



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850648 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111114548

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/10 美國

61/312,588

2010/11/19 美國

61/415,602

(71)申請人：美商英塞特控股公司 (美國) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：黃台生 HUANG, TAISHENG (CN)；薛 楚標 XUE, CHU-BIAO (US)；王安來 WANG, ANLAI (CN)；孔 玲 KONG, LING (CA)；葉海芬 YE, HAI FEN (CN)；姚 文清 YAO, WENQING (US)；洛德傑斯 詹姆斯 D RODGERS, JAMES D. (US)；雪柏德 史黛西 SHEPARD, STACEY (US)；王 海順 WANG, HAISHENG (US)；蕭利辛 SHAO, LIXIN (CN)；李 惠尹 LI, HUI-YIN (US)；李群 LI, QUN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I643857B

TW 200942545A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 319 頁

(54)名稱

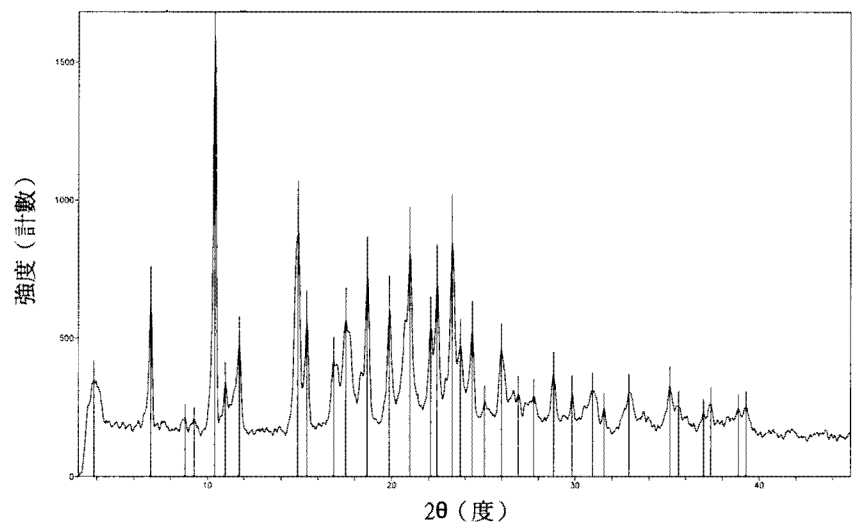
作為 JAK1 抑制劑之哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物

(57)摘要

本發明提供了哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物與它們的組成物、以及使用方法，其調節 Janus 激酶 1(JAK1)的活性，並有用於治療關於 JAK1 活性的疾病，包括，例如，發炎性失調、自體免疫失調、癌症以及其他的疾病。

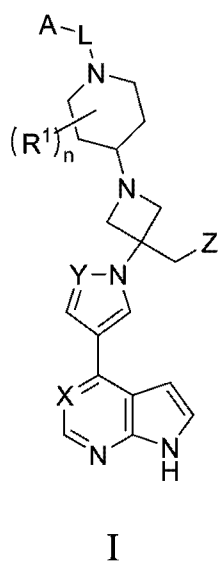
The present invention provides piperidin-4-yl azetidine derivatives, as well as their compositions and methods of use, that modulate the activity of Janus kinase 1 (JAK1) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK1 including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





I850648

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為JAK1抑制劑之哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物

【英文發明名稱】

PIPERIDIN-4-YL AZETIDINE DERIVATIVES AS JAK1
INHIBITORS

【中文】

本發明提供了哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物與它們的組成物、以及使用方法，其調節Janus激酶1(JAK1)的活性，並有用於治療關於JAK1活性的疾病，包括，例如，發炎性失調、自體免疫失調、癌症以及其他的疾病。

【英文】

The present invention provides piperidin-4-yl azetidine derivatives, as well as their compositions and methods of use, that modulate the activity of Janus kinase 1 (JAK1) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK1 including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.

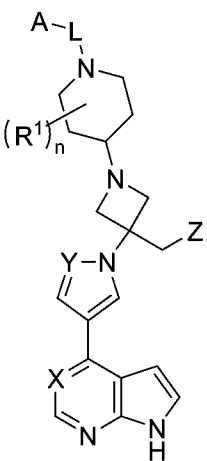
【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為JAK1抑制劑之哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物

【英文發明名稱】

PIPERIDIN-4-YL AZETIDINE DERIVATIVES AS JAK1
INHIBITORS

【技術領域】

本發明提供了哌啶-4-基三亞甲亞胺衍生物，以及它們的組成物與使用方法，其調節了Janus激酶1(JAK1)的活性，且有用於關於JAK1活性之疾病的治療，包括，例如，發炎性失調、自體免疫失調、癌症以及其他的疾病。

【先前技術】

蛋白質激酶(PK)調節多種生物過程，包括細胞生長、存活、分化、器官形成、形態發生、血管新生、組織修復以及再生等。蛋白質激酶也在包括癌症的許多人類疾病中扮演了特化的角色。細胞介素，低分子量的多肽或糖蛋白，調節了許多牽涉宿主對於敗血症之發炎反應的路徑。細胞介素影響細胞分化、增殖以及活化，且可調節促發炎反應以及抗發炎反應，以允許該宿主對病原適當地做出反應。細胞介素廣泛範圍的訊息傳遞牽涉蛋白質酪胺酸激酶的Janus激酶家族(JAK)以及訊息傳導與轉錄活化因子(STAT)。有四種已知的哺乳類動物JAK：JAK1(Janus激酶-1)、JAK2、JAK3(也已知為白血球Janus激酶；JAKL；以及L-JAK)以及TYK2(蛋白質-酪胺酸激酶2)。

細胞介素刺激的免疫以及發炎反應促成疾病的致病機轉：病變，例

如導因於免疫系統抑制的嚴重複合型免疫缺乏症(SCID)，而過度活化或不適當的免疫/發炎反應促成自體免疫疾病的病變(例如，氣喘、紅斑性狼瘡、甲狀腺炎、心肌炎)，以及病症，例如硬皮症以及骨關節炎(Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32)。

JAK表現的缺乏與許多疾病狀態相關。例如，Jak1^{-/-}小鼠在出生時體型小、無法哺育並在週產期死亡(Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83)。Jak2^{-/-}小鼠胚胎為貧血的，並在交配後約第12.5天由於缺乏決定性的紅血球生成而死亡。

一般相信該JAK/STAT路徑，以及特別是所有的四種JAK，在氣喘反應、慢性阻塞性肺部疾病、支氣管炎以及下呼吸道的其他相關發炎疾病的致病機轉中扮演了角色。經由JAK傳遞的多種細胞介素已被連結至上呼吸道的發炎疾病/病症，例如那些影響鼻子以及鼻竇的疾病/病症(例如，鼻炎以及鼻竇炎)，無論是否為典型的過敏反應。該JAK/STAT路徑也已牽涉於眼睛與慢性過敏反應的發炎疾病/病症中。

JAK/STAT在癌症中的活化可藉由細胞介素的刺激而發生(例如IL-6或GM-CSF)，或藉由JAK訊息傳遞之內生性抑制物的減少而發生，例如SOCS(細胞介素訊息傳遞的抑制物)或PIAS(活化STAT的蛋白質抑制劑)(Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002)。STAT訊息傳遞的活化，以及JAK下游的其他路徑(例如，Akt)，已與許多癌症類型中的不佳預後相關聯(Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474-2488, 2000)。經由JAK/STAT訊息傳遞之循環細胞介素量的提高在惡病質及/或慢性疲勞中扮演了原因性的角色。確切而言，除了潛在的抗腫瘤活性之外的原因，JAK的抑制作用可能有益於癌症病患。

JAK2酪胺酸激酶可有益於具有骨髓增生性疾病的病患，例如，真性

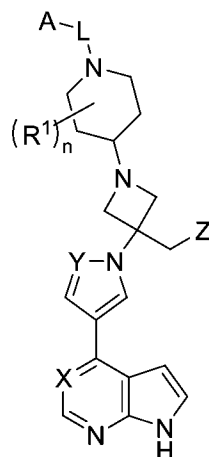
紅血球過多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、骨髓纖維化併發骨髓性化生(MMM)(Levin, *et al.*, *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397)。JAK2V617F激酶的抑制減少了造血細胞的增殖，暗示著JAK2在具有PV、ET以及MMM的病患為藥理學抑制的潛在可能標的。

JAK的抑制可能有益於遭受皮膚免疫失調的病患，例如牛皮癬以及皮膚過敏。除了各種趨化素以及生長因子之外，一般相信牛皮癬的維持取決於一些發炎細胞介素(JCI, 113:1664-1675)，其許多經由JAK而進行訊息傳遞(*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74)。

因此，持續地需要新的或改進的抑制激酶(例如JAK)之試劑，用以發展新的以及更有效的藥品，其目標在於擴大或抑制免疫以及發炎路徑(例如用於器官移植的免疫抑制劑)，以及發展用以預防以及治療自體免疫疾病、牽涉過度活化發炎反應的疾病(例如，濕疹)、過敏、癌症(例如，前列腺、白血病、多發性骨髓瘤)以及由其他療法造成的一些免疫反應(例如，皮膚疹或接觸性皮膚炎或腹瀉)之試劑。本發明的化合物，以及本文中所描述的其組成物與方法是針對這些需要與其他目標。

【發明內容】

本發明提供了，尤其是，分子式(I)化合物：



I

或其藥學上可接受的鹽類；其中可變因素定義如下。

本發明更提供了組成物，該組成物包含分子式I化合物或其藥學上可接受的鹽類以及藥學上可接受的載體。

本發明更提供了調節JAK1活性的方法，該方法包含將JAK1與分子式I化合物或其藥學上可接受的鹽類接觸。

本發明更提供了藉由將醫療有效量的分子式I化合物或其藥學上可接受的鹽類投藥至病患，而治療病患中與異常的激酶表現或活性相關之疾病或失調的方法。

本發明更提供了在需要的病患中治療自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性疾病、發炎疾病、骨質再吸收疾病或器官移植排斥的方法，該方法包含將醫療有效量的分子式I化合物或其藥學上可接受的鹽類投藥至所述病患。

本發明也提供了如本文中所描述的分子式化合物I或其藥學上可接受的鹽類，用於使用於自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性疾病、發炎疾病、骨質再吸收疾病或器官移植排斥的治療。

本發明更提供了如同本文中所描述的分子式化合物I或其藥學上可接受的鹽類，用於使用於調節JAK1。

本發明也提供了如同本文中所描述之分子式化合物I或其藥學上可接受鹽類的用途，用以製備藥劑以使用於調節JAK1的方法中。

一或更多的本發明具體實施例的細節在伴隨的圖式以及下述描述中提出。從該描述、圖式以及從該申請專利範圍，本發明的其他特徵、目的以及優勢將為顯而易見的。

【圖式簡單說明】

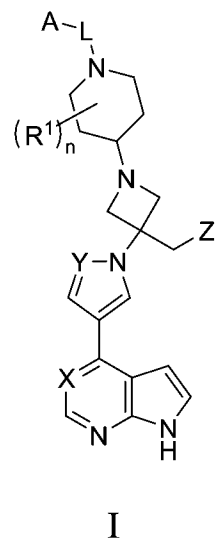
圖1描繪了範例358之產物的DSC熱分析圖。

圖2描繪了範例358之產物的TGA熱分析圖。

圖3描繪了範例358之產物的XRPD模式。

【實施方式】

本發明提供了，尤其是，分子式(I)化合物：



或其藥學上可接受的鹽類；其中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

Z是H、氰基、鹵素、C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵化烷基；

L 是 C(R⁴)₂、C(=O)、C(=O)N(R^{4a})、C(=O)C(R^{4b})₂、S(=O)₂、C(=O)O、C(=O)OC(R^{4b})₂或C(=O)N(R^{4a})C(R^{4b})₂；

A是C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄環烷基、C₂₋₁₃雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₄雜芳基；其中每個所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄環烷基、C₂₋₁₃雜環烷基、C₆₋₁₄芳基以及C₁₋₁₄雜芳基視情況以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的R⁵基團取代；

每個R¹獨立地是，C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、氟、羥基-C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基；或

兩個 R^1 基團一起形成2或3碳橋或分子式 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 的橋；

R^2 是H、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R^3 是H、氰基、硝基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基；

每個 R^4 獨立地是，H或 C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^4 基團，與它們所附接至的碳原子一起，形成3、4、5或6元環烷基環；

R^{4a} 是H或 C_{1-4} 烷基；

每個 R^{4b} 獨立地是，H或 C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^{4b} 基團，與它們所附接至的碳原子一起，形成3、4、5或6元環烷基環；

每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基(halosulfanyl)、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷

基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；

每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中每個所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基被1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^h 基團視情況取代；

每個 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基或 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^g 基團視情況取代；

或任何的 R^c 以及 R^d 與它們所附接至的N原子一起形成3、4、5、6或7元雜環烷基或雜芳基，每個視情況以1、2、3或4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基以及 C_{1-6} 烷氧基羧基；

每個 R^e 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、CN、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二- C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基或二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基；

每個 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 以及 R^{d1} 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基或 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 $R^{g'}$ 基團視情況取代；

或任何的 R^{c1} 以及 R^{d1} 與它們所附接至的N原子一起形成3、4、5、6或7元雜環烷基或雜芳基，每個視情況以1、2、3或4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基或二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基；

6烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基以及C₁₋₆烷基羰基胺基；

每個R^{e1}獨立地是，H、C₁₋₆烷基、CN、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、二-C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基或二-C₁₋₆烷基胺甲醯基；

每個R^g、R^{g'}以及R^h獨立地是，鹵素、氰基、硝基、羥基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵化烷氧基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、硫代、C₁₋₆烷基硫代、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基或C₁₋₆烷基羰基胺基；以及

n是0、1、2、3或4。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

Z是H、氰基、鹵素、C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵化烷基；

L是C(R⁴)₂、C(=O)、C(=O)N(R^{4a})、C(=O)C(R^{4b})₂或S(=O)₂；

A是C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄環烷基、C₂₋₁₃雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₄雜芳基；其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄環烷基、C₂₋₁₃雜環烷基、C₆₋₁₄芳基以及C₁₋₁₄雜芳基每個視情況以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的R⁵基團取代；

每個R¹獨立地是，C₁₋₄烷基；或

兩個R¹基團一起形成2或3碳橋；

R²是H、鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵化烷基或C₁₋₄烷氧

基；

R^3 是 H、氰基、硝基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基；

每個 R^4 獨立地是，H 或 C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^4 基團，與它們所附接至的碳原子一起，形成 3、4、5 或 6 元環烷基環；

R^{4a} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

每個 R^{4b} 獨立地是，H 或 C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^{4b} 基團，與它們所附接至的碳原子一起，形成 3、4、5 或 6 元環烷基環；

每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以 1、2、3、4 或 5 個

獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；

每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中每個所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基被1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^h 基團視情況取代；

每個 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基或 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^g 基團視情況取代；

或任何的 R^c 以及 R^d 與它們所附接至的N原子一起形成3、4、5、6或7元雜環烷基或雜芳基，每個視情況以1、2、3或4個取代基取代，該取代

基獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基以及 C_{1-6} 烷氧基羰基；

每個 R^e 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、CN、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二- C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基或二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基；

每個 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 以及 R^{d1} 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基或 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^g 基團視情況取代；

或任何的 R^{c1} 以及 R^{d1} 與它們所附接至的N原子一起形成3、4、5、6或7元雜環烷基或雜芳基，每個視情況以1、2、3或4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基以及 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

每個 R^{e1} 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、CN、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二- C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基或二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基；

每個 R^g 、 $R^{g'}$ 以及 R^h 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；以及

n是0、1、2、3或4。

在一些具體實施例中，X是N。

在一些具體實施例中，X是 CR^2 。

在一些具體實施例中，X是C(H)、C(F)或C(CN)。

在一些具體實施例中，X是CH。

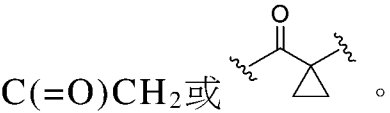
在一些具體實施例中，Y是N。

在一些具體實施例中，Y是 CR^3 。

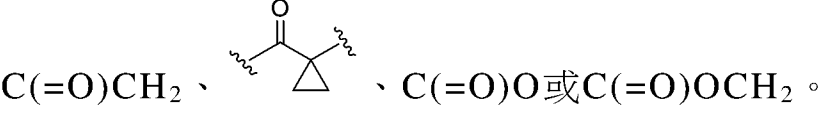
在一些具體實施例中，Y是CH。

在一些具體實施例中，Z是氰基。

在一些具體實施例中，L是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、



在一些具體實施例中，L是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、



在一些具體實施例中，L是C(=O)。

在一些具體實施例中，L是C(=O)O。

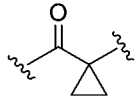
在一些具體實施例中，L是C(=O)OCH₂。

在一些具體實施例中，L是C(=O)NH。

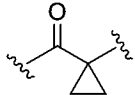
在一些具體實施例中，L是S(=O)₂。

在一些具體實施例中，L是C(R⁴)₂。

在一些具體實施例中，L是CH₂。

在一些具體實施例中，L是C(=O)CH₂或 。

在一些具體實施例中，L是C(=O)CH₂。

在一些具體實施例中，L是 。

在一些具體實施例中，n是0、1或2。

在一些具體實施例中，n是0。

在一些具體實施例中，n是1。

在一些具體實施例中，n是2。

在一些具體實施例中，R¹是C₁₋₄烷基。

在一些具體實施例中，R¹是甲基。

在一些具體實施例中，兩個R¹基團形成2碳橋。

在一些具體實施例中，A是C₆₋₁₄芳基，其以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的R⁵基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是苯基，其以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁵基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是單環C₃₋₉環烷基或雙環C₃₋₉環烷基，其每

個以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是單環 C_{2-10} 雜環烷基或雙環 C_{2-10} 雜環烷基，其每個以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是單環 C_{1-10} 雜芳基或雙環 C_{1-10} 雜芳基，其每個以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是 C_{1-6} 烷基，其以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是 C_{1-6} 烷基。

在一些具體實施例中，A是 C_{1-6} 烷基、苯基、萘基環、單環或雙環 C_{3-10} 環烷基、單環或雙環 C_{2-10} 雜環烷基或單環或雙環 C_{1-10} 雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是苯基、萘基環、單環 C_{3-10} 環烷基、雙環 C_{3-10} 環烷基、單環 C_{2-10} 雜環烷基、雙環 C_{2-10} 雜環烷基、單環 C_{1-10} 雜芳基或雙環 C_{1-10} 雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是甲基、乙基、異丙基、苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、噻吩環、吡嗪環、呋喃環、異呋喃環、咪唑環、噻唑環、呋喃環、吡唑環、喹啉環、苯并噻吩環、苯并噻唑環、苯并咪唑環、苯并呋喃環、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、茚環、四氫萘環、二氫-1,4-苯并二氧奧辛環或哌啶環；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代，如原子價所允許。

在一些具體實施例中，A是苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、噻吩環、吡嗪環、呋喃環、異呋喃環、咪唑環、噻唑環、呋喃環、吡唑環、喹啉

環、苯并噻吩環、苯并噻唑環、苯并咪唑環、苯并呋喃環、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、茚環、四氫萘環、二氫-1,4-苯并二氧奧辛環或哌啶環；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代，如原子價所允許。

在一些具體實施例中，A是苯基或吡啶環；其每個以1、2、3或4個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是吡啶-4-基；其以1、2、3或4個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，A是吡啶環；其以1、2、3或4個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷

基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 或 $NR^cC(O)R^b$ ；其中每個所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基以及 C_{1-10} 雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 或 $NR^cC(O)R^b$ ；其中每個所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基以及 C_{1-10} 雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；以及

每個 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基或 C_{6-10} 芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基以及 C_{6-10} 芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^g 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{6-12} 芳基或 C_{1-9} 雜芳基；其中每個所述 C_{6-12} 芳基或 C_{1-9} 雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，氯、氟、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、苯氧基、二甲胺基、三級丁基羰基胺基、甲氧基羰基、甲基硫代、苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并噁唑環或噁二唑環；其中每個所述苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并噁唑環以及噁二唑環以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素或 C_{1-6} 鹵化烷基。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，氟或三氟甲基。

在一些具體實施例中，每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵化烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、硫代、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{1-6} 烷基羰基胺基。

在一些具體實施例中，每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 或 $OC(O)R^{b1}$ ；以及

每個 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 以及 R^{d1} 獨立地是，H或 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基以取代基視情況取代，該取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基以及羥基；

或任何的 R^{c1} 以及 R^{d1} 與它們所附接至的N原子一起形成4、5、6或7元雜環烷基，以1、2、3或4個取代基視情況取代，該取代基獨立地選自鹵素。

在一些具體實施例中，每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、

C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 或 $NR^cC(O)R^b$ ；其中每個所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{6-10} 芳基以及 C_{1-10} 雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；

每個 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 獨立地是，H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基或 C_{6-10} 芳基；其中所述 C_{1-6} 烷基以及 C_{6-10} 芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^g 基團視情況取代；

每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 或 $OC(O)R^{b1}$ ；以及

每個 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 以及 R^{d1} 獨立地是，H或 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基以取代基視情況取代，該取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基以及羥基；

或任何的 R^{c1} 以及 R^{d1} 與它們所附接至的N原子一起形成4、5、6或7元雜環烷基，以1、2、3或4個取代基視情況取代，該取代基獨立地選自鹵素。

在一些具體實施例中，每個 R^6 獨立地是，鹵素、氰基或 C_{1-6} 烷基。

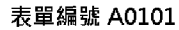
在一些具體實施例中，每個 R^6 獨立地是，氯、氟、氰基或甲基。

在一些具體實施例中，其中 R^2 是H、鹵素或氰基。

在一些具體實施例中， R^2 是H、F或氰基。

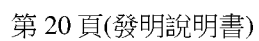
在一些具體實施例中， R^3 是H。

在一些具體實施例中，該化合物是分子式(II)化合物：



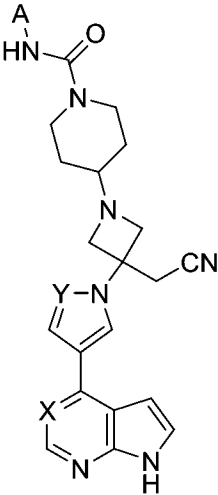
1112020577-0

在一些具體實施例中，該化合物是分子式(IIa)化合物：



或其藥學上可接受的鹽類。

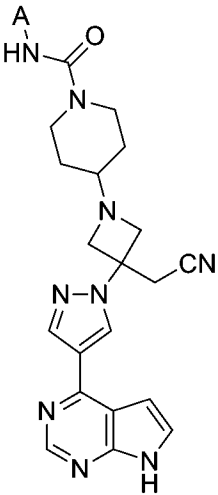
C246374PA.docx



III

或其藥學上可接受的鹽類。

在一些具體實施例中，該化合物是分子式(IIIa)化合物：



IIIa

或其藥學上可接受的鹽類。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

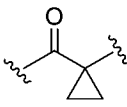
每個R¹獨立地是，C₁₋₄烷基；或

兩個R¹基團形成2碳橋。

R²是H、鹵素或氰基；

R^3 是H；

Z是氰基；

L是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)CH_2$ 或  ；

A是 C_{1-6} 烷基、苯基、萘基環、單環 C_{3-10} 環烷基、雙環 C_{3-10} 環烷基、單環 C_{2-10} 雜環烷基、雙環 C_{2-10} 雜環烷基、單環 C_{1-10} 雜芳基或雙環 C_{1-10} 雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代；

每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或 CR^2 ；

Y是N或 CR^3 ；

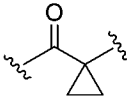
每個 R^1 獨立地是， C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^1 基團形成2碳橋。

R^2 是H、鹵素或氰基；

R^3 是H；

Z是氰基；

L是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)CH_2$ 或  ；

A是 C_{1-6} 烷基、苯基、萘基環、單環 C_{3-10} 環烷基、雙環 C_{3-10} 環烷基、單環 C_{2-10} 雜環烷基、雙環 C_{2-10} 雜環烷基、單環 C_{1-10} 雜芳基或雙環 C_{1-10} 雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代；

每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或 CR^2 ；

Y是N或 CR^3 ；

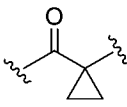
每個 R^1 獨立地是， C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^1 基團形成2碳橋。

R^2 是H、鹵素或氰基；

R^3 是H；

Z是氰基；

L是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)CH_2$ 或  ；

A是苯基、萘基環、單環 C_{3-10} 環烷基、雙環 C_{3-10} 環烷基、單環 C_{2-10} 雜環烷基、雙環 C_{2-10} 雜環烷基、單環 C_{1-10} 雜芳基或雙環 C_{1-10} 雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代；

每個 R^5 獨立地是，鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中每個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵化烷基、鹵化氫硫基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-10} 雜環烷基、 C_{2-10} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基以及 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-3} 烷基以1、2、3、4或5個獨立選擇的 R^6 基團視情況取代；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或 CR^2 ；

Y是N或 CR^3 ；

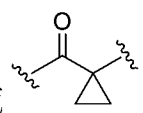
每個 R^1 獨立地是， C_{1-4} 烷基；或

兩個 R^1 基團形成2碳橋。

R^2 是H、鹵素或氰基；

R^3 是H；

Z是氰基；

L是C(=O)NH、C(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)CH₂或  ；

A是C₁₋₆烷基、苯基、萘基環、單環C₃₋₁₀環烷基、雙環C₃₋₁₀環烷基、單環C₂₋₁₀雜環烷基、雙環C₂₋₁₀雜環烷基、單環C₁₋₁₀雜芳基或雙環C₁₋₁₀雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁵基團視情況取代；

每個R⁵獨立地是，鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、OR^a、SR^a、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b；其中每個所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基以及C₁₋₁₀雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；

以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

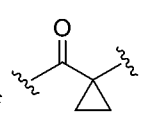
每個R¹獨立地是，C₁₋₄烷基；或

兩個R¹基團形成2碳橋。

R²是H、鹵素或氰基；

R³是H；

Z是氰基；

L是C(=O)NH、C(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)CH₂或  ；

A是苯基、萘基環、單環C₃₋₁₀環烷基、雙環C₃₋₁₀環烷基、單環C₂₋₁₀雜環烷基、雙環C₂₋₁₀雜環烷基、單環C₁₋₁₀雜芳基或雙環C₁₋₁₀雜芳基；其每

個以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁵基團視情況取代；

每個R⁵獨立地是，鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、OR^a、SR^a、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b；其中每個所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基以及C₁₋₁₀雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；

以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

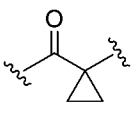
每個R¹獨立地是，甲基；或

兩個R¹基團形成2碳橋。

R²是H、鹵素或氰基；

R³是H；

Z是氰基；

L是C(=O)NH、C(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)CH₂或  ；

A是甲基、乙基、異丙基、苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、噻吩環、吡嗪環、呋喃環、異呋喃環、咪唑環、噻唑環、呋喃環、吡嗪環、喹啉環、苯并噻吩環、苯并噻唑環、苯并咪唑環、苯并呋喃環、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、茛環、四氫萘環、二氫-1,4-苯并二氧奧辛環或哌啶環；其每個以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的R⁵基團視情況取代，如原子價所允許；

每個R⁵獨立地是，氯、氟、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥

基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、苯氧基、二甲胺基、三級丁基羰基胺基、甲氧基羰基、甲基硫代、苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并噁唑環或噁二唑環；其中每個所述苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并噁唑環以及噁二唑環以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

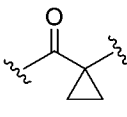
每個R¹獨立地是，甲基；或

兩個R¹基團形成2碳橋。

R²是H、鹵素或氰基；

R³是H；

Z是氰基；

L是C(=O)NH、C(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)CH₂或；

A是苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、噻吩環、吡嗪環、噁唑環、異噁唑環、咪唑環、噻唑環、呋喃環、吡唑環、喹啉環、苯并噻吩環、苯并噻唑環、苯并咪唑環、苯并呋喃環、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、茛環、四氫萘環、二氫-1,4-苯并二氧奧辛環或哌啶環；其每個以1、2、3、4、5或6個獨立選擇的R⁵基團視情況取代；

每個R⁵獨立地是，氯、氟、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、苯氧基、二甲胺基、三級丁基羰基

基胺基、甲氧基羰基、甲基硫代、苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并呋唑環或呋二唑環；其中每個所述苯基、吡啶環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環、咪唑并[1,2-a]嘧啶環、苯并呋唑環以及呋二唑環以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或CR²；

Y是N或CR³；

每個R¹獨立地是，C₁₋₄烷基；或

兩個R¹基團形成2碳橋。

R²是H、鹵素或氰基；

R³是H；

Z是氰基；

L是S(=O)₂；

A是C₁₋₆烷基；以及

n是0、1或2。

在一些具體實施例中：

X是N或CH；

Y是N；

Z是氰基；

L是C(=O)或C(=O)NH；

A是苯基或吡啶環，其每個以1、2、3或4個獨立選擇的R⁵基團視情

況取代；

每個 R^5 獨立地是，鹵素或 C_{1-6} 鹵化烷基；以及

n 是0。

在一些具體實施例中：

X 是 N 或 CH ；

Y 是 N ；

Z 是氰基；

L 是 $C(=O)$ 或 $C(=O)NH$ ；

A 是苯基或吡啶-4-基，其每個是以1或2個獨立選擇的 R^5 基團視情況取代；

每個 R^5 獨立地是，氟或三氟甲基；以及

n 是0。

在一些具體實施例中：

X 是 N 或 CR^2 ；

Y 是 N 或 CR^3 ；

每個 R^1 獨立地是， C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基或氟；

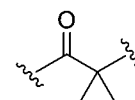
兩個 R^1 基團一起形成2或3碳橋或分子式 $-CH_2-O-CH_2-$ 的橋；

R^2 是 H 、鹵素或氰基；

R^3 是 H ；

Z 是氰基；

L 是 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)CH_2$ 、 $C(=O)O$ 或 $C(=O)OCH_2$ ；



A 是 C_{1-6} 烷基、苯基、萘基環、單環 C_{3-10} 環烷基、雙環 C_{3-10} 環烷基、

單環C₂₋₁₀雜環烷基、雙環C₂₋₁₀雜環烷基、單環C₁₋₁₀雜芳基或雙環C₁₋₁₀雜芳基；其每個以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁵基團視情況取代；

每個R⁵獨立地是，鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、OR^a、SR^a、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b；其中每個所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基以及C₁₋₁₀雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；

n是0、1或2；

每個R⁵獨立地是，鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、OR^a、SR^a、C(O)OR^a、NR^cR^d或NR^cC(O)R^b；其中每個所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、C₆₋₁₀芳基以及C₁₋₁₀雜芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的R⁶基團視情況取代；

每個R^a、R^b、R^c以及R^d獨立地是，H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基或C₆₋₁₀芳基；其中所述C₁₋₆烷基以及C₆₋₁₀芳基以1、2、3、4或5個獨立選擇的R^g基團視情況取代；

每個R⁶獨立地是，鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵化烷基、OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}或OC(O)R^{b1}；以及

每個R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}以及R^{d1}獨立地是，H或C₁₋₆烷基；其中所述C₁₋₆烷基以取代基視情況取代，該取代基獨立地選自C₁₋₄烷氧基以及羥基；

或任何的R^{c1}以及R^{d1}與它們所附接至的N原子一起形成4、5、6或7元雜環烷基，以1、2、3或4個取代基視情況取代，該取代基獨立地選自鹵素。

在一些具體實施例中，該化合物選自：

{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(3,4,5-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環己基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈；

{1-{1-[(6-氯吡啶-2-基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(吡啶-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-[1-(3-噻吩基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(1,3-噁唑-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(4-{3-(氰基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-氟苯甲腈；

{1-[1-(3-氯苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-溴苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

{1-{1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(4-氟-3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氟-5-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氯-5-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-溴-5-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,5-二氯-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-[1-(2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氯-4-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-5-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氯-6-甲氧基異菸鹼醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(5-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氟-6-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(4-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,3-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-[2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,4-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,6-三氟

苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,4,5-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,4,6-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二溴-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈；

{1-{1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,4,5-四氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-甲氧基苯甲腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,5,6-四氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-{1-[2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

{1-[1-(4-氟-3-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-(二甲胺基)苯甲腈；

{1-{1-[4-(二甲胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二氟異菸鹼醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-4-(甲基硫代)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(4-氯-3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-甲基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈；

{1-[1-(2-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(4-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-羥基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]羰基}哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4-甲氧基-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(5-甲基-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(5-氯-4-甲氧基-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(2-溴-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-氯-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(5-氯-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-甲氧基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3,5-二氟苯甲腈；

{1-[1-(3-氯-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-[1-(1-萘甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(喹啉-3-基)羰基]哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(喹啉-6-基)羰基]哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(1-苯并噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-氯-4-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲

基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-[1-(1-苯并噻吩-3-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(1,2,3,4-四氫萘-2-基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)環己基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環戊基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環庚基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3-甲氧基環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4-苯基環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[4-(4-氯苯基)環己基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

6-{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]哌啶-1-基}菸鹼甲腈；

{1-(1-{[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

2-{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]哌啶-1-基}-6-甲基菸鹼甲腈；

{1-[1-(苯基乙醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(1-苯基環丙基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[1-(4-氯苯基)環丙基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(2,6-二氯苯基)乙醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(異亞丙基乙醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(二苯基-4-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-異喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,6-二氟-4-吡啶-3-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-吡啶-4-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2'-氟二苯基-4-甲腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2',3-二氟二苯基-4-甲腈；

{1-[1-(2-氟-4-吡啶-3-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[4-氟-3-(1,3-噻唑-2-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-吡啶-3-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2'-氟二苯基-2-甲腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2'-氟二苯基-3-甲腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]二苯基-4-甲腈；

(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[(2,3',4'-三氟二苯基-4-基)羰基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

4'-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2',5-二氟二苯基-3-甲腈；

{1-[1-(3-氟-4-喹啉-5-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-異喹啉-5-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-異喹啉-8-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-喹啉-8-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-異喹啉-7-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-喹啉-7-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-3-氟苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羰基]-5-氟苯甲腈；

{1-[8-(3,4-二氟苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[(3-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羰基]-2-氟苯甲腈；

{1-[8-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{8-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(8-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]羰基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{8-[2-(三氟甲基)異菸鹼酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

{1-[8-(環戊基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-[8-(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[8-(環己基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{8-[(4,4-二氟環己基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]-2-甲基哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟苯甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環己基羰基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

N-(4-溴-3-噻吩基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二氯苯基)哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(二氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

N-(5-氯-2-甲基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,3,4-三氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2,5-二氟苯基)吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(3,5-二氟苯基)吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(3,4-二氟苯基)吡啶-1-甲醯胺；

N-(3-氯-2-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-甲醯胺；

N-(4-氯-2-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-3-噻吩基吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-甲醯胺；

N-(4-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,5-二甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-1,3-噻唑-2-基哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-1,3-苯并噻唑-2-基-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氟-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

2-{[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-

基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯；

2-{[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-

基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}-5-氟苯甲酸甲酯；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}-3-氟苯甲酸甲酯；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈；

{1-[1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氯-5-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(2-氯喹啉-3-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氟-6-甲氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,3-二氯苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-氟苯甲腈；

{1-{1-[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]苯甲腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]苯甲腈；

6-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-甲氧基菸鹼甲腈；

{1-{1-[(2,6-二溴吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氯-6-氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氯-2,6-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-氟苯甲腈；

{1-{1-[(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(1-苯并呋喃-2-基甲基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-苯氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

N-{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}-2,2-二甲基丙醯胺；

{1-{1-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3,5-二氯吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(2-氯-6-甲氧基喹啉-3-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氯-3,4-二甲氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈；

{1-[8-(2-氯-3,6-二氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈；

{1-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]-2-(二甲胺基)苯甲腈；

{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環己基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環戊基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(異丙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(1-甲基-1H-咪唑1-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑1-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-氟苯甲腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈；

4-[(4-{3-(氟甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3,5-二氟苯甲腈；

{1-{1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

(3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-{1-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

{1-{1-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2,3,6-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,3-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2,3,4-三氟

苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三

亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氰基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-(4-氯-2-氰基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈；

{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲

基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

N-(4-氰基-2-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

N-(2-氯-4-氰基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺；

(3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)乙腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]異酞腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-氟苯甲腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈；

{1-[1-(5-氟吡啶-2-基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟異菸鹼醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3,5-二氟異菸鹼醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-[1-(2-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]對酞腈；

4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈；

{1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺；

4-[1-(3-(氰甲基)-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-{1-[1-[1-(3-氟基-5-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)三亞甲亞胺-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-{1-[1-[1-(4-氰基-3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)三亞甲亞胺-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(2,5-二溴苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(3,5-二溴苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]對酞腈；

5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]異酞腈；

4-{1-[1-[1-(4-氰基-2-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)三亞甲亞胺-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-{1-[1-[1-(4-氰基-2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)三亞甲亞胺-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

4-{1-[1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-(氰甲基)三亞甲亞胺-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

{1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[5-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲

基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

[3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

[3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈；

{3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-[1-(3-(氟甲基)-1-{1-[5-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}三亞甲亞胺-3-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；以及

4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈；

或任何上述之藥學上可接受的鹽類。

在一些具體實施例中，該化合物選自：

順-{1-{(3-甲氧基-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(順-3-甲氧基-1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{順-3-氟-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(順-3-氟-1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]-4-氘代哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]3,3,4,5,5-五氘代哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-{7-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]酮-9-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺；

{1-{1-[6-[(二甲胺基)甲基]-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲腈；

{1-(1-{[6-[(二甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-(三亞甲亞胺-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(二乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[[乙基(甲基)胺基]甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲醯基}哌啶-4-基)-3-[4-

(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-(吡咯啉-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-{[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-{[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(3,3-二氟吡咯啉-1-基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(叔丁胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-(羥甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(異丙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-[(乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙

腈；

{1-(1-{[6-{[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

{1-(1-{[6-{[(3-羥丙基)(甲基)胺基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸丙酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環丁基甲酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸乙酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸苄酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸異丁酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環丙基甲酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸(1-甲基環丙基)甲酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸2,4-二氟苄酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸3,4-二氟苄酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸3,5-二氟苄基酯；

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環戊基甲酯；以及

4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環己基甲酯；

或前述任何藥學上可接受的鹽類。

在一些具體實施例中，該鹽類是1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈己二酸鹽。在一些具體實施例中，該鹽類是1：1的1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈：己二酸鹽。在一些具體實施例中，該鹽類是範例358中所描述的鹽類。

在一些具體實施例中，該鹽類的特徵在於約178°C的熔點。在一些具體實施例中，該鹽類具有微差掃描熱量法熱分析圖，該微差掃描熱量法熱分析圖的特徵在於具有約176°C之起始溫度的吸熱峰。在一些具體實施例中，該鹽類具有大體上如圖1中所示的微差掃描熱量法熱分析圖。

在一些具體實施例中，該鹽類具有大體上如圖2中所示的熱重分析熱分析圖。在一些具體實施例中，該鹽類具有包含在約10.4以20度表現之特徵峰的X光粉末繞射模式。在一些具體實施例中，該鹽類具有在約6.9以20度表現之特徵峰的X光粉末繞射模式。在一些具體實施例中，該鹽類具

有包含在約21.0以2 θ 度表現之特徵峰的X光粉末繞射模式。在一些具體實施例中，該鹽類具有包含在約23.3以2 θ 度表現之特徵峰的X光粉末繞射模式。在一些具體實施例中，該鹽類具有包含在約6.9、10.4、21.0以及23.3以2 θ 度表現之特徵峰的X光粉末繞射模式。在一些具體實施例中，該鹽類具有大體上如圖3中所示的X光粉末繞射模式。

反射(峰)的XRPD模式典型地被視為特定晶形的特徵。所熟知的是，該XRPD峰的相對強度可廣泛地變化，尤其是取決於樣本製備技術、結晶大小分佈、所使用的不同過濾器、樣本裝配程序以及所使用的特定儀器。在一些例子中，取決於該機器的類型或設定(例如，是否使用Ni過濾器)，可能觀察到新的峰，或現有的峰可能消失。如同本文中所使用的，該用語「峰」意指具有最大峰高度/強度的至少約4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器的差異以及其他的因素可影響該2 θ 值。因此，峰的分配，例如本文中所報告的那些峰，可有約正負0.2°(2 θ)的變化，且如同本文中XRPD之上下文中所使用的該用語「大體上」意指包含上述提及的差異。

以同樣的方式，取決於該儀器、特定設定、樣本製備，等等，與DSC、TGA或其他的熱實驗相連結的溫度讀值可有約 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的變化。因此，本文中所報告具有「大體上」如同任何圖式中所示之DSC熱分析圖的晶形被了解為相符於這種差異。

進一步領略的是，本發明為了清楚而描述於個別具體實施例之上下文中的特定特徵也可在單一的具體實施例中組合而被提供。相反地，本發明為了簡潔而描述於單一的具體實施例之上下文中的特徵也可分開地或在任何適合的次組合中被提供。

在本說明書中的不同處，本發明化合物的取代基以群組或以範圍而

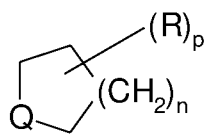
揭露。特別意欲本發明包括這種群組以及範圍之成員中的每一個以及每個個別次組合。例如，該用語「 C_{1-6} 烷基」特別意欲個別地揭露甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基以及 C_6 烷基。

在本說明書中的不同處，描述了鏈結取代基。特別意欲每個鏈結取代基包括該鏈結取代基的往前以及往後形式。例如， $-NR(CR'R'')_n$ -包括 $-NR(CR'R'')_n$ -以及 $-(CR'R'')_nNR$ -兩者。該結構清楚地需要鏈結基團處，針對那個基團所列出的馬庫西式變化被了解為鏈結基團。例如，如果該結構需要鏈結基團，且針對該變化的馬庫西式基團定義列出了「烷基」或「芳基」，則將了解的是，該「烷基」或「芳基」分別代表了鏈結亞烴基或亞芳基。

在本說明書中的不同處，描述了環(例如，「吡啶環」)。除非另外具體說明，當為原子價所允許時，這些環可在任何環原子處附接至其餘的分子。例如，該用語「吡啶環」可意指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

該用語「 n 元」，其中 n 是整數，典型地描述在基元中成環之原子的數量，其中成環原子數量是 n 。例如，吡啶基是6元雜環烷基環的範例，吡唑基是5元雜芳基環的範例，吡啶基是6元雜芳基環的範例，以及1,2,3,4-四氫萘是10元環烷基的範例。

對於其中變數出現多於一次的本發明化合物，每個變數可為不同的基元，該基元獨立地選自定義該變數的基團。例如，其中描述具有兩個 R 基團的結構，該兩個 R 基團同時存在於相同的化合物上，該兩個 R 基團可代表不同的基元，該基元獨立地選自為 R 所定義的基團。在其他的範例中，當隨選的多重取代基以下述形式指定時：



則將了解的是，取代基R可在該環上出現p次，且R在每次的出現可為不同的基元。將了解的是，每個R基團可取代任何附接至環原子的氫原子，包括該(CH2)n氫原子的一個或兩個氫原子。此外，在上述的範例中，若該變數Q被定義成包括氫，例如當說Q是CH2、NH，等等時，任何的浮動取代基，例如在上述範例中的R，可取代該Q變數的氫以及該環任何其他非變數成分中的氫。

如同本文中所使用的，該措辭「視情況取代」意指未取代或取代。如同本文中所使用的，該用語「取代」意指氫原子被移除，並由取代基取代。將了解的是，在給定原子處的取代受限於原子價。

如同本文中所使用的，該用語「Cn-m烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指飽和的碳氫基團，該碳氫基團可為直鏈或支鏈，具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基包含1至6個、1至4個或1至3個碳原子。烷基基元的範例包括，但不限於，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基、正辛基以及諸如此類的化學基團。

如同本文中所使用的，「Cn-m烯基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指具有一或更多的碳-碳雙鍵以及n至m個碳原子的烷基。在一些具體實施例中，該烯基基元包含2至6個或2至4個碳原子。範例性的烯基基團包括，但不限於，乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、二級丁烯基以及諸如此類。

如同本文中所使用的，「Cn-m炔基」，單獨使用或與其他的用語結合

而使用，意指具有一或更多的碳-碳三鍵以及n至m個碳原子的烷基。範例性的炔基基團包括，但不限於，乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基以及諸如此類。在一些具體實施例中，該炔基基元包含2至6個或2至4個碳原子。

如同本文中所使用的，「鹵素(halo)」或「鹵素(halogen)」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，包括氟、氯、溴以及碘。

如同本文中所使用的，「羥基(hydroxyl)」或「羥基(hydroxy)」意指分子式-OH的基團。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}鹵化烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指具有上至{2(n至m個)+1}鹵素原子的C_{n-m}烷基，該鹵素原子可相同或不同。在一些具體實施例中，該鹵素原子是氟原子。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳原子。範例性的鹵化烷基基團包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅以及諸如此類。在一些具體實施例中，該鹵化烷基是氟烷基。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}氟烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指其中該鹵素原子選自氟的C_{n-m}鹵化烷基。在一些具體實施例中，C_{n-m}氟烷基是氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}烷氧基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-O-烷基的基團，其中該烷基具有n至m個碳原子。範例性的烷氧基基團包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基以及異丙氧基)、叔丁氧基以及諸如此類。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

如同本文中所使用的，「C_{n-m}鹵化烷氧基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-O-(鹵化烷基)的基團，其中該鹵化烷基具有n

至m個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳原子。範例性的鹵化烷氧基是-OCF₃。在一些具體實施例中，該鹵化烷氧基是氟烷氧基。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}氟烷氧基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指C_{n-m}烷氧基，其中該鹵素原子選自氟。

如同本文中所使用的，「胺基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指-NH₂。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}烷基胺基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-NH(烷基)的基團，其中該烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。範例性的C_{n-m}烷基胺基基團包括甲胺基、乙胺基、丙胺基(例如，正丙胺基以及異丙胺基)以及諸如此類。

如同本文中所使用的，該用語「二-C_{n-m}-烷基胺基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-N(烷基)₂的基團，其中每個烷基獨立地具有n至m個碳原子。範例性的二-C_{n-m}-烷基胺基基團包括二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基(例如，二(正丙)胺基以及二(異丙)胺基)以及諸如此類。在一些具體實施例中，每個烷基獨立地具有1至6個或1至4個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「羧基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-C(O)OH的基團。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}烷氧基羰基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-C(O)O-烷基的基團，其中該烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳

原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基羰基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**C(O)-**烷基的基團，其中該烷基具有**n**至**m**個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有**1**至**6**個或**1**至**4**個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基羰基胺基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**NHC(O)-**烷基的基團，其中該烷基具有**n**至**m**個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有**1**至**6**個或**1**至**4**個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**胺甲醯基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**C(O)-NH₂**的基團。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基胺甲醯基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**C(O)-NH(烷基)**的基團，其中該烷基具有**n**至**m**個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有**1**至**6**個或**1**至**4**個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**二-C_{n-m}烷基胺甲醯基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**C(O)-N(烷基)₂**的基團，其中該每個烷基獨立地具有**n**至**m**個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基獨立地具有**1**至**6**個或**1**至**4**個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**硫代**」意指分子式-**SH**的基團。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基硫代**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-**S-**烷基的基團，其中該烷基具有**n**至**m**個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有**1**至**6**個或**1**至**4**個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基亞磺基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-S(O)-烷基的基團，其中該烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}烷基磺基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-S(O)₂-烷基的基團，其中該烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，該烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

如同本文中所使用的，「**鹵化氫硫基(halosulfanyl)**」意指具有一或更多個鹵素取代基的硫基。範例性的鹵化氫硫基基團，包括五鹵化氫硫基基團，例如SF₅。

如同本文中所使用的，該用語「**2或3碳橋**」意指在不同環原子上的兩個不同R基團在該兩個環原子之間形成了橋(-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-)，其中該兩個或三個碳不包括該環原子。關於非限制性的範例，見範例138，其中兩個R₁基團形成2碳橋。

如同本文中所使用的，該用語「**分子式-CH₂-O-CH₂-的橋**」意指在不同環原子上的兩個不同的R基團在分子式 -CH₂-O-CH₂-的該兩個環原子之間形成了橋，其中該環原子不是分子式-CH₂-O-CH₂-的一部分。

如同本文中所使用的，該用語「**羥基-C₁₋₄烷基**」意指分子式-C₁₋₄亞羥基-OH的基團。

如同本文中所使用的，該用語「**C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基**」意指分子式-C₁₋₄亞羥基-O-(C₁₋₄烷基)的基團。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}環烷基**」，單獨使用或與其他

的用語結合而使用，意指非芳香環的碳氫化合物，包括環化的烷基、烯基以及炔基基團，且其具有 n 至 m 個環碳原子。環烷基基團可包括單環或多環(例如，具有2、3或4個稠環、橋環或螺環)的環系統。也包括在環烷基定義中的具有一或更多的芳香環(例如，芳基或雜芳基環)稠接至(即，具有共同的鍵結)該環烷基環的基元，例如，環戊烷、環戊烯、環己烷的苯并衍生物以及諸如此類。環烷基之成環碳原子可視情況以側氧基取代。環烷基基團也包括環亞烷基。該用語「環烷基」也包括橋頭環烷基基團以及螺環烷基基團。如同本文中所使用的，「橋頭環烷基基團」意指非芳香的環碳氫化合物基元，包含至少一橋頭碳，例如金剛烷-1-基。如同本文中所使用的，「螺環烷基基團」意指非芳香的碳氫化合物基元，包含在單一碳原子處稠接的至少兩個環，例如螺[2.5]辛烷以及諸如此類。在一些具體實施例中，該環烷基具有3至14個環原子，3至10個環原子或3至7個環原子。在一些具體實施例中，該環烷基是單環、雙環或三環。在一些具體實施例中，該環烷基是單環。在一些具體實施例中，該環烷基是C3-7單環環烷基。環烷基的一或更多的形成環之碳原子可被氧化，以形成羰基鏈結。範例性的環烷基基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基(norbornyl)、降莖烷基(norpinyl)、降薈烷基(norcarnyl)、金剛烷基、四氫萘基、八氫萘基、茛滿基以及諸如此類。

如同本文中所使用的，該用語「C n - m 環烷基-Co-p烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-亞烴基-環烷基的基團，其中該環烷基部分具有 n 至 m 個碳原子，以及該亞烴基部分具有 o 至 p 個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分具有1至4個、1至3個、1至2個或1個

碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分是亞甲基。在一些具體實施例中，該環烷基部分具有3至14個環原子、3至10個環原子或3至7個環原子。在一些具體實施例中，該環烷基是單環或雙環。在一些具體實施例中，該環烷基部分是單環。在一些具體實施例中，該環烷基部分是C3-7單環環烷基。

