



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201512199 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：103120240

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/11

美國

61/060,746

2009/01/28

美國

61/148,001

(71)申請人：建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：迪克 漢宙 喬恩 DYKE, HAZEL JOAN (GB)；艾伍德 查爾斯 ELLWOOD,

CHARLES (GB)；甘西亞 曼拉 GANCIA, EMANUELA (IT)；甘亞德 李維斯

J GAZZARD, LEWIS J. (GB)；古克瑞 賽門 查爾司 GOODACRE, SIMON

CHARLES (GB)；肯茲 森米爾 S KINTZ, SAMUEL S. (US)；萊多斯 喬瑟夫

P LYSSIKATOS, JOSEPH P. (US)；麥里德 卡魯 MACLEOD, CALUM (GB)；威

廉 凱瑞 WILLIAMS, KAREN (GB)；陳 慧芬 CHEN, HUIFEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 391 頁

(54)名稱

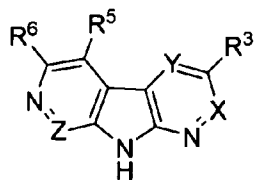
二氮雜呋啉及使用方法

DIAZACARBAZOLES AND METHODS OF USE

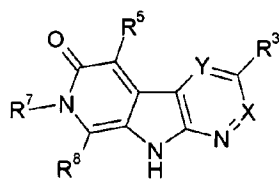
(57)摘要

本發明係關於一種式(I)、(I-a)及(I-b)之 1,7-二氮雜呋啉化合物，其適用作激酶抑制劑，更特定言之適用作檢查點激酶 1(chk1)抑制劑，因此適用作癌症治療劑。本發明亦係關於一種組合物，更明確言之，一種包含此等化合物之醫藥組合物及使用該等組合物治療各種形式之癌症及過度增生性病變之方法，以及使用該等化合物於活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞或相關病理病變之方法。

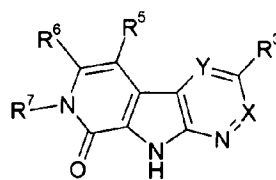
The invention relates to 1,7-diazacarbazole compounds of Formula (I), (I-a) and (I-b) which are useful as kinase inhibitors, more specifically useful as checkpoint kinase 1 (chk1) inhibitors, thus useful as cancer therapeutics. The invention also relates to compositions, more specifically pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of using the same to treat various forms of cancer and hyperproliferative disorders, as well as methods of using the compounds for in vitro, in situ, and in vivo diagnosis or treatment of mammalian cells, or associated pathological conditions.



(I)



(I-a)



(I-b)

201512199

發明摘要

※ 申請案號： 103120240 (由 98119395 分割)

※ 申請日： 98. 6. 10

※IPC 分類：C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

二氮雜呋唑及使用方法

DIAZACARBAZOLES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明係關於一種式(I)、(I-a)及(I-b)之1,7-二氮雜呋唑化合物，其適用作激酶抑制劑，更特定言之適用作檢查點激酶1(chk1)抑制劑，因此適用作癌症治療劑。本發明亦係關於一種組合物，更明確言之，一種包含此等化合物之醫藥組合物及使用該等組合物治療各種形式之癌症及過度增生性病變之方法，以及使用該等化合物於活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞或相關病理病症之方法。

【英文】

The invention relates to 1,7-diazacarbazole compounds of Formula (I), (I-a) and (I-b) which are useful as kinase inhibitors, more specifically useful as checkpoint kinase 1 (chk1) inhibitors, thus useful as cancer therapeutics. The invention also relates to compositions, more specifically pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of using the same to treat various forms of cancer and hyperproliferative disorders, as well as methods of using the compounds for *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* diagnosis or treatment of mammalian cells, or associated pathological conditions.

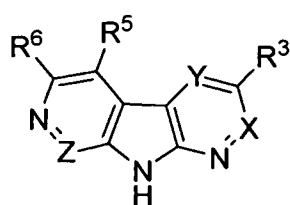
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

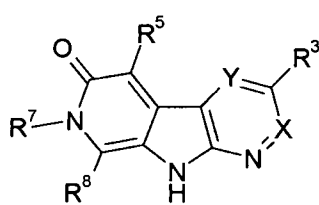
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

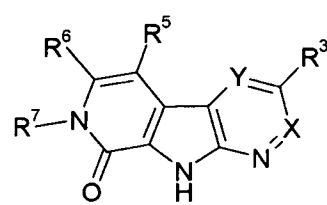
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)



(I-a)



(I-b)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

二氮雜呋唑及使用方法

DIAZACARBAZOLES AND METHODS OF USE

【技術領域】

本發明係關於1,7-二氮雜呋唑化合物，其適用作激酶抑制劑，更特定言之適用作檢查點激酶1(chk1)抑制劑，因此適用作癌症治療劑。本發明亦係關於包含此等化合物之組合物，更特定言之醫藥組合物及使用該等組合物治療各種形式之癌症及過度增生性病徵之方法，以及使用該等化合物活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞或相關病理病況之方法。

【先前技術】

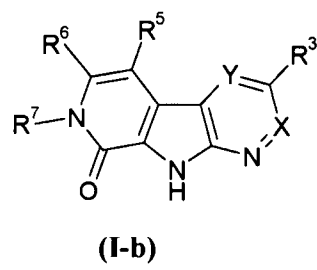
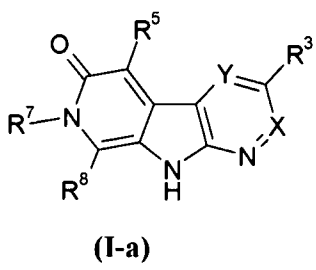
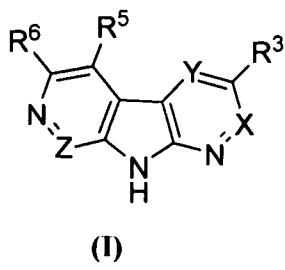
個別細胞藉由形成其染色體之精確複本，且接著將該等複本分離至獨立細胞中來複製。此DNA複製、染色體分離及分裂之週期係由細胞內維持各步驟之次序且確保每一步驟準確進行之機制來調節。此等方法涉及細胞週期檢查點(Hartwell等人，Science, 1989年11月3日，246(4930):629-34)，其中細胞可能停滯以確保在經由該週期繼續行展至有絲分裂之前DNA修復機制具有時間操作。在細胞週期中存在兩個該等檢查點，由p53調節之G1/S檢查點及由絲胺酸/蘇胺酸激酶檢查點激酶1(chk1)監測之G2/M檢查點。

Chk1及chk2為回應於遺傳毒性刺激物而活化之結構上無關但功能上重疊的絲胺酸/蘇胺酸激酶(評述於Bartek等人，Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001，第2卷，第877-886頁中)。Chk1及chk2重現來自ATM及ATR之檢查點信號，ATM及ATR使chk1及chk2磷酸化及活化。Chk2

為整個細胞週期中表現之穩定蛋白質，主要由ATM回應於雙鏈DNA斷裂(DSB)而活化。相反，Chk1蛋白質表現主要侷限於S及G2期。回應於DNA損傷，Chk1由ATM/ATR磷酸化及活化，從而致使細胞週期停滯在S及G2/M期以允許修復DNA損傷(評述於Cancer Cell, Bartek and Lukas，第3卷，第5期，2003年5月，第421-429頁中)。已展示一系列化學治療劑對Chk1之抑制消除DNA損傷之後的細胞週期停滯，從而引起增強之腫瘤細胞死亡。缺乏完整G1檢查點之細胞尤其依賴於S及G2/M檢查點且因此預期其在chk1抑制劑存在下對化學治療劑治療更敏感，然而預計具有功能性G1檢查點之正常細胞將經歷較少細胞死亡。

【發明內容】

本發明係關於具有激酶抑制活性，更特定言之具有chk1抑制活性之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之1,7-二氮雜呋唑(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)。本發明之化合物亦適用作肝糖合成酶激酶-3(GSK-3)、KDR激酶及FMS類酪胺酸激酶3(FLT3)之抑制劑。因此，本發明之化合物及其組合物適用於諸如癌症之過度增生性病徵之治療。



- X 為CR²或N；
- Y 為CR⁴或N；
- Z 為CR⁸或N；其限制條件為X、Y及Z中不超過一者同時為N；
- R² 為H、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、OH、-NO₂、C₁-C₅烷基、-O(C₁-C₅烷基)、-S(C₁-C₅烷基)或N(R²²)₂；
- R³ 為H、鹵基、CN、-O-R⁹、-N(R²²)-R⁹、-S(O)_p-R⁹或R⁹；

p 為0、1或2；

R^4 為H、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、OH、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

每一n獨立地為0-5；

R^5 為H、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、OH、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^6 為H、CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-C(=Y')OR^{11}$ 、 $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-OC(=Y')R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^7 為 H、OH、CN、O(C₁-C₃ 烷基)或 C₁-C₄ 烷基，其中每一該烷基視情況經 1 至 3 個獨立地選自鹵基、N(R²²)₂ 或 OR²² 之基團取代；

R^8 為 H、鹵基、CN、NO₂、N(R²²)₂、OH、O(C₁-C₃ 烷基)或 C₁-C₃ 烷基，其中每一該烷基視情況經 1 至 3 個氟基取代；

每一 R^9 獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中 R^9 之每一成員獨立地經 1 至 3 個 R^{10} 基團取代；

每一 R^{10} 獨立地為 H、CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、鹵基、 R^{11} 、-OR¹¹、-NR¹²C(=Y')R¹¹、-NR¹²C(=NR¹²)R¹¹、-NR¹²S(O)_qR¹¹、-SR¹¹、-NR¹¹R¹²、側氧基、-C(=Y')OR¹¹、-C(=Y')NR¹¹R¹²、-S(O)_qR¹¹、-NR¹²C(=Y')OR¹¹、-NR¹²C(=Y')NR¹¹R¹²、-OC(=Y')R¹¹、-OC(=Y')NR¹¹R¹² 或 -S(O)₂NR¹¹R¹²；

每一 q 獨立地為 1 或 2；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地為 H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經 1 至 4 個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有另外 0-2 個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-6 員環，該環視情況經 1 至 4 個 R^{18} 基團取代；

R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之 N 原子一起形成具有另外 0-2 個選自 O、S 及 N 之雜原子的 4-7 員環，該環視情況經 1 至 4 個 R^{13} 基團取代；

每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、側氧基、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁷C(=Y')NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷

或 R^{16} ；

R^{14} 及 R^{15} 獨立地選自H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

每一 R^{18} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{23}R^{24}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{23}R^{24}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}C(=Y')R^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}C(=Y')OR^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{22}C(=Y')NR^{23}R^{24}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}SO_2R^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{23}R^{24}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{23}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{23}$ 或 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{23}R^{24}$ ，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{21} 基團取代；

R^{19} 及 R^{20} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{25} 基團取代；

R^{23} 及 R^{24} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{21} 基團取代；

R^{23} 及 R^{24} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及

N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個 R^{21} 基團取代；

每一 R^{21} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-C(=Y')R^{25}$ 、 $-C(=Y')OR^{25}$ 、 $-C(=Y')NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SR^{25}$ 、 $-NR^{26}C(=Y')R^{25}$ 、 $-NR^{26}C(=Y')OR^{25}$ 、 $-NR^{22}C(=Y')NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{26}SO_2R^{25}$ 、 $-OC(=Y')R^{25}$ 、 $-OC(=Y')NR^{25}R^{26}$ 、 $-S(O)R^{25}$ 、 $-S(O)_2R^{25}$ 或 $-S(O)_2NR^{25}R^{26}$ ，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{25} 基團取代；

每一 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、側氧基、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHCO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^{25} 及 R^{26} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、側氧基、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$

基)、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

Y' 獨立地為O、 NR^{22} 或S；且

每一 R^{22} 獨立地為H或 C_1-C_5 烷基。

本發明包括一種包含式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)及載劑(醫藥學上可接受之載劑)之組合物(例如醫藥組合物)。本發明亦包括包含式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)及載劑(醫藥學上可接受之載劑)，且進一步包含第二化學治療劑之組合物(例如醫藥組合物)。本發明組合物因此適用於在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)。

本發明包括在哺乳動物(例如，人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)之方法，該方法包括向該哺乳動物單獨或與第二化學治療劑組合投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物。

本發明包括一種使用本發明之化合物於活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、有機體或相關病理病況之方法。亦包括一種製造本發明化合物的方法。

現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例係隨附結構式及化學式加以說明。儘管本發明將結合所列舉之實施例進行描述，但咸瞭解其並不意欲將本發明限於彼等實施例。相反地，本發明意欲涵蓋所有替代物、修改及等效物，其可包括於如申請專利範圍所定義之本發明範疇內。熟習此項技術者將識別與本文所述彼等方法及物質類似或等效之許多方法及物質，其可用於實施本發明。本發明絕不限於所述方法及物質。若所併入之文獻、專利及類似資料中之一或多者與本申請案(包括(但不限於)所定義之術語、術語用法、所述技術或其類似物)不同或相矛盾，則以本申請案為準。

如本文所用之術語「烷基」係指具有1至12個碳原子之飽和直鏈或分支鏈之一價烴基。烷基之實例包括(但不限於)：甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(*n*-Pr、正丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(*i*-Pr、異丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(*n*-Bu、正丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(*i*-Bu、異丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(*s*-Bu、第二丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(*t*-Bu、第三丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

術語「烯基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳 sp^2 雙鍵)之具有2至12個碳原子之直鏈或分支鏈一價烴基，其中該烯基包括具有「順式」及「反式」定向或「E」及「Z」定向之基團。實例包括(但不限於)乙烯基(ethylenyl或vinyl)($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)及其類似基團。

術語「炔基」係指具有至少一個不飽和位點(碳-碳 sp 參鍵)之具有2至12個碳原子之直鏈或分支鏈一價烴基。實例包括(但不限於)乙炔基($-C\equiv CH$)、丙炔基(炔丙基、 $-CH_2C\equiv CH$)及其類似基團。

術語「環烷基」係指具有3至12個碳原子呈單環形式或具有6至12個碳原子呈雙環形式之一價非芳族、飽和或部分不飽和環。具有6至12個原子之雙環碳環可排列成(例如)雙環[4,5]、雙環[5,5]、雙環[5,6]或雙環[6,6]系統，且具有9或10個環原子之雙環碳環可排列成雙環[5,6]或雙環[6,6]系統或橋接系統，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似基團。

「芳基」意謂藉由自母芳環系統之單個碳原子移除一個氫原子所產生的具有6-14個碳原子之一價芳族烴基。在例示性結構中將一些芳基表示為「Ar」。芳基包括包含與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環融合之芳環的雙環基團。典型芳基包括(但不限於)由苯(苯基)、經取代苯、萘、蒽、茛基、二氫茛基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團產生之基團。

術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」及「雜環(heterocyclic ring)」在本文中可互換使用且係指具有3至14環原子之飽和或部分不

飽和(亦即在環內具有一或多個雙鍵)碳環基團，其中至少一個環原子為選自氮、氧及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至4個選自N、O及S之雜原子)之單環或具有6至10個環成員(4至9個碳原子及1至6個選自N、O及S之雜原子)之雙環，例如：雙環[4,5]、雙環[5,5]、雙環[5,6]或雙環[6,6]系統或橋接[2.1.1]、橋接[2.2.1]、橋接[2.2.2]或橋接[3.2.2]系統。雜環描述於Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年至今)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。「雜環基」亦包括雜環基團與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環融合之基團。雜環之實例包括(但不限於)吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫氧雜環己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啉基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡啶基、二噻烷基、二硫噻基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、吡啶咪唑基、咪唑基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基及氮雜雙環[2.2.2]己基。螺部分亦包括於此定義之範疇內。環原子經側氧基(=O)部分取代之雜環基團之實例為嘧啶酮基(pyrimidinonyl)及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。

術語「雜芳基」係指含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜

原子的5員環或6員環之一價芳族基，且包括具有5-16個原子之稠環系統(其中至少一者為芳族環)。雜芳基之實例為吡啶基(包括(例如)2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括(例如)4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、喹啉基、吲哚基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、三噻吩基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻啶基及呋喃并吡啶基。

雜環或雜芳基可為碳(碳連)或氮(氮連)連接的(若可能)。舉例而言但不加以限制，碳鍵結之雜環或雜芳基係在吡啶之2、3、4、5或6位；噻吩之3、4、5或6位；嘧啶之2、4、5或6位；吡嗪之2、3、5或6位；呋喃、四氫呋喃、噻吩、四氫噻吩、吡咯或吡咯啉之2、3、4或5位；噁唑、咪唑或噻唑之2、4或5位；異噁唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位；氮丙啶之2或3位；吡丁啶之2、3或4位；喹啉之2、3、4、5、6、7或8位或異喹啉之1、3、4、5、6、7或8位鍵結。

舉例而言(但不限於)，氮鍵結之雜環或雜芳基係在氮丙啶、吡丁啶、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲哚、2-側氧基-1,2-二氫吡啶或4-側氧基-1,4-二氫吡啶之1位；異吲哚或異吲哚啉之2位；嗎啉之4位；及呋唑或β-呋唑之9位鍵結。

術語「鹵基」係指F、Cl、Br或I。雜芳基或雜環基中所存在之雜原子包括氧化形式，諸如 $N^+ \rightarrow O^-$ 、S(O)及S(O)₂。

術語「治療」係指治療性治療及預防性手段，其中目的為預防或減緩(減輕)不當生理變化或病症，諸如癌症之發生或擴散。出於本

發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)可偵測或不可偵測之症狀之減輕、疾病程度之減弱、疾病之穩定(亦即無惡化)狀態、疾病進展之延遲或減緩、疾病狀態之改善或緩和及緩解(部分或全部)。

「治療」亦可意謂與預期存活時間(若不接受治療)相比延長存活時間。需要治療之彼等者包括已患有病況或病症之彼等者以及易於患有病況或病症之彼等者或預防病況或病症之彼等者。

短語「治療有效量」意謂(i)治療或預防特定疾病、病況或病症，(ii)衰減、改善或消除特定疾病、病況或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所述特定疾病、病況或病症之一或多種症狀之發作的本發明化合物之量。在癌症之情況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞之數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減緩且較佳中止)癌細胞浸潤至周邊器官；抑制(亦即在某種程度上減緩且較佳中止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕與癌症有關之一或多種症狀。就藥物可阻止生長及/或殺死現有癌細胞而言，其可具細胞抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療法而言，可(例如)藉由評估疾病進展之時間(TTP)及/或測定反應率(RR)來量測療效。

在本申請案中術語「異常細胞生長」及「過度增生性病變」可互換使用。除非另外指出，否則如本文所用之「異常細胞生長」係指不受正常調節機制控制之細胞生長。此包括(例如)以下各物之異常生長：(1)藉由表現突變酪胺酸激酶或受體酪胺酸激酶之過度表現而增殖之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)發生異常酪胺酸激酶活化之其他增生性疾病之良性及惡性細胞；(3)由受體酪胺酸激酶增殖之任何腫瘤；(4)藉由異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化而增殖任何腫瘤；及(5)發生異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化之其他增生性疾病之良性及惡性細胞。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物通常以不受調節

之細胞生長為特徵之生理病況。「腫瘤」包含一或多種癌性細胞。腫瘤包括固體及液體腫瘤。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤、骨髓瘤及白血病或淋巴惡性疾病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(gastric or stomach cancer)(包括胃腸癌)、胰腺癌、神經膠母細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、惡性腦腫瘤、黑色素瘤、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤、肛門癌瘤、陰莖癌瘤、頭頸癌以及急性髓性白血病(AML)。

「化學治療劑」為適用於癌症治療之化合物。化學治療劑之實例包括埃羅替尼(Erlotinib)(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)；硼替佐米(Bortezomib)(VELCADE®, Millennium Pharm.)；氟維司群(Fulvestrant)(FASLODEX®, AstraZeneca)；舒癌特(Sutent)(SU11248, Pfizer)；來曲唑(Letrozole)(FEMARA®, Novartis)；甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)(GLEEVEC®, Novartis)；PTK787/ZK 222584(Novartis)；奧賽力鉑(Oxaliplatin)(Eloxatin®, Sanofi)；亞葉酸(Leucovorin)；雷帕黴素(Rapamycin)(西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®, Wyeth)；拉帕替尼(Lapatinib)(TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline)；洛那法尼(Lonafarnib)(SCH 66336)；索拉非尼(Sorafenib) (BAY43-9006, Bayer Labs) 及吉非替尼(Gefitinib)(IRESSA®, AstraZeneca)；AG1478；AG1571(SU 5271; Sugen)；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺

及甲基三聚氰胺，其包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramide)及三羥甲三聚氰胺(trimethylomelamine)；多聚乙醯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；苔蘚抑素(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；自念珠藻環肽(cryptophycin)(尤其自念珠藻環肽 1 及自念珠藻環肽 8)；海兔毒素(dolastatin)；多卡米新(duocarmycin)(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺蝶呤(methotrexate)、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硝米硫鳥嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紫胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氮尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡蘆甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；倍思塔布(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地

吡醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎳(gallium nitrate)；香菇多醣(lentinan)；羅尼達寧(lonidainine)；美登素類(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；硝拉維林(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；足葉草酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺旋胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其T-2毒素、弗納庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及蛇形菌毒素(anguidine))；胺基甲酸酯(urethan)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿糖腺苷(「Ara-C」)；苯丁酸氮芥(chloranmbucil)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；異環磷醯胺(ifosfamide)、米托蒽醌(mitoxantrone)；諾凡特龍(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；卡西他賓(capecitabine)(XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義亦包括：(i)起作用以調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素藥及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括(例如)他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他

莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、鹽酸雷諾昔酚(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®(檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate))；(ii)抑制芳香化酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特(aminoglutethimide)、MEGASE®(乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏羅唑(vorozole))、FEMARA®(來曲唑(letrozole)；Novartis)及ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素藥，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(一種1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白質激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡聚核苷酸，尤其抑制與異常細胞增殖有關之信號傳導路徑中基因表現之彼等寡聚核苷酸，諸如PKC- α 、Raf及H-Ras；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如，ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®, Genentech)；及(x)以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

可與本發明之化合物組合使用之「化學治療劑」的其他實例包括MEK(MAP激酶激酶)之抑制劑，諸如XL518(Exelixis, Inc.)及AZD6244(Astrazeneca)；Raf之抑制劑，諸如XL281(Exelixis, Inc.)、PLX4032(Plexxikon)及ISIS5132(Isis Pharmaceuticals)；mTor(雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物標靶)之抑制劑，諸如雷帕黴素、AP23573(Ariad Pharmaceuticals)、西羅莫司(temsirolimus) (Wyeth

Pharmaceuticals)及RAD001(Novartis)；PI3K(磷酸肌醇-3激酶)之抑制劑，諸如SF-1126(PI3K抑制劑，Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3K抑制劑，Novartis)、XL-147(PI3K抑制劑，Exelixis, Inc.)及GDC-0941(Genentech)；cMet之抑制劑，諸如PHA665752 (Pfizer)、XL-880(Exelixis, Inc.)、ARQ-197(ArQule)及CE-355621；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之實例亦包括DNA損傷劑，諸如塞替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；烷基化劑(例如順鉑(cis-platin)；卡鉑(carboplatin)；環磷醯胺；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、鹽酸甲氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯乙酸膽固醇氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥(uracil mustard)；白消安(busulphan)；亞硝基脲(nitrosourea)，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及拉甯司汀(ranimustine)；及替莫唑胺(temozolomide))；抗代謝物(例如抗葉酸物，諸如氟嘧啶，如5-氟尿嘧啶(5-FU)及喃氟啶(tegafur)、雷替曲賽(raltitrexed)、甲胺蝶呤、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲(hydroxyurea)及GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))；抗腫瘤抗生素，諸如烯二炔類抗生素(enediyne antibiotic)(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ω II(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)；蒽環黴素(anthracycline)，如阿黴素(adriamycin)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽

(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團及相關色蛋白烯二炔類抗生素發色團)，阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、奧斯拉菌素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氨基-5-側氧基-L-正白胺酸(6-diazo-oxo-L-norleucine)、ADRIAMYCIN®(小紅莓(doxorubicin))、N-嗎啉基-小紅莓(morpholino-doxorubicin)、氰基N-嗎啉基小紅莓、2-N-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及佐柔比星(zorubicin)；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及NAVELBINE®(長春瑞賓(vinorelbine))及紫杉烷類化合物(taxoid)，如紫杉烷類化合物，例如TAXOL®(太平洋紫杉醇(paclitaxel)；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®(不含十六醇聚氧乙烯醚)、太平洋紫杉醇之白蛋白工程化奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)及TAXOTERE®(歐洲紫杉醇(doxetaxel)；Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France))；拓撲異構酶抑制劑(例如RFS 2000、表鬼臼素(epipodophyllotoxin)，如依託泊苷

(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))及伊立替康(irinotecan))及細胞分化劑(例如類視色素(retinoid)，諸如全反式視黃酸(all-trans retinoic acid)、13-順式視黃酸及芬維A胺(fenretinide))；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」亦包括調節細胞凋亡反應之藥劑，其包括IAP(細胞凋亡蛋白之抑制劑)之抑制劑，諸如 AEG40826(Aegera Therapeutics)；及 bcl-2 之抑制劑，諸如 GX15-070(Gemin X Biotechnologies)、CNDO103(阿樸棉子酚(Apogossypol)；Coronado Biosciences)、HA14-1(2-胺基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H-吡啶-3-甲酸乙酯)、AT101(Ascenta Therapeutics)、ABT-737及 ABT-263(Abbott)；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

本申請案中所用之術語「前藥」係指能夠酶促或水解活化或轉化為更具活性之母體形式之本發明化合物之前驅體或衍生物形式。參見，例如，Wilman，「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」Biochemical Society Transactions, 14，第375頁-第382頁，第615次會議，Belfast (1986)及Stella等人，「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery，」*Directed Drug Delivery*, Borchardt等人(編)，第247頁-第267頁，Humana Press (1985)。本發明之前藥包括(但不限於)含有酯之前藥、含有磷酸酯之前藥、含有硫代磷酸酯之前藥、含有硫酸酯之前藥、含有肽之前藥、經D-胺基酸改質之前藥、糖基化前藥、含有β-內醯胺之前藥、含有視情況經取代苯氧乙醯胺之前藥、含有視情況經取代苯乙醯胺之前藥、5-氟胞嘧啶及其他5-氟尿嘧啶核苷前藥，其可轉化為更具活性之細胞毒性游離藥物。可衍生成用於本發明之前藥形式之細胞毒性藥物的實例包括(但不限於)本發明之化合物及化學治療劑

(諸如以上所述之化學治療劑)。

「代謝物」為經由指定化合物或其鹽之體內代謝所產生之產物。化合物之代謝物可使用此項技術中已知之常規技術來鑑別且其活性可使用諸如本文所述彼等測試之測試來測定。該等產物可由(例如)所投與化合物之氧化、羥基化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、脫酯、酶促裂解及其類似過程產生。因此，本發明包括本發明化合物之代謝物，該等代謝物包括由包含以下步驟之方法所產生之化合物：使本發明之化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之一段時間。

「脂質體」為由各種類型之脂質、磷脂及/或界面活性劑構成之小微脂粒，其適用於將藥物(諸如本文所揭示之chk抑制劑及視情況選用之化學治療劑)傳遞至哺乳動物。脂質體之組份通常以類似於生物膜之脂質排列的雙層形式排列。

術語「包裝插頁」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中之說明書，其含有關於與該等治療性產品之使用有關之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌及/或警告之資訊。

術語「對掌性」係指具有鏡像搭配物之不可重疊性特性之分子，而術語「非對掌性」係指其鏡像搭配物可重疊之分子。

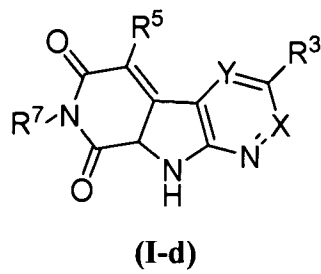
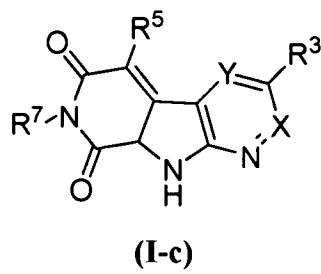
術語「立體異構體」係指具有相同化學構造及連接性，但具有不同原子空間定向的化合物，其不能藉由繞單一鍵旋轉而相互轉化。

「非對映異構體」係指具有兩個或兩個以上對掌中心，且其分子彼此不成鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映異構體之混合物可以諸如結晶、電泳及層析之高解析度分析程序分離。

「對映異構體」係指彼此成不可重疊鏡像之化合物之兩個立體異構體。

本文所用之立體化學定義及協定一般遵循 S. P. Parker 編，*McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及 Eliel, E. 及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌中心，且因此以不同立體異構形式存在。預期本發明化合物之所有立體異構形式(包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物))形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠旋轉平面偏振光之平面。在描述光學活性化合物時，字首 D 及 L 或 R 及 S 用以表示分子關於其對掌中心之絕對構型。利用字首 d 及 l 或 (+) 及 (-) 指定化合物使平面偏振光旋轉的方向，(-) 或 l 意謂化合物為左旋的。字首為 (+) 或 d 之化合物為右旋的。對於指定化學結構而言，此等立體異構體除其彼此成鏡像外均相同。亦可將特定立體異構體稱為對映異構體，且該等異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。將對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或過程中不存在立體選擇性或立體定向性下存在。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，無光學活性。

術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指可經由低能障壁相互轉化之具有不同能量之結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子移變互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構體包括藉由一些成鍵電子重組而相互轉化。舉例而言，任何提及 2-羥基吡啶之結構包括其互變異構體 2-側氧基-1,2-二氫吡啶(亦稱為 2-吡啶酮)，且反之亦然。類似地，式(I-a)之化合物包括互變異構形式，亦即式(I-c)，且式(I-b)之化合物包括互變異構形式，亦即式(I-d)。



如本文所用之短語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之醫藥學上可接受之有機鹽或無機鹽。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽(methanesulfonate)「甲磺酸鹽(mesylate)」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))、鹼金屬(例如鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽及銨鹽。醫藥學上可接受之鹽可涉及包涵另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他抗衡離子。抗衡離子可為穩定母體化合物上之電荷的任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結構中可具有一個以上帶電原子。若多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分時，可具有多個抗衡離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個抗衡離子。

若本發明之化合物為鹼，則所要之醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可獲得之任何合適方法製備，例如使用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸，或有機酸，諸如乙酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、丁二酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃糖苷酸

(pyranosidyl acid)(諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α 羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸)或其類似酸。

若本發明之化合物為酸，則所要之醫藥學上可接受之鹽可藉由任何合適方法製備，例如用無機鹼或有機鹼(諸如胺(第一胺、第二胺或第三胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類似鹼)處理游離酸。合適鹽之例示性實例包括(但不限於)由胺基酸(諸如甘胺酸及精胺酸)、氨、第一胺、第二胺及第三胺及環胺(諸如哌啶、嗎啉及哌嗪)產生之有機鹽及由鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰產生之無機鹽。

短語「醫藥學上可接受」表示物質或組合物必須與構成調配物之其他成份及/或用其治療之哺乳動物在化學上及/或毒理學上相容。

「溶劑合物」係指一或多種溶劑分子與本發明化合物的締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

術語「保護基」係指通常用以阻斷或保護特定官能基，同時與化合物上之其他官能基反應之取代基。舉例而言，「胺基保護基」為阻斷或保護化合物上之胺基官能基的與胺基連接之取代基。合適胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)及9-芴基甲氧羰基(Fmoc)。類似地，「羥基保護基」係指阻斷或保護羥基官能基之羥基之取代基。合適保護基包括乙醯基及第三丁基二甲基矽烷基。「羧基保護基」係指阻斷或保護羧基官能基之羧基之取代基。常見羧基保護基包括苯基磺醯基乙基、氰基乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基次磺

醯基)乙基、2-(二苯膦基)-乙基、硝基乙基及其類似基團。對於保護基及其用途之一般性描述而言，參見T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

除非另外指出，否則術語「本發明之化合物」、「式(I)、(I-a)或(I-b)之化合物」及「式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物」包括式(I)、(I-a)或(I-b)之化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)及前藥。除非另外說明，否則本文所述之結構亦意謂包括僅在一或多種同位素富集原子存在下不同之化合物。舉例而言，一或多個氫原子經氘或氚置換或一或多個碳原子經 ^{13}C -富集碳或 ^{14}C -富集碳置換之式(I)、(I-a)或(I-b)之化合物在本發明之範疇內。

本發明提供如上所述具有諸如chk1、GSK-3、KDR及/或FLT3抑制活性之激酶抑制活性的式(I)、(I-a)及/或(I-b)之1,7-二氮雜呋啶(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)。本發明化合物尤其適用作chk1激酶抑制劑。

在本發明之某些實施例中，X為 CR^2 ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義。在本發明之某些實施例中， R^2 為H、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基或 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義。在本發明之某些實施例中， R^2 為H、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義。在本發明之某些實施例中， R^2 為H，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義。

在本發明之某些實施例中，X為N，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義。

在本發明之某些實施例中，Y為 CR^4 ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在本發明

之某些實施例中， R^4 為H，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中，Y為N，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中，Z為 CR^8 ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在本發明之某些實施例中， R^8 為H，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中，Z為N，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為H；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為鹵基、 $-O-R^9$ 、 $-N(R^{22})-R^9$ 、 $-S(O)_p-R^9$ 或 R^9 ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為鹵基，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在本發明之某些實施例中， R^3 為Br，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在本發明之某些實施例中， R^3 為F或Cl，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為CN，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^9 為烷基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至3個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例

中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_3 炔基、 C_6 環烷基、具有1至2個氮環原子之5-6員雜環基、 C_6 芳基或5-6員單環或8-10員雙環雜芳基，且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_3 炔基、 C_6 芳基或具有1至2個選自N、O及S之環原子的5-6員單環或8-10員雙環雜芳基；且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^9 為異丙基、丙炔基、苯基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并噻吩基、噻唑基、四氫噻吩并吡啶基、四氫噻唑并吡啶基、異噻唑基、四氫吡啶基、四氫異喹啉基、三唑基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫吡啶基或噁唑基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^9 為環己基或哌啶基，且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 且 R^9 係如本文任一實施例中所定義，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 且 R^9 係如本文任一實施例中所定義，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 且 R^9 為視情況經1至3個 R^{10} 基團取代之苯基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 ，且 R^9 為烷基或雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至3個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 ，且 R^9 為視情況經1至2個選自 $N(Me)_2$ 、 $NHEt$ 、 N -甲基哌啶基及 OCH_3 之 R^{10} 基團取代之 C_1 - C_2 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 OR^9 ，且 R^9 為哌啶基或吡咯啶基，其中哌啶基或吡咯啶基視情況經1至3個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 $-N(R^{22})-R^9$ ，且 R^9 係如本文任一實施例中所定義；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 $-N(R^{22})-R^9$ ，且 R^9 為視情況經1至3個 R^{10} 基團取代之烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 $-N(R^{22})-R^9$ ，且 R^9 為視情況經1至2個選自側氧基、 $NR^{11}R^{12}$ 之 R^{10} 基團取代之 C_1 - C_2 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為NH-乙基或NHC(O)(N-吡咯啉基)；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為氫、氟基、氯基、溴基、氰基、三氟甲基、甲基、(2-丙基)、(2-羥基-2-丙基)、(2-氟-2-丙基)、環丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(2-羥基乙基)氧基、(2,2,2-三氟乙基)氧基、甲基磺醯基或胺基磺醯基；所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 ，其中 R^9 為烷基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至3個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 ，其中 R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_3 炔基、 C_4 - C_6 環烷基、 C_6 芳基、4-6員雜環己或具有1至2個選自N、O及S之環原子的5-6員單環或8-10員雙環雜芳基；且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 ，其中 R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_3 炔基、 C_6 芳基或具有1至2個選自N、O及S之環原子的5-6員單環或8-10員雙環雜芳基；且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 ，其中 R^9 為異丙基、丙炔基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并噻吩基、噻唑基、四氫噻吩并吡啶基、四氫噻唑并吡啶基、異噻唑基、四氫吡啶基、四氫異喹啉基、三唑基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二

氫吡啶基、噁唑基或四氫苯并噻吩基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 為 R^9 ，其中 R^9 為環己基或哌啶基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為H、鹵基、 R^{11} 、 $-OR^{11}$ 、 CN 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、側氧基、 $-S(O)_qR^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=O)OR^{11}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為鹵基、 R^{11} 、 $-OR^{11}$ 、 CN 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、側氧基、 $-S(O)_qR^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=O)OR^{11}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為鹵基； CN ； $-CF_3$ ； $-OCF_3$ ； $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ，其中 R^{12} 為H且 R^{11} 為 C_1 - C_4 烷基； $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$ ，其中 R^{12} 為H且 R^{11} 為 C_1 - C_4 烷基； $-SR^{11}$ ，其中 R^{11} 為H或 C_1 - C_4 烷基； $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基且 R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的6員環，該環視情況經1個 R^{22} 基團取代； $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$ ，其

中 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基；側氧基； $-S(O)_2R^{11}$ ，其中 R^{11} 為 C_1 - C_4 烷基、 C_5 - C_6 環烷基或具有 1 至 2 個選自 N 及 O 之雜原子的 5-6 員雜環基；或 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 F、Cl、CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ (對甲氧基苄基)、 $-C(O)N(Et)_2$ 、側氧基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-哌嗪基或 CO_2H ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為烷基或雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經 1 至 4 個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有另外 0-2 個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-6 員環，該環視情況經 1 至 4 個 R^{18} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基或具有 1 至 2 個選自 N 及 O 之雜原子的 4-6 員(例如 5-6 員)單環或 8-10 員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經 1 至 4 個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、S 及 N 之雜原子的六員環，該環視情況經 1 至 4 個 R^{18} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個選自N及O之雜原子的4-6員(例如5-6員)單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代，且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基，其中烷基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為甲基、乙基、異丁基、第三丁基、 CH_2R^{27} (其中 R^{27} 為 $N(甲基)_2$)、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、吡咯基、吡啶基、 $C(CH_3)_2$ -哌啶基，其中哌嗪基或哌啶基視情況經1至2個選自甲基、乙基、羥基或 $(CH_2)_2OH$ 之基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 R^{11} ，其中 R^{11} 為具有1至2個選自N及O之雜原子的5-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代，且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$ 、

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 R^{16} ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

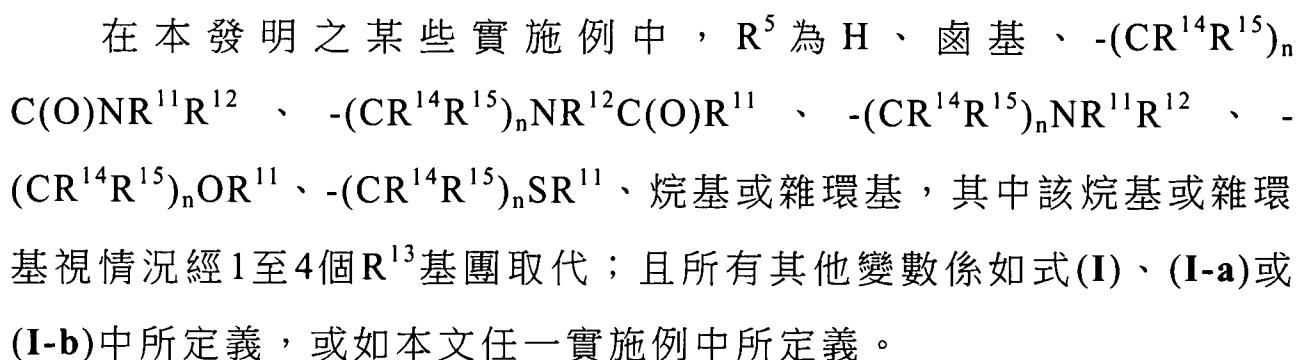
在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 $-\text{OR}^{11}$ ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 $-\text{OR}^{11}$ ，其中 R^{11} 為H、烷基或雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 $-\text{OR}^{11}$ ，其中 R^{11} 為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員(例如5-6員)單環或8-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^{10} 為 $-\text{OR}^{11}$ ，其中 R^{11} 為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員(例如5-6員)單環或8員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代，其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、側氧基、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 R^{16} ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在某些實施例中， R^{10} 為OH或 OCH_3 ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^3 係選自：



在本發明之某些實施例中， R^5 為鹵基或 C_2 - C_6 烯基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為H；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為Cl、Br或F；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員(例如5-6員)單環或7-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中 R^{14} 及 R^{15} 為H；n為0-2；每一 R^{11} 獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之5-6員單環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員(例如5-6員)單環或7-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中 R^{14} 及 R^{15} 為H；n為0-2；每一 R^{11} 獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之5-6員單環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代； R^{13} 為OH、 $O(C_1$ - C_3 烷基)或 C_1 - C_3 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或鹵基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定

義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為 $-OR^{11}$ ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為 $-NR^{11}$ ；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

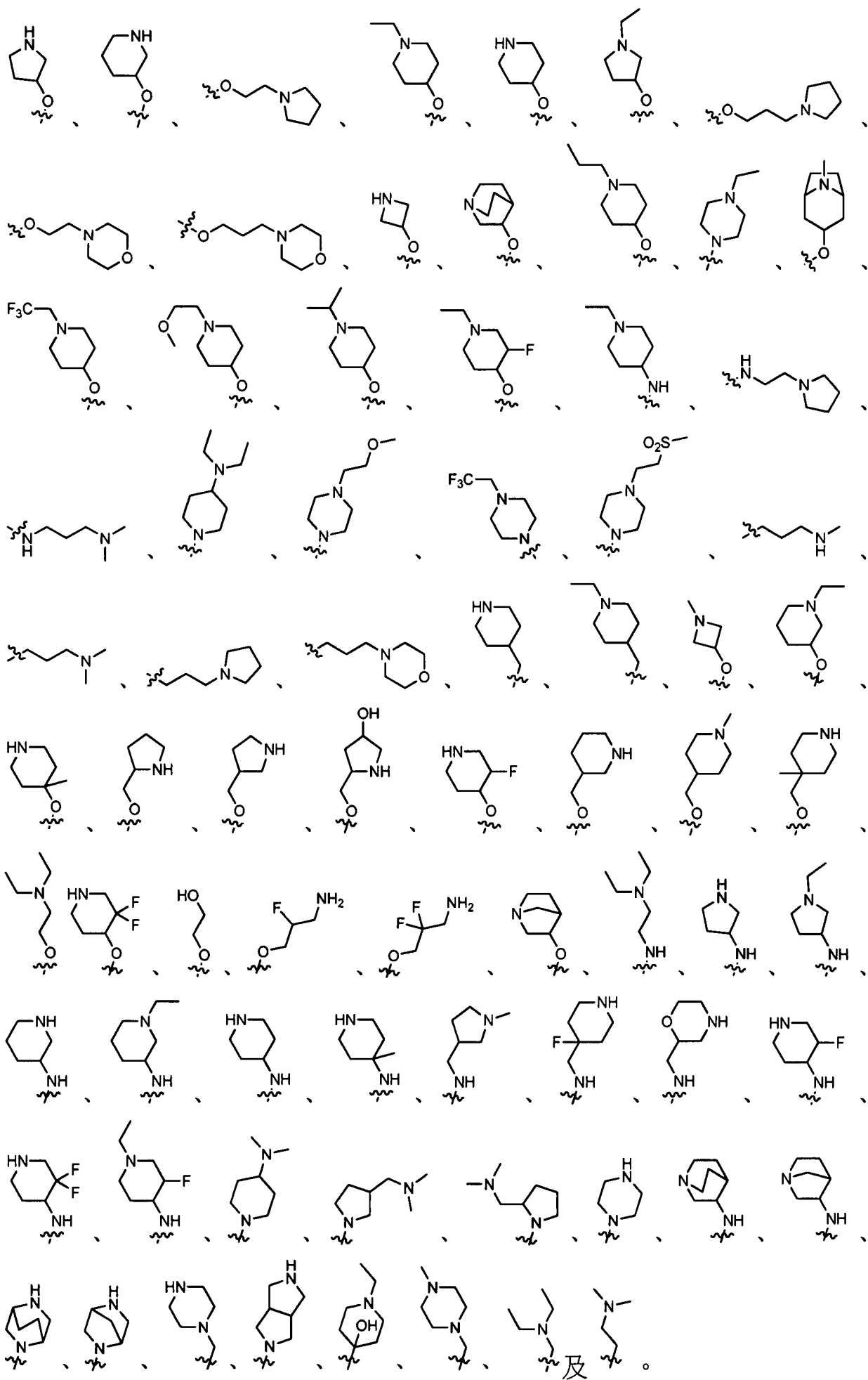
在本發明之某些實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員(例如5-6員)單環或7-10員雙環雜環基，其中連接點係經由該雜環基上之碳原子，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為5-6員雜芳基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。在某些實施例中， R^5 為咪唑基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為F、乙基、OH、OEt、 $O(CH_2)_2OH$ 、O(吡咯啉基)、Br、 $-CH=CH_2$ 或 $O(CH_2)_2OCH_3$ ，且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 為托品基(tropinyl)、奎寧環基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或吡丁啉，其中該托品基、奎寧環基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或吡丁啉視情況經一或多個F取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^5 係選自以下各基團；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義：乙基、OH、乙氧基、 $O(CH_2CH_2)OCH_3$ 、



在本發明之某些實施例中， R^6 為H；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-C(=Y')OR^{11}$ 、 $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-OC(=Y')R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、鹵基、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=NR^{12})R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基經1至4個除H外之 R^{13} 基團取代，且該雜環基或雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、鹵基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{11}$ 、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基經1至2個除H外之 R^{13} 基團取代，且該雜芳基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、鹵基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 環烷基、具有1至2個雜原子之5-6員雜環基、 C_6 芳基或具有1至4個雜原子之5-6員或9員雜芳基；其中該烷基經1至2個除H外之 R^{13} 基團取代；且該環烷基、芳

基、雜環基或雜芳基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中雜原子係選自N、O及S；其中每一 R^{12} 為H或 C_1 - C_3 烷基且每一 R^{11} 獨立地為H或視情況經1至2個 R^{13} 基團取代之 C_1 - C_3 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、鹵基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 C_1 - C_3 烷基或具有1至4個選自N、O及S之雜原子的5-6員或9員雜芳基，其中該烷基經1至2個 R^{13} 基團取代(其中 R^{13} 為 OR^{16} ，其中 R^{16} 為H或烷基)，且該雜芳基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代(其中 R^{13} 為 OR^{16} 、 $NR^{16}R^{17}$ 或視情況經 R^{18} 取代之 C_1 - C_2 烷基，其中 R^{16} 及 R^{17} 中之每一者獨立地為H或烷基)；其中每一 R^{12} 為H或 C_1 - C_3 烷基且每一 R^{11} 獨立地為H或視情況經1至2個 R^{13} 基團取代之 C_1 - C_3 烷基(其中 R^{13} 為 OR^{16} ，其中 R^{16} 為H或烷基)；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN、F、Cl、Br、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻嗪基、三唑基、四唑基、噻二唑基、噁二唑基、 $-C(O)-N$ -吡咯啶基、 $-C(O)NHEt$ 或 $-C(O)NH(CH_2)_2NH_2$ ，其中該等吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻嗪基、三唑基、四唑基、噻二唑基及噁二唑基視情況經1至2個選自甲基、甲氧基、 NH_2 及苄基之基團取代；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為CN；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^6 為視情況經甲基取代之吡啶基或吡

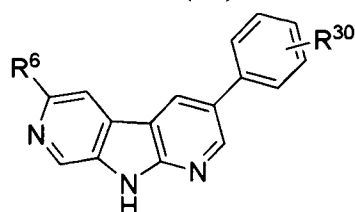
啞基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^7 為H或視情況經1至3個鹵基或OH取代之 C_1 - C_4 烷基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

在本發明之某些實施例中， R^7 為H、甲基或乙基；且所有其他變數係如式(I)、(I-a)或(I-b)中所定義，或如本文任一實施例中所定義。

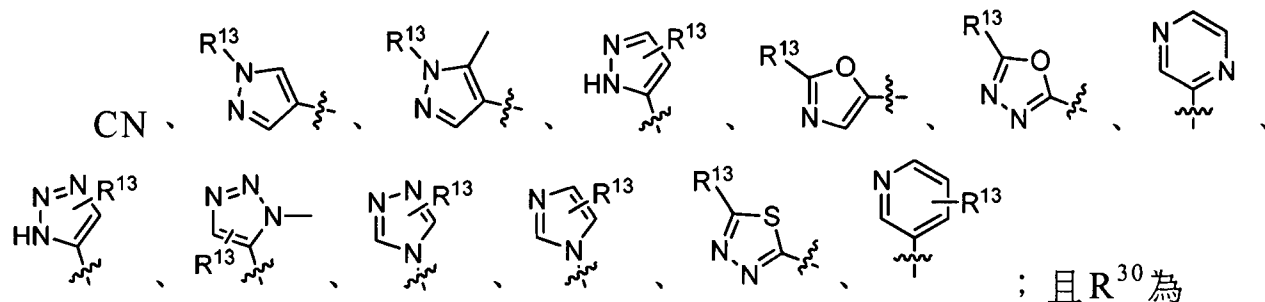
在某些實施例中， R^{10} 為甲基、乙基或如以下式(II)中所定義之 R^{30} 。

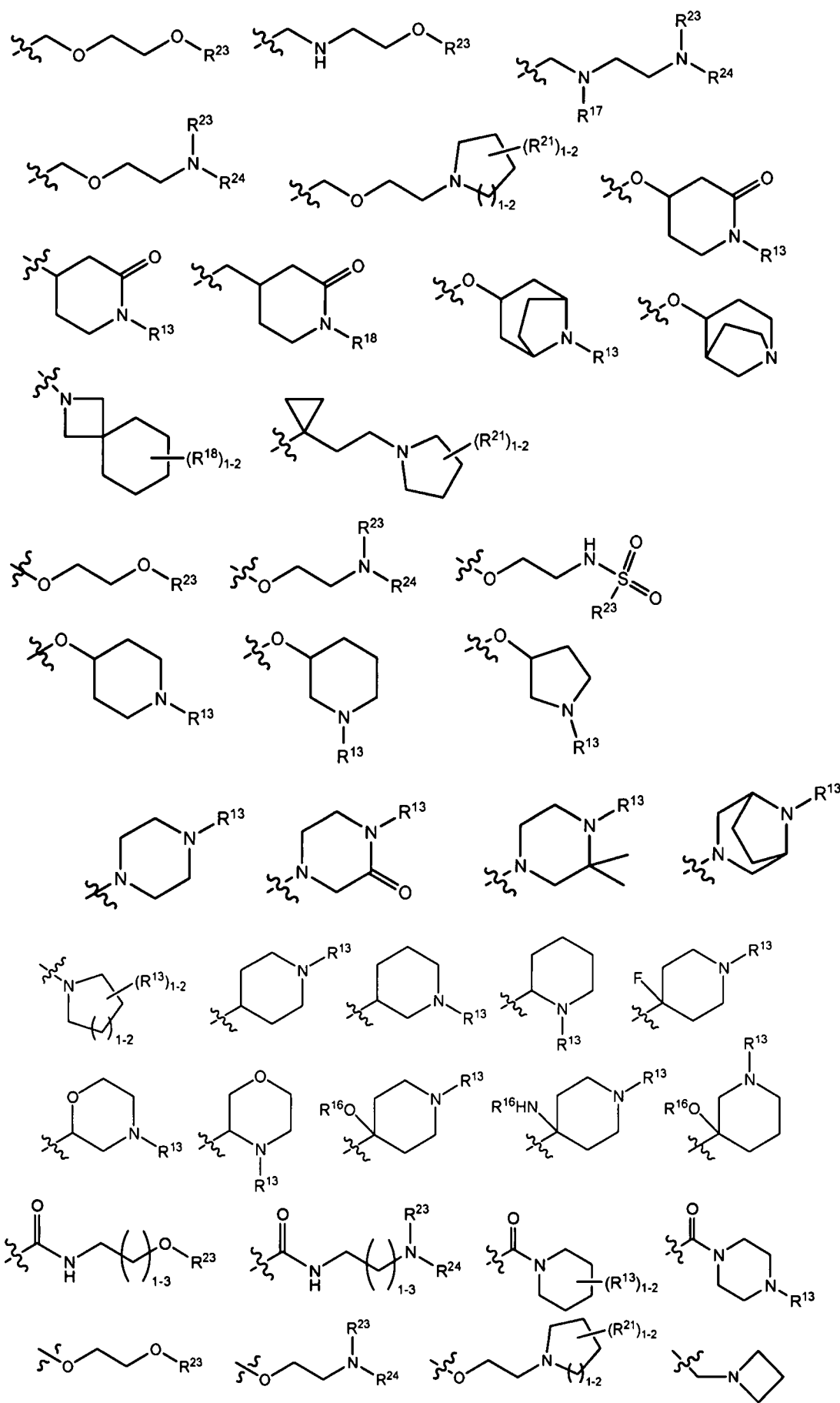
在某些實施例中，化合物具有式(II)：

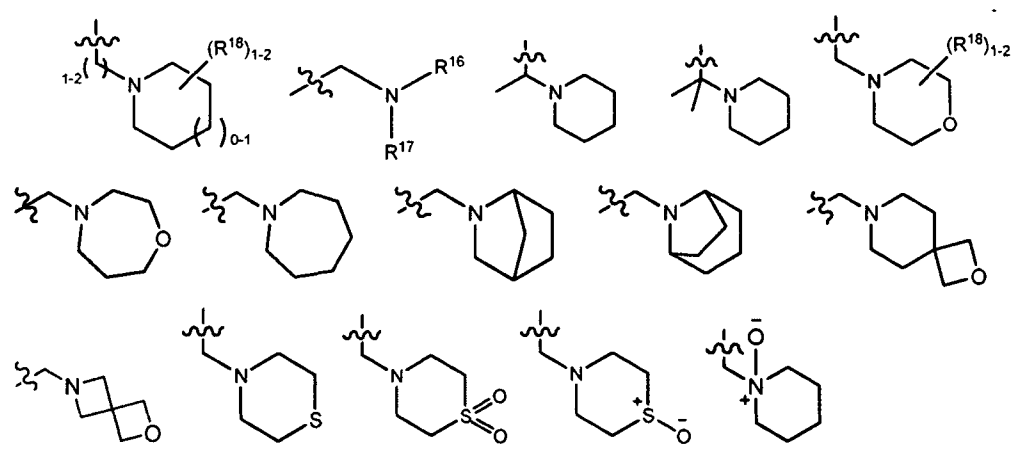


式II

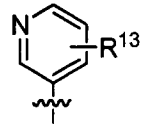
其中 R^6 為







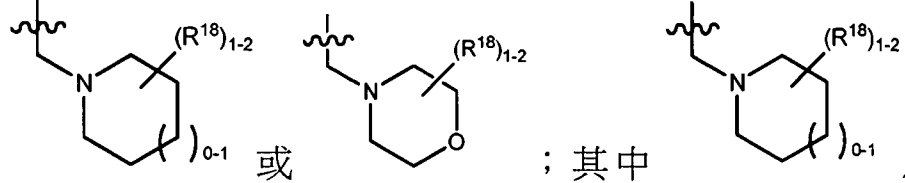
在某些實施例中，化合物具有式(II)，其中R⁶為



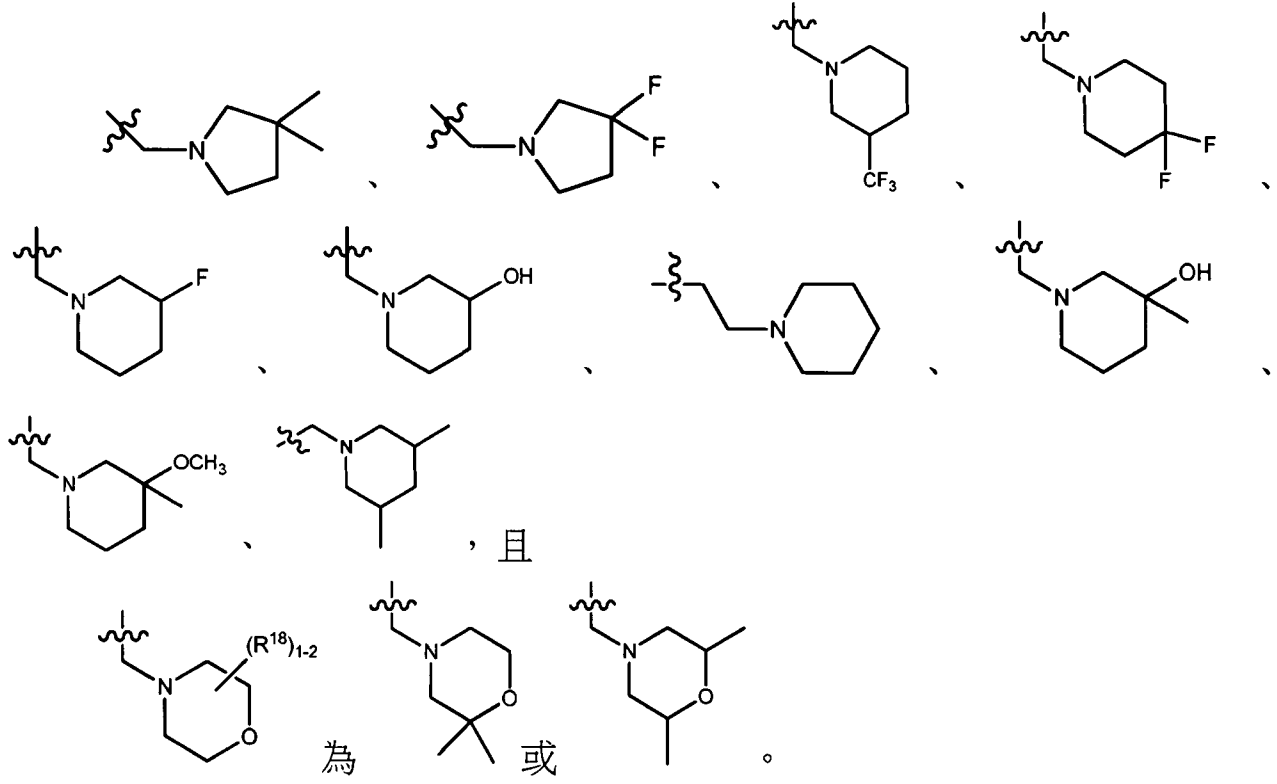
，其中R¹³為OCH₃、O-哌啶基、O-(1-乙基)哌啶基或

O(CH₂)₂N(CH₃)₂。

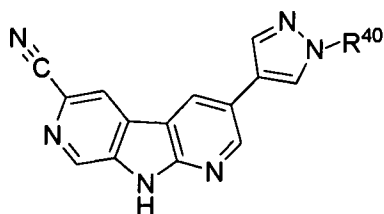
在某些實施例中，化合物具有式(II)，其中R³⁰為



；其中

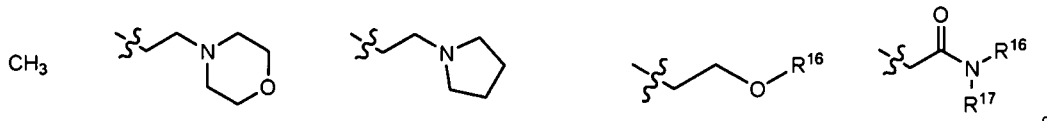


在某些實施例中，化合物具有式(III)：

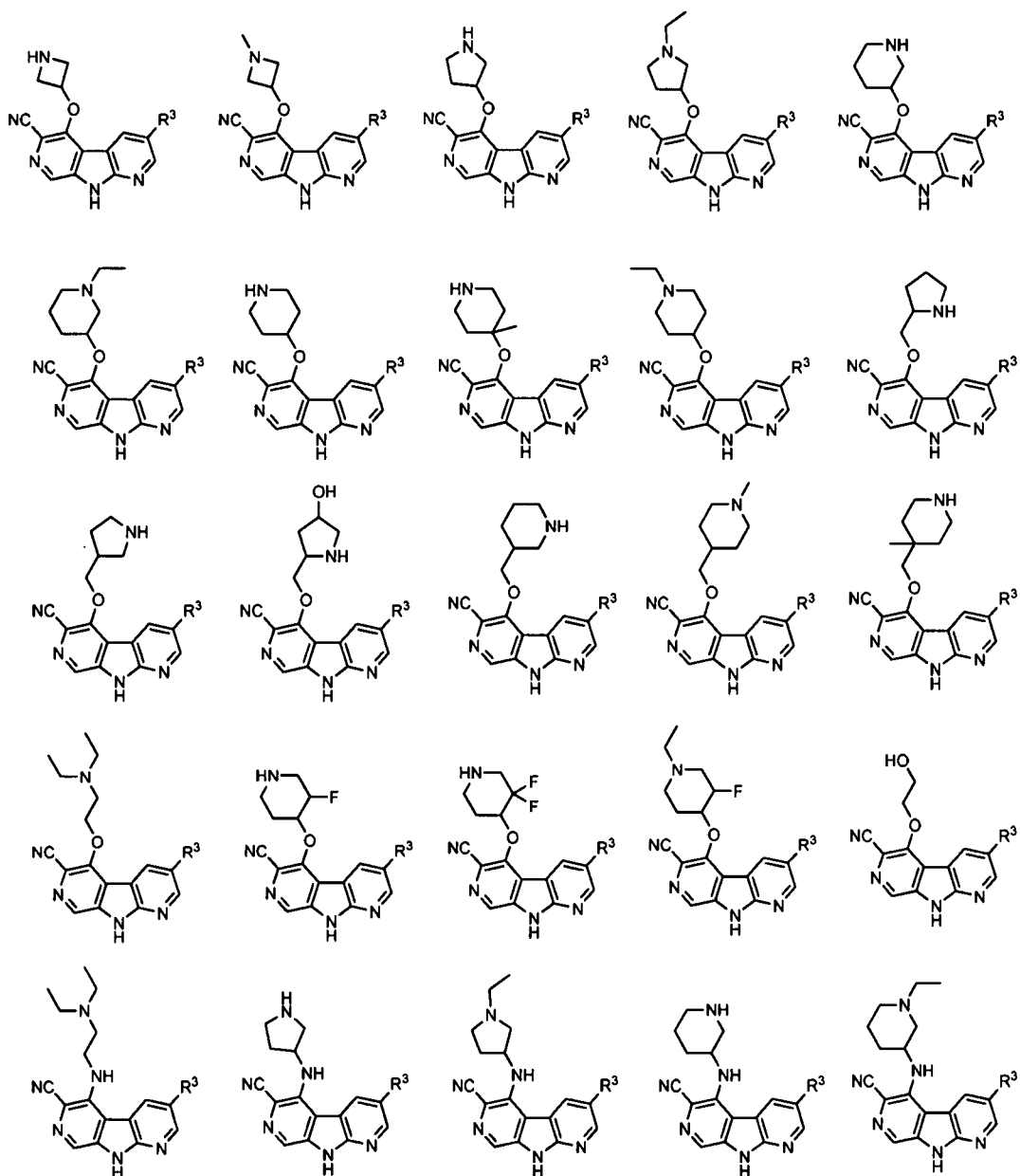


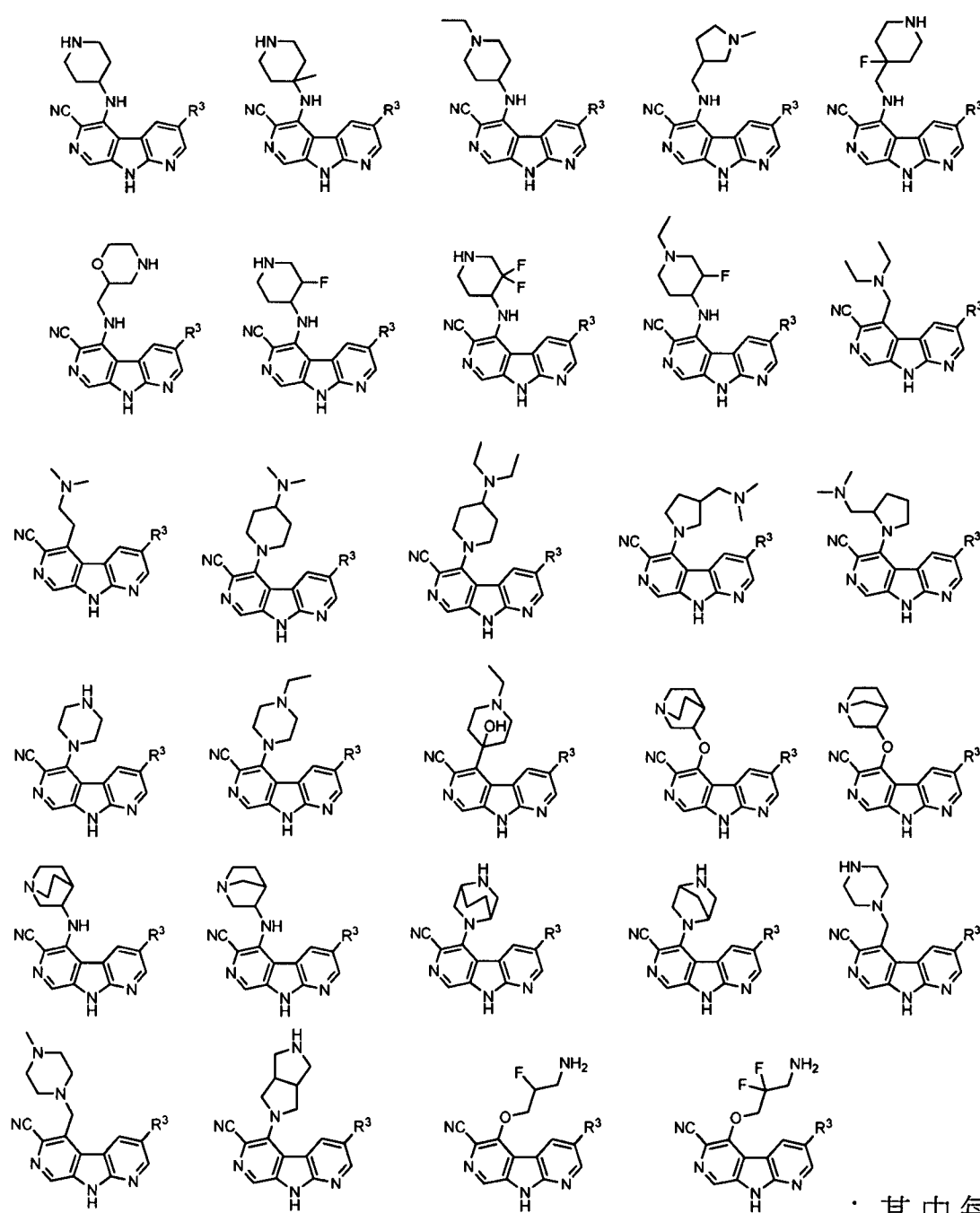
式 III

其中 R^{40} 為



本發明之另一實施例包括本文實例1-403所述之標題化合物及以下化合物。





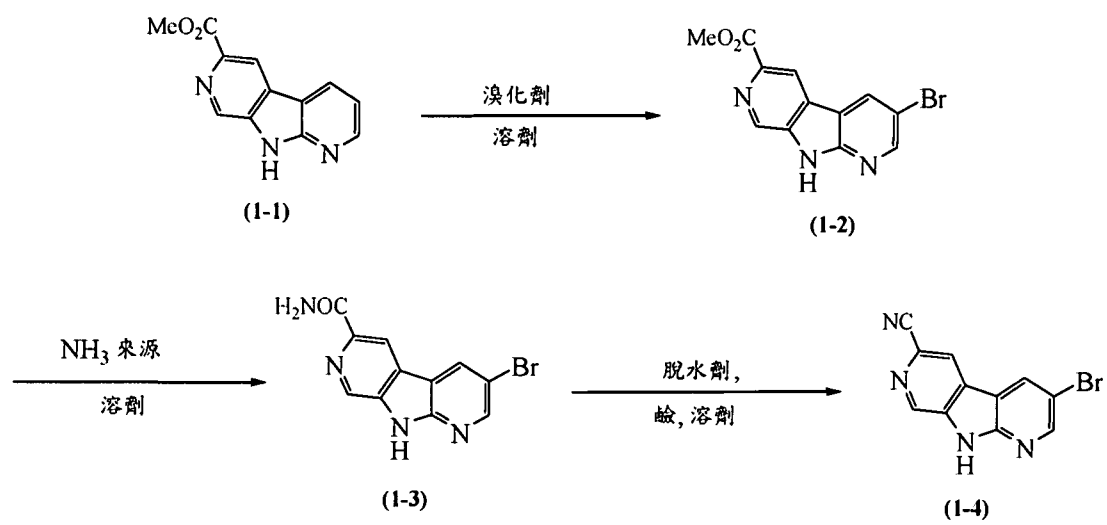
；其中每一R³

獨立地為H、氟基、氯基、溴基、氰基、三氟甲基、甲基、(2-丙基)、(2-羥基-2-丙基)、(2-氟-2-丙基)、環丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(2-羥基乙基)氧基、(2,2,2-三氟乙基)氧基、甲基磺醯基或胺基磺醯基。

本發明之化合物係根據以下流程及實例中所述之程序或藉由在項技術中已知之方法來製備。起始物質及各種中間物可獲自商業來源，自市售化合物製備或使用熟知合成方法製備。

舉例而言，式(1-4)之9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(本文亦稱為二氮雜咔唑)化合物可使用流程1中所述之合成途徑製備。

流程1

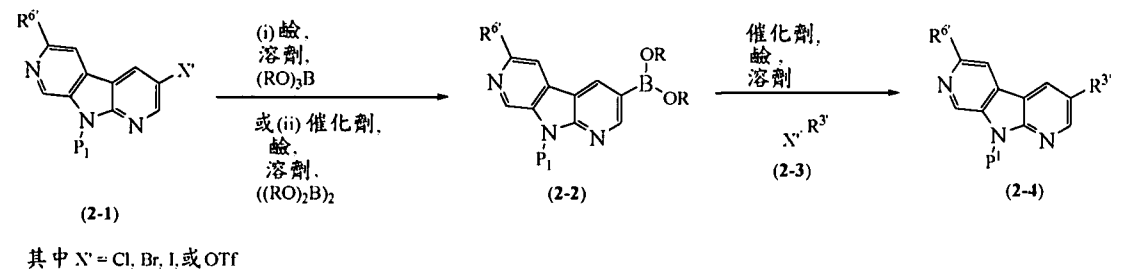


式(1-1)之化合物可使用文獻中所述之公開方法製備。接著可在諸如溴之合適溴化劑存在下，在諸如乙酸之合適溶劑中，在20℃與120℃之間的溫度下將式(1-1)之中間物溴化以獲得式(1-2)之化合物。

式(1-3)之化合物可藉由在諸如甲醇之合適溶劑中，在20℃與65℃之間的溫度下使中間物(1-2)與諸如氨氣之適當氨來源反應獲得。

接著可在諸如三氟乙酸酐之合適脫水劑存在下，在諸如THF之合適溶劑中，在20℃至溶劑沸點之溫度下將式(1-3)之中間物脫水以獲得式(1-4)之化合物。

流程2



式(2-4)之化合物亦可根據流程2中所示之程序製備(其中R^{3'}為R³或可經處理以得到R³之中間部分，且R^{6'}為R⁶或可經處理以得到R⁶之中間部分)。式(2-2，其中R=H)之硼酸可藉由在諸如硼酸三甲酯之硼

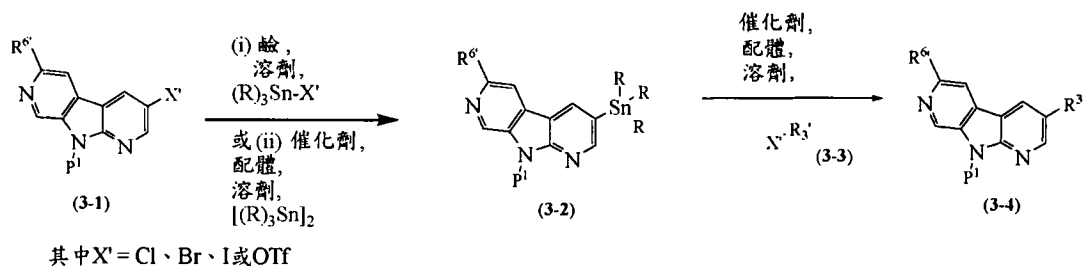
酸烷酯存在下，在諸如THF之合適溶劑中，在-78℃與周圍溫度之間的溫度下用諸如丁基鋰之鹼處理式(2-1)之化合物來製備。

或者，式(2-2，其中R=烷基)之硼酸酯可在諸如雙(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈹(II)之催化劑存在下，使用諸如乙酸鉀之合適鹼，在諸如二噁烷之溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由式(2-1)之化合物及適當烷基二硼(alkylatodiboron)來製備。

式(2-4)之化合物可根據流程2中所示之程序藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)之催化劑存在下，用諸如碳酸鈉水溶液之鹼，在諸如乙腈之合適共溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(2-2)之化合物與式(2-3)之適當鹵化物(併有適當取代基R^{3'})反應來製備。

式(2-1)、(2-2)及(2-4)之化合物的保護基(P₁)可在合成之任何步驟處理。諸如SEM(三甲基矽烷基乙氧基甲基)之保護基可在諸如DMF之溶劑中，在諸如氫化鈉之合適鹼存在下使用諸如SEM-氯化物之烷基化劑來安置。P₁為諸如SEM之保護基的通式(2-4)之化合物可在諸如THF之溶劑中，在-20℃與50℃之間的溫度下使用諸如氟化四丁基銨之試劑去保護以得到P₁為H之化合物。

流程3



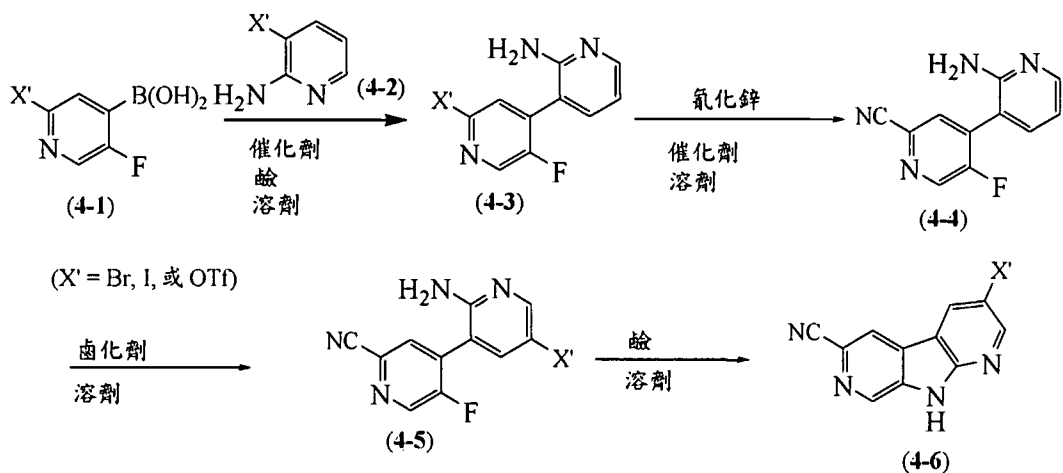
通式(3-4)之化合物亦可根據流程3中所示之程序製備(其中R^{3'}為R³或可經處理以得到R³之中間部分，且R^{6'}為R⁶或可經處理以得到R⁶之中間部分)。通式(3-2)之錫烷可在諸如THF之合適溶劑中由式(3-1)之

化合物及鹼及適當鹵化錫來製備。

或者，通式(3-2)之錫烷可在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如甲苯之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由式(3-1)之化合物及適當烷基二錫(含有合適R基團)來製備。

通式(3-4)之化合物可在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如二噁烷之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由通式(3-2)之化合物及式(3-3)之適當鹵化物或三氟甲磺酸酯來製備。

流程4



通式(4-6)之化合物可獲自商業來源或使用文獻中所述之公開方法製備。通式(4-6)之化合物亦可根據流程4中所示之程序來製備。

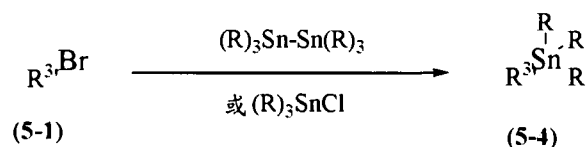
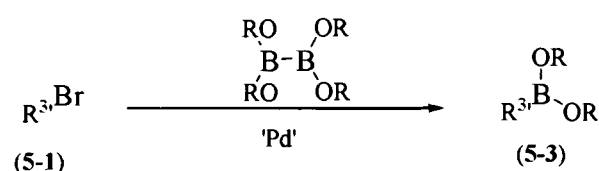
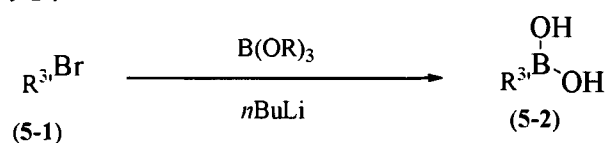
通式(4-3)之化合物可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(4-1)之化合物與式(4-2)之鹵化吡啶或三氟甲磺酸酯反應而獲得。

式(4-4)之2-氰基吡啶可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之過渡金屬催化劑存在下，在諸如DMF之溶劑中，在50℃至溶劑回流溫度之溫度

下或在微波照射下在70°C與200°C之間的溫度下使式(4-3)之2-鹵基吡啶與諸如氰化鋅之無機氰化物反應而製備。接著可在諸如DMF之溶劑中，在室溫與50°C之間的溫度下將胺基吡啶(4-4)用諸如*N*-溴代丁二醯亞胺之鹵化劑鹵化以得到式(4-5)之中間物。

在諸如THF之合適溶劑中，在0°C與50°C之間的溫度下通式(4-5)之化合物與諸如雙(三甲基矽烷)胺基鈉之合適鹼的環化可得到通式(4-6)之化合物。

流程5



通式(5-2)、(5-3)及(5-4)之化合物可使用文獻中所述之公開方法製備。式(5-2)、(5-3)及(5-4)之化合物亦可使用流程5中所述之合成途徑來製備(其中R^{3'}為R³或可經處理以得到R³之中間部分)。

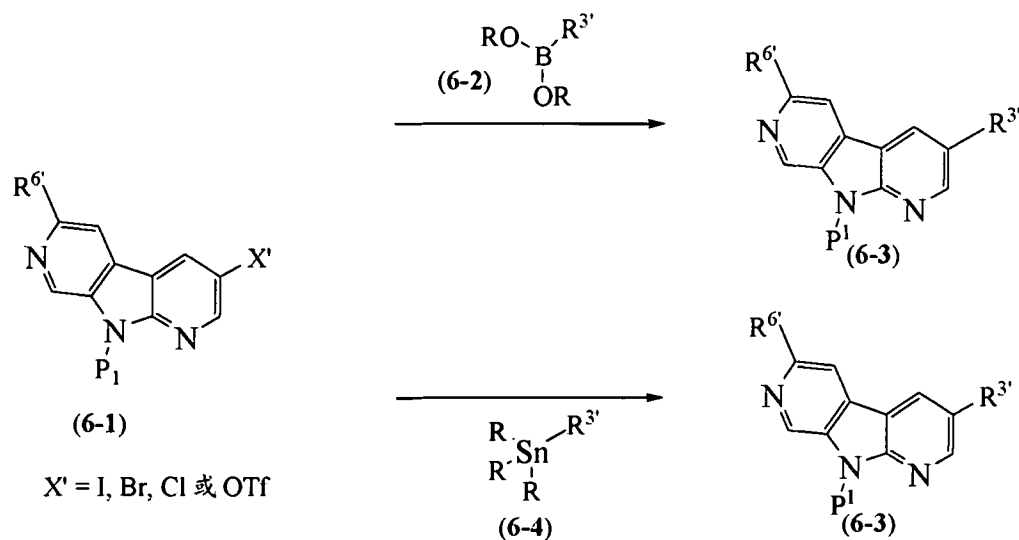
通式(5-2)之化合物可藉由在諸如THF或乙醚之極性非質子性溶劑中，在-100°C與0°C之間的溫度下使式(5-1)之化合物與諸如正丁基鋰之試劑反應且用諸如硼酸三甲酯或硼酸三異丙酯之硼酸酯中止反應而獲得。

