



(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 I573787 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：104111835

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/08 (2006.01)

C07D231/56 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/11 美國

61/978,606

(71)申請人：臺北醫學大學(中華民國) TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (TW)

臺北市信義區吳興街 250 號

財團法人國家衛生研究院(中華民國) NATIONAL HEALTH RESEARCH
INSTITUTES (TW)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

(72)發明人：劉景平 LIOU, JING PING (TW)；王家儀 WANG JIA YI (TW)；張俊彥 CHANG,
JANG YANG (TW)；閻雲 YEN, YUN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/011186A2

WO 2013/062344A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 138 頁

(54)名稱

組蛋白去乙酰酶抑制劑

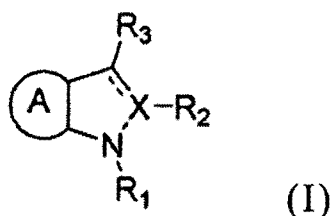
HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

(57)摘要

本文闡明式(I)之融合二環吲哚、吲哚啉、氮雜吲哚、氮雜吲哚啉化合物。本文亦揭示此等化合物之醫藥上可接受之鹽及包含其之醫藥組合物。本文進一步揭示一種使用此等化合物治療癌症(例如，膠質瘤、前列腺癌、及結腸直腸癌)之方法。

Fused bicycle indol, indoline, azoindole, or azoindoline compounds of Formula (I) set forth herein. Also disclosed are pharmaceutically acceptable salts of these compounds and pharmaceutical compositions containing the same. Further disclosed is a method for treating cancer, e.g., glioma, prostate cancer, and colorectal cancer, with these compounds.

特徵化學式：



公告本

發明摘要

※ 申請案號： 104 111835

※ 申請日： 104. 4. 13

※IPC 分類：

C07D 209/08 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

組蛋白去乙酰酶抑制劑

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

【中文】

本文闡明式(I)之融合二環吲哚、吲哚啉、氮雜吲哚、氮雜吲哚啉化合物。本文亦揭示此等化合物之醫藥上可接受之鹽及包含其之醫藥組合物。本文進一步揭示一種使用此等化合物治療癌症(例如，膠質瘤、前列腺癌、及結腸直腸癌)之方法。

【英文】

Fused bicycle indol, indoline, azoindole, or azoindoline compounds of Formula (I) set forth herein. Also disclosed are pharmaceutically acceptable salts of these compounds and pharmaceutical compositions containing the same. Further disclosed is a method for treating cancer, e.g., glioma, prostate cancer, and colorectal cancer, with these compounds.

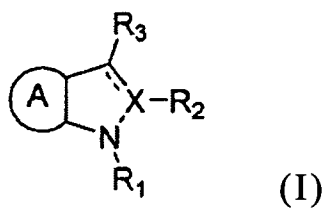
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有式時，請揭示最能顯示發明特徵的式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

組蛋白去乙醯酶抑制劑

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

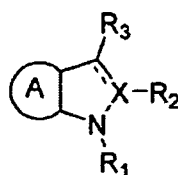
【先前技術】

組蛋白去乙醯酶(HDAC)係一類經由組蛋白乙醯化作用來調節基因表現之酶，例如，HDAC1-11。HDAC抑制劑已知會誘發p21及/或p27表現，p21及p27係兩種在腫瘤細胞中誘發細胞生長抑制、分化及細胞凋亡之蛋白質。參見Nimmanapalli等人，*Blood* 2003，101，3236-39；及Roy等人，*Molecular Cancer Therapeutics* 2007，6，2696-2707。其由此作為強效抗癌劑受到大量關注。參見，例如，Lu等人，*Journal of Medicinal Chemistry* 2005，48，5530-35；Kulp等人，*Clinical Cancer Research* 2006，12，5199-5206；及Ryan等人，*Journal of Clinical Oncology* 2005，23，3912-22。

【發明內容】

本發明係基於某些吡啶、吡啶啉、氮雜吡啶及氮雜吡啶啉化合物可有效抑制HDAC之意外發現。

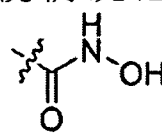
在一態樣中，本發明係關於如下顯示之式(I)之化合物：

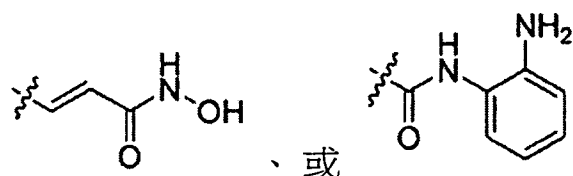


(I)。

在該式中， R_1 係 SO_2R_a 或 CH_2R_a ，其中 R_a 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烯基、 C_1 - C_{10} 雜

環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基；烷基、烯基、及炔基各者視情況經鹵

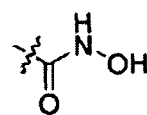
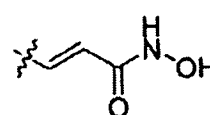
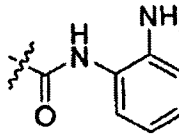
基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷氧基、、



、或

取代；及芳基、雜芳基、環烷基、環

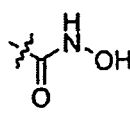
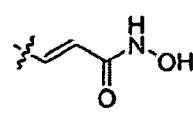
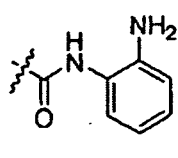
烯基、雜環烷基或雜環烯基各者視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、
胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜
芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、C₁-C₁₀雜環烯

基、、、或取代；R₂及R₃各者獨立地係

H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₂₀環烷基、C₃-C₂₀環烯
基、C₃-C₂₀雜環烷基、C₃-C₂₀雜環烯基、芳基、或雜芳基；X係C、
CH、N、或NH；A係雜芳基；及二條單或雙鍵。

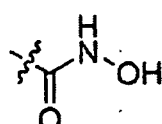
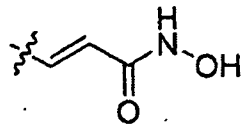
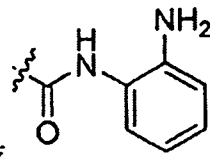
此等化合物之一子集包括彼等其中A係吡啶環或嘧啶環及X係
CH、C、或N者。吡啶環及嘧啶環各者係視情況經鹵基、羥基、硝
基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-
C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-
C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙、或三取代，
其中烯基係視情況經C(O)OR'、C(O)NR'R''取代，R'係H或C₁-C₆烷基
及R''係H、OH、C₁-C₆烷基、或芳基。

R_a可係萘基或苯基，其各者視情況係經鹵基、羥基、硝基、氰
基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷
基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環
烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙、或三取代，烯基
係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。

R_a 亦可係視情況經 、、或  取代之苯基。

通常， R_2 係H或缺失及 R_3 係H。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R_1 係 SO_2R_b 或

CH_2R_b ， R_b 係視情況經 、、或  取代之苯基； R_2 及 R_3 各者獨立地係H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{20} 環烷基、 C_3 - C_{20} 環烯基、 C_3 - C_{20} 雜環烷基、 C_2 - C_{20} 雜環烯基、芳基、或雜芳基；X係C、CH、N、或NH；A係苯基；及二係單或雙鍵。

先前剛描述化合物之一子集包括彼等其中X係CH、C、或N； R_2 係H或缺失；及 R_3 係H者。

本文術語「烷基」係指含有1至20個(例如，1至10個或1至6個)碳原子之直鏈或分支鏈烴基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。術語「伸烷基」係指二價烷基。實例包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_3)CH_2-$ 及 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。術語「烷氧基」係指-O-烷基。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、及異丙氧基。

術語「烯基」係指含有2至20個(例如，2至10個及2至6個)碳原子及一或多個雙鍵的直鏈或分支鏈烴基。實例包括 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、及 $-CH_2CH=CHCH_3$ 。術語「炔基」係指含有2至20個(例如，2至10個及2至6個)碳原子及一或多個三鍵的直鏈或分支鏈烴基。

術語「環烷基」係指具有3至12個碳之飽和單環、雙環、三環、

或四環烴基。環烷基之實例包括但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。術語「環烯基」係指具有3至12個碳及一或多個雙鍵之部分不飽和單環、雙環、三環、或四環烴基。

術語「雜環烷基」係指具有一或多個雜原子(例如，O、N、P、及S)之非芳族5至8員單環、8至12員雙環、或11至14員三環系統。雜環烷基之實例包括但不限於，哌嗪基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、吡咯啉基、二氫噻二唑基、二氧雜環己基、嗎啉基、四氫吡喃基、及四氫呋喃基。術語「雜環伸烷基」係指二價雜環烷基。術語「雜環烯基」係指具有一或多個雜原子(例如，O、N、P及S)及一或多個雙鍵之非芳族5至8員單環、8至12員雙環、或11至14員三環系統。

術語「芳基」係指6碳單環、10碳雙環、14碳三環芳族環系統，其中各個環可具有1至5個取代基。芳基之實例包括苯基、萘基、及蒽基。

術語「雜芳基」係指具有一或多個雜原子(例如，O、N、P及S)之芳族5至8員單環、8至12員雙環、或11至14員三環系統。實例包括三唑基、噁唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡啉基、呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吲哚基、噻唑基、及苯并噻唑基。

術語「鹵基」係指氟、氯、溴、或碘基。術語「胺基」係指衍生自胺之基團，其係未經取代或經烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、或雜芳基單/雙取代。術語「烷胺基」係指烷基-NH-。術語「二烷胺基」係指烷基-N(烷基)-。

本文提及之烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基及芳氧基包括經取代及未經取代部分。取代基之實例包括但不限於，鹵基、羥基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧

羰基、醯胺基、羧基、烷磺醯基、烷羰基、脲基、胺甲醯基、羰基、硫脲基、硫氰醯基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基可進一步經取代。

上文描述之化合物若適用亦包括其鹽及溶劑化物。鹽可在化合物中陰離子與帶正電荷基團(例如，胺基)間形成；適宜陰離子之實例包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、蘋果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、延胡索酸根、穀胺酸根、尿甘酸根、乳酸根、戊二酸根、馬來酸根。鹽亦可在陽離子與帶負電荷基團間形成；適宜陽離子之實例包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子、及銨陽離子諸如四甲基銨離子。鹽進一步包括彼等含有四級氮原子者。溶劑化物係指在活性化合物與醫藥上可接受之溶劑間形成之絡合物。醫藥上可接受之溶劑之實例包括水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸、及醇胺。

一種含有上述化合物之一作為治療劑及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物亦在本發明範圍內。該醫藥組合物可進一步含有另一用於治療癌症之治療劑。本發明亦以上述化合物之一於製造用於治療癌症之藥物的用途為特徵。

一種藉由投與給有需要之個體有效量之任一上述化合物來治療癌症的方法係仍在本發明範圍內。該化合物可習知上每天一次地投與給有需要之個體。術語「治療」係指出於治愈、愈合、緩解、減輕、改變、補救、改善、改良或影響該疾病、症狀、或誘因之目的施用或投與該化合物給患有癌症之個體。「有效量」係指對個體產生期望影響所需要之化合物量。如熟習此項技術者所瞭解，有效量取決於投與途徑、賦形劑用法、及與其他治療劑療法(諸如使用其他活性劑)共使用之可能性而改變。

可藉由本發明方法治療之癌症包括各種器官之實體及血液腫瘤。實體腫瘤之實例係胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌；腎癌，包括轉移性腎細胞癌症；肝細胞癌；肺癌，包括非小型細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)、及肺腺癌；卵巢癌，包括進行性上皮細胞或原發性腹膜癌；宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括頭及頸部鱗細胞癌；黑色素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦腫瘤，包括膠質瘤、間變少突膠質瘤、成人膠質母細胞紅斑、及成人間變星狀膠質細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤。血液惡性腫瘤之實例係急性骨髓白血病；慢性髓細胞性白血病(CML)，包括加速CML及CML胚細胞相；急性淋巴母細胞白血病；慢性淋巴母細胞白血病；霍奇金氏(Hodgkin)病；非霍奇金氏淋巴瘤，包括卵泡淋巴瘤及大腦皮質細胞淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤；瓦爾登斯特倫氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症；骨髓增生異常症候群，包括難治型貧血、環形鐵粒幼紅細胞性難治性貧血、母細胞過多性難治性貧血(RAEB)、及轉化中RAEB；及骨髓增生症候群。

為實踐本發明之方法，上述醫藥組合物可藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道、或經由植入儲液器以經口、非經腸方式投與。本文使用之術語「非經腸」包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、肋內、動脈內、腔內、胸骨內、鞘內、病灶內、顱內注射或輸注技術。

經口投與之組合物可呈包括膠囊、錠劑、乳液、水性懸浮液、分散液、及溶液之各種經口可接受劑量形式。在錠劑情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於呈膠囊形式之經口投與，可用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當水性乳液或懸浮液係經口投與時，可將該活性成分懸浮或溶於與乳

化劑或懸浮劑組合之油相中。若需要，可添加某些甜味劑、香料、或著色劑。經口固體劑型可藉由非晶型噴霧乾燥技術、熱熔擠出策略、微粒化、及奈米研磨技術來製備。

一種吸入組合物或經鼻氣溶膠可根據醫藥調配技術中熟知之技術來製備。其通常製成含於鹽水中之溶液，採用苧醇或其他適宜防腐劑、吸收促進劑、氟碳、及/或其他增溶劑或分散劑。

一種具有活性化合物之組合物亦可呈用於直腸投與之栓劑之形式投與。

醫藥組合物中之載劑必須係在以下意義上「可接受」：其與該組合物之活性成分相容(較佳地，能使該活性成分穩定)及對於待治療之個體沒有不利影響。一或多種增溶劑可用作遞送活性化合物之醫藥賦形劑。其他載劑之實例包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、月桂基硫酸鈉及D & C Yellow#10。

本發明之化合物可與一或多種治療癌症之其他活性劑一起使用。由此，本發明亦關於一種藉由投與給有需要之個體有效量之本發明化合物及有效量之一或多種其他活性劑來治療癌症之方法。活性劑包括但不限於，免疫調節劑，諸如干擾素 α 、 β 及 γ ；抗病毒劑，諸如病毒唑及金剛胺；吲哚胺2,3-二加氧酶及/或色胺酸2,3-二加氧酶抑制劑；及在HDAC相關聯條件中其他目標之抑制劑。此活性劑及本發明化合物可在兩個分開時間或同時但以兩種劑型施用給個體。或者，其可在如上文描述用作單一劑型之組合物中組合。

本發明之一或多個實施例之細節在下文描述中闡明。本發明之其他特徵、目標及優點在該描述及專利申請範圍中顯而易見。

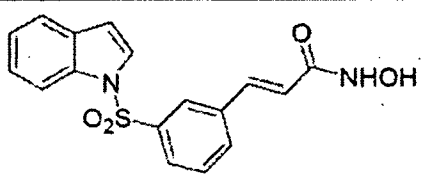
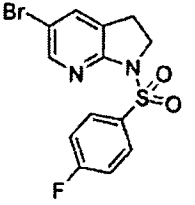
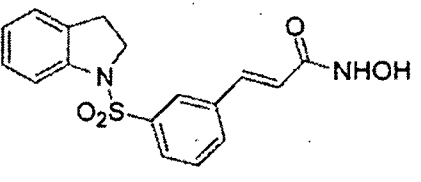
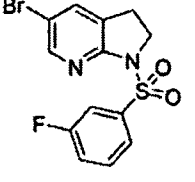
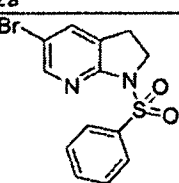
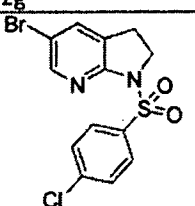
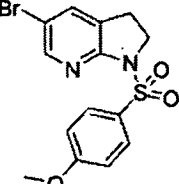
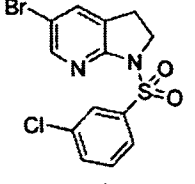
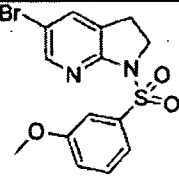
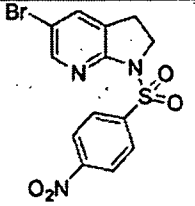
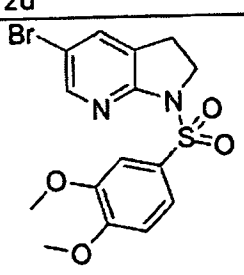
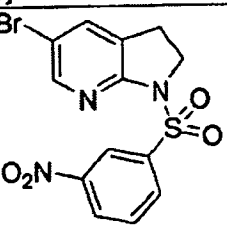
【圖式簡單說明】

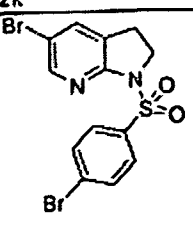
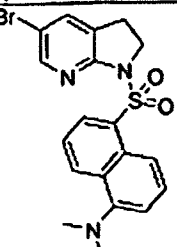
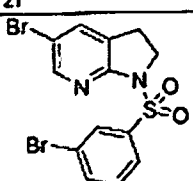
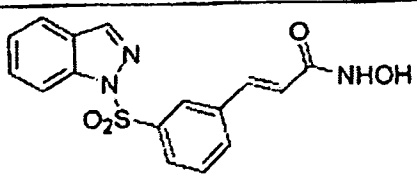
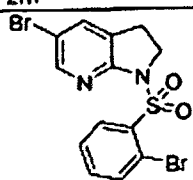
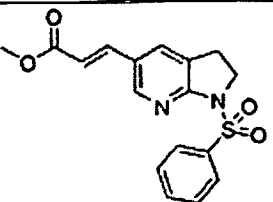
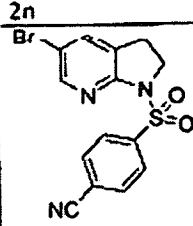
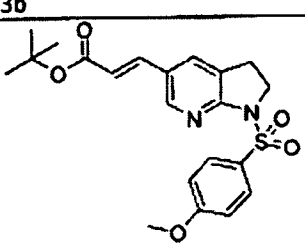
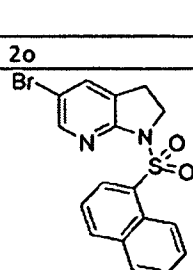
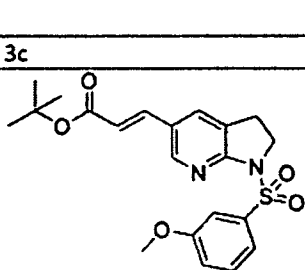
無

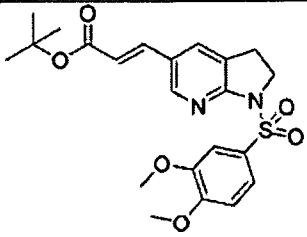
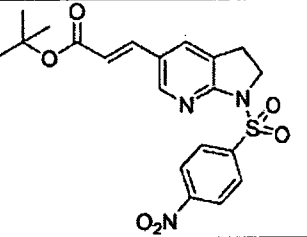
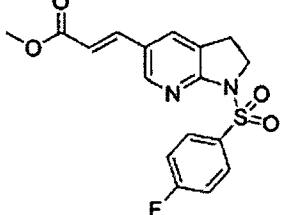
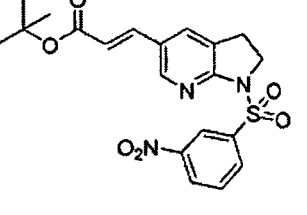
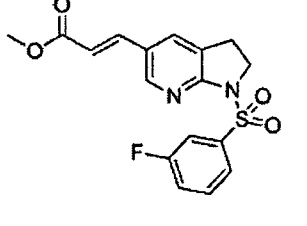
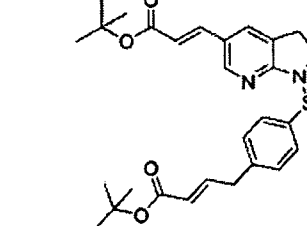
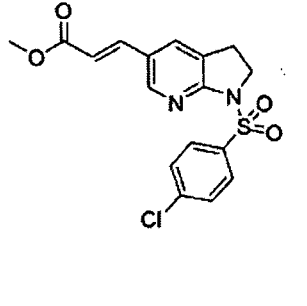
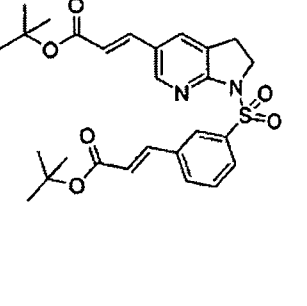
【實施方式】

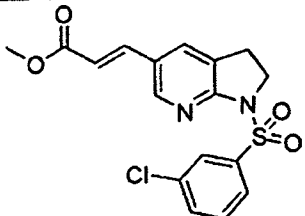
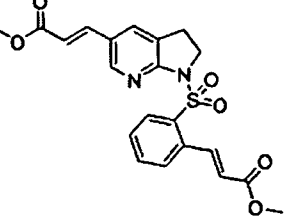
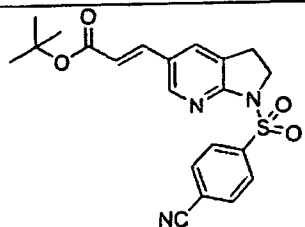
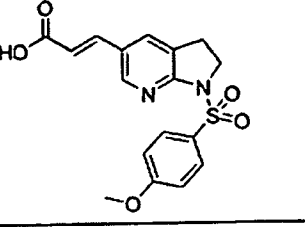
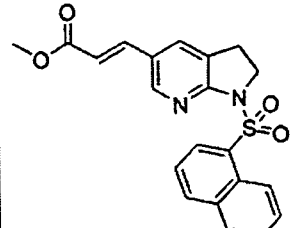
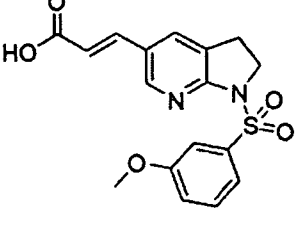
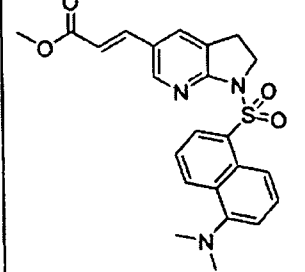
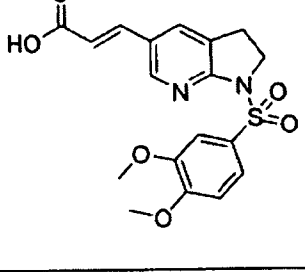
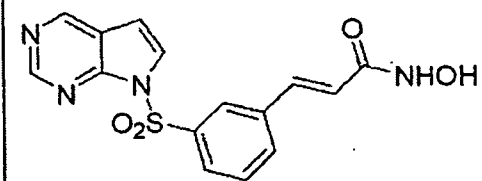
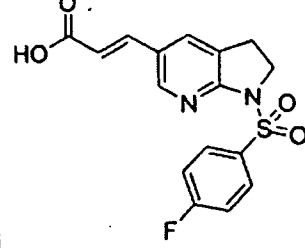
下文表1中顯示本發明之實例化合物：

表1：實例化合物

1	2e
	
2	2f
	
2a	2g
	
2b	2h
	
2c	2i
	
2d	2j
	

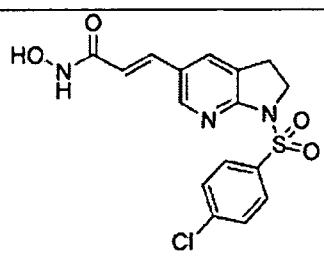
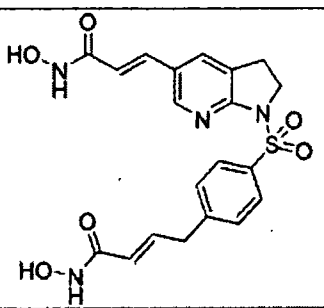
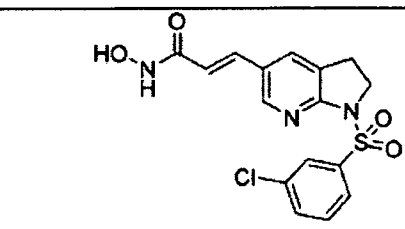
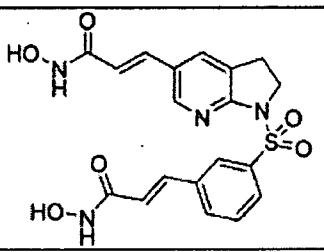
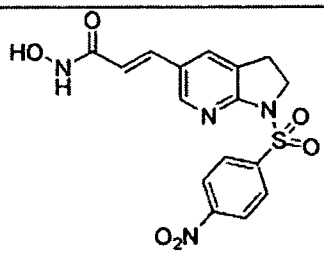
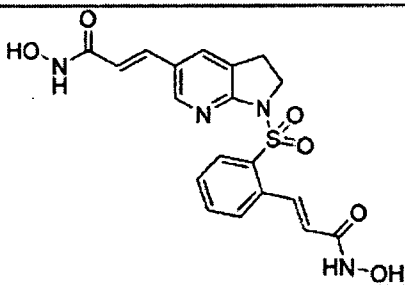
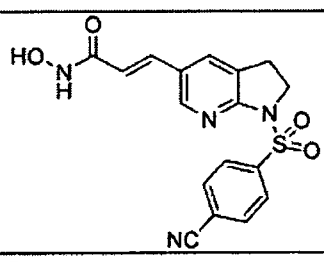
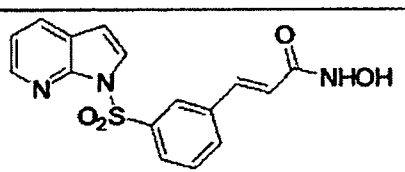
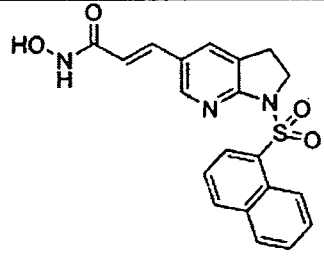
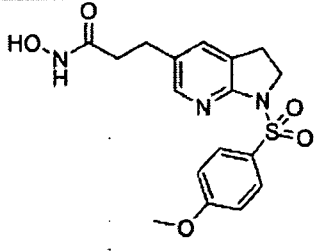
2k 	2p 
2l 	3 
2m 	3a 
2n 	3b 
2o 	3c 

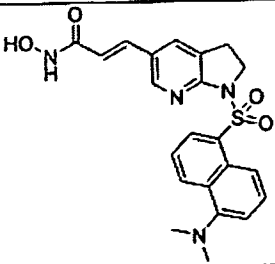
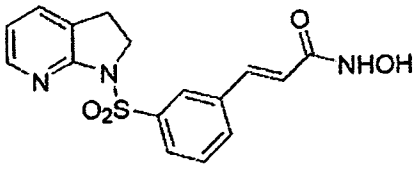
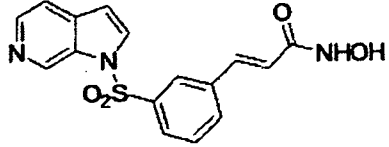
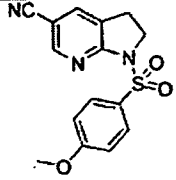
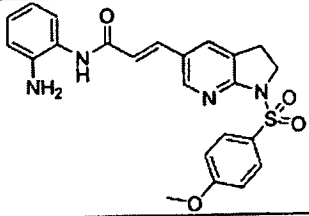
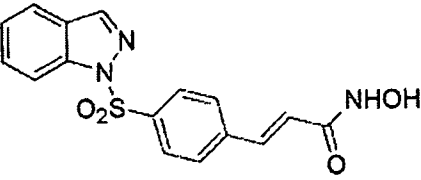
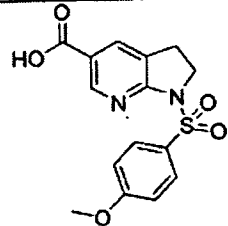
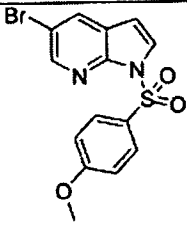
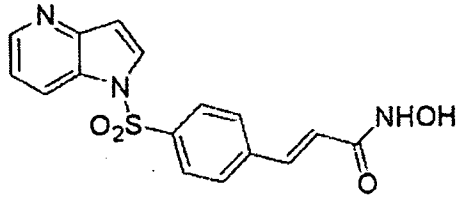
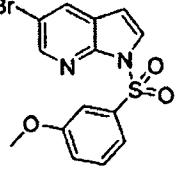
3d 	3i 
3e 	3j 
3f 	3k 
3g 	3l 

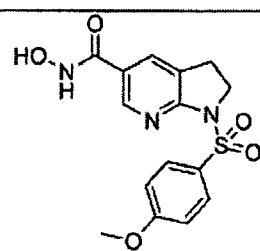
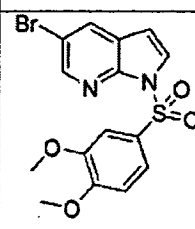
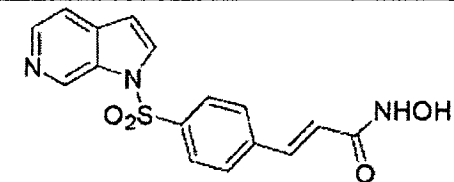
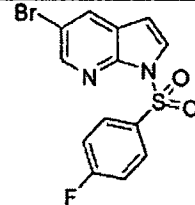
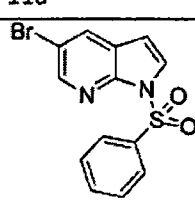
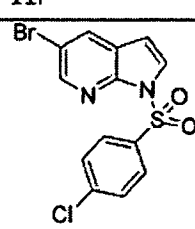
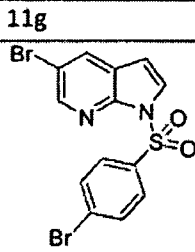
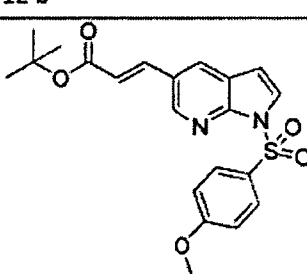
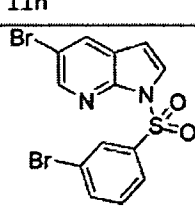
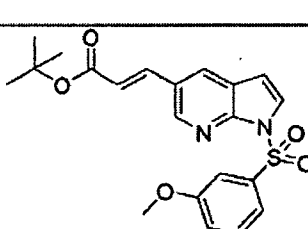
3h 	3m 
3n 	4b 
3o 	4c 
3p 	4d 
4 	4e 

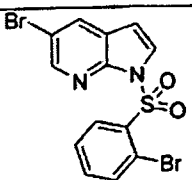
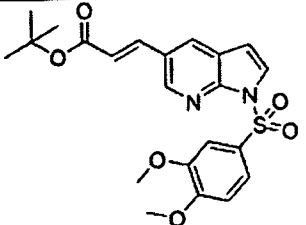
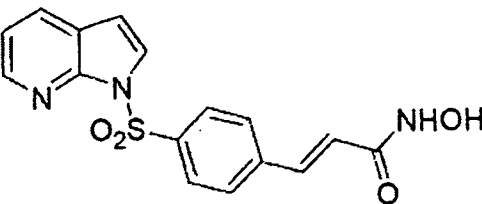
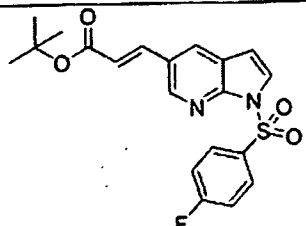
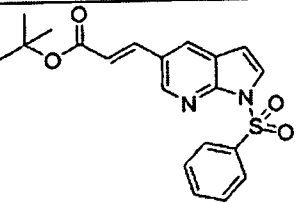
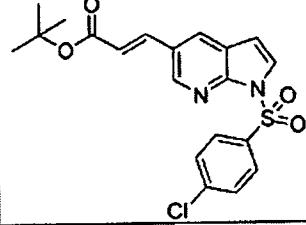
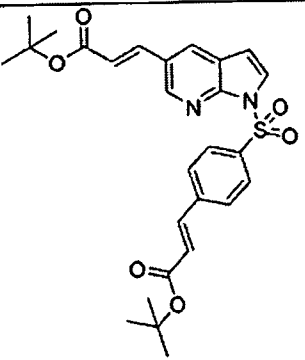
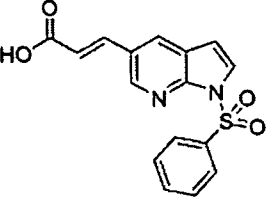
- 12 -

