



(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 I630207 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 21 日

(21) 申請案號：105120803

(22) 申請日：中華民國 95 (2006) 年 12 月 12 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2005/12/13 美國 60/749,905

2006/06/02 美國 60/810,231

2006/10/10 美國 60/850,625

2006/11/03 美國 60/856,872

2006/11/16 美國 60/859,404

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

美國

(72) 發明人：洛德傑斯 詹姆斯 D RODGERS, JAMES D. (US)；雪柏德 史黛西 SHEPARD, STACEY (US)；馬德斯奎 湯瑪士 P MADUSKUIE, THOMAS P. (US)；王海順 WANG, HAISHENG (US)；法拉哈皮遜 尼可 FALAHATPISHEH, NIKOO (US)；拉芙斯基 瑪麗亞 RAFALSKI, MARIA (US)；阿法尼提斯 阿爾吉里歐斯 G ARVANITIS, ARGYRIOS G. (US)；斯德瑞司 路易斯 STORACE, LOUIS (US)；傑魯力 拉維 庫瑪 JALLURI, RAVIKUMAR (US)；佛萊德曼 喬登 S FRIDMAN, JORDAN S. (US)；瓦迪 克里許納 VADDI, KRISHNA (IN)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW I553008B

WO 99/65909A1

審查人員：陳瑣如

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 381 頁

(54) 名稱

作為傑納斯激酶 (JANUS KINASE) 抑制劑之經雜芳基取代之吡咯并 [2,3-b] 吡啶及吡咯并 [2,3-b] 嘧啶

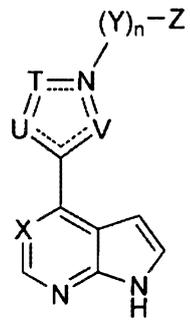
HETEROARYL SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES AND PYRROLO[2,3-B]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係提供經雜芳基取代之吡咯并 [2,3-b] 吡啶類與經雜芳基取代之吡咯并 [2,3-b] 嘧啶類，其會調制傑納斯 (Janus) 激酶之活性，且可用於治療與傑納斯激酶之活性有關聯之疾病，包括例如免疫相關疾病、皮膚病症、髓樣增生病症、癌症及其他疾病。

The present invention provides heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines and heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines that modulate the activity of Janus kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of Janus kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.

特徵化學式：



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】

作為傑納斯激酶(JANUS KINASE)抑制劑之經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]吡啶及吡咯并[2,3-b]嘧啶

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-b]PYRIDINES
AND PYRROLO[2,3-b]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE
INHIBITORS

【技術領域】

本發明係提供經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]吡啶類與經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]嘧啶類，其會調制傑納斯(Janus)激酶之活性，且可用於治療與傑納斯激酶之活性有關聯之疾病，包括例如免疫相關疾病、皮膚病症、髓樣增生病症、癌症及其他疾病。

【先前技術】

蛋白質激酶(PK)為一組酵素，其會調節各種不同之重要生物學過程，其中特別是包括細胞生長、存活與分化、器官形成與形態發生、新血管生成作用、組織修復及再生作用。蛋白質激酶係經過催化蛋白質(或受質)之磷酸化作用，及藉以調制該受質在各種生物學環境中之細胞活性，而施加其生理功能。除了在正常組織/器官中之功能以外，許多蛋白質激酶亦在人類疾病包括癌症之宿主中扮演更特殊化之角色。蛋白質激酶之一種子集(亦被稱為致癌基因蛋白質激酶)，當調節不良時，可造成腫瘤形成與生長，且進一步助長腫瘤維持與進展(Blume-Jensen P等人, Nature 2001, 411 (6835): 355-365)。到目前為止，致癌基因蛋白質激酶係代表關於癌症介入與藥物發展之最大且最引人注意之蛋白質標的組群之一。

蛋白質激酶可被分類為受體類型與非受體型。受體酪胺酸激酶(RTK)具有胞外部份、跨膜功能部位及胞內部份，然而非受體酪胺酸激酶係為完全胞內。RTK所媒介之訊息轉導典型上係經由與專一生長因子(配位體)之胞外交互作用而被引發，典型上係接著為受體二聚合作用，固有蛋白質酪胺酸激酶活性之刺激，及受體轉磷醯化作用。結合位置係藉以對胞內訊息轉導分子產生，且導致與一範圍之胞體漿發出訊息分子之複合物形成，其會幫助適當細胞回應，譬如細胞分裂、分化、代謝作用及在胞外微環境中之改變。

目前，至少十九(19)種不同RTK亞族群已被確認。一種RTK亞族群，稱為HER亞族群，係包括EGFR、HER2、HER3及HER4，且會結合一些配位體，譬如上皮生長因子(EGF)、TGF- α 、兩性調節素、HB-EGF、 β 細胞素及遺傳素。RTK之第二種族群，稱為胰島素亞族群，係包括INS-R、IGF-1R及IR-R。第三種族群，"PDGF"亞族群，係包括PDGF α 與 β 受體、CSFIR、c-kit及FLK-II。RTK之另一種亞族群，被稱為FLK亞族群，係涵蓋激酶插入功能部位-受體胎兒肝臟激酶-1(KDR/FLK-1)、胎兒肝臟激酶4(FLK-4)及fms-狀酪胺酸激酶1(flt-1)。RTK之兩種其他亞族群已被稱為FGF受體族群(FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4)，與Met亞族群(c-Met、Ron及Sea)。關於蛋白質激酶之詳述討論，可參閱例如Blume-Jensen, P.等人, *Nature*. 2001, 411 (6835): 355-365與Manning G等人, *Science*. 2002, 298 (5600): 1912-1934。

酪胺酸激酶之非受體型亦由許多亞族群所組成，包括Src、Btk、Abl、Fak及Jak。各此等亞族群可進一步再分成多重成員，其已經常被連結至腫瘤生成。例如，Src族群為最大，且其中尤其是包括Src、Fyn、Lck及Fgr。關於此等激酶之詳述討論，可參閱Bolen JB. 非受體酪胺酸蛋白質激酶. *Oncogene*. 1993, 8 (8): 2025-31。

可觀數目之酪胺酸激酶(受體與非受體兩者)係與癌症有關聯(參閱

Madhusudan S, Ganesan TS. 癌症療法中之酪胺酸激酶抑制劑. *Clin Biochem.* 2004, 37(7): 618-35)。臨床研究指出酪胺酸激酶之過度表現或調節功能障礙，亦可具有預後價值。例如，RTK之HER族群之成員係與乳房、結腸直腸、頭部與頸部及肺癌之不良預後有關聯。c-kit酪胺酸激酶之突變係與胃腸基質腫瘤中之降低存活有關聯。在急性骨髓性白血病中，Flt-3突變係預言較短疾病自由存活。VEGFR表現，其對腫瘤血管生成係為重要的，係與肺癌中之較低存活率有關聯。Tie-1激酶表現係相反地與胃癌中之存活有關聯。BCR-Abl表現為在慢性骨髓性白血病中回應之重要預測物，而Src酪胺酸激酶為在結腸直腸癌之所有階段中不良預後之指標。

免疫系統會回應來自病原之損傷與威脅。細胞活素為低分子量多肽或糖蛋白，其會在實質上所有細胞類型中刺激生物回應。例如，細胞活素會調節許多涉及宿主對敗血症炎性回應之途徑。細胞活素會影響細胞分化、增生及活化作用，且其可調制預發炎與消炎兩種回應，以允許宿主適當地對病原反應。

細胞活素對其細胞表面受體之結合，會引發胞內發出訊息階式反應，其會轉導胞外訊息至核，最終導致基因表現上之改變。涉及蛋白質酪胺酸激酶之傑納斯激酶族群(JAK)及轉錄之訊息轉導物與活化劑(STAT)之途徑，係參與廣範圍細胞活素之發出訊息。一般而言，細胞活素受體未具有固有酪胺酸激酶活性，且因此需要受體有關聯之激酶，以傳播磷醯化作用階式反應。JAK符合此功能。細胞活素係結合至其受體，造成受體二聚合作用，且這使得JAK能夠磷醯基化彼此，以及細胞活素受體內之特定酪胺酸主體。會辨識此等磷酸酪胺酸主體之STAT係被添補至受體，且接著本身被JAK依賴性酪胺酸磷醯化作用事件所活化。在活化作用時，STAT係自受體解離，二聚合及移位至核，以結合至特定DNA位置，且改變轉錄(Scott, M. J., C. J. Godshall等人

(2002). "Jak, STAT, 細胞活素及敗血病." *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6) : 1153-9)。

JAK族群係在涉及免疫回應之細胞增生與功能之細胞活素依賴性調節上扮演一項角色。目前，有四種已知哺乳動物JAK族群成員：JAK1 (亦稱為傑納斯激酶-1)、JAK2 (亦稱為傑納斯激酶-2)、JAK3 (亦稱為傑納斯激酶、白血球；JAKL；L-JAK及傑納斯激酶-3)及TYK2 (亦稱為蛋白質-酪胺酸激酶2)。JAK蛋白質於大小上之範圍為120至140 kDa，且包含七個保守JAK同系性(JH)功能部位；其中之一為功能性催化激酶功能部位，而另一個為擬激酶功能部位，潛在地充作調節功能及/或充作STAT之停泊位置(Scott, Godshall等人2002, 同前文出處)。

雖然JAK1、JAK2及TYK2係遍佈地表現，但據報告JAK3係優先表現於天然殺傷(NK)細胞，而非靜止T細胞中，這指出在淋巴樣活化作用中之角色(Kawamura, M., D. W. McVicar等人(1994). "L-JAK之分子無性繁殖，其為一種被表現於天然殺傷細胞與經活化白血球中之傑納斯族群蛋白質-酪胺酸激酶." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 (14): 6374-8)。

細胞活素所刺激之免疫與炎性回應不僅確實有助於正常宿主防禦，其亦在疾病之發病原理中扮演數項角色：病理學疾病，譬如嚴重合併之免疫不全(SCID)係源自於免疫系統之活動性不足與壓抑，而活動過度或不適當免疫/炎性回應會助長自身免疫疾病之病理學，譬如風濕性與牛皮癬關節炎、氣喘與系統性紅斑狼瘡、炎性腸疾病、多發性硬化、第I型糖尿病、重症肌無力、甲狀腺炎、免疫球蛋白腎病、心肌炎，以及譬如硬皮病與骨關節炎之疾病(Ortmann, R. A., T. Cheng等人(2000). "傑納斯激酶及轉錄之訊息轉導物與活化劑：其在細胞活素發出訊息、發展及免疫調節上之角色." *Arthritis Res* 2(1) : 16-32)。再者，具有自身免疫與免疫不全疾病之混合呈現之徵候簇係頗為常見(Candotti, F., L. Notarangelo等人(2002). "原發性免疫不全之分子方

面：來自細胞活素及其他發出訊息途徑之課程。" *J Clin Invest* 109(10) : 1261-9)。因此，治療劑典型上係據此以免疫與炎性途徑之強化或壓抑為目的。