如同本文中所使用的，該用語「C_n-m雜環烷基」、「C_n-m雜環烷基環」或「C_n-m雜環烷基基團」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指非芳香環或環系統，其可視情況包含一或更多的亞烯基或亞炔基基團作為該環結構的一部分，其具有至少一雜環原子，該雜環原子獨立地選自氮、硫氧以及磷，且其具有n至m個環碳原子。雜環烷基基團可包括單環或多環(例如，具有2、3或4個稠環、橋環或螺環)環系統。在一些具體實施例中，該雜環烷基是具有1、2、3或4個雜原子的單環或雙環基團，該雜原子獨立地選自氮、硫以及氧。在雜環烷基之定義中也包括具有一或更多的芳香環(例如，芳基或雜芳基環)稠接(即，具有共同的鍵結)至該非芳香環的基元，例如，1,2,3,4-四氫-喹啉以及諸如此類。雜環烷基基團也可包括橋頭雜環烷基基團以及螺雜環烷基基團。如同本文中所使用的，「橋頭雜環烷基基團」意指包含至少一橋頭原子的雜環烷基基元，例如氮雜金剛烷-1-基以及諸如此類。如同本文中所使用的，「螺雜環烷基基團」意指包含至少兩個環在單一原子處稠接的雜環烷基基元，例如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]以及諸如此類。在一些具體實施例中，該雜環烷基具有3至20個成環原子、3至14個成環原子、3至10個成環原子或約3至8個成環原子。在一些具體實施例中，該雜環烷基具有2至20個碳原子、2至15個碳原子、2至10個碳原子或約2至8個碳原子。在一些具體實施例中，

該雜環烷基具有1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個雜原子或1至2個雜原子。在該雜環烷基之環中的碳原子或雜原子可被氧化以形成羰基、N氧化物或磺基(或其他的氧化鏈結)或可被季銨化的氮原子。在一些具體實施例中，該雜環烷基部分是C2-7單環雜環烷基。雜環烷基基團的範例包括1,2,3,4-四氫喹啉、三亞甲亞胺、氮雜環庚烷、吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉以及吡喃。

如同本文中所使用的，該用語「C_n-m雜環烷基-Co-p烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-亞烴基-雜環烷基的基團，其中該雜環烷基部分具有n至m個碳原子，以及該亞烴基部分具有o至p個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分具有1至4個、1至3個、1至2個或1個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分是亞甲基。在一些具體實施例中，該雜環烷基部分具有3至14個環原子、3至10個環原子或3至7個環原子。在一些具體實施例中，該雜環烷基是單環或雙環。在一些具體實施例中，該雜環烷基部分是單環。在一些具體實施例中，該雜環烷基部分是C2-7單環雜環烷基。

如同本文中所使用的，該用語「C_n-m芳基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指具有n至m個環碳原子之單環或多環(例如，具有2、3或4個稠環)芳香族的碳氫化合物基元，例如，但不限於，苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基以及諸如此類。在一些具體實施例中，芳基基團具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、6至10個碳原子或6個碳原子。在一些具體實施例中，該芳基是單環或雙環基團。

如同本文中所使用的，該用語「C_n-m芳基-Co-p-烷基」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-亞烴基-芳基的基團，其中該芳基

部分具有n至m個環碳原子，以及該亞烴基部分具有o至p個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分具有1至4個、1至3個、1至2個或1個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分是亞甲基。在一些具體實施例中，該芳基部分是苯基。在一些具體實施例中，該芳基是單環或雙環基團。在一些具體實施例中，該芳基烷基是苄基。

如同本文中所使用的，該用語「C_{n-m}雜芳基」、「C_{n-m}雜芳基環」或「C_{n-m}雜芳基基團」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指具有一或更多的雜環原子以及具有n至m個環碳原子之單環或多環(例如，具有2、3或4個稠環)芳香族的碳氫化合物基元，該一或更多的雜環原子獨立地選自氮、硫以及氧。在一些具體實施例中，該雜芳基是具有1、2、3或4個雜原子的單環或雙環基團，該1、2、3或4個雜原子獨立地選自氮、硫以及氧。範例雜芳基基團包括，但不限於，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基、吡嗪基、異喹啉基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、吡嗪基、1,2,4-噻二嗪基、異噻二嗪基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、吡咯基、噻基、噻唑基、噻啉基、異噻啉基、吡嗪基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噻唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或諸如此類。該雜芳基環中的該碳原子或雜原子可被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺基(或其他的氧化鏈結)，或氮原子可被季銨化，前提是該環的芳香族性質被保留。在一些具體實施例中，該雜芳基具有1至20個碳原子、3至20個碳原子、3至15個碳原子、3至10個碳原子、3至8個碳原子、3至5個碳原子、1至5個碳原子或5至10個碳原子。在一些具體實施例中，該雜芳基包含3至14個、4至12個、4至8個、9至10個或5至6個成環原子。在一些具體實施

例中，該雜芳基具有1至4個、1至3個或1至2個雜原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}雜芳基-Co-p-烷基**」，單獨使用或與其他的用語結合而使用，意指分子式-亞烴基-雜芳基的基團，其中該雜芳基部分具有n至m個環碳原子，以及該亞烴基部分具有o至p個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分具有1至4個、1至3個、1至2個或1個碳原子。在一些具體實施例中，該亞烴基部分是亞甲基。在一些具體實施例中，該雜芳基部分是具有1、2、3或4個雜原子的單環或雙環基團，該1、2、3或4個雜原子獨立地選自氮、硫以及氧。在一些具體實施例中，該雜芳基部分具有5至10個碳原子。

如同本文中所使用的，該用語「**C_{n-m}芳基氧基**」意指分子式-O-芳基的基元，其中該芳基環具有n至m個碳原子。

如同本文中所使用的，在基元的名字之前出現該用語「雙環」意指該基元具有兩個稠環。

如同本文中所使用的，在基元的名字之前出現該用語「單環」意指該基元具有單環。

本文中所描述的化合物可為不對稱的(例如，具有一或更多的立體中心)。除非另外指出，所有的立體異構物，例如鏡像異構物以及非鏡像異構物，是意欲的。包含不對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性或消旋形式而分離。如何從無光學活性的起始材料製備出光學活性形式的方法是本技術領域所熟知的，例如藉由消旋混合物的解析或藉由立體選擇性的合成。許多烯烴、**C=N**雙鍵以及諸如此類的幾何異構物也可存在於本文中所描述的化合物中，且所有的這種穩定異構物在本發明中被考量。本發明化合物的順式與反式幾何異構物被描述，且可被分離為異構物的混合

物，或被分離為分開的異構物形式。

化合物之消旋混合物的解析可藉由眾多本技術領域已知方法中的任何一種來執行。範例性的方法包括使用對掌性的解析酸而部份再結晶，該解析酸是光學活性、成鹽有機酸。用於部份再結晶方法的適合解析劑是，例如，光學活性酸，例如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(例如 β -樟腦磺酸)的D以及L形式。其他適合用於部份再結晶方法的解析劑包括 α -甲基苄胺的純立體異構物形式(例如，S以及R形式或純非鏡像異構物形式)、2-苯甘氨酸、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷以及諸如此類。

消旋混合物的解析也可藉由在裝有光學活性解析劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘氨酸)的管柱上洗提而執行。適合的洗提溶劑組成物可由本領域技術人員決定。

本發明化合物也包括互變異構形式。互變異構形式導因於單鍵與鄰近的雙鍵交換，連同質子的伴隨移動。互變異構形式包括質子移變的互變異構物，其為具有相同實驗式與總電荷的異構物質子移變狀態是。範例性的質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對以及其中質子可佔據雜環系統的二或更多個位置的環狀形式，例如，1H-以及3H-咪唑、1H-、2H-以及4H-1,2,4-三唑、1H-以及2H-異吡啶以及1H-以及2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當的取代而立體地鎖在一個形式內。

本發明化合物也可包括出現在該中間產物或最終化合物中的所有原子同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數的那些原子。例

如，氫的同位素包括氕以及氘。在一些具體實施例中，分子式I的三亞甲亞胺環中的1、2或3個CH₂基團由CHD或CD₂基團取代。在一些具體實施例中，分子式I的哌啶環中的1、2或3個CH₂或CH基團分別由CHD、CD₂或CD基團取代。在一些具體實施例中，分子式I的哌啶環中的1、2、3、4或5個CH₂或CH基團分別由CHD、CD₂或CD基團取代。

如同本文中所使用的，該用語「化合物」意欲包括所有的立體異構物、幾何異構物、互變異構物以及所描繪之結構的同位素。

所有的化合物以及其藥學上可接受的鹽類，可與其他的物質(例如水)以及溶劑(如，水合物以及溶劑化物)一起發現，或可被分離。

在一些具體實施例中，本發明化合物或其鹽類，是大體上分離的。

「大體上分離的」意指該化合物至少部分地或大體上與其所形成或偵測到的環境中分離。部分的分離可包括，例如，本發明化合物中所富含的組成物。大體上的分離可包括包含至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%重量之本發明化合物的組成物或其鹽類。用以分離化合物以及它們的鹽類的方法是本技術領域中的慣常程序。

該措辭「藥學上可接受的」在本文中被使用以意指那些在健全醫學判斷之範圍內，適合用以與人類以及動物組織接觸而不具過量毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或副作用，相稱於合理利害比的化合物、材料、組成物及/或劑量形式。

如同本文中所使用的，該措辭，「環境溫度」以及「室溫」在本技術領域中是被了解的，且一般意指一種溫度，例如反應溫度，其為約該反應執行的室溫，例如，約20°C至約30°C的溫度。

本發明也包括本文中所描述之化合物的藥學上可接受鹽類。如同本文中所使用的，「藥學上可接受的鹽類」意指所揭露化合物的衍生物，其中該母化合物藉由將現有的酸或鹼基元轉換成其鹽類形式而修飾。藥學上可接受鹽類的範例包括，但不限於，鹼性殘餘物(例如胺)的礦物或有機酸鹽；酸性殘餘物(例如羧酸)的鹼或有機鹽；以及諸如此類。本發明的藥學上可接受鹽類包括，例如從無毒無機酸或有機酸形成之母化合物的無毒鹽類。本發明的藥學上可接受鹽類可藉由傳統化學方法而從包含鹼性或酸性基元的母化合物合成。一般而言，這種鹽類可藉由將這些化合物的游離酸或游離鹼形式與化學當量的適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中或在該兩者的混合物中反應而製備；一般而言，非水的介質，像是醚、醋酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)是較佳的。適合的鹽類的列表在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 以及 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)中找到，其每個全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，本文中所描述的化合物包括該N-氧化物形式。

合成

本發明化合物，包括其鹽類以及N-氧化物，可使用已知的有機合成技術製備，且可根據眾多的可能合成途徑中的任一種而合成，例如下述方案中的合成途徑。用以製備本發明化合物的反應可在適合的溶劑中進行，該溶劑可由有機合成領域中的技術人員立即地選擇出。適合的溶劑與該起始材料(反應物)、中間產物或產物在該反應執行的溫度下可大體上為非反應性的，例如，範圍為該溶劑的冷凍溫度至該溶劑沸騰溫度的溫度。給定

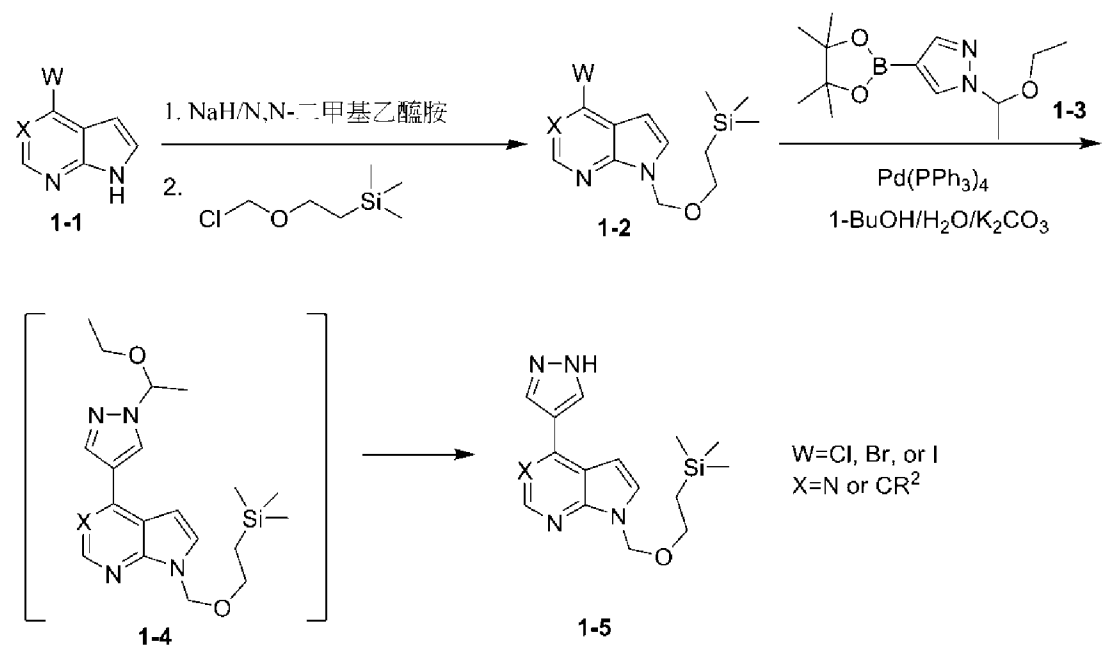
的反應可在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行。取決於特定的反應步驟，用於特定反應步驟的適合溶劑可由技術人員來選擇。

本發明化合物的製備可牽涉各種化學基團的保護以及去保護。保護與去保護的需要以及適當保護基的選擇，可由本領域的技術人員立即地決定。保護基的化學可在，例如，Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007)中找到，其全部內容在本文中併入以作為參考。

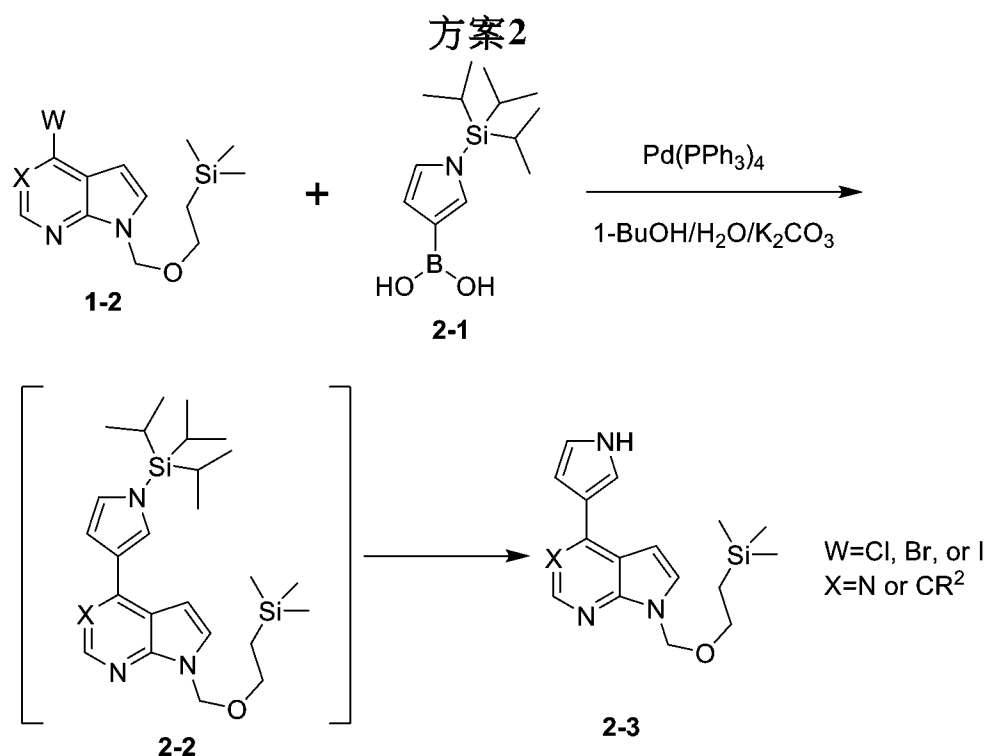
反應可根據本技術領域已知的任何適合方法來監控。例如，產物的形成可由光譜裝置來監控，例如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外線光譜法、光譜分析法(例如，UV-可見光)、質譜分析法或藉由色層分析方法，例如高效率液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)。

分子式I化合物可使用方案1-4中所概述的方法製備。分子式**1-5**的中間產物可根據方案1中所描述的方法合成。藉由以氫化鈉處理，接著以2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯處理，該商業可得的起始材料吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-鹵化物或5-取代的吡咯并[2,3-b]嘓啶-4-鹵化物(**1-1**)可轉換成SEM(2-(三甲基矽基)乙氧基甲基)被保護的分子式**1-2**中間產物。使用鈰試劑，例如四(三苯基膦)鈰(0)，**1-2**與吡啶之硼酸的鈴木偶合反應，例如1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(**1-3**)，產生了該中間產物**1-4**，其在該反應的延長之後在原位可被轉換成該想要的產物**1-5**。

方案1

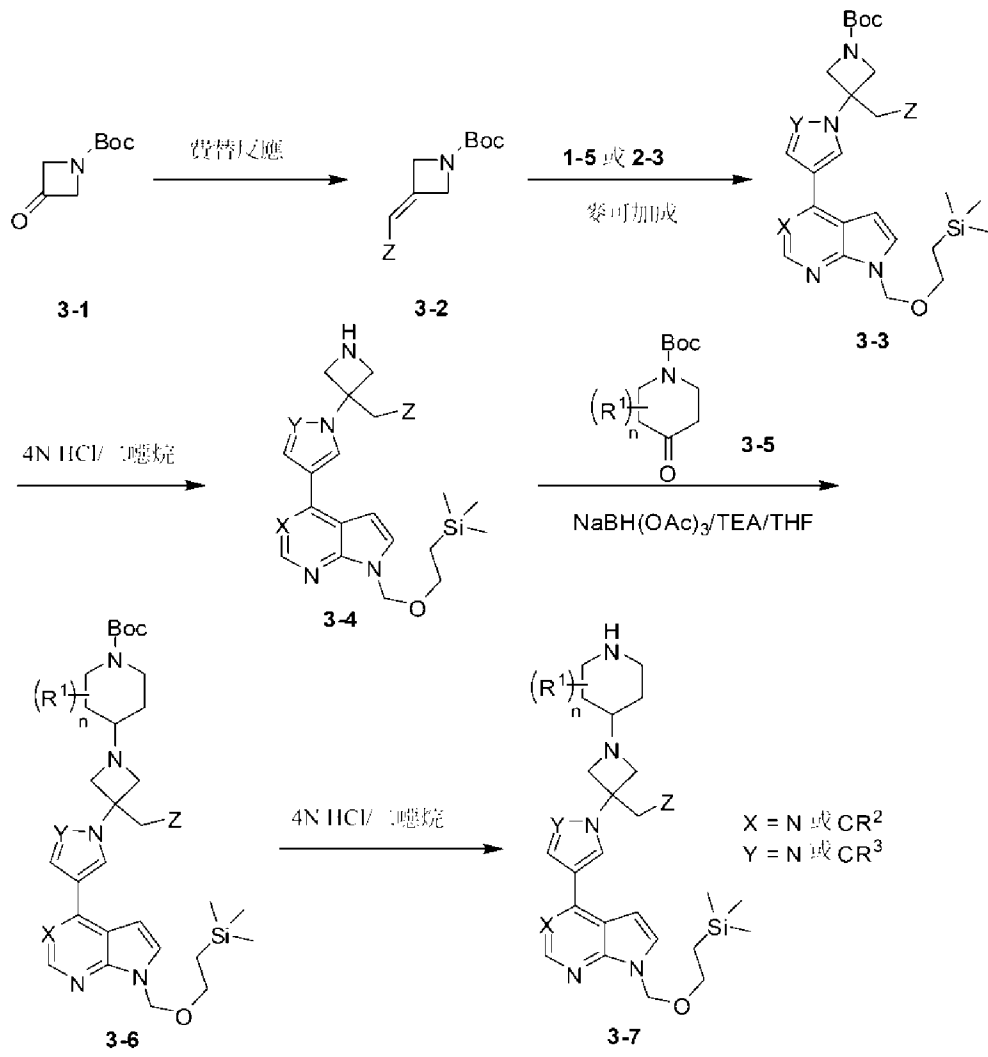


分子式2-3中間產物可根據方案2中所描繪的順序合成。使用鈰試劑，例如四(三苯基膦)鈰(0)，在鹼的存在下，將該SEM-被保護的中間產物1-2與被保護之吡咯的硼酸，例如1-(三異丙基矽基)吡咯-3-硼酸(2-1)，進行鈴木偶合反應。該分子式2-2偶合產物可藉由在相同的介質中隔夜進行該反應而在原位轉換成該想要的分子式2-3產物。

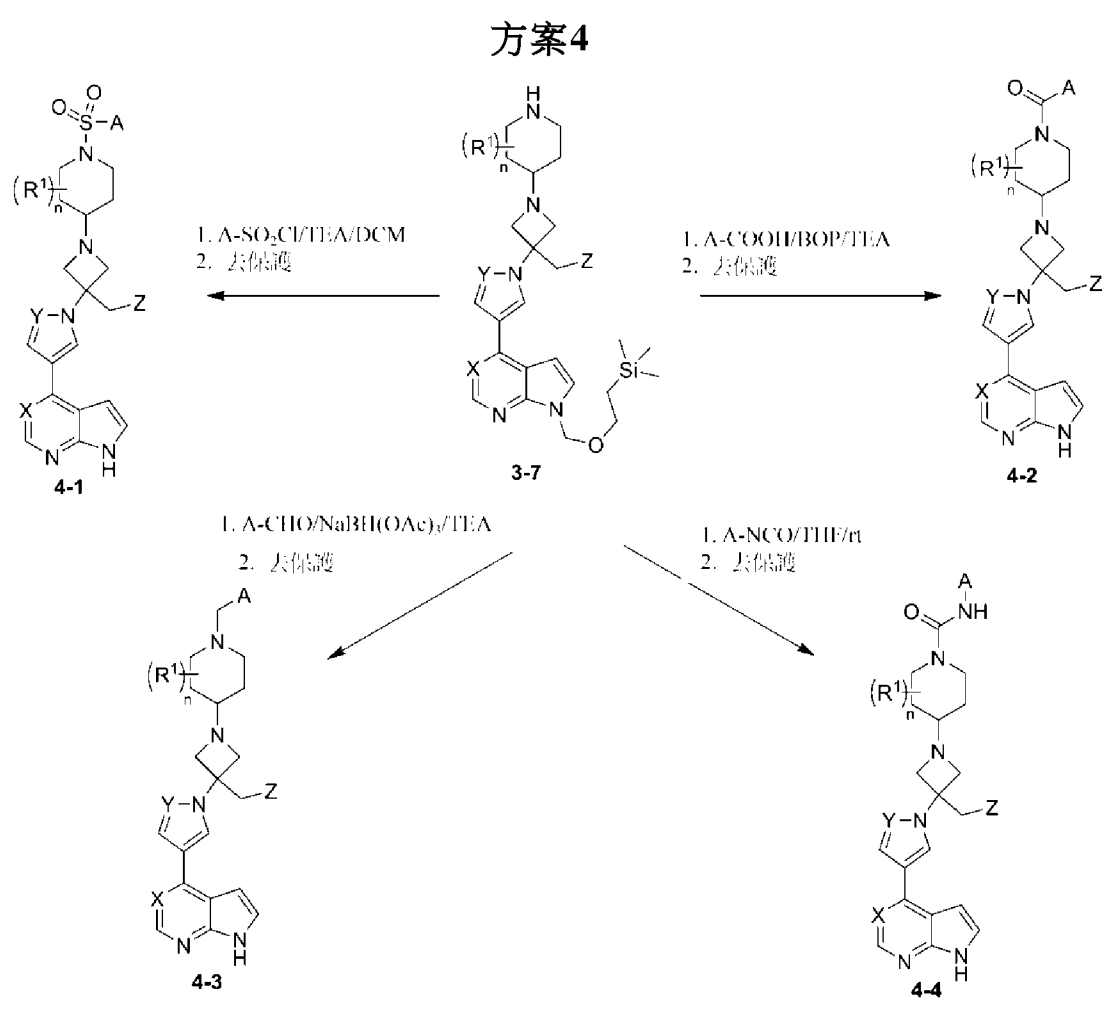


可根據方案3中所示的程序而製備分子式3-7中間產物。在鹼的存在下，例如氫化鈉，將分子式3-1的Boc被保護的氮雜環丁酮與膦酸酯(例如氰甲基膦酸二乙酯)進行費替反應(Wittig reaction)，以形成分子式3-2的氰基衍生物。在鹼的存在下，例如DBU，分子式1-5或2-3中間產物至的分子式3-2之衍生物的麥可加成反應(Michael addition)產生了分子式3-3的加成產物。接著移除該Boc基團(例如，藉由使用酸，例如在二噁烷中的4 N HCl)，使用還原劑，例如三乙醯氧基硼氫化鈉，所產生的分子式3-4三亞甲亞胺與分子式3-5之N-Boc被保護的哌啶酮之還原胺化三亞甲亞胺，產生分子式3-6化合物。移除分子式3-6化合物中的該Boc基團(例如，使用酸，例如在二噁烷中的4 N HCl)提供了所想要的分子式3-7中間產物。

方案3



分子式3-7中間產物可在該哌啶的氮處衍生，以產生方案4中所描繪的一系列分子式化合物I。將該分子式3-7化合物與磺醯氯反應，接著首先以TFA處理，然後以乙二胺處理以移除該SEM基團，產出了分子式4-1的磺胺衍生物。使用偶合劑，例如BOP，將該分子式3-7化合物與羧酸或與醯氯偶合，接著移除該SEM基團，提供了分子式4-2的醯胺化合物。使用還原劑，例如三乙醯氧基硼氫化鈉，該分子式3-7化合物與醛的還原胺化並接著移除該SEM基團，產生了分子式4-3的N-烷基衍生物。將該分子式3-7化合物與異氰酸鹽反應，接著移除該SEM基團，提供了分子式4-4的尿素化合物。



方法

本發明化合物是JAK抑制劑，且本發明化合物的大多數是JAK1選擇性抑制劑。JAK1選擇性抑制劑是抑制JAK1活性優於其他Janus激酶的化合物。例如，本發明化合物優先地抑制JAK1勝於一或更多的JAK2、JAK3以及TYK2。在一些具體實施例中，該化合物抑制JAK1優於JAK2(例如，具有JAK2/JAK1 IC₅₀比>1)。在一些具體實施例中，該化合物對於JAK1比對於JAK2具約10倍高的選擇性。如同藉由在1 mM ATP測量IC₅₀所計算的(例如，見範例A)，在一些具體實施例中，該化合物對於JAK1比對於JAK2具約3倍、約5倍、約10倍、約15倍或約20倍高的選擇性。

JAK1在許多細胞介素以及生長因子訊息傳遞路徑中扮演了中心的角

第 86 頁(發明說明書)

色，當該訊息傳遞路徑調節不良時，可能導致或促成疾病狀態。例如，IL-6量在類風濕性關節炎中是提高的，其為一種已被暗示具有不利影響的疾病(Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009)。因為IL-6至少部分地經由JAK1進行訊息傳遞，預期直接或間接經由JAK1抑制而中和IL-6會提供臨床的益處(Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995；Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008)。此外，在一些癌症中，JAK1是突變的，導致本質上不想要的腫瘤細胞生長與存活(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009；Flex E., et al.*J Exp Med*. 205:751-8, 2008)。在其他的自體免疫疾病以及癌症中，活化JAK1之發炎細胞介素的提高系統量也可能促成該疾病及/或相關的症狀。因此，具有這種疾病的病患可受益於JAK1的抑制。JAK1的選擇性抑制劑可為具功效的，同時避免不必要的且潛在不想要之抑制其他JAK激酶的效果。

相對於其他的JAK激酶，JAK1的選擇性抑制劑可具有多重醫療優勢，而優於較不具選擇性的抑制劑。關於針對JAK2的選擇性，經由JAK2的許多重要細胞介素以及生長因子訊息傳遞包括，例如，紅血球生成素(Epo)以及血小板生成素(Tpo)(Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998)。Epo是紅血球製造的關鍵生長因子；因此Epo依賴之訊息傳遞的缺乏可導致減少量的紅血球以及貧血(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006)。Tpo，JAK2依賴生長因子的另一個範例，在控制巨核細胞增殖與成熟中扮演了中心的角色--血小板即自巨核細胞產生(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006)。確切而言，減少的Tpo訊息傳遞會減少巨核細胞的數量(巨核細胞減少症)以及降低循環血小板數量(血小板減少症)。

這可導致不想要的及/或不可控制的流血。由於已顯示缺乏這些激酶之功能形式的人類會遭受許多疾病，例如嚴重複合型免疫缺乏症或高免疫球蛋白E症候群，減低抑制其他JAK(例如JAK3以及Tyk2)也會是所期望的(Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006；Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995)。因此關於減低牽涉免疫抑制、貧血以及血小板減少症的副作用方面，具有減低對於其他JAK親和力的JAK1抑制劑將具有優於較不具選擇性之抑制劑的顯著優勢。

本發明的另一方面關於藉由將醫療有效量或劑量的本發明化合物或其藥學組成物投藥至需要這種治療的個體，而在該個體(例如，病患)中治療JAK相關疾病或失調的方法。JAK相關疾病可包括直接或間接與JAK表現或活性有關的任何疾病、失調或病症，包括過度表現及/或異常活性量。JAK相關疾病也可包括任何可藉由調節JAK活性而預防、改善或治癒的疾病、失調或病症。

JAK相關疾病的範例包括牽涉免疫系統的疾病，包括，例如，器官移植排斥(例如，同種異體移植排斥以及移植物對抗宿主疾病)。

JAK相關疾病的進一步範例包括自體免疫疾病，例如多發性硬化症、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬關節炎、第一型糖尿病、狼瘡、牛皮癬、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎，克隆氏症、重症肌無力，免疫球蛋白腎病變、心肌炎、自體免疫甲狀腺失調、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)以及諸如此類。在一些具體實施例中，該自體免疫疾病是自體免疫大疱性皮膚病，例如尋常性天皰瘡(PV)或大水疱性天皰瘡樣病(BP)。

JAK相關疾病的進一步範例包括過敏病症，例如氣喘、食物過敏、濕疹性皮膚炎，接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎(異位性濕疹)以及鼻炎。

JAK相關疾病的進一步範例包括病毒性疾病，例如第四型人類疱疹病毒(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘與帶狀疱疹病毒(VZV)以及人類乳突病毒(HPV)。

JAK相關疾病的進一步範例包括與軟骨轉換相關的疾病，例如，痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經性失養症、痛性營養不良、蒂策症候群(Tietze syndrome)、肋關節病、地方性畸形性骨關節炎、莫色尼(Mseleni)病、汗德古多(Handigodu)疾病、導因於纖維肌痛的退化、紅斑性狼瘡、硬皮症或僵直性脊椎炎。

JAK相關疾病的進一步範例包括先天性軟骨畸型，包括遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全以及偽性軟骨發育不全(例如，小耳症、enotia以及髖端軟骨發育不良)。

JAK相關疾病或病症的進一步範例包括皮膚失調，例如牛皮癬(例如，尋常性乾癬)、異位性皮膚炎、皮膚疹、皮膚刺激、皮膚過敏(例如，接觸性皮膚炎或過敏接觸性皮膚炎)。例如，包括一些當局部敷用可導致皮膚過敏的藥物之特定物質。在一些具體實施例中，本發明的至少一JAK抑制劑與導致不想要的敏感化作用的藥劑一起共同投藥或連續投藥可幫助治療這種不想要的敏感化作用或皮膚炎。在一些具體實施例中，該皮膚失調是藉由局部投藥本發明的至少一JAK抑制劑而治療。

在進一步的具體實施例中，該JAK相關疾病是癌症，包括那些特徵為實體腫瘤的癌症(例如，前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、卡波西氏肉瘤、卡斯特門(Castleman)氏病、子宮平滑肌惡性肉瘤、黑色素瘤等等)、血液學癌症(例如，淋巴癌、白血病，例如急性淋巴性白血病(ALL)、急性骨髓性白

血病(AML)或多發性骨髓瘤)以及皮膚癌，例如皮膚性T細胞淋巴瘤(CTCL)以及皮膚性B細胞淋巴瘤。範例性的CTCL包括賽沙瑞(Sezary)症候群以及蕈狀肉芽腫。

在一些具體實施例中，本文中所描述的JAK抑制劑或與其他JAK抑制劑結合，例如那些在美國專利序號第11/637,545號中所報告的抑制劑，其全部內容在本文中併入以作為參考，可被使用以治療發炎相關癌症。在一些具體實施例中，該癌症與發炎性腸道疾病相關。在一些具體實施例中，該發炎性腸道疾病是潰瘍性結腸炎。在一些具體實施例中，該發炎性腸道疾病是克隆氏症。在一些具體實施例中，該發炎相關癌症是結腸炎相關癌症。在一些具體實施例中，該發炎相關癌症是結腸癌或結腸直腸癌。在一些具體實施例中，該癌症是胃癌、腸胃道類癌、胃腸道基質腫瘤(GIST)、腺癌、小腸癌或直腸癌。

JAK相關疾病可進一步包括那些特徵為表現下述的疾病：JAK2突變體，例如那些在該偽激酶區域中具有至少一突變的突變體(例如，JAK2V617F)；在該偽激酶區域之外具有至少一突變的JAK2突變體；JAK1突變體；JAK3突變體；紅血球生成素受體(EPOR)突變體；或CRLF2不受調節的表現。

JAK相關疾病可進一步包括骨髓增生性疾病(myeloproliferative disorders，MPD)，例如真性紅血球過多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、骨髓纖維化併發特發性骨髓性化生(MMM)、原發性骨髓纖維化(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)、系統性肥大細胞疾病(SMCD)以及諸如此類。在一些具體實施例中，該骨髓增生性疾病是骨髓

纖維化(例如，原發性骨髓纖維化(PMF)或後真性紅血球過多症/原發性血小板增多症骨髓纖維化(Post-PV/ET MF))。在一些具體實施例中，該骨髓增生性疾病是後原發性血小板增多症骨髓纖維化(Post-ET)。在一些具體實施例中，該骨髓增生性疾病是後真性紅血球過多症骨髓纖維化(Post-PV MF)。

本發明更提供了藉由投藥包含本發明化合物之局部配方而治療牛皮癬或其他皮膚失調的方法。

在一些具體實施例中，本文中所描述的JAK抑制劑可用以治療肺動脈高血壓。

本發明更提供了藉由投藥本發明化合物而治療其他藥物之皮膚副作用的方法。例如，許多藥劑導致不想要的過敏反應，該過敏反應可表現為痤瘡狀疹或相關的皮膚炎。具有這種不想要副作用的範例性藥劑包括抗癌藥物，例如吉非替尼、西妥昔單抗、埃羅替尼以及諸如此類。本發明化合物可與具有不想要之皮膚副作用的藥劑結合(例如，同時地或連續地)而系統性地或局部地投藥(例如，局部於該皮膚炎的附近)。在一些具體實施例中，該本發明化合物可連同一或更多的其他藥物而局部地投藥，其中該其他藥物當缺少本發明化合物而局部地敷用時，會導致接觸性皮膚炎、過敏接觸敏感化或類似的皮膚失調。因此，本發明的組成物包括局部配方，該配方包含該本發明化合物以及另外的藥劑，該另外的藥劑可能導致皮膚炎、皮膚失調或相關的副作用。

進一步的JAK相關疾病包括發炎以及發炎疾病。範例性的發炎疾病包括類肉瘤，眼睛的發炎疾病(例如，虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結膜炎或相關的疾病)、呼吸道的發炎疾病(例如，上呼吸道包括該鼻子以及鼻

竇，例如鼻炎或鼻竇炎，或下呼吸道包括支氣管炎、慢性阻塞性肺部疾病以及諸如此類)、發炎肌病變，例如心肌炎以及其他的發炎疾病。在一些具體實施例中，眼睛的發炎疾病是眼瞼炎。

本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療缺血性再灌注損傷或關於發炎缺血性事件的疾病或病症，例如中風或心搏停止。本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療內毒素驅使的疾病狀態(例如，繞道手術之後的併發症或促成慢性心臟衰竭的慢性內毒素狀態)。本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療例如導因於癌症或與癌症相關的厭食症、惡病質或疲勞。本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療再狹窄症、硬化性皮炎或纖維化。本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療與缺氧狀態或星狀細胞增生相關的病症，例如，糖尿病視網膜病變、癌症或神經退行性病變。見，例如，Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36以及Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2，其兩者的全部內容在本文中併入以作為參考。本文中所描述的JAK抑制劑可用以治療阿茲海默症。

本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療其他的發炎疾病，例如全身性發炎反應症候群(SIRS)以及敗血性休克。

本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療痛風以及由於例如良性攝護腺肥大或良性攝護腺增生而造成之增大的前列腺尺寸。

進一步的JAK相關疾病包括骨質再吸收疾病，例如骨質疏鬆症、骨關節炎。骨質再吸收也可能與其他的病症相關，例如荷爾蒙失調及/或荷爾蒙療法、自體免疫疾病(例如骨類肉瘤病)或癌症(例如骨髓瘤)。由於該JAK抑制劑，骨質再吸收的降低可為約10%、約20%、約30%、約40%、

約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。

在一些具體實施例中，本文中所描述的JAK抑制劑可進一步用以治療乾眼症。如同本文中所使用的，「乾眼症」意欲包含在該乾眼研討會(DEWS)最近的官方報告中所摘要的疾病狀態，其定義乾眼為「淚液以及眼睛表面的多重因素疾病，其導致不適、視覺障礙以及淚液膜不穩定的症狀，伴隨對眼睛表面造成可能的傷害。其伴隨淚液膜滲透壓的增加以及眼睛表面的發炎。」，Lemp, “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007，其全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，該乾眼症選自缺淚性乾眼症(ADDE)或蒸發性乾眼症或其適當的組合。在一些具體實施例中，該乾眼症是修格蘭氏症候群乾眼症(SSDE)。在一些具體實施例中，該乾眼症是非修格蘭氏症候群乾眼症(NSSDE)。

在進一步的方面，本發明提供了治療結膜炎、葡萄膜炎(包括慢性葡萄膜炎)、脈絡膜炎、視網膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、表層鞏膜炎或虹膜炎的方法；治療關於角膜移植、LASIK(雷射原位角膜磨鑲術)、雷射屈光性角膜切除術或LASEK(雷射屈光角膜表層重塑術)的發炎或疼痛；抑制關於角膜移植、LASIK、雷射屈光性角膜切除術或LASEK的視力喪失；或在需要其的病患中抑制移植排斥，該方法包含將醫療有效量的本發明化合物或其藥學上可接受的鹽類投藥至該病患。

此外，本發明化合物或與其他的JAK抑制劑結合，例如那些美國專利序號第11/637,545號中所報導的JAK抑制劑，其全部內容在本文中併入以作為參考，可用以治療與病毒感染相關的呼吸失調或衰竭，例如流行性

感冒以及SARS。

在一些具體實施例中，本發明提供了如同本文中任何具體實施例中所描述的分子式I化合物、其藥學上可接受的鹽類，用以使用於治療本文中所描述之任何疾病或失調的方法。在一些具體實施例中，本發明提供了如同本文中任何具體實施例中所描述之分子式I化合物的用途，用以製備藥劑，該藥劑用以使用於治療本文中所描述之任何疾病或失調的方法。

在一些具體實施例中，本發明提供了如同本文中所描述的分子式I化合物或其藥學上可接受的鹽類，用於使用於調節JAK1的方法。在一些具體實施例中，本發明也提供了如同本文中所描述之分子式I化合物或其藥學上可接受鹽類的用途，用以製備藥劑，該藥劑用以使用於調節JAK1的方法。

如同本文中所使用的，該用語「接觸」意指在試管內系統或活體內系統中將所指出的基元靠在一起。例如，將JAK與本發明化合物「接觸」包括將本發明化合物投藥至具有JAK的個體或病患，例如人類，以及例如，將本發明化合物導入包含細胞或純化製備品之樣本中，該細胞或純化製備品包含該JAK。

如同本文中所使用的，可交換使用的該用語「個體」或「病患」意指任何動物，包括哺乳類動物，較佳為，小鼠、大鼠、其他的鼠類、兔子、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

如同本文中所使用的，該措辭「醫療有效量」意指引起生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該生物或醫學反應是研究者、獸醫、醫生或其他的臨床醫師所尋求在組織、系統、動物、個體或人類中的反應。在一些具體實施例中，該醫療有效量是約5 mg至約1000 mg或約10 mg至約

500 mg。

如同本文中所使用的，該用語「治療(treating)」或「治療(treatment)」意指一或更多的：(1)預防該疾病；例如，在個體中預防疾病、病症或失調，該個體可能較易染感該疾病、病症或失調，但尚未經歷或展現該疾病的病理學或症候學；(2)抑制該疾病；例如，在個體中抑制疾病、病症或失調，該個體正在經歷或展現該疾病、病症或失調的病理學或症候學(即，制止該病理學及/或症候學的進一步發展)；以及(3)改善該疾病；例如，在個體中改善疾病、病症或失調，該個體正在經歷或展現該疾病、病症或失調的病理學或症候學(即，逆轉該病理學及/或症候學)，例如減少疾病的嚴重程度。

合併療法

一或更多的額外藥劑，例如，化療、抗發炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 以及 FAK 激酶抑制劑，例如，那些 WO 2006/056399 中所描述的抑制劑，其全部內容在本文中併入以作為參考，或其他用於治療 JAK 相關疾病、失調或病症而可用於與本文中所描述之化合物結合的藥劑。該一或更多的額外藥劑可同時或連續地投藥至病患。

範例性的化療包括蛋白體抑制劑(例如，硼替左米)、沙利竇邁、雷利度胺以及 DNA 毀壞劑，例如美法侖、阿黴素、環磷醯胺、長春新鹼、依托泊苷、卡莫司汀以及諸如此類。

範例性的類固醇包括皮質類固醇，例如地塞米松或普賴松。

範例性的 Bcr-Abl 抑制劑包括於美國專利編號第 5,521,184 號、WO 04/005281 以及美國專利序號第 60/578,491 號中所揭露之屬與種的化合物以及其藥學上可接受的鹽類，其所有的全部內容在本文中併入以作為參

考。

範例性的合適的 Flt-3 抑制劑包括如同 WO 03/037347、WO 03/099771以及WO 04/046120中所揭露的化合物以及它們藥學上可接受的鹽類，其所有的全部內容在本文中併入以作為參考。

範例性的合適的 RAF 抑制劑包括如同 WO 00/09495 以及 WO 05/028444中所揭露的化合物以及它們藥學上可接受的鹽類，其兩者的全部內容在本文中併入以作為參考。

範例性的合適的 FAK 抑制劑包括如同 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595以及WO 01/014402中所揭露的化合物以及它們藥學上可接受的鹽類，其所有的全部內容在本文中併入以作為參考。

在一些具體實施例中，一或更多的本發明化合物可用於與一或更多的其他激酶抑制劑結合，包括依麥替尼布，特別用以治療對依麥替尼布或其他激酶抑制劑具抗性的病患。

在一些具體實施例中，本發明的一或更多種 JAK 抑制劑可用於與癌症(例如多發性骨髓瘤)治療中的化療結合，且相較於對該化療劑單獨的反應，可增進治療反應，而不加劇其毒性效果。使用於治療多發性骨髓瘤之額外藥劑的範例，例如，可不受限地包括，美法侖、美法侖加上普賴松 [MP]、阿黴素、地塞米松以及萬珂(硼替左米)。使用於治療多發性骨髓瘤的進一步額外藥劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 以及 FAK 激酶抑制劑。加成或協同效應是結合本發明 JAK 抑制劑與額外藥劑的想要結果。此外，多發性骨髓瘤細胞對於藥劑(例如地塞米松)的抗性可在以本發明 JAK 抑制劑治療之後即逆轉。該藥劑可與本案化合物結合在單一或連續的劑量形式中，

或該藥劑可作為分開的劑量形式而同時或連續地投藥。

在一些具體實施例中，皮質類固醇(例如地塞米松)與至少一JAK抑制劑結合而投藥至病患，其中該地塞米松是相反於連續投藥而為間歇地投藥。

在一些進一步的具體實施例中，本發明一或更多的JAK抑制劑與其他醫療劑的組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後投藥至病患。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是丙酮化氟新龍(Retisert®)或利美索龍(AL-2178, Vexol, Alcon)。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是環孢靈(Restasis®)。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是皮質類固醇。在一些具體實施例中，該皮質類固醇是曲安西龍、地塞米松、氟新龍、可體松、潑尼松龍或富眼能(flumetholone)。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑選自Dehydrex™(Holles Labs)、西瓦邁得(Civamide)(Opko)、玻尿酸鈉(Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、環孢靈(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(睪丸酮, Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、依卡倍特鈉(Senju-Ista)、吉法酯(Santen)、15-(s)-羥基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西維美林、脫氧羥四環黴素(ALT-0501, Alacritty)、二甲胺四環素、iDestrin™(NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、環孢靈A(Nova22007, Novagali)、氧基四環黴素(耐久黴素, MOLI1901, Lantibio)、CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧雜環戊烷-2-胺甲醯基, Can-Fite Biopharma)、佛羅孢素(LX212或LX214, Lux Biosciences)、

ARG103(Agentis)、RX-10045(合成的解析素(resolvin)類似物, Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(DE011, Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Ophtalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutech)、Lacritin(Senju)、瑞巴派特(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(University of Pennsylvania以及Temple University)、毛果芸香鹼、他克莫司、匹美莫司(AMS981, Novartis)、氯替潑諾碳酸乙酯、利妥昔單抗、二脲嘧啶核苷四聚磷酸酯四鈉鹽(INS365, Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、去氫表雄甾酮、阿那白滯素、依法珠單抗、霉酚酸鈉、依那西普(Embrex®)、羥氯奎寧、NGX267(TorreyPines Therapeutics)、actemra、吉西他濱、奧沙利鉑、L-天門冬醯胺酸酶或沙利竇邁。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是抗血管新生劑、膽鹼能增效劑、TRP-1受體調節劑、鈣通道阻滯劑、黏蛋白促分泌素、MUC1刺激劑、鈣調磷酸酶抑制劑、皮質類固醇、P2Y2受體增效劑、毒蕈鹼性受體增效劑、mTOR抑制劑、另一個JAK抑制劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、Flt-3激酶抑制劑、RAF激酶抑制劑以及FAK激酶抑制劑，例如，那些在WO 2006/056399中所描述的醫療劑，其全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是四環黴素衍生物(例如，二甲胺四環素或脫氧羥四環黴素)。在一些具體實施例中，該額外的醫療劑結合至FKBP12。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是烷化劑或DNA交聯劑；抗代謝/去甲基化劑(例如，5-氟脲嘧啶、卡培他濱或氮雜胞嘧啶)；抗荷爾蒙

療法(例如，荷爾蒙受體拮抗物、**SERM**或芳香酶抑制劑)；有絲分裂抑制劑(例如長春新鹼或太平洋紫杉醇)；拓撲異構酶(I或II)抑制劑(例如米托蒽醌以及伊立替康)；細胞凋亡誘導物(例如**ABT-737**)；核酸療法(例如反義或**RNAi**)；核受體配位體(例如，增效劑及/或拮抗物：全反式維生素A酸或蓓薩羅丁)；後生標靶劑，例如組蛋白去乙醯基酶抑制劑(例如伏立諾他)、低甲基化劑(例如地西他濱)；蛋白質穩定度的調節劑，例如**Hsp90**抑制劑、泛素及/或似泛素共軛或去共軛分子；或**EGFR**抑制劑(埃羅替尼)。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是緩和眼藥水(也已知為「人工淚液」)，其包括，但不限於，包含聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、甘油、聚乙二醇(例如**PEG400**)或羧甲基纖維素的組成物。人工淚液可藉由補償淚液膜減少的濕潤以及潤滑能力而幫助治療乾眼。在一些具體實施例中，該額外的醫療劑是黏液溶解藥，例如N-乙醯基-半胱胺酸，其可與黏蛋白交互作用，因此以減少該淚液膜的黏度。

在一些具體實施例中，該額外的醫療劑包括抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、包括類固醇類以及非類固醇類抗發炎之抗發炎劑，以及抗過敏劑。適合藥劑的範例包括胺基糖苷，例如阿米卡星、建它黴素、托普黴素、鏈黴素、奈替米星以及卡那黴素；氟化奎林酮類，例如環丙沙星、諾氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、洛美沙星、左旋氧氟沙星以及依諾沙星；萘啶；磺胺；多黏菌素；氯黴素；新黴素；巴龍黴素；腸黏菌素；枯草菌素；萬古霉素；四環黴素；立泛黴素及其衍生物(「立泛黴素」)；環絲胺酸；乙內醯胺；頭孢子菌素；雙性殺黴素；氟康唑；氟胞嘧啶；納他黴素；咪康唑；酮康唑；皮質類固醇；雙氯酚酸；氟比洛芬；酮咯酸；噻酮布洛芬；色甘酸；洛度沙胺；左卡巴斯汀；萘甲唑啉；安他

唑啉；非尼拉敏；或氮雜內酯類抗生素。

藥學配方以及劑量形式

當使用作為藥物時，本發明化合物可以藥學組成物的形式投藥。這些組成物可使用藥學領域中所熟知的方式製備，且可藉由各種途徑投藥，取決於想要局部治療或全身性的治療，以及取決於將要治療的區域。投藥可為局部的(包括經皮吸收的、表皮的、眼科的，以及投藥至黏膜包括鼻內的、陰道的以及直腸的運送)、肺的(例如，藉由粉末或氣霧的吸入或噴射，包括藉由氣霧器；氣管內的或鼻內的)、口服的或非口服的。非口服的投藥包括靜脈內的、動脈內的、皮下的、腹膜內的、肌肉內的或注射或輸注；或顱內的，例如，鞘內的或腦室內的投藥。非口服的投藥可以單一大劑量形式，或可為，例如，藉由連續的灌注幫浦。用於局部投藥的藥學組成物以及配方可包括經皮吸收的貼片、軟膏、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體以及粉末。傳統的藥學載體、水狀的、粉末或油狀的基礎、增稠劑以及諸如此類可為必要的或想要的。

此發明也包括藥學組成物，該藥學組成物包含作為活性成分的本發明化合物或其藥學上可接受的鹽類與一或更多的藥學上可接受載體(賦形劑)的組合。在一些具體實施例中，該組成物適合用於局部投藥。在製作本發明組成物中，該活性成分典型地與賦形劑混合、以賦形劑稀釋或以例如膠囊、香袋、紙張或其他容器的形式而封裝在這種載體內。當該賦形劑作為稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其作用為該活性成分的運送工具、載體或介質。因此，該組成物可為錠劑、丸劑、粉末、菱形含片、香袋、藥包、酏劑、懸浮液、乳狀液、溶液、糖漿、氣霧(為固體或在液體介質中)、軟膏(包含，例如，高達10%重量的活性化合物)、軟與硬