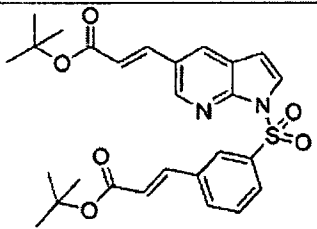
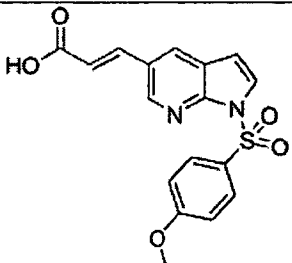
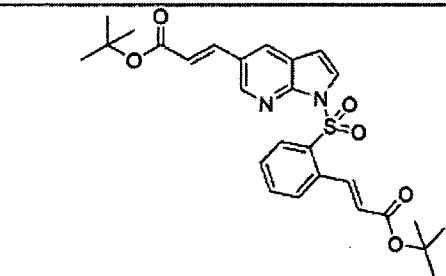
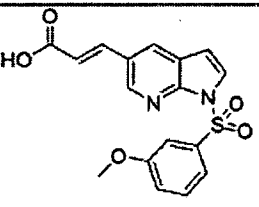
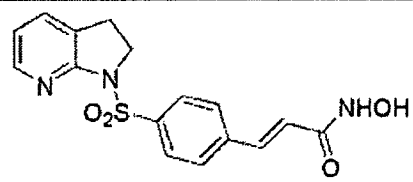
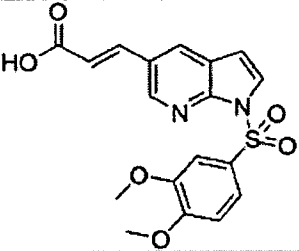
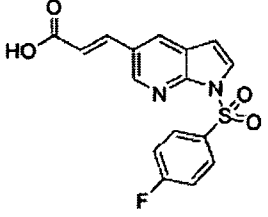
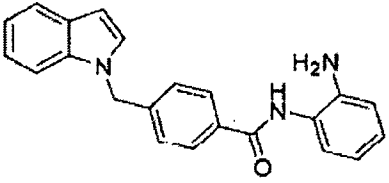
4k	4p
5	5c
5a	5d
5b	5e
5f	5j

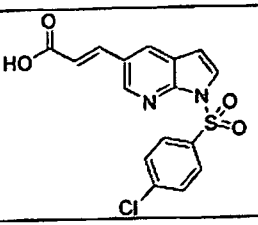
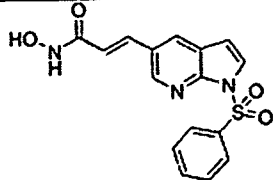
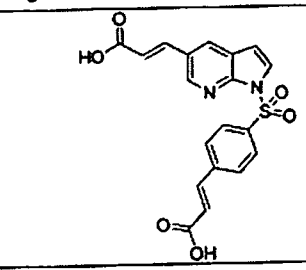
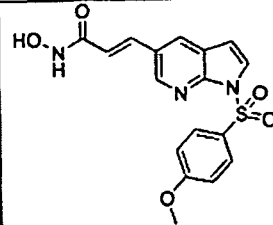
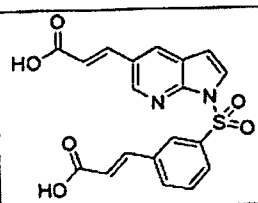
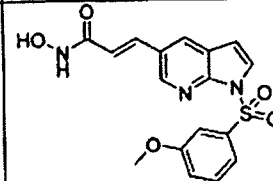
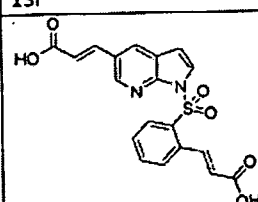
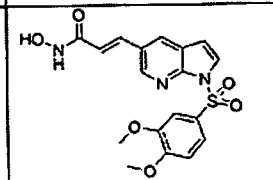
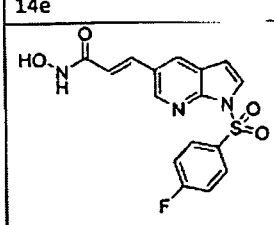
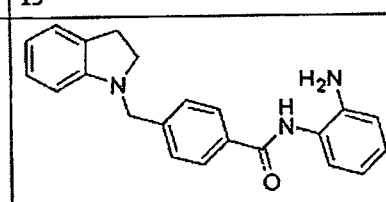
5g	5k
	
5h	5l
	
5i	5m
	
5n	7
	
5o	7a
	

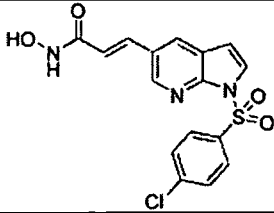
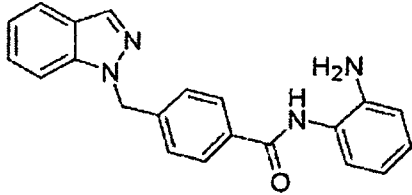
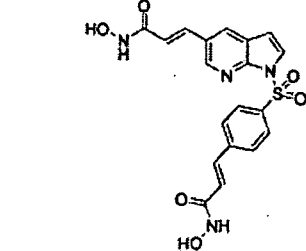
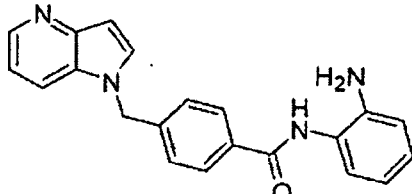
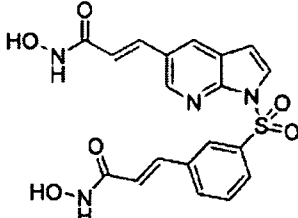
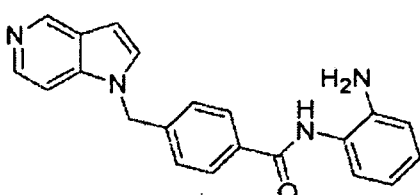
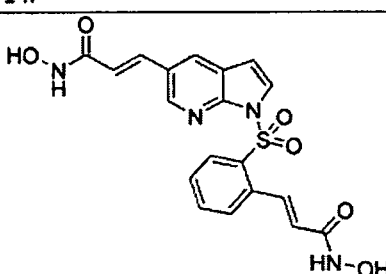
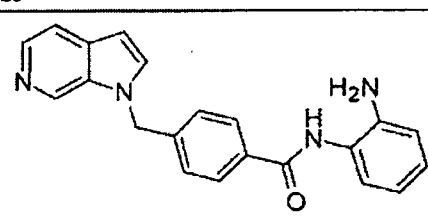
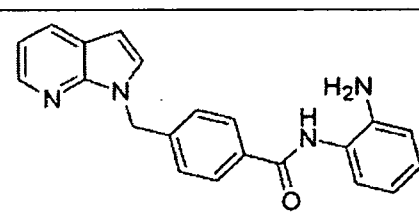
5p 	8 
6 	8a 
6a 	9 
9a 	11b 
10 	11c 

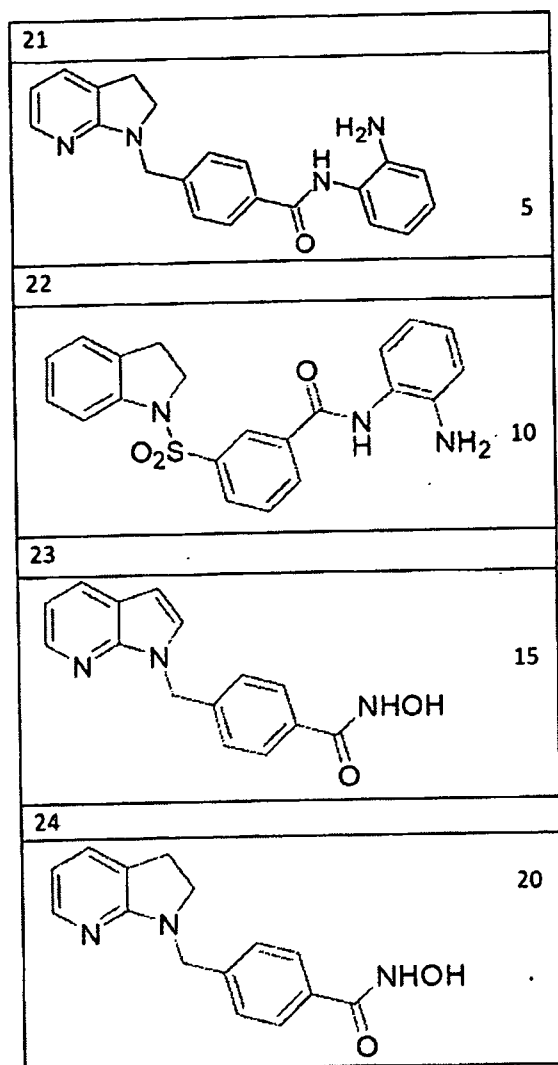
10a 	11d 
11 	11e 
11a 	11f 
11g 	12 b 
11h 	12c 

11i 	12d 
12 	12e 
12a 	12f 
12g 	13a 

12h 	13b 
12i 	13c 
13 	13d 
13e 	14 

13f	14a
	
13g	14b
	
13h	14c
	
13i	14d
	
14e	15
	

14f	16
	
14g	17
	
14h	18
	
14i	19
	
20	
	



本發明之化合物可藉由在此項技術中熟知之合成方法來製備。

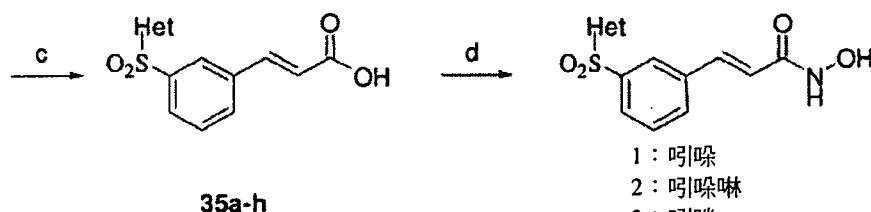
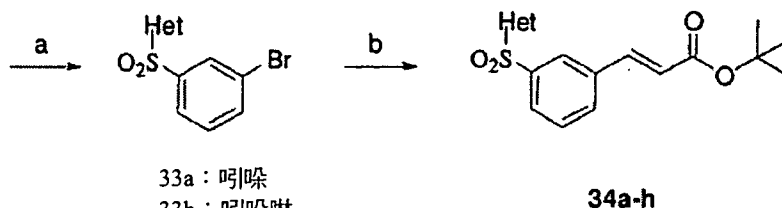
參見 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(第二版, VCH 出版商 1999); P.G.M.Wuts 及 T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*(第四版, John Wiley and Sons 2007); L.Fieser 及 M.Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*(John Wiley and Sons 1994); 及 L.Paquette 編輯, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*(第二版, John Wiley and Sons 2009)及其隨後版本。可用於合成本發明化合物之具體途徑可在 Vinodkumar 等人, *J.Polym.Sci.A*. 2008, 14, 37-49; 及 Varasi 等人, *J.Med.Chem.*2011, 54, 3051-64 中發現。

下文反應圖 1 描繪可根據其來合成本發明化合物 1 至 8 之途徑。注

意在反應圖1及下文反應圖中Het係指在化合物25至32各者中之雜環。

反應圖1. 化合物1至8之合成途徑

25 : 吡啶
26 : 吡啶啉
27 : 吡嗪
28 : 5,6-二氮雜吡啶
29 : 4-氮雜吡啶
30 : 6-氮雜吡啶
31 : 7-氮雜吡啶
32 : 7-氮雜吡啶啉



在上文反應圖中，試劑及條件如下：(a)3-溴代苯磺醯氯、KOH、硫酸氫四丁銨(TBAHS)、CH₂Cl₂、室溫(RT)，產率56%至93%；(b)NaHCO₃、PPh₃、Pd(OAc)₂、丙烯酸第三丁酯、三乙胺(TEA)、二甲基甲醯胺(DMF)，80℃，產率37%至89%；(c)三氟乙酸(TFA)，RT，產率97%至54%；及(d)i.六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂(PyBOP)，Et₃N，鄰(四氫-2H-呋喃-2-基)脛胺(NH₂OTHP)、DMF，RT；ii.5%TFA、MeOH，RT，產率10%至33%。

化合物1至8之合成及其分析數據如下顯示。

(E)-3-(3-(1H-吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-脛基丙烯醯胺(1)

可依與描述用於製備3之方式相似之方式由化合物35a以5%總產率獲得標題化合物，均在下文顯示。熔點(mp)=188至191℃。¹H

NMR(500 MHz, CD₃OD 及 DMSO) : δ 6.66(d, J=15.0 Hz, 1H)、6.85(s, 1H)、7.29(t, J=7.0 Hz, 1H)、7.39(t, J=8.0 Hz, 2H)、7.57至7.63(m, 2H)、7.78至7.81(m, 2H)、7.91(t, J=7.5 Hz, 1H)、8.04(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.10(s, 1H)。MS(EI)m/z : 341.0(M⁺, 1.2%), 344.0(100%)。C₁₇H₁₄O₄N₂S(M⁺)之HRMS(EI) : 計算值342.3691; 實測值342.0676。

(E)-N-羥基-3-(3-(吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯醯胺(2)

可依與下文顯示描述用於製備**3**之方式相似之方式由化合物**35b**以1.04%總產率獲得標題化合物。mp=207至209 °C。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) : δ 2.65(t, J=8.0), 3.70(td, J=5.0、8.5, 2H)、6.35(d, J=1.65, 1H)、6.75(d, J=5.5 Hz, 1H)、6.85(d, J=7.0 Hz, 1H)、6.97(d, J=7.0 Hz, 1H)、7.29(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.36(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.40(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.50(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.57(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.69(d, J=11.0 Hz, 1H)。MS(EI)m/z : 343.0(M⁺, 0.16%), 116(100%)。C₁₇H₁₆O₄N₂S(M⁺)之HRMA(EI) : 計算值344.3849; 實測值344.0834。

(E)-3-(3-(1H-吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(3)

將含於無水CH₂Cl₂(30 mL)中之吡啶(500 mg, 4.23 mmol)、氫氧化鉀(470 mg, 8.46 mmol)及硫酸氫四丁銨(220 mg, 0.63 mmol)之混合物利用氮氣攪拌30分鐘。過濾該混合物及使用水(30 mL)及CH₂Cl₂(30 mL x 3)萃取濾液。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥。在經由過濾移除MgSO₄之後, 在真空中濃縮該濾液以產生油狀產物。藉由急驟管柱經矽膠(3:1 EtOAc/正己烷; R_f=0.28)來純化殘留物以獲得1270 mg(89%)呈白色固體之**33c** : ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.32(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.36(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.59(td, J=1.5、8.5 Hz, 1H)、7.68(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.71(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.91(d,

$J=8.0$ Hz, 1H)、8.13(t, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.19(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、8.22(s, 1H)。

將化合物**33c**(1250 mg, 3.71 mmol)、丙烯酸第三丁酯(0.60 mL, 4.45 mmol)、三乙胺(TEA; 0.75 mL, 6.32 mmol)、三苯基膦(TPP; 480 mg, 1.86 mmol)、乙酸鈣(410 mg, 1.86 mmol)、及碳酸氫鈉(310 mg, 3.70 mmol)之混合物在DMF(2 mL)中加熱至80℃持續5小時。隨後使用水中止此反應及使用CH₂Cl₂(3 x 30 mL)萃取。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥。在經由過濾移除MgSO₄之後, 在真空中濃縮該濾液。藉由急驟管柱經矽膠(3:1 EtOAc/正己烷; $R_f=0.28$)來純化殘留物以獲得 1180 mg(81%) 呈固體之 **34c**: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.51(s, 9H)、6.38(dd, $J=6.0$ 、16.5 Hz, 1H)、7.35(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.48(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.55(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.58(td, $J=1.0$ 、7.0 Hz, 1H)、7.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.98(d, $J=2.0$ Hz, 2H)、8.20(s, 1H)、8.22(d, $J=8.5$ Hz, 1H)。

向化合物**34c**(1030 mg, 2.60 mmol)固體及三氟乙酸(8.60 mL, 0.13 mmol)及攪拌30分鐘, 接著添加水(20 mL)以產生白色固體。藉由過濾收集所得固體及藉由乙醇再結晶純化以獲得450 mg(53%)呈粉色固體之 **35c**: ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD及 CDCl₃) δ 6.07(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.97(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.11(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.19(d, $J=7.0$ Hz, 1H)、7.22(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.36(dd, $J=8.0$ 、13.5 Hz, 2H)、7.52(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.69(s, 1H)、7.78(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.89(s, 1H)。

將化合物 **35c**(420 mg, 1.28 mmol)、PyBOP(770 mg, 1.52 mmol)、DMF(1 mL)、NH₂OTHP(150 mg, 1.29 mmol)及TEA(1 mL, 3.52 mmol)之混合物在氮氣中攪拌5小時。過濾該混合物及使用水(30 mL)及CH₂Cl₂(3 x 30 mL)萃取濾液。收集有機層及經無水MgSO₄乾

燥。在經由過濾移除 MgSO_4 之後，在真空中濃縮濾液以產生油狀產物。藉由急驟管柱經矽膠(1:2 EtOAc/正己烷； $R_f=0.39$)來純化殘留物以產生白色固體。隨後向固體添加 5% 三氟乙酸(60 mL)及甲醇(3 mL)，隨後攪拌 30 分鐘。在真空中濃縮此反應及過濾以產生白色產物。藉由水/ CH_2Cl_2 清洗該混合物以獲得 80 mg(18%) 呈紫色固體之 **3**：
 $\text{mp}=166$ 至 $168\text{ }^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR(500 MHz， CD_3OD 及 DMSO) δ 6.52(d， $J=16.0$ Hz，1H)、7.39(t， $J=7.5$ Hz，1H)、7.51 至 7.54(m，2H)、7.64(t， $J=8.0$ Hz，1H)、7.79(d， $J=8.0$ Hz，2H)、7.90(d， $J=8.0$ Hz，1H)、8.11(s，1H)、8.21(d， $J=8.5$ Hz，1H)、8.35(s，1H)； $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ (M-H)之HRMS(ESI)計算值343.0627，實測值342.0541。

(E)-3-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(**4**)

可依與上文描述用於製備 **3** 之方式相似之方式由化合物 **35d** 以 59.88% 總產率獲得標題化合物： ^1H -NMR(500 MHz，DMSO- d_6)： δ 6.62(d， $J=15.5$ Hz，1H)、6.96(d， $J=4.0$ Hz，1H)、7.51(d， $J=15.5$ Hz，1H)、7.67(t， $J=8.0$ Hz，1H)、7.92(d， $J=7.5$ Hz，1H)，8.00(d， $J=4.0$ Hz，1H)、8.10(d， $J=8.0$ Hz，1H)、8.37(s，1H)、9.00(s，1H)、9.12(s，1H)。

(E)-3-(3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(**5**)

可依與描述用於製備 **3** 之方式相似之方式由化合物 **35e** 以 17% 總產率獲得標題化合物： $\text{mp}=148$ 至 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(500 MHz， CD_3OD)： δ 6.58(d， $J=16.0$ Hz，1H)、7.04(d， $J=4.0$ Hz，1H)、7.59(d， $J=15.5$ Hz，1H)、7.63(t， $J=8.0$ Hz，1H)、7.69(dd， $J=5.5$ 、 8.5 Hz，1H)、7.91(d， $J=7.5$ Hz，1H)、8.06(d， $J=7.5$ Hz，1H)、8.24(s，1H)、8.37(d， $J=4$ Hz，1H)、8.64(d， $J=5.0$ Hz，1H)、8.86(d， $J=8.5$ Hz，

1H)。

(E)-3-(3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(6)

可依與描述用於製備**3**之方式相似之方式由化合物**35f**以33%總產率獲得標題化合物：mp=128至129℃；¹H NMR(500 MHz, CD₃OD)δ6.58(d, J=17.0 Hz, 1H)、7.19(d, J=3.5 Hz, 1H)、7.59(d, J=15.5 Hz, 1H)、7.65(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.95(d, J=7.5 Hz, 1H)、8.13(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.18(d, J=6.0 Hz, 1H)、8.30(s, 1H)、8.49(d, J=6.5 Hz, 1H)、8.54(d, J=3.5 Hz, 1H)、9.56(s, 1H)；MS(EI)m/z：342.0(M⁺, 3.57%), 118(100%)；C₁₆H₁₃O₄N₃S(M⁺)之HRMS(EI)計算值343.0627；實測值343.0629。

(E)-3-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(7)

可依與描述用於製備**3**之方式相似之方式從化合物**35g**以20%總產率獲得標題化合物：mp=188至191℃；¹H NMR(500 MHz, CD₃OD)δ6.55(d, J=15.5 Hz, 1H)、6.74(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.25(dd, J=5.0、7.5 Hz, 1H)、7.54(m, 1H)、7.57(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.78(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.82(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.97(dd, J=1.5、7.5 Hz, 1H)、8.06(d, J=7.5 Hz, 1H)、8.33(dd, J=1.5、4.5 Hz, 1H)、8.36(s, 1H)；MS(EI)m/z：342.0(M⁺, 2.20%), 118(100%)；C₁₆H₁₃O₄N₃S(M⁺)之HRMS(EI)：計算值343.0627；實測值343.0626。

(E)-3-(3-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(8)

可依與描述用於製備**3**之方式相似之方式由化合物**35h**以10%總產率獲得標題化合物：mp=228至230℃；¹H NMR(500 MHz, CD₃OD及CDCl₃)δ3.04(t, J=8.0 Hz, 2H)、4.04(t, J=8.0 Hz, 2H)、6.50(dd,

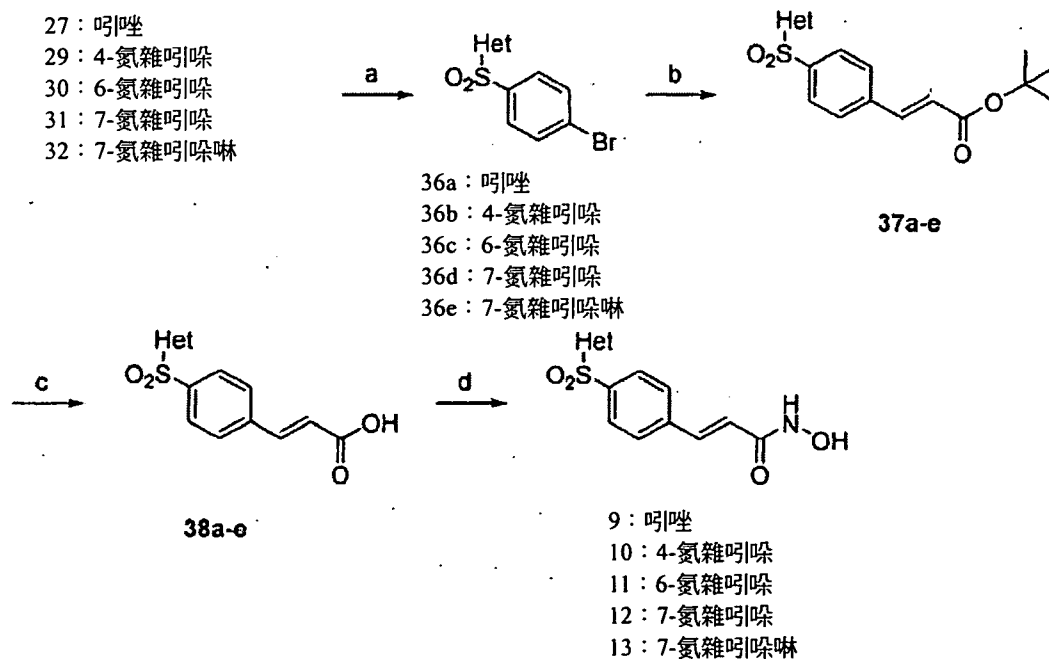
$J=5.0$ 、 8.0 Hz, 1H)、 $7.45(d, J=7.5$ Hz, 1H)、 $7.51(d, J=7.5$ Hz, 1H)、 $7.55(d, J=16.0$ Hz, 1H)、 $7.72(d, J=7.0$ Hz, 1H)、 $7.97(d, J=8.0$ Hz, 1H)、 $8.00(d, J=8.0$ Hz, 1H)、 $8.05(d, J=4.5$ Hz, 1H)、 $8.21(s, 1H)$; MS(EI) m/z : $347.0(M^+, 0.90)$, $116(100\%)$; $C_{16}H_{15}O_4N_3S(M^+)$ 之HRMS(EI) : 計算值 345.3730 ; 實測值 345.0783 。

下文反應圖2顯示製備本發明化合物9至13之合成途徑。

在此反應圖中，試劑及條件係如下：(a)4-溴代苯磺醯氯、KOH、TBAHS、 CH_2Cl_2 、RT，88%至93%；(b)NaHCO₃、PPh₃、Pd(OAc)₂、丙烯酸第三丁酯、NEt₃、DMF、80 °C，35%至83%；(c)TEA、RT，97%至53%；及(d)i.PyBOP、Et₃N、NH₂OTHP、DMF，RT；ii.5%TFA、MeOH、RT，9%至44%。

製備化合物9至13係在下文詳細描述。

反應圖2.合成化合物9至13



(E)-3-(4-(1H-呋唑-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(9)

向含於無水 CH_2Cl_2 (30 mL)中之呋唑(500 mg, 4.23 mmol)、氫氧化鉀(470 mg, 8.46 mmol)、及硫酸氫四丁銨(220 mg, 0.63 mmol)之

混合物添加4-溴代苯磺醯氯(1300 mg, 5.10 mmol)及添加之後攪拌過夜。過濾該混合物及添加水接著使用CH₂Cl₂(3 x 30 mL)萃取。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥及在真空中濃縮以產生油狀產物。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯：正己烷=3:1；R_f=0.30)來純化殘留物以獲得1250 mg(產率 88%)呈固體之 **36a**：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ7.11(td, J=2.5、8.5 Hz, 1H)、7.31(dd, J=2.0、7.5 Hz, 1H)、7.64(dd, J=9.0、16.0 Hz, 2H)、7.68(d, J=9.0 Hz, 2H)、7.96(dd, J=1.5、7.0 Hz, 2H)、8.62(s, 1H)。

將**36a**(1270 mg, 3.78 mmol)、丙烯酸第三丁酯(0.60 mL, 4.54 mmol)、三乙胺(0.75 mL, 6.45 mmol)、三苯基膦(490 mg, 1.90 mmol)、乙酸鈣(420 mg, 1.90 mmol)、及碳酸氫鈉(320 mg, 3.78 mmol)之混合物在DMF(2 mL)中加熱至80℃持續5小時。隨後過濾該混合物及使用水(30 mL)及CH₂Cl₂(3 x 30 mL)萃取濾液。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥。在經由過濾移除MgSO₄之後，在真空中濃縮濾液以產生油狀產物，藉由急驟管柱經矽膠(1:10 EtOAc/正己烷)來純化該油狀產物以獲得680 mg(47%)呈黃色固體之**37a**：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ1.57(s, 9H)、6.38(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.46(t, J=7.5 Hz, 1H)、7.50至7.59(m, 3H)、7.70(dd, J=3.5、8.5 Hz, 1H)、7.98(dd, J=9.0、17.0 Hz, 2H)、8.19至8.23(m, 2H)。

向化合物**37a**(560 mg, 1.46 mmol)固體添加三氟乙酸(4.80 mL, 0.07 mmol)及攪拌30分鐘接著添加水(20 mL)以產生白色固體。藉由過濾收集所得固體及藉由甲醇再結晶來純化以獲得410 mg(86%)呈白色固體之**38a**：¹H NMR(500 MHz, CD₃OD)δ6.44(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.35(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.53至7.62(m, 4H)、7.71(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.94(d, J=8.0 Hz, 2H)、8.16(d, J=8.5 Hz, 1H)、8.23(s, 1H)。

將化合物 **38a** (640 mg, 1.96 mmol)、PyBOP (1170 mg, 2.31 mmol)、DMF (1 mL)、NH₂OTHP (230 mg, 1.96 mmol)、及三乙胺 (1 mL, 5.35 mmol) 之混合物在氮氣下攪拌 5 小時，隨後過濾，及使用水 (30 mL) 及 CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 萃取該濾液。收集有機層及經無水 MgSO₄ 乾燥。在經由過濾移除 MgSO₄ 之後，在真空中濃縮該濾液以產生油狀殘留物，藉由急驟管柱經矽膠 (乙酸乙酯:正己烷=1:2; R_f=0.40) 來純化該殘留物以產生白色固體。隨後向固體添加 5% 三氟乙酸 (60 mL) 及甲醇 (3 mL)，隨後攪拌 30 分鐘。在真空中濃縮此反應混合物及過濾以產生白色產物，其經水/CH₂Cl₂ 清洗以獲得 110 mg (16%) 呈紫色固體之 **9**: mp=140 至 142 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD 及 DMSO) δ 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1H)、7.39 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.52 (d, J=16.0 Hz, 1H)、7.63 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.94 (d, J=8.5 Hz, 2H)、8.20 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H); C₁₆H₁₃O₄N₃S(M⁺) 之 HRMS(EI) 計算值 343.0627, 實測值 343.0627。

(E)-3-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺 (**10**)

可依與上文描述用於製備 **9** 之方式相似之方式由化合物 **38b** 以 44% 總產率獲得標題化合物: mp=118 至 190 °C。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.57 (d, J=16.0 Hz, 1H)、7.01 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.54 (d, J=15.5 Hz, 1H)、7.63 (dd, J=5.5、8.5 Hz, 1H)、7.74 (d, J=8.5 Hz, 2H)、8.07 (d, J=8.5 Hz, 2H)、8.28 (d, J=4.0 Hz, 1H)、8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.76 (d, J=8.5 Hz, 1H)。

(E)-3-(4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺 (**11**)

可依與描述用於製備 **9** 之方式相似之方式由化合物 **38c** 以 22% 總產

率獲得標題化合物：mp=167至169℃；¹H NMR(500 MHz，CD₃OD)δ6.53(d，J=16.0 Hz，1H)、7.15(d，J=3.5 Hz，1H)、7.54(d，J=15.5 Hz，1H)、7.76(d，J=8.5 Hz，2H)、8.12(d，J=6.5 Hz，1H)、8.14(d，J=8.5 Hz，2H)、8.46(t，J=3.5 Hz，1H)、8.48(s，1H)、9.51(s，1H)；C₁₆H₁₃O₄N₃S(M-H)之HRMS(ESI)計算值343.0627，實測值342.0542。

(E)-3-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(12)

可依與描述用於製備9之方式相似之方式由化合物38d以9%總產率獲得標題化合物：mp=169至170℃；¹H NMR(500 MHz，CD₃OD)δ6.54(d，J=16.0 Hz，1H)、6.74(d，J=3.5 Hz，1H)、7.25(dd，J=5.0、9.0 Hz，1H)、7.53(d，J=16.0 Hz，1H)、7.68(d，J=8.5 Hz，2H)、7.81(d，J=4.0 Hz，1H)、8.97(dd，J=1.5、8.0 Hz，1H)、8.11(d，J=8.5 Hz，2H)、8.31(dd，J=1.0、4.5 Hz，1H)；C₁₆H₁₃O₄N₃S(M⁺)之HRMS(EI)計算值343.3571，實測值343.0627。

(E)-3-(4-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺(13)

可依與描述用於製備9之方式相似之方式由化合物38e以28%總產率獲得標題化合物：mp=220至223℃；¹H NMR(500 MHz，CD₃OD及DMSO)δ3.04(t，J=8.0 Hz，2H)、4.04(t，J=8.0 Hz，2H)、6.54(d，J=16.0 Hz，1H)、6.51(dd，J=5.0、7.5 Hz，1H)、7.49(d，J=9.0 Hz，1H)、7.53至7.58(m，2H)、7.77(d，J=8.0 Hz，1H)、7.98(d，J=7.5 Hz，1H)、8.04(d，J=5.0 Hz，1H)、8.23(s，1H)；C₁₆H₁₃O₄N₃S(M⁺)之HRMS(EI)計算值345.3571，實測值345.0783。

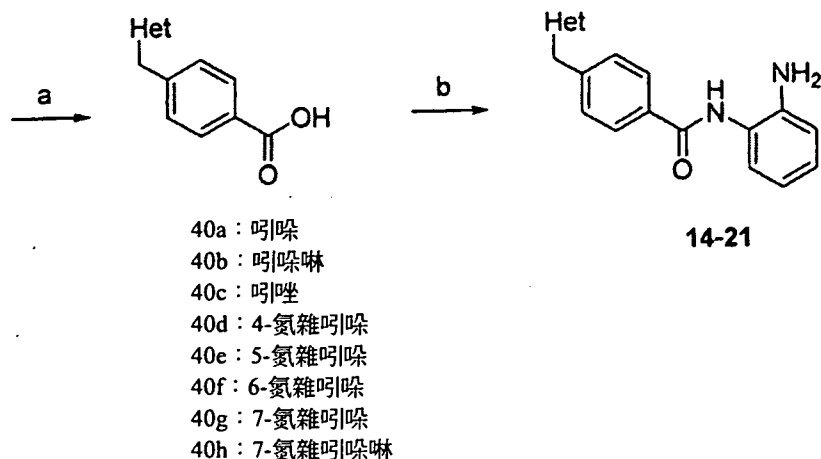
下文在反應圖3中顯示製備本發明之化合物14至21的合成途徑。

試劑及條件係如下：(a)i. 4-氯代甲基苯甲酸甲酯、NaH、DMF，

RT ; ii. 1N KOH、MeOH，回流；及(b)鄰苯二胺、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)、羥基苯并三唑(HOBt)、TEA、DMF，RT。

反應圖3.化合物14至21之合成

25：吡啶
26：吡啶啉
27：吡啶
29：4-氮雜吡啶
39：5-氮雜吡啶
30：6-氮雜吡啶
31：7-氮雜吡啶
32：7-氮雜吡啶啉



化合物14至21之製法係在下文詳細描述。

4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-N(2-胺基苯基)苯甲醯胺(14)