通式(5-3)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之催化劑存在下，在諸如乙酸鉀之鹼存在下，在諸如二噁烷之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫與溶劑回流

溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與160°C之間的溫度下使式(5-1)之化合物與諸如雙(頻哪醇根基)二硼烷之試劑反應而獲得。

通式(5-4)之化合物可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如碳酸鉀之鹼存在下，在諸如DMF之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與160°C之間的溫度下使式(5-1)之化合物與諸如六甲基二錫或氯化三乙基錫之試劑反應而獲得。或者，此等通式(5-4)之化合物可藉由在諸如THF之合適非質子性溶劑中，在-100°C與25°C之間的溫度下使式(5-1)之化合物與諸如正丁基鋰之試劑反應，且接著在諸如THF之合適非質子性溶劑中，在-100°C與50°C之間的溫度下與諸如六甲基二錫或氯化三乙基錫之試劑反應而獲得。

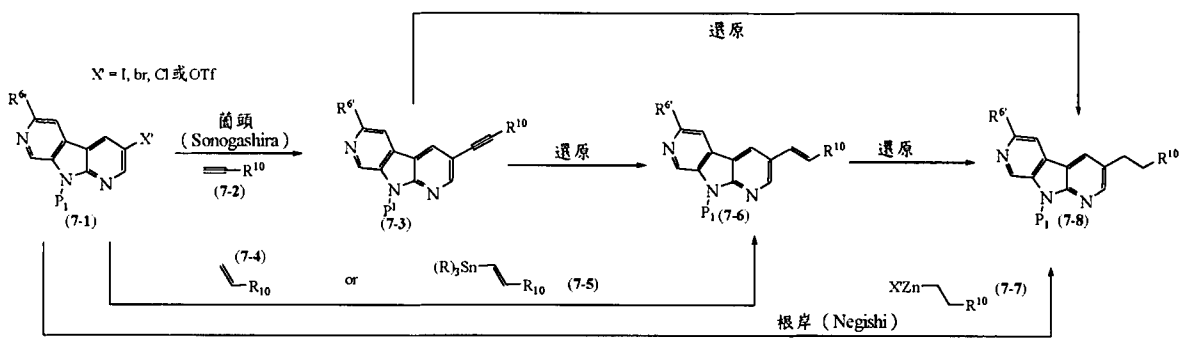
流程6



通式(6-3)之化合物可使用文獻中所述之公開方法來製備。式(6-3)之化合物亦可使用流程6中所述之合成途徑來製備(其中R^{3'}為R³或可經處理以得到R³之中間部分，且R^{6'}為R⁶或可經處理以得到R⁶之中間部分)。通式(6-3)之化合物可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在下，在諸如乙腈之合適溶劑或溶劑組合中，在室溫與溶劑回流

溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(6-1)之化合物與式(6-2)之酮酸或酮酸酯(併有適當'取代基R³)反應，或與式(6-4)之芳基或烷基錫化合物(併有適當取代基R^{3'})反應而獲得。

流程7



通式(7-8)之化合物可使用文獻中所述之公開方法來製備。式(7-8)之化合物亦可使用流程7中所述之合成途徑來製備(其中R^{6'}為R⁶或可經處理以得到R⁶之中間部分)。通式(7-3)之化合物可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)及碘化銅(I)之催化劑系統存在下，在諸如三乙胺之鹼及諸如N,N-二甲基甲醯胺之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使通式(7-1)之化合物與合適炔烴(7-2)(併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團R¹⁰之基團R¹⁰)反應而獲得。該偶合反應亦可在鈀/碳、三苯基膦、碘化銅(I)及三乙胺存在下，在諸如乙腈之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下進行。

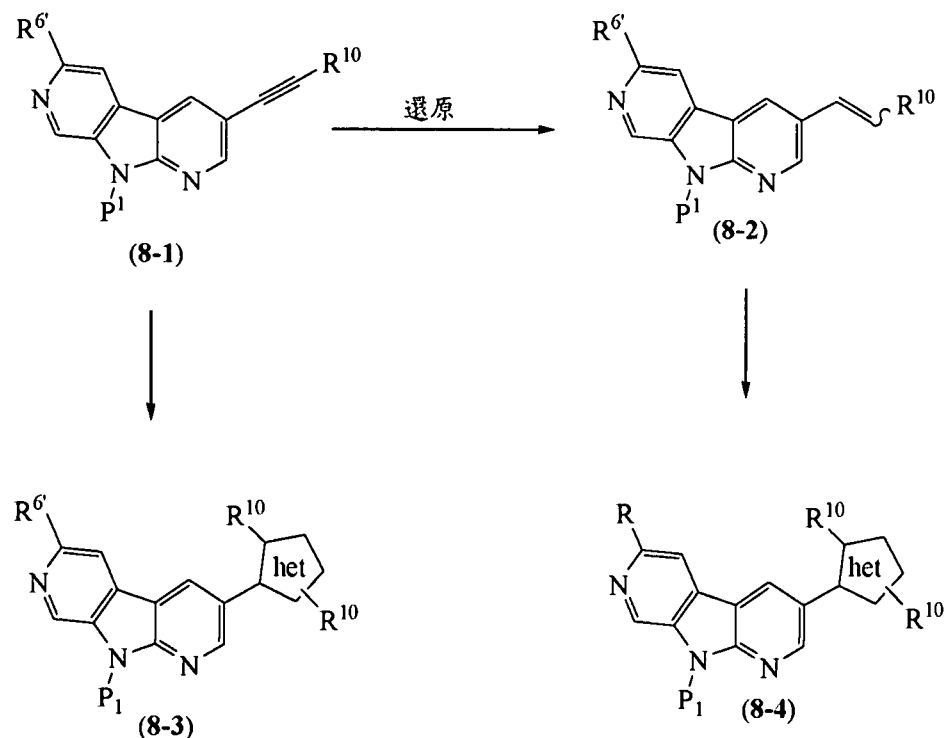
通式(7-6)之化合物可在諸如林德拉催化劑(Lindlar catalyst)或鈀/硫酸鋇之合適催化劑存在下，在喹啉及諸如甲醇或乙醇之合適溶劑存在下由通式(7-3)之化合物及氫獲得。通式(7-6)之化合物亦可藉由在諸如三乙胺或碳酸鉀之鹼、諸如三苯基膦之膦、諸如乙酸鈣之金屬物質及諸如乙腈之溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使通式(7-1)之化合物與合適烯烴(7-4)(併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團R¹⁰之基團R¹⁰)反應而獲得。通式(7-6)

之化合物亦可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之金屬物質存在下，在諸如甲苯之合適溶劑中使通式(7-1)之化合物與乙烯基錫烷(7-5)(併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團 R^{10} 之基團 R^{10})反應而獲得。

通式(7-8)之化合物可藉由在諸如鈀/碳或單水合氧化鉑之催化劑存在下，在諸如甲醇或乙醇之合適溶劑中使通式(7-3)或(7-6)之化合物與氫反應而獲得。

通式(7-8)之化合物亦可藉由在諸如氯化烯丙基鈀(II)二聚體或雙(三第三丁基膦)鈀(0)之催化劑及諸如1,4-二噁烷之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使通式(7-1)之化合物與合適烷基鋅試劑(7-7)反應而獲得。

流程8



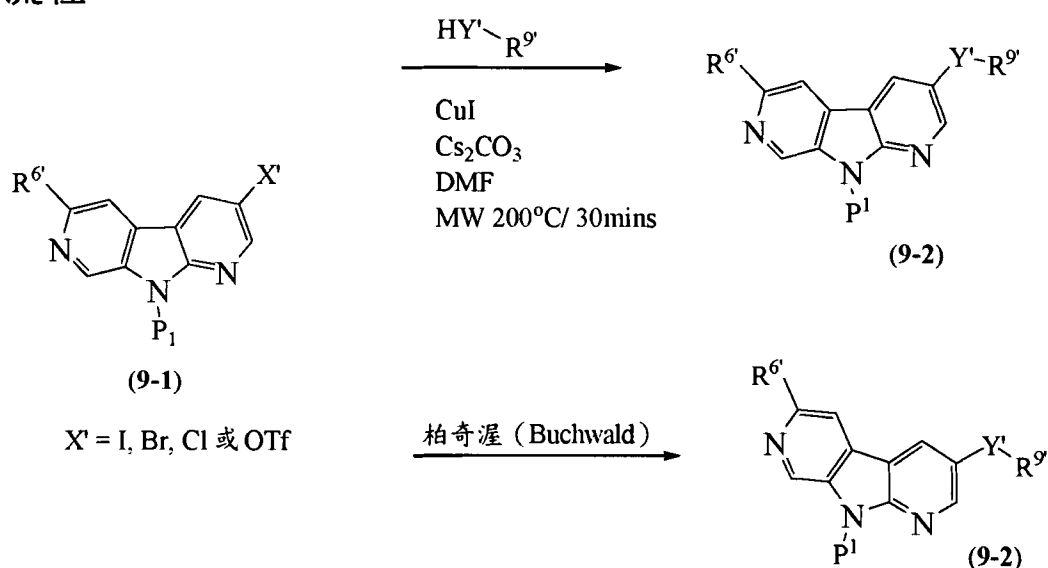
通式(8-3)之化合物可藉由在諸如甲苯之合適溶劑中，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使通式(8-1)之化合物與諸如三甲基矽烷基疊氮化物之合適1,3-偶極體反應來製備。

通式(8-2)之化合物可在諸如林德拉催化劑或鈀/硫酸鋇之合適催

化劑存在下，在喹啉及諸如甲醇或乙醇之合適溶劑存在下由通式(8-1)之化合物及氫獲得。

通式(8-3)之化合物可藉由使通式(8-2)之化合物與合適1,3-偶極體(或其前驅體，併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他 R^{10} 基團之基團 R^{10})，諸如*N*-甲氧基甲基-*N*-(三甲基矽烷基)苄胺及氟化鋰在諸如乙腈之溶劑中在超音波處理下，或硝基乙烷及異氰酸苯酯在諸如甲苯之合適溶劑中，在諸如三乙胺之鹼存在下，在0°C與溶劑沸點之間的溫度下反應而獲得。

流程9

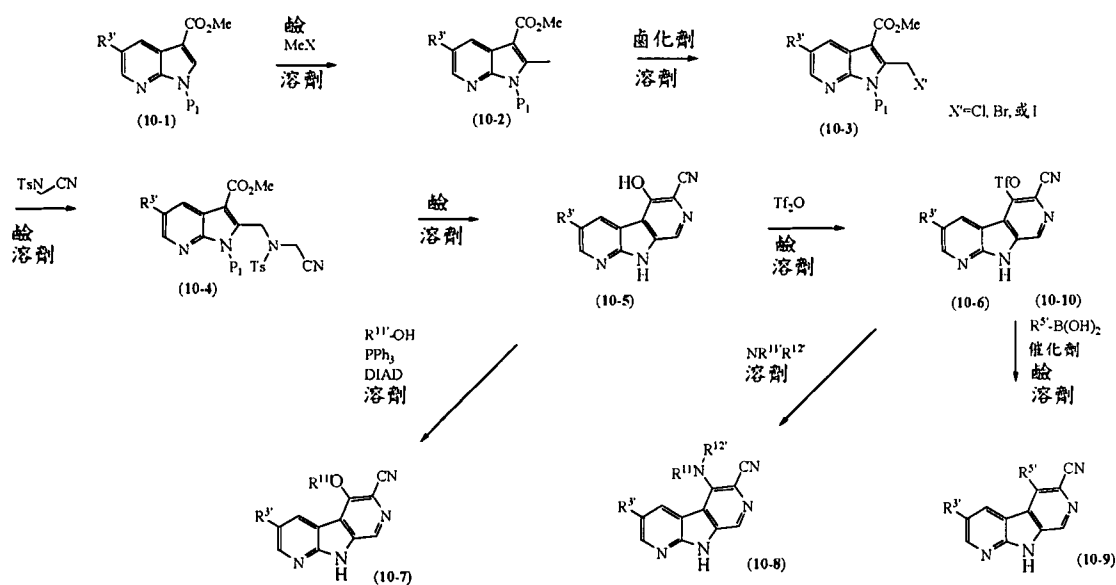


通式(9-2)之化合物可使用文獻中所述之公開方法製備。式(9-2)之化合物可使用流程9中所述之合成途徑來製備(其中 $R^{9'}$ 為 R^9 或可經處理以得到 R^9 之中間部分，且 $R^{6'}$ 為 R^6 或可經處理以得到 R^6 之中間部分)。

通式(9-2)之化合物可藉由在諸如碘化銅(II)或銅粉之試劑存在下，在諸如碳酸銨之鹼存在下，在諸如DMF之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與240°C之間的溫度下使式(9-1)之化合物與通式($\text{HY}'-\text{R}^{9'}$)之化合物反應而獲得，該等條件可能類似於Ullmann之文獻中所述之條件。

通式(9-2)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之催化劑存在下，在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下使式(9-1)之化合物與通式(HY'-R^{9'})之化合物反應而獲得，該等條件可能類似於Buchwald及Hartwig之文獻中所述之條件。

流程10



通式(10-7)、(10-8)及(10-9)之化合物可使用文獻(WO 2006001754)中所述之公開方法製備。式(10-7)、(10-8)及(10-9)之化合物可使用流程10中所述之合成途徑來製備(其中R^{3'}為R³或可經處理以得到R³之中間部分，且R^{5'}為R⁵或可經處理以得到R⁵之中間部分)。具有通式(10-2)之化合物可由式(10-1)之化合物藉由使用諸如二異丙基胺基鋰之合適鹼，在諸如THF之合適溶劑中，在-78℃與室溫之間的溫度下去質子化繼之以添加諸如碘化甲烷之合適甲基化劑來製備。接著可將中間物(10-2)在諸如四氯化碳之溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下用諸如N-溴代丁二醯亞胺之溴化劑溴化以得到式(10-3)之化合物。

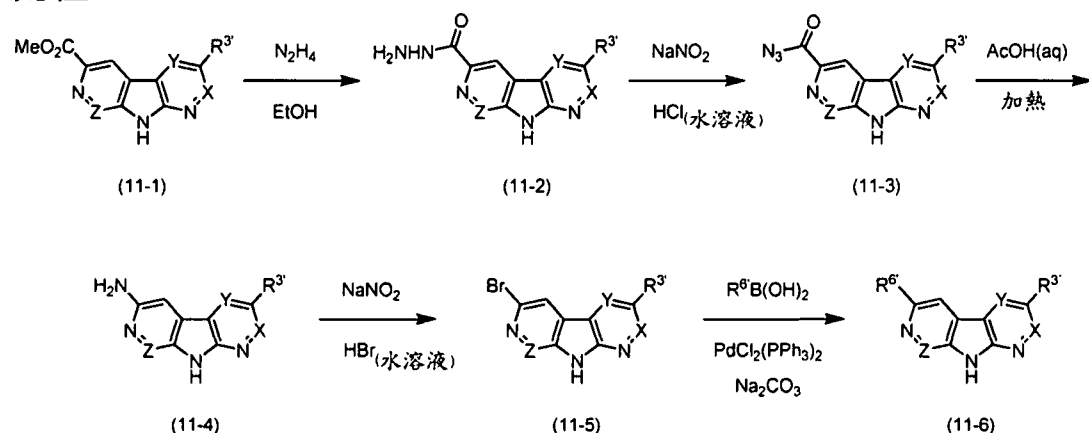
可藉由使用諸如氫化鈉之合適鹼，在諸如DMF之溶劑中，在-20

°C 與 50°C 之間的溫度下用甲苯磺醯基胺基乙腈置換來將式(10-3)之化合物轉化為式(10-4)之化合物。接著可將中間物(10-4)用諸如六甲基矽烷基胺基鋰之合適鹼，在諸如 THF 之溶劑中，在 -20°C 與 50°C 之間的溫度下環化以得到通式(10-5)之化合物。接著可使用磷及諸如二異丙基偶氮二羧酸酯之偶合劑，在諸如 THF 之適當溶劑中使酚(10-5)與適當醇($R^{11}OH$)反應以得到通式(10-7)之醚。

或者，可使用諸如三氟甲磺酸酐之試劑，在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中，在 -50°C 與 20°C 之間的溫度下將酚中間物(10-5)轉化為三氟甲磺酸酯。接著可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 150°C 之間的溫度下與式(10-10)之酮酸或酮酸酯反應將三氟甲磺酸酯(10-6)轉化為通式(10-9)之化合物。或者，可藉由用合適胺($HNR^{11}R^{12}$)作為溶劑或在諸如 2-丙醇之溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流點之間的溫度下進行置換來將三氟甲磺酸酯轉化為通式(10-8)之化合物。

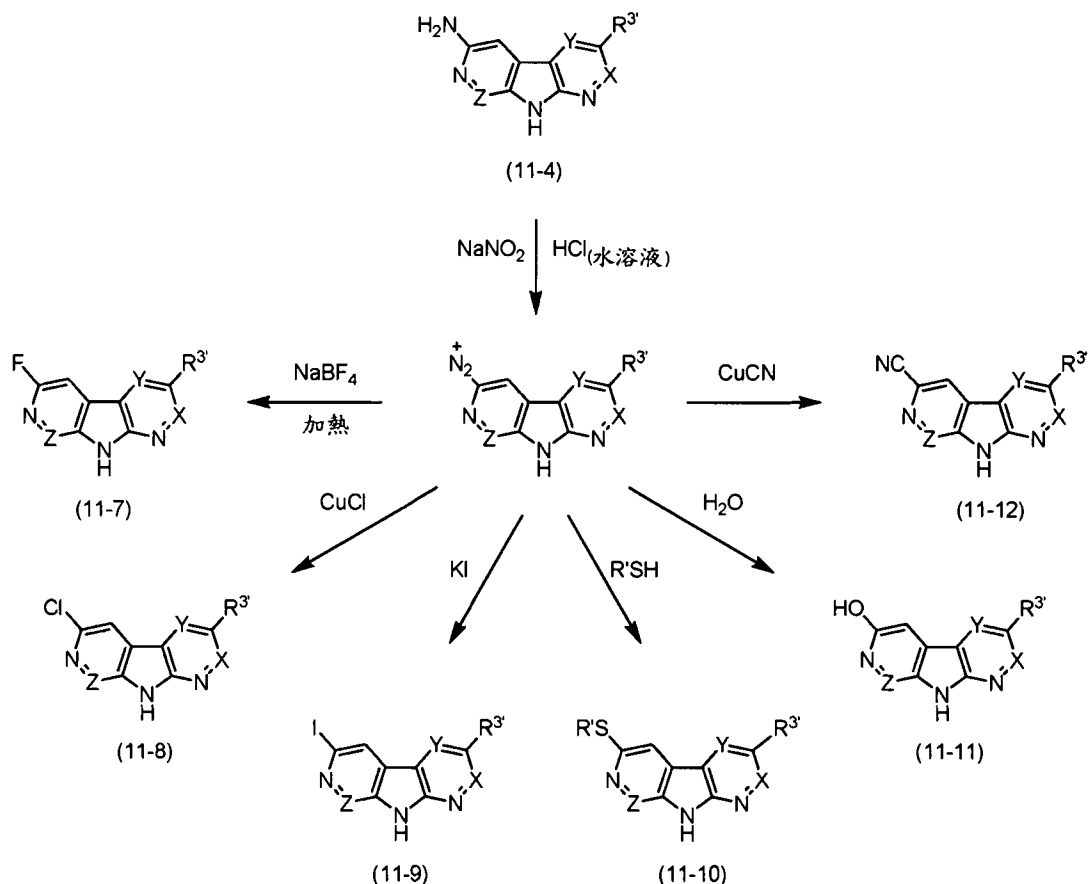
通式(10-8)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)之催化劑存在下，在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如 DME 之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下使式(10-6)之化合物與通式($HNR^{11}R^{12}$)之化合物反應而獲得，該等條件可能類似於 Buchwald 及 Hartwig 之文獻中所述之條件。

流程 11a



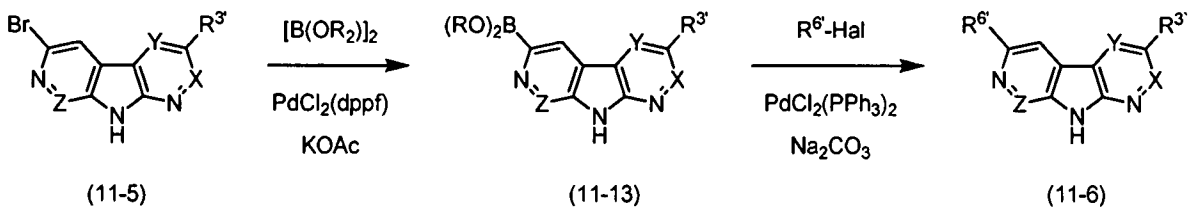
通式(11-6)之化合物可使用文獻中所述之公開方法製備。式(11-6)之化合物可使用流程11a中所述之合成途徑來製備(其中 $\text{R}^{3'}$ 為 R^3 或可經處理以得到 R^3 之中間部分，且其中 $\text{R}^{6'}$ 為 R^6 或可經處理以得到 R^6 之中間部分)。可使式(11-1)化合物經由醯肼形成、重氮化及庫爾修斯重排(Curtius rearrangement)轉化以得到式(11-4)之化合物，該等式(11-4)之化合物可藉由桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)進一步轉化為式(11-5)之化合物。類似地，式(11-4)之化合物可經歷桑德邁爾反應以得到如流程11b中所述之其他經6取代之衍生物，諸如6-氟基(11-7)、6-氯基(11-8)、6-碘基(11-9)、6-烷基硫基(11-10)、6-羥基(11-11)及6-氰基(11-12)。

流程 11b



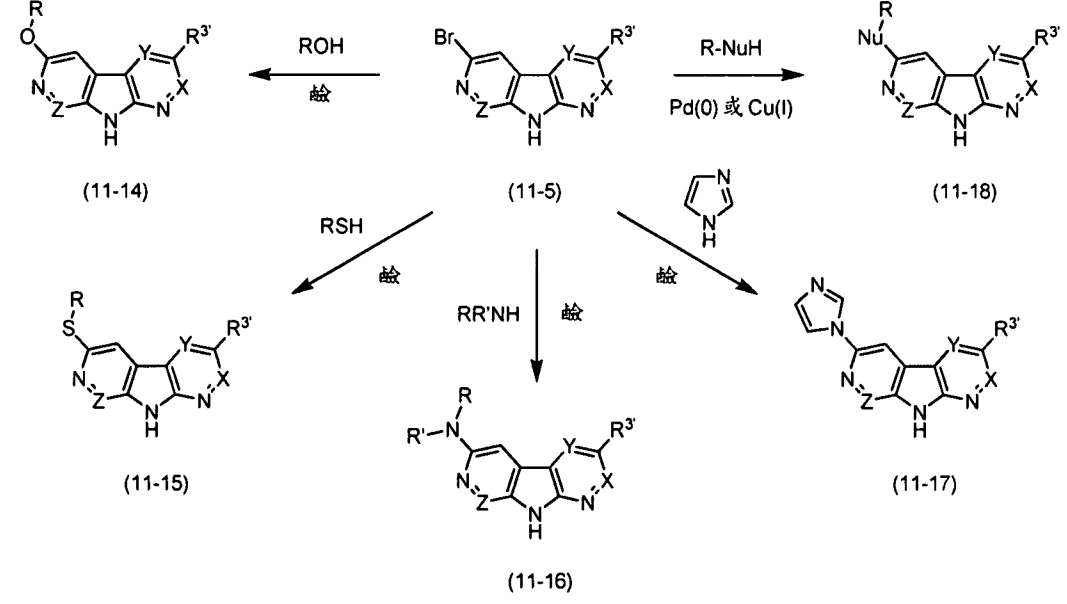
式(11-5)之化合物適用於將基團 R^6 (或可轉化為基團 R^6 之基團 $\text{R}^{6'}$)以各種方式(例如藉由在鈀催化劑存在下與有機硼酸衍生物偶合)引入以產生式(11-6)之化合物。類似地，有機錫烷(例如 $\text{R}^{6'}\text{SnR}_3$)、有機鋅($\text{R}^{6'}\text{ZnCl}$)及其他試劑均可替代有機硼酸使用。詳言之， $\text{R}^{6'}$ 表示諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基及雜芳基之基團的式(11-6)之化合物可以此方式製備。如流程11c中所述，亦可將式(11-5)之化合物轉化為類型(11-13)之有機硼酸衍生物，該等類型(11-13)之有機硼酸衍生物可藉由在鈀催化劑存在下與有機鹵化物或三氟甲磺酸酯衍生物偶合得到式(11-6)之化合物。類似地，可在鈀催化劑介導之偶合中將(11-5)轉化為替代有機硼酸使用之有機錫烷、有機鋅及其他衍生物以得到式(11-6)之化合物。

流程 11c



如流程 11d 中所述，通式(11-5)之化合物適用於利用親核試劑 R-NuH 經由可能在鹼存在下得以促進之親核芳族置換反應來製備衍生物。該等試劑及反應之實例為產生式(11-14)之化合物的醇、產生式(11-15)之化合物的硫醇、產生式(11-16)之化合物的第一胺及第二胺及產生式(11-17)之化合物的雜環(諸如咪唑)。如流程 11d 中所述，該等置換反應亦可藉由產生通式(11-18)之化合物的鈀、銅或其他催化劑之存在而促進。

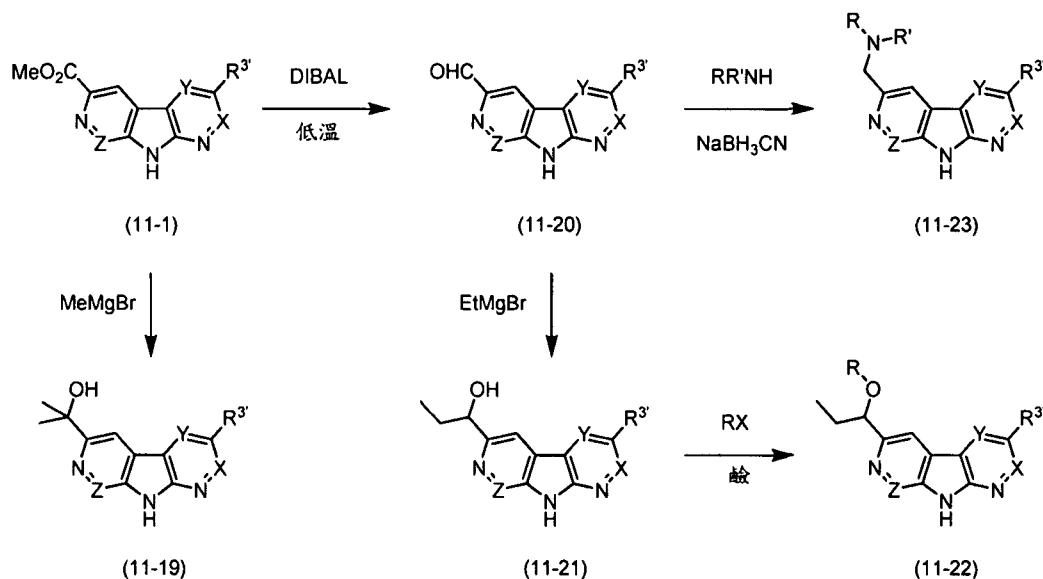
流程 11d



如流程 11d 中所述，通式(11-5)之化合物適用於利用親核試劑 R-NuH 經由可能在鹼存在下得以促進之親核芳族置換反應來製備衍生物。該等試劑及反應之實例為產生式(11-14)之化合物的醇、產生式(11-15)之化合物的硫醇、產生式(11-16)之化合物的第一胺及第二胺及產生式(11-17)之化合物之雜環(諸如咪唑)。如流程 11d 中所述，該等置換反應亦可藉由產生通式(11-18)之化合物(例如醇與烷基胺之反應)

的鈀、銅或其他催化劑之存在而促進。

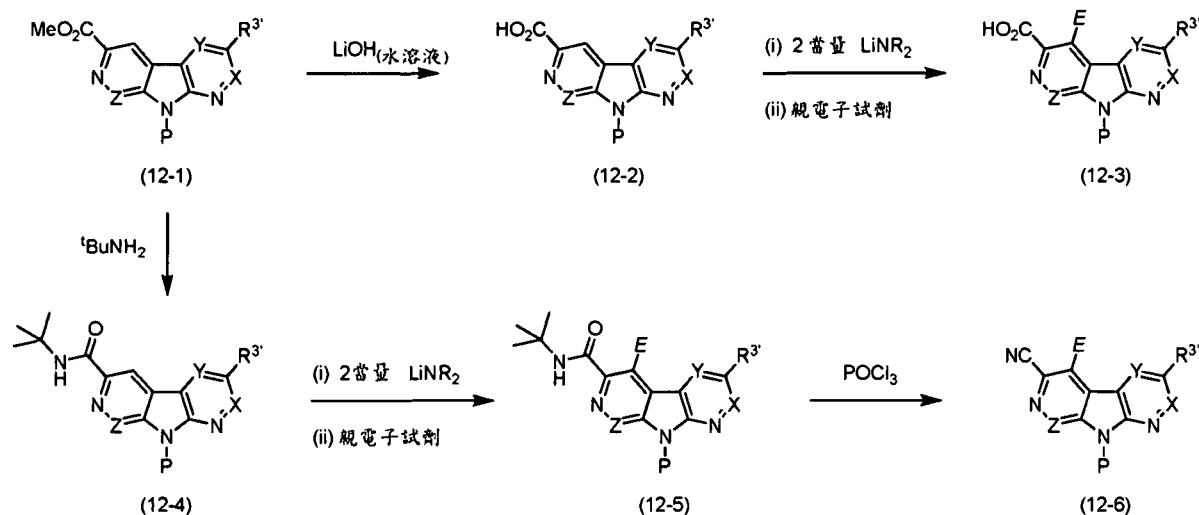
流程 11e



如流程 11e 中所述，式(11-1)之化合物亦適用作經由有機金屬或氫負離子轉移試劑(例如溴化甲基鎂)與酯官能基之親核加成以得到式(11-19)之第三醇來製備苯甲醇之中間物。亦可(例如)使用諸如氫化二異丁基鋁之氫負離子轉移試劑使式(11-1)之化合物經歷酯官能基之部分還原以產生式(11-20)之醛。可經由有機金屬試劑(例如溴化乙基鎂)與醛官能基之親核加成使諸如(11-20)之中間物轉化以得到式(11-21)之第二醇。該等苯甲醇可(例如)利用鹵代烷及鹼藉由O-烷基化進一步轉化，諸如式(11-21)之化合物轉化為式(11-22)之醚產物。如流程 11e 中所述，亦可利用胺及氫負離子轉移試劑(例如氰基硼氫化鈉)使式(11-20)之醛經歷還原胺化產生通式(11-22)之苯甲胺。

流程 11a、11b、11c、11d 及 11e 中指定之試劑及條件為可能使用之彼等試劑及條件之實例，且利用替代試劑之類似方法可見於文獻中。

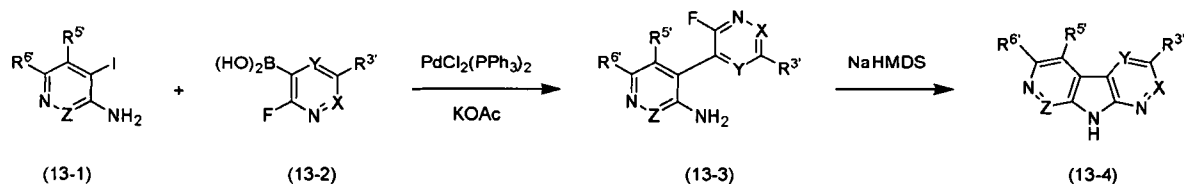
流程12



通式(12-1)之化合物可使用本文所述之方法製備，且式(12-6)之化合物可使用流程12中所述之合成途徑製備(其中 $\text{R}^{3'}$ 為 R^3 或可經處理以得到 R^3 之中間部分，且其中 E 為在合適處理程序之後由與親電子試劑反應產生之通用官能基，且 P 為合適保護基)。可(例如)使用氫氧化鋰水溶液將式(12-1)之羧酸酯化合物皂化以產生式(12-2)之化合物。或者，可藉由(例如)用純第三丁胺處理將式(12-1)之化合物轉化為式(12-4)之羧醯胺化合物。諸如(12-2)之化合物可用兩當量或兩當量以上之強鹼(例如四甲基哌啶鋰)處理，且用多種親電子試劑中止反應以產生通式(12-3)之衍生物，其中5-位置已經由親電子試劑產生之官能基 E 取代。該轉化由文獻(WO 2003022849)例示。舉例而言，產生具有官能基 E 之衍生物的合適親電子試劑包括分別產生5-乙基之碘化乙烷；產生5-羥甲基之甲醛；產生5-甲醯基之二甲基甲醯胺；產生5-酮酸酯之硼酸三甲酯，5-酮酸酯可使用鹼性過氧化氫經由氧化作用進一步轉化為5-羥基。類似地，在類似處理後式(12-4)之羧醯胺化合物產生式(12-5)之產物，且此等產物可藉由用酸性脫水劑(例如氧氯化磷)處理進一步轉化為式(12-6)之6-氰基衍生物。

流程12中指定之試劑及條件為可能使用之彼等試劑及條件之實例，且利用替代試劑之類似方法可見於文獻中。

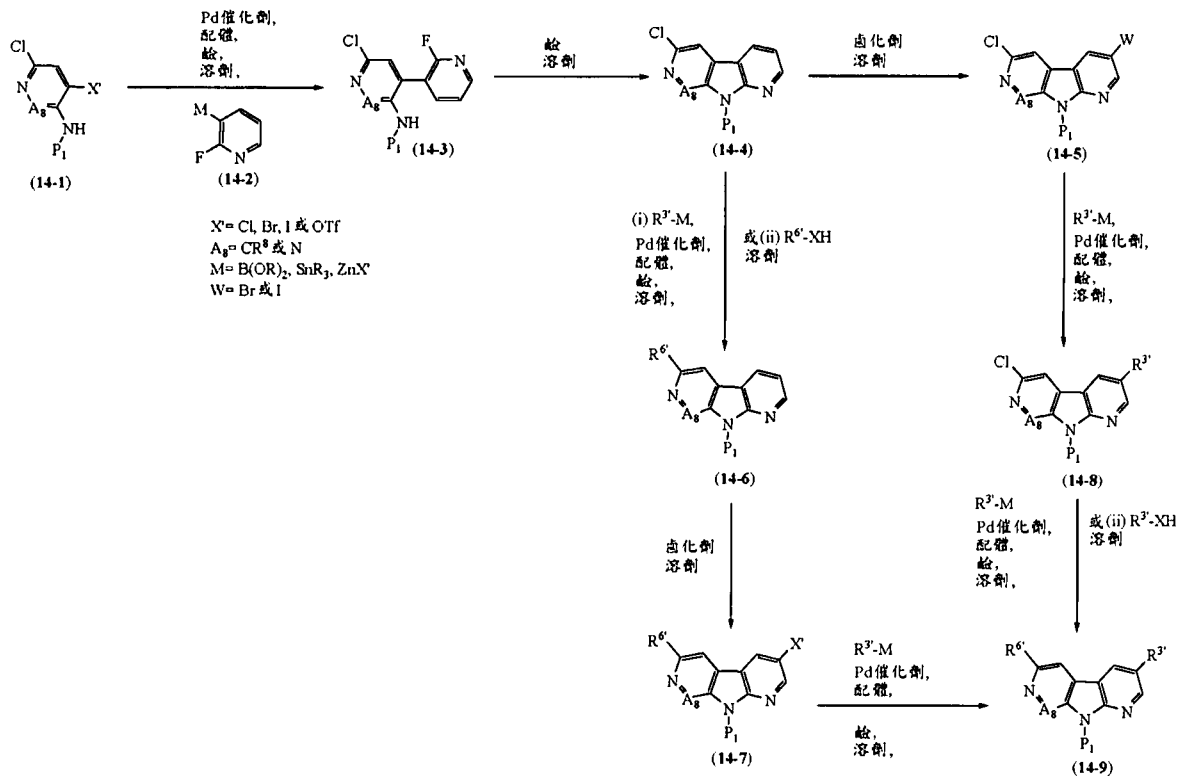
流程 13



以類似於流程 14 中所述之方式，通式(13-4)之化合物可使用流程 13 中所述之合成途徑製備(其中 R^{3'} 為 R³ 或可經處理以得到 R³ 之中間部分，R^{5'} 為 R⁵ 或可經處理以得到 R⁵ 之中間部分，R^{6'} 為 R⁶ 或可經處理以得到 R⁶ 之中間部分，且 R^{8'} 為 R⁸ 或可經處理以得到 R⁸ 之中間部分)。舉例而言，可利用合適鈀催化劑及鹼(例如二氯雙(三苯基膦)鈀(0)及乙酸鉀)，在合適溶劑中將式(13-1)之碘基-胺基-雜環化合物與式(13-2)之雜環-硼酸偶合以產生式(13-3)之聯芳基化合物。該等化合物可經由在合適溶劑中用鹼(例如雙(三甲基矽烷)胺基鈉)處理進一步轉化以產生通式(13-4)之三環化合物。因此，三環(例如)在 3、5、6 及 8 位上之進一步取代可經由利用式(13-1)及(13-2)之化合物達成，其中 R^{3'}、R^{5'}、R^{6'} 或 R^{8'} 中之一或多個官能基已在適當位置。

式(14-7)及(14-9)之化合物可使用流程 14 中所述之合成途徑製備。

流程14



通式(14-3)之化合物可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(14-1)之化合物與式(14-2)之酮酸或酮酸酯反應而獲得。通式(14-3)之化合物可在諸如THF之合適溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下用諸如六甲基二矽氮烷鈉之合適鹼環化以獲得式(14-4)化合物。

接著可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下與酮酸或酮酸酯(併有適當取代基 $R^{6'}$)反應將通式(14-4)之化合物轉化為通式(14-6)之化合物。或者，可將式(14-4)之化合物在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)之催化劑存在下，在諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在或不存在下，在諸如乙腈之合適溶

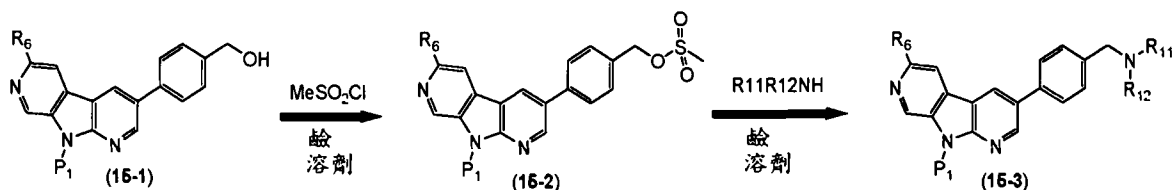
劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下與芳基或烷基錫化合物(併有適當取代基R^{6'})偶合。

通式(14-6)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之催化劑存在下，在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下使式(14-4)之化合物與通式(HX-R_{6'})之化合物反應而獲得，該等條件可能類似於Buchwald及Hartwig之文獻中所述之條件。

接著可將式(14-6)之中間物在諸如溴之合適鹵化劑存在下，在諸如乙酸之溶劑中，在20℃與120℃之間的溫度下鹵化以得到式(14-7)之化合物。接著可使用流程9中所述之方法將式(14-7)之化合物轉化為式(14-9)之化合物。

或者，可將式(14-4)之化合物鹵化以得到式(14-5)之化合物，接著藉由與酰胺、酰胺酯或錫烷反應轉化為式(14-8)之化合物，接著使用與針對引入R^{3'}所述之彼等條件類似之條件轉化為式(14-9)之化合物。

流程15



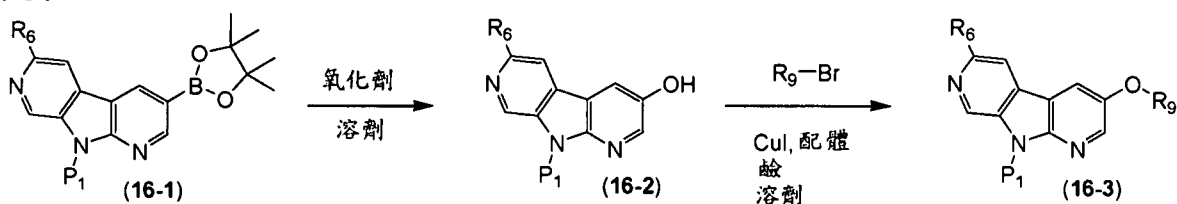
化合物(15-1)可使用本文所述之方法製備。使通式(15-1)之化合物在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中，在0℃與溶劑回流溫度之間的溫度下與甲烷磺醯氯反應產生式(15-2)之化合物。

通式(15-3)之化合物可藉由在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如乙

腓之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下使化合物(15-2)與胺反應而獲得。

通式(16-3)之化合物亦可根據流程16中所示之程序來製備。

流程16

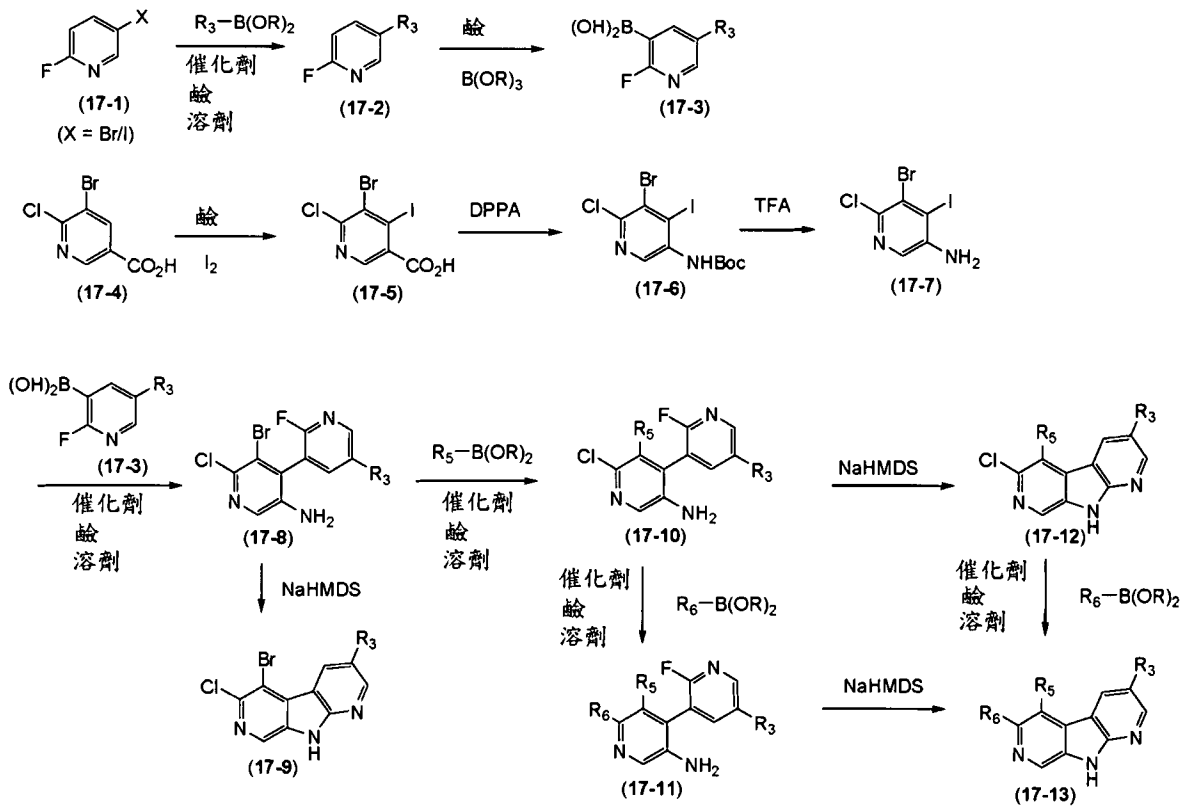


化合物(16-1)可使用流程2中所述之方法製備。使通式(16-1)之化合物在諸如四氫呋喃之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下與諸如N-甲基嗎啉-N-氧化物之氧化劑反應產生式(16-2)之化合物。

通式(16-3)之化合物可藉由在諸如碘化銅(I)之催化劑、諸如N,N-二甲基甘胺酸之配體、諸如碳酸鉀之鹼存在下，在諸如二噁烷之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與150°C之間的溫度下使化合物(16-2)與鹵代烷反應而獲得。

通式(17-13)之化合物可根據流程17中所示之程序來製備。

流程 17



化合物(17-1)及(17-4)可獲自商業來源或使用文獻中所述之公開方法製備。通式(17-2)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)之過渡金屬催化劑、諸如氟化鉀水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(17-1)之化合物與諸如硼酸或硼酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

通式(17-3)之化合物可藉由在諸如THF之合適溶劑中，在-78℃與周圍溫度之間的溫度下使式(17-2)之化合物與諸如二異丙基胺基鋰之鹼及諸如硼酸三異丙酯之硼酸酯基來源反應而獲得。

5-溴-6-氯-4-碘-菸鹼酸(17-5)可藉由在諸如THF之合適溶劑中，在-78℃與周圍溫度之間的溫度下使5-溴-6-氯-菸鹼酸(17-4)與諸如正丁基鋰之鹼、諸如2,2,6,6-四甲基哌啶之胺及諸如固體碘之碘來源反應而獲得。(5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(17-6)可藉由在諸如三乙胺及第三丁醇之鹼存在下，在諸如甲苯之合適溶劑中，

在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下使5-溴-6-氯-4-碘-菸鹼酸(17-5)與二苯基磷醯基疊氮化物反應而獲得。5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺(17-7)可藉由在諸如DCM之合適溶劑中，在-10℃與溶劑回流溫度之間的溫度下使(5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(17-6)與三氟乙酸反應而獲得。

通式(17-8)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之過渡金屬催化劑、諸如氟化鉀水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(17-3)之化合物與5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺(xiii)反應而獲得。

在諸如THF之合適溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下，具有通式(17-8)之化合物與諸如六甲基矽烷胺基鈉之合適鹼環化產生通式(17-9)之化合物。

通式(17-10)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之過渡金屬催化劑、諸如氟化鉀水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使化合物(17-8)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

在諸如THF之合適溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下，具有通式(17-10)之化合物與諸如六甲基矽烷胺基鈉之合適鹼環化產生通式(17-12)之化合物。

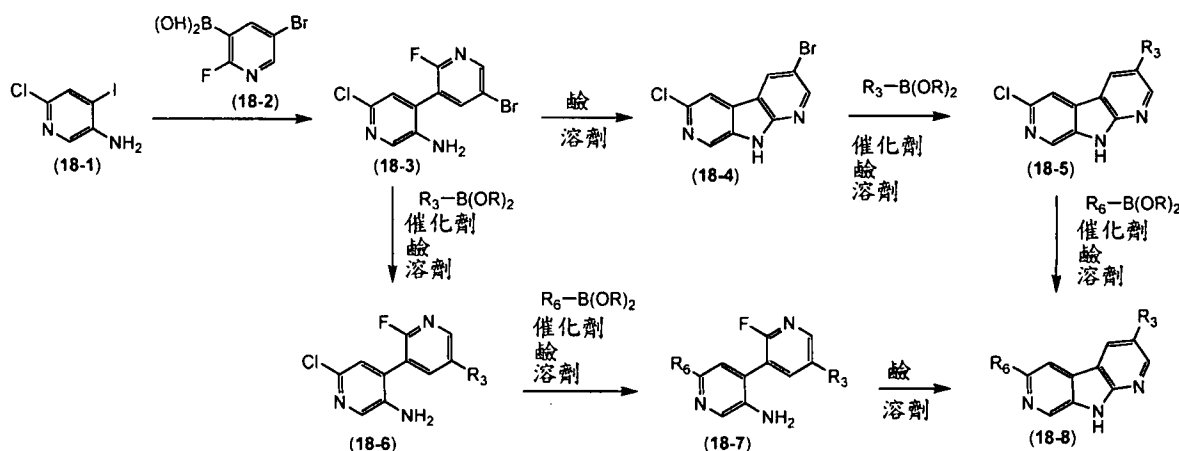
通式(17-13)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)之過渡金屬催化劑、諸如氟化鉀水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使化合物(17-12)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

通式(17-11)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)之過渡金屬催化劑、諸如氟化鉀水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使化合物(17-10)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

在諸如THF之合適溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下，具有通式(17-11)之化合物與諸如六甲基矽烷胺基鈉之合適鹼環化可得到通式(17-13)之化合物。

式(18-8)之化合物可使用流程18中所述之合成途徑製備。

流程18



化合物(18-1)及(18-2)可獲自商業來源、使用文獻中所述之公開方法製備或由流程3中所述之方法製備。5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(18-3)可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使5-溴-2-氟吡啶-3-羧酸(18-2)與6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺(18-1)反應而獲得。

3-溴-6-氯-1,7-二氮雜吡啶(18-4)可藉由在諸如THF之合適溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下使5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(18-3)與諸如六甲基矽烷胺基鈉之合適鹼環化而獲得。

通式(18-5)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與150°C之間的溫度下使化合物(18-4)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

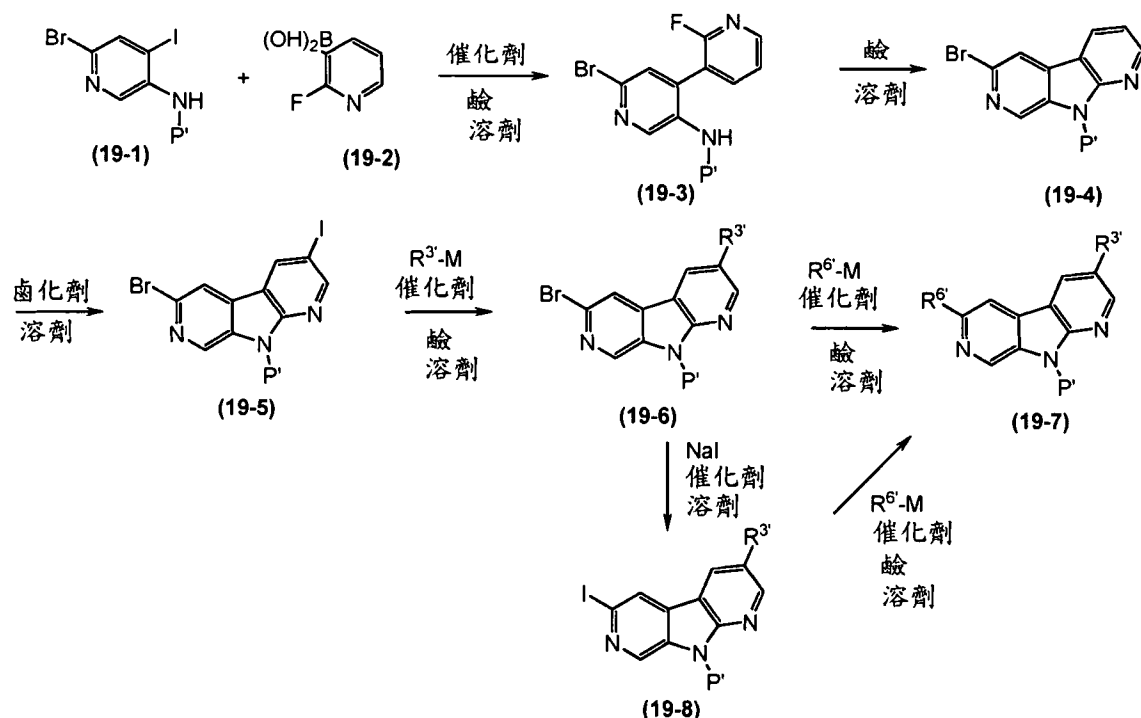
通式(18-8)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70°C與150°C之間的溫度下使化合物(18-5)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

通式(18-6)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與150°C之間的溫度下使化合物(18-3)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

通式(18-7)之化合物可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70°C與150°C之間的溫度下使化合物(18-6)與諸如酮酸或酮酸酯之有機金屬試劑反應而獲得。

在諸如THF之合適溶劑中，在0°C與50°C之間的溫度下，具有通式(18-7)之化合物與諸如六甲基矽烷胺基鈉之合適鹼環化可得到通式(18-8)之化合物。

流程 19



式(19-1)及(19-2)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程 17 中所述之途徑合成。式(19-3)之化合物可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在 70℃ 與 150℃ 之間的溫度下使式(19-1)之化合物與式(19-2)之酞酸或酞酸酯反應而獲得。通式(19-3)之化合物可在諸如 THF 之合適溶劑中，在 0℃ 與 50℃ 之間的溫度下用諸如六甲基二矽氮烷鈉之合適鹼環化以獲得式(19-4)化合物。接著可將式(19-4)之中間物在諸如一氯化碘之合適鹵化劑存在下，在諸如乙酸之溶劑中，在 20℃ 與溶劑回流點之間的溫度下鹵化以得到式(19-5)之化合物。

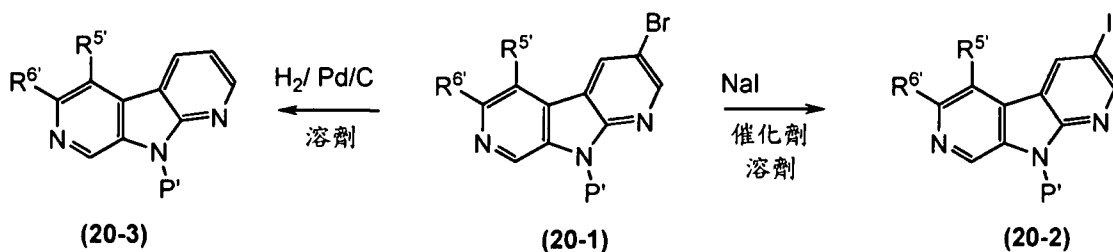
接著可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在 70℃ 與 150℃ 之間的溫度下與酞酸或酞酸酯(併有適當取代基 $R^{3'}$)反應將式(19-5)之化合物轉化為式(19-6)之化合物。或者，可在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)或[1,1'-雙

(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之催化劑存在下，在諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在或不存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下將式(19-5)之化合物與芳基或烷基錫化合物(併有適當取代基R^{3'})偶合。

可藉由使用諸如碘化銅(I)與*N,N'*-二甲基乙二胺之組合之銅催化劑，在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下與諸如碘化鈉之碘來源反應將式(19-6)之化合物轉化為式(19-8)之化合物。

式(19-7)之化合物可藉由使用與先前針對引入R^{3'}所述之彼等條件類似之條件使式(19-6)及(19-8)之化合物與通式(R^{6'}-M)之化合物反應與酮酸、酮酸酯或錫烷反應而獲得。

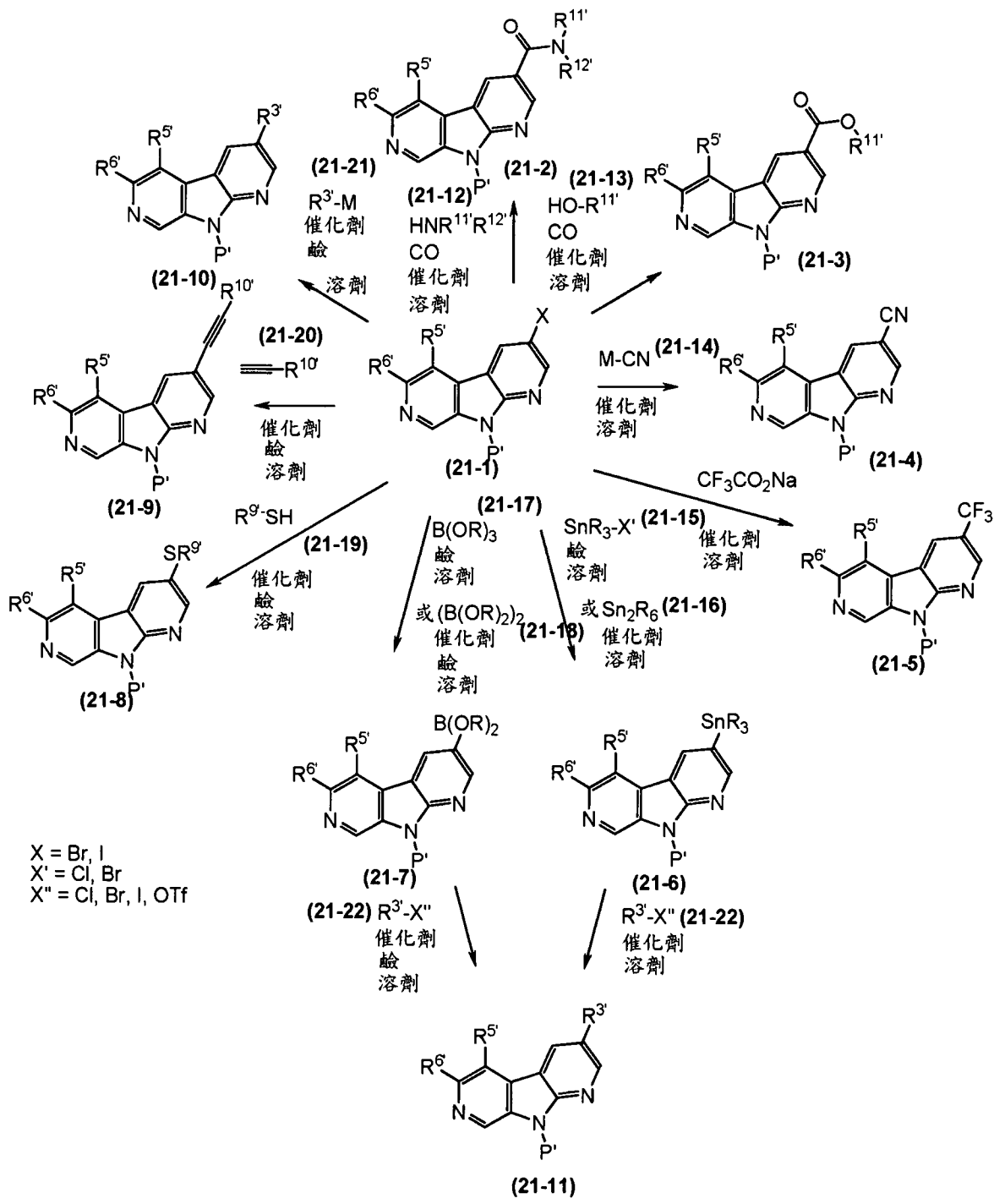
流程20



式(20-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程1、4、10、13、14、17及18中所述之途徑合成。可藉由使用諸如碘化銅(I)與*N,N'*-二甲基乙二胺之組合之銅催化劑，在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下與諸如碘化鈉之碘來源反應將式(20-1)之化合物轉化為式(20-2)之化合物。

亦可使用諸如鈀之催化劑，在諸如乙醇之溶劑中，在氫氛圍下，在室溫至50℃之溫度下將式(20-1)之化合物轉化為通式(20-3)之化合物。

流程21



式(21-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程1、4、10、13、14、17及18中所述之途徑合成。可使用諸如六羰基鉬之一氧化碳來源，在含有適當胺(21-12) (HNR¹¹R¹²)之諸如賀曼氏催化劑(Herman's catalyst)之催化劑、諸如1,8-二氮二環[5,4,0]十一-7-烯之鹼存在下，在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下將式(21-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)轉化為式(21-2)

之化合物。亦可使用諸如六羰基鉬之一氧化碳來源，在含有適當醇(21-13)(HOR^{11'})之諸如賀曼氏催化劑之催化劑、諸如1,8-二氮二環[5,4,0]十一-7-烯之鹼存在下，在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下將式(21-1)之化合物轉化為式(21-3)之化合物。可使用諸如氰化鋅(II)之試劑(21-14)，在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如DMF之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下將式(21-1)之化合物轉化為式(21-4)之化合物。

可使用諸如三氟乙酸鈉之試劑，在諸如碘化銅(I)之催化劑存在下，在諸如DMF之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下將式(21-1)之化合物轉化為式(21-5)之化合物。

式(21-6)之化合物可在諸如THF之溶劑中由式(21-1)之化合物及諸如正丁基鋰之鹼及適當鹵化錫(21-15)(其中X'為離去基，諸如Cl或Br)製備。或者，式(21-6)之化合物可在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如甲苯之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由式(21-1)之化合物及適當烷基二錫(21-16)(含有合適R基團)來製備。

式(21-7)之化合物可在諸如硼酸三甲酯之硼酸烷酯(21-17)存在下，在諸如THF之合適溶劑中，在-78℃與周圍溫度之間的溫度下藉由用諸如正丁基鋰之鹼處理式(21-1)之化合物來製備。或者，式(21-7)之化合物可在諸如雙(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)之催化劑存在下，使用諸如乙酸鉀之合適鹼，在諸如二噁烷之溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由式(21-1)之化合物及適當烷基二硼(21-18)來製備。

式(21-8)之化合物可藉由在諸如乙酸鈀(II)/JOSIPHOS之催化劑存在下，使用諸如第三丁醇鉀之鹼，在諸如DME之溶劑中，在室溫至

溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下使式(21-1)之化合物與式(21-19) ($\text{HSR}^{9'}$)之化合物反應而獲得。

式(21-9)之化合物可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)及碘化銅(I)之催化劑系統存在下，在諸如三乙胺之鹼及諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使式(21-1)之化合物與合適炔烴(21-20)(併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團 R^{10} 之基團 $\text{R}^{10'}$)反應而獲得。該偶合反應亦可在鈀/碳、三苯基膦、碘化銅(I)及三乙胺存在下，在諸如乙腈之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下進行。

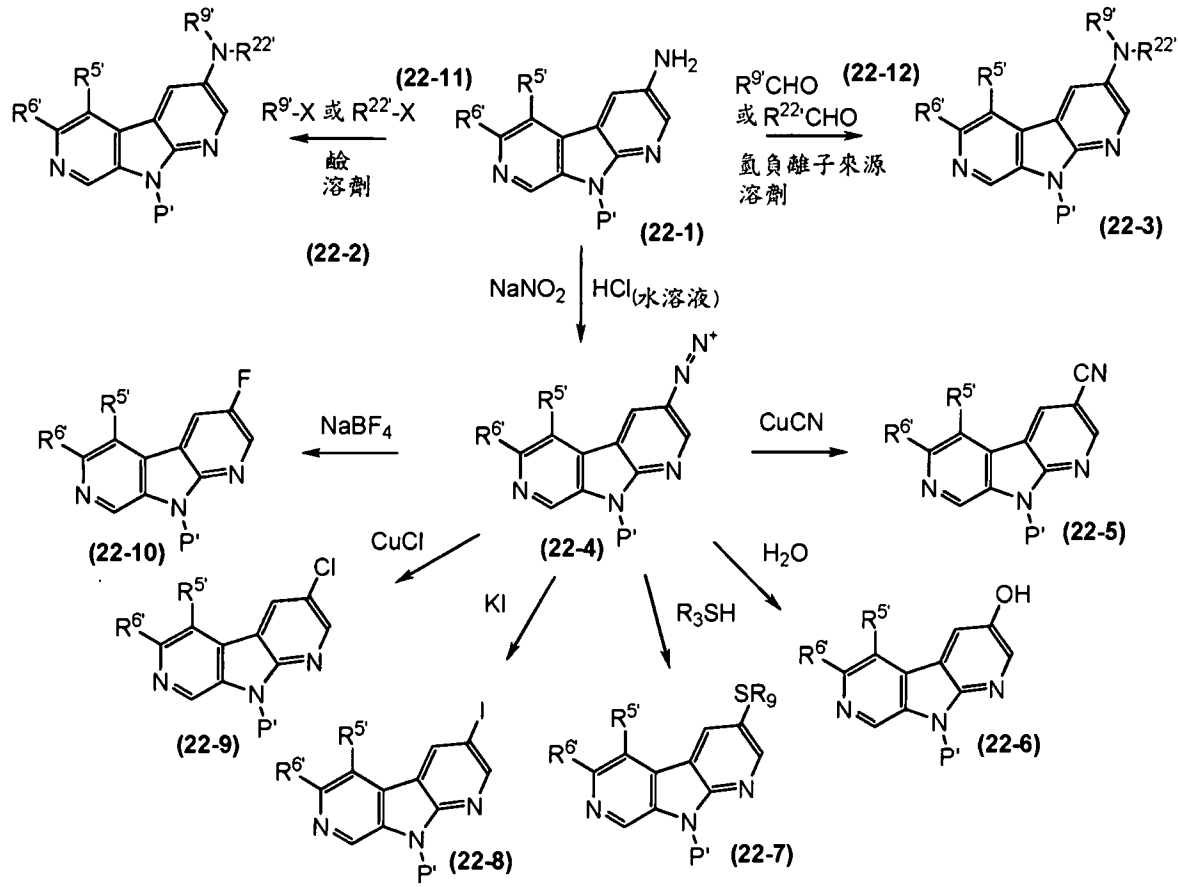
可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)之催化劑、諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下與酮或酮酸酯(21-21)(併有適當取代基 $\text{R}^{3'}$)反應將式(21-1)之化合物轉化為式(21-10)之化合物。或者，可在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)之催化劑存在下，在諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在或不存在下，在諸如乙腈之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下將式(21-1)之化合物與芳基或烷基錫化合物(21-21)(併有適當取代基 $\text{R}^{3'}$)偶合。

式(21-11)之化合物可在諸如肆(三苯基膦)鈀(0)之催化劑存在下，在諸如1,4-二噁烷之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下由式(21-6)之化合物及式(21-22)($\text{R}^{3'}\text{-X}''$)之適當鹵化物或三氟甲磺酸酯來製備。

式(21-11)之化合物亦可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)之催化劑存在下，在諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之合適

共溶劑中，在室溫至溶劑之回流溫度的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(21-7)之化合物與式(21-22)(R^{3'}-X")之適當鹵化物(併有適當取代基R^{3'})反應來製備。

流程22

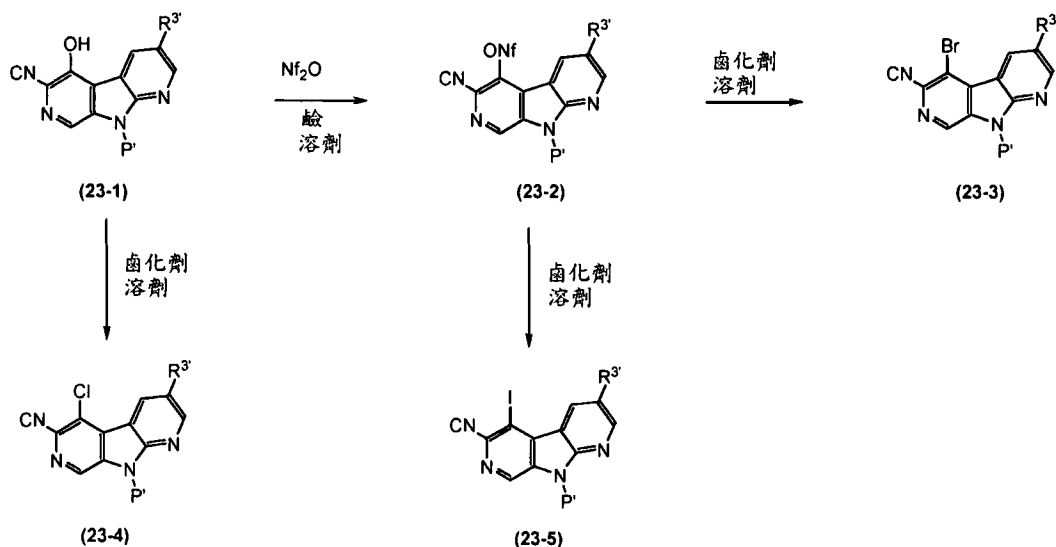


式(22-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程9中所述之途徑合成。可藉由使用諸如碳酸銨之合適鹼，在諸如乙腈之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下用合適烷基化劑(22-11)R^{9'}-X或R^{22'}-X(其中X為合適離去基，諸如Cl、Br、I、OMs或OTf)處理將式(22-1)之化合物轉化為式(22-2)之化合物。或者，可藉由在諸如1,2-二氯乙烷之溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下與合適醛(22-12)R^{9'}CHO或R^{22'}CHO及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之合適氫負離子來源反應將式(22-1)之化合物轉化為式(22-3)之化合物。

亦可使用諸如亞硝酸鈉之試劑，在諸如鹽酸水溶液、氫溴酸水溶液或硫酸水溶液之酸性溶液中將式(22-1)之化合物轉化為式(22-4)

之化合物。接著可將式(22-4)之化合物用諸如四氟硼酸鈉之試劑轉化為式(22-10)之氟化合物；用諸如氯化銅(I)之試劑轉化為式(22-9)之氯衍生物；用諸如碘化鉀之試劑轉化為式(22-8)之碘化合物；用諸如 $\text{NaSR}^{9'}$ 之試劑轉化為式(22-7)之烷基硫基化合物；且用諸如氰化銅(I)及氰化鉀之試劑轉化為氰基衍生物(22-5)，所有該等反應均在 0°C 與溶劑回流點之間的溫度下進行。

流程23



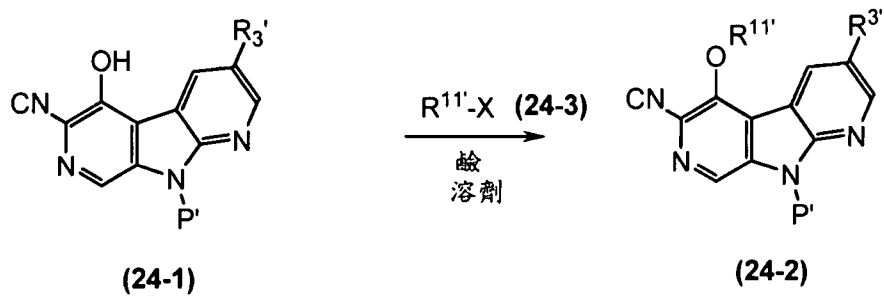
式(23-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程10中所述之途徑合成。式(23-3)、(23-4)及(23-5)之化合物可使用流程23中所述之合成途徑來製備。可藉由在諸如氯苯之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流點之溫度下與諸如五氯化磷之合適氯基來源反應將式(23-1)之化合物轉化為式(23-4)之化合物。

亦可使用諸如九氟丁烷磺酸酐之試劑，在諸如吡啶之鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中，在 -50°C 與 20°C 之間的溫度下將式(23-1)之化合物轉化為式(23-2)之化合物。可藉由在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 150°C 之間的溫度下與諸如溴化四正丁基銨之合適溴基來源反應將式(23-2)之化合物轉化為式(23-3)之化合物。

可藉由在諸如1,4-二噁烷之溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫

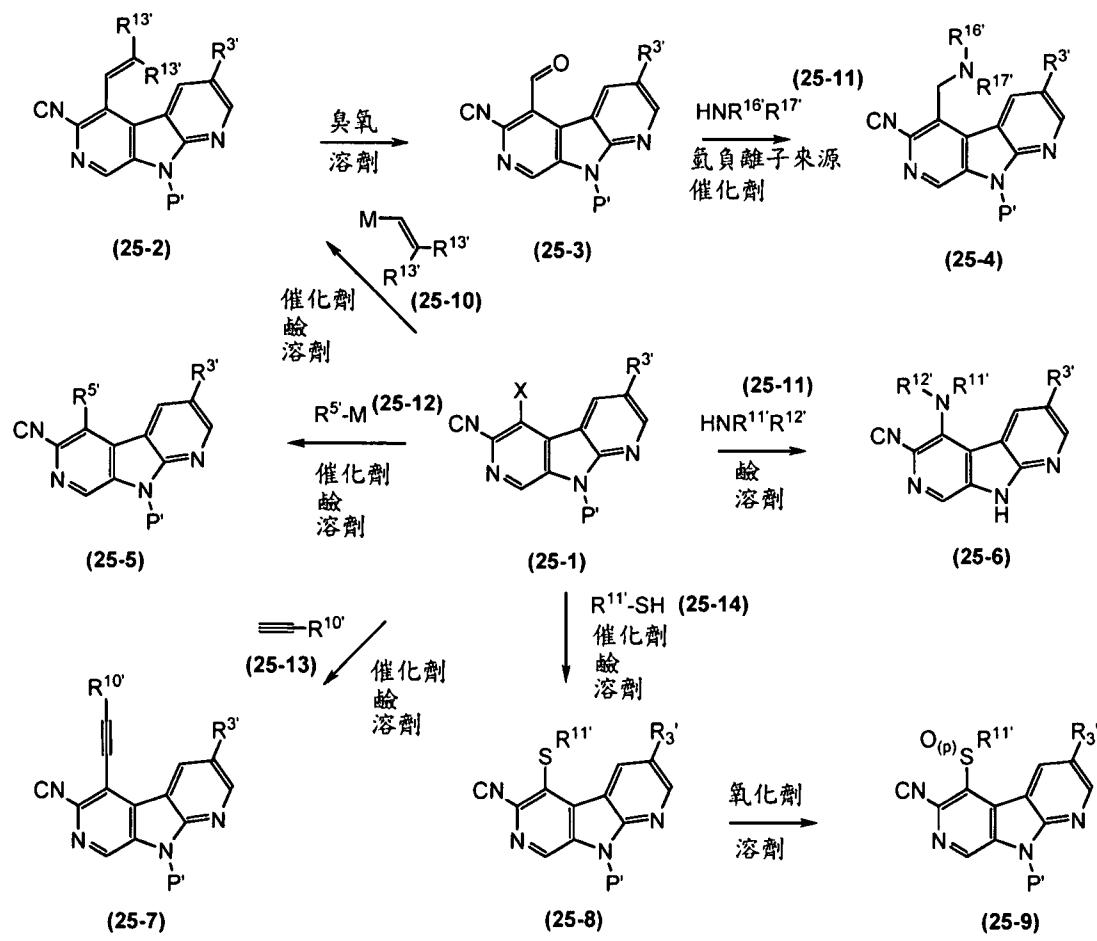
度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下與諸如碘化四正丁基銨之合適碘基來源反應將式(23-2)之化合物轉化為式(23-5)之化合物。

流程24



式(24-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程10中所述之途徑合成。式(24-2)之化合物可使用諸如碳酸銨之合適鹼，在諸如乙腈之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下經由式(24-1)之化合物與合適烷基化劑(24-3)R^{11'}-X(其中X為合適離去基，諸如Cl、Br、I、OMs或OTf)之烷基化而獲得。

流程25



式(25-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程23中所述之途徑合成。可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈹(0)之過渡金屬催化劑存在下，在諸如1,4-二噁烷之合適溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下與諸如乙烯基三丁基錫之式(25-10)之合適烯基錫試劑反應將式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)轉化為式(25-2)之化合物。可藉由在諸如甲醇之合適溶劑中，在-78℃與室溫之間的溫度下用諸如臭氧之試劑處理，繼之以用諸如二甲基硫醚之試劑分解臭氧化物將式(25-2)之化合物轉化為式(25-3)之化合物。可藉由在諸如1,2-二氯乙烷之溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下與式(25-11)($\text{HNR}^{16'}\text{R}^{17'}$)之合適胺及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之合適氫負離子來源反應將式(25-3)之化合物轉化為式(25-4)之化合物。

可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鉀水溶液之鹼存在下，在諸如DMF之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下與式(25-12)之烷基三氟硼酸鉀或烷基硼酸鉀反應將式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)轉化為式(25-5)之化合物。式(25-5)之化合物亦可藉由在諸如雙(三苯膦)二氯化鈹(II)或[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)之催化劑、諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在下，在諸如乙腈之合適溶劑或溶劑組合中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(25-1)之化合物與式(25-12)之芳基錫或烷基錫化合物(併有適當取代基 $\text{R}^{5'}$)反應而獲得。

或者，式(25-7)之化合物可藉由在諸如肆(三苯膦)鈹(0)及碘化銅(I)之催化劑系統存在下，在諸如三乙胺之鹼及諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)與合適炔烴(25-13)(併有可能在偶

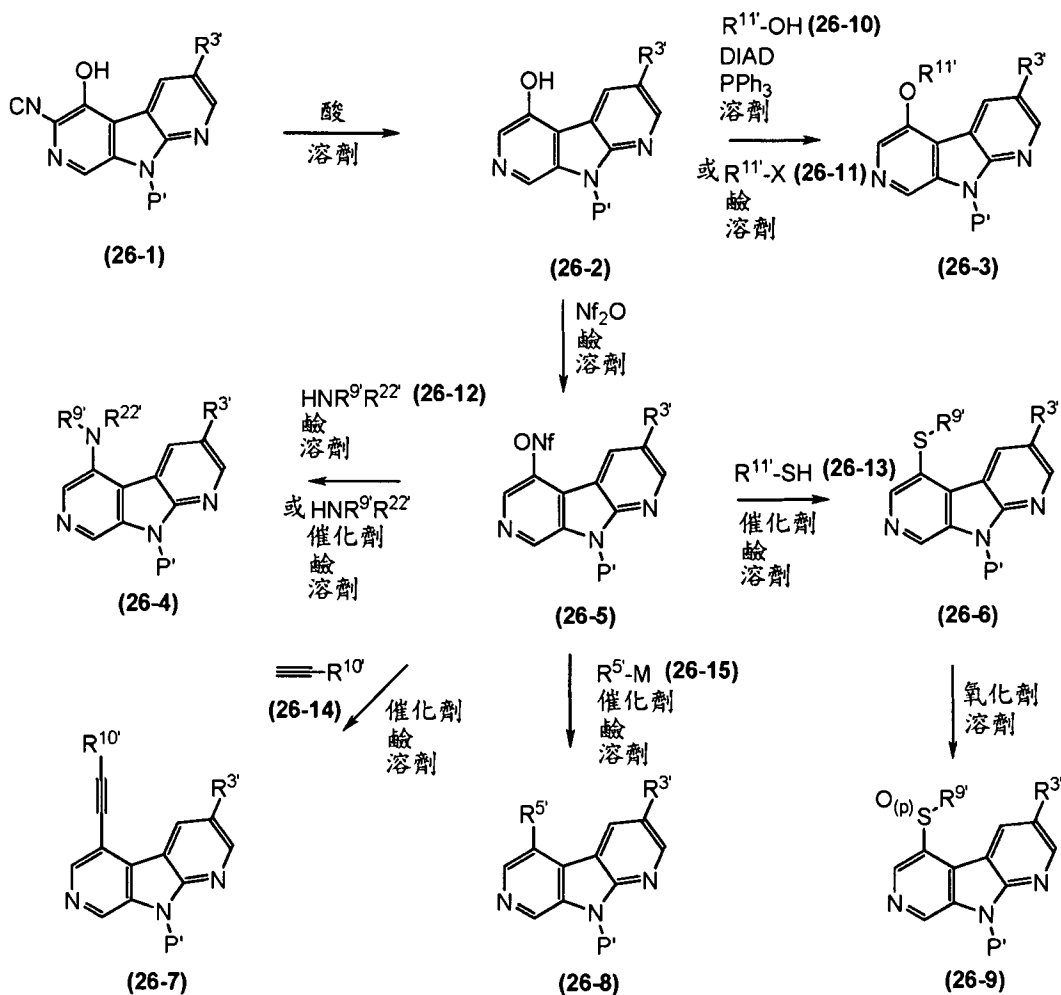
合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團 R^{10} 之 $R^{10'}$ 基團)反應而獲得。該偶合反應亦可在鈀/碳、三苯基膦、碘化銅(I)及三乙胺存在下，在諸如乙腈之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下進行。