的明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液以及無菌包裝粉末的形式。

在製備配方中，可磨碎該活性化合物，以在與其他成分結合之前提供適當的顆粒大小。如果該活性化合物大體上為不可溶的，可將其磨碎成小於200篩目的顆粒大小。如果該活性化合物大體上為水溶性的，可藉由研磨而調整該顆粒大小，以在該配方中提供大體上均勻的分佈，例如約40篩目。

可使用已知的研磨程序，例如濕磨法，而磨碎本發明化合物，以獲得適合用於錠劑形成以及用於其他配方類型的顆粒大小。本發明化合物細微分裂(奈米顆粒化)的製備可藉由本技術領域已知的製程而製備，例如，見國際申請案第WO 2002/000196號。

適合賦形劑的一些範例包括乳糖、右旋葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、紫雲英樹膠、明膠、矽酸鈣、微晶型纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素、水、糖漿以及甲基纖維素。該配方可額外地包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂以及礦物油；濕潤劑；乳化與懸浮劑；防腐劑，例如苯甲酸甲酯以及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；以及香料。可藉由使用本技術領域已知的程序配製本發明的組成物，以在投藥至病患後提供該活性成分之快速、持久或延遲的釋放。

在一些具體實施例中，該藥學組成物包含矽化微晶型纖維素(SMCC)以及本文中所描述的至少一化合物或其藥學上可接受的鹽類。在一些具體實施例中，該矽化微晶型纖維素包含約98%微晶型纖維素以及約2%二氧化矽(w/w)。

在一些具體實施例中，該組成物是緩釋型組成物，包含本文中所描述的至少一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及至少一藥學上可接受的載

體。在一些具體實施例中，該組成物包含本文中所描述的至少一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及至少一成分，該至少一成分選自微晶型纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素以及聚乙烯氧化物。在一些具體實施例中，該組成物包含本文中所描述的至少一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及微晶型纖維素、乳糖單水合物以及羥丙基甲基纖維素。在一些具體實施例中，該組成物包含本文中所描述的至少一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及微晶型纖維素、乳糖單水合物以及聚乙烯氧化物。在一些具體實施例中，該組成物更包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些具體實施例中，該微晶型纖維素是艾維素PH102™。在一些具體實施例中，該乳糖單水合物是Fast-flo 316™。在一些具體實施例中，該羥丙基甲基纖維素是羥丙基甲基纖維素2208 K4M(例如，Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素2208 K100LV(例如，Methocel K00LV™)。在一些具體實施例中，該聚乙烯氧化物是聚乙烯氧化物WSR 1105(例如，Polyox WSR 1105™)。

在一些具體實施例中，濕製粒製程被使用以產生該組成物。在一些具體實施例中，乾製粒製程被使用以產生該組成物。

該組成物可配製成單位劑量形式，每個劑量包含約5至約1,000 mg(1 g)、更通常約100 mg至約500 mg的該活性成分。在一些具體實施例中，每一劑量包含約10 mg的該活性成分。在一些具體實施例中，每一劑量包含約50 mg的該活性成分。在一些具體實施例中，每一劑量包含約25 mg的該活性成分。該用語「單位劑量形式」意指適合作為人類個體以及其他的哺乳類動物之單一劑量的實體分離單位，每個單位包含預定量的活性材料並結合適合的藥學賦形劑，該預定量被計算以產生所欲的醫療效果。

在一些具體實施例中，本發明的組成物包含約5 mg至約50 mg的該活性成分。本領域具一般技藝的技術人員將領略這包含含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg或約45 mg至約50 mg之該活性成分的化合物或組成物。

在一些具體實施例中，本發明的組成物包含約50 mg至約500 mg的該活性成分。本領域具一般技藝的技術人員將領略這包含含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg或約450 mg至約500 mg之該活性成分的化合物或組成物。

在一些具體實施例中，本發明的組成物包含約500 mg至約1,000 mg的該活性成分。本領域具一般技藝的技術人員將領略這包含含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg或約950 mg至約1,000 mg之該活性成分的化合物或組成物。

該活性化合物可在廣劑量範圍內為有效的，且通常以藥學有效量投藥。然而，將了解的是，該化合物實際投藥的量將通常由醫師根據相關的情況而決定，包括將要治療的病症、所選擇的投藥途徑、實際投藥的化合物、該個體病患的年齡、體重與反應、該病患症狀的嚴重度以及諸如此類。

對於製備固體組成物，例如錠劑，該主要的活性成分與藥學賦形劑混合，以形成包含本發明化合物之均質混合物的固體預配方組成物。當提

及這些預配方組成物為均質時，該活性成分典型地平均分散於整個該組成物，以至於該組成物可立即再細分成等效的單位劑量形式，例如錠劑、丸劑以及膠囊。此固體預配方然後再細分成上述類型的單位劑量形式，包含，例如，約0.1至約1000 mg的本發明活性成分。

本發明的錠劑或丸劑可被塗層或另外化合，以提供給予延長作用之優勢的劑量形式。例如，該錠劑或丸劑可包含內部劑量以及外部劑量成分，該後者為覆蓋於前者的外殼。該兩個成分可藉由腸溶層分開，該腸溶層用以在胃中抗崩解，並允許該內部成分完整通過而進入十二指腸，或用以延遲釋放。各種材料可用於這種腸溶層或塗層，這種材料包括許多高分子酸以及高分子酸與這種材料的混合物，例如，蟲膠、鯨蠟醇以及醋酸纖維素。

其中本發明化合物與組成物可併入用以口服投藥或藉由注射投藥的液體形式包括水溶液、適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液以及具有食用油(例如棉花籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的調味乳狀液，以及酞劑與類似的藥學運送工具。

用於吸入或噴射的組成物包括在藥學可接受水溶劑或有機溶劑或其混合物中的溶液與懸浮液以及粉末。該液體或固體組成物可包含如先前所述之適合的藥學可接受賦形劑。在一些具體實施例中，該組成物是藉由口服的或鼻子呼吸的途徑投藥而用於局部或全身性的效果。組成物可藉由使用惰性氣體而氣霧化。氣霧化的溶液可直接從該氣霧裝置呼吸，或該氣霧裝置可附接至面罩棚或間歇的正壓呼吸機器。溶液、懸浮液或粉末組成物可口服地或經鼻地而以適當方式從運送該配方的裝置投藥。

局部配方可包含一或更多的傳統載體。在一些具體實施例中，軟膏

可包含水以及一或更多的疏水性載體，該載體選自，例如，液體石蠟、聚乙烯氧化物烷基醚、丙二醇、白凡士林以及諸如此類。乳霜的載體組成物可基於水與甘油以及一或更多其他成分的組合，例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯以及十六烷基硬脂醇。可使用異丙醇以及水配製凝膠，適當地與其他成分結合，例如，甘油、羥乙基纖維素以及諸如此類。在一些具體實施例中，局部配方包含至少約0.1、至少約0.25、至少約0.5、至少約1、至少約2或至少約5 wt%的本發明化合物。該局部配方可適當地包裝在例如100 g的管中，其視情況與治療選擇徵兆(例如，牛皮癬或其他的皮膚病症)的指示相關。

該化合物或組成物投藥至病患的量將取決於將投藥什麼、投藥的目的(例如預防法或療法)、該病患的狀態、投藥方式以及諸如此類而改變。在醫療應用中，組成物可使用足以治癒或至少部分制止該疾病症狀以及其併發症的量，而投藥至已遭受疾病的病患。有效劑量將取決於所治療的疾病狀況，並藉由照料的臨床醫師的判斷，而取決於例如該疾病的嚴重度、年齡、體重與該病患的一般狀況以及諸如此類的因素。

投藥至病患該的組成物可為上述藥學組成物的形式。這些組成物可藉由傳統的滅菌技術滅菌，或可無菌過濾。可包裝水溶液而就這樣使用，或凍乾，該凍乾製備品在投藥之前與無菌水載體結合。化合物製備品的pH典型地將在3以及11之間，更佳為5至9，以及最佳為7至8。將了解的是，前述賦形劑、載體或安定劑的使用將導致藥學鹽類的形成。

本發明化合物的醫療劑量可根據，例如，做出該治療的特定用途、該化合物的投藥方式、該病患的與健康與狀況以及開處方醫生的判斷而改變。本發明化合物在藥學組成物中的比例或濃度可取決於許多因素而改

變，包括劑量、化學特徵(例如，疏水性)以及該投藥途徑。例如，本發明化合物可提供於生理緩衝水溶液中，包含約0.1至約10% w/v的該化合物而用於非口服的投藥。一些典型的劑量範圍是從每天約1 $\mu\text{g/kg}$ 至約1 g/kg 的體重。在一些具體實施例中，該劑量範圍是從每天約0.01 mg/kg 至約100 mg/kg 的體重。該劑量可能取決於這種變數，如該疾病或失調的類型或病程程度、該特定病患的整體健康狀態、所選擇之化合物的相對生物功效、該賦形劑的配方以及其投藥途徑。有效劑量可從試管內或動物模型測試系統的劑量反應曲線推斷。

本發明的組成物可進一步包括一或更多的額外藥劑，例如化療、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑，其範例列於上述。

在一些具體實施例中，該化合物或其藥學上可接受的鹽類作為眼科用組成物而投藥。因此，在一些具體實施例中，該方法包含投藥該化合物或其藥學上可接受的鹽類以及眼科可接受的載體。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是液體組成物、半固體組成物、插入物、薄膜、微顆粒或奈米顆粒。

該眼科用組成物是液體組成物。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是半固體組成物。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是局部用組成物。該局部用組成物包括，但不限於液體以及半固體組成物。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是局部用組成物。在一些具體實施例中，該局部用組成物包含水溶液、水懸浮液、軟膏或凝膠。在一些具體實施例中，該眼科用組成物被局部地施用於眼睛之前、上眼瞼之下、下眼瞼之上以及在眼凹中。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是無菌的。該滅菌作用可藉由已知的技術完成，像是該溶液的滅菌過濾，或藉由在立即可用

的安瓶中加熱該溶液。本發明的眼科用組成物可進一步包含適合用於製備眼科用配方的藥學賦形劑。這種賦形劑的範例是防腐劑、緩衝劑、螯合劑、抗氧化劑以及用以調節滲透壓的鹽類。

如同本文中所使用的，該用語「眼科可接受的載體」意指任何可包含以及釋放該化合物或其藥學上可接受的鹽類，且可與眼睛相容的材料。在一些具體實施例中，該眼科可接受的載體是水或水溶液或懸浮液，但也包括油，例如那些用於製作軟膏以及聚合物基質(例如用於眼睛插入物)的油。在一些具體實施例中，該組成物可為包含該化合物或其藥學上可接受鹽類的水懸浮液。液體眼科用組成物，包括軟膏以及懸浮液，可具有適合用於所選擇投藥途徑的黏度。在一些具體實施例中，該眼科用組成物具有範圍為約1,000至約30,000厘泊的黏度。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物可進一步包含一或更多的界面活性劑、佐劑、緩衝液、抗氧化劑、張力調整劑、防腐劑(例如，EDTA、BAK(苯扎氯銨)、亞氯酸鈉、過硼酸鈉、聚季銨鹽-1)、增稠劑或黏度修飾劑(例如，羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙二醇400、丙二醇羥甲基纖維素、羥丙基瓜爾膠、玻尿酸以及羥丙基纖維素)以及諸如此類。該配方中的添加劑可包括，但不限於，氯化鈉、碳酸氫鈉、山梨酸、對羥苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定、蓖麻油以及過硼酸鈉。

水性眼科用組成物(溶液或懸浮液)通常不包含生理上或眼科上有害的組成。在一些具體實施例中，純水或去離子水被使用於該組成物中。該pH可藉由加入任何生理上或眼科上可接受的pH調整酸、鹼或緩衝液而調整成在5.0至8.5範圍內。眼科上可接受的酸的範例包括醋酸、硼酸、檸

檸檬酸、乳酸、磷酸、氫氯酸以及諸如此類，以及鹼的範例包括氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、醋酸鈉、乳酸鈉、氨基丁三醇、三羥甲胺基甲烷以及諸如此類。鹽類以及緩衝液包括檸檬酸鹽/右旋葡萄糖、碳酸氫鈉、氯化銨以及前述酸與鹼的混合物。

在一些具體實施例中，該方法牽涉形成或供應該醫療劑與該眼睛外部表面接觸的倉庫。倉庫意指醫療劑的來源，該醫療劑的來源不被淚液或其他的眼睛清除機制而快速地移除。藉由單一的使用，這允許連續、持續的高濃度醫療劑存在於該眼睛外部表面的體液中。不希望被任何的理論所限制，一般相信吸收以及穿透作用可取決於所溶解的藥物濃度以及該外部組織與包含流體之該藥物的接觸期間。當該藥物被該眼睛流體的清除而移除及/或吸收進該眼睛組織中時，更多的藥物從該倉庫而被提供，例如溶解入該再補充的眼睛流體中。因此，倉庫的使用可更輕易地幫助該眼睛組織裝入更多不可溶的醫療劑。在一些具體實施例中，該倉庫可維持高達八小時或更久。在一些具體實施例中，該眼科的倉庫形式包括，但不限於，聚合水懸浮液、軟膏以及固體插入物。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物是軟膏或凝膠。在一些具體實施例中，該眼科用組成物是以油為基礎的運送工具。在一些具體實施例中，該組成物包含石油或羊毛脂基料，該基料中加入了該活性成分，通常為0.1至2%，以及賦形劑。常見的基料可包括，但不限於，礦物油、石蠟油以及其組合。在一些具體實施例中，該軟膏如同帶狀物而被敷用於該下眼瞼上。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物是眼科用插入物。在一些具體實施例中，該眼科用插入物是生物惰性的、柔軟的、生物可蝕性的、黏

彈性的、對曝露於醫療劑後的滅菌具穩定性、對來自空氣傳播細菌的感染具抵抗力、生物可蝕性的、生物相容的、及/或黏彈性的。在一些具體實施例中，該插入物包含眼科可接受的基質，例如，聚合物基質。該基質典型地是聚合物，以及該醫療劑通常分散在其中或與該聚合物基質結合。在一些具體實施例中，該醫療劑可經由分解或水解該共價鍵而從該基質緩慢釋放。在一些具體實施例中，該聚合物是生物可蝕性的(可溶解的)以及其分解速率可控制該醫療劑分散於其中的速率。在另一個形式下，該聚合物基質是生物可分解的聚合物，其例如藉由水解而分解，從而釋放出與其相結合或在其中分散的醫療劑。在進一步的具體實施例中，該基質以及醫療劑可被額外的聚合物塗層包覆進而控制釋放。在一些具體實施例中，該插入物包含生物可分解的聚合物，例如聚己內酯多元醇(PCL)、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺甲酸酯、尼龍或聚乙丙交酯(PLGA)或任何這些的共聚物。在一些具體實施例中，該醫療劑分散於該基質材料中，或分散於在聚合作用前用來作出該基質材料的單體組合物之間。在一些具體實施例中，該醫療劑的量為約0.1至約50%或約2至約20%。在進一步的具體實施例中，使用了該生物可分解的或生物可蝕性的聚合物基質，因而不必移除用過的插入物。當該生物可分解的或生物可蝕性的聚合物被分解或溶解時，該醫療劑會被釋出。

在進一步的具體實施例中，該眼科用插入物包含聚合物，包括，但不限於，那些描述於Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)中的聚合物，其全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，該插入物包含聚合物，該聚合物選自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、丙烯酸鹽或

甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物(例如，來自Rohm或Degussa的尤特奇®家族聚合物)、羥基甲基纖維素、聚丙烯酸、聚乙二胺樹枝狀聚合物、聚二甲基矽氧烷、聚環氧乙烷、聚乙醇乳酸、聚羥乙基丙烯酸甲酯、聚乙烯醇或聚富馬酸丙二醇酯。在一些具體實施例中，該插入物包含Gelfoam® R。在一些具體實施例中，該插入物是450 kDa之半胱胺酸共軛物的聚丙烯酸。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物是眼科用薄膜。適合這種薄膜的聚合物包括，但不限於，那些描述於Wagh, et al.(出處同上)中的聚合物。在一些具體實施例中，該薄膜是軟式隱形眼鏡，例如那些由N,N-二乙基丙烯酰胺的共聚物以及與乙二醇二甲基丙烯酸酯交聯的甲基丙烯酸所製成的薄膜。

在一些具體實施例中，該眼科的組成物包含微球體或奈米顆粒。在一些具體實施例中，該微球體包含明膠。在一些具體實施例中，該微球體被經由玻璃體內或視網膜下注射到眼睛的後段、脈絡膜間隙、鞏膜。在一些具體實施例中，該微球體或奈米顆粒包含聚合物，該聚合物包括，但不限於，那些描述在Wagh, et al(出處同上)中的聚合物，其全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，該聚合物是幾丁聚糖、聚羧酸例如聚丙烯酸、白蛋白顆粒、玻尿酸酯、聚衣康酸、聚氰基丙烯酸丁酯、聚己內酯多元醇、聚(異丁基)己內酯、聚乳酸-聚乙醇酸或聚乳酸。在一些具體實施例中，該微球體或奈米顆粒包含固體脂肪顆粒。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物包含離子交換樹脂。在一些具體實施例中，該離子交換樹脂是無機沸石或合成的有機樹脂。在一些具體實施例中，該離子交換樹脂包括，但不限於，那些描述於Wagh, et

al.(出處同上)中的樹脂，其全部內容在本文中併入以作為參考。在一些具體實施例中，該離子交換樹脂是部分中和的聚丙烯酸。

在一些具體實施例中，該眼科用組成物是聚合水懸浮液。在一些具體實施例中，該醫療劑或聚合懸浮劑是懸浮在水介質中。在一些具體實施例中，可配製該聚合水懸浮液，以至於它們在眼中維持與它們在投藥至眼睛之前相同的或大體上相同的黏度。在一些具體實施例中，它們可被配製，以至於在與淚液接觸之後有增加的凝膠化作用。

標記的化合物以及分析方法

本發明的另一方面關於標記的本發明化合物(放射性標記、螢光標記，等等)，該標記的本發明化合物將不只有用於顯影技術，也有用於試管內以及體內的分析法，用以定位以及定量組織樣本(包括人類)中的JAK，以及用以藉由抑制標記化合物的結合而辨識JAK配位體。因此，本發明包括包含這種標記化合物的JAK分析法。

本發明更包括同位素標記的本發明化合物。「同位素」或「放射性標記」化合物是一種本發明化合物，其中一或更多的原子被具有與自然界(即，自然發生)中典型發現之原子量或質量數不同的原子替換或取代。可併入於本發明化合物中的適合放射性核種包括但不限於 ^3H (氚，也寫為T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 以及 ^{131}I 。併入立即放射性標記化合物的放射性核種將取決於那個放射性標記化合物的特定應用。例如，對於試管內的JAK標記以及競爭分析法，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或的化合物將通常是最有用的。對於放射性顯影應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 將通常為最有用的。

將了解的是，「放射性標記」或「標記化合物」是已併入至少一放射性核種的化合物。在一些具體實施例中，該放射性核種選自 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 以及 ^{82}Br 所組成的群組。在一些具體實施例中，該化合物併入了1、2或3個氬原子。

本發明可進一步包括用以將放射性同位素併入本發明化合物的合成方法。用以將放射性同位素併入有機化合物的合成方法是本技術領域所熟知的，且本領域具一般技藝之技術人員將立即地辨認出適用於本發明化合物的方法。

本發明的標記化合物可用於篩選分析法中，以辨識/評估化合物。例如，被標記的新合成或被辨識的化合物(即，測試化合物)可經由追蹤該標記，藉由監控與該JAK接觸時其濃度變化而評估其結合至JAK的能力。例如，測試化合物(標記)可被評估其減少另一個已知會結合至JAK之化合物(即，標準化合物)的給合能力。因此，測試化合物與該標準化合物競爭結合至該JAK的能力直接相關於其結合親和力。相反地，在一些其他的篩選分析法中，該標準化合物被標記，而測試化合物是未標記的。因此，該標記標準化合物的濃度被監控，以評估該標準化合物與該測試化合物之間的競爭，並因此確定該測試化合物的相對結合親和力。

套組

本發明也包括有用於治療或預防JAK相關疾病或失調(例如癌症)的藥學套組，其包括包含藥學組成物的一或更多的容器，該藥學組成物包含醫療有效量的本發明化合物。如果想要的話，這種套組可進一步包括一或更多的各種傳統藥學套組成分，例如，具有一或更多的藥學上可接受載體的容器、額外的容器，等等，如同對於那些本領域技術人員將立即顯而易見

的。指示，作為插入物或作為標籤，指示將投藥之成分的量、投藥的指導方針、及/或混合該成分的指導方針，也可包括在該套組中。

本發明將藉由特定範例的方式而更細節地描述。下述範例被提供用以示例性的目的，且不意欲以任何方式限制本發明。那些本領域的技術人員將立即地辨識出各種非關鍵的參數，該參數可被改變或修飾，以產生實質上相同的結果。根據本文中所描述的至少一分析法，該範例的化合物已發現為JAK抑制劑。

範例

除非另外具體說明，下面包含一或更多個對掌中心的範例化合物是以純鏡像異構物的形式或為非外消旋對掌性混合物(scalemic mixture)而獲得。

除非另外指出，該範例化合物使用酸性條件(方法A)而藉由製備型HPLC純化，並獲得為TFA鹽，或使用鹼性條件(方法B)，並獲得為游離鹼。

方法A：

管柱：Waters Sun Fire C18，5 μm 顆粒大小，30×100 mm；

移動相：水(0.1% TFA)/乙腈

流速：60 mL/min

梯度：5 min或12 min，從5%乙腈/95%水至100%乙腈

方法B：

管柱：Waters X Bridge C18，5 μm 顆粒大小，30×100 mm；

移動相：水(0.15% NH_4OH)/乙腈

方法C：

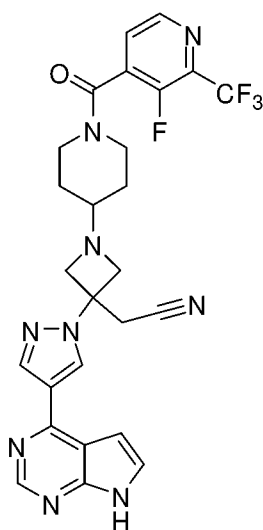
管柱：C18 管柱，5 μm OBD

移動相：水+0.05% NH_4OH (A)， CH_3CN +0.05% NH_4OH (B)

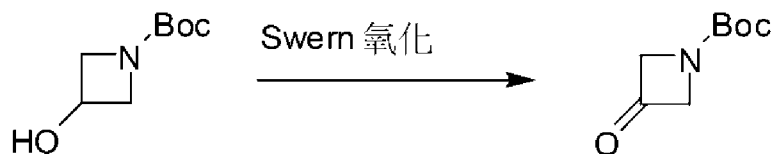
梯度：5% B至100% B於15 min中

流速：60 mL/min

範例1. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

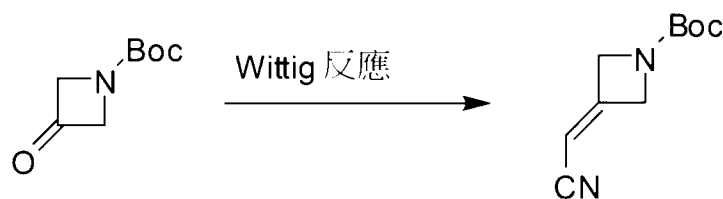


步驟A：3-側氧三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯



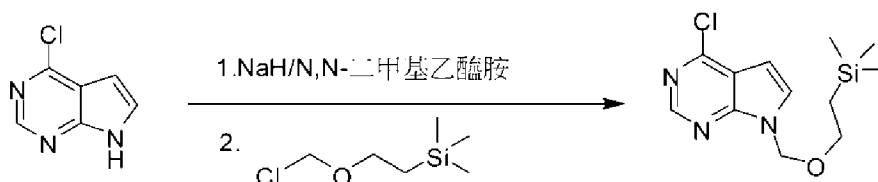
於0°C將三氧化硫-吡啶錯合物(40 g, 200 mmol)分批地加至3-羥基三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(10.0 g, 57.7 mmol)、二甲基亞碲(24.0 mL, 338 mmol)、三乙胺(40 mL, 300 mmol)以及亞甲基氯(2.0 mL)的混合物中。將該混合物攪拌3小時，以鹽水淬熄並以亞甲基氯萃取。通過無水 Na_2SO_4 乾燥所結合的萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱(於己烷中的0-6%醋酸乙酯(EtOAc))純化該殘餘物，以產生3-側氧三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(5.1 g, 52%產率)。

步驟B：3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯



在氮氣下將氫化鈉(5.6 g, 0.14 mol)以及四氫呋喃(THF)(140 mL)裝入烘箱乾燥、裝配有攪拌子、隔膜、氮入口、250 mL添加漏斗以及熱電偶的1 L 4頸圓底燒瓶。將該混合物冰鎮至3°C，然後在20分鐘的期間內經由注射器逐滴地裝入氰甲基膦酸二乙酯(22.4 mL, 0.138 mol)。該溶液變成淡黃色泥漿。然後將該反應攪拌75分鐘，同時回溫至18.2°C。在烘箱乾燥的圓底中製備在四氫呋喃(280 mL)中的3-側氧三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(20 g, 0.1 mol)溶液，經由插管裝至該添加漏斗，然後在25分鐘的期間內逐滴地加至該反應混合物。該反應溶液變成紅色。允許該反應攪拌隔夜。在24小時之後藉由TLC(70%己烷/EtOAc)檢查該反應，並發現該反應完成。以200 mL的20%鹽水以及250 mL的EtOAc稀釋該反應物。分隔該溶液，並以250 mL的EtOAc萃取該水相。通過MgSO₄乾燥所結合的有機相並過濾，在減壓下蒸發以及藉由快速層析(0%至20% EtOAc/己烷，150 g快速管柱)純化，以產生該想要的產物，3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(15 g，66.1%產率)。

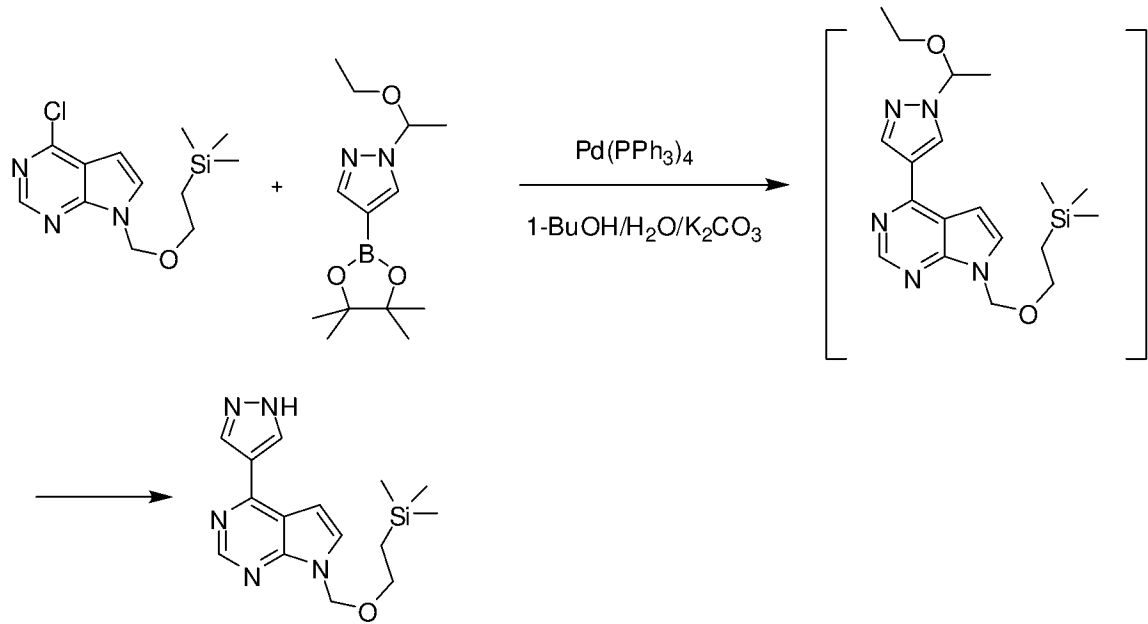
步驟C：4-氯-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



在-5°C (冰/鹽浴)下將在N,N-二甲基乙醯胺(237 mL)中的4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(119.37 g, 777.30 mmol)深色溶液緩慢地加至在N,N-二甲基乙

醯胺(118 mL)中的氫化鈉(36.141 g, 903.62 mmol)懸浮液中。以N,N-二甲基乙醯胺(30 mL)潤洗該燒瓶以及添加漏斗。立刻釋放大量的氣體。該混合物變成微濁的橘色混合物。將該混合物於0℃攪拌60 min，以產生淺棕色混濁混合物。將[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(152.40 g, 914.11 mmol)緩慢地加至該混合物中，並將該反應於0℃攪拌1 h。藉由緩慢地加入12 mL的H₂O而淬熄該反應。加入更多的水(120 mL)，接著加入甲基三級丁基醚(MTBE)(120 mL)。將該混合物攪拌10 min。分離該有機層。以另一個部分的MTBE(120 mL)萃取該水層。結合該有機萃取物，以鹽水(120 mL×2)清洗，並在減壓下濃縮，以產生為深色油狀物的該粗產物4-氯-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。產量：85.07 g (97%)；LC-MS: 284.1 (M+H)⁺。其不經純化而帶至下一個反應。

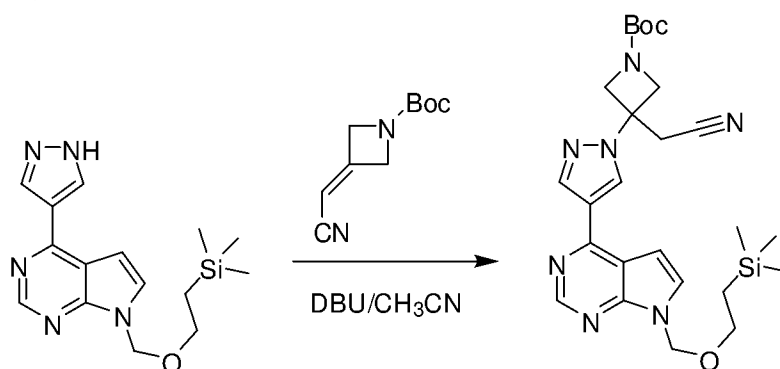
步驟D：4-(1H-吡唑-4-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



將4-氯-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10.00 g, 35.23 mmol)、1-丁醇(25.0 mL)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡唑(15.66 g, 52.85 mmol)、水(25.0

mL)以及碳酸鉀(12.17 g, 88.08 mmol)裝入1000 mL圓底燒瓶中。將此溶液去除氣體4次，每次以氮填充。將四(三苯基膦)鈀(0)(4.071 g, 3.523 mmol)加至該溶液中。將該溶液去除氣體4次，每次以氮填充。將該混合物於100°C攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，經由矽藻墊過濾該混合物，並以醋酸乙酯(42 mL)潤洗該矽藻土。結合該濾液，並分離該有機層。以醋酸乙酯萃取該水層。結合該有機萃取物，並在真空下以30-70°C的浴溫濃縮，以產生該最終化合物4-(1H-吡啶-4-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。產量：78%。LC-MS: 316.2 (M+H)⁺。

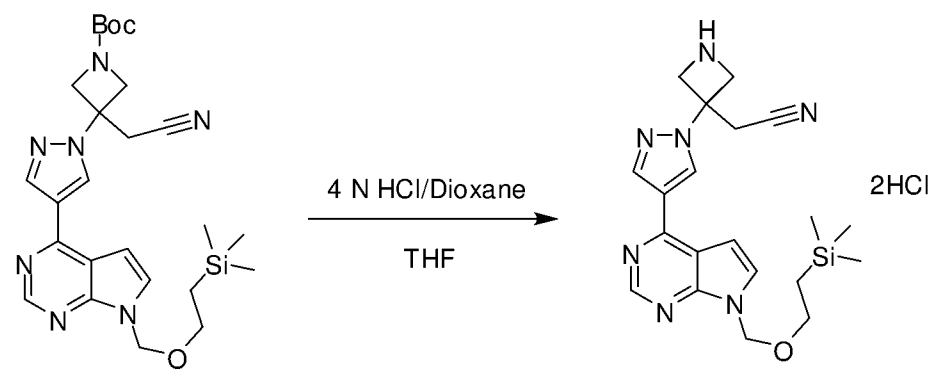
步驟E：3-(氰基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯



將3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(9.17 g, 0.0472 mol)、4-(1H-吡啶-4-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(14.9 g, 0.0472 mol)以及乙腈(300 mL)裝入裝配有置頂式攪拌器、隔膜以及氮入口的2 L圓底燒瓶中。所產生的溶液為異質的。於室溫下經由注射器在3 min的期間內將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(8.48 mL, 0.0567 mol)分批地加入該溶液中。該溶液緩慢地變成均質以及黃色。允許該反應於室溫下攪拌3 h。藉由HPLC以及LC/MS完成該反應，並藉由旋轉蒸發濃縮，以移除乙腈(~150 mL)。加入EtOAc(100 mL)，接著加入100 mL的20%鹽水。分隔該兩個相。以150 mL的EtOAc萃取該水相。通

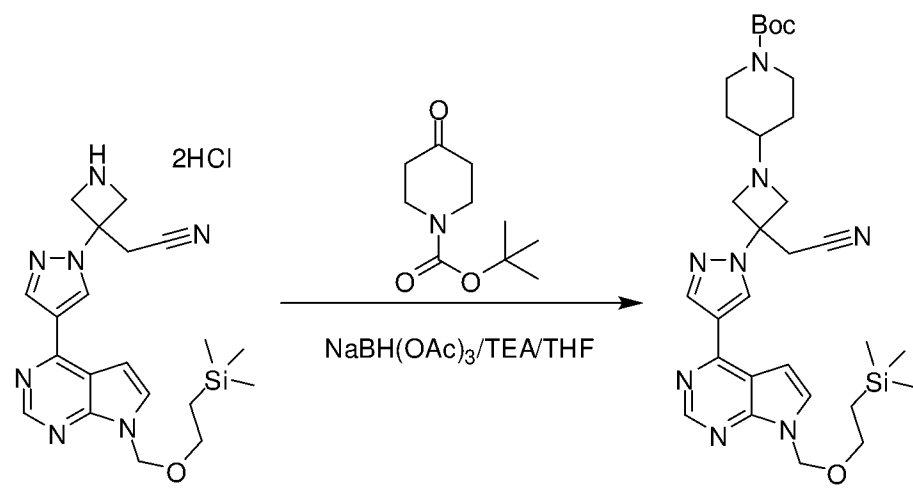
過MgSO₄乾燥所結合的有機相，將其過濾以及濃縮，以產出橘色油狀物。藉由快速層析(150克二氧化矽，60% EtOAc/己烷，裝有CH₂Cl₂)純化，產出了為黃色油狀物的該標題化合物3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(21.1 g, 88%產率)。LC-MS: [M+H]⁺=510.3。

步驟F：{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽



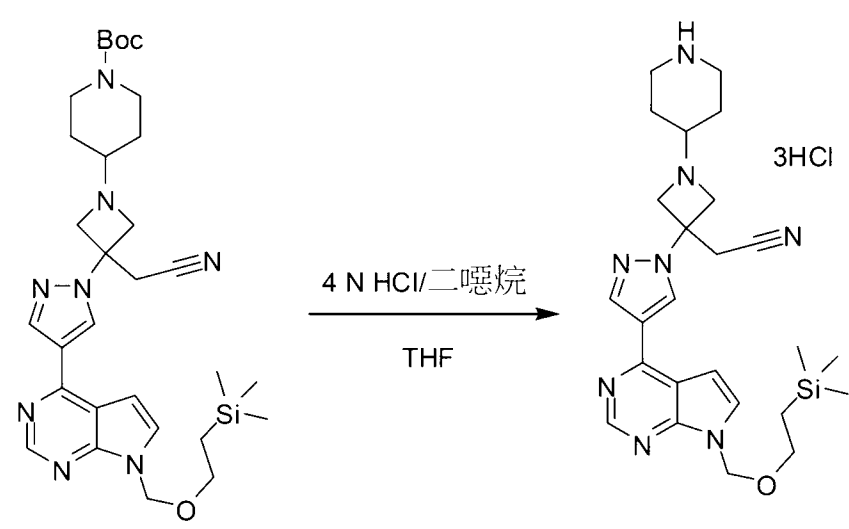
將10 mL在二噁烷中的4 N HCl加至在10 mL之THF中的3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(2 g, 3.9 mmol)溶液中。將該溶液於室溫下攪拌1小時，並在真空中濃縮，以提供1.9 g(99%)為白色粉末固體的該標題化合物，其不經純化而使用於下一個反應。LC-MS: [M+H]⁺=410.3。

步驟G：4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯



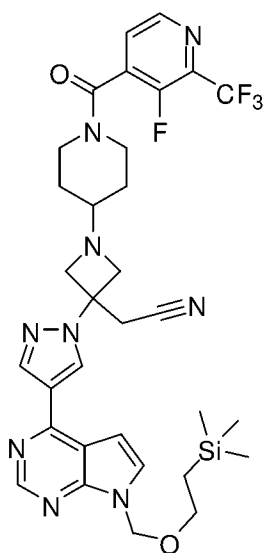
將N,N-二異丙基乙胺(4.4 mL, 25 mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.2 g, 10 mmol)加至在THF(30 mL)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽(2.6 g, 6.3 mmol)、4-側氧基-1-哌啶羧酸叔丁酯(1.3 g, 6.3 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。加入20 mL的鹽水之後，以EtOAc萃取該溶液。通過無水Na₂SO₄該乾燥萃取物，並將其濃縮。藉由combiflash管柱純化該殘餘物，以於己烷中的30-80% EtOAc洗提，以產生該想要的產物，4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯。產量：3.2 g(86%)；LC-MS: [M+H]⁺= 593.3。

步驟H：{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽



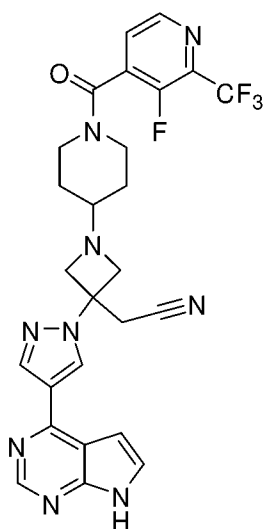
將10 mL在二噁烷中的4 N HCl加至在10 mL之THF中的4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.2 g, 5.4 mmol)溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，產出了3.25 g(100%)為白色粉末固體的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽，其直接使用於下一個反應中。LC-MS: [M+H]⁺=493.3。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.96 (d, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.02-3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.49-3.31 (3, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.79 (m, 2H), 0.83 (t, 2H), -0.10 (s, 9H)。

步驟I：{1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



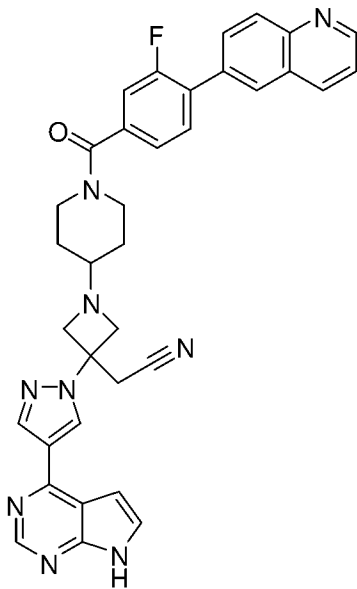
將在二甲基甲醯胺(DMF)(20.0 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(1.22 g, 2.03 mmol)、3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(460 mg, 2.2 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷六氟磷酸(1.07 g, 2.42 mmol)以及三乙胺(2.0 mL, 14 mmol)混合物於室溫下攪拌隔夜。LS-MS顯示該反應完成。將EtOAc(60 mL)以及飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)加至該反應混合物中。於室溫下攪拌10分鐘之後，分離該有機相，並以EtOAc萃取該水層三次。以鹽水清洗所結合的有機相，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾以及在減壓下蒸發。藉由快速層析純化，提供了該想要的產物{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。LC-MS: 684.3 (M+H)⁺。

步驟J：{1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

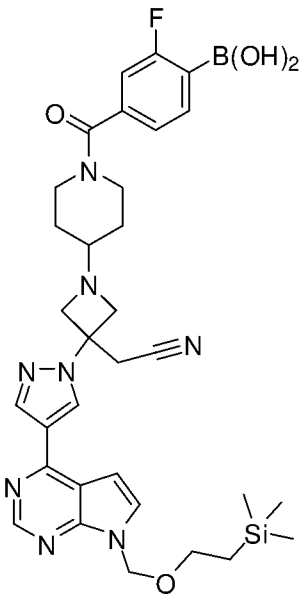


將三氟醋酸(1.5 mL)加至在亞甲基氯(1.5 mL)中的{1-{1-[3-氟-2-(三
 氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-
 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(56
 mg, 0.1 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時。在真空中移除該
 溶劑之後，將該殘餘物溶解於包含20%乙二胺的甲醇溶液中。於室溫下攪
 拌1小時之後，藉由HPLC(方法B)純化該溶液，以產生該標題化合物。
 LC-MS: 554.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.71 (s, 1H), 8.82
 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (t, J=4.6
 Hz, 1H), 7.39 (dd, J₁=3.4 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J₁=3.6 Hz,
 J₂=0.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=3.7
 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.72
 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)。

範例2. {1-[1-(3-氟-4-喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



步驟A：{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯基}硼酸



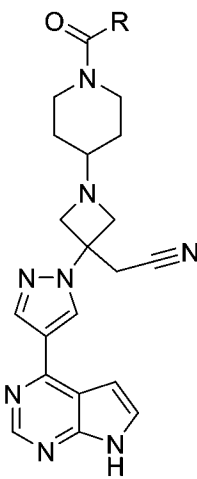
將苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)膦六氟磷酸(1.2 g, 2.6 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.1 mL, 6.1 mmol)以及4-(二羥基氧硼基)-3-氟苯甲酸(0.37 g, 2.0 mmol)加至在亞甲基氯(DCM)(10 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(1.0 g, 2.0 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，並使用HPLC純化該殘餘物，

以產生0.54 g(41%)的該相應產物{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯基}硼酸。LC-MS: 659.3 (M+H)⁺。

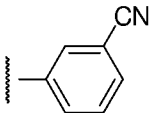
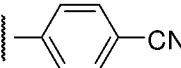
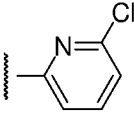
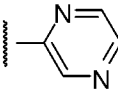
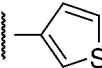
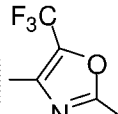
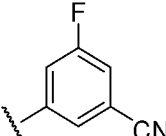
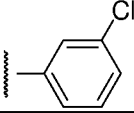
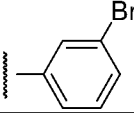
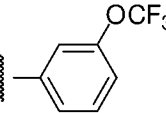
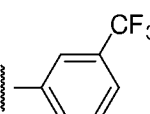
步驟B：{1-[1-(3-氟-4-喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

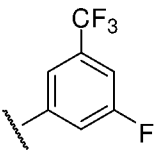
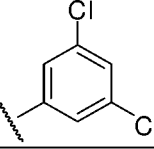
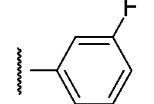
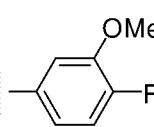
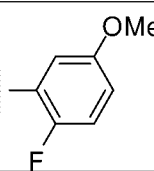
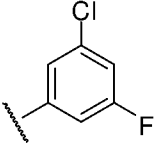
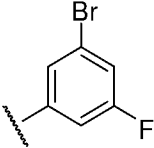
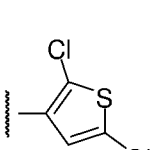
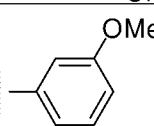
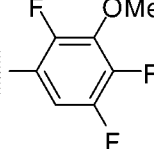
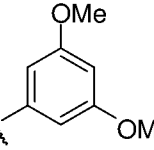
將6-溴喹啉(15 mg, 0.076 mmol)、三乙胺(0.021 mL, 0.15 mmol)以及3滴的2 N K₂CO₃水溶液加至在DMF(2 mL)中的{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯基}硼酸(50 mg, 0.08 mmol)溶液中。將該混合物去除氣體，並加入雙三苯基膦二氯化鈣(II)(5.4 mg, 0.0076 mmol)。將該反應混合物在微波爐中於140°C攪拌25分鐘，然後冷卻至室溫並過濾。藉由HPLC純化該濾液，以提供白色粉末。將該白色粉末溶解於5 mL的DCM/TFA(1:2)中。於室溫下攪拌1小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於在THF中的5 mL之10%乙二胺中。於室溫下攪拌2小時之後，濃縮該溶液。藉由HPLC純化(方法B)該殘餘物，以提供該標題化合物{1-[1-(3-氟-4-喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。LC-MS: 612.2 (M+H)⁺。

藉由類似於範例1或範例2的方法製備下述化合物。

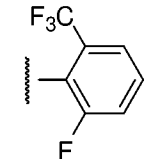
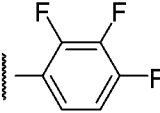
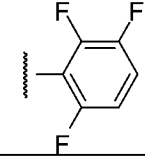
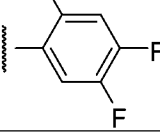
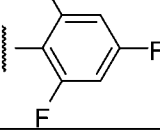
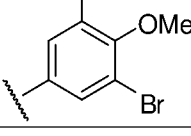
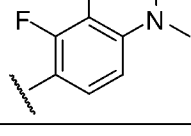
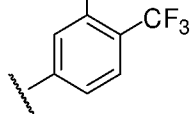
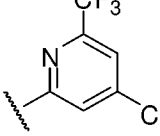
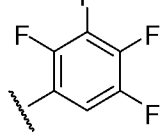


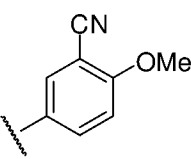
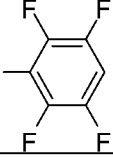
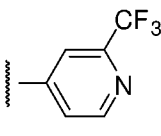
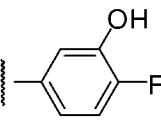
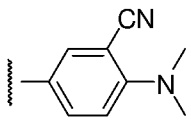
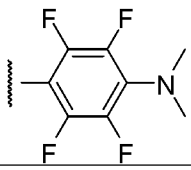
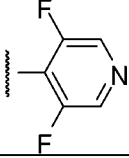
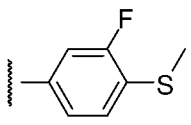
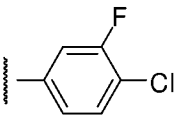
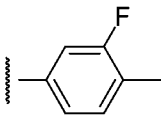
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
3		{1-[1-(3,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2
4		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(3,4,5-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.2
5		{1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
6		{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	501.2
7		{1-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	553.2
8		{1-[1-(環己基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	473.2
9		{1-(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	467.2
10		2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈	492.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
11		3-[(4-{3-(氰 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基] 苯 甲 腈	492.2
12		4-[(4-{3-(氰 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基] 苯 甲 腈	492.2
13		{1-[1-[(6-氯吡啶-2-基) 羰 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	502.2
14		{1-[1-(吡 嘧 啶 -2-基 羰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	469.2
15		{3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]-1-[1-(3-噻吩基 羰 基) 哌 啶 -4-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	473.2
16		{1-[1-(1,3-噁 唑 -2-基 羰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	458.2
17		{1-(1-{[2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁 唑 -4-基] 羰 基} 哌 啶 -4-基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	540.2
18		3-[(4-{3-(氰 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-5-氟 苯 甲 腈	510.2
19		{1-[1-(3-氯 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	501.1
20		{1-[1-(3-溴 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞甲亞胺-3-基} 乙 腈	545.1 547.1
21		(3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]-1-[1-[3-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲 酰 基] 哌 啶 -4-基]三亞甲亞胺-3-基) 乙 腈	551.2
22		(3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]-1-[1-[3-(三 氟 甲 基) 苯 甲 酰 基] 哌 啶 -4-基]三亞甲亞胺-3-基) 乙 腈	535.2

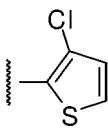
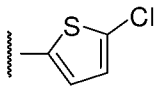
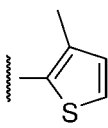
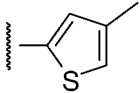
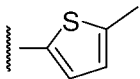
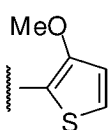
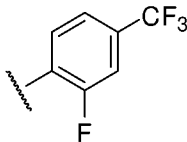
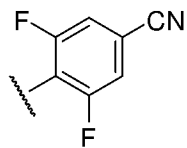
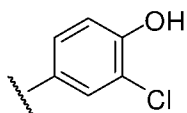
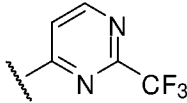
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
23		{1-[1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	553.2
24		{1-[1-(3,5-二氯苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	535.1
25		{1-[1-(3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	485.1
26		{1-[1-(4-氟-3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
27		{1-[1-(2-氟-5-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
28		{1-[1-(3-氯-5-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	519.1
29		{1-[1-(3-溴-5-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	563.1 565.1
30		{1-[1-[(2,5-二氯-3-噻吩基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	541.1
31		{1-[1-(3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	497.2
32		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	551.2
33		{1-[1-(3,5-二甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	527.2

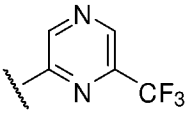
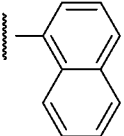
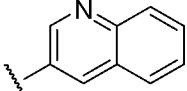
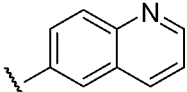
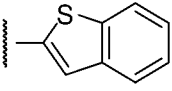
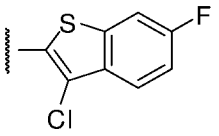
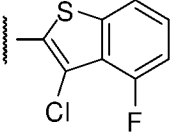
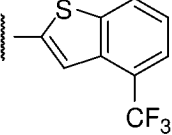
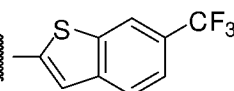
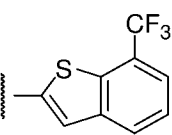
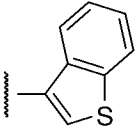
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
34		{1-[1-(3-氯-4-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	519.1
35		{1-[1-(3,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.1
36		{1-[1-(3-氟-5-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
37		{1-[1-(2-氯-6-甲氧基異菸鹼醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	532.1
38		{1-[1-(5-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
39		{1-[1-(2-氟-6-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
40		{1-[1-(4-氟-2-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	515.2
41		{1-[1-(2,3-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2
42		{1-[1-(2,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2
43		{1-[1-(2,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2
44		{1-[1-(2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2