將含於無水CH₂Cl₂(30 mL)中之吡啶(500 mg，4.27 mmol)、氫氧化鉀(480 mg，8.54 mmol)、及NH₂OTHF(220 mg，0.643 mmol)之混合物於氮氣氛圍下攪拌30分鐘，其後添加4-(氯甲基)苯甲酸甲酯(950 mg，5.12 mmol)。攪拌混合物過夜及過濾。添加水至該濾液接著使用CH₂Cl₂(30 mL x 3)萃取。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥及在真空中濃縮以產生油狀產物。向所得殘留物添加氫氧化鋰(210 mg，8.58 mmol)及隨後在含有MeOH(7.6 mL)及水(7.6 mL)之溶劑中加熱至100℃持續2 h。過濾該混合物及添加水接著使用CH₂Cl₂(30 mL x 3)萃取。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥及在真空中濃縮以產生油狀產物，使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1；R_f=0.325)來純化該油狀產物以產生呈固體之**40a**(570 mg，79%)。¹H NMR(500 MHz，CD₃OD)：δ5.40(s，2H)、6.59(d，J=3.0 Hz，1H)、7.11至7.25(m，6H)、7.67(d，J=8.0 Hz，1H)、8.02(d，J=8.5 Hz，2H)。

向含於乾燥DMF(2 mL)中之化合物**40a**(570 mg, 2.27 mmol)之混合物添加4-甲基嗎啉(0.5 mL, 7.95 mmol), 經氮氣攪拌30分鐘。向該反應混合物添加HOBt(460 mg, 3.41 mmol)及EDC(650 mg, 3.41 mmol)及鄰苯二胺(270 mg, 2.50 mmol)及攪拌5小時, 其隨後經過濾。向濾液添加水, 接著使用CH₂Cl₂(30 mL x 3)萃取。收集有機層及經無水MgSO₄乾燥及在真空中濃縮以產生油狀產物, 使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1; R_f=0.22)來純化及使用乙酸乙酯/丙酮再結晶該油狀產物以產生呈固體之**14**(240 mg, 31%)。mp=207至210 °C。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): δ5.48(s, 2H)、6.51(d, J=3.0 Hz, 1H)、6.73(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.86(dd, J=1.0、8.0 Hz, 1H)、6.99至7.09(m, 3H)、7.14(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.22(d, J=8.5 Hz, 2H)、7.26(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.29(d, J=3.5 Hz, 1H)、7.55(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.87(d, J=8.5 Hz, 2H)。MS(EI)m/z: 341.0(M⁺, 39.63%), 57(100%)。C₂₁H₁₈ON₄(M⁺)之HRMS(EI): 計算值341.4058; 實測值341.1529。

N-(2-胺基苯基)-4-(吡啶-1-基甲基)苯甲醯胺(**15**)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40b**以31%總產率獲得標題化合物:¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): δ2.99(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.37(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.38(s, 2H)、6.57(d, J=8.0 Hz, 1H)、6.66(t, J=7.5 Hz, 1H)、6.76(t, J=7.5 Hz, 1H)、6.90(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.03(t, J=7.5 Hz, 1H)、7.07至7.10(m, 2H)、7.23(d, J=7.0 Hz, 1H)、7.56(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.00(d, J=8.0 Hz, 2H)。MS(EI)m/z: 343.0(M⁺, 100%)。C₂₂H₂₁ON₃(M⁺)之HRMS(EI): 計算值343.4216; 實測值343.1683。

4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-N-(2-胺基苯基)苯甲醯胺(**16**)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40c**以30%總

產率獲得標題化合物：mp=185至188℃。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃及CD₃OD)：δ5.46(s, 2H)、6.58(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.64(d, J=8.0 Hz, 1H)、6.86(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.94至6.98(m, 2H)、7.04(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.17(d, J=5.5 Hz, 2H)、7.55(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.67(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.84(s, 1H)。MS(EI)m/z：342.0(M⁺, 32.79%), 235(100%)。MS(EI)m/z：342.0(M⁺, 32.79%), 235(100%)。C₂₁H₁₈ON₄(M⁺)之HRMS(EI)：計算值342.3938；實測值342.1478。

4-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)-N-(2-氨基苯基)-苯甲醯胺

(17)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**45d**以23%總產率獲得標題化合物：mp=116至118℃。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃及CD₃OD)：δ5.26(s, 2H)、6.53(d, J=3.5 Hz, 1H)、6.62(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.67(d, J=8.0 Hz, 1H)、6.89(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.53(dd, J=5.0、8.5 Hz, 1H)、7.01(d, J=7.0 Hz, 1H)、7.02(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.31(d, J=3.5 Hz, 1H)、7.44(d, J=8.5 Hz, 1H)、7.72(d, J=8.0 Hz, 2H)、8.15(d, J=4.5 Hz, 1H)。MS(EI)m/z：342.0(M⁺, 89.71%), 208(100%)。C₂₁H₁₈ON₄(M⁺)之HRMS(EI)：計算值342.3938；實測值342.1483。

4-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-N-(2-氨基苯基)苯甲醯胺

(18)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40e**以32%總產率獲得標題化合物：mp=165至167℃。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD)：δ5.59(s, 2H)、6.76(t, J=7.5 Hz, 1H)、6.81(d, J=3.5 Hz, 1H)、6.89(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.07(t, 7.0 Hz, 1H)、7.16(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.31(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.51(d, J=6.0 Hz, 1H)、7.55(d, J=3.0 Hz, 1H)、7.93(d, J=8.0 Hz, 2H)、8.17(d, J=6.0 Hz, 1H)、

8.86(s, 1H)。MS(EI)m/z : 342.0(M^+ , 21.0%), 207(100%)。

$C_{21}H_{18}ON_4(M^+)$ 之HRMS(EI): 計算值342.3938; 實測值342.1479。

4-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲基)-N-(2-胺基苯基)-苯甲醯胺
(19)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40f**以27%總產率獲得標題化合物: mp=154至155 °C。 1H NMR(500 MHz, CD_3OD): δ 5.64(s, 2H)、6.65(d, $J=3.0$ Hz, 1H)、6.74(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.87(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.05(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.15(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.31(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.63(d, $J=5.5$ Hz, 1H)、7.67(d, $J=3.0$ Hz, 1H)、7.92(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、8.08(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、8.66(s, 1H)。MS(EI)m/z : 342.0(M^+ , 21.11%), 207(100%)。 $C_{21}H_{18}ON_4(M^+)$ 之HRMS(EI): 計算值342.3938; 實測值342.1480。

4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-(2-胺基苯基)苯甲醯胺
(20)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40g**以37%總產率獲得標題化合物: mp=158至159 °C。 1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$ 及 CD_3OD): δ 5.29(s, 2H)、6.28(d, $J=3.5$ Hz, 1H)、6.51(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.58(d, $J=3.0$ Hz, 1H)、6.78(t, $J=6.5$ Hz, 1H)、6.85(dd, $J=5.0$ 、8.0 Hz, 1H)、6.91(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.98(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.00(d, $J=3.5$ Hz, 1H)、7.61(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.72(dd, 1.5、8.0 Hz, 1H)、7.97(d, $J=3.5$ Hz, 1H)。MS(EI)m/z : 342.0(M^+ , 72.6%), 147(100%)。

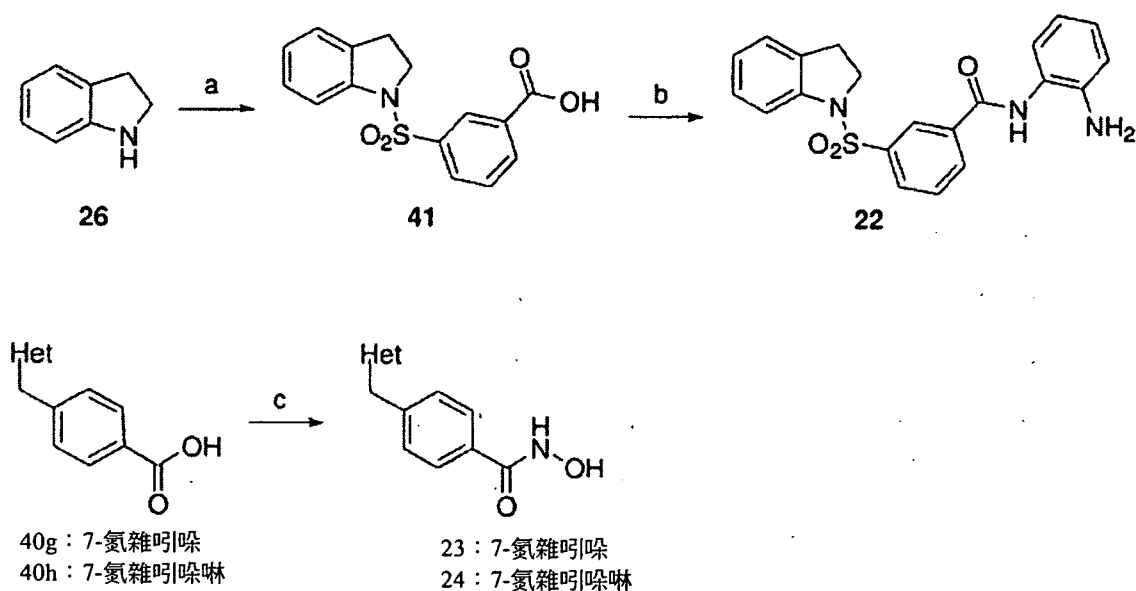
N-(2-胺基苯基)-4-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺(21)

可依與描述用於製備**14**之方式相似之方式由化合物**40h**以49%總產率獲得標題化合物: mp=105至107 °C。 1H NMR(500 MHz, CD_3OD

及 DMSO) : δ 2.99(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.42(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.17(s, 2H)、4.63(s, 2H)、6.47(dd, $J=5.5$ 、6.5 Hz, 1H)、6.77(dd, $J=5.0$ 、6.5 Hz, 1H)、6.82(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.05(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.22(d, $J=7.0$ Hz, 1H)、7.31(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.43(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.86(d, $J=5.0$ Hz, 1H)、7.97(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、9.21(s, 1H)。MS(EI) m/z : 344.0(M^+ , 51.03%), 237(100%)。
 $C_{21}H_{20}ON_4(M^+)$ 之HRMS(EI): 計算值344.4097; 實測值344.1636。

下文在反應圖4中顯示製備本發明之化合物**22**至**24**之合成途徑。

反應圖4.合成化合物**22**至**24**



試劑及條件係如下: (a)i. 3-氯代磺醯基苯甲酸甲酯、NaH、DMF, RT; ii. 1N KOH、MeOH, 回流; (b) 鄰苯二胺、EDC、HOBt、TEA、DMF, RT; 及 (c)i. 鄰苯脞胺、EDC、HOBt、TEA、DMF, RT; ii. Pd/C、 H_2 、MeOH, RT。

化合物**22**至**24**之製法係在下文詳細描述。

N-(2-胺基苯基)-4-(吲哚啉-1-基磺醯基)苯甲醯胺(**22**)

向3-(氯代磺醯基)苯甲酸(220 mg, 1.01 mmol)、水(30 mL)及吲哚啉(120 mg, 1.01 mmol)之混合物添加 $NaHCO_3$ 以將混合物pH調整至

8。在攪拌2小時後，在該混合物中添加HCl直至pH=3，隨後在真空中濃縮，及過濾以產生白色產物，藉由在乙醇中再結晶來純化該白色產物以產生呈白色固體之**41**(100 mg, 33%)。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD)：δ2.92(t, J=8.0 Hz, 2H)、3.98(t, J=8.0 Hz, 2H)、7.00(t, J=7.4 Hz, 1H)、7.09(d, J=7.4 Hz, 1H)、7.23(t, J=7.8 Hz, 1H)、7.57(t, J=7.8 Hz, 1H)、7.65(t, J=8.1 Hz, 1H)、8.01(d, J=7.9 Hz, 1H)、8.27(d, J=7.8 Hz, 1H)、8.54(s, 1H)。

將化合物**41**(100 mg, 0.33 mmol)添加至含於乾燥DMF(1 mL)中之4-甲基嗎啉(0.2 mL, 1.38 mmol)溶液，將其在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。在所得反應混合物中添加HOBt(80 mg, 0.59 mmol)、EDC(110 mg, 0.59 mmol)、及鄰苯二胺(50 mg, 0.43 mmol)及攪拌5小時，其後過濾。將水添加至濾液，接著使用CH₂Cl₂(30 mL x 3)萃取。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生油狀產物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2; R_f=0.19)來純化該油狀產物以產生呈白色固體之**22**(100 mg, 77%)。mp=192至193 °C。 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃及CD₃OD)：δ2.74(t, J=8.4 Hz, 2H)、3.81(t, J=8.4 Hz, 2H)、6.65(t, J=7.5 Hz, 1H)、6.70(d, J=8.0 Hz, 1H)、6.82(t, J=8.0 Hz, 1H)、6.93(d, J=7.4 Hz, 1H)、6.94(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.02(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.03(d, J=7.4 Hz, 1H)、7.41(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.44(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.74(d, J=7.5 Hz, 1H)、8.00(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.24(s, 1H)。MS(EI)m/z：393.0(M⁺, 68.13%), 116(100%)。C₂₁H₁₉O₃N₃S(M⁺)之HRMS(EI)：計算值393.4589；實測值393.1143。

N-羥基-4-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基甲基-苯甲醯胺(**23**)

將**40g**(0.51 g, 4.2 mmol)、EDC(1.82 g, 11.7 mmol)、HOBt(1.68 g, 12.4 mmol)、NMM(1.2 mL)、鄰苯羥胺(0.67 g, 4.2 mmol)、及

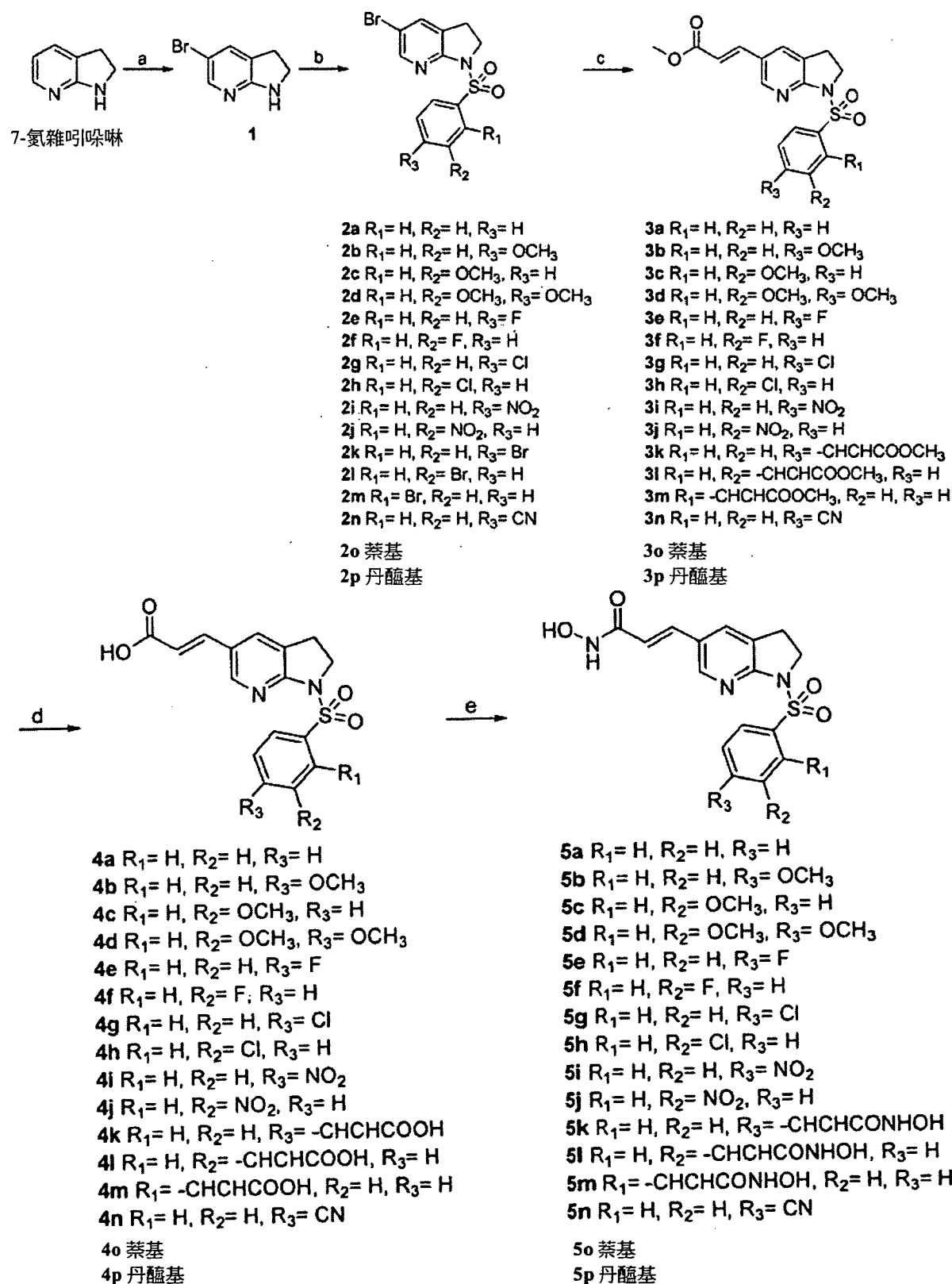
DMF(10 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。向該混合物添加水(30 mL)，及隨後使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。收集有機層，乾燥，及濃縮以獲得油狀殘留物。將所得殘留物添加至Pd/C及MeOH(20 mL)，在氫氣下於室溫下攪拌其1小時，及隨後過濾。濃縮該濾液及使用管柱層析法純化以產生白色固體(0.44 g，39%)。¹H NMR(500 MHz，CD₃OD)：δ 5.55(s，2H)、6.55(d，J=3.5 Hz，1H)、7.11至7.14(m，1H)、7.21(d，J=8.0 Hz，2H)、7.40(d，J=3.5 Hz，1H)、7.65(d，J=8.0 Hz，2H)、8.01(dd，J=1.0、8.0 Hz，1H)、8.21(dd，J=1.0、4.5 Hz，1H)。

4-(2,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基甲基)-N-羥基-苯甲醯胺(24)

可以用於製備**23**描述之方式相似之方式由化合物**40h**以36%總產率獲得標題化合物：¹H NMR(500 MHz，CD₃OD)：δ 2.99(t，J=8.5 Hz，2H)、3.43(t，J=8.5 Hz，2H)、4.58(s，2H)、6.50(t，J=6.5 Hz，1H)、7.29(t，J=7.0 Hz，1H)、7.39(d，J=8.0 Hz，2H)、7.70至7.73(m，3H)。

下文反應圖5中顯示製備本發明之化合物**2a**至**2p**、**3a**至**3p**、**4a**至**4p**、及**5a**至**5p**的合成途徑。

反應圖5.合成化合物**2a**至**2p**、**3a**至**3p**、**4a**至**4p**及**5a**至**5p**



試劑及條件：

(a) Br₂、吡啶、CH₂Cl₂，0℃

(b) 經取代之苯磺醯氯、吡啶，90℃

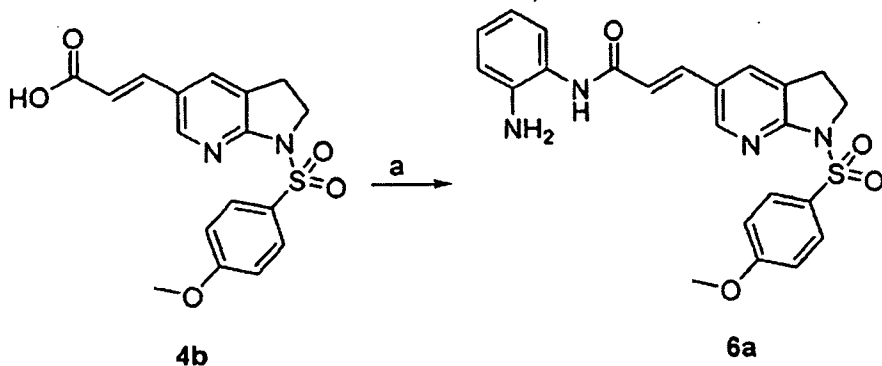
(c) Pd(OAc)₂、TPP、TEA、NaHCO₃、丙烯酸甲酯、DMF，120℃

(d) 1M LiOH(水溶液)、LiOH, 40℃

(e) EDC·HCl、HOBt、NMM、NH₂OTHP、DMF, RT, 隨後
10%TFA(水溶液), MeOH, RT

本發明之化合物 **6a**、**7a**、**8a**、**9a**及**10a**可經由在下文反應圖6、
7、及8中顯示之合成途徑來製備。

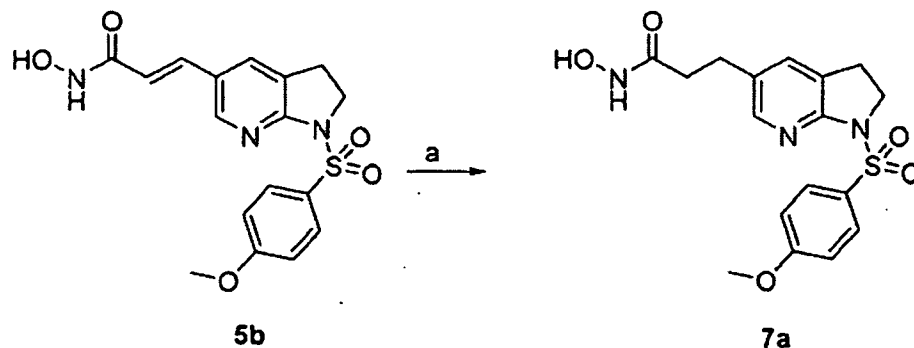
反應圖6



試劑及條件：

(a) EDC·HCl、HOBt、NMM、鄰苯二胺、DMF, RT

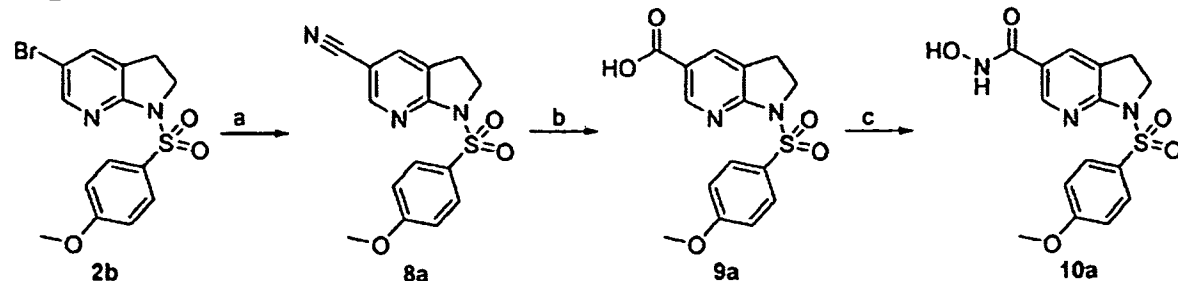
反應圖7



試劑及條件：

(a) 10%Pd/C、MeOH、H₂, RT

反應圖8



試劑及條件：

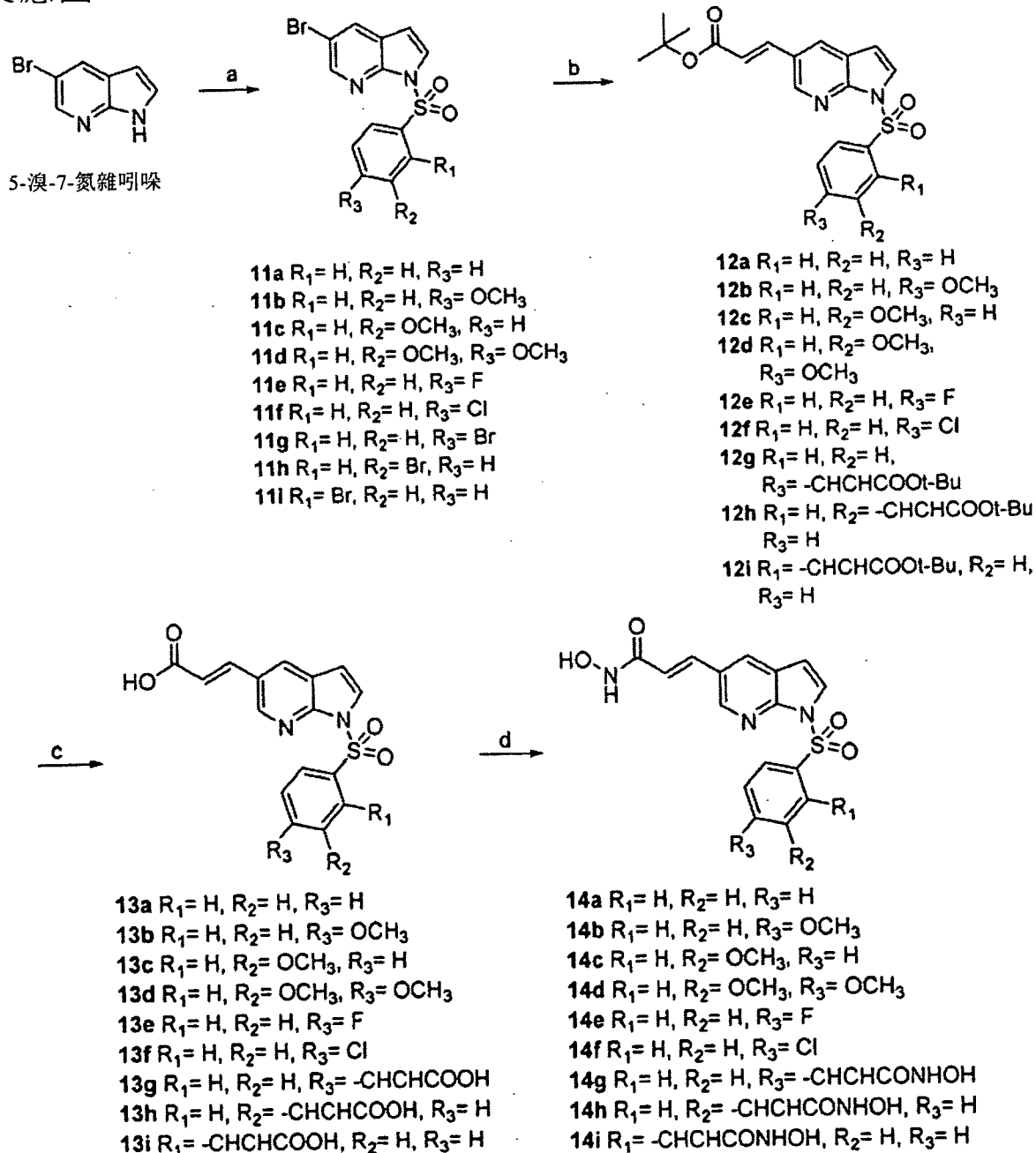
(a) CuCN、DMF，150°C

(b) 10% KOH(水溶液)、MeOH，回流

(c) EDC·HCl、HOBt、NMM、NH₂OTHP、DMF，RT，隨後
10% TFA(水溶液)，RT

本發明之化合物 11a 至 11i、12a 至 12i、13a 至 13i、及 14a 至 14i 可
使用在下文反應圖 9 中顯示之合成途徑來製備。

反應圖 9



試劑及條件：

(a)NaH、經取代之苯磺醯氯、DMF，RT

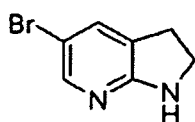
(b)Pd(OAc)₂、TPP、TEA、NaHCO₃、丙烯酸第三丁酯、DMF，
120 °C

(c)TFA，RT

(d)EDC·HCl、HOBt、NMM、NH₂OTHP、DMF，RT，隨後
10%TFA(水溶液)，MeOH，RT

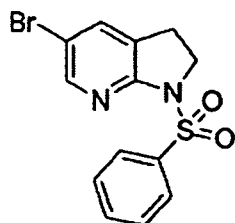
下文詳細提供本發明之化合物**1a**、**2a**至**2p**、**3a**至**3p**、**4a**至**4p**、
5a至**5p**、**6a**、**7a**、**8a**、**9a**、**10a**、**11a**至**11i**、**12a**至**12i**、**13a**至**13i**、及
14a至**14i**之製法。

5-溴-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1a**)



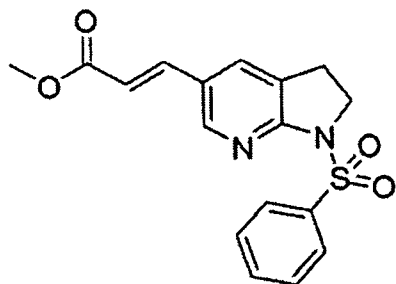
在7-氮雜吡啶啉(4 g，33.29 mmol)、吡啶(4 mL)、及DCM(40 mL)之混合物中使用加料漏斗，於冰浴下在氮氣中添加含於DCM(24 mL)中之Br₂(1.72 mL，33.29 mmol)及攪拌2小時。隨後使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生深棕色產物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1，R_f=0.63)來純化該深棕色產物以產生呈黃色固體之**1**(4.88 g，73.65%)。 ¹H NMR(500 MHz，CDCl₃)：δ 3.06(t，J=8.5 Hz，2H)、3.64(t，J=8.5 Hz，2H)、7.31(s，1H)、7.85(s，1H)。

5-溴-1-(苯基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2a**)



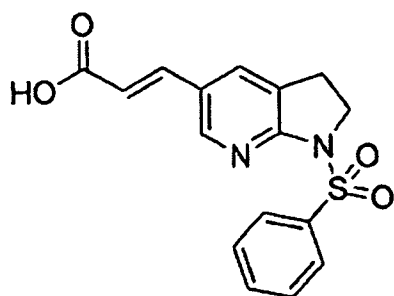
使 **1a** (0.35 g, 1.76 mmol)、苯磺醯氯 (0.34 mL, 2.64 mmol) 及吡啶 (3 mL) 之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取該混合物。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠 (乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.73) 來純化該殘留物以產生呈黃色固體之 **2a** (0.47 g, 78.73%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.04 (t, J =8.5 Hz, 2H)、4.08 (t, J =8.5 Hz, 2H)、7.46 (s, 1H)、7.49 (t, J =8.0 Hz, 2H)、7.58 (t, J =7.5 Hz, 1H)、8.08 (t, J =8.0 Hz, 2H)、8.18 (s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯 (**3a**)



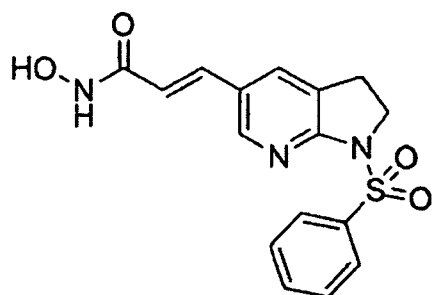
將 **2a** (0.47 g, 1.39 mmol)、乙酸鉀 (0.03 g, 0.14 mmol)、三苯基膦 (0.07 g, 0.28 mmol)、三乙胺 (0.19 mL, 1.39 mmol)、碳酸氫鈉 (0.23 g, 2.78 mmol) 及 DMF (3 mL) 之混合物攪拌 10 分鐘，及，在於 120°C 添加丙烯酸甲酯 (0.15 mL, 1.67 mmol) 之後，再次攪拌過夜。隨後使用急驟管柱經矽膠 (乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.38) 來純化該混合物以產生呈黃色固體之 **3a** (0.38 g, 79.38%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.09 (t, J =8.5 Hz, 2H)、3.80 (s, 3H)、4.12 (t, J =8.5 Hz, 2H)、6.30 (d, J =16.0 Hz, 1H)、7.50 (t, J =8.0 Hz, 2H)、7.56 (d, J =16.0 Hz, 1H)、7.57 至 7.60 (m, 2H)、8.12 (t, J =8.0 Hz, 2H)、8.25 (s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸 (**4a**)



將**3a**(0.38 g, 1.11 mmol)、二噁烷(5 mL)、及1M LiOH水溶液(2.22 mL, 2.22 mmol)之混合物於40℃攪拌過夜，其後移除該溶劑。持續添加水及3N HCl水溶液至所得殘留物，接著過濾。濃縮該濾液以產生呈白色固體之**4a**(0.36 g, 98.17%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ3.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.44(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.50(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.58(t, J=7.5 Hz, 2H)、7.68(t, J=7.5 Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、8.01(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.26(s, 1H)。

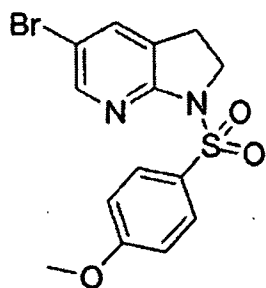
(*E*)-N-羥基-3-(1-(苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5a**)



將**4a**(0.30 g, 0.91 mmol)、EDC(0.26 g, 1.37 mmol)、HOBt(0.15 g, 1.09 mmol)、N-甲基嗎啉(NMM; 0.24 mL, 2.18 mmol)及DMF(2 mL)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.13 g, 1.09 mmol)之後，及再次攪拌過夜。移除溶劑產生殘留物。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f=0.18)來純化該殘留物以獲得油狀產物。將MeOH(5 mL)及10%TFA溶液(5 mL)添加至該

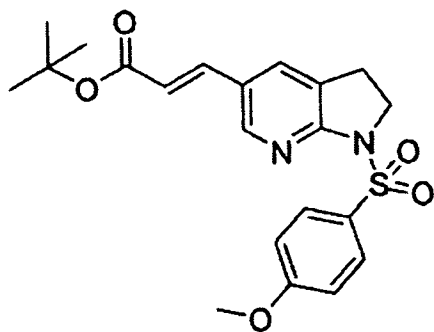
油狀產物，接著於室溫攪拌過夜。隨後添加H₂O以沉澱白色產物，藉由過濾收集該白色產物以產生 **5a**(0.28 g, 89.09%)。m.p.198.1至199.0。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ3.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.06(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.35(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.58(t, J=7.5 Hz, 2H)、7.67(t, J=7.5 Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、8.00(d, J=7.5 Hz, 2H)、8.19(s, 1H)。

