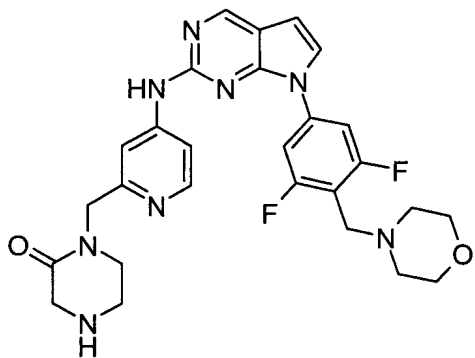
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.81$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 561$

實例 408: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺 (外消旋)



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.85$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 589$

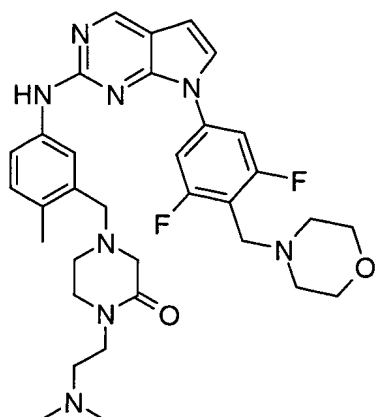
實例 409: 1-[4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基]-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸圓中之 4M HCl 達成。HPLC: $t_R = 6.38$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$

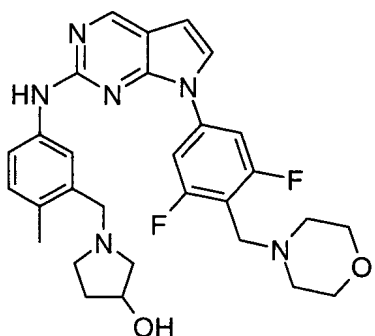
實例 410: 4-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-2-酮



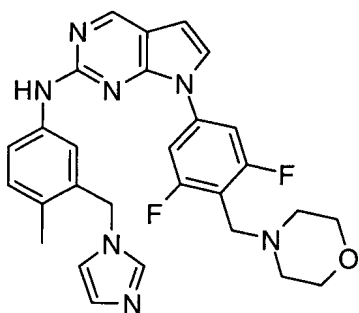
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.86$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 619$ ；TLC*： $R_f = 0.14$

實例411：1-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基]-四氫吡咯-3-醇(外消旋)



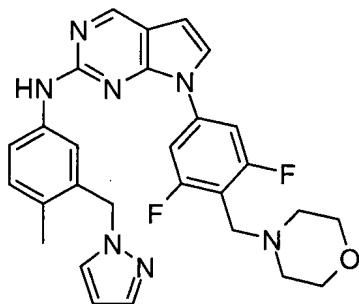
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.81$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$ ；TLC*使用1%氨水溶液24%： $R_f = 0.66$

實例412：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-咪唑-1-基甲基-4-甲基-苯基)-胺



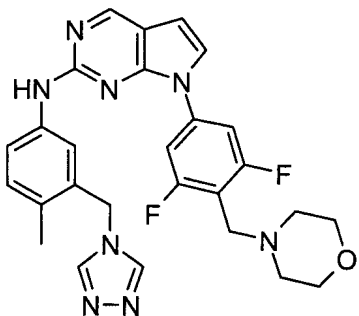
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.90$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 516$; TLC*: $R_f = 0.52$

實例 413: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.81$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 516$; TLC*: $R_f = 0.77$

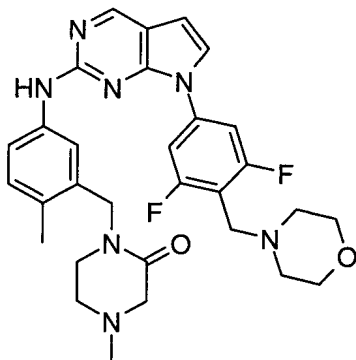
實例 414: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-[1,2,4]三唑-4-基甲基-苯基)-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.30$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 517$; TLC*: $R_f = 0.40$

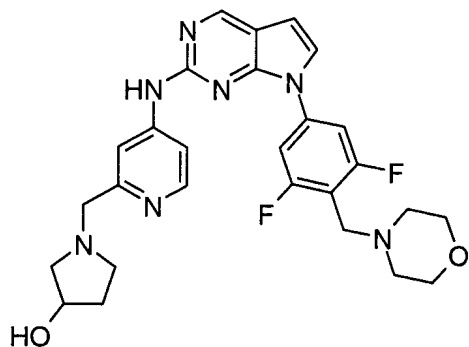
實例 415: 1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-4-甲基-六氫吡啶-2-酮



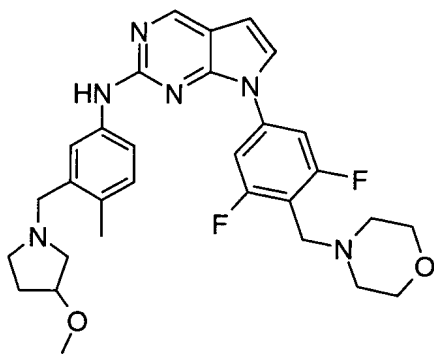
此化合物係得自 1-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基]-六氫吡啶-2-酮 (實例 399) 與甲醛及氰基硼氫化鈉，在甲醇與 DCM 2:1 中，於室溫下之反應。HPLC: $t_R = 6.91$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$; TLC*: $R_f = 0.28$

實例 416: 1-[4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基]-四氫吡咯-3-醇 (外消旋)



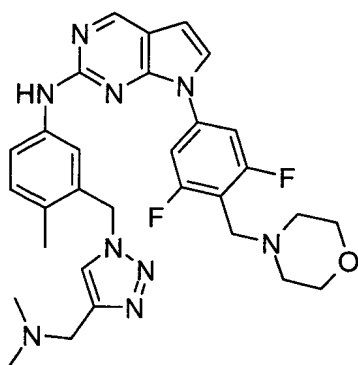
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 6.45$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 522$

實例 417: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺 (外消旋)



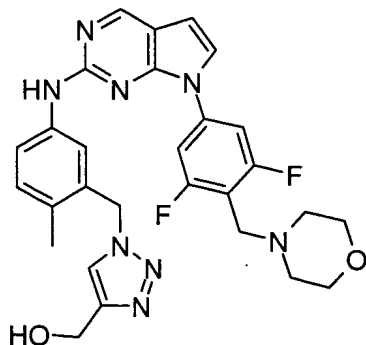
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.22$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 418：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-二甲胺基甲基-[1,2,3]三唑-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.11$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 574$ ；TLC*： $R_f = 0.19$

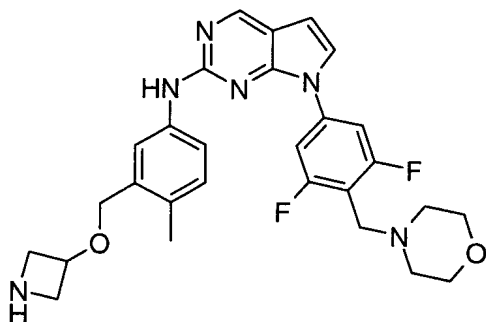
實例 419：(1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.19$ 分鐘(方法

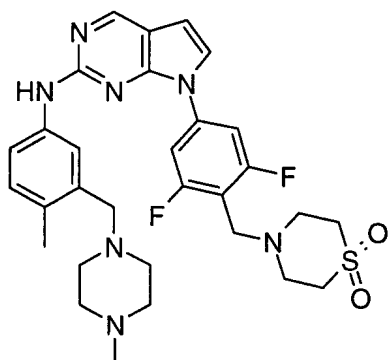
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 547$; TLC* : $R_f = 0.31$

實例 420 : [3-(一氫四圓-3-基氧基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



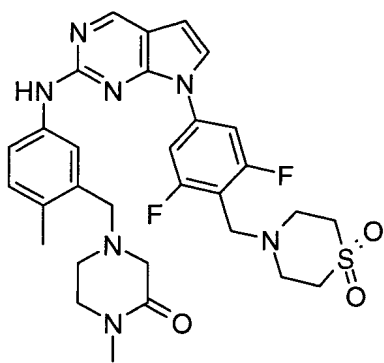
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以二氧陸園中之 4M HCl 達成。HPLC : $t_R = 6.98$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 521$

實例 421 : {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



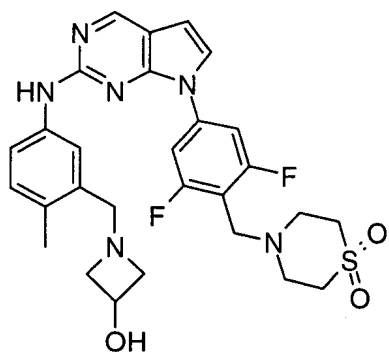
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 7.63$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 596$; TLC* : $R_f = 0.17$

實例 422 : 4-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基}-2-甲基-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



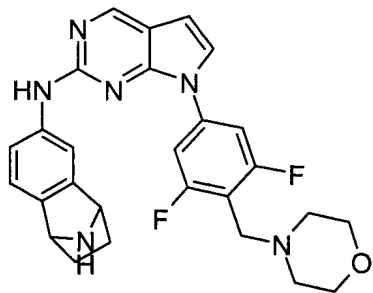
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.71$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 610$; TLC*: $R_f = 0.23$

實例 423: 1-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二
 四 圈 -3-醇



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.55$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 569$; TLC*: $R_f = 0.14$

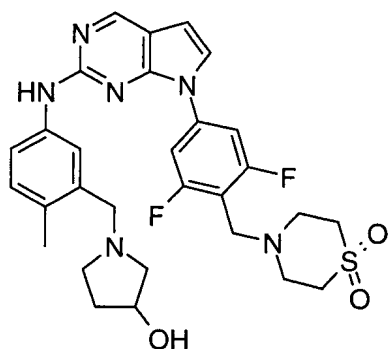
實例 424: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-
 d]嘧啶-2-基]-(1,2,3,4-四氫-1,4-表氮化-萘-6-基)-胺



此化合物係類似實例 2，於步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之

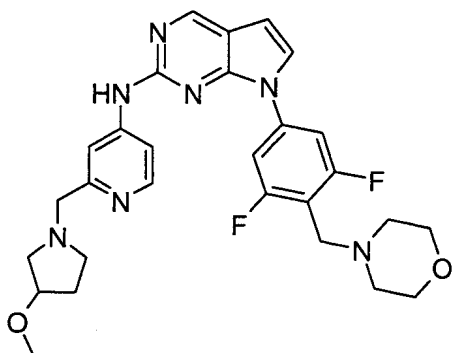
衍生物製成。最後去除保護係在室溫下以二氧陸園中之 4M HCl，然後以 TFA 達成。苯胺結構單位係得自專利 WO 2007/072158 第 45 頁圖式 4。HPLC： $t_R = 6.78$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 489$ ；TLC (33% 甲醇 / 67% 二氯甲烷)： $R_f = 0.52$

實例 425：1-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基}-2-甲基-苄基)-四氫吡咯-3-醇 (外消旋)



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.68$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 583$ ；TLC*： $R_f = 0.10$

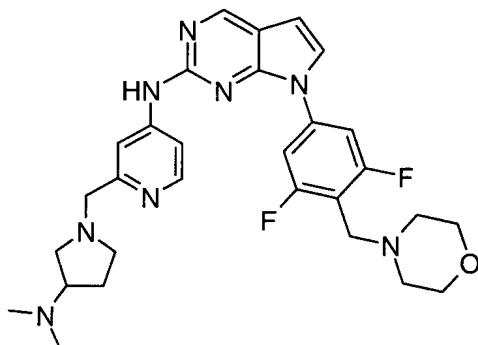
實例 426：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-[2-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺 (外消旋)



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.77$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 536$

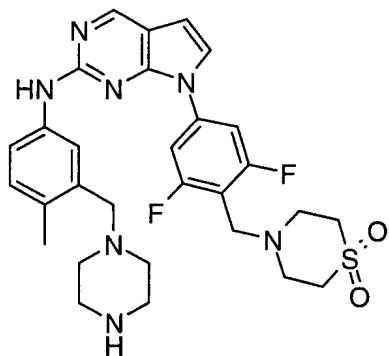
實例 427：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-2-基]-[2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺
(外消旋)



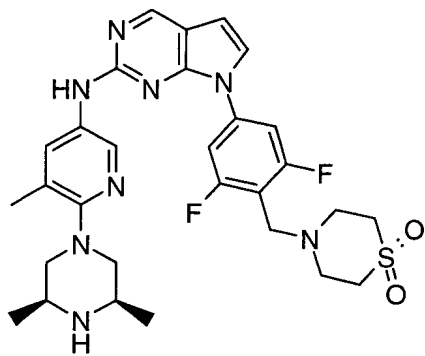
此化合物係類似實例2製成。HPLC: $t_R = 6.79$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 549$

實例 428: {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



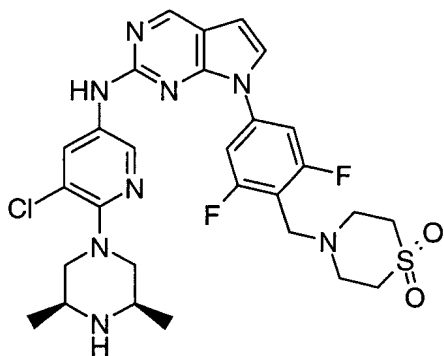
此化合物係類似實例2，於步驟2.2中，使用Boc-保護之衍生物製成。最後去除保護係在室溫下以二氧陸園中之4M HCl達成。HPLC: $t_R = 7.43$ 分鐘(方法B); MS-ES: $(M+H)^+ = 582$; TLC*: $R_f = 0.15$

實例 429: [6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



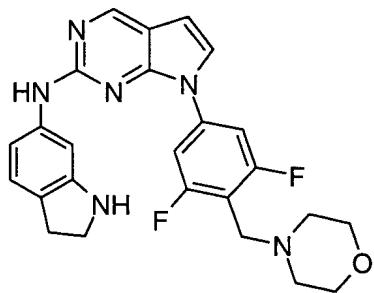
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.74$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 597$; TLC*: $R_f = 0.06$

實例 430: [5-氯基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 8.33$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 617$; TLC*: $R_f = 0.15$

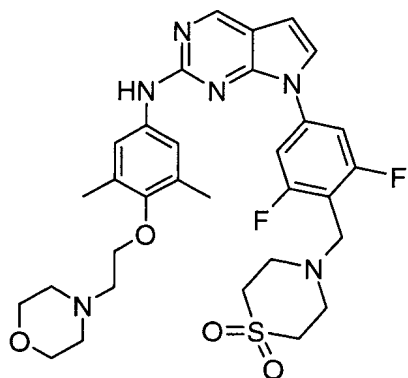
實例 431: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-胺



此化合物係類似實例 2, 以得自 6-硝基-2,3-二氫-1H-吡啶之氫化作用之苯胺衍生物製成。HPLC: $t_R = 6.71$ 分鐘 (方法

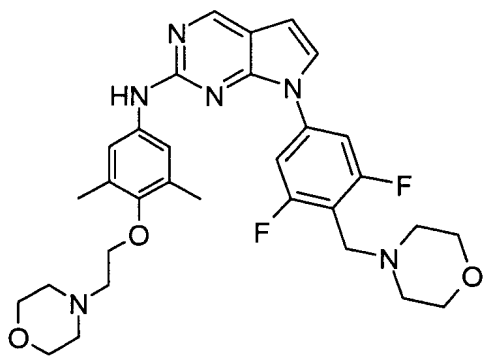
B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 463$; TLC** : $R_f = 0.24$

實例 432 : [3,5-二甲基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



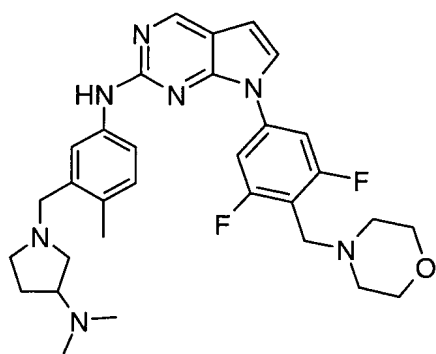
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 7.86$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 627$

實例 433 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3,5-二甲基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺



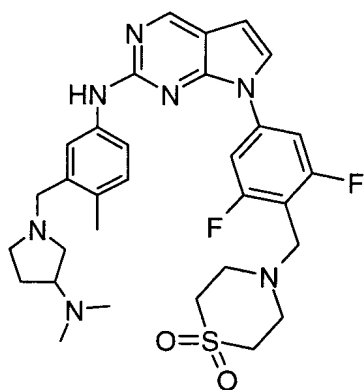
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 7.04$ 分鐘 (方法 B) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 579$

實例 434 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺 (外消旋)



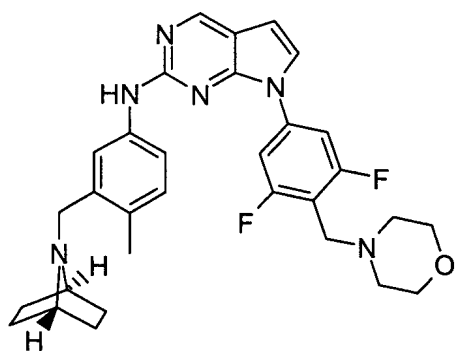
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 6.78$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 562$

實例 435：[3-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}-胺(外消旋)



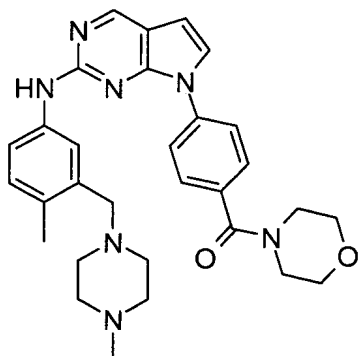
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.57$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 610$

實例 436：[3-(7-氮-雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



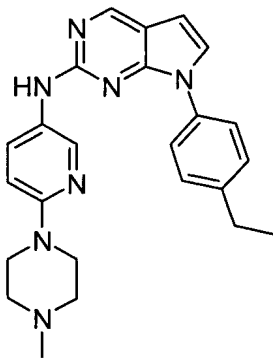
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.37$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 545$

實例 437: (4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



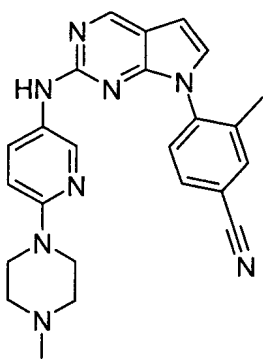
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 7.10$ 分鐘 (方法 B); MS-ES: $(M+H)^+ = 526$; TLC*: $R_f = 0.23$

實例 438: [7-(4-乙基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



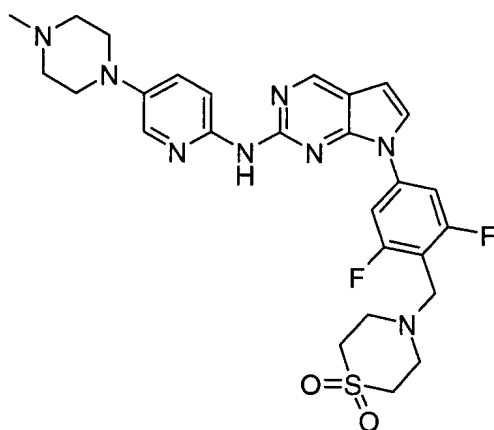
此化合物係類似實例 3 製成。HPLC: $t_R = 4.79$ 分鐘 (方法 F); MS-ES: $(M+H)^+ = 414$

實例 439: 3-甲基-4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈



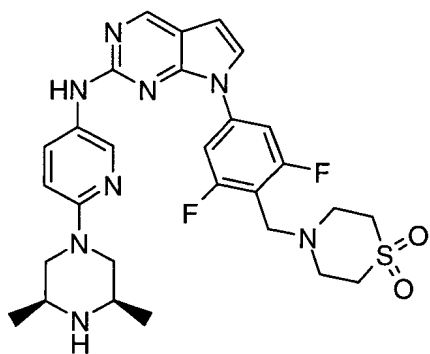
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 4.45$ 分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 425$

實例440：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基]-胺



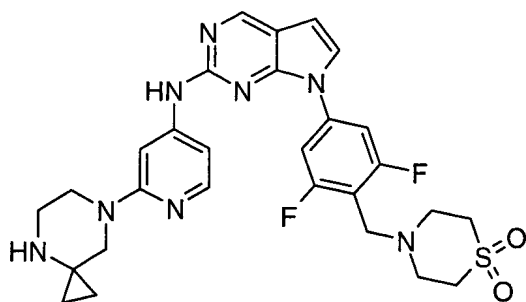
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.29$ 分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 569$

實例441：[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



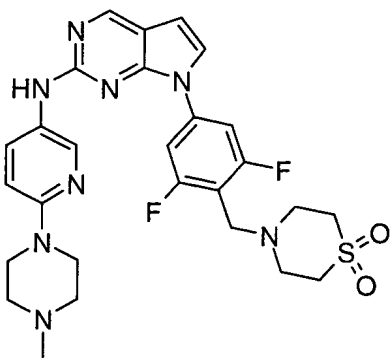
此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 4.40 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+$ = 583；TLC (20% 甲醇/80% 二氯甲烷)： R_f = 0.32

實例 442：[2-(4,7-二氫-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺



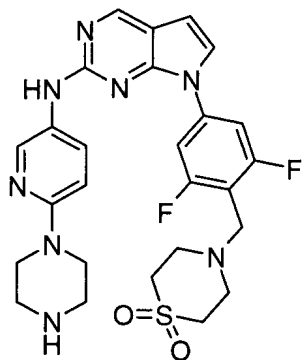
此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 4.48 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+$ = 581；TLC (20% 甲醇/80% 二氯甲烷)： R_f = 0.38

實例 443：{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



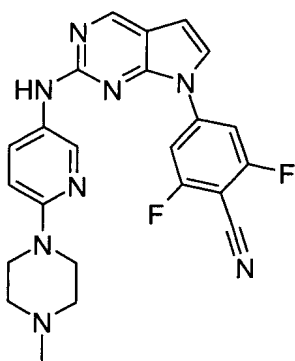
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.36$ 分鐘 (方法 F); MS-ES: $(M+H)^+ = 569$

實例 444: {7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺



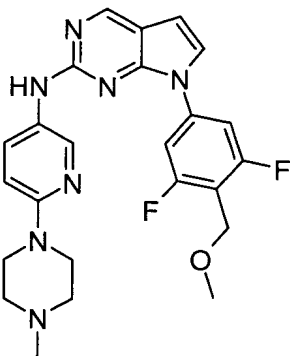
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 4.29$ 分鐘 (方法 F); MS-ES: $(M+H)^+ = 555$

實例 445: 2,6-二氟-4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈



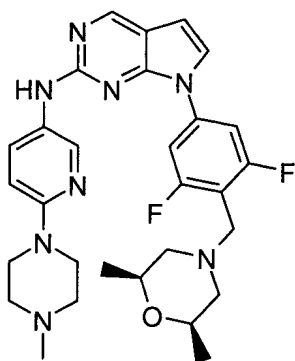
此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 4.74$ 分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 447$

實例 446：[7-(3,5-二氟-4-甲氧基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



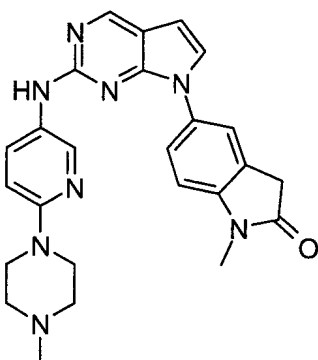
此化合物係類似實例3製成。其相應之芳基溴化物係得自(4-溴基-2,6-二氟-苯基)-甲醇與碘甲烷，於氫化鈉存在下，在THF中之反應。HPLC： $t_R = 4.69$ 分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 466$

實例 447：{7-[4-(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



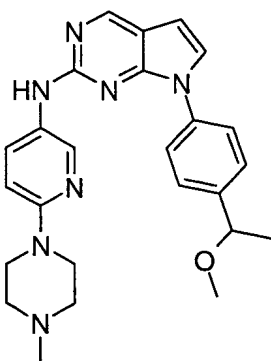
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.14$ 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 448：1-甲基-5-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-1,3-二氫-吲哚-2-酮



此化合物係類似實例 3 製成。HPLC： $t_R = 4.25$ 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 455$

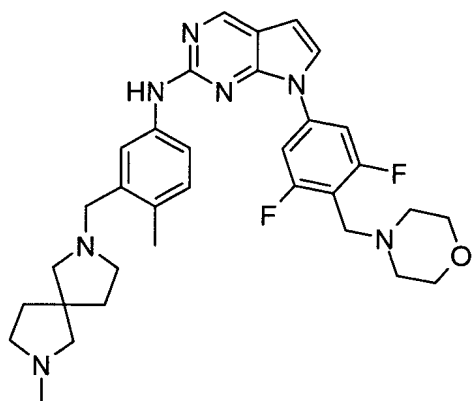
實例 449：{7-[4-(1-甲氧基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺 (外消旋)



此化合物係類似實例 3 製成。其相應之芳基溴化物係得

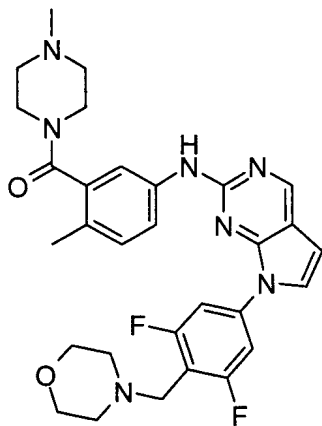
自 1-(4-溴苯基)-乙醇，於碘甲烷上，在 Ar 下，於氫化鈉存在下，在 THF 中之反應。HPLC： $t_R = 4.54$ 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 444$

實例 450：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(7-甲基-2,7-二氮-螺[4.4]壬-2-基甲基)-苯基]-胺



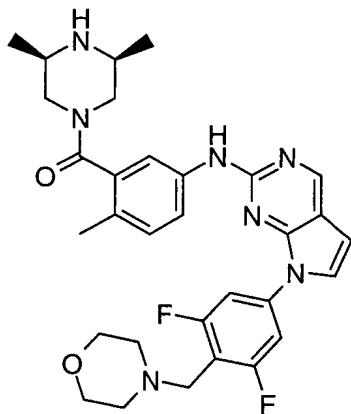
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 6.71$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 588$ ；TLC (53% 氯仿、36% 甲醇、10% 水、0.5% 醋酸)： $R_f = 0.25$

實例 451：{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



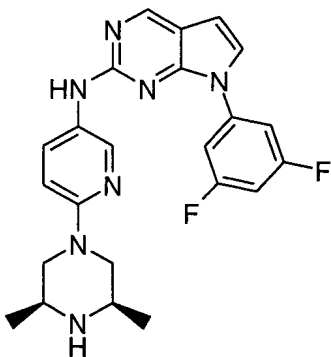
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.94$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 562$

實例 452：{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



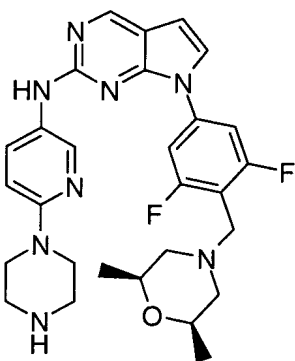
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.00$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 576$

實例 453：[7-(3,5-二氟-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺



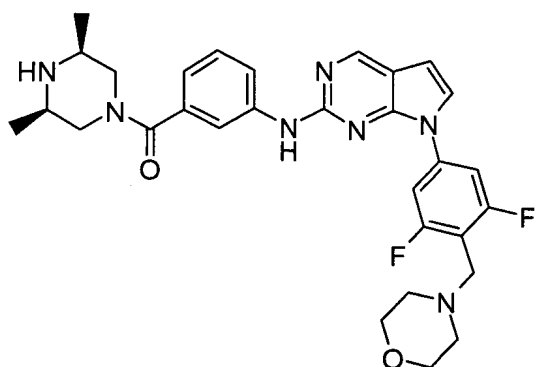
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.74$ 分鐘 (方法 E1)；MS-ES： $(M+H)^+ = 436$

實例 454：{7-[4-(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺



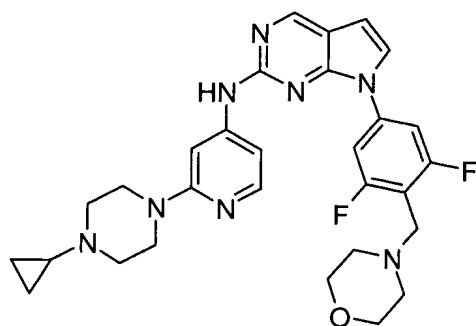
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC： $t_R = 1.14$ 分鐘（方法 E2）；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

實例 455：{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



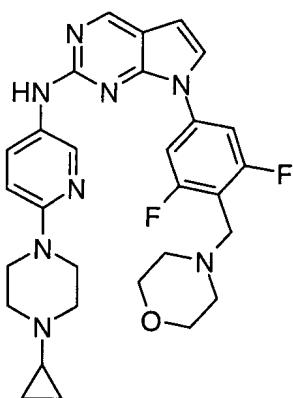
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.97$ 分鐘（方法 C）；MS-ES： $(M+H)^+ = 562$

實例 456：[2-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



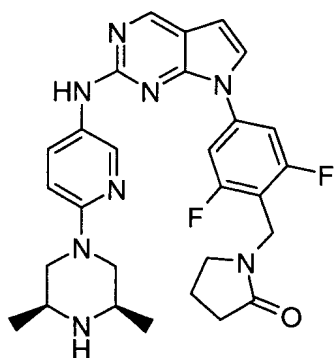
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 3.96$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 547$

實例 457: [6-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



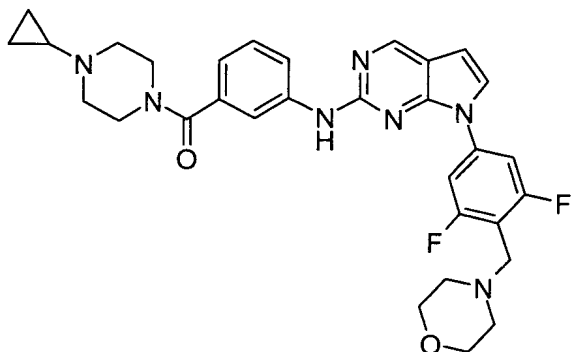
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 3.89$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 547$

實例 458: 1-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-四氫吡咯-2-酮



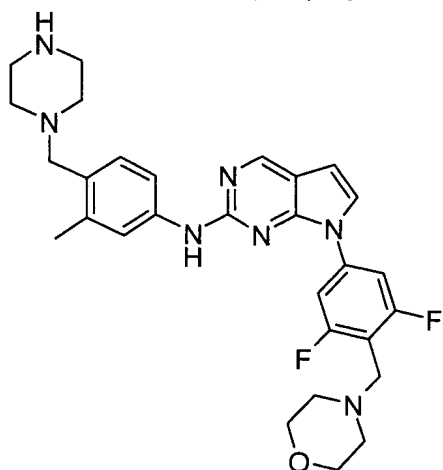
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.81$ 分鐘 (方法 E1); MS-ES: $(M+H)^+ = 533$

實例 459：(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-甲酮



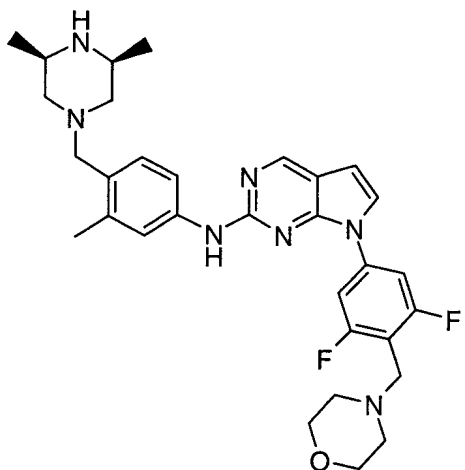
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.02$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 574$

實例 460：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-甲基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



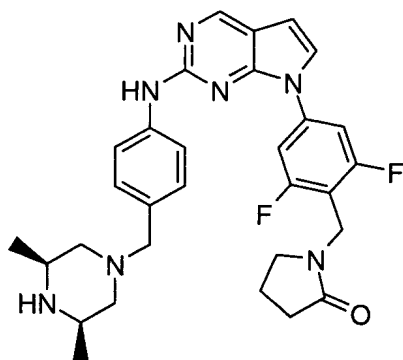
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC： $t_R = 3.96$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 534$