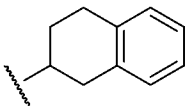
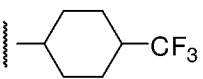
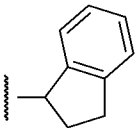
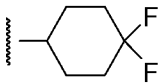
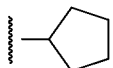
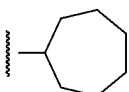
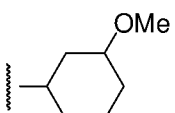
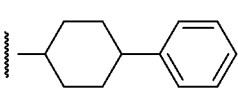
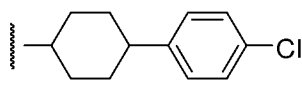
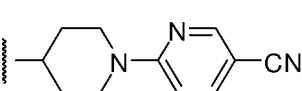
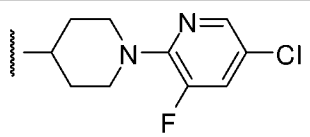
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
45		{1-[1-[2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	553.2
46		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,4-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
47		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,6-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
48		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,4,5-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
49		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,4,6-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
50		{1-[1-(3,5-二溴-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	653.0 655.0 657.0
51		3-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈	553.2
52		{1-[1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	553.2
53		{1-(1-[4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	570.1
54		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(2,3,4,5-四氟苯甲醯基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	539.1

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
55		5-[(4-{3-(氰 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2-甲 氧 基 苯 甲 腈	522.2
56		{3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]-1-[1-(2,3,5,6-四 氟 苯 甲 醯 基) 哌 啶 -4-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	539.1
57		(3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]-1-{1-[2-(三 氟 甲 基) 異 菸 鹼 醯 基] 哌 啶 -4-基}三亞 甲 亞 胺 -3-基) 乙 腈	536.2
58		{1-[1-(4- 氟 -3- 羥 基 苯 甲 醯 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	501.2
59		5-[(4-{3-(氰 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2-(二 甲 胺 基) 苯 甲 腈	535.2
60		{1-[1-[4-(二 甲 胺 基)-2,3,5,6-四 氟 苯 甲 醯 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	582.2
61		{1-[1-(3,5- 二 氟 異 菸 鹼 醯 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	504.1
62		{1-[1-[3- 氟 -4-(甲 基 硫 代) 苯 甲 醯 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	531.1
63		{1-[1-(4- 氯 -3- 氟 苯 甲 醯 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	519.1
64		{1-[1-(3- 氟 -4- 甲 基 苯 甲 醯 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H-吡 啶 -1-基]三亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	499.2

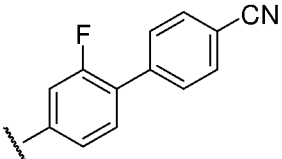
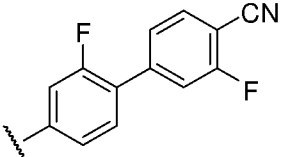
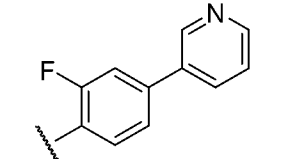
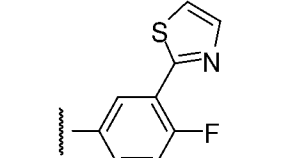
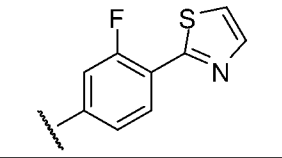
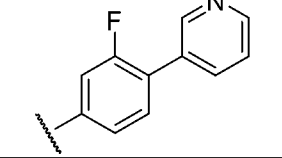
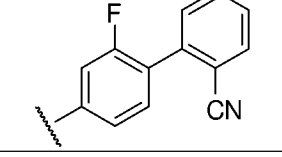
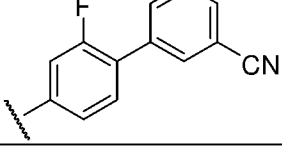
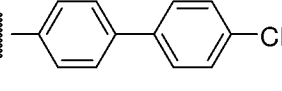
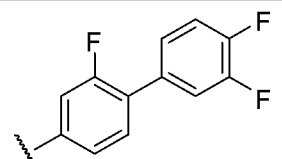
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
65		{1-[1-(2,5-二甲基-3-呋喃甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	485.2
66		4-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈	510.2
67		{1-[1-(2-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	485.1
68		{1-[1-(4-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	485.1
69		{1-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	473.1
70		{1-{1-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	571.1
71		{1-{1-[3-羥基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	557.1
72		{1-{1-[4-甲氧基-3-噻吩基]羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.1
73		{1-{1-[5-甲基-3-噻吩基]羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	487.1
74		{1-{1-[5-氯-4-甲氧基-3-噻吩基]羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	537.1
75		{1-{1-[2-溴-3-噻吩基]羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	551.0 553.0

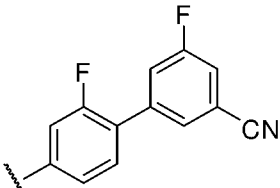
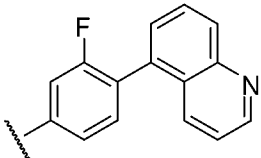
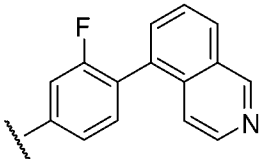
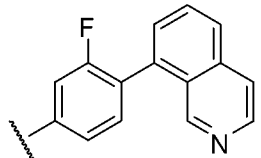
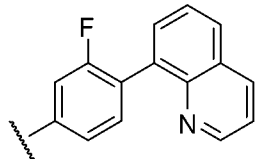
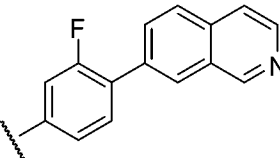
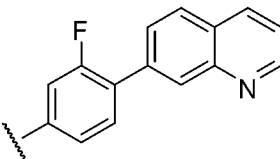
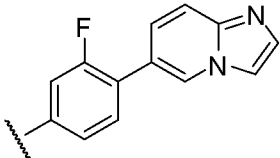
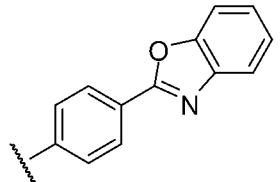
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
76		{1-{1-[(3-氯-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.1
77		{1-{1-[(5-氯-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.1
78		{1-{1-[(3-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	487.1
79		{1-{1-[(4-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	487.1
80		{1-{1-[(5-甲基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	487.1
81		{1-{1-[(3-甲氧基-2-噻吩基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.1
82		{1-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	553.2
83		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3,5-二氟苯甲腈	528.2
84		{1-[1-(3-氯-4-羥基苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	517.1
85		[3-[4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	537.2

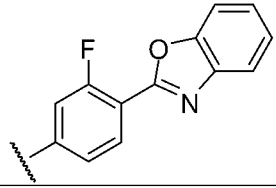
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
86		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	537.2
87		{1-[1-(1-萘甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	517.2
88		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(喹啉-3-基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	518.2
89		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(喹啉-6-基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	518.2
90		{1-[1-(1-苯并噻吩-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	523.2
91		{1-[1-[1-(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	575.1
92		{1-[1-[1-(3-氯-4-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	575.1
93		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	591.1
94		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	591.1
95		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	591.1
96		{1-[1-(1-苯并噻吩-3-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	523.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
97		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[1-(1,2,3,4-四氫萘-2-基羰基)哌啶-4-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.2
98		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{4-(三氟甲基)環己基}羰基)哌啶-4-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	541.2
99		{1-[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.2
100		{1-[1-(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	509.2
101		{1-[1-(環戊基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	459.2
102		{1-[1-(環庚基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	487.2
103		{1-[1-(3-甲氧基環己基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	503.2
104		{1-[1-(4-苯基環己基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	549.2
105		{1-(1-{4-(4-氯苯基)環己基}羰基)哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	583.2
106		6-{4-[4-(3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基)哌啶-1-基]羰基]哌啶-1-基}菸鹼甲腈	576.2
107		{1-(1-{1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	603.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
108		2-{4-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]哌啶-1-基}-6-甲基菸鹼甲腈	590.2
109		{1-[1-(苯基乙醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	481.2
110		{1-[1-[(1-苯基環丙基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.2
111		{1-[1-[(1-(4-氯苯基)環丙基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	541.2
112		{1-[1-[(2,6-二氯苯基)乙醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	549.1
113		{1-[1-(異亞丙基乙醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	523.2
114		{1-[1-(二苯基-4-基羰基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	543.2
115		{1-[1-(3-氟-4-異喹啉-6-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	612.2
116		{1-[1-(2,6-二氟-4-吡啶-3-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	580.2
117		{1-[1-(3-氟-4-吡啶-4-基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	562.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
118		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2'- 氟 二 苯 基 -4- 甲 腈	586.2
119		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2',3- 二 氟 二 苯 基 -4- 甲 腈	604.2
120		{1-[1-(2- 氟 -4- 吡 啶 -3- 基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	562.2
121		{1-[1-[4- 氟 -3-(1,3- 噻 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	568.1
122		{1-[1-[3- 氟 -4-(1,3- 噻 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	568.1
123		{1-[1-(3- 氟 -4- 吡 啶 -3- 基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	562.2
124		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2'- 氟 二 苯 基 -2- 甲 腈	586.2
125		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2'- 氟 二 苯 基 -3- 甲 腈	586.2
126		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基] 二 苯 基 -4- 甲 腈	568.2
127		(3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基)-1H- 吡 啶 -1-基]-1-{1-[(2,3',4'- 三 氟 二 苯 基 -4-基) 羰 基] 哌 啶 -4-基} 三 亞 甲 亞 胺 -3-基) 乙 腈	597.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
128		4'-[(4-{3-(氟 甲 基)-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -1-基} 哌 啶 -1-基) 羰 基]-2',5- 二 氟 二 苯 基 -3-甲 腈	604.2
129		{1-[1-(3- 氟 -4- 喹 啉 -5-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
130		{1-[1-(3- 氟 -4- 異 喹 啉 -5-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
131		{1-[1-(3- 氟 -4- 異 喹 啉 -8-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
132		{1-[1-(3- 氟 -4- 喹 啉 -8-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
133		{1-[1-(3- 氟 -4- 異 喹 啉 -7-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
134		{1-[1-(3- 氟 -4- 喹 啉 -7-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	612.2
135		{1-[1-(3- 氟 -4- 咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -6-基 苯 甲 酰 基) 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	601.2
136		{1-[1-[4-(1,3- 苯 并 噁 唑 -2-基) 苯 甲 酰 基] 哌 啶 -4-基]-3-[4-(7H- 吡 咯 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4-基)-1H- 吡 啶 -1-基]三 亞 甲 亞 胺 -3-基} 乙 腈	584.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
137		{1-{1-[4-(1,3- 苯并咪唑-2-基)-3-氟苯 甲醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞 甲亞胺-3-基}乙腈	602.2

範例3的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.26 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.34 (m, 2H) 。

範例9的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.25 (m, 2H) 。

範例15的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.26 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.33 (m, 2H) 。

範例18的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.03 (brs, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.32 (m, 2H) 。

範例25的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.09 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.19 (m, 2H) 。

範例30的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.08 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.60 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J=3.60 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.17 (m, 2H) 。

範例36(TFA鹽)的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.01-4.85(m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.32 (m,2H) 。

範例37(TFA鹽)的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.34-4.82 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.39 (m,1H), 2.91 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.17 (m,2H) 。

範例38(TFA鹽)的 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73

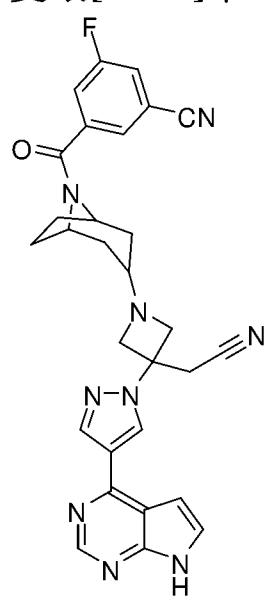
(s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 4.34-4.82 (m, 2H), 3.76 (s, 7H), 3.38 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)。
範例39(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.36-5.07 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.27 (m, 2H),
範例40(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 3.98-4.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m,1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.29 (m, 2H)。
範例59 (TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.95 (m, 3H), 2.51 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.31 (m, 3H)。
範例60 (TFA鹽) 的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.92 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。
範例68的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.11 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.15 (dd, 2H), 6.98 (dd, 2H), 6.80 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (s 2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。
範例69 (TFA鹽) 的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.04 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。
範例70 (TFA鹽) 的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.35 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.36 (m, 2H)。
範例72的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.08 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J=3.0 Hz),7.47 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.00 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J=3.30 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.69 (m, 5H), 3.49 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
範例73的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.15 (brs, 1H), 8.76 (s,1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=3.60 Hz),7.39 (d, 1H, J=1.80 Hz), 7.00 (d, 1H, J=3.90 Hz),6.80 (t, 1H, J=1.2 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (m, 2H)。
範例74的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H),

7.54 (d, 1H, J=3.60 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J=3.90 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H) °
範例75的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J=5.40 Hz), 7.54 (d, 1H, J=3.60 Hz), 7.00 (d, 1H, J=3.90 Hz), 6.95 (d, 1H, J=5.70 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H, J=8.1 Hz), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.16 (m, 2H) °
範例76的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.07(s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.05 (d,1H), 6.99 (dd, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.46 (m, 1H) 1.65 (m, 2H), 1.17 (m, 2H) °
範例77的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.07 (m,1H), 6.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (m, 2H) °
範例78的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) °
範例79的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.15 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H) °
範例80的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H) °
範例81的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.07 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.14 (m, 2H) °
範例82的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.89 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) °
範例83的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.01 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, 2H), 7.53 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (m, 2H) °
範例85的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.09 (brs, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (d,

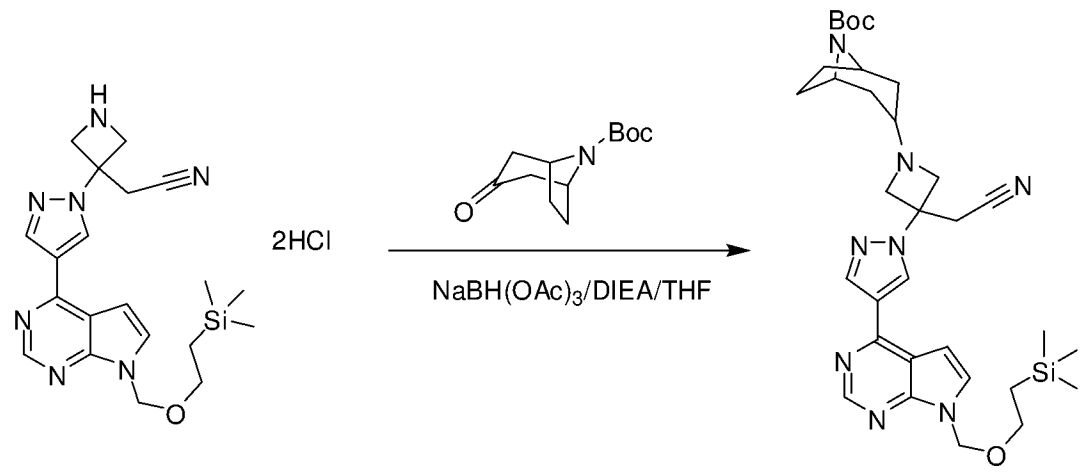
2H), 3.54 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (s 2H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 2H) °
範例86的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.01 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (s 2H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) °
範例90(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.33 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.31 (s 2H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.39 (m, 2H) °
範例91的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.27 (m, 2H) °
範例92的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.12 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.28 (m, 2H) °
範例93的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.29 (m, 2H) °
範例94的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.30 (m, 2H) °
範例95的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.12 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.31 (m, 2H) °
範例96的1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J=3.60 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.90 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.16 (m, 2H) °
範例100的1H NMR (400 MHz, CDCl3) : δ 10.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (dd, J1=3.5 Hz, J2=2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J1=2.4 Hz, J2=1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.16 (t, J=11.5 Hz, 1H), 3.02 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (9m, 2H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.31 (m, 2H) °

範例129(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.50 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.43 (m, 2H) °
範例130(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.50 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.43 (m, 2H) °
範例131(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (m, 2H) °
範例132(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.40 (m, 2H) °
範例133(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.33 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.39 (m, 2H) °
範例134(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.40 (m, 2H) °
範例136(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.31 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.37 (m, 2H) °
範例137(TFA鹽)的1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.32 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.87 (dd, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.12 (dd, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.37 (m, 2H) °

範例138. 3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羧基]-5-氟苯甲腈



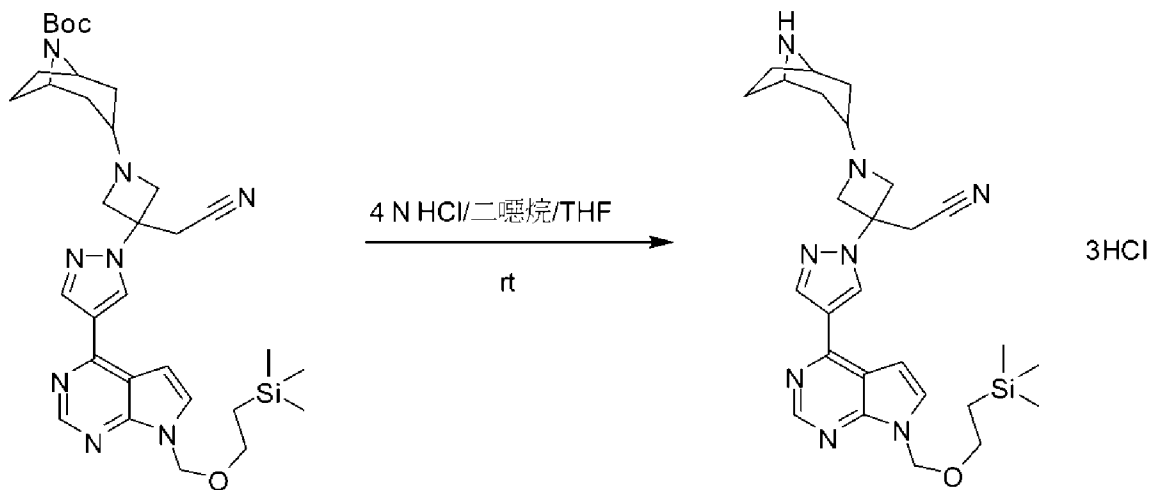
步驟A：3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基] 甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯



將 3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.3 g, 6.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(4.4 mL, 25 mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.2 g, 10 mmol)加至在THF(30 mL)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽(2.6 g, 6.3 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並

藉由加入20 mL的鹽水而淬熄。以EtOAc萃取該溶液。通過無水Na₂SO₄乾燥該萃取物。移除溶劑之後，藉由combiflash管柱純化該殘餘物，以於己烷中的30-80% EtOAc洗提，以產生該想要的產物3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯。LC-MS: 619.3 (M+H)⁺.

步驟B：{1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽



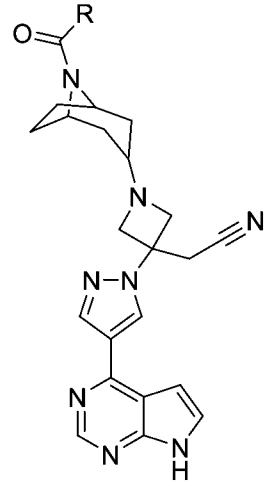
將在二噁烷(3 mL)中的4 N HCl溶液加至在THF(3 mL)中的3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(123 mg, 0.2 mmol)溶液中。於室溫下攪拌2小時之後，濃縮該溶液。所獲得的殘餘物使用於下一個反應。LC-MS: 519.3 (M+H)⁺。

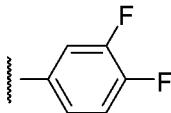
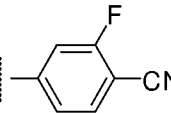
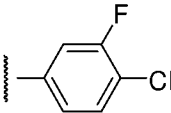
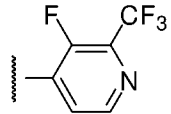
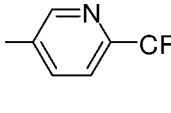
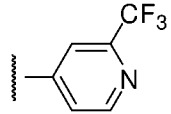
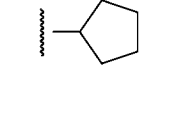
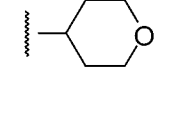
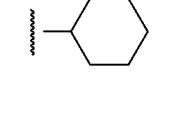
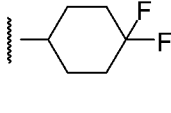
步驟C：3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羰基]-5-氟苯甲腈

將在DMF(3.0 mL)中的{1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-3-[4-(7-{[2-

(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(100.0 mg, 0.193 mmol)、3-氰基-5-氟苯甲酸(31.8 mg, 0.193 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)膦六氟磷酸(93.8 mg, 0.212 mmol)以及三乙胺(0.108 mL, 0.771 mmol)混合物於室溫下攪拌2小時。藉由HPLC純化，提供了為白色粉末的該偶合產物。所發現的LCMS：666.3 (M+1)⁺。將該白色粉末溶解於三氟醋酸(2 mL)以及亞甲基氯(2 mL)中。將所產生的溶液於室溫下攪拌1小時。將該溶劑蒸發至乾燥。於室溫下以甲醇(3 mL)以及乙二胺(0.3 mL, 4 mmol)處理該殘餘物1小時。使用HPLC方法A純化，產生了為TFA鹽的該標題化合物3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羰基]-5-氟苯甲腈。所發現的LCMS：536.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H)。

藉由類似於範例138的方法製備下述化合物。

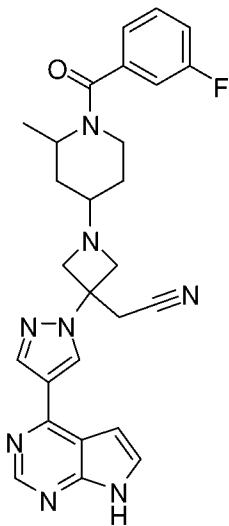


範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
139		{1-[8-(3,4-二氟苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	529.2
140		4-[3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)羰基]-2-氟苯甲腈	536.2
141		{1-[8-(4-氯-3-氟苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	545.1
142		{1-{8-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	580.2
143		[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(8-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]羰基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)三亞甲亞胺-3-基]乙腈	562.2
144		(3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-{8-[2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	562.2
145		{1-[8-(環戊基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	485.2
146		{3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-[8-(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	501.2
147		{1-[8-(環己基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	499.2
148		{1-{8-[(4,4-二氟環己基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	535.2

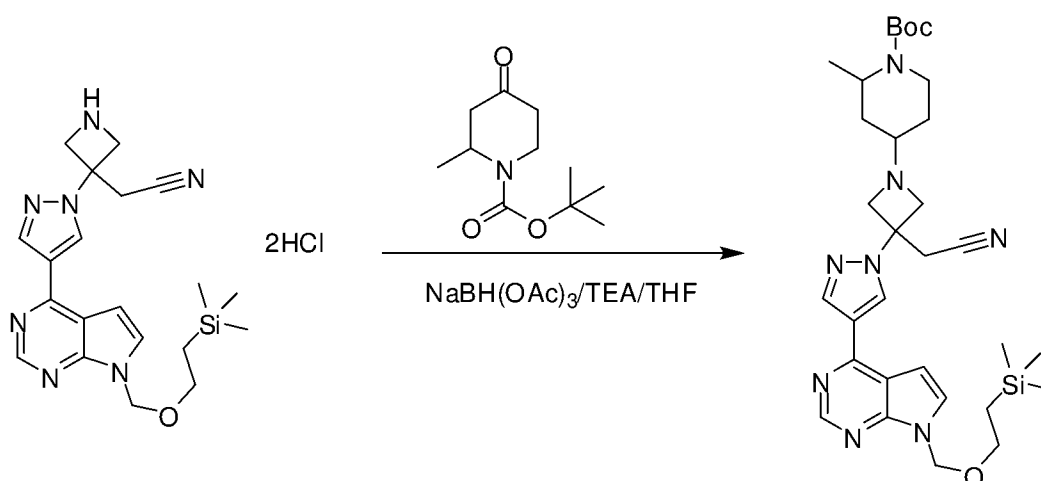
範例139(TFA鹽)的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.93 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.50-5.00 (m, 2H), 3.88 (m,

1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H) °
範例143的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.18 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 1H) °
範例144的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.11 (brs, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.73 9 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (d, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H) °

範例149以及150 ° {1-[1-(3-氟苯甲醯基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈的非鏡像異構物

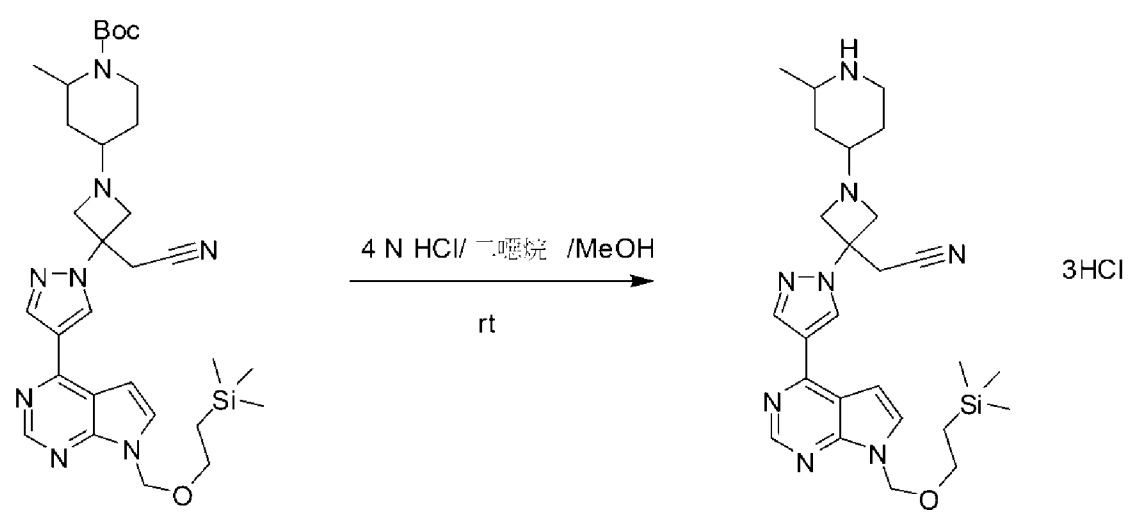


步驟A : 4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基) 乙氧基] 甲基}-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



將N,N-二異丙基乙胺(4.4 mL, 25 mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.2 g, 10 mmol)加至在THF(30 mL)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽(2.6 g, 6.3 mmol)以及2-甲基-4-側氧哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3 g, 6.3 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。加入20 mL的鹽水之後，以EtOAc萃取該溶液。通過無水Na₂SO₄乾燥該萃取物並過濾。移除該溶劑之後，藉由combiflash層析純化該殘餘物，以於己烷中的30-80% EtOAc洗提，以產生2.6 g(81%)的該想要產物4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: 607.3 (M+H)⁺。

步驟B：{1-(2-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



將10 mL在1,4-二噁烷(40 mmol)中的4.0 N氯化氫溶液加至在甲醇(2 mL)中的4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5 g)溶液中。將所產生的溶液於室溫下攪拌一小時。在減壓下移除該溶劑，以產生0.5 g(99%)為白色固體的{1-(2-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。LC-MS: 507.1 (M+H)+。

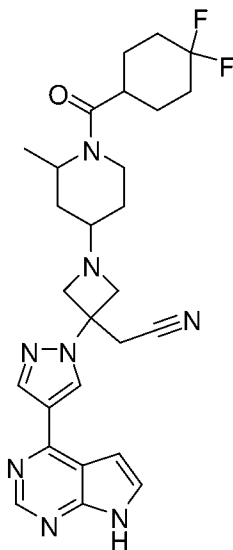
步驟C：{1-[1-(3-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

將3-氟苯甲酸(12.51 mg, 0.0893 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)膦六氟磷酸(53.86 mg, 0.122 mmol)以及三乙胺(0.0396 mL, 0.284 mmol)加至在DMF(3 mL)中的{1-(2-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(40 mg, 0.08 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜以及藉由製備型LC-MS純化，以產生20 mg為白色粉末的{1-[1-(3-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。所發現的

LC/MS : 629.3 (M+H)⁺ 。

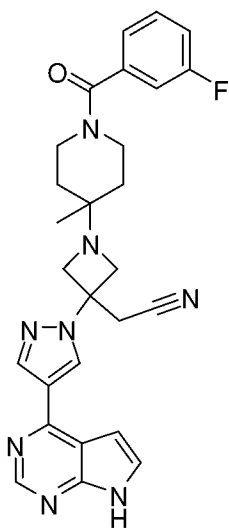
白色粉末(20 mg, 0.03 mmol)溶解於2 mL的三氟醋酸以及2 mL的亞甲基氯中。將該混合物於室溫下攪拌一小時。在減壓下移除該溶劑。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)以及乙二胺(0.03 mL, 0.4 mmol)中。將該混合物於室溫下攪拌一小時。藉由HPLC純化(方法B)，產生了為白色固體之4.5 mg的非鏡像異構物1(範例149)以及4.5 mg的非鏡像異構物2(範例150)。兩種非鏡像異構物為2種鏡像異構物的混合物。所發現的LC/MS：對於兩種非鏡像異構物499.3 (M+H)⁺ 。

範例151. {1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]-2-甲基哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

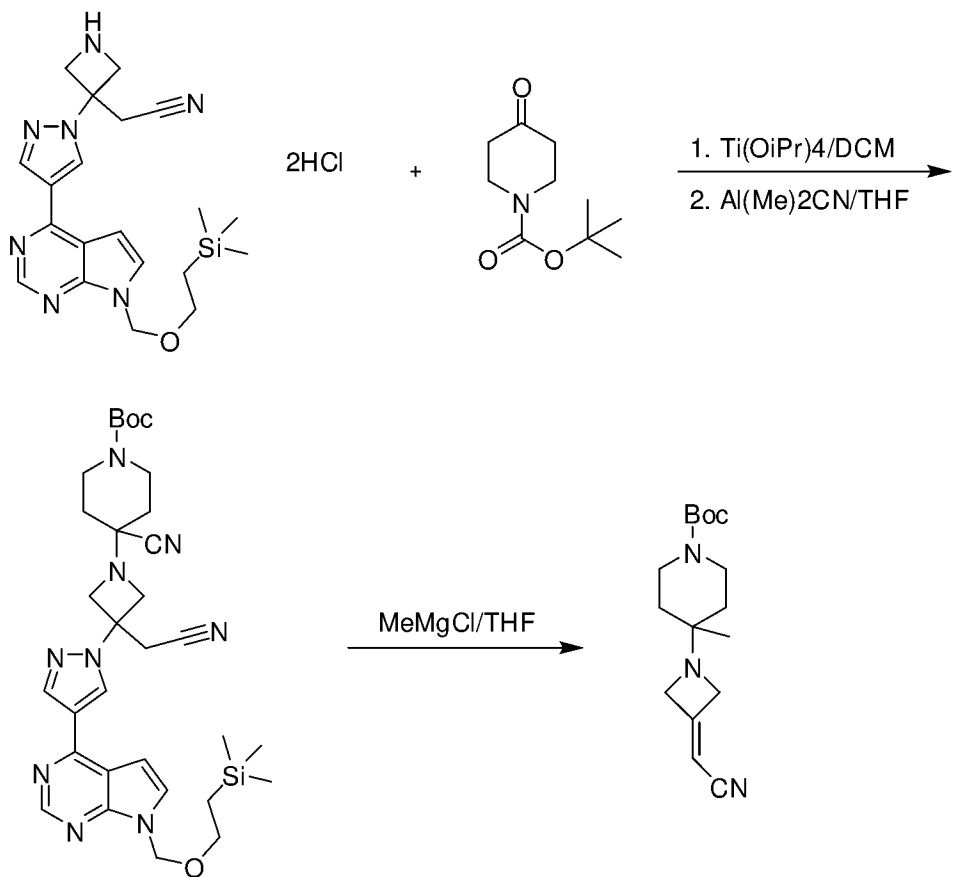


該標題化合物藉由類似於範例149以及150的方法而被製備為4種異構物的混合物。LC-MS: 523.2 (M+H)⁺ 。

範例152. {1-[1-(3-氟苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



步驟A：4-[3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-基]-4- 甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



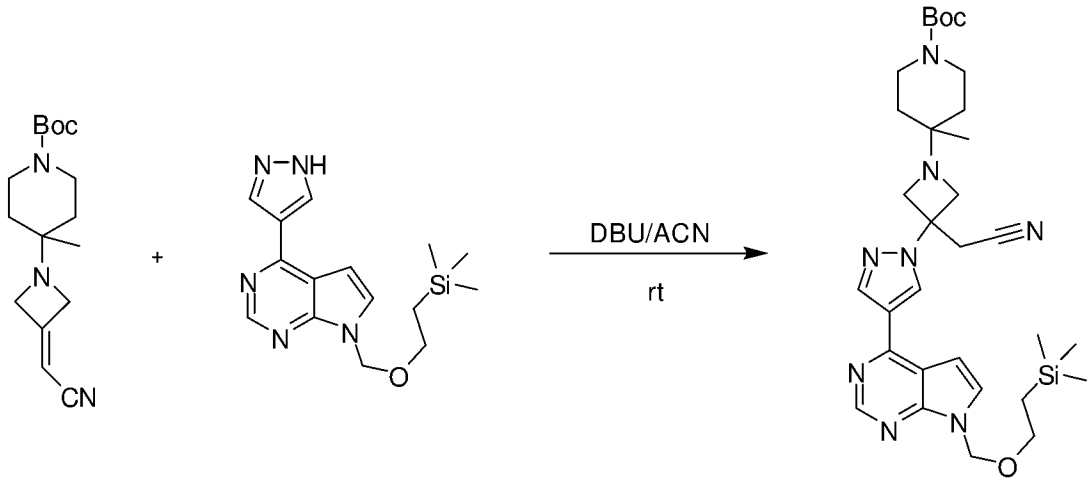
將圓底燒瓶中裝入{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(1.0 g, 2.4 mmol)、4-側氧基-1-哌啶羧酸叔丁酯(0.49 g, 2.4 mmol)、四異丙氧化鈦(0.72 mL, 2.4 mmol)、三乙胺(1.0 mL, 7.3 mmol)以及10 mL的二氯甲烷。將該反應混合物於室溫下攪拌隔夜以及然後旋轉蒸發至乾燥，以產生

油狀殘餘物，其直接使用於下一個步驟。

將上述殘餘物溶解於25 mL的THF中。將在甲苯(8.4 mL, 8.4 mmol)中的1.0 M氰化二乙基鋁溶液加至所產生的溶液中。將該混合物於30°C攪拌5小時。以1 mL的水以及20 mL的EtOAc淬熄該反應，將其攪拌30 min並經由矽藻土過濾。以20 mL的EtOAc清洗該矽藻土。通過Na₂SO₄乾燥該濾液，並將其濃縮至乾燥，以產生1.3 g為無色油狀物的該想要產物。所發現的MS：618 (M+H)⁺。

將該無色油狀物溶解於THF(20 mL)中，並加入在THF(0.45 mL, 1.3 mmol)中的3 M甲基溴化鎂溶液。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。藉由加入15 mL的水以及25 mL的EtOAc而淬熄該反應。攪拌30 min之後，經由矽藻土過濾該溶液。分離該有機層，通過無水Na₂SO₄乾燥以及在減壓下蒸發。藉由HPLC純化，提供了該想要的產物4-[3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: 292.1 (M+H)⁺。

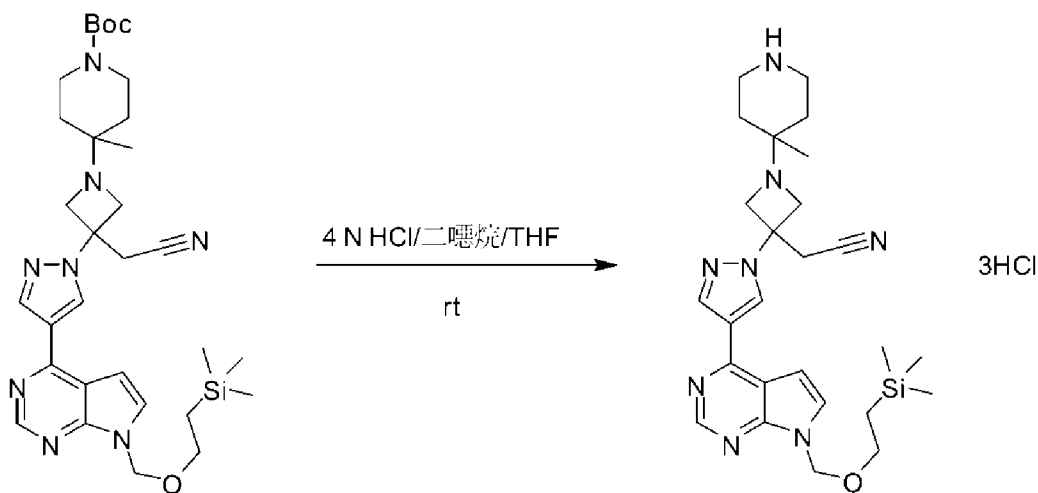
步驟B：4-[3-(氰基亞甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



將4-[3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

(9.17 g, 0.0472 mol)、4-(1H-吡啶-4-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(14.9 g, 0.0472 mol)以及乙腈(300 mL)裝入裝配有置頂式攪拌器、隔膜以及氮入口的2 L圓底燒瓶中。所產生的溶液為異質的。於室溫下經由注射器在3分鐘的期間內將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(8.48 mL, 0.0567 mol)分批地加至該溶液中。該溶液緩慢地變成均質且變黃。允許該反應物於室溫下攪拌3小時。在旋轉蒸發器濃縮該溶液，以移除~150 mL的乙腈。加入100 mL的EtOAc以及100 mL的20%鹽水之後，分離該有機相。以150 mL的EtOAc萃取該水層。通過MgSO₄乾燥所結合的有機相，將其過濾以及濃縮，以產出橘色油狀物。藉由快速層析純化(150克的二氧化矽，60%EtOAc/己烷，裝有CH₂Cl₂)，產出了為白色泡沫的該標題化合物。LC-MS: 607.2 (M+H)⁺。

步驟C：{1-(4-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



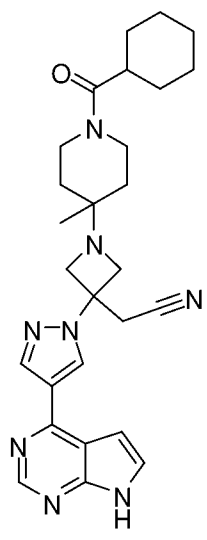
將在二噁烷(2 mL)中的4 N HCl溶液加至在THF(2 mL)中的4-{3-(氘甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(30 mg, 0.05 mmol)溶液中。於室溫下攪拌2小時之後，在減壓下蒸發該反應混合

物，以產生該標題化合物(31 mg, 99%)，其使用於下一個反應。所發現的 LC-MS : 507.2 (M+H)⁺。

步驟D : {1-[1-(3-氟苯甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

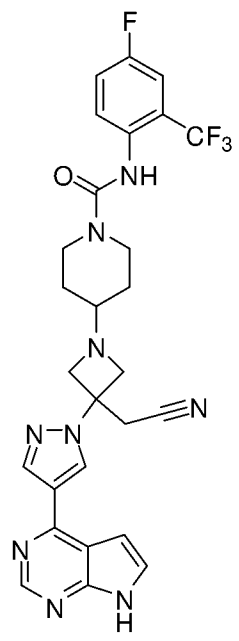
將苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)膦六氟磷酸(45 mg, 0.10 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.041 mL, 0.24 mmol)以及3-氟苯甲酸(11 mg, 0.079 mmol)加至在DMF(3 mL)中的{1-(4-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(40 mg, 0.08 mmol)溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌隔夜。藉由HPLC純化，提供了為白色粉末的該想要中間產物，其然後以TFA(1 mL)以及DCM(1 mL)於室溫下處理1小時。移除該溶劑之後，以在甲醇(5 mL)中的乙二胺(1 mL)處理該殘餘物2小時。使用HPLC方法A純化，提供了為TFA鹽的該最終產物{1-[1-(3-氟苯甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。所發現的LC-MS : 499.3 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 8.81-9.11 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.5-4.85 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。

範例153. {1-[1-(環己基羧基)-4-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



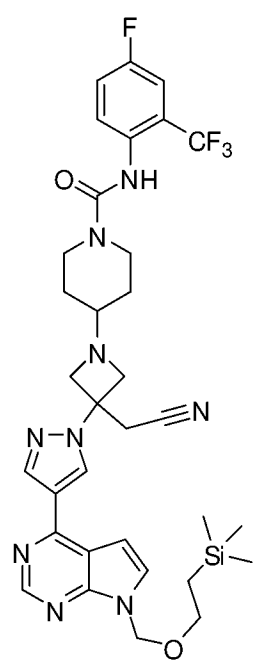
藉由類似於範例152的方法製備該標題化合物，並使用HPLC方法A純化而獲得TFA鹽。LC-MS: 487.2 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (s, 1H), 8.81-9.11(m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.40-4.85 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.63 (m, 10H), 1.43 (s, 3H), 1.12-1.28 (m, 6H)。

範例154. 4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



步驟A：4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



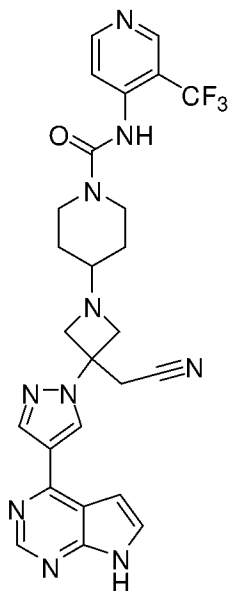
將三乙胺(0.29 g, 2.8 mmol)以及4-氟-1-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯(190 mg, 0.95 mmol)加至在四氫呋喃(30 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(500 mg, 1 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌1小時。在減壓下移除該溶劑。藉由combi-flash使用30-100% EtOAc/己烷純化，產生了為粉末的4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺。LC-MS: 698.1 (M+H)+。

步驟B：4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺

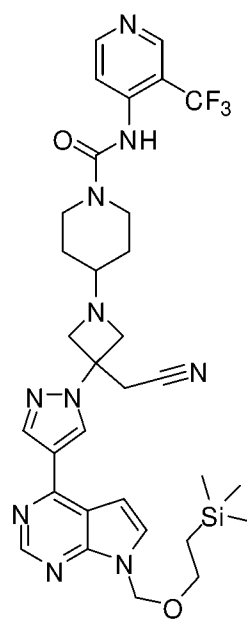
將4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)

苯基]哌啶-1-甲醯胺(210 mg, 0.3 mmol)溶解於在亞甲基氯(20 mL)中的50 M三氟醋酸溶液中。於室溫下攪拌一小時之後，在減壓下移除該溶劑。將該殘餘物溶解於甲醇(20 mL)以及乙二胺(1.0 g, 17 mmol)中。於室溫下攪拌一小時之後，藉由HPLC純化(方法B)該混合物，以產生為白色粉末的4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺。LC-MS: 568.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.01(d, J=3.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.67 (d, J=8 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.92(m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

範例155. 4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺



步驟A：4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基) 乙氧基] 甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺



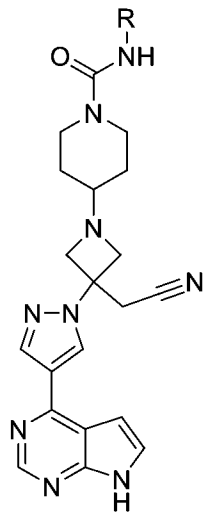
將4-(三氟甲基)吡啶-3-胺(15.6 mg, 0.0963 mmol)、THF(2 mL)、在
甲苯(0.50 mL, 1 mmol)中的20 M光氣溶液以及三乙胺(0.017 mL, 0.12
mmol)裝入20 mL小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌一小時並濃縮。將{1-
哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-
4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(40 mg, 0.08
mmol)、THF(2 mL)以及三乙胺(0.025 g, 0.24 mmol)加入該小瓶中。將該
混合物攪拌兩個小時，並以HPLC純化，以產生為白色固體的4-{3-(氰甲
基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-
1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯
胺。LC-MS: 681.3 (M+H)+。

步驟B：4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]
三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺

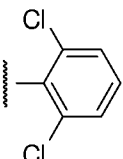
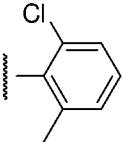
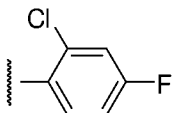
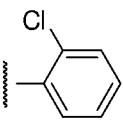
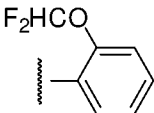
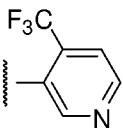
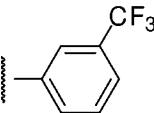
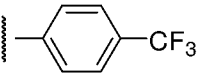
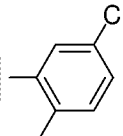
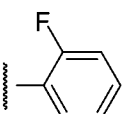
將4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-
4-基]哌啶-1-甲醯胺(56 mg, 0.1 mmol)、三氟醋酸(1.5 mL, 19 mmol)以及
亞甲基氯(1.5 mL)裝入20 mL小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌1小時，

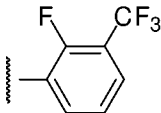
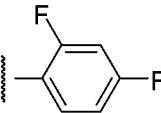
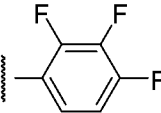
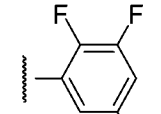
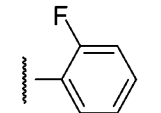
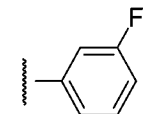
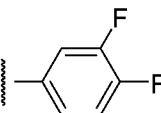
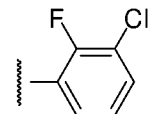
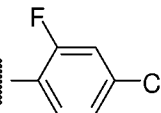
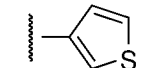
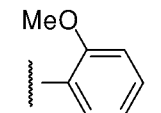
並在真空中濃縮。將該殘餘物溶解於包含20%乙二胺的3 mL甲醇溶液中。於室溫下攪拌1小時之後，HPLC純化(方法B)產生了該標題化合物4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺。LC-MS: 551.2 (M+H)+。

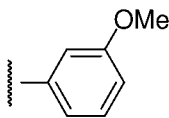
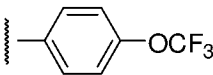
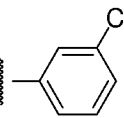
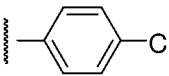
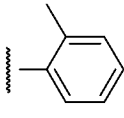
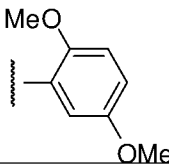
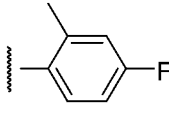
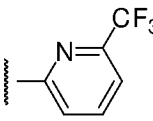
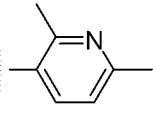
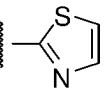
藉由類似於範例154或範例155的方法製備下述化合物。

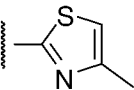
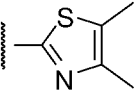
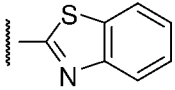
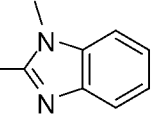
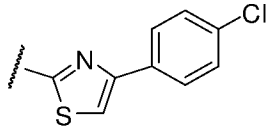
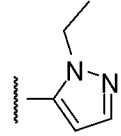
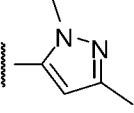
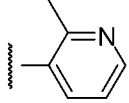
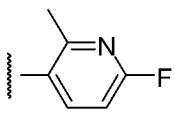
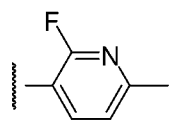


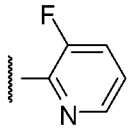
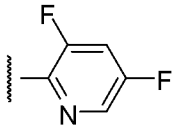
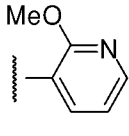
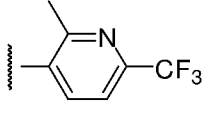
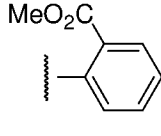
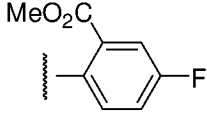
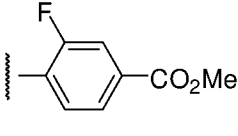
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
156		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	518.2
157		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
158		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	566.2
159		N-(4-溴-3-噻吩基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	566.1 568.1

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
160		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二氯苯基)哌啶-1-甲醯胺	550.1
161		N-(2-氯-6-甲基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	530.1
162		N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	534.1
163		N-(2-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	516.2
164		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-(二氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	548.2
165		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	551.2
166		4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
167		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
168		N-(5-氯-2-甲基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	530.2
169		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	500.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
170		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	568.2
171		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	518.2
172		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,3,4-三氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	536.2
173		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	536.2
174		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	518.2
175		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	518.2
176		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	518.2
177		N-(3-氯-2-氟苯基)-4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	534.1
178		N-(4-氯-2-氟苯基)-4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	534.1
179		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-3-噻吩基哌啶-1-甲醯胺	488.1
180		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺	512.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
181		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺	512.2
182		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	566.2
183		N-(3-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	516.1
184		N-(4-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	516.1
185		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺	496.2
186		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,5-二甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺	542.2
187		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺	514.2
188		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺	551.2
189		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2,6-二甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	511.2
190		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-1,3-噻唑-2-基哌啶-1-甲醯胺	489.1

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
191		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺	503.1
192		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺	517.2
193		N-1,3-苯并噻唑-2-基-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	539.1
194		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺	536.2
195		N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-甲醯胺	599.1
196		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲醯胺	500.2
197		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲醯胺	500.2
198		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	497.2
199		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	515.2
200		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-氟-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	515.2

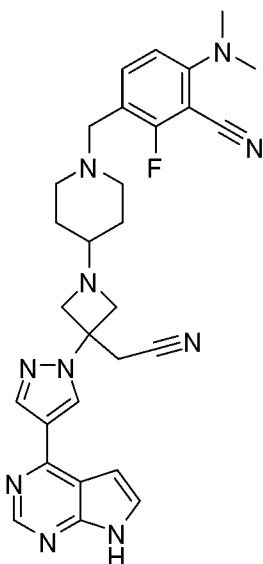
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
201		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺	551.2
202		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺	501.2
203		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺	519.2
204		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	513.2
205		4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	565.2
206		2-{[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯	540.2
207		2-{[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}-5-氟苯甲酸甲酯	558.2
208		4-{[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)羰基]胺基}-3-氟苯甲酸甲酯	558.2

範例156的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) 。
範例157的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.01(d, J=3.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H) 。
範例158的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d,