可藉由用式(25-11)($\text{HNR}^{11'}\text{R}^{12'}$)之合適胺作為溶劑或在諸如NMP之溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流點之間的溫度下進行置換來將式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如F、Cl、Br或I)轉化為式(25-6)之化合物。式(25-3)之化合物亦可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)之催化劑存在下、在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下使式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)與式(25-11)($\text{HNR}^{11'}\text{R}^{12'}$)之化合物反應而獲得。

式(25-8)之化合物可藉由在諸如乙酸鈀(II)/JOSIPHOS之催化劑存在下、在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下使式(25-1)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)與通式(25-14)($\text{HSR}^{11'}$)之化合物反應而獲得。

可藉由在諸如丙酮之溶劑中，在 0°C 與 50°C 之間的溫度下用諸如過硫酸氫鉀之合適氧化劑氧化將式(25-8)之硫醚中間物轉化為式(25-9)之亞砷及砷。

流程 26



式(26-1)之化合物可遵循文獻中所述之程序或遵循流程10中所述之途徑合成。可藉由在諸如水之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下或在密封容器中在70℃與140℃之間的溫度下用諸如鹽酸之酸處理將式(26-1)之化合物轉化為式(26-2)之化合物。

接著可在諸如THF之適當溶劑中使用磷及諸如二異丙基偶氮二羧酸酯之偶合試劑使式(26-2)之化合物與適當醇(26-10)(R^{11'}OH)反應以得到通式(26-3)之醚。或者，式(26-3)之化合物可使用諸如碳酸銨之合適鹼，在諸如乙腈之溶劑中，在室溫與溶劑回流點之間的溫度下經由通式(26-2)之化合物與合適烷基化劑(26-11)R^{11'}-X(其中X為合適離去基，諸如Cl、Br、I、OMs或OTf)之烷基化而獲得。

亦可使用諸如九氟丁烷磺酸酐之試劑，在諸如吡啶之鹼存在

下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中，在 -50°C 與 20°C 之間的溫度下將式(26-2)之化合物轉化為九氟丁烷磺酸酯(26-5)。

可藉由用通式(26-12)($\text{HNR}^{11'}\text{R}^{12'}$)之合適胺作為溶劑或在諸如NMP之溶劑中，在周圍溫度與溶劑回流點之間的溫度下進行置換來將式(26-5)之化合物轉化為式(26-4)之化合物。式(26-4)之化合物亦可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)之催化劑存在下、在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下使通式(26-5)之化合物與通式(26-12)($\text{HNR}^{11'}\text{R}^{12'}$)之化合物反應而獲得。

或者，式(26-7)之化合物可藉由在諸如肆(三苯基膦)鈣(0)及碘化銅(I)之催化劑系統存在下，在諸如三乙胺之鹼及諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑沸點之間的溫度下使式(26-5)之化合物與合適炔烴(26-14) (併有可能在偶合之後保持而不改變或可能隨後經改變以得到其他基團 R^{10} 之 $\text{R}^{10'}$ 基團)反應而獲得。該偶合反應亦可在鈣/碳、三苯基膦、碘化銅(I)及三乙胺存在下，在諸如乙腈之合適溶劑存在下，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波照射下在 70°C 與 160°C 之間的溫度下進行。

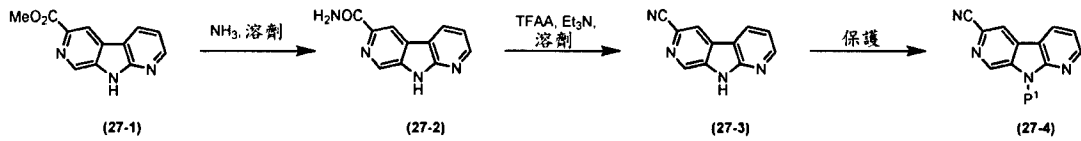
可藉由在諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)之過渡金屬催化劑、諸如碳酸鉀水溶液之鹼存在下，在諸如DMF之合適溶劑中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在 70°C 與 150°C 之間的溫度下與式(26-15)之烷基三氟硼酸鉀或烷基硼酸鉀反應將九氟丁磺酸酯中間物(26-5)轉化為式(26-8)之化合物。通式(26-8)之化合物亦可藉由在諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)或[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)之催化劑、諸如碳酸鈉之鹼水溶液存在下，在諸如乙腈之合適溶劑或溶劑組合中，在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下或在微波

照射下在70℃與150℃之間的溫度下使式(26-5)之化合物與芳基錫或烷基錫化合物(併有適當取代基R^{5'})反應而獲得。

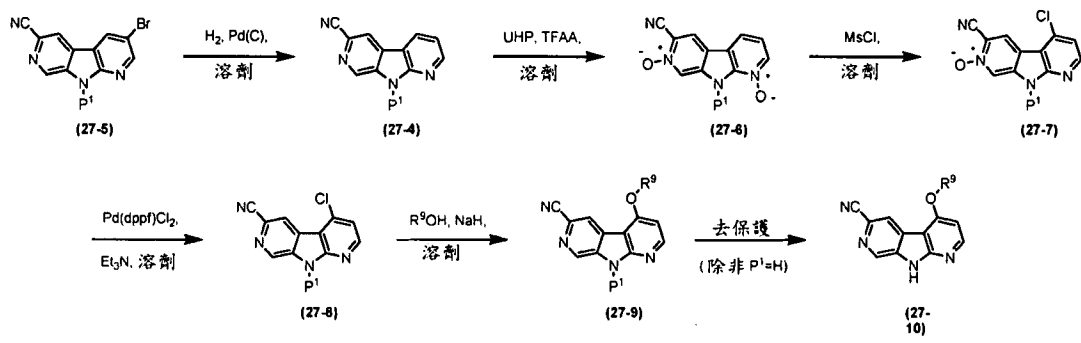
式(26-6)之化合物亦可藉由在諸如乙酸鉍(II)/JOSIPHOS之催化劑存在下、在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，在諸如DME之合適溶劑或兩種或兩種以上適當溶劑之混合物中，在室溫至溶劑回流溫度之溫度下或在微波照射下在70℃與160℃之間的溫度下使式(26-5)之化合物(其中X為離去基，諸如Br或I)與式(26-13)(HSR^{11'})之化合物反應而獲得。

可藉由在諸如丙酮之溶劑中，在0℃與50℃之間的溫度下用諸如過硫酸氫鉀之合適氧化劑氧化將式(26-6)之硫醚中間物轉化為式(26-9)之亞砷及砷。

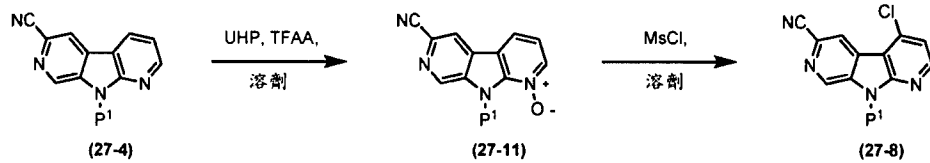
流程27-1



流程27-2



流程27-3



式(27-4)之化合物可遵循文獻中所述之程序或藉由流程27-1中所述之方法合成。可藉由在諸如甲醇之合適溶劑中用氨處理，藉由在密

封容器中在高達150°C之溫度下加熱將化合物(27-1)轉化為化合物(27-2)。可藉由在合適溶劑中、在適當溫度下用脫水劑(諸如在三乙胺存在下、在0°C與周圍溫度之間的溫度下用三氟乙酸酐)處理將化合物(27-2)轉化為化合物(27-3)。可藉由文獻方法，藉由在四氫呋喃中用2-三甲基矽烷基乙氧基甲基氯及氫化鈉處理將化合物(27-3)轉化為式(27-4)之經保護化合物，其中P¹表示合適保護基，諸如2-三甲基矽烷基乙氧基甲基衍生物。

式(27-4)之化合物亦可如流程27-2中所述，藉由文獻或其他還原方法由式(27-5)之化合物合成，該方法諸如藉由在碳負載鈀催化劑存在下、在諸如四氫呋喃之合適溶劑中氫化，或藉由在四氫呋喃中用鋅粉及甲酸銨處理。

如流程27-2中所述，式(27-10)之化合物可由式(27-4)之化合物合成。可藉由在周圍溫度下，用合適溶劑中之氧化劑(諸如三氯甲烷中之尿素-過氧化氫加合物及三氟乙酸酐)處理將式(27-4)之化合物轉化為式(27-6)之化合物。可藉由在周圍溫度下，用*N,N*-二甲基甲醯胺中之親電子劑及氯基來源(諸如甲烷磺醯氯)處理將化合物(27-6)轉化為化合物(27-7)。可藉由在[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)存在下，在乙腈中，在微波照射下用合適還原劑(諸如三乙胺)處理將化合物(27-7)去氧為化合物(27-8)。

式(27-8)之化合物亦可藉由流程27-3中所述之方法來合成。亦可藉由用合適溶劑中之氧化劑(諸如三氯甲烷中之尿素-過氧化氫加合物及三氟乙酸酐)處理將化合物(27-4)轉化為式(27-11)之化合物。可藉由在周圍溫度下，用*N,N*-二甲基甲醯胺中之諸如甲烷磺醯氯之合適試劑處理將化合物(27-11)轉化為化合物(27-8)。

可藉由在諸如氫化鈉之合適鹼存在下，在諸如四氫呋喃之合適溶劑中，在周圍溫度與溶劑沸點之間的溫度下或在密封容器中在超過

溶劑沸點之溫度下用由 R^9OH 表示之醇處理將式(27-8)之化合物轉化為式(27-9)之化合物。可藉由移除由 P^1 表示之保護基(諸如2-三甲基矽烷基乙氧基甲基保護基)，例如藉由用四氫呋喃中之氟化四丁基銨處理，或作為另一實例，藉由用二噁烷中之氫溴酸水溶液處理，繼之以用氫氧化鈉水溶液處理將式(27-9)之化合物轉化為化合物(27-10)。

將瞭解在存在適當官能基之情況下，可藉由一或多種標準合成方法利用取代、氧化、還原或裂解反應進一步將流程1-27中之各式中所述之化合物或其製備中所用之中間物衍生化。特定取代方法包括習知烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化及偶合程序。

在另一實例中，可在諸如鹵代烴(例如1,2-二氯乙烷)或醇(諸如乙醇)之溶劑中，必要時在諸如乙酸之酸存在下，在約周圍溫度下使用還原性烷基化方法利用醛或酮及硼氫化物(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)將第一胺基($-NH_2$)烷基化。可利用醛類似地將第二胺基($-NH-$)烷基化。

在另一實例中，可藉由醯化將第一胺基或第二胺基轉化為醯胺基($-NHCOR'$ 或 $-NRCOR'$)。醯化作用可藉由在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中與適當醯氯反應，或藉由在諸如HATU(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄)之合適偶合劑存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中與適當羧酸反應來達成。類似地，可藉由在諸如三乙胺之合適鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中與適當磺醯氯反應將胺基轉化為磺醯胺基($-NH SO_2R'$ 或 $-NR''SO_2R'$)。可藉由在諸如三乙胺之合適鹼存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中與適當異氰酸酯反應將第一胺基或第二胺基轉化為脲基($-NHCONR'R''$ 或 $-NRCONR'R''$)。

胺($-NH_2$)可藉由硝基($-NO_2$)之還原獲得，例如藉由使用例如氫，

在例如鈀/載體(諸如碳)之金屬催化劑存在下，在諸如乙酸乙酯或醇(例如甲醇)之溶劑中催化氫化而獲得。或者，該轉化可藉由在諸如鹽酸之酸存在下使用例如金屬(例如錫或鐵)化學還原而進行。

在另一實例中，胺基($-\text{CH}_2\text{NH}_2$)可藉由腈($-\text{CN}$)之還原獲得，例如藉由使用例如氫，在例如鈀/載體(諸如碳)或阮尼鎳(Raney nickel)之金屬催化劑存在下，在諸如醚(例如環醚(諸如四氫呋喃))之溶劑中，在 -78°C 至溶劑回流溫度之溫度下催化氫化而獲得。

在另一實例中，胺基($-\text{NH}_2$)可由羧酸基團($-\text{CO}_2\text{H}$)藉由轉化為相應疊氮基($-\text{CON}_3$)、庫爾修斯重排及水解所得異氰酸酯($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)而獲得。

可藉由在諸如鹵代烴(例如二氯甲烷)或醇(諸如乙醇)之溶劑中，必要時在諸如乙酸之酸存在下，在約周圍溫度下利用胺及硼氫化物(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)還原胺化將醛基($-\text{CHO}$)轉化為胺基($-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$)。

在另一實例中，可藉由使用維蒂希(Wittig)或瓦茲沃斯-艾蒙士(Wadsworth-Emmons)反應，使用適當磷烷或膦酸鹽，在熟習此項技術者已知之標準條件下將醛基轉化為烯基($-\text{CH}=\text{CHR}'$)。

醛基可藉由在諸如甲苯之合適溶劑中使用氫化二異丁基鋁還原酯基(諸如 $-\text{CO}_2\text{Et}$)或腈($-\text{CN}$)獲得。或者，醛基可藉由使用熟習此項技術者已知之任何合適氧化劑氧化醇基而獲得。

可視R之性質而定，藉由酸催化水解或鹼催化水解將酯基($-\text{CO}_2\text{R}'$)轉化為相應酸基($-\text{CO}_2\text{H}$)。若R為第三丁基，則可例如藉由用水性溶劑中之諸如三氟乙酸之有機酸處理或藉由用水性溶劑中之諸如鹽酸之無機酸處理達成酸催化水解。

可藉由在諸如HATU之合適偶合劑存在下，在諸如二氯甲烷之合適溶劑中與適當胺反應將羧酸基($-\text{CO}_2\text{H}$)轉化為醯胺(CONHR' 或-

CONR'R")。

在另一實例中，可藉由將羧酸轉化為相應酰氯(-COCl)繼之以阿恩特-艾斯特合成(Arndt-Eistert synthesis)使其經一個碳同系化(亦即-CO₂H至-CH₂CO₂H)。

在另一實例中，-OH基團可藉由使用例如在乙醚或四氫呋喃中之諸如氫化鋰鋁之複合金屬氫化物，或在諸如甲醇之溶劑中之硼氫化鈉還原相應酯(例如-CO₂R')或醛(-CHO)產生。或者，醇可藉由使用例如在諸如四氫呋喃之溶劑中之氫化鋰鋁，或藉由使用在諸如四氫呋喃之溶劑中之硼烷還原相應酸(-CO₂H)來製備。

可使用熟習此項技術者已知之條件將醇基轉化為離去基，諸如鹵素原子或磺醯基氧基，諸如烷基磺醯基氧基(例如三氟甲基磺醯基氧基)或芳基磺醯基氧基(例如對甲苯磺醯基氧基)。舉例而言，可在鹵代烴(例如二氯甲烷)中使醇與亞硫醯氯反應以產生相應氯基。鹼(例如三乙胺)亦可用於該反應。

在另一實例中，醇、酚或醯胺基團可藉由在諸如四氫呋喃之溶劑中，在例如三苯基膦之磷及諸如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮二羧酸二甲酯之活化劑存在下使酚或醯胺與醇偶合來烷基化。或者，烷基化可藉由使用例如氫化鈉之合適鹼去質子化，繼之以後續添加諸如鹵代烷之烷基化劑來達成。

可藉由視情況在低溫(例如約-78°C)下，在諸如四氫呋喃之溶劑中用例如鋰鹼(諸如正丁基鋰或第三丁基鋰)之鹼處理來使化合物中之芳族鹵素取代基經歷鹵素金屬交換，且接著用親電子試劑中止反應以引入所要取代基。因此，舉例而言，甲醯基可藉由使用N,N-二甲基甲醯胺作為親電子試劑來引入。或者，可使芳族鹵素取代基經歷金屬(例如鈹或銅)催化反應以引入(例如)酸基、酯基、氰基、醯胺、芳基、雜芳基、烯基、炔基、硫基或胺基取代基。可利用之合適程序包

括Heck、Suzuki、Stille、Buchwald或Hartwig所述之彼等程序。

芳族鹵素取代基亦可經由與諸如胺或醇之適當親核試劑反應而經歷親核置換。有利地，該反應可在高溫下，在微波照射存在下進行。

如下所述測試本發明之化合物抑制chk1活性及活化之能力(初級檢定)及對生長中細胞之生物效應(二級檢定)。在實例i之chk1活性及活化檢定中具有小於10 μM (更佳小於5 μM ，甚至更佳小於1 μM ，最佳小於0.5 μM)之 IC_{50} ，及在實例ii之細胞檢定中具有10 μM (更佳小於5 μM ，最佳小於1 μM)之 EC_{50} 的化合物適用作chk1抑制劑。

本發明包括包含式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)及載劑(醫藥學上可接受之載劑)之組合物(例如醫藥組合物)。本發明亦包括包含式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)及載劑(醫藥學上可接受之載劑)，進一步包含諸如本文所述之彼等化學治療劑之第二化學治療劑的組合物(例如醫藥組合物)。本發明亦包括包含式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)及載劑(醫藥學上可接受之載劑)，進一步包含諸如DNA損傷劑之第二化學治療劑(包括本文所述之彼等化學治療劑)的組合物(例如醫藥組合物)。本發明組合物適用於在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)。舉例而言，本發明之化合物及組合物適用於治療哺乳動物(例如人類)之乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及/或白血病。

本發明包括在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物。舉例而言，本發明包括治療哺乳動物(例如人類)

之乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及/或白血病之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物。

本發明包括在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物以及諸如本文所述之彼等化學治療劑之第二化學治療劑。本發明亦包括在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵(諸如癌症)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物以及諸如DNA損傷劑之第二化學治療劑(包括本文所述之彼等化學治療劑)。舉例而言，本發明包括治療哺乳動物(例如人類)之乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及/或白血病之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物以及諸如本文所述之彼等化學治療劑之第二化學治療劑。本發明亦包括治療哺乳動物(例如人類)之乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及/或白血病之方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)、(I-a)及/或(I-b)之化合物(及/或其溶劑合物、水合物及/或鹽)或其組合物以及諸如DNA損傷劑之第二化學治療劑(包括本文所述彼等化學治療劑)。

本發明包括使用本發明之化合物活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、有機體或相關病理病況之方法。

本發明之化合物(在下文中「活性化合物」)的投與可由能夠將化

合物傳遞至作用位點之任何方法實現。此等方法包括口服途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、局部、吸入及直腸投藥。

所投與之活性化合物之量應視所治療之個體、病症或病況之嚴重性、投藥之速率、化合物之體內處置及主治醫師之判斷而定。然而，有效劑量在每日每公斤體重約0.001 mg至約100 mg之範圍內，較佳每日每公斤體重約1 mg至約35 mg，單次或分次給藥。對於70公斤之人類而言，此將等於每日約0.05 g至7 g，較佳每日約0.05 g至約2.5 g。在有些情況下，低於上述範圍之下限的劑量水準可能更適當，而在其它情況下，可在不導致任何有害副作用之情況下採用更大劑量，其限制條件為首先將該等較大劑量分成若干小劑量以供全天投藥。

活性化合物可作為唯一療法或與一或多種例如本文所述彼等化學治療劑之化學治療劑組合施用。該結合治療可經由個別治療組份之同時、依序、或單獨給藥來達成。

醫藥組合物可(例如)呈適用於經口投與之形式，如錠劑、膠囊、藥丸、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液；適用於非經腸注射之形式，如無菌溶液、懸浮液或乳液；適用於局部投與之形式，如軟膏或乳膏；或適用於直腸投與之形式，如栓劑。醫藥組合物可呈適用於單次投與精確劑量的單位劑型。醫藥組合物包括習知醫藥載劑或賦形劑及作為活性成份之本發明化合物。此外，其可包括其他藥物或醫藥試劑、載劑、佐劑等。

例示性非經腸投藥形式包括活性化合物於無菌水溶液中之溶液或懸浮液，例如，丙二醇水溶液或右旋糖溶液。若需要，可將該等劑型適當緩衝。

合適醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。若需要，醫藥組合物可含有另外成份，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑

及其類似物。因此，對於經口投藥而言，含有諸如檸檬酸之各種賦形劑的錠劑可連同諸如澱粉、褐藻酸及某些複合矽酸鹽之各種崩解劑及諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠之黏合劑一起使用。另外，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石之潤滑劑通常適用於達成製錠之目的。亦可將類似類型之固體組合物用於軟及硬填充明膠膠囊中。因此，較佳物質包括乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當經口投藥需要水性懸浮液或酏劑時，其中之活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、色素或染料及(若需要)乳化劑或懸浮劑，以及諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合之稀釋劑組合。

製備具有特定量之活性化合物之各種醫藥組合物之方法為熟習此項技術者所已知的或將顯而易見。舉例而言，參見Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa.，第15增補版(1975)。

【實施方式】

實例

縮寫

ACN	乙腈
AIBN	2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)
ATP	腺苷-5'-三磷酸鹽
Biotage	用於急驟層析之預填充二氧化矽Biotage® SNAP濾筒
t-BME	第三丁基甲醚
CDCl ₃	氘化三氯甲烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO-d ₆	氘化二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HCl	鹽酸
HM-N	Isolute® HM-N為可有效吸收含水樣品之矽藻土改良形式
HOBt	1-羥基苯并三唑
IMS	工業用含甲醇酒精
LDA	二異丙基胺基鋰
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂
LCMS	液相層析質譜法
LDA	二異丙基胺基鋰
MeOH	甲醇
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
N	標準(濃度)
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NMR	核磁共振
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂
SCX-2	強陽離子交換樹脂
Si-SPE	預填充Isolute®二氧化矽急驟層析濾筒
Si-ISCO	預填充ISCO®二氧化矽急驟層析濾筒

THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析法
TMS	三甲基矽烷基

通用實驗條件

在周圍溫度下使用具有三共振5 mm探針之Varian Unity Inova(400 MHz)：光譜儀記錄¹H NMR光譜。化學位移係以相對於四甲基矽烷之ppm表示。使用以下縮寫：br=寬信號，s=單峰，d=二重峰，dd=雙二重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰。

使用以下方法中之一者執行高壓液相層析-質譜分析(LCMS)實驗以測定滯留時間(R_T)及相關質量離子。

方法A：經與具有二極體陣列偵測器之Hewlett Packard HP1100 LC系統連接之Waters Micromass ZQ四極質譜儀執行實驗。此系統使用Higgins Clipseus 5 μm C18 100×3.0 mm管柱及1 ml/min流動速率。最初溶劑系統為最初1分鐘含有0.1%甲酸之95%水(溶劑A)及含有0.1%甲酸之5%乙腈(溶劑B)，繼之以經接下來的14分鐘直至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時5分鐘。

方法B：經與具有二極體陣列偵測器及100位自動取樣器之Hewlett Packard HP1100 LC系統連接之Waters Platform LC四極質譜儀，使用Phenomenex Luna C18(2) 30×4.6 mm管柱及2 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為最初0.50分鐘含有0.1%甲酸之95%水(溶劑A)及含有0.1%甲酸之5%乙腈(溶劑B)，繼之以經接下來的4分鐘直至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時0.50分鐘。

方法C：經與具有二極體陣列偵測器之Shimadzu LC-20AB LC系統連接之Shimadzu LCMS-2010EV液相層析質譜儀執行實驗。使用

Shim-pack XR-ODS 2.2 μ m 30 $\times$ 3.0 mm管柱及1.2 ml/min流動速率。最初溶劑系統為含有0.038%三氟乙酸之10%水(溶劑A)及含有0.019%三氟乙酸之90%乙腈(溶劑B)，繼之以經2分鐘直至80%溶劑A及90%溶劑B之梯度。

方法D：經Agilent 1100 HPLC及Agilent MSD質譜儀使用ESI作為電離源使用Agilent ZORBAX SB-C18 100 $\times$ 3.0 mm管柱及0.7 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為由含有0.05% TFA之95%水(溶劑A)及含有0.05% TFA之5%乙腈(溶劑B)起始，經25分鐘勻變至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時5分鐘。

方法E：經Agilent 1100 HPLC及Agilent MSD質譜儀使用ESI作為電離源使用Agilent ZORBAX SB-C18 30 $\times$ 2.1 mm管柱及0.6 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為由含有0.05% TFA之95%水(溶劑A)及含有0.05% TFA之5%乙腈(溶劑B)起始，經9分鐘勻變至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時1分鐘。

方法F：經Waters Micromass ZQ2000四極質譜儀使用ESI作為電離源使用Higgins Clipseus 5 μ m C18 100 $\times$ 3.0mm管柱及1 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為由含有0.1%甲酸之85%水(溶劑A)及含有0.1%甲酸之15%甲醇(溶劑B)起始，經12分鐘勻變至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時1分鐘。

方法G：經與具有二極體陣列偵測器及100位自動取樣器之Hewlett Packard HP1100 LC系統連接之Waters Platform LC四極質譜儀使用Phenomenex Luna C18(2) 30 $\times$ 4.6 mm管柱及2 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為最初0.50分鐘含有0.1%甲酸之95%水(溶劑A)及含有0.1%甲酸之5%甲醇(溶劑B)，繼之以經接下來的4分鐘直至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時0.50分鐘。

方法H：經Waters Quattro Micro三級四極質譜儀使用ESI作為電

離源使用Higgins Cliepus 5 μm C18 100 $\times$ 3.0mm管柱及1 ml/min流動速率執行實驗。溶劑系統為由含有0.1%甲酸之85%水(溶劑A)及含有0.1%甲酸之15%甲醇(溶劑B)起始，經12分鐘勻變至5%溶劑A及95%溶劑B之梯度。使最終溶劑系統保持恆定再歷時1分鐘。

微波實驗係使用採用單模式諧振器及動態場調諧之Biotage Initiator 60™進行。可達成40°C -250°C之溫度且可達到高達30巴之壓力。或者，CEM Discover微波亦用於一些實驗。

除非明確說明，否則製備型HPLC純化係指使用Xbridge™製備型C18 10 μm OBD™ 19 $\times$ 100 mm管柱或類似C18管柱(除非另有說明)。方法一般涉及在35 mL/min之流動速率下經20分鐘經0.1%甲酸或0.1%氫氧化銨改質之5%-85%乙腈/水之梯度。

通用方法

酮酸及酮酸酯係由適當芳基鹵化物中間物藉由使用以下所述之通用偶合方法來製備。所有芳基鹵化物中間物為市售的，使用文獻方法製備或可易於由熟習此項技術者製備。在一些情況下，中間物不經分離且對粗酮酸/酮酸酯執行偶合反應。鈴木反應(Suzuki reaction)係使用市售酮酸/酮酸酯或由使用以下詳述之程序製備之化合物執行。若必要，則接著使用以下所述之一種去保護條件移除任何保護基。史帝爾反應(Stille reaction)係使用市售錫烷或由使用以下詳述之程序製備之化合物執行。若必要，則接著使用以下所述之一種去保護條件移除任何保護基。

通用哌啶衍生物甲基化方法

將適當經BOC保護/鹽酸鹽/無胺哌啶衍生物(1-2當量)溶解於含水甲醛於甲酸中之溶液中，且將混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱5分鐘至15分鐘之間。將所得殘餘物裝載於Isolute® SCX-2濾筒上。接著用乙腈洗滌濾筒，之後使用於MeOH中2 M氨溶離所要產物。

通用甲磺酸酯基置換方法

方法A：在周圍溫度與50℃之間攪拌6-氰基-3-(4-甲磺醯基氧基-苯基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-9-甲酸第三丁酯(1當量)、胺(1.1-1.5當量)及三乙胺(1.1-1.5當量)於乙腈中之混合物直至分析(TLC/LCMS)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯與水之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由以下所述之一種通用方法對所得殘餘物進行純化。

方法B：在周圍溫度與50℃之間攪拌甲磺酸4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基]-苄酯(1當量)、胺(1.1-1.5當量)及三乙胺(1.1-1.5當量)於乙腈中之混合物直至分析(TLC/LCMS)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯與水之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物首先進行去保護，且接著純化。

方法C：將甲磺酸4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-基]-苄酯(1當量)、胺(1.1-1.5當量)及三乙胺(1.1-1.5當量)於乙腈中之混合物用微波照射(100℃-150℃)加熱1分鐘至30分鐘直至分析(TLC/LCMS)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯與水之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物首先進行去保護，且接著純化。

方法D：將9-苯磺醯基-5-(3-氯丙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)用過量胺(50-300當量)處理且將該混合物用微波照射(在90℃與140℃之間)加熱1分鐘至30分鐘直至分析(TLC/LCMS)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻

至周圍溫度且接著藉由以下所述之通用方法進行純化。

方法E：將甲烷磺酸3-[9-苯磺醯基-6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基]-丙酯(1當量)用過量胺(50-300當量)處理且將該混合物用微波照射(在90°C與140°C之間)加熱1分鐘至30分鐘直至認為反應完全。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著藉由以下所述之通用方法進行純化。

方法F：將9-苯磺醯基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-哌啶-4-基甲基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、鹵代烷(1.1-1.5當量)及三乙胺(1.1-1.5當量)於乙腈中之混合物在回流下加熱5分鐘至60分鐘直至認為反應完全。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著藉由以下所述之通用方法進行純化。

通用硼酸/硼酸酯製備方法

方法A：將適當芳基鹵化物(1-3當量)在惰性氛圍下懸浮於THF之混合物中，接著在-78°C下添加正丁基鋰(1-3當量)。在此溫度下5分鐘至30分鐘之後，添加硼酸三烷酯(1-3當量)，接著將反應混合物溫至周圍溫度且藉由添加氯化銨中止反應。將所得殘餘物藉由以下所述之一種通用純化方法純化或以粗物質形式用於下一步驟。

方法B：將適當芳基鹵化物(1-3當量)懸浮於二噁烷與DMSO之混合物中，之後添加雙(頻哪醇根基)二硼(1-2當量)、乙酸鉀及1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)(5-10 mol%)且接著將反應混合物用微波照射(100°C-160°C)加熱1分鐘至20分鐘。將所得殘餘物藉由以下所述之一種通用純化方法純化或以粗物質形式用於下一步驟。

方法C：於乙腈中攪拌適當(溴甲基)苯基硼酸(1當量)以及碘化鈉(0.05當量)及碳酸鉀(3.0當量)且添加適當胺(1.2當量)。將混合物加熱至50°C歷時2 h且接著冷卻至周圍溫度或在室溫下攪拌直至反應完全，接著真空移除揮發性組份且將殘餘物再懸浮於MeOH中。藉由過

濾移除剩餘固體，接著收集甲醇溶液且減壓濃縮至乾燥。所得酮酸在未經進一步純化下即使用。

方法D：將適當親電子試劑(1-2當量)及碳酸鉀(3-5當量)添加至於乙腈中之4,4,5,5-四甲基-2(1*H*-吡啶-4-基)-1,3,2-二氧硼戊烷中且在回流下攪拌該混合物1日至7日。藉由以下所述之一種通用純化方法純化殘餘物。

通用鈴木偶合方法

方法A：將適當酮酸/酮酸酯/三氟甲磺酸酯(1-3當量)懸浮於乙腈中，之後添加3-溴-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鈉水溶液及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法B：將適當酮酸/酮酸酯(1-3當量)懸浮於二噁烷與DMSO之混合物中，之後添加3-溴-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*; 4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈(1當量)、乙酸鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱1分鐘至20分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法C：將適當酮酸/酮酸酯(1-3當量)懸浮於DME中，之後添加3-溴-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9*H*-二吡啶并[2,3-*b*; 4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱1分鐘至20分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法D：將適當酮酸/酮酸酯(1-3當量)懸浮於乙腈中，之後添加3-

溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鈉水溶液或氟化鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100℃ -160℃)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法E：將適當酮酸/酮酸酯(1-3當量)懸浮於DME/IMS中，之後添加3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鉀水溶液及肆(三苯基膦)鈮(0)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100℃ -160℃)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法F：將3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈懸浮於乙腈中，之後添加適當芳基/雜芳基溴(1-3當量)、碳酸鈉水溶液或氟化鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100℃ -160℃)加熱1分鐘至60分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法G：將適當芳基鹵化物(1-3當量)懸浮於DME/IMS中，之後添加3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鉀水溶液及肆(三苯基膦)鈮(0)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100℃ -160℃)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法H：將適當芳基鹵化物(1-3當量)懸浮於乙腈中，之後添加3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鈉水溶液及

雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法I：將適當酮酸/酮酸酯(1.5當量)懸浮於DMF中，之後添加6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(1.5當量)、碳酸鈉水溶液及肆(三苯基膦)鈾(0)(5 mol%)且接著將該反應混合物用微波照射(140°C)加熱60-90分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法J：將適當酮酸/酮酸酯(1.5當量)懸浮於乙腈中，之後添加6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(1.5當量)、碳酸鉀水溶液及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈾(II)(10 mol%)且接著將該反應混合物用微波照射(140°C)加熱60分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法K：將適當三氟甲磺酸芳酯(1-3當量)懸浮於DME/IMS中，之後添加3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸銨水溶液及1,1'-[雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈾(II)(5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C -160°C)加熱1分鐘至30分鐘。

方法L：將9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)懸浮於四氫呋喃中，之後添加適當鹵代烷三氟硼酸鉀(2當量)、碳酸鈉水溶液或氟化鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈾(II)(5-10 mol%)，且將反應混合物回流16小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著在THF與鹽水之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物進行純化。

方法M：將4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1當量)及9-硼雙環

[3.3.1]壬烷(1當量)之混合物加熱至回流歷時1小時，之後將其添加至9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1-3當量)、碳酸鈉水溶液或氟化鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(5-10 mol%)於DMF中之經除氣懸浮液中。接著將反應混合物加熱(60°C)5分鐘至75分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物進行純化。

方法N：將適當酮酸/酮酸酯(1-3當量)懸浮於無水乙腈中，之後添加適當5取代之9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鈉水溶液或氟化鉀水溶液及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (5-10 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100°C-160°C)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之通用純化方法純化所得殘餘物。(差異：²替代乙腈將二噁烷用作溶劑)。

通用史帝爾偶合方法

方法A：將適當錫烷(1-3當量)懸浮於無水二噁烷中，之後添加3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)及肆(三苯基膦)鈣(0)(5-10 mol%)，且接著於微波(100°C-160°C)中照射該反應混合物15分鐘至75分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得混合物。

方法B：將適當錫烷(1-3當量)懸浮於無水二噁烷中，之後添加3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)及肆(三苯基膦)鈣(0)(5-10 mol%)及氯化鋰(1-3當量)，且接著於微波(100°C-160°C)中照射該反應混合物15分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化

方法純化所得混合物。

方法C：將適當錫烷(1-3當量)懸浮於無水二噁烷中，之後添加適當5取代之9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、肆(三苯基膦)鈀(0) (5-10 mol%)及噻吩甲酸銅(5-30 mol%)，且接著將該反應混合物用微波照射(100℃-160℃)加熱1分鐘至30分鐘。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用蘭頭偶合(Sonagashira Coupling)方法

方法A：在氬氣下將適當乙炔(1.0當量)添加至3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1.0當量)、肆(三苯基膦)鈀(0)(10 mol%)及碘化銅(I)(25 mol%)於無水DMF中之溶液中。於微波(100℃)中照射該反應混合物10分鐘。真空濃縮所得混合物且藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用烏爾曼偶合(Ullmann Coupling)方法

方法A：在氬氣下將適當苯酚(1.5當量)添加至3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、*N,N*-二甲基甘胺酸(50 mol%)、碘化銅(I)(12.5 mol%)及碳酸銨(2.0當量)於無水二噁烷中之懸浮液中。接著將反應混合物於密封管中加熱1日至3日。真空濃縮混合物且藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法B：在氬氣下將適當芳基溴(1-2當量)添加至3-羥基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、*N,N*-二甲基甘胺酸(50 mol%)、碘化銅(I)(15 mol%)及碳酸銨(2.0當量)於無水二噁烷中之懸浮液中。接著將該反應混合物在微波照射(150℃)下加熱1小時至2小時。真空濃縮混合物且藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用柏奇渥偶合(Buchwald coupling)方法

方法A：在氬氣下將適當胺(1-2當量)添加至3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)及乙酸銅(II)(5 mol%)於甲醇中之懸浮液中。接著將該反應混合物在微波照射(85°C -130°C)下加熱1分鐘-30分鐘。真空濃縮混合物且藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用光延方法(Mitsunobu Method)

方法A：將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、適當羥基哌啶甲酸第三丁酯(5當量)及三苯基磷(5當量)於無水DMF或無水THF中之溶液用偶氮二甲酸二乙酯(5當量)逐滴處理且將該混合物在周圍溫度與50°C之間的溫度下攪拌2小時至65小時。用乙酸乙酯稀釋所得反應混合物且用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物進行純化。

方法B：將於THF中之3-羥基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、適當羥胺(2-4當量)及三苯基磷(2-4當量)用偶氮二甲酸二乙酯(2-4當量)逐滴處理且將混合物在周圍溫度與50°C之間的溫度下攪拌2小時至65小時。用DCM稀釋所得反應混合物且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由以下所述之通用方法對所得殘餘物進行純化。

通用溴基置換方法

方法A：將9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)於適當胺(5當量)中在160°C下加熱直至認為反應完全。接著用水稀釋反應混合物且用適當溶劑萃取。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法B：將9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)及適當胺(2-3當量)及三乙胺(10-12

當量)於1-甲基-2吡咯啉酮(3 mL)中在微波照射下或以熱方式於密封管中在160°C -180°C 下加熱直至認為反應完全。使反應混合物冷卻接著蒸發。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法C：將9-苯磺醯基-3,5-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)或3,5-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)於適當胺(5當量)中在160°C 下加熱直至認為反應完全。使反應混合物冷卻接著用水稀釋且用適當溶劑萃取。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法D：將9-苯磺醯基-3,5-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)或3,5-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)及適當胺(2-3當量)及三乙胺(10-12當量)於1-甲基-2-吡咯啉酮(3 mL)中在微波照射下或以熱方式於密封管中在160°C -180°C 下加熱直至認為反應完全。使反應混合物冷卻接著蒸發。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

方法E：將9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)用於四氫呋喃(3 mL)中之適當胺(10-50當量)處理且接著在周圍溫度下攪拌反應混合物認為反應完全。使反應混合物冷卻接著蒸發。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用還原方法

方法A：將適當5取代之9-苯磺醯基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或5取代之3-溴-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)於DMF與乙酸乙酯(1:1 v/v)之混合物中之溶液用Pd/C(10% w/w)及三乙胺(1-5當量)處理，接著置於氫氣氛圍下且在周圍溫度下攪拌反應混合物直至認為反應完全。用氫氣淨化反應混合物，接著藉由過濾移除Pd/C，接著蒸發濾液。藉由以下所述之一種通用純化方法純

化所得殘餘物。

方法B：將適當5取代之9-苯磺醯基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈或5取代之3-溴-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)於乙醇與四氫呋喃(1:1 v/v)之混合物中之溶液用Pd/C(10% w/w)處理，接著置於氫氣氛圍下且在周圍溫度下攪拌反應混合物直至認為反應完全。用氫氣淨化反應混合物，接著藉由過濾移除Pd/C，接著蒸發濾液。藉由以下所述之一種通用純化方法純化所得殘餘物。

通用烷基化方法

方法A：將9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鉀(1-5當量)、碘化鈉(0.5-2當量)及1,3-二溴丙烷於DMF中之溶液在微波照射下(85°C -150°C)加熱1分鐘至30分鐘直至認為反應完全。接著將反應混合物真空濃縮且藉由以下所述之一種通用方法純化。

方法B：將9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)、碳酸鉀(1-5當量)、碘化鈉(0.5-2當量)及1,2-二溴乙烷於DMF中之溶液在微波照射(85°C -150°C)下加熱1分鐘至30分鐘直至認為反應完全。接著將反應混合物真空濃縮且藉由以下所述之一種通用方法進行純化。

方法C：向適當胺(2當量)於四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，2-4當量)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌5分鐘，接著以整份添加4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈與4-氯-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1當量)之混合物，且在此溫度下攪拌該反應混合物10分鐘，之後溫至40°C 歷時5 h。用水及乙酸乙酯稀釋混合物，接著分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮且使用以下所述之一種通用方法純化。

通用去保護方法

方法A：將6 N HCl(水溶液或於二噁烷中)添加至經保護受質於適當溶劑中之混合物中，且在周圍溫度與75°C之間攪拌該反應混合物，直至認為反應完全。接著將反應混合物真空濃縮且藉由以下所述之一種通用方法進行純化。

方法B：在周圍溫度下將TFA添加至經保護受質於適當溶劑中之混合物中。攪拌該混合物直至認為反應完全。接著將反應混合物真空濃縮且藉由以下所述之一種通用方法進行純化。

方法C：將第三胺溶解或懸浮於DCM中且用過量(至少2當量)氯甲酸1-氯乙酯處理。添加DIPEA(至少1當量)且在回流下加熱所得混合物。當LCMS分析展示起始物質(或起始物質之任何胺基甲酸1-氯乙酯)已消耗時，使溶液冷卻且真空濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中且在回流下加熱直至LCMS分析展示中間物完全消耗。接著冷卻反應混合物且真空濃縮。藉由以下所述之一種通用方法對殘餘物進行純化。

方法D：將於THF中之1 N TBAF添加至經保護受質於適當溶劑中之混合物中。在周圍溫度與55°C之間攪拌反應混合物直至認為反應完全。真空濃縮所得溶液，之後藉由以下所述之一種通用方法對粗物質進行純化。或者，使粗物質在水與乙酸乙酯之間分溶，且乾燥有機層，真空濃縮，之後對粗物質施用以下所述之一種通用純化方法。

方法E：將於甲醇中之2 N 氨添加至經保護受質之混合物中。在周圍溫度下攪拌反應混合物直至認為反應完全。真空濃縮所得溶液，之後藉由以下所述之一種通用方法對粗物質進行純化。或者，使粗物質在水與乙酸乙酯之間分溶，且乾燥有機層，真空濃縮，之後對粗物質施用以下所述之一種通用純化方法。

方法F：將48%氫溴酸水溶液添加至經保護受質之混合物中。在75°C下攪拌反應混合物直至認為反應完全。用6 N氫氧化鈉溶液將經

冷卻反應混合物鹼化至pH 12，且接著藉由逐滴添加1 N鹽酸水溶液調節為pH 7-9，接著藉由過濾收集所得固體且使用以下所述之一種通用方法純化。

通用純化方法

方法A：Si-SPE或Si-ISCO，乙酸乙酯/DCM梯度。

方法B：Si-SPE或Si-ISCO或手工二氧化矽管柱，甲醇/ DCM梯度。

方法C：將受質於甲醇中之溶液裝載於Isolute® SCX-2濾筒上。接著用甲醇洗滌濾筒，之後使用於MeOH中之2 N氨溶離所要產物。

方法D：逆相HPLC Phenomenex Gemini C18，於水中之20 mM三乙胺/乙腈梯度。

方法E：Si-SPE或Si-ISCO，於甲醇中之2 N氨/DCM梯度。

方法F：乙酸乙酯/甲醇再結晶。

方法G：自反應混合物過濾固體且用水充分洗滌所得固體。

方法H：用水稀釋反應混合物，過濾且用THF洗滌所得固體。

方法I：逆相HPLC Phenomenex Gemini C18，於水中之0.1%甲酸/於乙腈中之0.1%甲酸梯度。

方法J：Si-SPE或Si-ISCO，異丙醇/DCM梯度。

方法K：自反應混合物分離固體且用乙醇洗滌。

方法L：Si-SPE或Si-ISCO，環己烷/乙酸乙酯梯度。

方法M：C18-ISCO，10-100%甲醇/水梯度。

方法N：Redisep鹼性氧化鋁-ISCO，乙酸乙酯/環己烷梯度。

方法O：Redisep，鹼性氧化鋁-ISCO，甲醇/DCM梯度。

方法P：Biotage，Snap KP-NH，胺基二氧化矽-ISCO，乙酸乙酯/環己烷梯度。

方法Q：Biotage，Snap KP-NH，胺基二氧化矽-ISCO，甲醇

/DCM梯度。

方法R：Si-SPE或Si-ISCO或Biotage Snap-Si，THF/戊烷梯度。

方法S：逆相HPLC Phenomenex Gemini C18，水/甲醇梯度。

方法R：自反應混合物分離固體且用適當溶劑濕磨。

方法S：自反應混合物分離固體且用甲醇及乙醚洗滌。

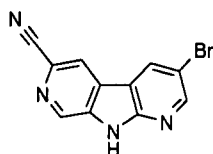
方法T：逆相HPLC Phenomenex Gemini C18，於水中之0.1%氫氧化銨/甲醇梯度。

通用純化方法之差異：

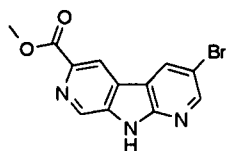
¹於熱甲醇中濕磨；²於乙酸乙酯中濕磨；³於乙腈中濕磨；⁴自DMSO-水中再結晶；⁵於乙醚中濕磨；⁶於DCM中濕磨；⁷自乙腈中再結晶；⁸自乙酸乙酯中再結晶；⁹自甲醇中再結晶。

中間物之合成

3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



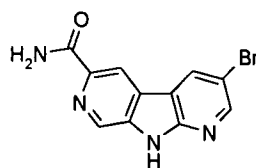
步驟1：3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯



將溴(6.76 ml, 132.0 mmol)添加至9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(10.0 g, 44.0 mmol)及乙酸鈉(11.2 g, 136.4 mmol)於乙酸(360 mL)中之混合物中，且接著將反應混合物在100℃下加熱90分鐘。接著將反應混合物冷卻至周圍溫度且減壓移除溶劑，接著將殘餘物用飽和硫代硫酸鈉溶液(40 mL)，繼之以水(100 mL)處理，且接著藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液將水溶液之pH值調節至7。藉由過濾收集所得沈澱且用水(20 mL)洗滌固體，接著在60℃下乾燥直至達成恆

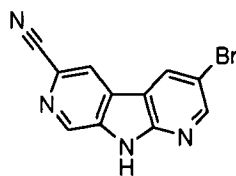
重，以得到呈奶白色固體狀之所要物質(14.0 g，定量產量)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 9.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。LCMS(方法B): $R_T=2.92$ min, $M+H^+=306/308$ 。

步驟2：3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺



在鋼製高壓容器中，藉由使氣態氨通過甲醇(250 mL)來製備氨於甲醇中之飽和溶液，接著添加3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(14.0 g，38.3 mol)。密封容器，接著將反應混合物在140°C (15巴)下加熱18 h。此後，使反應容器冷卻至周圍溫度，接著將反應混合物轉移至圓底燒瓶中且真空移除溶劑以得到固體殘餘物。藉由過濾收集所得固體殘餘物，用甲醇(50 mL)洗滌，且接著乾燥以產生呈灰色固體狀之所要產物(9.47 g，85%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 11.53 (s, 1H), 9.14 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H)。LCMS(方法B): $R_T=2.49$ min, $M+H^+=291/293$ 。

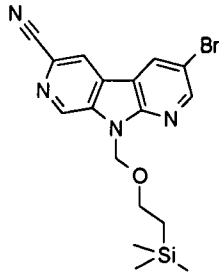
步驟3：3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



向3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺(5.0 g，17.2 mmol)及三乙胺(24.0 mL，172 mmol)於THF(200 mL)中之混合物之經冷卻溶液(0°C)中緩慢添加三氟乙酸酐(12.0 mL，86 mmol)。完成添加後，使反應混合物溫至周圍溫度且再繼續攪拌4 h。此後，真空移除溶劑且將所得殘餘物裝載於H-MN上。接著藉由急驟層析(二氧化矽，

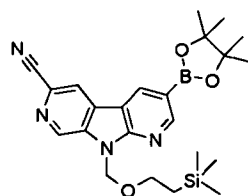
330 g管柱，ISCO，於己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(2.30 g，49%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 13.05 (s, 1H), 9.08-9.04 (m, 2H), 8.91 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)。 LCMS(方法B)： $R_T=2.98$ min, $M+H^+=271$, 273。

3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



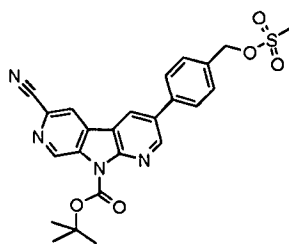
在惰性氛圍下向3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(300 mg，1.1 mmol)於DMF(2.5 mL)中之懸浮液中添加氫化鈉(65 mg，1.3 mmol)且將反應混合物在周圍溫度下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(0.25 mL，1.3 mmol)，且接著使所得懸浮液溫至室溫。將水(0.5 mL)添加至所得懸浮液中以中止反應，真空移除溶劑且藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-15%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈奶白色結晶固體狀之標題化合物(266 mg，62%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.18 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 0.94-0.98 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。 LCMS(方法B)： $R_T=4.55$ min, $M+H^+=(403$, 405)。

3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備

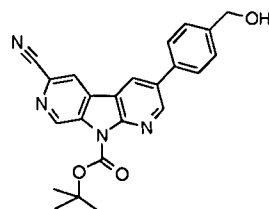


將3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1.41 g, 3.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(980 mg, 3.85 mmol)、乙酸鉀(1.0 g, 10.5 mmol)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)(140 mg, 0.175 mmol)於二噁烷(18 mL)及DMSO(2 mL)中之混合物在120℃下，於密封小瓶中且在氬氣下加熱18 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)中止反應且萃取至乙酸乙酯(200 mL)中。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且真空蒸發且藉由急驟層析(二氧化矽，80 g 管柱，ISCO，於環己烷中之0-50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(1.32 g, 84%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.16 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 1.41 (s, 12H), 0.94-0.87 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)。LCMS(方法B)：R_T=5.0 min, M+H⁺=451。

6-氰基-3-(4-甲磺基氧基甲基苯基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-9-甲酸第三丁酯之製備

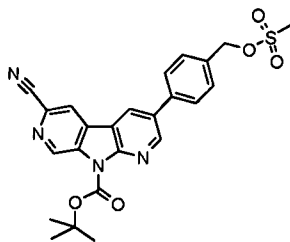


步驟1：6-氰基-3-(4-羥基甲基苯基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-9-甲酸第三丁酯



將 3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈 (1.00 g, 3.70 mmol)、4-溴甲基苯磺酸 (1.18 g, 5.50 mmol) 及 1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (152 mg, 0.19 mmol) 於乙腈 (40 mL) 及 2 N 氟化鉀水溶液 (20 mL) 中之混合物等分至 4 個 25 mL 微波小瓶中。將每一小瓶用氮氣除氣 10 分鐘，之後將反應混合物在微波照射下在 175°C 下加熱 90 分鐘。接著使反應混合物冷卻至周圍溫度，合併，用水 (100 mL) 稀釋，藉由過濾收集所得固體，用水 (50 mL) 及乙醚 (40 mL) 洗滌且使其風乾。將所得灰色固體懸浮於乙腈 (250 mL) 中，添加二碳酸二第三丁酯 (2.00 g, 9.17 mmol) 且將所得反應混合物在 50°C 下攪拌 1.5 h。使混合物冷卻至周圍溫度，過濾以移除固體且真空蒸發濾液。藉由急驟管柱層析 (二氧化矽, 80 g 管柱, ISCO, 於 DCM 中之 0-70% 乙酸乙酯) 純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物 (385 mg, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.67 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.81 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.82 (s, 9H), 1.75 (t, J=5.9 Hz, 1H)。LCMS (方法 B): R_T=2.70 min, M(-C₅H₉O₂) + H⁺=301。

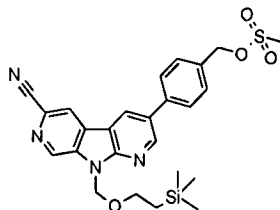
步驟 2：6-氰基-3-(4-甲磺醯基氧基-苯基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-9-甲酸第三丁酯



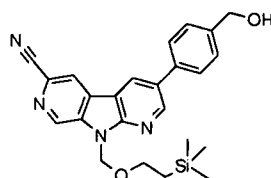
將甲磺醯氯 (60 μL, 0.70 mmol) 添加至 6-氰基-3-(4-羥基甲基-苯基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-9-甲酸第三丁酯 (224 mg, 0.60 mmol) 及三乙胺 (110 μL, 0.80 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中。使混合物溫至周圍溫度且攪拌 2 h。用 DCM (200 mL) 稀釋混合物且用水

(100 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈黃色油狀之標題化合物(374 mg，99%)。

甲烷磺酸4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-基]-苄酯之製備

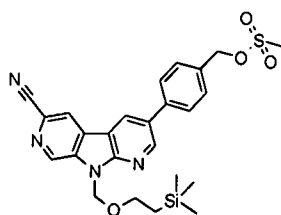


步驟1：(4-羥基甲基-苯基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



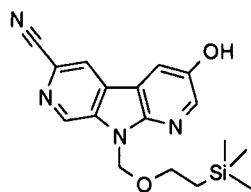
將3-溴-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(700 mg，0.87 mmol)、4-羥基甲基苯醌酸(400 mg，1.32 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(52.5 mg，0.064 mmol)於乙腈(21 mL)及2 N氟化鉀水溶液(21 mL)中之混合物等分至兩個25 mL微波小瓶中。將每一小瓶用氮氣除氣10分鐘，之後將混合物在微波照射下在140℃下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，合併且用水(50 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱，用水(50 mL)洗滌且使其風乾。藉由急驟管柱層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化所得灰色固體。接著用熱t-BME濕磨經分離固體以得到呈淡灰色固體狀之標題化合物(646 mg，26%)。LCMS(方法B)：R_T=4.11 min, M+H⁺=431。

步驟2：甲烷磺酸4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-基]-苄酯



將甲烷磺醯氯(366 mg, 0.25 ml, 3.20 mmol)添加至(4-羥基甲基-苯基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(646 mg, 1.56 mmol)及Silicycles聚合物支載之二乙胺(2.5 g, 3.30 mmol)於乙腈(25 mL)中之懸浮液中。將混合物在周圍溫度下攪拌 1 h。藉由過濾移除樹脂，用乙腈(50 mL)洗滌且真空蒸發濾液以得到淡黃色固體(737 mg, 96%)。¹H NMR (CH₃CN-D₃, 400 MHz): 9.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (t, J=8.1 Hz, 2H), 1.01 (t, J=8.1 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

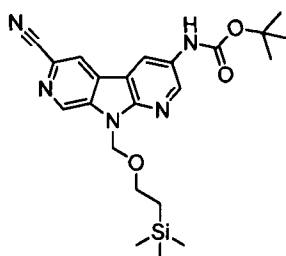
步驟3：3-羥基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



在惰性氛圍下向3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(245 mg, 0.54 mmol)於THF(2.0 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物(191 mg, 1.63 mmol)且將該反應混合物在回流下加熱90分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且真空移除溶劑。藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於環己烷中之0-50%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg, 97%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9.10 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.7 Hz,

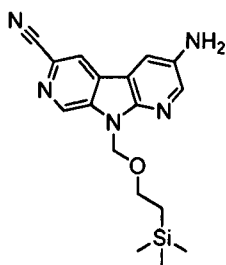
1H), 8.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.59 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), -0.14 (s, 9H)。LCMS(方法 B) : $R_T=3.75$ min, $M+H^+=341$ 。

3-第三丁基-羰基胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



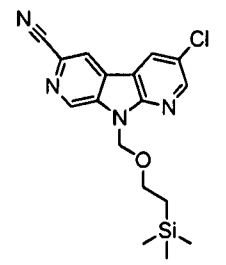
將3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1.53 g, 3.79 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(888 mg, 7.58 mmol)及碳酸銨(2.47 g, 7.58 mmol)之混合物懸浮於1,4-二噁烷(30 mL)中，用氮氣除氣且淨化3次。添加4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基吡啶(219 mg, 0.379 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(173 mg, 0.189 mmol)且將反應混合物在90℃下加熱25 h。使經冷卻反應混合物預先吸收至矽膠上且藉由二氧化矽急驟層析(二氧化矽，120 g管柱，Biotage；於庚烷中之10-60% EtOAc)純化以得到呈黃白色固體狀之標題化合物(1.3 g, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 9.74 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.4$, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.55 (t, $J=7.9$, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.81 (t, $J=7.9$, 2H), -0.12- -0.23 (m, 9H)。

3-胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



將於DCM(30 mL)中之3-第三丁基-羰基胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(505 mg, 1.15 mmol)用TFA(0.78 mL)處理且使其在周圍溫度下攪拌2.5日。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉處理且用DCM及水稀釋。分離各層，進一步用DCM萃取水相，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且預先吸收至矽膠上且藉由急驟層析(二氧化矽，24 g管柱，Biotage，於庚烷中之1-100% EtOAc)純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(152 mg, 39%)。LCMS(方法D)： $R_T=2.40$ min, $M+H^+=340$ 。

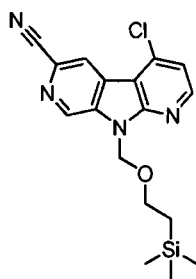
3-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



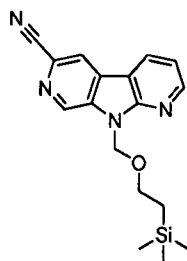
使3-胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(45.4 mg, 0.134 mmol)於2 M硫酸水溶液(2.0 mL)及AcOH(1.0 mL)中之溶液冷卻至0℃且用亞硝酸鈉(10.2 mg, 0.147 mmol)於水(0.30 mL)中之溶液處理。20 min之後，將重氮鹽之溶液緩慢添加至氯化銅(I)(29.1 mg, 0.294 mmol)於1 M鹽酸(0.60 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中。使反應混合物溫至周圍溫度，接著用DCM及水稀釋。分離各層，進一步用DCM萃取水相，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且預先吸收至矽

膠上且藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，Biotage，於庚烷中之1-50% EtOAc)純化以得到呈橙黃色固體狀之標題化合物(20 mg，43%)。LCMS(方法D)：R_T=3.61 min, M+H⁺=359/361。

4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



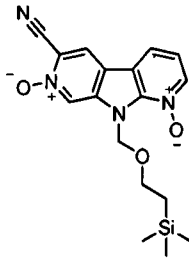
步驟 1：9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(5.6 g，14 mmol)、甲酸銨(8.8 g，139 mmol)及鋅(9.1 g，139 mmol)於四氫呋喃(85 mL)中之混合物在75℃下加熱10 h。使反應物冷卻，經矽藻土墊過濾，且用DCM(200 mL)洗滌。真空濃縮濾液且接著藉由急驟層析(二氧化矽，120 g，ISCO，於庚烷中之5-45%乙酸乙酯)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(3.6 g，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.17 (s, 1H), 8.73 (dd, *J*=4.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.60 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 0.93 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H)。

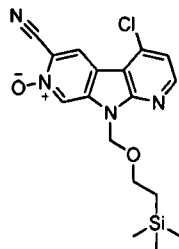
步驟 2：9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈-1,7-二氧化物



經10分鐘向過氧化氫-尿素加合物(5.9 g, 62.2 mmol)於三氯甲烷(40 mL)中之懸浮液中逐滴添加三氟乙酸酐(8.7 mL, 61.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，且接著向此反應混合物中添加9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(2.0 g, 6.0 mmol)於三氯甲烷(30 mL)中之溶液。注意：當添加受質後觀測到放熱。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，且接著在50℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和硫代硫酸鈉溶液(20 mL)處理且用水(50 mL)及甲醇(10 mL)稀釋。分離各層且用0.5 N鹽酸(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮，且藉由急驟層析(二氧化矽，80 g，ISCO，於二氯甲烷中之0-10%甲醇)純化以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(930 mg, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.9 Hz, 6.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.73 (t, *J*=8.0, 2H), 0.93 (t, *J*=8.0, 2H), -0.04 (s, 9H)。

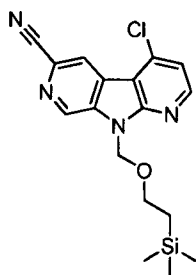
步驟3：4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈-7-氧化物



將9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈-1,7-二氧化物(2.1 g, 5.9 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)

中之混合物用甲烷磺醯氯(0.78 mL, 10.0 mmol)處理，且將該反應混合物在室溫下攪拌7 h。接著用乙酸乙酯(150 mL)及水(200 mL)稀釋該反應混合物。分離各層且經硫酸鈉乾燥有機層，過濾，真空濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽，40 g，ISCO，於庚烷中之5-85%乙酸乙酯)純化以得到標題化合物與2-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈-7-氧化物之呈奶白色固體狀之6.5:1混合物(相應)(1.7 g, 77%)。該混合物未經任何進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.9 Hz, 6.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.73 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 0.93 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)。

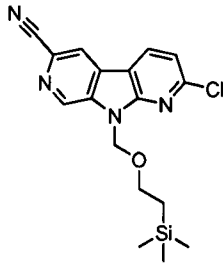
步驟4：4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈-7-氧化物與2-氯-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈-7-氧化物(6.5:1, 220 mg, 0.59 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)(17 mg, 0.02 mmol)及三乙胺(0.24 mL, 1.8 mmol)於乙腈(3.1 mL)中之溶液在微波照射下在130 °C下加熱20分鐘。真空濃縮經冷卻反應混合物且藉由急驟層析(二氧化矽，40 g，ISCO，於庚烷中之5-85%乙酸乙酯)純化以得到呈標題化合物與2-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之奶白色固體狀之6.5:1混合物的標題化合物(180 mg，

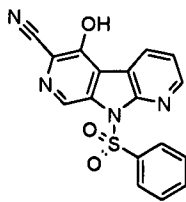
80%)。該混合物未經任何進一步純化即用於後續步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.20 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.60 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 0.94 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。

2-氯-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈

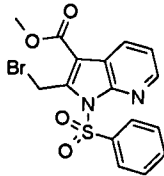


標題化合物係遵循先前步驟之程序製備。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.17 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.61 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H)。

9-苯磺醯基-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲腈之製備



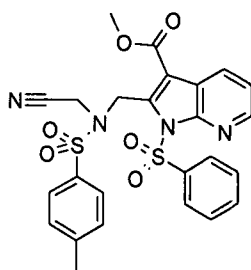
步驟1：1-苯磺醯基-2-溴甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲酸甲酯



向於1,2-二氯乙烷(5.0 mL)中之1-苯磺醯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲酸甲酯(0.27 g, 0.88 mmol)中添加NBS(0.178 g, 1.00 mmol)及AIBN(0.032 g, 0.20 mmol)且將反應混合物在回流下加熱1 h。冷卻至周圍溫度之後，藉由蒸發移除溶劑且藉由急驟層析(二氧化

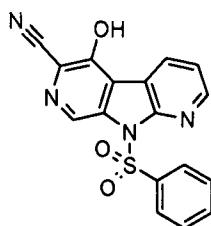
矽，5 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-65% DCM)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(0.26 g，72%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.95$ min, $M+H^+=409/411$ 。

步驟2：1-苯磺醯基-2-[[氰基甲基-(甲苯-4-磺醯基)胺基]-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯



向1-苯磺醯基-2-溴甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.64 g，4.00 mmol)及*N*-氰基甲基-4-甲基-苯磺醯胺(0.93 g，4.40 mmol)於無水THF(10 mL)中之經冷卻(0℃)混合物中以兩等份添加氫化鈉(0.176 g，於礦物油中之60%分散液，4.40 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，接著使其溫至室溫。66 h之後，用DCM(60 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層且用DCM(2×25 mL)萃取水相。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。用THF(5 mL)濕磨殘餘物且真空乾燥所得固體以得到呈米色固體狀之標題化合物(1.72 g，80%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.91$ min, $M+H^+=539$ 。

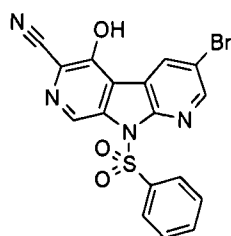
步驟3：9-苯磺醯基-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



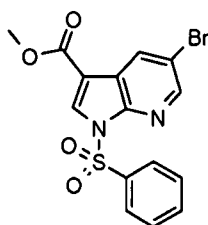
將雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(9.6 mL，於THF中之1 N溶液，9.60 mmol)逐滴添加至1-苯磺醯基-2-[[氰基甲基(甲苯-4-磺醯基)胺基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.72 g，3.19 mmol)於無水

THF(50 mL)中之經冷卻(-78℃)懸浮液中。使反應混合物溫至-30℃，在-30℃下攪拌2 h，之後溫至周圍溫度。用飽和氯化銨水溶液(30 mL)及水(50 mL)使反應混合物中止反應。用DCM(2×20 mL)萃取水相且用鹽水洗滌經合併之有機相且真空濃縮。用THF(2×4 mL)濕磨所得固體以得到標題化合物。藉由急驟層析(二氧化矽，5 g管柱，Si-SPE，乙酸乙酯接著於DCM中之10-20% MeOH)純化濾液以得到剩餘標題化合物。將兩批物質合併以得到黃色固體(1.03 g，90%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.26$ min, $M+H^+=351$ 。

9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



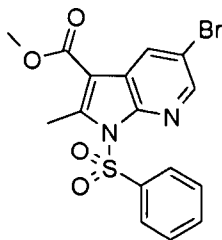
步驟1：1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯



將5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(15.0 mmol)、苯磺醯氯(11.9 g，8.61 mL，67.5 mmol)及三乙胺(9.61 g，13.2 mmol)於無水THF(100 mL)中之混合物在回流下加熱19 h。使所得懸浮液冷卻至周圍溫度且用飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)稀釋且用DCM(2×50 mL)及THF(1×50 mL)萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，50 g濾筒，Si-SPE，於戊烷中之0-100% DCM)純化所得殘餘物。真空濃縮相關溶離份且用戊烷(10 mL)濕磨殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(5.25 g，88%)。

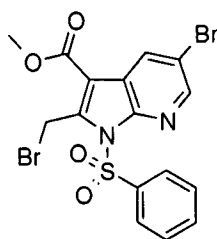
LCMS(方法B)： $R_T=4.11$ min, $M+H^+=395/397$ 。

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



將1-苯磺醯基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯 (1.58 g, 4.0 mmol)於無水THF(14.0 mL)中之溶液逐滴添加至LDA之冷 (-78℃)溶液[由於THF(14 mL)中之二異丙基胺(0.67 mL, 4.8 mmol)及 2.5 N正丁基鋰(1.92 mL, 4.8 mmol於己烷中)新近製備]中。將反應混合物在 -78℃ 下攪拌45分鐘，之後添加碘化甲烷(0.30 mL, 4.72 mmol)，接著經3.5 h使反應混合物溫至10℃。接著添加磷酸二氫鈉(25 mL)之溶液且使所得混合物溫至周圍溫度且分離各相。用DCM(2×15 mL)萃取水相且用鹽水洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽，10 g濾筒，Si-SPE，DCM接著乙酸乙酯)純化所得殘餘物且用戊烷濕磨以得到標題化合物(0.42 g, 25%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.43 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

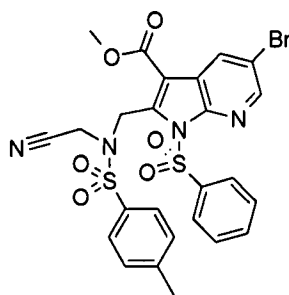
步驟3：1-苯磺醯基-5-溴-2-溴甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯



向1-苯磺醯基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯

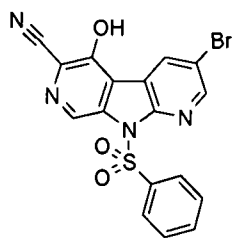
(0.42 g, 1.0 mmol)於1,2-二氯乙烷(9 mL)中之溶液中添加NBS(0.20 g, 1.1 mmol)及AIBN(30 mg, 0.2 mmol)且將反應混合物在回流下加熱45分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用戊烷(4.0 mL)稀釋，藉由過濾移除固體且接著真空濃縮液體。藉由層析(二氧化矽，5 g濾筒，Si-SPE，於戊烷中之30-100% DCM)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(0.46 g, 90%)。LCMS(方法B)： $R_T=4.55$ min, $M+H^+=489$ 。

步驟4：1-苯磺醯基-5-溴-2-{[氰基甲基-(甲苯-4-磺醯基)胺基]-甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯



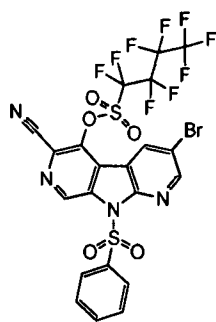
將氫化鈉(48 mg, 於礦物油中之60%分散液, 12.0 mmol)添加至1-苯磺醯基-5-溴-2-溴甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(0.56 g, 1.16 mmol)及*N*-氰基甲基-4-甲基-苯磺醯胺(0.25 g, 1.20 mmol)於無水THF(3.5 mL)中之經冷卻(0°C)混合物中。將反應混合物在0°C下攪拌15分鐘，接著使其溫至周圍溫度且攪拌18 h。接著用DCM(40 mL)、飽和碳酸鈉水溶液(20 mL)及水(20 mL)稀釋反應混合物。分離有機相，用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(二氧化矽，5 g濾筒，Si-SPE，DCM)純化所得殘餘物以得到呈米色固體狀之標題化合物(0.59 g, 80%)。LCMS(方法B)： $R_T=4.28$ min, $M+H^+=617/619$ 。

步驟5：9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(2.34 mL於THF中之1 N溶液，2.34 mmol)逐滴添加至1-苯磺醯基-5-溴-2-[[氰基甲基-(甲苯-4-磺醯基)胺基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(0.48 g，0.78 mmol)於無水THF(12 mL)中之經冷卻(-78℃)懸浮液中。使反應混合物緩慢溫至-10℃且接著用飽和氯化銨水溶液(8 mL)中止反應。用水稀釋反應混合物且用DCM(2×10 mL)洗滌。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，5 g濾筒，Si-SPE，於DCM中之10-100% THF)純化所得殘餘物以得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.20 g，60%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.83$ min, $M+H^+=429/431$ 。

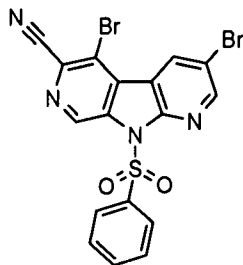
1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-丁烷-1-磺酸9-苯磺醯基-3-溴-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯之製備



在室溫下將吡啶(23.5 mL，290 mmol)添加至9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(5.01 g，11.7 mmol)於DCM(400 mL)中之懸浮液中。使所得溶液冷卻至0℃，接著經15分鐘逐份添加九氟丁烷磺酸酐(7.16 mL，23.4 mmol)，同時維持內部溫度低於5℃。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，接著在室溫下攪拌3 h。使溶液冷卻至0℃且添加1 M鹽酸(290 mL)，接著用DCM(3次)萃取混合物且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且蒸發。用DCM濕磨

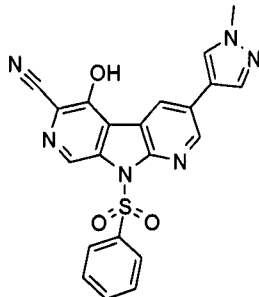
殘餘物且藉由過濾收集所得固體。藉由層析(二氧化矽，50 g管柱，DCM)純化濾液且使適當溶離份與先前所收集之固體合併且乾燥以得到標題化合物(6.63 g，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.93 (s, 1H); 8.86 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.30-8.24 (m, 2H); 7.73-7.65 (m, 1H); 7.61-7.52 (m, 2H)。

9-苯磺醯基-3,5-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



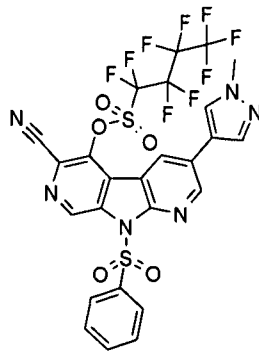
將1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸9-苯磺醯基-3-溴-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯(6.63 g，9.3 mmol)及溴化四正丁基銨(11.3 g，35 mmol)於1,4-二噁烷(400 mL)中之混合物在回流下加熱2 h。使反應混合物蒸發至原始體積之約三分之一，接著使其靜置隔夜。將殘餘物溶解於DCM中且藉由急驟層析(二氧化矽，70 g管柱，DCM)純化兩次以得到標題化合物(1.79 g，39%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.73 (d, J=0.6 Hz, 1H); 9.10 (d, J=2.3 Hz, 1H); 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1H); 8.28-8.21 (m, 2H); 7.82-7.74 (m, 1H); 7.68-7.57 (m, 2H)。

9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(500 mg, 1.16 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(500 mg, 2.40 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(200 mg, 0.25 mmol)於2 N乙酸鉀水溶液(3.6 mL)及乙腈(7.2 mL)中之混合物在微波照射下在140℃下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，添加1 M鹽酸(7.5 mL)且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由過濾收集所得沈澱，用乙腈(5 mL)洗滌且使其風乾以得到呈粗棕色固體狀之標題化合物(500 mg, 99%)。LCMS(方法G)：R_T=3.84 min, M+H⁺=431。

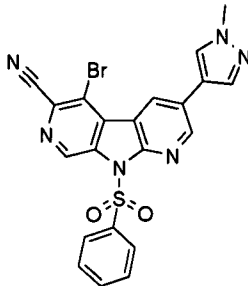
1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-丁烷-1-磺酸9-苯磺醯基-6-氟基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯之製備



在0℃下將1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷磺酸酐(0.75 g, 0.40 mL, 1.3 mmol)逐滴添加至9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(106 mg, 0.25 mmol)於吡啶(0.7 mL, 8.0 mmol)及無水DCM(7 mL)中之懸浮液中。接著使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌4 h。將反應混合物用1 N鹽酸(6 mL)處理且分離各相。用DCM(2×10 mL)萃取水相且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽, 2 g管柱, Si-SPE, DCM/EtOAc之梯度)純化所得殘餘物且用戊烷(2 mL)進一步濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物(150 mg, 84%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.95 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35-8.32 (m,

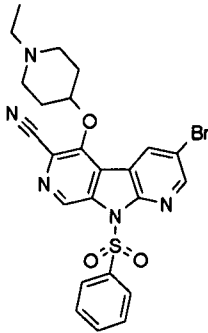
2H), 7.86 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。LCMS(方法G) : $R_T=4.80$ min, $M+H^+=713$ 。

9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



將1,1,2,2,3,3,4,4-八氟戊烷-1-磺酸9-苯磺醯基-6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯(150 mg, 0.2 mmol)及溴化四丁基銨(240 mg, 0.75 mmol)於無水二噁烷(10 mL)中之混合物在回流下加熱1 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著真空濃縮。藉由層析(二氧化矽, 2 g管柱, Si-SPE, DCM/EtOAc之梯度)純化所得殘餘物且用乙腈(2 mL)進一步濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物(60 mg, 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.84 (s, 1H), 8.95-8.92 (m, 2H), 8.27-8.24 (m, 2H), 7.84 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 4.01 (s, 3H)。LCMS(方法G) : $R_T=4.56$ min, $M+H^+=493$ 。

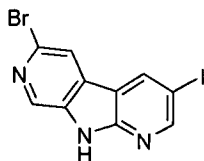
9-苯磺醯基-3-溴-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈之製備



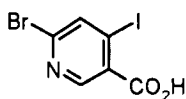
將9-苯磺醯基-3-溴-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]

吡咯-6-甲腈(102 mg, 0.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液用碘化乙烷(34 mg, 17.4 μ L, 0.2 mmol)處理。將反應混合物在50°C下加熱24 h, 直至分析(TLC/LCMS)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著真空濃縮。使所得殘餘物在乙酸乙酯(10 mL)與1 M碳酸鈉溶液(5 mL)之間分溶。分離有機層, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且真空蒸發。藉由層析(二氧化矽, Si-SPE, EtOAc)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(72 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.56 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.02 (d, J=16.9 Hz, 2H), 1.18-1.04 (m, 3H)。LCMS(方法G): R_T=3.5 min, M+H⁺=541。

6-溴-3-碘-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯之製備



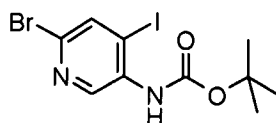
步驟1: 6-溴-4-碘-菸鹼酸



經1 h將正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 297 mL, 0.743 mol)添加至2,2,6,6-四甲基哌啶(131 mL, 0.77 mol)於四氫呋喃(1 L)中之經冷卻(-25°C)溶液中。使混合物在-25°C下攪拌16 h, 接著冷卻至-55°C, 之後添加固體6-溴菸鹼酸(50.0 g, 0.25 mmol)。使混合物溫至-20°C且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至-70°C, 接著傾入碘(188.5 g, 0.74 mol)於四氫呋喃(500 mL)中之預先冷卻(-70°C)溶液中。接著將混合物傾入原始反應容器中且使內含物溫至周圍溫度且攪拌1 h。蒸發溶劑且將所得殘餘物溶解於水(500 mL)且用二氯甲烷(3×300 mL)洗滌。分離水相且藉由添加濃鹽酸將pH值調節至2。添加偏亞硫酸氫鈉水溶液(20%

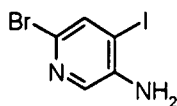
w/w, 30 mL), 且藉由過濾收集所沈積之固體。用水(75 mL)及戊烷(75 mL)洗滌所得固體, 且在75°C下真空乾燥以提供呈棕褐色固體狀之標題化合物(53.1 g, 65%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。LCMS(方法B): R_T=2.16 min, M+H⁺=328/330。

步驟2: (6-溴-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯



將6-溴-4-碘-菸鹼酸(18.3 g, 55.7 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(18 mL, 83.6 mmol)及三乙胺(23.5 mL, 167.2 mmol)於第三丁醇(110 mL)及甲苯(120 mL)中之混合物在110°C下加熱3 h。使混合物冷卻至周圍溫度且接著減壓蒸發。將所得油狀物用水(150 mL)處理且用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且蒸發以得到黑色固體。用甲醇(75 mL)濕磨所得黑色固體, 藉由過濾收集, 接著用乙醚(30 mL)洗滌且使其風乾以得到呈棕色固體狀之標題化合物(7.5 g, 34%)。蒸發剩餘濾液且藉由急驟層析經二氧化矽墊純化。用於環己烷中之20%乙酸乙酯洗滌襯墊。收集所有含有產物之溶離份, 繼之以真空蒸發且用環己烷濕磨另外得到呈白色固體狀之標題化合物(8.9 g, 40%), (合併產量-16.4 g, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。LCMS(方法B): R_T=3.83 min, M+H⁺=399/401。

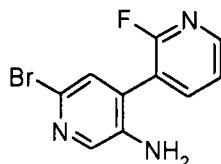
步驟3: 6-溴-4-碘-吡啶-3-基胺



將(6-溴-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(13.6 g, 34.1 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)中且接著添加三氟乙酸(50 mL)。將所得溶液在周圍溫度下攪拌2 h, 接著減壓蒸發。將所得殘餘物用飽和碳酸

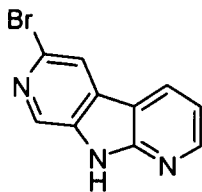
氫鈉溶液處理且將所得固體用水 (50 mL) 處理，接著用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且減壓蒸發以得到呈奶白色固體狀之標題化合物 (10.0 g, 98%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.14 (s, 2H)。LCMS(方法B): R_T=3.03 min, M+H⁺=299/301。