實例 461：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-甲基-苯基]-胺



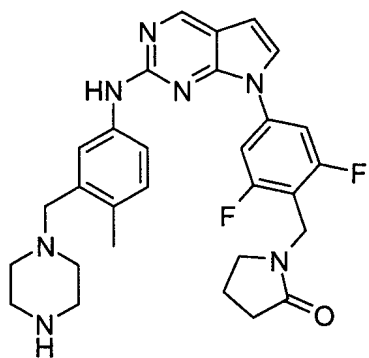
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.01$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 562$

實例 462：1-(4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-四氫吡咯-2-酮



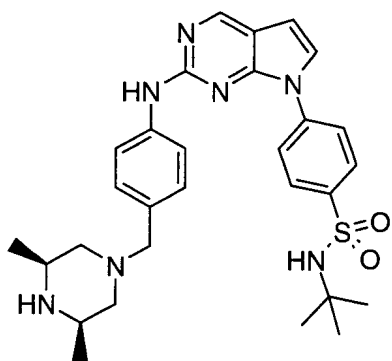
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.70$ 分鐘 (方法 E1)；MS-ES： $(M+H)^+ = 546$

實例 463：1-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苄基}-四氫吡咯-2-酮



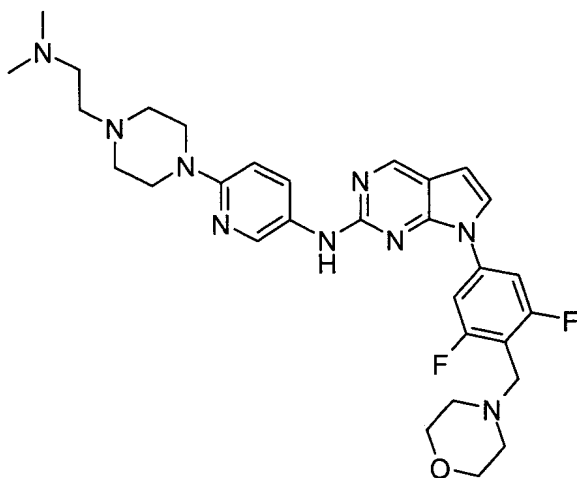
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC： $t_R = 0.72$ 分鐘 (方法 E1)；MS-ES： $(M+H)^+ = 532$

實例 464：N-第三-丁基-4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}-苯磺醯胺



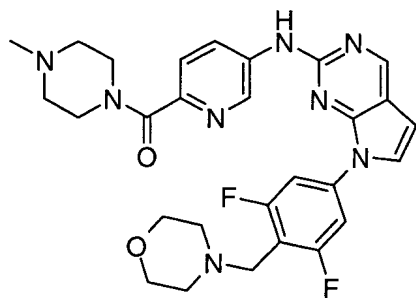
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.76$ 分鐘 (方法 E1)；MS-ES： $(M+H)^+ = 548$

實例 465：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-{6-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-吡啶-3-基}-胺



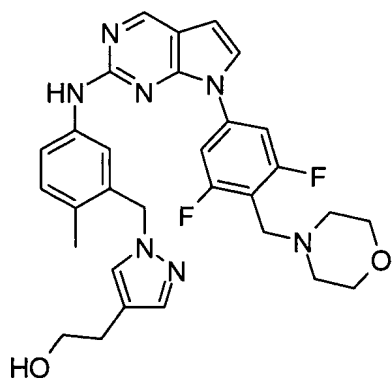
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.84$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 578$

實例 466：{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



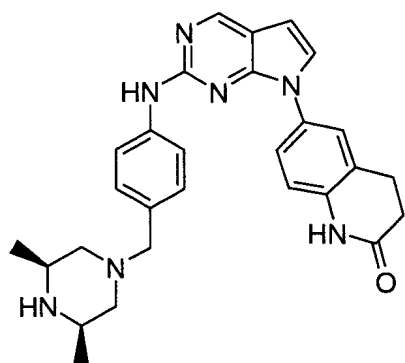
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.99$ 分鐘 (方法 F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 467：2-(1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苄基}-1H-吡唑-4-基)-乙醇



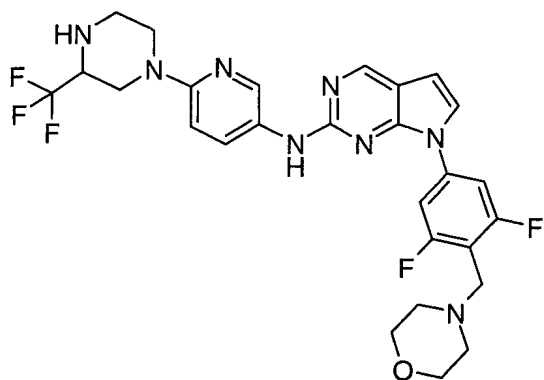
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 7.34$ 分鐘 (方法 B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 560$ ；TLC*： $R_f = 0.36$

實例 468：6-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



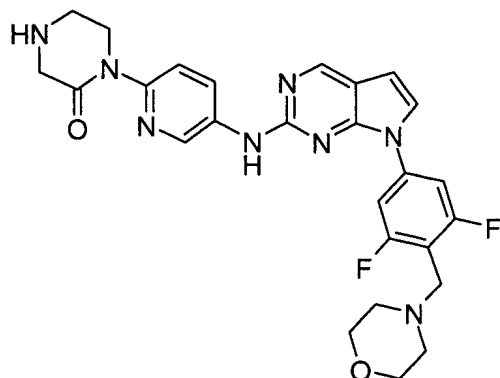
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 0.49$ 分鐘 (方法 E1); MS-ES: $(M+H)^+ = 482$

實例 469: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺 (外消旋)



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.06$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 575$

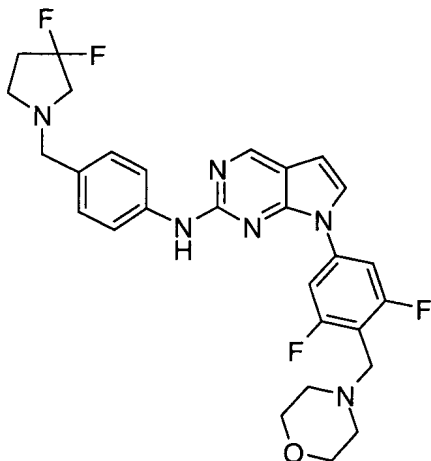
實例 470: 1-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基]-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 3.91$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$

實例 471: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-

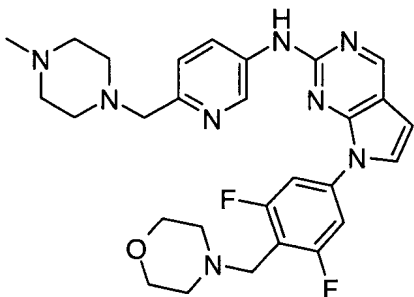
d]嘧啶-2-基]-[4-(3,3-二氟-4-嗎福啉-1-基甲基)-苯基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.19$ 分鐘 (方法

F); MS-ES: $(M+H)^+ = 541$

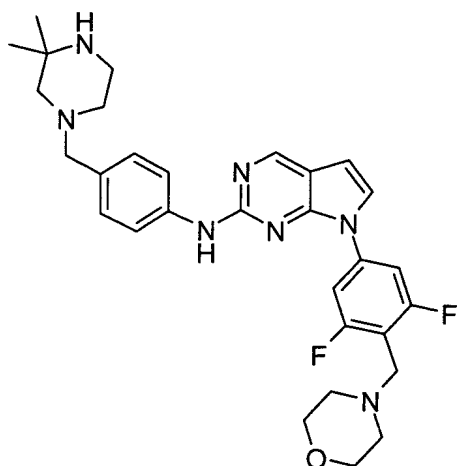
實例 472: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.12$ 分鐘 (方法

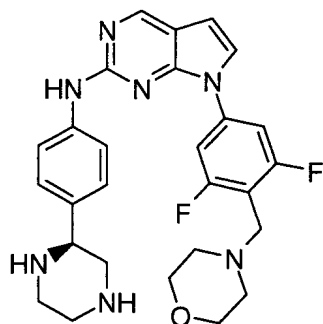
E2); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$

實例 473: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



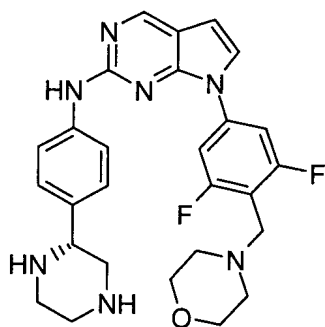
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = .01$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$

實例 474: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((S)-4-六氫吡啶-2-基-苯基)-胺



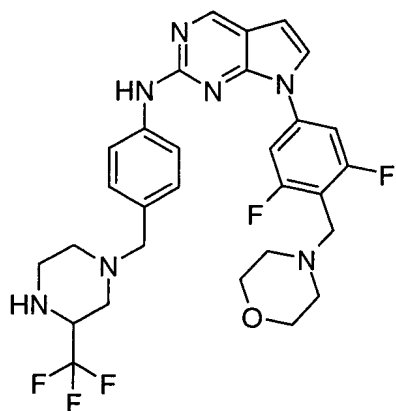
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。關於此合成所使用之苯胺係經由 Boc-保護、硝基還原作用及對掌性分離 (其他對掌異構物用於實例 475)，製自 2-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶 (外消旋)。HPLC: $t_R = 0.68$ 分鐘 (方法 E2); MS-ES: $(M+H)^+ = 506$

實例 475: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((R)-4-六氫吡啶-2-基-苯基)-胺



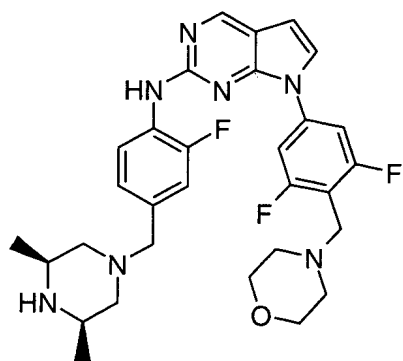
此化合物係類似實例2製成，且表示實例474之對掌異構物。HPLC： $t_R = 0.68$ 分鐘(方法E2)；MS-ES： $(M+H)^+ = 506$

實例476：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)



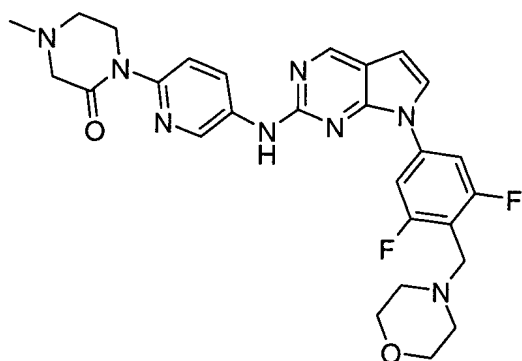
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.24$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 588$

實例477：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基]-胺



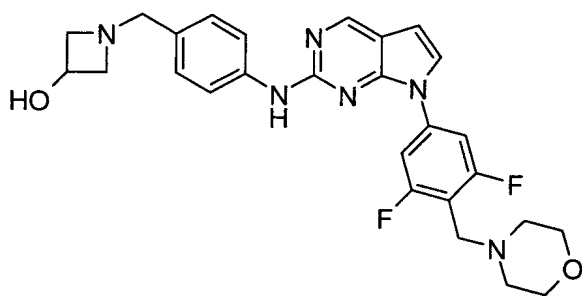
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.06$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 566$

實例 478: 1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-4-甲基-六氫吡啶-2-酮



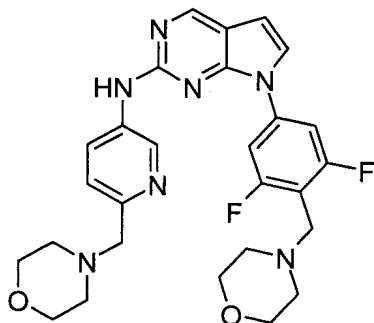
此化合物係得自 1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮 (實例 470) 與甲醛及氰基硼氫化鈉，在甲醇與 DCM 2:1 中，於室溫下之反應。HPLC: $t_R = 3.94$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 535$

實例 479: 1-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-一氫四環-3-醇



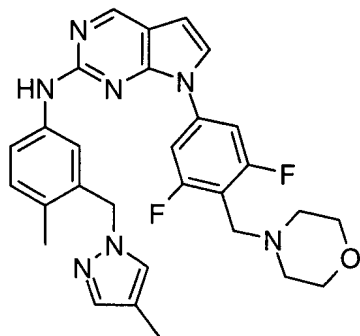
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 3.97$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 507$

實例480：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 1.20$ 分鐘(方法E2)；MS-ES： $(M+H)^+ = 522$

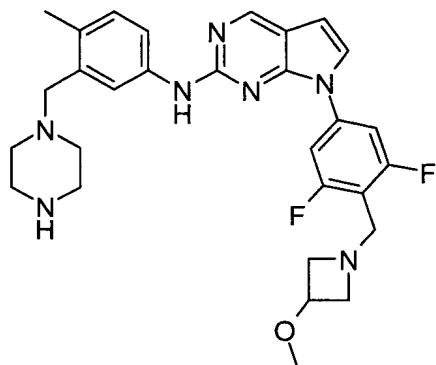
實例481：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 8.11$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 530$ ；TLC*： $R_f = 0.67$

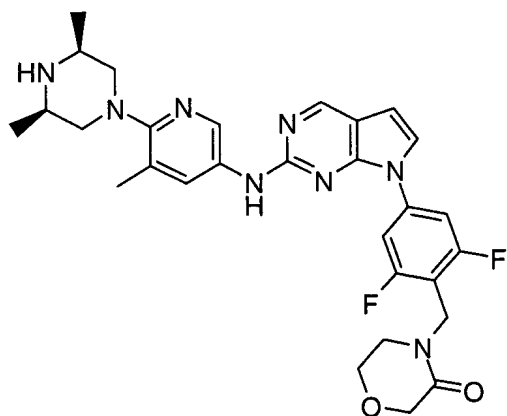
實例482：{7-[3,5-二氟-4-(3-甲氧基-1-氣四環-1-基甲基)-苯基]-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺



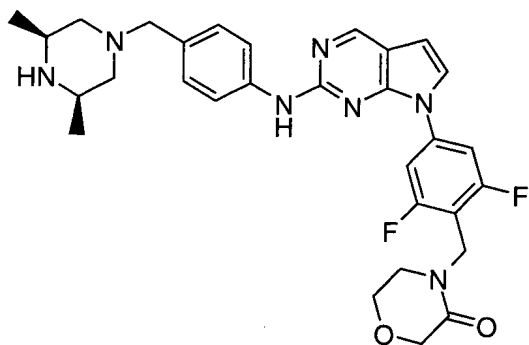
此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以TFA在CH₂Cl₂中達成。HPLC： t_R = 4.05分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 534$

實例483：4-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉-3-酮



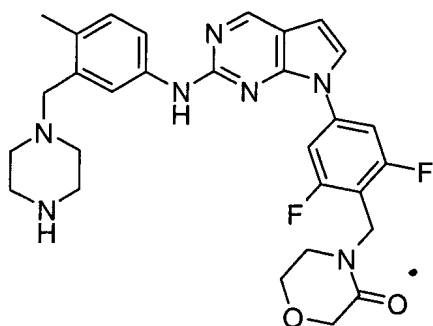
此化合物係類似實例2製成。HPLC： t_R = 4.58分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 563$

實例484：4-(4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉-3-酮



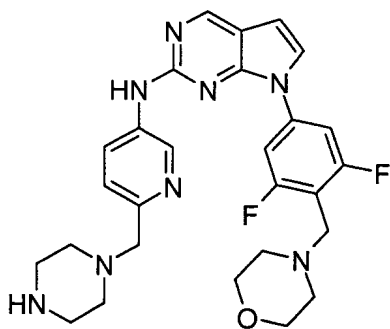
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.40$ 分鐘 (方法 F); MS-ES: $(M+H)^+ = 562$