於JAK族群成員表現上之缺陷係與疾病狀態有關聯。Jak1^{-/-}老鼠係在出生時矮小，不能養育，並出生前後死亡(Rodig, S. J., M. A. Meraz等人(1998). "Jak1基因之瓦解証實Jak在細胞活素所引致之生物回應中之必須且非多餘角色。" *Cell* 93(3) : 373-83)。Jak2^{-/-}老鼠胚胎係為貧血的，且在交媾後大約12.5天死亡，此係由於明確紅血球生成不存在所致。JAK2-缺乏之纖維母細胞不會對IFN γ 回應，惟對IFN α/β 與IL-6之回應係不受影響。JAK2係在明確紅血球生成上所需要之細胞活素受體特定組群之訊息轉導中發揮功能(Neubauer, H., A. Cumano等人(1998). *Cell* 93(3) : 397-409 ; Parganas, E., D. Wang等人(1998). *Cell* 93(3) : 385-95.)。JAK3顯示係在B與T淋巴球之正常發展與功能上扮演一項角色。據報告JAK3之突變係在人類中負責正染色體隱性嚴重合併之免疫不全(SCID)(Candotti, F., S. A. Oakes等人(1997). "JAK3-缺乏之嚴重合併免疫不全之結構與功能性基礎。" *Blood* 90(10) : 3996-4003)。

JAK/STAT途徑，且特別是JAK族群之全部四種成員，咸認係在氣喘回應、慢性阻塞肺病、枝氣管炎及下呼吸道之其他相關炎性疾病之發病原理上扮演一項角色。例如，表現氣喘特徵之不適當免疫回應，係藉由被稱為T輔助2 (Th2)細胞之CD4⁺ T輔助細胞子集所編製。經過細胞活素受體IL-4之發出訊息，會刺激JAK1與JAK3以活化STAT6，而經過IL-12之發出訊息會刺激JAK2與TYK2之活化作用，及STAT4之後續磷醯化作用。STAT4與STAT6會控制CD4⁺ T輔助細胞分化之多重方面(Pernis, A. B.與P. B. Rothman (2002). "在氣喘中之JAK-STAT發出訊息。" *J Clin Invest* 109(10) : 1279-83)。再者，已發現TYK2-缺乏老鼠具有增強之Th2細胞所媒介之過敏性氣道發炎(Seto, Y., H. Nakajima等人

(2003). "在Tyk2-缺乏老鼠中經增強之Th2細胞所媒介過敏性發炎." *J Immunol* 170(2): 1077-83)。再者，經過JAK激酶發出訊息之多重細胞活素，已被連結至上呼吸道之炎性疾病或症狀，譬如會影響鼻子與竇(例如鼻炎、竇炎)者，無論是否古典上之過敏性反應。

JAK/STAT途徑亦已牽涉眼睛之炎性疾病/症狀，而扮演一項角色，包括但不限於虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結合膜炎以及慢性過敏性回應。因此，JAK激酶之抑制可在此等疾病之治療處理上具有一項有利角色。

JAK/STAT途徑，且特別是JAK3，亦在免疫系統之癌症上扮演一項角色。在成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)中，人類CD4+ T細胞係獲取經轉變之表現型，此為一種與獲取JAK和STAT之構成磷醯化作用有關聯之事件。再者，於JAK3與STAT-1、STAT-3及STAT-5活化作用與細胞循環進展間之結合，係藉由在四位經測試ATLL病患之細胞中之碘化普羅匹定(propidium iodide)染色與5-溴脫氧尿苷併入兩者而被証實。此等結果意謂JAK/STAT活化作用係與白血病細胞之複製有關聯，且針對JAK/STAT抑制之治療途徑可被考慮，以停止贅瘤生長(Takemoto, S., J. C. Mulloy等人(1997). "成人T細胞白血病/淋巴瘤細胞之增生係與JAK/STAT蛋白質之構成活化作用有關聯." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902)。

在JAK激酶階層處阻斷訊息轉導，對於發展人類癌症之治療藥品係保有希望。會活化訊息轉導物gp130之間白血球活素6 (IL-6)族群之細胞活素，係為人類多發性骨髓瘤(MM)細胞之主要存活與生長因子。咸認gp130之訊息轉導係涉及JAK1、JAK2及Tyk2，以及下游效應子STAT3與有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)途徑。在以JAK2抑制劑色磷素(tyrphostin) AG490處理之IL-6-依賴性MM細胞系中，JAK2激酶活性及ERK2與STAT3磷醯化作用係被抑制。再者，細胞增生係被壓抑，

且細胞凋零係被引致(De Vos, J., M. Jourdan等人(2000). "JAK2酪胺酸激酶抑制劑色磷素 AG490 係向下調節有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)及轉錄之訊息轉導物與活化劑(STAT)途徑，且在骨髓細胞瘤細胞中引致細胞凋零." *Br J Haematol* 109(4) : 823-8)。但是，在一些情況中，AG490可引致腫瘤細胞之休眠，且實際上接著保護彼等免於死亡。

JAK/STAT在癌症中之活化作用可藉由多重機制，包括細胞活素刺激(例如IL-6或GM-CSF)，或藉由降低JAK發出訊息之內源抑制基因譬如SOCS (抑制基因或細胞活素發出訊息)或PIAS (經活化STAT之蛋白質抑制劑)而發生(Boudny, V.與Kovarik, J., *Neoplasms*. 49 : 349-355, 2002)。重要的是，STAT發出訊息以及JAK下游之其他途徑(例如Akt)之活化作用，已與許多癌症類型之不良預後有關聯(Bowman, T.等人 *Oncogene* 19 : 2474-2488, 2000)。再者，經過JAK/STAT發出訊息之循環細胞活素之高含量，可不利地衝擊病患健康，因其被認為係在惡病質及/或慢性疲勞中扮演病因角色。因此，JAK抑制對於癌症病患之治療可為治療性，其原因是延伸超過潛在抗腫瘤活性。隨著明白過飽因子勒帕茄鹼係經過JAK發出訊息，惡病質適應徵可獲得進一步機制支持。

傑納斯激酶3 (JAK3)之藥理學作為標的，已成功地被採用，以控制同種移植排斥與移植物對宿主疾病(GVHD)。JAK3除了涉及細胞活素受體之發出訊息以外，其亦參與末梢血液單細胞之CD40發出訊息途徑。在CD40-引致之髓樣樹突細胞(DC)成熟期間，JAK3活性係被引致，且發現共刺激分子表現、IL-12生產及有效同種異基因刺激能力上之增加。一種經合理地設計之JAK3抑制劑WHI-P-154，會防止此等作用，遏制DC在未成熟層次下，這指出以酪胺酸激酶JAK3作為標的之免疫抑制療法亦可影響髓樣細胞之功能(Saemann, M. D., C. Diakos等人

(2003). "經由傑納斯激酶3之作為標的以預防CD40-觸發之樹突細胞成熟與引致T-細胞低反應性." *Am J Transplate* 3(11) : 1341-9)。在老鼠模式系統中，JAK3亦經証實係為治療自身免疫胰島素依賴性(類型1)糖尿病之重要分子標的。合理地經設計之JAK3抑制劑JANEX-1顯示有效免疫調制活性，且延遲糖尿病在自身免疫第1型糖尿病之NOD老鼠模式中展開(Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt等人(2003). "使用JANEX-1以JAK3作為標的以預防NOD老鼠中之自身免疫第1型糖尿病." *Clin Immunol* 106(3) : 213-25)。

已有人指出JAK2酪胺酸激酶之抑制可有利於患有骨髓增生病症之病患(Levin等人, *Cancer Cell*, 第7卷, 2005 : 387-397)。骨髓增生病症(MPD)係包括真性紅血球增多症(PV)、自發性血小板增多症(ET)、具有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核血球白血病(CMML)、嗜伊紅性血球過多徵候簇(HES)及系統肥大細胞疾病(SMCD)。雖然骨髓增生病症(譬如PV、ET及MMM)係被認為是因造血原始粒子中之後天體細胞突變所造成，但關於此等疾病之遺傳基礎則尚未明瞭。但是，已有報告指出來自大部份患有PV之病患及可觀數目之患有ET與MMM病患之造血細胞，在JAK2酪胺酸激酶中具有復發體細胞活化突變。亦已報告的是，JAK2V617F激酶以小分子抑制劑之抑制，會導致造血細胞增生之抑制，這指出JAK2酪胺酸激酶為在患有PV、ET及MMM病人中之藥理學抑制之潛在標的。

JAK激酶之抑制亦被設想到在患有皮膚免疫病症譬如牛皮癬與皮膚過敏作用之病患中具有治療利益。在最常見牛皮癬形式之尋常牛皮癬中，一般已接受的是，經活化之T淋巴球對於維持該疾病及其有關聯之牛皮癬斑點係為重要的(Gottlieb, A.B.等人, *Nat Rev Drug Disc.*, 4 : 19-34)。牛皮癬斑點含有顯著免疫浸潤物，包括白血球與單細胞，以及多重表皮層，伴隨著增加之角質細胞增生。雖然免疫細胞在牛皮癬

中之最初活化作用，係因不良界定之機制而發生，但咸認維持係除了各種化學細胞活素與生長因子以外，還依賴多種炎性細胞活素(JCI, 113: 1664-1675)。其中多種，包括間白血球活素-2, -4, -6, -7, -12, -15, -18及-23，以及GM-CSF與IFN γ ，係經過傑納斯 (JAK)激酶發出訊息 (*Adv Pharmacol.* 2000; 47: 113-74)。因此，在JAK激酶之階層處阻斷訊息轉導，可在患有牛皮癬或其他皮膚免疫病症之病患中造成治療利益。

已知某些治療劑可在一些病患中造成免疫反應，譬如皮疹或腹瀉。例如，一些新標的抗癌劑，譬如愛瑞沙(Iressa)、鄂比圖斯(Erbitux)及塔西發(Tarceva)，其投藥已在一些病患中引致痤瘡狀疹。另一項實例為以局部方式使用之一些治療劑會引致皮膚刺激、皮疹、接觸性皮膚炎或過敏性接觸敏化作用。對一些病患而言，此等免疫反應可能是麻煩的，但對其他而言，此等免疫反應，譬如皮疹或腹瀉，可能會造成無法繼續治療。雖然在此等免疫反應背後之驅動力目前尚未完全被闡明，但此等免疫反應可能連結至免疫浸潤。

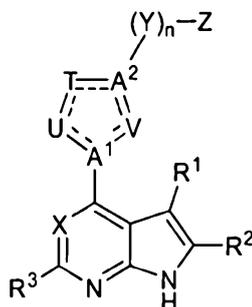
傑納斯激酶或相關激酶之抑制劑係被廣泛地尋求，且數件公報係報告有效化合物種類。例如，某些抑制劑係被報告於WO 99/65909, US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; 及WO 01/42246中。經雜芳基取代之吡咯及其他化合物，係被報告於WO 2004/72063與WO 99/62908中。