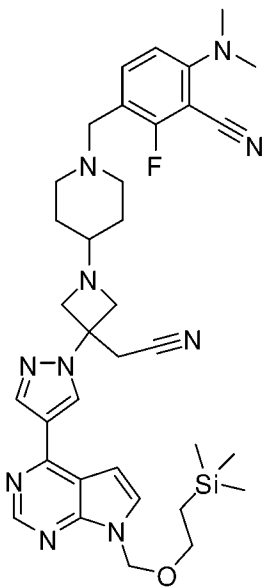
1H), 3.81 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
範例159的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd., 1H), 7.00 (d, 1H) 6.96 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
範例160的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, , 2H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。
範例161的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
範例162的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (m, , 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。
範例163的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.01(d, J=3.2 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)。
範例164的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。
範例166的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)。
範例167的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)。
範例168的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。

範例169的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.13 (m, 2H) 。
範例170的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H) 。
範例171的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) 。
範例172的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例173的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例174的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.13 (m, 2H) 。
範例175的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例176的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例181的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.17 (m, 2H) 。
範例184的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.99 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例185的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H),

8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) °
範例186的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, J=7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) °
範例187的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) °
範例188的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J ₁ =3.6 Hz, J ₂ =8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) °
範例189的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) °
範例190的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) °
範例191的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) °
範例196的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.10 (m, 2H) °
範例197的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) °
範例198的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) °



步驟A：3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基] 甲基}-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基] 三亞甲亞胺-1-基} 哌啶-1-基) 甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈



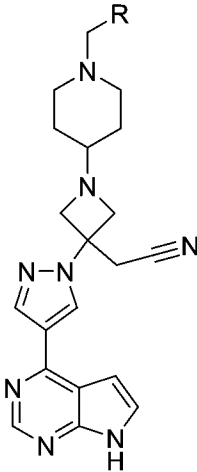
將6-(二甲胺基)-2-氟-3-甲醯基苯甲腈(75.52 mg, 0.3929 mmol)加至在THF(10 mL)以及三乙胺(0.1643 mL, 1.179 mmol)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(200 mg, 0.4 mmol)溶液中。在加入三乙醯氧基硼氫化鈉(249.8 mg, 1.179 mmol)之前，將該溶液於室溫下攪拌30分鐘。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。加入NaHCO₃水溶液以及

EtOAc之後，分離該有機層，以鹽水清洗，通過無水Na₂SO₄乾燥以及濃縮。藉由HPLC純化，提供了150 mg為白色固體的該產物3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈。LC/MS: 669.2 (M+H)⁺。

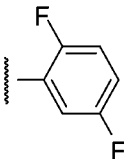
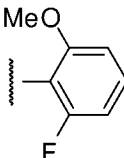
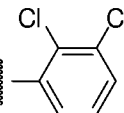
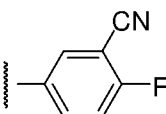
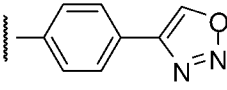
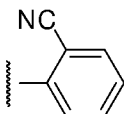
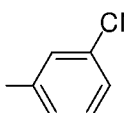
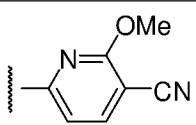
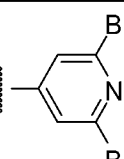
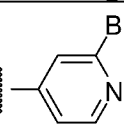
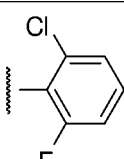
步驟B：3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈

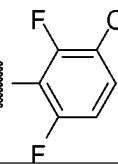
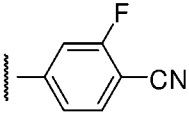
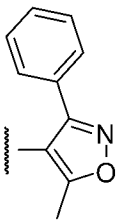
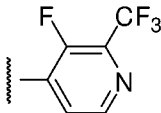
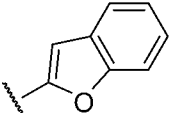
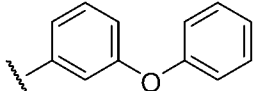
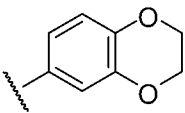
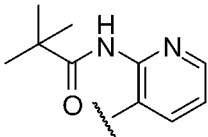
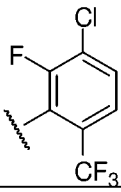
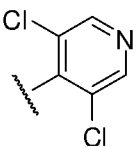
將3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈(56 mg, 0.1 mmol)、三氟醋酸(1.5 mL)以及亞甲基氯(1.5 mL)加入反應小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌1小時，並在真空中濃縮。將該殘餘物溶解於5 mL包含20%乙二胺的甲醇溶液中。於室溫下攪拌1小時之後，藉由HPLC純化(方法B)該混合物，以產生該標題化合物。LC-MS: 539.2 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

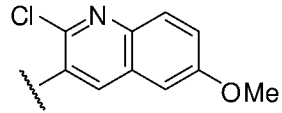
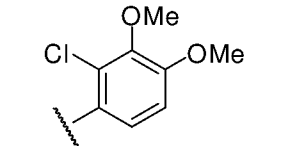
藉由類似於範例209的方法製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
210		{1-[1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
211		{1-{1-[2-氯-5-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	555.1
212		{1-{1-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	539.2
213		{1-{1-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	539.2
214		{1-{1-[2-氯喹啉-3-基]甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	538.2
215		{1-[1-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	489.2
216		{1-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	539.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
217		{1-[1-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	489.2
218		{1-[1-(2-氟-6-甲氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	501.2
219		{1-[1-(2,3-二氯苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.1
220		5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-氟苯甲腈	496.2
221		{1-[1-[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苄基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.2
222		2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]苯甲腈	478.2
223		3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]苯甲腈	478.2
224		6-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-甲氧基菸鹼甲腈	509.2
225		{1-[1-(2,6-二溴吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	610.0 612.0 614.0
226		{1-[1-(2-溴吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	532.0 534.0
227		{1-[1-(2-氯-6-氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	505.1

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
228		{1-[1-(3-氯-2,6-二氟苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	523.1
229		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]-2-氟苯甲腈	496.2
230		{1-{1-[(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	534.2
231		{1-(1-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	540.2
232		{1-[1-(1-苯并呋喃-2-基甲基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	493.2
233		{1-[1-(3-苯氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	545.2
234		{1-[1-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	511.2
235		N-{4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}-2,2-二甲基丙醯胺	553.2
236		{1-{1-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苄基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	573.1
237		{1-{1-[(3,5-二氯吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	522.1

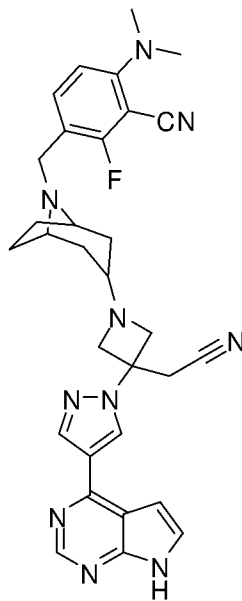
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
238		{1-[1-(2-氯-6-甲氧基喹啉-3-基)甲基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	568.2
239		{1-[1-(2-氯-3,4-二甲氧基苄基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	547.2

範例210的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.15 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.0 (s,1H), 7.60(s,1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (s, 1H),7.00 (d, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m,2H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) 。
範例211的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.15 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.0 (s,1H), 7.60(d,1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.645 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例212的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67(m,1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.645 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 。
範例213的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.17 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61(m, 3H), 7.06 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.14 (m, 2H) 。
範例214的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07(m, 2H), 7.93(m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64(m,1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (m, 2H) 。
範例215的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(m,1H), 7.02 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.21 (m, 2H) 。
範例216的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.15 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(m, 4H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) 。
範例218的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (d, 2H), 3.43(m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (m, 2H) 。

範例220的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.21 (m, 2H) °
範例221的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.45 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (m, 2H) °
範例222的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.61(s, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H) °
範例223的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.70 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H) °
範例227的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.26 (m, 2H) °
範例228的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.13 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.55 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (t, 2H), 1.63 (d, 2H), 1.15 (m, 2H) °
範例229的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.20 (m, 2H) °
範例230的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88(m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (t, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.19 (m, 2H) °
範例232的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.05 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 2H) °
範例233的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) °

範例234的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.63 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 3.62 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) 。
範例235的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.08 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 9H) 。
範例236的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) 。
範例237的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) 。

範例240. 3-[(3-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈

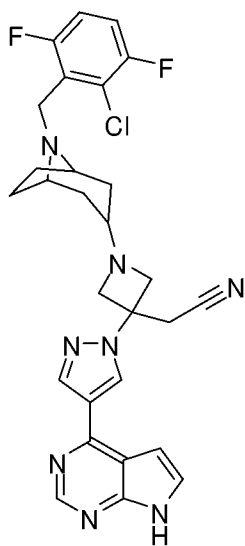


將6-(二甲胺基)-2-氟-3-甲醯基苯甲腈(17.2 mg, 0.089 mmol)以及三乙胺(0.034 mL, 0.24 mmol)加至在THF(2mL)中的{1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(40 mg, 0.08mmol)溶液中。

在加入三乙醯氧基硼氫化鈉(51.6 mg, 0.24 mmol)之前，將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。以NaHCO₃水溶液以及EtOAc激發所產生的溶液。以鹽水清洗該有機層，通過Na₂SO₄乾燥以及在減壓下濃縮。以酸性製備型LCMS純化，提供了25 mg(41.6%)的想要的中間產物3-[(3-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈。所發現的LC/MS：695.3 (M+H)⁺。

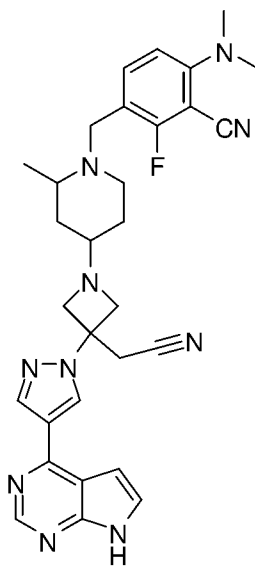
將上述白色固體(25 mg, 0.036 mmol)溶解於在亞甲基氯(2 mL, 100 mmol)中的50 M三氟醋酸溶液中。將該混合物於室溫下攪拌一小時，並在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL, 50 mmol)以及乙二胺(0.03 mL, 0.4 mmol)中。於室溫下攪拌一小時之後，以HPLC(方法B)純化該混合物，以產生約10 mg(50%)為白色固體的該標題化合物。所發現的LC/MS：565.3 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)。

範例241. {1-[8-(2-氯-3,6-二氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



藉由類似於範例 240 的方法製備該標題化合物。LC-MS: 549.1 (M+H)+。

範例 242 以及 243. 3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈的非鏡像異構物

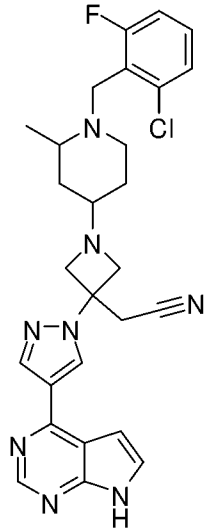


將6-(二甲胺基)-2-氟-3-甲醯基苯甲腈(17.16 mg, 0.0893 mmol)以及三乙胺(0.034 mL, 0.244 mmol)加至在THF(2 mL)中的{1-(2-甲基哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(40 mg, 0.08 mmol)溶液中。在加入三乙醯氧基硼氫化鈉(51.62 mg, 0.244 mmol)之前，將該溶液於室溫下攪

拌30 min。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。以NaHCO₃水溶液以及EtOAc淬熄所產生的混合物。分離該有機層，並以鹽水清洗，通過Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。以酸性製備型LCMS純化該殘餘物，以提供25 mg(47%)為白色固體的該中間產物3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}-2-甲基哌啶-1-基)甲基]-6-(二甲胺基)-2-氟苯甲腈。所發現的LC/MS：683.2 (M+H)⁺。

將上述白色固體粉末(25 mg, 0.037 mmol)溶解於2 mL的三氟醋酸以及2 mL的亞甲基氯中。將該混合物於室溫下攪拌一小時。在減壓下移除該溶劑。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)以及乙二胺(0.03 mL, 0.4 mmol)中。於室溫下攪拌一小時之後，以HPLC(方法B)純化該混合物，以產生為白色固體的該想要的兩個產物範例245以及範例246：範例245(7 mg)為HPLC上快速移動的非鏡像異構物，以及範例246(7 mg)為HPLC上緩慢移動的非鏡像異構物。所發現的LC/MS：對於兩種異構物553.2 (M+H)⁺。

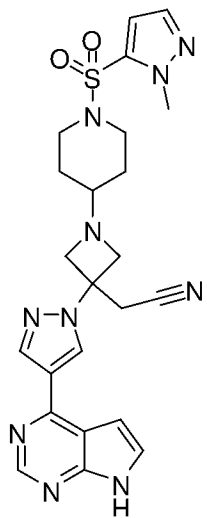
範例244以及245. {1-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈的非鏡像異構物



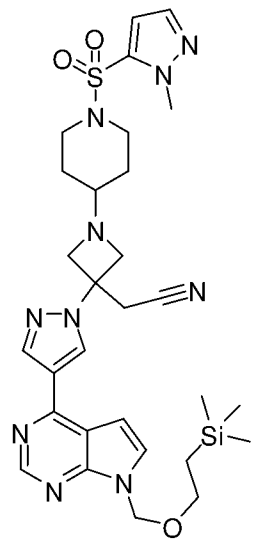
第 179 頁(發明說明書)

藉由類似於範例242以及243的方法製備該標題化合物。範例247為HPLC上快速移動的非鏡像異構物，以及範例248為HPLC上緩慢移動的非鏡像異構物。所發現的LC/MS：對於兩種異構物519.2 (M+H)+。

範例246. {1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



步驟A：{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡並咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



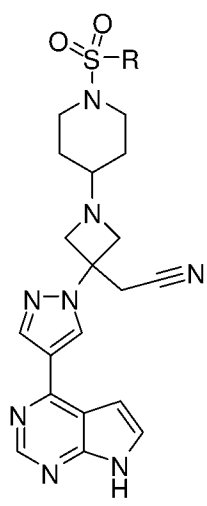
將在THF(10.0 mL)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽

(44.4 mg, 0.108 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-磺醯氯(19.6 mg, 0.108 mmol)以及三乙胺(0.0412 mL, 0.296 mmol)混合物於室溫下攪拌2小時。在矽膠管柱上純化，提供了該想要的產物{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈}。產量：58.8%。LC-MS: 637.3 (M+H)+。

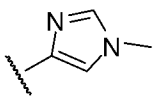
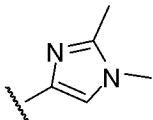
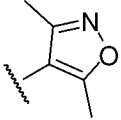
步驟B：{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

將三氟醋酸(1.5 mL)加至在亞甲基氯(1.5 mL)中的{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(56 mg, 0.1 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時，並在真空中濃縮。將該殘餘物溶解於2 mL包含20%乙二胺的甲醇溶液中。於室溫下攪拌1小時之後，藉由HPLC純化(方法B)該混合物，以產生20 mg(64.5%)的{1-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈}。LC-MS: 507.2 (M+H)+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.08 (brs, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

藉由類似於範例246的方法製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
247		2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈	528.1
248		3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈	528.1
249		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]苯甲腈	528.1
250		5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-基)磺醯基]-2-(二甲胺基)苯甲腈	571.2
251		{1-[1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.2
252		{1-[1-(環己基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	509.2
253		{1-[1-(環戊基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	495.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
254	Me	{1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	441.1
255	Et	{1-[1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	455.1
256		{1-[1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	467.1
257		{1-[1-(異丙基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	469.2
258		{1-[1-[(1-甲基-1H-咪唑1-4-基)磺醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	507.2
259		{1-[1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑1-4-基)磺醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	521.2
260		{1-[1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈	522.2

範例250(TFA鹽)的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.39 (m, 3H)。

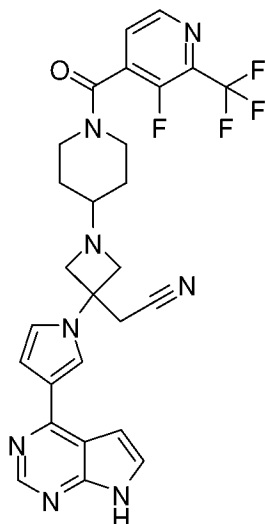
範例251的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12.28 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)。

範例252的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.03 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.35-0.95 (m, 6H)。

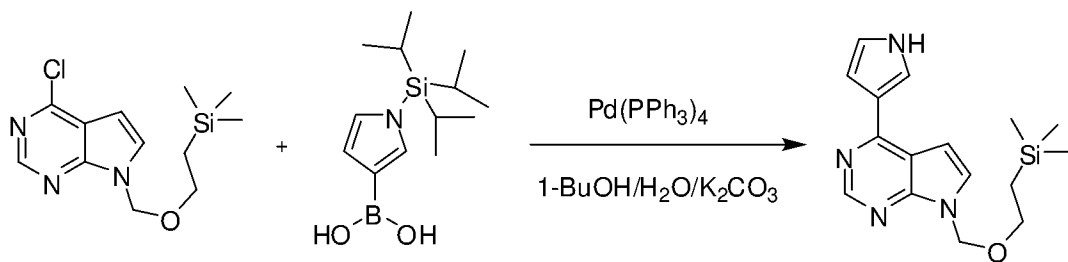
範例253的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.35 (s,

2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.22 (m, 2H)。
範例254的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

範例261. {1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



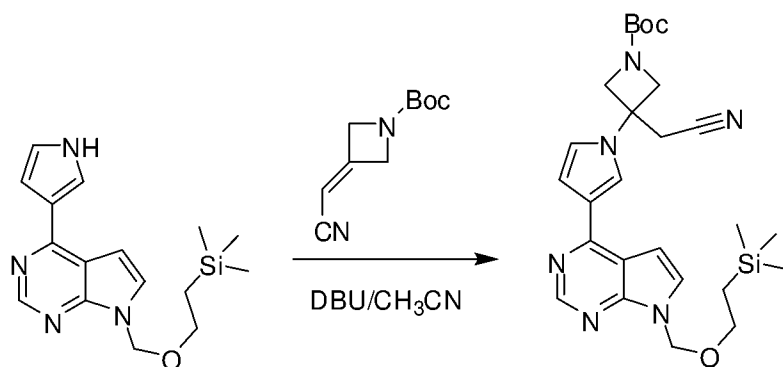
步驟A : 4-(1H-吡咯-3-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



將4-氯-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.00 g, 3.52 mmol)、1-丁醇(25.0 mL)、[1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯-3-基]硼酸(1.41 g, 5.28 mmol)、水(25.0 mL)以及碳酸鉀(1.27 g, 8.8 mmol)裝入100 mL圓底燒瓶中。將此溶液去除氣體4次，每次以氮填充。加入四(三苯基膦)鈀(0)(0.41 g, 0.35 mmol)，並將該混合物去除氣體4次，每次以氮填充。將該反應於100℃攪拌隔夜，並冷卻至室溫。經由矽藻墊過濾

該混合物，並以醋酸乙酯(42 mL)潤洗該矽藻土。結合該濾液，並分離該有機層。以醋酸乙酯萃取該水層。結合該有機萃取物，並以30-70°C的浴溫在真空下濃縮，以產生該標題化合物4-(1H-吡咯-3-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。產量：83%；LC-MS: 315.2 (M+H)⁺。

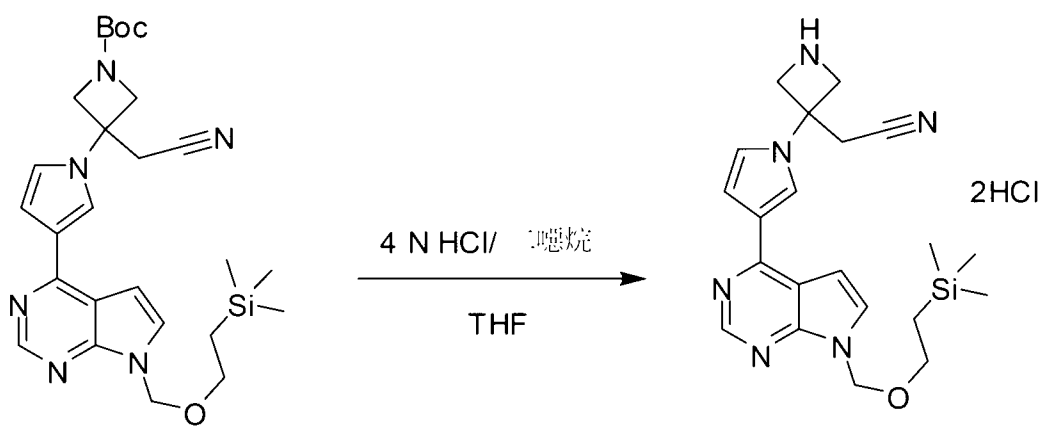
步驟B：3-(氰基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯



將3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(1.8 g, 9.5 mmol)、4-(1H-吡咯-3-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶(3.0 g, 9.5 mmol)以及乙腈(60 mL)裝入裝配有置頂式攪拌器、隔膜以及氮入口的100 mL圓底燒瓶中。所產生的溶液為異質的。於室溫下經由注射器在3分鐘的期間內分批地加入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.4 mL, 9.5 mmol)。該溶液緩慢地變成均質以及變黃色。允許該反應物於室溫下攪拌3小時。藉由旋轉蒸發濃縮該溶液，以移除乙腈。加入EtOAc(100 mL)以及鹽水(100 mL)。分離該有機相，並以3×30 mL EtOAc萃取該水層。通過無水MgSO₄乾燥所結合的萃取物，將其過濾並在真空中濃縮，以產出橘色油狀物，其藉由快速層析純化(120克的二氧化矽，30-55% EtOAc/己烷，裝有CH₂Cl₂)。結合以及濃縮想要的餾分，以產出黃色油狀物，其被放在高真空幫浦，以產生4 g(83%)為白色泡沫的3-

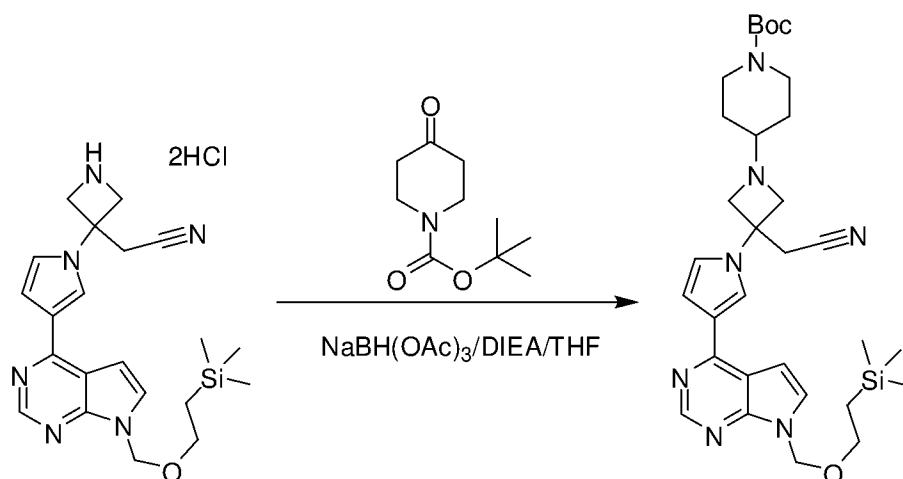
(氰甲基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: [M+H]⁺=509.3。

步驟C：{3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽



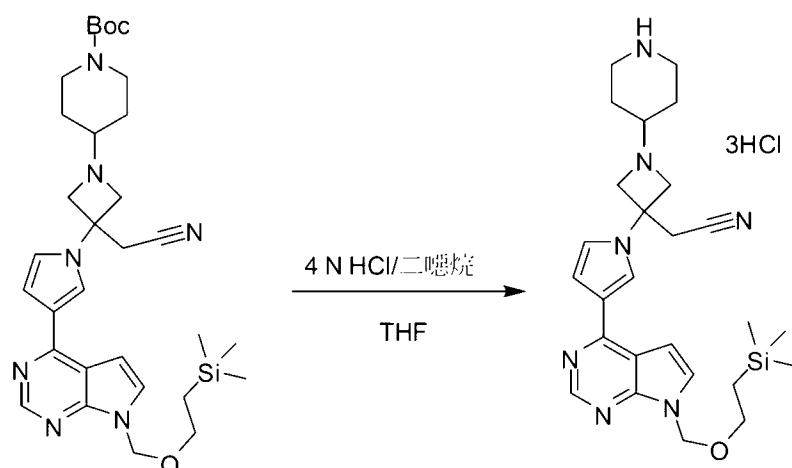
將20 mL在二噁烷中的4 N HCl加至在20 mL的THF中的3-(氰甲基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(4 g, 7.87 mmol)溶液中。於室溫下攪拌1小時之後，在真空中移除該溶劑，以產生3.9 g(99%)的該想要的產物{3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽，其使用於下一個反應。LC-MS: [M+H]⁺=409.3。

步驟D：4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯



將4-側氧基-1-哌啶羧酸叔丁酯(1.4 g, 7.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(6.4 mL, 37 mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(3.1 g, 15 mmol)加至在THF(30 mL)中的{3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈二鹽酸鹽(3.0 g, 7.3 mmol)懸浮液中。將該反應混合物於室溫下攪拌隔夜。加入鹽水(20 mL)以及EtOAc(20 mL)。將該有機相分離，並以EtOAc萃取該水層。通過硫酸鈉乾燥所結合的萃取物，將其過濾以及在真空中蒸發。使用combiflash管柱純化該殘餘物，以於己烷中的20-50%EtOAc洗提，以產生為油狀物的4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯。產量：3.37 g(78%)；LC-MS: [M+H]⁺= 592.3。

步驟E：{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽



4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.3 g, 5.6 mmol) 溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以提供為白色粉末固體的{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽，其使用於下一個反應。產量：99%；LC-MS: $[M+H]^+=492.3$ 。

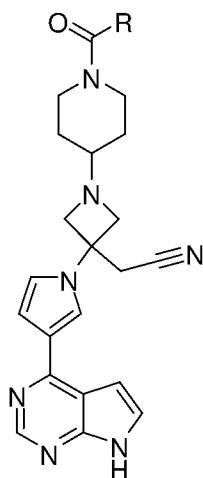
步驟F：{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹼基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

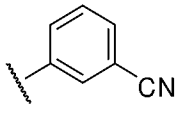
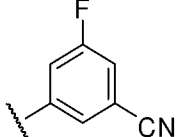
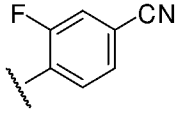
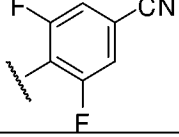
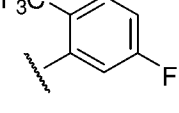
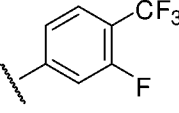
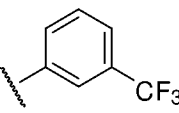
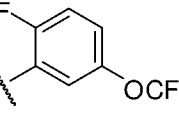
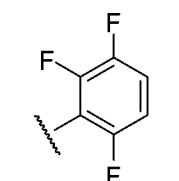
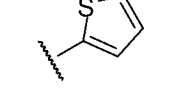
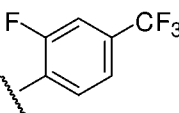
將在DMF(20.0 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈三鹽酸鹽(1.22 g, 2.03 mmol)、3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(460 mg, 2.2 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷六氟磷酸(1.07 g, 2.42 mmol)以及三乙胺(2.0 mL, 14 mmol)混合物於室溫下攪拌隔夜。LS-MS顯示該反應完成。將EtOAc(60 mL)以及飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)加至該反應混合物。於室溫下攪拌10分鐘之後，分離該有機相，並以EtOAc萃取該水層三次。以鹽水清洗所結合的萃取物，通過無水Na₂SO₄乾燥，將其過濾以及在減壓下蒸發。藉由快速層析純化，提供了為白色粉末的{1-

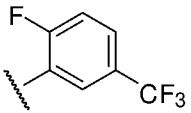
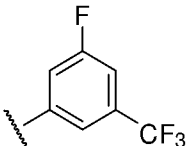
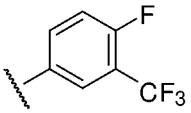
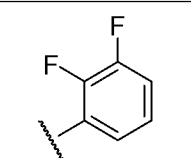
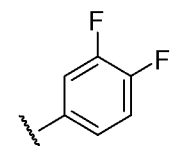
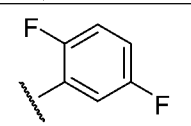
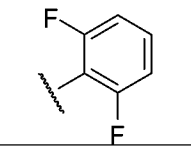
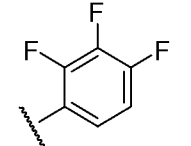
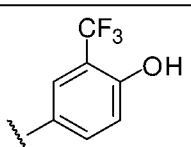
{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。

將該白色粉末溶解於三氟醋酸(5 mL)以及亞甲基氯(5 mL)中。將該混合物於室溫下攪拌2小時，並在真空中濃縮。將該殘餘物溶解於包含20%乙二胺的10 mL甲醇溶液中。於室溫下攪拌1小時之後，HPLC純化(方法B)產生了該標題化合物{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈。LC-MS: 553.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.10 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, J=4.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J₁=2.9 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J₁=3.8 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (dd, J₁=9.1 Hz, J₂=7.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.23 (m, 1H)。

藉由類似於範例261的方法製備下述化合物。



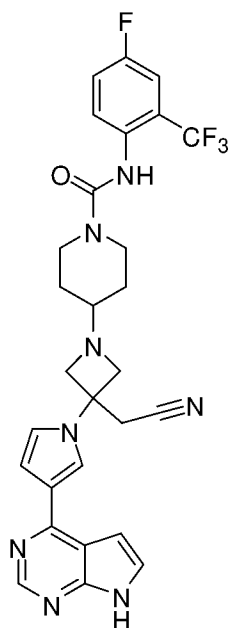
範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
262		3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]苯甲腈	491.2
263		3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-氟苯甲腈	509.2
264		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈	509.2
265		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3,5-二氟苯甲腈	527.2
266		{1-[1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2
267		{1-[1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2
268		(3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-[3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基)乙腈	534.2
269		{1-[1-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	568.2
270		{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2,3,6-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	520.2
271		{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	472.1
272		{1-[1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
273		{1-[1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2
274		{1-[1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2
275		{1-[1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	552.2
276		{1-[1-(2,3-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	502.2
277		{1-[1-(3,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	502.2
278		{1-[1-(2,5-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	502.2
279		{1-[1-(2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	502.2
280		{3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-[1-(2,3,4-三氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	520.2
281		{1-[1-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	568.2
282		{1-[1-[4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	550.2

範例262的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H),

1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).
範例263的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).
範例264的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).
範例265的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.92 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).
範例266的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).
範例267的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
範例269的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.21 (m, 2H).
範例270的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.91 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

範例283. 4-{3-(氟甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



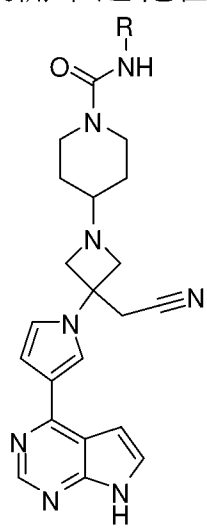
將三乙胺(0.29 g, 2.8 mmol)以及4-氟-1-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯(190 mg, 0.95 mmol)加至在THF(30 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽(500 mg, 1 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌一小時。在減壓下移除該溶劑。使用30-100% EtOAc/己烷而以combi-flash純化，產生了為粉末的該產物。LC-MS: 697.1 (M+H)+。

將上述固體加入在亞甲基氯(20 mL, 1000 mmol)中的50 M三氟醋酸溶液。於室溫下攪拌一小時之後，移除該溶劑。將該殘餘物溶解於甲醇(20 mL)以及乙二胺(1.0 g, 17 mmol)中。於室溫下攪拌一小時之後，以HPLC(方法B)純化該混合物，以產生為白色粉末的4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺。LC-MS: 567.2 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.97 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.14

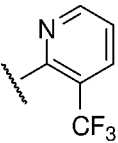
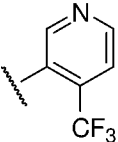
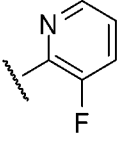
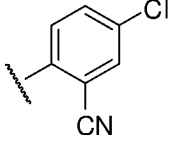
第 193 頁(發明說明書)

(m, 2H)。

藉由類似於範例283的方法製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
284		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	512.2
285		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	564.2
286		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	517.2
287		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2-氰基苯基)哌啶-1-甲醯胺	506.2
288		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺	511.2
289		N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-甲醯胺	533.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
290		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
291		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
292		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺	500.2
293		4-{3-(氰甲基)-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(4-氯-2-氰基苯基)哌啶-1-甲醯胺	540.2

範例284的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.85 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

範例285的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.95 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66(d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

範例286的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (t, J=5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

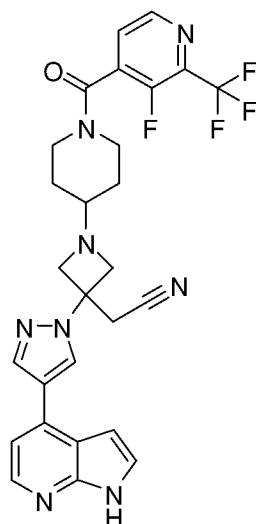
範例288的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.91 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

範例289的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.90 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

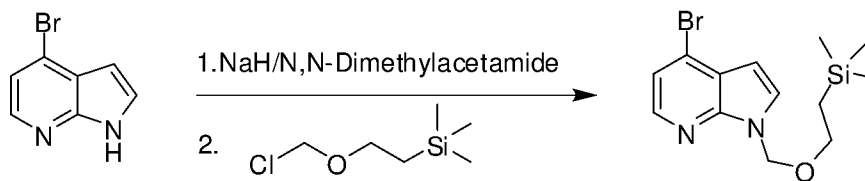
範例290的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.10 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J=9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=10 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

範例291的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).
範例292的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.00 (d, J=9 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

範例294. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

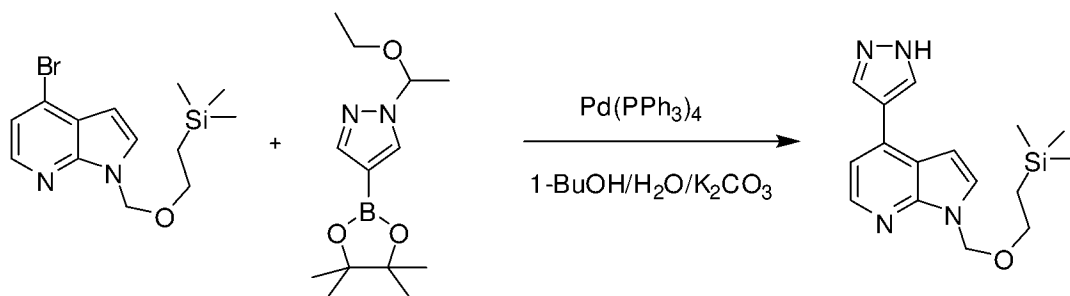


步驟A : 4-溴-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



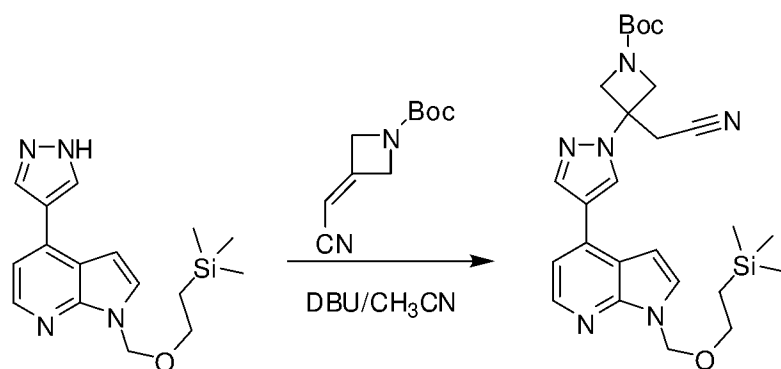
將在DMF(40 mL)中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.0 g, 0.0508 mol)溶液在氮下冷卻至0℃。分批地加入氫化鈉(3.0 g, 0.075 mol)。將該反應物攪拌1小時。對於此混合物，緩慢地加入[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(10.8 mL, 0.061 mol)。於0℃攪拌1小時之後，以水淬熄該反應，並以EtOAc萃取兩次。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，通過無水硫酸鈉乾燥，在減壓下過濾以及濃縮。藉由矽膠層析純化該殘餘物，以0-25% EtOAc/己烷洗提，以提供15.7 g(94.5%)為淡黃色油狀物的該想要的產物。所發現的LC/MS：327.1, 329.1 (M+H)+。

步驟B：4-(1H-吡啶-4-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



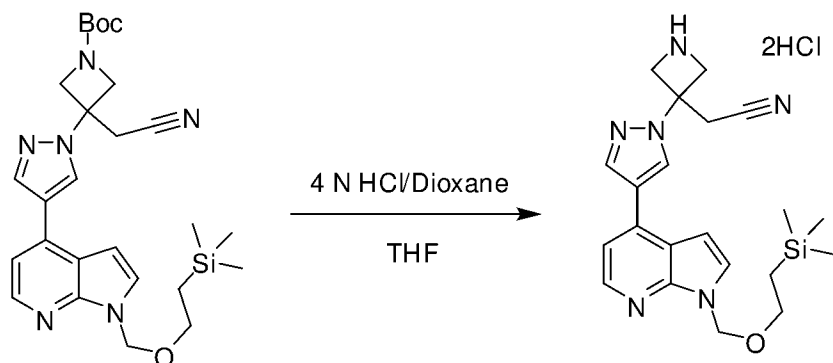
將在1,4-二噁烷(150 mL)以及水(75 mL)中的4-溴-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.70 g, 47.97 mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(14.04 g, 52.77 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(2.772 g, 2.398 mmol)以及碳酸鈉(15.25 g, 143.9 mmol)混合物於110℃攪拌1小時。冷卻至室溫之後，以EtOAc稀釋該混合物，並以水以及鹽水清洗，通過Na2SO4乾燥以及濃縮。藉由在矽膠上快速層析並以10-30% EtOAc/己烷洗提，而純化該殘餘物。將所純化的中間產物溶解於THF(21 mL)、水(90 mL)以及氯化氫(75 mL, 240 mmol)中。將所產生的懸浮液於室溫下攪拌2小時。以6 N NaOH將該混合物調整至pH=9-10。加入己烷(150 mL)。過濾所形成的固體，並以水(3×)清洗，以提供12.9 g(85%)為白色固體的4-(1H-吡啶-4-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。所發現的LC/MS：315.2 (M+H)+。

步驟C：3-(氰甲基)-3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯



將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL, 0.73 mmol)加至在乙腈(5 mL)中的4-(1H-吡啶-4-基)-1-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(230 mg, 0.73 mmol)以及3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(142 mg, 0.73 mmol)溶液中。於室溫下攪拌5分鐘之後，該混合物變成溶液。LC-MS指出該反應完成。蒸發乙腈，並加入醋酸乙酯。以1 N HCl、鹽水清洗該混合物，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾以及濃縮。藉由矽膠層析(0-80% EtOAc/己烷)純化該殘餘物，以產生341 mg為無色油狀物的3-(氰甲基)-3-[4-(1-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯。所發現的LC/MS：509.2 (M+H)⁺。

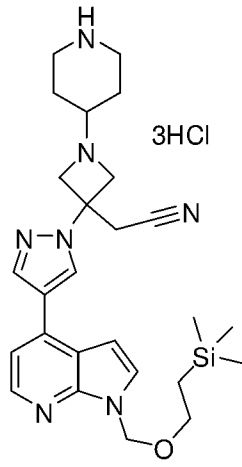
步驟D：{3-[4-(1-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈·2[HCl]



將在1,4-二噁烷(5 mL, 20 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至在THF(5 mL)以及甲醇(5 mL)中的3-(氰甲基)-3-[4-(1-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲

基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(341 mg, 0.67 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生347 mg(100%)為淡黃色固體的{3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈•2[HCl]。所發現的LC/MS：409.2 (M+H)+。

步驟E：{1-哌啶-4-基-3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽



將三乙醯氧基硼氫化鈉(284 mg, 1.34 mmol)加至在THF(10.0 mL)中的{3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈•2[HCl](347 mg, 0.70 mmol)、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯(134 mg, 0.70 mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.467 mL, 2.68 mmol)混合物中。將該混合物於室溫下攪拌2小時，並以鹽水淬熄。以EtOAc萃取(2次)所產生的溶液。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，並通過Na2SO4乾燥。過濾以及蒸發之後，藉由在矽膠上快速層析並以50-100% EtOAc/己烷洗提，而純化該殘餘物。將所純化的中間產物(MS: [M+H]+=592.3)溶解於THF(6 mL)中。將在1,4-二噁烷(6 mL, 24 mmol)中的4.0 M HCl溶液加入該溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生260 mg為淡黃色固體的{1-哌啶-4-基-3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽。

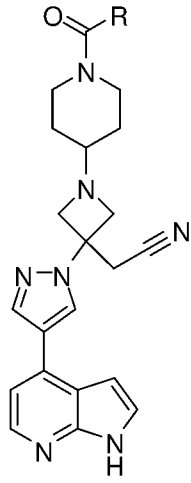
矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽。所發現的LC/MS：492.0 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H)。

步驟F：{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

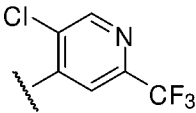
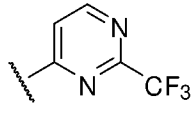
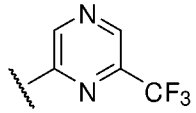
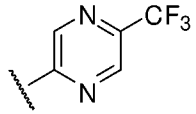
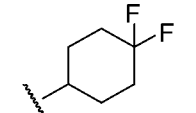
將在DMF(10.0 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽(1.22 g, 2.03 mmol)、3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(460 mg, 2.2 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(1.07 g, 2.42 mmol)以及三乙胺(2.0 mL, 14 mmol)混合物於室溫下攪拌隔夜。LS-MS顯示該反應完成。將EtOAc(60 mL)以及飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)加至該反應混合物。於室溫下攪拌10分鐘之後，分離該有機相，並以EtOAc萃取該水層三次。以鹽水清洗所結合的萃取物，通過無水Na₂SO₄乾燥，將其過濾以及在減壓下蒸發。藉由快速層析純化該殘餘物，以提供為白色粉末的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈。將該粉末溶解於10 mL的TFA/DCM(1：1)中。於室溫下攪拌2小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於10 mL的20%乙二胺/MeOH溶液中。於室溫下攪拌2小時之後，濃縮該溶液。藉由HPLC純化

(方法B)提供該最終化合物{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈。LC-MS: 553.3 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J1=3.6 Hz, J2=2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J1=3.7 Hz, J2=2.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.63 (dd, J1=7.4 Hz, J2=5.8 Hz, 2H), 3.46(m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.11(m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)。

藉由類似於範例294的方法製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
295		4-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈	509.2
296		{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	500.2
297		{1-[1-(2-氟-4-羥基苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	500.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
298		{1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	569.2
299		[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈	536.2
300		[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[6-(三氟甲基)吡咻-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈	536.3
301		[3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡咻-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈	536.3
302		{1-{1-[(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基}-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	508.2

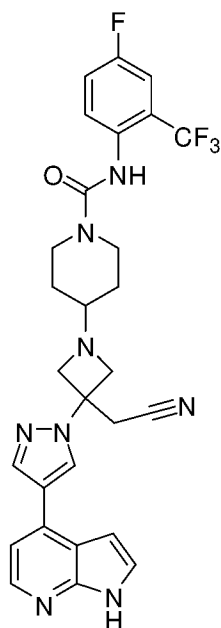
範例296的¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (d, *J*₁=5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*₁=5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*₁=8.1 Hz, *J*₂=6.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂=0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (dd, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=3.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).

範例297的¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11.64 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=5.10 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=8.40 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=3.30 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

範例300的¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 12.09 (brs, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.82 (dd, 1), 7.63 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.83 (m 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

範例301的¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

範例303. 4-{3-(氘甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲鹽胺



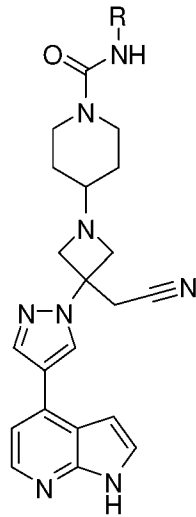
將三乙胺(0.025 g, 0.24 mmol)以及4-氟-1-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯(18 mg, 0.086 mmol)加至在THF(8 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽(40 mg, 0.08 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌一小時並濃縮。使用30-100% EtOAc/己烷，以combi快速層析純化，產生了粉末產物。LC-MS: 697.1 (M+H)+。

將上述固體溶解於在亞甲基氯(2 mL, 100 mmol)中的50 M三氟醋酸溶液中。於室溫下攪拌一小時之後，移除該溶劑。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)以及乙二胺(0.024 g, 0.40 mmol)中。於室溫下攪拌一小時之後，藉由HPLC(方法B)純化該溶液，以產生為白色粉末的4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺。LC-MS: 567.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J₁=7.2 Hz, J₂=3.2 Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.52

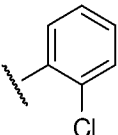
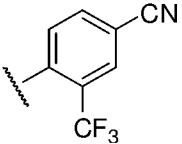
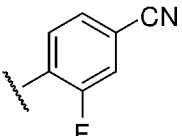
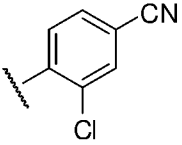
第 203 頁(發明說明書)

(s, 2H), 2.99 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。

藉由類似於範例303的方法製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
304		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	517.2
305		N-(2-氯-4-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-甲醯胺	533.2
306		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲醯胺	512.3
307		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
308		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	550.2
309		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-(2-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺	499.3

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
310		N-(2-氯苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-甲醯胺	515.2
311		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	574.2
312		N-(4-氰基-2-氟苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-甲醯胺	524.1
313		N-(2-氯-4-氰基苯基)-4-{3-(氰甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-甲醯胺	540.2

範例304的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.12 (m, 2H).

範例305的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.13 (m, 2H).

範例306的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.13 (m, 2H).

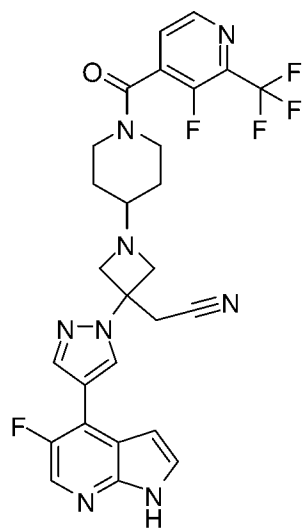
範例307的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.66 (d, 2H), 1.15 (m, 2H).

範例309的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.12 (m, 2H).