實例 485: 4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3,6-二氫吡啶-1-基甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-3-酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 4.44$ 分鐘 (方法 F); MS-ES: $(M+H)^+ = 548$

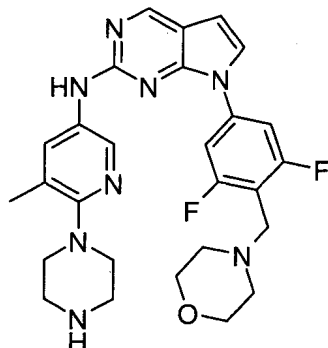
實例 486: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氫吡啶-1-基甲基-吡啶-3-基)-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 1.12$ 分鐘 (方法

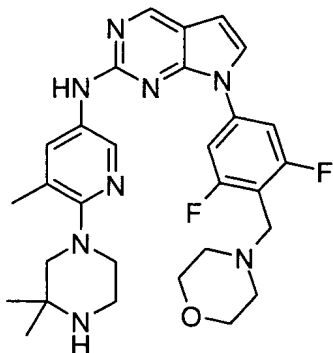
E) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 521$

實例 487 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(5-甲基-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺



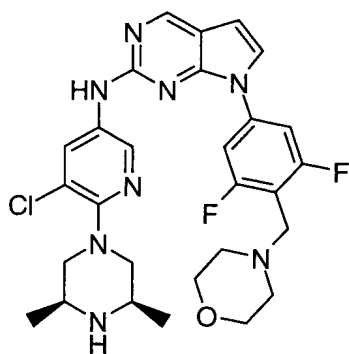
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC : $t_R = 3.99$ 分鐘 (方法 C) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 521$

實例 488 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺



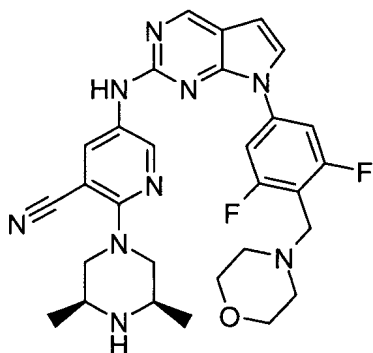
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC : $t_R = 4.16$ 分鐘 (方法 C) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 549$

實例 489 : [5-氯基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



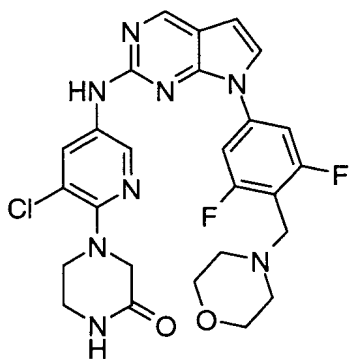
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.42$ 分鐘(方法F)；MS-ES： $(M+H)^+ = 569$

實例 490：5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-菸鹼腈



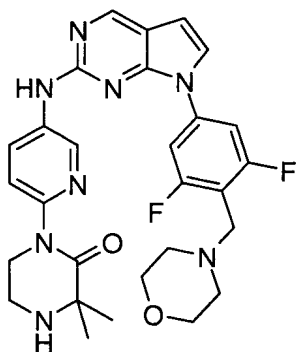
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.34$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 560$

實例 491：4-{3-氯基-5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮



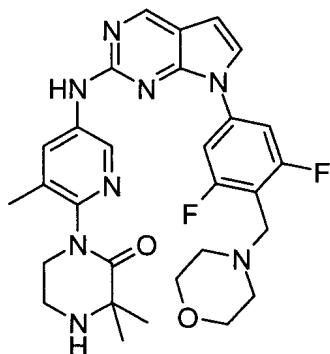
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.56$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 555$

實例 492：1-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基]-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮



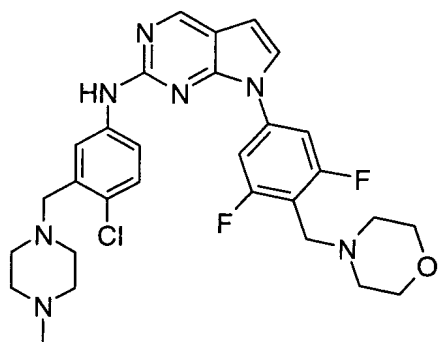
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.04$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 493：1-[5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-3-甲基-吡啶-2-基]-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮



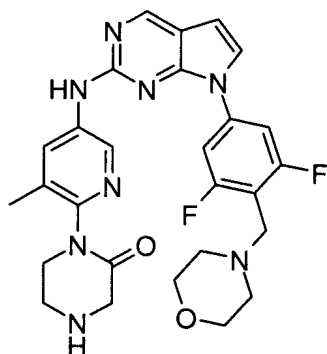
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 3.54$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 563$

實例 494：[4-氯基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



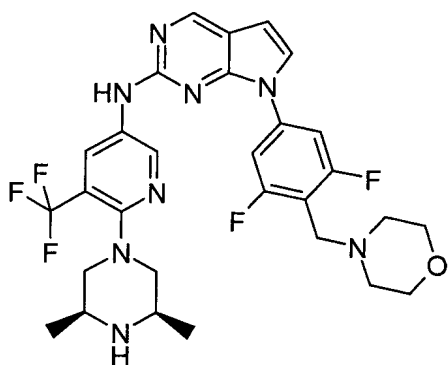
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 7.25$ 分鐘(方法B)；MS-ES： $(M+H)^+ = 568$

實例495：1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-3-甲基-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮



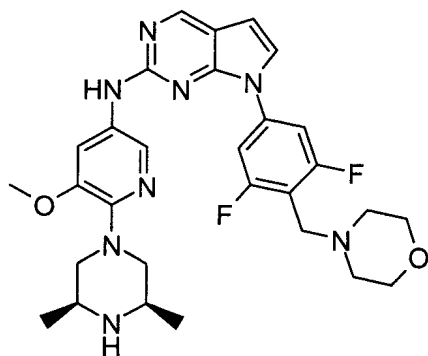
此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以TFA在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC： $t_R = 3.98$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

實例496：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基]-胺



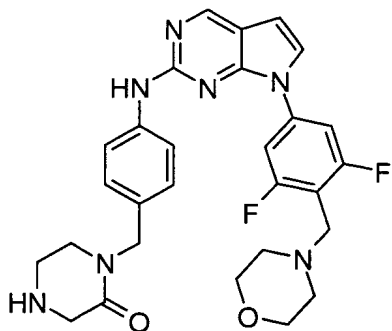
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.67$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 603$

實例 497：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.07$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 565$

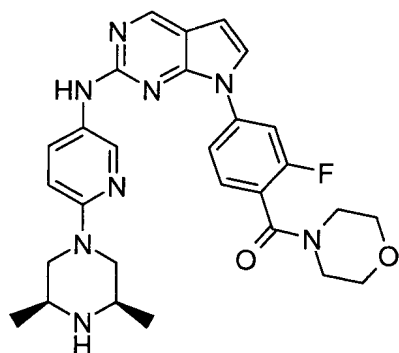
實例 498：1-[4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基]-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之

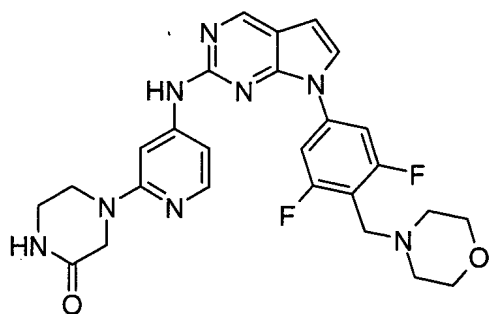
六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 3.96$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 534$

實例 499: (4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮



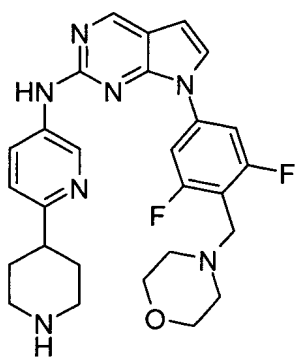
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.27$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 531$

實例 500: 4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC: $t_R = 4.20$ 分鐘 (方法 C); MS-ES: $(M+H)^+ = 521$

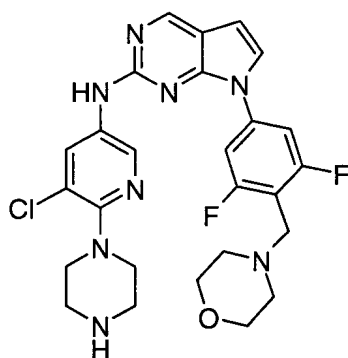
實例 501: [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1',2',3',4',5',6'-六氫-[2,4']聯吡啶基-5-基)-胺



此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 3.92$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES: $(M+H)^+ =$

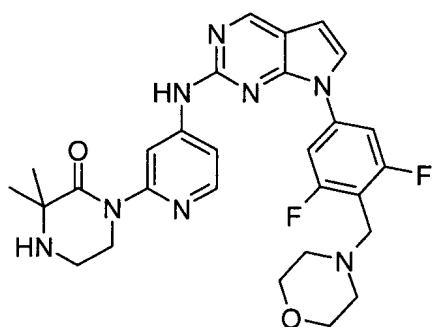
506

實例 502: (5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-胺



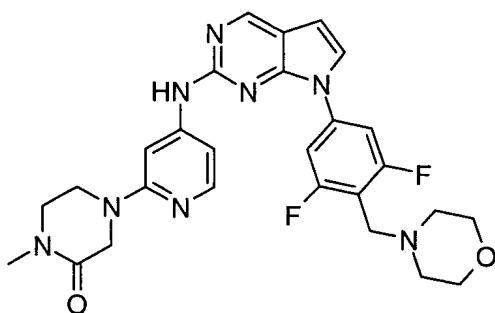
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之六氫吡啶衍生物製成。最後去除保護係於室溫下以 TFA 在 CH_2Cl_2 中達成。HPLC: $t_R = 4.27$ 分鐘 (方法 C)；MS-ES: $(M+H)^+ =$
541

實例 503: 1-[4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-吡啶-2-基]-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮



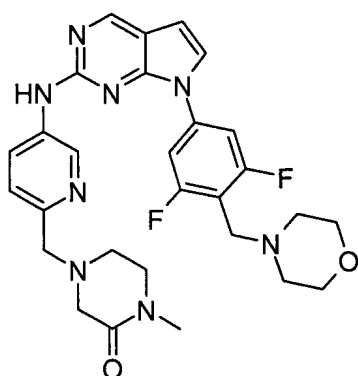
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.00$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 504：4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



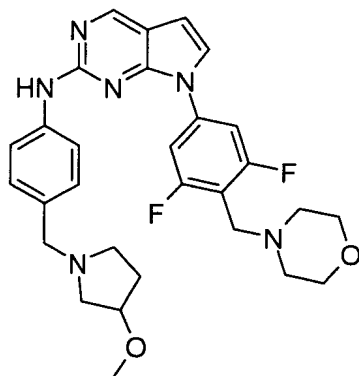
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.23$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

實例 505：4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基甲基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮



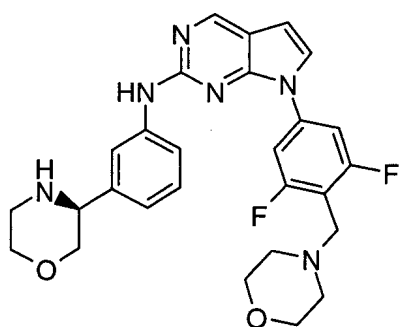
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 4.06$ 分鐘(方法C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$

實例 506：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)



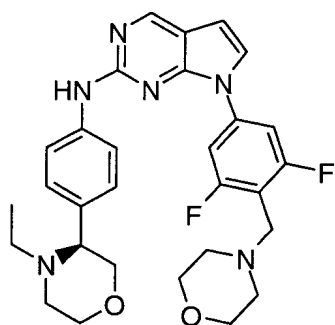
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 4.17$ 分鐘(方法 C)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

實例 507：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((S)-3-嗎福啉-3-基-苯基)-胺



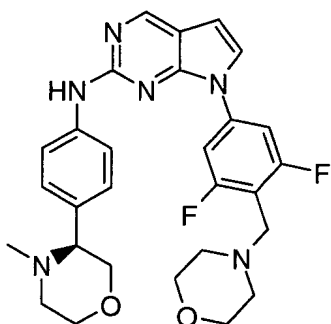
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之嗎福啉衍生物製成。最後去除保護係於 60°C 下以 HCl 在 EtOH 中達成。HPLC： $t_R = 0.60$ 分鐘(方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 507$

實例 508：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-((S)-4-乙基-嗎福啉-3-基)-苯基]-胺



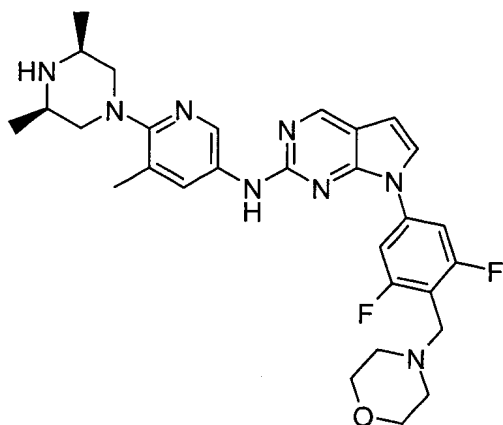
此化合物係藉由將 [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-((S)-3-嗎福啉-3-基-苯基)-胺 (實例 507)，以乙醛，在甲醇與氰基硼氫化鈉中，於室溫至 60°C 下處理而獲得。HPLC： $t_R = 0.63$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 535$

實例 509：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-[4-((S)-4-甲基-嗎福啉-3-基)-苯基]-胺



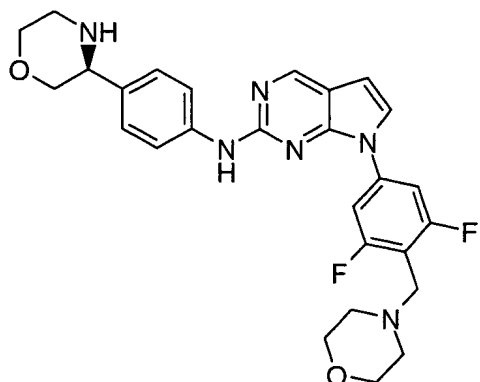
此化合物係藉由將 [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-((S)-3-嗎福啉-3-基-苯基)-胺 (實例 507)，以甲醛，在甲醇與氰基硼氫化鈉中，於室溫至 60°C 下處理而獲得。HPLC： $t_R = 0.61$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 521$

實例 510：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺



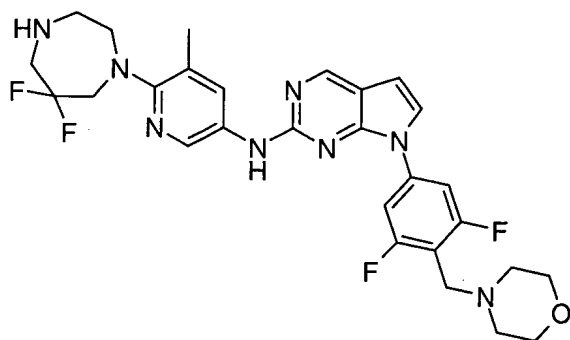
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 0.61$ 分鐘(方法G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 549$ ；TLC (10% 甲醇/90% 二氯甲烷/1% 氨)： $R_f = 0.18$

實例 511：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎福啉-3-基-苯基)-胺



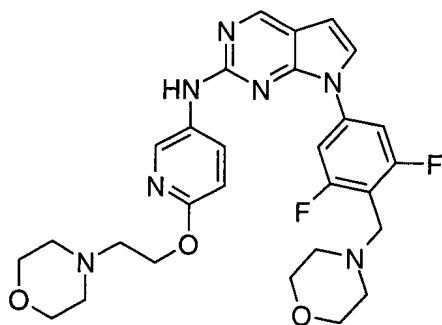
此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之嗎福啉衍生物製成。最後去除保護係於60°C下以EtOH中之1.25M HCl達成。HPLC： $t_R = 0.61$ 分鐘(方法G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 507$ ；TLC (10% 甲醇/90% 二氯甲烷/1% 氨)： $R_f = 0.50$