步驟4：6'-溴-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



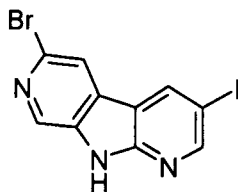
將6-溴-4-碘-吡啶-3-基胺 (10.0 g, 33.4 mmol)、2-氟吡啶-3-酮酸 (5.2 g, 36.8 mmol) 及 1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物 (2.73 g, 3.34 mmol) 於乙腈 (150 mL) 及 1 N 氟化鉀水溶液 (150 mL) 中之混合物用氮氣除氣 20 分鐘。將反應混合物在 70°C 下加熱 2.5 h，使其冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯 (400 mL) 與水 (150 mL) 之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。用二氯甲烷：甲醇 (1:1, 100 mL) 濕磨所得固體殘餘物，藉由過濾收集且用乙醚 (50 mL) 洗滌以提供呈棕色固體狀之標題化合物 (3.5 g, 39%)。蒸發濾液且藉由使所得殘餘物通過二氧化矽墊，用乙酸乙酯：環己烷 (1:1) 溶離來純化。收集適當溶離份且蒸發至乾燥得到固體，接著用乙醚濕磨該固體以得到呈棕色固體狀之標題化合物 (3.7 g, 42%) (合併產量 - 7.22 g, 81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.34 (ddd, J=4.9, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (ddd, J=9.4, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=7.4, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.75 (s, 2H)。LCMS(方法B): R_T=2.78 min, M+H⁺= 268/270。

步驟5：6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



經10分鐘將6'-溴-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(7.22 g, 26.9 mmol)於THF(75 mL)中之溶液逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 54 mL, 53.9 mmol)中。使反應混合物攪拌2.5 h, 接著添加1 N氟化鉀水溶液(7 mL)且真空蒸發溶劑。用水(100 mL)稀釋殘餘物且藉由過濾收集所得固體, 用水(20 mL)及乙醚: 戊烷(1:1, 20 mL)洗滌且使其風乾。用甲醇(50 mL)濕磨所得固體, 藉由過濾收集, 用甲醇(10 mL)及乙醚(20 mL)及戊烷(20 mL)洗滌, 且使其風乾以得到呈棕色固體狀之標題化合物(5.0 g, 75%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.73-8.69 (m, 2H), 8.63 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H)。LCMS(方法B): R_T=2.43 min, M+H⁺=248/250。

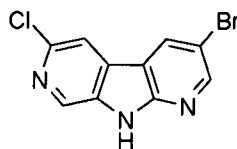
步驟6: 6-溴-3-碘-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



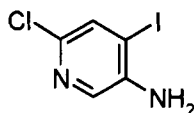
在100°C下經2 h將一氯化碘(32.5 g, 200 mmol)於乙酸(120 mL)中之溶液逐份添加至6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(5.0 g, 20 mmol)及乙酸鈉(18.2 g, 221 mmol)於乙酸(120 mL)中之混合物中。使反應混合物冷卻至周圍溫度且傾入偏亞硫酸氫鈉飽和溶液(20% w/w, 400 mL)中。藉由過濾收集所得沈澱且用水(50 mL)及乙醚(2×50 mL)洗滌固體, 接著在45°C下乾燥直至達成恆重, 以得到呈灰色固體狀之標題化合物(6.3 g, 83%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 12.49 (s, 1 H), 9.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H),

8.49 (s, 1H)。LCMS(方法B)： $R_T=3.40$ min, $M+H^+=374/376$ 。

3-溴-6-氯-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯之製備

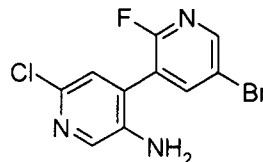


步驟1：6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺



將(6-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(3.67 g, 10.3 mmol)溶解於DCM(32 mL)中且添加TFA(8 mL)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌2 h且接著真空蒸發。將所得殘餘物用5 N氫氧化鈉水溶液(25 mL)處理，用水(100 mL)稀釋且萃取至乙酸乙酯(2×100 mL)中。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.37 g, 90%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.14 (s, 2H)。LCMS(方法B)： $R_T=3.00$ min, $M+H^+=255$ 。

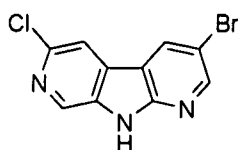
步驟2：5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺(2.37 g, 9.31 mmol)、2-氟-5-溴吡啶-3-酮酸(2.64 g, 12.0 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)(0.76 g, 0.93 mmol)於乙腈(35 mL)及1 N氟化鉀水溶液(35 mL)中之混合物用氮氣除氣20分鐘。將反應混合物在80°C下加熱3 h，使其冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯(100 mL)與水(75 mL)之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。使用1:1 DCM/甲醇濕磨所得固體殘餘物，藉由過濾收集，用乙醚及乙酸乙酯洗滌以得到呈棕褐色固體狀之標題化合物(1.37 g, 49%)。減壓濃縮濾液且藉由急驟層析(二氧化矽，80 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-40%乙酸乙酯)純化殘餘

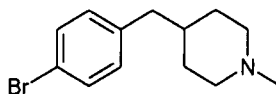
物以另外得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.73 g, 26%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.46 (dd, J=2.5, 1.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.57 (s, 2H)。LCMS(方法B): R_T=3.21 min, M+H⁺=304。

步驟3：3-溴-6-氯-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



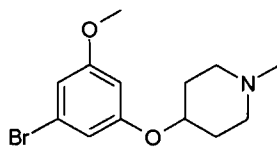
經10分鐘將5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(2.21 g, 7.32 mmol)於THF(124 mL)中之溶液逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 14.6 mL, 14.6 mmol)中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌1 h且接著藉由添加水(2 mL)中止反應。使所得棕色溶液在乙酸乙酯(75 mL)與鹽水(50 mL)之間分溶。使奶白色固體沈澱且藉由過濾收集以得到呈灰色固體狀之標題化合物(1.01 g, 49%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。LCMS(方法B): R_T=3.33 min, M+H⁺=284。

4-(4-溴苄基)-1-甲基哌啶之製備



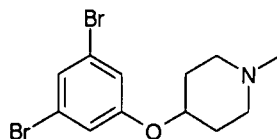
將4-(4-溴苄基)-哌啶(290 mg, 1.14 mmol)、甲酸(12 mL)及37%甲醛水溶液(0.30 mL, 3.75 mmol)之混合物分成三份。將每一份於微波反應器中在150°C下加熱5分鐘。將經合併之冷混合物裝載於5 g SCX-2濾筒上, 接著用甲醇(30 mL)、接著用於甲醇(50 mL)中之2 N氨洗滌該濾筒。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈無色油狀之標題化合物(300 mg, 98%)。LCMS(方法B): R_T=2.18 min, M+H⁺=268, 270。

4-(3-溴-5-甲氧基苯氧基)-1-甲基哌啶之製備



在 65℃ 下向氫化鈉(60%於礦物油中，600 mg，15.0 mmol)於 DMF(20 mL)中之懸浮液中緩慢添加4-羥基-1-甲基哌啶(1.15 g，10 mmol)於DMF(7.0 mL)中之溶液。在攪拌30分鐘之後，添加3-溴-5-氟苯甲醚(2.05 g，10 mmol)於DMF(7.0 mL)中之溶液，且將反應混合物在65℃下攪拌24 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著傾入水(200 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將經合併之有機層裝載於SCX-2濾筒上，接著用乙腈洗滌該濾筒，接著用於甲醇中之2 N氨溶離。真空濃縮鹼性甲醇溶離份得到標題化合物(1.5 g，50%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.65 (dd, J=2.2, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=2.3, 1.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=2.3, 2.1 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 5H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H)。LCMS(方法B)：R_T=2.1 min, M+H⁺=300。

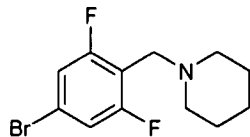
4-(3,5-二溴苯氧基)-1-甲基哌啶之製備



在 65℃ 下向氫化鈉(60%於礦物油中，600 mg，15.0 mmol)於 DMF(20 mL)中之懸浮液中緩慢添加4-羥基-1-甲基哌啶(1.15 g，10 mmol)於DMF(7.0 mL)中之溶液。攪拌1 h之後，添加1,3-二溴-5-氟苯(1.26 mL，10.0 mmol)於DMF(7.0 mL)中之溶液且將反應混合物在65℃下攪拌3日。使混合物冷卻至周圍溫度，接著傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL)萃取。用水(100 mL)洗滌有機層且裝載於SCX-2濾筒上，接著用乙腈洗滌該濾筒且用於甲醇中之2 N氨溶離。真空濃縮鹼性甲醇溶離份得到標題化合物(1.88 g，54%)。¹H NMR (CDCl₃,

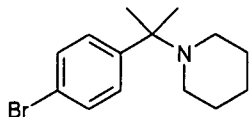
400 MHz): 7.22 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 5H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H)。LCMS(方法B): $R_T=2.3$ min, $M+H^+=350$ 。

1-(4-溴-2,6-二氟苄基)-哌啶之製備



將甲烷磺醯氯(0.38 mL, 4.93 mmol)逐滴添加至(4-溴-2,6-二氟苄基)-甲醇(1.00 g, 4.48 mmol)及三乙胺(0.75 mL, 5.38 mmol)於DCM(50 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中。使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌2 h。用DCM(30 mL)稀釋混合物且用水(20 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物。將油狀物溶解於乙腈(30 mL)中，且添加哌啶(0.53 mL, 5.38 mmol)及碳酸鉀(0.93 g, 6.72 mmol)，且將反應混合物在50°C下加熱90分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且藉由過濾移除固體。真空蒸發濾液且藉由急驟管柱層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(1.23 g, 99%)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.07 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H)。
 LCMS(方法B): $R_T=1.67$ min, $M+H^+=290/292$ 。

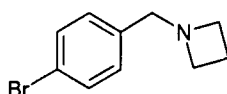
1-[1-(4-溴苯基)-1-甲基-乙基]-哌啶之製備



在裝有冷凝器及氮氣流之三頸圓底燒瓶中置放少量毛玻璃及鎂屑(190 mg, 7.40 mmol)。將混合物真空攪拌30分鐘，接著置於氮氣下且添加碘(一種小晶體)，繼之以快速添加於15 mL無水乙醚中之1,4-二溴苯(2.43 g, 10.3 mmol)。接著將反應混合物在回流下加熱5分鐘。

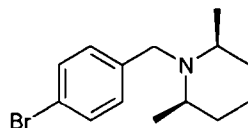
此後，逐滴添加1-(1-氰基-1-甲基乙基)-哌啶(1.0 g, 6.60 mmol)於無水THF中之溶液，從而引起白色沈澱形成。將反應混合物在回流下加熱1.5 h，之後冷卻至周圍溫度。用飽和碳酸鉀水溶液處理所得混合物且用DCM萃取。經硫酸鎂乾燥有機萃取物且真空濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化粗殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(200 mg, 95%)。LCMS(方法B)： $R_T=1.99$ min, $M+H^+=282, 284$ 。

1-(4-溴苄基)-吡啶之製備



將4-溴苄基溴(1.00 g, 4.0 mmol)及三乙胺(0.84 ml, 6.0 mmol)於THF(20 mL)中之溶液在周圍溫度下攪拌10分鐘。接著添加吡啶(0.54 ml, 8.0 mmol)且得到白色沈澱。將漿料在周圍溫度下攪拌18 h且接著真空蒸發。使所得殘餘物在DCM與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分溶，分離有機相，經硫酸鎂乾燥且真空濃縮以得到呈無色油狀之標題化合物(0.76 g, 3.40 mmol)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.19 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.08 (p, $J=7.0$ Hz, 2H)。

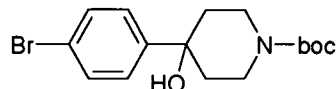
1-(4-溴苄基)-順-2,6-二甲基哌啶之製備



將1-溴-4-溴甲基苯(500 mg, 2.0 mmol)、順-2,6-二甲基哌啶(0.30 mL, 2.2 mmol)及碳酸鉀(332 mg, 2.4 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在回流下加熱2 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，藉由過濾移除固體且真空蒸發濾液。使所得殘餘物在乙酸乙酯(100 mL)與水(25 mL)之間分溶。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈

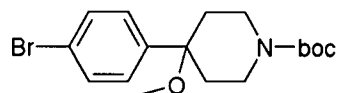
淡棕色油狀之標題化合物(464 mg, 82%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.56-2.36 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.01 (d, J=6.2 Hz, 6H)。LCMS(方法 B): R_T=0.8 min, M+H⁺=282/284。

4-(4-溴苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將三乙胺(3.69 mL, 26.3 mmol)添加至4-(4-溴-苯基)-哌啶-4-醇(5.18 g, 20.2 mmol)及二碳酸二第三丁酯(5.30 g, 20.2 mmol)於DCM(60 mL)中之溶液中。將所得反應混合物在周圍溫度下攪拌18 h, 接著用水(100 mL)稀釋且萃取至DCM(3×50 mL)中。真空濃縮經合併之有機相且藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(7.03 g, 98%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.04 (d, J=13.0 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 1.96 (td, J=13.0, 5.0 Hz, 2H), 1.69 (dd, J=14.0, 2.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。LCMS(方法B): R_T=3.88 min。

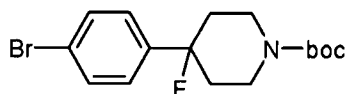
4-(4-溴苯基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



在0℃下將氫化鈉(76 mg, 1.90 mmol)逐份添加至4-(4-溴苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(519 mg, 1.46 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中。1 h之後, 添加碘化甲烷(136 μL, 2.19 mmol)且使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌18 h。藉由添加水(10 mL)中止反應, 分離有機層且用DCM(3×10 mL)反萃取水層。真空濃縮經合併之有機相以得到標題化合物(607 mg, 定量)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.49 (d,

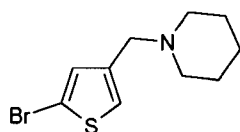
$J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.97 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。LCMS(方法B)： $R_T=4.61$ min。

4-(4-溴苯基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備

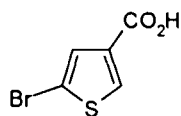


在 -78°C 下將[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫(2.1 mL, 11.4 mmol)添加至4-(4-溴苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(810 mg, 2.28 mmol)於無水DCM(25 mL)中之經攪拌溶液中。使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌72 h。藉由添加飽和碳酸鉀水溶液(10 mL)使反應混合物中止反應且萃取至DCM(3×10 mL)中。真空濃縮經合併之有機相且藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(738 mg, 91%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。LCMS(方法B)： $R_T=4.55$ min。

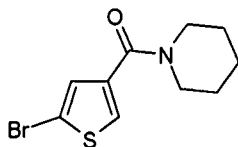
1-(5-溴噻吩-3-基甲基)-哌啶之製備



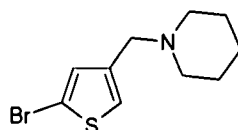
步驟1：5-溴噻吩-3-甲酸



向噻吩-3-甲酸(5.00 g, 39.0 mmol)於乙酸(140 mL)中之溶液中逐滴添加溴(6.60 g, 40.0 mmol)於乙酸(40 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌30分鐘且接著傾入水中。藉由過濾收集所得固體以得到呈灰色固體狀之標題化合物(2.07 g, 26%)。LCMS(方法B)： $R_T=2.9$ min, $M+H^+=208$ 。

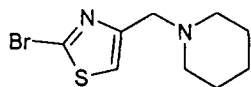
步驟2：(5-溴噻吩-3-基)-哌啶-1-基-甲酮

向5-溴噻吩-3-甲酸(1.03 g, 5.00 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加HATU(2.09 g, 5.50 mmol)、DIPEA(2.6 mL, 15.0 mmol)及哌啶(1.0 mL, 10.0 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌24 h。用乙酸乙酯(75 mL)稀釋反應混合物且用飽和檸檬酸水溶液(2×50 mL)洗滌。真空濃縮有機層且將所得殘餘物裝載於SCX-2濾筒上。用乙腈溶離且真空蒸發有機餾份得到呈奶白色固體狀之標題化合物(1.00 g, 73%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.3$ min, $M+H^+=274$ 。

步驟3：1-(5-溴噻吩-3-基甲基)-哌啶

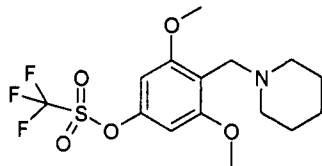
經10分鐘向(5-溴噻吩-3-基)-哌啶-1-基-甲酮(907 mg, 3.30 mmol)於DCM(33 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化四丁基銨(2.54 g, 9.90 mmol)。將反應混合物在回流下加熱19 h，接著進一步經6 h將硼氫化四丁基銨(2.54 mg, 9.90 mmol)以4份添加至該反應混合物中且接著將反應混合物在回流下加熱18 h。此後，使反應混合物在DCM(100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間分溶。經硫酸鈉乾燥有機層，真空移除溶劑且藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-50%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到油狀物，該油狀物靜置後凝固得到呈白色固體狀之標題化合物(301 mg, 35%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H); LCMS(方法B)： $R_T=4.0$ min, $M+H^+=260$ 。

1-(2-溴噻唑-4-基甲基)-哌啶之製備

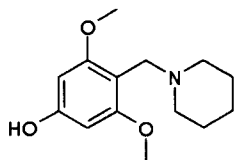


標題化合物係由(2-溴噻唑-4-基)-甲醇，遵循以上針對1-(4-溴-2,6-二氟-苄基)-哌啶所述之程序製備，以得到呈黃色油狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.09 (s, 1H), 3.61 (d, J=0.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.45 (t, J=5.1 Hz, 4H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=0.8 min, M+H⁺=261/263。

三氟甲烷磺酸3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酯之製備

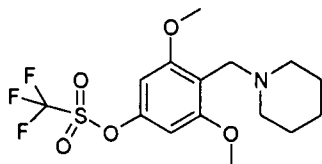


步驟1：3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酚



將4-羥基-2,6-二甲氧基苯甲醛(0.30 g, 1.65 mmol)、哌啶(0.20 mL, 1.98 mmol)及乙酸(0.47 mL, 8.25 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液攪拌20分鐘，之後添加氰基硼氫化鈉(0.27 g, 4.30 mmol)。使反應混合物在周圍溫度下攪拌4 h，接著裝載於10 g SCX-2濾筒上，接著用甲醇(30 mL)洗滌該濾筒，且接著用於甲醇(50 mL)中之2 N氨溶離。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈白色固體狀之標題化合物(220 mg, 53%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.39 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=1.90 min, M+H⁺=252。

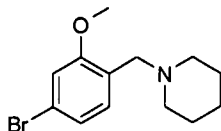
步驟2：三氟甲烷磺酸3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酯



經5分鐘向3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酚(0.22 g, 0.88

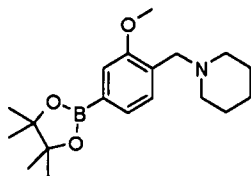
mmol)及吡啶(1.0 mL)於DCM(5 mL)中之經冷卻溶液(-20℃)中添加三氟甲烷磺酸酐(0.18 mL, 1.05 mmol)。完成添加之後，使反應混合物溫至周圍溫度且繼續攪拌2 h。用DCM(50 mL)稀釋所得混合物且用水(20 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟管柱層析(二氧化矽, 5 g, SPE管柱, 於環己烷中之0-50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到橙色油狀物，將該橙色油狀物靜置後結晶以產生標題化合物(93 mg, 28%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.44 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.46 (t, J=5.0 Hz, 4H), 1.56 (p, J=5.8 Hz, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=2.77 min, M+H⁺= 384。

1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-哌啶之製備



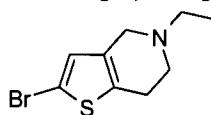
向4-溴-1-氯甲基-2-甲氧基苯(1.50 g, 6.36 mmol)於乙腈(64 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.05 g, 6.36 mmol)及哌啶(0.63 mL, 6.36 mmol)，接著將反應混合物在回流下加熱15 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度且接著過濾，接著減壓濃縮濾液以得到殘餘物，接著將該殘餘物裝載於SCX-2濾筒(10 g)上且用於甲醇中之2 N氨溶離以得到標題化合物(1.73 g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.39 (t, J=5.0 Hz, 4H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H)。

1-[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶之製備



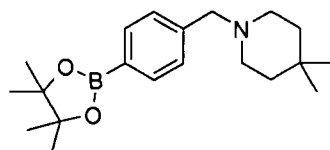
將1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-哌啶(1.73 g, 6.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.86 g, 7.3 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)(249 mg, 0.31 mmol)及乙酸鉀(1.79 mg, 18.3 mmol)於二噁烷(31 mL)及DMSO(5 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150°C下加熱30分鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，接著過濾且用水(100 mL)洗滌濾液。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈米色固體狀之標題化合物(2.2 g, 定量產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.42 (d, J=0.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.72- 2.64 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

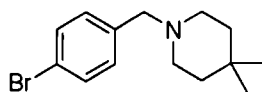
2-溴-5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶之製備



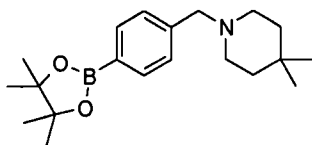
向2-溴-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶(1.86 g, 8.50 mmol)於THF(30.6 mL)中之懸浮液中添加乙酸(17 mL)，接著使反應溫度降低至0°C且逐份添加硼氫化鈉(2.55 g, 42.5 mmol)。添加完成之後，將反應混合物在60°C下加熱1 h，接著使反應混合物冷卻至周圍溫度且藉由添加水中止反應。使所得溶液在乙酸乙酯(75 mL)與1 N氫氧化鈉溶液(50 mL)之間分溶且分離各層。收集有機相，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到標題化合物(1.87 g, 89%)。¹H NMR (MeOD, 300 MHz): 6.78 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.62 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

4,4-二甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶之製備



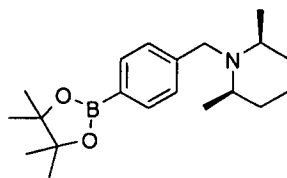
步驟1：1-(4-溴苄基)-4,4-二甲基哌啶

將4-溴苄基溴(500 mg, 2.0 mmol)及4,4-二甲基哌啶(249 mg, 2.2 mmol)及碳酸鉀(331 mg, 2.4 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在回流下加熱2 h。接著使反應混合物冷卻至周圍溫度且減壓濃縮反應混合物。將所得油狀物裝載於SCX-2濾筒(10 g)上且用於甲醇中之2 N氨溶離以得到標題化合物(323 mg, 57%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.42 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.24 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.35 (t, J=5.44 Hz, 4H), 1.37 (t, J=5.60 Hz, 4H), 0.90 (s, 6H)。

步驟2：4,4-二甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶

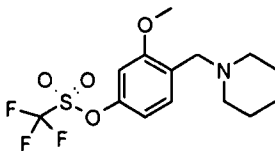
將1-(4-溴苄基)-4,4-二甲基哌啶(320 mg, 1.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(346 mg, 1.4 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(46.4 mg, 0.06 mmol)及乙酸鉀(334 mg, 3.4 mmol)於二噁烷(5.8 mL)及DMSO(0.6 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150℃下加熱30分鐘。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋經冷卻反應混合物，接著過濾且用水(75 mL)洗滌濾液。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈棕色油狀之標題化合物(264 mg, 71%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.77 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.47 (t, J=5.3 Hz, 4H), 1.43 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.38-1.31 (m, 12H), 0.91 (s, 6H)。

(2S,6R)-2,6-二甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶之製備

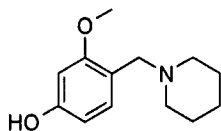


將(2S,6R)-1-(4-溴苄基)-2,6-二甲基哌啶(1.70 g, 6.0 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.83 g, 7.2 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(245 mg, 0.3 mmol)及乙酸鉀(1.76 mg, 18.0 mmol)於二噁烷(31 mL)及DMSO(4 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150℃下加熱30分鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，接著過濾且用水(100 mL)洗滌濾液。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈米色固體狀之標題化合物(1.54 g, 78%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.75 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.58-2.25 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 4H), 1.43-1.21 (m, 14H), 1.10 (d, J=6.2 Hz, 6H)。

三氟甲烷磺酸3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酯之製備



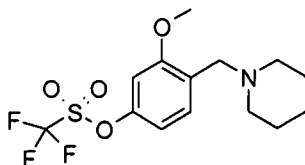
步驟1：3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酚



向4-羥基-2-甲氧基苯甲醛(1.02 g, 6.7 mmol)、異丙醇鈦(2.14 mL, 7.0 mmol)及哌啶(0.70 mL, 7.0 mmol)於DCM(20 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.84 g, 13.4 mmol)。3 h之後，藉由添加甲醇(1.0 mL)使反應混合物中止反應，且接著減壓移除溶劑以得到殘餘物。接著將所得殘餘物裝載於SCX-2濾筒(10 g)上且用於甲醇中之2 N氨溶離以得到標題化合物(456 mg, 30%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.43

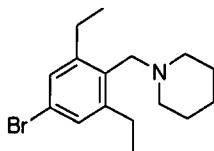
(dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 2H)。

步驟2：三氟甲烷磺酸3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酯

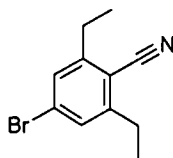


在0℃下向3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酚(456 mg, 2.06 mmol)及二異丙基胺(0.77 mL, 4.54 mmol)於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中添加N-苯基三氟甲磺醯胺(N-phenyltriflamide)(958 mg, 2.68 mmol)。添加完成之後，使反應混合物溫至周圍溫度且接著攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物且接著藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10%甲醇)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(408 mg, 56%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H)。

1-(4-溴-2,6-二乙基苄基)-哌啶之製備：



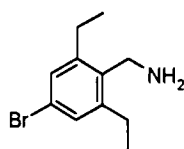
步驟1：4-溴-2,6-二乙基苯甲腈



將4-溴-2,6-二乙基苯胺(4.80 g, 21.0 mmol)懸浮於水(25 mL)與濃鹽酸(8.0 mL)之混合物中，接著超音波處理10分鐘。使所得懸浮液冷卻至0℃且緩慢添加亞硝酸鈉(1.60 g, 23.1 mmol)於水(5 mL)中之溶液，維持反應溫度低於5℃。30分鐘之後，藉由謹慎添加碳酸氫鈉中和反應混合物，接著在70℃下將所得懸浮液以等分試樣添加至氰化銅

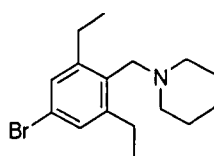
(I)(2.26 g, 25.2 mmol)及氰化鉀(3.43 g, 52.6 mmol)於水(25 mL)中之溶液中。添加完成之後，在70℃下繼續加熱1 h，接著使反應混合物冷卻至周圍溫度。添加水及DCM，接著收集有機相，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮以得到棕色殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，80 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-10%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(4.43 g, 88%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 7.58 (s, 2H), 2.78 (q, J=7.6 Hz, 4H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 6H)。

步驟2：4-溴-2,6-二乙基苄胺



在惰性氛圍下，將氫化鋰鋁(359 mg, 9.4 mmol)懸浮於無水THF(9 mL)中，使其冷卻至0℃且接著逐滴添加4-溴-2,6-二乙基苄胺(1.73 g, 7.36 mmol)於無水THF(3 mL)中之溶液。接著使反應混合物溫至周圍溫度且繼續攪拌20 h。接著添加十水合硫酸鈉(6 g)以中止反應，且接著過濾所得反應混合物，接著減壓蒸發濾液。藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化所得油狀物以得到呈橙色油狀之標題化合物(96 mg, 5%)。¹ NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 7.18 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.52-2.48 (m, 2H), 1.19- 1.11 (m, 6H)。

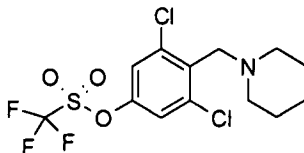
步驟3：1-(4-溴-2,6-二乙基苄基)-哌啶



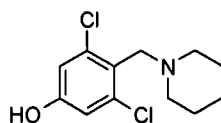
將4-溴-2,6-二乙基苄胺(90 mg, 0.37 mmol)、1,5-二溴戊烷(56 μL, 0.41 mmol)及碳酸鉀(206 mg, 1.5 mmol)懸浮於二噁烷(5 mL)中且在100℃下加熱隔夜。接著使反應混合物冷卻至周圍溫度，藉由過

濾移除固體且真空濃縮濾液以得到橙色油狀物。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化所得油狀物以得到呈黃色油狀之標題化合物(66 mg，58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.16 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.35 (s, 4H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.27-1.13 (m, 6H)。

三氟甲烷磺酸3,5-二氯-4-哌啶-1-基甲基苯酯之製備

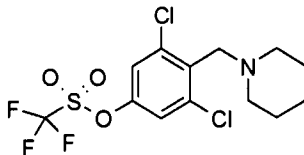


步驟1：3,5-二氯-4-哌啶-1-基甲基苯酚



向2,6-二氯-4-羥基苯甲醛(1.88 g，9.8 mmol)及哌啶(1.07 mL，10.8 mmol)於DCM(40 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.13 g，14.8 mmol)。14 h之後，藉由添加水(50 mL)使反應混合物中止反應，藉由添加鹽酸將溶液之pH值調節至2且用DCM(50 mL)洗滌溶液。接著藉由添加飽和碳酸鈉水溶液將水相之pH值調節至9，且接著用DCM(50 mL)萃取有機組份，經無水硫酸鈉乾燥且減壓蒸發以得到呈米色固體狀之標題化合物(2.03 g，80%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 6.81-6.77 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H)。

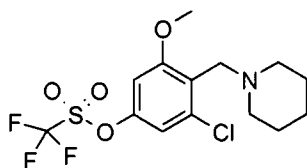
步驟2：三氟甲烷磺酸3,5-二氯-4-哌啶-1-基甲基苯酯



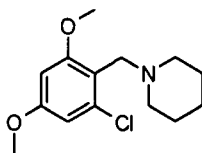
在-20℃下向3,5-二氯-4-哌啶-1-基甲基苯酚(290 mg，1.1 mmol)及吡啶(0.36 mL，4.5 mmol)於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟甲烷磺醯氯(0.38 mL，2.2 mmol)。添加完成之後，使反應物溫至周圍

溫度且攪拌10分鐘。用DCM(20 mL)稀釋混合物，用水(10 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(334 mg，76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.26 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.50-1.34 (m, 2H)。

三氟甲烷磺酸3-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯酯之製備

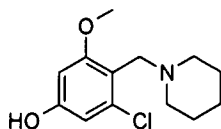


步驟1：1-(2-氯-4,6-二甲氧基苄基)-哌啶



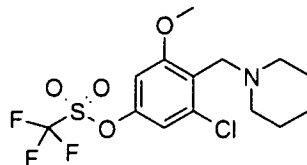
在0℃下向2-氯-4,6-二甲氧基苯甲醛(2.7 g，13.5 mmol)及哌啶(1.46 mL，14.9 mmol)於DCM(50 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.29 g，20.0 mmol)。接著使反應混合物溫至周圍溫度且再攪拌3 h，之後添加水(50 mL)。藉由添加鹽酸將水相之pH值調節至2且接著用DCM(50 mL)洗滌。接著藉由添加飽和碳酸鈉水溶液將水相之pH值調節至9，且接著萃取有機組份至DCM(50 mL)中，經硫酸鈉乾燥且減壓蒸發以得到呈米色固體狀之標題化合物(3.3 g，91%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.6-2.57 (v br m, 4H), 2.29-1.88 (br m, 4H), 1.71-1.40 (br m, 2H)。

步驟2：3-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酚



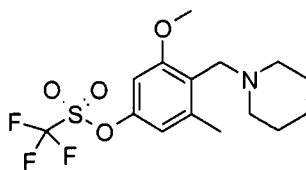
將氫碘酸(57%溶液，5 mL)添加至1-(2-氯-4,6-二甲氧基苄基)-哌啶(360 mg，1.3 mmol)中且將混合物在60°C下加熱2 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用飽和碳酸鈉水溶液(20 mL)稀釋且用DCM(3×30 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到米色固體，接著藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%(於甲醇中之2 N氨))純化該米色固體以得到呈白色固體狀之標題化合物(277 mg，88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.74-2.64 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.60-1.43 (m, 2H)。

步驟3：三氟甲烷磺酸3-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酯

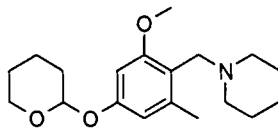


在-20°C下向3-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酚(223 mg，0.87 mmol)及吡啶(0.28 mL，3.5 mmol)於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟甲烷磺醯氯(0.29 mL，1.7 mmol)。添加完成之後，使反應混合物溫至周圍溫度，接著用DCM(20 mL)稀釋，接著用水(10 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到油狀物，藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化該油狀物以得到呈紅色油狀之標題化合物(341 mg，73%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.72-3.42 (m, 1H), 3.06-2.72 (m, 1H), 2.23-1.75 (m, 4H), 1.73-1.36 (m, 4H)。

三氟甲烷磺酸3-甲氧基-5-甲基-4-哌啶-1-基甲基苯酯之製備

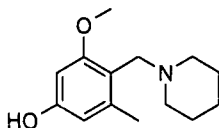


步驟1：1-[2-甲氧基-6-甲基-4-(四氫哌喃-2-基氧基)-苄基]-哌啶



在0℃下向2-甲氧基-6-甲基-4-(四氫哌喃-2-基氧基)-苯甲醛(2.14 g, 8.6 mmol)及哌啶(0.93 mL, 9.4 mmol)於DCM(35 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.72 g, 12.8 mmol)。使反應混合物溫至周圍溫度，且接著在水(30 mL)與乙酸乙酯(75 mL)之間分溶。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題化合物(2.78 g, 定量產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.40 (t, J=3.3 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.42-2.27 (m, 7H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H)。

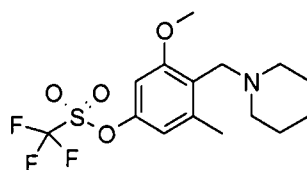
步驟2：3-甲氧基-5-甲基-4-哌啶-1-基甲基苯酚



將1 N鹽酸(10 mL)添加至於甲醇(30 mL)中之1-[2-甲氧基-6-甲基-4-(四氫哌喃-2-基氧基)-苄基]-哌啶(2.33 g, 7.3 mmol)中且將反應混合物在周圍溫度下攪拌2 h。藉由添加飽和碳酸鈉水溶液(20 mL)將溶液之pH值調節至9且用DCM(3×30 mL)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%(於MeOH中之2 N

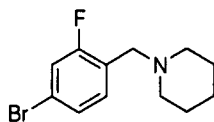
氨))純化所得油狀物以得到呈白色固體狀之標題化合物(570 mg, 33%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.56- 2.46 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.48-1.36 (s, 2H)。

步驟3：三氟甲烷磺酸3-甲氧基-5-甲基-4-哌啶-1-基甲基苯酯



在0°C下向3-甲氧基-5-甲基-4-哌啶-1-基甲基苯酚(563 mg, 2.4 mmol)及吡啶(0.77 mL, 10.0 mmol)於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟甲烷磺醯氯(0.81 mL, 4.8 mmol)。添加完成之後，使反應物溫至周圍溫度。用DCM(20 mL)稀釋混合物且用水(10 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到油狀物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化該油狀物以得到呈紅色油狀之標題化合物(698 mg, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.67-3.35 (m, 1H), 2.99-2.66 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-1.75 (m, 4H), 1.73-1.35 (m, 4H)。

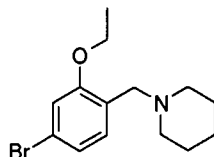
1-(4-溴-2-氟苄基)-哌啶之製備



在0°C下向4-溴-2-氟苯甲醛(1.82 g, 9.0 mmol)及哌啶(0.97 mL, 9.9 mmol)於DCM(40 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.85 g, 13.4 mmol)。使反應混合物溫至周圍溫度且再攪拌14 h。藉由添加水(30 mL)中止反應且用乙酸乙酯(75 mL)萃取。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題化合物(2.6 g, 84%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR

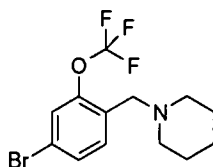
(CDCl₃, 400 MHz): 7.33-7.17 (m, 3H), 3.49 (d, J=1.6 Hz, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H)。

1-(4-溴-2-乙氧基苄基)-哌啶之製備



在氮氣氛圍下將氫化鈉(306 mg, 60%, 7.6 mmol)逐份添加至1-(4-溴-2-乙氧基苄基)-哌啶(520 mg, 1.9 mmol)及胺基甲酸乙酯(0.91 mL, 7.6 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中。接著將反應混合物超音波處理30分鐘直至氣體析出停止，接著在140℃下在密封管中加熱隔夜。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×30 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物，接著藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化該油狀物以得到呈白色固體狀之標題化合物(416 mg, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.46-2.35 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 5H)。

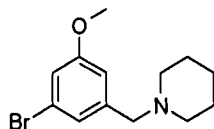
1-(4-溴-2-三氟甲氧基苄基)-哌啶之製備



在0℃下向4-溴-2-三氟甲氧基苯甲醛(1.82 g, 9.0 mmol)及哌啶(0.97 mL, 9.9 mmol)於DCM(40 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.85 g, 13.4 mmol)。接著使反應混合物溫至周圍溫度且再攪拌14 h。藉由添加水(30 mL)中止反應且萃取至乙酸乙酯(75 mL)中。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題化合物(2.6 g, 84%)，其未經進一步純化即用於

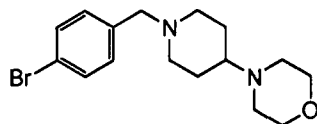
下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 2H)。

1-(3-溴-5-甲氧基苄基)-哌啶之製備



在 0°C 下向3-溴-5-甲氧基苯甲醛(0.56 g, 2.61 mmol)及哌啶(0.29 mL, 3.93 mmol)於DCM(10 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加硼氫化鈉(197 mg, 5.22 mmol)。使反應混合物溫至周圍溫度且再攪拌2 h。藉由添加水(30 mL)中止反應且萃取至乙酸乙酯(75 mL)中，接著用水(50 mL)洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題化合物(510 mg, 69%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.08-7.06 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.83-6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.40-2.30 (s, 4H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H)。

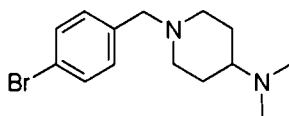
4-[1-(4-溴苄基)-哌啶-4-基]-嗎啉之製備



在周圍溫度下將4-溴苄基溴(0.5 g, 2.0 mmol)與4-哌啶-4-基-嗎啉(0.67 g, 4.0 mmol)及三乙胺(0.42 mL, 3.0 mmol)一起於THF(20 mL)中攪拌28 h，接著進一步添加1.5當量三乙胺且繼續攪拌16 h。用水(50 mL)稀釋該混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯接著於DCM中之0-10%(於甲醇中之2 N氨))純化所得殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(0.62 g, 92%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.44-7.40 (m, 2H),

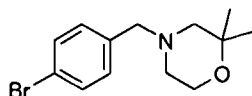
7.21-7.15 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

[1-(4-溴苄基)-哌啶-4-基]-二甲胺之製備



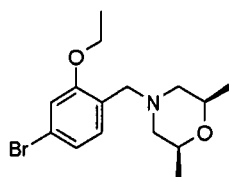
在周圍溫度下將4-溴苄基溴(0.5 g, 2.0 mmol)與4-二甲胺基哌啶(0.51 g, 4.0 mmol)及三乙胺(0.42 mL, 3.0 mmol)一起於THF(20 mL)中攪拌96 h。用水(50 mL)稀釋該混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到標題化合物(0.51, 86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)。

4-(4-溴苄基)-2,2-二甲基嗎啉之製備

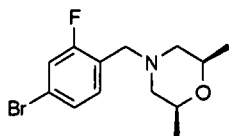


將4-溴苄基溴(1.5 g, 6.0 mmol)、2,2-二甲基嗎啉(0.69 g, 6.0 mmol)及碳酸鉀(0.99 g, 7.2 mmol)於乙腈(60 mL)中之混合物在85°C下加熱20 h。使混合物冷卻至周圍溫度，且藉由過濾移除固體且蒸發濾液。將所得殘餘物溶解於DCM/甲醇中且裝載於20 g SCX-2濾筒上，用甲醇、接著於甲醇中之2 N氨洗滌該濾筒。濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈橙色油狀之標題化合物(1.65 g, 97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.37 (t, J=4.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

順-4-(4-溴-2-乙氧基苄基)-2,6-二甲基嗎啉之製備

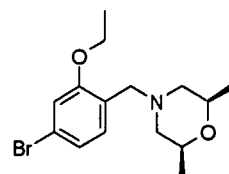


步驟1：順-4-(4-溴-2-氟苄基)-2,6-二甲基嗎啉



向4-溴-2-氟苄基溴(1.0 g, 3.7 mmol)及碳酸鉀(0.61 g, 4.4 mmol)於THF(37 mL)中之懸浮液中添加順-2,6-二甲基嗎啉(0.43 g, 3.7 mmol)。將反應混合物在回流下加熱6 h，且接著冷卻，藉由過濾移除固體且蒸發濾液。將所得殘餘物裝載於10 g SCX-2濾筒上，用甲醇、接著於甲醇中之2 N氨洗滌該濾筒。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到標題化合物(76 mg, 7%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.28-7.19 (m, 3H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.49 (d, J=1.5 Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.3 Hz, 6H)。LCMS(方法G): R_T=2.84 min, M+H⁺=302。

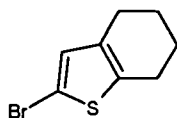
步驟2：順-4-(4-溴-2-乙氧基苄基)-2,6-二甲基嗎啉



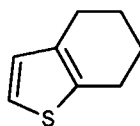
在氮氣下向順4-(4-溴-2-氟苄基)-2,6-二甲基嗎啉(0.76 g, 2.5 mmol)於1,4-二噁烷(7.5 mL)中之溶液中添加胺基甲酸乙酯(1.2 mL, 10.0 mmol)，繼之以逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，0.40 g, 10.0 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱24 h，接著在DCM與水之間分溶，且分離各相。用DCM進一步萃取水相且經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，80 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-100%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到標題化合物(0.114 g, 14%)。¹H NMR (CD₃OD及CDCl₃, 300 MHz): 7.22 (d, J=8.0

Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。LCMS(方法G) : $R_T=3.24$ min, $M+H^+=328$ 。

2-溴-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩之製備

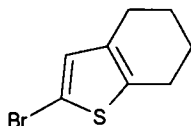


步驟1：4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩



將於無水乙醚(5 mL)中之三氯化鋁(0.61 g, 4.60 mmol)置於氫氣氛圍下，且逐滴添加氫化鋰鋁(1 M於乙醚中，4.6 mL, 4.60 mmol)。將所得溶液攪拌2分鐘，且接著逐滴添加6,7-二氫-4-苯并[b]噻吩-4-酮(0.59 g, 3.83 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液。將反應混合物在周圍溫度下攪拌4.5 h，接著用水(5 mL)、繼之以6 M硫酸(10 mL)中止反應，之後萃取至乙醚(4×15 mL)中。用水(20 mL)及鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到標題化合物(0.49 g, 91%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.04 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H)。

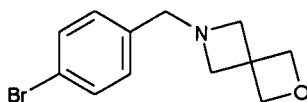
步驟2：2-溴-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩



將4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩(0.252 g, 1.79 mmol)溶解於三氯甲烷(10 mL)中，冷卻至0℃且添加*N*-溴代丁二醯亞胺(0.334 g, 1.88 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h，接著在周圍溫度下攪拌1.75 h，且接著在40℃下再加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫，真空濃縮

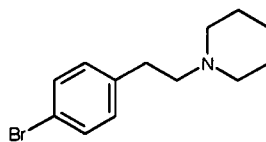
且用水稀釋殘餘物且用乙醚(4×10 mL)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到呈棕色油狀之標題化合物(0.35 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.69 (s, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H)。

6-(4-溴苄基)-2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷之製備



將2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷(約3.72 mmol)、4-溴苄基溴(0.39 g, 1.54 mmol)、碳酸鉀(0.64 g, 4.63 mmol)及碘化鈉(11 mg, 0.08 mmol)於THF(10 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。藉由過濾移除固體，用THF洗滌且蒸發經合併之濾液。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-100%乙酸乙酯接著於DCM中之10%甲醇)純化所得殘餘物以得到呈黏稠油狀之標題化合物(0.28 g, 68%)，其靜置後結晶為淡黃色固體。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.40 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (s, 4H)。

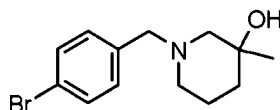
1-[2-(4-溴苄基)-乙基]-哌啶之製備



在0℃下將甲烷磺醯氯(0.43 mL, 5.47 mmol)添加至2-(4-溴苄基)-乙醇(1.0 g, 4.97 mmol)及三乙胺(0.84 mL, 5.96 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，接著在周圍溫度下攪拌2 h。使反應混合物在水與DCM之間分溶，且經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且蒸發以得到無色油狀物。將所得殘餘物溶解於乙腈(10 mL)中，且添加哌啶(0.491 mL, 4.97 mmol)及碳酸鉀(0.823 g, 5.96 mmol)且將反應混合物在70℃下加熱2.5 h。使反應混合物冷卻至周圍

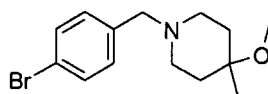
溫度且接著在乙酸乙酯與水之間分溶。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且蒸發，且將所得殘餘物溶解於甲醇中且裝載於10 g SCX-2濾筒上。用甲醇洗滌管柱，接著用於甲醇中之2 N氨溶離且蒸發鹼性溶離份以得到呈無色油狀之標題化合物(1.27 g, 95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.41-7.36 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 6H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

1-(4-溴苄基)-3-甲基-哌啶-3-醇之製備

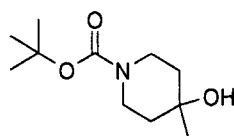


將4-溴苄基溴(0.50 g, 2.0 mmol)、三乙胺(0.42 mL, 3.0 mmol)及3-甲基-哌啶-3-醇(0.46 g, 4.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發反應混合物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到標題化合物(0.50 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.49-7.43 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.77-1.49 (m, 4H), 1.15 (s, 3H)。

1-(4-溴苄基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶之製備



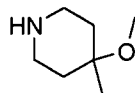
步驟1：4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



在-25℃至-30℃下在氬氣下向4-側氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 10.05 mmol)於乙醚(20 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3 M於乙醚中, 3.35 mL, 10.05 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌2 h。

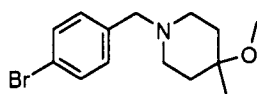
接著逐滴添加水(20 mL)，繼之以飽和氯化銨(20 mL)且分離乙醚層。進一步用乙醚(50 mL)萃取水相且經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到標題化合物(2.09 g，97%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 3.76-3.62 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

步驟2：4-甲氧基-4-甲基哌啶



使氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，0.44 g，11.66 mmol)於DMF(20 mL)中之懸浮液冷卻至0℃，接著添加於DMF(5 mL)中之4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.09 g，9.72 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，接著添加碘化鈉(3.03 mL，48.6 mmol)且在室溫下繼續攪拌16 h，接著在70℃下加熱16 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加冰冷鹽水，之後用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且蒸發，且藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 50 g管柱，於環己烷中之0-20%乙酸乙酯)純化以得到無色油狀物(0.94 g)。將所得油狀物溶解於DCM(5 mL)及TFA(5 mL)中且在周圍溫度下攪拌2 h。將反應混合物裝載於SCX-2濾筒上，用乙腈及甲醇洗滌該濾筒，接著用於甲醇中之2 N氨溶離。蒸發鹼性甲醇溶離份以得到標題化合物(0.50 g，40%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 3.19 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)加上1個可交換質子未觀測到。

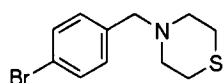
步驟3：1-(4-溴苄基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶



將4-溴苄基溴(0.44 g，1.74 mmol)、三乙胺(0.37 mL，2.61 mmol)及4-甲氧基-4-甲基哌啶(0.45 g，3.49 mmol)於THF(10 mL)中之混合物

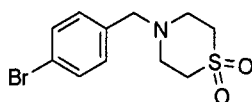
在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到呈黃色油狀之標題化合物(0.50 g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.45-7.39 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.13 (s, 3H)。

4-(4-溴苄基)-硫代嗎啉之製備



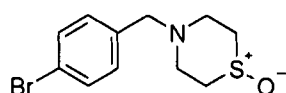
將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及硫代嗎啉(0.82 mL, 8.0 mmol)於THF(10 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(1.13 g, 定量產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 6H), 2.62-2.57 (m, 1H)。

4-(4-溴苄基)-硫代嗎啉1,1-二氧化物之製備



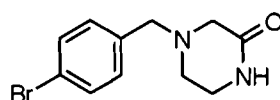
將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及硫代嗎啉1,1-二氧化物(1.09 g, 8.0 mmol)於THF(10 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到標題化合物(0.90 g, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.50-7.44 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.09-3.02 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 4H)。

4-(4-溴苄基)-硫代嗎啉1-氧化物之製備



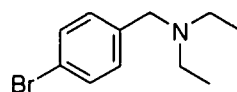
在氮氣氛圍下將4-(4-溴苄基)-硫代嗎啉(0.20 g, 0.735 mmol)之混合物溶解於DCM(10 mL)中且逐份添加間氯過苯甲酸(0.13 g, 0.74 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h, 接著藉由急驟層析(二氧化矽, Biotage 50 g管柱, 0-75%(於DCM中之10%甲醇))純化以得到標題化合物(0.125 g, 59%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 7.55-7.49 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H)。LCMS(方法G): R_T=2.66 min, M+H⁺=289。

4-(4-溴苄基)-哌嗪-2-酮之製備



將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及哌嗪-2-酮(0.81 g, 8.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且蒸發以得到標題化合物(1.0 g, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.49-7.43 (m, 2H); 7.24-7.16 (m, 2H); 6.20 (s, 1 H); 3.53 (s, 2H); 3.38-3.32 (m, 2H); 3.15 (s, 2H); 2.66-2.59 (m, 2H)。LCMS(方法G): R_T=2.54 min, M-H⁺=268。

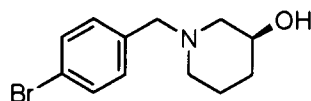
(4-溴苄基)-二乙胺之製備



將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及二乙胺(0.84 mL, 8.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且蒸發

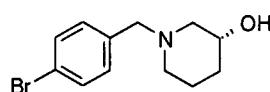
以得到標題化合物(0.85 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.45-7.38 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.50 (q, J=7.1 Hz, 4H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6H)。LCMS(方法G): R_T=1.98 min, M-H⁺=242。

(S)-1-(4-溴苄基)-哌啶-3-醇之製備



將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及(S)-3-甲基-哌啶-3-醇(1.11 g, 8.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 50 g管柱，於環己烷中之50-100%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到標題化合物(0.8 g, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.40 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 3H)加上1個可交換質子未觀測到。LCMS(方法G): R_T=1.42 min, M+H⁺=270。

(R)-1-(4-溴苄基)-哌啶-3-醇之製備

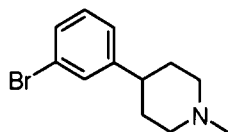


將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及(R)-3-甲基-哌啶-3-醇(1.11 g, 8.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得殘餘物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 50 g管柱，於環己烷中之50-100%乙酸乙酯)純化該物質以得到標題化合物(0.75 g, 69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.40 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.86-

1.70 (m, 1H) 1.67-1.45 (m, 3H) 加上 1 個可交換質子未觀測到。

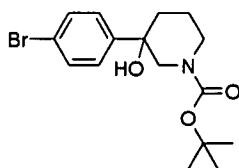
LCMS(方法 G) : $R_T=2.00$ min, $M+H^+=270$ 。

4-(3-溴苯基)-1-甲基-哌啶之製備



將 4-(3-溴苯基)-1-N-Boc 哌啶 (430 mg, 1.26 mmol)、甲酸 (5 mL) 及甲醛 (0.5 mL) 之混合物在微波照射下在 150°C 下加熱 10 分鐘。將經冷卻反應混合物裝載於 70 g SCX-2 濾筒上，用甲醇 (200 mL) 洗滌該濾筒且接著用於甲醇 (200 mL) 中之 2 N 氨溶離。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈棕色油狀之標題化合物 (318 mg, 99%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.38-7.36 (m, 1H); 7.35-7.29 (m, 1H); 7.17-7.14 (m, 2H); 3.03-2.92 (m, 2H); 2.52-2.37 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.10-1.99 (m, 2H); 1.87-1.69 (m, 4H)。

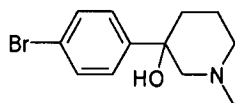
3-(4-溴苯基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



在 -78°C 下經 10 min 將正丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 8.2 mL, 20.5 mmol) 添加至 1-溴-4-碘代苯 (5.79 g, 20.5 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中。15 min 之後，添加 1-boc-3-哌啶酮 (3.71 g, 18.6 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液且使所得反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 h，接著溫至 0°C 且藉由添加飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 中止反應。使混合物溫至周圍溫度，且在乙酸乙酯 (400 mL) 與水 (150 mL) 之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析 (二氧化矽, 80 g 管柱, ISCO, 於環己烷中之 0-100% 乙酸乙酯) 純化所得殘餘物以得到呈無色膠狀之標題化合物 (3.69 g, 56%)。 ^1H NMR (CDCl_3 ,

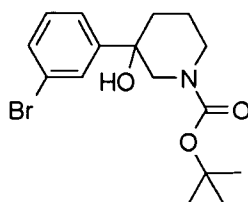
300 MHz): 7.52-7.46 (m, 2H); 7.42-7.36 (m, 2H); 4.16-3.87 (m, 2H); 3.13 (d, $J=13.7$ Hz, 1H); 2.92-2.77 (m, 1H); 2.03-1.53 (m, 4H); 1.47 (s, 9H)。

3-(4-溴-苯基)-1-甲基-哌啶-3-醇之製備



將 3-(4-溴-苯基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (1.39 g, 3.9 mmol)、甲酸 (18.4 mL) 及甲醛 (1.6 mL) 之混合物在微波照射下在 150°C 下加熱 5 分鐘。將經冷卻反應混合物裝載於 70 g SCX-2 濾筒上，用甲醇 (200 mL) 洗滌該濾筒且接著用於甲醇 (200 mL) 中之 2 N 氨溶離。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈棕色油狀之標題化合物 (978 mg, 93%)。LCMS (方法 B): $R_T=1.84$ min, $M+H^+=270$ 。

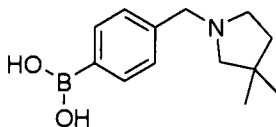
3-(3-溴苯基)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



在 -78°C 下經 10 min 將正丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 7.6 mL, 19.0 mmol) 添加至 1-溴-3-碘代苯 (5.37 g, 19.0 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中。15 min 之後，添加 1-boc-3-哌啶酮 (3.44 g, 17.3 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液且使所得反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 h，接著溫至 0°C 且藉由添加飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 中止反應。使混合物溫至周圍溫度，且在乙酸乙酯 (400 mL) 與水 (150 mL) 之間分溶。分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析 (二氧化矽, 80 g 管柱, ISCO, 於環己烷中之 0-100% 乙酸乙酯) 純化所得殘餘物以得到呈無色膠狀之標題化合物 (1.99 g, 33%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.70-7.67 (m, 1H); 7.46-7.40 (m, 2H); 7.24-7.20 (m, 1H);

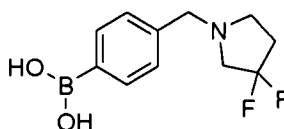
4.15-3.88 (m, 2H); 3.21-3.08 (m, 1H); 2.93-2.79 (m, 1H); 2.03-1.82 (m, 2H); 1.75-1.51 (m, 2H); 1.48 (s, 9H)。LCMS(方法B)： $R_T=3.88$ min, $M-[Boc-18]^+$ 238。

4-[(3,3-二甲基吡咯啶)-甲基]苯基硼酸之製備



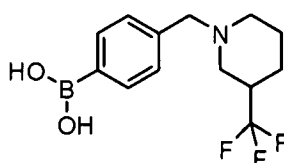
將4-(溴甲基)苯硼酸(565 mg, 2.63 mmol)、3,3-二甲基吡咯啶(390 mg, 3.94 mmol)、碳酸鉀(1.09 g, 7.88 mmol)及碘化鈉(20 mg, 0.13 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌18 h。真空蒸發所得反應混合物以得到呈黃色固體狀之粗標題化合物(定量產率)，其未經進一步純化即使用。LCMS(方法B)： $R_T=1.69$ min, $M+H^+=234$ 。

4-[(3,3-二氟吡咯啶)-甲基]苯基硼酸之製備



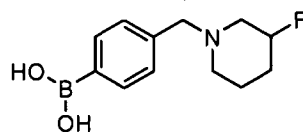
將4-(溴甲基)苯硼酸(517 mg, 2.40 mmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(415 mg, 2.89 mmol)、碳酸鉀(1.33 g, 9.62 mmol)及碘化鈉(18 mg, 0.12 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌18 h。真空蒸發所得反應混合物以得到呈白色固體狀之粗標題化合物(定量產率)，其未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (MeOD, 300 MHz): 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 2H); 7.11 (d, $J=7.7$ Hz, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.89-2.70 (m, 4H); 2.32-2.14 (m, 2H)。LCMS(方法B)： $R_T=1.46$ min, $M+H^+=242$ 。

4-[(3-三氟甲基哌啶)-甲基]苯基硼酸之製備



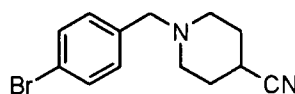
將4-(溴甲基)苯硼酸(473 mg, 2.20 mmol)、3-三氟甲基哌啶(403 mg, 2.63 mmol)及碳酸鉀(910 mg, 6.60 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌18 h。真空蒸發反應混合物且將所得殘餘物懸浮於MeOH中且藉由過濾移除固體。蒸發濾液以得到呈黃色固體狀之標題化合物(定量產率)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (MeOD, 300 MHz): 7.49 (d, J=7.6 Hz, 2H); 7.11 (d, J=7.7 Hz, 2H); 3.56-3.43 (m, 2H); 3.10-3.01 (m, 1H); 2.98-2.88 (m, 1H); 2.46-2.24 (m, 1H); 2.00-1.85 (m, 3H); 1.81-1.70 (m, 1H); 1.67-1.43 (m, 1H); 1.34-1.14 (m, 1H)。LCMS(方法G): R_T=1.85 min, M+H⁺=288。

4-[(3-氟哌啶)-甲基]苯基硼酸之製備



將4-(溴甲基)苯硼酸(419 mg, 1.95 mmol)、3-氟哌啶(326 mg, 2.34 mmol)及碳酸鉀(1.08 g, 7.71 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌18 h。真空蒸發反應混合物且將所得殘餘物懸浮於MeOH中且藉由過濾移除固體。蒸發濾液以得到呈黃色固體狀之標題化合物(定量產率)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (MeOD, 300 MHz): 7.48 (d, J=7.6 Hz, 2H); 7.11 (d, J=7.7 Hz, 2H); 4.72-4.44 (m, 1H); 3.50 (s, 2H); 2.77-2.60 (m, 1H); 2.54-2.27 (m, 3H); 1.90-1.73 (m, 2H); 1.67-1.44 (m, 2H)。LCMS(方法G): R_T=1.35 min, M+H⁺=238。

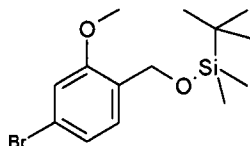
1-(4-溴苄基)-哌啶-4-甲腈之製備



將4-溴苄基溴(1.0 g, 4.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL, 6.0 mmol)及哌啶-4-甲腈(880 mg, 8.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌18 h。真空蒸發反應混合物且將殘餘物在飽和碳酸氫鈉溶液

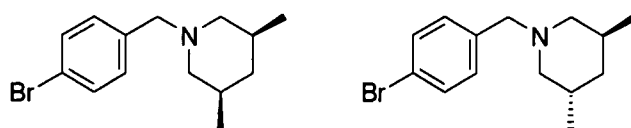
(100 mL)與二氯甲烷(100 mL)之間分溶。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 50 g管柱，於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到標題化合物(1.10 g，99%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.41 (m, 2H); 7.21-7.15 (m, 2H); 3.44 (s, 2H); 2.70-2.57 (m, 3H); 2.38-2.22 (m, 2H); 1.99-1.74 (m, 4H)。LCMS(方法B): R_T=1.82 min, M+H⁺=280。

(4-溴-2-甲氧基-苄氧基)-第三丁基二甲基矽烷之製備



將氯化第三丁基二甲基矽烷(1.04 g，6.9 mmol)添加至(4-溴-2-甲氧基苄基)甲醇(1.0 g，4.6 mol)及咪唑(470 mg，7.0 mmol)於DMF(15 mL)中之混合物中且將所得混合物在周圍溫度下攪拌66 h。濃縮混合物至原始體積之約三分之一，接著用水稀釋且用乙醚(×3)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發。藉由層析(二氧化矽，50 g管柱，Si-SPE，於戊烷中之5%乙醚)純化所得殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(1.51 g，98%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.34 (dt, J=8.1, 1.05 Hz, 1H); 7.11 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H); 6.95 (d, J=1.8 Hz, 1H); 4.69 (d, J=1.0 Hz, 2H); 3.81 (s, 3H); 0.97-0.94 (m, 9H); 0.13-0.08 (m, 6H)。

順-1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基哌啶及反-1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基哌啶之製備

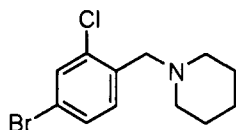


將4-溴苄基溴(4.0 g，16.0 mmol)、順，反-(3,5-二甲基哌啶)(1.81 g，16.0 mmol)及碳酸鉀(2.65 g，19.2 mmol)於THF(160 mL)中之懸浮

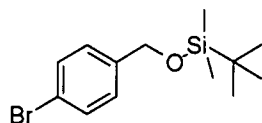
液在回流下加熱24 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，藉由過濾移除固體且真空蒸發濾液。將所得殘餘物裝載於50 g SCX-2濾筒上，用甲醇洗滌該濾筒，接著用於甲醇中之2 N氨溶離。真空濃縮經合併之鹼性溶離份，繼之以急驟層析(二氧化矽，330 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-25%乙酸乙酯)所得殘餘物得到呈無色油狀之順-1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基哌啶(1.60 g，35%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.47-7.39 (m, 2H); 7.20 (d, J=8.0 Hz, 2H); 3.42 (s, 2H); 2.82-2.71 (m, 2H); 1.76-1.61 (m, 4H); 1.51-1.37 (m, 2H); 0.82 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

進一步溶離得到呈無色油狀之反-1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基哌啶(956 mg，21%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H); 3.46-3.26 (m, 2H); 2.40-2.28 (m, 2H); 2.08-1.96 (m, 2H); 1.95-1.80 (m, 2H); 1.32-1.23 (m, 2H); 0.94 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

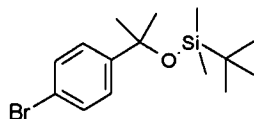
1-(4-溴-2-氯-苄基)-哌啶之製備



在0°C下向4-溴-2-氯苯甲醛(1.01 g，4.6 mmol)及哌啶(500 μL，5.0 mmol)於DCM(20 mL)中之預先攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.46 g，6.9 mmol)。使反應混合物溫至周圍溫度，且接著在水(50 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間分溶。分離有機相，用飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。將所得殘餘物裝載於20 g SCX-2濾筒上，用甲醇、接著於甲醇中之2 N氨洗滌該濾筒。真空濃縮經合併之鹼性溶離份得到呈無色油狀之標題化合物(1.15 g，87%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.50-7.48 (m, 1H); 7.40-7.33 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.46-2.38 (m, 4H); 1.62-1.53 (m, 4H); 1.49-1.40 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=2.03 min, M+H⁺=288。

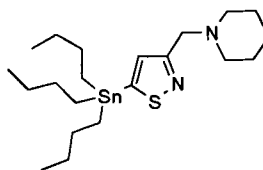
(4-溴苄基氧基)-第三丁基二甲基矽烷之製備

將氯化第三丁基二甲基矽烷(2.42 g, 16 mmol)添加至(4-溴苄基)甲醇(2.0 g, 107 mol)及咪唑(1.09 g, 16 mmol)於DMF(30 mL)中之混合物中且將所得混合物在周圍溫度下攪拌72 h。將混合物濃縮至原始體積之三分之一，接著用水(50 mL)稀釋且用乙醚(3×50 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發。藉由層析(二氧化矽，50 g管柱，Si-SPE，於戊烷中之0-5%乙醚)純化所得殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(3.21 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.45-7.42 (m, 2H); 7.21-7.17 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 0.93 (s, 9H); 0.09 (s, 6H)。

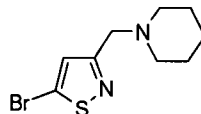
[1-(4-溴苄基)-1-甲基乙氧基]-第三丁基二甲基矽烷之製備

將氯化第三丁基二甲基矽烷(2.10 g, 14 mmol)添加至2-(4-溴苄基)-丙-2-醇(2.0 g, 9.3 mmol)及咪唑(0.95 g, 14 mmol)於DMF(30 mL)中之混合物中，且將所得混合物在80℃下攪拌24 h。濃縮混合物至原始體積之三分之一，接著用水(50 mL)稀釋且用乙醚(3×50 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發。藉由層析(二氧化矽，50 g管柱，Si-SPE，於戊烷中之0-5%乙醚)純化所得殘餘物以得到呈無色油狀之標題化合物(1.39 g, 46%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 7.46-7.37 (m, 4H); 1.56 (s, 6H); 0.95-0.91 (m, 9H); 0.06 (s, 6H)。

1-(5-三丁基錫烷基異噻唑3-基甲基)-吡啶之製備

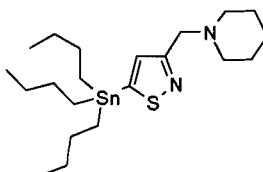


步驟1：1-(5-溴異噻唑3-基甲基)-哌啶



將5-溴-3-溴甲基異噻唑(1.92 g, 7.5 mmol)、三乙胺(1.57 mL, 11.2 mmol)及哌啶(1.5 mL, 15.0 mmol)在周圍溫度下於DCM(10 mL)中攪拌16 h。使該反應混合物在水(50 mL)與乙酸乙酯(75 mL)之間分溶。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題化合物(1.49 g, 97%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.25 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H)。

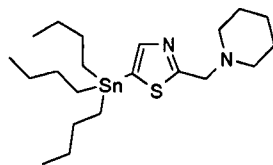
步驟2：1-(5-三丁基錫烷基異噻唑3-基甲基)-哌啶



向nBuLi(2.5 M於己烷中，0.88 mL, 0.35 mmol)於無水THF(20 mL)中之冷(-78°C)溶液中添加二異丙基胺(0.32 mL, 2.2 mmol)。使溶液溫至-20°C歷時30分鐘，接著冷卻至-78°C，之後添加(1-(5-溴異噻唑3-基甲基)-哌啶(600 mg, 1.2 mmol)於無水THF(5 mL)中之溶液。30分鐘之後，使反應混合物溫至周圍溫度且添加飽和碳酸氫鈉水溶液。用DCM(3×50 mL)萃取水相，經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物，藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-40%丙酮)純化該油狀物以得到呈無色油狀之標題化合物(110 mg, 73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.23 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.49-2.36 (m, 4H), 1.69-1.50 (m, 10H), 1.48-1.40 (m,

2H), 1.39-1.19 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 9H)。

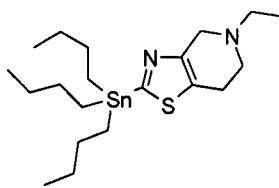
1-(5-三丁基錫烷基噻唑-2-基甲基)-哌啶之製備



向1-噻唑-2-基甲基哌啶(2.73 g, 15.0 mmol)於無水THF(100 mL)中之冷(-78°C)溶液中添加正丁基鋰(8.95 mL, 16.5 mmol)。30分鐘之後，將氯化三丁基錫(4.93 mL, 18.2 mmol)於無水THF(40 mL)中之溶液添加至反應混合物中。10分鐘之後，使溶液溫至周圍溫度且添加飽和碳酸氫鈉水溶液。用第三丁基甲醚(3×50 mL)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物，接著藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化該無色油狀物以得到呈無色油狀之標題化合物(5.1 g, 72%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.62 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.54-2.47 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 10H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 6H), 0.95-0.85 (m, 9H)。

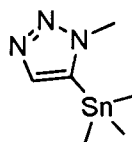
5-乙基-2-三丁基錫烷基-4,5,6,7-四氫-噻唑并[4,5-c]吡啶之製備



向5-乙基-4,5,6,7-四氫噻唑并-[4,5-c]吡啶(262 g, 1.56 mmol)於無水THF(10 mL)中之冷(-78°C)溶液中添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，0.68 mL, 1.72 mmol)。30分鐘之後，將氯化三丁基錫(0.51 mL, 1.87 mmol)於無水THF(5 mL)中之溶液添加至反應混合物中。10分鐘之後，使溶液溫至周圍溫度且添加飽和碳酸氫鈉水溶液。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到無色油狀物(450 mg, 定量產率)，其未經純化即用於下一步驟。 ^1H NMR

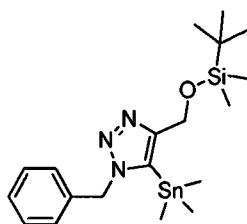
(CDCl₃, 300 MHz): 3.78 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.36-1.12 (m, 12H), 0.94-0.82 (m, 12H)。

1-甲基-5-(三甲基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑之製備

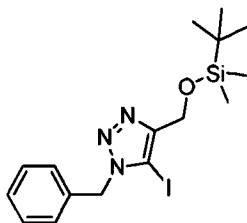


在-78℃下在氮氣氛圍下經10分鐘向1-甲基-1H-1,2,3-三唑(0.5 g, 6.0 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之2.5 M溶液, 2.6 mL, 6.6 mmol)。添加完成後, 使反應物溫至-30℃且攪拌2 h。經10分鐘逐滴添加氯三甲基錫烷(1.3 g, 6.6 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液, 接著經2 h使反應混合物溫至室溫。藉由添加飽和氯化銨溶液(5 mL)中止反應, 接著用水(20 mL)稀釋。真空蒸發溶劑且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮以得到淡黃色油狀物(1.4 g, 90%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 7.61 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 0.40 (s, 9H)。

1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-5-(三甲基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑之製備



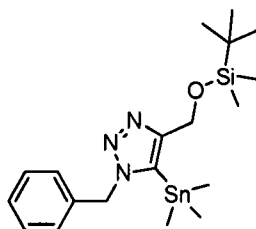
步驟1: 1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-5-碘-1H-1,2,3-三唑



將第三丁基二甲基(丙-2-炔基氧基)矽烷(1.2 mL, 5.9 mmol)、(疊

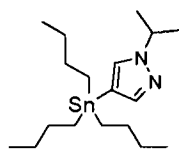
氮甲基)苯(0.81 mL, 6.5 mmol)、*N*-溴代丁二醯亞胺(1.25 g, 7.0 mmol)、碘化銅(I)(1.23 g, 6.5 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.0 mL, 5.9 mmol)於四氫呋喃(48 mL)中之混合物在室溫下攪拌3 h。真空濃縮混合物且將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(75 mL)中且用水(50 mL)洗滌。分離各層，經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於庚烷中之0-25%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(970 mg, 40%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz,) δ 7.34 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟2：1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-5-(三甲基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑



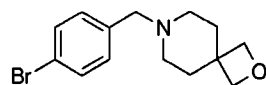
將1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-5-碘-1H-1,2,3-三唑(450 mg, 1.0 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(37 mg, 0.05 mmol)、六甲基二錫(0.65 mL, 3.1 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.36 mL, 2.1 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之除氣混合物在105℃下加熱2 h。用水(1 mL)使反應混合物中止反應且濃縮以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於庚烷中之0-25%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈黃色油狀之標題化合物(270 mg, 55%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz,): 7.31 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.20 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

1-異丙基-4-三丁基錫烷基-1H-吡唑之製備



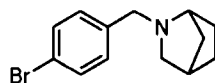
在 -78°C 下經15 min將正丁基鋰(2.5 M於己烷中，1.38 mL，3.45 mmol)添加至4-溴-1-異丙基-1*H*-吡唑(500 mg，2.65 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中。30 min之後，添加氯化三正丁基錫烷(920 μL ，3.45 mmol)於乙醚(1 mL)中之溶液且使所得反應混合物在 -78°C 下攪拌1 h，接著使其溫至周圍溫度。用乙醚(40 mL)稀釋反應混合物且用水(20 mL)、接著鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈無色油狀之標題產物(98 mg，94%)，其未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.46-7.42 (m, 1 H); 7.28 (t, $J=4.2$ Hz, 1 H); 4.59-4.43 (m, 1 H); 1.58-1.42 (m, 12H); 1.39-1.24 (m, 6 H); 1.02-0.77 (m, 15 H)。

7-(4-溴苄基)-2-氧雜-7-氮雜-螺[3.5]壬烷之製備



將4-溴苄基溴(0.26 g，1.04 mmol)、三乙胺(0.21 mL，2.07 mmol)及2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷(0.50 g，2.07 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在回流下加熱5 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，藉由過濾移除固體且減壓濃縮濾液。將所得殘餘物裝載於SCX-2濾筒(10 g)上且用於MeOH中之2 N氨溶離以得到標題化合物(0.30 g，97%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.47-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.38-2.28 (s, 2H), 1.92-1.86 (s, 4H)。LCMS(方法B): $R_T=1.89$ min, $M+H^+=296/298$ 。

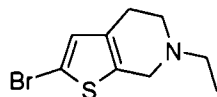
2-(4-溴苄基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷之製備



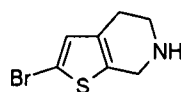
將4-溴苄基溴(66 mg，0.26 mmol)、三乙胺(0.22 mL，1.56 mmol)

及2-氫雜雙環[2.2.1]庚烷(71 mg、0.52 mmol)於THF(10 mL)中之經攪拌溶液在回流下加熱5 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，藉由過濾移除固體且減壓濃縮濾液以得到標題化合物(70 mg，定量產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(方法B)： $R_T=2.04$ min, $M+H^+=266/268$ 。

2-溴-6-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶之製備

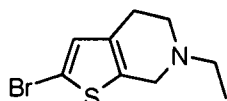


步驟1：2-溴-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶氫溴酸鹽



將溴(139 mg，0.87 mmol)於乙酸(0.5 mL)中之溶液添加至4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶鹽酸鹽(150 mg，0.85 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液中且使混合物在周圍溫度下攪拌1.5 h。藉由過濾收集所得沈澱，用乙醚洗滌且使其風乾以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(230 mg，90%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 9.19 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H)。LCMS(方法B)： $R_T=1.65$ min, $M+H^+=218/220$ 。

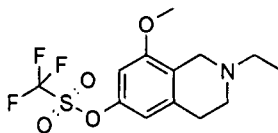
步驟2：2-溴-6-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶



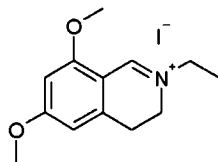
將硼氫化鈉(146 mg，3.85 mmol)添加至2-溴-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶氫溴酸鹽(230 mg，0.77 mmol)於乙酸(1.5 mL)及四氫呋喃(2.8 mL)中之經冷卻(0°C)懸浮液中。添加完成後，將混合物加熱至60°C歷時3 h。使混合物冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯與水之間分溶。藉由添加3 N氫氧化鈉溶液將水相之pH值調節至10且分離各層。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發以得到呈黃色油狀之標

題化合物(181 mg, 96%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 6.93 (s, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.66-2.46 (m, 6H), 1.05 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法B): R_T=1.79 min, M+H⁺=246/248。

三氟甲烷磺酸2-乙基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯之製備

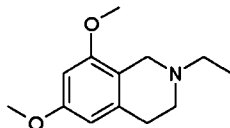


步驟1：碘化2-乙基-6,8-二甲氧基-3,4-二氫異喹啉鎗



將碘化乙烷(0.6 mL, 7.32 mmol)添加至6,8-二甲氧基-3,4-二氫異喹啉(700 mg, 3.66 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中且使混合物在黑暗中攪拌20 h。藉由過濾收集所得沈澱，用乙腈洗滌且使其風乾以得到呈黃色固體狀之標題化合物(750 mg, 95%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.96 (s, 1H), 6.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 7H), 3.18 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.03 (s, 5H), 1.47 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

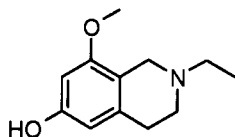
步驟2：2-乙基-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉



將硼氫化鈉(260 mg, 6.86 mmol)添加至碘化2-乙基-6,8-二甲氧基-3,4-二氫異喹啉鎗(1.19 g, 3.43 mmol)於甲醇(15 mL)中之經冷卻(0 °C)溶液中。添加完成後，使混合物溫至周圍溫度且攪拌1.5 h。真空蒸發混合物且使所得殘餘物在乙醚與水之間分溶。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且蒸發以得到呈黃色油狀之標題化合物(741 mg, 98%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J=2.3 Hz, 1H),

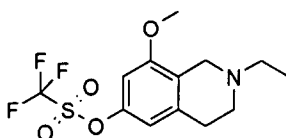
3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法B)：R_T=1.62 min, M+H⁺=222。

步驟3：2-乙基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-醇



將2-乙基-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(280 mg, 1.27 mmol)於48%氫溴酸水溶液(3 mL)中之混合物在65℃下加熱24 h。將混合物添加至飽和碳酸氫鈉溶液中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用水洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-20%(於MeOH中之2 N 氨))純化所得固體以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(153 mg, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6.11 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 6H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法B)：R_T=1.58 min, M+H⁺=208。

步驟4：三氟甲烷磺酸2-乙基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯

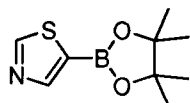


經15分鐘將三氟甲磺酸酐(0.54 mL, 3.2 mmol)逐滴添加至2-乙基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-醇(328 mg, 1.6 mmol)於吡啶(0.52 mL, 6.4 mmol)及DCM(15 mL)中之懸浮液中。使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌2 h。用DCM(60 mL)稀釋混合物，用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於戊烷中之0-100%乙酸乙酯)純化所得固體以得到呈黃色固體狀之標題化合物(341 mg, 63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):

6.76 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.36-3.10 (s, 4H), 1.51 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

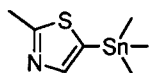
LCMS(方法B)： $R_T=2.39$ min, $M+H^+=340$ 。

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻唑之製備



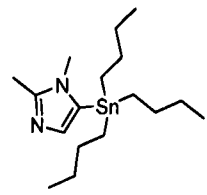
將5-溴噻唑(0.54 mL, 6.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.56 g, 6.1 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(250 mg, 0.3 mmol)及乙酸鉀(1.8 g, 18.3 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在100°C下加熱12 h。用DCM(50 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析經由薄二氧化矽墊純化所得殘餘物，用DCM溶離以得到呈棕色固體狀之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

2-甲基-5-(三甲基錫烷基)噻唑之製備



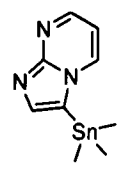
在氮氣氛圍下經10分鐘向2-甲基噻唑(1.0 g, 10 mmol)於無水乙醚(20 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之2.5 M溶液, 5.2 mL, 13 mmol)。將反應混合物攪拌1 h，且接著使其溫至0°C且攪拌1 h。接著使反應混合物冷卻至-78°C且經10分鐘逐滴添加氯三甲基錫烷(1.8 g, 9.0 mmol)於無水乙醚(10 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌30分鐘，且接著使其溫至室溫且攪拌16 h。用水(20 mL)中止反應且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到呈黃色油狀之標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。

1,2-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑之製備



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用5-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑及三丁基氯錫烷來製備。