5-溴-1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2b**)



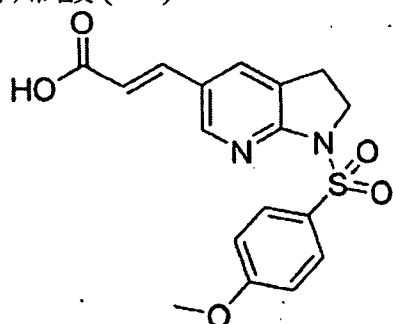
使 **1a**(0.99 g, 4.97 mmol)、4-甲氧基苯磺醯氯(1.54 g, 7.4 mmol)及吡啶(4 mL)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.60)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之 **2b**(0.96 g, 52.31%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.02(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.84(s, 3H)、4.05(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.94(d, J=9.5 Hz, 2H)、7.45(s, 1H)、8.01(d, J=8.0 Hz, 2H)、8.18(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**3b**)



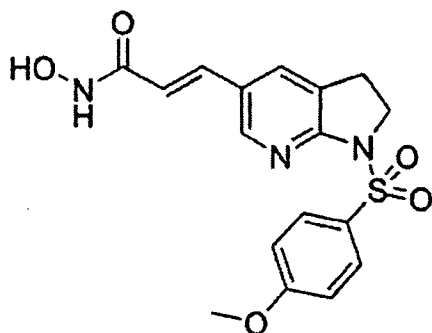
將**2b**(0.15 g, 0.41 mmol)、乙酸鈮(0.01 g, 0.04 mmol)、三苯基膦(0.03 g, 0.08 mmol)、三乙胺(0.06 mL, 0.41 mmol)、碳酸氫鈉(0.07 g, 0.82 mmol)及DMF(1.5 mL)之混合物攪拌10分鐘，及，在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.07 mL, 0.49 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f =0.25)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**3b**(0.10 g, 58.56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 9H)、3.05(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.84(s, 3H)、4.08(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.23(d, J =15.5 Hz, 1H)、6.94(t, J =9.0 Hz, 1H)、7.46(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.51(s, 1H)、8.05(d, J =9.0 Hz, 2H)、8.22(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4b**)



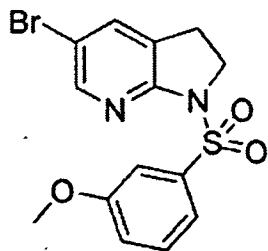
向**3b**(1.26 g, 3.03 mmol)之混合物中添加三氟乙酸(10.1 mL)。隨後於室溫攪拌該混合物1小時。接著，將水添加至所得反應混合物中以沉澱淺黃色產物**4b**，藉由過濾收集該產物(0.81 g, 74.18%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.09(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.83(s, 3H)、4.07(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.42(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.05(d, J =9.0 Hz, 2H)、7.58(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.86(s, 1H)、7.97(d, J =9.0 Hz, 2H)、8.16(s, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5b**)



將**4b**(0.80 g, 2.22 mmol)、EDC(0.64 g, 3.33 mmol)、HOBt(0.36 g, 2.66 mmol)、NMM(0.59 mL, 5.33 mmol)及DMF(2 mL)之混合物攪拌10分鐘，及，在添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.31 g, 2.66 mmol)之後，於室溫再次攪拌過夜。移除溶劑獲得殘留物。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.18)來純化該殘留物以獲得油狀產物。添加MeOH(3.5 mL)及10%TFA(水溶液)(3.5 mL)之後，於室溫攪拌其16小時。添加水來沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**5b**(0.45 g, 88.79%)。m.p.201.6至202.6。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.06(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.80(s, 3H)、4.01(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.34(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.08(d, J =9.0 Hz, 2H)、7.38(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.72(s, 1H)、7.93(t, J =9.0 Hz, 2H)、8.19(s, 1H)、8.99(br, 1H)、10.70(s, 1H)。

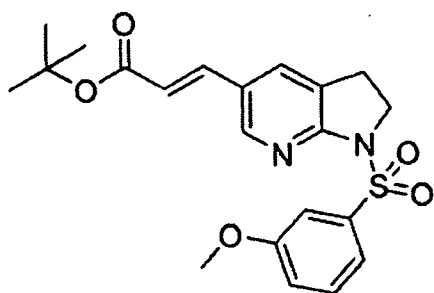
5-溴-1-(3-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2c**)



使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、3-甲氧基苯磺醯氯(0.37 mL, 2.64 mmol)及吡啶(3 mL)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.73)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2c**(0.56

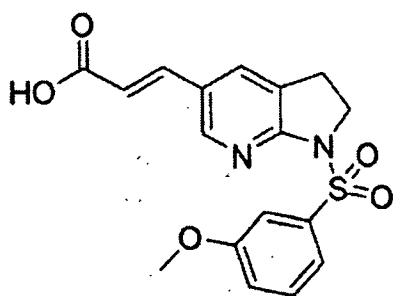
g, 86.17%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 3.04(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.84(s, 3H)、4.07(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.11(dd, $J=2.5$ 、9.0 Hz, 1H)、7.38(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.46(s, 1H)、7.62(dd, $J=1.5$ 、8.0 Hz, 1H)、7.65(s, 1H)、8.19(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**3c**)



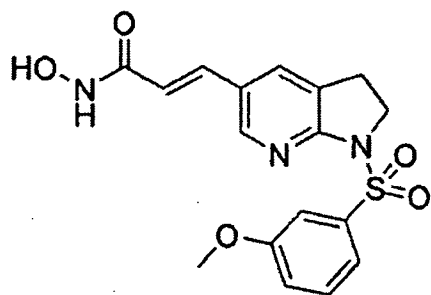
將**2c**(0.56 g, 1.52 mmol)、乙酸鈹(0.03 g, 0.15 mmol)、三苯基膦(0.08 g, 0.30 mmol)、三乙胺(0.21 ml, 1.52 mmol)、碳酸氫鈉(0.26 g, 3.04 mmol)及DMF(2.5 ml)之混合物攪拌10分鐘。隨後於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.27 ml, 1.82 mmol)。在攪拌過夜之後移除該溶劑以獲得殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, $R_f=0.75$)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**3c**(0.61 g, 96.36%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.52(s, 9H)、3.06(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.83(s, 3H)、4.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.23(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.10(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.38(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.46(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.53(s, 1H)、7.64(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.69(s, 1H)、8.24(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4c**)



將**3c**(0.62 g, 1.49 mmol)及三氟乙酸(5.0 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。隨後添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生呈黃色固體之**4c**(0.52 g, 96.84%)。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD) : δ3.09(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.82(s, 3H)、4.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.42(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.18(dd, J=2.0、8.5 Hz, 1H)、7.44(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.57至7.61(m, 3H)、7.83(s, 1H)、8.19(s, 1H)。

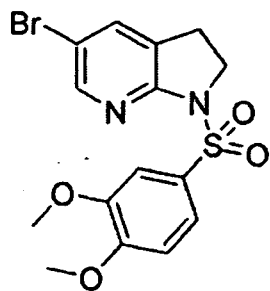
(*E*)-N-羥基-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5c**)



將**4c**(0.40 g, 1.11 mmol)、EDC(0.32 g, 1.67 mmol)、HOBt(0.18 g, 1.33 mmol)、NMM(0.29 ml, 2.66 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.16 g, 1.34 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f=0.33)來純化該殘留物。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)，及於室溫攪拌過夜。向該反應混合物添加H₂O以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5c**(0.17 g, 40.80%)。m.p.219.1至220.4。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) : δ3.07(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、4.03(t, J=8.5 Hz, 2H)、

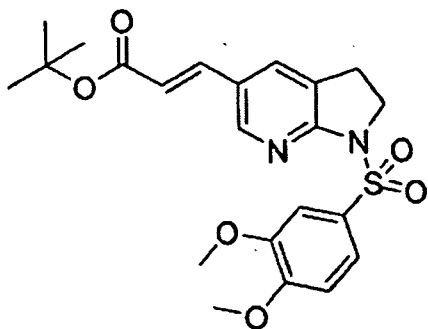
6.35(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.22至7.24(m, 1H)、7.37(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.47至7.56(m, 3H)、7.74(s, 1H)、8.23(s, 1H)。

5-溴-1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(2d)



使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、3,4-二甲氧基苯磺醯氯(0.62 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, $R_f=0.50$)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2d**(0.59 g, 83.96%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.03(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.91(s, 6H)、4.04(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.90(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.46(s, 1H)、7.64至7.66(m, 2H)、8.19(s, 1H)。

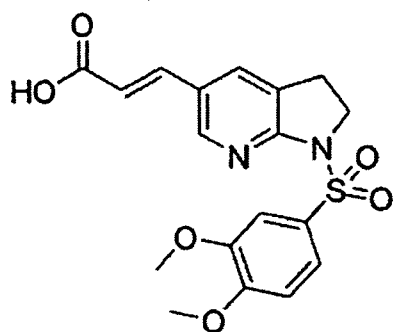
(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**3d**)



將**2d**(0.59 g, 1.48 mmol)、乙酸鉀(0.03 g, 0.15 mmol)、三苯基膦(0.08 g, 0.30 mmol)、三乙胺(0.21 ml, 1.48 mmol)、碳酸氫鈉(0.25 g, 2.96 mmol)及DMF(2.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在添加丙烯酸

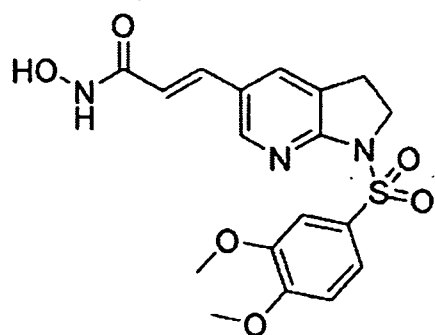
第三丁酯(0.26 ml, 1.78 mmol)之後，於120℃再次攪拌過夜。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.43)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**3d**(0.46 g, 69.61%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.51(s, 9H)、3.05(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.90(s, 6H)、4.06(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.23(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.90(d, J =8.5 Hz, 1H)、7.46(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.52(s, 1H)、7.66至7.69(m, 2H)、8.23(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4d**)



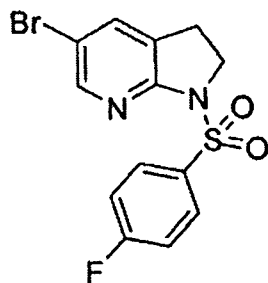
將**3d**(0.46 g, 1.03 mmol)及三氟乙酸(3.05 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。隨後將水添加至其中以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**4d**(0.40 g, 99.47%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 3.07(t, J =8.0 Hz, 2H)、3.83(s, 3H)、3.86(s, 3H)、4.04(t, J =8.0 Hz, 2H)、6.42(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.06(d, J =8.5 Hz, 1H)、7.57至7.62(m, 3H)、7.82(s, 1H)、8.19(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**5d**)



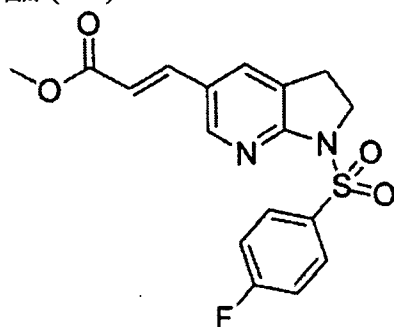
將 **4d**(0.40 g, 1.02 mmol)、EDC(0.29 g, 1.53 mmol)、HOBT(0.16 g, 1.22 mmol)、NMM(0.27 ml, 2.45 mmol)及DMF(2 ml)混合物攪拌10分鐘，及在添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.14 g, 1.22 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.23)來純化該殘留物。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)及隨後於室溫攪拌過夜。將水添加至該反應混合物以沉澱黃色固體，收集該固體以產生**5d**(0.31 g, 74.96%)。m.p.215.2至216.2。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 3.04(t, J =8.0 Hz, 2H)、3.78(s, 3H)、3.79(s, 3H)、3.98(t, J =8.0 Hz, 2H)、6.35(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.11(d, J =8.5 Hz, 1H)、7.37(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.51(s, 1H)、7.56(d, J =8.0 Hz, 1H)、7.73(s, 1H)、8.23(s, 1H)。

5-溴-1-(4-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**2e**)



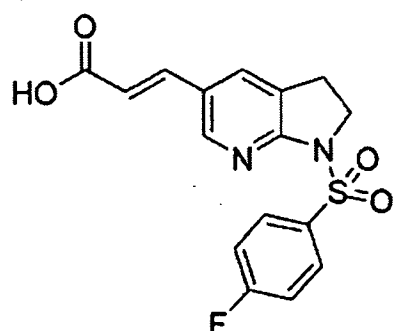
使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-氟苯磺醯氯(0.51 g, 2.64 mmol)、及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.80)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2e**(0.55 g, 87.49%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.06(t, J =8.0 Hz, 2H)、4.07(t, J =8.0 Hz, 2H)、7.15至7.18(m, 2H)、7.47(s, 1H)、8.10至8.13(m, 2H)、8.17(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(**3e**)



將**2e**(0.38 g, 1.06 mmol)、乙酸鈣(0.02 g, 0.11 mmol)、三苯基膦(0.06 g, 0.21 mmol)、三乙胺(0.15 ml, 1.06 mmol)、碳酸氫鈉(0.18 g, 2.12 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸甲酯(0.11 ml, 1.27 mmol)之後，及再次攪拌過夜。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.60)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**3e**(0.31 g, 80.70%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.07(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.80(s, 3H)、4.11(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.31(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.15至7.19(m, 2H)、7.55(s, 1H)、7.58(d, J =16.0 Hz, 1H)、8.14至8.17(m, 2H)、8.23(s, 1H)。

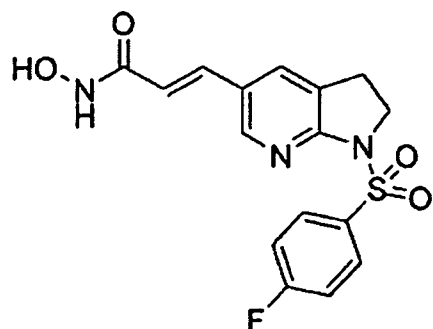
(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4e**)



將**4e**(0.31 g, 0.86 mmol)、二噁烷(5 ml)、及1M LiOH(水溶液)(1.72 ml, 1.72 mmol)之混合物於40℃攪拌過夜。在移除該溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加3N HCl(水溶液)以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**5e**(0.20 g, 66.76%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,

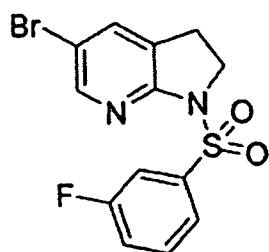
DMSO- d_6) : δ 3.08(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.08(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.45(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.41至7.45(m, 2H)、7.51(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.95(s, 1H)、8.07至8.10(m, 2H)、8.26(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-羥基丙烯醯胺(**5e**)



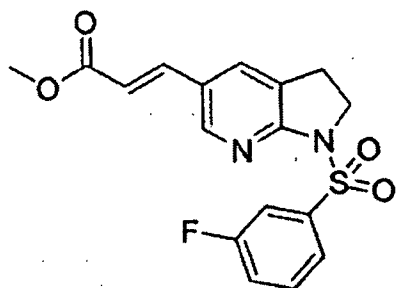
將**4e**(0.40 g, 1.15 mmol)、EDC(0.33 g, 1.73 mmol)、HOBt(0.19 g, 1.38 mmol)、NMM(0.30 ml, 2.76 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.16 g, 1.38 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, $R_f=0.25$)來純化由溶劑移除所得殘留物。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5e**(0.22 g, 52.65%)。m.p.209.7至210.9。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : δ 3.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.38(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.26至7.30(m, 2H)、7.47(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.73(s, 1H)、8.10至8.13(m, 2H)、8.16(s, 1H)。

5-溴-1-(3-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**2f**)



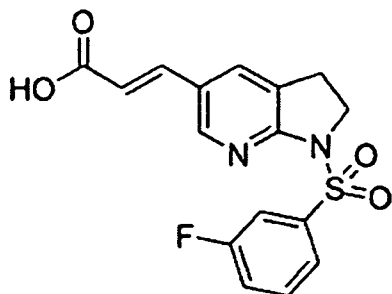
使 **1a** (0.35 g, 1.76 mmol)、3-氟苯磺醯氯 (0.35 ml, 2.64 mmol)、及吡啶 (3 ml) 之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯 (30 ml x 3) 萃取該混合物。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠 (乙酸乙酯:正己烷 = 1:4, R_f = 0.25) 來純化該殘留物以產生呈黃色固體之 **2f** (0.79 g, 62.83%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.087 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、4.09 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.27 至 7.30 (m, 1H)、7.46 至 7.50 (m, 2H)、7.82 至 7.84 (m, 1H)、7.87 至 7.89 (m, 1H)、8.19 (s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯 (**3f**)



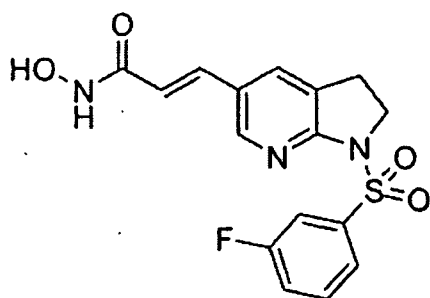
將 **2f** (0.15 g, 0.42 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04 g, 0.04 mmol)、[(*t*-Bu) $_3\text{P}$] BF_4 (0.02 g, 0.08 mmol)、三乙胺 (0.06 ml, 0.42 mmol)、碳酸氫鈉 (0.07 g, 0.84 mmol) 及 DMF (1.5 ml) 之混合物攪拌 10 分鐘，及在於 120°C 添加丙烯酸甲酯 (0.04 ml, 0.50 mmol) 之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物藉由急驟管柱經矽膠 (乙酸乙酯:正己烷 = 1:2, R_f = 0.25) 純化以產生呈黃色固體之 **3f** (0.12 g, 78.84%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.10 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、4.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、7.28 至 7.30 (m, 1H)、7.46 至 7.50 (m, 1H)、7.58 (d, J = 16.5 Hz, 2H)、7.85 至 7.87 (m, 1H)、7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸 (**4f**)



將 **3f**(0.34 g, 0.94 mmol)、二噁烷(10 ml)、及 1M LiOH(水溶液)(1.88 ml, 1.88 mmol)之混合物於 40℃ 攪拌過夜。在移除溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加 3N HCl(水溶液)以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **4f**(0.25 g, 76.35%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.09(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.11(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.46(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.50(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.54至7.58(m, 1H)、7.63至7.67(m, 1H)、7.82(d, J=8.5 Hz, 1H)、7.86(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、8.28(s, 1H)。

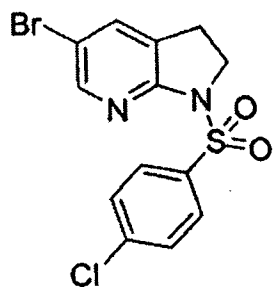
(*E*)-3-(1-(3-氟苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-N-羥基丙烯醯胺(**5f**)



將 **4f**(0.25 g, 0.72 mmol)、EDC(0.21 g, 1.08 mmol)、HOBT(0.12 g, 0.86 mmol)、NMM(0.19 ml, 1.73 mmol)及 DMF(2 ml)之混合物攪拌 10 分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.10 g, 0.86 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f=0.38)純化。由此獲得之油狀產物隨後溶於 MeOH(3 ml)及 10%TFA(水溶液)(3 ml)中，於室溫攪拌過夜，添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **5f**(0.15 g,

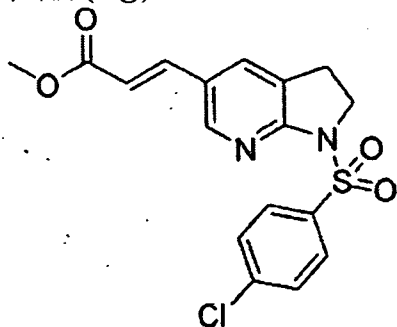
57.34%)。m.p.207.1 至 208.0。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ3.10(t, J=8.5Hz, 2H)、4.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.56(td, J=2.5、8.5 Hz, 1H)、7.63至7.68(m, 1H)、7.77(s, 1H)、7.82(d, J=8.5 Hz, 1H)、7.86(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.22(s, 1H)、10.73(br, 1H)。

5-溴-1-(4-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2g**)



使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-氯苯磺醯氯(0.56 g, 2.64 mmol)、及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.78)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2g**(0.55 g, 83.63%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ3.06(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.46至7.47(m, 3H)、8.03(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.17(s, 1H)。

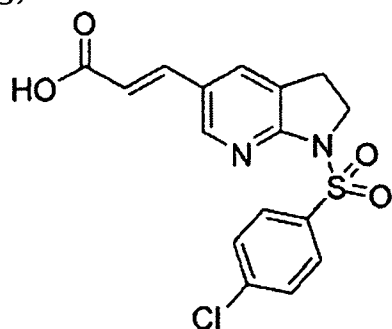
(*E*)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(**3g**)



將**2g**(0.40 g, 1.07 mmol)、乙酸鉍(0.02 g、0.11 mmol)、三苯基

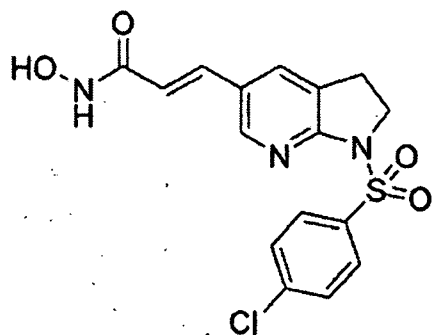
膦(0.06 g、0.21 mmol)、三乙胺(0.15 ml、1.07 mmol)、碳酸氫鈉(0.18 g、2.14 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸甲酯(0.11 ml，1.28 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:3， R_f =0.28)純化以產生呈黃色固體之 **3g**(0.37 g，91.28%)。¹H-NMR(500 MHz，CDCl₃)：δ3.10(t，J=8.5 Hz，2H)、3.80(s，3H)、4.11(t，J=8.5 Hz，2H)、6.31(d，J=16.0 Hz，1H)、7.47(d，J=8.5 Hz，1H)、7.56(s，1H)、7.58(d，J=16.0 Hz，1H)、8.07(d，J=8.5 Hz，2H)、8.23(s，1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4g**)



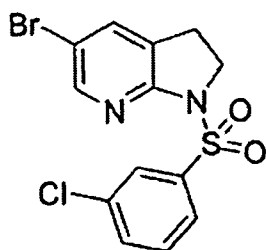
將**3g**(0.37 g，0.98 mmol)、二噁烷(5 ml)及1M LiOH(水溶液)(1.96 ml，1.96 mmol)之混合物於40℃攪拌過夜。在移除該溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加3N HCl(水溶液)以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**4g**(0.18 g，50.35%)。¹H-NMR(500 MHz，CD₃OD)：δ3.11(t，J=8.5 Hz，2H)、4.11(t，J=8.5 Hz，2H)、6.42(d，J=16.0 Hz，1H)、7.56至7.60(m，3H)、7.84(s，1H)、8.03(d，J=8.5 Hz，2H)、8.17(s，1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-羥基丙烯醯胺(**5g**)



將**4g**(0.30 g, 0.82 mmol)、EDC(0.24 g, 1.23 mmol)、HOBt(0.13 g, 0.98 mmol)、NMM(0.22 ml, 1.97 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.11 g, 0.98 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.20)來純化由溶劑移除所得之殘留物。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中，及於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**5g**(0.20 g, 64.22%)。m.p.207.6至208.7。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.09(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.07(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.36(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.38(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.66(d, J =8.5 Hz, 2H)、7.76(s, 1H)、8.01(d, J =8.5 Hz, 2H)、8.19(s, 1H)、9.01(br, 1H)、10.72(s, 1H)。

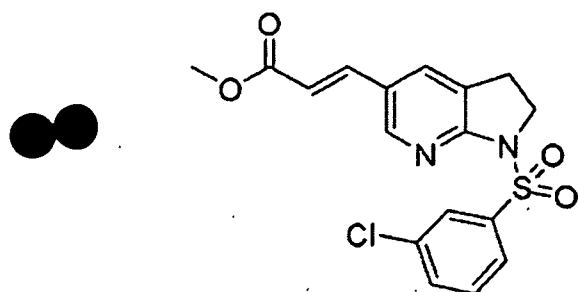
5-溴-1-(3-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2h**)



將**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、3-氯苯磺醯氯(0.37 ml, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及物使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷

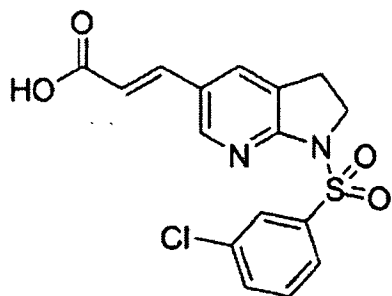
=1:2, $R_f=0.55$)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之 **2h**(0.50 g, 76.03%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.08(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.44(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.55(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.99(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.10(s, 1H)、8.19(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(**3h**)



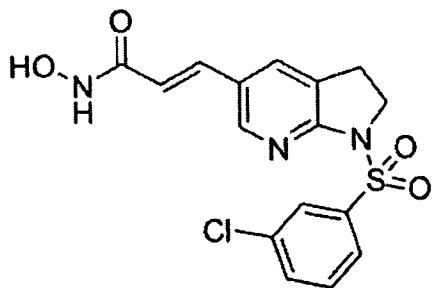
將 **2h**(0.15 g, 0.40 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04 g, 0.04 mmol)、 $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (0.02 g, 0.08 mmol)、三乙胺(0.06 ml, 0.40 mmol)、碳酸氫鈉(0.07 g, 0.80 mmol)及DMF(1.5 ml)之混合物攪拌10分鐘,及在於 120°C 添加丙烯酸甲酯(0.04 ml, 0.44mmol)之後,再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正及烷=1:2, $R_f=0.20$)來純化由溶劑移除所得之殘留物以產生呈黃色固體之 **3h**(0.13 g, 85.79%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.11(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、4.13(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.31(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.44(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.54至7.60(m, 3H)、8.03(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.13(s, 1H)、8.25(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4h**)



將 **3h**(0.36 g, 0.95 mmol)、二噁烷(10 ml)及 1M LiOH(水溶液)(1.90 ml, 1.90 mmol)之混合物於 40℃ 攪拌過夜。在移除該溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加 3N HCl(水溶液)以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **4h**(0.31 g, 89.45%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.09(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.11(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.46(d, J=15.5 Hz, 1H)、7.51(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.63(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.77(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.97至 7.98(m, 2H)、8.02(s, 1H)、8.28(s, 1H)。

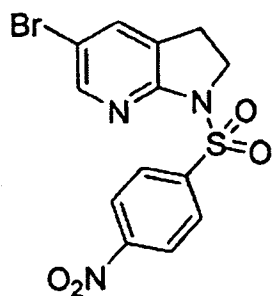
(*E*)-3-(1-(3-氯苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-N-羥基丙烯醯胺(**5h**)



將 **4h**(0.31 g, 0.85 mmol)、EDC(0.25 g, 1.28 mmol)、HOBt(0.14 g, 1.02 mmol)、NMM(0.22 ml, 2.04 mmol)及 DMF(2 ml)之混合物攪拌 10 分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.29 g, 2.45 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經二氧化矽(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f=0.20)純化。由此獲得之油狀產物於室溫溶於 MeOH(4 ml)及 10%TFA(水溶液)(4 ml)中，再次攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **5h**(0.23 g,

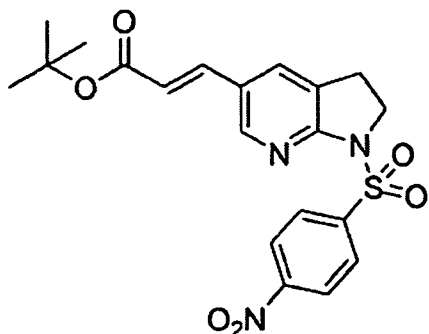
71.24%)。m.p.214.9 至 216.2。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ3.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.37(d, J=15.5 Hz, 1H)、7.63(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.75至7.77(m, 2H)、7.97(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.03(s, 1H)、8.22(s, 1H)。

5-溴-1-(4-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2i**)



使**1**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-硝基苯磺醯氯(0.59 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.73)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2i**(0.35 g, 51.76%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ3.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.13(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.51(s, 1H)、8.29至8.34(m, 4H)。

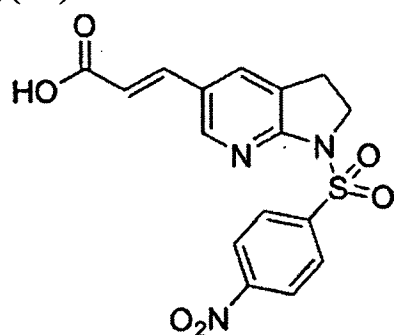
(*E*)-3-(1-(4-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**3i**)



將**2i**(0.35 g, 0.91 mmol)、乙酸鉀(0.02 g, 0.09 mmol)、三苯基膦(0.05 g, 0.18 mmol)、三乙胺(0.13 ml, 0.91 mmol)、碳酸氫鈉(0.15 g, 1.82 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加

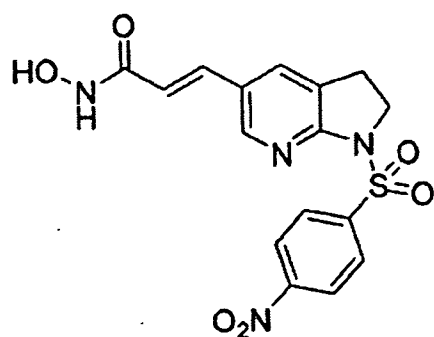
丙烯酸第三丁酯(0.16 ml, 1.09 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f =0.28)純化以產生呈黃色固體之**3i**(0.13 g, 32.11%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 9H)、3.13(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.16(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.25(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.46(t, J =16.0 Hz, 1H)、7.56(s, 1H)、8.22(s, 1H)、8.34(s, 4H)。

(*E*)-3-(1-(4-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-丙烯酸(**4i**)



將**3i**(0.13 g, 0.31 mmol)及三氟乙酸(1.03ml)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應混合物中添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4i**(0.06 g, 51.56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 3.16(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.19(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.44(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.59(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.87(s, 1H)、8.22(s, 1H)、8.34(t, J =8.0 Hz, 2H)、8.41(d, J =9.0 Hz, 2H)。

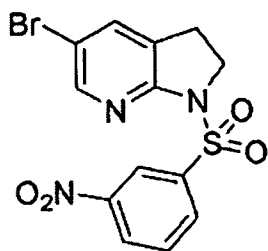
(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(4-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5i**)



將**4i**(0.30 g, 0.80 mmol)、EDC(0.23 g, 1.20 mmol)、HOBT(0.13

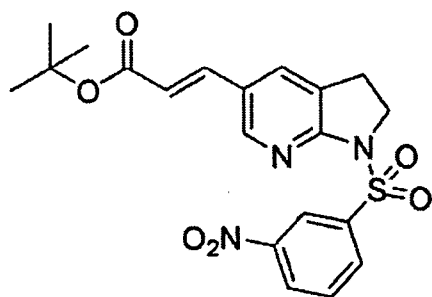
g, 0.96 mmol)、NMM(0.21 ml, 1.92 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.11 g, 0.96 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.23)純化。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中，及於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5i**(0.14 g, 44.83%)。m.p.200.4至201.5。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$): δ 3.14(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.18(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.40(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.47(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.76(s, 1H)、8.19(s, 1H)、8.33(t, $J=8.0$ Hz, 2H)、8.40(d, $J=9.0$ Hz, 2H)。

5-溴-1-(3-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2j**)



使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、3-硝基苯磺醯氯(0.59 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.50)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2j**(0.36 g, 53.24%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.11(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.16(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.51(s, 1H)、7.72(t, $J=9.0$ Hz, 1H)、8.18(s, 1H)、8.42至8.44(m, 1H)、8.46至8.49(m, 1H)、8.96(t, $J=9.0$ Hz, 1H)。

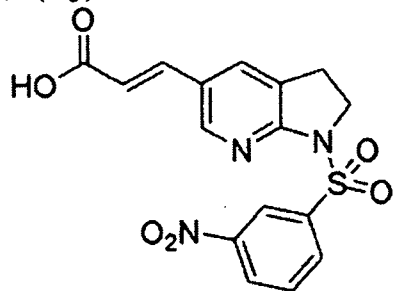
(*E*)-3-(1-(3-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**3j**)



將**2j**(0.36 g, 1.76 mmol)、乙酸鈣(0.02 g, 0.09 mmol)、三苯基膦(0.05 g, 0.19 mmol)、三乙胺(0.13 ml, 0.94 mmol)、碳酸氫鈉(0.16 g, 1.88 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.16 ml, 1.13 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f =0.20)純化以產生呈黃色固體之**3j**(0.30 g, 73.99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 9H)、3.14(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.18(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.25(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.46(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.56(s, 1H)、7.72(t, J =8.0 Hz, 1H)、8.23(s, 1H)、8.42至8.44(m, 1H)、8.50至8.52(m, 1H)、9.00(t, J =9.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)

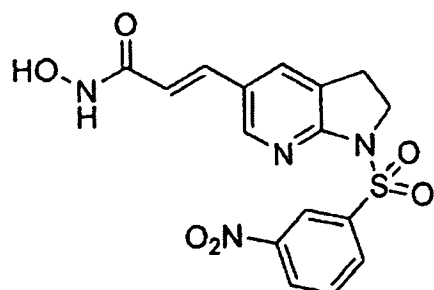
丙烯酸(**4j**)