實例 512：[6-(6,6-二氟-[1,4]二氮七園烷-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



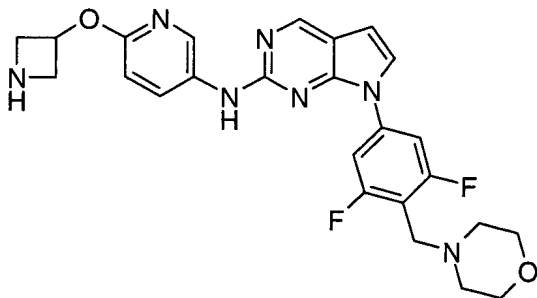
此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 0.65$ 分鐘(方法G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 571$

實例513：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-胺



此化合物係類似實例2製成。HPLC： $t_R = 0.59$ 分鐘(方法G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 552$

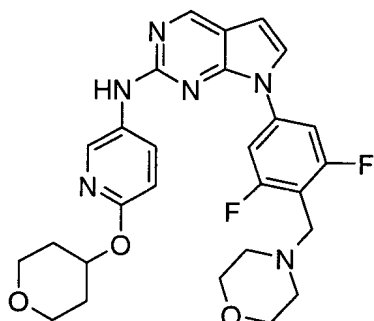
實例514：[6-(一氮四環-3-基氧基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



此化合物係類似實例2，在步驟2.2中，使用Boc-保護之一氮四環衍生物製成。最後去除保護係於60°C下以EtOH中之1.25M HCl達成。HPLC： $t_R = 0.55$ 分鐘(方法G)；MS-ES：

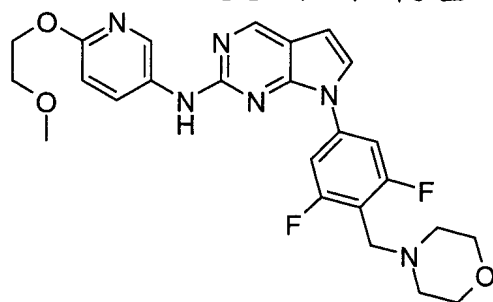
$(M+H)^+ = 538$

實例 515：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(四氫呋喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-胺



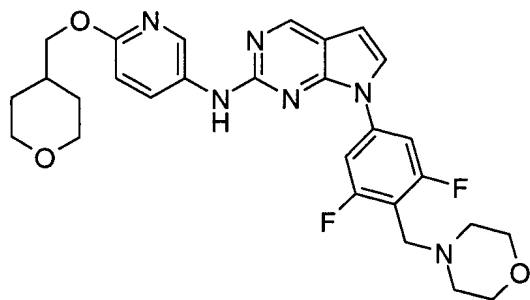
此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.71$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 523$

實例 516：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.67$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES： $(M+H)^+ = 497$

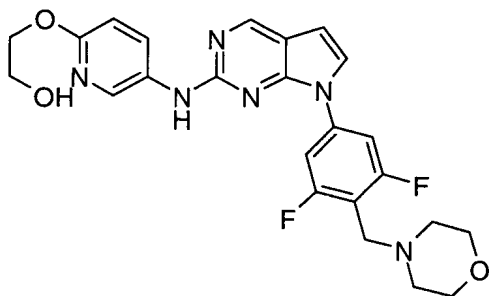
實例 517：[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(四氫呋喃-4-基甲氧基)-吡啶-3-基]-胺



此化合物係類似實例 2 製成。HPLC： $t_R = 0.74$ 分鐘 (方法

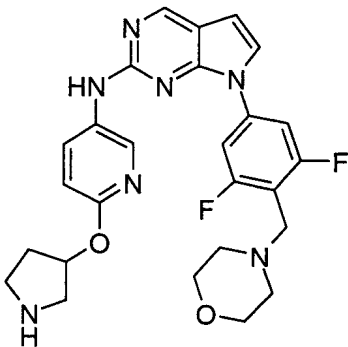
G) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 537$

實例 518 : 2-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基氧基}-乙醇



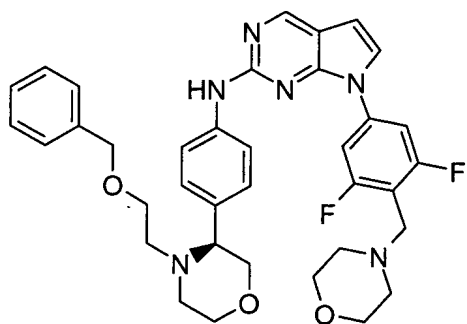
此化合物係類似實例 2，於步驟 2.2 中，使用 TBDPS-保護之醇衍生物製成。最後去除保護係在室溫下以 THF 中之 1M TBAF 達成。HPLC : $t_R = 0.60$ 分鐘 (方法 G)，且 MS-ES : $(M+H)^+ = 483$ 。

實例 519 : [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(四氫吡咯-3-基氧基)-吡啶-3-基]-胺 (外消旋)



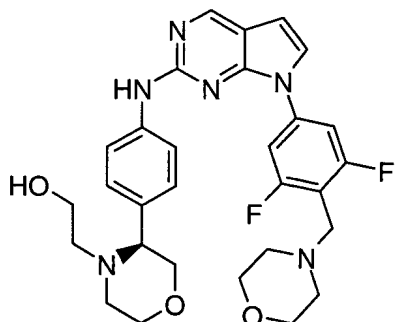
此化合物係類似實例 2，在步驟 2.2 中，使用 Boc-保護之四氫吡咯衍生物製成。最後去除保護係於 50°C 下以 EtOH 中之 1.25M HCl 達成。HPLC : $t_R = 0.58$ 分鐘 (方法 G) ; MS-ES : $(M+H)^+ = 508$

實例 520 : {4-[(S)-4-(2-苄氧基-乙基)-嗎福啉-3-基]-苯基}-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



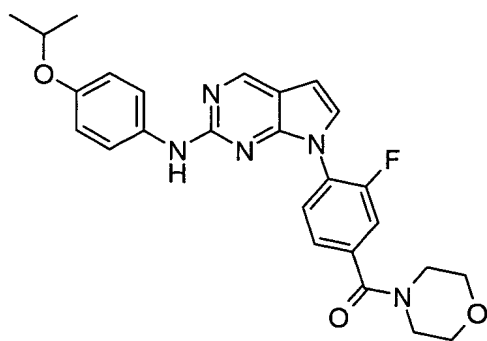
此化合物係藉由將 [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎福啉-3-基-苯基)-胺 (實例 511)，以苄氧基乙醛，在甲醇與氰基硼氫化鈉中，於 60°C 下處理而獲得。HPLC: $t_R = 0.78$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES: $(M+H)^+ = 641$

實例 521: 2-((S)-3-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基)-乙醇



此化合物係藉由將 [7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-((S)-4-嗎福啉-3-基-苯基)-胺 (實例 511)，以 (第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-乙醛，在甲醇與氰基硼氫化鈉中，於 60°C 下處理，接著以 TBAF 在 THF 中去除保護而獲得。HPLC: $t_R = 0.60$ 分鐘 (方法 G)；MS-ES: $(M+H)^+ = 551$

實例 522: {3-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮



此化合物係類似實例3製成。HPLC： $t_R = 1.60$ 分鐘(方法A)；MS-ES： $(M+H)^+ = 476$ 。

實例523：軟膠囊

5000個軟明膠膠囊，各包含0.05克先前實例中所提及式I化合物之一作為活性成份，係按下述製成：使250克經粉碎之活性成份懸浮於2升Lauroglykol[®](月桂酸丙二醇酯，Gattefosse S.A., Saint Priest, France)中，並在濕式粉磨機中研磨。然後，將此混合物之0.419克部份使用膠囊-填充機器引進軟明膠膠囊中。

檢測

本發明之化合物係經檢測，以度量其抑制JAK2及無論是STAT1或STAT5移位作用途徑之能力，如上述。其結果係提供於表2中：

表2：JAK2與STAT1/STAT5移位作用途徑之抑制

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]	實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
1	<0.003	0.0435	n.d.	8	< 0.003	0.032	n.d.
2	0.0032	0.19	n.d.	9	< 0.003	n.d.	n.d.
3	0.0094	0.0985	n.d.	10	< 0.003	n.d.	n.d.
4	0.0022	0.0367	n.d.	11	0.19	n.d.	n.d.
5	< 0.003	n.d.	n.d.	12	< 0.003	n.d.	n.d.
6	< 0.003	n.d.	n.d.	13	0.0038	0.032	n.d.
7	0.0062	0.2545	n.d.	14	2.1	n.d.	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
15	0.0085	n.d.	n.d.
16	< 0.003	0.025	n.d.
17	< 0.003	0.0205	n.d.
18	< 0.003	n.d.	n.d.
19	0.0069	n.d.	n.d.
20	0.0039	n.d.	n.d.
21	0.023	n.d.	n.d.
22	0.17	n.d.	n.d.
23	0.0036	n.d.	n.d.
24	0.0035	n.d.	n.d.
25	< 0.003	n.d.	n.d.
26	< 0.003	n.d.	n.d.
27	< 0.003	0.085	n.d.
28	0.004	n.d.	n.d.
29	< 0.003	0.091	n.d.
30	< 0.003	0.2045	n.d.
31	< 0.003	0.046	n.d.
32	0.0054	n.d.	n.d.
33	< 0.003	n.d.	n.d.
34	< 0.003	0.0695	n.d.
35	0.0049	n.d.	n.d.
36	< 0.003	0.0109	n.d.
37	< 0.003	n.d.	n.d.
38	0.0045	n.d.	n.d.
39	0.014	1.3695	n.d.
40	< 0.003	0.155	n.d.
41	< 0.003	0.075	n.d.
42	0.0031	0.17	n.d.
43	< 0.003	0.35	n.d.
44	< 0.003	0.1425	n.d.
45	0.0061	n.d.	n.d.
46	0.038	n.d.	n.d.
47	< 0.003	0.073	n.d.
48	0.027	4.213	n.d.
49	0.014	0.878	n.d.
50	< 0.003	0.184	n.d.
51	< 0.003	n.d.	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
52	< 0.003	n.d.	n.d.
53	< 0.003	0.0905	n.d.
54	0.0044	3.1085	n.d.
55	0.02	n.d.	n.d.
56	0.032	4.675	n.d.
57	< 0.003	0.7725	n.d.
58	0.012	5.295	n.d.
59	0.0065	0.92	n.d.
60	0.0081	4.0785	n.d.
61	0.0071	0.835	n.d.
62	0.18	5.39	n.d.
63	0.073	n.d.	n.d.
64	< 0.003	0.04	n.d.
65	0.0054	0.0995	n.d.
66	0.0035	0.0755	n.d.
67	< 0.003	0.039	n.d.
68	< 0.003	0.105	n.d.
69	0.0048	n.d.	n.d.
70	0.0056	0.275	n.d.
71	0.0068	0.362	n.d.
72	0.0037	0.75	n.d.
73	< 0.003	0.0805	n.d.
74	< 0.003	0.0755	n.d.
75	< 0.003	0.0825	n.d.
76	0.038	0.9345	n.d.
77	0.038	2.62	n.d.
78	0.029	0.545	n.d.
79	0.0048	0.257	n.d.
80	0.43	10	n.d.
81	0.018	2.7	n.d.
82	0.0041	0.86	n.d.
83	< 0.003	0.46	n.d.
84	< 0.003	0.275	n.d.
85	0.0038	3.505	n.d.
86	0.008	12.975	n.d.
87	0.0038	18.3	n.d.
88	0.0089	3.27	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
89	< 0.003	0.41	n.d.
90	0.0034	0.715	n.d.
91	< 0.003	0.435	n.d.
92	0.0042	0.26	n.d.
93	< 0.003	0.191	n.d.
94	0.0038	0.259	n.d.
95	0.0165	2.365	n.d.
96	0.0485	26.2	n.d.
97	0.0094	1.455	n.d.
98	0.0056	0.575	n.d.
99	0.0039	0.555	n.d.
100	< 0.003	0.51	n.d.
101	< 0.003	0.18	n.d.
102	< 0.003	0.275	n.d.
103	< 0.003	0.22	n.d.
104	0.0036	0.865	n.d.
105	0.0115	5.845	n.d.
106	0.033	8.385	n.d.
107	0.0081	1.835	n.d.
108	0.0066	1.685	n.d.
109	0.0083	0.3105	n.d.
110	0.0135	1.1125	n.d.
111	0.0145	0.8465	n.d.
112	< 0.003	0.073	n.d.
113	0.0042	0.108	n.d.
114	0.0059	0.2015	n.d.
115	0.016	0.7145	n.d.
116	0.0125	0.563	n.d.
117	0.0094	0.384	n.d.
118	0.075	1.515	n.d.
119	0.088	1.757	n.d.
120	0.155	7.851	n.d.
121	0.0155	0.152	n.d.
122	0.0033	0.1645	n.d.
123	0.028	0.8025	n.d.
124	0.085	2.155	n.d.
125	< 0.003	0.12	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
126	0.011	1.6225	n.d.
127	0.0105	0.7205	n.d.
128	0.12	3.6775	n.d.
129	0.009	0.471	n.d.
130	0.115	8.412	n.d.
131	0.016	1.502	n.d.
132	0.0405	6.2805	n.d.
133	0.0071	0.573	n.d.
134	0.0205	1.875	n.d.
135	0.0049	0.42	n.d.
136	0.011	0.775	n.d.
137	0.0033	0.15	n.d.
138	< 0.003	0.165	n.d.
139	0.011	0.63	n.d.
140	0.0045	0.31	n.d.
141	< 0.003	0.13	n.d.
142	< 0.003	0.101	n.d.
143	< 0.003	0.195	n.d.
144	0.0047	0.475	n.d.
145	0.007	0.365	n.d.
146	0.03	2.51	n.d.
147	< 0.003	0.033	n.d.
148	0.0079	0.047	n.d.
149	0.13	1.509	n.d.
150	0.0045	0.0645	n.d.
151	0.0057	0.2285	n.d.
152	0.0035	0.168	n.d.
153	< 0.003	0.0175	n.d.
154	0.25	6.435	n.d.
155	0.2	3.275	n.d.
156	0.013	0.06	n.d.
157	0.0061	0.13	n.d.
158	0.0094	0.265	n.d.
159	0.0465	1.123	n.d.
160	0.0418	0.973	n.d.
161	0.87	9.348	n.d.
162	0.305	9.695	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
163	0.295	23.495	n.d.
164	0.23	10.725	n.d.
165	< 0.003	0.125	n.d.
166	0.0034	0.145	n.d.
167	0.039	2.07	n.d.
168	0.0305	3.905	n.d.
169	0.0043	0.093	n.d.
170	0.017	0.3745	n.d.
171	< 0.003	0.26	n.d.
172	< 0.003	0.22	n.d.
173	0.0055	0.235	n.d.
174	< 0.003	0.15	n.d.
175	< 0.003	0.275	n.d.
176	0.0073	1.55	n.d.
177	0.0053	1.035	n.d.
178	0.0091	0.79	n.d.
179	0.0104	1.515	n.d.
180	< 0.003	0.12	n.d.
181	0.0155	16.6	n.d.
182	< 0.003	0.125	n.d.
183	0.0033	0.095	n.d.
184	< 0.003	0.035	n.d.
185	< 0.003	0.29	n.d.
186	< 0.003	0.095	n.d.
187	< 0.003	0.055	n.d.
188	< 0.003	0.06	n.d.
189	0.0095	0.846	n.d.
190	0.0052	0.439	n.d.
191	0.0285	3.9175	n.d.
192	0.0115	1.488	n.d.
193	0.0084	0.351	n.d.
194	< 0.003	0.2015	n.d.
195	0.0053	0.3525	n.d.
196	< 0.003	0.176	n.d.
197	< 0.003	0.09	n.d.
198	< 0.003	n.d.	n.d.
199	< 0.003	0.222	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
200	0.0037	n.d.	n.d.
201	< 0.003	0.199	n.d.
202	0.0045	0.198	n.d.
203	0.0074	0.4125	n.d.
204	< 0.003	n.d.	n.d.
205	0.005	n.d.	n.d.
206	< 0.003	n.d.	n.d.
207	< 0.003	n.d.	n.d.
208	0.0048	0.442	n.d.
209	0.125	n.d.	n.d.
210	0.0058	0.634	n.d.
211	0.0059	n.d.	n.d.
212	< 0.003	0.1055	n.d.
213	0.0059	0.7275	n.d.
214	0.0051	0.643	n.d.
215	0.42	10	n.d.
216	0.0033	0.579	n.d.
217	0.0073	0.993	n.d.
218	1.05	10	n.d.
219	0.0077	0.518	n.d.
220	0.011	0.88	n.d.
221	0.0047	0.36	n.d.
222	0.29	n.d.	n.d.
223	0.0092	0.455	n.d.
224	0.0085	1.075	n.d.
225	0.0074	0.4335	n.d.
226	0.0105	0.666	n.d.
227	0.0415	n.d.	n.d.
228	0.0565	n.d.	n.d.
229	0.021	1.5765	n.d.
230	0.0205	2.475	n.d.
231	0.0032	0.2575	n.d.
232	0.019	1.16	n.d.
233	0.0064	1.182	n.d.
234	0.0081	0.91	n.d.
235	0.056	n.d.	n.d.
236	0.046	n.d.	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
237	0.007	2.555	n.d.
238	0.0111	0.785	n.d.
239	0.0039	0.66	n.d.
240	0.0052	0.73	n.d.
241	0.0054	0.37	n.d.
242	0.0043	0.355	n.d.
243	< 0.003	0.225	n.d.
244	< 0.003	0.43	n.d.
245	< 0.003	0.43	n.d.
246	0.028	3.995	n.d.
247	0.0037	0.255	n.d.
248	0.024	4.27	n.d.
249	0.0043	0.815	n.d.
250	0.0091	0.94	n.d.
251	0.0061	0.45	n.d.
252	0.0033	0.34	n.d.
253	0.0071	0.13	n.d.
254	< 0.003	n.d.	n.d.
255	0.0069	0.115	n.d.
256	< 0.003	0.115	n.d.
257	0.01	0.15	n.d.
258	< 0.003	0.08	n.d.
259	< 0.003	0.08	n.d.
260	0.005	0.28	n.d.
261	0.012	0.18	n.d.
262	0.0042	0.285	n.d.
263	< 0.003	0.055	n.d.
264	< 0.003	0.165	n.d.
265	< 0.003	0.04	n.d.
266	0.0084	0.15	n.d.
267	< 0.003	0.05	n.d.
268	0.0078	0.21	n.d.
269	0.01	0.465	n.d.
270	0.0043	0.035	n.d.
271	0.0031	0.065	n.d.
272	0.011	0.175	n.d.
273	0.006	0.19	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
274	0.0072	0.52	n.d.
275	0.007	n.d.	n.d.
276	0.12	n.d.	n.d.
277	0.0083	n.d.	n.d.
278	0.011	n.d.	n.d.
279	0.004	n.d.	n.d.
280	0.0035	n.d.	n.d.
281	0.024	n.d.	n.d.
282	0.082	n.d.	n.d.
283	0.023	n.d.	n.d.
284	0.0037	n.d.	n.d.
285	< 0.003	n.d.	n.d.
286	0.0106	0.285	n.d.
287	0.0465	0.441	n.d.
288	< 0.003	0.0675	n.d.
289	< 0.017	0.2315	n.d.
290	< 0.003	0.037	n.d.
291	< 0.003	0.054	n.d.
292	< 0.003	0.0125	n.d.
293	< 0.003	0.008	n.d.
294	< 0.003	0.415	n.d.
295	0.0145	0.795	n.d.
296	< 0.003	1.105	n.d.
297	0.03	2.145	n.d.
298	0.023	2.21	n.d.
299	0.0185	0.145	n.d.
300	0.0175	2.03	n.d.
301	< 0.003	0.05	n.d.
302	0.0061	0.085	n.d.
303	0.0049	0.295	n.d.
304	0.0135	1.485	n.d.
305	0.026	2.675	n.d.
306	0.0395	0.55	n.d.
307	0.014	0.12	n.d.
308	< 0.003	0.015	n.d.
309	0.78	4.155	n.d.
310	0.0064	0.57	n.d.