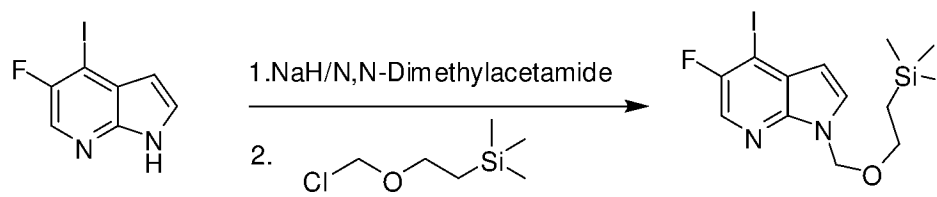
範例310的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

範例312的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
範例313的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

範例314. (3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}氮雜環丁烷-3-基)乙腈



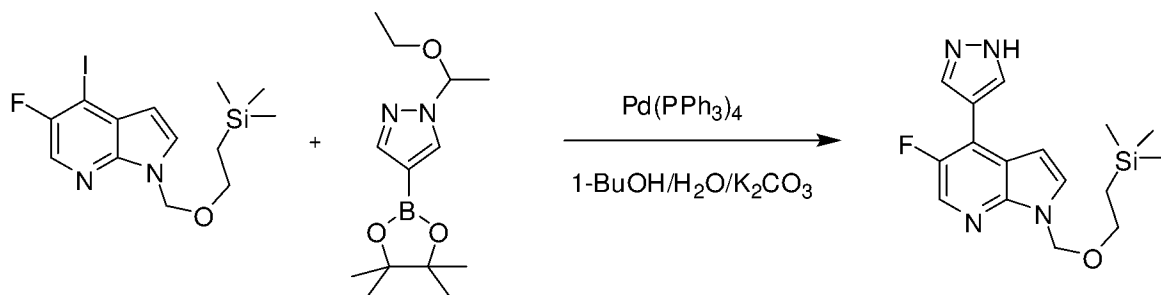
步驟A：5-氟-4-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在氮下將氫化鈉(1.13 g, 0.0282 mol)分批地加至於0℃冷卻之在DMF(30.0 mL)中的5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.0 g, 0.019 mol)溶液中。將該反應物攪拌1小時。將[β-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(4.05 mL, 0.0229 mol)緩慢地加至該混合物中。將該反應物於0℃攪拌1小時，並以水淬熄。以EtOAc萃取(2次)所產生的溶液。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，通過硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析並以0-25%

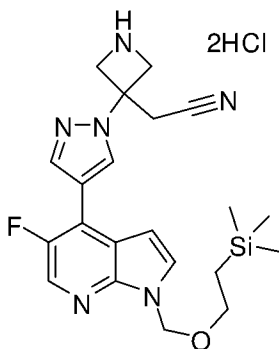
EtOAc/己烷洗提，以純化該殘餘物，以提供7.1 g(95%)為淡黃色油狀物的5-氟-4-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。所發現的LC/MS：393.0 (M+H)+。

步驟B：4-(1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在氮下將在1,4-二噁烷(50 mL)以及水(25 mL)中的5-氟-4-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7.20 g, 18.4 mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(5.36 g, 20.1 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0)(1.06 g, 0.918 mmol)以及碳酸鈉(5.84 g, 55.1 mmol)混合物於110℃攪拌1小時。冷卻至室溫之後，以EtOAc稀釋該混合物，以水以及鹽水清洗，通過Na2SO4乾燥，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上快速層析並以10-30% EtOAc/己烷洗提，而純化該殘餘物。將該純化的中間產物加至THF(8.0 mL)、水(30 mL)以及氯化氫(30 mL, 100 mmol)的混合物溶液中。將所產生的懸浮液於室溫下攪拌2小時。以6 N NaOH將該混合物調整至pH=9-10，並以EtOAc萃取(2×)。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，並通過無水Na2SO4乾燥。過濾以及濃縮之後，將該殘餘物加至己烷以及EtOAc(9/1, 50 mL)的混合物溶劑中。過濾所形成的固體，以產生4.2 g(69%)為淺綠色固體的4-(1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。所發現的LC/MS：333.2 (M+H)+。

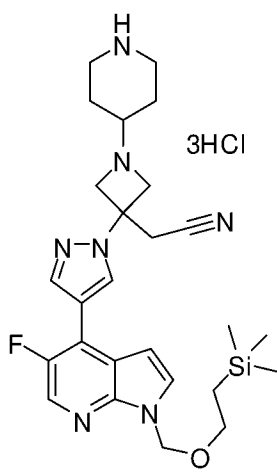
步驟C：{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈•2[HCl]



將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.8996 mL, 6.02 mmol)加至在乙腈(20 mL)中的5-氟-4-(1H-吡啶-4-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.00 g, 6.02 mmol)以及3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(1.168 g, 6.02 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜並濃縮。藉由矽膠層析(0-80% EtOAc/己烷)純化該殘餘物，以產生3.05 g(96.3%)為無色油狀物的3-(氰基)-3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯。所發現的LC/MS：527.3 (M+H)+。

將在1,4-二噁烷(70 mL, 280 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至在THF(40 mL)中的3-(氰基)-3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(3.05 g, 5.79 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生3.08 g(99.2%)為淡黃色固體的{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈•2[HCl]。所發現的LC/MS：427.2 (M+H)+。

步驟D：{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl]

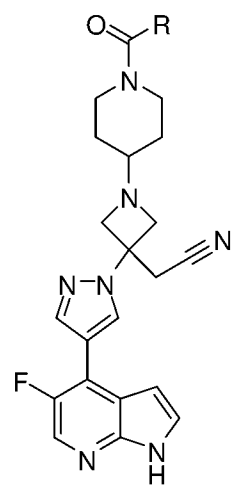


將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.452 g, 11.57 mmol)加至在THF(100.0 mL)中的{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈•2[HCl](3.10 g, 5.78 mmol)、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯(1.152 g, 5.784 mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(3.022 mL, 17.35 mmol)混合物中。將該混合物於室溫下攪拌2小時，並以鹽水淬熄。以EtOAc萃取(2次)所產生的溶液。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，並通過Na₂SO₄乾燥。過濾以及蒸發之後，藉由在矽膠上快速層析並以50-100% EtOAc/己烷洗提，而純化該殘餘物。將所純化的中間產物([M+H]⁺=610.3)溶解於THF(50 mL)中。將在1,4-二噁烷(50.0 mL, 200 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至於10℃的該溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生3.57 g為灰白色固體的{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl]。所發現的LC/MS：510.3 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.81 (t, 2H), -0.12 (s, 9H)。

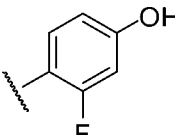
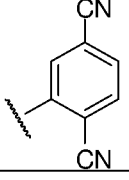
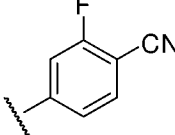
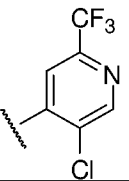
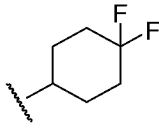
步驟E：(3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}氮雜環丁烷-3-基)乙腈

將在亞甲基氯(2 mL)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(70.0 mg, 0.335 mmol)、{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl](207 mg, 0.335 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(148 mg, 0.335 mmol)以及三乙胺(0.234 mL, 1.68 mmol)溶液於室溫下攪拌1小時。將三氟醋酸(2 mL, 20 mmol)加至該混合物中。將所產生的溶液於室溫下攪拌1小時並濃縮。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)以及乙二胺(0.5 mL, 7 mmol)中。於室溫下攪拌2小時之後，藉由HPLC純化(方法B)該混合物，以產生11.2 mg為白色固體的該標題化合物。所發現的LC/MS：571.3 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.85 (brs, 1H), 8.65 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.21 (m, 1H)。

遵從範例314所描述的程序製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
315		5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]異酞腈	534.3
316		3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-氟苯甲腈	527.2
317		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈	527.2
318		5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈	527.2
319		{1-[1-[(5-氟吡啶-2-基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	503.2
320		{1-[1-(3-氟異菸鹼鹽基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	503.2
321		{1-[1-(3,5-二氟異菸鹼鹽基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	521.2
322		{1-[1-(3-氟-4-羥基苯甲鹽基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈	518.2

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
323		{1-[1-(2-氟-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈	518.2
324		2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]酞腈	534.3
325		4-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-氟苯甲腈	527.2
326		{1-[1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼基]哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈	587.2
327		{1-[1-[(4,4-二氟環己基)羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈	526.3

範例316的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.00 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.30 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.30 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

範例317的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J₁=9.30 Hz, J₂=1.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁=7.80 Hz, J₂=1.20 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.80 (d, J=3.30 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

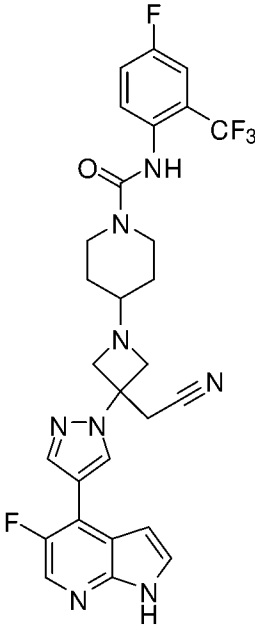
範例318的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J₁=6.30 Hz, J₂=2.10 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

範例319的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.70 Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.80 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.81 (d, J=3.60 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

範例321的¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.86 (brs, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.20 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.20 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.60

Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).
範例322的 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.86 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.20 Hz, 1H), 7.14 (dd, J ₁ =11.60 Hz, J ₂ =1.60 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.00 Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.00 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.60 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).
範例323的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.82 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.90 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.40 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.60 Hz, 1H), 6.54 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (2H), 3.01 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
範例325的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J=6.90 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (dd, J ₁ =8.10 Hz, J ₂ =1.20 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).
範例326的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.82 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.10 Hz, 1H), 8.06 (d, J=13.20 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 (d, J=3.30 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).
範例327的 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.30 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.60 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 1.06 (m, 2H).

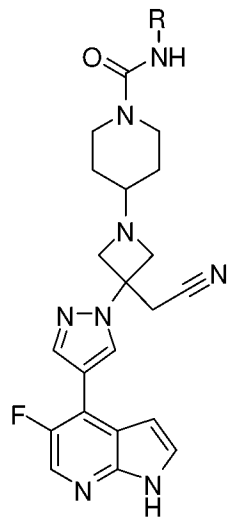
範例328. 4-{3-(氟甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺

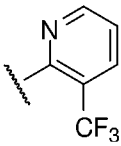
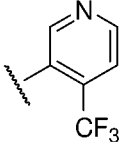
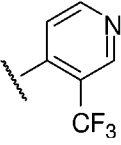


將4-氟-1-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯(23.1 mg, 0.113 mmol)加至在THF(4 mL)中的{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl](70.0 mg, 0.113 mmol)以及三乙胺(41.3 uL, 0.296 mmol)混合物中。將該混合物於室溫下攪拌1小時並濃縮。以乙腈(2 mL)以及水(2 mL)稀釋該殘餘物。藉由HPLC對該混合物進行純化，以產生34 mg(49%)的該想要的中間產物。所發現的LC-MS：715.3 (M+H)+。

將所純化的中間產物溶解於亞甲基氯(1 mL)以及三氟醋酸(1 mL, 10 mmol)中。將該溶液於室溫下攪拌1小時並濃縮。以甲醇(1 mL)以及乙二胺(0.2 mL, 3 mmol)處理該殘餘物。將該溶液於室溫下攪拌1小時，並藉由HPLC純化(方法B)，以產生該標題化合物。所發現的LC-MS：585.1 (M+H)+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.86 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.40 Hz, 1H), 7.61 (t, J=3.30 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)。

遵從範例328所描述的程序製備下述化合物。

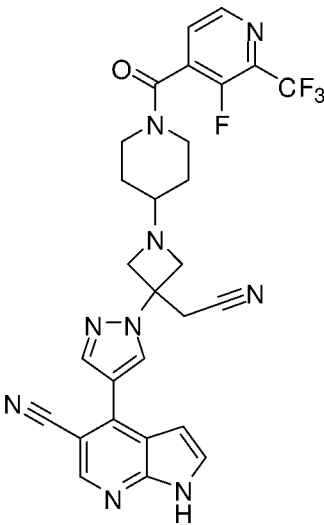


範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
329		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲醯胺	568.2
330		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-1-甲醯胺	568.2
331		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-1-甲醯胺	568.2

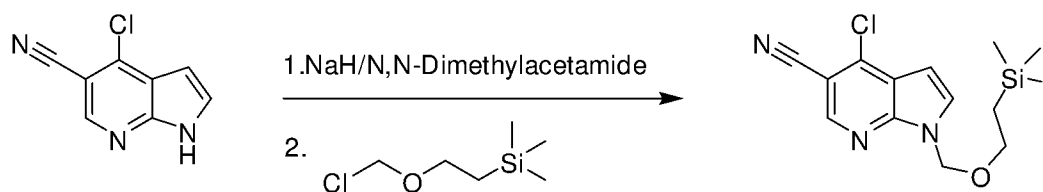
範例330的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.82 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.30 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.10 Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J=3.30 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

範例331的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.82 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.70 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.10 Hz, 1H), 7.56 (t, J=3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=5.70 Hz, 1H), 6.81 (dt, J₁=3.30 Hz, J₂=1.00 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

範例332. 4-[1-(3-(氰甲基)-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈

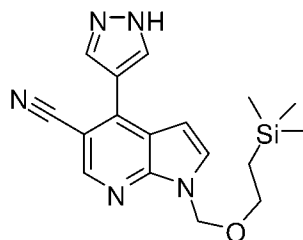


步驟A : 4-氯-5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



於-5℃(冰/鹽浴)下，將在N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)中的4-氯-5-氰基-吡咯并[2,3-d]吡啶(6.0 g, 39 mmol)深色溶液緩慢地加至在N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)中的氫化鈉(1.8 g, 45.1 mmol)懸浮液中。以N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)潤洗該燒瓶以及添加漏斗。立刻釋放出大量的氣體。該混合物轉為微濁的橘色混合物，並將其於0℃攪拌1小時，以產生淺棕色混濁混合物。將[β-(三甲基矽基)乙氧基]甲基氯(7.6 g, 45 mmol)緩慢地加至該混合物中。將該反應於0℃攪拌1小時，並藉由加入12 mL的H₂O而淬熄。淬熄該反應之後，加入H₂O(120 mL)。接著加入MTBE(120 mL)。將該混合物攪拌10分鐘。分離該有機層。以另一部分的MTBE(120 mL)萃取該水層。結合該有機萃取物，以鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，以產生10 g(95%)為深色油狀物的該粗產物4-氯-5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。LC-MS: 308.1 (M+H)⁺。該粗產物不經進一步純化而被帶至下一個反應。

步驟B：4-(1H-吡啶-4-基)-5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

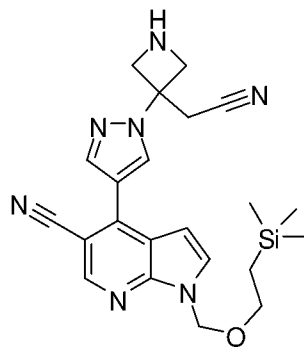


將4-氯-5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶(5.00 g, 17.6 mmol)、1-丁醇(25.0 mL)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(7.06 g, 26.4 mmol)、水

(25.0 mL)以及碳酸鉀(6.17 g, 44.08 mmol)裝入250 mL圓底燒瓶中。將此溶液去除氣體4次，每次以氬填充。對其加入四(三苯基膦)鈦(0)(2.071 g, 1.773 mmol)。將該溶液去除氣體4次，每次以氬填充，並於100℃攪拌3小時。冷卻至室溫之後，經由矽藻墊過濾該混合物，並以醋酸乙酯(42 mL)潤洗該矽藻土。結合該濾液，並分離該有機層。以醋酸乙酯萃取該水層。通過無水Na₂SO₄乾燥所結合的萃取物，將其過濾、在減壓下蒸發，以產生油狀殘餘物，其藉由combiflash管柱純化，以產生3.8 g(53%)的該想要的中間產物。LC-MS: 412.2 (M+H)⁺。

將在20 mL的2 N HCl水溶液以及20 mL的CHCl₃中的3.8 g上述中間產物混合物於室溫攪拌整個週末。分離該有機層，並以EtOAc萃取(3x50 mL)該水相。通過無水Na₂SO₄乾燥所結合的萃取物，將其過濾，在減壓下蒸發，以產生2.9 g(97%)的4-(1H-吡啶-4-基)-5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。LC-MS: 340.2 (M+H)⁺。

步驟C：4-{1-[3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•2[HCl]

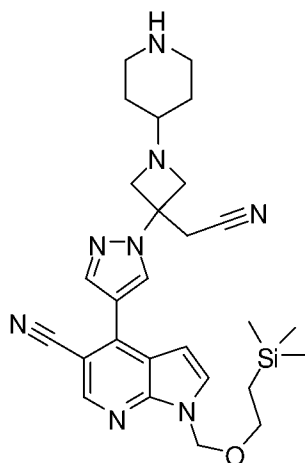


將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.996 mL, 6.66 mmol)加至在乙腈(40 mL)中的4-(1H-吡啶-4-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(2.26 g, 6.66 mmol)以及3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(1.293 g, 6.66 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪

拌隔夜並濃縮。藉由矽膠層析(0-80% EtOAc/己烷)純化，產生了2.20 g(62%)為無色油狀物的該中間產物3-(氰甲基)-3-[4-(5-氰基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯。所發現的LC-MS：534.3 (M+H)⁺。

將在1,4-二噁烷(70 mL, 280 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至在THF(40 mL)中的上述油狀中間產物(2.20 g, 4.12 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生2.23 g(99.6%)為淡黃色固體的該想要的產物。所發現的LC/MS：434.2 (M+H)⁺。

步驟D：4-{1-[3-(氰甲基)-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•3[HCl]



將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.56 g, 7.37 mmol)加至在THF(70.0 mL)中的4-{1-[3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•2[HCl](2.0 g, 3.68 mmol)、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯(0.734 g, 3.68 mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(3.21 mL, 18.4 mmol)混合物中。將該混合物於室溫下攪拌2小時，並以鹽水淬熄。以EtOAc萃取(2次)所產生的溶液。以水、鹽水清洗所結合的萃取物，並通過Na₂SO₄乾燥。過濾以及蒸發之後，藉由在矽膠上快速層析並以50-100% EtOAc/己烷洗提，而純化該殘餘物。將所純化的中間產

物溶解於THF(30 mL)中。將在1,4-二噁烷(30.0 mL, 1.20 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至於10°C的該溶液中。將該混合物於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生2.01 g(87.2%)為灰白色固體的該想要的產物。所發現的LC/MS：517.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.94 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

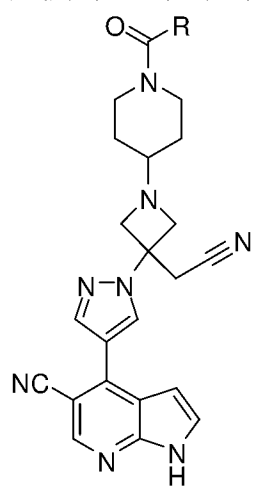
步驟E：4-[1-(3-(氰甲基)-1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈

將在DMF(2.0 mL)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(70.0mg, 0.335mmol)、4-{1-[3-(氰甲基)-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•3[HCl](210 mg, 0.335 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(149 mg, 0.335 mmol)以及三乙胺(0.234 mL, 1.68 mmol)混合物於室溫下攪拌2小時。將該混合物以水稀釋，然後以EtOAc萃取(2次)。以飽和NaHCO₃、水、鹽水清洗所結合的萃取物，通過Na₂SO₄乾燥。過濾以及蒸發之後，藉由在矽膠上快速層析並以0-10% MeOH/EtOAc洗提，而純化該殘餘物，以產生143 mg的該中間產物。所發現的LC-MS：708.1 (M+H)⁺。

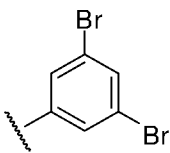
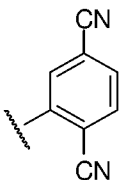
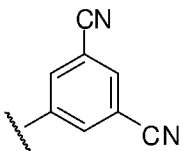
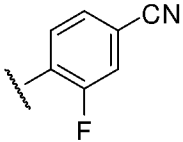
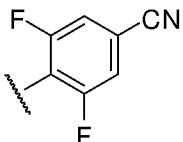
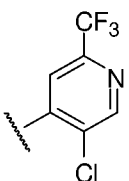
將所純化的上述中間產物(143 mg)溶解於亞甲基氯(10 mL)以及三氟醋酸(10 mL, 100 mmol)中。將所產生的溶液於室溫下攪拌1小時並濃縮。以甲醇(10 mL)以及乙二胺(5 mL, 70 mmol)處理該殘餘物。將該溶液於室

溫下攪拌1小時。在矽膠上以快速層析並以5-15% MeOH/EtOAc洗提而純化，產生了63 mg(55%)為灰白色固體的該標題化合物。所發現的LC/MS：578.2 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.34 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, J=4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J=3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.60 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

遵從範例332所描述的程序製備下述化合物。



範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
333		4-{1-[1-[1-(3-氰基-5-氟苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	534.2
334		4-{1-[1-[1-(4-氰基-3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	534.2
335		4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(2,5-二溴苯甲酰基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	649.1

範例#	R	化合物	LC-MS (M+H) ⁺
336		4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(3,5-二溴苯甲醯基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	649.1
337		2-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]對酞腈	541.2
338		5-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]異酞腈	541.2
339		4-{1-[1-[1-(4-氰基-2-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	534.2
340		4-{1-[1-[1-(4-氰基-2,6-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]-3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	552.1
341		4-{1-[1-[1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基]-3-(氰甲基)氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈	594.2

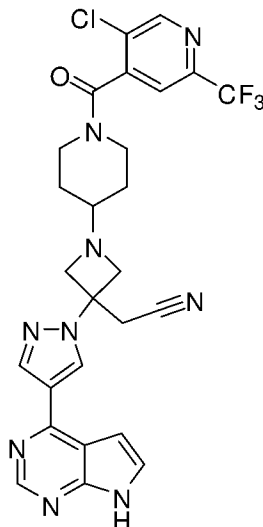
範例339的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.28 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (dd, J₁=9.30 Hz, J₂=1.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁=7.80 Hz, J₂=1.20 Hz, 1H), 7.67 (d, J=3.90 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.20 Hz, 1H), 6.78 (d, J=3.60 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).

範例340的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.67 (d, J=3.90 Hz, 1H), 6.78 (d, J=3.60 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

範例341的¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.26 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=3.90 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.60 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

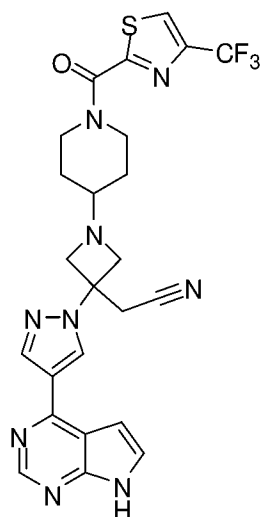
範例342. {1-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



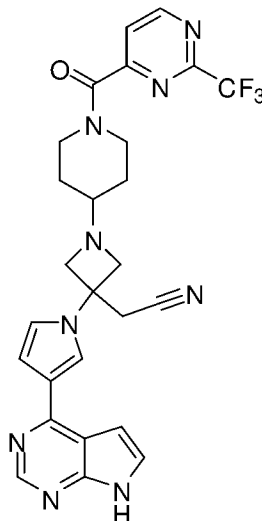
遵從範例1所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與5-氯-2-三氟甲基異菸鹼酸反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 570.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J=14.09 Hz, 1H), 7.59 (d, J=3.30 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.30 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

範例343. {1-{1-[5-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



遵從範例1所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與4-三氟甲基噻唑-2-基羧酸反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 542.2 (M+H)+。

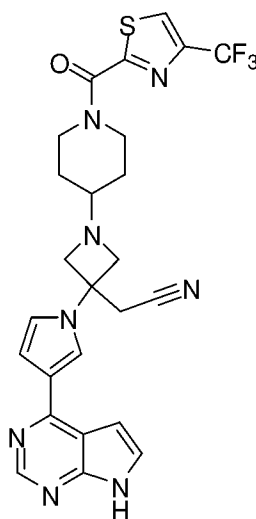
範例345. [3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-(1-{[2-(三
氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



遵從範例261所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與2-三氟甲基嘧啶-4-羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 536.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300

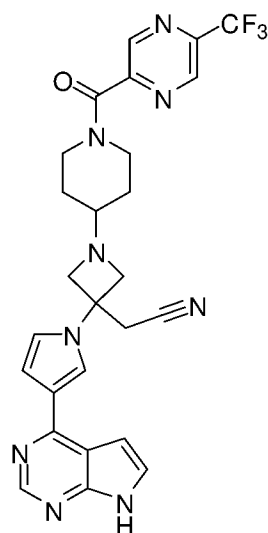
MHz, DMSO-d₆): δ 11.93 (brs, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.30 (s 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。

範例346. [3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-(1-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



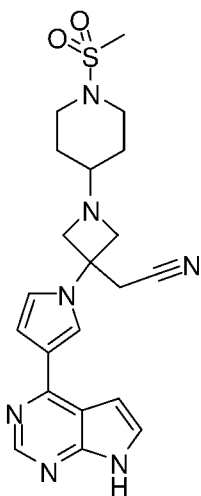
遵從範例261所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與4-三氟甲基噻唑-2-基羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 541.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.92 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

範例347. [3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



遵從範例261所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與5-三氟甲基吡啶-2-基羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 536.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.99 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.12 (m 1H), 3.65 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

範例348. {1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

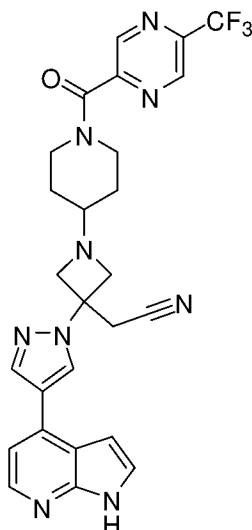


遵從範例246所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[3-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與5-三氟甲基吡啶-2-基羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 536.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.99 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.12 (m 1H), 3.65 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

第 226 頁(發明說明書)

基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與甲烷磺醯氯反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 440.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。

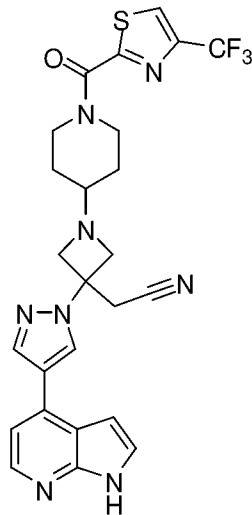
範例349. [3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



遵從範例294所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與5-三氟甲基吡啶-2-羧酸反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 536.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

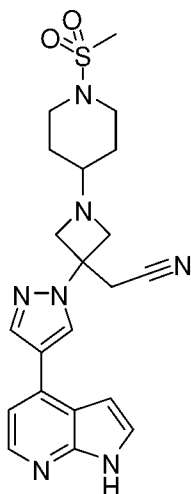
範例350. [3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[4-(三

氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



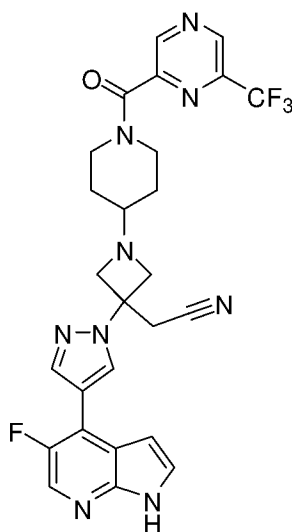
遵從範例294所描述的程序，將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與4-三氟甲基噻唑-2-羧酸反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 541.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。

範例351. {1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



遵從範例246所描述的程序，將{1-吡啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三鹽酸鹽與甲烷磺醯氯反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 440.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

範例352. [3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基]吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈

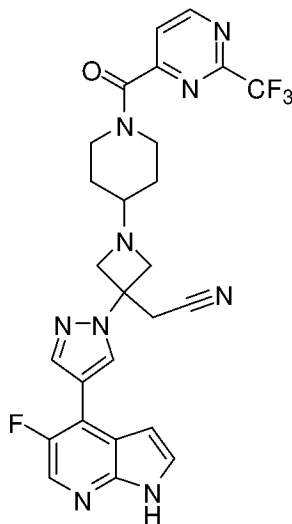


遵從範例314所描述的程序，將{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-吡啶-4-基氮雜環

第 229 頁(發明說明書)

丁烷-3-基}乙腈•3[HCl]與6-三氟甲基吡啶-2-羧酸反應，接著以HPLC純化(方法B)，提供了該標題化合物。LC-MS: 554.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

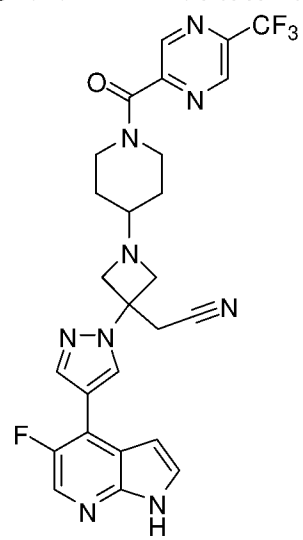
範例353. [3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈



遵從範例314所描述的程序，將{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl]與2-三氟甲基嘧啶-4-羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 554.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (brs, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.80 -1.52 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。

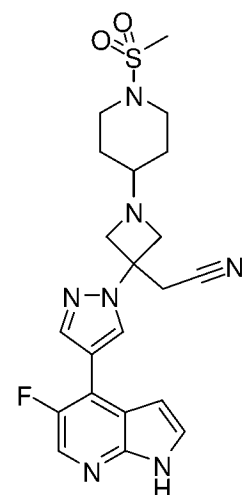
範例354. [3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1-

{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基]乙腈



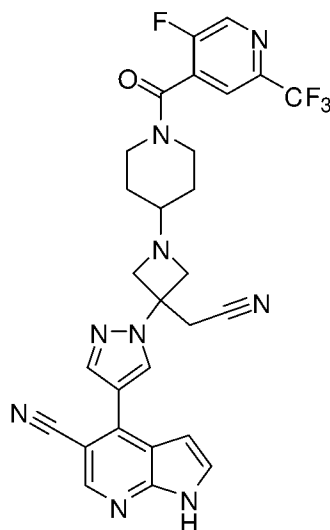
遵從範例314所描述的程序，將{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[**HC**l]與5-三氟甲基吡啶-2-羧酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 554.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.82 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。

範例355. {3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H吡啶-1-基]-1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



遵從範例246所描述的程序，將{3-[4-(5-氟-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基}乙腈•3[HCl]與甲烷磺醯氯反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 458.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.87 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.60 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.60 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.30 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

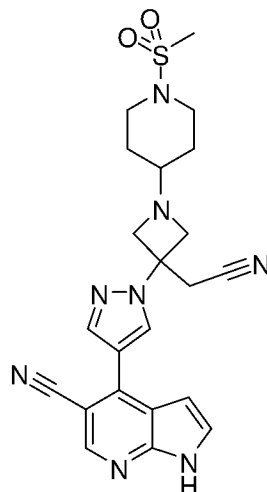
範例356. 4-[1-(3-(氟甲基)-1-{1-[5-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼基]哌啶-4-基}氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈



遵從範例332所描述的程序，將4-{1-[3-(氟甲基)-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•3[HCl]與5-氟-2-三氟甲基異菸鹼酸反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 578.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J=3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.60 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H),

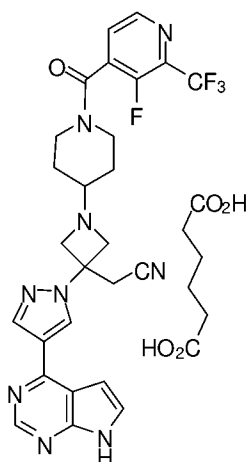
3.42 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.20 (m, 2H)。

範例357. 4-(1-{3-(氰甲基)-1-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]氮雜環丁烷-3-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈



遵從範例246所描述的程序，將4-{1-[3-(氰甲基)-1-哌啶-4-基氮雜環丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈•3[HCl]與甲烷磺醯氯反應，接著以HPLC(方法B)純化，提供了該標題化合物。LC-MS: 465.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, J=3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

範例358. {1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈己二酸鹽



篩選：1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(範例1)游離鹼是非晶質物質。使用藥學上可接受的酸進行範例1鹽類結晶形成的鹽類篩選研究。辨識出己二酸，以產生結晶範例1的己二酸鹽。範例1己二酸鹽最初獲得具有178℃熔點的固體形式(形式I)已被選擇用於最佳化。如同X光粉末繞射(XRPD)、微差掃描熱量法(DSC)以及熱重量分析法(TGA)此形式是結晶形式。藉由¹H NMR光譜以及元素分析，該鹽類的化學計量法被決定為1：1(游離酸對己二酸)。

在範例1己二酸鹽上進行多形體篩選研究。藉由將該形式I結晶體在各種溶劑(MeCN、CHCl₃、CH₂Cl₂、MIBK、MEK、丙酮、甲苯、己烷、庚烷、THF、MTBE、EtOH、*i*-PrOH、*n*-BuOH、EtOAc、*i*-PrOAc)中於25℃或50℃製成泥漿而進行相平衡研究。在25℃，在製成泥漿之後，所有的測試溶劑產生了相同的晶形。在50℃，除了乙醇之外，觀察到了相同的結果。從乙醇泥漿所獲得之固體的XRPD模式顯示游離鹼的存在，其可藉由單純的鹽解離而解釋。該相平衡研究的結果暗示形式I是穩定的晶形。此外，迄今製成範例1己二酸鹽的多個批次(從公克至公斤的規模)已被決定為相同的晶形(形式I)。已使用晶種以誘導結晶作用中形式I的形成。然而，也觀察到了，即使沒有在結晶作用中播入晶種仍獲得了形式

I。

製備：於16℃下將己二酸(790 g, 5.406 mol)溶解於中甲醇(29 L)。於16℃將2-(3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-1-(1-(3-氟-2-(三氟甲基)-異菸鹼醯基)哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈游離鹼(2.85 kg, 5.149 mol)加至在甲醇中的該己二酸溶液中。將該反應混合物在回流下加熱2小時。將所產生的反應混合物冷卻至環境溫度，並藉由在減壓下蒸餾而移除該溶劑，以產生該粗己二酸鹽。於環境溫度下將該粗己二酸鹽溶解於丙酮(14 L)中。在2小時的期間內，於18℃將正庚烷(20 L)加至在丙酮中的該粗己二酸鹽溶液中，以沉澱該鹽類。將所產生的泥漿於18℃攪拌1小時。藉由過濾分離該鹽類。以正庚烷(6 L)清洗該濕濾餅。在抽吸下將該產物在該過濾漏斗上乾燥18小時，以提供為白色結晶固體的該粗2-(3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-1-(1-(3-氟-2-(三氟甲基)-異菸鹼醯基)哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈己二酸鹽(3.572 kg, 5.105 mol, 99.2%產率)。

藉由再結晶作用可進一步純化該粗己二酸鹽。於環境溫度下將該粗己二酸鹽(3.378 kg, 4.828 mol)懸浮在丙酮(24 L)中。將所產生的懸浮液加熱至55℃，並於50-60℃攪拌，以產生澄清溶液。經由管線過濾器過濾該溶液，以移除微粒狀物質。於55℃在2小時內將正庚烷(24 L)加至該溶液中，以沉澱出該鹽類。加完正庚烷之後，在3小時內將該泥漿冷卻至30℃。藉由過濾分離出純的己二酸鹽。以正庚烷以及丙酮(2:1 v/v, 6.8 L)的混合物清洗該濕濾餅。將該產物在抽吸下在過濾漏斗上乾燥15小時，並進一步於55℃在真空箱中乾燥42小時，以產生為白色結晶固體的純2-(3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-1-(1-(3-氟-2-(三氟甲基)異

菸鹼醯基)哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈己二酸鹽(3.116 kg, 92.2%產率)。

對於己二酸鹽：mp 178°C；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 12.02 (br s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (dd, *J*=4.7, 4.7, 1H), 7.60 (dd, *J*=2.3, 3.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=1.8, 3.6 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.36 - 1.12 (m, 2H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.4, 160.3, 152.2 (¹*J*_{CF}=265.7 Hz), 152.2, 150.9, 149.6, 146.3 (⁴*J*_{CF}=5.8 Hz), 139.5, 135.0 (²*J*_{CF}=17.3 Hz), 134.5 (²*J*_{CF}=35.3, 11.9Hz), 129.2, 127.6, 126.8, 121.7, 120.6 (¹*J*_{CF}=274.0 Hz, ³*J*_{CF}=4.8 Hz), 117.4, 113.0, 100.0, 61.4, 60.5 57.0, 44.2, 33.4, 28.6, 27.9, 27.2, 24.0；¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.54 (d, *J*=15.8 Hz, 3F), -129.34 (m, 1F)；對C₃₂H₃₃F₄N₉O₅分析計算：C, 54.93；H, 4.75；F, 10.86；N, 18.02；發現：C, 54.68；H, 4.56；F, 10.94；N, 17.90。對於C₂₆H₂₄F₄N₉O (M + H)⁺游離鹼的LCMS計算：m/z 554.2；發現：554.2。

藉由反相HPLC決定化學純度為99.57區域%；該DSC熱分析圖在175.9°C展現一個具有峰之開始的主要吸熱事件，其相信是關於該化合物熔化在177.9°C的該峰(見圖1)。該DSC是使用10°C/min的加熱速率從30°C的起始溫度至280°C的最終溫度掃描。該TGA熱分析圖顯示從20°C至100°C觀察到的0.29%的小重量損失，以及在進一步從100°C加熱至600°C時觀察到了62%的顯著重量損失(見圖2)。當以20°C/min的加熱速率將該樣本

從20℃加熱至600℃時，獲得了該TGA熱分析圖。該XRPD模式指示了該己二酸鹽的結晶特性(見圖3)。該DSC、TGA以及XRPD資料與形式I的那些資料一致。

DSC參數：Mettler Toledo微差掃描熱量法(DSC)設備，型號822；鋁製樣本盤(40 μL)；一般條件：30-280℃以10℃/min。

TGA參數：TA設備，型號Q500。一般開始方法條件是：以20℃/min躍升至600℃。

XRPD條件：Rigaku MiniFlex X光粉末繞射儀(XRPD)設備；X光射線是來自具有K_β濾器的1.054056Å的銅Cu；樣本粉末被分散在零背景值的樣本支架上；以及一般測量條件是：

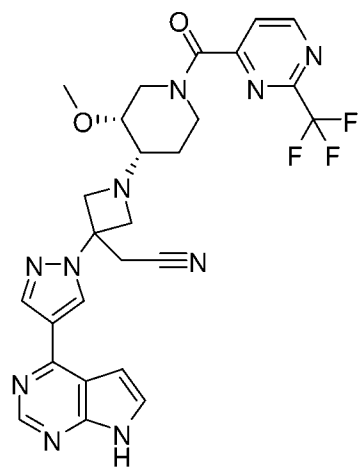
- 開始角度 - 3
- 停止角度 - 45
- 取樣 - 0.02
- 掃瞄速度 - 2

表1. XRPD資料

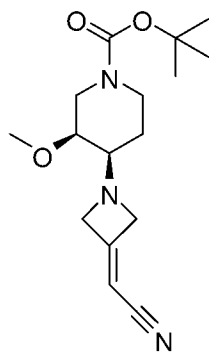
2-Theta (°)	d(Å)	BG	高度	H%	面積	A%	FWHM
3.84	22.9919	7	341	24.4	19142	100	0.955
6.92	12.7638	169	461	33	6796	35.5	0.25
8.78	10.0638	164	52	3.7	1571	8.2	0.513
9.28	9.5227	161	47	3.4	760	4	0.275
10.4	8.4994	203	1399	100	15230	79.6	0.185
10.981	8.0506	208	135	9.6	3688	19.3	0.465
11.74	7.532	179	302	21.6	6396	33.4	0.36
14.92	5.933	165	723	51.7	15980	83.5	0.376
15.4	5.7492	179	377	27	6733	35.2	0.303
16.859	5.2547	295	123	8.8	843	4.4	0.117
17.52	5.058	249	316	22.6	12179	63.6	0.655
18.68	4.7463	238	482	34.4	7294	38.1	0.257
19.861	4.4668	240	361	25.8	5072	26.5	0.239

2-Theta (°)	d(Å)	BG	高度	H%	面積	A%	FWHM
20.98	4.2309	261	547	39.1	11823	61.8	0.368
22.12	4.0153	267	273	19.5	6037	31.5	0.377
22.46	3.9553	280	414	29.6	8893	46.5	0.365
23.28	3.8178	300	546	39	10395	54.3	0.324
23.74	3.7449	254	216	15.5	9220	48.2	0.725
24.38	3.6481	270	256	18.3	2926	15.3	0.194
25.062	3.5503	219	54	3.9	791	4.1	0.249
25.979	3.427	247	212	15.1	3384	17.7	0.272
26.901	3.3116	241	60	4.3	1124	5.9	0.32
27.76	3.2111	213	78	5.6	1985	10.4	0.431
28.839	3.0933	203	170	12.1	2489	13	0.249
29.841	2.9917	205	98	7	1115	5.8	0.194
30.94	2.8879	184	127	9.1	5062	26.4	0.677
31.562	2.8324	184	66	4.7	623	3.3	0.161
32.92	2.7185	181	125	8.9	3846	20.1	0.522
35.14	2.5518	182	147	10.5	4215	22	0.488
35.62	2.5185	173	83	6	5361	28	1.093
36.96	2.4302	178	52	3.7	1724	9	0.559
37.359	2.4051	178	89	6.4	2358	12.3	0.45
38.86	2.3156	173	72	5.2	3599	18.8	0.846
39.279	2.2918	177	77	5.5	2214	11.6	0.486

範例359. 順-{1-[(3-甲氧基-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

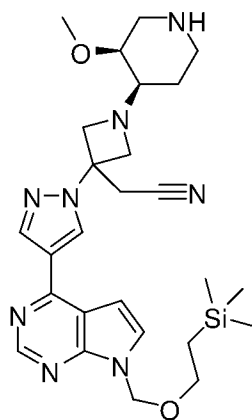


步驟1. 順-4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯



將在1,4-二噁烷(10 mL, 40 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至在四氫呋喃(8 mL)中的3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(3.0 g, 15 mmol)溶液中。於室溫下攪拌兩個小時之後，在減壓下濃縮該反應混合物。將該殘餘物溶解於四氫呋喃(20 mL)中，並加入3-甲氧基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.58 g, 15.62 mmol)以及三乙胺(3.126 g, 30.89 mmol)。於室溫下攪拌30分鐘之後，加入三乙鹽氧基硼氫化鈉(8.184 g, 38.61 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。以NaHCO₃水溶液以及EtOAc稀釋所產生的溶液。分離該有機層並以鹽水清洗，通過Na₂SO₄乾燥並濃縮。以combi-flash(於己烷中的20-100% EtOAc於己烷中)純化，提供了2.8 g(60%產率)的該想要的產物。所發現的LC/MS：308.1 (M-56)⁺。

步驟2. 順-{1-[3-甲氧基哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



將順-4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-3-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.20 g, 0.68 mmol)以及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.152 mL,

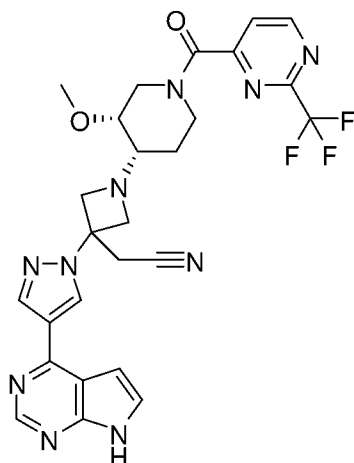
1.02 mmol)加至在乙腈(10 mL)中的4-(1H-吡啶-4-基)-7-{{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.256 g, 0.812 mmol)溶液中。於室溫下攪拌5分鐘之後，該反應混合物變成澄清溶液。繼續於室溫下攪拌隔夜。LC-MS指出該反應完成。在減壓下濃縮該溶液，並加入醋酸乙酯。以1 N HCl以及鹽水清洗所產生的溶液，通過硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(20-100% EtOAc/己烷)純化，提供了油狀的產物。將該產物溶解於THF(5 mL)中。對其加入在二噁烷(5 mL)中的4 N HCl。於室溫下攪拌2小時之後，在減壓下濃縮該溶液，以產生0.30 g(86%)為固體的該標題化合物。LCMS: 511.1 (M+1)⁺。

步驟3. 順-{1-[(3-甲氧基-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將在DMF(3 mL)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(18.67 mg, 0.0893 mmol)、{1-[順-3-甲氧基哌啶-4-基]-3-[4-(7-{{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(50.17 mg, 0.098 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(59.25 mg, 0.134 mmol)以及三乙胺(0.037 mL, 0.268 mmol)加入20 mL小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並以製備型LCMS純化，以產生20 mg為白色固體的該想要的中間產物。將該白色固體溶解於亞甲基氯(1 mL)中，並加入三氟醋酸(1 mL)。於室溫下攪拌一小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中，並加入乙二胺(0.1 g, 2 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌兩個小時。藉由製備型LCMS(pH=10，方法C)純化，產生了為白色粉末的該標題化合物。LCMS: 584.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.60 (d, J=2 Hz, 1H), 9.48 (d,

$J=7.2$ Hz, 1H), 9.46 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H)。

範例360. {1-(順-3-甲氧基-1-[[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基]哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

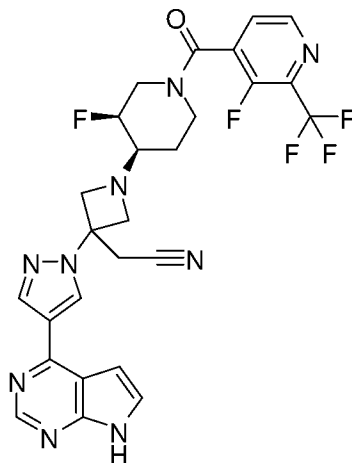


將在DMF(10 mL)中的{1-[順-3-甲氧基哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(660 mg, 1.3 mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(270 mg, 1.4 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(610 mg, 1.4 mmol)以及三乙胺(0.48 mL, 3.4 mmol)加至20 mL小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並使用5% 甲醇(MeOH)/50% EtOAc/己烷而以combi-flash純化，以產生400 mg為白色固體的該想要的中間產物。所發現的LC/MS：697.2 (M+1)⁺。

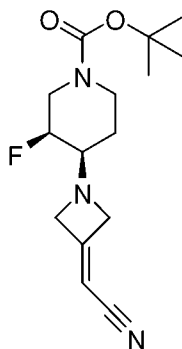
將上述殘餘物溶解於亞甲基氯(2 mL)中，並加入三氟醋酸(2 mL)。於室溫下攪拌一小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於甲醇(5 mL)中，並加入乙二胺(0.4 g, 7 mmol)。於室溫下將所產生的混合物攪拌兩個小時。藉由製備型LCMS(pH=10，方法C)純化，產生了210 mg為白色粉

末的該標題化合物。所發現的LCMS： $567.2 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.00 (dd, $J=5.6$ & 5.2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.73 (dd, $J=5.6$ & 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H)。

範例361. {1-{順-3-氟-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



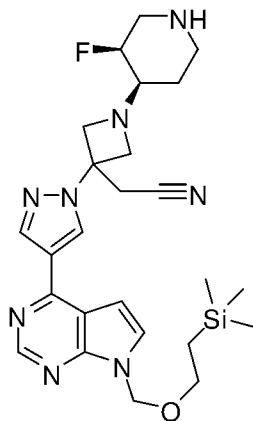
步驟1. 順-4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯



將在1,4-二噁烷(10 mL, 40 mmol)中的4.0 M氯化氫溶液加至在四氫呋喃(8 mL)中的3-(氰基亞甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸叔丁酯(3.0 g, 15 mmol)溶液中。於室溫下攪拌兩個小時之後，在減壓下濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於四氫呋喃(20 mL)中。對其加入3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁

酯(3.392 g, 15.62 mmol)以及三乙胺(3.126 g, 30.89 mmol)。於室溫下攪拌30分鐘之後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(8.184 g, 38.61 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並以NaHCO₃水溶液以及EtOAc稀釋。分離該有機層，並以鹽水清洗，通過Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。以combi-flash(於己烷中的20-100% EtOAc於己烷中)純化，提供了0.5 g(66%產率)的該想要的產物。所發現的LC/MS：240.1 (M-56)⁺。

步驟2. {1-[順-3-氟哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



藉由注射器而將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 g, 0.98 mmol)加至在乙腈(8 mL)中的順-4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.24 g, 0.81 mmol)以及4-(1H-吡啶-4-基)-7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.31 g, 0.98 mmol)溶液中。將所產生的溶液於室溫下攪拌6小時並濃縮。使用40-100% EtOAc/己烷作為洗提液而以combi-flash純化，產生了0.30 g(61%產率)為固體的該想要的化合物。所發現的LCMS：611.1 (M+1)⁺。

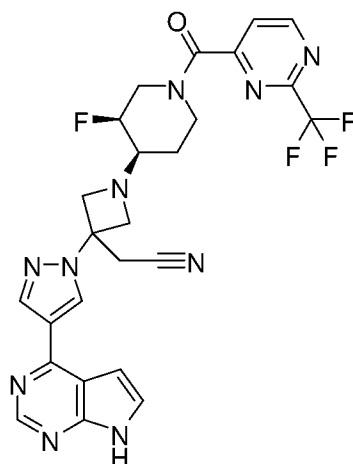
將上述固體溶解於四氫呋喃(4 mL)中。對其加入在二噁烷(4 mL)中的4.0 M HCl溶液。將該溶液於室溫下攪拌2小時並濃縮，以產生該標題化合物：LCMS: 511.1 (M+1)⁺。

步驟3. {1-{順-3-氟-1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將在DMF(3 mL)中的{1-[順-3-氟哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(200 mg, 0.4 mmol)、3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(99 mg, 0.47 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸(225 mg, 0.509 mmol)以及三乙胺(0.14 mL, 1.0 mmol)加至20 mL小瓶中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並以製備型LCMS純化，以產生50 mg為白色固體的該想要的化合物。所發現的LC/MS：702.2 (M+1)⁺。

將上述產物溶解於亞甲基氯(2 mL)中。對其加入三氟醋酸(2 mL)。將所產生的混合物於室溫下攪拌一小時並濃縮。將該殘餘物溶解於甲醇(5 mL)中，並加入乙二胺(0.5 g, 8 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌兩個小時。以製備型LCMS(pH=10，方法C)純化，產生了為白色粉末的該標題化合物。所發現的LCMS：572.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.40 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 2H)。

範例362. {1-(順-3-氟-1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



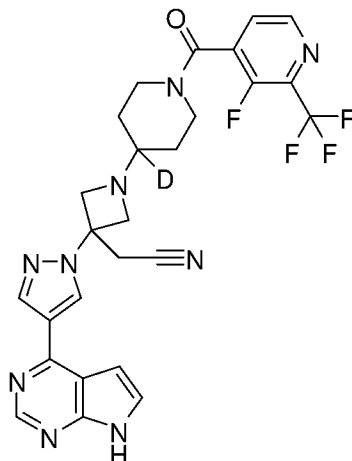
將苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)膦六氟磷酸(5.20E2 mg, 1.17 mmol)以及三乙胺(0.14 mL, 0.98 mmol)加至在DMF(10 mL)中的{1-[順-3-氟哌啶-4-基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(200 mg, 0.4 mmol)以及2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(83 mg, 0.43 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並以製備型LCMS純化，以產生100 mg(36%產率)為白色固體的該想要的化合物。

將上述殘餘物溶解於亞甲基氯(2 mL)中。對其加入三氟醋酸(2 mL)。於室溫下攪拌一小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於甲醇(5 mL)中，並加入乙二胺(1 mL)。於室溫下攪拌兩個小時之後，以製備型LCMS(pH=10，方法C)純化該混合物，以產生41 mg(51%產率)為白色粉末的該標題化合物。所發現的LCMS：555.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.01 (dd, J=5.2 & 1.2 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.71 (dd, J=22.4 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.4 & 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=3.6 & 1.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H)。

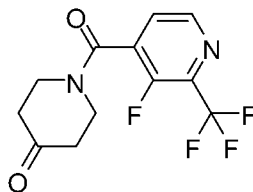
範例363. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]-4-氘代哌啶-4-基}-3-[4-

第 245 頁(發明說明書)

(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



步驟1. 1-(3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基)哌啶-4-酮



將苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)膦六氟磷酸(5.62 g, 12.7 mmol)以及三乙胺(4.43 mL, 31.8 mmol)加至在DMF(20 mL)中的哌啶-4-酮(1 g, 10 mmol)以及3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(2.32 g, 11.1 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜，並以EtOAc稀釋。以鹽水清洗該溶液，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。以50-100% EtOAc/己烷在矽膠上純化，產生了2.1 g(70%產率)的該標題化合物。所發現的LC/MS：291.2 (M+1)⁺。

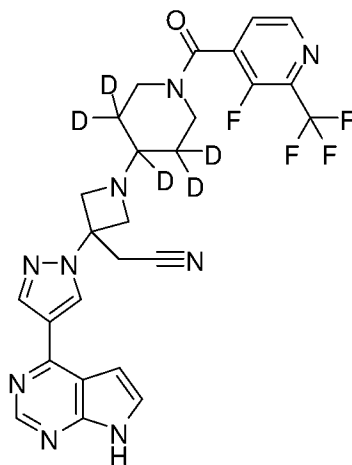
步驟2. {1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]-4-氬代哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將氰基硼氫化鈉(0.024 g, 0.37 mmol)加至在四氫呋喃(3 mL, 40 mmol)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(50 mg, 0.1 mmol)以及1-(3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基)哌啶-4-酮(39 mg, 0.13 mmol)溶液中。將該混合物於室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除該溶劑。將所產生的殘餘物溶

解於EtOAc中。以NaHCO₃水溶液以及鹽水清洗該溶液，通過Na₂SO₄乾燥以及在減壓下濃縮。以製備型LCMS純化，提供了25 mg(36%產率)為固體的該想要的產物。所發現的LC/MS：685.1 (M+1)⁺。

將上述固體溶解於CH₂Cl₂(2 mL)中。對其加入三氟醋酸(2 mL)。於室溫下攪拌1小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中。加入乙二胺(0.1 g, 2 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌兩個小時。以製備型LCMS(方法C)直接純化，產生了為白色粉末的該標題化合物。所發現的LCMS：555.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.8 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.2 & 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.02 (m, 2H)。

範例364. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]3,3,4,5,5-五氘代哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

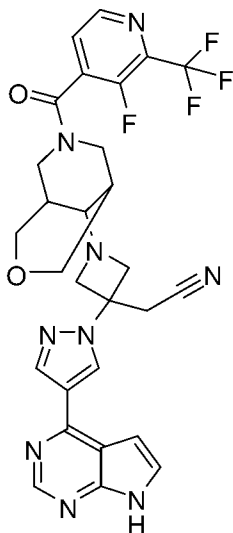


將在甲醇-d₄中的1-(3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基)哌啶-4-酮(0.66 g, 2.3 mmol)以及三乙胺(0.45 g, 4.4 mmol)溶液於室溫下攪拌隔夜。對其加入{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-