因此，會抑制激酶譬如傑納斯激酶之新穎或經改良藥劑，係持續地被需求，其係充作器官移植物之免疫抑制劑，以及藥劑，用於預防與治療自身免疫疾病(例如多發性硬化、風濕性關節炎、氣喘、第I型糖尿病、炎性腸疾病、克隆氏病、自身免疫甲狀腺病症、阿耳滋海默氏疾病)、涉及活動過度炎性回應之疾病(例如濕疹)、過敏反應、癌症(例如前列腺、白血病、多發性骨髓瘤)及因其他治療劑所造成之一些免疫

反應(例如皮疹或接觸性皮膚炎或腹瀉)，僅指稱其中一小部份。本文中所述之化合物、組合物及方法，係針對此等需求及其他最終用途。

【發明內容】

本發明係提供式I化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽形式或前體藥物，其中組成構件係定義於本文中。

本發明進一步提供組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

本發明進一步提供調制JAK活性之方法，其包括使JAK與式I化合物或其藥學上可接受之鹽接觸。

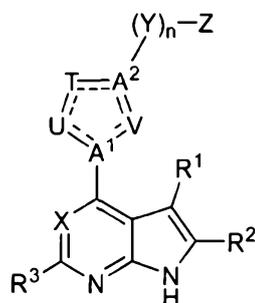
本發明進一步提供在病患中治療疾病之方法，其中該疾病係與JAK活性有關聯，其包括對該病患投予治療上有效量之式I化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供式I化合物，供使用於治療上。

本發明進一步提供式I化合物，用於製備藥劑，供使用於治療上。

詳細說明

本發明尤其是提供化合物，其會調制一或多種JAK活性，且可例如用於治療與JAK表現或活性有關聯之疾病。本發明化合物具有式I：



I

包括其藥學上可接受之鹽形式或前體藥物，其中：

A^1 與 A^2 係獨立選自C與N；

T、U及V係獨立選自O、S、N、 CR^5 及 NR^6 ；

其中藉由 A^1 、 A^2 、U、T及V所形成之5-員環為芳族；

X為N或 CR^4 ；

Y為 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 C_{2-8} 次炔基、 $(CR^{11}R^{12})_p$ -(C_{3-10} 次環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p$ -(C_{1-10} 次雜環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p$ -(C_{3-10} 次芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p$ -(C_{1-10} 次雜芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 C_{2-8} 次炔基、次環烷基、次芳基、次雜環烷基或次雜芳基係視情況被1、2或3個獨立選自 $-D^1$ - D^2 - D^3 - D^4 之取代基取代；

Z為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 $=C-R^i$ 、 $=N-R^i$ 、 Cy^1 、CN、 NO_2 、

OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6}\text{烷基}))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基係視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 經烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6}\text{烷基}))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

其中當Z為H時，n為1；

或 $-(Y)_n-Z$ 部份基團係與i)該部份基團所連接之 A^2 ，ii)無論是T或V之 R^5 或 R^6 ，及iii)無論是T或V之 R^5 或 R^6 所連接之C或N原子一起採用，以形成4-至20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，經稠合至藉由 A^1 、 A^2 、U、T及V所形成之5-員環，其中該4-至20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環係視情況被1、2、3、4或5個獨立選自 $-(W)_m-Q$ 之取代基取代；

W 為 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 C_{2-8} 次炔基、O、S、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 NR^c 、 $NR^cC(O)NR^d$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $S(O)_2$ 或 $S(O)_2NR^c$ ；

Q 為H、鹵基、 CN 、 NO_2 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1、2、3或4個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 經烷

基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^2 、 CN 、 NO_2 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{b'}$ 、 $NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 及 $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

Cy^1 與 Cy^2 係獨立選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，各視情況被 1、2、3、4 或 5 個取代基取代，取代基取獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 CN 、 NO_2 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ 、 $NR^{c''}S(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$ 、 $S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ 及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係獨立選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 CN 、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 或 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^6 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 OR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 或 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^7 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^8 為 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^9 與 R^{10} 係獨立選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷羰基、芳基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或 R^9 與 R^{10} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自 H 與 -E¹-E²-E³-E⁴；

D^1 與 E^1 係獨立為不存在，或獨立選自 C₁₋₆ 次烷基、C₂₋₆ 次烯基、C₂₋₆ 次炔基、次芳基、次環烷基、次雜芳基及次雜環烷基，其中各 C₁₋₆ 次烷基、C₂₋₆ 次烯基、C₂₋₆ 次炔基、次芳基、次環烷基、次雜芳基及次雜環烷基係視情況被 1、2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、CN、NO₂、N₃、SCN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₈ 烷氧烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷胺基及 C₂₋₈ 二烷胺基；

D^2 與 E^2 係獨立為不存在，或獨立選自 C₁₋₆ 次烷基、C₂₋₆ 次烯基、C₂₋₆ 次炔基、(C₁₋₆ 次烷基)_r-O-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-S-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-NR^e-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-CO-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-COO-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-CONR^e-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-SO-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-SO₂-(C₁₋₆ 次烷基)_s、(C₁₋₆ 次烷基)_r-SONR^e-(C₁₋₆ 次烷基)_s 及 (C₁₋₆ 次烷基)_r-NR^eCONR^f-(C₁₋₆ 次烷基)_s，其中各 C₁₋₆ 次烷基、C₂₋₆ 次烯基及 C₂₋₆ 次炔基係視情況被 1、2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、CN、NO₂、N₃、SCN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₈ 烷氧烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷胺基及 C₂₋₈ 二

烷胺基；

D^3 與 E^3 係獨立為不存在，或獨立選自 C_{1-6} 次烷基、 C_{2-6} 次烯基、 C_{2-6} 次炔基、次芳基、次環烷基、次雜芳基及次雜環烷基，其中各 C_{1-6} 次烷基、 C_{2-6} 次烯基、 C_{2-6} 次炔基、次芳基、次環烷基、次雜芳基及次雜環烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、CN、NO₂、N₃、SCN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-8} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基及 C_{2-8} 二烷胺基；

D^4 與 E^4 係獨立選自H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C_{1-6} 烷基))R^b及S(O)₂NR^cR^d，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基係視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C_{1-6} 烷基))R^b及S(O)₂NR^cR^d；

R^a為H、 Cy^1 、-(C_{1-6} 烷基)- Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b為H、 Cy^1 、-(C_{1-6} 烷基)- Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6}

烯基、C₂₋₆炔基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{a'}與R^{a''}係獨立選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{b'}與R^{b''}係獨立選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c與R^d係獨立選自H、Cy¹、-(C₁₋₆烷基)-Cy¹、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基，其中該C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自Cy¹、-(C₁₋₆烷基)-Cy¹、OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或R^c與R^d和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自Cy¹、-(C₁₋₆烷

基)-Cy¹、OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基及鹵基硫基；

R^{c'}與R^{d'}係獨立選自H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或R^{c'}與R^{d'}和彼等所連接之N原子一起形成4-、5-、6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{c''}與R^{d''}係獨立選自H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或R^{c''}與R^{d''}和彼等所連接之N原子一起形成4-、5-、6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

Rⁱ為H、CN、NO₂或C₁₋₆烷基；

R^e 與 R^f 係獨立選自H與C₁₋₆烷基；

R^i 為H、CN或NO₂；

m為0或1；

n為0或1；

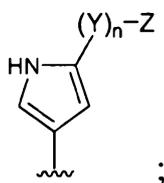
p為0、1、2、3、4、5或6；

q為0、1、2、3、4、5或6；

r為0或1；及

s為0或1。

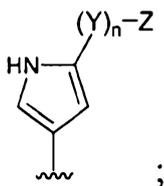
在一些具體實施例中，當X為N，n為1，且藉由A¹、A²、U、T、V及-(Y)_n-Z所形成之部份基團具有下式時：



則Y不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 。

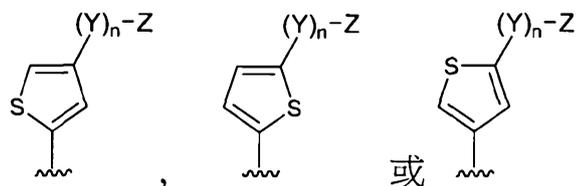
在一些具體實施例中，當X為N時，藉由A¹、A²、U、T及V所形成之5-員環不為吡咯基。

在一些具體實施例中，當X為CH，n為1，且藉由A¹、A²、U、T、V及-(Y)_n-Z所形成之部份基團具有下式時：



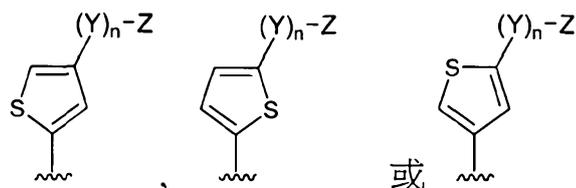
則N-(Y)_n-Z不為COOH。

在一些具體實施例中，當X為CH或C-鹵基，R¹、R²及R³各為H，n為1，且藉由A¹、A²、U、T、V及-(Y)_n-Z所形成之部份基團具有下式時：



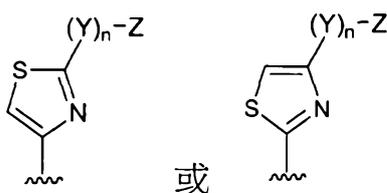
則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 。

在一些具體實施例中，當 X 為 CH 或 C-鹵基， R^1 、 R^2 及 R^3 各為 H， n 為 0，且藉由 A^1 、 A^2 、U、T、V 及 $-(Y)_n-Z$ 所形成之部份基團具有下式時：



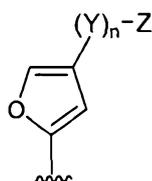
則 Z 不為 CN、鹵基或 C_{1-4} 烷基。

在一些具體實施例中，當 X 為 CH 或 C-鹵基， R^1 、 R^2 及 R^3 各為 H， n 為 1，且藉由 A^1 、 A^2 、U、T、V 及 $-(Y)_n-Z$ 所形成之部份基團具有下式時：



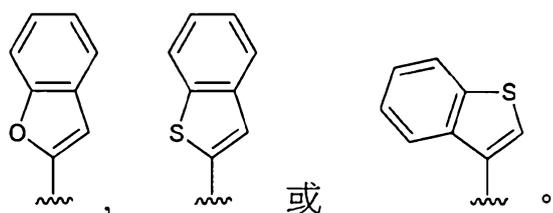
則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 。

在一些具體實施例中，當 X 為 CH 或 C-鹵基， R^1 、 R^2 及 R^3 各為 H， n 為 1，且藉由 A^1 、 A^2 、U、T、V 及 $-(Y)_n-Z$ 所形成之部份基團具有下式時：



則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 。

在一些具體實施例中，當X為CH或C-鹵基，且 R^1 、 R^2 及 R^3 各為H，則藉由 A^1 、 A^2 、U、T、V及 $-(Y)_n-Z$ 所形成之部份基團具有不為以下之化學式：