將**3j**(0.30 g, 0.70 mmol)及三氟乙酸(2.33 ml)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應混合物中添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4j**(0.16 g, 60.89%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.10(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.15(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.46(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.51(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.90(t, J =8.0 Hz, 1H)、

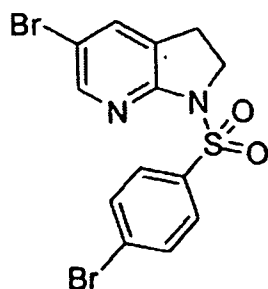
7.97(s, 1H)、8.29(s, 1H)、8.44(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.50(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.74(s, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(3-硝基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5j**)



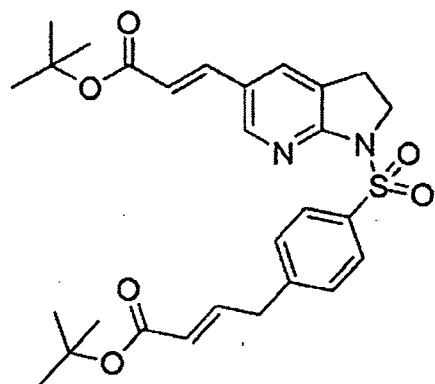
將**4j**(0.27 g, 0.72 mmol)、EDC(0.21 g, 1.08 mmol)、HOBt(0.12 g、0.86 mmol)、NMM(0.19 ml、1.73 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.10 g, 0.86 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.20)純化。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5j**(0.20 g, 71.16%)。m.p.158.8至160.3。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$): δ 3.14(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.17(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.39(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.47(d, J=15.5 Hz, 1H)、7.75(s, 1H)、7.84(t, J=8.0 Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、8.46(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.48至8.50(m, 1H)、8.90(t, J=9.0 Hz, 1H)。

5-溴-1-(4-溴苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**2k**)



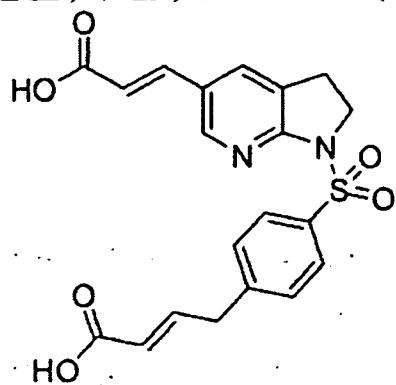
使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-溴苯磺醯氯(0.67 g, 2.64 mmol)、及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.80)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2k**(0.57 g, 77.46%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.05(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.06(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.47(s, 1H)、7.62(d, J=8.5 Hz, 2H)、7.95(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.16(s, 1H)。

(*E*)-4-(4-(5-((*E*)-3-第三丁氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丁-2-烯酸第三丁酯(**3k**)



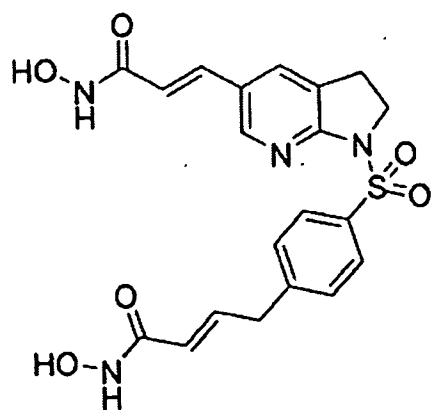
將**2k**(0.57 g, 1.36 mmol)、乙酸鈣(0.06 g, 0.27 mmol)、三苯基膦(0.14 g, 0.54 mmol)、三乙胺(0.38 ml, 2.72 mmol)、碳酸氫鈉(0.46 g, 5.44 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.47 ml, 3.26mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f=0.25)純化以產生呈黃色固體之**3k**(0.56 g, 80.33%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ1.52(s, 18H)、3.08(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.12(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.23(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.43(d, J=15.5 Hz, 1H)、7.46(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.52至7.55(m, 2H)、7.59(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.12(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.22(s, 1H)。

(*E*)-4-(4-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丁-2-烯酸(**4k**)



將**3k**(0.56 g, 1.09 mmol)及三氟乙酸(5.50 ml)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應化合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4k**(0.23 g, 52.70%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ3.09(t, *J*=8.5 Hz, 2H)、4.10(t, *J*=8.5 Hz, 2H)、6.45(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、6.65(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.50(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.59(d, *J*=16.5 Hz, 1H)、7.88(d, *J*=8.5 Hz, 2H)、7.95(s, 1H)、8.01(d, *J*=8.0 Hz, 2H)、8.27(s, 1H)。

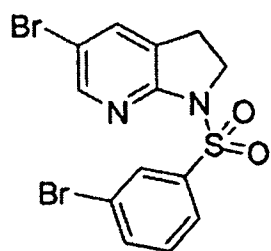
(*E*)-*N*-羥基-4-(4-(5-((*E*)-3-(羥基胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丁-2-烯醯胺(**5k**)



將**4k**(0.30 g, 0.75 mmol)、EDC(0.43 g, 2.25 mmol)、HOBt(0.24 g, 1.80 mmol)、NMM(0.46 ml, 3.60 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.21 g, 1.80 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經

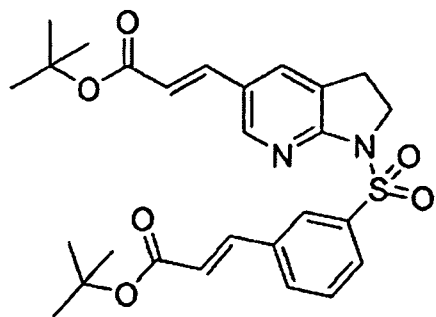
矽膠(乙酸乙酯, $R_f=0.25$)純化。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中, 及於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物, 藉由過濾收集該產物以產生**5k**(0.05 g, 15.49%)。m.p.194.9至196.0(分解)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.07(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.07(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.34(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.54(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.36(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.45(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.72至7.84(m, 3H)、8.00(d, $J=8.5$ Hz, 2H)、8.18(s, 1H)、10.70(s, 1H)、10.83(s, 1H)。

5-溴-1-(3-溴苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**2l**)



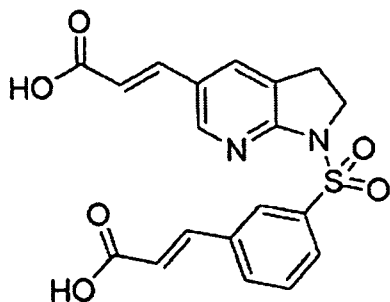
使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-溴苯磺醯氯(0.67 g, 2.64 mmol)、及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層, 經無水 MgSO_4 乾燥, 及在真空中濃縮以產生棕色殘留物, 藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, $R_f=0.75$)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2l**(0.56 g, 76.10%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.07(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.37(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.48至7.49(m, 1H)、7.69至7.71(m, 1H)、8.03至8.05(m, 1H)、8.19(d, $J=9.0$ Hz, 1H)、8.25(d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

(*E*)-3-(3-(5-((*E*)-3-第三丁氧基-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸第三丁酯(**3l**)



將**2I**(0.56 g, 1.34 mmol)、乙酸鈮(0.06 g, 0.27 mmol)、三苯基膦(0.14 g, 0.54 mmol)、三乙胺(0.37 ml, 2.68 mmol)、碳酸氫鈉(0.45 g, 5.36 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.47 ml, 3.22 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f =0.25)純化以產生呈黃色固體之**3I**(0.65 g, 94.63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 9H)、1.54(s, 9H)、3.09(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.12(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.24(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.48(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.46(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.49至7.53(m, 2H)、7.57(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.68(d, J =8.5 Hz, 1H)、8.10(d, J =7.5 Hz, 1H)、8.24至8.28(m, 2H)。

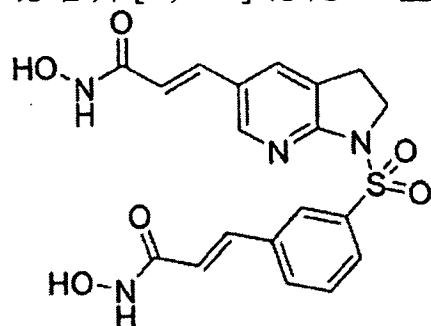
(*E*)-3-(3-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸(**4I**)



將**3I**(0.65 g, 1.27 mmol)及三氟乙酸(6.35 ml)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4I**(0.19 g, 37.36%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.09(t, J =8.5 Hz, 2H), 4.15(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.44(d, J =16.0

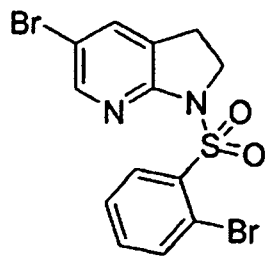
Hz, 1H)、6.62(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.49(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.61至7.66(m, 2H)、7.95(s, 1H)、8.02(t, J=9.0 Hz, 2H)、8.21(s, 1H)、8.26(s, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(3-(5-((*E*)-3-(羥基氨基)-3-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯醯胺(**5l**)



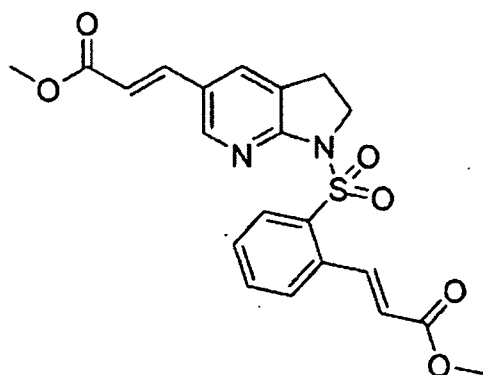
將**4l**(0.30 g, 0.75 mmol)、EDC(0.43 g, 2.25 mmol)、HOBT(0.24 g, 1.80 mmol)、NMM(0.46 ml, 3.60 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2*H*-吡喃-2-基)羥胺(0.21 g, 1.80 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯, R_f =0.30)純化。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5l**(0.12 g, 37.17%)。m.p.219.6至220.7。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.09(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.35(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.56(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.50(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.61(t, J=8.5 Hz, 1H)、7.75(s, 1H)、7.84(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.97(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.22(d, J=10.0 Hz, 2H)、10.71(s, 1H)、10.84(s, 1H)。

5-溴-1-(2-溴苯磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**2m**)



使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、2-溴苯磺醯氯(0.67 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.83)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2m**(0.30 g, 40.77%)。 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.18(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.49(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.38至7.42(m, 1H)、7.48至7.52(m, 2H)、7.67(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.92(s, 1H)、8.43(d, J=8.0 Hz, 1H)。

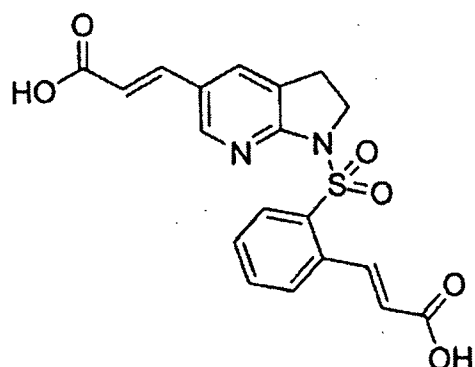
(*E*)-3-(2-(5-((*E*)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸甲酯(**3m**)



將**2m**(0.31 g, 0.74 mmol)、乙酸鉀(0.04 g, 0.14 mmol)、三苯基膦(0.08 g, 0.30 mmol)、三乙胺(0.20 ml, 1.48 mmol)、碳酸氫鈉(0.24 g, 2.96 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及於120℃下添加丙烯酸甲酯(0.16 ml, 1.78 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f=0.38)純化以產生呈黃色固體之**3m**(0.17 g, 55.11%)。 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.09(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.74(s, 3H)、3.79(s, 3H)、

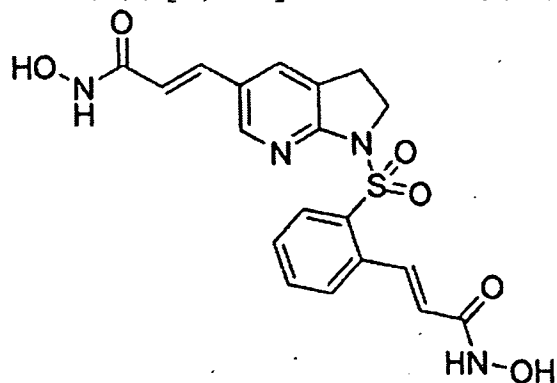
4.32(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.22至6.25(m, 2H)、7.48(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.51至7.57(m, 4H)、7.98(s, 1H)、8.32(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、8.52(d, $J=16.0$ Hz, 1H)。

(*E*)-3-(2-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸(**4m**)



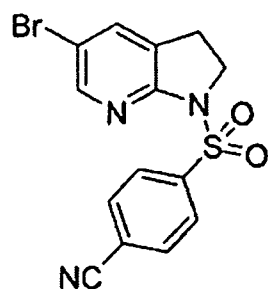
將 **3m**(0.30 g, 0.70 mmol)、二噁烷(5 ml)及1M LiOH(水溶液)(2.88 ml, 2.80 mmol)之混合物於40℃攪拌過夜。在移除溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加3N HCl(水溶液)以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4m**(0.17 g, 60.65%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆)：δ3.11(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.32(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.39至6.43(m, 2H)、7.45(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.64(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.70(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.86(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.95(s, 1H)、8.07(s, 1H)、8.14(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.33(d, $J=16.0$ Hz, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(2-(5-((*E*)-3-(羥基胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯醯胺(**5m**)



將**4m**(0.17 g, 0.42 mmol)、EDC(0.24 g, 1.26 mmol)、HOBt(0.14 g, 1.01 mmol)、NMM(0.22 ml, 2.02 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.12 g, 1.01 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=4:1, R_f =0.10)來純化由移除溶劑所得殘留物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(2 ml)及10%TFA(水溶液)(2 ml)中，再次攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5m**(0.06 g, 33.19%)。m.p.220.2 至 221.4。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.10(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.28(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.26至6.33(m, 2H)、7.31(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.60至7.71(m, 3H)、7.74(s, 1H)、7.96(s, 1H)、8.14至8.17(m, 2H)、8.99(br, 1H)、9.17(br, 1H)、10.69(s, 1H)、10.83(s, 1H)。

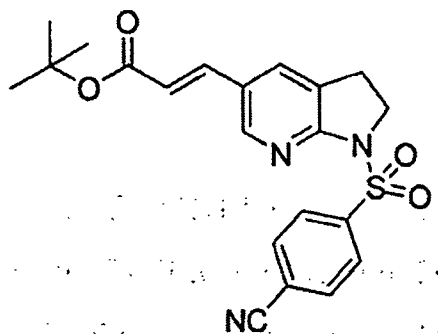
4-(5-溴-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯甲腈(**2n**)



將**1**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-氰基苯磺醯氯(0.39 g, 2.64 mmol)、及吡啶(2 ml)之混合物於室溫攪拌過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層及經無水MgSO₄攪拌，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.58)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2n**(0.35 g, 54.60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ 3.09(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.11(t, J =8.5 Hz, 2H)、7.50(s, 1H)、7.79(d, J =8.5 Hz, 2H)、8.17(s, 1H)、8.23(d, J =8.5 Hz, 2H)。

(*E*)-3-(1-(4-氰基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)

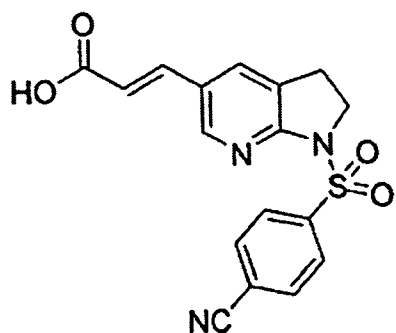
丙烯酸第三丁酯(3n)



將**2n**(0.15 g, 0.41 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04 g, 0.04 mmol)、 $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (0.02 g, 0.08 mmol)、三乙胺(0.06 ml, 0.41 g)、碳酸氫鈉(0.07 g, 0.82 mmol)及DMF(1 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於 120°C 添加丙烯酸第三丁酯(0.07 ml, 0.49 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, $R_f=0.35$)純化以產生呈黃色固體之**3n**(0.20 g, 34.04%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 9H)、3.12(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.14(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.25(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.46(t, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.56(s, 1H)、7.79(d, $J=8.5$ Hz, 2H)、8.21(s, 1H)、8.27(d, $J=8.5$ Hz, 2H)。

(*E*)-3-(1-(4-氰基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)

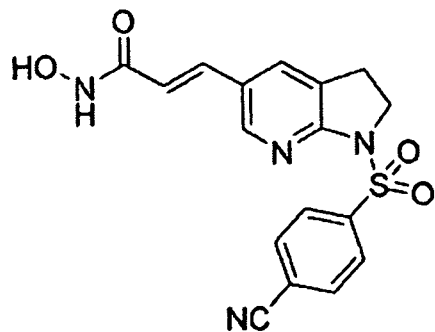
丙烯酸(4n)



將**3n**(0.20 g, 0.49 mmol)及三氟乙酸(1.63 ml)之混合物於 0°C 攪拌40分鐘。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**4n**(0.15 g, 86.14%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6):

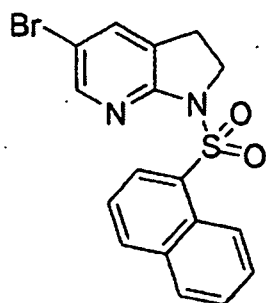
83.10(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.13(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.45(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.50(t, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.96(s, 1H)、8.07(d, $J=9.0$ Hz, 2H)、8.18(d, $J=8.5$ Hz, 2H)、8.25(s, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氰基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)N-羥基丙烯醯胺(**5n**)



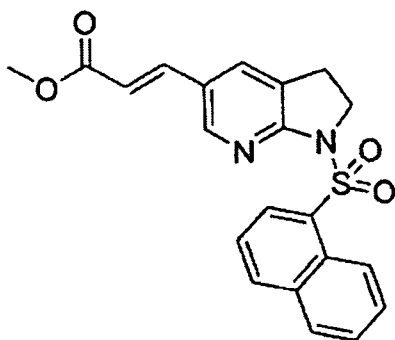
將**4n**(0.15 g, 0.42 mmol)、EDC(0.12 g, 0.63 mmol)、HOBt(0.07 g, 0.50 mmol)、NMM(0.11 ml, 1.01 mmol)及DMF(1 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.06 g, 0.50 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, $R_f=0.25$)純化。於室溫下，由此獲得之油狀產物溶於MeOH(4 ml)及10%TFA(水溶液)(4 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**5n**(0.12 g, 77.14%)。m.p.226.2至227.4。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 83.10(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、4.12(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.36(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.36(t, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、8.07(d, $J=8.5$ Hz, 2H)、8.18(d, $J=8.5$ Hz, 3H)。

5-溴-1-(萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**2o**)



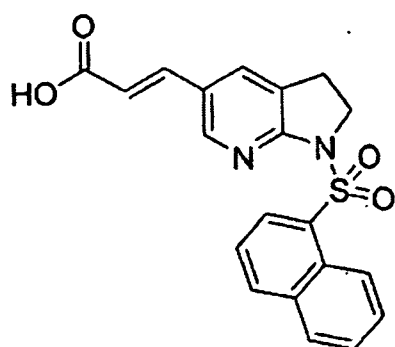
使**1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、4-萘磺醯氯(0.60 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.75)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**2o**(0.30 g, 43.79%)。 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.06(t, J=8.5 Hz, 2H)、4.32(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.42(s, 1H)、7.55至7.59(m, 2H)、7.62至7.66(m, 1H)、7.91(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.05(s, 1H)、8.07(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.53(d, J=8.5 Hz, 1H)、8.83(d, J=8.5 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(**3o**)



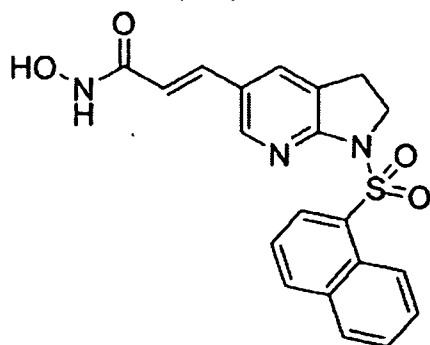
將**2o**(0.29 g, 0.74 mmol)、乙酸鈣(0.02 g, 0.07 mmol)、三苯基膦(0.04 g, 0.15 mmol)、三乙胺(0.10 ml, 0.74 g)、碳酸氫鈉(0.12 g, 1.48 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸甲酯(0.08 ml, 0.89 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.50)純化以產生呈黃色固體之**3o**(0.20 g, 68.52%)。 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ3.10(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.77(s, 3H)、4.36(t, J=8.5 Hz, 2H)、6.26(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.51(s, 1H)、7.54至7.61(m, 2H)、7.63至7.66(m, 2H)、7.91(d, J=9.0 Hz, 1H)、8.08(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、8.57(d, J=8.5 Hz, 1H)、8.85(d, J=9.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4o**)



向 **3o**(0.20 g, 0.51 mmol) 及 二噁烷 (3 ml) 之混合物添加 1M LiOH(水溶液)(1.02 ml, 1.02 mmol)。於 40℃ 攪拌該混合物過夜。在移除該溶劑之後，所得殘留物溶於水中。添加 3N HCl(水溶液)以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **4o**(0.15 g, 77.31%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆)：δ3.13(t, *J*=8.5 Hz, 2H)、4.32(t, *J*=8.5 Hz, 2H)、6.41(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.45(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.65(t, *J*=7.5 Hz, 1H)、7.69至7.74(m, 2H)、7.92(s, 1H)、8.08(d, *J*=8.0 Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、8.28(d, *J*=8.0 Hz, 1H)、8.41(d, *J*=7.0 Hz, 1H)、8.64(d, *J*=8.5 Hz, 1H)。

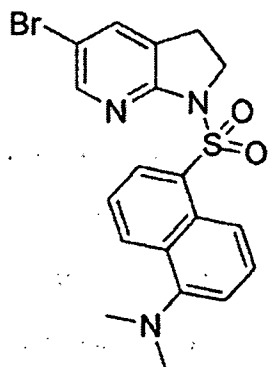
(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**5o**)



將 **4o**(0.30 g, 0.79 mmol)、EDC(0.23 g, 1.19 mmol)、HOBt(0.13 g, 0.95 mmol)、NMM(0.21 ml, 1.90 mmol)及 DMF(2 ml)之混合物攪拌 10 分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.11 g, 0.90

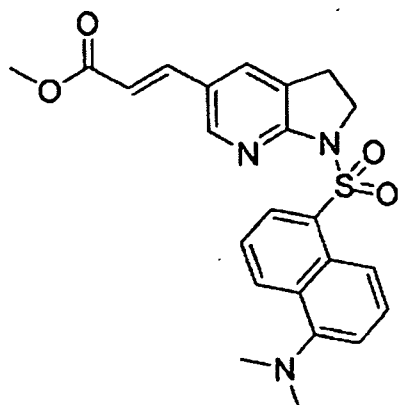
mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.18)純化。由此所得油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中，及在室溫攪拌過夜。添加水以沉澱黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **5o**(0.20 g, 64.02%)。m.p.164.5 至 165.7。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.13(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.31(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.31(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.31(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.65(t, J =7.5 Hz, 1H)、7.69至 7.74(m, 3H)、8.04(s, 1H)、8.08(d, J =8.0 Hz, 1H)、8.27(d, J =8.5 Hz, 1H)、8.40(d, J =8.0 Hz, 1H)、8.65(d, J =8.5 Hz, 1H)。

5-(5-溴-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)-N,N-二甲基-萘-1-胺(**2p**)



使 **1a**(0.35 g, 1.76 mmol)、丹醯基磺醯氯(0.71 g, 2.64 mmol)及吡啶(3 ml)之混合物回流過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:2, R_f =0.68)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之 **2a**(0.17 g, 22.34%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ 2.91(s, 6H)、3.06(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.31(t, J =8.5 Hz, 2H)、7.21(s, 1H)、7.42(s, 1H)、7.53至 7.60(t, J =8.0 Hz, 1H)、8.04(s, 1H)、8.52(d, J =7.5 Hz, 2H)、8.62(s, 1H)。

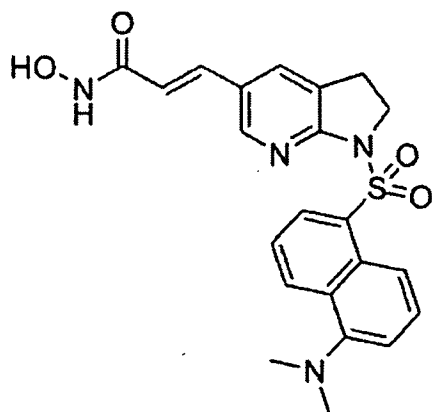
(*E*)-3-(1-(5-(二甲基胺)萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(**3p**)



將**2p**(0.37 g, 0.86 mmol)、乙酸鈹(0.02 g, 0.09mmol)、三苯基膦(0.04 g, 0.17mmol)、三乙胺(0.12 ml, 0.86mmol)、碳酸氫鈉(0.14 g, 1.72 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.09 ml, 1.03 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f =0.50)純化以產生呈黃色固體之**3p**(0.17 g, 45.18%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$): δ 2.89(s, 6H)、3.19(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.24(s, 3H)、4.37(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.50(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.29(d, J =8.0 Hz, 1H)、7.59至7.64(m, 2H)、7.69(t, J =8.0 Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、8.13(s, 1H)、8.41(d, J =9.0 Hz, 1H)、8.48(d, J =8.0 Hz, 1H)、8.62(d, J =8.5 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(5-(二甲基胺基)萘-1-基磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**4p**)

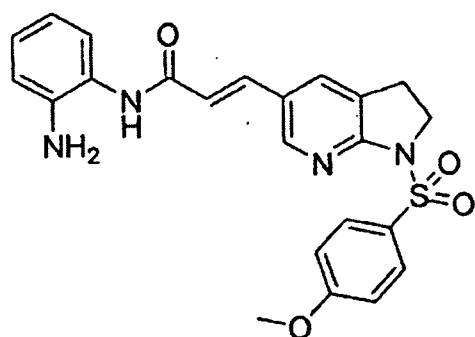
(E)-3-(1-(5-(二甲基氨基)萘-1-基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-羟基丙烯酰胺(5p)



- 80 -

矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.20)純化。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中, 及在室溫攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體, 藉由過濾收集該固體以產生 **5p**(0.11 g, 46.45%)。m.p.183.1 至 184.7。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.80(s, 6H)、3.14(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.30(t, J =8.5 Hz, 2H)、6.32(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.24(d, J =7.5 Hz, 1H)、7.32(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.60(t, J =8.0 Hz, 1H)、7.68(t, J =8.0 Hz, 1H)、7.73(s, 1H)、8.05(s, 1H)、8.27(d, J =9.0 Hz, 1H)、8.38(d, J =7.0 Hz, 1H)、8.50(t, J =8.0 Hz, 1H)、10.70(s, 1H)。

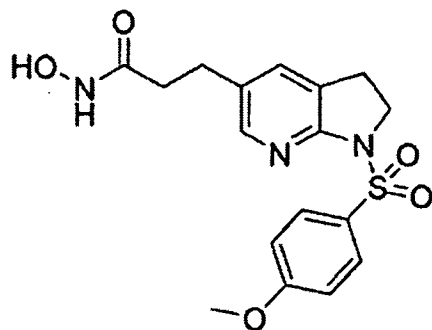
(*E*)-*N*-(2-胺苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**6a**)



將**4b**(0.20 g, 0.55 mmol)、EDC(0.16 g, 0.83 mmol)、HOBt(0.09 g, 0.66 mmol)、NMM(0.15 ml, 1.32 mmol)及DMF(1.5 ml)之混合物攪拌10分鐘, 隨後於室溫添加鄰苯二胺(0.07 g, 0.66 mmol), 再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=4:1, R_f =0.28)純化以產生呈橘色固體之 **6a**(0.16 g, 64.57%)。m.p.209.1 至 209.9。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.09(t, J =8.5 Hz, 2H)、3.80(s, 3H)、4.04(t, J =8.5 Hz, 2H)、4.91(s, 2H)、6.56(t, J =7.5 Hz, 1H)、6.73(d, J =8.0 Hz, 1H)、6.79(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.90(t, J =7.5 Hz, 1H)、7.09(d, J =9.0 Hz, 2H)、7.31(d, J =8.0 Hz, 1H)、7.47(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.76(s, 1H)、7.95(d,

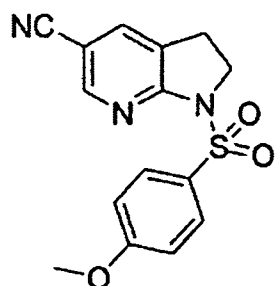
$J=9.0$ Hz, 2H)、8.25(s, 1H)、9.35(s, 1H)。

N-羥基-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丙醯胺(**7a**)



將**5b**(0.11 g, 0.29 mmol)及甲醇(4 ml)之混合物攪拌10分鐘，及，在於室溫添加催化劑10%碳載鈀之後，再次在氫氣下攪拌過夜。藉由MeOH清洗該殘留物及經由矽藻土以移除10%碳載鈀而不進一步純化以產生呈深粉色固體之**7a**(0.09 g, 82.23%)。m.p.151.0至151.7。¹H-NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.18(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.68(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.97(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、3.93(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.06(d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.36(s, 1H)、7.85(s, 1H)、7.90(t, $J=9.0$ Hz, 2H)。

1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(**8a**)

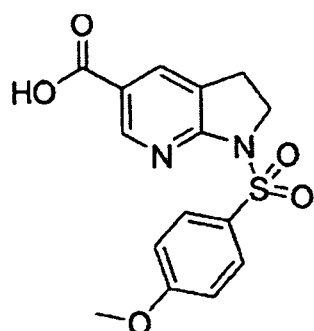


將**2b**(0.20 g, 0.54 mmol)、氰化亞銅(I)(0.10 g, 1.08 mmol)及DMF(3 ml)之混合物於150℃攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, $R_f=0.43$)純化以產生呈黃色固體之**8a**(0.09 g, 52.58%)。¹H-NMR(500 MHz, CD_3OD): δ 3.10(t,

$J=8.5$ Hz, 2H)、3.85(s, 3H)、4.14(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.96(d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.51(s, 1H)、8.03(t, $J=9.0$ Hz, 2H)、8.40(s, 1H)。

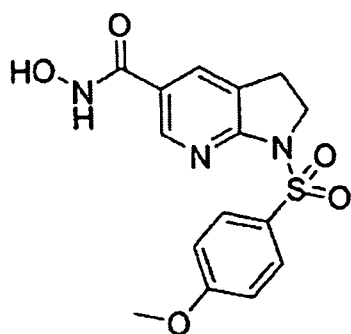
1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸

(9a)



向 **8a**(0.09 g, 0.29 mmol) 及 甲醇 (3 ml) 之混合物中添加 10%KOH(水溶液)(3 ml)。使該混合物回流2小時。在其冷卻至室溫之後，隨後添加3N HCl(水溶液)以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **9a**(0.06 g, 61.88%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 3.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、3.83(s, 3H)、4.09(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.04(d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.97至8.00(m, 3H)、8.66(s, 1H)。

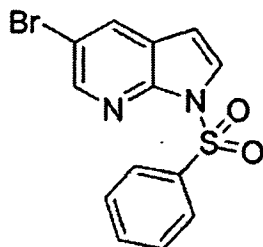
N-羥基-1-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(**10a**)



將 **9a**(0.31 g, 0.93 mmol)、EDC(0.27 g, 1.40 mmol)、HOBt(0.15 g, 1.12 mmol)、NMM(0.28 ml, 2.23 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.11 g, 1.12 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, $R_f=0.30$)純化。由此獲得之油狀產物於室

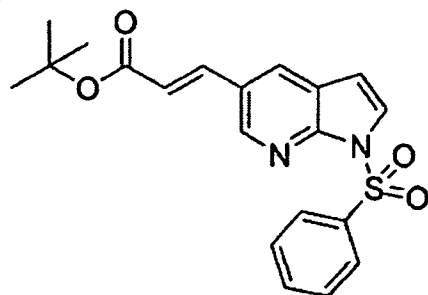
溫溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**10a**(0.22 g, 74.09%)。m.p.198.5至199.9。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ3.07(t, J=8.5 Hz, 2H)、3.80(s, 3H)、4.03(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.08(d, J=9.0 Hz, 2H)、7.80(s, 1H)、7.94(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.36(s, 1H)。

5-溴-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11a**)



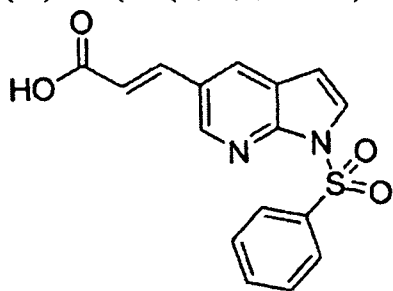
向5-溴-7-氮雜吡啶(1.00 g, 5.08 mmol)及DMF(3 ml)之混合物添加60%NaH(0.13 g, 5.59 mmol)。攪拌該混合物10分鐘，及在添加苯磺醯氯(0.71 ml, 5.59 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。使用水中止該反應及使用乙酸乙酯(30 ml x 3)萃取該混合物。收集有機層，經無水MgSO₄乾燥，及在真空中濃縮以產生棕色殘留物，藉由急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:1, R_f=0.40)來純化該殘留物以產生呈黃色固體之**11a**(0.95 g, 55.46%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ6.55(d, J=4.5 Hz, 1H)、7.50(t, J=8.0 Hz, 2H)、7.59(t, J=7.5 Hz, 1H)、7.74(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.97(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.17(t, J=8.0 Hz, 2H)、8.45(d, J=2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**12a**)