1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(1.1 g, 2.7 mmol)以及氰基硼氫化鈉(0.45 g, 6.8 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌4小時並濃縮。將該殘餘物溶解於EtOAc中。以NaHCO₃水溶液以及鹽水清洗該溶液，通過Na₂SO₄乾燥以及在減壓下濃縮。以製備型LCMS純化，提供了80 mg(5%產率)的該想要的化合物。所發現的LC/MS：589.1, (M+1)⁺。

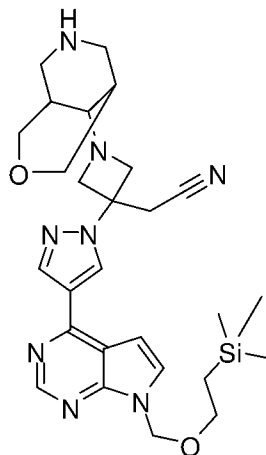
將上述產物溶解於CH₂Cl₂(2 mL)中。對其加入三氟醋酸(2 mL)。攪拌1小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於甲醇(3 mL)中。對其加入乙二胺(0.5 g, 8 mmol)。攪拌2小時之後，藉由製備型HPLC(方法C)分離該混合物，以產生該標題化合物。所發現的LCMS：559.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): d 12.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.4 & 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.39 (m, 4H), 4.20 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1H)。

範例365. {1-{7-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼基]-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



第 248 頁(發明說明書)

步驟1. {1-(3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}



將三乙胺(1.62 mL, 11.7 mmol)以及三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.828 g, 3.91 mmol)加至在四氫呋喃(20.0 mL)中的{3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(0.80 g, 1.95 mmol)以及9-氧代-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-羧酸叔丁酯(0.518 g, 2.148 mmol)混合物中。於室溫下攪拌2小時之後，以20 mL的水以及100 mL的EtOAc淬熄該反應。以鹽水清洗該有機層，通過Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。以combi-flash(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化，產生了0.8 g(65%產率)的該想要的中間產物。所發現的LCMS：635.3 (M+1)⁺。

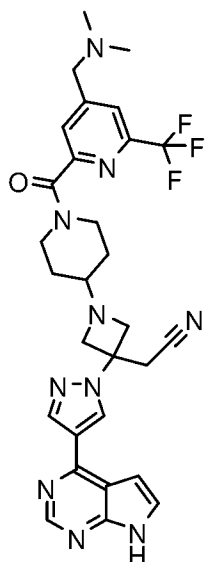
將上述產物溶解於THF(5 mL)中，並加入在二噁烷(5 mL)中的4 M HCl溶液。攪拌1小時之後，在減壓下濃縮該溶液，以產生該標題化合物。所發現的LCMS：535.2 (M+1)⁺。

步驟2. {1-{7-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

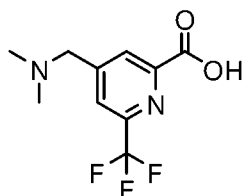
將三乙胺(0.100 mL, 0.717 mmol)以及苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)膦六氟磷酸(127 mg, 0.287 mmol)加至在DMF(2 mL)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(50.0 mg, 0.239 mmol)以及{1-(3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(128 mg, 0.239 mmol)混合物中。將該混合物於室溫下攪拌2小時。以製備型LCMS(pH=10)直接純化，提供了50 mg(30%產率)的該想要的產物。所發現的LCMS：696.3 (M+1)⁺。

將該約產物溶解於亞甲基氯(2 mL)中。對其加入TFA(2 mL)。攪拌1小時之後，濃縮該溶液。將該殘餘物溶解於在MeOH(2 mL)中的20%乙二胺溶液中。攪拌2小時之後，以製備型HPLC(方法C)分離該混合物，以產生該標題化合物。所發現的LCMS：596.1 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.77-3.41 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.39-3.18 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。

範例366. {1-(1-{[4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



步驟A. 4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸



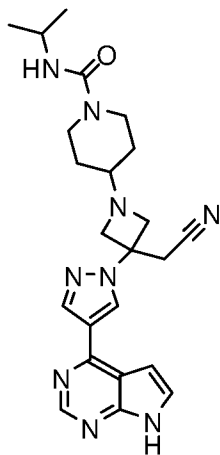
藉由以氮流氣泡通過該溶液15分鐘，而將4-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(200 mg, 0.7 mmol, Anichem)、碳酸銨(724 mg, 2.22 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基二苯基-2-基)膦(42 mg, 0.089 mmol, Aldrich)、[(二甲胺基)甲基](三氟)硼酸鉀(1-)(147 mg, 0.889 mmol, Aldrich)、醋酸鈣(10. mg, 0.044 mmol, Sigma-Aldrich)以及THF:H₂O(10:1, 4.6 mL)的混合物去除氣體。將該反應小瓶密封，並於80℃加熱隔夜。經由HPLC(Waters XBridge C18，5um顆粒大小，30×100 mm；包含0.15% NH₄OH的5至25% MeCN/H₂O，在5分鐘內)純化該粗混合物，並藉由UV吸光度偵測並收集該產物。旋轉蒸發包含該想要產物的餾分，並與甲醇共沸一次，以提供產物。產量：0.029 g(20%)；LC-MS: 249.1 (M+H)⁺。

步驟B. {1-(1-{[4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(0.028 g, 0.072 mmol, Aldrich)以及N,N-二異丙基乙胺(0.042 mL, 0.24 mmol)加至在N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中的4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(0.015 g, 0.060 mmol, 來自步驟A)溶液中。將此混合物預攪拌15分鐘, 接著加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(0.030 g, 0.061 mmol, 除了激發之外, 如同範例1、步驟H中所描述而製備, 以提供該游離鹼)。將該反應物攪拌隔夜。加入額外的在DMF(1 mL)中的N,N-二異丙基乙胺(0.042 mL, 0.24 mmol)、4-[(二甲胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(0.014 g, 0.056 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(0.018 g, 0.048 mmol), 並將該反應攪拌額外的48小時。然後將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間, 並分離該層。加入固體NaCl以飽和該水層, 並以另外兩個部分的醋酸乙酯萃取該水層。通過硫酸鈉乾燥所結合的有機萃取物, 將其輕輕倒出並濃縮。藉由與1:1的TFA:DCM混合物攪拌1.5小時, 接著蒸發, 然後將所產生的殘餘物與在甲醇(4 mL)中的乙二胺(0.2 mL)攪拌而將該粗產物去保護。過濾該混合物, 並藉由製備型HPLC-MS(C18, 以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化。將包含產物的餾分冷凍及凍乾。產量: 0.015 g(42%); LC-MS: 593.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.32 (ddd, 1H), 3.86-3.70 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ -69.82 (s, 3F)。

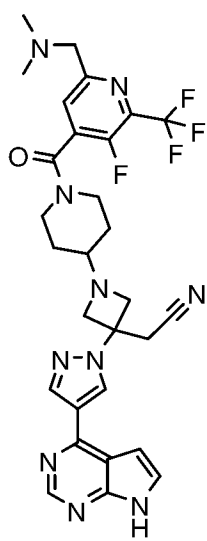
範例367. 4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺



將N,N-二異丙基乙胺(0.026 mL, 0.15 mmol)加至在亞甲基氯(2 mL)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(0.075 g, 0.15 mmol，除了激發之外，如同範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)溶液中，接著加入2-異氰酸異丙酯(20 μ L, 0.2 mmol, Aldrich)。該反應持續2小時。藉由加入1 mL TFA至該溶液，將該溶液攪拌1小時並蒸發，而將該粗產物去保護。藉由與在甲醇中的乙二胺(0.2 mL)攪拌30分鐘而完成該去保護作用。藉由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物。將包含想要產物的餾分冷凍並凍乾。產量：0.025 g(37%)；LC-MS: 448.2 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.21 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.00-2.86 (dq, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 2H), 1.15 (d, 6H)。

範例368. {1-[1-[6-[(二甲胺基)甲基]-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-

4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

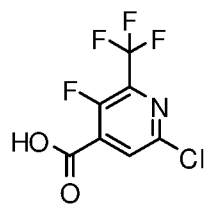


步驟A. 3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸1-氧化物



於0℃將三氟醋酸酐(7.51 mL, 53.2 mmol)加至在亞甲基氯(50 mL)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(2.00 g, 9.56 mmol, Oakwood)以及尿素過氧化氫加成化合物(5.00 g, 53.2 mmol, Aldrich)的溶液中。移除該浴，並允許該反應回溫至室溫以及攪拌隔夜。過濾掉該沉澱。以小量的水以及醋酸乙酯稀釋該濾液，分離該層，並以兩個另外部分的醋酸乙酯萃取該水層。通過硫酸鈉乾燥所結合的萃取物，將其過濾並濃縮。在真空中移除該溶劑，以提供黃色固體，其不經進一步純化而使用。LC-MS: 225.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H)。

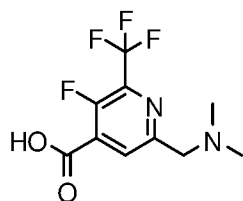
步驟B. 6-氯-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸



將在氯化磷醯(4 mL, 40 mmol)中的3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸1-氧

化物(1.0 g, 4.4 mmol來自步驟A)溶液加熱至110°C 達2小時，然後留其於環境溫度下攪拌隔夜。蒸發該POCl₃，以攪拌碳酸氫鈉溶液1小時來處理該殘餘物。加入四氫呋喃(20 mL)以及單水合氫氧化鋰(0.24 g, 5.7 mmol)至此混合物。將此攪拌3小時。然後藉由加入濃HCl而將該混合物的pH調整至pH 4-5的範圍。以三個部分的醋酸乙酯萃取該產物。通過硫酸鈉乾燥所結合的萃取物，將其過濾並濃縮。產量：0.54 g(50%)；LC-MS: 244.1/245.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H)。

步驟C. 6-[(二甲胺基)甲基]-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸



將6-氯-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(0.200 g, 0.821 mmol，來自步驟B)、醋酸鈣(0.13 g, 0.57 mmol, Aldrich)、二環己基(2',4',6'-三異丙基二苯基-2-基)膦(0.55 g, 1.1 mmol, Aldrich)、碳酸鈉(0.803 g, 2.46 mmol)以及[(二甲胺基)甲基](三氟)硼酸鉀(1-)(0.163 g, 0.985 mmol, Aldrich)以及THF:H₂O(10:1, 15 mL)加入可密封的小瓶中。藉由三個循環的交替真空以及N₂而將該反應物去除氣體。密封該小瓶，並加熱至80°C 隔夜。過濾該混合物，並在真空中移除該溶劑。藉由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.1% TFA的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物。旋轉蒸發包含產物的餾分，以提供包含產物以及DMF的殘餘物。藉由NMR決定每個成分的重量百分比，且該產物不經進一步純化而被使用。產量：0.077 g(35%)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.98 (s, 6H)。

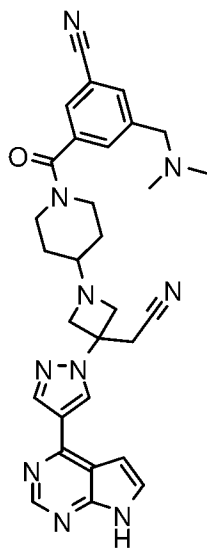
步驟D. {1-[1-[6-[(二甲胺基)甲基]-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}

乙腈

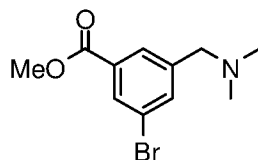
將在N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中的6-[(二甲胺基)甲基]-3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼酸(0.0776 g, 0.291 mmol，來自步驟C)溶液以N,N-二異丙基乙胺(0.3 mL, 2 mmol)以及苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)膦六氟磷酸(0.15 g, 0.35 mmol)處理。將此混合物預攪拌1小時，接著加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(0.158 g, 0.320 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)。3小時之後，加入額外的N,N-二異丙基乙胺(0.507 mL, 2.91 mmol)以及苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)膦六氟磷酸(0.26 g, 0.58 mmol)，並將該混合物攪拌48小時。藉由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該被SEM保護的產物。藉由旋轉蒸發而從包含想要產物的餾分移除溶劑。藉由與1：1的TFA：DCM混合物攪拌1小時，接著蒸發以及與在甲醇中的乙二胺(0.2 mL)攪拌30分鐘，而將該產物去保護。藉由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物。將包含想要產物的餾分冷凍並凍乾。產量：0.006 g(3%)；LC-MS: 611.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.59-3.45 (m, 3H), 3.44-3.10 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -67.26 (d, 3F), -132.8 (m, 1F)。

範例369. 3-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-

1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲腈

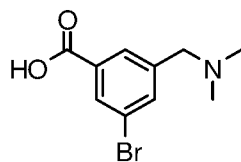


步驟A. 3-溴-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸甲酯



將在四氫呋喃(7.4 mL, 15 mmol)中的2.0 M二甲胺溶液加至在亞甲基氯(20 mL)中的3-溴-5-甲酯基苯甲酸甲酯(1.8 g, 7.4 mmol，如同WO 2003048111中所描述的從5-溴異酞酸二甲酯(Alfa Aesar)製備)溶液中。將此混合物攪拌15分鐘，接著該加入三乙酯氧基硼氫化鈉(4.7 g, 22 mmol)。將所產生的混合物攪拌隔夜。加入飽和碳酸氫鈉溶液，並以醋酸乙酯萃取該產物。以水清洗所結合的有機萃取物兩次，以鹽水清洗一次，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮，以提供淡黃色油狀物。產量：1.87 g(93%)；LC-MS: 272.0, 274.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。

步驟B. 3-溴-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸



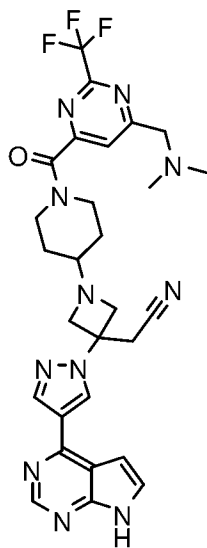
將3-溴-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸甲酯(0.30 g, 1.1 mmol，來自步驟A)溶解於四氫呋喃(20 mL)中，並加入在水(6 mL)中的單水合氫氧化鋰(0.555 g, 13.2 mmol)。攪拌3小時之後，將該混合物旋轉蒸發，以移除THF，並減少水的體積。以等量的乙腈稀釋該混合物並過濾。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物。藉由旋轉蒸發從包含想要產物的餾分移除溶劑，以提供白色固體。產量：0.26 g(91%)；LC-MS: 258.0, 260.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.14 (s, 6H)。

步驟C. 3-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲腈

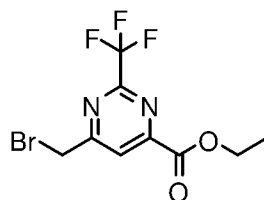
將三乙胺(0.045 mL, 0.32 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(43.2 mg, 0.114 mmol)加至在四氫呋喃(1.0 mL)中的3-溴-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸(31.4 mg, 0.122 mmol，來自步驟B)溶液中。將該混合物預攪拌15分鐘，接著加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(40. mg, 0.081 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)。攪拌兩個小時之後，將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。以水、0.1N NaOH以及飽和NaCl連續地清洗該有機層，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。將該殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.50 mL)中，並加入氰化鋅(57 mg, 0.49 mmol)。經

由將氮流通過該混合物10分鐘而將該溶液去除氣體。加入四(三苯基膦)鈀(0)(19 mg, 0.016 mmol)，並將該反應物在微波爐中加熱至120℃達30分鐘。藉由分隔於水以及醋酸乙酯之間而激發該反應混合物。將該醋酸乙酯層以水清洗兩次，以鹽水清洗一次，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。將該殘餘物在1：1的DCM：TFA混合物中攪拌一小時，然後濃縮。將該殘餘物再溶解於甲醇(1 mL)中，並加入乙二胺(0.2 mL)。完成去保護之後，經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)分離該產物。產量：11.7 mg(26%)；LC-MS: 549.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.80-3.28 (m, 9H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 2H)。

範例370. {1-(1-{[6-[(二甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



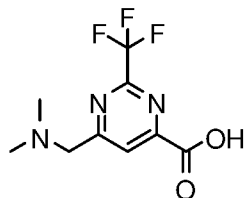
步驟A. 6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯



將在四氯化碳(9 mL)中的6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(1.1 g, 4.5 mmol，如同WO 2007/090748中描述的而製備)、N-溴琥珀醯亞胺(2.86 g, 16.1 mmol)以及過氧化苯甲醯(0.21 g, 0.9 mmol)混合物在密封器皿中加熱至100°C 隔夜。以二氯甲烷(DCM)稀釋該混合物，將其過濾並在真空中移除該溶劑。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，提供了該產物，其在移除溶劑後為油狀物。

產量：0.34 g(24%)；LC-MS: 313.0, 315.0 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 1.36 (t, 3H)。

步驟B. 6-[(二甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸



將在亞甲基氯(5.0 mL)中的6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.33 g, 1.0 mmol，來自步驟A)溶液加至在THF(5.27 mL, 10.5 mmol)中的2.0 M二甲胺溶液中。將該反應物於室溫下攪拌2小時，然後濃縮。將該殘餘物溶解於四氫呋喃(20 mL)中，加入水(6 mL)，接著加入單水合氫氧化鋰(0.4 g, 10 mmol)。將該混合物攪拌一小時，然後旋轉蒸發，以移除大部分的THF。藉由加入濃HCl而將該pH調整至7。加入乙腈(10 mL)，過濾該混合物，然後經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的

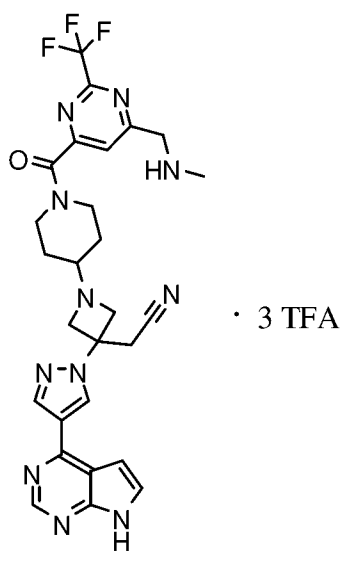
MeCN/H₂O梯度洗提)純化，以提供為淡黃色固體的產物。產量：0.153 g(58%)；LC-MS: 250.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。

步驟C. {1-(1-[[6-[(二甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基]哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

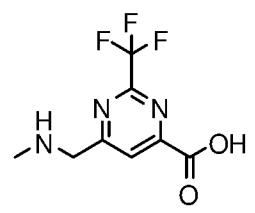
將6-[(二甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(22.8 mg, 0.0913 mmol，來自步驟B)溶解於四氫呋喃(0.67 mL)中，並加入三乙胺(33.9 μL, 0.244 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(32.4 mg, 0.0852 mmol)。將該混合物攪拌15分鐘，接著加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(30.0 mg, 0.0609 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)。兩個小時之後，將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。以水、0.1N NaOH以及飽和NaCl清洗該有機層，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。將該殘餘物在1：1的DCM：TFA混合物中攪拌1小時，將其濃縮並在包含乙二胺(0.2 mL)的甲醇(1 mL)中攪拌，直到該去保護作用完成。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，提供了為白色粉末的該想要的化合物。產量：0.014 g(39%)；LC-MS: 594.4 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.07 (ddd, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 6H),

1.85-1.73 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H) 。 ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F) 。

範例371. {1-(1-{[6-[(甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三氟醋酸鹽



步驟A. 6-[(甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸



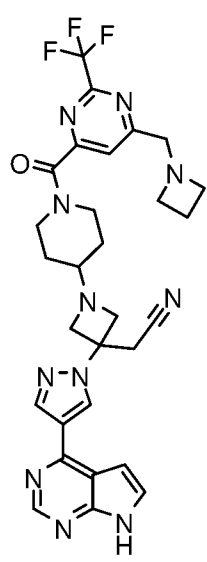
將甲胺(33 wt%於乙醇中，1.12 mmol，Aldrich)溶液分批地加至在亞甲基氯(3.0 mL)中的6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.150 g, 0.321 mmol, 範例5，步驟A)溶液中，直到反應完成。在真空中移除溶劑。將該殘餘物溶解於四氫呋喃(7.0 mL)以及水(2.0 mL)中，並加入單水合氫氧化鋰(0.135 g, 3.21 mmol)。5分鐘的反應時間之後，以1N HCl處理該混合物，以將該pH調整至7，然後使用製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化。LC-MS: 236.1 (M+H)⁺。

步驟B. {1-(1-{[6-[(甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈三氟醋酸鹽

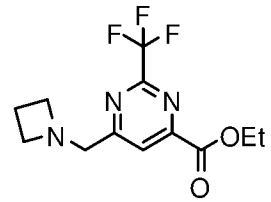
基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(32.4 mg, 0.0852 mmol)加至在乙腈(0.30 mL)以及THF(0.67 mL)中的6-[(甲胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(21.5 mg, 0.0913 mmol，來自步驟A)、{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(30.0 mg, 0.0609 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)以及三乙胺(33.9 μ L, 0.244 mmol)混合物中，並將該反應物攪拌隔夜。將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。分離該有機層，並連續地以水、0.1 N NaOH以及飽和NaCl清洗，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮。然後將該殘餘物於1：1的DCM：TFA混合物中攪拌1小時，將其濃縮，並接著以在甲醇(1 mL)中的乙二胺(0.2 mL)攪拌，直到去保護作用完成。首先經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，然後再次以包含0.1% TFA的MeCN/H₂O洗提，提供了為該三氟醋酸鹽的想要產物。產量：0.0015 g (3%)；LC-MS: 580.4 (M+H)⁺。

範例372. {1-(1-{[6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

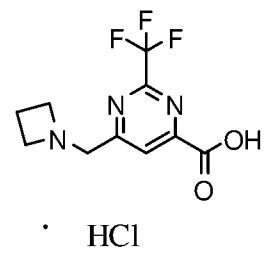


步驟A. 6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯



將三亞甲亞胺(0.110 mL, 1.6 mmol, Aldrich)加至在DCM(11 mL)中的6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.78 g, 1.1 mmol，如同範例376步驟A中的而製備)溶液中。攪拌20分鐘之後，加入額外的三亞甲亞胺(0.10 mL, 1 mmol)。10分鐘之後，在真空中移除過多的試劑以及溶劑。以在DCM中的0-5% MeOH梯度洗提的快速層析提供了純化的產物。產量：0.29 g(87%)；LC-MS: 290.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 4.52 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (t, 4H), 2.19 (quin, 2H), 1.45 (t, 3H)。

步驟B. 6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸氫氯酸鹽



將6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.34 g,

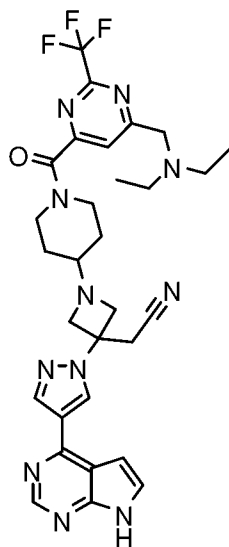
1.2 mmol，來自步驟A)溶解於THF(6.0 mL)以及水(1.5 mL)中，並加入單水合氫氧化鋰(0.108 g, 2.57 mmol)。15分鐘之後，在真空中移除THF，並以1 N HCl溶液(5.3 mL)以及乙腈(7.0 mL)處理該混合物。然後過濾並濃縮該混合物，以提供黃色固體，假定理論的產量。LC-MS: 262.1 (M+H)+。

步驟C. {1-(1-{[6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

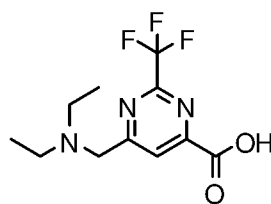
將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(0.150 g, 0.30 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)加至已預攪拌30分鐘之在四氫呋喃(3.0 mL)以及DCM(3.0 mL)中的6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(0.20 g, 0.46 mmol，如同來自步驟B的鹽酸鹽)、三乙胺(0.255 mL, 1.83 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(0.150 g, 0.396 mmol)混合物中。攪拌2小時之後，以醋酸乙酯稀釋該反應混合物，並以水、0.1 N NaOH以及鹽水連續地清洗。通過硫酸鈉乾燥該有機相，將其過濾並濃縮。將該殘餘物溶解於1:1的DCM:TFA混合物中，攪拌1小時，再次濃縮，然後以包含乙二胺(0.2 mL)的甲醇(3 mL)攪拌。完成去保護之後，經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.1% TFA的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物，然後再次以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O洗提，以提供想要的產物。產量: 0.043 g(23%); LC-MS: 606.2 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s,

1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.44 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.04 (quin, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H) 。 ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -72.38 (s, 3F) 。

範例373. {1-(1-{[6-[(二乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



步驟A. 6-[(二乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸



將N-二乙胺(0.13 mL, 1.3 mmol)加至在亞甲基氯(3.0 mL)中的6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.15 g, 0.32 mmol，如同範例5、步驟A中所製備)溶液。30分鐘之後，在真空中移除該溶劑。藉由與在四氫呋喃(5 mL)以及水(2 mL)之混合物中的單水合氫氧化鋰(0.12 g, 3.0 mmol)攪拌而水解該酯類。1小時之後，逐滴地加入1N HCl 以中和。經由

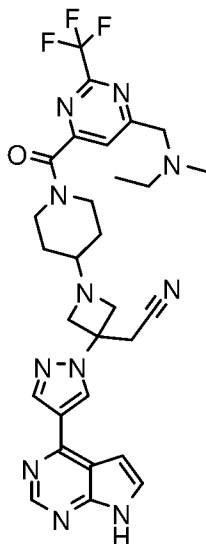
製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，提供了為淡黃色固體的產物。產量：0.050 g(60%)；LC-MS: 278.0 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.52 (q, 4H), 0.99 (t, 6H)。

步驟B. {1-(1-[[6-[(二乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基]哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

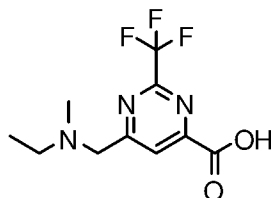
將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(30.0 mg, 0.0609 mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)加至已預攪拌30分鐘之在四氫呋喃(0.67 mL)中的6-[(二乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(22.8 mg, 0.0822 mmol，來自步驟A)、三乙胺(33.9 μL, 0.244 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(28.9 mg, 0.0761 mmol)混合物。攪拌隔夜之後，將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。連續地以水、0.1N NaOH以及飽和NaCl清洗該有機層，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮。將該殘餘物於1:1的DCM:TFA混合物中攪拌1小時，並在真空中移除溶劑。然後以在甲醇(1 mL)中的乙二胺(0.2 mL)攪拌該殘餘物，直到去除保護作用完成。經由製備型HPLC-MS(包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O)純化，提供了產物。產量：0.0156 g(41%)；LC-MS: 622.2 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m,

1H), 2.55 (q, 4H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.98 (t, 6H) 。 ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.46 (s, 3F) 。

範例374. {1-(1-{[6-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



步驟A. 6-[[[乙基(甲基)胺基]甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸



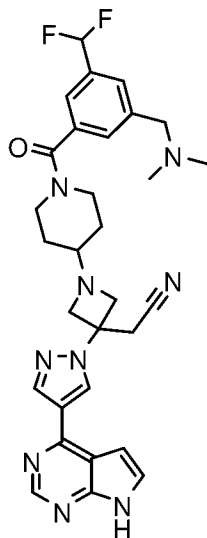
將N-甲基乙胺(96 μL, 1.1 mmol)加至在亞甲基氯(2.6 mL)中的6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.13 g, 0.28 mmol，如同範例5、步驟A中所製備)溶液中。攪拌30分鐘之後，在真空中移除溶劑。藉由與在四氫呋喃(4 mL)以及水(2 mL)中的單水合氫氧化鋰(0.12 g, 2.8 mmol)攪拌1小時而水解該酯類。逐滴地加入1N HCl以將該pH調整至7。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，提供了產物。產量：0.043 g(58%)；LC-MS: 264.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.51 (q, 2H), 2.22 (s,

3H), 1.05 (t, 3H)。

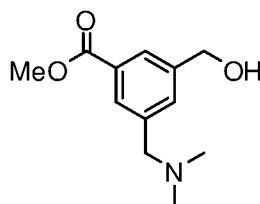
步驟B. {1-(1-{[6-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

將在四氫呋喃(1.1 mL)中的6-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(40.1 mg, 0.152 mmol, 來自步驟A)、三乙胺(56.6 μ L, 0.406 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(54.0 mg, 0.142 mmol)混合物預攪拌30分鐘之後, 加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(50.0 mg, 0.101 mmol, 除了激發之外, 如範例1、步驟H中所描述的而製備, 以提供該游離鹼), 並將該反應物攪拌隔夜。將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。以水、0.1N NaOH以及飽和NaCl連續地清洗該有機層, 通過硫酸鈉乾燥, 將其過濾並濃縮。藉由先在1:1的DCM:TFA混合物中攪拌1小時而將該產物去保護, 接著蒸發, 並以在甲醇(1 mL)中的乙二胺(0.2 mL)攪拌直到去保護作用完成。經由製備型HPLC-MS(C18, 以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化, 提供了產物。產量: 0.025 g(41%); LC-MS: 608.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.03 (t, 3H)。
¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F)。

範例375. {1-(1-{3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲醯基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈



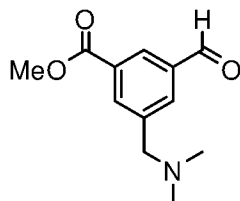
步驟A. 3-[(二甲胺基)甲基]-5-(羥甲基)苯甲酸甲酯



將 3- 溴 -5-(羥 甲 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (1.2 g, 4.9 mmol，如同 WO 2003048111中所描述的而從5-溴異酞酸二甲酯(Alfa Aesar)製備)、碳酸銫 (4.79 g, 14.7 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基二苯基-2-基)膦(280 mg, 0.59 mmol, Aldrich)、[(二甲胺基)甲基](三氟)硼酸鉀(1-)(0.970 g, 5.88 mmol, Aldrich)、醋酸鈮(66 mg, 0.29 mmol)以及 THF : H₂O(10:1, 30 mL)加入反應小瓶中。藉由通入氮流10分鐘而將該反應混合物去除氣體。密封該小瓶，並於80℃加熱17小時。將該反應混合物分隔於水以及醋酸乙酯之間。以水清洗該有機層兩次。然後以NaCl飽和所結合的水層部分，並以八部分的DCM萃取該產物。通過硫酸鈉乾燥該萃取物，將其過濾並濃縮，以提供為無色油狀物的產物。產量：0.37 g(34%)；LC-MS: 224.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (s,

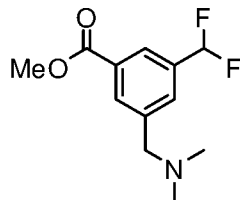
1H), 7.56 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

步驟B. 3-[(二甲胺基)甲基]-5-甲醯基苯甲酸甲酯



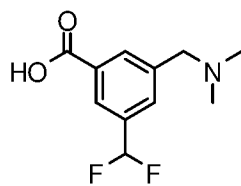
將氧化錳(IV)(0.72 g, 8.3 mmol)加至在甲苯(15 mL)中的3-[(二甲胺基)甲基]-5-(羥甲基)苯甲酸甲酯(0.37 g, 1.6 mmol，來自步驟A)中。將該混合物加熱至105℃達2小時，然後冷卻至室溫並過濾。在真空中從該濾液移除溶劑，以提供為無色油狀物的該產物。產量：0.30 g(82%)；LC-MS: 222.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)。

步驟C. 3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸甲酯



將3-[(二甲胺基)甲基]-5-甲醯基苯甲酸甲酯(99 mg, 0.45 mmol，來自步驟B)於包含乙醇(5 μL, 0.09 mmol)的DeoxoFluor®(495 μL, 2.69 mmol)中攪拌24小時。藉由逐滴地加入冰冷的飽和NaHCO₃溶液而淬熄該混合物。使用DCM藉由萃取而分離該產物。以水清洗該有機萃取物兩次，以鹽水清洗一次，將其通過硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以提供為淡黃色油狀物的產物，其不經進一步純化而使用。產量：0.046 g(30%)；LC-MS: 244.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。

步驟D. 3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸



將在水(0.7 mL)中的單水合氫氧化鋰(65.2 mg, 1.55 mmol)加至在四氫呋喃(2 mL)中的3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸甲酯(45 mg, 0.13 mmol, 來自步驟C)溶液中。攪拌3.5小時之後, 以1N HCl處理該混合物, 以調整該pH至7, 然後藉由旋轉蒸發移除THF。加入乙腈, 以製造1:1的ACN:水之混合物, 過濾該混合物, 並經由製備型HPLC-MS(C18, 以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該濾液, 以提供為白色固體的產物。

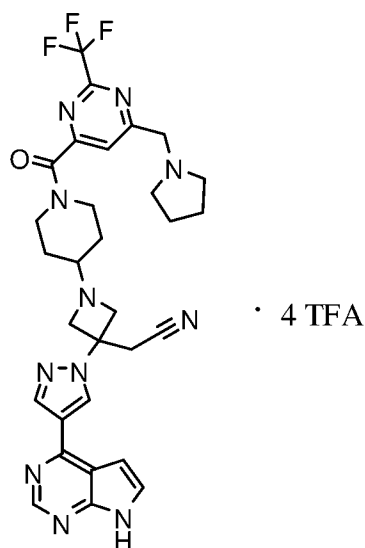
產量: 0.030 g(100%); LC-MS: 230.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H)。

步驟E. {1-(1-{3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲醯基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

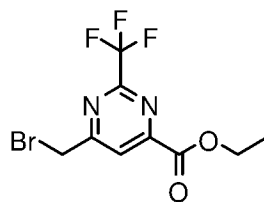
將在四氫呋喃(0.56 mL)中的3-(二氟甲基)-5-[(二甲胺基)甲基]苯甲酸(14.0 mg, 0.0609 mmol, 來自步驟D)、三乙胺(28.3 μL, 0.203 mmol)以及N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(21.2 mg, 0.0558 mmol)混合物攪拌15分鐘。加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(25.0 mg, 0.0507 mmol, 除了激發之外, 如範例1、步驟H中所描述的而製備, 以提供該游離鹼), 並將該反應物攪拌兩個小時。將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。以水、0.1N NaOH以及飽和

NaCl清洗該有機部分，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮。將該殘餘物於1：1的DCM：TFA中攪拌1小時，在真空中移除溶劑，並將所產生的殘餘物於包含乙二胺(0.2 mL)的甲醇(1 mL)中攪拌，直到去除保護作用完成。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化，提供了為白色粉末的產物。產量：0.012 g (40%)；LC-MS: 574.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.25 (m, 7H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.85-1.55 (m, 2H), 1.33-1.12 (m, 2H)。

範例376. {1-(1-{[6-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(三氟醋酸鹽：4 TFA)

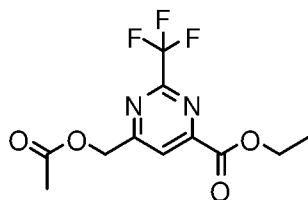


步驟A. 6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯



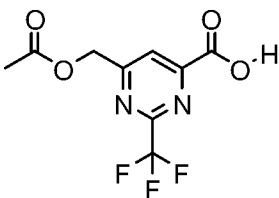
將在醋酸(12 mL)中的6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(2.00 g, 8.54 mmol, 如同WO2007/090748中所描述而製備)溶液以溴(1.36 g, 8.54 mmol)處理, 並將該反應物在密封小瓶中加熱至80°C 達30分鐘, 此時其被脫色。將包含未反應的起始材料、想要產物以及過度溴化之產物的混合物進行旋轉蒸發, 並與甲苯共沸一次。藉由NMR決定想要成分的重量百分比, 並且該混合物不經進一步純化而被使用。產量: 1.62 g(61%); LC-MS: 313.0, 315.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 1.46 (t, 3H)。

步驟B. 6-[(乙醯基氧基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯



將6-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(1.62 g, 5.17 mmol, 來自步驟A)溶解於乙腈(15 mL)中, 並加入醋酸鈉(2.8 g, 34 mmol)。將該混合物加熱至80°C 達4小時, 然後靜置於室溫下隔夜。在真空中移除乙腈。將該殘餘物分隔於水以及醋酸乙酯之間, 並以另外兩個部分的醋酸乙酯萃取該水層。以水、然後以鹽水清洗所結合的萃取物, 通過硫酸鈉乾燥, 將其過濾並濃縮。以0-60%醋酸乙酯/己烷的梯度洗提的快速層析提供了純化的產物。產量: 0.95 g(63%); LC-MS: 293.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)。

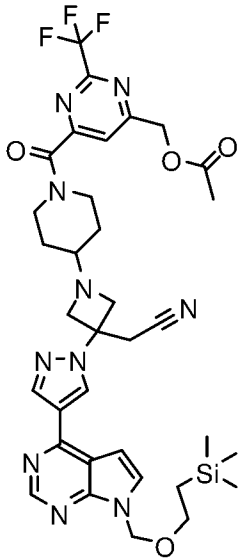
步驟C. 6-[(乙醯基氧基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸



將在四氫呋喃(8.7 mL)中的6-[(乙醯基氧基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸乙酯(0.95 g, 3.2 mmol，來自步驟B)溶液於0℃以在水(1.3 mL)中的單水合氫氧化鋰(140 mg, 3.2 mmol)處理。將該反應物攪拌15分鐘，然後在仍置於冰浴中時以1N HCl處理至pH~4。在真空中從該混合物移除THF。首先以醋酸乙酯，然後以幾部分在CHCl₃中的10%異丙醇萃取該產物，包括當需要時定期調整pH。結合該萃取物，並通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮，以提供黃色油狀物，其不經進一步純化而被使用。

產量：0.86 g(100%)；LC-MS: 265.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

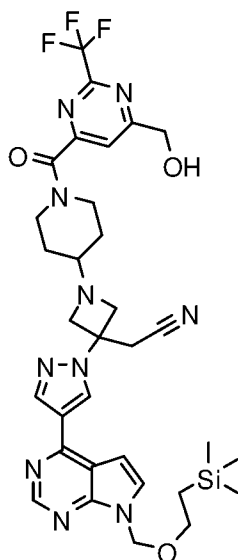
步驟D. [6-[(4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}哌啶-1-基)羰基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基] 甲基醋酸鹽



將{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基} 乙腈(0.89 g, 1.8

mmol，除了激發之外，如範例1、步驟H中所描述的而製備，以提供該游離鹼)以及6-[(乙醯基氧基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(0.572 g, 2.16 mmol，來自步驟C)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(18 mL)中。加入三乙胺(1.2 mL, 9.0 mmol)以及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)脲六氟磷酸(958 mg, 2.16 mmol)。將該反應攪拌隔夜。將該反應混合物分隔於醋酸乙酯以及水之間。以三部分的醋酸乙酯萃取該水層。以水清洗所結合的萃取物兩次，並以鹽水清洗一次，通過硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮。以在醋酸乙酯中的0-5%甲醇梯度洗提的快速層析提供了想要的產物。產量：0.85 g(64%)；LC-MS: 739.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.29 (ddd, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H)。

步驟E. {1-(1-{[6-(羥甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈

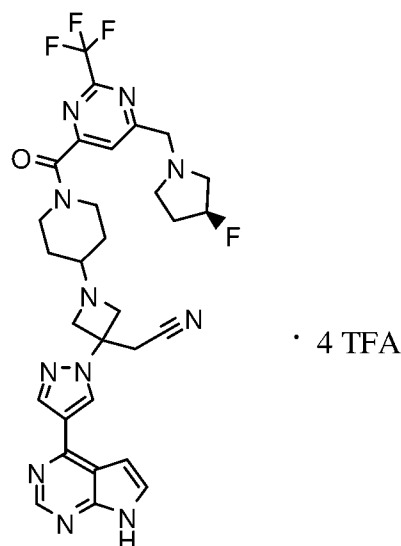


於室溫下將在水(4 mL)中的單水合氫氧化鋰(0.072 g, 1.7 mmol)溶液加至在THF(16 mL)中的[6-[(4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7-{[2-三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基醋酸鹽(0.85 g, 1.15 mmol, 來自步驟D)溶液中。將該反應物攪拌45分鐘, 然後藉由加入1N HCl而中和, 並以醋酸乙酯萃取該產物。結合該萃取物, 並通過硫酸鈉乾燥, 將其輕輕倒出並濃縮, 以提供黃色泡沫, 其不經進一步純化而被使用。產量: 0.72 g(90%); LC-MS: 697.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H)。

步驟F. {1-(1-[[6-(吡咯啶-1-基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基]哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈(三氟醋酸鹽: 4 TFA)

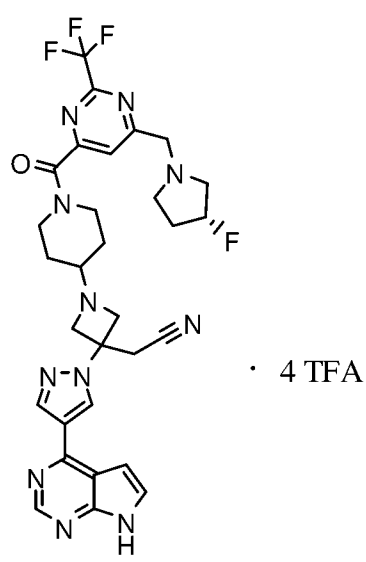
於0℃，將甲磺醯氯(0.006 mL, 0.08 mmol)加至在亞甲基氯(1 mL)中的{1-(1-{[6-(羥甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(0.030 g, 0.043 mmol，來自步驟E)以及三乙胺(0.015 mL, 0.11 mmol)溶液中。加入甲磺醯氯(MsCl)之後，允許反應立刻地回溫至室溫。當確認甲磺酸鹽的形成完成之後，將甲磺酸鹽溶液加至在DCM(0.2 mL)中的吡咯啶(0.017 mL, 0.20 mmol, Aldrich)與幾滴三乙胺的混合物中。將該置換反應加熱至40℃達30分鐘。將反應冷卻至室溫，並加入三氟醋酸(1 mL)。攪拌1小時之後，在真空中移除溶劑，並以甲醇(1 mL)以及乙二胺(0.2 mL)取代。攪拌30分鐘之後，藉由製備型HPLC-MS(Waters SunFire C18，5 μm顆粒大小，30×100 mm，以包含0.1% TFA、在H₂O中的5-23% MeCN梯度在12分鐘的期間內洗提)純化該產物。產量：0.012 g(25%)；LC-MS: 620.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 3H), 4.02 (d, 1H), 3.95-3.15 (m, 8H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.31-2.03 (m, 6H), 1.77-1.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.21 (s, 3F), -77.61 (s, 12F)。

範例377. {1-(1-{[6-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(三氟醋酸鹽：4 TFA)



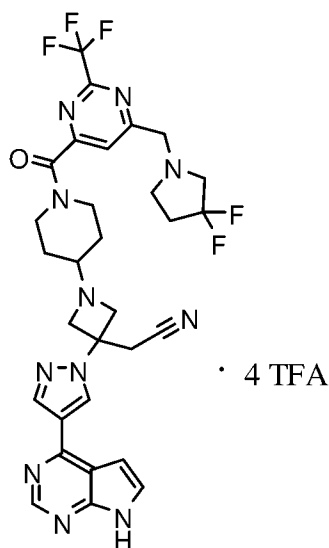
如同範例376的方式製備，在步驟F中使用(3S)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽 (0.050 g, 0.40 mmol, Aldrich) 以及過量的三乙胺，並於40℃加熱24小時。產量：0.012 g(26%)；LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.74-4.57 (m, 3H), 4.06-3.65 (m, 7H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.22 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.59 (s, 12F), -175.45 (br, 1F)。

範例378. {1-(1-{[6-{[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(三氟醋酸鹽：4 TFA)



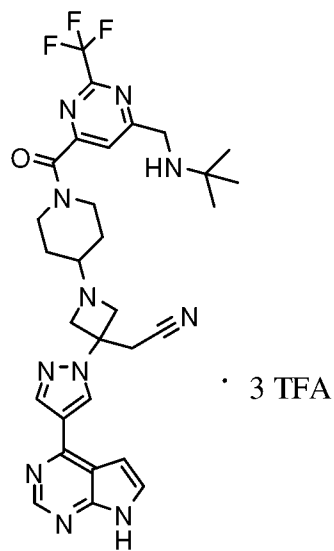
如同範例376的方式製備，使用(3R)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽(0.025 g, 0.20 mmol, Oakwood)。產量：0.012 g(26%)；LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.74-4.54 (m, 3H), 4.07-3.62 (m, 7H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 2.21 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.55 (s, 12F), -175.47 (br, 1F)。

範例379. {1-(1-{[6-[(3,3-二氟吡咯啉-1-基) 甲基]-2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基] 三亞甲亞胺-3-基} 乙腈(三氟醋酸鹽：4 TFA)



如同範例376的方式製備，在步驟F中使用3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽 (0.050 g, 0.40 mmol, 基質)以及過量的三乙胺，並於40°C加熱24小時。產量：0.012 g(25%)；LC-MS: 656.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.76-4.62 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.40-3.14 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.44 (tt, 2H), 2.10 (d, 1H), 1.62 (dddd, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.33 (s, 3F), -77.64 (s, 12F), -95.48 (tt, 2F)。

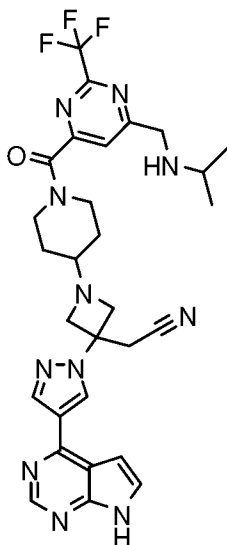
範例380. {1-(1-{[6-[(叔丁胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(三氟醋酸鹽：3 TFA)



如同範例376的方式製備，在步驟F中使用叔丁胺(0.050 mL, 0.48 mmol, Aldrich)以及過量的三乙胺，並於40℃加熱24小時。產量：0.012 g(28%)；LC-MS: 622.3 (M+H)+. 1H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.71-4.61 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.95 (br d, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.56-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.19 (br d, 1H), 2.07 (br d, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). 19F NMR (300 MHz, CD3OD): δ -72.02 (s, 3F), -77.47 (s, 9F).