在一些具體實施例中：

Z為H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d；

Q為H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1、2、3或4個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy²、CN、NO₂、OR^{a'}、SR^{a'}、C(O)R^{b'}、C(O)NR^{c'}R^{d'}、C(O)OR^{a'}、OC(O)R^{b'}、OC(O)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)R^{b'}、NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)OR^{a'}、S(O)R^{b'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{b'}、NR^{c'}S(O)₂R^{b'}及S(O)₂NR^{c'}R^{d'}；

Cy¹與Cy²係獨立選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基烷基，各視

情況被1、2、3、4或5個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d；

R¹、R²、R³及R⁴係獨立選自H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、C(O)R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁷OC(O)R⁸、OC(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR⁹C(O)R⁸、NR^cC(O)OR⁷、S(O)R⁸、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁸及S(O)₂NR⁹R¹⁰；

R⁵為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、C(O)R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁷、OC(O)R⁸、OC(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR⁹C(O)R⁸、NR⁹C(O)OR⁷、S(O)R⁸、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁸或S(O)₂NR⁹R¹⁰；

R⁶為H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、OR⁷、C(O)R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁷、S(O)R⁸、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁸或S(O)₂NR⁹R¹⁰；

R⁷為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R⁸為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R⁹與R¹⁰係獨立選自H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷羰基、芳基羰基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基、

雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或 R^9 與 R^{10} 和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自H、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 經烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基；

R^a 、 $R^{a'}$ 及 $R^{a''}$ 係獨立選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b 、 $R^{b'}$ 及 $R^{b''}$ 係獨立選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c 與 R^d 係獨立選自H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基

獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基；

或R^c與R^d和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{c'}與R^{d'}係獨立選自H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或R^{c''}與R^{d''}和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{c'''}與R^{d'''}係獨立選自H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；且

或R^{c''''}與R^{d''''}和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基，視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自OH、CN、胺

基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基。

在一些具體實施例中，X為N。

在一些具體實施例中，X為 CR^4 。

在一些具體實施例中， A^1 為C。

在一些具體實施例中， A^1 為N。

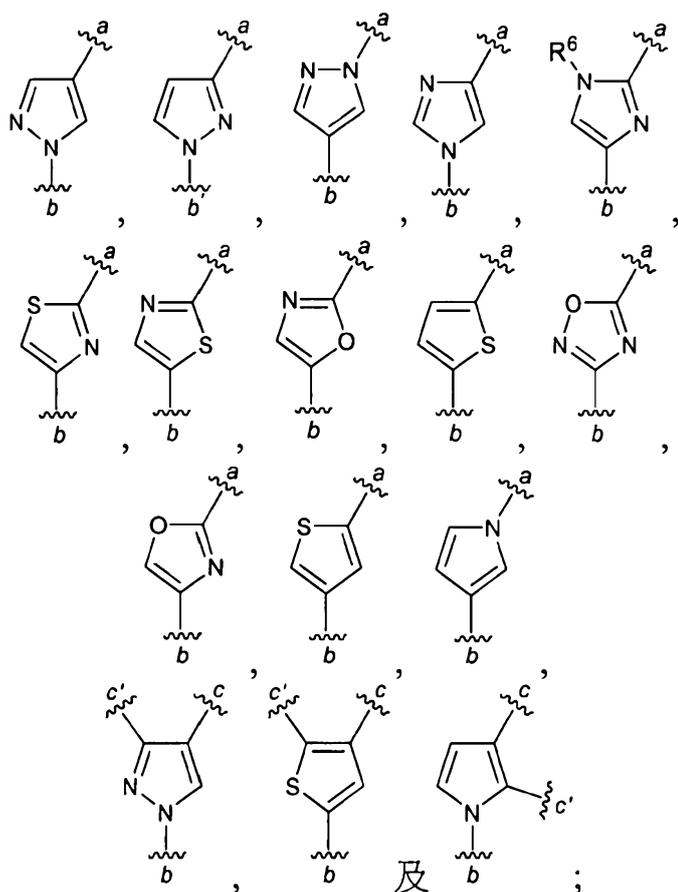
在一些具體實施例中， A^2 為C。

在一些具體實施例中， A^2 為N。

在一些具體實施例中， A^1 、 A^2 、U、T及V之至少一個為N。

在一些具體實施例中，藉由 A^1 、 A^2 、U、T及V所形成之5-員環為吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或噁二唑基。

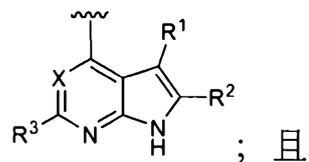
在一些具體實施例中，藉由 A^1 、 A^2 、U、T及V所形成之5-員環係選自：



其中：

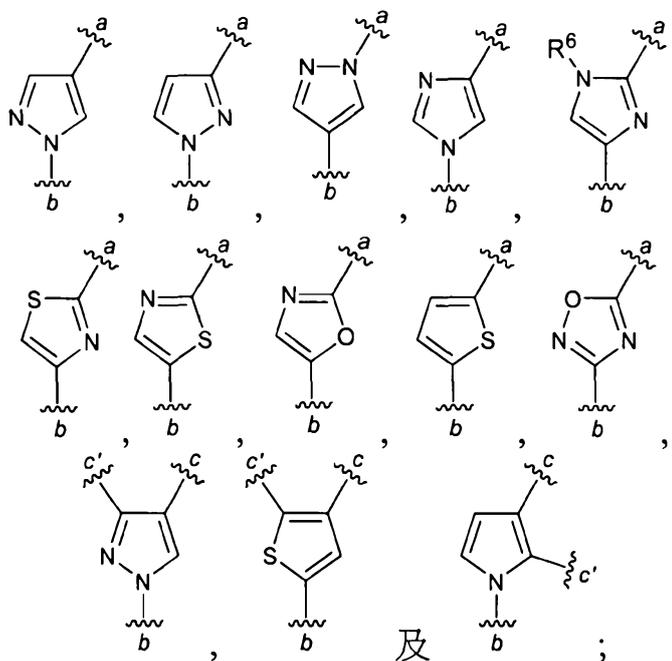
a 係指定部份基團 $-(Y)_n-Z$ 之連接位置；

b 係指定對以下核心部份基團之連接位置：



c 與 c' 係指定經稠合4-至20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接位置。

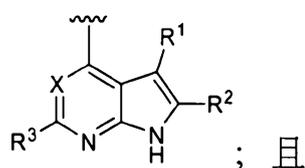
在一些具體實施例中，藉由 A^1 、 A^2 、 U 、 T 及 V 所形成之5-員環係選自：



其中：

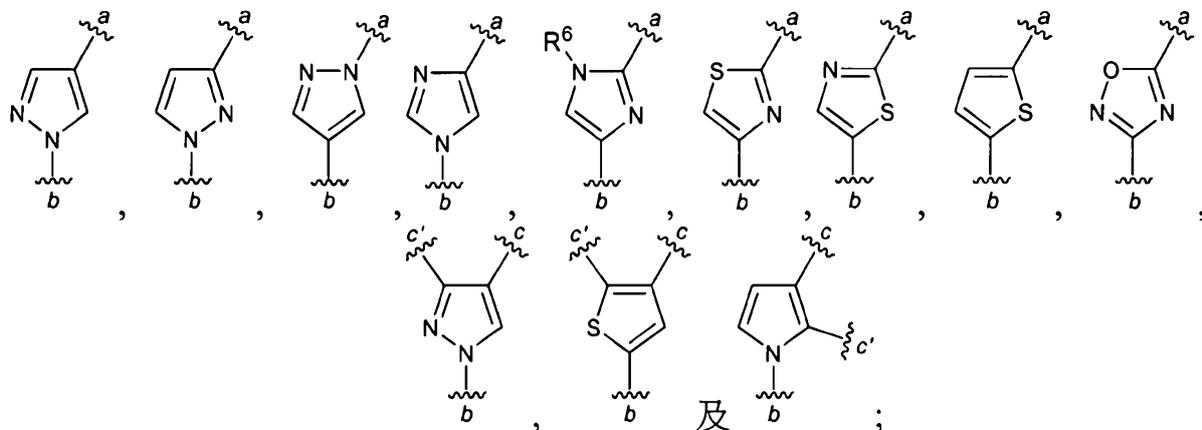
a 係指定部份基團 $-(Y)_n-Z$ 之連接位置；

b 係指定對以下核心部份基團之連接位置：



c 與 c' 係指定經稠合4-至20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接位置。

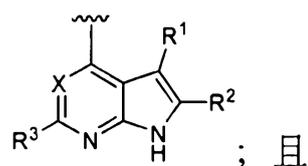
在一些具體實施例中，藉由 A^1 、 A^2 、 U 、 T 及 V 所形成之5-員環係選自：



其中：

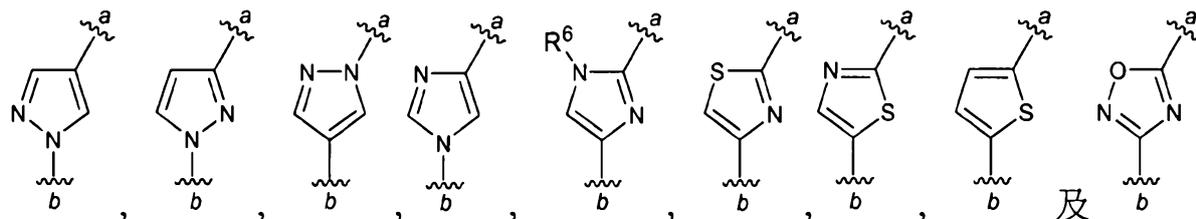
a 係指定部份基團 $-(Y)_n-Z$ 之連接位置；

b 係指定對以下核心部份基團之連接位置：



c 與 c' 係指定經稠合4-至20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接位置。

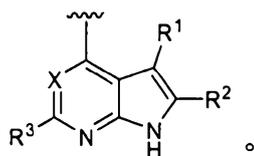
在一些具體實施例中，藉由 A^1 、 A^2 、 U 、 T 及 V 所形成之5-員環係選自：



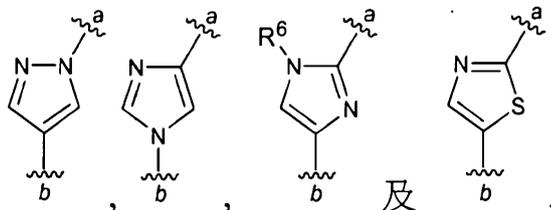
其中：

a 係指定部份基團 $-(Y)_n-Z$ 之連接位置；

*b*係指定對以下核心部份基團之連接位置：



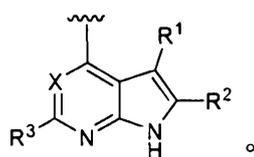
在一些具體實施例中，藉由A¹、A²、U、T及V所形成之5-員環係選自：



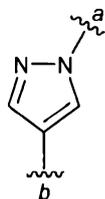
其中：

*a*係指定部份基團-(Y)_n-Z之連接位置；

*b*係指定對以下核心部份基團之連接位置：



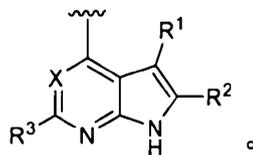
在一些具體實施例中，藉由A¹、A²、U、T及V所形成之5-員環係選自：



其中：

*a*係指定部份基團-(Y)_n-Z之連接位置；

*b*係指定對以下核心部份基團之連接位置：



在一些具體實施例中， n 為0。

在一些具體實施例中， n 為1。

在一些具體實施例中， n 為1，且 Y 為 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c-(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)-(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 次烷基或 C_{2-8} 次烯基係視情況被1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷胺基或 C_{2-8} 二烷胺基取代。