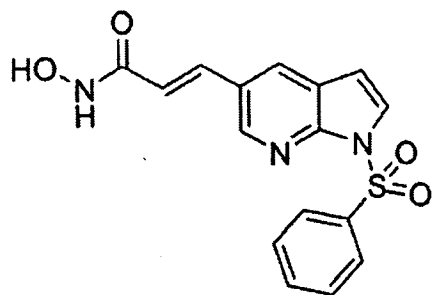
將**11a**(0.15 g, 0.44 mmol)、乙酸鈣(0.01 g, 0.04 mmol)、三苯基膦(0.03 g, 0.09 mmol)、三乙胺(0.06 ml, 0.44 mmol)、碳酸氫鈉(0.07 g, 0.88 mmol)及DMF(1.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.08 ml, 0.53 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:5, R_f =0.20)純化以產生呈黃色固體之**12a**(0.11 g, 65.03%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.54(s, 9H)、6.40(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.61(d, J =3.5 Hz, 1H)、7.50(t, J =7.5 Hz, 2H)、7.59(t, J =7.5 Hz, 1H)、7.64(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.75(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.97(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.20(t, J =8.5 Hz, 2H)、8.55(d, J =2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**13a**)



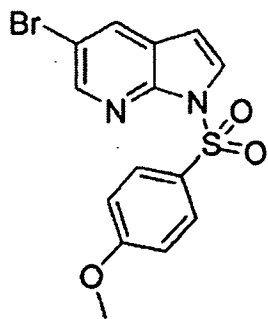
將**12a**(1.27 g, 3.30 mmol)及三氟乙酸(11.0 ml)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**13a**(0.80 g, 73.84%)。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD): δ 6.57(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.77(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.54(t, J =8.0 Hz, 2H)、7.65(t, J =7.5 Hz, 1H)、7.75(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.85(d, J =4.0 Hz, 1H)、8.13(t, J =8.0 Hz, 2H)、8.25(s, 1H)、8.52(s, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**14a**)



將 **13a**(2.00 g , 6.09 mmol) 、 EDC(1.52 g , 9.14 mmol) 、 HOBt(0.99 g , 7.31 mmol) 、 NMM(1.61 ml , 4.62 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.86 g , 7.31 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.25)來純化由移除溶劑所得殘留物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(2 ml)及10%TFA(水溶液)(2 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **14a**(1.00 g , 88.79%)。m.p.210.2至211.5。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) : δ 6.57(d, J =15.5 Hz, 1H)、6.75(d, J =7.0 Hz, 1H)、7.54(t, J =7.5 Hz, 2H)、7.64(t, J =7.5 Hz, 1H)、7.69(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.85(d, J =6.5 Hz, 1H)、8.13(t, J =8.5 Hz, 2H)、8.17(s, 1H)、8.51(s, 1H)。

5-溴-1-(4-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11b**)

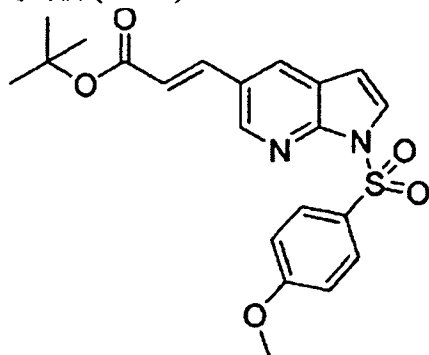


將 5-溴-7-氮雜吲哚(0.35 g , 1.78 mmol) 、 DMF(2 ml) 及 60%NaH(0.06 g , 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，在添加4-甲氧基苯磺醯氯(0.55 g , 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11b**(0.57 g , 87.20%)。 $^1\text{H-}$

NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ 3.83(s, 3H)、6.52(d, J=4.0 Hz, 1H)、6.93(t, J=9.0 Hz, 2H)、7.73(t, J=4.0 Hz, 1H)、7.96(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.11(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.44(d, J=2.5 Hz, 1H)。

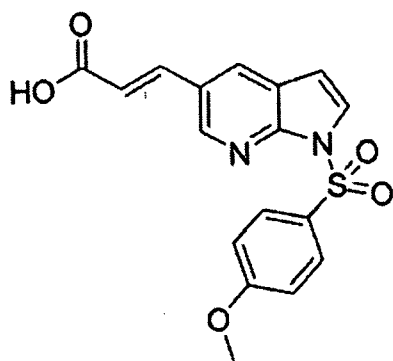
(*E*)-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸

第三丁酯(**12b**)



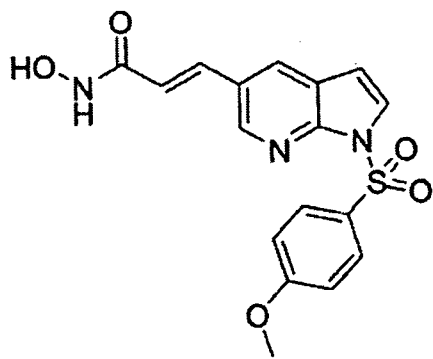
將**11b**(0.57 g, 1.55 mmol)、乙酸鈣(0.04 g, 0.16 mmol)、三苯基膦(0.08 g, 0.31 mmol)、三乙胺(0.22 ml, 1.55 mmol)、碳酸氫鈉(0.26 g, 3.10 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.27 ml, 1.86 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f =0.33)純化以產生呈黃色固體之**12b**(0.58 g, 90.28%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ 1.54(s, 9H)、3.82(s, 3H)、6.40(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.58(d, J=4.0 Hz, 1H)、6.94(t, J=9.0 Hz, 2H)、7.64(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.74(t, J=4.0 Hz, 1H)、7.97(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.14(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.54(d, J=1.5 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸
(**13b**)



將**12b**(0.58 g, 1.40 mmol)及三氟乙酸(4.67 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13b**(0.49 g, 97.66%)。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD): δ3.82(s, 3H)、6.57(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.73(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.03(t, J=9.0 Hz, 2H)、7.76(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.83(t, J=4.0 Hz, 1H)、8.08(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.24(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.52(d, J=2 Hz, 1H)。

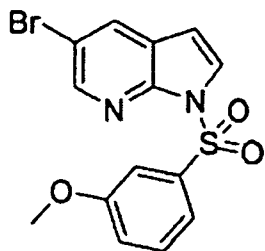
(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯醯胺(**14b**)



將**13b**(0.44 g, 1.23 mmol)、EDC(0.35 g, 1.85 mmol)、HOBt(0.20 g, 1.48 mmol)、NMM(0.32 ml, 2.95 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.17 g, 1.48 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, *R_f*=0.38)來純化由移除溶劑所得殘留物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該白色固體以產生

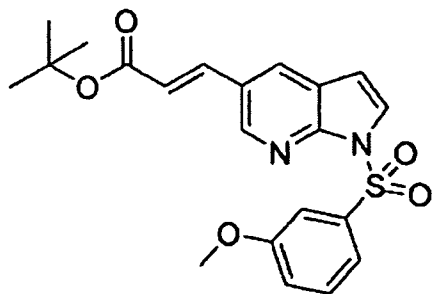
14b(0.37 g, 90.91%)。m.p.192.5至193.3。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.78(s, 3H)、6.52(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.81(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.10(t, J=9.0 Hz, 2H)、7.54(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.89(t, J=4.0 Hz, 1H)、8.03(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.23(d, J=1.5 Hz, 1H)、8.55(d, J=1.5 Hz, 1H)。

5-溴-1-(3-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11c**)



將 5-溴-7-氮雜吡啶 (0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml) 及 60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加3-甲氧基苯磺醯氯(0.38 ml, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**11c**(0.57 g, 87.20%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.84(s, 3H)、6.55(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.09至7.11(m, 1H)、7.37(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.69至7.75(m, 3H)、7.98(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.46(d, J=2.0 Hz, 1H)。

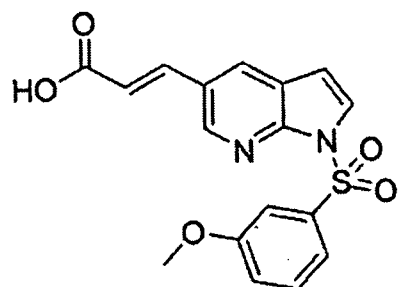
(*E*)-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**12c**)



將**11c**(0.60 g, 1.63 mmol)、乙酸鉀(0.04 g, 0.16 mmol)、三苯基膦(0.09 g, 0.33 mmol)、三乙胺(0.23 ml, 1.63mmol)、碳酸氫鈉(0.27 g, 3.26 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加

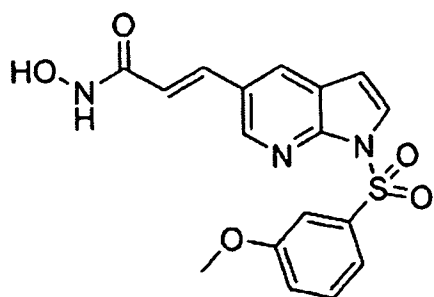
丙烯酸第三丁酯(0.29 ml, 1.96 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f =0.38)來純化由移除溶劑所得殘留物以產生呈黃色固體之 **12c**(0.49 g, 72.53%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.54(s, 9H)、3.84(s, 3H)、6.40(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.60(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.09(t, J =8.5 Hz, 1H)、7.37(t, J =8.5 Hz, 1H)、7.64(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.71至7.78(m, 2H)、7.78(s, 1H)、7.98(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.56(d, J =2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸 (**13c**)



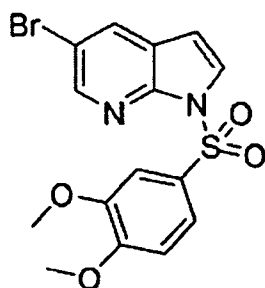
將 **12c**(0.49 g, 1.18 mmol)及三氟乙酸(3.93 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **13c**(0.39 g, 92.23%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$): δ 3.86(s, 3H)、6.62(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.81(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.23(t, J =8.5 Hz, 1H)、7.48(d, J =8.0 Hz, 1H)、7.69至7.74(m, 2H)、7.78(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.89(d, J =4.0 Hz, 1H)、8.31(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.60(d, J =2.5 Hz, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(1-(3-甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸醯胺(**14c**)



將 **13c**(0.39 g, 1.09 mmol)、EDC(0.31 g, 1.64 mmol)、HOBT(0.18 g, 1.31 mmol)、NMM(0.29 ml, 2.62 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.15 g, 1.31 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.50)來純化由移除溶劑所得產物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該白色產物以產生 **14c**(0.30 g, 83.69%)。m.p.207.3至208.3。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.78(s, 3H)、6.53(d, J =15.5 Hz, 1H)、6.84(d, J =3.5 Hz, 1H)、7.26(dd, J =2.0、7.0 Hz, 1H)、7.50至7.56(m, 2H)、7.61至7.64(m, 2H)、7.92(d, J =4.0 Hz, 1H)、8.25(d, J =1.5 Hz, 1H)、8.59(d, J =1.5 Hz, 1H)。

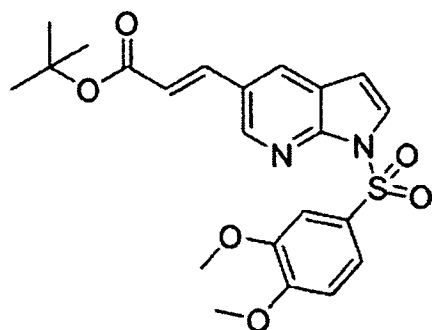
5-溴-1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11d**)



將 5-溴-7-氮雜吡啶(0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml)及60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加3,4-二甲氧基苯磺醯氯(0.63 g, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11d**(0.58 g,

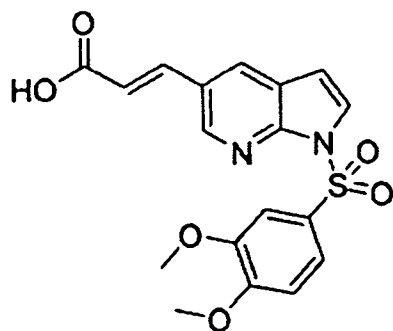
82.03%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.89(s, 3H)、3.92(s, 3H)、6.52(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、6.88(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.71至7.73(m, 2H)、7.76(t, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.79至8.01(m, 1H)、8.44(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**12d**)



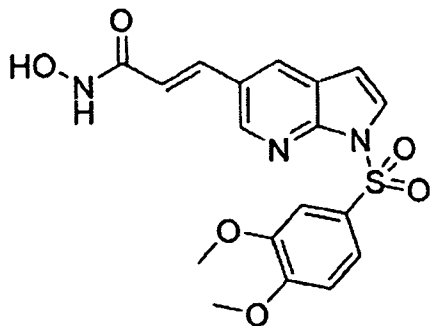
將**11d**(0.58 g, 1.46 mmol)、乙酸鈣(0.03 g, 0.15 mmol)、三苯基膦(0.08 g, 0.29 mmol)、三乙胺(0.20 ml, 1.46 mmol)、碳酸氫鈉(0.25 g, 2.92 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.25 ml, 1.75 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, $R_f=0.10$)純化以產生呈黃色固體之**12d**(0.60 g, 92.45%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.54(s, 9H)、3.89(s, 3H)、3.93(s, 3H)、6.40(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.59(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、6.89(t, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.64(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.73(t, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.78至7.80(m, 2H)、7.98(d, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.55(d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**13d**)



將**12c**(0.60 g, 1.35 mmol)及三氟乙酸(4.5 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13c**(0.48 g, 91.55%)。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD+DMSO-*d*₆) : δ3.85(s, 3H)、3.87(s, 3H)、6.60(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、6.77(d, *J*=4.0 Hz, 1H)、7.08(t, *J*=9.0 Hz, 1H)、7.74至7.75(m, 2H)、7.78(d, *J*=16.0 Hz, 1H)、7.86(d, *J*=4.0 Hz, 1H)、8.29(d, *J*=2.0 Hz, 1H)、8.58(d, *J*=2.0 Hz, 1H)。

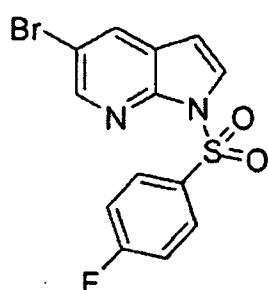
(*E*)-3-(1-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-羥基丙烯醯胺(**14d**)



將**13d**(0.64 g, 1.65 mmol)、EDC(0.48 g, 2.48 mmol)、HOBT(0.27 g, 1.98 mmol)、NMM(0.44 ml, 3.96 mmol)及DMF(2.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.23 g, 1.98 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, *R_f*=0.43)純化。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(6 ml)及10%TFA(水溶液)(6 ml)中，再次攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生**14d**(0.37 g, 63.85%)。m.p.212.3至213.5。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-

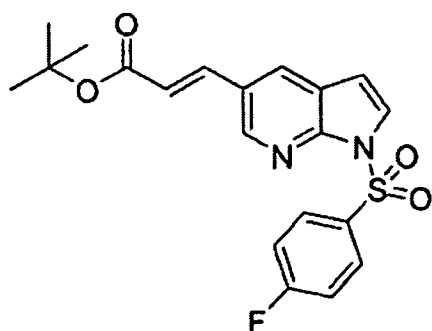
d_6) : δ 3.78(s, 3H)、3.79(s, 3H)、6.53(d, $J=15.5$ Hz, 1H)、6.80(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.12(t, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.54(d, $J=15.5$ Hz, 1H)、7.64(d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.69(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.89(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、8.23(d, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.59(d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

5-溴-1-(4-氟苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11e**)



將 5-溴-7-氮雜吡啶 (0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml) 及 60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加4-氟苯磺醯氯(0.52 g, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11e**(0.59 g, 93.32%)。 ^1H -NMR(500 MHz, CDCl_3) : δ 6.55(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.17(t, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.72(t, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.99(d, $J=2.5$ Hz, 1H)、8.21至 8.23(m, 2H)、8.44(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

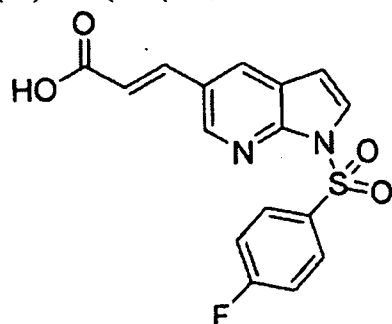
(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**12e**)



將 **11e**(0.59 g, 1.66 mmol)、乙酸鉀(0.04 g, 0.17 mmol)、三苯基膦(0.09 g, 0.33 mmol)、三乙胺(0.23 ml, 1.66 mmol)、碳酸氫鈉(0.28 g, 3.32 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加

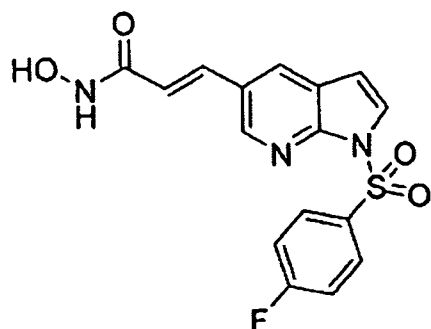
丙烯酸第三丁酯(0.29 ml, 1.99 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f =0.28)純化以產生呈黃色固體之**12e**(0.44 g, 65.86%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.54(s, 9H)、6.40(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.61(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.17(t, J =8.5 Hz, 2H)、7.64(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.73(t, J =4.0 Hz, 1H)、7.98(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.25(dd, J =5.0、9.0 Hz, 2H)、8.54(d, J =1.5 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**13e**)



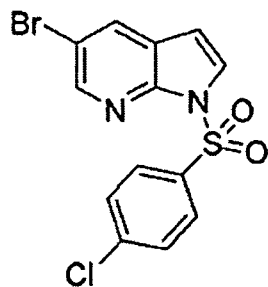
將**12e**(0.47 g, 1.06 mmol)及三氟乙酸(4.24 ml, 4.24 mmol)之混合物於室溫攪拌2小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13e**(0.42 g, 95.84%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 6.58(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.77(d, J =3.5 Hz, 1H)、7.29(t, J =8.5 Hz, 2H)、7.76(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.85(t, J =4.0 Hz, 1H)、8.22至8.25(m, 2H)、8.26(s, 1H)、8.53(d, J =2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氟苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-羥基-丙烯醯胺(**14e**)



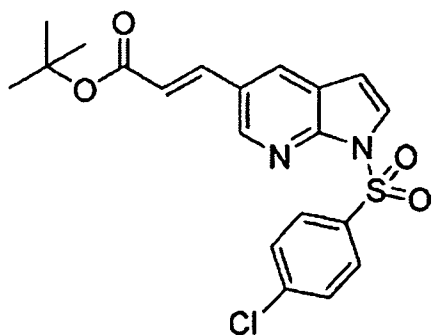
將 **13e**(0.36 g, 1.04 mmol)、EDC(0.30 g, 1.56 mmol)、HOBt(0.17 g, 1.25 mmol)、NMM(0.27 ml, 2.50 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.15 g, 1.25 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, $R_f=0.63$)來純化由移除溶劑所得殘留物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(4 ml)及10%TFA(水溶液)(4 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該白色固體以產生 **14e**(0.26 g, 86.69%)。m.p.213.6至214.5。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.52(d, $J=15.5$ Hz, 1H)、6.86(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.47(t, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.55(d, $J=15.5$ Hz, 1H)、7.93(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、8.18至8.21(m, 2H)、8.25(s, 1H)、8.56(s, 1H)。

5-溴-1-(4-氯苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11f**)



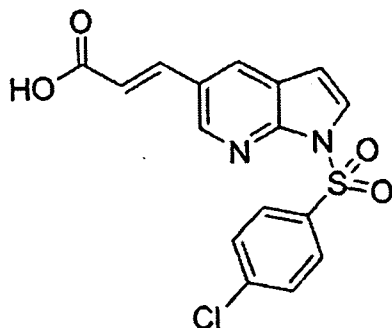
將 5-溴-7-氮雜吡啶(0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml)及60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加4-氯苯磺醯氯(0.56 g, 2.67 mmol)之後，於室溫再次攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11f**(0.55 g, 83.14%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6.56(d, $J=3.5$ Hz, 1H)、7.46(t, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.71(t, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.98(d, $J=2.5$ Hz, 1H)、8.12(d, $J=8.5$ Hz, 2H)、8.44(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(E)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸第三丁酯(**12f**)



將**11f**(0.49 g, 1.32 mmol)、乙酸鉀(0.03 g, 0.13 mmol)、三苯基膦(0.07 g, 0.26 mmol)、三乙胺(0.18 ml, 1.32 mmol)、碳酸氫鈉(0.22 g, 2.64 mmol)及DMF(1.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.23 ml, 1.58 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f =0.35)來純化由移除溶劑所得殘留物以產生呈黃色固體之**12f**(0.38 g, 68.72%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.54(s, 9H)、6.40(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.62(d, J =3.5 Hz, 1H)、7.47(t, J =9.0 Hz, 2H)、7.64(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.72(t, J =4.0 Hz, 1H)、7.98(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.15(d, J =8.5 Hz, 2H)、8.54(d, J =1.5 Hz, 1H)。

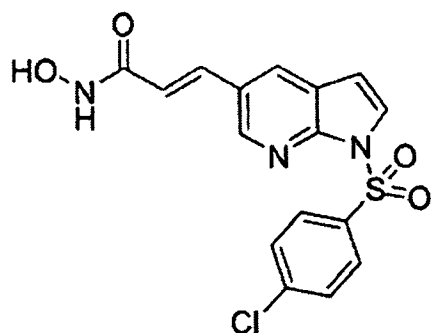
(*E*)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙烯酸(**13f**)



將**12f**(0.54 g, 1.29 mmol)及三氟乙酸(4.3 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。在該反應混合物中添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13f**(0.43 g, 91.88%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.63(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.86(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.67至7.74(m, 3H)、7.94(t, J =4.0 Hz, 1H)、8.11(d, J =8.5 Hz, 2H)、8.41(d, J =1.5

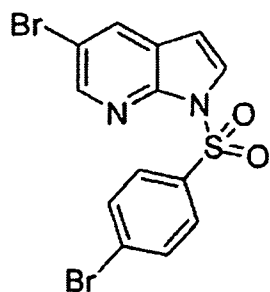
Hz, 1H)、8.65(d, J=2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(1-(4-氯苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-羥基-丙烯醯胺(**14f**)



將 **13f**(0.42 g, 1.16 mmol)、EDC(0.33 g, 1.74 mmol)、HOBT(0.19 g, 1.39 mmol)、NMM(0.13 ml, 2.78 mmol)及DMF(2 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.16 g, 1.39 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=2:1, R_f =0.44)來純化由移除溶劑所得殘留物。於室溫下，由此獲得之油狀產物溶於MeOH(5 ml)及10%TFA(水溶液)(5 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱白色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **14f**(0.34 g, 86.53%)。m.p.210.4至211.5。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.52(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.87(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.56(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.70(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.93(d, J=4.0 Hz, 1H)、8.12(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.25(s, 1H)、8.56(s, 1H)。

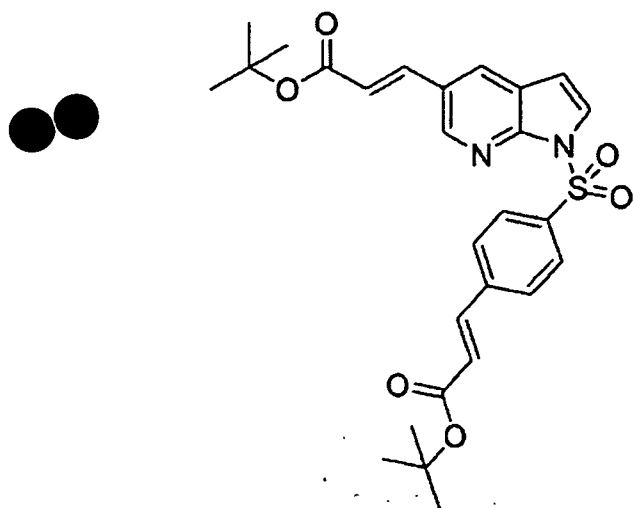
5-溴-1-(4-溴苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**11g**)



將 5-溴-7-氮雜吡啶(0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml)及60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加4-溴苯磺

醯氯(0.68 g, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**11g**(0.60 g, 81.20%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 6.56(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.64(t, J=9.0 Hz, 2H)、7.71(t, J=4.0 Hz, 1H)、7.99(s, 1H)、8.04(d, J=9.0 Hz, 2H)、8.44(d, J=2.0 Hz, 1H)。

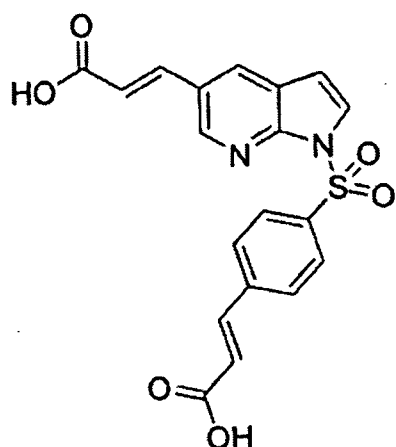
(*E*)-3-(4-(5-((*E*)-3-第三丁氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸第三丁酯(**12g**)



將**11g**(0.60 g, 1.45 mmol)、乙酸鉍(0.06 g, 0.30 mmol)、三苯基膦(0.16 g, 0.58 mmol)、三乙胺(0.40 ml, 2.90 mmol)、碳酸氫鈉(0.48 g, 5.80 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.50 ml, 3.48 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f=0.50)純化以產生呈黃色固體之**12g**(0.71 g, 95.90%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.51(s, 9H)、1.53(s, 9H)、6.40(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.41(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.62(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.51(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.59(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.63(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.74(t, J=4.0 Hz, 1H)、7.98(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.19(d, J=8.5 Hz, 2H)、8.54(d, J=2.0 Hz, 1H)。

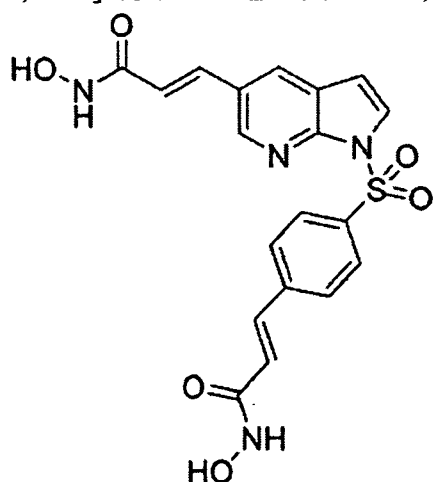
(*E*)-3-(4-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)

苯基)丙烯酸(**13g**)



將**12g**(0.71 g , 1.39 mmol)及三氟乙酸(4.63 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。添加水以沉澱黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**13g**(0.51 g , 92.09%)。¹H-NMR(500 MHz , DMSO-d₆) : δ6.63(d , J=16.0 Hz , 1H)、6.65(d , J=16.0 Hz , 1H)、6.85(d , J=4.0 Hz , 1H)、7.57(d , J=15.5 Hz , 1H)、7.68(d , J=16.0 Hz , 1H)、7.91(d , J=8.5 Hz , 2H)、7.96(d , J=4.0 Hz , 1H)、8.10(d , J=8.5 Hz , 2H)、8.41(d , J=2.0 Hz , 1H)、8.67(d , J=1.5 Hz , 1H)。

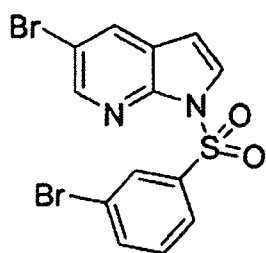
(*E*)-N-羥基-3-(4-(5-((*E*)-3-(羥基胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸醯胺(**14g**)



將**13g**(0.48 g , 1.20 mmol)、EDC(0.69 g , 3.60 mmol)、HOBT(0.39 g , 2.88 mmol)、NMM(0.63 ml , 5.76 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺

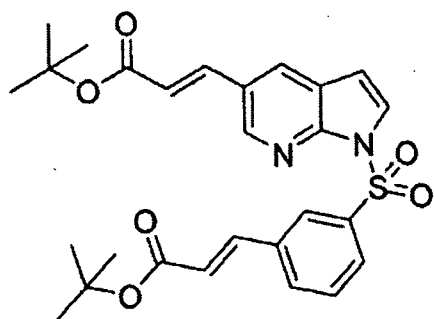
(0.34 g, 2.88 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=4:1, R_f =0.48)來純化由移除溶劑所得殘留物。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(2 ml)及10%TFA(水溶液)(2 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **14g**(0.05 g, 38.90%)。m.p.188.7至190.5(分解)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : δ 6.54(t, J =16.0 Hz, 2H)、6.86(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.44(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.54(d, J =15.5 Hz, 1H)、7.77(d, J =8.5 Hz, 2H)、7.93(d, J =4.0 Hz, 1H)、8.10(d, J =8.5 Hz, 2H)、8.25(s, 1H)、8.56(s, 1H)。

5-溴-1-(3-溴苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**11h**)



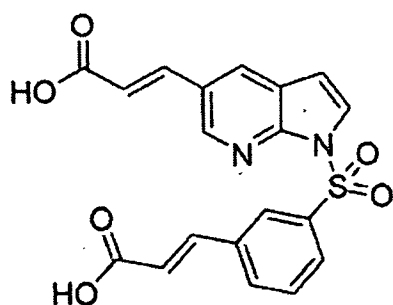
將 5-溴-7-氮雜吲哚(0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml)及60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加3-溴苯磺醯氯(0.68 g, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱白色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11h**(0.63 g, 85.26%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 6.57(d, J =3.5 Hz, 1H)、7.38(t, J =8.0 Hz, 1H)、7.71(d, J =4.5 Hz, 2H)、7.99(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.13(d, J =8.0 Hz, 1H)、8.33(s, 1H)、8.46(d, J =2.0 Hz, 1H)。

(*E*)-3-(3-(5-((*E*)-3-第三丁氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸第三丁酯(**12h**)



將**11h**(0.63 g, 1.52 mmol)、乙酸鈣(0.06 g, 0.30 mmol)、三苯基膦(0.16 g, 0.60 mmol)、三乙胺(0.42 ml, 3.04mmol)、碳酸氫鈉(0.52 g, 6.08 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於120℃添加丙烯酸第三丁酯(0.54 ml, 3.64 mmol)之後，再次攪拌過夜。使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f =0.40)來純化由移除溶劑所得殘留物以產生呈黃色固體之**12h**(0.70 g, 90.19%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.53(s, 9H)、1.54(s, 9H)、6.40(d, J =15.5 Hz, 1H)、6.45(d, J =16.0 Hz, 1H)、6.62(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.49至7.69(m, 4H)、7.75(t, J =4.0 Hz, 1H)、7.98(d, J =2.0 Hz, 1H)、8.16至8.34(m, 1H)、8.36(d, J =1.5 Hz, 1H)、8.56(d, J =2.0 Hz, 1H)。

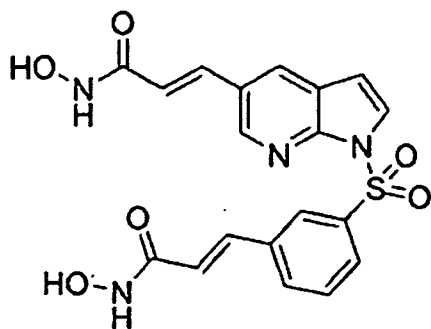
(*E*)-3-(3-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸(**13h**)



將**12h**(0.70 g, 1.37 mmol)及三氟乙酸(4.57 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13h**(0.53 g, 97.10%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$): δ 6.62(d, J =16.0 Hz, 2H)、6.83(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.63(d, J =8.0 Hz, 1H)、7.69(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.77(d, J =16.0 Hz, 1H)、

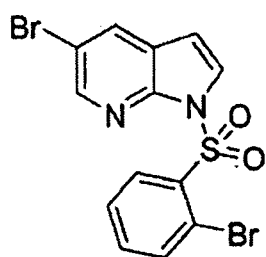
7.94(d, $J=4.0$ Hz, 2H)、8.18(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.31(d, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.42(s, 1H)、8.60(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(3-(5-((*E*)-3-(羥基胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯醯胺(**14h**)



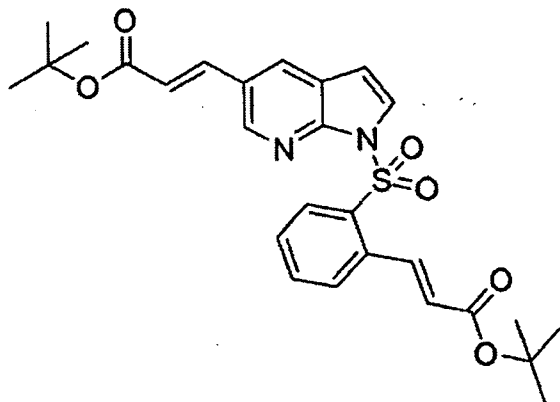
將 **13h**(0.57 g, 1.43 mmol)、EDC(0.82 g, 4.29 mmol)、HOBt(0.46 g, 3.43 mmol)、NMM(0.75 ml, 6.86 mmol)及DMF(3.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(0.40 g, 3.43 mmol)，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=4:1, $R_f=0.43$)純化。由此獲得之油狀產物隨後溶於MeOH(3 ml)及10%TFA(水溶液)(3 ml)中，及於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生 **14h**(0.13 g, 67.83%)。m.p.219.4至221.3(分解)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.52(t, $J=15.5$ Hz, 1H)、6.59(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、6.87(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.50(d, $J=16.0$ Hz, 1H)、7.55(d, $J=15.5$ Hz, 1H)、7.64(t, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.89(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.94(d, $J=4.0$ Hz, 1H)、8.05(d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.59(s, 1H)。