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳-l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳-l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳-l-1]
311	0.031	1.4	n.d.
312	0.013	0.565	n.d.
313	0.0037	n.d.	n.d.
314	< 0.003	n.d.	n.d.
315	< 0.003	n.d.	n.d.
316	0.073	n.d.	n.d.
317	0.94	n.d.	n.d.
318	< 0.003	n.d.	n.d.
319	< 0.003	n.d.	n.d.
320	0.0095	n.d.	n.d.
321	< 0.003	n.d.	n.d.
322	< 0.003	n.d.	n.d.
323	0.0032	n.d.	n.d.
324	0.026	n.d.	n.d.
325	0.025	n.d.	n.d.
326	< 0.003	n.d.	n.d.
327	< 0.003	n.d.	n.d.
328	0.016	n.d.	n.d.
329	0.004	n.d.	n.d.
330	0.014	n.d.	n.d.
331	0.003	n.d.	0.0028
332	0.003	0.375	0.073
333	0.0039	0.53	n.d.
334	0.003	0.26	n.d.
335	0.0093	0.36	n.d.
336	0.0036	0.205	n.d.
337	0.0061	0.185	n.d.
338	0.0039	0.135	n.d.
339	0.0037	0.285	n.d.
340	0.0072	0.27	n.d.
341	0.003	n.d.	n.d.
342	0.003	0.4788	n.d.
343	0.003	0.1512	n.d.
344	0.003	n.d.	n.d.
345	0.0033	n.d.	n.d.
346	0.003	n.d.	0.0028
347	0.003	n.d.	0.0133

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳-l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳-l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳-l-1]
348	0.0062	n.d.	n.d.
349	0.016	n.d.	n.d.
350	0.003	n.d.	0.0218
351	0.0043	n.d.	0.0013
352	0.003	n.d.	0.0221
353	0.0049	n.d.	0.017
354	0.003	n.d.	0.0013
355	0.0037	n.d.	0.0053
356	0.0032	n.d.	0.0059
357	0.0069	n.d.	n.d.
358	0.0072	n.d.	0.059
359	0.0074	n.d.	0.135
360	0.0033	n.d.	0.0072
361	0.023	n.d.	0.2595
362	0.024	n.d.	0.152
363	0.0032	n.d.	0.011
364	0.003	n.d.	0.0028
365	0.0046	n.d.	0.043
366	0.0086	n.d.	0.065
367	0.0084	n.d.	0.144
368	0.0032	n.d.	n.d.
369	0.003	n.d.	0.057
370	0.003	n.d.	0.0313
371	0.013	n.d.	0.135
372	0.0047	n.d.	0.057
373	0.0043	n.d.	n.d.
374	0.0099	n.d.	n.d.
375	0.0065	n.d.	0.0077
376	0.003	n.d.	0.067
377	0.049	n.d.	>2.6
378	0.013	n.d.	0.045
379	0.011	n.d.	n.d.
380	0.0032	n.d.	0.046
381	0.003	n.d.	0.043
382	0.0035	n.d.	0.121
383	0.0051	n.d.	0.0061
384	0.003	n.d.	0.012

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
385	0.003	n.d.	0.0655
386	0.11	n.d.	0.101
387	0.0096	n.d.	0.0455
388	0.003	n.d.	n.d.
389	0.003	n.d.	n.d.
390	0.015	n.d.	0.104
391	0.0049	n.d.	0.15
392	0.003	n.d.	0.068
393	0.013	n.d.	0.052
394	0.003	n.d.	0.0016
395	0.003	n.d.	0.017
396	0.003	n.d.	0.147
397	0.003	n.d.	0.013
398	0.003	n.d.	0.245
399	0.003	n.d.	0.0066
400	0.007	n.d.	0.0017
401	0.007	n.d.	0.1385
402	0.003	n.d.	1.372
403	0.003	n.d.	0.0225
404	0.0056	n.d.	0.141
405	0.003	n.d.	0.0032
406	0.004	n.d.	>4
407	0.003	n.d.	0.305
408	0.003	n.d.	0.0092
409	0.003	n.d.	0.0816
410	0.003	n.d.	0.0083
411	0.003	n.d.	0.0026
412	0.003	n.d.	0.0265
413	0.003	n.d.	0.0285
414	0.003	n.d.	0.0042
415	0.003	n.d.	0.0069
416	0.003	n.d.	n.d.
417	0.003	n.d.	0.005
418	0.0046	n.d.	0.016
419	0.0043	n.d.	0.0385
420	0.003	n.d.	n.d.
421	0.003	n.d.	0.0027

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
422	0.003	n.d.	0.0057
423	0.003	n.d.	0.0059
424	0.003	n.d.	0.009
425	0.003	n.d.	0.0036
426	0.003	n.d.	0.0183
427	0.003	n.d.	0.0332
428	0.003	n.d.	0.0107
429	0.003	n.d.	0.041
430	0.003	n.d.	0.0036
431	0.0032	n.d.	0.0235
432	0.003	n.d.	0.0004
433	0.003	n.d.	0.0063
434	0.003	n.d.	0.0315
435	0.003	n.d.	0.0034
436	0.003	n.d.	0.0061
437	0.0033	n.d.	n.d.
438	0.003	n.d.	n.d.
439	0.019	n.d.	n.d.
440	0.0032	n.d.	0.061
441	0.003	0.045	n.d.
442	0.003	n.d.	n.d.
443	0.003	0.0095	n.d.
444	0.003	0.09	n.d.
445	0.043	n.d.	n.d.
446	0.0043	0.05	0.0013
447	0.0096	0.105	0.0118
448	0.005	n.d.	0.0074
449	0.003	n.d.	n.d.
450	0.003	n.d.	n.d.
451	0.0038	n.d.	0.024
452	0.0062	n.d.	0.0795
453	0.0041	n.d.	0.036
454	0.0045	n.d.	0.0535
455	0.0043	n.d.	0.038
456	0.003	n.d.	0.0019
457	0.003	n.d.	0.021
458	0.003	n.d.	0.0014

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
459	0.0051	n.d.	0.1045
460	0.003	n.d.	n.d.
461	0.003	n.d.	n.d.
462	0.003	n.d.	0.051
463	0.003	n.d.	0.048
464	0.003	n.d.	0.059
465	0.003	n.d.	0.0032
466	0.0079	n.d.	0.056
467	0.0046	n.d.	n.d.
468	0.003	n.d.	0.014
469	0.003	n.d.	0.025
470	0.061	n.d.	0.017
471	0.0035	n.d.	0.0315
472	0.0036	n.d.	0.092
473	0.003	n.d.	0.0123
474	0.003	n.d.	0.0086
475	0.003	n.d.	0.0053
476	0.003	n.d.	0.0345
477	0.017	n.d.	0.718
478	0.0055	n.d.	0.051
479	0.0035	n.d.	0.015
480	0.003	n.d.	0.071
481	0.0051	n.d.	n.d.
482	0.003	n.d.	0.15
483	0.003	n.d.	0.0123
484	0.003	n.d.	0.067
485	0.003	n.d.	0.11
486	0.003	n.d.	0.487
487	0.003	n.d.	0.0058
488	0.003	n.d.	0.0405
489	0.0007	n.d.	0.012
490	0.0034	n.d.	0.014
491	0.003	n.d.	0.015
492	0.0022	n.d.	0.0555

實例 #	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	STAT1/IC50 [微莫耳l-1]	STAT5/IC50 [微莫耳l-1]
493	0.003	n.d.	0.1045
494	0.003	n.d.	0.394
495	0.003	n.d.	0.051
496	0.003	n.d.	0.0972
497	0.003	n.d.	0.0077
498	0.003	n.d.	0.083
499	0.0048	n.d.	0.22
500	0.003	n.d.	0.016
501	0.003	n.d.	0.038
502	0.003	n.d.	0.017
503	0.003	n.d.	0.0275
504	0.003	n.d.	0.0815
505	0.0041	n.d.	0.06
506	0.003	n.d.	0.038
507	<0.003	n.d.	0.0002
508	0.0041	n.d.	0.0148
509	<0.003	n.d.	0.0431
510	0.003	n.d.	0.001
511	0.003	n.d.	0.0039
512	0.003	n.d.	0.014
513	0.0046	n.d.	0.116
514	0.025	n.d.	1.323
515	0.003	n.d.	0.054
516	0.0064	n.d.	0.119
517	0.003	n.d.	0.0695
518	0.003	n.d.	0.0395
519	0.0036	n.d.	0.0605
520	0.057	n.d.	0.543
521	0.003	n.d.	n.d.
522	0.008	2.89	n.d.

n.d. = 未測得

如表 2 中所示，實例 1 - 522 之化合物顯示 JAK2 抑制 IC50-

值在 $< 0.003 - 2.1$ 微莫耳 l-1 之範圍內，特別是在 $< 0.003 - 0.05$ 微莫耳 l-1 之範圍內。

本發明化合物係選擇性地抑制 JAK2，當與其他激酶例如 cMet、cKit、ALK 及 PDGFR α 比較時，如藉由表 3 之結果所示。

此化合物係在抗體為基礎之激酶磷醯化作用檢測中檢測，使用 cMet、cKit、ALK 及 PDGFR α 激酶之重組功能部位，與一般性磷醯基-酪胺酸肽受質。LanthaScreenTM 為時間解析螢光共振能轉移 (TR-FRET) 之偵測，使用鐳系元素螯合物，以度量各種結合配對物間之交互作用。在 TR-FRET 激酶檢測中，長壽命鐳系元素供體物種係被共軛至抗體，其係專一性地結合至以適當受體螢光團標識之激酶反應之經磷醯基化產物。此抗體所媒介之交互作用係使鐳系元素供體與受體產生接近，以致可發生共振能轉移，而造成 FRET 上之可測得增加。LanthaScreen 係於環境溫度下操作，且藉由添加終止溶液，接著為 Tb-標識之 P-20 抗體而被終止。於黑暗中培養之後，將板轉移至螢光讀取器，以供計數。化合物對酵素活性之作用係在所有檢測中得自線性發展曲線，且測定自一個讀數 (終點度量值)。

表 3：

實例#	JAK2/IC50 [微莫耳 l-1]	cMet/IC50 [微莫耳 l-1]	cKit/IC50 [微莫耳 l-1]	ALK/IC50 [微莫耳 l-1]	PDGFR α /IC50 [微莫耳 l-1]
96	0.0485	> 10	> 10	> 10	> 10
151	0.0057	> 10	> 10	> 10	> 10
184	< 0.003	> 10	> 10	> 10	> 10
203	0.0064	6.9	4.7	> 10	> 10

實例#	JAK2/IC50 [微莫耳l-1]	cMet/IC50 [微莫耳l-1]	cKit/IC50 [微莫耳l-1]	ALK/IC50 [微莫耳l-1]	PDGFRa/IC50 [微莫耳l-1]
235	0.056	> 10	> 10	> 10	> 10
238	0.0111	8.2	> 10	> 10	6.6
278	0.011	1.4	1.35	> 10	2.65
300	0.0175	> 10	3.4	> 10	7.7
301	< 0.003	3.6	4.75	> 10	5.6
311	0.031	> 10	> 10	> 10	> 10
332	0.001	7.567	1.552	9.05	6.7
372	0.0047	> 10	5.7	> 10	> 10
380	0.0032	5.4	1.7	> 10	5.3
382	0.0035	2.4	1.1	> 10	7.7
440	0.0032	> 10	> 10	> 10	> 10
446	0.0043	6	2.65	> 10	7.45
503	< 0.003	6.1	9.5	> 10	> 10
521	< 0.003	3.5	2.9	> 10	2.8

本發明之化合物係進一步經檢測，以度量其抑制 JAK1 之能力，如上述。實例 1 - 522 之化合物係於此項檢測中顯示 IC50-值在 < 0.003 - > 10 微莫耳 l-1 之範圍內。

本發明之化合物係進一步經檢測，以度量其抑制 JAK3 之能力，如上述。實例 1 - 522 之化合物係於此項檢測中顯示 IC50-值在 < 0.003 - > 10 微莫耳 l-1 之範圍內。

本發明之化合物係進一步經檢測，以度量其抑制 TYK2 之能力，如上述。實例 1 - 522 之化合物係於此項檢測中顯示 IC50-值在 < 0.003 - > 10 微莫耳 l-1 之範圍內。