在一些具體實施例中， n 為1，且 Y 為 C_{1-8} 次烷基、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 次烷基係視情況被1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷胺基或 C_{2-8} 二烷胺基取代。

在一些具體實施例中， n 為1，且 Y 為 C_{1-8} 次烷基，視情況被1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷胺基或 C_{2-8} 二烷胺基取代。

在一些具體實施例中， n 為1，且 Y 為次乙基，視情況被1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷胺基或 C_{2-8} 二烷胺基取代。

在一些具體實施例中， n 為1，且 Y 為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)-(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O-(CR^{11}R^{12})_q$ 。

在一些具體實施例中， Y 為 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 C_{2-8} 次炔基、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ 次環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 次芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$ 次雜環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 次雜芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pO-(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 次烷基、 C_{2-8} 次烯基、 C_{2-8} 次

炔基、次環烷基、次芳基、次雜環烷基或次雜芳基係視情況被1、2或3個獨立選自-D¹-D²-D³-D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基、(CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀次環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(次芳基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀次雜環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(次雜芳基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q或(CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q，其中該C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基、次環烷基、次芳基、次雜環烷基或次雜芳基係視情況被1、2或3個獨立選自D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基或(CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀次環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q，其中該C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基或次環烷基係視情況被1、2或3個獨立選自-D¹-D²-D³-D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基或(CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀次環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q，其中該C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基或次環烷基係視情況被1、2或3個獨立選自D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基或C₂₋₈次炔基，各視情況被1、2或3個獨立選自-D¹-D²-D³-D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基，視情況被1、2或3個獨立選自-D¹-D²-D³-D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基，視情況被1、2或3個獨立選自D⁴之取代基取代。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基、(CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q、

$(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 或
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ ，其中該C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、
 C₂₋₈次炔基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、
 OH、CN、胺基、C₁₋₄烷胺基及C₂₋₈二烷胺基。

在一些具體實施例中，Y為C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔
 基、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{-(C}_{3-10}\text{次環烷基)-}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{-(次芳}$
 $\text{基)-}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{-(C}_{1-10}\text{次雜環烷基)-}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{-(次雜芳基)-}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 、
 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ 或 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ ，其
 中該C₁₋₈次烷基、C₂₋₈次烯基、C₂₋₈次炔基、次環烷基、次芳基、次
 雜環烷基或次雜芳基係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選
 自鹵基、OH、CN、胺基、C₁₋₄烷胺基及C₂₋₈二烷胺基。

在一些具體實施例中，p為0。

在一些具體實施例中，p為1。

在一些具體實施例中，p為2。

在一些具體實施例中，q為0。

在一些具體實施例中，q為1。

在一些具體實施例中，q為2。

在一些具體實施例中，p與q之一為0，而p與q之另一個為1、2或3。

在一些具體實施例中，Z為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C₁₋₆烷基))R^b及S(O)₂NR^cR^d，其中該C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基係視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C₁₋₆烷基))R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

$C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些具體實施例中，Z為芳基或雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基或雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基或5-或6-員雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基或5-或6-員雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、

OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基，視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基，視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為環烷基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為環烷基或雜環烷基，各視情況被1、2、

3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

在一些具體實施例中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基或雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為芳基或雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、

$S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些具體實施例中，Z為苯基或5-或6-員雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基或5-或6-員雜芳基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基，視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為苯基，視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為環烷基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為環烷基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及S(O)₂NR^cR^d。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b及S(O)₂R^b。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b及S(O)₂R^b。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b及S(O)₂R^b。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄經烷基、C₁₋₄氰基烷基、C_y¹、CN、NO₂、OR^a、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b及S(O)₂R^b。

在一些具體實施例中，Z係被至少一個取代基取代，包括至少一個CN基團。

在一些具體實施例中，Z為C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各被至少一個CN或C₁₋₄氰基烷基取代，且視情況被1、2、3、4或5個其他取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄經烷基、

C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些具體實施例中， Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，各被至少一個 CN 或 C_{1-4} 氰基烷基取代，且視情況被 1、2、3、4 或 5 個其他取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些具體實施例中，其中 $-(Y)_n-Z$ 部份基團係與 i) 該部份基團所連接之 A^2 ，ii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 ，及 iii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 所連接之 C 或 N 原子一起採用，以形成 4-至 20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，經稠合至藉由 A^1 、 A^2 、 U 、 T 及 V 所形成之 5-員環，其中該 4-至 20-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環係視情況被 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 $-(W)_m-Q$ 之取代基取代。

在一些具體實施例中，其中 $-(Y)_n-Z$ 部份基團係與 i) 該部份基團所連接之 A^2 ，ii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 ，及 iii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 所連接之 C 或 N 原子一起採用，以形成 4-至 8-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，經稠合至藉由 A^1 、 A^2 、 U 、 T 及 V 所形成之 5-員環，其中該 4-至 8-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環係視情況被 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 $-(W)_m-Q$ 之取代基取代。

在一些具體實施例中， $-(Y)_n-Z$ 部份基團係與 i) 該部份基團所連接之 A^2 ，ii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 ，及 iii) 無論是 T 或 V 之 R^5 或 R^6 所連接之

C或N原子一起採用，以形成6-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，經稠合至藉由A¹、A²、U、T及V所形成之5-員環，其中該6-員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、CN、NO₂、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1、2或3個CN取代。

在一些具體實施例中，Cy¹與Cy²係獨立選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，各視情況被1、2、3、4或5個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羧烷基、C₁₋₄氰基烷基、CN、NO₂、OR^{a''}、SR^{a''}、C(O)R^{b''}、C(O)NR^{c''}R^{d''}、C(O)OR^{a''}、OC(O)R^{b''}、OC(O)NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}C(O)R^{b''}、NR^{c''}C(O)OR^{a''}、S(O)R^{b''}、S(O)NR^{c''}R^{d''}、S(O)₂R^{b''}及S(O)₂NR^{c''}R^{d''}。

在一些具體實施例中，Cy¹與Cy²係獨立選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，各視情況被1、2、3、4或5個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a''}、SR^{a''}、C(O)R^{b''}、C(O)NR^{c''}R^{d''}、C(O)OR^{a''}、OC(O)R^{b''}、OC(O)NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}C(O)R^{b''}、NR^{c''}C(O)OR^{a''}、S(O)R^{b''}、S(O)NR^{c''}R^{d''}、S(O)₂R^{b''}及S(O)₂NR^{c''}R^{d''}。

在一些具體實施例中，Cy¹與Cy²係獨立選自環烷基與雜環烷基，各視情況被1、2、3、4或5個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a''}、SR^{a''}、C(O)R^{b''}、C(O)NR^{c''}R^{d''}、C(O)OR^{a''}、OC(O)R^{b''}、OC(O)NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}C(O)R^{b''}、NR^{c''}C(O)OR^{a''}、S(O)R^{b''}、S(O)NR^{c''}R^{d''}、S(O)₂R^{b''}及S(O)₂NR^{c''}R^{d''}。

在一些具體實施例中，Cy¹與Cy²係獨立選自環烷基，視情況被1、

2、3、4或5個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a''}、SR^{a''}、C(O)R^{b''}、C(O)NR^{c''}R^{d''}、C(O)OR^{a''}、OC(O)R^{b''}、OC(O)NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}R^{d''}、NR^{c''}C(O)R^{b''}、NR^{c''}C(O)OR^{a''}、S(O)R^{b''}、S(O)NR^{c''}R^{d''}、S(O)₂R^{b''}及S(O)₂NR^{c''}R^{d''}。

在一些具體實施例中，R¹、R²、R³及R⁴係獨立選自H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、C(O)R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁷OC(O)R⁸、OC(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR⁹C(O)R⁸、NR^cC(O)OR⁷、S(O)R⁸、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁸及S(O)₂NR⁹R¹⁰。

在一些具體實施例中，R¹、R²、R³及R⁴係獨立選自H、鹵基及C₁₋₄烷基。

在一些具體實施例中，R¹、R²、R³及R⁴各為H。

在一些具體實施例中，R¹為H、鹵基或C₁₋₄烷基。

在一些具體實施例中，R⁵為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、C(O)R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁷、OC(O)R⁸、OC(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR⁹C(O)R⁸、NR⁹C(O)OR⁷、S(O)R⁸、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁸或S(O)₂NR⁹R¹⁰。

在一些具體實施例中，R⁵為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基硫基、CN或NR⁹R¹⁰。

在一些具體實施例中，R⁵為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、CN或NR⁹R¹⁰。

在一些具體實施例中，R⁵為H。

在一些具體實施例中，R⁶為H或C₁₋₄烷基。

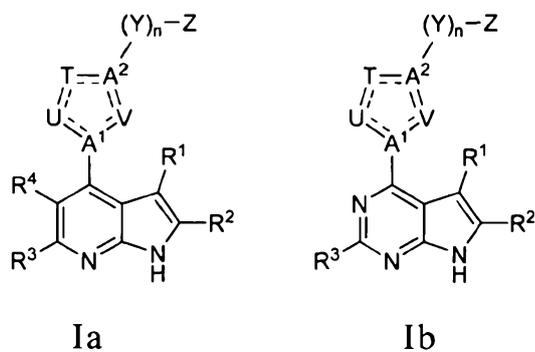
在一些具體實施例中， R^6 為H。

在一些具體實施例中， R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6}\text{烷基}))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基係視情況被1、2、3、4、5或6個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6}\text{烷基}))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

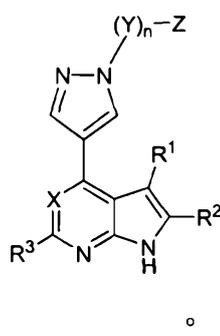
在一些具體實施例中， R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自H、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、SCN、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基。

在一些具體實施例中， R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自H、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基。