範例381. {1-(1-[[6-(羥甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈

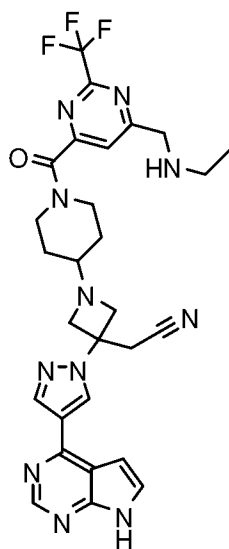
4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



於 0 °C，將在亞甲基氯(0.20 mL)中的甲烷磺醯氯(2.8 μ L, 0.036 mmol)加至在亞甲基氯(1.0 mL)中的{1-(1-[6-(羥甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(21 mg, 0.030 mmol，如範例376、步驟E中的製備)以及三乙胺(8.4 μ L, 0.060 mmol)混合物中。15分鐘之後，加入2-丙胺(20 μ L, 0.3 mmol)。然後將該混合物加熱至 40 °C。1.5 小時之後，加入額外的 2-丙胺(20 μ L, 0.3 mmol, Aldrich)，並將反應物於此溫度下加熱共計3小時。在真空中濃縮該混合物。將該殘餘物於 1 : 1 的TFA/DCM混合物中攪拌1小時，然後再次濃縮。將該殘餘物再溶解於MeOH(1.0 mL)中，並加入乙二胺(0.2 mL)。經由製備型HPLC-MS(C18，以包含0.15% NH₄OH的MeCN/H₂O梯度洗提)純化該產物。產量：11.6 mg(63%)；LC-MS: 608.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H),

3.94 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.63-3.45 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.75 (septet, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.01 (d, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -69.46 (s, 3F)。

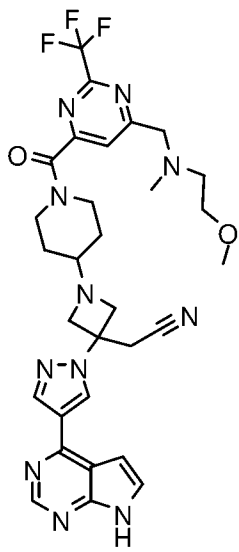
範例383. {1-(1-{[6-[(乙胺基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈



藉由範例382的方法製備，使用乙胺(0.10 mL, 1.8 mmol, Aldrich)並於室溫下進行取代反應1小時。產量：8.4 mg(47%)；LC-MS: 594.2 (M+H) $^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.04 (t, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -69.45 (s, 3F)。

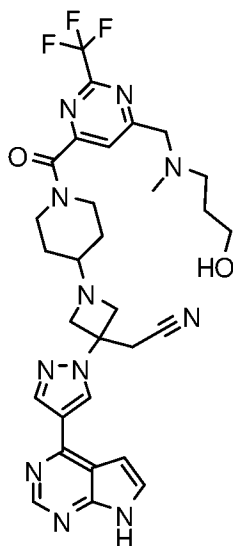
範例384. {1-(1-{[6-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-

4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]
三亞甲亞胺-3-基}乙腈



以範例382的方式製備，使用2-甲氧基-N-甲基乙醇胺(0.077 g, 0.86 mmol, Oakwood)，並在密封小瓶中於60℃進行取代7小時。產量：0.007 g(26%)；LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 1h), 3.88 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.34 (s, 3F)。

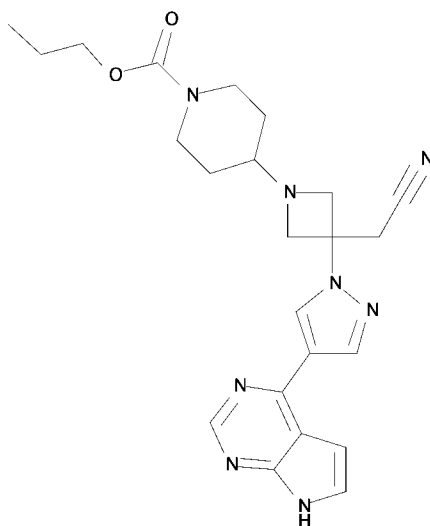
範例385. {1-(1-[[6-[(3-羥丙基)(甲基)胺基]甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三
亞甲亞胺-3-基}乙腈



以範例382的方式製備，使用3-(甲胺基)丙醇(0.038 g, 0.43 mmol, TCI America)以及於40°C 進行取代1小時。

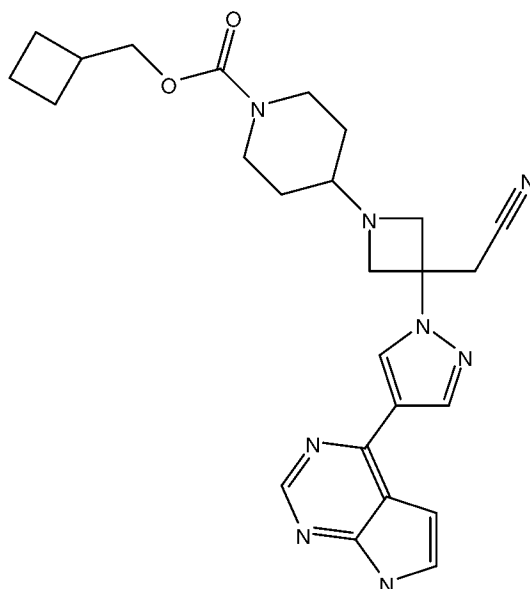
產量：0.007 g(26%)；LC-MS: 638.3 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 6H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75 (tt, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H)。¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -71.88 (s, 3F)。

範例386. 4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸丙酯



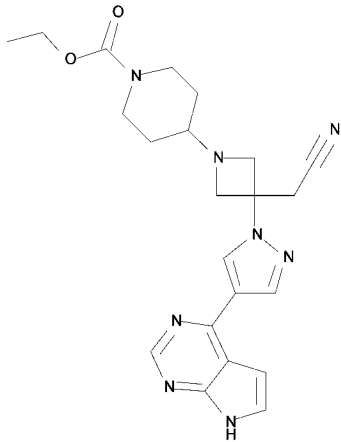
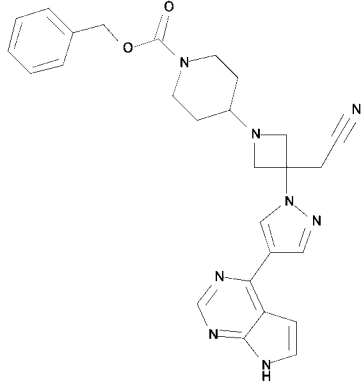
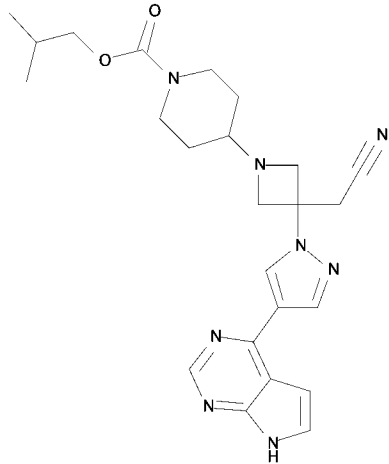
將在亞甲基氯(1 mL, 20 mmol)中的{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(0.010 g, 0.020 mmol)以及氯甲酸丙酯(3.0 μ L, 0.026 mmol)溶液攪拌1.5 h。加入TFA(1 mL)。1小時之後，藉由旋轉蒸發移除溶劑，以產生油狀物。將該油狀物溶解於1mL MeOH中，並加入以及50 μ L乙二胺。1小時之後，藉由製備型HPLC (pH10)，使用Waters X Bridge C18，5 μ m顆粒大小，19x100 mm；移動相系統：水(0.1% NH_4OH)/乙腈；流速：30 mL/min；分離梯度：40-60% B於5 min中純化反應物，以產生5.3 mg白色固體(58%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 12.13 (1H, br)；8.83 (1H, s)；8.7 (1H, s)；8.42 (1H, s)；7.61 (1H, m)；7.05 (1H, m)；3.95 (2H, t)；3.75 (4H, m)；3.55 (4H, m)；3.0 (2H, br)；2.43 (1H, m)；1.65 (2H, m)；1.58 (2H, m)；1.15 (2H, m)；0.95 (3H, t). LCMS (M+1): 449。

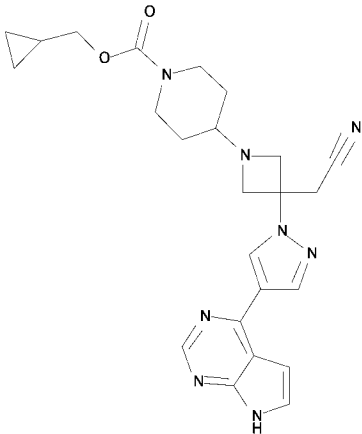
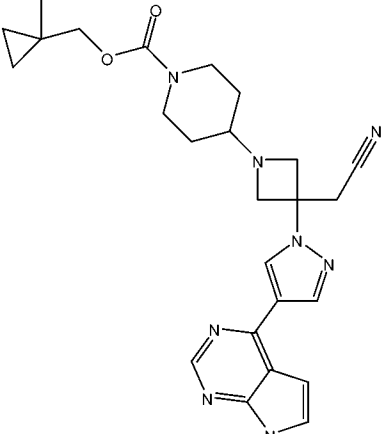
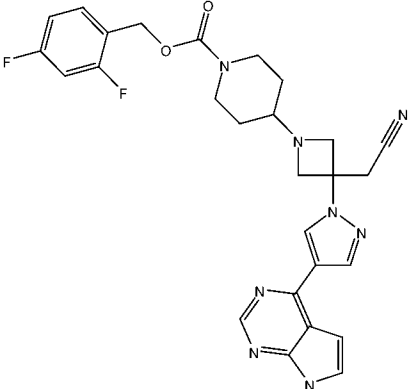
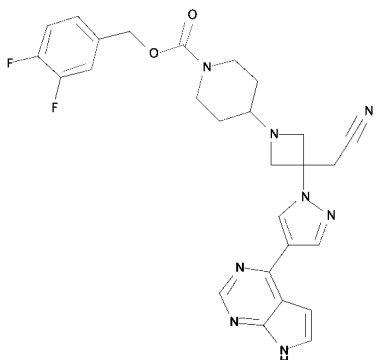
範例387. 4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環丁基甲酯

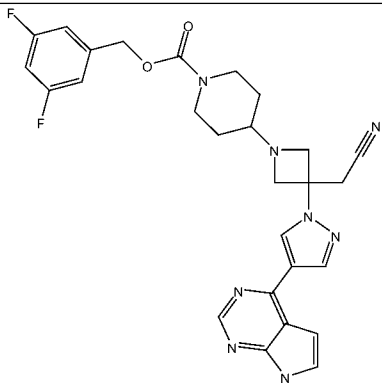
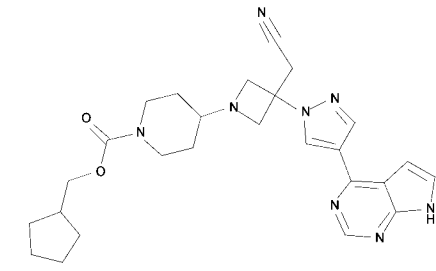
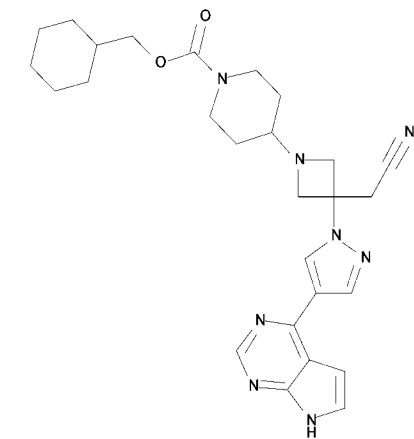


將在甲苯(0.045 mL, 0.091 mmol)中的2.02 M光氣加至在亞甲基氯(1 mL, 20 mmol)中的環丁基甲醇(11 μ L, 0.12 mmol)溶液中。攪拌2小時之後，加入{1-哌啶-4-基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈(0.020 g, 0.040 mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.040 mL, 0.23 mmol)，並攪拌隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑，以產生油狀物。然後將該油狀物溶解於1 mL甲醇中，並加入100 μ L乙二胺。1小時之後，藉由製備型HPLC(pH10)，使用Waters X Bridge C18，5 μ m顆粒大小，19x100 mm；移動相系統：水(0.1% NH_4OH)/乙腈；流速：30 mL/min；分離梯度：40-60% B，於5 min中純化該反應物，以產生15 mg白色固體(78%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.08 (1H, br)；8.75 (1H, s)；8.62 (1H, s)；8.35 (1H, s)；7.55 (1H, m)；7.0 (1H, m)；3.9 (2H, d)；3.65 (4H, m)；3.5 (4H, m)；2.9 (2H, br)；2.38 (1H, m)；1.91 (2H, m)；1.77 (2H, m)；1.61 (5H, m)；1.03 (2H, m). LCMS (M+1): 475。

藉由類似於範例386-387中的方法而製備下述化合物。

範例	結構	名稱	MS (M+H)
388		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸乙酯	435
389		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸苄酯	497
390		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸異丁酯	463

範例	結構	名稱	MS (M+H)
391		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-羧酸環丙基甲酯	461
392		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-羧酸(1-甲基環丙基)甲酯	475
393		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-羧酸2,4-二氟苄酯	533
394		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}吡啶-1-羧酸3,4-二氟苄酯	533

範例	結構	名稱	MS (M+H)
395		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸3,5-二氟苄基酯	533
396		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環戊基甲酯	547
397		4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-1-基}哌啶-1-羧酸環己基甲酯	561

範 例 編 號	¹ H NMR
388	(DMSO): δ 8.8 (1H, s) ; 8.68 (1H, s) ; 8.4 (1H, s) ; 7.6 (1H, d) ; 7.02 (1H, d) ; 4.0 (2H, q) ; 3.75 (4H, m) ; 3.55 (4H, m) ; 2.95 (2H, m) ; 2.4 (1H, m) ; 1.62 (2H, m) ; 1.18 (3H, t) ; 1.1 (2H, m)
389	(DMSO): δ 12.08 (1H, br) ; 8.8 (1H, s) ; 8.68 (1H, s) ; 8.40 (1H, s) ; 7.6 (1H, d) ; 7.35 (5H, m) ; 7.02 (1H, d) ; 5.03 (2H, s) ; 3.75 (4H, m) ; 3.57 (4H, m) ; 3.0 (1H, m) ; 2.42 (2H, m) ; 1.6 2(2H, m) ; 1.14 (2H, m)

範 例 編 號	¹ H NMR
394	(DMSO): δ 12.08 (1H, br) ; 8.78 (1H, s) ; 8.62 (1H, s) ; 8.37 (1H, s) ; 7.56 (1H, d) ; 7.39 (2H, m) ; 7.16 (1H, m) ; 7.0 (1H, d) ; 4.99 (2H, s) ; 3.7 (4H, m) ; 3.48 (4H, m) ; 2.98 (2H, br) ; 2.38 (1H, m) ; 1.6 (2H, m) ; 1.05 (2H, m)
395	(DMSO): δ 12.08 (1H, br) ; 8.78 (1H, s) ; 8.62 (1H, s) ; 8.38 (1H, s) ; 7.58 (1H, d) ; 7.13 (1H, m) ; 7.02 (2H, m) ; 7.0 (1H, d) ; 5.0 (2H, s) ; 3.7 (4H, m) ; 3.5 (4H, m) ; 2.98 (2H, br) ; 2.38 (1H, m) ; 1.6 (2H, m) ; 1.1 (2H, m)
396	(DMSO): δ 12.08 (1H, br) ; 8.77 (1H, s) ; 8.62 (1H, s) ; 8.37 (1H, s) ; 7.55 (1H, m) ; 7.0 (1H, m) ; 3.75 (2H, d) ; 3.65 (4H, m) ; 3.5 (4H, m) ; 2.95 (2H, br) ; 2.38 (1H, m) ; 2.05 (1H, m) ; 1.6 (4H, m) ; 1.46 (4H, m) ; 1.15 (2H, m) ; 1.03 (2H, m)
397	(DMSO): δ 12.08 (1H, br) ; 8.77 (1H, s) ; 8.62 (1H, s) ; 8.37 (1H, s) ; 7.55 (1H, m) ; 7.0 (1H, m) ; 3.75 (6H, m) ; 3.55 (4H, m) ; 2.95 (2H, br) ; 2.38 (1H, m) ; 1.67 (8H, m) ; 1.15 (5H, m) ; 0.95 (2H, m)

範例398. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈的結晶鹽類

A. 戊二酸鹽：將{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼鹽基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈游離鹼(37.85 mg, 0.068 mmol, 1 eq)以及2-丙醇(0.6 mL)裝入燒瓶中。將反應混合物攪拌15 min，以產生澄清溶液，接著加入戊二酸(12.1 mg, 0.092 mmol, 1.34 eq, Aldrich, Cat G3407)。將反應混合物攪拌約8 min，以產生稠泥漿，並持續攪拌5 h。藉由過濾收集該固體，以庚烷清洗並乾燥，以提供為灰白色結晶體的戊二酸鹽(39.9 mg, 85%, 1796-108)。

藉由¹H NMR決定游離鹼對戊二酸的化學計量比為1：1。藉由XRPD確認該戊二酸鹽的結晶度。該DSC熱分析圖展現了熔融吸熱，在206.26℃具有起始T_{onset}，以及在207.63℃具有T_{peak}。該TGA顯示在高達接近100℃時有0.037%的重量損失。SEM影像指出該戊二酸鹽具有桿狀的結晶體形狀。

B. 檸檬酸鹽：將{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈游離鹼(30.97 mg, 0.056 mmol, 1 eq)以及乙醇(0.5 mL)裝入反應器中。將檸檬酸(11.92 mg, 0.062 mmol, 1.1 equiv.)加至澄清溶液中。將反應混合物攪拌60 min以產生泥漿之後，將該泥漿於約75°C加熱80 min，並於室溫下攪拌4 h。藉由過濾收集沉澱，以庚烷清洗，並在真空下乾燥隔夜，以提供為灰白色固體的該檸檬酸鹽(38.6 mg, 91.9%)。

藉由¹H NMR決定該鹽類在游離鹼以及檸檬酸之間的化學計量比為1：1。藉由XRPD確認該鹽類的結晶度，並進一步由DSC支持。該TGA顯示高達約100°C約0.57%的重量損失。SEM影像指出該鹽類具有平面狀的結晶體形狀。

C. 苯甲酸鹽：將苯甲酸(16.54 mg, 0.135 mmol, 2.39 eq)加至在2-丙醇(0.5 mL)中的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈游離鹼(31.41 mg, 0.057 mmol, 1 eq)溶液中。在攪拌20 min之後，無色溶液轉變為泥漿。將混合物於室溫下攪拌隔夜。藉由過濾收集固體，以庚烷(1.5 mL)清洗，並在真空下乾燥隔夜，以提供為灰白色固體的該苯甲酸鹽(35 mg, 91.3%)。

藉由¹H NMR決定游離鹼對苯甲酸的化學計量比為1：1。藉由XRPD確認該苯甲酸鹽的結晶度。DSC熱分析圖展現了熔融吸熱。TGA顯示高達接近100°C時0.080%的重量損失。SEM影像顯示該苯甲酸鹽為平面狀的結晶體。

使用類似於那些上述程序，也發現{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼

醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈的馬來酸鹽、水楊酸鹽、糖精、右旋樟腦磺酸鹽以及菸鹼酸鹽為好的結晶鹽類。

範例399. {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈己二酸鹽的藥學組成物

使用傳統的乾混合製程而製造出原型膠囊。初始的原型膠囊在200 mg重的混合物上進行，用於10 mg以及50 mg膠囊。基於可製造性、溶解度以及在發展批次上獲得的含量均勻度而選擇矽化微晶型纖維素配方。該1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈己二酸鹽(「己二酸鹽」)可如同範例358中而形成。該矽化微晶型纖維素原型膠囊配方的組成物列於下述表A以及B中。

表A. 10 mg膠囊的成分以及組成

成分	組成(mg)/膠囊
己二酸鹽	12.64*
矽化微晶型纖維素**	187.36
大小2的膠囊(白色不透明體)	--
總計	200.0

*鹽轉換因子是0.7911

**包含98%微晶型纖維素NF以及2%膠態二氧化矽NF

表B. 50 mg膠囊的成分以及組成

成分	組成(mg)/膠囊
己二酸鹽	63.20*
矽化微晶型纖維素**	136.80
大小2的膠囊(白色不透明體)	--
總計	200.0

*鹽轉換因子是0.7911

**包含98%微晶型纖維素NF以及2%膠態二氧化矽NF

10 mg以及50 mg膠囊的批次配方示於表C以及D中。該膠囊是由下述步驟製造：

- 1.預混合所需量的己二酸鹽以及接近等量的矽化微晶型纖維素(SMCC)。
- 2.將來自步驟1的混合物通過適合的篩子(例如，40篩目)。
- 3.經由步驟2中所使用的相同篩子過篩剩餘的SMCC。
- 4.將來自步驟3之過篩過的SMCC與來自步驟2的混合物在適合的攪拌器(例如，Turbula攪拌器)中攪拌接近5分鐘。
- 5.將該混合物填充至膠囊中，填充至想要的填充重量。

表C. 225 g混合物用於10 mg膠囊的批次配方

成分	g/批次
己二酸鹽	15.80
矽化微晶形纖維素	209.20
大小2的膠囊(白色不透明體)	--
總計	225.0

表D. 936 g混合物用於50 mg膠囊的批次配方

成分	g/批次
己二酸鹽	328.66
矽化微晶型纖維素**	607.34
大小2的膠囊(白色不透明體)	--
總計	963.0

範例A：試管內JAK激酶分析

根據下述在Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104中所描述的試管內分析，測試了本文中化合物的JAK標靶抑制活性。使用昆蟲細胞中的桿狀病毒表現並純化具有N端組胺酸標籤的人類JAK1(a.a. 837-1142)、Jak2(a.a. 828-1132)以及Jak3(a.a. 781-1124)催化區域。藉由

測量生物素化胜肽的磷酸化作用來分析JAK1、JAK2或JAK3的催化活性。藉由均相時差性螢光(HTRF)偵測該磷酸化的胜肽。測量40 μL反應中每個激酶之化合物的IC₅₀，該反應包含該酵素、ATP以及在50 mM Tris(pH 7.8)緩衝液中的500 nM胜肽，具有100 mM NaCl、5 mM DTT以及0.1 mg/mL(0.01%)BSA。對於1 mM IC₅₀的測量，該反應中的ATP濃度為1 mM。於室溫下進行反應1 hr，然後以20 μL於分析緩衝液中的45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20(Perkin Elmer, Boston, MA)終止。結合至鎔標記的抗體進行40分鐘，並在接合盤讀取儀上測量HTRF訊號(Perkin Elmer, Boston, MA)。關於本發明化合物的資料見表1。

表1. JAK酵素分析的IC₅₀資料(在1 mM ATP測量)

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
1	+	++++	24.5
2	+	+++	12.3
3	+	++	11.0
4	++	+++	10.2
5	+	++	12.0
6	+	++	14.3
7	+	+	10.8
8	++	+++	11.0
9	+	++	3.2
10	++	++	4.4
11	++	++	7.2
12	+++	++++	5.2
13	+	++	5.3
14	++	++	3.2
15	++	++	5.3
16	++	++	2.5
17	+++	+++	2.6
18	++	+++	8.8
19	+	+	3.8
20	+	+	4.2
21	++	++	3.2
22	++	++	3.2
23	+	++	6.7
24	+	+	6.6
25	+	++	5.8

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
26	+	+	3.3
27	++	+++	5.1
28	+	+	8.5
29	+	+	7.2
30	+	+	2.8
31	+	+	1.9
32	+	++	4.4
33	+	+	0.5
34	++	++	6.0
35	+	++	6.9
36	+	+	2.3
37	+	+	2.1
38	+	+	5.7
39	+	+	3.2
40	+	+	4.8
41	+	+	4.9
42	+	+	6.7
43	+	++	5.0
44	+	+	2.9
45	+	++	3.1
46	+	++	6.3
47	+	+	3.7
48	+	++	6.5
49	+	+	6.5
50	+	+	6.9
51	+	+	6.3
52	++	+++	4.4
53	+	++	9.4
54	++	+++	9.1
55	+	++	7.5
56	+	+	8.8
57	++++	++++	3.3
58	+	++	5.0
59	+	+	4.6
60	+	+	1.8
61	++	++	4.2
62	++	+++	6.6
63	+	++	6.1
64	+	+	2.7
65	+	++	4.3
66	++	+++	6.2
67	+	+	4.7
68	++	++	5.3
69	++	++	5.3
70	+	+	3.8
71	+++	+++	4.4
72	+	+	6.6

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
73	+	+	4.2
74	+	++	3.8
75	+	+	3.4
76	+	+	5.5
77	+	+	5.5
78	+	++	5.4
79	+	+	3.9
80	+	+	4.1
81	+	+	4.2
82	+	+	5.3
83	+	++	5.8
84	+	++	6.5
85	++	++++	15.9
86	+	+++	19.4
87	+	+	0.3
88	++	+	0.9
89	+	+	2.6
90	+	+	1.5
91	+	+	1.7
92	+	+	2.8
93	+	+	1.5
94	++	++	1.0
95	+	+	2.7
96	+	+	0.5
97	++	++	2.2
98	++	+++	3.7
99	++	++	5.6
100	++	+++	6.6
101	++	++++	8.3
102	++	++	4.2
103	++	++	2.5
104	++	++	6.3
105	++	++++	7.2
106	++	++	4.2
107	++	+++	4.1
108	++	++	1.4
109	+++	++	1.1
110	++	++	1.6
111	++	++	2.6
112	++	+++	8.2
113	+++	+++	4.2
114	++	++	1.5
115	+	++	15.7
116	+	++	10.6
117	+	++	10.0
118	+	++	21.5
119	+	++	14.0

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
120	+	+	2.1
121	+	+	3.8
122	++	++	2.5
123	+	+	3.8
124	+	+	8.4
125	+	++	8.1
126	+	++	6.3
127	++	++	4.3
128	+	++	3.5
129	+	+	7.9
130	+	+	7.1
131	+	++	8.1
132	+	+	5.8
133	+	++	7.9
134	+	++	6.7
135	+	++	7.1
136	++	++++	5.6
137	+++	++++	6.0
138	+	+	13.9
139	+	+	4.4
140	++	++	5.4
141	+	+	6.2
142	+	+	7.4
143	++	++	3.5
144	++	++	3.9
145	++	++	3.6
146	++	++	5.8
147	+	+	6.1
148	+	+	5.7
149	+	++	5.0
150	+	+	7.0
151	++	+++	5.8
152	++	++	4.0
153	+++	++	1.2
154	+	++	22.0
155	++	+++	12.2
156	+	++	11.2
157	+	+++	14.8
158	+	++	12.0
159	+	++	15.0
160	+	++	12.1
161	+	++	12.1
162	+	++	13.6
163	+	++	12.0
164	+	++	13.3
165	++	+++	10.4
166	+	+	5.5

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
167	+	+	2.0
168	+	+	2.6
169	+	++	5.5
170	+	++	6.9
171	+	++	7.5
172	++	++	4.2
173	++	++	5.7
174	+	+	7.1
175	+	+	3.6
176	+	+	5.1
177	+	+	8.5
178	+	+	6.5
179	++	+++	3.8
180	+	++	4.0
181	+	++	4.9
182	++	++	3.7
183	+	+	3.8
184	+	+	3.9
185	+	++	9.5
186	+	++	5.5
187	+	++	8.8
188	++	++	2.3
189	++	++	3.5
190	+++	+++	2.1
191	+++	++	1.4
192	++	++	3.0
193	+	+	0.5
194	+	+	2.2
195	+++	+++	3.2
196	++	+++	9.9
197	++	++	3.2
198	+	++	4.4
199	+	++	10.0
200	+	++	6.7
201	++	++	3.6
202	+	++	6.4
203	++	+++	8.6
204	+	++	4.0
205	++	++	4.4
206	+	+	1.6
207	+	+	2.5
208	+	++	4.8
209	+	++	19.0
210	+	+	4.3
211	++	++	5.0
212	++	+++	7.8
213	+	++	9.7

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
214	++	++	2.5
215	+	++	5.7
216	++	++	4.0
217	++	++	5.8
218	+++	+++	2.6
219	++	++	2.4
220	++	+++	4.4
221	++	++	1.3
222	++	++	2.4
223	++	++	5.9
224	+++	+++	2.4
225	+	++	3.8
226	++	++	1.9
227	+	+	7.9
228	+	+	3.9
229	++	+++	6.4
230	++	++++	9.3
231	++	+++	5.1
232	++	+	0.7
233	+++	+++	2.2
234	+	++	4.2
235	++	++	2.5
236	+	+	5.5
237	++	++	2.3
238	+	++	6.8
239	++	++	2.3
240	+	++	8.7
241	+	+	3.8
242	+	++	8.3
243	+++	++++	6.4
244	++	++	1.8
245	++	++	1.5
246	+	++	7.5
247	+	+	5.1
248	+++	++++	5.2
249	++	++	2.1
250	+	++	4.7
251	+	+	4.9
252	++	++	2.3
253	+	+	5.8
254	+	++	3.8
255	++	++	3.2
256	+	++	8.2
257	++	++	4.4
258	+	+	5.0
259	+	+	4.6
260	+	++	7.1

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
261	++	++++	20.8
262	++	+++	7.4
263	+	+++	12.2
264	++	+++	9.5
265	++	+++	6.6
266	++	+++	6.6
267	++	+++	6.6
268	++	++	3.1
269	+	++	5.0
270	+	+	6.1
271	+	++	7.8
272	++	++	6.5
273	+	+	4.4
274	+	++	9.0
275	++	++	3.1
276	+	+	4.0
277	+	++	9.8
278	+	+	5.6
279	+	+	4.1
280	+	+	7.5
281	+	++	10.0
282	++	++	3.4
283	+	+++	35.6
284	+	++	5.8
285	++	++	5.7
286	+	++	13.1
287	++	+++	6.7
288	+	+	9.0
289	+	++	14.0
290	+++	++++	3.9
291	+	+++	20.3
292	+	++	9.1
293	+	++	3.4
294	++	++++	21.4
295	++	++	5.1
296	+	++	4.6
297	+	+	10.0
298	+++	+++	2.8
299	+++	++++	6.6
300	++	++++	11.7
301	+++	+++	3.3
302	+++	++++	6.5
303	+	+++	19.7
304	+	++	10.3
305	+	+++	16.0
306	++	++	3.5
307	++	+++	8.8

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
308	+	+++	10.4
309	++	++	5.3
310	+	++	9.0
311	++	++++	11.1
312	++	+++	5.3
313	+	++	14.3
314	+	++	11.0
315	++	+++	16.2
316	+	++	9.5
317	+	++	4.5
318	++	++	4.7
319	+	++	4.0
320	+	++	2.8
321	+	++	3.0
322	+	+	4.7
323	+	+	5.0
324	+	++	5.6
325	++	+++	4.3
326	++	++	1.7
327	++	+++	4.1
328	+	++	12.9
329	++	+++	4.5
330	+	++	6.7
331	+	++	10.8
332	+	+++	19.3
333	++	+++	8.8
334	+++	++++	4.3
335	+	+	2.4
336	+	+	2.9
337	++	++	6.0
338	++	+++	7.4
339	++	++	4.1
340	+++	++	1.4
341	++	+++	3.2
342	+	++	5.7
343	++	+++	5.5
344	+	+++	18.9
345	++	+++	11.9
346	+	++	5.9
347	++	++	2.7
348	+	++	3.2
349	+++	+++	3.3
350	++	++++	15.0
351	+	++	3.8
352	+	++	18.8
353	++	++	5.0
354	++	++	2.1

範例	JAK1 IC ₅₀ (nM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (nM) ²	IC ₅₀ 比 JAK2/JAK1
355	+	+	3.1
356	++	+++	5.8
357	+	++	3.8
358	+	+++	49.2
359	+	++++	59.2
360	+	++++	56.4
361	+	+++	20.9
362	+	+++	22.4
363	+	+++	32.9
364	+	+++	37.8
365	+	++	15.5
366	+	++	68.4
367	+	++	33.8
368	+	++	54.2
369	+	++++	43.8
370	+	+++	55
371	+	+++	65.3
372	+	++	67.3
373	+	++	36.8
374	+	++	50
375	+	++	12.7
376	+	++	69.2
377	+	++	35.7
378	+	++	32.7
379	+	+++	36.9
380	+	++	15.9
381	+	++	20
382	+	++	26.7
383	+	++	30.5
384	+	+++	29.6
385	+	+++	28.9
386	+	++	7.7
387	+	++	9.7
388	++	++	7.6
389	+	++	6.5
390	+	++	8.3
391	++	+++	10.6
392	++	++	5.6
393	+	++	7.1
394	++	+++	11.1
395	+	+++	24.4
396	+	++	7.1
397	+	++	21.7

¹對於JAK1：5 nM或更少(+)
(++)
(+++)
(++++)
； >5 nM至20 nM
； >20 nM至30 nM
； 以及>30 nM

²對於JAK2：10 nM或更少(+); >10 nM至50 nM (++)；>50 nM至100 nM (+++)；以及>100 nM (++++)

範例B：細胞分析法

可將依賴細胞介素以及因此依賴JAK/STAT訊息傳遞而生長的癌症細胞株以每孔6000個細胞(96孔盤格式)而分盤於RPMI 1640、10% FBS以及1 nG/mL的適當細胞介素中。可將化合物加至在DMSO/培養基(最終濃度0.2% DMSO)中的細胞，並於37℃、5% CO₂下培養72小時。使用CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega)，接著使用TopCount(Perkin Elmer, Boston, MA)定量來評估化合物對細胞存活力的效果。以相同的分析讀出而並行地使用非JAK驅動的細胞株來測量化化合物的潛在偏離靶的效果。典型地以二重覆進行所有的實驗。

上述細胞株也可用以檢查化合物對JAK激酶磷酸化作用或潛在的下游受質(例如STAT蛋白質、Akt、Shp2或Erk)的影響。這些實驗可在隔夜的細胞介素饑餓，接著與化合物短暫地預培養(2小時或更少)以及接近1小時或更少的細胞介素刺激之後而進行。然後從細胞萃取蛋白質，並藉由本領域之技術人員熟悉的技術進行分析，包括使用可區別磷酸化與總蛋白質之抗體的西方墨點法或ELISA。這些實驗可使用正常的或癌細胞來研究化合物對腫瘤細胞存活生物學的活性、或化合物對發炎疾病中介物的活性。例如，關於後者，例如IL-6、IL-12、IL-23或IFN之類的細胞介素可用以刺激JAK活化，導致STAT蛋白質的磷酸化作用以及潛在地轉錄模式(藉由陣列或qPCR技術來評估)或蛋白質的製造及/或分泌，例如IL-17。可使用對本領域技術人員而言為常見的技術來測量化合物抑制這些細胞介素所介導之效果的能力。

本文中的化合物也可在細胞模型中測試，該細胞模型被設計用以評估它們的對抗突變JAK的效力以及活性，例如，在骨髓性增殖失調中所發現的JAK2V617F突變。這些實驗常使用血液學族系之依賴細胞介素的細胞(例如BaF/3)在該族系內野生型或突變JAK激酶是異位表現的(James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148 ; Staerk, J., *et al. JBC* 280:41893-41899)。終點包括化合物對細胞存活、增殖以及磷酸化JAK、STAT、Akt或Erk蛋白質的作用。

可評估本文中特定化合物抑制T細胞增殖的活性。例如，分析法可被視為第二細胞介素(即JAK)驅使的增殖分析法，以及也可被視為免疫抑制或抑制免疫活化的過度簡化分析法。下述是可如何進行這種實驗的簡短概要。使用Ficoll Hypaque分離方法從人類全血樣本製備出週邊血液單核球(PBMC)，且可藉由淘洗而從PBMC獲得T細胞(片段2000)。可將新鮮分離的人類T細胞以 2×10^6 細胞/ml的密度於37°C下維持在培養基(RPMI 1640，補充有10%胎牛血清、100 U/ml盤尼西林、100 µg/ml鏈黴素)中達2天。對於IL-2刺激的細胞增殖分析，首先以10 µg/mL最終濃度的植物血球凝集素(PHA)處理T細胞72h。以PBS清洗一次之後，以6000個細胞/孔分盤於96孔盤中，並在100 U/mL人類IL-2(ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel)的存在下，在培養基中以不同濃度的化合物處理。將該培養盤於37°C下培養72h，並遵從製造商所建議的流程(Promega ; Madison, WI)，使用CellTiter-Glo Luminescent試劑評估增殖指數。

範例C：活體內抗腫瘤功效

可在免疫缺乏小鼠中以人類腫瘤異種移植模型評估本文中的化合物。例如，INA-6漿細胞株的致腫瘤變異可用以皮下注射SCID小鼠

(Burger, R., *et al. Hematol J.* 2:42-53, 2001)。然後帶有腫瘤的動物可隨機分配至藥物或運送工具的治療組，且不同劑量的化合物可藉由任何數量的常用途徑而投藥，包括口服、i.p.或使用可植入的幫浦連續輸注。使用卡尺而隨時間密切注意腫瘤生長。此外，可在治療開始之後的任何時間採取腫瘤樣本用以如上述分析(範例B)，以評估化合物對JAK活性以及下游訊息傳遞路徑的影響。此外，可使用異種移植腫瘤模型評估該化合物的選擇性，該異種移植腫瘤模型是由其他已知激酶(例如Bcr-Abl)驅使，例如K562腫瘤模型。

範例D：鼠類皮膚接觸延遲過敏反應測試

也可在T細胞驅使的鼠類延遲過敏測試模型中測試本文中化合物的功效(抑制JAK標靶)。該鼠類皮膚接觸延遲性過敏(DTH)反應被視為臨床接觸性皮膚炎與其他T淋巴球介導之皮膚免疫失調的有效模型，例如牛皮癬(*Immunol Today*. 1998 Jan ; 19(1):37-44)。鼠類DTH與牛皮癬共同擁有多個特徵，包括該免疫浸潤、伴隨的發炎細胞介素增加以及角質細胞過度增殖。此外，在臨床中治療牛皮癬有效的許多類型藥劑在小鼠中也為DTH反應的有效抑制劑(*Agents Actions*. 1993 Jan;38(1-2):116-21)。

在第0天以及第1天，對Balb/c小鼠剃過的腹部局部施加抗原2,4,二硝基-氟苯(DNFB)而敏感化該小鼠。在第5天，使用工程師用測微計測量耳朵的厚度。記錄此測量並作為基線。然後以0.2%濃度、共20 μ L(10 μ L於內耳廓以及10 μ L於外耳廓)的DNFB局部施用而刺激該動物的兩耳。刺激二十四至七十二小時之後，再次測量耳朵。在整個敏感化或刺激階段(第1至7天)、或在該刺激階段之前與整個刺激階段(通常在第4天中午之後至第7天)給予以該測試化合物的治療。該測試化合物的治療(以不同的濃度)為

全身性或局部的(對耳朵治療的局部施用)投藥。藉由相較於沒有治療之情況下耳朵腫脹的減少而指出該測試化合物的功效。造成20%或更多減少的化合物被視為有效的。在一些實驗中，該小鼠被刺激但沒有被敏感化(陰性控制組)。

該測試化合物的抑制效果(抑制JAK-STAT路徑的活化)可藉由免疫組織化學分析而確認。該JAK-STAT路徑的活化導致功能性轉錄因子的形成以及移位。此外，免疫細胞的匯集以及角質細胞增加的增殖應也提供了該耳朵中獨特的表現模式變化，該表現模式變化可被研究與定量。使用抗體而將福馬林固定以及石蠟包埋的耳朵切片(以DTH模型的刺激階段之後獲得)進行免疫組織化學分析，該抗體特異性地與磷酸化的STAT3交互作用(選殖株58E12，Cell Signaling Technologies)。在該DTH模型中以測試化合物、運送工具或地塞米松(一種臨床上對於牛皮癬有效的治療)治療該小鼠的耳朵或不進行任何的治療以進行比較。測試化合物以及該地塞米松可產生類似的品質上以及量上的轉錄改變，且該測試化合物以及地塞米松均可減少浸潤細胞的數量。全身性地以及局部地投藥的該測試化合物都可產生抑制效果，即，減少浸潤細胞的數量以及抑制該轉錄改變。

範例E：活體內抗發炎活性

可利用設計用以複製單一或複合發炎反應的鼠類或非鼠類模型來評估本文中的化合物。例如，關節炎的鼠類模型可用以評估化合物預防劑量或醫療劑量的醫療潛力。這些模型包括但不限於小鼠或大鼠之膠原蛋白誘導的關節炎、大鼠之佐劑誘導的關節炎以及膠原蛋白抗體誘導的關節炎。自體免疫疾病也可用以評估本文中化合物的醫療潛力，包括但不限於多發性硬化症、第I型糖尿病、葡萄膜視網膜炎、甲狀腺炎、重症肌無力，免

疫球蛋白腎病變、心肌炎、呼吸道敏感化(氣喘)、狼瘡或結腸炎。這些模型在研究團體中是充分建立的，且對於本領域的技術人員而言是熟悉的 (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press. ; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003)。

範例F：用於治療乾眼、葡萄膜炎以及結膜炎的動物模型

可用一或更多的那些本領域技術人員已知的乾眼臨床前模型來評估藥劑，該臨床前模型包括但不限於兔子伴刀豆球蛋白A(ConA)淚腺模型、萆薢鹼小鼠模型(皮下的或經皮吸收的)、肉毒桿菌小鼠淚腺模型或導致眼睛腺體官能障礙的許多自發性鼠類自體免疫模型中的任一種(例如NOD-SCID、MRL/lpr 或 NZB/NZW)(Barabino *et al.*, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 以及 Schrader *et al.*, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312，其每個全部內容在本文中併入以作為參考)。這些模型中的終點可包括眼睛腺體以及眼睛(角膜，等等)的組織病理學，以及可能包括典型的席爾默測試(Schirmer test)或其修改版本(Barabino *et al.*)，該測試測量淚液的製造。可藉由經由多種途徑投藥(例如全身性或局部性)的給予劑量來評估活性，該投藥可在可測量的疾病存在之前或之後開始。

可用本領域技術人員已知的一或更多個臨床前葡萄膜炎模型來評估藥劑。這些包括但不限於實驗性的自體免疫葡萄膜炎(EAU)以及內毒素誘導的葡萄膜炎(EIU)模型。可在兔子、大鼠或小鼠中進行EAU實驗，且該EAU實驗可牽涉被動式或主動式免疫。例如，許多視網膜抗原中的任一種可用以讓動物對相關的免疫原敏感，在這之後，可使用相同的抗原從眼睛

刺激動物。該EIU模型是更為急性的，且牽涉以接近致死劑量的脂多醣局部或全身性投藥。該EIU以及EAU模型的終點可包括在其中的眼底檢查、組織病理學。這些模型由Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, which is incorporated herein by reference in its entirety)評論。藉由經由多種途徑投藥(例如全身性或局部)的給予劑量來評估活性，該投藥可在可測量的疾病存在之前或之後開始。上述列出的一些模型也可發展出鞏膜炎/表層鞏膜炎、脈絡膜炎、睫狀體炎或虹膜炎，且因此有用於研究用於治療這些疾病之化合物的潛在活性。

也可用本領域技術人員已知的一或更多個臨床前結膜炎模型來評估藥劑。這些包括但不限於使用天竺鼠、大鼠或小鼠的鼠類模型。該天竺鼠模型包括那些使用主動式或被動式免疫及/或以抗原進行的免疫刺激流程，該抗原例如卵清蛋白或豚草(在Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113中被評論，其全部內容在本文中併入以作為參考)。大鼠以及小鼠模型在一般設計中是類似於天竺鼠的(也由Groneberg評論)。可藉由經由多種途徑投藥(例如全身性或局部)的給予劑量來評估活性，該投藥可在可測量的疾病存在之前或之後開始。這種研究的終點可包括，例如，眼睛組織(例如結膜)的組織學、免疫學、生物化學或分子分析。

範例G：活體內的骨骼保護

可用本領域技術人員已知的各種骨量減少、骨質疏鬆或骨質再吸收之臨床前模型來評估化合物。例如，切除卵巢的鼠類可用以評估化合物影響骨再成型及/或骨密度之症候以及標識的能力(W.S.S. Jee and W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207，其全部內容在本文中併入以作為參考)。或者，可在療法(例如腎上腺皮質激素)誘導之骨

量減少模型中的控制組或以化合物治療的鼠類中評估(Yao, et al. *Arthritis* 以及 *Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497 ; 以及 *id.* 58(11), 1674-1686 , 其兩者的全部內容在本文中併入以作為參考)。此外，化合物對骨質再吸收以及密度的影響可用上述討論之關節炎的鼠類模型(範例E)來評估。所有這些模型的終點可不同，但常包括組織學與放射學評估和免疫組織學以及骨再成型的適當生化標識。

除了本文中所描述的那些修飾之外，從前面的描述，本發明的各種修飾對於本領域的技術人員而言將為顯而易見的。這種修飾也意欲落於所附申請專利範圍的範圍內。本申請案中所引述的每個參考文獻，包括所有的專利、專利申請案以及出版物，其全部內容在本文中併入以作為參考。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈或其藥學上可接受的鹽類之化合物的藥學組成物的用途，用於製備用以治療需要的病患之選自下列之JAK相關疾病的藥劑：

- (a) 皮膚過敏；
- (b) 類肉瘤病；
- (c) 與骨髓瘤相關的骨質再吸收；
- (d) 自體免疫大皰性皮膚病；
- (e) 乾眼症；及
- (f) 胃癌。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該藥學上可接受的鹽類為{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)異菸鹼醯基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]三亞甲亞胺-3-基}乙腈己二酸鹽。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為皮膚過敏。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為類肉瘤病。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為與骨髓瘤相關的骨質再吸收。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為自體免疫大疱性皮膚病。

【請求項7】

如請求項6之用途，其中該自體免疫大疱性皮膚病為大水疱性天皰瘡樣病。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為乾眼症。

【請求項9】

如請求項8之用途，其中該乾眼症選自缺淚性乾眼症(aqueous tear-deficient dry eye (ADDE))及蒸發性乾眼症(evaporative dry eye disorder)或其組合。

【請求項10】

如請求項8之用途，其中該乾眼症為修格蘭氏症候群乾眼症(SSDE)。

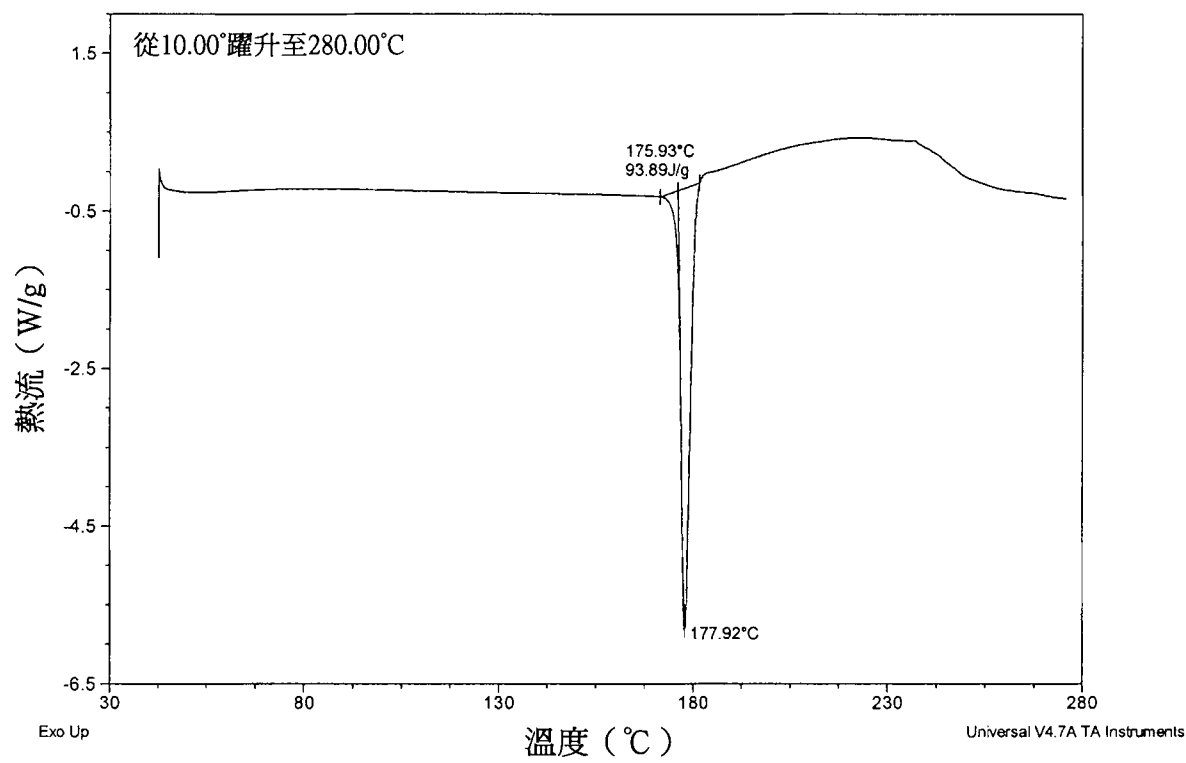
【請求項11】

如請求項8之用途，其中該乾眼症為非修格蘭氏症候群乾眼症(Sjogren syndrome dry eye (NSSDE))。

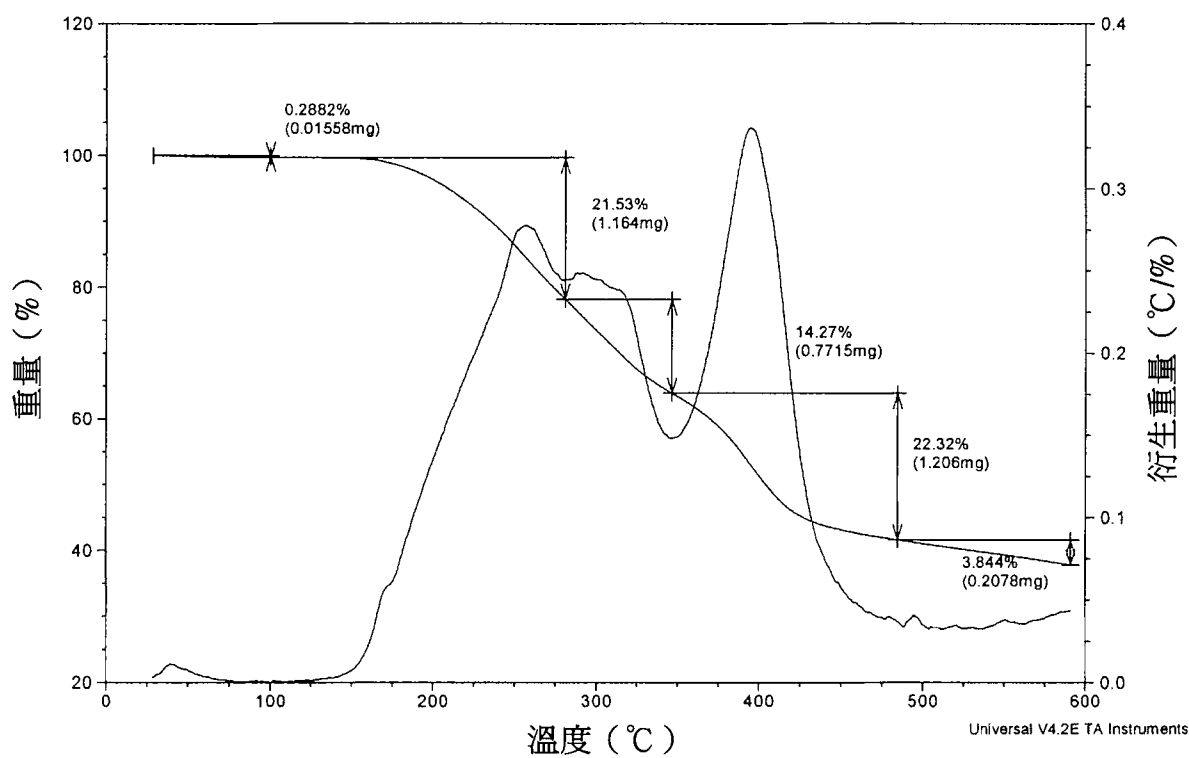
【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中該JAK相關疾病為胃癌。

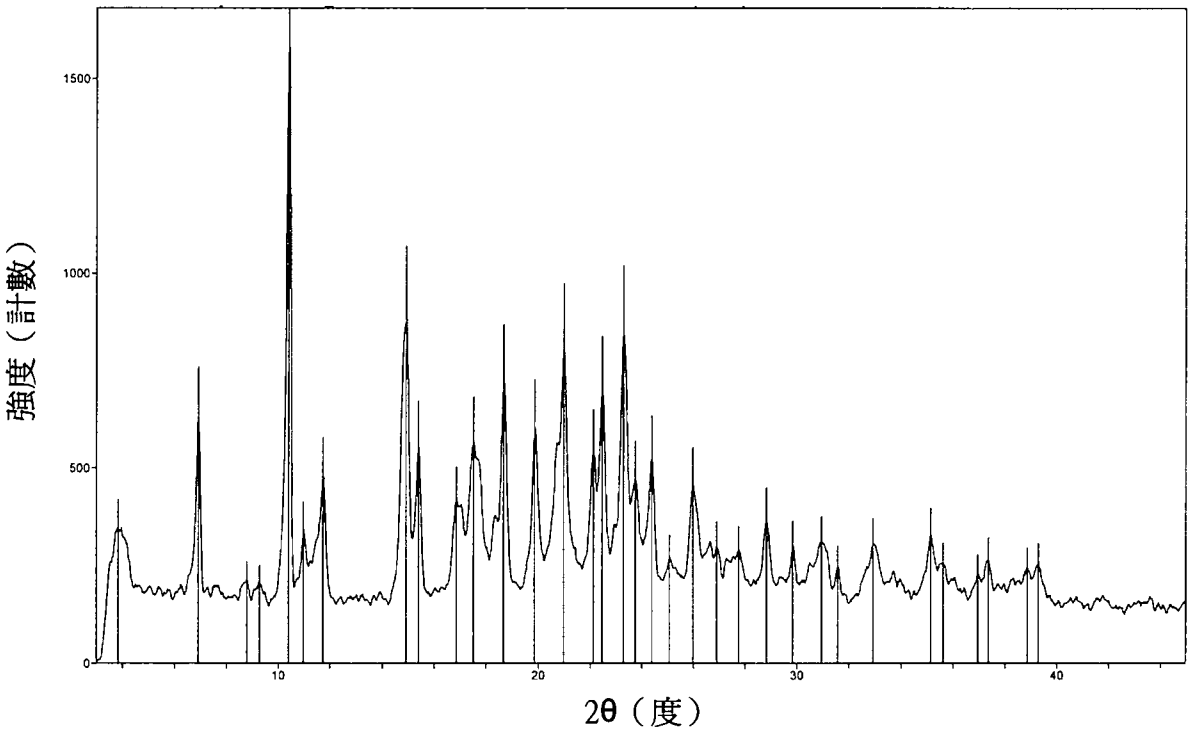
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】