5-溴-1-(2-溴苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**11i**)



將 5-溴-7-氮雜吲哚 (0.35 g, 1.78 mmol)、DMF(2 ml) 及 60%NaH(0.06 g, 2.67 mmol)之混合物攪拌10分鐘，及在添加2-溴苯磺醯氯(0.68 g, 2.67 mmol)之後，再次於室溫攪拌過夜。添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生 **11i**(0.66 g, 89.32%)。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ6.57(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.44(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.57(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.63(d, J=8.0, 1H)、7.96(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.99(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.25(d, J=1.5 Hz, 1H)、8.61(d, J=8.0 Hz, 1H)。

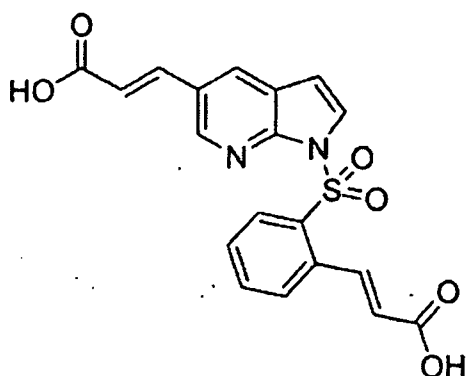
(E)-3-(2-(5-((E)-3-第三丁氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸第三丁酯(**12i**)



將 **11i**(0.98 g, 2.36 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.43 g, 0.47 mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄(0.27 g, 0.94 mmol)、三乙胺(0.66 ml, 4.72 mmol)、碳酸氫鈉(0.79 g, 9.44 mmol)及DMF(2.5 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於 120 °C 添加丙烯酸第三丁酯(0.82 ml, 5.66 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=1:4, R_f=0.45)純化以產生呈黃色固體之 **12i**(1.17 g, 97.09%)。¹H-

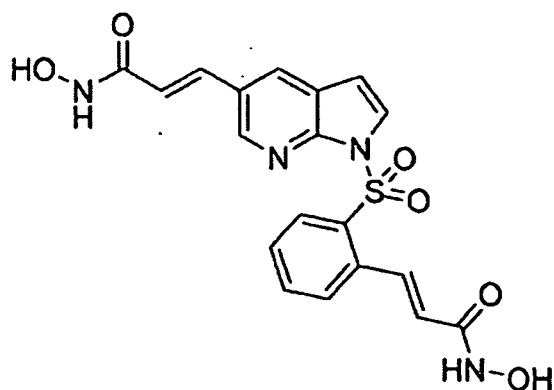
NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ 1.52(s, 9H)、1.56(s, 9H)、5.99(d, J=15.5 Hz, 1H)、6.36(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.59(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.49至7.51(m, 1H)、7.57至7.60(m, 3H)、7.89(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.95(s, 1H)、8.29(d, J=16.0 Hz, 1H)、8.37(s, 1H)、8.52至8.53(m, 1H)。

(*E*)-3-(2-(5-((*E*)-2-羧乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯酸(**13i**)



將**12i**(0.23 g, 0.45 mmol)及三氟乙酸(1.5 ml)之混合物於室溫攪拌1小時。添加水以沉澱黃色產物，藉由過濾收集該產物以產生**13i**(0.15 g, 83.67%)。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD+DMSO-*d*₆) : δ 6.15(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.55(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.76(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.66至7.74(m, 4H)、7.91(d, J=4.0 Hz, 1H)、8.26(s, 1H)、8.39至8.42(m, 2H)、8.45(d, J=16.0 Hz, 1H)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(2-(5-((*E*)-3-(羥基胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基磺醯基)苯基)丙烯醯胺(**14i**)



將**13i**(0.90 g, 2.26 mmol)、EDC(1.30 g, 6.78 mmol)、HOBt(0.74 g, 5.42 mmol)、NMM(1.20 ml, 10.84 mmol)及DMF(3 ml)之混合物攪拌10分鐘，及在於室溫添加鄰(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(0.64 g, 5.42 mmol)之後，再次攪拌過夜。移除溶劑後所得殘留物使用急驟管柱經矽膠(乙酸乙酯:正己烷=4:1, R_f =0.45)純化。由此獲得之油狀產物於室溫溶於MeOH(8 ml)及10%TFA(水溶液)(8 ml)中，及攪拌過夜。添加水以沉澱淺黃色固體，藉由過濾收集該固體以產生**14i**(0.38 g, 67.20%)。m.p.159.6至161.9(分解)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.19(d, J =15.5 Hz, 1H)、6.49(d, J =5.5 Hz, 1H)、6.84(d, J =4.0 Hz, 1H)、7.51(d, J =16.0 Hz, 1H)、7.65至7.70(m, 2H)、7.76(t, J =7.0 Hz, 1H)、7.86(d, J =4.0 Hz, 1H)、8.10(d, J =15.5 Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、8.27(d, J =8.0 Hz, 1H)、8.41(s, 1H)。

HDAC活性分析法

使化合物**1**至**21**、**23**、**5a**至**5p**、**6a**、**7a**、**10a**、**14a**至**14i**接受若干如下文描述之HDAC活性分析法。

更特定而言，測試化合物之 IC_{50} 值係藉由根據製造商指示進行螢光組蛋白去乙醯酶分析法來測定。對於泛HDAC分析法而言，HeLa核萃取物用作組蛋白去乙醯酶源(BioVision Inc.)。使用經純化之各種異構體之重組體組蛋白去乙醯酶蛋白質(BPS Bioscience Inc.)進行組蛋白去乙醯酶異構體抑制分析法。反應係在0.1 mol/L KCl、20 mmol/L HEPES/NaOH(pH 7.9)、20%甘油、0.2 mmol/L DTA、0.5 mmol/L DTT及0.5 mmol/L 苯甲磺醯氟中進行。Fluor de Lys底物及各種濃度(nmol/L至 $\mu\text{mol/L}$)之測試化合物係在37 $^{\circ}\text{C}$ 於緩衝液中使用，該緩衝液含有25 mmol/L Tris-Cl, pH 8.0、137 mmol/L NaCl、2.7 mmol/L KCl及1 mmol/L MgCl_2 。以在360 nm之波長激發測量螢光及檢測460 nm之發光(TECAN ULTRA 384)。包括陰性(無酶、無抑制劑、無HDAC抑

制活性之藥物)及陽性對照(不具有HDAC抑制劑及熟知HDAC抑制劑SAHA之HeLa核萃取物)。半數最大抑制濃度(IC₅₀)測定為測試化合物濃度，該濃度導致在培養期間HDAC活性增加相對對照孔減少50%。對於各測試化合物重複三次進行反應。各點代表複本之平均值±SD。

化合物**1**至**21**、**23**、**5a**至**5p**、**6a**、**7a**、**10a**、**14a**至**14i**各者顯示在KB細胞系(口腔癌)中抑制HDAC之低於6 μM之IC₅₀值。其中，化合物**5**、**6**、**7**、**12**、**5a**至**5j**、**5n**至**5p**、**7a**及**14a**至**14f**各者具有低於1 μM之IC₅₀值。值得注意的是，化合物**7**顯示在全部10個測試細胞系中之抑制活性。參見下文表2。

表2. 在人類癌細胞系中抑制HDAC

細胞系	組織來源	IC ₅₀ (μm)	
		SAHA	7
KB	口腔癌	0.75±0.10	0.76±0.23
HSC-3	口腔癌	0.71±0.34	0.66±0.12
HONE-1	鼻咽癌	1.18±0.04	1.20±0.31
H460	非小細胞肺癌	0.98±0.28	0.57±0.01
A549	非小細胞肺癌	1.54±0.08	1.33±0.19
MCF-7	乳癌	1.10±0.09	1.33±0.36
TSGH	胃癌	2.09±0.09	2.10±0.11
MKN-45	胃癌	1.25±0.04	2.51±0.81
HT-29	結腸直腸癌	0.72±0.19	1.24±0.40
PC3	前列腺癌	1.74±0.31	1.63±0.41

化合物**5b**及**14a**在24個細胞系中之抑制作用顯示在下文表3中。

表3. **5b**及**14a**抗人類癌細胞系之IC₅₀值

細胞系	組織來源	IC ₅₀ ±SD(nM)		
		SAHA	5b	14a
KB	口腔癌	868±219	86.6±17.1	252±58.5
KB-VIN10	KB抗性	1848±526	85	213
KB-7D	KB抗性	1098±126	139±26.8	276±78.4
KB-L30	KB抗性	1505±532	175±26.8	445±249
H460	NSCLC	980±280	112.5±9.5	243±70.4
HT29	結腸直腸癌	720±190	85.4±9.8	182±26.7
HONE-1	鼻咽癌	1237±159	447±45.2	
H9	T細胞淋巴瘤		55.4±7.8	
BJAB	B細胞淋巴瘤		161±20.3	
SCC15	舌癌		176±63.9	
OECM-1	口腔癌		384±72.1	
MDA-MB-231	乳癌		247±9.3	184±50
MCF-7	乳癌	1100±100		170±55
DU-145	前列腺癌	1070±40	90±30	420±170
PC3	前列腺癌	2740±140	170±40	380±220
LNCaP-104	前列腺癌	1950±70	180±70	
LNCaP-R1	前列腺癌	2100±90	150±30	156±40
LNCaP-R2	前列腺癌	760±30	100±40	141±50
HUVEC	(正常：內皮)		62.0±2.8	
K2	(正常：角質細胞)		447±37.3	
K6	(正常：角質細胞)		545±39.0	
Detroit551	(正常：纖維母細胞)	> 5000	707±64.7	> 1000

RWPE-1	(正常：前列腺)		240±108	
WI-38	(正常：肺)	> 5000	272±25.3	> 1000

二維/三維細胞生長抑制分析法

使化合物**5b**及**7**接受按照下述程序之二維/三維細胞生長抑制分析法。

對於二維分析法而言，將處於對數期之癌細胞於37℃及5%CO₂下培養於96孔板之完全培養基中，培養過夜，及使用各種濃度測試化合物處理持續三個繁殖期。隨後用含有0.5 mg/mM之最終濃度之溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎢(MTT)的無血清培養基培養細胞4小時。MTT由代謝活細胞轉化為三苯基甲臍。三苯基甲臍隨後在37℃溶於含有20% SDS之50% DMF溶液中過夜。使用spectramax M5微板讀取儀(Molecular Devices，UK)於570 nm測量吸光度。

對於三維分析法而言，將處於對數期之細胞於37℃及5%CO₂下培養在96孔板之含50%基質膠之完全培養基中，培養5天，及使用適當濃度之測試化合物處理持續三個繁殖期。在顯微鏡下取球體影像，及藉由MTT分析法來測定球體細胞存活率。

結果顯示在下文表4至7中。

表4.與紫杉醇、長春新鹼、亞德里亞霉素及SAHA相比之化合物**7**

化合物	2D培養物	3D培養物	抗性(3D/2D)
紫杉醇(nM)	0.2±0.1	5,850±70	29,250
長春新鹼(nM)	0.75±0.64	2.5±0.71	3.33
亞德里亞霉素(μM)	0.07±0.03	0.72±0.04	10.3
SAHA(μM)	2.74±0.14	4.63±0.11	1.69
7 (μM)	2.99±0.17	6.38±0.16	2.13

表5.抗前列腺癌細胞化合物**7**之IC₅₀值

培養	細胞系	細胞性質	SAHA(μM)	7(μM)
2D	DU145	雄激素非依賴性	1.07±0.04	1.22±0.05
	LNCaP104-s	雄激素依賴性	2.10±0.09	1.98±0.1
	LNCaP104-R1	雄激素非依賴性	0.76±0.03	1.15±0.03
	LNCaP104-R2	雄激素非依賴性	1.95±0.07	2.09±0.11
3D	LNCaP104-S	雄激素依賴性	4.6±0.12	3.21±0.15
	LNCaP104-R1	雄激素非依賴性	2.45±0.1	2.45±0.15

上文表5顯示化合物7及SAHA對前列腺癌細胞之2D細胞培養物及3D細胞球體培養物之抗腫瘤效應。在2D培養物中，細胞在完全培養基中培養過夜；在3D細胞球體培養物中，細胞在由 *GFR-Matrigel*TM(BD Biosciences，目錄號356231)及完全培養基(v:v=1:1)組成之半固體培養基中培養五至七天以允許形成三維細胞球體。該等細胞(在2D培養物中)及細胞球體(在3D培養物中)經測試化合物處理72小時，及隨後接受MTT比色分析法。各值代表三個獨立實驗之平均值。在半固體中形成之細胞球體及對細胞球體之藥物影響係使用相差光顯微鏡來檢測。化合物5b在人類前列腺癌細胞之二及三維細胞培養物系統中均具有相似抗增殖活性。

表6.與紫杉醇、長春新鹼、亞德里亞霉素及SAHA相比之化合物

5b

化合物	IC ₅₀ 值		抗性(3D/2D)
	2D培養物	3D培養物	

紫杉醇(nM)	0.2±0.1	5850±70	29250
長春新鹼(nM)	0.75±0.64	2.5±0.71	3.33
亞德里亞霉素(μm)	0.07±0.03	0.72±0.04	10.3
SAHA(μm)	2.74±0.14	4.63±0.11	1.69
5b(μm)	0.17±0.04	0.41±0.06	2.41

表 7.在人類前列腺癌細胞之二及三維細胞培養物系統中之化合物

5b之IC₅₀值

培養物	細胞系	MTT IC ₅₀ ±SD(μM)	
		SAHA	5b
2D	PC3	2.74±0.14	0.17±0.04
	Du145	1.07±0.04	0.09±0.03
	LNCaP104-S	2.10±0.09	0.15±0.03
	LNCaP104-R1	0.76±0.03	0.10±0.04
	LNCaP-104-R2	1.95±0.07	0.18±0.07
3D	PC3	4.63±0.11	0.41±0.06
	LNCaP104-S	4.6±0.12	0.23±0.03
	LNCaP104-R1	2.45±0.1	0.15~0.625

測試化合物7抗3D培養物中生長之PC3前列腺癌細胞之抗腫瘤效應。更特定而言，在半固體中形成之細胞球體及對細胞球體之藥物影響係使用相差光顯微鏡檢測。使用4x放大、10x放大、及20x放大分析細胞之3D結構。化合物7以濃度依賴性方式破壞PC3腫瘤之球體結構。化合物7之細胞毒性在3D球體培養物及2D培養物中均強有效。

SDS-PAGE及西方墨點分析

使化合物7、5b、及14a接受按照下文描述程序之SDS-PAGE及西方墨點分析。

更特定而言，最初將處在對數期中之細胞以 1×10^6 之密度接種在 100 mm^2 盤中。在使用各種濃度測試化合物(即， $0.5 \times$ 、 $1 \times$ 、 $2 \times$ 、及 $4 \times \text{IC}_{50}$ ； IC_{50} 化合物指示活體外效能)處理指定時間(即，24及48小時)之後，收集貼附細胞以用於蛋白質萃取物製備。簡言之，使用含有 1 mM DTT 、 1 mM PMSF 及蛋白酶抑制劑的細胞裂解試劑 CelLytic™M(Sigma-Aldrich)裂解細胞用於完整細胞溶胞產物製備。等量溶胞產物(在蛋白質基礎上)隨後使用 SDS-PAGE 去分化，塗印在 PVDF 膜上，與各種特異性一級抗體結合，及隨後由適當二級抗體探測。免疫反應譜帶係使用 ECL 方法來檢測及在 Kodak Bio-MAX MR 薄膜上可見。

萃取獲自細胞之蛋白質及使其接受西方墨點分析。 β 肌動蛋白用作內部對照。該去乙醯酶分析法係基於均勻螢光釋放分析法。使用底物及各種濃度測試化合物(即，對於化合物 **7** 及 **5b**， 1 nM 、 10 nM 、 100 nM 及 1000 nM ；對於化合物 **14a**， $0.5 \times$ 、 $1 \times$ 、 $2 \times$ 及 $4 \times \text{IC}_{50}$) 培育經純化重組之 HDAC 酶 24 小時。在去乙醯底物之螢光團之後，檢測螢光標記。

化合物 **7** 以濃度依賴性方式抑制 PC3 細胞中之 HDAC 1 至 10 之活性持續 48 小時。

在 24 小時研究中，化合物 **5b** 在 50 nM 或更低下誘發 HDAC1 及 HDAC2 之抑制及在約 100 nM 誘發 HDAC6 之抑制。

化合物 **7**、**5b** 及 **14a** 均以濃度依賴性方式誘發 PC3 細胞中之組蛋白及 α -微管蛋白乙醯化作用。此外，化合物 **5b** 亦誘發在人類 BJAB B 細胞淋巴瘤及 MDA-MD-231 乳癌中之組蛋白及 α -微管蛋白之乙醯化作用；及化合物 **14a** 亦誘發在人類 DU145 細胞中之組蛋白及 α 微管蛋白之乙醯化作用。

細胞週期分析法

使化合物**7**、**5b**及**14a**接受按照下文描述程序之細胞週期分析法。

更特定而言，起初將處在對數期中之細胞以 1×10^6 之密度接種在100 mm²盤中。在使用各種濃度之測試化合物處理指定時間之後，細胞經胰蛋白酶處理，使用PBS清洗，及固定在70%乙醇中。經固定細胞隨後使用50 µg/mL核糖核酸酶處理及使用50 µg/mL碘化丙啶於室溫下染色20分鐘。藉由BD FACS Calibur流式細胞儀(BD Bioscience)測定DNA含量。對於各個分析法而言，計數10,000個細胞，及使用ModFit LT軟體(Verity Software House, Inc.)來計算各個時期之細胞百分數。

使用各種劑量(即，0.5 x 、1 x 、2 x 、4 x、及8 x IC₅₀)之化合物**7**、**5b**及**14a**處理人類雄激素依賴性PC3前列腺癌細胞不同時間(即，對於化合物**7**及**5b**，24及48小時；對於化合物**14a**，6、12、24及48小時)。

化合物**7**、**5b**及**14a**全部誘發在雄激素非依賴性PC3前列腺癌細胞中之細胞週期抑制及細胞凋亡。化合物**5b**亦誘發p21上調。

活體外C6膠質瘤中之細胞增殖

使用化合物**7**處理大鼠C6膠質瘤細胞系及根據下文描述程序進行分析。

C6膠質瘤細胞系係獲自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)。使用媒劑或者化合物**7**處理經培養細胞24、48、或72小時及進一步藉由MTT分析法(Liu等人，*Toxicol. Res*，2015)測量。簡言之，於37°C下，使用0.25 mg/mL MTT(Sigma)培育細胞1小時及在晶體於DMSO中溶解之後由分光光度法(µQuant，Bio-TAK)在595 nm測量MTT三苯基甲臢。

對於細胞週期分析而言，使用各種濃度化合物**7**預處理C6膠質瘤

細胞系指定時間(參見「細胞週期分析」，前述)。在處理之後，細胞進一步經胰蛋白酶處理，使用PBS清洗，及固定在70%乙醇中。隨後使用核糖核酸酶處理經固定細胞及使用50 mg/mL碘化丙啶於室溫下染色20分鐘。指示DNA含量之染色螢光強度係藉由BD FACS Calibur流式細胞儀(BD Biosciences)來測定。對於各個分析而言，計數10,000個細胞，及計算各個時期(即，SubG1、G0至G1、S、或G2-M)中細胞之百分數。

出乎意料，化合物7以濃度依賴性方式抑制細胞增殖及在30 μ M顯示約50%細胞增殖抑制。相對而言，SAHA(一種HDAC6抑制劑)在相同濃度不發揮任何抑制作用。

活體外C6膠質瘤細胞凋亡

使用化合物7處理大鼠C6膠質瘤細胞系及按照下文描述程序進行分析。

細胞凋亡係藉由乳酸脫氫酶(LDH)分析法進行分析。在實驗之後離心培養基及使用LDH細胞毒性檢測套組(Roche)檢測釋放至培養基中之LDH活性。可藉由以下等式測定細胞毒性百分數：[(實驗組-對照組)/(經氫核-100處理組(100%最大凋亡)-對照組)] x 100%。已發現該測試化合物以濃度依賴性方式誘發細胞凋亡。意外地顯示在3天後於30 μ M下誘發約100%細胞凋亡，相比較，藉由SAHA誘發約70%。

活體外人體神經膠母細胞瘤(U87MG或GBM8401)中細胞存活率

使用化合物7處理U87MG人類神經膠母細胞瘤細胞系及根據下文描述程序進行分析。

藉由MTT分析法評定細胞存活率。簡言之，在37 $^{\circ}$ C使用0.25 mg/mL MTT(Sigma)培養細胞1小時及在晶體於DMSO中溶解之後由分光光度法(μ Quant, Bio-Tek) 於595 nm測定MTT三苯基甲臢。

化合物7以濃度依賴性方式降低人類神經膠母細胞瘤(U87MG或

GBM8401)細胞之存活率及在30 μ M顯示約70%降低細胞存活率。

活體內HDAC抑制分析法

使化合物7接受根據下文描述程序之小鼠活體內HDAC抑制分析法。

更特定而言，在人類PC3異種移植之小鼠中檢測化合物7之抗腫瘤效應。採用源自台灣國立實驗動物中心(National Laboratory Animal Center, Taiwan)之皮下接種5 x 10⁶個PC3細胞的無特異性病原體雄性無胸腺小鼠(菌株BALB/cAnN.Cg-Foxnlnu/CrlNarl)。隨後在無特異性病原體條件下飼養該等小鼠及提供無菌水及食物。當腫瘤體積達到150至200 mm³時，將小鼠隨機分組及藉由經口投與使用媒劑對照及25 mg/kg化合物7處理4、8、及24小時(n=3)，及隨後在指定時間殺死。獲得腫瘤樣品及於液氮中冷凍再於-80℃儲藏。萃取腫瘤蛋白質及接受西方墨點分析。β肌動蛋白用作內部對照。

藉由監測PC3異種移植模型中之p21、p27、組蛋白及α-微管蛋白乙醯化作用，化合物7於25 mg/kg下在抑制HDAC方面係有效。

活體內抗腫瘤活性分析法

在根據下文描述程序之活體內抗腫瘤活性分析法中測試化合物7及5b。

在具有人類PC3前列腺癌細胞或HCT 116結腸直腸癌細胞之異種移植小鼠中檢測該兩種測試化合物之抗腫瘤效應。

將5百萬個PC3細胞皮下接種至源自台灣國立實驗動物中心之無特異性病原體雄性無胸腺小鼠(菌株BALB/cAnN.Cg-Foxnlnu/CrlNarl)。隨後在無特異性病原體條件下飼養小鼠及提供無菌水及食物。當腫瘤體積達到150至200 mm³時，將小鼠隨機分組及使用媒劑對照或25/50/100 mg/kg之化合物7或5b處理。藉由經口投與，每天投與該化合物一次，5天/週持續2週(n=6)。一週兩次地測量腫瘤

體積及體重變化。在實驗結束時(首次給藥後第25天)，在含CO₂室中使動物安樂死，及收集腫瘤並固定在甲醛中。進行末端脫氧核苷酸轉移酶介導之dUTP缺口末端標記分析法(TUNEL)檢測細胞凋亡。使用FITC原位細胞凋亡檢測套組(Roche)及螢光顯微鏡分析腫瘤組織切片。使用經去氧核糖核酸酶處理之組織作為陽性對照。綠色螢光標記核表示已引發DNA片段化。

在首次給藥後第25天，25 mg/kg及50 mg/kg之化合物7均抑制人類PC3異種移植生長約50%而不引起大幅度體重改變。

在首次給藥後第22天，25 mg/kg、50 mg/kg及100 mg/kg之化合物7亦抑制人類結腸直腸HCT116異種移植生長約50至60%，仍然不引起大幅度體重改變。

在首次給藥後第29天，50 mg/kg之化合物5b抑制人類PC3異種移植生長約70%。出乎意料地，100 mg/kg之化合物5b完全抑制人類PC3異種移植生長及在首次給藥後第8天至第29天達到腫瘤退化。

化合物7對抗人類神經膠母細胞異種移植之活體內抗腫瘤活性

在異種移植小鼠模型中，在人類神經膠母細胞瘤(U87-MG-LucNeo細胞)中檢測化合物7之抗腫瘤效應。使用一種HDAC6抑制劑(即，SAHA)及臨床第一線及抗神經膠母細胞瘤藥物替莫唑胺(temozolomide)(TMZ)作為對照。

5至6週齡雄性無胸腺裸小鼠獲自BioLasco(台灣)及維持在無特異性病原體設施中。全部實驗程序由台北醫科大學動物保護及使用委員會協會核准。使用腹膜腔內注射賽拉嗪(xylazine)(Sigma)及唑拉西泮(zolazepam)(Zoletil 50, Virbac)麻醉各裸小鼠，及隨後固定在立體定位架中。如先前所述(Liu等人, *Toxicol.RES.*, 2015)，將表現螢光酶之U87細胞(含於PBS中之10⁶個細胞)顱內植入右紋狀體。植入一週後，使用TMZ(50 mg/kg, p.o.)、SAHA(150 mg/kg, p.o.)或化合物

7(50至100 mg/kg, p.o.)處理裸小鼠及在包括媒劑組之4組中分析其存活率。存活率分析顯示化合物7與TMZ相比意外地較長地延長存活。

原位腫瘤尺寸測量

本實驗中使用如上文所述之經藥物或媒劑處理的異種移植裸小鼠之另一平行組處理。

生物發光IVIS 2000成像系統用於測量如先前描述(Liu等人, *Toxicol.Res.*, 2015)之體內腫瘤尺寸。成像分析揭示低劑量之化合物7(25 mg/kg)與較高劑量之SAHA(150 mg/kg)或相同劑量之TMZ(25 mg/kg)相比降低腫瘤尺寸更多。

其他實施例

無需進一步詳細描述，據信熟習此項技術者可基於上文描述，將本發明運用至其完整程度。本文列舉之全部公開案以引用的方式併入本文中。

在本說明書中揭示之全部特徵可以任何組合方式組合。在本說明書中揭示之各個特徵可由用於相同、等效、或相似目的之替代特徵替代。由此，除非另作明確說明，否則揭示之各個特徵僅係一系列等效或相似特徵之一實例。

根據上文描述，熟習此項技術者可輕易確定本發明之基本特徵，及在不脫離其主旨及範圍下，可製作本發明之各種變化及改良以使其適應各種用途及條件。例如，亦可製備及篩選結構相似於本發明化合物之化合物針對抗吡啶胺2,3-二加氧酶(IDO)/色胺酸2,3-二加氧酶(TDO)之抑制活性及治療IDO/TDO相關聯病狀。由此，其他實施例亦在申請專利範圍內。

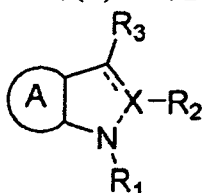
【符號說明】

無

申請專利範圍

105年9月10日修正本

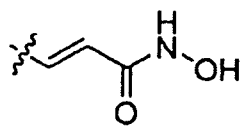
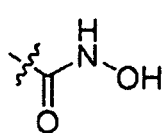
1. 一種式(I)之化合物：



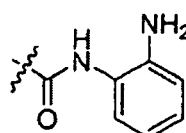
(I),

其中

R_1 係 SO_2R_a 或 CH_2R_a ，其中 R_a 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烯基、 C_1 - C_{10} 雜環烷基、或 C_1 - C_{10} 雜環烯基；各個烷基、烯基、及炔基係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、



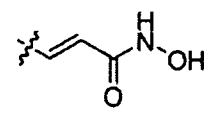
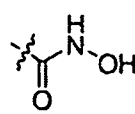
、或



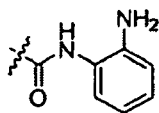
取代；及各個芳基、雜

芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、或雜環烯基係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烯

基、 C_1 - C_{10} 雜環烷基、 C_1 - C_{10} 雜環烯基、



或



取代；

R_2 及 R_3 各者獨立地為缺失、H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{20} 環烷基、 C_3 - C_{20} 環烯基、 C_3 - C_{20} 雜環烷基、 C_3 - C_{20} 雜環烯基、芳基、或雜芳基；

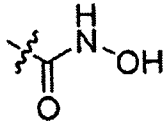
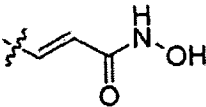
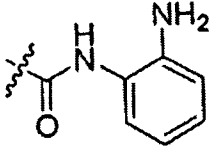
X係C、CH、N、或NH；

A係具1或多個選自O、N及S雜原子之5-8員單環；及

二係單鍵或雙鍵，

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中A係吡啶環或嘧啶環，及X係CH、C、或N。

3. 如請求項2之化合物，其中R_a係視情況經 、
、或  取代之苯基；R₂係缺失或H；及R₃係H。

4. 如請求項1之化合物，其中A係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙、或三取代之吡啶環，其中烯基係視情況經C(O)OR'、C(O)NR'R''取代，R'係H或C₁-C₆烷基及R''係H、OH、C₁-C₆烷基、或芳基；及X係C或CH。

5. 如請求項4之化合物，其中R₁係SO₂R_a，R_a係萘基或苯基，其各者係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙、或三取代，烯基係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。

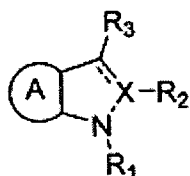
6. 如請求項5之化合物，其中R_a係視情況經鹵基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、或C₂-C₆烯基單、雙、或三取代之苯基，該烯基係視情況經C(O)OR'''取代，

其中R'''係H或C₁-C₆烷基。

7. 如請求項6之化合物，其中R₂及R₃各者係H。
8. 如請求項4之化合物，其中A係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、或C₂-C₆烯基單、雙、或三取代之吡啶環，該烯基係視情況經C(O)OR'、C(O)NR'R''取代，R'係H或C₁-C₆烷基及R''係H、OH、C₁-C₆烷基、或芳基。
9. 如請求項8之化合物，其中R₁係SO₂R_a，R_a係萘基或苯基，其各者係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙、或三取代，該烯基係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。
10. 如請求項9之化合物，其中R_a係視情況經鹵基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、或C₂-C₆烯基單、雙、或三取代之苯基，該烯基係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。
11. 如請求項10之化合物，其中R₂及R₃各者係H。
12. 如請求項1之化合物，其中R₁係SO₂R_a，R_a係萘基或苯基，其各者係視情況經鹵基、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、芳基、雜芳基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀環烯基、C₁-C₁₀雜環烷基、或C₁-C₁₀雜環烯基單、雙或三取代，該烯基係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。
13. 如請求項12之化合物，其中R_a係視情況經鹵基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷胺基、C₂-C₁₀二烷胺基、C₁-C₆烷氧基、或C₂-C₆烯基

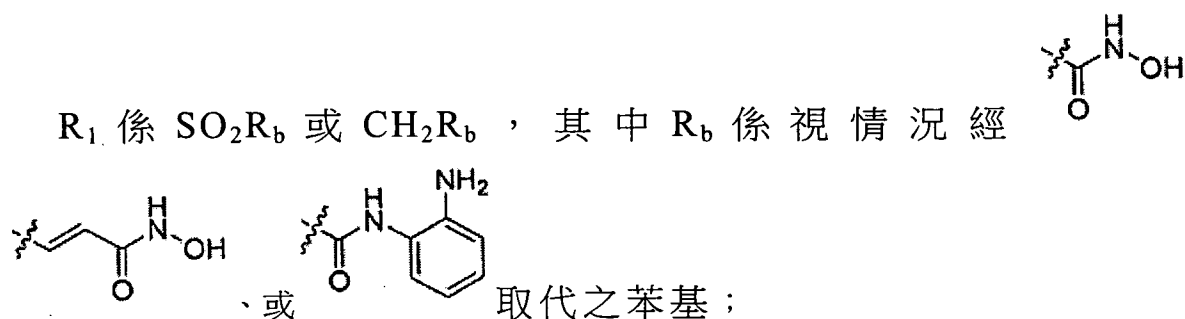
單、雙、或三取代之苯基，該烯基係視情況經C(O)OR'''取代，其中R'''係H或C₁-C₆烷基。

14. 如請求項13之化合物，其中R₂及R₃各者係H。
15. 如請求項1之化合物，其中--係單鍵。
16. 如請求項1之化合物，其中--係雙鍵。
17. 一種式(I)之化合物：



(I).