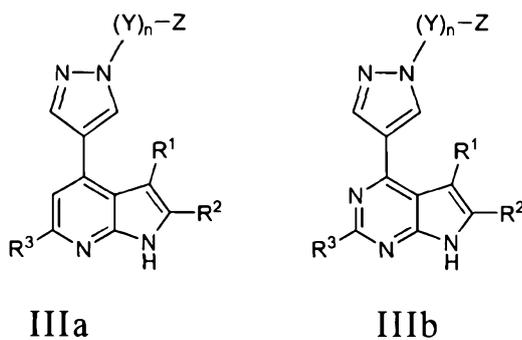
在一些具體實施例中，化合物具有式Ia或Ib：



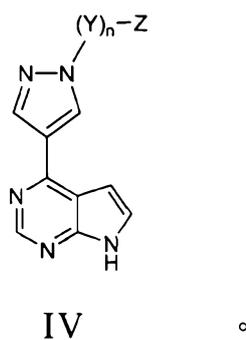
在一些具體實施例中，化合物具有式II：



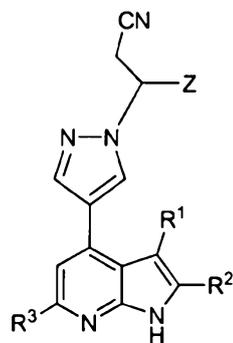
在一些具體實施例中，化合物具有式IIIa或IIIb：



在一些具體實施例中，化合物具有式IV：

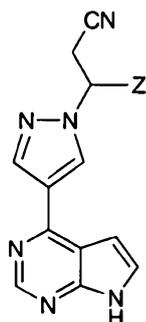


在一些具體實施例中，化合物具有式Va：



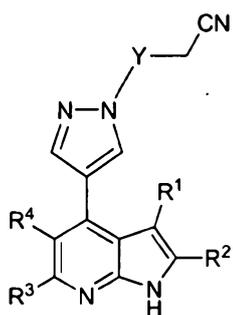
Va

在一些具體實施例中，化合物具有式Vb：



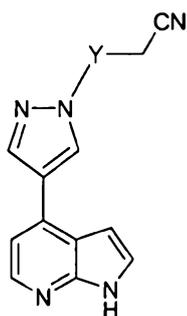
Vb

在一些具體實施例中，化合物具有式VIa：



VIa

在一些具體實施例中，化合物具有式VIb：



VIb

於本專利說明書中之不同位置，本發明化合物之取代基係以組群或範圍揭示。明確意欲涵蓋的是，本發明包含此種組群與範圍之成員之每一個及各個別亞組合。例如，"C₁₋₆烷基"一詞，係明確地意欲個別地揭示甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及C₆烷基。

進一步明瞭的是，本發明之某些特徵，為清楚起見，其係描述於個別具體實施例之內文中，其亦可與單一具體實施例合併提供。反之，本發明之各種特徵，為簡言起見，其係描述於單一具體實施例之內文中，其亦可個別地或在任何適當亞組合中提供。

於本專利說明書中之不同位置，係描述連結取代基。特別意欲的是，各連結取代基係包括連結取代基之向前與向後兩種形式。例如，-NR(CR'R'')_n-包括NR(CR'R'')_n與-(CR'R'')_nNR-兩者。在該結構明顯地需要連結基團之情況下，應明瞭對該基團所列示之Markush變數係為連結基團。例如，若該結構需要連結基團，且對該變數之Markush基團定義列出"烷基"或"芳基"，則應明瞭的是，該"烷基"或"芳基"係個別表示連結次烷基或次芳基。

"n-員"一詞，其中n為整數，典型上係描述在部份基團中可形成環之原子數，其中可形成環之原子數為n。例如，六氫吡啶基為6-員雜環烷基環之實例，而1,2,3,4-四氫-萘為10-員環烷基之實例。

於本文中使用的"烷基"一詞，係意欲指稱直鏈狀或分枝狀之飽和烴基。舉例之烷基包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正-丙基與異丙基)、丁基(例如正-丁基、異丁基、第三-丁基)、戊基(例如正-戊基、異戊基、新戊基)等。烷基可含有1至約20個、2至約20個、1至約10個、1至約8個、1至約6個、1至約4個或1至約3個碳原子。連結烷基係於本文中稱為"次烷基"。

於本文中使用的"烯基"，係指具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。舉例之烯基包括乙烯基、丙烯基、環己烯基等。連結烯基係於本文中稱

為"次烯基"。

於本文中使用之"炔基"，係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。舉例之炔基包括乙炔基、丙炔基等。連結炔基係於本文中稱為"次炔基"。

於本文中使用之"鹵烷基"，係指具有一或多個鹵素取代基之烷基。舉例之鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 等。

於本文中使用之"鹵基硫基"係指具有一或多個鹵素取代基之硫基。舉例之鹵基硫基包括五鹵基硫基，譬如 SF_5 。

於本文中使用之"芳基"，係指單環狀或多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)芳族烴類，例如苯基、萘基、蔥基、菲基、氫蒽基、蒽基等。於一些具體實施例中，芳基具有6至約20個碳原子。連結芳基係於本文中稱為"次芳基"。

於本文中使用之"環烷基"，係指非芳族環狀烴類，包括環化之烷基、烯基及炔基。環烷基可包括單-或多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)基團與螺環。環烷基之可形成環之碳原子可視情況被酮基或硫基取代。環烷基亦包括亞環烷基。舉例之環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、正苄基、正辛基、正吡基、金鋼烷基等。亦被包含在環烷基之定義中者為具有一或多個芳族環，而經稠合(意即具有一個共用之鍵結)至環烷基環之部份基團，例如戊烷、戊烯、己烷等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基，可連接經過任何可形成環之原子，包括稠合芳族環之可形成環之原子。連結環烷基係於本文中稱為"次環烷基"。

於本文中使用之"雜芳基"，係指具有至少一個雜原子環員譬如硫、氧或氮之芳族雜環。雜芳基包括單環狀與多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)系統。雜芳基之實例包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三吡基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑

基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異嘧啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氫吡啶基等。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，為約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜芳基含有3至約14個，4至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約4個，1至約3或1至2個雜原子。連結雜芳基係於本文中稱為"次雜芳基"。

於本文中使用之"雜環烷基"，係指非芳族雜環，包括環化之烷基、烯基及炔基，其中一或多個可形成環之碳原子係被雜原子置換，譬如O、N或S原子。雜環烷基包括單環狀與多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)系統以及螺環。舉例之"雜環烷基"包括嗎福啉基、硫代嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧伍園烯、苯并-1,4-二氧陸園、六氫吡啶基、四氫吡咯基、異四氫嘧啶基、異噻唑啉基、四氫吡唑基、四氫嘧啶基、噻唑啉基、四氫咪唑基等。雜環烷基之可形成環之碳原子與雜原子可視情況被酮基或硫基取代。亦被包含在雜環烷基之定義中者為具有一或多個芳族環，而經稠合(意即具有一個共用之鍵結)至非芳族雜環之部份基團，例如雜環之鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基及苯并衍生物。雜環烷基可經過可形成環之碳原子或可形成環之雜原子連接。含有稠合芳族環之雜環烷基可連接經過任何可形成環之原子，包括稠合芳族環之可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，為約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有3至約14個，4至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約4個，1至約3個，或1至2個雜原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至3個雙

或參鍵。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至2個雙或參鍵。連結雜環烷基係於本文中稱為"次雜環烷基"。

於本文中使用之"鹵基"或"鹵素"，包括氟基、氯基、溴基及碘基。

於本文中使用之"芳烷基"，係指被芳基取代之烷基，而"環烷基烷基"係指被環烷基取代之烷基。舉例之芳烷基為苄基。

於本文中使用之"雜芳烷基"係指被雜芳基取代之烷基，而"雜環烷基烷基"係指被雜環烷基取代之烷基。

於本文中使用之"胺基"係指 NH_2 。

於本文中使用之"烷胺基"係指被烷基取代之胺基。

於本文中使用之"二烷胺基"係指被兩個烷基取代之胺基。

於本文中使用之"羥基烷基"係指被羥基取代之烷基。

於本文中使用之"氰基烷基"係指被氰基取代之烷基。若碳計數在此術語之前，則氰基之碳典型上並未被計數。例如，氰基甲基係於此處被視為 C_1 氰基烷基。

本文中所述之化合物可為不對稱(例如具有一或多個立體中心)。所有立體異構物，譬如對掌異構物與非對映異構物，均意欲被涵蓋，除非另有指出。含有經不對稱取代碳原子之本發明化合物，可以光學活性或外消旋形式單離。關於如何自光學活性起始物質製備光學活性形式之方法，係為此項技藝中所已知，譬如藉由外消旋混合物之解析，或藉由立體選擇性合成。烯烴、 $\text{C}=\text{N}$ 雙鍵等之許多幾何異構物，亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此種安定異構物均意欲被涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式與反式幾何異構物係經描述，且可以異構物之混合物或以個別異構形式單離。

化合物之外消旋混合物之解析，可藉許多此項技藝中已知之任何方法進行。實例方法包括分級再結晶作用，使用對掌性解析酸，其係為光學活性、可形成鹽之有機酸。分級再結晶方法之適當解析劑為例

如光學活性酸，譬如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苯乙醇酸、蘋果酸、乳酸之D與L形式，或各種光學活性樟腦磺酸，譬如 β -樟腦磺酸。適用於分級結晶方法之其他解析劑，包括 α -甲基苄胺(例如S與R形式或非對映異構上純形式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷等之立體異構物上純形式。

外消旋混合物之解析亦可在以光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)裝填之管柱上，藉由溶離進行。適當溶離溶劑組成可由熟諳此藝者測定。

本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由於單鍵與相鄰雙鍵之交換，伴隨著質子之共同潛移所造成。互變異構形式包括質子移變互變異構物，其係為異構質子化狀態，具有相同實驗式與總電荷。質子移變互變異構物之實例包括酮-烯醇、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對，及環形式，其中質子可佔據雜環系統之兩個或多個位置，例如1H-與3H-咪唑、1H-, 2H-及4H-1,2,4-三唑、1H-與2H-異吡啶及1H-與2H-吡啶。互變異構形式可呈平衡，或藉由適當取代，於立體上閉鎖成一種形式。

本發明化合物進一步包括水合物與溶劑合物，以及無水與未經溶劑化合形式。

本發明化合物亦可包含出現在中間物或最後化合物中之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。例如氫之同位素係包括氕與氘。

在一些具體實施例中，本發明化合物及其鹽係實質上經單離。所謂"實質上經單離"係意指化合物係至少部份或實質上自其在其中形成或偵測之環境中分離。部份分離可包括例如富含本發明化合物之組合物。實質分離可包括含有至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少

約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%重量比之本發明化合物或其鹽之組合物。單離化合物及其鹽之方法係為此項技藝中所例行。

於本文中使用了之"環境溫度"與"室溫"措辭，係為此項技藝中所明瞭，且一般係指溫度，例如反應溫度，其係為大約其中進行反應之室內之溫度，例如約20°C至約30°C之溫度。

於本文中採用之"藥學上可接受"之措辭，係指此等化合物、物質、組合物及/或劑型，其係在安全可靠醫療判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸，而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。

本發明亦包括本文中所述化合物之藥學上可接受之鹽。於本文中使用了之"藥學上可接受之鹽"，係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係經由使存在之酸或鹼部份基團轉化成其鹽形式而被改質。藥學上可接受鹽之實例，包括但不限於鹼性殘基譬如胺類之磺酸或有機酸鹽；酸性殘基譬如羧酸類之鹼或有機鹽等。本發明之藥學上可接受鹽係包括例如自無毒性無機或有機酸類形成之母體化合物之習用無毒性鹽。本發明之藥學上可接受鹽可自含有鹼性或酸性部份基團之母體化合物，藉習用化學方法合成而得。一般而言，此種鹽可經由使此等化合物之自由態酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中，或在此兩者之混合物中反應而製成；一般而言，非水性媒質為較佳，例如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈(MeCN)。適當鹽之清單可參閱*Remington氏醫藥科學*，第17版，Mack出版公司，Easton, Pa., 1985，第1418頁，與*醫藥科學期刊*66, 2 (1977)，其每一件均以其全文併於本文供參考。