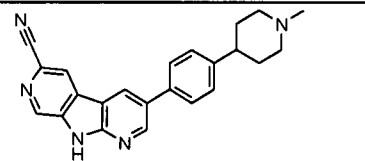
3-(三甲基錫烷基)咪唑并[1,2-a]嘧啶之製備

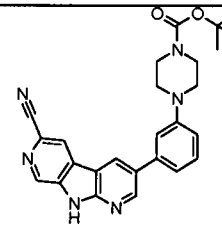
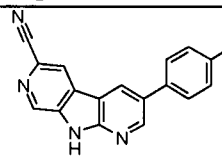
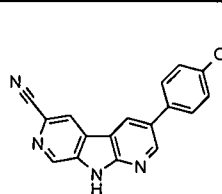
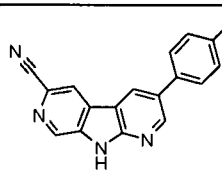
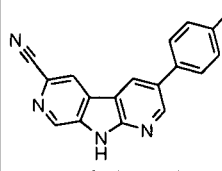


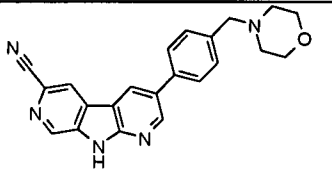
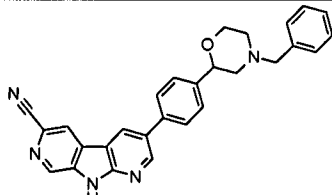
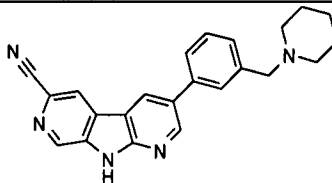
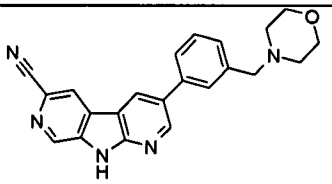
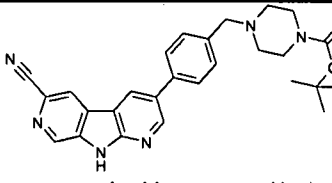
在氮氣氛圍下經10分鐘向3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(1.0 g，5.1 mmol)於無水四氫呋喃(40 mL)中之經冷卻(-78℃)溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂(於四氫呋喃中之2.0 M溶液，2.8 mL，5.6 mmol)。將反應物攪拌2 h，接著經10分鐘逐滴添加氯三甲基錫烷(1.1 g，5.6 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌30分鐘，接著溫至室溫。用水(20 mL)中止反應且用DCM(2×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發以得到呈橙色油狀之標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。

表1中之實例之化合物係經由以上所述之程序使用適當起始物質、試劑及通用鈴木條件來製備。

表1

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
1	 3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	A	E ²	5.8、 368、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.87 (br s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H)。

實例	結構/名稱	醃酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
2	 4-[3-(6-氰基-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-基)- 苯基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯	A	A	G	11.6、 455、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.02- 8.95 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。
3	 3-(4-吡啶-1-基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	A	A	無	11.7、 340、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.78 (br. s, 1H), 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.95-8.91 (m, 3H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 4H)。
4	 N-{2-[4-(6-氰基-9H-二吡 啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3- 基)-苯氧基]-乙基}-甲烷磺 醯胺	A	A	B	8.4、 408、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.85 (s, 1H), 9.05-9.00 (m, 2H), 8.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94- 8.91 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.12 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.41- 3.35 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)。
5	 3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基甲 基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	A	E ³	6.24、 382、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.73 (d, J=10.7 Hz, 2H), 2.57 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.60- 1.40 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 2H)。
6	 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	C	A	B	5.83、 368、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.09- 9.01 (m, 3H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
7	 3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	C	A	H ¹	5.43、 370、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.09- 9.01 (m, 3H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.40 (m, 4H)。
8	 3-[4-(4-苄基-嗎啉-2-基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	A	A ³	6.77、 446、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (br. s, 1H), 9.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.07 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.59 (dd, J=10.1, 2.3 Hz, 1H), 3.98- 3.93 (m, 1H), 3.72 (td, J=11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.20 (td, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.08- 2.01 (m, 1H)。
9	 3-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	C	A	B ¹	5.94、 368、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.0 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)。
10	 3-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	C	A	B ¹	5.59、 370、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (br. t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.54 (m, 4H)。
11	 4-[4-(6-氰基-9H-二吡啶并	A	A	B ¹	6.75、 469、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.48 (d, J=1.1 Hz, 1H); 7.65 (br d, J=7.9 Hz, 2H); 7.50 (br d, J=7.9 Hz, 2H);

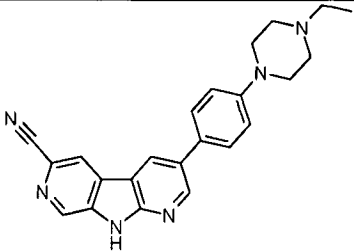
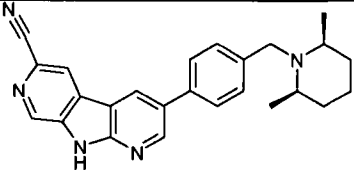
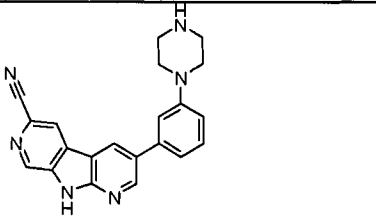
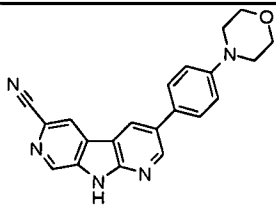
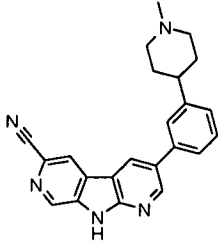
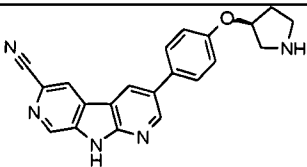
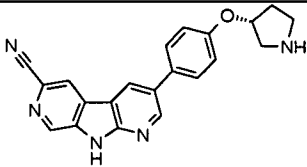
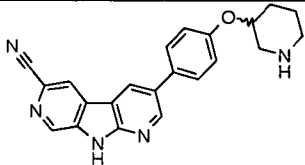
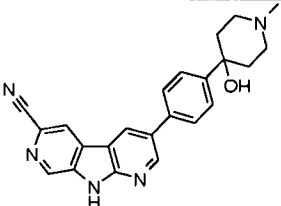
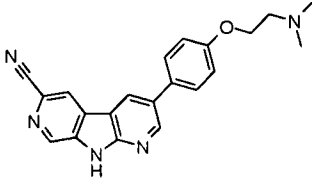
實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-基)- 苄基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯					3.62 (s, 2H); 3.55-3.44 (m, 4H); 2.47 (m, 4H); 1.46 (s, 9H)。
12	 3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)- 苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	A	B ¹	5.83、 383、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.76 (s, 1H); 9.00-8.86 (m, 4H); 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H); 3.18 (m, 4H); 2.48 (m, 4H); 2.34 (q, J=7.2 Hz, 2H); 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
13	 3-[4-((2S,6R)-2,6-二甲基- 哌啶-1-基甲基)-苄基]-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	B	A	B	6.26、 396、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 3H), 1.37-1.20 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.2 Hz, 6H)。

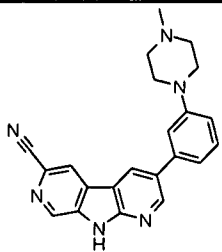
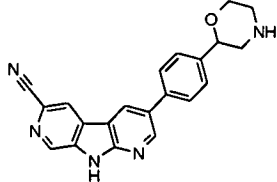
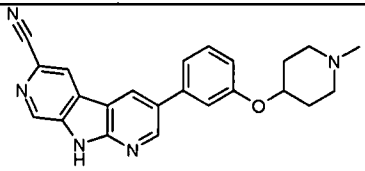
表2中之實例之化合物係經由以上所述之程序使用適當起始物質、試劑及通用鈴木條件來製備。

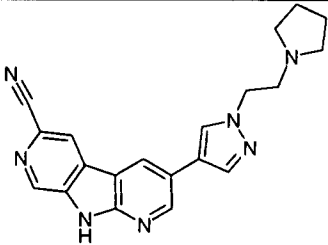
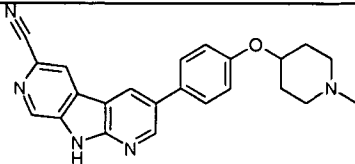
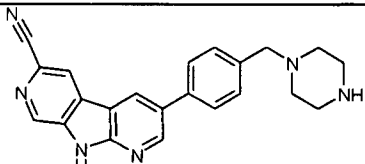
表2

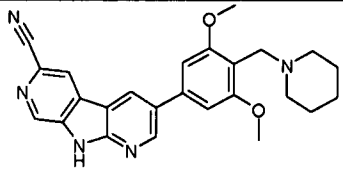
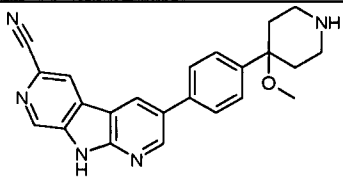
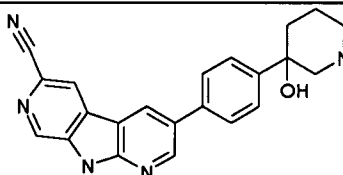
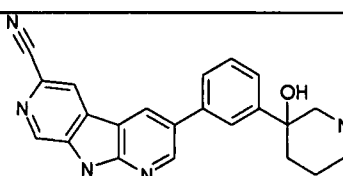
實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
14	 3-(3-哌嗪-1-基-苄基)-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	來自實 例1	N/A	A	G ¹	5.81、 355、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.99 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.11 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.06- 9.01 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.09- 7.03 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.26 (s, 4H)。

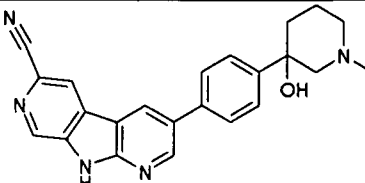
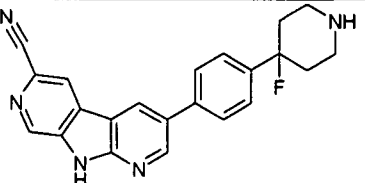
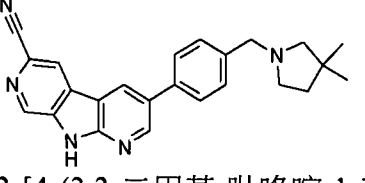
實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
15	 3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	NA	D	A	G ¹	9.1、 356、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.88 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 2H), 8.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.24 (t, J=4.6 Hz, 4H)。
16	 3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'- d]吡咯-6-甲腈	B	D	A	F	6.1、 368、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.13-2.04 (m, 4H)。
17	 3-[4-((S)-吡咯啉-3-基氧基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	D	B	C、 E	5.64、 356、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.99-8.93 (m, 2H), 8.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H)。
18	 3-[4-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-	A	D	B	C、 E	5.64、 356、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.03 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.1 Hz,

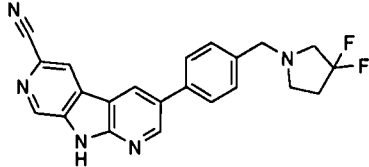
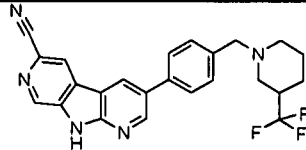
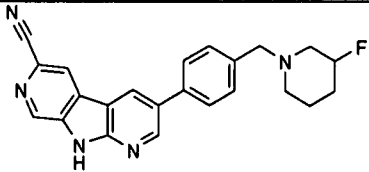
實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈						1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.98- 4.90 (m, 1H), 3.15- 3.08 (m, 1H), 2.97- 2.81 (m, 3H), 2.08- 2.02 (m, 1H), 1.85- 1.75 (m, 1H)。
19	 3-[4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	A	D	B	C、 E	5.85、 370、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.37- 4.29 (m, 1H), 3.19- 3.09 (m, 1H), 2.84- 2.73 (m, 1H), 2.59- 2.44 (m, 2H), 2.12- 2.02 (m, 1H), 1.75- 1.63 (m, 1H), 1.57- 1.43 (m, 2H)。
20	 3-[4-(4-羥基-1-甲基-哌啶-4- 基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3- b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	A	A	5.3、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.80 (br. s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.71 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.13- 2.01 (m, 2H), 1.67 (d, J=13.0 Hz, 2H)。
21	 3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯	NA	D	A	A	5.6、 358、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.75 (br. s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75

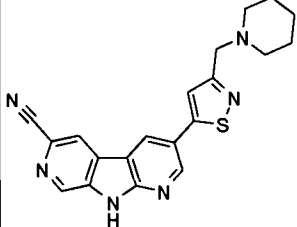
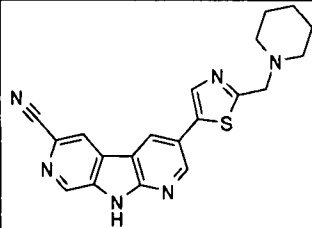
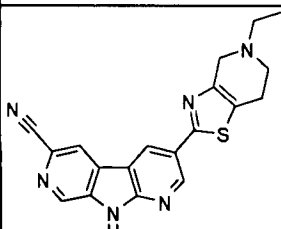
實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈						(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H)。
22	 3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	A	A	B	5.86、 368、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.09-8.98 (m, 3H), 8.95 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)。
23	 3-(4-嗎啉-2-基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	來自實 例8	NA	C	C ²	5.57、 356、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.47 (dd, J=10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, J=10.9, 2.2 Hz, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 2.99 (dd, J=12.3, 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H)。
24	 3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	A	G、 E	6.15、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.90(s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.63-4.43 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 5H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.75-1.64

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
							(m, 2H)。
25	 3-[1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)- 1H-吡唑-4-基]-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	D	A	E、 K	5.07、 358、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.88 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.65 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.70 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H)。
26	 3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	A	G、 E	6.05、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.82 (s, 1H), 9.03 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 5H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H)。
27	 3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	C	A	B	B ¹ 、 F ^{1,2,5}	4.92、 369、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.54 (br. s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.69 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
28	 3-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基 甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3- b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	NA	A	A	E	6.42、 428、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.11 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.29-1.38 (m, 2H)。
29	 3-[4-(4-甲氧基-哌啶-4-基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'- d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	D	5.99、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.07-9.05 (m, 2H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H)。
30	 3-[4-(3-羥基-哌啶-3-基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'- d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	D	5.51、 370、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.06 (d, J=2.5 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H)。
31	 3-[3-(3-羥基-哌啶-3-基)-苯	B	D	B	D	5.77、 370、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.09 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.0 Hz,

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈						1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.07 (td, J=8.5, 4.0 Hz, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H)。
32	 3-[4-(3-羥基-1-甲基-哌啶-3-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	B	5.58、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H)。
33	 3-[4-(4-氟-哌啶-4-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	B	6.15、 372、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.14-2.95 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H)。
34	 3-[4-(3,3-二甲基-吡咯啶-1-基	C	A	-	B	6.32、 382、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (br s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H),

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	甲基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈						8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.55 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H)。
35	 3-[4-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	D	-	B、 S	6.44、 390、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.99 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, J=13.3 Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H)。
36	 3-[4-(3-三氟甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C*	D	-	B ⁸	6.67、 436、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H)。
37	 3-[4-(3-氟-吡啶-1-基甲基)-苯	C*	D	-	B	5.76、 386、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94

實例	結構/名稱	酮酸/ 酯製備 通用 方法	偶合 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈						(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.74-4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 2H)。
38	 3-(3-(哌啶-1-基甲基)-異噻唑-5-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈單甲酸酯		史帝爾B	-	D	5.70、375、A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.03 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.99-2.86 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H)。
39	 3-(2-(哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈		史帝爾B	-	5	5.55、375、A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.06-9.02 (m, 3H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H)。
40	 3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈		史帝爾B	-	B ⁴	5.62、360、A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.57 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

*此反應中未使用碘化鈉。

表3中之實例之化合物係經由以上所述之通用鈴木程序，利用市售硼酸來製備。

表3

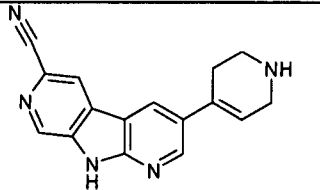
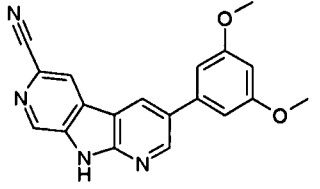
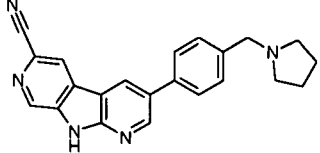
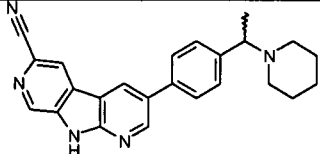
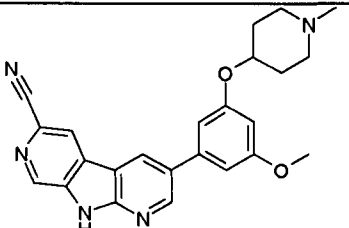
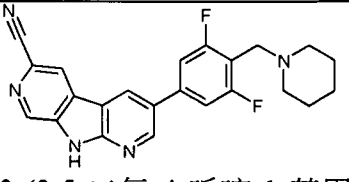
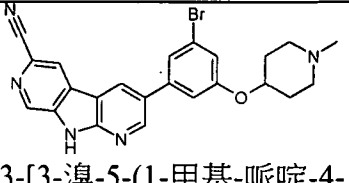
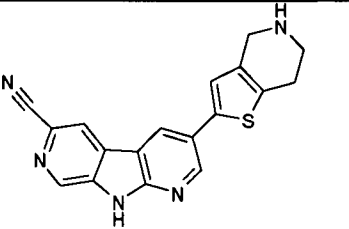
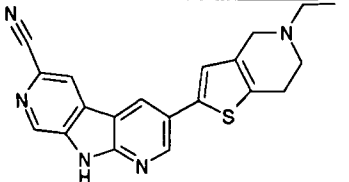
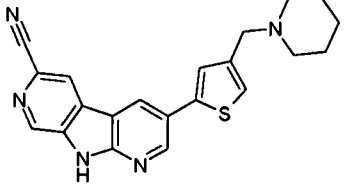
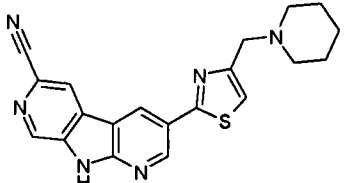
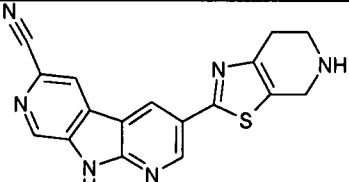
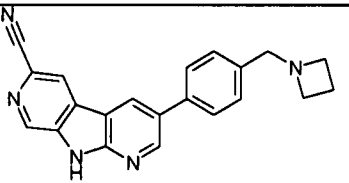
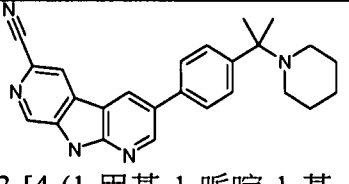
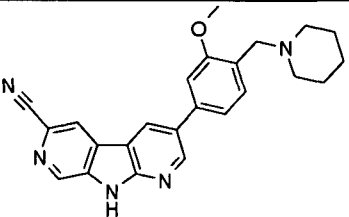
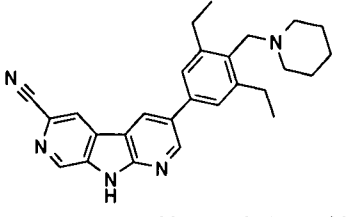
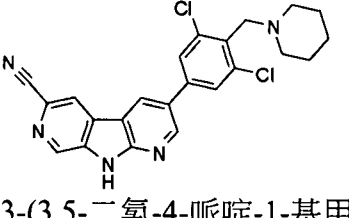
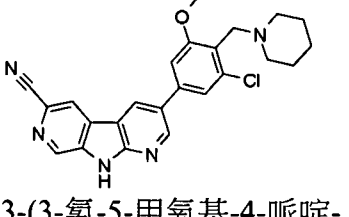
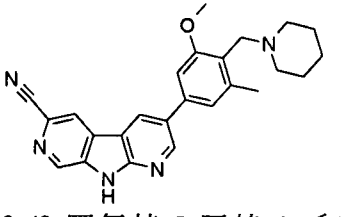
實例	結構/名稱	偶合方法	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
41	 3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	E	A	E、H	4.38、 276、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.42-3.35 (s, 2H), 2.89-2.81 (s, 2H)。
42	 3-(3,5-二甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	A	G ² 、J	10.0、 331、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.11 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05- 9.03 (m, 2H), 8.93 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.2 Hz, 2H), 6.57 (t, J=2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H)。
43	 3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	NA	B	5.69、 354、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 4H), 2.06-2.01 (m, 4H)。
44	 3-[4-(1-哌啶-1-基-乙基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	NA	B	2.28、 382、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.02 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.91 (dd, J=2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=2.3, 1.3 Hz, 1H), 8.53 (t, J=1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.67 (q, J=6.7 Hz, 1H), 2.68-2.50 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.50-1.44 (m, 2H)。

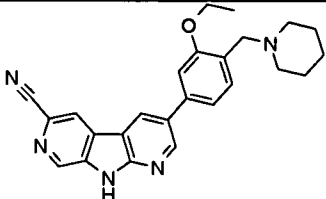
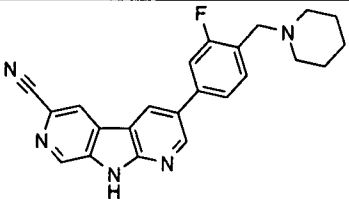
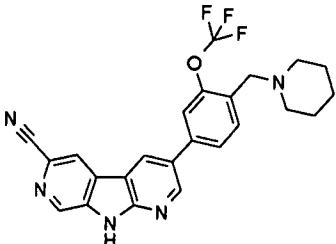
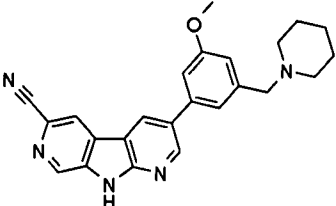
表4中之實例之化合物係經由以上所述之程序使用適當起始物質、試劑及通用鈴木方法來製備。

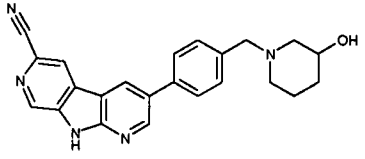
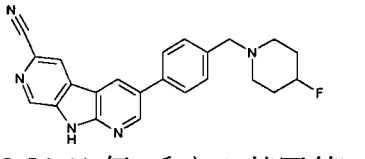
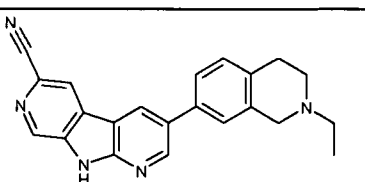
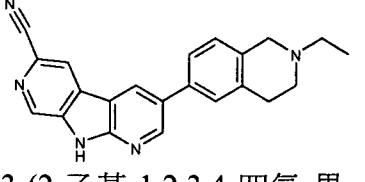
表4

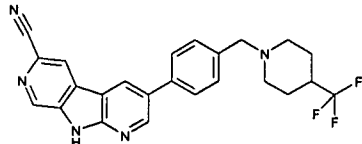
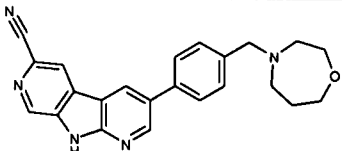
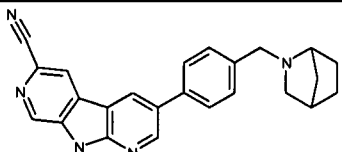
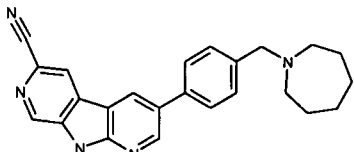
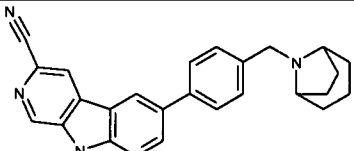
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
45	 3-[3-甲氧基-5-(1-甲基-哌 啶-4-基氧基)-苯基]-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	F	A	E ⁵	6.4、 414、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.85 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04-9.02 (m, 2H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=9.8, 1.8 Hz, 2H), 6.57 (t, J=2.2 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68- 2.60 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 5H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.74- 1.63 (m, 2H)。
46	 3-(3,5-二氟-4-哌啶-1-基甲 基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	B	5.87、 404、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.43-2.37 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 4H), 1.39- 1.32 (m, 2H)。
47	 3-[3-溴-5-(1-甲基-哌啶-4- 基氧基)-苯基]-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	F	A	G ³ 、 E	7.1、 462、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.85 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.06-9.04 (m, 2H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.6, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.2, 1.7 Hz, 1H), 4.63- 4.56 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 5H), 2.02- 1.91 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H)。
48	 3-(4,5,6,7-四氫-噻吩并 [3,2-c]吡啶-2-基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	G	A	H、 B	5.33、 332、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.44 (br. s, 1H), 9.00 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.94-8.93 (m, 2H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.08 (t, J=6.0 Hz, 2H)。
49	 3-(4,5,6,7-四氫-噻吩并 [3,2-c]吡啶-2-基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	G	A	H、 B	2.17、 360、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.05 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.51 (d, J=15.0 Hz, 1H),

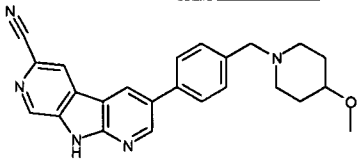
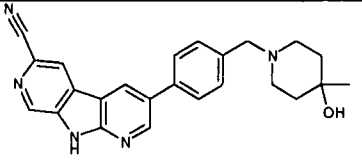
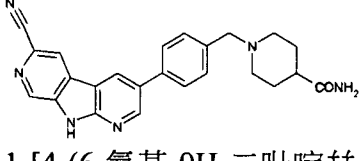
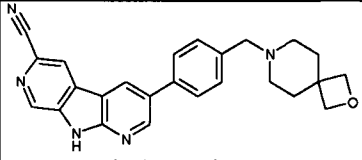
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈					4.27-4.16 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.40-3.14 (m, 5H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
50	 3-(4-吡啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	J ^{3,5}	5.8、 374、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (br. s, 1H), 9.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H)。
51	 3-(4-吡啶-1-基甲基-噻唑-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	E	5.45、 375、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 9.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.63-2.55 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.54-1.46 (m, 2H)。
52	 3-(4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	E	4.66、 333、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H)。
53	 3-(4-吡咯丁-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.48、 340、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.19 (t, J=6.9 Hz, 4H), 2.02 (p, J=7.0 Hz, 2H)。
54	 3-[4-(1-甲基-1-哌啶-1-基-	G	D	B	6.24、 396、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 2H),

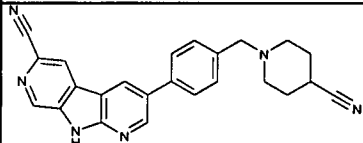
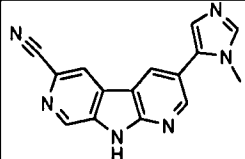
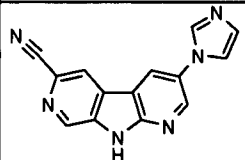
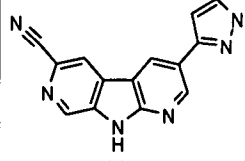
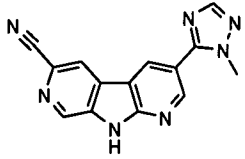
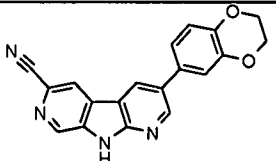
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	乙基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈					7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.19 (t, J=6.9 Hz, 4H), 2.02 (p, J=7.0 Hz, 2H)。
55	 3-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	K	D	B、 G ⁴	6.29、 398、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.58-2.45 (s, 4H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H)。
56	 3-(3,5-二甲基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	2.53、 424、 B	(CDCl ₃ , 300 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.89 (q, J=7.5 Hz, 4H), 2.51-2.38 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 6H), 1.36-1.22 (m, 6H)。
57	 3-(3,5-二氯-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	K	D	B ⁴	6.55、 436、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.64-2.52 (s, 4H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H)。
58	 3-(3-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	K	D	B ⁴	6.80、 432、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 2H)。
59	 3-(3-甲氧基-5-甲基-4-哌啶	K	D	B ⁴	6.68、 412、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 8.93 (s, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.48-2.34 (m, 7H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.43-1.31 (m,

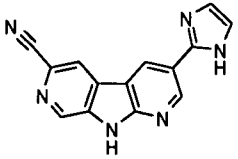
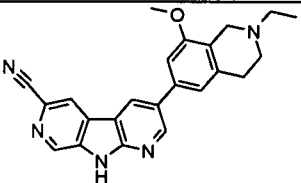
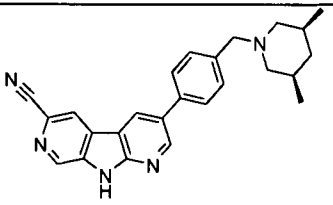
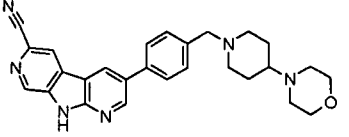
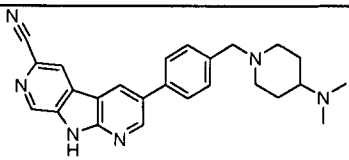
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	-1-基甲基-苯基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈					2H)。
60	 3-(3-乙氧基-4-哌啶-1-基甲 基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	6.78、 412、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.23 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 5H)。
61	 3-(3-氟-4-哌啶-1-基甲基- 苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	6.13、 386、 A	(DMSO-D ₆ 加TFA-D, 400 MHz): 9.22 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 1H)。
62	 3-(4-哌啶-1-基甲基-3-三氟 甲氧基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	G	D	B ⁴	6.91、 452、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (br s, 1H), 9.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.06-9.04 (m, 2H), 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.43-2.35 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H)。
63	 3-(3-甲氧基-5-哌啶-1-基甲 基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	6.37、 398、 A	(CDCl ₃ 加DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.91- 8.87 (m, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.53-2.39 (s, 4H), 1.69- 1.58 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H)。

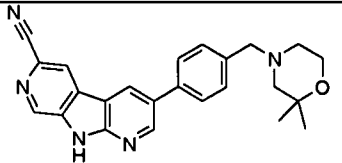
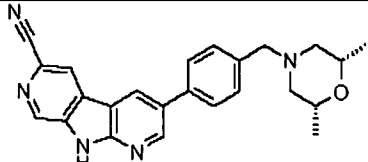
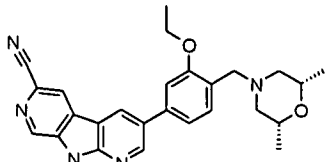
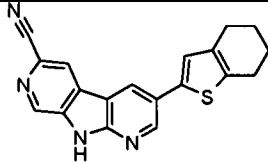
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
64	 3-[4-(3-羥基-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	5.39、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.83 (dd, J=10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 1H)。
65	 3-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ⁴	5.95、 386、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.81-4.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.80-1.67 (s, 2H)。
66	 3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異 喹啉-7-基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.53、 354、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.86 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
67	 3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異 喹啉-6-基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.68、 354、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

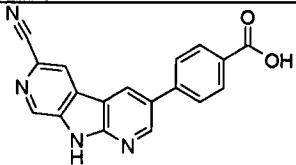
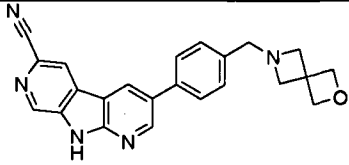
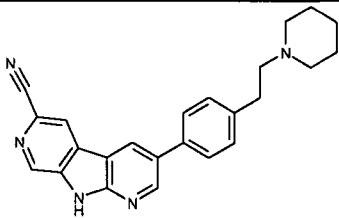
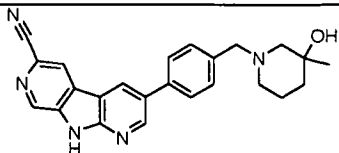
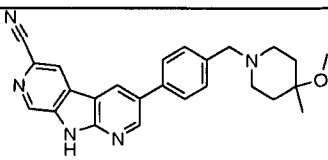
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
68	 3-[4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	6.58、 436、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H)。
69	 3-(4-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.68、 384、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.81-3.74 (m, 4H), 2.84-2.69 (m, 4H), 2.02-1.90 (s, 2H)。
70	 3-[4-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	6.11、 380、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.03-9.00 (m, 1H), 8.91-8.88 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.34 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 2H)。
71	 3-(4-氮雜環庚烷-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	6.36、 382、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02-9.00 (m, 1H), 8.91-8.89 (m, 1H), 8.71-8.68 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 5H), 1.74-1.62 (m, 3H)。
72	 3-[4-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苯基]-9H-二吡	G	D	B	6.31、 394、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H),

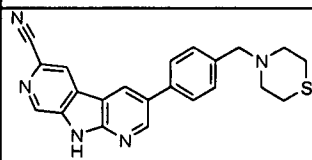
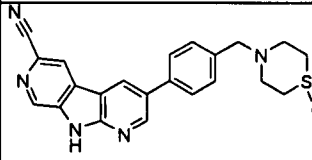
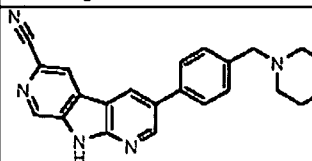
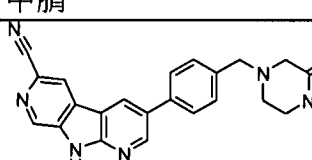
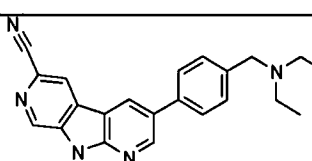
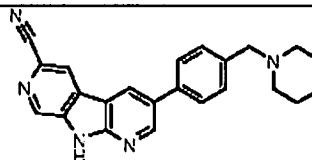
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	啉并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈					3.64-3.59 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H)。
73	 3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基 甲基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.89、 398、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.30- 2.21 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H)。
74	 3-[4-(4-羥基-4-甲基-哌啶- 1-基甲基)-苯基]-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	G	D	B	5.69、 398、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02-9.01 (m, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。
75	 1-[4-(6-氰基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)- 哌啶]-4-甲酰胺	G	D	B	5.58、 411、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H)。
76	 3-[4-(2-氧雜-7-氮雜-螺 [3.5]壬-7-基甲基)-苯基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.77、 410、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.48-2.31 (m, 4H), 1.97- 1.87 (m, 4H)。

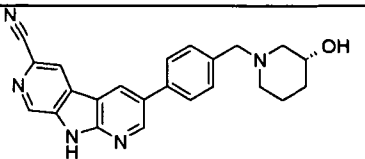
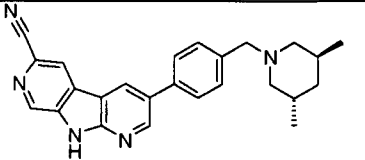
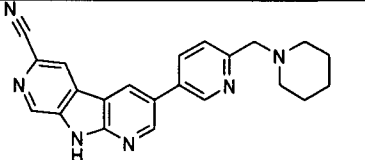
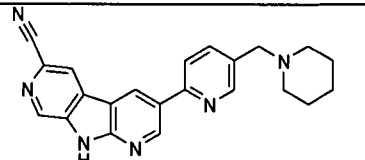
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
77	 3-[4-(4-氰基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.86、 393、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.77-2.66 (m, 3H), 2.49-2.36 (s, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H)。
78	 3-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	L、G	4.33、 275、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.98 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。
79	 3-咪唑-1-基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	Buchwald A	D	L ⁴	4.16、 261、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.21 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.12 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。
80	 3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	L ⁴	7.44、 275、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.88 (br s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。
81	 3-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	L ⁴	6.05、 276、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.16 (br s, 1H), 9.24-9.19 (m, 1H), 9.13-9.06 (m, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。
82	 3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	A ⁴	9.72、 329、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.86 (br s, 1H), 8.87-9.07 (m, 4H), 7.28 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H)。

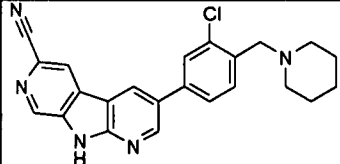
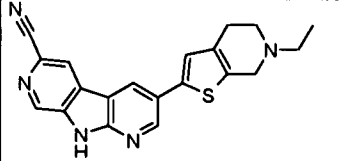
實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
83	 3-(1H-咪唑-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	D	L、B	4.32、 261、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.93 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (s, 1H)。
84	 3-(2-乙基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	D	L, B	6.04、 384、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.03 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.70 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
85	 3-[4-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	D	L、B	6.68、 396、 A	(DMSO-D ₆ 加TFA-D, 400 MHz): 13.00 (s, 1H), 9.15 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.07 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。
86	 3-[4-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	E ⁵	4.7、 453、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.17 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.97-8.96 (m, 1H), 8.65 (dd, J=2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.57 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H)。
87	 3-[4-(4-二甲胺基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶	F	D	E ³	4.6, 411, A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.84 (br s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.51 (s,

實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈					2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 2H)。
88	 3-[4-(2,2-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G ^a	D	R、 B ³	5.95、 398、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。
89	 3-[4-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G ^a	D	B ³	5.98、 398、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 6H)。
90	 3-[4-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-3-乙氧基-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G ^a	D	R、B	7.51、 442、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 9.02 (d, J=1. Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.51 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 6H)。
91	 3-(4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	D	A、 H ⁷	12.5、 331、 A；	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.90 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.3 Hz, 2H), 8.93 (d, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
92	 4-(6-氰基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)- 苯甲酸	F ^b	D	B ⁹ 、 H ⁹	7.93、 315、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.00 (s, 1H), 9.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H)。
93	 3-[4-(2-氧雜-6-氮雜-螺 [3.3]庚-6-基甲基)-苯基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	F ^c	D	H ³	5.57、 382、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (s, 1H), 9.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 4H), 3.56 (s, 2H)。
94	 3-[4-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B ³	6.23、 382、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.71- 1.62 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 2H)。
95	 (Z)-3-{5-[4-(3-羟基-3-甲基 -哌啶-1-基甲基)-苯基]-2- 甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-基}-2-亞甲胺基-丙烯 腈	G	D	E	5.48、 416 (M+18) 、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.40- 3.34 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.08 (s, 3H)。
96	 3-[4-(4-甲氧基-4-甲基-哌 啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	G	D	B	6.27、 412 (M+18) 、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.18 (s,

實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
						3H)。
97	 3-[4-(4-硫代嗎啉-4-基甲基- 苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.98、 386、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 4H)。
98	 3-[4-(1,1-二側氧基-1λ*6*- 硫代嗎啉-4-基甲基)-苯 基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	L、 B ^{3,1}	7.43、 418、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.97-2.89 (m, 4H)。
99	 3-[4-(1-側氧基-硫代嗎啉- 4-基甲基)-苯基]-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	G	D	B	5.34、 402、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.97-2.84 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 4H)。
100	 3-[4-(3-側氧基-哌嗪-1-基 甲基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B	5.50、 383、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H)。
101	 3-(4-二乙胺基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	G	D	B、 B ³	5.90、 356、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.66-2.54 (m, 4H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 6H)。
102	 3-[4-(4-二乙胺基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	G	D	B、 B ³	5.45、 384、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02-9.00 (m, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.51 (d,

實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	3-[4-((S)-3-羥基-哌啶-1-基 甲基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈					J=1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 1H)。
103	 3-[4-((R)-3-羥基-哌啶-1-基 甲基)-苯基]-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	B、 B ³	5.54、 384、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 9.02-9.00 (m, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37- 2.22 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.48- 1.37 (m, 1H)。
104	 3-[4-((3S,5S)-3,5-二甲基- 哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	G	D	B	7.17、 396、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 6H)。
105	 3-(6-哌啶-1-基甲基-吡啶- 3-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	B	R ³	5.51、 369、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.99 (s, 1H), 9.16 (dd, J=5.4, 2.3 Hz, 1H), 9.09-9.07 (m, 2H), 8.95-8.93 (m, 2H), 8.21 (dd, J=8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.56 (p, J=5.5 Hz, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H)。
106	 3-(5-哌啶-1-基甲基-吡啶- 2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	F	B	R ⁶	5.46、 369、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.99 (s, 1H), 9.48 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.36 (s,

實例	結構/名稱	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
						4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 2H)。
107	 3-(3-氯-4-哌啶-1-基甲基- 苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	G	D	R ^{3/7}	6.38、 402、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.71 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.89 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 4H)。
108	 3-(6-乙基-4,5,6,7-四氫-噻 吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	H	D	B	5.62、 360、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (br s, 1H); 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H); 8.96 (d, J=2.3 Hz, 1H); 8.95 (d, J=1.1 Hz, 1H); 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 3.64 (s, 2H); 2.76-2.66 (m, 4H); 2.57 (q, J=7.2 Hz, 2H); 1.11 (t, J=7.15 Hz, 3H)。

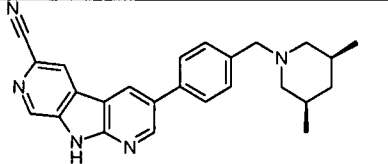
^a 1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)用作催化劑。

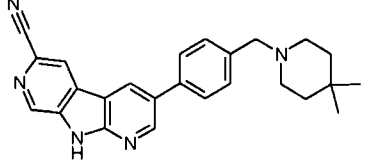
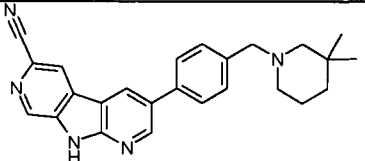
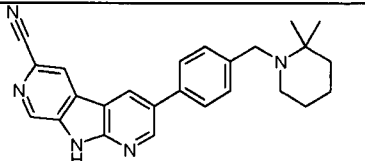
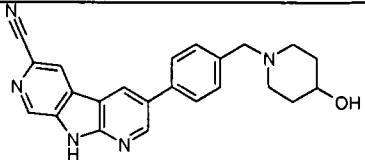
^b 芳基碘用於偶合。

^c THF用作溶劑。

表5中之實例之化合物係由市售胺使用以上所述之通用甲磺酸酯基置換方法來製備。

表5

實例	結構/名稱	甲磺酸 酯基置 換方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
109	 3-[4-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌 啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	A	NA	B	6.10、 396、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.00 (dd, J=1.1, 0.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.1, 0.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.55 (t, J=11 Hz, 2H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

實例	結構/名稱	甲磺酸 酯基置 換方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
110	 3-[4-(4,4-二甲基-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3- b; 4,3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	B	6.60、 396、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.01 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.56-2.48 (m, 4H), 1.47 (t, J=5.6 Hz, 4H), 0.96 (s, 6H)。
111	 3-[4-(3,3-二甲基-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3- b; 4,3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	L	6.34、 396、 A	(CDCl ₃ , 300 MHz): 10.69 (s, 1H), 9.12 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.26 (t, J=6.8 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H)。
112	 3-[4-(2,2-二甲基-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3- b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	2.31、 396、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.07 (br. s, 1H), 9.09 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 2H)。
113	 3-[4-(4-羥基-哌啶-1-基甲基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	B	5.41、 384、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H)。

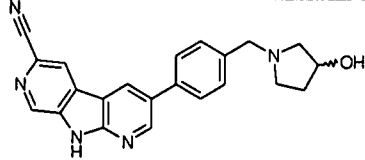
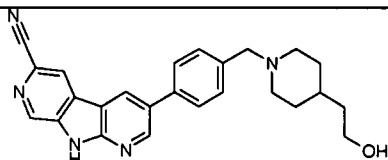
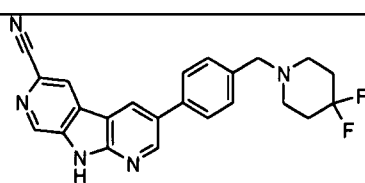
實例	結構/名稱	甲磺酸 酯基置 換方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
114	 3-[4-(3-羥基-吡咯啉-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	B	5.41、 370、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.02 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.74-3.54 (br. m, 1H), 2.94 (q, J=8.0 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.25 (dt, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H)。
115	 3-{4-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-基甲基]-苯基}-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	B ⁶	5.62、 412、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.68-2.49 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.52 (q, J=6.5 Hz, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H)。
116	 3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	D	L	5.93、 404、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 4H)。

表6中之實例之化合物係由炔烴使用以上所述之通用菌頭方法來製備。

表6

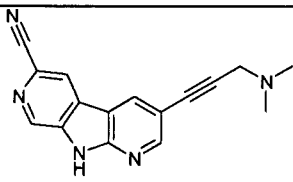
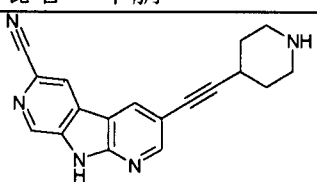
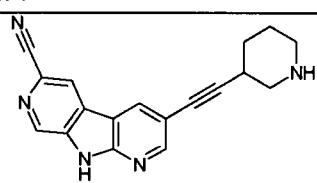
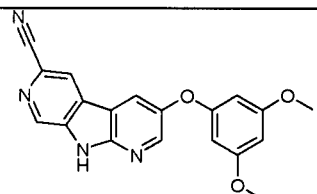
實例	結構/名稱	菌頭 偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
117	 3-(3-二甲胺基-丙-1-炔基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	A	NA	M	4.60、 276、 A	(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.18 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J=1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 0.94-0.98 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。
118	 3-哌啶-4-基乙炔基-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	A	A	I	5.22、 302、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H)。
119	 3-哌啶-3-基乙炔基-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	A	A	I	5.25、 302、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.10 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H)。

表7中之實例之化合物係由市售酚或芳基溴使用以上所述之通用烏爾曼方法來製備。

表7

實例	結構/名稱	烏爾 曼偶 合方 法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
120	 3-(3,5-二甲氧基-苯氧基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	A	D	I	10.1、 347、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.09 (s, 1H), 9.03 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.31 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H)。

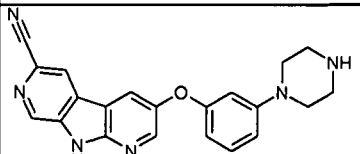
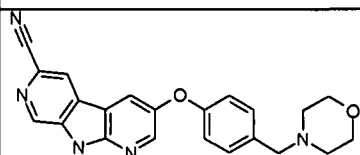
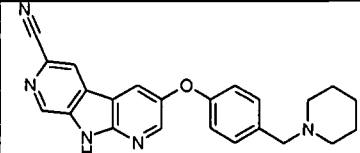
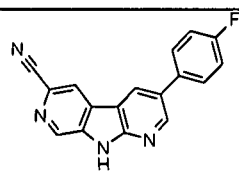
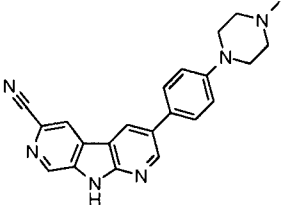
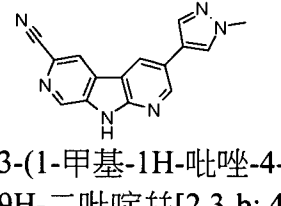
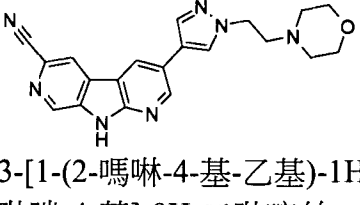
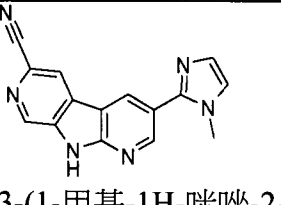
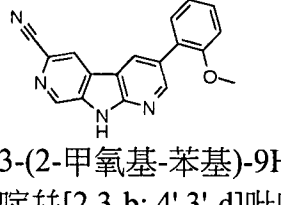
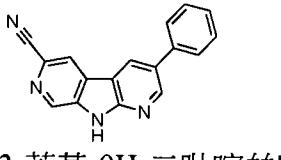
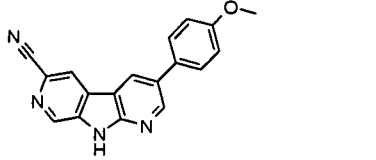
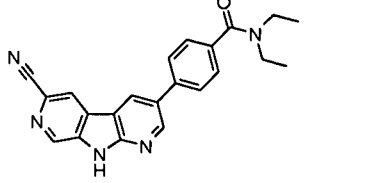
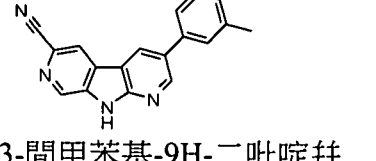
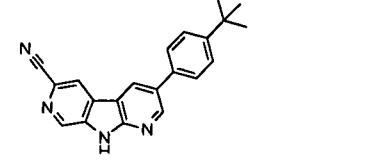
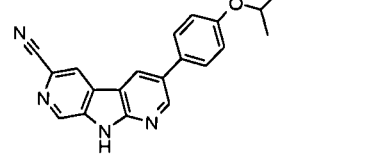
實例	結構/名稱	烏爾曼偶合方法	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
121	 3-(3-哌嗪-1-基-苯氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	A	B	6.1、 371、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.98 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.84 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 4H), 3.18-3.12 (m, 4H)。
122	 3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	A	B	5.7、 386、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.03 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.35 (t, J=4.2 Hz, 4H)。
123	 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	D	B	6.0、 384、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 9.03 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.43-1.33 (d, J=7.2 Hz, 2H)。

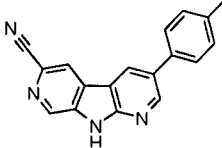
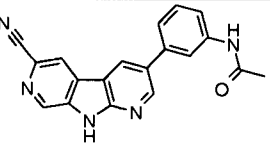
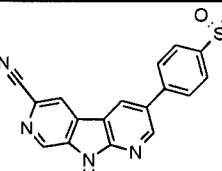
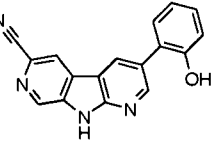
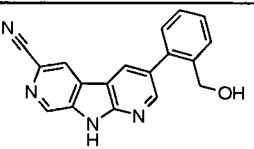
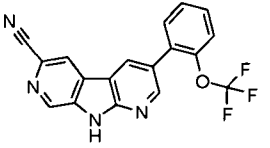
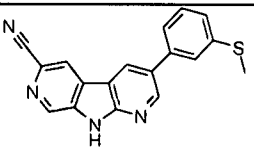
表8中之實例之化合物係由市售醯酸製備。

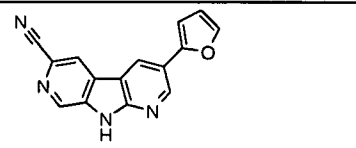
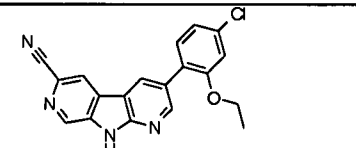
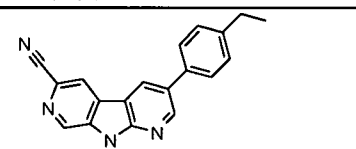
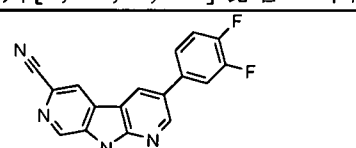
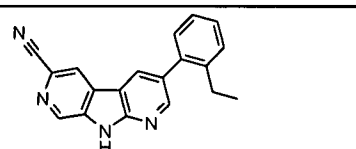
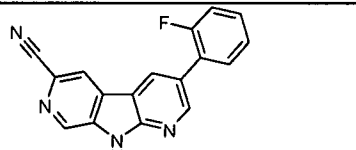
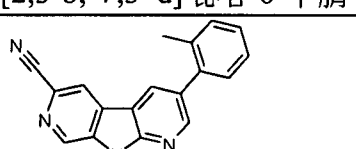
表8

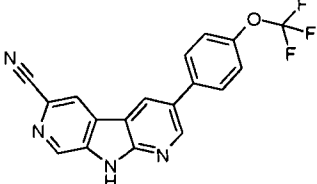
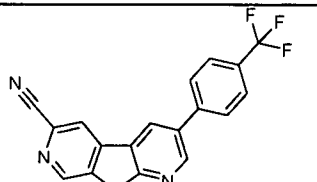
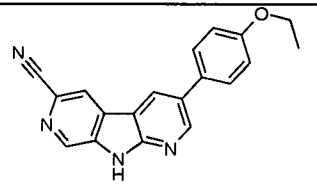
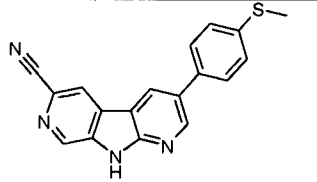
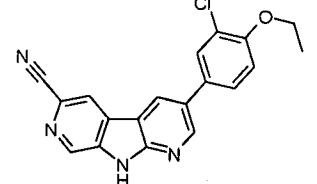
實例	結構/名稱	偶合方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
124	 3-(4-氟-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	B、H	9.94、 289、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.09-9.00 (m, 3H), 8.95-8.90 (m, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H)。

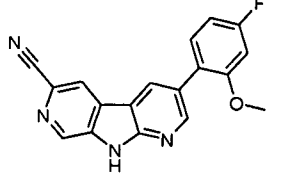
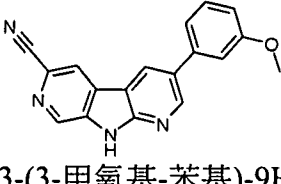
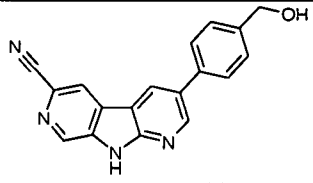
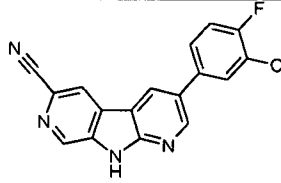
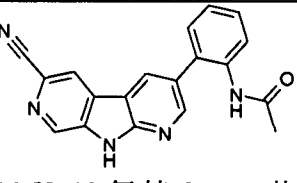
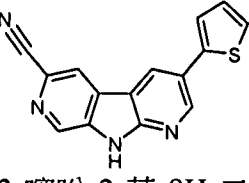
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
125	 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	B	5.66、 369、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.84 (s, 1H), 9.03-8.93 (m, 4H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。
126	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	G ⁴	6.90、 275、 A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.79 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。
127	 3-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	D	5.0、 374、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.98 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.5 Hz, 4H), 2.79 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.46 (m, 4H)。
128	 3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	史帝爾A	D	4.1、 275、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.52 (brs, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.18 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H)。
129	 3-(2-甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.17、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 3.77(s, 3H)。
130	 3-苯基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.18、 271、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.06-9.01 (m, 3H), 8.99-8.91 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H)。

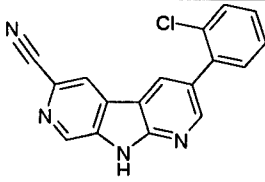
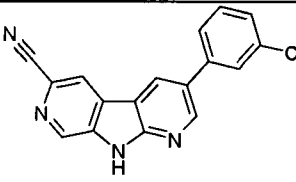
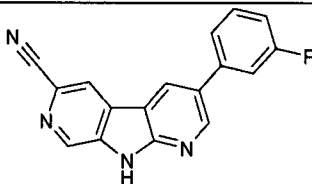
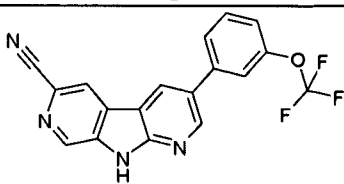
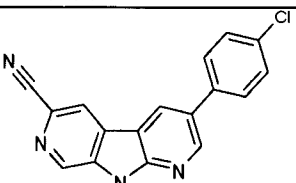
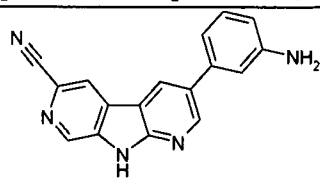
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
131	 3-(4-甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.42、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.15-8.89 (m, 4H), 7.70 (br, 2H), 7.12 (br, 2H), 3.75 (s, 3H)。
132	 4-(6-氘基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-N,N-二乙基-苯甲醯胺	C	製備型 HPLC	1.20、 370、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49-7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 1.20-1.08 (m, 6H)。
133	 3-間甲苯基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.25、 285、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.90 (s, 1H), 9.04-8.97 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 7.06-7.56 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H)。
134	 3-(4-第三丁基-苯基)-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.40、 327、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.03-9.02 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.73-7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H)。
135	 3-(4-異丙氧基-苯基)-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.28、 329、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.01-8.91 (m, 4H), 7.70-7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07-7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 1.29-1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H)。
136	 3-(3-羟基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.26、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.28 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.61 (s, 2H)。

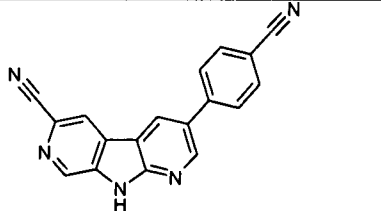
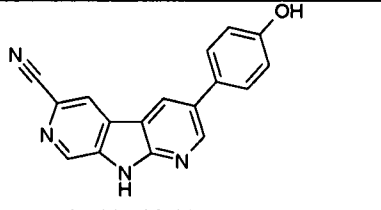
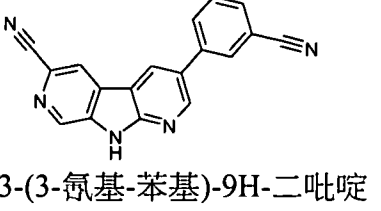
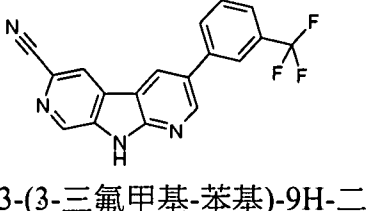
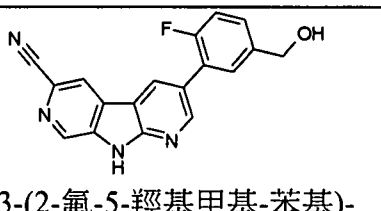
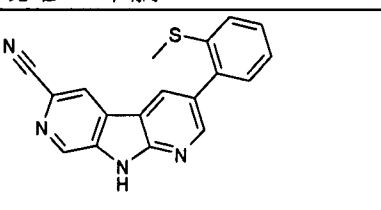
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
137	 3-(對甲苯基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.24、 285、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04-8.93 (m, 4H), 7.70-7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35-7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。
138	 N-[3-(6-氰基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-苯 基]-乙醯胺	C	製備型 HPLC	1.27、 328、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.04-8.98 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)。
139	 3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.26、 349、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)。
140	 3-(2-經基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.05、 287、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H)。
141	 3-(2-經基甲基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	C	製備型 HPLC	1.02、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.69-7.44 (m, 3H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.53-4.52 (d, J=5.2 Hz, 2H)。
142	 3-(2-三氟甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.25、 355、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H)。
143	 3-(3-甲基硫基-苯基)-9H-二	C	製備型 HPLC	1.24、 317、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 2.57 (s,

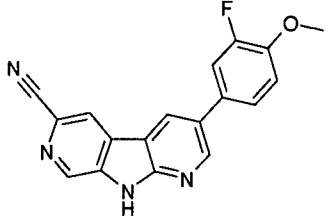
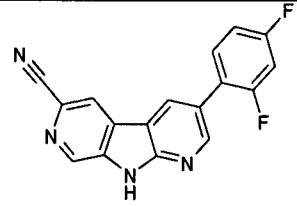
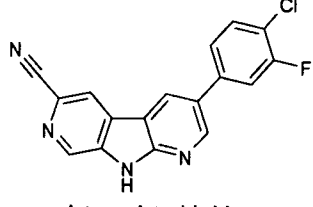
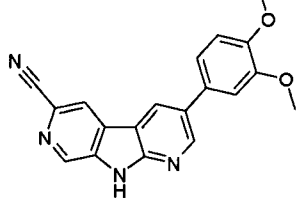
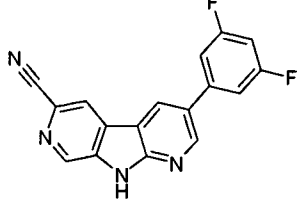
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈				3H)。
144	 3-呋喃-2-基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.10、 261、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.00-8.99 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.06-7.05 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H)。
144	 3-(4-氯-2-乙氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.30、 349、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.18-7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H)。
145	 3-(4-乙基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.56、 299、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 3H)。
146	 3-(3,4-二氟-苯基)-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	C	製備型 HPLC	1.48、 307、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.04-9.03 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H)。
147	 3-(2-乙基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.27、 299、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 3H)。
148	 3-(2-氟-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.29、 289、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96-8.94 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H)。
149	 3-(2-甲基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.22、 285、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

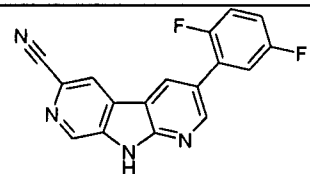
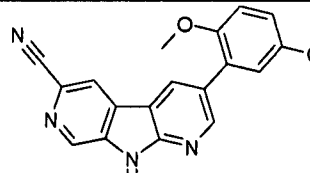
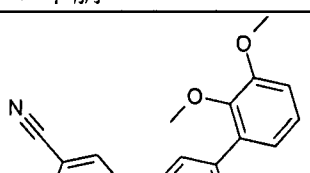
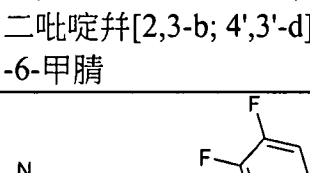
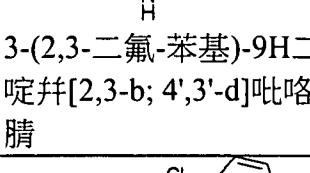
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	3-鄰甲苯基-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈				
150	 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.56、 355、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H)。
151	 3-(4-三氟甲基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	C	製備型 HPLC	1.54、 339、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.25 (s, 1H), 9.16-9.12 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H)。
152	 3-(4-乙氧基-苯基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	C	製備型 HPLC	1.23、 315、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.73-7.71 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 3H)。
153	 3-(4-甲基硫基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	C	用THF 及甲醇 洗滌	1.24、 317、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43-7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)。
154	 3-(3-氯-4-乙氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.27、 323、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.73 (s, 1H), 8.89-8.82 (m, 3H), 8.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13-7.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H)。

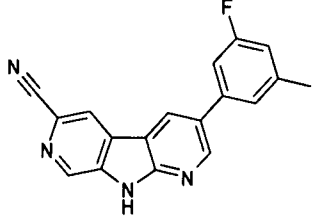
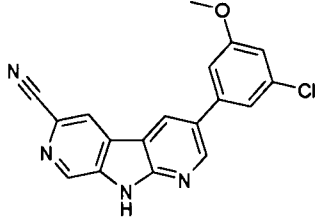
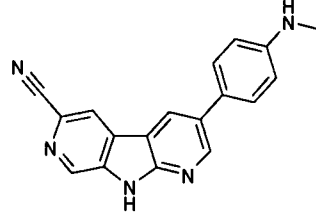
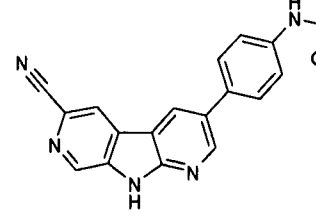
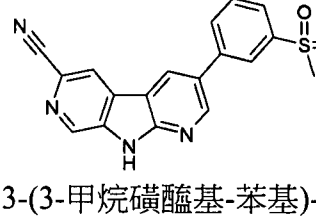
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
155	 3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.48、 319、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)。
156	 3-(3-甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.44、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.96 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)。
157	 3-(4-羥基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.24、 301、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.11-9.08 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.35-5.20 (s, 1H), 4.65 (s, 2H)。
158	 3-(3-氯-4-氟-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.24、 317、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03-9.02 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H)。
159	 N-[2-(6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-苯基]-乙醯胺	C	製備型 HPLC	1.22、 328、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01(s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 1.93 (s, 3H)。
160	 3-噻吩-2-基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用THF 及甲醇 洗滌	1.46、 277、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.13 (s, 1H), 9.23- 9.21 (m, 3H), 9.19-9.15 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H)。

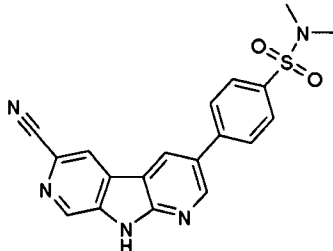
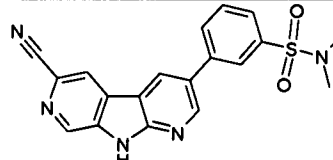
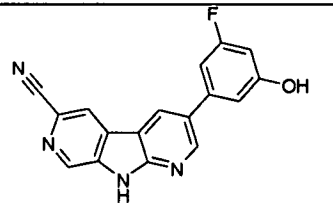
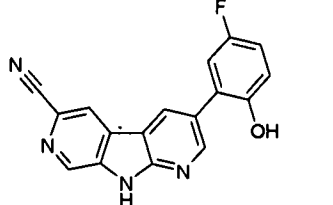
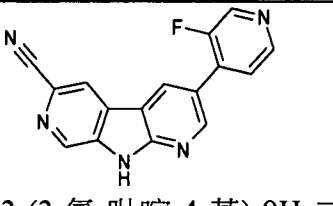
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
161	 3-(2-氯-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用THF 及甲醇 洗滌	1.33、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.63-7.16 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H)。
162	 3-(3-氯-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用THF 及甲醇 洗滌	1.28、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.02-9.01 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H)。
163	 3-(3-氟-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用甲醇 洗滌	1.31、 289、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95-8.94 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H)。
164	 3-(3-三氟甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.57、 355、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.73-7.41 (m, 1H)。
165	 3-(4-氯-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用THF 及甲醇 洗滌	1.57、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H)。
166	 3-(3-胺基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用甲醇 洗滌	0.83、 286、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.07-9.03 (m, 2H), 8.95-8.94 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.62 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H)。

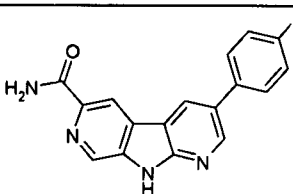
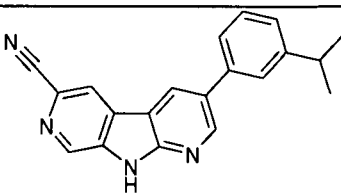
實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
167	 3-(4-氰基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用甲醇 及DMF 洗滌	1.12、 296、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 4H)。
168	 3-(4-羥基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用甲醇 洗滌	1.13、 287、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.80 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.60-7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.90-6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H)。
169	 3-(3-氰基-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	用甲醇 及DMF 洗滌	無	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.10 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.26-9.22 (m, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 1H)。
170	 3-(3-三氟甲基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	C	自DMF 中沈澱	1.39、 339、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.79 (s, 2H)。
171	 3-(2-氟-5-羥基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	C	製備型 HPLC	1.30、 319、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.83(s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.55-4.54 (d, J=5.6 Hz, 2H)。
172	 3-(2-甲基硫基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.34、 317、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
173	 3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.50、 319、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)。
174	 3-(2,4-二氟-苯基)-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 洗滌接 著藉由 製備型 HPLC 進一步 純化	1.32、 307、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H)。
175	 3-(4-氯-3-氟-苯基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.41、 323/ 325、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.04-9.01 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H)。
176	 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.11、 331、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.02-8.97 (m, 3H), 8.88 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.08-7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78(s, 3H)。
177	 3-(3,5-二氟-苯基)-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 洗滌	1.35、 307、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.16 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
178	 3-(2,5-二氟-苯基)-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 洗滌	1.20、 307、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H)。
179	 3-(2,5-二甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.29、 331、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.87 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.11-7.09 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。
181	 3-(2,3-二甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.28、 331、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。
182	 3-(2,3-二氟-苯基)-9H二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 洗滌	1.32、 307、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H)。
183	 3-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.24、 335、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.19 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
184	 3-(3-氟-5-甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.27、 303、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50-7.47 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.11-7.09 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。
185	 3-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	用甲醇 及DMF 洗滌	1.40、 335、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.11 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.22-9.19 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.04 (s, 3H)。
186	 N-[4-(6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-苯基]-乙醯胺	D	製備型 HPLC	0.98、 328、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.92 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 2.07 (s, 3H)。
187	 N-[4-(6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-苯基]-甲烷磺醯胺	D	用THF 及水、 接著 MeCN 洗滌	1.15、 364、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.01-9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36-7.33 (d, J=8.4, 2H), 3.02 (s, 3H)。
188	 3-(3-甲烷磺醯基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.15、 349、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 3.33 (s, 3H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
189	 4-(6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-N,N-二 甲基-苯磺醯胺	C	製備型 HPLC	1.11、 378、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91-7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H)。
190	 3-(6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基)-N,N-二 甲基-苯磺醯胺	C	製備型 HPLC	1.22、 378、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.01 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 2.68 (s, 6H)。
191	 3-(3-氟-5-羥基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.21、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.92 (s, 1H), 9.04-9.00 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.62-6.59 (m, 1H)。
192	 3-(5-氟-2-羥基-苯基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	D	用甲醇 洗滌	1.21、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.86 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94-8.92 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H)。
193	 3-(3-氟-吡啶-4-基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	D	用甲醇 洗滌	1.06、 290、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.15 (s, 1H), 9.14(s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.00-8.99 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H)。

實例	結構/名稱	偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
194	 3-(4-羥基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺	C	製備型 HPLC	0.85、 305、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.91-6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H)。
195	 3-(3-異丙基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	製備型 HPLC	0.98、 313、 C	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.96 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30-7.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 1.28-1.27 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

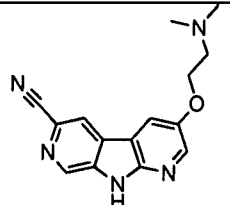
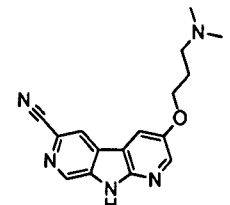
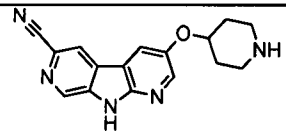
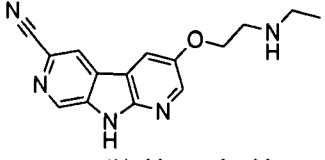
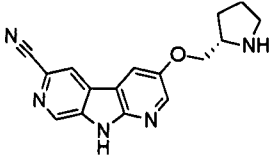
用於表8中之製備型HPLC條件：

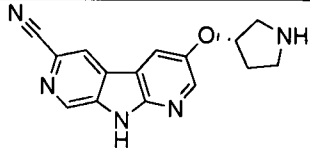
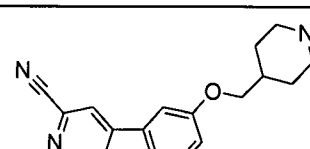
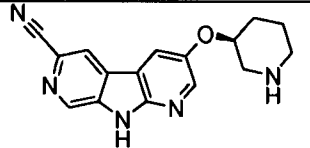
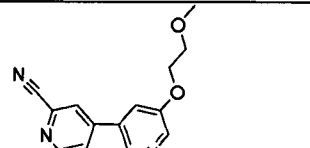
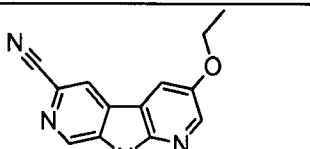
裝備有 YMC s-5 μ RP管柱(12 μ m，250×20 mm；流速，15 mL/min；溶劑A：0.1% TFA/水；溶劑B：0.1% TFA/CH₃CN；梯度：經13 min 30%-60%之B；UV偵測器溶離份收集之自動純化系統。

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A%	溶劑B%
0	15	30	70
12	15	60	40
12.2	18	100	0
15.2	18	100	0
17	15	30	70

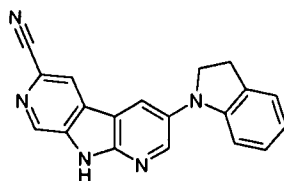
表9中之實例之化合物係經由以上所述之通用光延方法、繼之以通用去保護方法製備。

表9

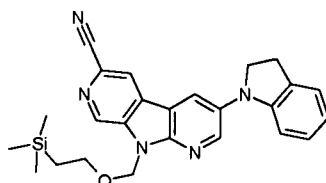
實例	結構/名稱	光延 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
196	 3-[2-(二甲氨基)乙氧基]-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	B	F	I	2.70、 282、 E	(400 MHz, DMSO-D ₆): 12.66 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H)。
197	 3-[3-(二甲氨基)丙氧基]-9H 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	B	F	I	2.79、 296、 E	(400 MHz, DMSO-D ₆): 12.65 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94 (p, J=6.8 Hz, 2H)。
198	 3-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡 啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	B	F	I	6.46、 294、 D	400 MHz, DMSO-D ₆): 8.93 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43-8.35 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.99 (dt, J=12.9, 4.1 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)。
199	 3-(2-(乙氨基)乙氧基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	B	F	I	6.04、 282、 D	(400 MHz, DMSO-D ₆): 8.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 4.18 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
200	 3-(吡咯啉-2-基甲氧基)-9H- 二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	B	F	I	2.77、 294、 E	(500 MHz, DMSO-D ₆): 8.99 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.58 (m, 1H)。

實例	結構/名稱	光延 方法	去保護 方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
201	 3-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	F	I	2.65、 280、 E	(400 MHz, DMSO-D ₆): 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.00 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=12.4, 5.2 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H)。
202	 3-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	F	I	7.06、 322、 D	(400 MHz, DMSO-D ₆): 12.65 (s, 1H), 8.98 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.86 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 2.84 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13- 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H)。
203	 3-(哌啶-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	F	I	6.48、 294、 D	(400 MHz, DMSO-D ₆): 8.96 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。
204	 3-(2-甲氧基乙氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	F	I	9.04、 269、 D	(400 MHz, DMSO-D ₆): 12.66 (s, 1H), 8.98 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。
205	 3-乙氧基-9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	F	I	10.53、 239、 D	(400 MHz, DMSO-D ₆): 8.96 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

實例206：3-(2,3-二氫吡啶-1-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

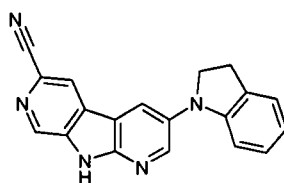


步驟1：3-(2,3-二氫-吡啶-1-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將吡啶啉(67 mg, 0.56 mmol)添加至3-溴-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(210 mg, 0.52 mmol)、磷酸三鉀(164 mg, 0.77 mmol)及二環己基-(2',6'-二異丙氧基-聯苯-2-基)-膦(88 mg, 0.19 mmol)於無水甲苯(5.0 mL)中之溶液中。用氮氣將反應混合物除氣10分鐘，在110°C下加熱18 h且接著使其冷卻至周圍溫度。將所得混合物傾入水(40 mL)中且用DCM(2×40 mL)萃取。分離經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於環己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化所得殘餘物且用乙醚/戊烷濕磨經分離固體且風乾以得到呈黃色粉末狀之標題化合物(124 mg, 54%)。LCMS(方法B)： $R_T=4.83$ min, $M+H^+=442$ 。

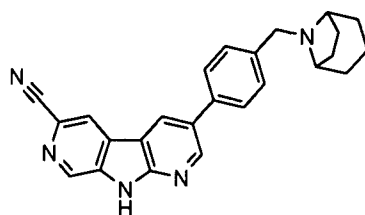
步驟2：3-(2,3-二氫吡啶-1-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



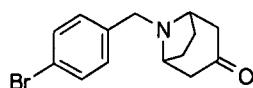
對3-(2,3-二氫吡啶-1-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二

吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(124 mg)施用通用去保護方法A。藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-20% MeOH)、接著HPLC(經30 min 20-90% MeCN, 15 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈橙色固體狀之標題化合物(10.5 mg)。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 12.70 (s, 1H), 9.00 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.76 (td, J=7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=8.4 Hz, 2H)。LCMS(方法A): R_T=10.52 min, M+H⁺=311。

實例207: 3-[4-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



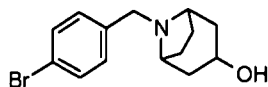
步驟1: 8-(4-溴苄基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-酮



將1-溴-4-溴甲基苯(0.39 g, 1.56 mmol)、三乙胺(0.45 mL, 3.20 mmol)及8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮(0.33 mL, 2.32 mmol)於THF(10 mL)中之經攪拌溶液在回流下加熱5 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度且藉由過濾移除固體。減壓濃縮濾液以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 50 g管柱、Biotage, 於乙酸乙酯中之0-100% DCM)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(400 mg, 90%)。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): 7.48-7.43 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.66 (dd, J=16.0, 4.3 Hz, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.66-1.56 (s, 2H)。LCMS(方法B): R_T=1.86 min,

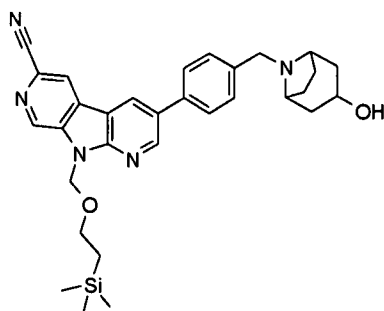
$M+H^+=294/296$ 。

步驟2：8-(4-溴苄基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇



將硼氫化鈉(95 mg, 1.50 mmol)添加至8-(4-溴苄基)-8-氮雜雙環-[3.2.1]辛-3-酮(0.22 g, 0.75 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中且將反應混合物攪拌30分鐘。用水(10 mL)稀釋反應物且萃取至DCM(3×20 mL)中。用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(200 mg, 90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.43 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.16-1.40 (m, 8H)。LCMS(方法B)：R_T=1.90 min, $M+H^+=296/298$ 。

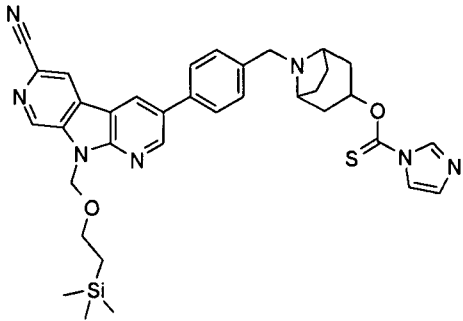
步驟3：3-[4-(3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苯基]-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(217 mg, 0.48 mmol)、8-(4-溴苄基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇(157 mg 0.53 mmol)、肆(三苯基膦)鈹(0)(33 mg, 5 mol%)及碳酸銨(157 mg, 0.48 mmol)於DME(5 mL)、IMS(2 mL)及水(1.3 mL)之混合物中之經除氣混合物在微波照射下在100℃下加熱30分鐘。藉由急驟層析(二氧化矽, 50 g管柱, Biotage, 於DCM中之0-5%(於MeOH中之2 N氨))純化經冷卻反應混合物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(155 mg, 60%)。¹H NMR

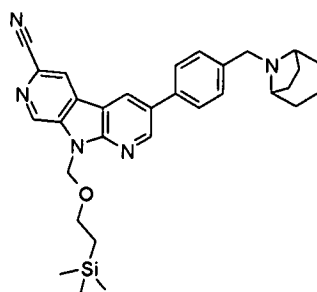
(CDCl₃, 300 MHz): 9.21-9.17 (m, 1 H), 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 2H), 2.20-1.60 (m, 10H), 0.95 (t, J=8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS(方法B)：R_T=2.92 min, M+H⁺=540。