其中



R₂及R₃各者獨立地係H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₂₀環烷基、C₃-C₂₀環烯基、C₃-C₂₀雜環烷基、C₃-C₂₀雜環烯基、芳基、或雜芳基；

X係C、CH、N、或NH；

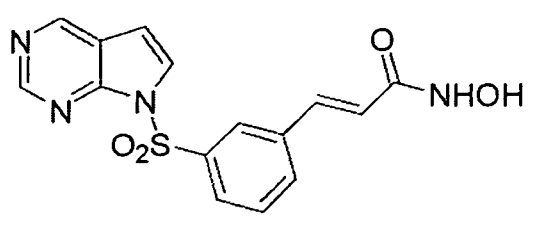
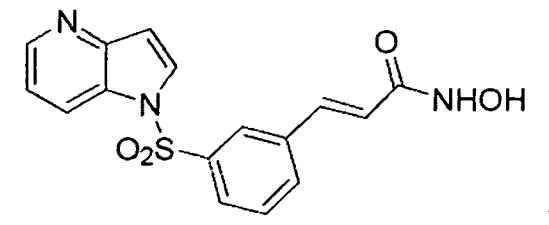
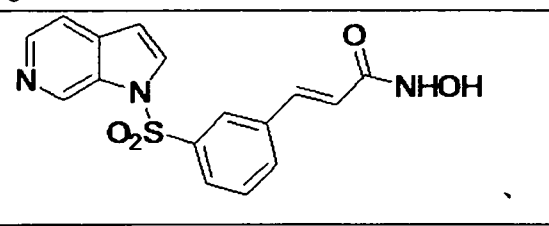
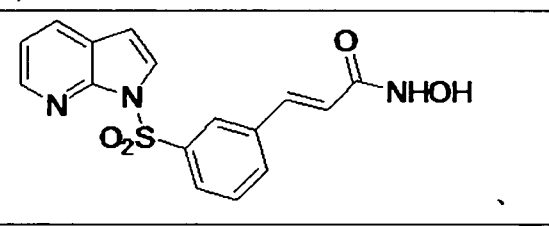
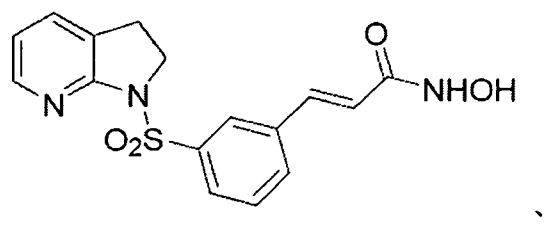
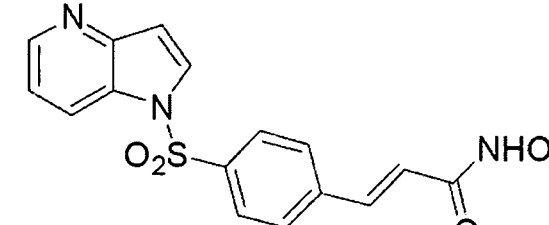
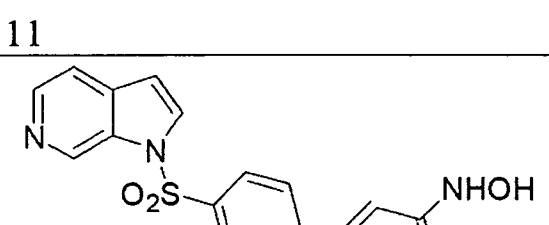
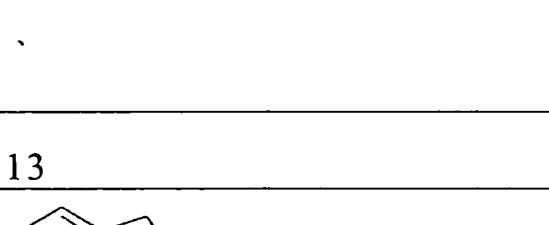
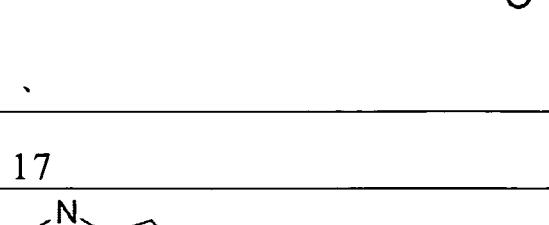
A係苯基；及

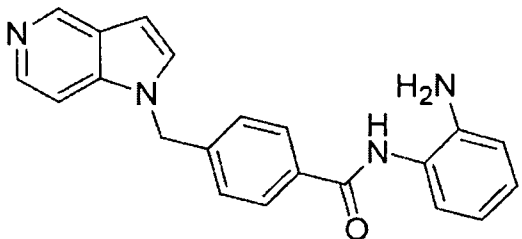
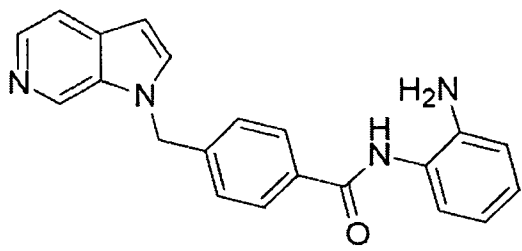
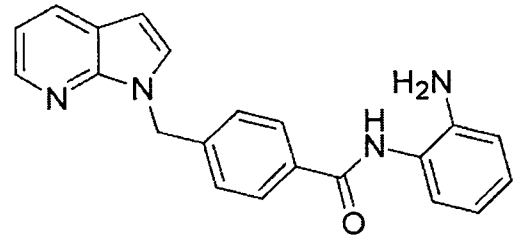
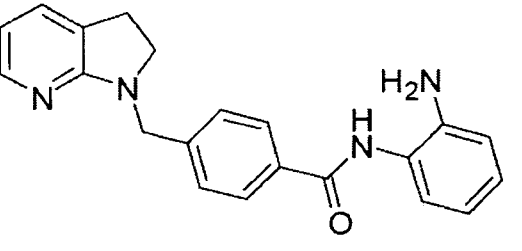
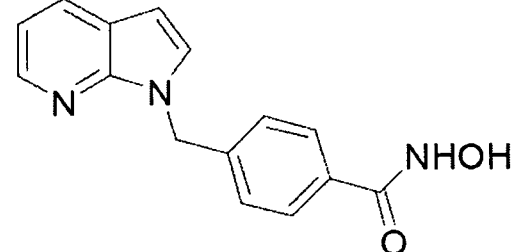
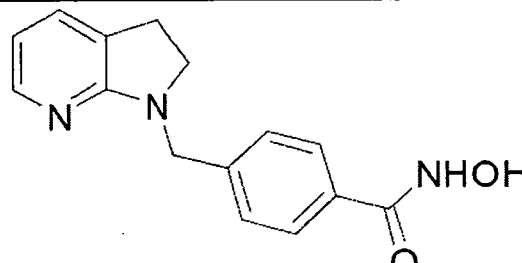
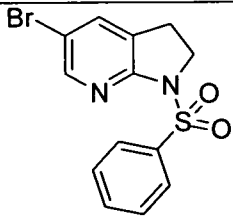
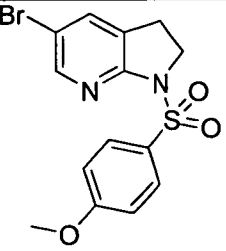
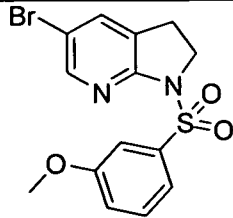
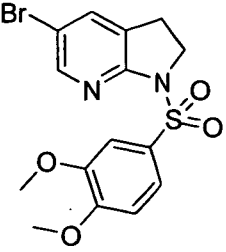
--係單或雙鍵，

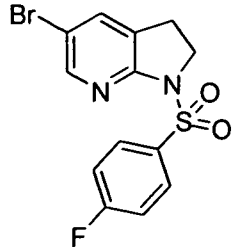
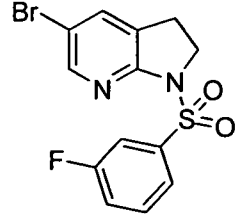
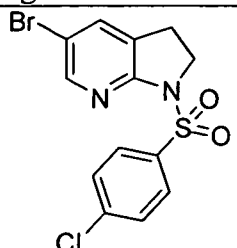
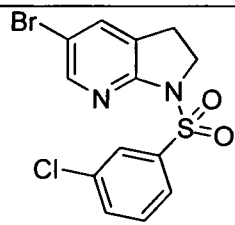
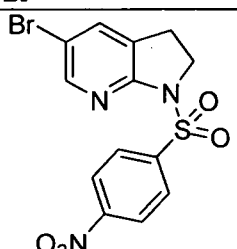
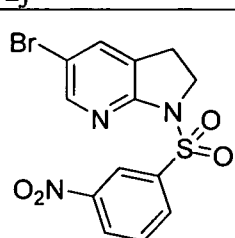
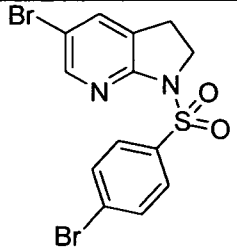
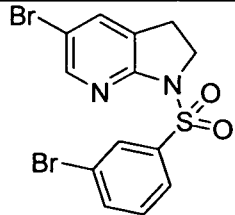
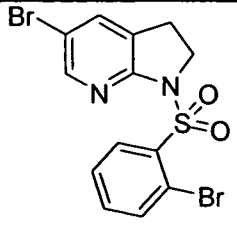
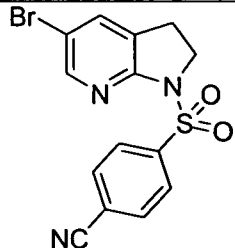
或其醫藥上可接受之鹽。

18. 如請求項17之化合物，其中X係CH、C、或N；R₂係H或缺失；及R₃係H。
19. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由下列組成之群之化

合物：

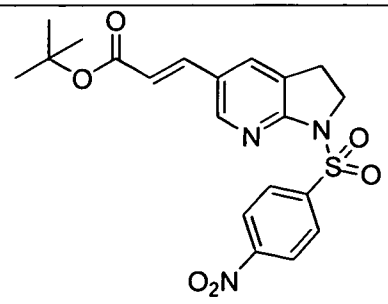
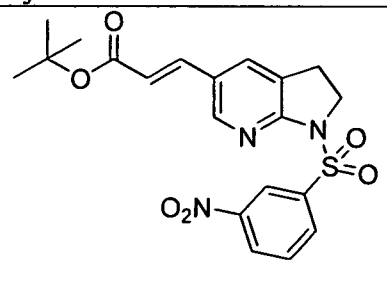
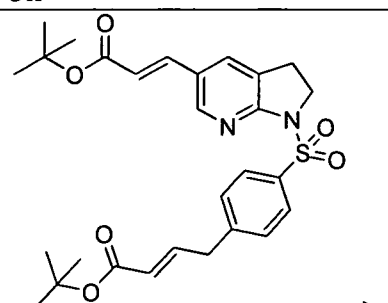
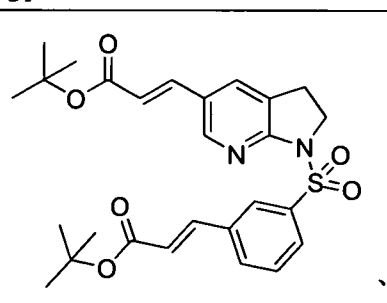
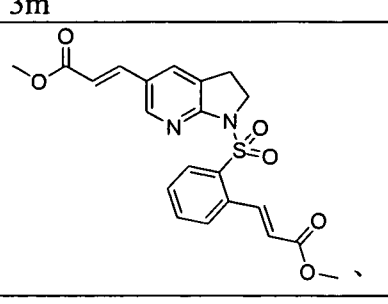
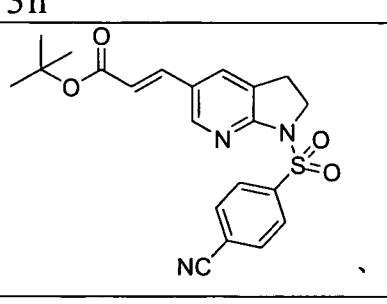
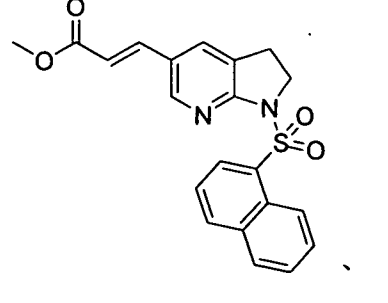
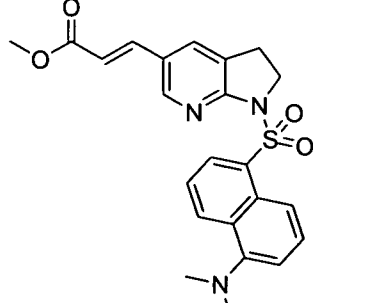
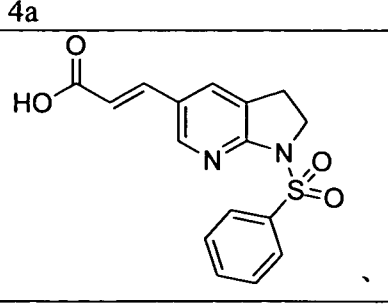
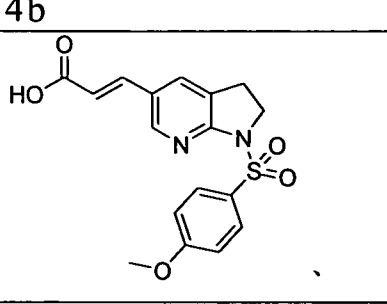
4	5
	
6	7
	
8	10
	
11	12
	
13	17
	

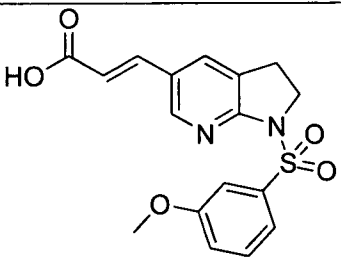
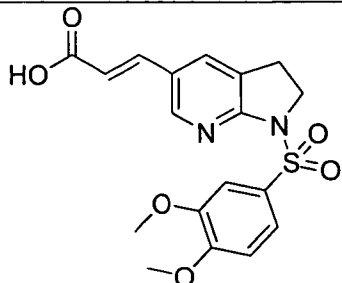
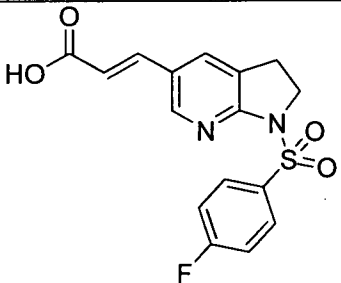
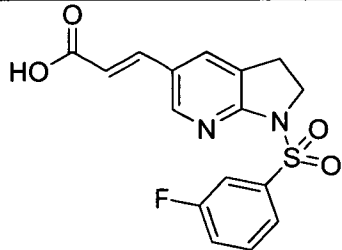
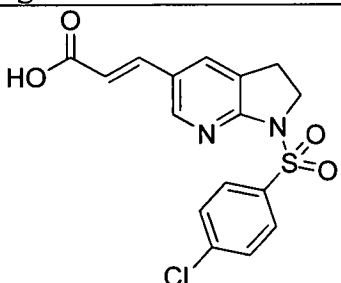
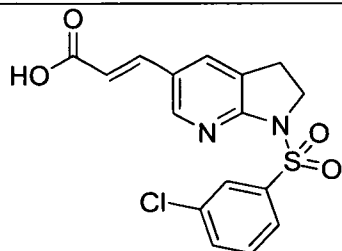
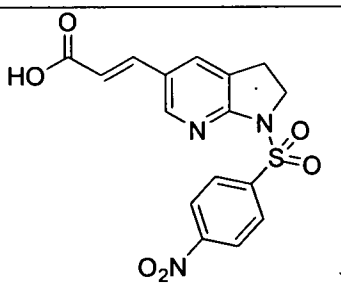
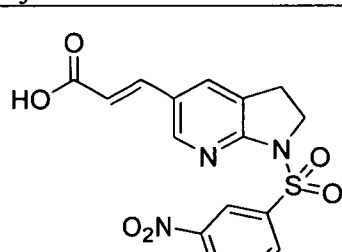
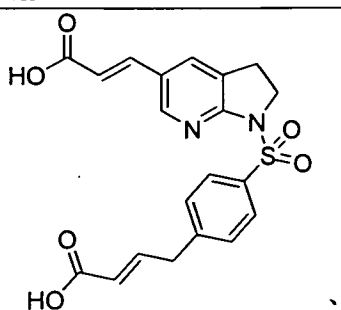
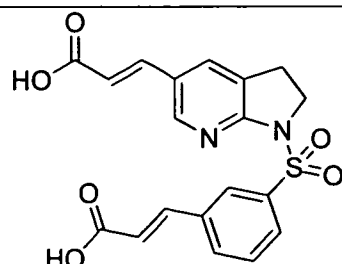
18	19
	
20	21
	
23	24
	
2a	2b
	
2c	2d
	

2e	2f
	
2g	2h
	
2i	2j
	
2k	2l
	
2m	2n
	

2o	2p
3a	3b
3c	3d
3e	3f
3g	3h

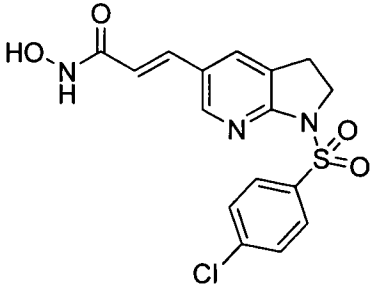
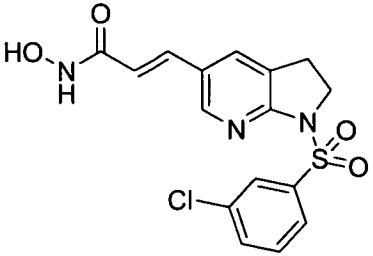
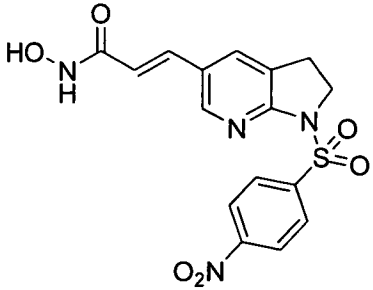
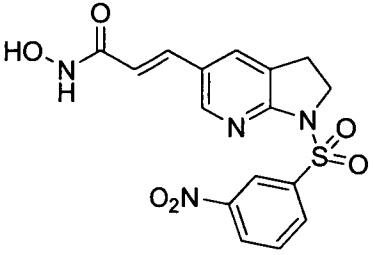
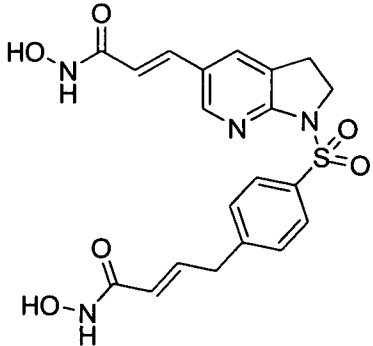
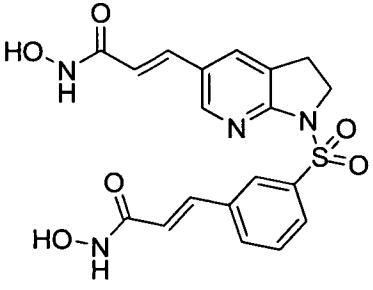
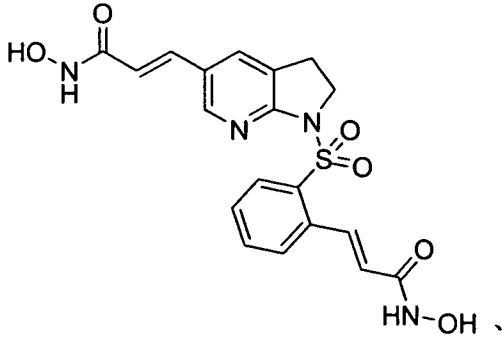
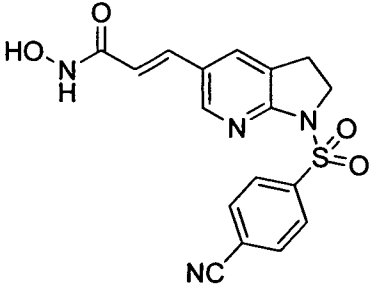
5

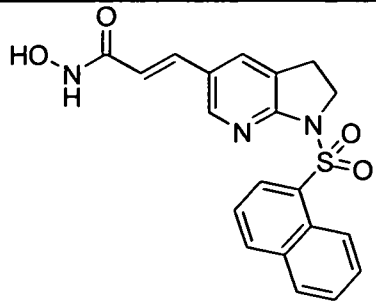
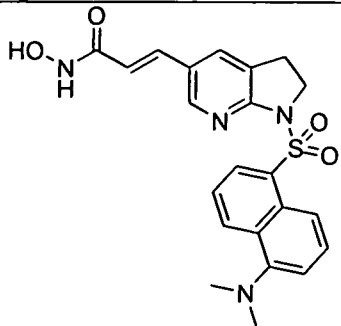
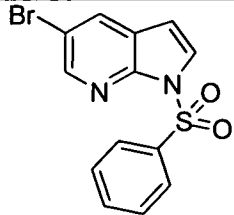
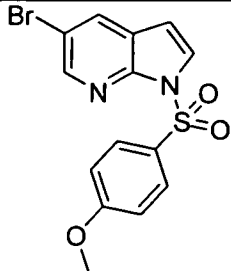
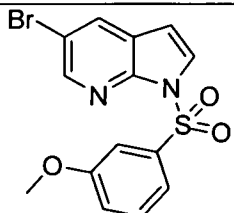
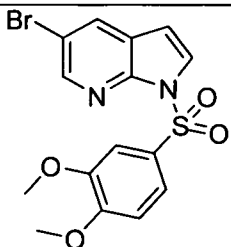
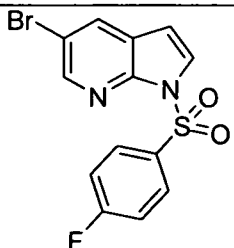
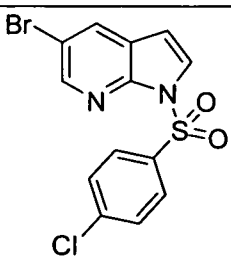
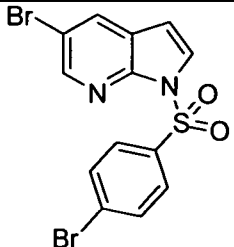
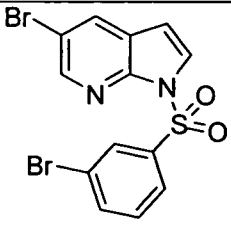
3i	3j
	
3k	3l
	
3m	3n
	
3o	3p
	
4a	4b
	

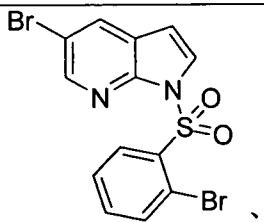
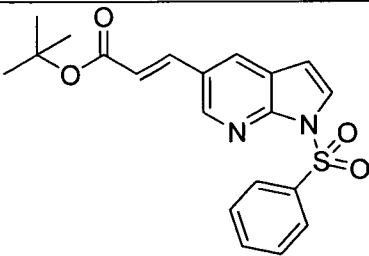
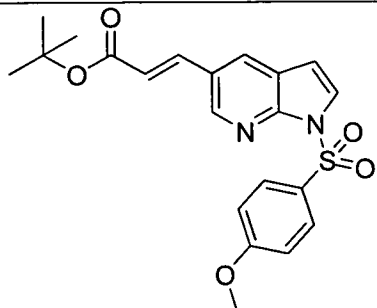
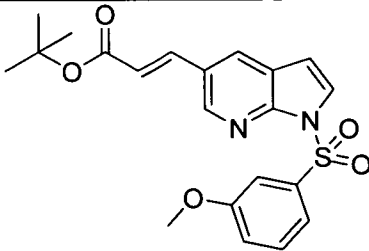
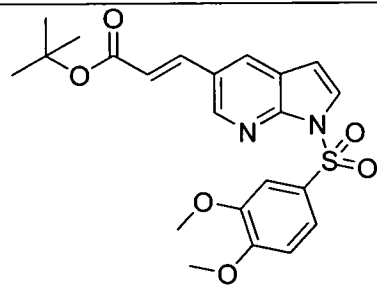
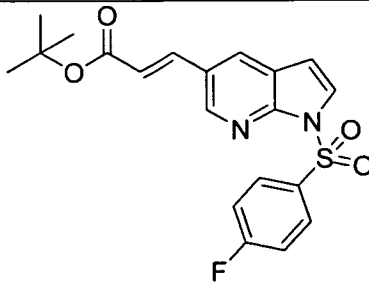
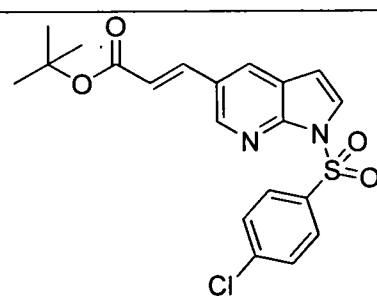
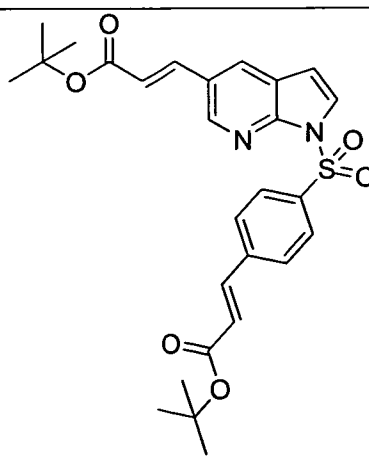
4c	4d
	
4e	4f
	
4g	4h
	
4i	4j
	
4k	4l
	

5

4m	4n
4o	4p
5a	5b
5c	5d
5e	5f

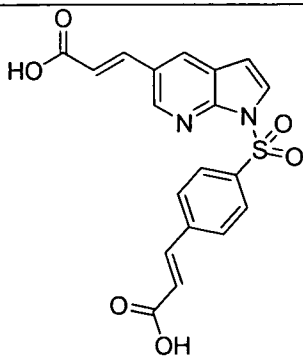
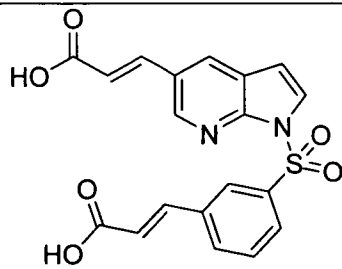
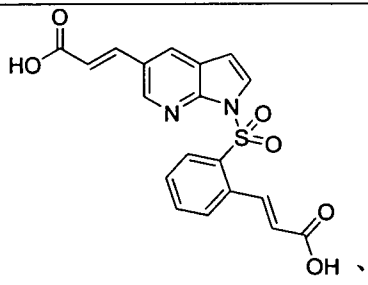
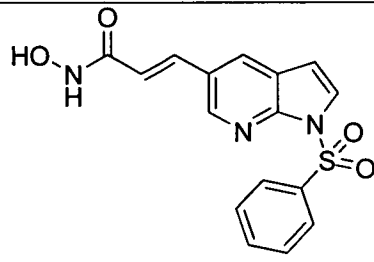
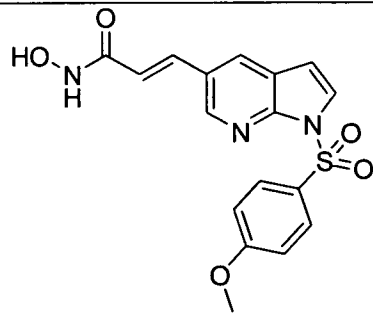
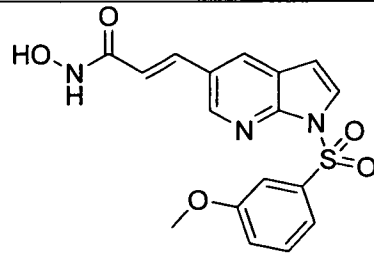
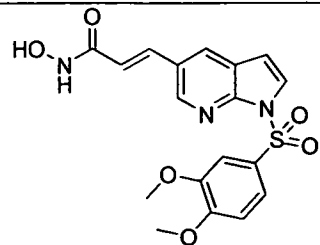
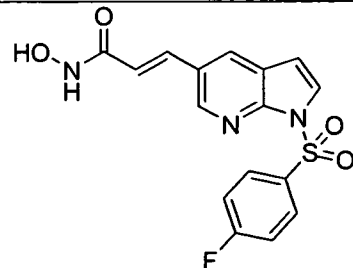
5g	5h
	
5i	5j
	
5k	5l
	
5m	5n
	

5o	5p
	
11a	11b
	
11c	11d
	
11e	11f
	
11g	11h
	

11i	12a
	
12 b	12c
	
12d	12e
	
12f	12g
	

S

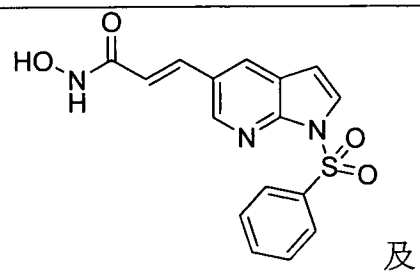
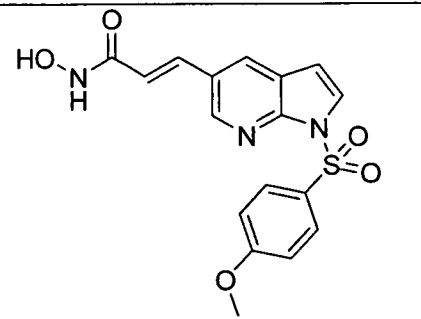
12h	12i
13a	13b
13c	13d
13e	13f

13g	13h
	
13i	14a
	
14b	14c
	
14d	14e
	

14f	14g
14h	14i

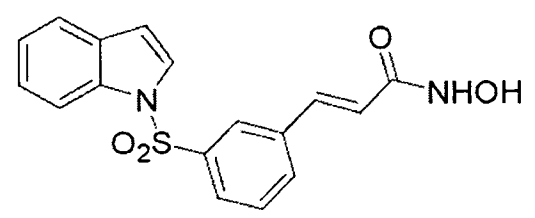
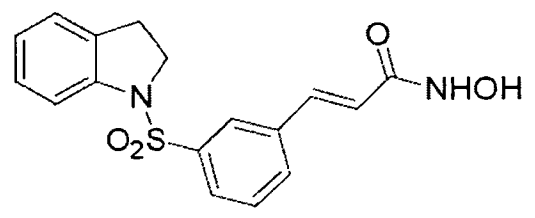
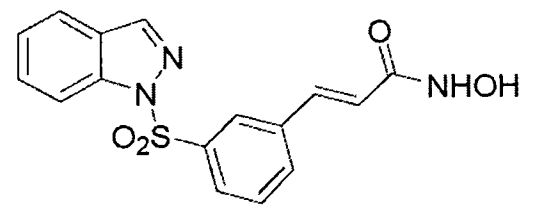
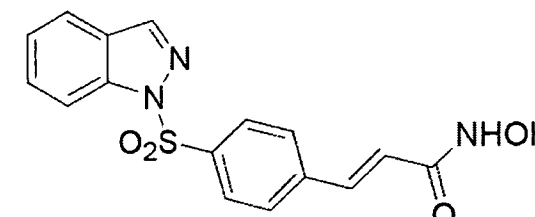
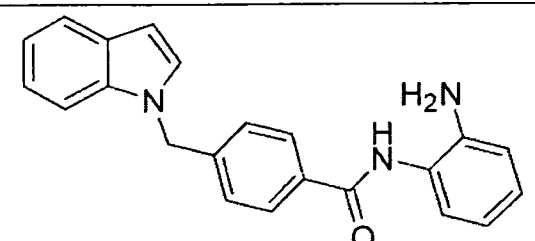
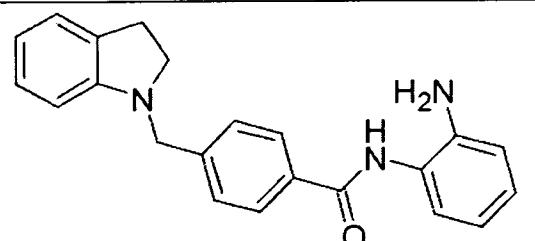
20. 如請求項19之化合物，其中該化合物係

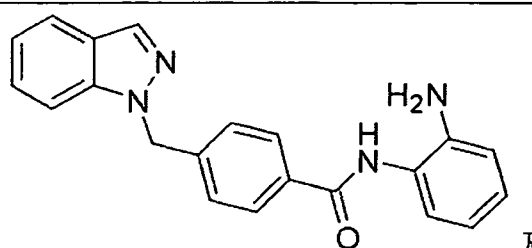
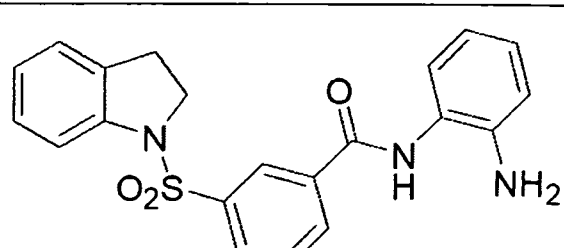
7	5a
5b	5c

14a	14b
 及	

中之一者。

21. 如請求項17之化合物，其中該化合物係選自由以下化合物組成之群的化合物：

1	2
	
3	9
	
14	15
	

16  及	22  。
--	---

22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至21中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
23. 一種如請求項1至21中任一項之化合物之用途，其係用於製備用以治療癌症之藥劑。
24. 如請求項23之用途，其中該癌症係膠質瘤、前列腺癌、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、T細胞淋巴瘤、或B細胞淋巴瘤。
25. 如請求項24之用途，其中該癌症係膠質瘤、前列腺癌、或結腸直腸癌。
26. 如請求項23之用途，其中該化合物係經口投與給有需要之個體。
27. 如請求項26之用途，其中該化合物係每天投與一次。