序列表

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 雜環化合物

<130> 52213A

<140> 098103755

<141> 2009-02-05

<150> EP 08151137.0

<151> 2008-02-06

<160> 2

<170> 專利版本 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> FITC-標識之胰島素受體激酶受質IRS-1衍生物
(哺乳動物), 參閱J. Biol. Chem. 268(33), 125146-51 (1993)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 在C-末端之X為FITC-標識之胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 在N-末端之X為甘胺鹽基鹽胺 (Gly-NH₂)

<400> 1

Xaa	Lys	Lys	Ser	Arg	Gly	Asp	Tyr	Met	Thr	Met	Gln	Ile	Xaa
1				5					10				

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 關於JAK2與JAK3之FITC-標識之肽受質, Caliper
Sciences, Mountain View, California, USA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 在C-末端之X為FITC 標識之甘胺酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 在N-末端之X為離胺鹽基鹽胺 (Lys-NH₂)

<400> 2

Xaa	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Lys	Xaa
1				5					10					15

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98103755

※申請日：98.2.5

※IPC 分類：~~C07D~~;A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

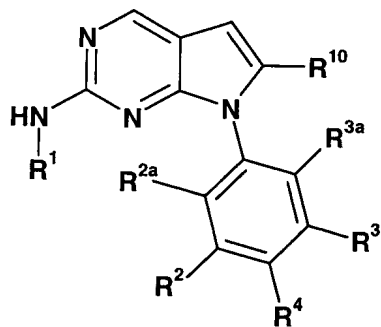
雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

C07D487/04 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物及其鹽

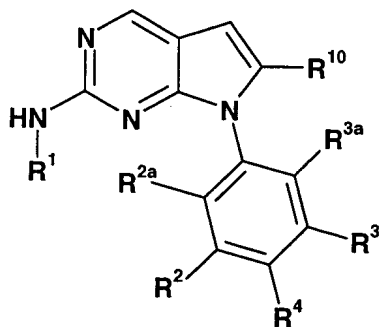


(I)

其中取代基均如本專利說明書中之定義，其製備方法；關於含有此種化合物之醫藥，特別是供使用於一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病中。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula I and salts thereof

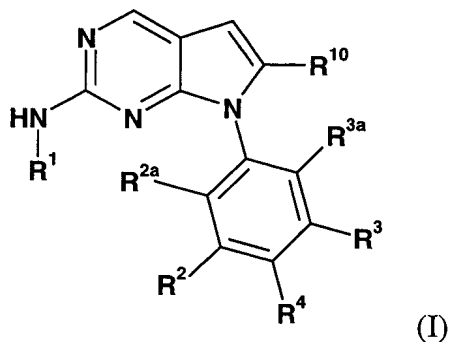


(I)

wherein the substituents are as defined in the specification, processes for the preparation thereof; to pharmaceuticals containing such compounds, in particular for the use in one or more Protein tyrosine kinase mediated diseases.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



其中

R^1 表示未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之環烷基；

R^2 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

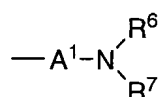
R^3 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

或 R^2 及 / 或 R^3 係被連接至 R^5 或 R^7 ，以形成經稠合至 R^2/R^3 所連接之苯環之環狀部份基團；

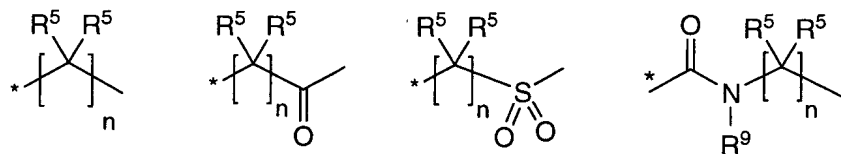
R^{2a} 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^{3a} 表示氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基；

R^4 表示以下基團：



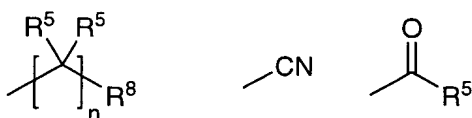
其中 A^1 表示下列基團之一：



其中經標示*之原子係結合至苯環；

或

R^4 表示下列基團之一：



R^5 互相獨立表示氫、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基，或和彼等所連接之碳一起形成環烷基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環

或

R^6 表示氫或視情況經取代之烷基，且

R^7 表示視情況經取代之烷基；

R^8 表示烷基、羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基氧基、環烷基氧基、鹵環烷基氧基、低碳烷基-磺醯基、低碳-鹵烷基-磺醯基、環烷基-磺醯基、鹵環烷基-磺醯基、低碳烷基-亞磺醯基、低碳鹵烷基-亞磺醯基、環烷基-亞磺醯基、鹵環烷基-亞磺醯基；

R^9 表示 H 或低碳烷基；

R^{10} 表示氫、低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、鹵環烷基；

n 表示 0, 1 或 2 ;

或其鹽。

2. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中

R^1 表示未經取代或經取代之雜環基或未經取代或經取代之芳基

其中該雜環基係選自不飽和、飽和或部份飽和雜環，其係為單環狀、雙環狀、三環狀或螺環狀，且具有 4 至 16 個環原子，其中一至四個雜原子係存在；

其中該芳基係選自芳族部份基團，具有 6 至 14 個環碳原子；

其中該取代基係獨立選自一或多個，較佳為一至四個下列部份基團：C₁-C₇-烷基、胺基-C₁-C₇-烷基、鹵基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷醯胺基-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷磺醯基-胺基-C₁-C₇-烷基、四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、酮基-四氫吡咯并-C₁-C₇-烷基、六氫吡啶基-C₁-C₇-烷基、六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、鹵基 C₁-C₇-烷基或 C₃-C₁₀-環烷基)-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-(胺基-C₁-C₇-烷基)-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、4-[N-單-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷胺基)-C₁-C₇-烷基]-六氫吡啶-1-基-C₁-C₇-烷基、嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、硫代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、S-單-或 S,S-二酮基-硫代嗎福啉基-C₁-C₇-烷基、胺甲醯基-C₁-C₇-烷基、[N-單-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺甲醯基]-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷亞磺醯基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷磺醯基-C₁-C₇-烷基、鹵

基、羥基、 C_1 - C_7 -烷氧基、胺基、N-單-或N,N-二- $(C_1$ - C_7 -烷基)-胺基、 C_1 - C_7 -烷醯胺基、四氫吡咯并、酮基-四氫吡咯并、六氫吡啶基、六氫吡啶-1-基、4- $(C_1$ - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷基、鹵基 C_1 - C_7 -烷基或 C_3 - C_{10} -環烷基)-六氫吡啶-1-基、4-(胺基- C_1 - C_7 -烷基)-六氫吡啶-1-基、4-[N-單-或N,N-二- $(C_1$ - C_7 -烷胺基)- C_1 - C_7 -烷基]-六氫吡啶-1-基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉基、 C_1 - C_7 -烷磺醯基胺基、胺甲醯基、N-單-或N,N-二- $(C_1$ - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷基、胺基- C_1 - C_7 -烷基及/或(N'-單-或N',N'-二- $(C_1$ - C_7 -烷基)-胺基- C_1 - C_7 -烷基)-胺甲醯基、四氫吡咯-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、六氫吡啶-1-羰基、4- $(C_1$ - C_7 -烷基)六氫吡啶-1-羰基、嗎福啉-1-羰基、硫代嗎福啉-1-羰基、S-酮基-或S,S-二酮基硫代嗎福啉-1-羰基、磺酸基、 C_1 - C_7 -烷磺醯基、 C_1 - C_7 -烷亞磺醯基、胺磺醯基、N-單-或N,N-二- $(C_1$ - C_7 -烷基)-胺磺醯基、嗎福啉基磺醯基、硫代嗎福啉基磺醯基、氰基及硝基；

R^2 表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基；

R^{2a} 表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基；

R^3 表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷

基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基；

R^{3a} 表示氫、鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基；

R^5 表示氫、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基，或和彼等所連接之碳一起形成環烷基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環，被一或多個取代基取代，

其中該雜環為飽和，含有 5 或 6 個環原子，及 1, 2 或 3 個選自 N、O 及 S 之組群之雜原子，且

其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、羥基、鹵基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基、羥基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷胺基、二- C_1 - C_7 -烷胺基；

R^8 表示羥基、 C_1 - C_7 -烷氧基、 C_1 - C_7 -鹵烷基氧基、 C_3 - C_6 -環烷基氧基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基氧基、 C_1 - C_7 -烷基-磺醯基、 C_1 - C_7 -鹵烷基-磺醯基、 C_3 - C_6 -環烷基-磺醯基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基-磺醯基、 C_1 - C_7 -烷基-亞磺醯基、 C_1 - C_7 -鹵烷基-亞磺醯基、 C_3 - C_6 -環烷基-亞磺醯基、 C_3 - C_6 -鹵環烷基-亞磺醯基；

R^{10} 表示氫、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -鹵烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、

C_3 - C_6 -鹵環烷基，

或其鹽。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中，

R^2 表示氫、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代；

R^{2a} 表示氫、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代；

R^3 表示氫、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代；

R^{3a} 表示氫、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環戊基、環丙基氧基或環戊氧基，於各情況中視情況被一或多個選自下列組成之組群：氟基與氯基之取代基取代；

R^5 表示氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基，或和彼等所連接之碳一起形成環丙基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環，視情況被一至三個取代基取代，

其中該雜環係選自嗎福啉基、六氫吡啶基、噻吡啶

基、四氫吡咯基之組群，且

其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環丙基氧基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷胺基、二- C_1 - C_4 -烷胺基；

R^8 表示羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、鹵甲氧基、甲磺醯基、環丙基磺醯基、甲基亞磺醯基；

R^{10} 表示氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵烷基、環丙基；

或其鹽。

4. 如請求項 1 或 2 之式 I 化合物，其中

R^2 表示氫、氟基、氯基、甲基；

R^{2a} 表示氫；

R^3 表示氫、氟基、氯基、甲基；

R^{3a} 表示氫；

R^5 表示氫、甲基，或和彼等所連接之碳一起形成環丙基；

R^8 表示羥基或甲磺醯基；

R^{10} 表示氫或甲基；

或其鹽。

5. 如請求項 1 或 2 之式 I 化合物，其中

R^2 表示氫、氟基、氯基、甲基；

R^{2a} 表示氫；

R^3 表示氫、氟基、氯基、甲基；

R^{3a} 表示氫；

R^5 表示氫、甲基，或和彼等所連接之碳一起形成環丙基；

R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮一起表示視情況經取代之雜環，視情況被一至三個取代基取代，

其中該雜環係選自嗎福啉基、六氫吡啶基、噻吡啶基、四氫吡咯基之組群，且

其中該取代基係選自下列組成之組群：酮基（例如在 $C=O$ 或 SO_2 中）、氟基、氯基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、環丙基、環丙基氧基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷胺基、二- C_1 - C_4 -烷胺基；

R^8 表示羥基或甲磺醯基；

R^{10} 表示氫或甲基；

或其鹽。

6. 如請求項1之式I化合物，其中 R^2 與 R^3 之至少一個不表示氫。

7. 一種化合物，其係選自下列組成之組群：

(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]噻啶-2-基]-胺；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]噻啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]噻啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d]噻啶-2-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺；

(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

N-第三-丁基-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-7-基]-苯磺醯胺；

N-第三-丁基-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-7-基]-苯甲醯胺；

N-第三-丁基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-7-基]-苯磺醯胺；

N-第三-丁基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-7-基]-苯甲醯胺；

N,N-二甲基-4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-7-基]-苯磺醯胺；

(4,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-甲
基-1,2,3,4,4a,5-六氫-7H-6-氧-3,11b-二氮-二苯并[a,c]環庚烯-9-
基)-胺；

4-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺
基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸二乙基醯胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2,2,3,3-
四氟基-2,3-二氮-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基)-胺；

苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(1-甲

基-六氫吡啶-4-基)-苯基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲
基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲
基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基-
胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲
氧基-苯基)-胺；

N-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N',N'-
二甲基-苯-1,4-二胺；

(2,4-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(3,5-二甲氧基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-
2-甲氧基-酚；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲
氧基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺；

[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-4-甲氧基-苯基]-[7-(4-甲烷磺醯基-
苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[3-(3-二甲胺基-丙氧基)-4-甲氧基-苯基]-[7-(4-甲烷磺醯基-
苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺

基]-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基-3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺；

{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{3-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-胺；

[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺；

[3-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

{3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

N-(2-二甲胺基-乙基)-4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-六
氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六
氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

(4-咪唑-1-基甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯
并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎
福啉-4-基甲基-苯基)-胺；

4-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺
基]-苄基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

2-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺
基]-苯基}-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(3-咪唑-1-基甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯
并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

N-(2-二甲胺基-乙基)-3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-N-苯基-苯甲醯胺；

{3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺
基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

N-(2-二甲胺基-乙基)-3-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺；

N-(2-羥基-乙基)-4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六

氮吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-四氮吡咯-2-基-苯基)-胺；

[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-氧基甲基-苯基)-胺；

(4-氟苯基)-[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-四氮吡咯-1-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

1-{4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮；

{4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮

4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲磺胺；

N-(1-乙基-四氮吡咯-2-基甲基)-4-[2-(4-氟苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯甲磺胺；

[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-[7-(4-甲烷磺

鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

N-(2-二甲胺基-乙基)-4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-N-甲基-苯甲鹽胺；

(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-甲酮；

4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲鹽胺；

N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲鹽胺；

4-{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲鹽基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

2-{3-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

{2-氟基-4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-三氟甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-四氫吡咯-1-基-甲酮；

{2-氟基-5-[7-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-

基胺基]-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{2-氟基-5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

N-(1-乙基-四氫吡咯-2-基甲基)-2-氟基-5-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲醯胺；

1-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-乙酮；

(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{2,6-二氟-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-2-甲基-1-嗎福啉-4-基-丙-1-酮；

(1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

11-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮；

{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-

7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

{2-氟基-4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯甲脒；

4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯甲脒；

[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-異丙氧基-苯基]-胺；

{2-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲

基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

2-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮；

(1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-六氫吡啶-2-酮；

1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-四氫吡咯-2-酮；

{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

7-(4-[1,4]二氮七環烷-1-基甲基-3-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

(4-異丙氧基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

(4-異丙氧基-苯基)-[7-(3-甲基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

{7-[3-氟基-4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

1-{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙醇；

(4-異丙氧基-苯基)-{7-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

{4-[2-(3-氟基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,6-二氟-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

(1-{4-[2-(3-氟基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

(1-{4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3-氟苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

(4-氟基-3-甲基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

(3-氟基-4-甲基-苯基)-{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺；

{7-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺；

1-(4-{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

4-{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-1-乙基-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺；

4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-2-基胺基]-苯甲腈；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-氟基-3-甲基-苯基)-胺；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(4-甲烷亞磺醯基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺；

1-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-對-甲苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酮；

2-{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮；

1-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酮；

1-嗎福啉-4-基-2-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮；

1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-2-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-乙酮；

[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺；

(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯

基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-2-[4-(2-對-甲苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酮；

2-{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

(4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-1-(1,1-二氧化-1-硫代嗎福啉-4-基)-乙酮；

{4-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(1-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-環丙基)-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(3,4-二甲基-苯基)-[7-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

2-{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

(3,4-二甲基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮；

2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

(3,4-二乙氧基-苯基)-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

2-{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基胺基]-苯基}-1-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺；

{4-[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基甲基-苯基]-胺；

[7-(3-氯基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3,4-二乙氧基-苯基]-胺；

{4-[7-(3,5-二氟-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲氧基甲基-苯基]-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-苯基-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-2-基-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-3-基-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-吡啶-4-基-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲氧基甲基-苯基)-胺；

4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苯甲腈；

(4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-2-三氟甲基-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

{2,6-二氟-4-[2-(4-甲氧基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-{2-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(4-異丙氧基-苯基)-{7-[4-(1-嗎福啉-4-基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺(外消旋)；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(4-異丙氧基-苯基)-胺；

{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-胺；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-三氟甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

(2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

(2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

(2,6-二氟-4-{2-[3-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-3-基-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啶-4-基-胺；

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡咩-1-基]-乙酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[2,6-二氟-4-(2-苯基胺基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-2-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(吡啶-4-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(嘧啶-4-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(6-異丙氧基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