步驟4：咪唑-1-硫代碳酸O-(8-{4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基]-苄基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)酯



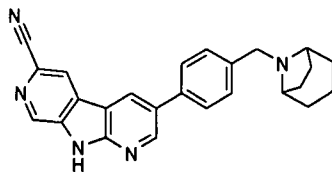
將3-[4-(3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苄基]-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(155 mg, 0.29 mmol)、DMAP(5 mg, 催化)及*N,N'*-硫羰基二咪唑(455 mg, 8.76 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液在回流下加熱12 h。藉由急驟層析(二氧化矽, 50 g管柱, Biotage, 於DCM中之0-5% MeOH)純化經冷卻反應混合物以得到呈白色固體狀之標題化合物(182 mg, 97%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.28-9.25 (m, 1H), 9.04 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 8.51 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 7.81-7.61 (m, 5H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.76-3.61 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 4H), 2.13-1.93 (m, 5H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS(方法B)：R_T=3.13 min, M+H⁺=650。

步驟5：3-[4-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苄基]-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



在氬氣氛圍下向咪唑-1-硫代碳酸O-(8-{4-[6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3-基]-苄基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)酯(182 mg, 0.28 mmol)及AIBN(60 mg, 0.36 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加氫化三丁基錫(0.58 mL, 1.85 mmol)。添加完成後，在110℃下加熱反應物15分鐘接著使其冷卻至周圍溫度。真空濃縮混合物且藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，Biotage，於DCM中之0-5% MeOH)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(123 mg, 84%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.26 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.16-1.40 (m, 10H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS(方法B)：R_T=2.96 min, M+H⁺=524。

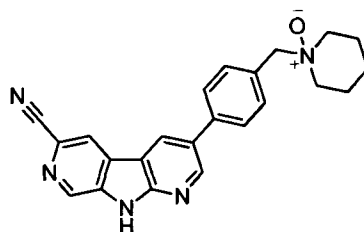
步驟6：3-[4-(3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



3-[4-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-苄基]-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(120 mg, 0.23 mmol)於TBAF(1 N於THF中，3 mL)中之溶液，且將反應混合物在55℃下加熱16 h。接著真空濃縮混合物且藉由急驟管柱層析(二氧化矽，50 g管柱，Biotage，於DCM中之0-20% MeOH)純化所得殘餘物以

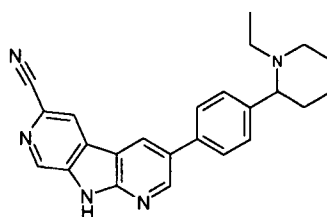
得到呈奶白色固體狀之標題化合物(85 mg, 94%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 6H)。LCMS(方法 A): R_T=6.31 min, M+H⁺=394。

實例208：6-氰基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-N-氧化物

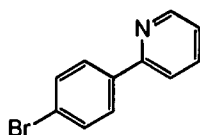


將6-氰基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(110 mg, 0.30 mmol)及3-苯基-2-(苯磺酰基)噁吡丙啉(102 mg, 0.39 mmol)於DCM(5.8 mL)中之混合物在室溫下攪拌2 h。藉由過濾收集固體且用DCM(3×20 mL)洗滌以得到亮黃色固體(100 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.34 (m, 2H)。LCMS(方法 D): R_T=8.82 min, M+H⁺=384。

實例209：3-[4-(1-乙基-哌啶-2-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

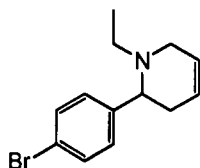


步驟1：2-(4-溴苯基)吡啶



將1,4-二溴苯(5.90 g, 25.0 mmol)溶解於無水乙醚(40 mL)中且用氫氣沖洗，之後使溶液冷卻至 -78°C 且以維持溫度低於 -70°C 之速率逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，10.2 mL, 25.6 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌30分鐘，接著逐滴添加2-氟吡啶(1.72 mL, 20.0 mmol)且在 -78°C 下繼續攪拌1 h，接著使反應混合物溫至室溫且攪拌1 h。將反應混合物傾入水(50 mL)中且用乙醚(3×50 mL)萃取。用5% HCl(3×200 mL)洗滌經合併之有機層，接著藉由添加氫氧化鉀將水相之pH值調節至10，且用乙醚(3×200 mL)萃取水相。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且蒸發以得到標題化合物(2.7 g, 58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.71-8.66 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H)。

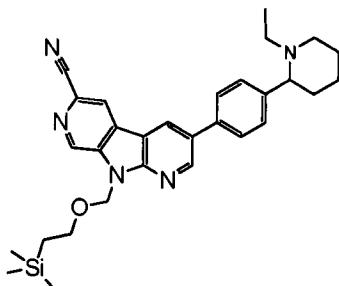
步驟2：2-(4-溴苯基)-1-乙基-1,2,3,6-四氫吡啶



向2-(4-溴苯基)吡啶(2.7 g, 11.5 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加碘化乙烷(1.9 mL, 23.1 mmol)且將反應混合物加熱至 80°C 歷時16 h。使混合物冷卻，接著蒸發且將所得殘餘物溶解於甲醇(100 mL)中，之後逐份添加硼氫化鈉(1.5 g, 39.2 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌1 h，接著蒸發且添加飽和碳酸鈉水溶液。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發，接著藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 100 g管柱，於環己烷中之50%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到標題化合物(0.9 g, 29%)，其未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.47-7.42 (m, 2H),

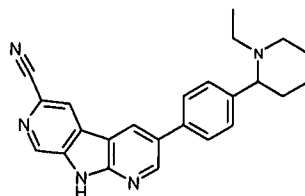
7.24-7.19 (m, 2H), 5.86-5.74 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64-2.46 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟3：3-[4-(1-乙基哌啶-2-基)-苯基]-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



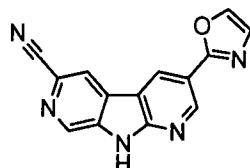
將2-(4-溴苯基)-1-乙基-1,2,3,6-四氫吡啶(0.13 g, 0.49 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(0.20 g, 0.44 mmol)、碳酸銨(0.15 g)及肆(三苯基膦)鈰(0)(30 mg)於DME(5 mL)、IMS(2 mL)及水(1.3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140℃下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著藉由急驟層析(二氧化矽，Biotage 50 g管柱，0-100%(於DCM中之5%甲醇))純化以得到無色殘餘物(95 mg)。將所得殘餘物溶解於IMS(10 mL)中且將燒瓶用氮氣除氣。添加鈰/碳(10重量%，11 mg)，將反應混合物置於氮氣氛圍下且攪拌16 h。藉由過濾移除固體且蒸發濾液以得到標題化合物(85 mg)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (CHCl₃, 400 MHz,): 9.18 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.68-7.61(m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 1.05-0.78 (m, 3H), -0.07 (s, 9H)。

步驟4：3-[4-(1-乙基哌啶-2-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-[4-(1-乙基-哌啶-2-基)-苯基]-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(75 mg, 0.147 mmol)於TBAF(1 M於THF中, 1.5 mL, 1.47 mmol)中之溶液在55℃下加熱16 h。真空濃縮反應混合物且使所得殘餘物在水與乙酸乙酯之間分溶。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發以得到黃色固體。藉由急驟層析(二氧化矽, Biotage 50 g管柱, 0-100%(於DCM中之10%甲醇))純化所得固體以得到標題化合物(11 mg, 20%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.89 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.63-1.20 (m, 3H), 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LCMS(方法A): R_T=6.23 min; M+H⁺=382。

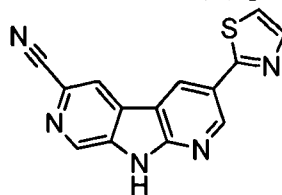
實例210：3-(噁唑-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(101 mg, 0.369 mmol)及氯化鋰(46.9 mg, 1.11 mmol)於DMF(0.63 mL)中之溶液用DIPEA(161 μL, 0.922 mmol)及2-(三正丁基錫烷基)噁唑(232 μL, 1.11 mmol)處理, 且接著藉由氮氣鼓泡除氣5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈹(0)(21.3 mg, 18.4 μmol, 5.0 mol%)且將混合物在165℃下加熱15小

時。使混合物冷卻且在周圍溫度下用飽和氟化鉀水溶液處理。藉由過濾移除所得固體且用於DCM中之20%甲醇及水洗滌。經由矽藻土墊過濾濾液，用於DCM中之20%甲醇洗滌。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20%甲醇中，且真空濃縮經合併之有機相。在超音波處理及加熱下將殘餘物溶解於AcOH中，趁熱過濾且使其冷卻。將所得懸浮液用水處理，且接著過濾以收集灰褐色固體，將該固體再溶解於DMF中且藉由製備型HPLC [2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質)]純化以得到棕褐色固體(43.5 mg, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.26 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.43 (m, 1H)。LCMS(方法D): R_T=8.29 min, M+H⁺=262。

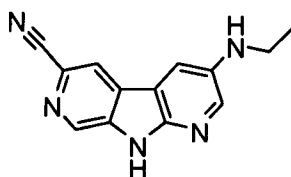
實例211：3-(噻唑-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



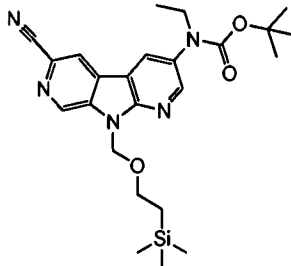
將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(100 mg, 0.366 mmol)及氯化鋰(46.6 mg, 1.10 mmol)於DMF(0.63 mL)中之溶液用DIPEA(159 μL, 0.915 mmol)及2-(三正丁基錫烷基)噻唑(345 μL, 1.10 mmol)處理，且接著藉由氮氣鼓泡除氣5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(21.2 mg, 18.3 μmol, 5.0 mol%)且將混合物在165℃下加熱15小時。使混合物冷卻且在周圍溫度下用飽和氟化鉀水溶液處理。藉由過濾移除所得固體且用於DCM中之20%甲醇及水洗滌。經由矽藻土墊過濾濾液，用於DCM中之20%甲醇洗滌。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20%甲醇中，且真空濃縮經合併之有機相。在超音波處理及加熱下將殘餘物溶解於AcOH中，趁熱過濾且使其冷卻。將所得懸浮液用水處理且接著過濾以收集奶白色固體。藉由製備型HPLC [0-30%

MeCN/水(用0.1%甲酸改質)]純化此固體以得到奶白色固體粉末(5.0 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=3.2 Hz, 1H)。LCMS(方法D): R_T=9.31 min, M+H⁺=278。

實例212: 3-乙胺基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

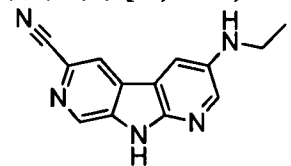


步驟1: 3-(第三丁基羰基)乙胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



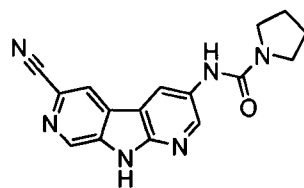
向3-第三丁基-羰基胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(108 mg, 0.25 mmol)於THF(2.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(14.2 mg, 0.59 mmol)。鼓泡停止之後，添加碘乙烷(47.3 μL, 0.592 mmol)且將反應混合物在55℃下加熱隔夜。用水及EtOAc稀釋經冷卻反應混合物，分離各層，且將水相萃取至EtOAc中。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中且吸收至矽膠上以藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g; 管柱, Biotage; 於庚烷中之1-50% EtOAc)純化以得到呈黏稠黃色油狀之標題化合物(96 mg, 83%)。

步驟2: 3-乙胺基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

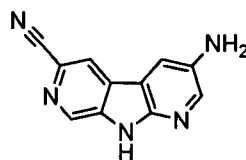


將3-(第三丁基羰基)乙胺基-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(161 mg, 0.345 mmol)於1,4-二噁烷(500 μ L)中之溶液用48%氫溴酸水溶液(500 μ L)處理且在75°C下加熱10 min。用6 N氫氧化鈉水溶液將經冷卻反應混合物鹼化至pH 12且接著藉由逐滴添加1 N鹽酸調節至pH 7-9。經由離心收集固體，棄去水性上清液，且將固體溶解於1-2 mL DMSO中且藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1 % NH_4OH)中之5-85% MeCN, 35 mL/min)純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(22 mg, 26%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 500 MHz): 8.89 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.76 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LCMS(方法E): $R_T=2.69$ min, $M+H^+=238.1$ 。

實例213：3-(1-吡咯啶基羰基胺基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

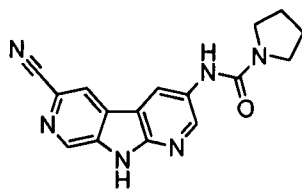


步驟1：3-胺基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



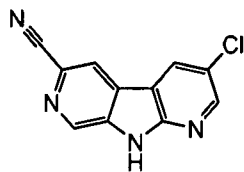
將3-第三丁基-羰基胺基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(101 mg, 0.229 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之溶液用4 M HCl於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液處理。1 h之後，將另一部分於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之4.0 M HCl添加至反應混合物中。在周圍溫度下4.5 h之後，蒸發溶劑以得到橙色固體(70 mg, 定量產率)。該固體未經純化即使用。

步驟2：3-(1-吡咯啉基羰基胺基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-胺基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(47.9 mg, 0.229 mmol)於吡啶(6.1 mL)中之溶液用吡咯啉-1-羰基氯(83.4 μ L, 0.755 mmol)處理且在60°C下加熱4 h。將經冷卻反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理，接著用於DCM中之20% MeOH及水稀釋。分離各層，用於DCM中之20% MeOH萃取水相，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM/甲醇中，吸收至矽膠上，且藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，Biotage，於DCM(含有0.1% 7 N氨之MeOH溶液)中之1-20%甲醇)純化。收集適當溶離份得到黃色固體，藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1% NH_4OH)中之5-85% MeCN, 35 mL/min)進一步純化該固體以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(8.0 mg, 11%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.92 (m, 2H)。LCMS(方法E): $R_T=3.36$ min, $M+H^+=307$ 。

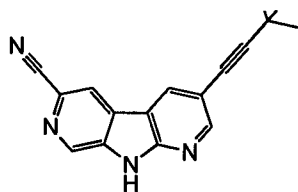
實例214：3-氯-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



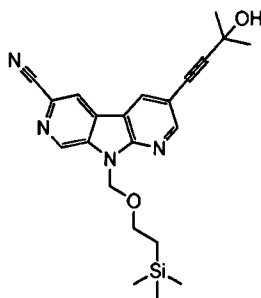
將3-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(24.2 mg, 67.4 μ mol)於THF(1.3 mL)中之溶液用TBAF(398 μ L, 1.35 mmol)處理且加熱至60°C歷時2 h。使反應混合物冷卻至周圍

溫度且真空移除溶劑。將所得殘餘物溶解於DCM/EtOAc中，吸收至矽膠上，且藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，Biotage，於DCM(含有0.1% 7 N氨之MeOH溶液)中之1-20%甲醇)純化。收集適當溶離份得到固體，藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1% NH₄OH)中之5-85% MeCN，35 mL/min)進一步純化該固體以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(10 mg，66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 13.07 (s, 1H), 9.05 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H). LCMS(方法E): R_T=3.98 min, M+H⁺=229.

實例215：3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



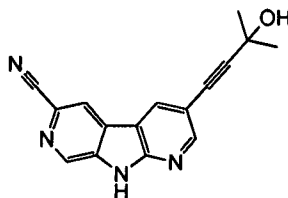
步驟1：3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



在經火焰乾燥之燒瓶中，將3-溴-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(203 mg，0.503 mmol)及碘化銅(I)(9.58 mg，50.3 μmol)於1,4-二噁烷(5.3 mL)中之混合物用氮氣除氣且沖洗。添加肆(三苯基膦)鈣(0)(58.1 mg，50.3 μmol)及2-甲基-3-丁炔-2-醇(244 μL，2.52 mmol)且將反應混合物用氮氣除氣、淨化且在105℃下加熱70 min。用DCM及水稀釋經冷卻反應混合物，分離各

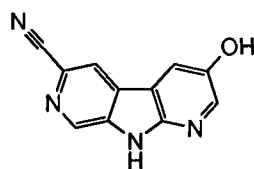
層，且將水相萃取至DCM中。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中且吸收至矽膠上以藉由急驟層析(二氧化矽，25 g管柱，Biotage；於庚烷中之1-100% EtOAc)純化以進一步得到呈黃白色固體狀之標題化合物(254 mg，124%)。該固體未經進一步純化即使用。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 9.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.57 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.82 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.16 (s, 9H)。

步驟2：3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



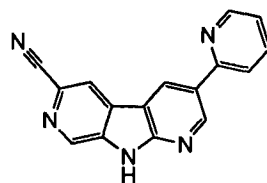
將3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(254 mg，0.624 mmol)於THF(12 mL)中之溶液用TBAF(3.7 mL，12.5 mmol)處理且加熱至60°C歷時24 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度且真空移除溶劑。將所得殘餘物溶解於DCM中，吸收至矽膠上，且藉由急驟層析(Biotage，25 g，於庚烷中之1-100% EtOAc)純化。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1% NH₄OH)中之5-85% MeCN，35 mL/min)進一步純化淡橙色固體以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(21 mg，12%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 1.55 (s, 6H)。CMS(方法D)：R_T=9.66 min, M+H⁺=277。

實例216：3-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將3-羥基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(90.9 mg, 0.267 mmol)於1,4-二噁烷(500 μ L)中之溶液用48%氫溴酸水溶液(500 μ L)處理且在75 $^{\circ}$ C下加熱10 min。用6 N氫氧化鈉水溶液將經冷卻反應混合物鹼化至pH 12且接著藉由逐滴添加1 N鹽酸調節至pH 7-9。經由離心收集固體，棄去水性上清液，且將固體溶解於1-2 mL DMSO中且藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1 %甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(19 mg, 33%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.51 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)。LCMS(方法E): $R_T=2.90$ min, $M+H^+=211$ 。

實例217：3-(吡啶-2-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

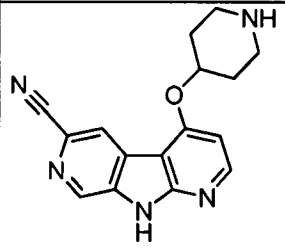
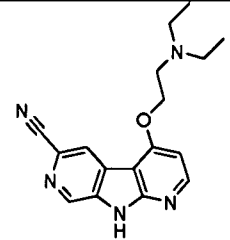
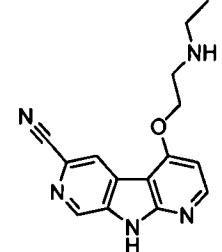


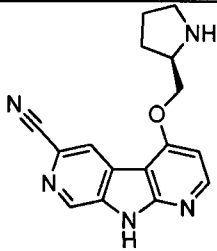
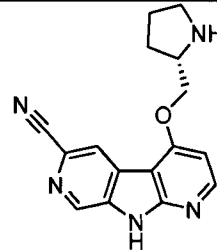
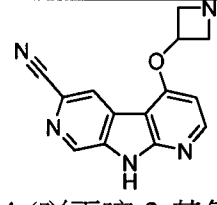
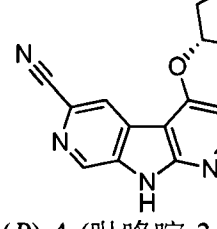
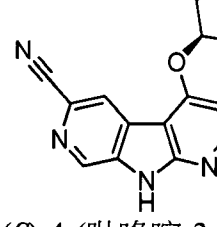
將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(150 mg, 0.549 mmol)及氯化鋰(69.9 mg, 1.65 mmol)於DMF(0.94 mL)中之溶液用DIPEA(239 μ L, 1.37 mmol)及2-(三丁基錫烷基)吡啶(607 μ L, 1.65 mmol)處理，且接著藉由氮氣鼓泡除氣5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(31.7 mg, 27.5 μ mol, 5.0 mol%)且將混合物在165 $^{\circ}$ C下加熱15 h。使混合物冷卻且在周圍溫度下用飽和氟化鉀水溶液處理。藉由過濾移除所得固體且用於DCM中之20%甲醇及水洗滌。經由矽藻土墊過濾濾液，用於DCM中之20%甲醇洗滌。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20%甲醇中，且真空濃縮經合併之有機相以得到固體殘餘物。藉由製備型HPLC(0-30% MeCN/水(用0.1%甲酸改質))純化此固體以得到

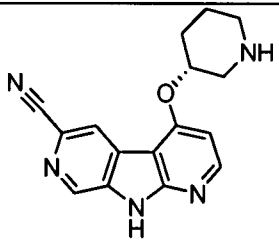
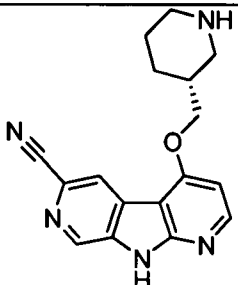
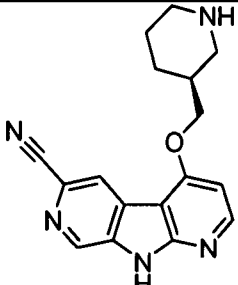
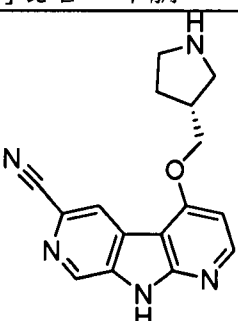
奶白色固體粉末(8.9 mg , 6.0%)。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz,): 13.01 (s, 1H), 9.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.04 (dd, J=11.6, 0.8 Hz, 2H), 8.75 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=6.7, 4.9 Hz, 1H) 。 LCMS(方法D) : R_T=7.26 min, M+H⁺=272 。

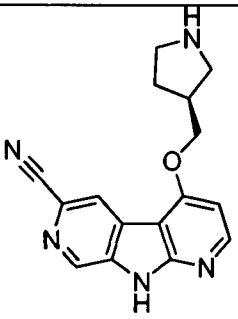
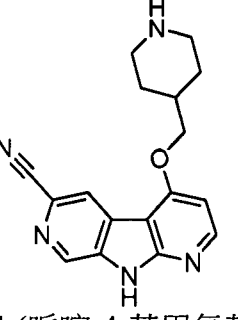
表10中之實例之化合物係經由以上所述之程序使用適當起始物質、試劑且遵循通用方法所述之程序來製備。

表10

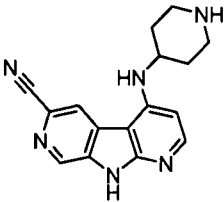
實例	結構/名稱	通用 烷基 化方 法	通用 去保 護方 法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
218	 4-(哌啶-4-基氧基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 -6-甲腈	C	F	T	5.67、 294、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.10 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.11 -3.03 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.88 -1.67 (m,2H) 。
219	 4-[2-(二乙胺基)乙氧基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'- d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	6.00、 310、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.65 (d, J=6.8 Hz, 4H), 1.04 (t, 7=7.1 Hz, 6H) 。
220	 4-[2-(乙胺基)乙氧基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'- d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	5.68、 282、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.05 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.13 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.72 (q, J=7.1 Hz,2H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H) 。

實例	結構/名稱	通用 烷基 化方 法	通用 去保 護方 法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
221	 (R)-4-(吡咯啉-2-基甲氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-腈	C	F	T	5.94、 294、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 4.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 1H)。
222	 (S)-4-(吡咯啉-2-基甲氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-腈	C	F	T	5.87、 294、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 2.90 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.85 -1.64 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 1H)。
223	 4-(吡咯啉-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-腈	C	F	T	5.27、 266、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.98 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 6.75(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H)。
224	 (R)-4-(吡咯啉-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-腈	C	F	T	5.56、 280、 D	(DMSO-D ₆ , 500 MHz): 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.85(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。
225	 (S)-4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-9H二吡啶并[2,3-b;	C	F	T	5.53、 280、 D	(DMSO-D ₆ , 500 MHz): 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H)。

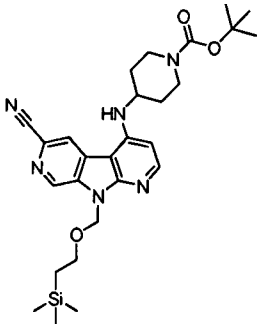
實例	結構/名稱	通用 烷基 化方 法	通用 去保 護方 法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	4',3'-d]吡咯-6-甲腈					
226	 (<i>R</i>)-4-(哌啶-3-基氧基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'- d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	6.10、 294、 D	(DMSO-D ₆ , 500 MHz): 8.96 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)。
227	 (<i>R</i>)-4-(哌啶-3-基甲氧基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'- d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	6.26、 308、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.57-1.19 (m, 3H)。
228	 (<i>S</i>)-4-(哌啶-3-基甲氧基)- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'- d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	6.31、 308、 D	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.54-1.20 (m, 3H)。
229	 (<i>R</i>)-4-(吡咯啉-3-基甲氧基)- 9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	2.61、 294、 E	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。

實例	結構/名稱	通用 烷基化 方法	通用 去保 護方法	最終 純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
230	 (S)-4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	2.66、 294、 E	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.96 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (m, 9.1, 1H), 2.88 -2.64 (m, 3H), 1.98 (m, 7.9, 1H), 1.56 (m, 1H)。
231	 4-(哌啶-4-基甲氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	F	T	2.67、 308、 E	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.97 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 3.05 (d, <i>J</i> =11.8 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H)。

實例232：4-(哌啶-4-基胺基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

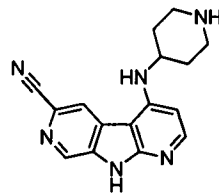


步驟1：4-{6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-4-基胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



將4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈與4-氯-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(6.5:1, 85 mg, 0.24 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(240 mg, 1.2 mmol)、4,5-雙(二苯磷基)-9,9-二甲基吡啶(20 mg, 0.04 mmol)、參(二亞苳基丙酮)二鈮(0)(16 mg, 0.02 mmol)及碳酸鉍(150 mg, 0.47 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物密封且在110°C下加熱2 h。用水(20 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋該混合物。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮且急驟層析(二氧化矽，40 g，ISCO，於庚烷中之5-75%乙酸乙酯)純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg, 60%)。

步驟2：4-(哌啶-4-基胺基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

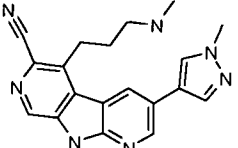
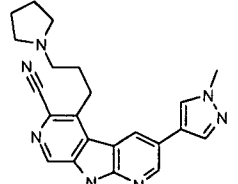
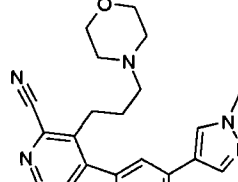


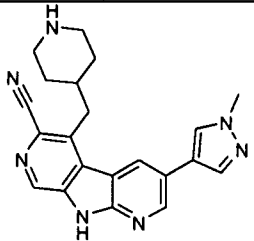
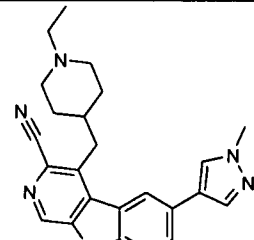
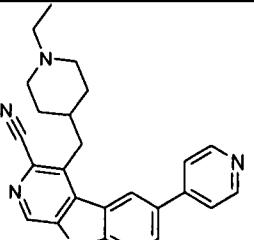
將4-{6-氰基-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-4-基胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.14 mmol)溶解於1,4-二噁烷(0.4 mL)中且接著用48% HBr_(水溶液)(0.5 mL)處理且在75°C下加熱15分鐘。接著藉由逐滴添加6 N氫氧化鈉將經冷卻反應混合物鹼化至pH值約12，且接著藉由逐滴添加濃鹽酸立即酸化至pH值約8-9，產生混濁沈澱。藉由離心收集固體，溶解於二甲亞碸(2 mL)中，且藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)中之5-85%甲醇，35 mL/min)純化以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(20 mg, 30%，經兩個步驟)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

LCMS(方法E)：R_T=2.28 min, M+H⁺=293。

表11中之實例之化合物係經由以上所述之通用鈴木程序來製備。

表11

實例	結構/名稱	偶合方法	鹵基或甲磺酸酯基置換 (Halide or Mesylate displacement)	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
233	 5-(3-甲胺基-丙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	L	D/E	-	B	5.21、 346、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H)。
234	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	L	D	-	B	5.35、 385、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82-8.79 (m, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.97 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.09 (m, J=7.7 Hz, 2H), 1.78-1.71 (m, 4H)。
235	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3-嗎啉-4-基-丙基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	L	D/E	-	B	5.50、 402、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.83 (s, 1H), 8.96 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 3H), 3.52 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.47 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.03-1.93 (m, 2H)。

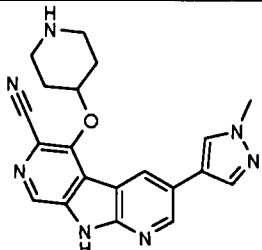
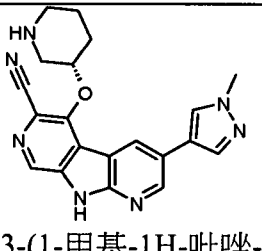
實例	結構/名稱	偶合方法	鹵基或甲磺酸酯基置換 (Halide or Mesylate displacement)	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
236	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-哌啶-4-基甲基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	M	NA	E	B	6.08、 372、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.99 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 9.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.30 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.90 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.71 (t, J=13.0 Hz, 2H)。
237	 5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	M	F	D	C	5.96、 400、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.82 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.82 (d, J=10.9 Hz, 2H), 2.23 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.82-1.61 (m, 5H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
238	 5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	M ⁺	F	D	C	3.73、 397、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.03 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.75-8.70 (m, 2), 7.94-7.89 (m, 2H), 3.46 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.24 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.90-1.59 (m, 5H), 1.57-1.42 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.1 Hz, 3)。

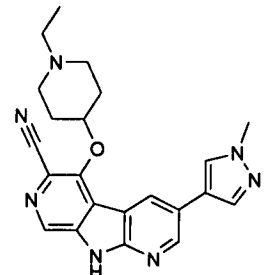
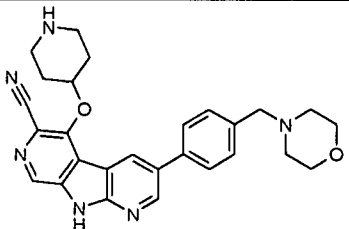
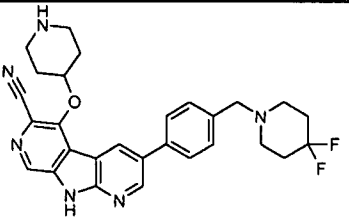
⁺ 方法之差異：使用9-苯磺醯基5-溴-3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b;

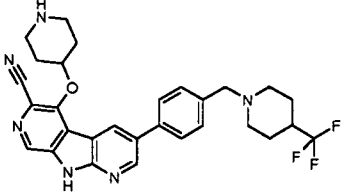
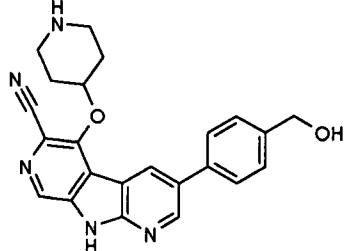
4,3-d]吡咯-6-甲腈替代9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈。

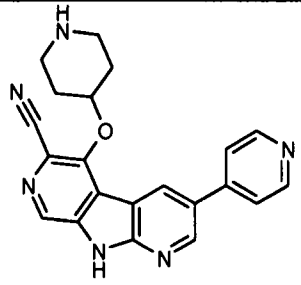
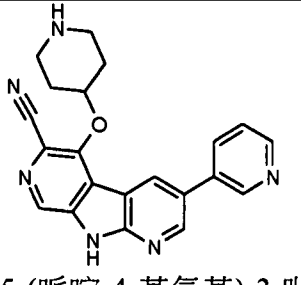
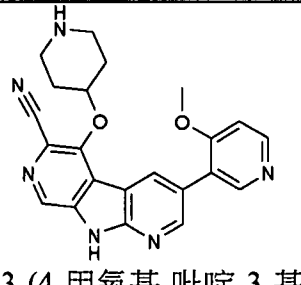
表12中之實例之化合物係經由以上所述之通用光延程序、繼之以通用鈴木偶合來製備。

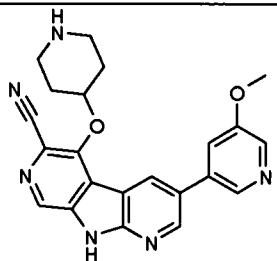
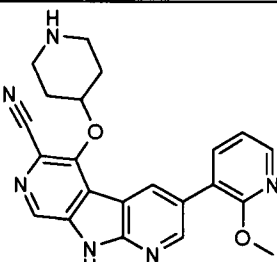
表12

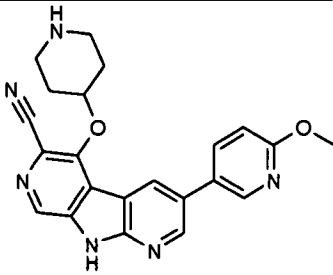
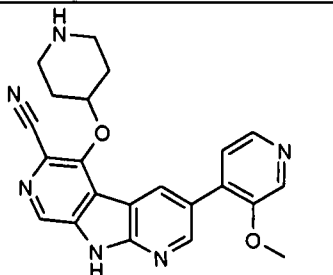
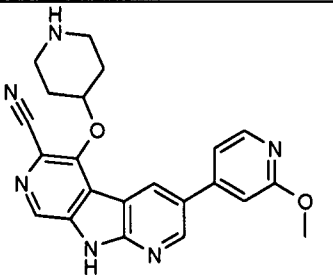
實例	結構/名稱	胺基醇	光延方法	偶合方法	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
239	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基哌啶甲酸第三丁酯	A	N	F	R ³	5.38、374、A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.07 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.42 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H)。
240	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((S)-哌啶-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	3-(S)-羥基哌啶甲酸第三丁酯	A	N	F	R ³	5.37、374、A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.14 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.09 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.75 (d, J=12.3 Hz,

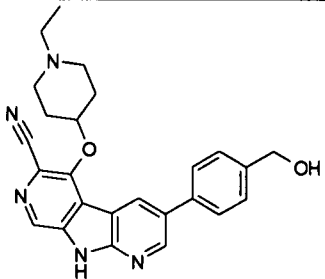
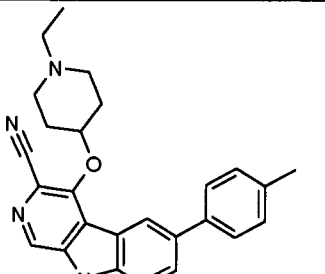
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
								1H)。
241	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)- 9H二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N	NA	E ²	5.44、 402、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.92 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.12 (d, J=11.7 Hz, 4H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
242	 3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)- 5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二 吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	S	4.55、 469、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.23 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.07 (d, J=2.4 Hz, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J=12.1 Hz, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.28 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.33-2.16 (m, 4H)。
243	 3-(4-(二氟甲基)嗎啉-4-基 甲基-苯基)-5-(哌啶-4-基 氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	S	4.93、 503、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.21 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.10-8.96 (m, 3H), 8.86-

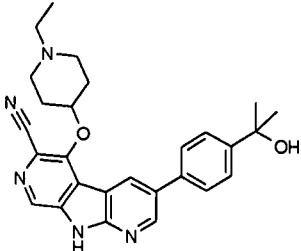
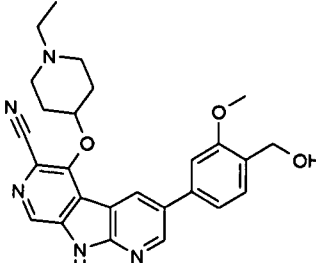
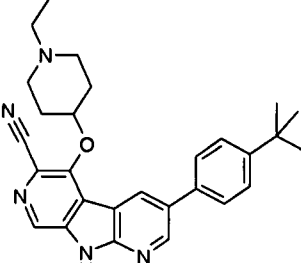
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈							8.82 (m, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.52-3.30 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.10 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 5H)。
244	 5-(哌啶-4-基氧基)-3-[4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羟基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	S	5.14、 535、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.25 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.4 Hz, 3H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.39 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.50 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.19-2.96 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.35-2.19 (m, 4H), 2.10-1.91 (m, 4H)。
245	 3-(4-羟基甲基-苯基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羟基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	S	5.62、 400、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.17 (s, 1H), 9.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.95-8.84 (m, 1H), 8.91-8.82 (m, 1H), 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H),

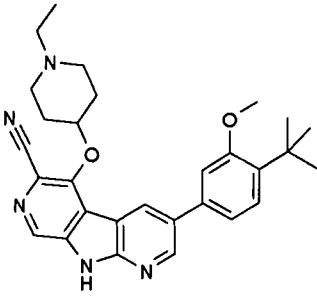
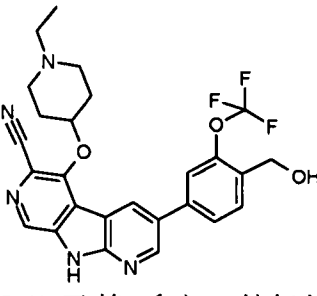
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
								7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.10 (d, J=11.3 Hz, 2H) 2.31-2.12 (m, 4H)。
246	 5-(哌啶-4-基氧基)-3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	R ⁷	4.16、 371、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.52 (s, 1H), 9.33 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H); 9.19(s, 1H), 8.96 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.94-8.90 (m, 2H), 8.53 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.39(s, 2H), 3.11 (t, J=8.8 Hz, 2H) 2.34-2.28 (m, 4H)。
247	 5-(哌啶-4-基氧基)-3-吡啶-3-基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	R ⁷	4.58、 371、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.36 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.3 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.84-8.77 (m, 3H), 7.95 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.38 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.10 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.31-2.22 (m, 4H)。
248	 3-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	R ⁷	4.11、 401、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.35 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.95-8.93 (m, 1H), 8.91-8.82 (m, 2H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.78 (d,

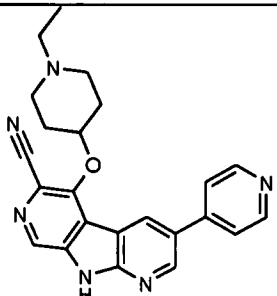
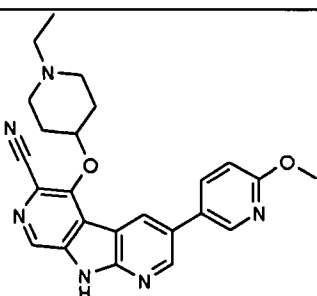
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	啉并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈							J=6.8 Hz, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H),4.16(s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.09 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.32- 2.16 (m, 4H)。
249	 3-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-5- (哌啶-4-基氧基)-9H-二吡 啉并[2,3-b; 4,3'-d]吡咯-6- 甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	R ⁷	5.23、 4.01、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.35 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.2 Hz, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 2H), 8.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.34-2.17 (m, 4H)。
250	 3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5- (哌啶-4-基氧基)-9H-二吡 啉并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	B	C ²	5.78、 4.01、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.86 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.83- 4.75 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.59- 2.52 (m, 2H), 2.06 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.85- 1.74 (m, 2H)。

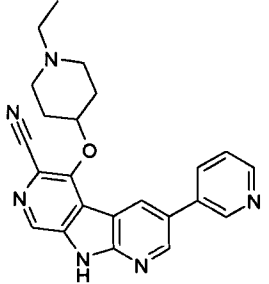
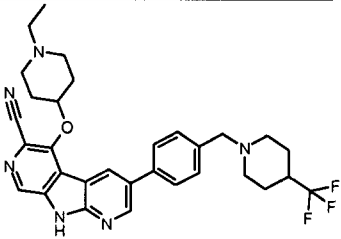
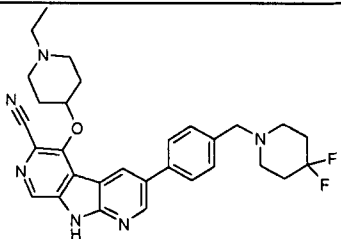
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
251	 3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	B	C ²	7.36、 401、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.07 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H)。
252	 3-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	A	R ¹	5.10、 401、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.02 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.08 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.32-2.14 (m, 4H)。
253	 3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	B	E ⁵	7.33、 401、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz,

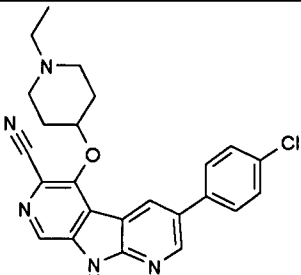
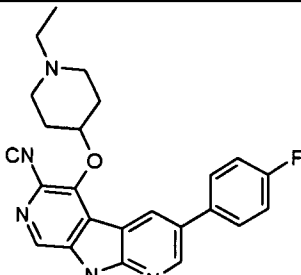
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	甲腈							1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.08 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H)。
254	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(4-羥基甲基-苯基)-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁸	6.89、 428、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.57- 7.52 (m, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
255	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-對甲苯基-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁵	8.41、 412、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.06- 4.96 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 5H), 2.38- 2.20 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

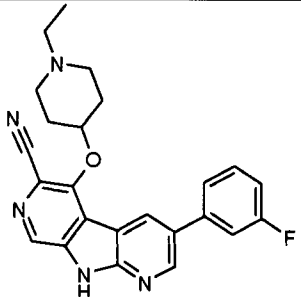
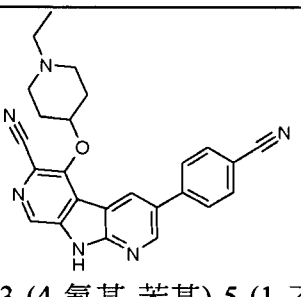
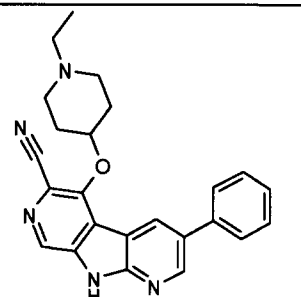
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
256	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁵	7.87、 456、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.68-7.67 (s, 4H), 5.06- 4.95 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.50 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
257	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(4-羥基甲基-3-甲氧基- 苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁵	7.29、 458、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.19- 2.08 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
258	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)- 苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁵	9.86、 454、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.03 (s, 1H), 9.0-O(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.3z, 1H), 7.75-7.70 (m,

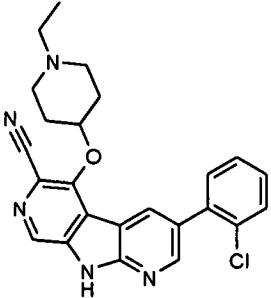
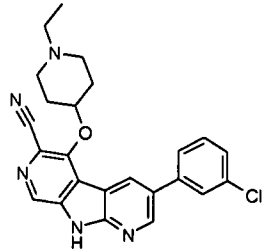
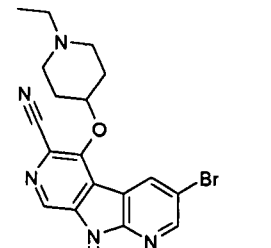
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	3-(4-第三丁基-苯基)-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈							2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 4H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
259	 3-(4-第三丁基-3-甲氧基-苯基)-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ⁵	10.17、 484、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.05 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.21-2.05 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
260	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-3-(4-羥基甲基-3-三氟甲氧基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	D	B ¹	8.49、 512、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.10 (s, 1H), 9.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.46 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.65 (d, J=5.6 Hz, 2H),

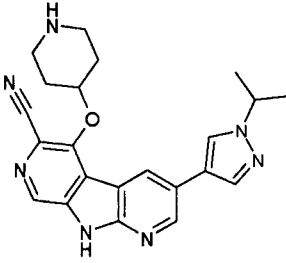
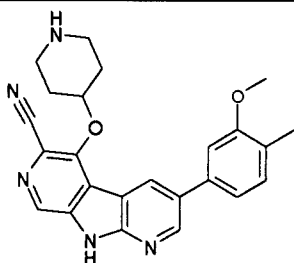
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
								2.86-2.76 (m, 2,H), 2.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.23-2.04 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
261	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羟基 哌啶	A	N	NA	B/C ²	4.42、 399、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.07 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.84-8.79 (m, 2H), 8.72 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.87 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.23-2.06 (m, 4H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
262	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羟基 哌啶	A	N	NA	B ²	7.45、 429、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.21-2.04 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

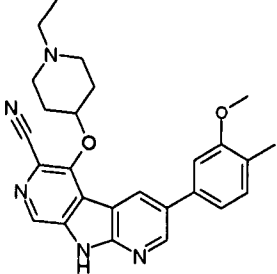
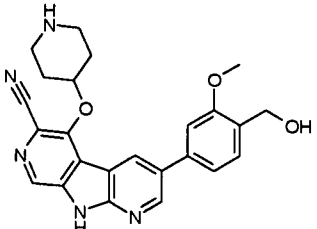
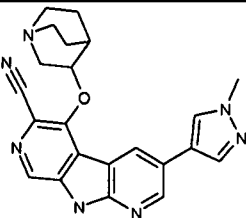
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
263	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-吡啶-3-基-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N	NA	B ^{2/6}	5.53、 399、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.21 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.2 Hz, 1H) 8.66(dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.22-2.63 (m, 4H), 2.38-2.03 (m, 4H), 1.27-1.06 (m, 3H)。
264	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-[4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ⁸	5.68、 563、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 5H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 3H)。
265	 3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲 基)-苯基]-5-(1-乙基-哌啶-	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B	5.46、 531、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.67 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H) 8.78 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.9

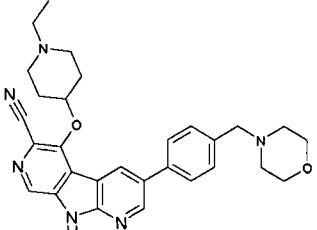
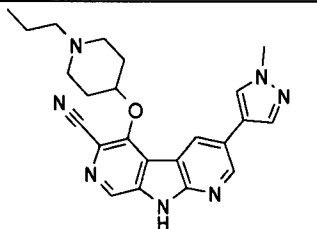
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	4-基氧基)-9H二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈							Hz, 2H), 5.11- 5.01 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.09-2.94 (m,2H), 2.68- 2.59 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.17- 1.98 (s, 6H), 1.18-1.05 (m, 3H)。
266	 3-(4-氯-苯基)-5-(1-乙基-哌 啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B	8.58、 432、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 400 MHz): 8.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.65- 7.58 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 1H), 3.02- 2.91 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 4H), 2.17- 2.03 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H)。
267	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(4-氟-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ³	8.04、 416、 F	(CDCl ₃ 及 DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.39 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66- 7.58 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.53- 2.39 (m, 2H), 2.30-1.99 (m, 6H), 1.16-1.04 (m, 3H)。

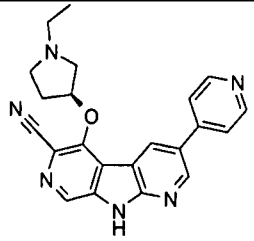
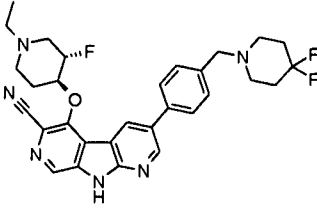
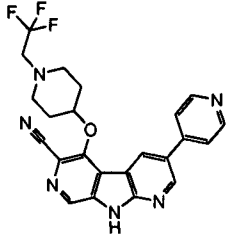
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
268	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(3-氟-苯基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B	8.23、 416、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.20 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.56- 7.48 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36 (dt, J=9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.14- 5.04 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.33- 2.19 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
269	 3-(4-氰基-苯基)-5-(1-乙基- 哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲 腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ³	7.51、 423、 F	(CDCl ₃ 及 DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.54 (s, 1H) 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 5.05- 4.92 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.35- 1.97 (m, 6H), 1.22-1.02 (m, 3H)。
270	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-苯基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ³	7.92、 398、 F	(CDCl ₃ 及 DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.37 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75-8.65 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.57- 7.50 (m, 2H), 7.47-7.40 (m,

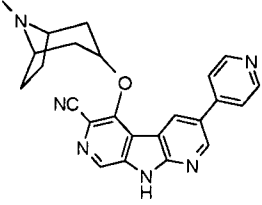
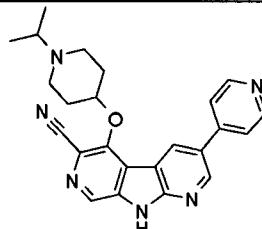
實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
								1H), 4.97 (s, 1H), 3.10-2.87 (m, 2H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.34-2.05 (m, 6H), 1.21-1.03 (m, 3H)。
271	 3-(2-氯-苯基)-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ³	8.08、 432、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 5.08-4.96 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.32-2.00 (m, 6H), 1.16-1.01 (m, 3H)。
272	 3-(3-氯-苯基)-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N ²	NA	B ³	8.66、 432、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.34 (s, 1H), 8.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 3H), 5.17-5.05 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 3H)。
273	 3-溴-5-(1-乙基-哌啶-4-基	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N A	D	B	6.43、 400/ 402、 F	(400 MHz, CD ₃ OD): 8.71 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.03-2.95 (m,

實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈							2H), 2.51 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
274	 3-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	史帝 爾C	B	¹ C	7.27、 402、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.03 (s, 1H), 9.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.53 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 6H)。
275	 3-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	B	C ²	8.66、 414、 F	(CD ₃ OD及 CDCl ₃ , 400 MHz): 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H)。

實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
276	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羥基 哌啶	A	N	NA	B	8.79、 442、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.81 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.09-2.88 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 3H), 2.38-2.05 (m, 8H), 1.20-1.02 (m, 3H)。
277	 3-(4-羥基甲基-3-甲氧基- 苯基)-5-(哌啶-4-基氧基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	4-羥基 哌啶甲 酸第三 丁酯	A	N	B	C	5.86、 430、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 9.05 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H)。
278	 5-(1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3- 基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡 唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3- b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	3-奎寧 環醇	A	N	NA	C ⁸	6.25、 400、 F	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.90 (s, 1H); 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 3.93 (s,

實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
								3H), 3.45-3.26 (m, 1H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H)。
279	 5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)- 3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	N-乙基 4-羟基 哌啶	A	N	NA	B ⁵	4.72、 497、 F	(CDCl ₃ , 400 MHz): 10.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84-8.71 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 5.12-5.01 (m, 1H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.57-2.41 (m, 5H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.73-1.50 (br s, 4H), 1.20-1.04 (br s, 2H)。
280	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)- 5-(1-丙基-哌啶-4-基氧基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	N-丙基 4-羟基 哌啶	A	N	NA	Q	6.75、 416、 F	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 12.91 (br s, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J=0.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.18-1.88 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

實例	結構/名稱	胺基醇	光延 方法	偶合 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
281	 5-((S)-1-乙基-吡咯啉-3-基 氧基)-3-吡啶-4-基-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	(R)-1- 乙基- 吡咯啉 -3-醇	A	N	NA	B	3.40、 385、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 13.11 (s, 1H), 9.15 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=4.6, 1.7 Hz, 2H), 5.49- 5.44 (m, 1H), 3.20- 3.13 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.55-2.22 (m, 5H), 2.21- 2.11 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
282	 反-3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1- 基甲基)-苯基]-5-(-1-乙基- 3-氟-哌啶-4-基氧基)-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	順-1- 乙基- 3-氟- 哌啶- 4-醇	A	N	NA	B ⁴	4.73、 340、 F	(CDCl ₃ 400 MHz): 10.70 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.14- 4.79 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 1H), 3.07- 2.93 (m, 1H), 2.74-2.41 (m, 6H), 2.26- 1.96 (m, 6H), 1.69- 1.48 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 3H)。
283	 3-吡啶-4-基-5-[1-(2,2,2-三 氟-乙基)-哌啶-4-基氧基]- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	1- (2,2,2- 三氟乙 基)哌 啶-4- 醇	A	N	NA	B、 Q ¹	9.41、 453、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 300 MHz): 9.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 7.80-

實例	結構/名稱	胺基醇	光延方法	偶合方法	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈							7.74 (m, 2H), 5.09-4.96 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.32-2.07 (m, 4H)。
284	 5-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇	A	N	NA	E ¹	4.40、411、F	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.03 (brs, 1H), 9.14 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.81-8.78 (m, 2H), 8.75-8.71 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 5.15-4.99 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 4H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H)。
285	 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-3-吡啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	1-異丙基哌啶-4-醇	A	N	NA	E	4.93、413、F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 300 MHz): 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 5.09-4.93 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.33-2.00 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.5 Hz, 6H)。

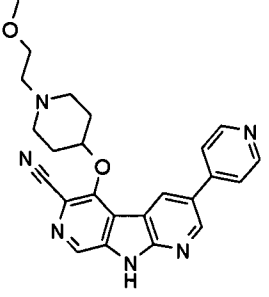
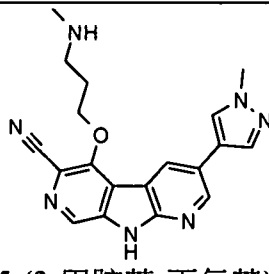
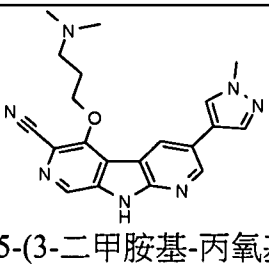
實例	結構/名稱	胺基醇	光延方法	偶合方法	去保護方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
286	 5-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	1-(2-甲氧基乙基)-4-哌啶醇	A	N	NA	E ²	4.76、 429、 F	(CDCl ₃ 及 CD ₃ OD, 300 MHz): 9.01 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 2H), 7.84- 7.78 (m, 2H), 5.08-4.95 (m, 1H), 3.56 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.65 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.31-2.07 (m, 4H)。

表13中之實例之化合物係經由以上所述之通用烷基化程序，繼之以通用溴基置換程序製備。

表13

實例	結構/名稱	烷基化方法	溴基置換方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
287	 5-(3-甲胺基-丙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	E	Q	5.29、 362、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.73-8.69 (m, 1H), 8.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.70 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 3H), 3.00 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H) 2.32-2.22 (m, 2H)。
288	 5-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	E	Q	4.96、 362、 A	(CD ₃ OD, 400 MHz): 8.83 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.7-O(t, J=5.4 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 3H), 3.00 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H)。

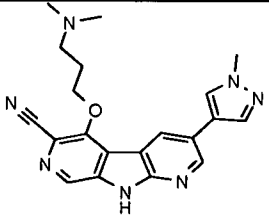
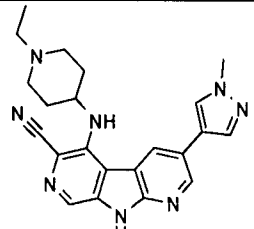
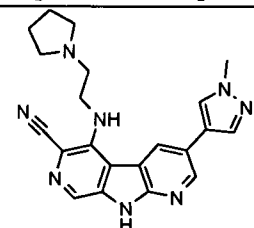
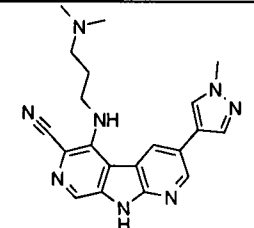
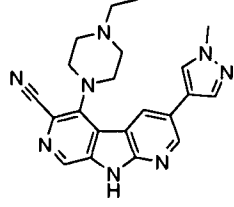
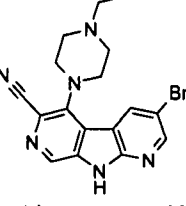
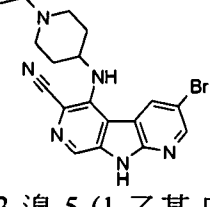
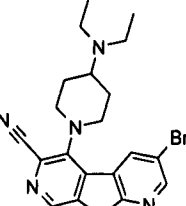
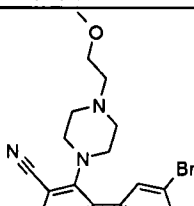
實例	結構/名稱	烷基 化方法	溴基 置換 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
289	 5-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(1-甲 基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	E	Q	5.20、 388、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz, DMSO-d ₆): 12.89 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79-8.75 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.66(t, J=5.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.66- 1.50 (m, 4H)。

表 14 中之實例之化合物係經由以上所述之通用溴基置換程序來
製備。

表 14

實例	結構/名稱	溴基 置換 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
290	 5-(1-乙基-哌啶-4-基胺基)-3-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	C、 Q、 B	5.85、 401、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.95 (d, J=0.8 Hz, 1H); 4.17-4.07 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.11-3.01 (m, 2H); 2.51 (q, J=7.2 Hz, 2H); 2.29- 2.12 (m, 4H); 1.92-1.78 (m, 2H); 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
291	 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-吡 咯啶-1-基-乙胺基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	B	C、 B ¹	5.84、 387、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.75 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 4.02-3.97 (m, 5H); 2.98 (t, J=6.1 Hz, 2H); 2.76-2.68 (m, 4H); 1.86-1.77 (m, 4H)。
292	 5-(3-二甲胺基-丙胺基)-3-(1-甲基	B	C、 B ²	6.09、 375、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.96 (d, J=0.8 Hz, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.99 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.72 (t, J=7.1 Hz, 2H); 2.44 (s, 6H); 2.16- 2.06 (m, 2H)。

實例	結構/名稱	溴基 置換 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
	-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈				
293	 5-(4-乙基-哌嗪-1-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	Q ¹	5.15、 387、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H); 8.74- 8.71 (m, 2H); 8.05 (s, 1H); 7.90 (d, J=0.8 Hz, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.71-3.64 (m, 4H); 2.94- 2.84 (m, 4H); 2.67 (q, J=7.2 Hz, 2H); 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
294	 3-溴-5-(4-乙基-哌嗪-1-基)-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈	C	B ¹	4.62、 385、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.78 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H); 3.68-3.61 (m, 4H); 2.90-2.81 (m, 4H); 2.65 (q, J=7.25 Hz, 2H); 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
295	 3-溴-5-(1-乙基-哌啶-4-基胺基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	C	C、 Q	2.84、 399、 G	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H); 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H); 8.43 (s, 1H); 4.22-4.08 (m, 1H); 3.12- 3.01 (m, 2H); 2.52 (q, J=7.2 Hz, 2H); 2.31-2.14 (m, 4H); 1.93- 1.74 (m, 2H); 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
296	 3-溴-5-(4-二乙胺基-哌啶-1-基)- 9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	D	C、 B	2.57、 427、 G	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.73-8.71 (m, 2H); 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H); 3.68-3.54 (m, 4H); 2.96-2.86 (m, 1H); 2.80 (q, J=7.2 Hz, 4H); 2.19-2.11 (m, 2H); 1.99-1.86 (m, 2H); 1.17 (t, J=7.2 Hz, 6H)。
297	 3-溴-5-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪- 1-基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	D	C、 B ¹	5.42、 415、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 400 MHz): 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H); 3.69-3.60 (m, 6H); 3.42 (s, 3H); 2.94-2.87 (m, 4H); 2.79 (t, J=5.45 Hz, 2H)。

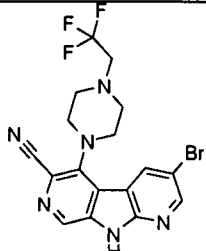
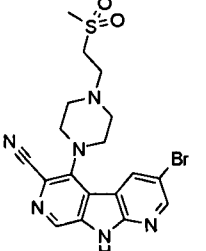
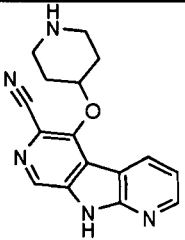
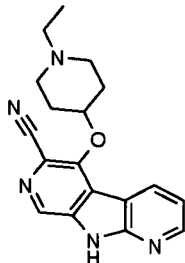
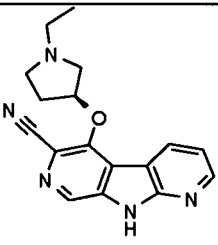
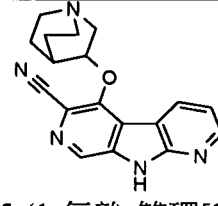
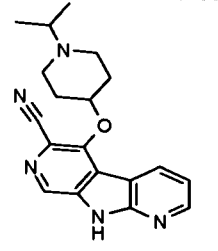
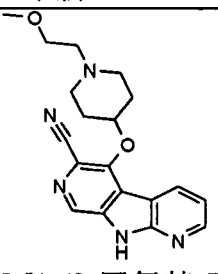
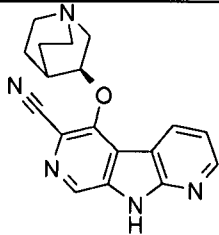
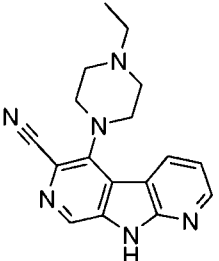
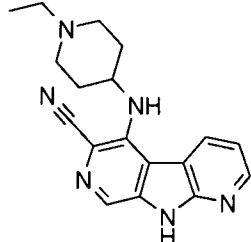
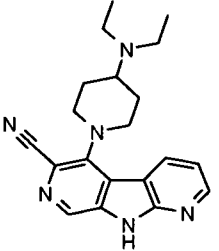
實例	結構/名稱	溴基 置換 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
298	 3-溴-5-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D	C、 B ¹	4.60、 439、 G	(CDCl ₃ 及MeOD, 300 MHz): 8.76 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H); 3.66-3.60 (m, 4H); 3.25 (q, J=9.6 Hz, 2H); 3.10-3.04 (m, 4H)。
299	 3-溴-5-[4-(2-甲烷磺醯基-乙基)-哌嗪-1-基]-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	D		2.45、 463、 G	

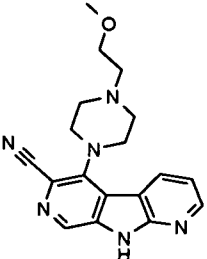
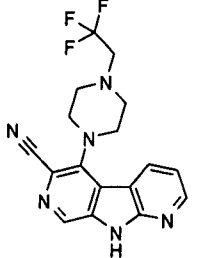
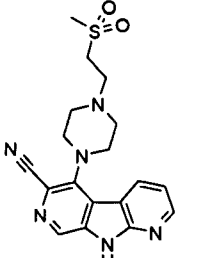
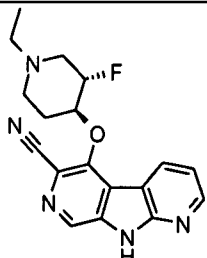
表15中之實例之化合物係經由以上所述之通用光延或通用溴基置換方法，繼之以通用還原程序來製備。

表15

實例	結構/名稱	光延 方法	溴基 置換 方法	還原 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
300	 5-(哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	A	B	C ²	4.74、 294、 F	(MeOD及CDCl ₃ , 300 MHz): 8.73 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.65-8.63 (m, 1H); 7.46-7.41 (m, 1H); 4.96-4.87 (m, 1H); 3.21-3.13 (m, 2H); 2.72-2.62 (m, 2H); 2.23-2.13 (m, 2H); 1.99-1.88 (m, 2H)。
301	 5-(4-乙基哌啶-1-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	A	E	B ⁴	5.10、 322、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.94 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.71 (dd, J=6.0, 1.7 Hz, 1H); 8.60 (dd, J=9.4, 1.7 Hz, 1H); 7.47 (dd, J=12.5, 4.7 Hz, 1H); 4.78-4.66 (m, 1H);

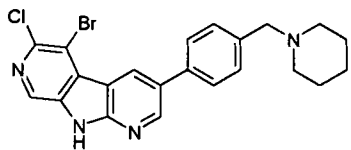
實例	結構/名稱	光延 方法	溴基 置換 方法	還原 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	5-(1-乙基-哌啶-4-基 氧基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈							2.90-2.78 (m, 2H); 2.34 (q, J=7.2 Hz, 2H); 2.13- 2.00 (m, 4H); 1.99-1.86 (m, 2H); 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
302	 5-((S)-1-乙基-吡咯啉 -3-基氧基)-9H-二吡 啶并[2,3-b;4',3'-d]吡 咯-6-甲腈	A	NA	B	E	B ²	4.28、 308、 F	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.92 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.74-8.68 (m, 2H); 7.45 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H); 5.43-5.36 (m, 1H); 3.05-2.94 (m, 2H); 2.71-2.62 (m, 1H); 2.57-2.42 (m, 2H); 2.41-2.26 (m, 2H); 2.21-2.09 (m, 1H); 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
303	 5-(1-氮雜-雙環[2.2.2] 辛-3-基氧基)-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	A	NA	B	E	C、 Q ²	4.88、 320、 F	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.27-12.47 (br s, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.70 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H); 8.53 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H); 7.48 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H); 5.09-4.98 (m, 1H); 3.11- 2.97 (m, 2H); 2.89-2.54 (s, 4H); 2.26- 2.18 (m, 1H); 2.17-2.03 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.56-1.39 (m, 2H)。
304	 5-(1-異丙基-哌啶-4- 基氧基)-9H-二吡啶 并[2,3-b;4',3'-d]吡咯- 6-甲腈	A	NA	B	E	C、 Q ²	2.25、 336、 H	(CDCl ₃ 及MeOD, 300 MHz): 8.74 (s, 1H); 8.68-8.66 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 7.46-7.40 (m, 1H); 4.99-4.86 (m, 1H); 3.05-2.94 (m, 2H); 2.87-2.74 (m, 1H); 2.50-2.38 (m, 2H); 2.29-2.02 (m, 4H); 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H)。
305	 5-[1-(2-甲氧基-乙	A	NA	B	E	C、 Q ²	5.46、 352、 F	(CDCl ₃ 及MeOD, 300 MHz): 8.74 (s, 1H); 8.68-8.63 (m, 2H); 7.45-7.40 (m, 1H); 5.00-4.86 (m, 1H); 3.57 (t, J=5.5 Hz, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.07-2.97 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.55 Hz,

實例	結構/名稱	光延 方法	溴基 置換 方法	還原 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	基)-哌啶-4-基氧基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈							2H); 2.44-2.31 (m, 2H); 2.28-2.04 (m, 4H)。
306	 5-[(S)-(1-氮雜-雙環 [2.2.2]辛-3-基)氧基]- 9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈	A	NA	B	E	B ¹	5.02、 320、 F	(DMSO-D ₆ , 300 MHz): 13.01 (br s, 1H); 8.82 (d, J=0.5 Hz, 1H); 8.73 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H); 8.56 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H); 7.49 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H); 5.27-5.17 (m, 1H); 4.14-3.99 (m, 1H); 3.83-3.69 (m, 1H); 3.55-2.92 (m, 5H); 2.42-2.23 (m, 1H); 1.97-1.62 (m, 3H)。
307	 5-(4-乙基-哌嗪-1- 基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	NA	C	A	NA	R ⁷	3.29、 307、 F	(CDCl ₃ 及CD ₃ OD, 400 MHz): 8.86 (s, 1H); 8.84 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H); 8.69 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H); 7.50 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H); 4.01-3.76 (m, 4H); 3.74-3.57 (m, 4H); 3.42 (q, J=7.3 Hz, 2H); 1.49 (t, J=7.3 Hz, 3H)。
308	 5-(1-乙基-哌啶-4-基 胺基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈	NA	C	A	NA	R ⁷	4.27、 321、 F	(CDCl ₃ 及CD ₃ OD, 400 MHz): 8.71 (d, J=8.0 Hz, 1H); 8.62 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.43 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H); 4.44-4.32 (m, 1H); 3.74-3.61 (m, 2H); 3.27-3.03 (m, 4H); 2.56-2.41 (m, 2H); 2.30-2.14 (m, 2H); 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H)。
309	 5-(4-二乙胺基-哌啶- 1-基)-9H-二吡啶并	NA	D	A	NA	R ⁷	5.05、 349、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 8.78 (s, 1H), 8.72 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.75- 3.61 (m, 5H), 3.46-3.35 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H),

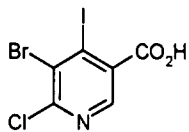
實例	結構/名稱	光延 方法	溴基 置換 方法	還原 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6- 甲腈							1.44 (t, J=7.3 Hz, 6H)。
310	 5-[4-(2-甲氧基-乙 基)-哌嗪-1-基]-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	NA	D	A	NA	R ⁷	4.17、 337、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 8.84 (s, 1H), 8.80 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 6H), 3.66-3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H)。
311	 5-[4-(2,2,2-三氟-乙 基)-哌嗪-1-基]-9H-二 吡啶并[2,3-b;4',3'-d] 吡咯-6-甲腈	NA	D	A	NA	R ⁷	10.56、 361、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 8.75 (s, 1H), 8.72 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.24 (q, J=9.7 Hz, 2H), 3.10- 3.05 (m, 4H)。
312	 5-[4-(2-甲烷磺酰基- 乙基)-哌嗪-1-基]-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'- d]吡咯-6-甲腈	NA	D	A	NA	R ⁷	4.53、 385、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 400 MHz): 8.77 (s, 1H), 8.74 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.73- 3.62 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 3.10-2.94 (m, 5H)。
313	 反-5-(1-乙基-3-氟- 哌啶-4-基氧基)-9H- 二吡啶并[2,3-b;4',3'-	A	NA	A	E	R ⁵	4.73、 340、 F	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 8.75(s, 1H), 8.69 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.63(dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38(dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 5.15-4.74(m, 2H), 3.36-3.23(m, 1H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.62- 2.35(m, 3H), 2.28-2.04 (m, 3H), 1.13 (t, J=7.2

實例	結構/名稱	光延 方法	溴基 置換 方法	還原 方法	去保護 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	d]吡咯-6-甲腈							Hz, 3H)。

實例314：5-溴-6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

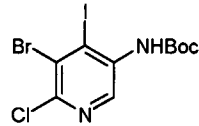


步驟1：5-溴-6-氯-4-碘菸鹼酸



在-50℃下將正丁基鋰(1.6 M於己烷中，172 mL，276 mmol)添加至2,2,6,6-四甲基哌啶(48.5 mL，285 mmol)於無水THF(200 mL)中之溶液中。20 min之後，逐份添加固體5-溴-6-氯菸鹼酸(21.6 g，92 mmol)，且經1 h使所得漿料溫至-20℃且在彼溫度下攪拌1 h。此後，使反應混合物冷卻至-60℃且在-60℃下以使溶液之內部溫度保持在-40℃之下之速率經由套管轉移至碘(70 g，276 mmol)於無水THF(100 mL)中之溶液中。添加完成後，使反應混合物緩慢溫至周圍溫度且攪拌18 h。真空濃縮反應混合物且將所得暗紅色漿料溶解於水(500 mL)中且用乙醚(3×200 mL)洗滌。藉由添加1 M鹽酸水溶液將水層之pH值調節至2且藉由過濾收集所得米色沈澱且真空乾燥以得到標題化合物(17.7 g，53%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.30 (s, 1H)。

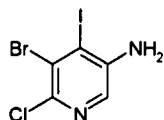
步驟2：(5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯



將三乙胺(20.6 mL，147 mmol)添加至5-溴-6-氯-4-碘-菸鹼酸(17.7 g，49 mmol)及二苯基磷氮化物(15.8 mL，73 mmol)於甲苯(100 mL)及

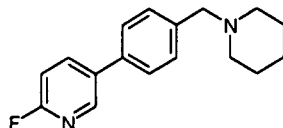
t-BuOH(90 mL)中之溶液中且將所得溶液在110°C下加熱3 h。使反應混合物冷卻且接著真空濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽, 330 g管柱, ISCO, 於環己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(21.1 g, 90%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

步驟3：5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺



將三氟乙酸(30 mL)添加至(5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(19.0 g, 44 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中且將所得溶液在周圍溫度下攪拌2 h接著真空濃縮。將所得殘餘物裝載於SCX-2濾筒(70 g)上, 用乙腈(100 mL)、接著於甲醇中之2 N氨(100 mL)溶離。真空濃縮鹼性溶離份以得到標題化合物(11.5 g, 78%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 7.23 (s, 1H), 5.92 (s, 2H)。

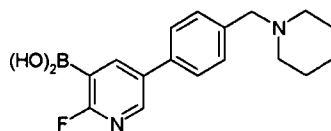
步驟4：2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-吡啶



將5-溴-2-氟吡啶(578 μL, 5.60 mmol)、4-哌啶-1-基甲基-酮酸(1.23 g, 5.6 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(205 mg, 5 mol%)於1 N氟化鉀溶液(4 mL)及乙腈(9 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在100°C下加熱15 min。用水(10 mL)稀釋所得粗混合物且用DCM(3×20 mL)萃取。藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10%(於MeOH中之2 N氨))純化經合併之有機層以得到標題化合物(1.27 g, 84%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.96 (td, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.99 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (br. s, 4H), 1.59

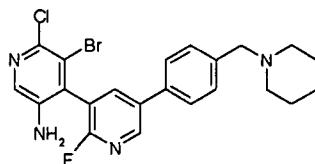
(p, $J=6.0$ Hz, 4H), 1.44 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)。LCMS(方法B): $R_T=2.05$ min, $M+H^+=271$ 。

步驟5：2-氟-3-硼酸-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-吡啶



在 -10°C 下將二異丙基胺鋰(7.1 mL, 14.1 mmol)添加至2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-吡啶(1.27 g, 4.70 mmol)及硼酸三異丙酯(3.26 mL, 14.1 mmol)於無水THF(12 mL)中之溶液中。將所得溶液在 -10°C 與 0°C 之間攪拌1 h, 且接著藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)中止反應。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM(3×20 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層且真空濃縮。用環己烷:DCM(3:1)濕磨粗油狀物以得到呈米色固體狀之標題化合物(677 mg, 46%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8.53 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.5$ Hz, 2H)。LCMS(方法B): $R_T=1.79$ min, $M+H^+=315$ 。

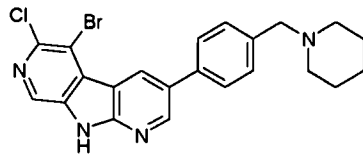
步驟6：5'-溴-6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將2-氟-3-硼酸-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-吡啶(515 mg, 1.6 mmol)、5-溴-6-氯-4-碘-吡啶-3-基胺(546 mg, 1.6 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(60 mg, 5 mol%)於1 N氟化鉀溶液(5 mL)及乙腈(15 mL)中之混合物在微波照射下在 110°C 下加熱20 min。使反應混合物冷卻至周圍溫度, 用水(10 mL)稀釋且用DCM(3×20 mL)萃取。

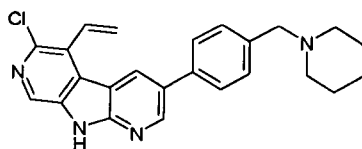
真空濃縮經合併之有機層且藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10% MeOH)純化殘餘物以得到標題化合物(189 mg，24%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.57 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.41 (br. s, 4H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 2H)。LCMS(方法 B)：R_T=2.41 min, M+H⁺=475/477。

步驟7：5-溴-6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

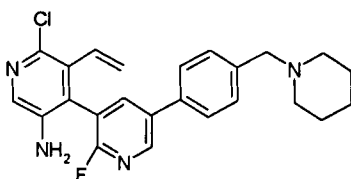


將雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(3.9 mL，3.90 mmol)添加至5'-溴-6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(187 mg，0.39 mmol)於無水THF(7.0 mL)中之溶液中且將所得溶液在周圍溫度下攪拌20 min。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM:MeOH(4:1，3×20 mL)萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15% MeOH)純化所得殘餘物以得到呈米色粉末狀之標題化合物(30 mg，17%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51-2.47 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 2H)。LCMS(方法 A)：R_T=7.10 min, M+H⁺=455/457。

實例315：6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-5-乙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

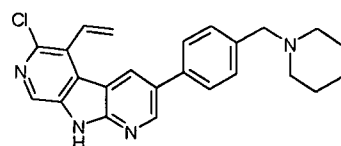


步驟1：6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-5'-乙烯基-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將5'-溴-6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(93 mg, 0.19 mmol)、乙烯基三丁基錫(63 μ L, 0.21 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(11 mg, 5 mol%)及氯化鋰(25 mg, 0.59 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之混合物在回流下加熱3.5 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用水(10 mL)稀釋且用DCM(3 $\times$ 20 mL)萃取。真空濃縮經合併之有機層且藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10% MeOH)純化所得殘餘物以得到呈米色粉末狀之標題化合物(77 mg, 82%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.50 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 4H), 6.53 (dd, J=18.0, 11.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=11.5, 1.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=18.0, 1.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H)。LCMS(方法B)：R_T=2.32 min, M+H⁺=423/425。

步驟2：6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-5-乙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

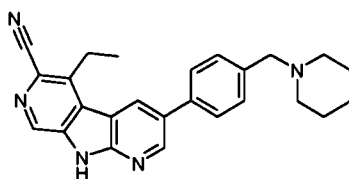


將雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(1.3 mL, 1.30 mmol)添加至6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-5'-乙烯基-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(53 mg,

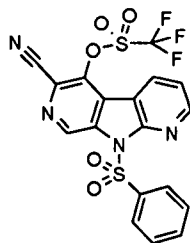
0.13 mmol)於無水THF(1 mL)中之溶液中且將所得溶液在周圍溫度下攪拌20 min。用鹽水(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)稀釋反應混合物。藉由過濾收集所得沈澱以得到呈米色粉末狀之標題化合物(13 mg, 26%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.47-2.37 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H)。LCMS(方法A): $R_T=6.81$ min, $M+H^+=403/405$ 。

實例316：5-乙基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



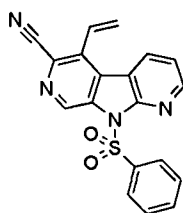
步驟1：三氟甲烷磺酸9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯



在 0°C 下將三氟甲烷磺酸酐(0.91 g, 0.54 mL, 3.22 mmol)逐滴添加至9-苯磺醯基-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈(1.03 g, 2.93 mmol)於吡啶(1.2 mL, 14.7 mmol)及無水DCM(20 mL)中之懸浮液中。接著使反應混合物溫至周圍溫度且攪拌2 h。將反應混合物用1 N鹽酸(10 mL)處理且分離各相。用DCM(2×10 mL)萃取水相且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽, 5 g管柱, Si-SPE, DCM)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化

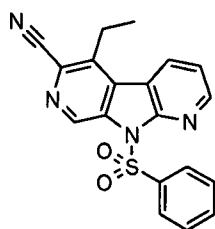
合物(855 mg, 60%)。LCMS(方法B)： $R_T=4.22$ min, $M+H^+=483$ 。

步驟2：9-苯磺醯基-5-乙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

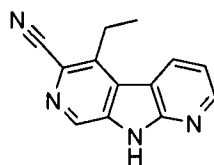


將三氟甲烷磺酸9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯(150 mg, 0.31 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(102 μ L, 0.35 mmol)、氯化鋰(40 mg, 0.93 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(7.0 mg, 6.0 μ mol)於二噁烷(1.5 mL)中之混合物用氫氣除氣且在回流下加熱18 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著用DCM(9 mL)及甲醇(1 mL)稀釋。藉由層析(二氧化矽，2 g管柱，Si-SPE，於DCM中之0-2% MeOH)純化所得殘餘物且用戊烷(2 $\times$ 2 mL)濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物(60 mg, 52%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.73$ min, $M+H^+=361$ 。

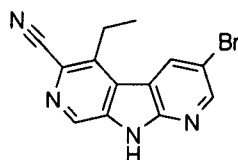
步驟3：9-苯磺醯基-5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