本發明亦包括本文中所述化合物之前體藥物。於本文中使用了之"前體藥物"，係指任何共價結合之載劑，其在投予哺乳動物病患時，會

釋出活性母體藥物。前體藥物可經由使存在於化合物中之官能基改質而製成，其方式係致使改質物無論是在例行操作中或在活體內，被分裂成母體化合物。前體藥物包括其中羥基、胺基、氫硫基或羧基係結合至任何基團之化合物，當被投予哺乳動物病患時，其會分裂以個別形成自由態羥基、胺基、氫硫基或羧基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中醇與胺官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物。前體藥物之製備與利用係討論於T. Higuchi與V. Stella, "作為新穎傳輸系統之前體藥物" A.C.S.論集系列第14卷，與在藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987中，此兩者均據此以其全文併於本文供參考。

合成

本發明化合物，包括其鹽，可使用已知有機合成技術製成，且可根據多種可能合成途徑之任一種合成。

製備本發明化合物之反應，可在適當溶劑中進行，其可容易地由熟諳有機合成技藝者選擇。適當溶劑可在進行反應之溫度下，與起始物質(反應物)、中間物或產物為實質上無反應性，例如可涵蓋從溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度範圍之溫度。特定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。依特定反應步驟而定，供特定反應步驟用之適當溶劑可由熟練技師選擇。

本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護與去除保護。保護與去除保護之需要，及適當保護基之選擇，可容易地由熟諳此藝者決定。保護基之化學可參閱例如T.W. Green與P.G.M. Wuts, *有機合成上之保護基*, 第3版, Wiley & Sons公司, New York (1999), 其係以全文併於本文供參考。

反應可根據此項技藝中已知之任何適當方法監測。例如，產物形成可藉由光譜方式監測，譬如核磁共振光譜學(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外線

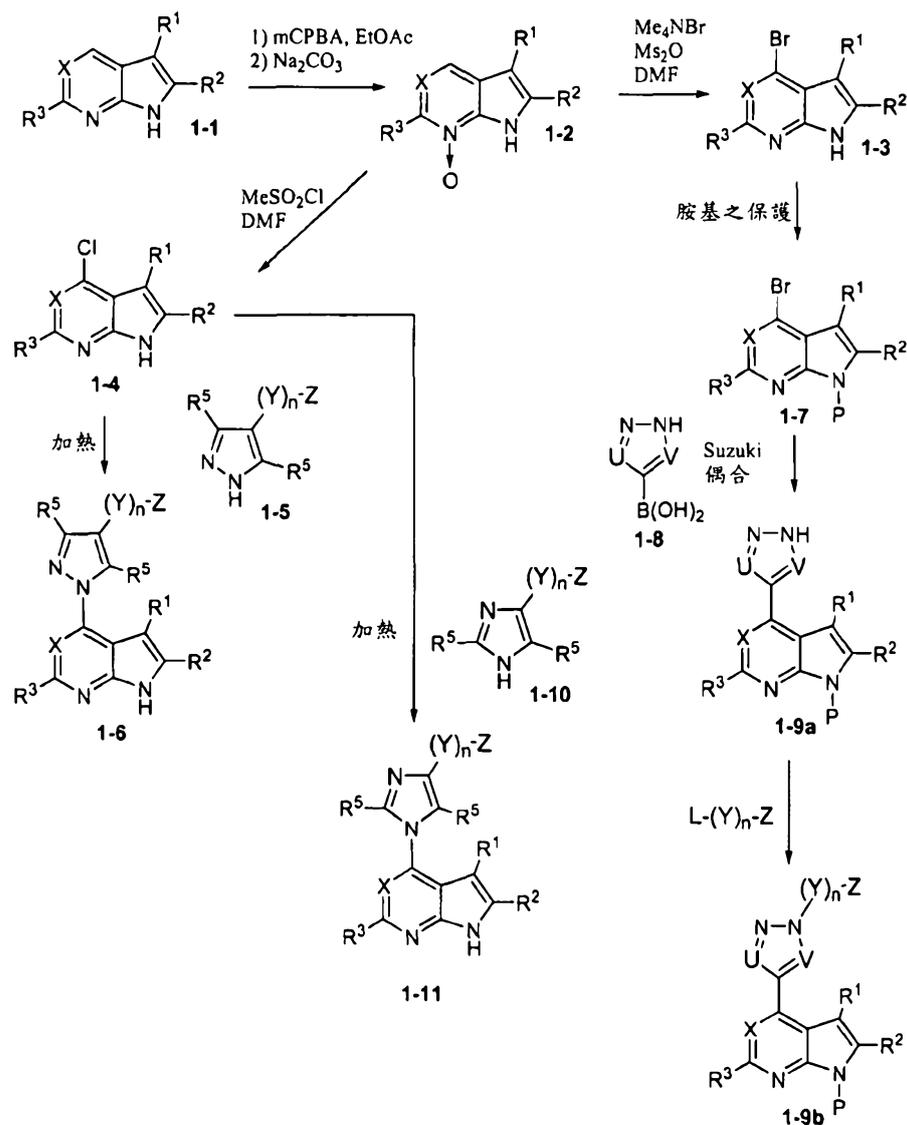
光譜學、分光光度測定法(例如UV-可見光)或質量光譜學，或藉層析，譬如高性能液相層析(HPLC)或薄層層析。

本發明化合物可根據文獻上已知之許多製備途徑製成。關於製備本發明化合物之舉例合成方法係提供於下文圖式中。

如圖式1中所示，含吡啶之核心**1-9**與**1-6**可以吡咯并[2,3-b]吡啶或吡咯并[2,3-b]嘧啶**1-1**開始而合成。化合物**1-1**可利用氧化劑譬如m-CPBA，轉化成活性物種，譬如N-氧化物類似物(**1-2**)。N-氧化物**1-2**可以鹵化劑，譬如溴化四甲基銨與甲烷磺酸酐之組合鹵化，以形成4-鹵基化合物**1-3**，譬如4-溴基化合物，而同時使N-氧化物還原。化合物**1-3**之胺基可藉由適當胺保護基保護，而得經保護之化合物**1-7**，其係接著與硼酸**1-8**進行Suzuki偶合，而得含吡啶之核心**1-9a**，其可進一步與試劑L-(Y)_n-Z (其中L為脫離基)反應，獲得本發明化合物**1-9b**。或者，N-氧化物**1-2**可以鹵化劑譬如MeSO₂Cl鹵化，以形成4-鹵基化合物**1-4**，譬如4-氯基化合物，而同時使N-氧化物還原。4-鹵基化合物**1-4**可在適當條件下，譬如加熱，而被偶合至經溴取代之吡啶化合物**1-5**，以獲得含吡啶之核心**1-6**，其可含有一些適用於進一步化學改質之官能基，譬如溴基或氰基。

同樣地，咪啶核心**1-11**可經由使4-鹵基化合物**1-4**在適當條件下，譬如加熱，偶合至咪啶衍生物**1-10**而合成，以獲得含咪啶之核心**1-11**，其可含有一些適用於進一步化學改質之官能基，譬如溴基或氰基。

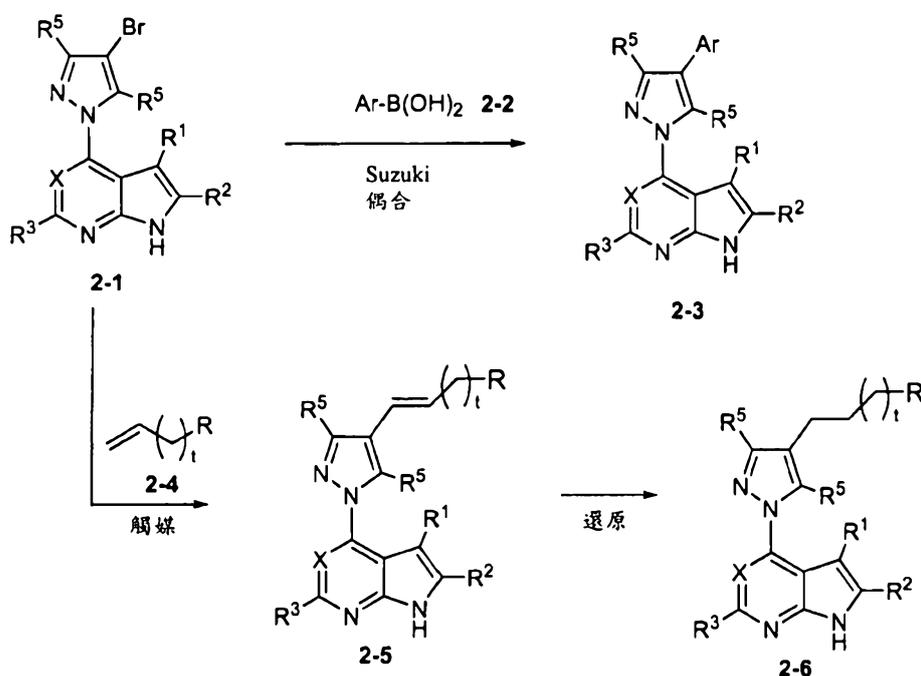
圖式1



如圖式2中所示，含吡唑之核心**2-3**、**2-5**及**2-6**可以經溴取代之吡唑衍生物**2-1** (在圖式1中之化合物**1-6**，其中 R^5 之一為Br)開始而合成。經溴取代之吡唑衍生物**2-1**可使用Suzuki偶合，而被偶合至含硼之芳族物種，譬如芳族硼酸**2-2**，其中Ar為芳基或雜芳基，其每一個可視情況被一或多個取代基取代，譬如烷基、芳基、CN、硝基、烷氧基等。或者，含烯烴或炔烴之化合物，譬如含烯烴之**2-5**，可經由使經溴取代之吡唑衍生物**2-1**，於金屬觸媒譬如雙(三苯基膦)氯化鈣(II)存在下，偶合至不飽和化合物譬如烯烴**2-4**而獲得，其中t可為0、1、2等；而R可為取代