5-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-2-甲腈；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺；

[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺；

{4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(6-異丙氧基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(3-氟基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

5-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-吡啶-2-甲腈；

嗎福啉-4-基-{4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-甲酮；

4-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苯甲腈；

{4-[2-(6-甲基-吡啶-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(4-甲氧基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(5-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

(2,6-二氟-4-{2-[2-(4-甲基-六氫吡嘐-1-基)-吡啶-4-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(4-甲基-六氫吡嘐-1-基甲基)-苯基]-胺；

(2,6-二氟-4-{2-[3-(4-甲基-六氫吡嘐-1-基甲基)-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(噁唑-2-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-胺；

{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-{4-[2-(6-甲基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-甲酮；

(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-甲酮；

(2,6-二氟-4-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-胺；

{4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

(4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基甲基)-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

4-{2-[4-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基甲基)-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮；

4-(4-{7-[3,5-二氟-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-苄基)-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-((2S,5R)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)；

(4-{2-[4-((2S,5R)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮(外消旋)；

{2,6-二氟-4-[2-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺；

[2,6-二氟-4-(2-{6-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-吡啶-3-基氨基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苯基]-嗎福啉-4-基-甲酮；

2-(4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-1-基)-乙醇；

(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

(4-{2-[6-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

(4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮(外消旋)；

實例 270：[6-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺(外消旋)；

[6-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺(外消旋)；

[2-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基]-[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-嘧啶-5-基]-胺；

環丙基-(4-{2-[6-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲醇；

4-{2-[6-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈；

1-(4-{2-[6-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-乙醇；

(2,6-二氟-4-{2-[6-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲醇；

(4-{2-[2-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氢吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺；

1-(4-{2-[6-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-四氢吡咯-2-酮；

2-(4-{2-[4-(4-乙基-六氢吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-1-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-乙酮；

[4-(4-乙基-六氢吡啶-1-基)-3-甲基-苯基]-[7-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

2-{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-1-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-乙酮；

{4-[2-(3,4-二乙氧基-苯基胺基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3,4-二甲基-苯基)-胺；

(3,4-二甲基-苯基)-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-甲酮；

1-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-2-(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-乙酮；

(4-{2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺；

4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟-N-

[2-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-乙基]-苯甲醯胺；

(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苯基}-甲酮；

{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-[4-(2-羥基-乙基)-六氫吡咩-1-基]-甲酮；

2-{4-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮；

{2-氟基-4-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{7-[3,5-二氟-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺；

{7-[3,5-二氟-4-(4-異丙基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺；

{7-[4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-胺；

{7-[4-(3,3-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(3,4-二甲基-苯基)-胺；

4-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,6-

二氟-苄基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

{4-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-氟苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,6-二氟-苄基}-六氫吡啶-2-酮；

{2-氟基-4-[2-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2,6-二氟-4-[2-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-胺；

[5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-[7-(4-甲烩磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

1-(4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

1-(4-{4-[7-(4-甲烩磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮；

4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡唑-1-基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-胺；

1-[4-(4-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基氨基}-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮；

1-[4-(4-{7-[3,5-二氟-4-(嗎福啉-4-羰基)-苄基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-苄基)-六氫吡啶-1-基]-乙酮；

[2-氟基-4-(2-對-甲苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-苄基]-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-對-甲苯基-胺；

(2-氟基-4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苄基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

{2-氟基-4-[2-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苄基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(4-甲烩磺醯基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-胺；

[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苄基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苄基)-胺；

[7-(4-甲烩磺醯基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苄基)-胺；

4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-六氫吡嘧-2-酮；

4-{4-[7-(4-甲烷磺醯基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-1-甲基-六氫吡嘧-2-酮；

{2-氟基-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡嘧-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-(4-{7-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-1-甲基-六氫吡嘧-2-酮；

1-[4-(4-{7-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-苄基)-六氫吡嘧-1-基]-乙酮；

4-(4-{2-[4-(4-乙醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡嘧-2-酮；

4-(4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡嘧-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡嘧-2-酮；

4-(2,6-二氟-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苄基)-六氫吡嘧-2-酮；

4-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡嘧-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-六氫吡嘧-2-酮；

4-(2,6-二氟-4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苄基)-六氫吡嘧-2-酮；

4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-六氫吡嘧-2-酮；

N-第三-丁基-4-{2-[4-(4-環丙基-六氫吡嘧-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-2-基]-((R)-3-甲基-4-四氫吡咯-2-基-苯基)-胺；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基-胺基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-醇(外消旋)；

N-第三-丁基-4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

4-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(四氫-哌喃-4-基-氧基)-吡啶-4-基]-胺；

N-第三-丁基-4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基]-胺；

N-第三-丁基-4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-嗎福啉-2-基-苯基)-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-甲基-苯基]-胺；

N-第三-丁基-4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺(外消旋)；

4-{2-[6-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基-胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺；

(4-{2-[3-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-{7-[4-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(2,5-二氧-8-氮-螺[3.5]壬-8-基)-甲酮；

N-第三-丁基-4-{2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-胺(外消旋)；

[3-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-{2-[3-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

(4-{2-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲

酮；

4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-六氫吡咩-1-羧甲醛；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-六氫吡咩-1-基甲基-吡啶-4-基)-胺；

[3-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-{2-[3-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基甲基)-4-甲基-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

丙烷-2-磺酸(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-醯胺；

N-第三-丁基-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡咩-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[5-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-4-甲基-苯

基]-胺(外消旋);

(4-{2-[3-((2R,5S)-2,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮(外消旋);

N-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲烷磺醯胺;

{2-氟基-4-[2-(4-六氫吡啶-4-基甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮;

4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基氨基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-六氫吡啶-4-基甲基-苯基)-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺;

(4-{2-[3-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮;

N-第三-丁基-4-{2-[3-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-甲基-苯基氨基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺;

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-2-基甲基}-四氫吡咯-3-醇(外消旋);

3-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基胺基]-苯基}-六氫-吡啶并[1,2-a]吡啶-1-酮；

{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-1-基-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-一氫四氫-3-醇；

4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{2-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-吡啶-4-基}-胺；

4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{3-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-甲基-苯基}-胺；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-六氫吡啶-2-酮；

1-[2-氟基-5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基]-一氮四環-3-醇；

(4-氟基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺；

(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-(2-氟基-4-{2-[4-甲基-3-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲酮(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3-甲氧基-一氮四環-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺；

(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基)-(2-氟基-4-{2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-甲酮；

[2-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺(外消旋)；

1-[4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基]-六氫吡啶-2-酮；

4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-2-酮；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-四氫吡咯-3-醇(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-咪唑-1-基甲基-4-甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-吡唑-1-基甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-[1,2,4]三唑-4-基甲基-苯基)-胺；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-4-甲基-六氫吡啶-2-酮；

1-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基}-四氫吡咯-3-醇(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(4-二甲胺基甲基-[1,2,3]三唑-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺；

(1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇；

[3-(一氫四環-3-基氧基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-

嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

4-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基-苄基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

1-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基-苄基)-一氫四圓-3-醇；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1,2,3,4-四氫-1,4-表氮化-萘-6-基)-胺；

1-(5-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基-苄基)-四氫吡咯-3-醇(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-4-基]-胺(外消旋)；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

[5-氯基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-胺；

[3,5-二甲基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3,5-二甲基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[3-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-胺(外消旋)；

[3-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基甲基)-4-甲基-苯基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺(外消旋)；

[3-(7-氮-雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基)-4-甲基-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

(4-{2-[4-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

[7-(4-乙基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六

氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

3-甲基-4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基]-胺；

[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

[2-(4,7-二氮-螺[2.5]辛-7-基)-吡啶-4-基]-{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

{7-[4-(1,1-二氧化-硫代嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺；

2,6-二氟-4-{2-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯甲腈；

[7-(3,5-二氟-4-甲氧基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

{7-[4-(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

1-甲基-5-{2-[6-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-1,3-二氫-吡啶-2-酮；

{7-[4-(1-甲氧基-乙基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基]-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(7-甲基-2,7-二氫-螺[4.4]壬-2-基甲基)-苯基]-胺；

{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮；

{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苯基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮；

[7-(3,5-二氟-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基]-胺；

{7-[4-(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-3,5-二氟-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(6-六氫吡咩-1-基-吡啶-3-基)-胺；

{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-(順式-3,5-二甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮；

[2-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-4-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

[6-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

1-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-四氫吡咯-2-酮；

(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-{3-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-甲酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(3-甲基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-甲基-苯基]-胺；

1-(4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-四氫吡咯-2-酮；

1-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-四氫吡咯-2-酮；

N-第三-丁基-4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-苯磺醯胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-{6-[4-(2-二甲胺基-乙基)-六氫吡啶-1-基]-吡啶-3-基]-胺；

{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮；

2-(1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-苄基}-1H-吡啶-4-基)-乙醇；

6-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-胺(外消旋);

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((S)-4-六氫吡啶-2-基-苯基)-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((R)-4-六氫吡啶-2-基-苯基)-胺;

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋);

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基]-胺;

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-4-甲基-六氫吡啶-2-酮;

1-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基胺基]-苄基}-一氮四環-3-醇；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-胺；

{7-[3,5-二氟-4-(3-甲氧基-一氮四環-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺；

4-(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉-3-酮；

4-(4-{2-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2,6-二氟-苄基)-嗎福啉-3-酮；

4-{2,6-二氟-4-[2-(4-甲基-3-六氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-苄基}-嗎福啉-3-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(6-六氫吡啶-1-基甲基-吡啶-3-基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(5-甲基-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺；

[5-氟基-6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-2-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-菸鹼脛；

4-{3-氟基-5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-3-甲基-吡啶-2-基}-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮；

[4-氟基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

1-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-3-甲基-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-胺；

1-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苄基}-六氫吡啶-2-酮；

(4-{2-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基胺基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-氟苯基)-嗎福啉-4-基-甲酮；

4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1',2',3',4',5',6'-六氫-[2,4']聯吡啶基-5-基)-胺；

(5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-基)-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺；

1-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-3,3-二甲基-六氫吡啶-2-酮；

4-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

4-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-2-基甲基}-1-甲基-六氫吡啶-2-酮；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-(3-甲氧基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-胺(外消旋)；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-((S)-3-嗎福啉-3-基-苯基)-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-((S)-4-乙基-嗎福啉-3-基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[4-((S)-4-甲基-嗎福啉-3-基)-苯基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-2-基]-((S)-4-嗎福啉-3-基-苯基)-胺；

[6-(6,6-二氟-[1,4]二氮七環烷-1-基)-5-甲基-吡啉-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-[6-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啉-3-基]-胺；

[6-(一氮四環-3-基氧基)-吡啉-3-基]-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-[6-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啉-3-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啉-3-基]-胺；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-[6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啉-3-基]-胺；

2-{5-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基胺基]-吡啉-2-基氧基}-乙醇；

[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-[6-(四氫吡咯-3-基氧基)-吡啉-3-基]-胺(外消旋)；

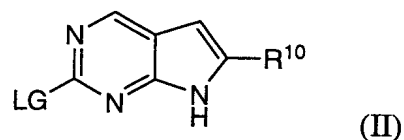
{4-[(S)-4-(2-苄氧基-乙基)-嗎福啉-3-基]-苯基}-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基]-胺；

2-((S)-3-{4-[7-(3,5-二氟-4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-基胺基]-苯基}-嗎福啉-4-基)-乙醇

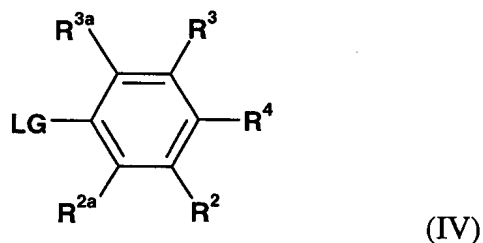
{3-氟基-4-[2-(4-異丙氧基-苯基胺基)-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基]-苯基}-嗎福啉-4-基-甲酮。

8. 如請求項1, 2, 6及7中任一項之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I化合物，其係作為醫藥。
9. 如請求項1, 2, 6及7中任一項之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I化合物，其係作為醫藥使用，特別是供使用於一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病中。
10. 一種如請求項1至7中任一項之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療一或多種蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病。
11. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1至7中任一項之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I化合物，作為活性成份；一或多種藥學上可接受之載劑物質及/或稀釋劑。
12. 一種合併之醫藥組合物，其係適合同時或相繼投藥，該組合物包含治療上有效量之如請求項1至7中任一項之呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I化合物；治療上有效量之一或多種組合配對物；一或多種藥學上可接受之載劑物質及/或稀釋劑。
13. 如請求項11之醫藥組合物或如請求項12之合併醫藥組合物，其係用於治療蛋白質酪胺酸激酶所媒介之疾病，特別是JAK2及/或JAK3激酶所媒介之疾病。
14. 一種製造如請求項1至7中任一項之式I化合物之方法，其包括無論是

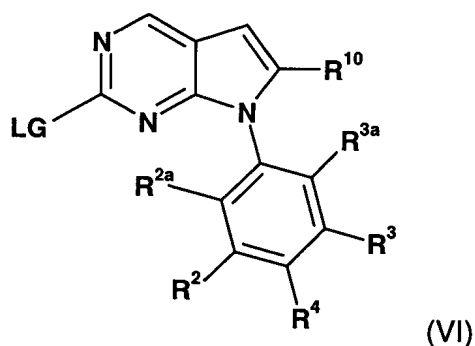
方法a)在第一個步驟中使式II化合物，



其中取代基均如關於式 I 化合物所定義，且 LG 表示脫離基，與式 IV 化合物，



其中取代基均如關於式 I 化合物所定義，且 LG 表示脫離基，在 Cu-催化之 Buchwald 反應中反應，以獲得式 VI 化合物



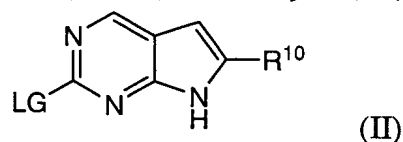
其中取代基均如上文定義，且在第二個步驟中使所獲得之式 VI 化合物與式 (III) 化合物反應



其中 R¹ 係如式 I 中之定義，以獲得式 I 化合物；

或

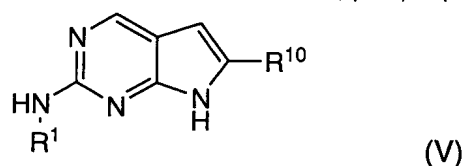
方法 B) 在第一個步驟中使式 II 化合物，



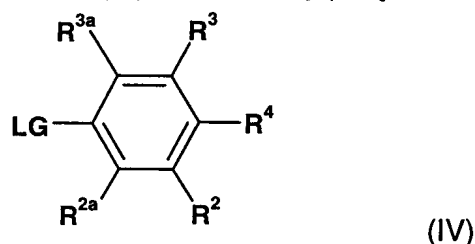
其中取代基均如關於式 I 化合物所定義，且 LG 表示脫離基，與式 III 化合物，



其中 R^1 係如式 I 中之定義，無論是在 Pd-催化之 Buchwald 反應中，或於酸性條件下反應，以獲得式 (V) 化合物



其中取代基均如上文定義，且在第二個步驟中使所獲得之式 (V) 化合物與式 IV 化合物反應



其中取代基均如關於式 I 化合物所定義，且 LG 表示脫離基，以獲得式 I 化合物；

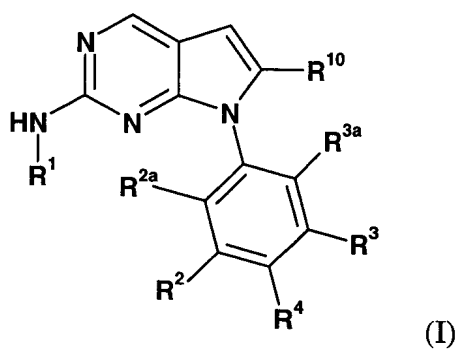
及視情況使可根據方法 A) 或方法 B) 獲得之式 I 化合物轉化成不同式 I 化合物，及/或使式 I 化合物之可獲得鹽轉化成其不同鹽，及/或使可獲得之式 I 自由態化合物轉化成其鹽，及/或使一種式 I 化合物之可獲得異構物與一或多種不同之可獲得式 I 異構物分離。

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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)