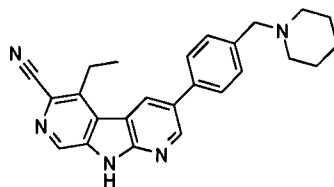
將9-苯磺醯基-5-乙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(60 mg, 0.16 mmol)及10%鈀/碳(20 mg)於THF(4 mL)及IMS(3 mL)中之混合物在氫氣氛圍下攪拌3 h。接著用氮氣淨化反應容器，接著經由矽藻土過濾反應混合物。用DCM且接著乙酸乙酯洗滌矽藻土襯墊，且真空濃縮經合併之濾液以得到呈米色固體狀之標題化合物(60 mg, 99%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.78$ min, $M+H^+=363$ 。

步驟4：5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

將9-苯磺醯基-5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(60 mg, 0.16 mmol)、DCM(3.0 mL)及於甲醇中之7 N氨(3 mL)之混合物在室溫下攪拌5日。接著真空濃縮反應混合物且用甲醇(2 mL)濕磨所得殘餘物且真空乾燥以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(28 mg, 81%)。LCMS(方法B)： $R_T=2.81$ min, $M+H^+=223$ 。

步驟5：3-溴-5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

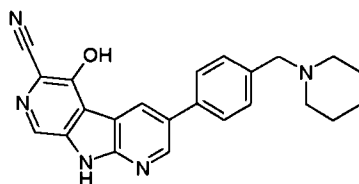
向5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(48 mg, 0.21 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加NBS(54 mg, 0.30 mmol)，接著將反應混合物在周圍溫度下攪拌18 h。接著用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應混合物且用飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)洗滌。用DCM(2×10 mL)洗滌水相，用飽和鹽水(2×10 mL)洗滌經合併之有機相且真空濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 79%)。LCMS(方法B)： $R_T=3.34$ min, $M+H^+=301/303$ 。

步驟6：5-乙基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

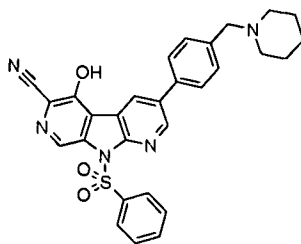
將3-溴-5-乙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(48 mg, 0.16 mmol)、4-哌啶-1-基甲基-苯基硼酸(56 mg, 0.26 mmol)、[1,1'-雙

(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(12 mg, 0.016 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(0.5 mL)及乙腈(0.63 mL)中之混合物在微波照射下在140°C下加熱35分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用水(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，2 g管柱，ISCO，於DCM中之0-5%甲醇)純化所得殘餘物且用乙醚(2×1 mL)濕磨以得到呈米色固體狀之標題化合物(29 mg, 46%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.93 (br. s, 1H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 5H)。LCMS(方法A): R_T=6.23 min, M+H⁺=396。

實例317：5-羥基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



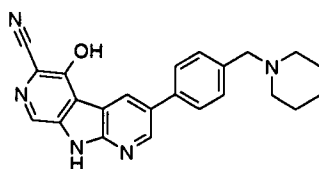
步驟1：9-苯磺醯基-5-羥基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(150 mg, 0.35 mmol)、4-哌啶-1-基甲基苯基酮酸(126 mg, 0.6 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(27 mg, 0.04 mmol)於2 N乙酸鉀水溶液(1.1 mL)及乙腈(1.4 mL)中之混合物在微波照射下在140°C下加熱30分鐘。用乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合

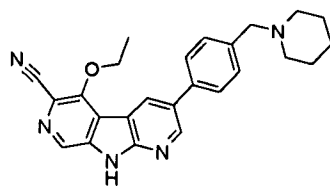
物，引起沈澱形成。傾析上清液，且將沈澱溶解於存於DCM中之10%甲醇中。將所傾析液體分溶且用於DCM中之10%甲醇(2×10 mL)洗滌水相。真空濃縮經合併之有機相，且藉由管柱層析(二氧化矽，2 g濾筒，Si-SPE，於DCM中之0-20% MeOH)純化所得殘餘物得到粗產物，用乙腈(1 mL)及甲醇(1 mL)濕磨該粗產物以得到呈米色固體狀之標題化合物(60 mg，31%)。LCMS(方法B)： $R_T=2.65$ min, $M+H^+=524$ 。

步驟2：5-羥基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

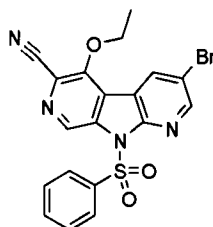


將9-苯磺醯基-5-羥基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(50 mg，0.01 mmol)溶解於存於甲醇(7 mL)中之0.15 N氫氧化鉀溶液中。將反應混合物攪拌2.5 h，接著用磷酸二氫鉀(136 mg，1.0 mmol)於水(2 mL)中之溶液處理。真空濃縮所得混合物且用水(5 mL)稀釋所得殘餘物。藉由添加1 N鹽酸將水相之pH值調節至7。用乙酸乙酯、DCM及THF萃取水相。真空濃縮經合併之有機相，且藉由急驟層析(二氧化矽，500 mg管柱，Si-SPE，於DCM中之10-20%甲醇)純化殘餘物以得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(25 mg，63%)。 ^1H NMR(DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 11.86 (br. s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.45-1.31 (m, 1H)。LCMS(方法A)： $R_T=5.32$ min, $M+H^+=384$ 。

實例318：5-乙氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽

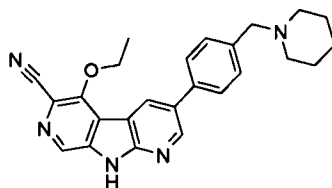


步驟 1：9-苯磺醯基-3-溴-5-乙氧基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



使9-苯磺醯基-3-溴-5-乙氧基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(120 mg, 0.28 mmol)於無水THF(5 mL)中之溶液冷卻至0℃且用氫化鈉(於礦物油中60%分散液; 12 mg, 0.30 mmol)處理。氣體析出停止之後，添加碘乙烷(424 μL, 4.10 mmol)，且將混合物在周圍溫度下攪拌隔夜，接著在60℃下加熱5 h。接著使反應物冷卻，用甲苯稀釋且真空濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，2 g管柱，Si II SPE，於DCM中之10-100%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(30 mg, 23%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 4.75 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法B): R_T=3.30 min, M+H⁺=457/459。

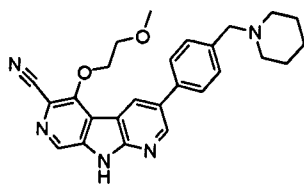
步驟 2：5-乙氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽



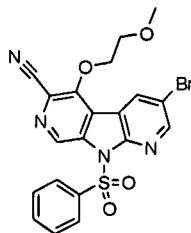
將9-苯磺醯基-3-溴-5-乙氧基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(60 mg, 0.13 mmol)、4-哌啶-1-基甲基苯基胺(48 mg, 0.22

mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(10 mg, 0.013 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(0.42 mL)及乙腈(0.53 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140°C下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用乙酸乙酯(5 mL)及THF(5 mL)稀釋且用碳酸氫鈉(5 mL)洗滌。用THF(2×5 mL)萃取水相，接著真空濃縮經合併之有機層。將所得殘餘物溶解於含有0.5 mL 1 M鹽酸之1:1 DCM:MeOH中，且藉由急驟層析(二氧化矽，2 g管柱，Si-SPE，於DCM中之5-25%甲醇)純化且用乙腈及於乙腈中之20% MeOH濕磨以得到呈棕色粉末狀之呈鹽酸鹽形式之標題化合物(24 mg, 41%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 8.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.64 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.44-3.26 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.62 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法A): R_T=4.94 min, M+H⁺=412。

實例319：5-(2-甲氧基乙氧基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



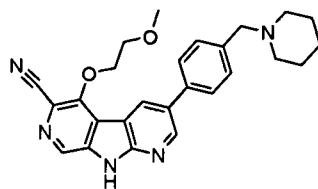
步驟1：9-苯磺醯基-3-溴-5-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(120 mg, 0.28 mmol)、2-甲氧基乙醇(128 μL, 1.60 mmol)及三苯基膦(315 mg, 1.60 mmol)於無水DMF(1.25 mL)中之溶液用偶氮二甲酸

二乙酯(252 μ L, 1.60 mmol)逐滴處理且將混合物在周圍溫度下攪拌9 h。用乙酸乙酯(15 mL)稀釋混合物且用鹽水(3 $\times$ 10 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發。藉由管柱層析(二氧化矽，5 g管柱，Si-SPE，於戊烷中之30-50% DCM)純化粗物質以得到標題化合物(50 mg, 37%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.58 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.22-8.00 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.48 (s, 3H)。LCMS(方法B): $R_T=4.25$ min, $M+H^+=487/489$ 。

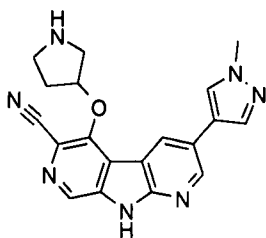
步驟2：5-(2-甲氧基乙氧基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



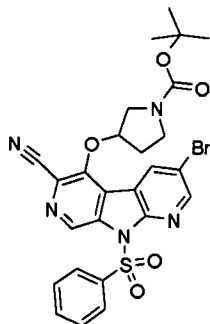
將3-溴-5-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(50 mg, 0.10 mmol)、4-哌啶-1-基甲基苯基酮酸(31 mg, 0.14 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(9 mg, 0.012 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(0.42 mL)及乙腈(0.53 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱30分鐘。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用於DCM中之10% MeOH萃取。真空濃縮經合併之有機相且藉由急驟層析(二氧化矽，500 mg管柱，Si-SPE，於DCM中之0-20%甲醇)純化所得殘餘物。將所得殘餘物溶解於0.15 M氫氧化鉀於甲醇(7 mL)中之溶液中且攪拌45分鐘。添加1 N磷酸二氫鉀(1 mL)，接著真空濃縮混合物。用水稀釋所得殘餘物且藉由添加1 N磷酸二氫鉀將pH值調節至7。用DCM(3 $\times$ 10 mL)及於DCM(10 mL)中之20%乙醇萃取水相，經硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，500 mg管柱，Si-SPE，於DCM中之2-4%甲醇)純化所得殘餘物且用乙腈濕磨以

得到呈棕色固體狀之標題化合物(14 mg, 32%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.91 (s, 1H), 9.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.75-4.69 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.51-2.37 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H)。LCMS(方法A): R_T=6.27 min, M+H⁺=442。

實例320：3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(吡咯啉-3-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽



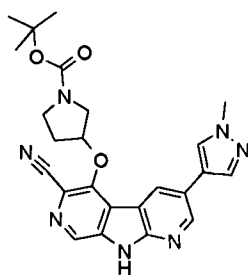
步驟1：3-(9-苯磺醯基-3-溴-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-5-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(200 mg, 0.46 mmol)、3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(670 mg, 3.56 mmol)及三苯基磷(724 mg, 2.76 mmol)於無水DMF(2 mL)中之溶液用偶氮二甲酸二乙酯(0.53 mL, 3.40 mmol)逐滴處理且將混合物在周圍溫度下攪拌3 h接著使其靜置隔夜。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用鹽水(3×15 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 20 g管柱, Si-SPE, 於DCM中之0-20%甲醇)純化粗物質。收集適當溶離份得到標題化合物(160 mg, 57%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): 9.57 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 5.88-5.83 (m, 1H), 4.36-4.11 (m, 1H), 3.87-3.36 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。LCMS(方法B) : R_T=4.51 min, M+H⁺=598/600。

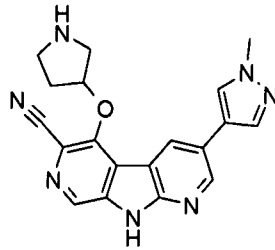
步驟2：3-[6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將3-(3-溴-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(160 mg, 0.20 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(54 mg, 0.26 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(20 mg, 0.026 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(0.60 mL, 0.60 mmol)及乙腈(0.60 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130℃下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用水(5 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)稀釋，接著用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，2 g管柱，Si-SPE濾筒，於DCM中之0-100%乙酸乙酯接著甲醇)純化所得物且用乙腈濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物(28 mg, 30%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.78-8.71 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 5.81 (s, 0.5H), 5.73 (s, 0.5H), 4.01 (s, 3H), 3.86-3.57 (m, 3H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.39 (s, 4H), 1.33 (s, 5H)。LCMS(方法B) : R_T=3.09 min, M+H⁺=460。

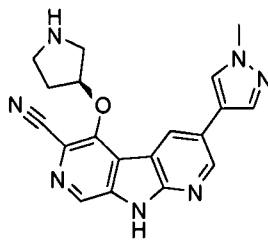
步驟3：3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(吡咯啉-3-基氧基)-9H-二吡

啞并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽



將3-[6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啞并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-5-基氧基]-吡咯啞-1-甲酸第三丁酯(28 mg, 0.06 mmol)用乙醯氯與甲醇(2:5, 1 mL)之混合物處理。1 h之後, 真空濃縮混合物且用乙腈濕磨所得殘餘物, 藉由過濾收集固體且真空乾燥以得到呈黃色固體狀之化合物(25 mg, 100%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 13.07 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 5H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H)。LCMS(方法A): R_T=4.97 min, M+H⁺=360。

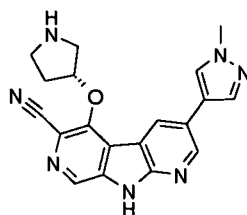
實例321: 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-((S)-吡咯啞-3-基氧基)-9H-二吡啞并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽



使用實例320中所述之程序使用(R)-3-羥基-吡咯啞-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 13.06 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H)。LCMS(方法A): R_T=5.07 min, M+H⁺=360。

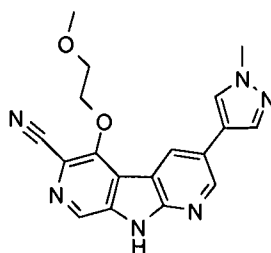
實例322: 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-((R)-吡咯啞-3-基氧基)-9H-二吡啞并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽

二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈鹽酸鹽

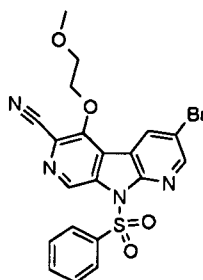


使用實例320中所述之程序使用(S)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 13.07 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 5H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H)。LCMS(方法A): R_T=4.97 min, M+H⁺=360。

實例323：5-(2-甲氧基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



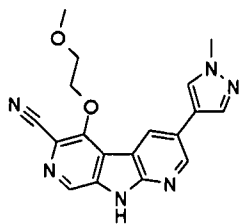
步驟1：9-苯磺醯基-3-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(145 mg, 0.3 mmol)、2-甲氧基乙醇(158 μL, 2.0 mmol)及三苯基膦(525 mg, 2.0 mmol)於無水DMF(1.25 mL)中之溶液用偶氮二甲酸二乙酯(0.315 mL, 2.0 mmol)處理且將混合物在周圍溫度下攪拌30 min，

接著使其靜置4日。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用鹽水(3×10 mL)洗滌，接著用乙酸乙酯(10 mL)萃取水相。經硫酸鎂乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，5 g管柱，Si-SPE，於DCM中之0-100%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到標題化合物(35 mg，23%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.58 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.49 (s, 3H)。

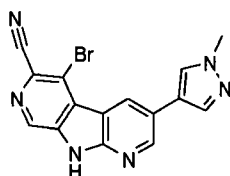
步驟2：5-(2-甲氧基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-3-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(35 mg，0.07 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(20 mg，0.096 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(7 mg)於1 N氟化鉀水溶液(0.30 mL)及乙腈(0.30 mL)中之混合物除氣且在微波照射下在130℃下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度，且添加乙酸乙酯(5 mL)。藉由過濾收集固體，用水(5 mL)及乙腈(5 mL)洗滌且使其風乾。藉由急驟層析(二氧化矽，500 mg管柱，Si-SPE，於DCM中之10% MeOH)純化所得固體且用乙腈(2×0.25 mL)濕磨以得到呈灰色固體狀之標題化合物(12 mg，50%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.91 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)。LCMS(方法A)：R_T=7.66 min, M+H⁺=349。

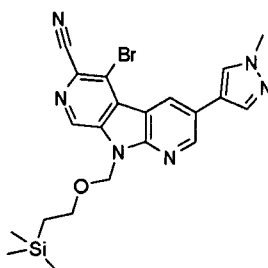
實例324：3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(吡啶-4-基硫基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

步驟1：5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(575 mg, 1.2 mmol)及氟化四丁基銨(1.0 M於THF中, 25 mL, 25 mmol)於THF(25 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌15 min。真空蒸發反應混合物以得到殘餘物, 將該殘餘物懸浮於水中且超音波處理。藉由過濾收集所得固體且用甲醇濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物(420 mg, 100%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。

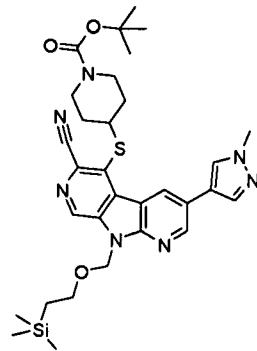
步驟2：5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



在氮氣流下向5-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(547 mg, 1.55 mmol)於DMF(25 ml)中之溶液中添加氫化鈉(93 mg, 於礦物油中之60%分散液, 2.39 mmol)。20 min之後, 形成黃色溶液且添加(2-氯甲氧基乙基)-三甲基-矽烷(358 μL, 2.02 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌3日, 接著用水稀釋且

超音波處理。藉由過濾收集所得固體且用甲醇濕磨以得到呈黃色固體狀之標題化合物(404 mg, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.13 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 6.06(s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 1.03-0.92 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。

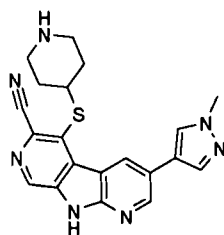
步驟3：4-[6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基硫基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯



向密封5 ml微波小瓶中5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(120 mg, 0.25 mmol)、4-巯基吡啶-1-甲酸第三丁酯(54 mg, 0.25 mmol)及第三丁醇鈉(26.4 mg, 0.28 mmol)於二甲氧基乙烷(0.4 mL)中之經除氣懸浮液中添加乙酸鈣(II)(2.2 mg, 0.01 mmol)及(R)-(-)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二-第三丁基膦(5.5 mg, 0.01 mmol)於二甲氧基乙烷(1.0 mL)中之經除氣溶液。將反應混合物在100℃下加熱22 h, 接著冷卻至周圍溫度且真空濃縮。使所得殘餘物吸收至HM-N上, 接著藉由急驟層析(二氧化矽, 50 g管柱, Si-SPE, 於DCM中0-10%(於MeOH中之2 M氨))純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(106 mg, 68%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.33 (s, 1H), 9.11-9.06 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.64-1.45 (m,

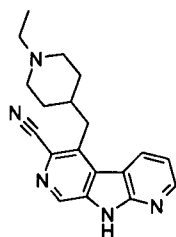
2H), 1.35 (s, 9H), 0.87-0.78 (m, 2H), -0.17 (s, 9H)。

步驟4：3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(哌啶-4-基硫基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

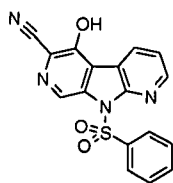


將4-[6-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基硫基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(106 mg, 0.17 mmol)及三氟乙酸(1 mL)於二氯甲烷(9 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌22 h。真空濃縮反應混合物且使所得殘餘物在二氯甲烷(10 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)之間分溶。真空濃縮有機相且使殘餘物吸收至HM-N上，接著藉由急驟層析(二氧化矽，25 g管柱，Si-SPE，於DCM中之0-13%(於MeOH中之2 M氨))純化以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(21.5 mg, 25%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.04 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.02-8.97 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54-3.21 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H)。LCMS(方法F)：R_T=7.08 min, M+H⁺=390。

實例325：5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈

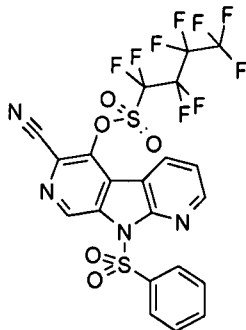


步驟1：9-苯磺醯基-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-3-溴-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(5.0 g, 11.7 mmol)及10%鈹/碳(500 mg)於工業用含甲醇酒精(120 mL)、乙酸乙酯(25 mL)、二甲基甲醯胺(25 mL)及三乙胺(25 mL)中之懸浮液在周圍溫度下在氫氣氛圍下攪拌20 h。接著用氮氣淨化反應容器，接著經由矽藻土過濾反應混合物。真空蒸發濾液。將所得棕色殘餘物懸浮於鹽酸水溶液(1 M, 40 mL)中且超音波處理20分鐘，接著過濾以得到呈米色固體狀之標題化合物(4.0 g, 98%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.27 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H)。

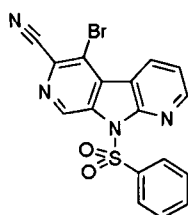
步驟2：1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-丁烷-1-磺酸9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯



向9-苯磺醯基-5-羥基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(4.0 g, 11.4 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之懸浮液中添加吡啶(8.9 mL, 114 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌10 min，接著冷卻至0℃且經10分鐘添加九氟丁烷磺酸酐(7.01 mL, 22.9 mmol)。使混合物溫至周圍溫度且攪拌2.5 h。此後，使反應物冷卻至0℃，添加鹽酸水溶液(1 M, 120 mL)且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化

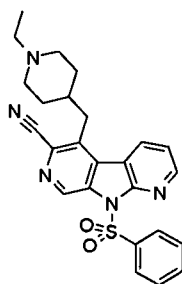
矽，50 g管柱，Si-SPE；DCM)純化所得殘餘物以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(5.34 g，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.93 (s, 1H), 8.84 (dd, J=4.8, 1.65 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=8.1, 1.65 Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H)。

步驟3：9-苯磺醯基-5-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-丁烷-1-磺酸9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基酯(5.43 g，8.4 mmol)及溴化四丁基銨(10.0 g，31 mmol)於1,4-二噁烷(175 mL)中之混合物在100℃下加熱30 min。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著真空蒸發以得到呈白色固體狀之標題化合物(2.38 g，68%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.74 (s, 1H), 9.02 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H)。

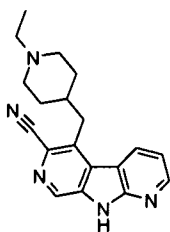
步驟4：9-苯磺醯基-5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將1-乙基-4-亞甲基-哌啶(540 mg，4.32 mmol)與9-硼雙環[3.3.1]壬烷(0.5 M於THF中，8.0 mL，4.0 mmol)之混合物在65℃下加熱3.5 h。接著將所得冷卻溶液逐份添加至9-苯磺醯基-5-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(420 mg，1 mmol)、雙(二苯膦基)二茂鐵二

氯鈣(II)(90 mg, 0.11 mmol)及碳酸鉀(180 mg, 1.3 mmol)於水(1 mL)及二甲基甲醯胺(10 mL)中之經除氣懸浮液中。將所得橙色溶液在65 °C下加熱2 h, 接著使其冷卻至周圍溫度且在二氯甲烷(20 mL)與飽和氯化鈉水溶液(15 mL)之間分溶。用二氯甲烷(3×10 mL)萃取水相且用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌經合併之有機相, 經硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 10 g管柱, Si-SPE, 於DCM中之0-20% MeOH)純化所得殘餘物以得到標題化合物(200 mg, 43%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.81 (s, 1H), 8.76 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 3.41 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.89 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.33-2.08 (m, 3H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H)。LCMS(方法G): R_T=3.01 min, M+H⁺=460。

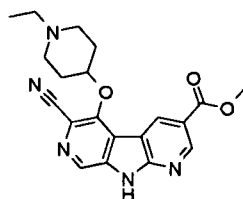
步驟5: 5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-5-(1-乙基-哌啶-4-基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(200 mg, 0.4 mmol)及三乙胺(4 mL)於甲醇(40 mL)中之溶液在周圍溫度下攪拌6日。真空濃縮混合物且藉由急驟層析(二氧化矽, 2 g管柱, Si-SPE, 於DCM中之0-20% MeOH)純化殘餘物。用乙腈及甲醇濕磨所得物質以得到呈白色固體狀之標題化合物(65 mg, 51%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.24 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.84-1.58 (m,

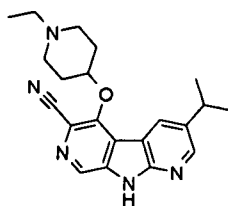
5H), 1.54-1.40 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LCMS(方法H) : $R_T=4.56$ min, $M+H^+=320$ 。

實例326：6-氰基-5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-3-甲酸甲酯

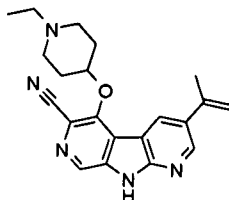


將9-苯磺醯基-3-溴-5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(150 mg, 0.278 mmol)、六羰基鉬(73 mg, 0.278 mmol)、賀曼氏催化劑(反-二(μ -乙酸基)雙[(2-二鄰甲苯基膦基)苄基]二鈹(II))(26 mg, 0.028 mmol)及四氟硼酸三第三丁基磷(20 mg, 0.069 mmol)置於5 mL微波小瓶中。將二噁烷(3 mL)、甲醇(1.5 mL)繼之以1,8-二氮二環(5.4.0)十一-7-烯(0.12 mL, 0.833 mmol)添加至該混合物中，將管密封且在微波照射下在150℃下加熱15 min。用水稀釋經冷卻反應混合物且萃取至乙酸乙酯(4×50 mL)中。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10% MeOH)純化該殘餘物。用MeOH濕磨所得物質且藉由過濾收集以得到呈淡黃色粉末狀之標題化合物(29 mg, 28%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.41-2.06 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 3H)。LCMS(方法H) : $R_T=6.56$ min, $M+H^+=380$ 。

實例327：5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-3-異丙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

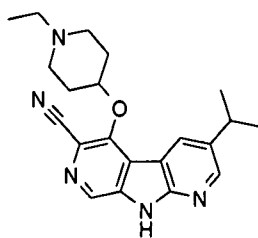


步驟1：5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-3-異丙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



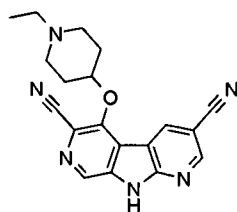
將9-苯磺醯基-3-溴-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(147 mg, 0.272 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(11 mg, 0.014 mmol)溶解於THF(9 mL)中且添加1 N碳酸鈉水溶液(3 mL)、繼之以異丙烯基酮酸頻哪醇酯(0.076 mL, 0.408 mmol)且置於氬氣氛圍下。將反應混合物在微波照射下在140℃下加熱50 min。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋經冷卻反應混合物且萃取至乙酸乙酯(4×20 mL)中。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮以得到呈棕色固體狀之標題化合物(163 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 12.05 (br s, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.35-2.20 (m, 7H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟2：5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-3-異丙基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-3-異丙烯基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(98 mg, 0.271 mmol)、10%鈀/碳(50 mg)及三乙胺(0.5 mL)於IMS(5 mL)中之懸浮液在周圍溫度下在氫氣氛圍下攪拌18 h。經由PTFE過濾器過濾混合物且真空濃縮濾液以得到棕色固體。藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-5% MeOH)純化所得固體以得到呈白色固體狀之標題化合物(27 mg, 27%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 300 MHz): 12.96 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.11-4.77 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.14-2.90 (m, 3H), 2.42-2.18 (m, 4H), 1.37 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.29-1.17 (m, 3H)。LCMS(方法H): R_T=7.10 min, M+H⁺=364。

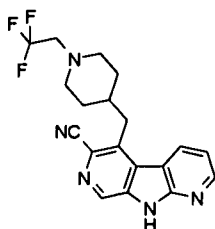
實例328：5-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-3,6-二甲腈



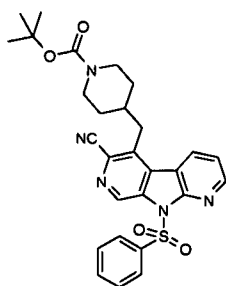
將DMF(8 mL)添加至9-苯磺醯基-3-溴-5-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(200 mg, 0.37 mmol)、氰化鋅(217 mg, 1.85 mmol)與肆(三苯基膦)鈀(0)(43 mg, 0.04 mmol)之混合物中且將反應混合物在微波照射下在150℃下加熱30 min。接著添加三乙胺(2 mL)且將反應混合物在50℃下加熱24 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋混合物且萃取至於DCM中之10% MeOH(2×25 mL)中。使經合併之有機相吸收至HM-N上, 接著藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10% MeOH)純化以得到呈乳樣固體狀之標題化合物(6 mg, 5%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 9.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 4.86-4.76

(m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法H)：R_T=5.27 min, M+H⁺=347。

實例 329：5-[1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基甲基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



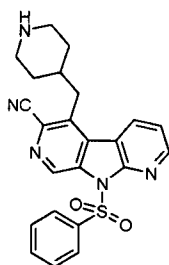
步驟 1：4-(9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-5-基甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



將4-亞甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.70 g, 3.55 mmol)與9-硼雙環[3,3,1]壬烷(於THF中之0.5 M溶液, 7 mL, 3.5 mmol)之混合物在回流下加熱1.5 h。使反應混合物冷卻且添加至9-苯磺醯基-5-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(0.41 g, 1.0 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.090 g, 0.11 mmol)及碳酸鉀(0.18 g, 1.3 mmol)於水(1 mL)及DMF(10 mL)中之經除氣混合物中且接著將反應混合物在65 °C下加熱1.25 h。冷卻至周圍溫度之後, 接著用水(5 mL)及二氯甲烷(10 mL)稀釋反應混合物。用二氯甲烷(2×15 mL)萃取水相且用鹽水(15 mL)洗滌經合併之有機相, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且真空濃縮。用戊烷(10 mL)濕磨殘餘物且藉由急驟層析(二氧化矽, 5 g管柱, SPE-Si II, 於DCM中之0-2%甲醇)純化所得物質以得到呈黃色固體狀之標題化合物。

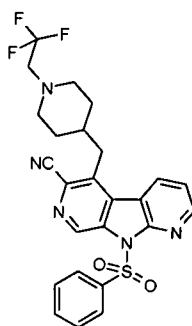
物(202 mg, 38%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.81 (s, 1H), 8.79 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.33-8.27 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 4.22-4.01 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.72-1.46 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟2：9-苯磺醯基-5-哌啶-4-基甲基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將4-(9-苯磺醯基-6-氰基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-5-基甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(202 mg, 0.38 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液用三氟乙酸(2 mL)處理且將所得混合物攪拌1 h，接著真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，5 g管柱，SPE- NH_2 ，於DCM中之0-8%甲醇)純化殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(150 mg, 80%)。LCMS(方法G)： $R_T=3.07$ min, $M+H^+=432$ 。

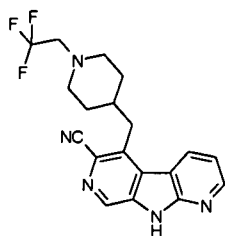
步驟3：9-苯磺醯基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基甲基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將於THF(1 mL)中之 N,N -二異丙基乙胺(100 mg, 0.77 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(100 mg, 0.43 mmol)添加至9-苯磺醯基-5-哌啶-4-基甲基-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲腈於THF(4 mL)中之溶液中且將所得混合物在周圍溫度下攪拌30 min。接著經由2 g SiII

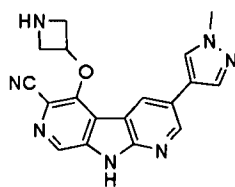
SPE濾筒過濾混合物，用THF溶離。真空濃縮THF洗滌液且藉由急驟層析(二氧化矽，2 g管柱，Si II SPE，於DCM中之0-20%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(0.16 g，85%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.81 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.81-8.75 (m, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 5H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 4H)。

步驟4：5-[1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基甲基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

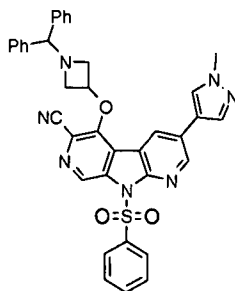


將9-苯磺醯基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基甲基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(0.16 g，0.3 mmol)溶解於氟化四丁基銨(1 M於THF中，5 mL，5 mmol)中且在周圍溫度下攪拌24 h。經由2 g NH₂濾筒過濾溶液，用1:1甲醇/二氯甲烷溶離。真空濃縮濾液且用水(10 mL)稀釋殘餘物且藉由過濾收集所得沈澱。藉由急驟層析(二氧化矽，5 g管柱，SPE Si-II，於DCM中之0-6%甲醇)純化固體得到呈白色固體狀之標題化合物(90 mg，80%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72-8.64 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (q, J=10.3 Hz, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H)。LCMS(方法H)：R_T=9.20 min, M+H⁺=374。

實例330：5-(吡啶-3-基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

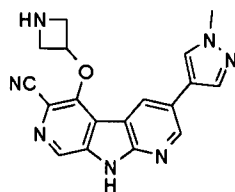


步驟1：9-苯磺醯基-5-(1-二苯甲基吡丁啉-3-基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈



將9-苯磺醯基-5-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(210 mg, 0.50 mmol)、碳酸鉀(320 mg, 0.98 mmol)、碘化鈉(37 mg, 0.24 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物在130 °C下加熱10分鐘。冷卻至周圍溫度之後，接著用水(5 mL)及乙酸乙酯(3×10 mL)稀釋反應混合物。用鹽水(15 mL)洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，SPE Si-II，於DCM中之0-10%甲醇)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物(240 mg, 76%)。LCMS(方法G)： $R_T=4.12$ min, $M+H^+=652$ 。

步驟2：5-(吡丁啉-3-基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈

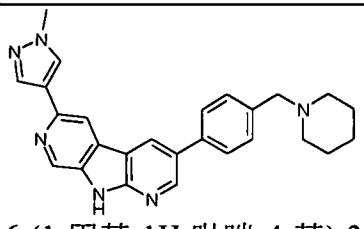
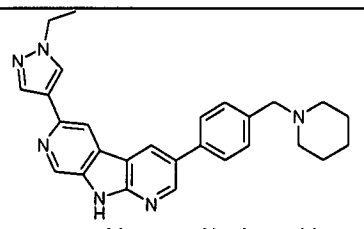
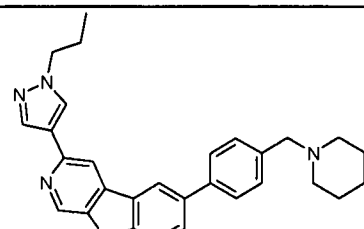


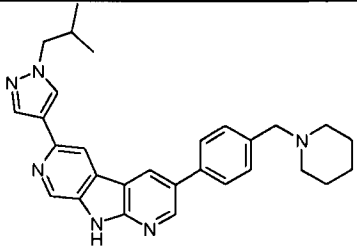
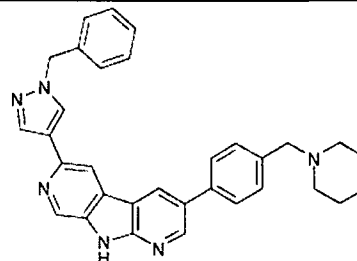
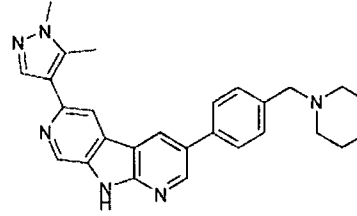
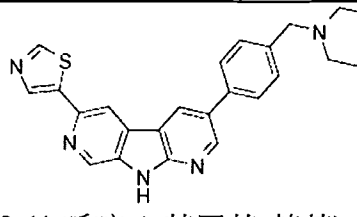
在0°C下向9-苯磺醯基-5-(1-二苯甲基吡丁啉-3-基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲腈(238 mg, 0.37 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加1-氯乙基氯甲酸酯(120

μL，1.1 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液。使反應混合物溫至周圍溫度，接著在40℃下加熱4 h。使反應物冷卻至周圍溫度且接著真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，11 g管柱，SPE NH₂，於DCM中之0-20%甲醇)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物(5 mg，5%)。
¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 400 MHz): 8.85 (s, 1H), 8.74-8.69 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 4.19-4.05 (m, 4H), 4.01 (s, 3H)。LCMS(方法G)：R_T=5.59 min, M+H⁺=346。

表16中之實例之化合物係使用以上所述之方法由市售起始物質及通用鈴木方法來製備。

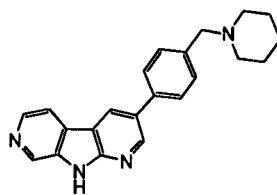
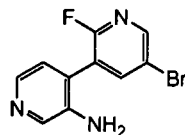
表16

實例	結構/名稱	鈴木偶合方法	純化方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、 方法	¹ H NMR(ppm)
331	 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯	I	B ¹	4.7、 423、 A	(CD ₃ OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.56-2.44 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H)。
332	 6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯	I	C、 B、 E、 D	4.9、 437、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.12 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.85 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.21 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.34 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 5H)。
333	 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-	I	C、 B、 D	951、 451、 A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz): 12.13 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H),

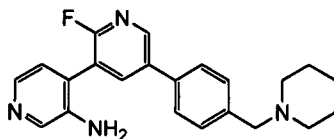
實例	結構/名稱	鈴木 偶合 方法	純化 方法	LCMS R _T 、 M+H ⁺ 、方法	¹ H NMR(ppm)
	(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯				2.40-2.34 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.43-1.38 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
334	 6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯	J	B	5.5、 465、 A	(CD ₃ OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 2H), 0.98 (d, J=6.7 Hz, 6H)。
335	 6-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯	J	N、 O、 P、 Q ³	5.8、 499、 A	(CD ₃ OD, 300 MHz): 8.84 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 2H)。
336	 6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯	J	O	4.7、 437、 A	(CD ₃ OD, 300 MHz): 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H)。
337	 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-噻唑-5-基-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯			6.02、 426、 A	(CDCl ₃ 加CD ₃ OD, 300 MHz): 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 2H)加上一個可交換質子未觀測到。

實例338：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]

吡咯

**步驟1：5-溴-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺**

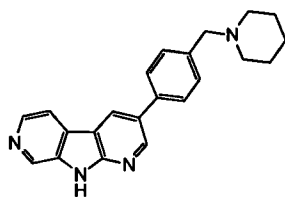
將4-碘-吡啶-3-基胺(1.027 g, 4.67 mmol)、2-氟-5-溴吡啶-3-酮酸(2.05 g, 9.33 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(191 mg, 0.233 mmol)於乙腈(12 mL)及1 N氟化鉀水溶液(12 mL)中之混合物在95℃下加熱3 h。使反應混合物冷卻，用另外份酮酸(0.5當量)及催化劑(5.0 mol%)處理，且在回流下在氮氣氛圍下加熱隔夜。使混合物冷卻，用DCM及水稀釋，且過濾以移除固體。分離濾液各層且將水相萃取至DCM中，且真空濃縮經合併之有機相。將所得殘餘物再溶解於存於DCM中之20%甲醇中且吸收至矽膠上以藉由急驟層析(二氧化矽，100 g管柱，Biotage，於DCM中之1-20%甲醇)純化以得到呈棕色固體狀之標題化合物(861 mg, 69%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 8.43 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H) 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。LCMS(方法B)：R_T=0.95 min, M+H⁺=268/270。

步驟2：5-(4-吡啶-1-基甲基-苯基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺

將5-溴-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(861 mg, 3.21 mmol)、4-吡啶-1-基甲基-苯基酮酸(816 mg, 3.72 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(169 mg, 0.241 mmol)於乙腈(14 mL)及1 N氟化鉀水溶液(8.0 mL)

中之經除氣混合物在微波照射下在100℃下加熱25分鐘。用水及於DCM中之20%甲醇稀釋經冷卻反應混合物，分離各層且將水相萃取至於DCM中之20%甲醇中。真空濃縮經合併之有機相，且將所得殘餘物溶解於DCM/甲醇中，吸收至矽藻土上，且藉由急驟層析(二氧化矽，100 g管柱，Biotage，於DCM中之0-20%甲醇)純化以得到呈暗橙色泡沫狀之標題化合物(753 mg，65%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 8.58 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.07 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=1.27 min, M+H⁺=363。

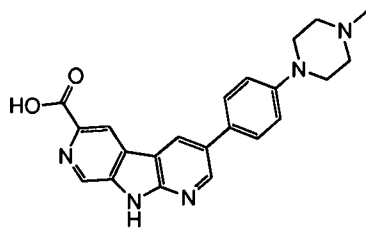
步驟3：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯



在周圍溫度下將雙(三甲基矽烷基)醯胺於THF(2.78 mL，2.80 mmol)中之1 N溶液逐滴添加至5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(101 mg，0.278 mmol)於THF(5.0 mL)中之溶液中。將混合物在周圍溫度下攪拌1 h且接著用水處理。使所得棕色溶液在DCM與水之間分溶，分離各層，且將水相萃取至於DCM中之20%甲醇中。真空濃縮經合併之有機相。使所得殘餘物吸收至矽膠上，且藉由急驟層析(二氧化矽，於DCM中之1-20%甲醇)純化以得到淡橙黃色固體(39.9 mg，42%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 12.24 (s, 1H), 8.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。

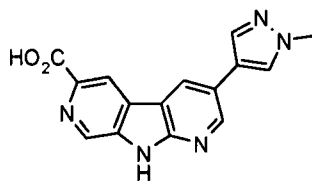
LCMS(方法D)： $R_T=4.64$ min, $M+H^+=343$ 。

實例 339： 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸



將 3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸 (37.7 mg, 0.13 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基酮酸頻哪醇酯 (58.5 mg, 0.194 mmol) 及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (4.5 mg, 6.4 μ mol) 於乙腈 (2 mL) 及碳酸鈉水溶液 (2 mL) 中之經除氣混合物在微波照射下在 140°C 下加熱 10 分鐘。用 10% 硫酸水溶液酸化經冷卻反應混合物，過濾，且藉由製備型 HPLC (經 30 min 0-30% MeCN, 35 mL/min) 純化粗產物溶液以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.62 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.14-8.95 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.20 (q, $J=11.1$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H)。LCMS(方法D)： $R_T=5.09$ min, $M+H^+=388$ 。

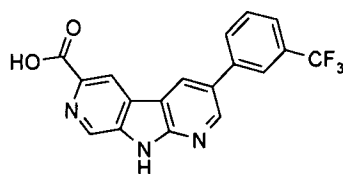
實例 340： 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲酸



將 3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯 (30.4 mg, 99.3 μ mol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (31.0 mg, 0.149 mmol) 及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (3.5 mg, 5.0 μ mol) 於乙腈 (2.5 mL) 及 2 N 碳酸鈉水溶液 (2.5 mL) 中之經除氣混合物

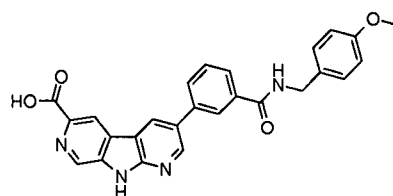
在微波照射下在140℃下加熱10分鐘。用10%硫酸水溶液酸化經冷卻反應混合物，且藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC(經30 min 0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得濾液以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 12.84 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。LCMS(方法D): R_T=5.24 min, M+H⁺=294。

實例341：3-(3-三氟甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-甲酸

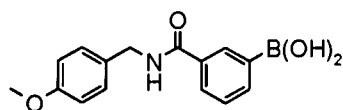


將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(20.0 mg, 68.5 μmol)、3-(三氟甲基)苯基酰胺(19.5 mg, 0.103 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(2.4 mg, 3.4 μmol)於乙腈(0.3 mL)及2 N碳酸鈉水溶液(0.3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140℃下加熱10分鐘。用10%硫酸水溶液酸化經冷卻反應混合物。藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC(經45 min 5-45% MeCN, 35 mL/min)純化所得濾液以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.75 (s, 1H), 9.38-9.00 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=10.76 min, M+H⁺=358。

實例342：3-(3-{N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基羰基}苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸



步驟1：3-{N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基羰基}苯基酰胺

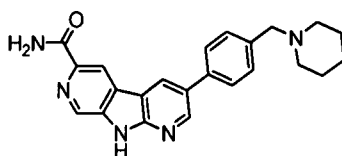


將3-羧基苯基硼酸(140 mg, 0.84 mmol)、PyBOP(376 mg, 0.72 mmol)及HOBt(97.7 mg, 0.72 mmol)溶解於DMF(3.18 mL)中且用DIPEA(420 μ L, 2.41 mmol)處理。在周圍溫度下5 min之後，添加4-甲氧基苄胺(78 μ L, 0.60 mmol)。將均勻反應混合物在周圍溫度下攪拌16 h，減壓移除溶劑，且藉由製備型HPLC(經40 min 5-40% MeCN, 35 mL/min)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之產物。

步驟2：3-(3-{*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基羰基}苯基)-9H-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲酸

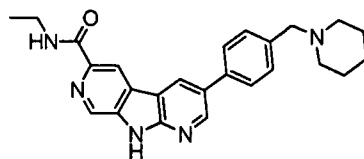
將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲酸甲酯(40.4 mg, 0.13 mmol)、*N*-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基羰基}苯基硼酸(41.4 mg, 0.15 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(4.6 mg, 66 μ mol)於乙腈(3.3 mL)及2 N碳酸鈉水溶液(3.3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140°C下加熱10分鐘。用10%硫酸水溶液酸化經冷卻反應混合物。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC(經40 min 5-40% MeCN, 35 mL/min)純化所得濾液以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12.74 (s, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 9.07 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.02 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.30 (q, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.91 (q, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.48 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H)。LCMS(方法D)：*R*_T=9.61 min, *M*+*H*⁺=423。

實例343：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-*b*;4',3'-*d*]吡咯-6-甲醯胺



將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(67.3 mg, 0.168 mmol)於存於甲醇(8.0 mL)中之7 M氨中之溶液在密封管中加熱至70°C 歷時24 h。使混合物冷卻且真空濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC(2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質))純化以得到淡黃色疏鬆固體(10.3 mg, 16%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 12.56 (s, 1H), 9.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.56-1.47 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=5.88 min, M+H⁺=386。

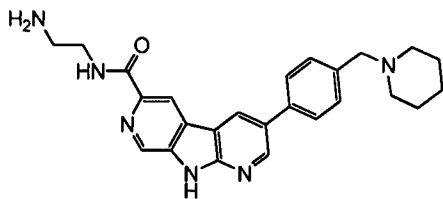
實例344: N-乙基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺



將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(152 mg, 0.380 mmol)於存於THF(8.0 mL)中之2 M乙胺中之溶液在密封管中加熱至80°C 歷時4日。使混合物冷卻且真空濃縮。將殘餘物再溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC [2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質)]純化以得到暗棕色固體(74.9 mg, 48%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 9.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法E): R_T=3.30 min, M+H⁺=414。

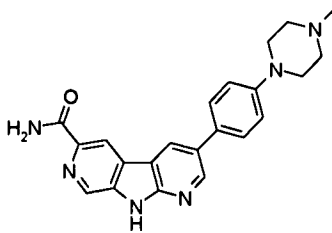
實例345: N-(2-胺基乙基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶

并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺



將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(152 mg, 0.380 mmol)於乙二胺(8.0 mL)中之溶液在密封管中加熱至80℃歷時16 h。使混合物冷卻且真空濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC(2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質))純化以得到淺棕色固體(45.4 mg, 28%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 9.19 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.76 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): *R*_T=6.45 min, *M*+*H*⁺=429。

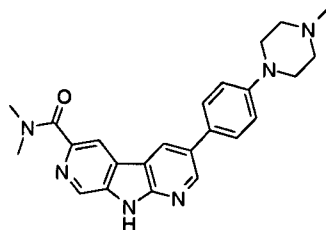
實例 346：3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯胺



將DIPEA(14 μL, 77 μmol)添加至3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(20.0 mg, 51.6 μmol)、PyBOP(28.2 mg, 54.2 μmol)及HOBt(8.4 mg, 62 μmol)於DMF(1 mL)中之溶液中。在周圍溫度下10 min之後，將0.5 M氨於1,4-二噁烷中之溶液(500 μL, 0.258 mmol)添加至反應混合物中。30 min之後，用10%硫酸水溶液酸化反應混合物且藉由添加DMSO使其均勻。藉由製備型HPLC(經30 min 0-30% MeCN, 35 mL/min)純化粗產物溶液以得到標

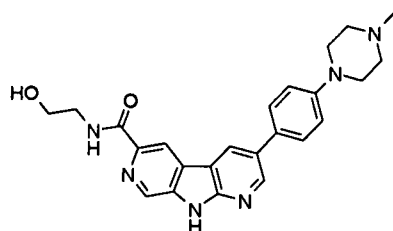
題化合物。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.48 (s, 1H), 9.11-8.89 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.55 (q, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.20 (q, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H)。LCMS(方法D): $R_T=6.35$ min, $M+H^+=387$ 。

實例 347 : 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸二甲醯胺



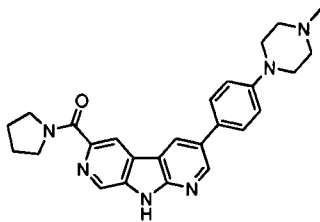
將DIPEA(14 μL , 77 μmol)添加至3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(20.0 mg, 51.6 μmol)、PyBOP(28.2 mg, 54.2 μmol)及HOBt(8.4 mg, 62 μmol)於DMF(0.6 mL)中之溶液中。在周圍溫度下10 min之後，將二甲胺鹽酸鹽(20.0 mg, 0.258 mmol)及DIPEA(45 μL , 0.26 mmol)添加至反應混合物中。30 min之後，用10%硫酸水溶液酸化反應混合物，藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC(經30 min 0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得濾液以得到標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.40 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 6H), 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)。LCMS(方法D): $R_T=6.19$ min, $M+H^+=415$ 。

實例 348 : 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(2-羥基-乙基)醯胺

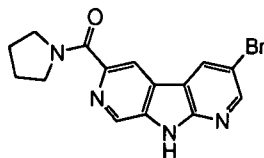


將DIPEA(13.5 μ L, 77.4 μ mol)添加至3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(20.0 mg, 51.6 μ mol)、PyBOP(28.2 mg, 54.2 μ mol)及HOBT(8.4 mg, 62 μ mol)於DMF(0.6 mL)中之溶液中。在周圍溫度下10 min之後，將乙醇胺(16 μ L, 0.26 mmol)添加至反應混合物中。30 min之後，用10%硫酸水溶液酸化所得混合物且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於DMF、水及10%硫酸水溶液中且藉由製備型HPLC(經30 min 0-30% MeCN, 35 mL/min)純化以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.49 (s, 1H), 9.71 (br.s, 1H), 9.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.66 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H)。LCMS(方法D): R_T=6.31 min, M+H⁺=431。

實例349：6-(吡咯啶基羰基)-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



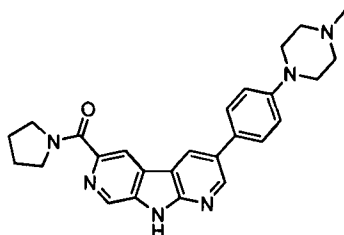
步驟1：6-(吡咯啶基羰基)-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯



將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(140 mg, 0.458 mmol)溶解於吡咯啶(6 mL)中且將該混合物加熱至回流歷時2

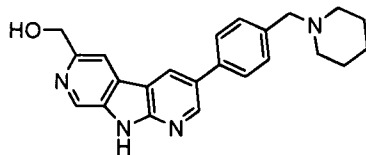
h。使混合物冷卻且真空濃縮以得到亮橙色油性固體。該殘餘物未經純化即使用。

步驟2：6-(吡咯啶基羰基)-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-(吡咯啶基羰基)-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(158 mg, 0.457 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基-1-酮酸頻哪醇酯(597 mg, 1.98 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(69.0 mg, 99.0 μ mol, 5.0 mol%)於乙腈(2.5 mL)及1.0 M碳酸鈉水溶液(2.5 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在120°C下加熱10分鐘，使其冷卻且在乙酸乙酯與水之間分溶。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC(0-30% MeCN/水(用0.1%甲酸改質))純化所得殘餘物以得到奶白色固體(10.0 mg, 5%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.39 - 12.29 (s, 1H), 9.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.57 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 2.24 (m, 4H), 1.87 (m, 4H)。LCMS(方法D)：R_T=7.36 min, M+H⁺=441。

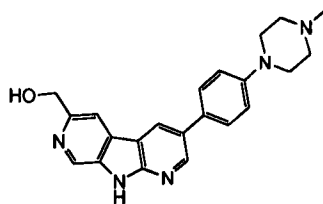
實例350：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醇



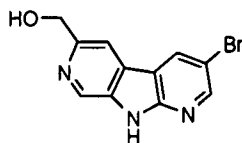
在0°C下將氫化鋰鋁於THF中之1 M溶液(1.2 mL, 1.2 mmol)緩慢

添加至3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(48.0 mg, 0.120 mmol)於THF中之懸浮液中。使混合物緩慢溫至周圍溫度。在周圍溫度下將另一部分氫化鋰鋁於THF中之1 M溶液(1.2 mL, 1.2 mmol)緩慢添加至亮橙黃色、均勻混合物中。1 h之後，將混合物用氯化銨水溶液處理且用水及50% DCM/甲醇稀釋。將所得混合物用羅謝爾氏鹽(Rochelle's salt)處理且使其用力攪拌2 h。藉由過濾移除固體，且分離濾液各層。用於DCM中之20%甲醇萃取水相且真空濃縮經合併之有機相。將殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC(2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質))純化以得到淡黃色固體(7.1 mg, 16%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 9.02 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 5.40 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.59-3.41 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。LCMS(方法D): *R*_T=4.48 min, *M*+*H*⁺=373。

實例 351： {3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-甲醇



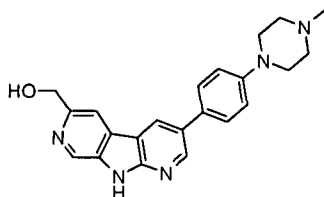
步驟1： 3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醇



將氫化鋰鋁(於THF中之1 M溶液, 16.3 mL, 16.3 mmol)逐滴添加至3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(500 mg, 1.63 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液。10分鐘之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液中止反應，用DCM及水稀釋且藉由過濾移除固體。分離

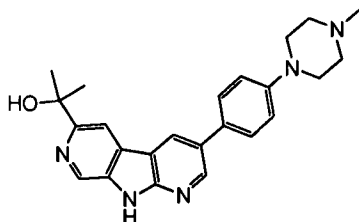
所得濾液之各層且用DCM進一步萃取水相。真空濃縮經合併之有機層且藉由急驟層析(二氧化矽，於DCM中之1-15%甲醇)純化。

步驟2：{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-甲醇

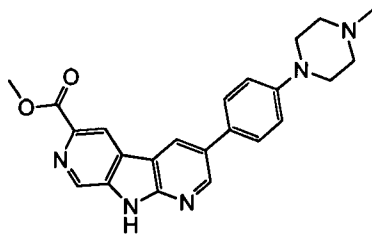


將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醇(40.7 mg, 0.146 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基硼酸頻哪醇酯(46.4 mg, 0.154 mmol)及雙(三苯基磷)二氯化鈾(II)(5.1 mg, 7.3 μ mol)於乙腈(0.73 mL)及2 N 碳酸鈉水溶液(0.73 mL)中之懸浮液在微波照射下在150°C下加熱20分鐘。用THF稀釋經冷卻反應混合物，藉由過濾移除固體且用THF及DCM洗滌。真空濃縮經合併之濾液且藉由急驟層析(二氧化矽，於DCM中之1-15%(於甲醇中之2 N氨))純化所得殘餘物以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.46 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.38-3.30 (m, 8H), 2.89 (s, 3H)。LCMS(方法D): R_T=5.24 min, M+H⁺=374。

實例 352：2-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-丙-2-醇

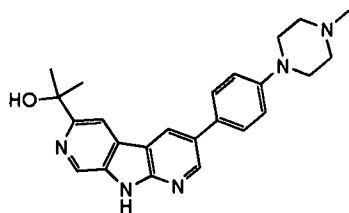


步驟1：3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯



將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.327 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基酮酸頻哪醇酯(104 mg, 0.343 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(11.5 mg, 0.016 mmol)懸浮於乙腈(1.8 mL)及1 N乙酸鉀水溶液(1.8 mL)中且在微波照射下在140℃下加熱30分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液及DCM稀釋經冷卻反應混合物，且藉由過濾移除固體。分離所得濾液之各層且用DCM進一步萃取水相。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，於DCM中之0-20%(含有1%三乙胺之MeOH))純化所得殘餘物。

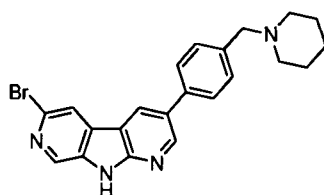
步驟 2：2-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-丙-2-醇



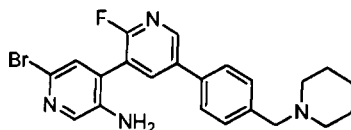
在周圍溫度下將3 N氯化甲基鎂於THF中之溶液(545 μ L, 1.6 mmol)添加至3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(54.7 mg, 0.136 mmol)於THF(4 mL)中之懸浮液中。5分鐘之後，將反應混合物用氯化銨溶液中止反應且用DCM及水稀釋。分離各層且用DCM進一步萃取水相。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於水、DMF及10%硫酸水溶液中且藉由製備型HPLC(經40 min 0-30% MeCN, 35 mL/min)純化以得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.85 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.15-8.84 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.7

Hz, 2H), 3.98 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (q, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。LCMS(方法D) : $R_T=2.91$ min, $M+H^+=402$ 。

實例 353 : 6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



方法1：步驟1：6'-溴-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



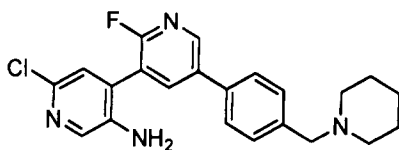
將6-溴-4-碘吡啶-3-胺(3.3 g, 8.0 mmol)、2-氟-3-酮酸-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶(3.2 g, 10.0 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(360 mg, 0.44 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(21 mL)及乙腈(45 mL)中之混合物在90°C下加熱4 h。用水(100 mL)稀釋經冷卻反應物且用DCM(3×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，25 g管柱，Biotage，於(含有1%於甲醇中之2 M氨之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(3.2 g, 91%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=6.5$ Hz), 7.35 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.40 (s, 2H)。

步驟2：6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

在氮氣流下向6'-溴-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(1.5 g, 3.4 mmol)於

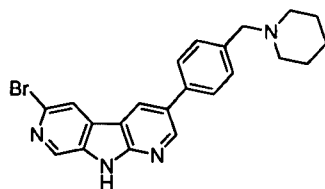
無水四氫呋喃(41 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 10.5 mL, 10 mmol)中。使反應混合物在室溫下攪拌1 h, 接著藉由添加乙酸(1 mL)中止反應。真空蒸發反應混合物以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 25 g管柱, Biotage, 於(含有1%於甲醇中之2 M氨之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(620 mg, 43%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) 12.37 (s, 1H), 9.03 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): *R*_T=8.63 min, *M*+*H*⁺=422/424。

方法2：步驟1：6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



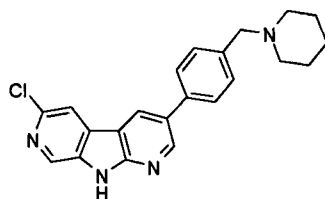
將5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(1.35 g, 4.46 mmol)、4-(哌啶-1-基甲基)苯基硼酸氫溴酸鹽(2.28 g, 7.59 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.29 g, 0.35 mmol)於乙腈(70 mL)及1 N氯化鉀水溶液(12 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在100°C下加熱30分鐘。用水(100 mL)稀釋經冷卻反應物且用DCM(3×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且蒸發以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 25 g管柱, Biotage, 於(含有1%於甲醇中之2 M氨之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(0.95 g, 54%)。

步驟2：6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



向 6'-氯-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺 (1.6 g, 0.004 mol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之溶液中添加溴三甲基矽烷 (27 mL, 0.2 mol), 此舉立即產生白色沈澱。將反應物在 100°C 下加熱 48 h。藉由過濾收集來自經冷卻反應混合物之固體且用乙酸乙酯 (2×20 mL) 洗滌。接著藉由急驟層析 (二氧化矽, 25 g 管柱, Biotage, 於 (含有 1% 於甲醇中之 2 M 氨之 DCM) 中之 0-10% 甲醇) 純化所得固體以得到呈奶白色固體狀之標題化合物 (1.1 g, 45%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz,): 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=6.5 Hz), 7.35 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.40 (s, 2H)。

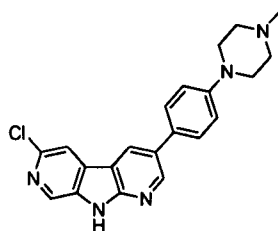
實例 354 : 6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d] 吡咯



將 3-溴-6-氯-9H-二吡啶并 [2,3-b;4',3'-d] 吡咯 (1.00 g, 3.55 mmol)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶鹽酸鹽 (1.24 g, 3.67 mmol) 及 1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.29 g, 0.35 mmol) 於乙腈 (20 mL) 及 2 N 氟化鉀水溶液 (10 mL) 中之經除氣混合物在微波照射下在 140°C 下加熱 30 分鐘。減壓濃縮經冷卻反應混合物且溶解於 DCM/甲醇中且裝載於 SCX-2 濾筒 (20 g) 上, 接著用甲醇 (50 mL)、接著於甲醇 (50 mL) 中之 2 N 氨洗滌該濾筒。真空濃縮經合併之鹼性溶離份且藉由急驟層析 (二氧化矽, 80 g 管柱, ISCO, 於 DCM 中

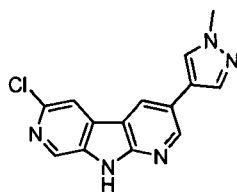
之0-10%甲醇)純化殘餘物以得到呈粉紅色固體狀之標題化合物(0.87 g, 66%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.38 (s, 1H), 9.03 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.39-2.33 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H)。 LCMS(方法 B): $R_T=2.27$ min, $M+H^+=377$ 。

實例355：6-氯-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



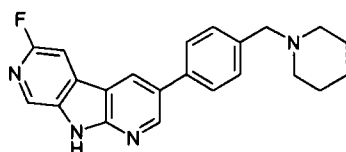
將3-溴-6-氯-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(43.0 mg, 0.152 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基-1-酮酸頻哪醇酯(48.2 mg, 0.159 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(5.3 mg, 7.6 μmol , 5.0 mol%)於乙腈(0.63 mL)及1 M乙酸鉀水溶液(0.63 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140°C下加熱30分鐘，使其冷卻且真空濃縮。將殘餘物溶解於水、DMF及10%硫酸中且藉由製備型HPLC(0-30% MeCN/水(用0.1%甲酸改質))純化以得到淺黃色固體(21.3 mg, 35%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.34 (s, 1H), 8.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.7$, 3H), 7.09 (d, $J=8.8$, 3H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。 LCMS(方法 D): $R_T=8.90$ min, $M+H^+=378$ 。

實例356：6-氯-3-(1-甲基吡嗪-4-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

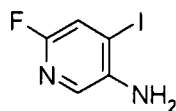


將 3-溴-6-氯-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯 (34.6 mg, 0.122 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (26.8 mg, 0.129 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (4.3 mg, 6.1 μ mol, 5.0 mol%) 於乙腈 (0.51 mL) 及 1 M 乙酸鉀水溶液 (0.51 mL) 中之經除氣混合物在微波照射下在 140°C 下加熱 30 分鐘，使其冷卻且真空濃縮。將殘餘物溶解於水、DMF 及 10% 硫酸中且藉由製備型 HPLC (0-30% MeCN/水 (用 0.1% 甲酸改質)) 純化以得到奶白色固體 (15.4 mg, 44%)。¹H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.32 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.69 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。LCMS (方法 D): $R_T=9.61$ min, $M+H^+=284$ 。

實例 357：6-氟-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



步驟 1：6-氟-4-碘吡啶-3-基胺



將 (6-氟-4-碘吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (1.75 g, 5.18 mmol) 溶解於 DCM (25 mL) 中且添加 TFA (5 mL)。將混合物在周圍溫度下攪拌 1 h 且接著真空蒸發。將所得殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液 (25 mL) 處理，用水 (100 mL) 稀釋且萃取至乙酸乙酯 (2×100 mL) 中。分離有機層，經硫酸鈉乾燥、過濾且真空蒸發以得到呈橙色油狀之標題化合物，其靜置後結晶 (1.23 g, 99%)。¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.61

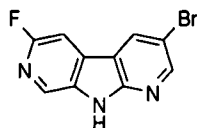
(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.99 (s, 2H)。LCMS(方法B)：
 $R_T=2.52$ min, $M+H^+=239$ 。

步驟2：5-溴-2,6'-二氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6-氟-4-碘吡啶-3-基胺(1.57 g, 6.59 mmol)、2-氟-5-溴吡啶-3-酮酸(2.17 g, 9.89 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.43 g, 0.53 mmol)於乙腈(25 mL)及1 N氟化鉀水溶液(25 mL)中之混合物用氮氣除氣20分鐘。將反應混合物在80°C下加熱3 h, 使其冷卻至周圍溫度且接著在乙酸乙酯(100 mL)與水(75 mL)之間分溶。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於環己烷中之0-50%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.54 g, 29%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.37 (dd, $J=2.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H)。LCMS(方法B)： $R_T=3.01$ min, $M+H^+=286/288$ 。

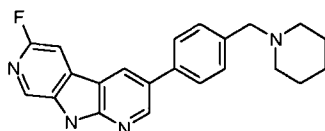
步驟3：3-溴-6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



經10分鐘將5-溴-2,6'-二氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(0.79 g, 2.76 mmol)於THF(15 mL)中之溶液逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 15.5 mL, 5.52 mmol)中。使反應混合物攪拌20分鐘, 接著藉由添加水(2 mL)中止反應。將所得黑色溶液在乙酸乙酯(75 mL)與水(50 mL)之間分溶且分離各層。經硫酸鈉乾燥有機相, 過濾且真空蒸發以得到奶白色固體。用乙酸乙酯(30 mL)濕磨所得固體, 藉由過濾收集, 用乙醚(5 mL)洗滌且使其風乾以得到呈奶白色固

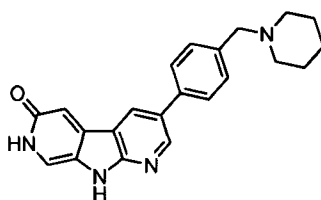
體狀之標題化合物(0.51 g, 65%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H)。LCMS(方法B): R_T=3.10 min, M+H⁺=266/268。

步驟4：6-氟-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



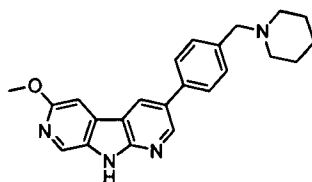
將 3-溴-6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(100 mg, 0.38 mmol)、4-苄基哌啶酮酸(123 mg, 0.56 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(31 mg, 0.038 mmol)於乙腈(1.5 mL)及2 N氟化鉀水溶液(1.5 mL)中之混合物用氮氣除氣20分鐘。接著將反應混合物在微波照射下在150℃下加熱30分鐘，使其冷卻至周圍溫度且用水(3 mL)稀釋。藉由過濾收集所得沈澱，用水(5 mL)及乙酸乙酯(10 mL)洗滌。藉由急驟層析(二氧化矽，4 g管柱，ISCO，於DCM中之0-20%甲醇)純化所得固體殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(90 mg, 67%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 12.27 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.42-2.29 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。LCMS(方法A): R_T=5.87 min, M+H⁺=361。

實例358：6-側氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6,7-二氫-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

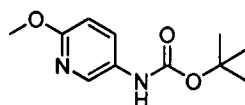


向6-甲氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(200 mg, 0.5 mmol)中添加HBr(33%於乙酸中, 5 mL)且將反應物在100°C下加熱16 h。接著真空蒸發經冷卻反應混合物以得到殘餘物, 藉由製備型HPLC [經30min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈亮黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 30%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 11.51 (s, 1H), 8.91-8.74 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.68-6.44 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法): *R*_T=4.97 min, *M*+*H*⁺=359。

實例359: 6-甲氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

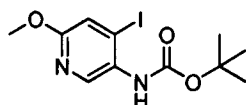


步驟1: 6-甲氧基吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



將6-甲氧基吡啶-3-胺(14 g, 0.11 mol)及二碳酸二第三丁酯(32 g, 0.15 mol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物在75°C下加熱16 h。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(150 mL)洗滌。分離有機相, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空蒸發以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 120 g管柱, ISCO, 於己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈粉紅色固體狀之標題化合物(20 g, 80%)。

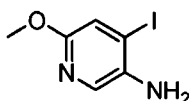
步驟2: (6-甲氧基-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯



經1 h將正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 100 mL, 240 mmol)逐滴添加

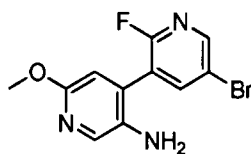
至6-甲氧基吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(16 g, 71 mmol)及*N,N,N',N'*-四甲基乙二胺(34 mL, 221 mmol)於乙醚(100 mL)中之經冷卻(-78°C)混合物中。將反應物在-78°C下攪拌30分鐘，接著溫至-20°C且使其攪拌3 h。經15分鐘經由套管將反應混合物轉移至1-氯-2-碘乙烷(48 g, 243 mmol)於乙醚(50 mL)中之冷(-78°C)溶液中。添加完成後，使反應混合物溫至室溫且使其在此溫度下攪拌16 h。用飽和氯化銨水溶液(30 mL)及水(200 mL)中止反應，接著用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。用飽和亞硫酸鈉(50 mL)、1 N鹽酸(100 mL)、水(100 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，120 g管柱，ISCO，於己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(18 g, 72%)。

步驟3：6-甲氧基-4-碘吡啶-3-胺



將(6-甲氧基-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(18 g, 51 mmol)於DCM(50 mL)及TFA(50 mL)中之溶液在周圍溫度下攪拌1 h且接著真空蒸發。將所得殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)處理，用水(100 mL)稀釋且萃取至乙酸乙酯(2×100 mL)中。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到呈棕色泡沫狀之標題化合物(10 g, 60%)。

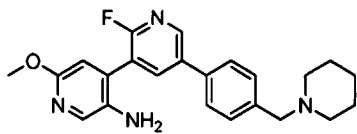
步驟4：5-溴-6'-甲氧基-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6-甲氧基-4-碘吡啶-3-胺(9.5 g, 38 mmol)、5-溴-2-氟吡啶-3-基胺(16.7 g, 76 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)(1.5 g,

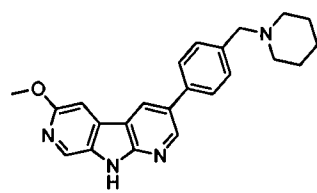
2 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(95 mL)及乙腈(200 mL)中之混合物在95℃下加熱16 h。用水(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用DCM(3×100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，120 g管柱，ISCO，於己烷中之0-40%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(8.0 g，71%)。

步驟5：6'-甲氧基-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



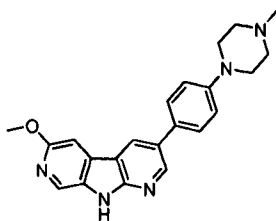
將6'-甲氧基-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(1.0 g，3.4 mmol)、4-(哌啶-1-基甲基)苯基醯酸氫溴酸鹽(1.7 g，5.7 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)(0.18 g，0.25 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(8.4 mL)及乙腈(12 mL)中之混合物在微波照射下在100℃下加熱25分鐘。用水(100 mL)稀釋經冷卻反應物且用DCM(3×50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且藉由急驟層析(二氧化矽，25 g管柱，Biotage，於(含有1%於甲醇中之2 M氨之DCM)中之0-10%甲醇)純化以得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(1.0 g，77%)。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 3H), 7.42 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.40 (s, 2H)。

步驟6：6-甲氧基-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

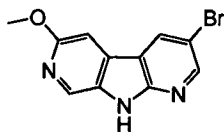


在氮氣流下向6'-甲氧基-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(43 mg, 0.11 mmol)於無水四氫呋喃(1.8 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 0.33 mL, 0.332 mmol)。使反應物在室溫下攪拌1 h, 接著用乙酸(1 mL)中止反應。真空蒸發反應混合物以得到殘餘物, 藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈米色固體狀之標題化合物(10 mg, 20%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 11.82 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法E): *R*_T=2.40, *M*+*H*⁺=373。

實例360: 6-甲氧基-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



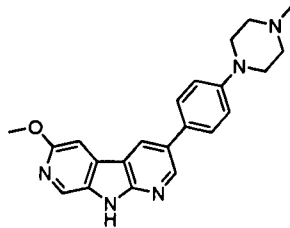
步驟1: 6-甲氧基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將雙(三甲基矽烷基)胺基鈉於THF中之1 N溶液(6.81 mL, 6.81 mmol)逐滴添加至5-溴-2-氟-6'-甲氧基-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(203 mg, 0.681 mmol)於THF(12.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌30分鐘, 用水稀釋且萃取至乙酸乙酯中。經硫酸鈉乾燥有機相, 過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於乙酸乙酯及甲醇中, 吸收至矽膠上且藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化以得到呈橙褐色固體狀之標題化合物(89.0 mg,

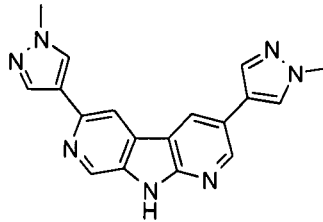
47%)。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.44-12.12 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。
LCMS(方法B)：R_T=1.83 min, M+H⁺=278/280。

步驟2：6-甲氧基-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

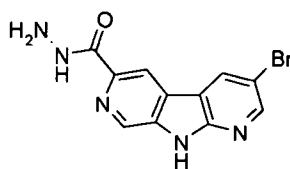


將6-甲氧基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(89.0 mg, 0.320 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基-1-酮酸頻哪醇酯(102 mg, 0.336 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(11.2 mg, 16.0 μmol, 5.0 mol%)於乙腈(1.3 mL)及1 M乙酸鉀水溶液(1.3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140℃下加熱30分鐘，使其冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水、DMF及10%硫酸中且藉由製備型HPLC [0-25% MeCN/水(用0.1%甲酸改質)]純化以得到淺黃色固體(17.3 mg, 15%)。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): 11.72 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.65 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.41 (m, 4H)。
LCMS(方法D)：R_T=6.70 min, M+H⁺=374。

實例361：3,6-雙(1-甲基-4-吡唑基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯

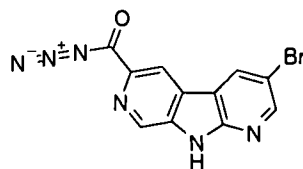


步驟1：3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲醯肼



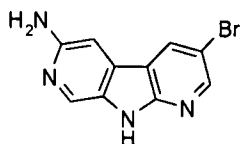
將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(582 mg, 1.90 mmol)及水合肼(2.29 mL, 47.0 mmol)於乙醇(4.6 mL)中之溶液在回流下在惰性氛圍中加熱。1 h之後，使反應混合物冷卻至周圍溫度。藉由過濾收集所得沈澱，用乙醇洗滌且使其風乾以得到呈褐黃色固體狀之標題化合物。

步驟2：疊氮3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸



將氯化氫(3.0 mL, 90 mmol)逐滴添加至3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酯肼(530 mg, 1.73 mmol)於水(12.4 mL)中之懸浮液中。一旦均勻，即使溶液冷卻至0℃且將3 N亞硝酸鈉於水中之溶液(0.60 mL, 2.0 mmol)添加至混合物中。1 h之後，添加另外1.03當量之於水中之3 N亞硝酸鈉(0.60 mL, 2.0 mmol)，且使反應物溫至周圍溫度隔夜。在室溫下17 h之後，使反應物冷卻至0℃且添加3 N亞硝酸鈉於水中之溶液(0.60 mL, 2.0 mmol)且接著溫至室溫。用飽和碳酸氫鈉溶液使反應物呈鹼性，且藉由過濾收集固體沈澱，用水洗滌且在乾燥器中真空乾燥以得到固體物質，藉由LCMS分析其純度為70%。

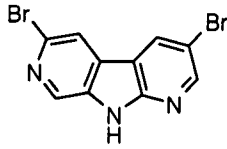
步驟3：6-胺基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將疊氮3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸(1.09 g, 3.44 mmol)於1:1水-乙酸之混合物(3.52 mL)中之懸浮液在回流下加熱1 h。使反應物冷卻至周圍溫度且真空濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化

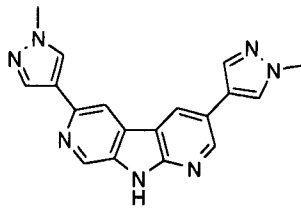
矽，於DCM中1-20%(含有1%於MeOH中之2 N氨之MeOH))純化所得殘餘物且自吡啶中再結晶以得到標題化合物。

步驟4：3,6-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



在0°C下將溴化氫(33%)於乙酸中之溶液(1.10 mL，6.08 mmol)添加至6-胺基-3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(80.1 mg，0.304 mmol)中。向所得懸浮液中添加溴(18 µL，0.34 mmol)，且接著添加亞硝酸鈉於水中之1 N溶液(0.43 mL，0.43 mmol)，且使混合物溫至周圍溫度。1 h之後，用濃氫氧化銨-水(1:1)及DCM稀釋反應混合物，過濾以移除固體且分離濾液各層。將水相萃取至DCM中且真空濃縮經合併之有機相。藉由急驟層析(二氧化矽，於己烷中之0-100%乙酸乙酯)純化殘餘物。

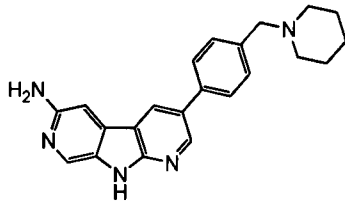
步驟5：3,6-雙(1-甲基-4-吡唑基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯



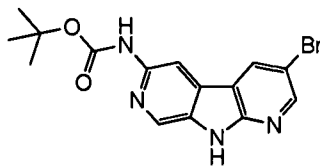
將3,6-二溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(9.3 mg，28 µmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(17.8 mg，85.3 µmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈮(II)(1.0 mg，14 µmol)於乙腈(0.18 mL)及2 N碳酸鈉水溶液中之懸浮液在微波照射下在140°C下加熱20分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且藉由過濾收集所得沈澱，且依序用水、DCM及於DCM中之20% MeOH洗滌固體。合併濾液，分離各層且將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中。真空濃縮經合併之有機相且藉由急驟層析(二氧化矽，於DCM中之0-20% MeOH)純化所得殘餘物

以得到標題化合物。¹H NMR(DMSO-D₆, 400 MHz): 12.01 (s, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-3.91 (s, 6H)。LCMS(方法D): R_T=7.53 min, M+H⁺=330。

實例362：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-胺

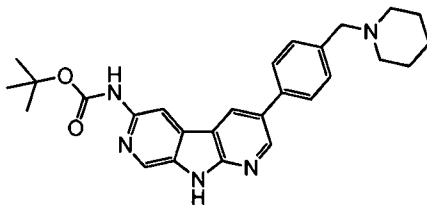


步驟1：{3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-胺基甲酸第三丁酯



將3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-羧基疊氮化物(50.0 mg, 0.158 mmol)於甲苯(3.0 mL)中之懸浮液用第三丁醇(1.00 mL, 10.4 mmol)處理且在回流下在氮氣氛圍下加熱1 h。使溶液冷卻至周圍溫度且藉由過濾收集所得沈澱，用DCM洗滌且真空乾燥以得到橙色固體(55.9 mg, 98%)。該固體未經純化即使用。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.12 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2. Hz2, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 1.51 (s, 9H)。

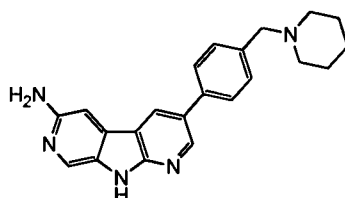
步驟2：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-基}-胺基甲酸第三丁酯



將{3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-胺基甲酸第三丁

酯(229 mg, 0.631 mmol)、4-哌啶-1-基甲基-苯基硼酸(207 mg, 0.946 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(51.5 mg, 6.31 μ mol, 10.0 mol%)於1,4-二噁烷(12.4 mL)及2 M碳酸鈉水溶液(1.32 mL)中之經除氣混合物在回流下加熱5 h。使混合物冷卻至室溫，用DCM及水稀釋，且過濾以移除沈澱。分離濾液各層且將水相用DCM萃取，且真空濃縮經合併之有機相。將所得殘餘物溶解於存於DCM中之20%甲醇中且吸收至矽膠上以藉由急驟層析(二氧化矽，11 g管柱，Biotage，於DCM中之1-20%甲醇)純化以得到呈米色固體狀之標題化合物(86.9 mg, 30%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 11.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=9.11 min, M+H⁺=458。

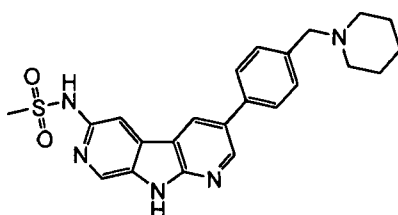
步驟3：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-胺



將{3-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-胺基甲酸第三丁酯(105 mg, 0.290 mmol)、4-哌啶-1-基甲基-苯基硼酸(73.7 mg, 0.336 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(17.8 mg, 2.18 μ mol, 7.5 mol%)於乙腈(1.3 mL)及1 M乙酸鉀水溶液(1.3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在140°C下加熱30分鐘。用於DCM中之20% MeOH及水稀釋經冷卻反應混合物，且過濾以移除固體。分離濾液各層且將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中，且真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)

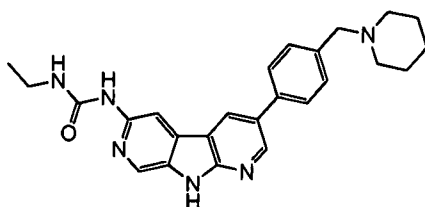
中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(41 mg, 40%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 11.47 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=6.20 min, M+H⁺=358。

實例363: N-(3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基-甲烷磺醯胺



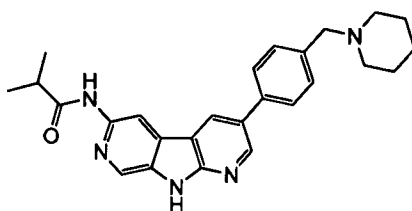
將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-胺(82.1 mg, 0.230 mmol)於吡啶(8.2 mL)中之溶液用甲烷磺醯氯(58.7 μL, 0.758 mmol)處理且在50°C下加熱15 h。將經冷卻反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理，且用於DCM中之20% MeOH及水稀釋。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈棕褐色固體狀之標題化合物(38 mg, 38%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.03 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=7.37 min, M+H⁺=436。

實例364: 1-乙基-3-{3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-脲



將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-胺 (91.6 mg, 0.256 mmol)於DCM(9.1 mL)中之懸浮液用吡啶(22.8 μ L, 0.282 mmol)及異氰酸乙酯(33.2 μ L, 0.423 mmol)處理且接著將反應混合物在回流下加熱5 h。將經冷卻反應混合物用飽和碳酸氫鈉處理，且用於DCM中之20% MeOH及水稀釋。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(34 mg, 31%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 9.66 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.96 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.41 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 3H)。LCMS(方法D): $R_T=8.06$ min, $M+H^+=429$ 。

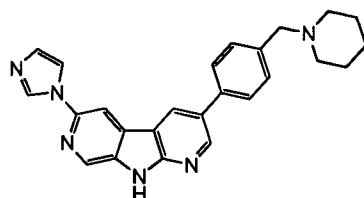
實例 365： N-{3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基}-異丁醯胺



將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-胺 (80.9 mg, 0.226 mmol)於DCM(1.8 mL)中之懸浮液用異丁醯氯(26.3 μ L, 0.249 mmol)及DIPEA(118 μ L, 0.679 mmol)處理。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉處理，且用於DCM中之20% MeOH及水稀釋。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中，且經硫酸鈉乾燥經合併

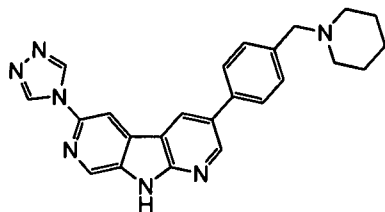
之有機相且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM/甲醇中，吸收至矽藻土上且藉由製備型HPLC(0-30% MeCN/水(用0.1%甲酸改質))純化以得到奶白色固體(12 mg, 12%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.03 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.90-8.85 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.79 (dt, J=6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.41 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 6H)。LCMS(方法 D) : R_T=7.73 min, M+H⁺=428。

實例366：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



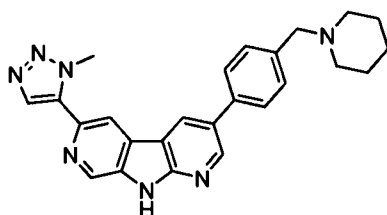
將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-胺(101.1 mg, 0.283 mmol)、三聚甲醛(9.65 μL, 0.283 mmol)、乙二醛(13.0 μL, 0.283 mmol)及0.17 M氯化銨水溶液(5.0 mL)於1,4-二噁烷(8.4 mL)及水(8.4 mL)中之混合物在100°C下加熱18 h。將經冷卻反應混合物用飽和碳酸氫鈉處理，且用於DCM中之20% MeOH及水稀釋。分離各層，將水相萃取至於DCM中之20% MeOH中，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(20 mg, 17%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.37 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法 D) : R_T=6.62 min, M+H⁺=409。

實例367：3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

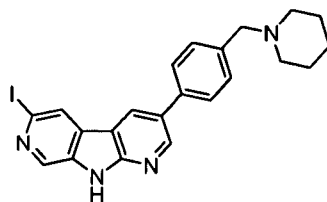


將3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-胺 (22.3 mg, 62.4 μmol)、1,2-二甲醯肼(16.5 mg, 0.187 mmol)、氯-三甲基矽烷(119 μL , 0.936 mmol)於三乙胺(60.9 μL , 0.437 mmol)及吡啶(340 μL)中之混合物在回流下加熱30分鐘。用水、DCM、甲醇及水稀釋經冷卻之反應混合物。分離各層；用於DCM中之20% MeOH萃取水相，且真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min)純化所得殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(21 mg, 81%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.50 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D)： $R_T=7.46$ min, $M+H^+=410$ 。

實例368：6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

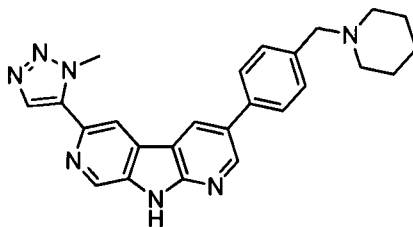


步驟1：6-碘-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(250 mg、0.6 mmol)、碘化銅(I)(23 mg, 0.12 mmol)、*N,N'*-二甲基-1,2-乙二胺(0.013 mL, 0.12 mmol)及碘化鈉(360 mg, 2.4 mmol)於1,4-二噁烷中之混合物在110℃下加熱3日。用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應物，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於(含有1%於甲醇中之2 M氨之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈橙色固體狀之標題化合物(280 mg, 100%)。

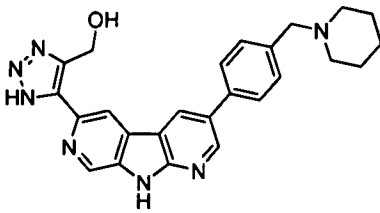
步驟2：6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



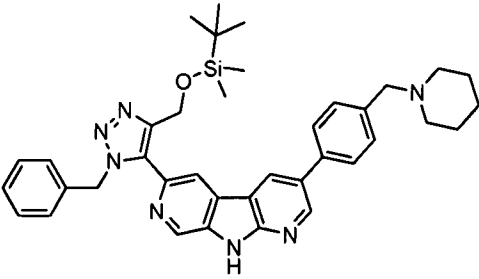
將6-碘-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(100 mg, 0.21 mmol)、1-甲基-5-(三甲基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(158 mg, 0.64 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(15 mg, 0.021 mmol)於*N,N*-二異丙基乙胺(0.74 mL, 0.43 mmol)中於1,4-二噁烷(1.7 mL)中之經除氣混合物在100℃下加熱1 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN, 35 mL/min)純化該殘餘物以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(20 mg, 20%)。¹H NMR (DMSO-*D*₆, 400 MHz): 12.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.04 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.45

(d, J=8.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D)：R_T=8.04 min, M+H⁺=424。

實例369：6-((5-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

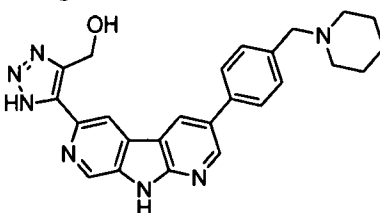


步驟1：6-(1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與實例368類似之程序使用1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-5-(三甲基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑來製備。藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於DCM(含有1% 7 M氨之甲醇溶液)中之0-10%甲醇)純化粗反應混合物以得到殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

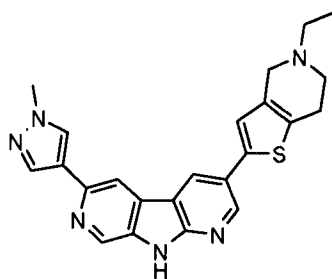
步驟2：6-((5-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



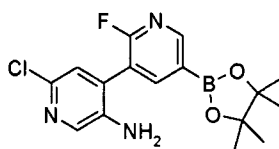
將6-(1-苄基-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯於

48%氫溴酸水溶液(1.5 mL)中之溶液在110°C下在密封管中加熱7 h。接著藉由逐滴添加6 N氫氧化鈉溶液中和經冷卻反應混合物。蒸發溶劑以得到殘餘物，將該殘餘物溶解於DMF中且藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN, 35 mL/min)純化以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(20 mg, 20%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.29 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.95-8.91 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=6.83 min, M+H⁺=440。

實例370：3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



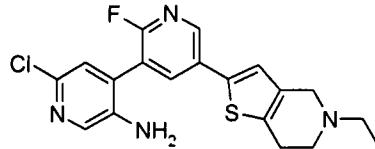
步驟1：6'-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將5-溴-6'-氯-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(2.0 g, 6.60 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.84 g, 7.30 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(270 mg, 0.33 mmol)及乙酸鉀(1.94 g, 19.8 mmol)於二噁烷(20 mL)及DMSO(2 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150°C下加熱30分鐘。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋經冷卻反應混合物，藉由過濾移除固體且用水(75 mL)洗滌濾液。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於

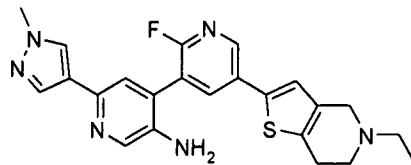
DCM中之0-50%乙酸乙酯)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(737 mg, 32%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.67 (dd, $J=2.0$, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=10.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.36 (s, 12H)。

步驟2：6'-氯-5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6'-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(1.99 g, 5.70 mmol)、2-溴-5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶(1.54 g, 6.30 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(466 mg, 0.57 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(22.5 mL)及乙腈(22.5 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在100°C下加熱30分鐘。將經冷卻反應混合物裝載於SCX-2濾筒(50 g)上且用於甲醇中之2 N氨溶離以得到呈棕色固體狀之不純產物。藉由急驟層析(二氧化矽, 40 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10%甲醇)純化所得棕色殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(1.05 g, 47%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=9.0$, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

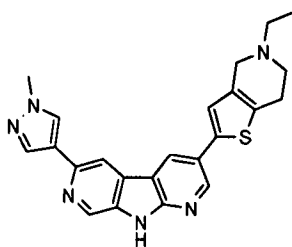
步驟3：5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-氟-6'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6'-氯-5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-氟-

[3,4']聯吡啶-3'-基胺(1.05 g, 2.70 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(842 mg, 4.10 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(221 mg, 0.27 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(9 mL)及乙腈(9 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在120℃下加熱20分鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物接著用水(75 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(641 mg, 55%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.44 (dd, J=2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

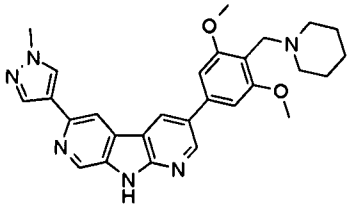
步驟4：3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



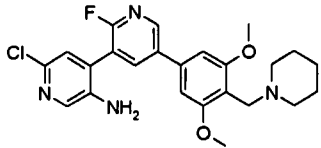
經10分鐘將雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液，4.5 mL, 4.5 mmol)之溶液逐滴添加至5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-氟-6'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(638 mg, 1.50 mmol)於無水THF(26 mL)中之溶液中。30分鐘之後，藉由添加飽和氟化鉀水溶液(10 mL)中止反應。使所得棕色溶液在DCM(75 mL)與鹽水(50 mL)之間分溶。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，

Biotage，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(96 mg，16%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.70 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

實例371：3-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



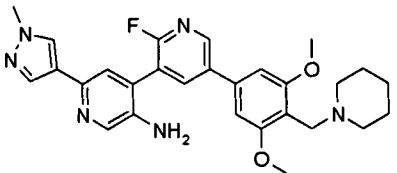
步驟1：6'-氯-5-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6'-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(630 mg，1.80 mmol)、三氟甲烷磺酸3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯酯(1.06 g，1.98 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(147 mg，0.18 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(10 mL)及乙腈(8 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在100℃下加熱30分鐘。使經冷卻反應混合物在DCM(50 mL)與鹽水(50 mL)之間分溶。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，20 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(830 mg，76%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.52-8.57 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (s,

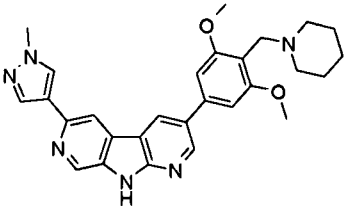
1H), 6.91 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.01 (s, 6H), 2.87-3.64 (v br m, 4H), 1.63-2.02 (s, 6H)。

步驟2：5-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-2-氟-6'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



將6'-氯-5-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(830 mg, 1.40 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(577 mg, 2.78 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(151 mg, 0.19 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(10 mL)及乙腈(6 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在100°C下加熱20分鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物接著用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，20 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(494 mg, 54%)。¹H NMR (CDCl₃ 加CD₃OD, 300 MHz): 8.55 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.61-3.22 (br m, 2H), 3.19-2.90 (br m, 2H), 2.02-1.47 (br m, 6H)。

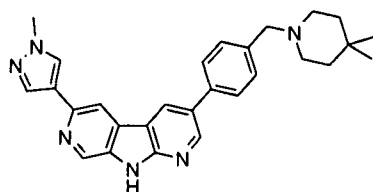
步驟3：3-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



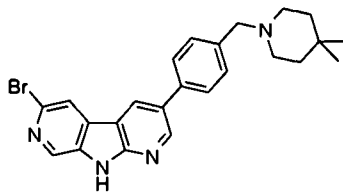
經10分鐘將5-(3,5-二甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-氟-6'-(1-甲

基-1H-吡啶-4-基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(490 mg, 0.98 mmol)於無水 THF(16.7 mL)中之溶液逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液, 2.9 mL, 2.9 mmol)之溶液中。30分鐘之後, 藉由添加飽和氟化鉀水溶液(5 mL)中止反應且減壓濃縮以得到棕色殘餘物。將所得棕色殘餘物在乙酸乙酯(75 mL)與水(50 mL)之間分溶。分離有機相, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空蒸發以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 50 g管柱, Biotage, 於DCM中之0-20%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(69 mg, 15%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.84-8.80 (m, 2H), 8.37 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.74 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 2H)。

實例372：3-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



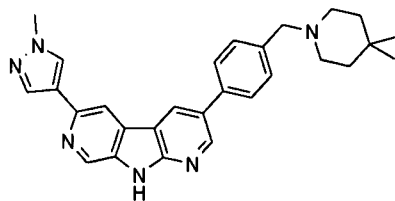
步驟1：6-溴-3-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將4,4-二甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶(836 mg, 2.5 mmol)、3-碘-6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(500 mg, 1.3 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(109 mg, 0.13 mmol)於1 N氟化鉀水溶液(25 mL)及乙腈(25 mL)中之經除氣混合

物在80℃下加熱18 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，接著用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，120 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(190 mg，33%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.77-2.63 (m, 4H), 1.52 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 6H)。

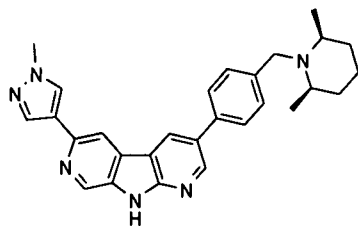
步驟2：3-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



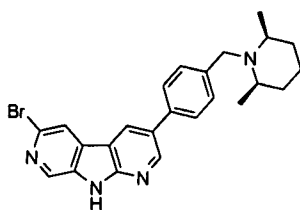
將6-溴-3-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(200 mg，0.45 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶(185 mg，0.89 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(37 mg，0.05 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(5 mL)及乙腈(5 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130℃下加熱20鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(78 mg，38%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.51 (t, J=5.0 Hz, 4H), 1.46 (t, J=5.6 Hz, 4H), 0.96 (s,

6H)。

實例373：3-[4-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

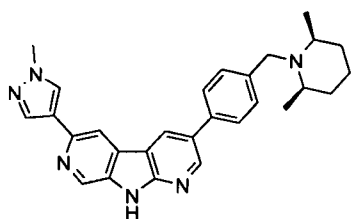


步驟1：6-溴-3-[4-((2S,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



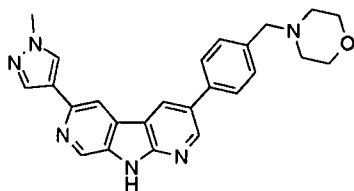
將(2S,6R)-2,6-二甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苄基]哌啶(685 mg, 2.08 mmol)、3-碘-6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(389 mg, 1.04 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(127 mg, 0.16 mmol)於飽和碳酸鈉溶液(1 mL)及THF(10 mL)中之經除氣混合物在回流下加熱18 h。用DCM(50 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(25 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(181 mg, 39%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.68-7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.2 Hz, 6H)。

步驟2：3-[4-(2S,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

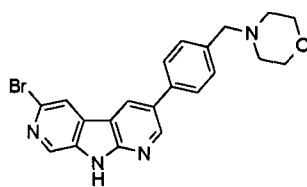


將6-溴-3-[4-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(223 mg, 0.50 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶(208 mg, 1.0 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(41 mg, 0.05 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(6 mL)及乙腈(6 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130℃下加熱20鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，25 g管柱，Biotage，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(70 mg, 31%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.85 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.82-8.77 (m, 2H), 8.33 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 4.00 (d, J=1.9 Hz, 5H), 2.65-2.52 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.47-1.30 (m, 3H), 1.25 (d, J=6.2 Hz, 6H)。

實例374：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



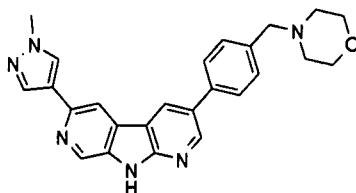
步驟1：6-溴-3-(4-嗎啉-4-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將4-(4-嗎啉基甲基)苯基硼酸頻哪醇酯(486 mg, 1.61 mmol)、3-

碘-6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(400 mg, 1.07 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(131 mg, 0.16 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(8 mL)及2-甲基四氫呋喃(16 mL)中之經除氣混合物在85°C下加熱18 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，Biotage，於DCM中之0-15%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(137 mg, 30%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 12.41 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.44-2.29 (m, 4H)。

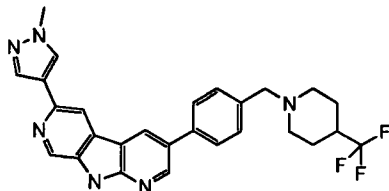
步驟2：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



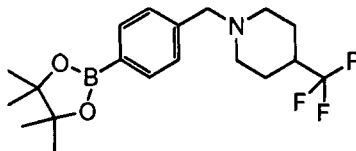
將6-溴-3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(245 mg, 0.58 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(241 mg, 1.16 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(47 mg, 0.06 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(7 mL)及乙腈(7 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130°C下加熱20鐘。用乙酸乙酯(75 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(50 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(61 mg, 25%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.2 Hz, 1H),

8.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 4H)。

實例375：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)-苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

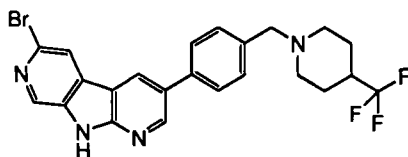


步驟1：1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-4-三氟甲基哌啶



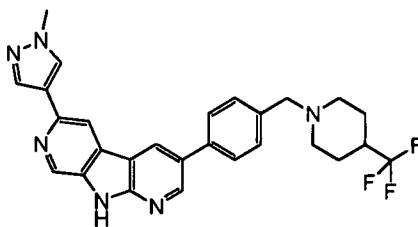
將1-(4-溴苄基)-4-三氟甲基哌啶(1.0 g, 3.1 mmol)、雙(頻哪醇根)二硼烷(0.95 g, 3.7 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.13 g, 0.16 mmol)及乙酸鉀(0.91 g, 9.3 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及DMSO(1 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150°C下加熱30分鐘。使經冷卻反應混合物在乙酸乙酯與水之間分溶，且分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到呈黑色油狀之標題化合物(1.9 g)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.79-7.74 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.34 (s, 12H)。LCMS(方法B)： $R_T=2.53$ min, $M+H^+=370$ 。

步驟2：6-溴-3-[4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)-苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-溴-3-碘-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.64 g, 1.7 mmol)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-4-三氟甲基哌啶(1.14 g, 3.1 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.21 g, 0.26 mmol)於2-甲基-THF(26 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(12 mL)中之經除氣混合物在85°C下加熱16 h。經由矽藻土過濾經冷卻反應混合物，且在DCM與水之間分溶，且分離各相。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且蒸發，接著藉由急驟層析(二氧化矽，40 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%甲醇)純化殘餘物。用乙腈濕磨所得殘餘物得到呈棕褐色固體狀之標題化合物(57 mg, 7%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.70-8.67 (m, 2H), 8.27 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 2H)。LCMS(方法B): R_T=2.55 min, M+H⁺=489。

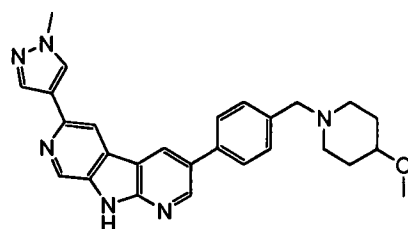
步驟3：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)-苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



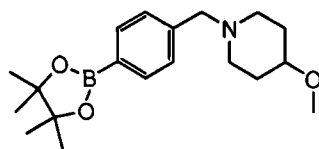
將6-溴-3-[4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)-苄基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.15 g, 0.30 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(0.13 g, 0.60 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(25 mg, 0.03 mmol)於乙腈(3 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(3 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130°C下加熱30分鐘。使經冷卻反應混合物在DCM與水之間分溶，接著經疏水性玻璃料過濾器板分離。蒸發有機相，接著藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化所得殘餘物以得到殘餘物，藉由

HPLC(C18管柱，於水(加20 mM三乙胺)中之50-98% MeCN)純化該殘餘物以得到標題化合物(46 mg，31%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.15 (s, 1H), 8.94-8.88 (m, 2H), 8.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 1H), 2.00 (t, J=1.5 Hz, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H)。LCMS(方法A): R_T=5.22 min, M+H⁺=491。

實例376：3-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



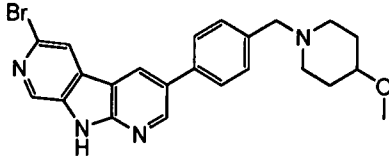
步驟1：4-甲氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶



將1-(4-溴苄基)-4-甲氧基哌啶(0.90 g，3.18 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(0.89 g，3.5 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(0.13 g，0.16 mmol)及乙酸鉀(0.94 g，9.5 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在150℃下加熱30分鐘。使經冷卻反應混合物在乙酸乙酯與水之間分溶，分離有機相，經硫酸鈉乾燥，經由矽藻土過濾且蒸發以得到呈棕色油狀之標題化合物(1.07 g)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.34 (br s, 2H), 1.98 (br s, 2H), 1.69 (br s,

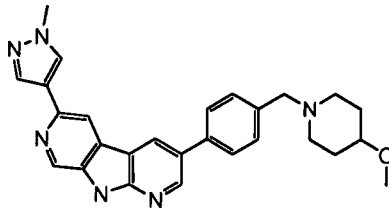
2H), 1.34 (s, 12H)。LCMS(方法G)：R_T=3.00 min, M+H⁺=332。

步驟2：6-溴-3-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-溴-3-碘-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.50 g, 1.3 mmol)、4-甲氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶(0.80 g, 2.4 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(0.16 g, 0.2 mmol)於2-甲基THF(20 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)中之經除氣混合物在85℃下加熱3 h。使該物質在DCM、水與甲醇之間分溶且分離各相。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，Biotage，於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物。用甲醇濕磨所得物質以得到呈棕褐色固體狀之標題化合物(0.165 g, 28%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H)。LCMS(方法G)：R_T=3.30 min, M+H⁺=451。

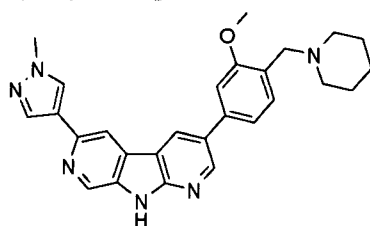
步驟3：3-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基甲基)-苯基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



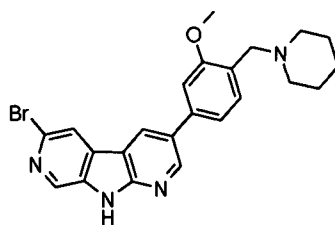
取6-溴-3-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.16 g, 0.36 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二

氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(0.15 g, 0.72 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(29 mg, 0.036 mmol)於乙腈(3.6 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(3.6 mL)中之脫氣混合物。將該反應混合物在微波照射下在130°C下加熱20分鐘。使經冷卻反應混合物在DCM與水之間分溶。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且蒸發且藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-15%甲醇)純化所得殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(68 mg, 42%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 300 MHz): 8.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H)。LCMS(方法A): R_T=4.76 min, M+H⁺=453。

實例377：3-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



步驟1：6-溴-3-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

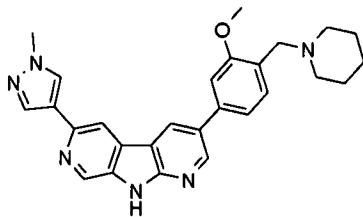


將1-[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-哌啶(885 mg, 2.7 mmol)、3-碘-6-溴-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(500 mg, 1.3 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈣(II)(163 mg, 0.2 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(10 mL)及2-甲基四氫呋喃(10 mL)中之

經除氣混合物在85℃下加熱18 h。用DCM(100 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(75 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物(357 mg, 61%)，其未經純化即用於下一步驟。

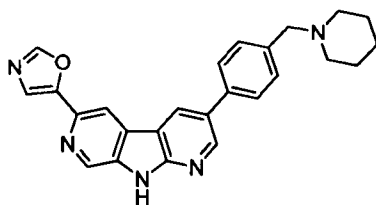
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.56-2.48 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H)。

步驟2：3-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



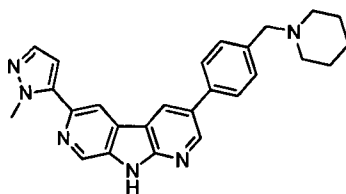
將6-溴-3-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(350 mg, 0.78 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑(242 mg, 1.16 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)(64 mg, 0.08 mmol)於2 N碳酸鈉水溶液(8 mL)及乙腈(8 mL)中之經除氣混合物在微波照射下在130℃下加熱20鐘。用乙酸乙酯(75 mL)稀釋經冷卻反應混合物，且用水(50 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，50 g管柱，Biotage，於DCM中之0-25%甲醇)純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(61 mg, 17%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): 8.95-8.92 (m, 2H), 8.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H)。

實例378：6-(噁唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并

[2,3-b;4',3'-d]吡咯

將6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(150 mg, 0.36 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噁唑(140 mg, 0.71 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(29 mg, 0.004 mmol)於飽和碳酸鈉水溶液(0.5 mL)及乙腈(5 mL)中之混合物在微波照射下在130℃下加熱30分鐘。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN, 35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合物(42 mg, 29%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.42 (s, 1H), 9.12 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法D): *R*_T=7.76 min, *M*+*H*⁺=410。

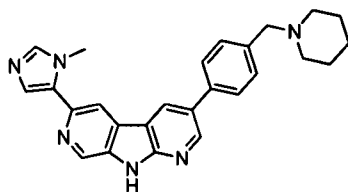
實例379：6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備以產生黃色/橙色固體(20%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.34 (s, 1H), 9.05 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 (d,

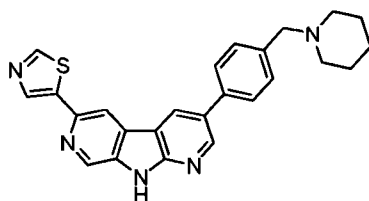
$J=8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。LCMS(方法D)： $R_T=6.48$ min, $M+H^+=423$ 。

實例 380：6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



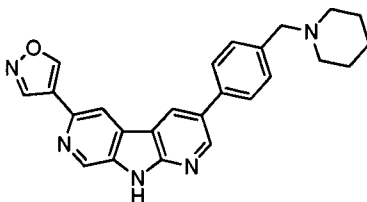
將6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(100 mg, 0.16 mmol)、1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑(120 mg, 0.32 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0)(18 mg, 0.016 mmol)及氯化鋰(68 mg, 1.6 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物除氣且用氮氣沖洗且將反應物在100℃下加熱16 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於(含有1% 7 M氨之甲醇溶液之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到殘餘物，藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1% 氫氧化銨)中之20-60% MeCN, 35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈淡橙色固體狀之標題化合物(13 mg, 20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.26 (s, 1H), 9.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法D)： $R_T=6.54$ min, $M+H^+=423$ 。

實例 381：6-(噻唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噁唑來製備以產生米色固體(21%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。 LCMS(方法D) : $R_T=8.36$ min, $M+H^+=426$ 。

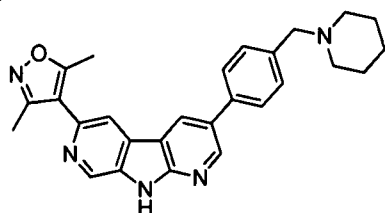
實例382：6-(異噁唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 (130 mg, 0.18 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)異噁唑 (140 mg, 0.74 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)(18 mg, 0.002 mmol)於1 N乙酸鉀水溶液(0.62 mL)及乙腈(3 mL)中之混合物在微波照射下在85℃下加熱18分鐘。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN, 35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈米色固體狀之標題化合物(10 mg, 10%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.32 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz,

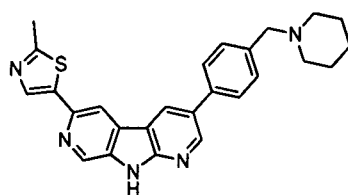
2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H) 。 LCMS(方法D) : $R_T=6.55$ min, $M+H^+=410$ 。

實例383 : 6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



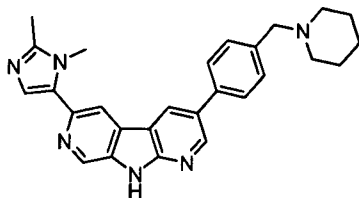
標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)異噁唑來製備以產生奶白色固體(20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): 12.32 (s, 1H), 9.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H) 。 LCMS(方法D) : $R_T=6.44$ min, $M+H^+=438$ 。

實例384 : 6-(2-甲基噻唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



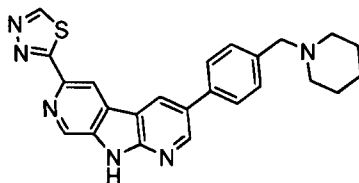
標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用2-甲基-5-(三甲基錫烷基)噻唑來製備以產生淡黃色固體(20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.35 (s, 1H), 8.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.41 (m, 2H) 。 LCMS(方法D) : $R_T=7.42$ min, $M+H^+=440$ 。

實例385：6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

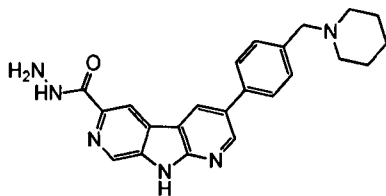


標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用1,2-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑來製備以產生淡黃色固體(20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): 12.25 (s, 1H), 9.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。 LCMS(方法D)： $R_T=6.72$ min, $M+H^+=437$ 。

實例386：6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

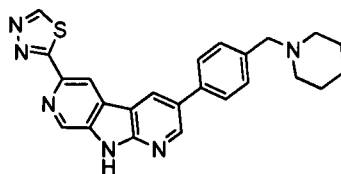


步驟1：3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯-6-二胺脲



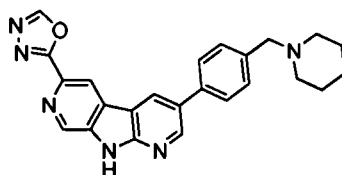
將3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-甲酸甲酯(425 mg, 1.06 mmol)及水合肼(1.29 mL, 26.5 mmol)於乙醇(4.6 mL)中之溶液在回流下在氮氣氛圍下加熱1 h。使溶液冷卻至周圍溫度且藉由過濾收集所得沈澱，用乙醇洗滌且真空乾燥以得到黃色固體(337 mg, 79%)。該固體未經純化即使用。

步驟2：6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-二胺脲(87.3 mg, 0.218 mmol)於甲酸(1.0 mL)中之溶液在回流下加熱30分鐘，接著使其冷卻至室溫，用二甲苯(4.4 mL)稀釋且用五硫化二磷(174 mg, 0.392 mmol)處理。將混合物在回流下在氮氣氛圍下加熱24 h，接著使其冷卻至周圍溫度且用另外五硫化二磷(116 mg, 0.263 mmol)及甲酸(1.0 mL)處理。將混合物在回流下再加熱24 h，使其冷卻且真空濃縮。藉由製備型HPLC(2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質))純化所得殘餘物以得到呈橙色疏鬆固體狀之標題化合物(9.5 mg, 10%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.63-12.59 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.24 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D): R_T=8.71 min, M+H⁺=427。

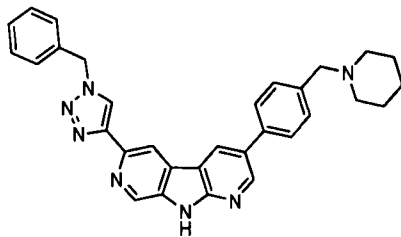
實例387：6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



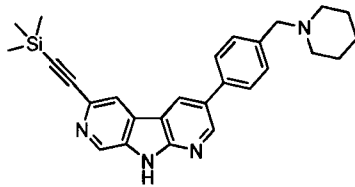
將3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-二胺脲(53.8 mg, 0.134 mmol)及三甲氧甲烷(1.21 mL, 11.0 mmol)於DMF(0.81 mL)中之溶液在120°C下加熱24 h。冷卻混合物，用三甲氧甲烷(1.0 mL)及幾滴乙酸處理且在回流下加熱48 h。使混合物冷卻，

用飽和碳酸氫鈉水溶液處理，且藉由過濾收集所得白色沈澱且用水洗滌。用DCM、於DCM中之20%甲醇萃取濾液，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，與經分離固體合併且真空濃縮。藉由製備型HPLC [2-60% MeCN/水(用0.1%氫氧化銨改質)]純化所得殘餘物以得到淡黃色片狀固體(6.0 mg，27%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.77-12.69 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.26 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D)：R_T=7.69 min, M+H⁺=411。

實例388：6-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



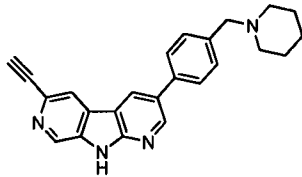
步驟1：6-((三甲基矽烷基)乙炔基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-溴-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 (170 mg，0.40 mmol)、碘化銅(I)(7.7 mg，0.04 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.21 mL，1.2 mmol)於無水1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物除氣且用氮氣沖洗。添加肆(三苯基膦)鈹(0)(47 mg，0.04 mmol)及(三甲基矽烷基)乙炔(0.34 mL，2.4 mmol)且將該反應混合物在110°C下加熱1 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉

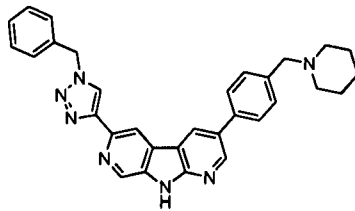
由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於(含有1%7 M氨之甲醇溶液之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到棕色殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：6-乙炔基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-((三甲基矽烷基)乙炔基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(120 mg，0.3 mmol)及碳酸鉀(170 mg，1.2 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌1 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到棕色殘餘物，其未經純化即用於下一步驟。

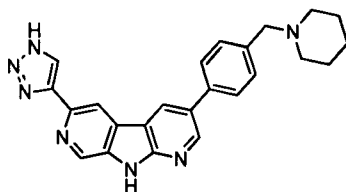
步驟3：6-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



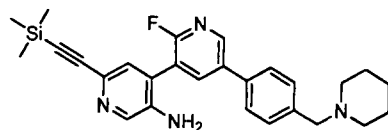
將6-乙炔基-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(90 mg，0.2 mmol)、碘化銅(I)(4.7 mg，0.02 mmol)及疊氮甲基苯(36 mg，0.27 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在60℃下加熱2 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由製備型HPLC[經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN，35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈奶白色固體狀之標題化合

物(20 mg, 20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.30 (s, 1H), 9.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.40 (m, 7H), 5.69 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。LCMS(方法D): $R_T=9.35$ min, $M+H^+=500$ 。

實例389：6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

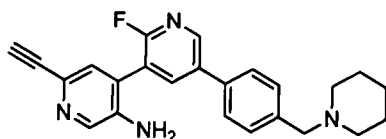


步驟1：6'-((三甲基矽烷基)乙炔基)-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



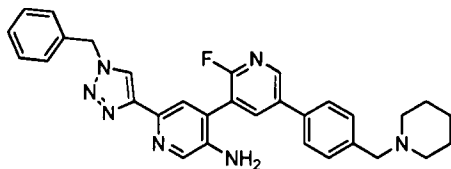
將6'-溴-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(100 mg, 0.23 mmol)、碘化銅(I)(4.3 mg, 0.02 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.08 mL, 0.45 mmol)於無水1,4-二噁烷(2.5 mL)中之混合物除氣且用氮氣沖洗。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(26 mg, 0.02 mmol)及(三甲基矽烷基)乙炔(0.16 mL, 1.1 mmol)且將反應物在100℃下加熱5 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於(含有1% 7 M氨之甲醇溶液之DCM)中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到棕色殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：6'-乙炔基-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺



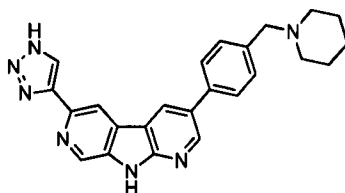
將6'-((三甲基矽烷基)乙炔基)-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(90 mg, 0.2 mmol)及碳酸鉀(150 mg, 1.1 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌1 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到棕色殘餘物，其未經純化即用於下一步驟。

步驟3：6-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6'-乙炔基-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(60 mg, 0.16 mmol)、碘化銅(I)(3.0 mg, 0.016 mmol)及疊氮甲基苯(29 mg, 0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在60℃下加熱2 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到棕色殘餘物，其未經純化即用於下一步驟。

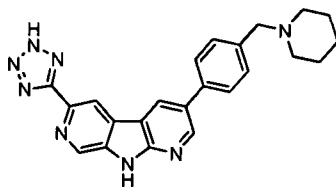
步驟4：6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



在氮氣流下向6'-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(80 mg, 0.16 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液，

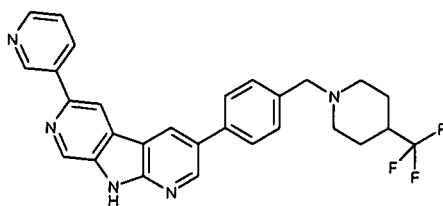
0.46 mL, 0.46 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。接著真空蒸發反應混合物以得到殘餘物，藉由製備型HPLC(經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN, 35 mL/min)純化該殘餘物以得到呈橙色固體狀之標題化合物(10 mg, 10%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz):12.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H), 三唑NH未觀測到。LCMS(方法D): R_T=6.68 min, M+H⁺=410。

實例390：6-(四唑-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



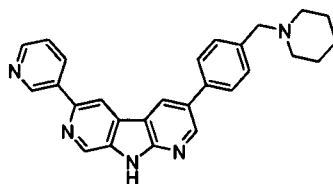
將6-甲腈-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(269 mg, 0.732 mmol)及疊氮三甲基錫(IV)(1.51 g, 7.32 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)與甲苯(24 mL)之混合物中之混合物在110°C下加熱24小時。使反應混合物冷卻且真空濃縮。將所得殘餘物溶解於存於DCM中之20%甲醇中，在真空中吸收至矽藻土上，且藉由急驟層析(胺基二氧化矽，Snap KP-NH, Biotage，於(含有1% 7 M氨之甲醇溶液之DCM)中之1-20%甲醇)純化以得到暗黃色固體(80.5 mg)。藉由製備型HPLC(2-60% MeCN/水(含有0.1%氫氧化銨))進一步純化固體以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(36.9 mg, 12%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.52 (s, 1H), 9.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.44 (m, 2H)。LCMS(方法E): R_T=3.04 min, M+H⁺=411。

實例391：6-吡啶-3-基-3-[4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將吡啶-2-酮酸(27 mg, 0.22 mmol)、6-溴-3-[4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(55 mg, 0.11 mmol)及1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)(9 mg, 0.011 mmol)於乙腈(1 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(1 mL)中之混合物在微波照射下在140°C下加熱30分鐘。使經冷卻反應混合物在DCM與水之間分溶，且使用疏水性玻璃料過濾器板分離各相且蒸發有機相。藉由HPLC(C18管柱，經30分鐘於水(含有20 mM三乙胺)中之50-98% MeCN)純化殘餘物且合併含有純產物之溶離份且濃縮，接著冷凍乾燥以得到標題化合物(6 mg, 11%)。¹H NMR (CDCl₃加CD₃OD, 400 MHz): 9.22 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.86-8.83 (m, 2H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.48-8.44 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H)。LCMS(方法A)：R_T=5.43 min, M+H⁺=488。

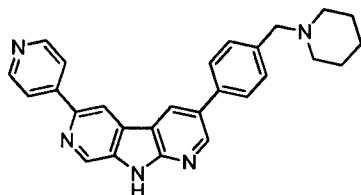
實例392：6-(吡啶-3-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用3-(1,3,2-二氧硼吡啶-2-基)吡啶來製備以產生米色固體(40%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400

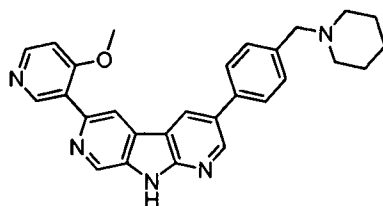
MHz): 12.30 (s, 1H), 9.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=1.6$ Hz, 3.2, 1H), 8.50 (dt, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D) : $R_T=6.92$ min, $M+H^+=420$ 。

實例393：6-(吡啶-3-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用吡啶-4-基醯胺來製備以產生米色固體(40%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.48 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.58-1.47 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法) : $R_T=7.01$ min, $M+H^+=420$ 。

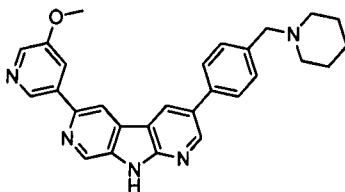
實例394：6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用5-4-甲氧基吡啶-基醯胺來製備以產生米色固體(20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): 12.36 (s, 1H), 9.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H),

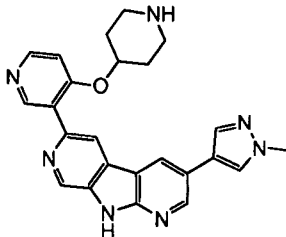
3.49 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.40 (m, 2H) 。 LCMS(方法D) : $R_T=6.56$ min, $M+H^+=450$ 。

實例395 : 6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

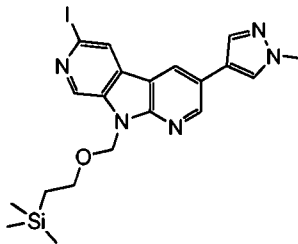


標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用 3-甲氧基-5-(4,4,6,6-四甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)吡啶來製備以得到米色固體 (20%) 。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): 12.39 (s, 1H), 9.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.41 (m, 2H) 。 LCMS(方法D) : $R_T=7.68$ min, $M+H^+=450$ 。

實例396 : 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[4-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



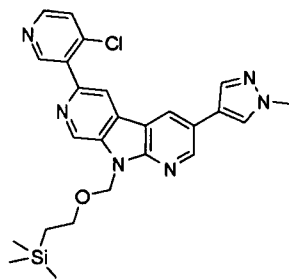
步驟1 : 6-碘-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將 6-溴-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-

9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.20 g, 0.44 mmol)、碘化銅(I)(8.9 mg, 0.044 mmol), *N,N'*-二甲基乙二胺(9.4 μ L, 0.088 mmol)及碘化鈉(0.264 mg, 1.76 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之經除氣混合物在110°C下加熱3日。使經冷卻反應混合物在水與乙酸乙酯之間分溶, 分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發以得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.205 g, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.88 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 0.92 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H)。

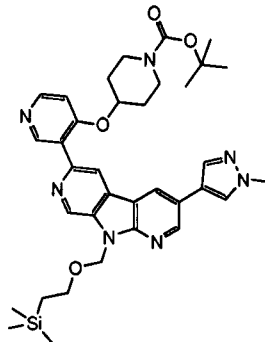
步驟2: 6-(4-氯-吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將於飽和碳酸鈉水溶液(1 mL)及乙腈(4 mL)中之6-碘-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.21 g, 0.41 mmol)、4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶(0.15 g, 0.615 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(17 mg, 0.021 mmol)置於氬氣氛圍下且用微波照射在100°C下加熱45分鐘。用水稀釋經冷卻反應混合物且用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到呈黃色油狀之標題化合物(0.13 g, 66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.22 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=1.1 Hz,

1H), 7.86 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (dd, J=5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。LCMS(方法G)：R_T=4.8 min, M+H⁺=491。

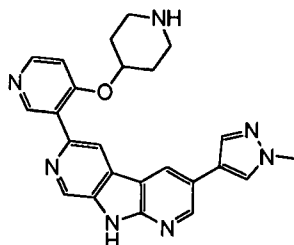
步驟3：4-{3-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基]-吡啶-4-基氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯



將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，42 mg，1.06 mmol)添加至第三丁基-4-羥基-1-哌啶甲醛(0.16 g，0.795 mmol)於DMF(2.5 mL)中之溶液中且將反應混合物在周圍溫度下攪拌30分鐘。添加6-(4-氯-吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.13 g，0.265 mmol)於DMF(2.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在80℃下加熱1.5 h。使物質在水與乙酸乙酯之間分溶。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%甲醇)純化所得殘餘物以得到呈黃色油狀之標題化合物，其靜置後結晶(0.1，58%)。

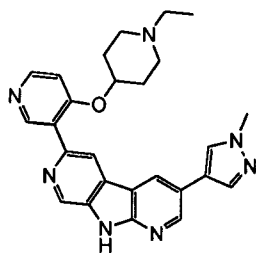
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.19 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.84-4.73 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 4H), 1.97 (br s, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.01-0.93 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。

步驟4：3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[4-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



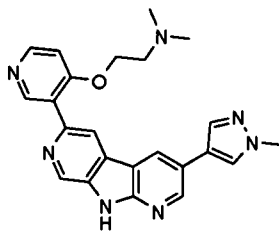
將4-{3-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基]-吡啶-4-基氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.15 mmol)於TBAF(1 N於THF中, 10 mL)中之混合物在50℃下加熱19 h。使經冷卻反應混合物在水與乙酸乙酯之間分溶。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空蒸發以得到殘餘物, 藉由急驟層析(二氧化矽, 12 g管柱, ISCO, 於DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物。將此所得殘餘物溶解於DCM(5 mL)及TFA(1 mL)中且使其攪拌30分鐘。用DCM及水稀釋混合物。分離水層, 蒸發且將所得殘餘物裝載於SCX-2濾筒上且用甲醇及於甲醇中之2 M氨洗滌。藉由HPLC(C18管柱, 用經20分鐘於水(含有20 mM三乙胺)中之5-60% MeCN溶離)純化經合併之鹼性溶離份以得到呈白色固體狀之標題化合物(25 mg, 39%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.28 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H)加上2個可交換質子未觀測到。LCMS(方法A): R_T=4.0 min, M+H⁺=426。

實例397：6-[4-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，0.133 g，3.32 mmol)添加至1-乙基-哌啶-4-醇(0.306 g，2.37 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中且將反應混合物在周圍溫度下攪拌45分鐘。添加6-(4-氯-吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(0.121 g，0.474 mmol)且將反應混合物在80℃下加熱5 h。使物質在水與乙酸乙酯之間分溶。藉由過濾移除懸浮於水層中之固體，接著分離水層，吸收至HM-N上且藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO，於DCM中之0-10%(於甲醇中之2 N氨)純化。用乙酸乙酯及環己烷濕磨所得殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(28 mg，13%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.97 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.83-8.80 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.1 Hz, 1H); 8.43 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.39 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(方法A)：R_T=4.0 min, M+H⁺=454。

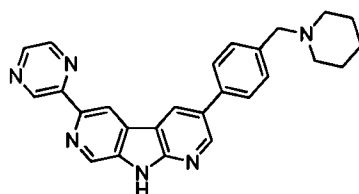
實例398：二甲基-(2-{3-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯-6-基]-吡啶-4-基氧基}-乙基)-胺



將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，38 mg，0.96 mmol)添加至N,N-二甲基乙醇胺(63 mg，0.71 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中且將混合物在周圍溫度下攪拌75分鐘。添加6-(4-氯-吡啶-3-基)-3-(1-甲基-

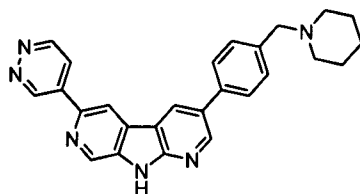
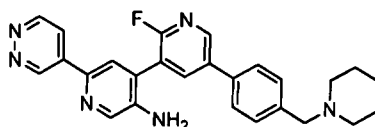
1H-吡啶-4-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯(85 mg, 0.24 mmol)且將反應混合物在周圍溫度下攪拌26 h，接著在80℃下攪拌2 h。此後，將反應混合物添加至*N,N*-二甲基乙醇胺(0.48 mL)及氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，288 mg)於DMF(2 mL)中之溶液中，該溶液已預先攪拌15分鐘。將反應混合物在80℃下攪拌隔夜，之後傾入水中且藉由過濾收集所得固體。藉由急驟層析(二氧化矽，12 g管柱，ISCO；於DCM中之0-20%甲醇接著於DCM中之20%(於甲醇中之2 N氨))純化物質以得到呈黃色油狀之標題化合物，其靜置後結晶(0.1 g, 58%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.94 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.81-8.77 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H)。LCMS(方法A): *R*_T=3.93 min, *M*+*H*⁺=414。

實例399：6-(吡嗪-2-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

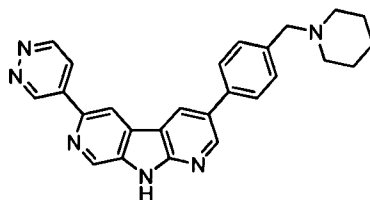


標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用2-(三丁基錫烷基)吡嗪來製備以產生淡橙色固體(20%)。 ¹H NMR (DMSO-*D*₆, 500 MHz): 12.43 (s, 1H), 9.62 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.66 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法E): *R*_T=2.93 min, *M*+*H*⁺=421。

實例400：6-(噻嗪-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并

[2,3-b;4',3'-d]吡咯**步驟1：6'-(噻嗪-4-基)-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺**

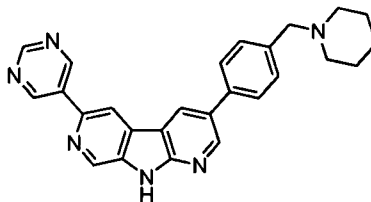
將6'-溴-2-氟-5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(200 mg, 0.45 mmol)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪(334 mg, 0.91 mmol)及氯化鋰(192 mL, 4.5 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物除氣且用氮氣沖洗。添加肆(三苯基膦)鈰(0)(39 mg, 0.034 mmol)且將反應物在110 °C下加熱24 h。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由急驟層析(二氧化矽，10 g管柱，Biotage，於含有0.1%氨之DCM中之0-10%甲醇)純化該殘餘物以得到棕色殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：6-(噻嗪-4-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯

在氮氣流下向6'-(噻嗪-4-基)-2-氟-[3,4']聯吡啶-3'-基胺(120 mg, 0.27 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中之1 N溶液，1.4 mL, 1.4 mmol)。使反應物在室溫下攪拌5 h，接著用乙酸(1 mL)中止反應。接著真空蒸發反應混合物以得

到殘餘物，藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1%氫氧化銨)中之20-60% MeCN，35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈淡橙色固體狀之標題化合物(37 mg，20%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.58 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.35(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D)：R_T=7.78 min, M+H⁺=421。

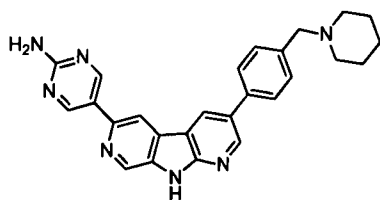
實例401：6-(嘧啶-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-氯-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯(40 mg，0.08 mmol)、嘧啶-5-基酮酸(20 mg，0.16 mmol)、1,1'-[雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(3.2 mg，0.004 mmol)於飽和碳酸鈉水溶液(0.15 mL)及乙腈(1.50 mL)中之混合物在微波照射下在130℃下加熱30分鐘。用DCM(20 mL)及甲醇(2 mL)稀釋經冷卻反應混合物且用水(15 mL)洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發以得到殘餘物，藉由製備型HPLC [經30 min於水(0.1%甲酸)中之0-30% MeCN，35 mL/min]純化該殘餘物以得到呈黃色/橙色固體狀之標題化合物(10 mg，23%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): 12.44 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.08 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 9.02 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)。LCMS(方法D)：R_T=6.84 min, M+H⁺=421。

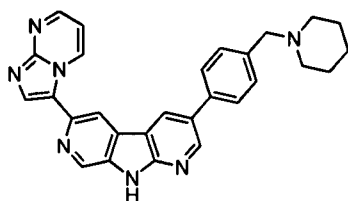
實例402：6-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-9H-二

吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



將6-氯-3-(4-吡啶-1-基甲基苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b; 4',3'-d]吡咯 (74.4 mg, 0.197 mmol)、2-氨基咪啶-5-酮酸頻哪醇酯(45.8 mg, 0.207 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物 (1:1)(18 mg, 9.87 μ mol, 5.0 mol%)於乙腈(0.74 mL)及1 M碳酸鉀水溶液(0.74 mL)中之經除氣混合物在微波照射(140°C)下加熱30分鐘。添加其他部分之酮酸酯(1.0當量)及催化劑(5 mol%)、乙腈(0.74 mL)及1 M碳酸鉀水溶液(0.74 mL)且將混合物在微波照射(140°C)下再加熱30分鐘。真空濃縮混合物且將殘餘物溶解於水及DMF中，且用10%(v/v)硫酸酸化。藉由過濾移除所得固體且真空濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC [0-30% MeCN/水(用0.1%甲酸改質)]純化以得到橙色疏鬆固體(5.1 mg, 14%)。LCMS(方法E)： R_T =5.45 min, $M+H^+$ =436。

實例403：6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3-(4-吡啶-1-基甲基-苯基)-9H-二吡啶并[2,3-b;4',3'-d]吡咯



標題化合物係遵循與先前實例類似之程序使用3-(三甲基錫烷基)咪唑并[1,2-a]嘧啶來製備以產生淡黃色固體(20%)。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): 12.34 (s, 1H), 10.23 (dd, J =6.8, 2.0 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.04 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J =8.1 Hz, 2H),

7.25 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).
LCMS(方法D) : $R_T=7.32$ min, $M+H^+=460$ 。

實例i Chk1及chk2檢定(chk初級檢定)

將具有組胺酸標籤且在昆蟲細胞中表現之全長人類突變重組蛋白用作酶活性之來源(Invitrogen, chk1來自產品PV3982且chk2來自產品PV3983)。

chk1 AlphaScreen檢定係在10 μ M ATP存在下使用生物素標記之Akt受質-1肽(Cell Signalling Technology, 產品號1065)作為受質進行30分鐘。使用AlphaScreen技術偵測且定量受質之磷酸化。此由抗磷酸Akt受質-1抗體(Cell Signalling technology 產品號9611)及兩種AlphaScreen珠粒(Perkin Elmer)(結合抗體Ig鏈之塗布有蛋白質A之一種產品(產品6760137)及結合生物素標記之Akt受質肽-1上之生物素的塗布有抗生蛋白鏈菌素之一種產品(產品6760002))組成。Chk1活性引起經磷酸化Akt受質肽-1產生, 此事件使得兩種珠粒物質在抗體存在下達到極接近, 從而引起經Perkin Elmer讀取器(Fusion)偵測之發光產生。

ATP輻射量測Chk1檢定係藉由在每樣品含有0.3 μ Ci ^{33} P-ATP之10 μ M ATP存在下且使用ChKTide(肽序列KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR)作為受質培育30分鐘而進行。用1%磷酸酸化且洗滌以移除未併入之ATP之後, 藉由使用Perkin Elmer Topcount量測所併入之放射性來偵測且定量受質之磷酸化。

chk2 AlphaScreen檢定係在30 μ M ATP存在下使用生物素標記之酪胺酸羧化酶(ser 40)肽(Cell Signalling Technology, 產品號1132)作為受質進行30分鐘。使用AlphaScreen技術偵測且定量受質之磷酸化。此由抗磷酸酪胺酸羧化酶(ser 40)肽抗體(Cell Signalling technology 產品號2791)及兩種AlphaScreen珠粒(Perkin Elmer)(結合抗體Ig鏈之塗布

有蛋白質A之一種產品(Product 6760137)及結合生物素標記之酪胺酸羧化酶(ser 40)肽上之生物素的塗布有抗生蛋白鏈菌素之一種產品(產品6760002))組成。Chk2活性引起經磷酸化酪胺酸羧化酶肽產生，此事件使得兩種珠粒物質在抗體存在下達到極接近，從而引起經Perkin Elmer讀取器(Fusion)偵測之發光產生。

ATP輻射量測ChK2檢定係藉由在每樣品含有0.3 μCi ^{33}P -ATP30 μM ATP存在下且使用ChKTide(肽序列KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR)作為受質培育30分鐘而進行。用1%磷酸酸化且洗滌以移除未併入之ATP之後，藉由使用Perkin Elmer Topcount量測所併入之放射性來偵測且定量受質之磷酸化。

將測試化合物於DMSO中稀釋，之後添加至檢定緩衝劑中，在檢定中之最終DMSO濃度為1%。

IC_{50} 係定義為指定測試化合物達成對照物之50%抑制之濃度。使用XLfit套裝軟體(2.0.5版)計算 IC_{50} 值。

實例1-119、121-141、143、145-146、148-171、173、175-178、180-181、184及186-403之標題化合物在實例i中所述針對chk1之檢定中展示小於5 μM 之 IC_{50} 。

實例ii 細胞檢定(檢查點去除)

在細胞檢定中使用人類結腸直腸腺癌衍生之細胞株HT-29(ATCC HTB-38)測試化合物。

在37°C下在5% CO_2 加濕恆溫箱中將細胞株維持於補充有10% FCS之DMEM/F12(1:1)培養基(Invitrogen Gibco，第31331號)中。

將細胞以30,000個細胞/孔接種於96孔板中，且在24 h之後，將其曝露於0.4% DMSO中之20 nM SN-38中。使用每一板上之一行8個孔產生最大信號對照組。將此等細胞用0.4% DMSO(無SN-38)處理。使細胞再生長16 h，接著移除含有DMSO加上或減去SN-38之培養基且

用含有單獨300 nM諾考達唑(nocodazole)(以測定基準)或與10種濃度之chk1抑制劑組合之培養基替代(最終DMSO濃度為0.4%)。使細胞再生長24 h。移除培養基且用50 µl含有蛋白酶抑制劑及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝劑替代。此緩衝劑含有清潔劑以產生細胞破壞。在細胞破壞完成之後，將25 µl溶胞產物轉移至塗布有組蛋白H3抗體之MesoScale 96孔4-滴試板(MesoScale Discovery(MSD)產品K110EWA-3)中，該板先前已於Tris緩衝之生理食鹽水中用3%牛血清白蛋白阻斷。將溶胞產物轉移至MSD板之後，藉由在室溫下培育2 h將溶胞產物中之組蛋白H3捕捉於所塗布抗體上。在捕捉步驟之後，洗滌該板，且接著用與Sulfo標籤結合之磷酸化組蛋白H3抗體培育。此標籤當接近MSD板基底之電極時發出信號。使具有標籤之抗體與所捕捉蛋白質結合允許經MSD讀取器偵測。

EC₅₀係定義為與單獨300 nM諾考達唑所產生之信號相比，在正常S形劑量反應曲線範圍內，指定化合物達成所量測磷酸組蛋白H3含量50%降低之濃度。使用XLfit套裝軟體(2.0.5版)或Graphpad Prism(3.03版)用可變斜率擬合S形曲線計算EC₅₀值。

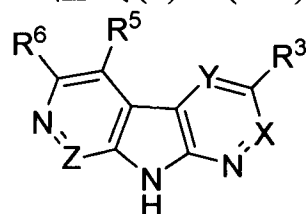
實例1、4-7、9-13、15-30、32-41、43-46、48-55、58-62、64-77、80、84-90、93-117、119、125、127、130-133、135、138、157、160、166、176、180、186、188、190、194-195、198-209、211-212、214、216-282、284-316、319-322、324-338、343-344、350-351、353-362、366、368、370-389、391-395、397-402之標題化合物在實例ii中所述之檢定中展示小於10 µM之EC₅₀。

【圖式簡單說明】

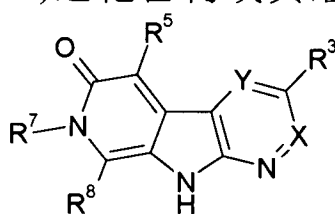
無

申請專利範圍

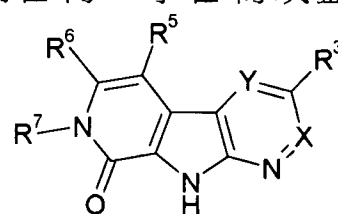
1. 一種式(I)、(I-a)或(I-b)之化合物或其溶劑合物、水合物或鹽：



(I)



(I-a)



(I-b)

X 為CR²或N；

Y 為CR⁴或N；

Z 為CR⁸或N；其限制條件為X、Y及Z中不超過一者同時為N；

R² 為H、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、OH、-NO₂、C₁-C₅烷基、-O(C₁-C₅烷基)、-S(C₁-C₅烷基)或N(R²²)₂；

R³ 為H、鹵基、CN、-O-R⁹、-N(R²²)-R⁹、-S(O)_p-R⁹或R⁹；

p 為0、1或2；

R⁴ 為H、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、OH、-NO₂、-(CR¹⁴R¹⁵)_n、C(=Y')OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)_pR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹²、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R¹³基團取代；

每一n獨立地為0-5；

R⁵ 為H、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、OH、-NO₂、-(CR¹⁴R¹⁵)_n、C(=Y')OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_n

$\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^6 為 H 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、鹵基、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^7 為 H 、 OH 、 CN 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ ，其中每一該烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵基、 $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 OR^{22} 之基團取代；

R^8 為 H 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ ，其中每一該烷基視情況經1至3個氟基取代；

每一 R^9 獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至3個 R^{10} 基團取代；

每一 R^{10} 獨立地為 H 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵基、 R^{11} 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{NR}^{12})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、側氧基、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

每一 q 獨立地為1或2；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的3-6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、側氧基、
 $(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')OR^{16}$ 、
 $(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n$
 OR^{16} 、 $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、
 $(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{17}C(=Y')NR^{16}R^{17}$
、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')R^{16}$ 、
 $(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{16}$ 、
 $(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} ；

R^{14} 及 R^{15} 係獨立地選自H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

每一R¹⁸獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、側氧基、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nOR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_n-SR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')OR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²²C(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴SO₂R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R²³或-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR²³R²⁴，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²¹基團取代；

R¹⁹及R²⁰獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²⁵基團取代；

R²³及R²⁴獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²¹基團取代；

R²³及R²⁴視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個R²¹基團取代；

每一R²¹獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、側氧基、-C(=Y')R²⁵、-C(=Y')OR²⁵、-C(=Y')NR²⁵R²⁶、-NR²⁵R²⁶、-OR²⁵、-SR²⁵、-NR²⁶C(=Y')R²⁵、-NR²⁶C(=Y')OR²⁵、-NR²²C(=Y')NR²⁵R²⁶、-NR²⁶SO₂R²⁵、-OC(=Y')R²⁵、-OC(=Y')NR²⁵R²⁶、-S(O)R²⁵、-S(O)₂R²⁵或-S(O)₂NR²⁵R²⁶，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²⁵基團取代；

每一 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-OH、側氧基、-SH、-O(C₁-C₆烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-OC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)O(C₁-C₆烷基)及-N(C₁-C₆烷基)C(O)O(C₁-C₆烷基)；

R^{25} 及 R^{26} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、-CN、-OCF₃、CF₃、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-OH、側氧基、-SH、-O(C₁-C₆烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-OC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-

$\text{NHC(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)NH (C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{NHC(O)O(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 及 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)O(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ ；

Y' 獨立地為 O 、 NR^{22} 或 S ；且

每一 R^{22} 獨立地為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中 X 為 CR^2 。
3. 如請求項2之化合物，其中 R^2 為 H 。
4. 如請求項2或3之化合物，其中 Y 為 CR^4 。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^4 為 H 。
6. 如請求項4之化合物，其中 Z 為 CR^8 。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^8 為 H 。
8. 如請求項6之化合物，其中 R^3 為 Br 。
9. 如請求項6之化合物，其中 R^3 為 R^9 。
10. 如請求項9之化合物，其中 R^9 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_2\text{-C}_3$ 炔基， C_6 芳基或具有1至2個選自 N 、 O 及 S 之環原子的5-6員單環或8-10員雙環雜芳基；且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^9 為異丙基、丙炔基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并噻吩基、噻唑基、四氫噻吩并吡啶基、四氫噻唑并吡啶基、異噻唑基、四氫吡啶基、四氫異喹啉基、三唑基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫吲哚基、噁唑基或四氫苯并噻吩基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為鹵基、 R^{11} 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C(=O)R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S(O)}_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、側氧基、 $-\text{S(O)}_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或

$C(=O)OR^{11}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代。

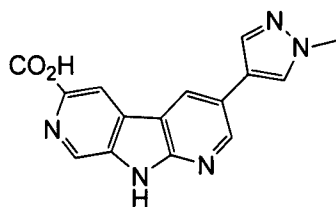
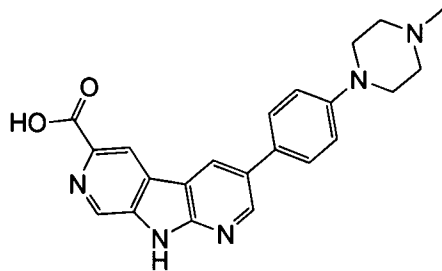
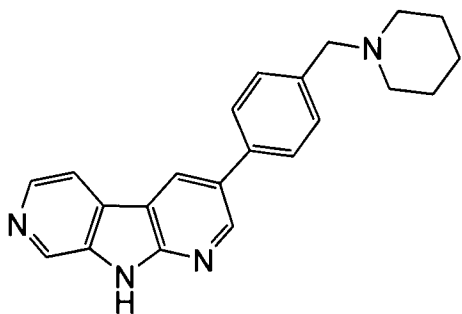
13. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為 R^{11} 。
14. 如請求項11之化合物，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個選自N及O之雜原子的4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、S及N之雜原子的6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基，其中烷基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} 。
16. 如請求項14之化合物，其中 R^{11} 為具有1至2個選自N及O之雜原子的4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} 。
17. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為 $-OR^{11}$ 。
18. 如請求項17之化合物，其中 R^{11} 為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代，其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$

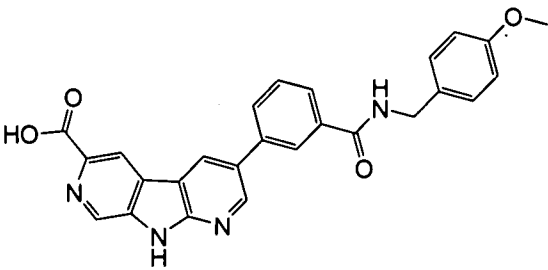
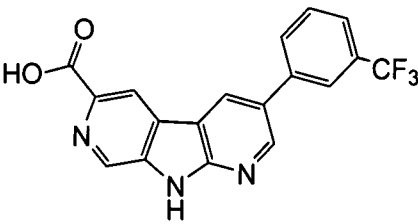
、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 R^{16} 。

19. 如請求項8之化合物，其中 R^5 為H。
20. 如請求項8之化合物，其中 R^5 為 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n \text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n \text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n \text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員單環或7-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中 R^{14} 及 R^{15} 為H； n 為0-2；每一 R^{11} 獨立地為H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或具有1至2個氮原子之5-6員單環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；且 R^{13} 為OH、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。
21. 如請求項19之化合物，其中 R^6 為CN、鹵基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、具有1至2個雜原子之5-6員雜環基、 C_6 芳基或具有1至2個雜原子之5-6員雜芳基；其中該烷基經1至2個除H外之 R^{13} 基團取代；且該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中雜原子係選自N、O及S；其中每一 R^{12} 為H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基且每一 R^{11} 獨立地為H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，其視情況經1至2個 R^{13} 基團取代。
22. 如請求項21之化合物，其中 R^6 為CN。
23. 如請求項21之化合物，其中 R^7 為H或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，其視情況經1至3個鹵基或OH取代。
24. 一種實例1至403之標題化合物。
25. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至24中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
26. 如請求項25之醫藥組合物，其進一步包含第二化學治療劑。
27. 如請求項26之醫藥組合物，其中該第二化學治療劑為DNA損傷劑。
28. 一種如請求項25至27中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於

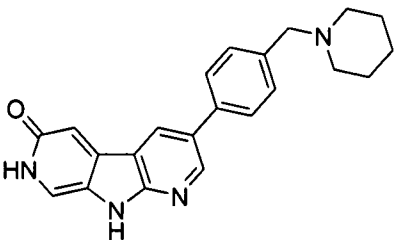
製造在哺乳動物中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病徵之藥物。

- 29. 一種如請求項25至27中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療哺乳動物癌症之藥物。
- 30. 如請求項29之用途，其中癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及白血病。
- 31. 如請求項28至30中任一項之用途，其中將該第二化學治療劑係依序或連續投與該哺乳動物。
- 32. 一種化合物，其係選自以下所組成之群：





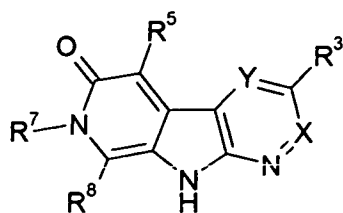
及



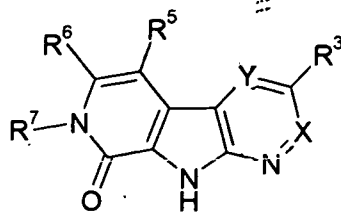
申請專利範圍

103109

1. 一種式(I-a)或(I-b)之化合物或其溶劑合物、水合物或鹽：



(I-a)



(I-b)

X 為 CR^2 或 N；

Y 為 CR^4 或 N；

R^2 為 H、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、OH、 $-NO_2$ 、 C_1-C_5 烷基、 $-O(C_1-C_5$ 烷基)、 $-S(C_1-C_5$ 烷基)或 $N(R^{22})_2$ ；

R^3 為 H、鹵基、CN、 $-O-R^9$ 、 $-N(R^{22})-R^9$ 、 $-S(O)_p-R^9$ 或 R^9 ；

p 為 0、1 或 2；

R^4 為 H、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、OH、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ 、 $C(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經 1 至 4 個 R^{13} 基團取代；

每一 n 獨立地為 0-5；

R^5 為 H、鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、OH、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ 、 $C(=Y')OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$ 、

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、
 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、
 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
 基、芳基、雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、
 雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^6 為 H 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、鹵基、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、
 $\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、
 SR^{11} 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或
 雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳
 基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

R^7 為 H 、 OH 、 CN 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ ，其中每一該烷基
 視情況經1至3個獨立地選自鹵基、 $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 OR^{22} 之基團取
 代；

R^8 為 H 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$
 烷基，其中每一該烷基視情況經1至3個氟基取代；

每一 R^9 獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜
 芳基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至3個 R^{10} 基團取代；

每一 R^{10} 獨立地為 H 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵基、 R^{11} 、
 OR^{11} 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{NR}^{12})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、
 SR^{11} 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、側氧基、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

每一 q 獨立地為1或2；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的3-6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代；

每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} ；

R^{14} 及 R^{15} 係獨立地選自H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

R^{16} 及 R^{17} 視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代；

每一 R^{18} 獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵

基、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、側氧基、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nOR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_n-SR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')OR²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²²C(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴SO₂R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR²³R²⁴、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R²³、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R²³或-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR²³R²⁴，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²¹基團取代；

R¹⁹及R²⁰獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²⁵基團取代；

R²³及R²⁴獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²¹基團取代；

R²³及R²⁴視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個R²¹基團取代；

每一R²¹獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、側氧基、-C(=Y')R²⁵、-C(=Y')OR²⁵、-C(=Y')NR²⁵R²⁶、-NR²⁵R²⁶、-OR²⁵、-SR²⁵、-NR²⁶C(=Y')R²⁵、-NR²⁶C(=Y')OR²⁵、-NR²²C(=Y')NR²⁵R²⁶、-NR²⁶SO₂R²⁵、-OC(=Y')R²⁵、-OC(=Y')NR²⁵R²⁶、-S(O)R²⁵、-S(O)₂R²⁵或-S(O)₂NR²⁵R²⁶，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經1至4個R²⁵基團取代；

每一R²⁵及R²⁶獨立地為H、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳

基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-OH、側氧基、-SH、-O(C₁-C₆烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NH₂SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-OC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)O(C₁-C₆烷基)及-N(C₁-C₆烷基)C(O)O(C₁-C₆烷基)；

R²⁵及R²⁶視情況與所連接之N原子一起形成具有另外0-2個選自O、S及N之雜原子的5-6員環，該環視情況經1至4個選自以下各基團之基團取代：鹵基、-CN、-OCF₃、CF₃、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-OH、側氧基、-SH、-O(C₁-C₆烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NH₂SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-OC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-

$N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

Y' 獨立地為 O 、 NR^{22} 或 S ；且

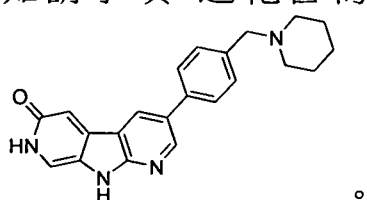
每一 R^{22} 獨立地為 H 或 C_1-C_5 烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中 X 為 CR^2 。
3. 如請求項2之化合物，其中 R^2 為 H 。
4. 如請求項2或3之化合物，其中 Y 為 CR^4 。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^4 為 H 。
6. 如請求項4之化合物，其中 Y 為 N 。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^8 為 H 。
8. 如請求項6之化合物，其中 R^3 為 Br 。
9. 如請求項6之化合物，其中 R^3 為 R^9 。
10. 如請求項9之化合物，其中 R^9 為 C_1-C_6 烷基， C_2-C_3 炔基， C_6 芳基或具有1至2個選自 N 、 O 及 S 之環原子的5-6員單環或8-10員雙環雜芳基；且其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^9 為異丙基、丙炔基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并噻吩基、噻唑基、四氫噻吩并吡啶基、四氫噻唑并吡啶基、異噻唑基、四氫吡啶基、四氫異喹啉基、三唑基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫吡啶基、噁唑基或四氫苯并噻吩基，其中 R^9 之每一成員獨立地經1至2個 R^{10} 基團取代。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為鹵基、 R^{11} 、 $-OR^{11}$ 、 CN 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、側氧基、 $-S(O)_qR^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=O)OR^{11}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 視情況與所連接之 N 原子一起形成具有

另外0-2個選自O、S及N之雜原子的4-7員環，該環視情況經1至4個 R^{13} 基團取代。

13. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為 R^{11} 。
14. 如請求項11之化合物，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個選自N及O之雜原子的4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至4個 R^{13} 基團取代，其中兩個偕位 R^{13} 基團視情況與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、S及N之雜原子的6員環，該環視情況經1至4個 R^{18} 基團取代。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基，其中烷基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} 。
16. 如請求項14之化合物，其中 R^{11} 為具有1至2個選自N及O之雜原子的4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該等烷基及雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} 。
17. 如請求項11之化合物，其中 R^{10} 為 $-OR^{11}$ 。
18. 如請求項17之化合物，其中 R^{11} 為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員單環或8-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代，其中每一 R^{13} 獨立地為鹵基、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、側氧基、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 或 R^{16} 。

19. 如請求項8之化合物，其中 R^5 為H。
20. 如請求項8之化合物，其中 R^5 為 $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基或具有1至2個氮原子之4-6員單環或7-10員雙環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中 R^{14} 及 R^{15} 為H；n為0-2；每一 R^{11} 獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基或具有1至2個氮原子之5-6員單環雜環基，其中該烷基或雜環基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；且 R^{13} 為OH、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)或 C_1 - C_3 烷基。
21. 如請求項19之化合物，其中 R^6 為CN、鹵基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、具有1至2個雜原子之5-6員雜環基、 C_6 芳基或具有1至2個雜原子之5-6員雜芳基；其中該烷基經1至2個除H外之 R^{13} 基團取代；且該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至2個 R^{13} 基團取代；其中雜原子係選自N、O及S；其中每一 R^{12} 為H或 C_1 - C_3 烷基且每一 R^{11} 獨立地為H或 C_1 - C_3 烷基，其視情況經1至2個 R^{13} 基團取代。
22. 如請求項21之化合物，其中 R^6 為CN。
23. 如請求項21之化合物，其中 R^7 為H或 C_1 - C_4 烷基，其視情況經1至3個鹵基或OH取代。
24. 如請求項1之化合物，其係：



25. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至24中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
26. 如請求項25之醫藥組合物，其進一步包含第二化學治療劑。
27. 如請求項26之醫藥組合物，其中該第二化學治療劑為DNA損傷

劑。

28. 一種如請求項25至27中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造在哺乳動物中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病症之藥物。
29. 一種如請求項25至27中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療哺乳動物癌症之藥物。
30. 如請求項29之用途，其中癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、惡性腦腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤及白血病。
31. 如請求項28至30中任一項之用途，其中該第二化學治療劑係依序或連續投與該哺乳動物。