基，譬如烷基、芳基、CN、硝基、烷氧基等。化合物**2-5**之烯烴基團可藉由氫化作用還原，而得其相應之化合物**2-6**。

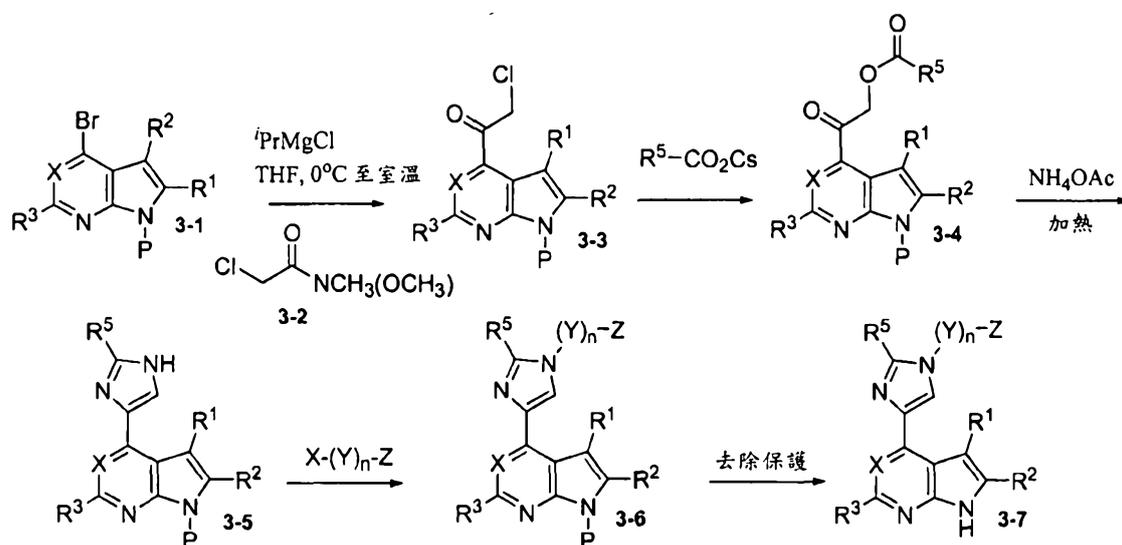
圖式2



如圖式3中所示，含咪唑之核心**3-7**可以N-保護之4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶或N-保護之4-溴-吡咯并[2,3-b]嘧啶**3-1**開始而合成，其中P為適當胺保護基，譬如{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}(SEM)。化合物**3-1**可與Grignard試劑譬如異丙基氯化鎂反應，經過離子交換，以產生芳族陰離子。含氯基乙醯基之化合物，譬如2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺**3-2**之隨後添加至該陰離子，典型上將獲得氯基乙醯基衍生物**3-3**。衍生物**3-3**可與有機酸鹽譬如銫鹽 $\text{R}^5\text{CO}_2\text{Cs}$ 反應，而得化合物**3-4**。於適當氮來源譬如醋酸銨存在下，化合物**3-4**可與氨，在適當條件下，譬如於高溫下反應，以形成化合物**3-5**之咪唑環。咪唑衍生物**3-5**之自由態胺氮可進行進一步改質，譬如與化合物 $\text{X-(Y)}_n\text{-Z}$ 反應，其中X為脫離基，譬如氯基、溴基或碘基，以獲得化合物**3-6**。化合物**3-6**之保護基可根據保護基之性質，經由適當方法移除，而產生化合物**3-7**。應

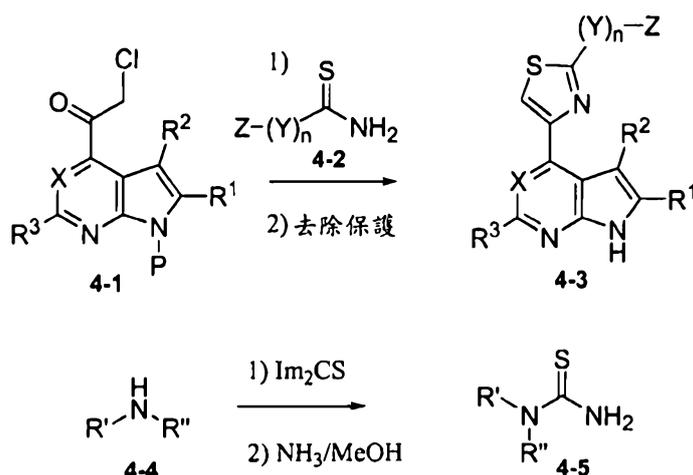
注意的是，若有官能基存在於R、R⁵及-(Y)_n-Z基團中，則可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被進一步還原成醇，其依次可被進一步改質。熟諳此藝者將明瞭適當之進一步改質。

圖式3



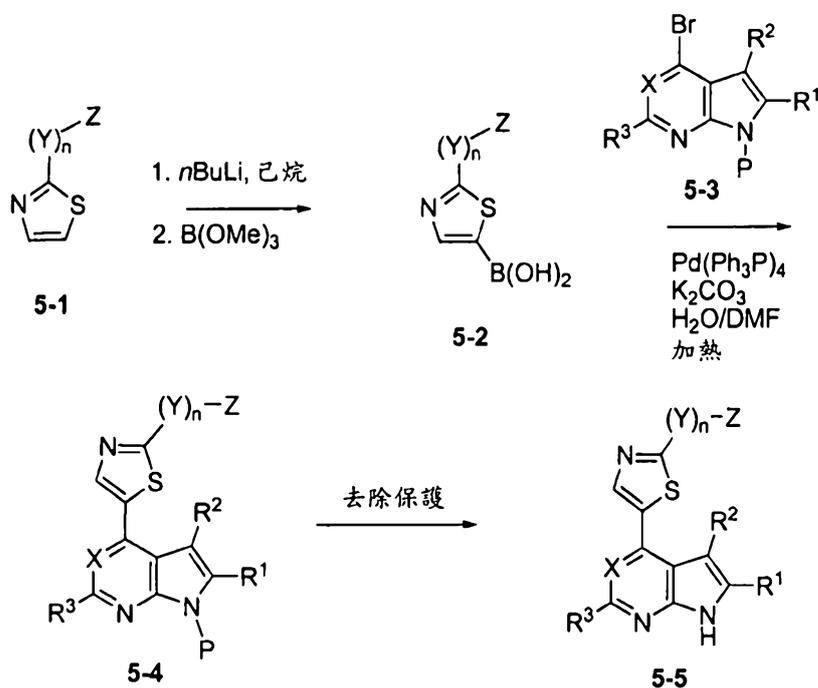
如圖式4中所示，含噻唑之核心4-3可以N-保護之氨基乙醯基衍生物4-1開始而合成，其中P為適當胺保護基，譬如SEM。化合物4-1可與硫醯胺4-2反應，以形成噻唑環，接著，藉由移除P基團，使吡咯環之胺氮去除保護，而得化合物4-3。使用於製備噻唑化合物4-3之各種硫脲4-5 (相當於化合物4-2，其中-(Y)_n-Z為NR'R''；而R'與R''為H、烷基、芳基或其類似物；或R'與R''和彼等所連接之N原子一起形成雜環烷基) 可製自二級胺4-4。二級胺4-4可與1,1'-硫代羰基二咪唑反應；且所形成之中間物可進一步與氨反應，而得硫脲4-5。

圖式4



如圖式5中所示，含噻唑之核心5-5可以噻唑化合物5-1開始而合成。化合物5-1可與烷基金屬，譬如正-丁基鋰，經由離子交換而反應，以當場產生芳族陰離子。硼酸三甲酯之隨後添加，接著水解，典型上將獲得硼酸5-2。硼酸5-2可與N-保護之4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶或N-保護之4-溴-吡咯并[2,3-b]嘧啶5-3進行Suzuki偶合，其中P為適當胺保護基，譬如SEM。偶合產物5-4之保護基P可根據保護基之性質，經由適當方法移除，而產生本發明化合物5-5。

圖式5

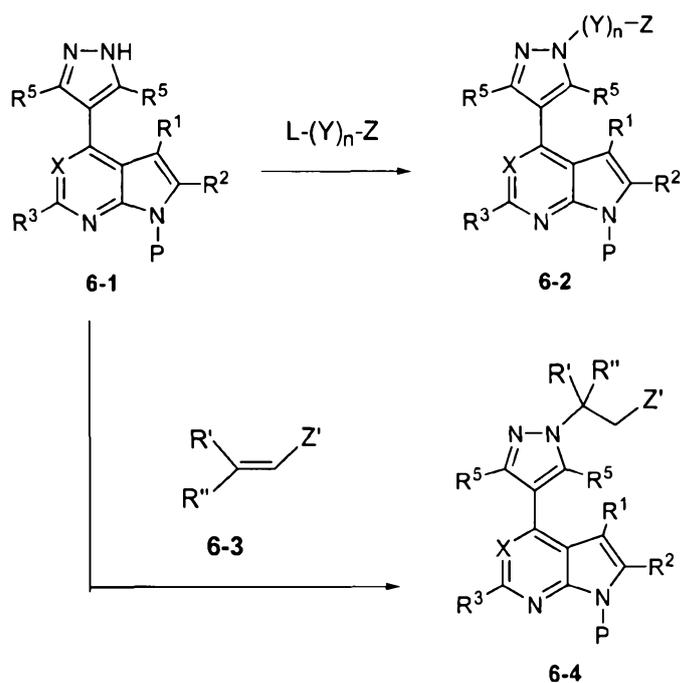


如圖式6中所示，含吡啶之化合物**6-1**可進一步藉由在吡啶NH基團上以適當試劑取代而被改質。例如，化合物**6-1**，其中P為適當胺保護基，譬如SEM，可與 $L-(Y)_n-Z$ 反應，其中L表示脫離基，譬如鹵基、三氟甲烷磺酸鹽或其類似物，在鹼性狀態下，獲得化合物**6-2**。若有一些官能基存在於Y及/或Z基團中，則可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被進一步還原成醇。熟諳此藝者將明瞭若適當可進一步改質。

此外，化合物**6-1**可與烯烴**6-3** (其中R'與R''可為H、烷基、環烷基等；而Z'可為拉電子基，譬如酯或CN)反應，而得化合物**6-4**。再者，取代可在烯烴**6-3**上，於 α -位(對Z'之 α 位)處施行，以產生產物**6-4**之經取代衍生物(參閱，例如實例68)。

化合物**6-2**與**6-4**可根據所使用保護基之性質，藉由適當方法去除保護，而得其相應之經去除保護相對物。

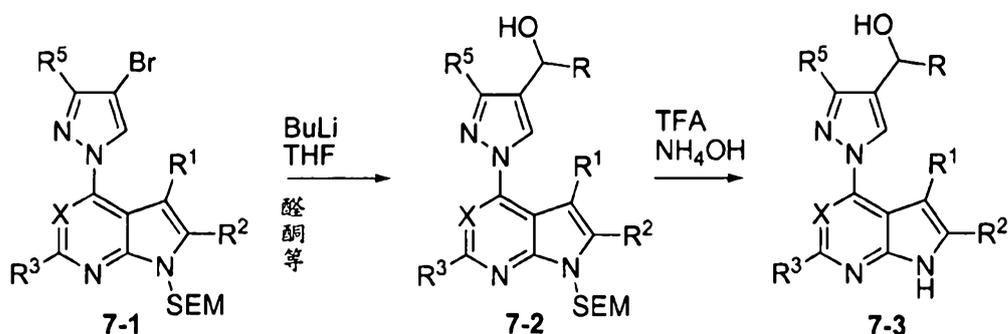
圖式6



如圖式7中所示，含溴基吡啶之化合物**7-1**可進一步經由以試劑例

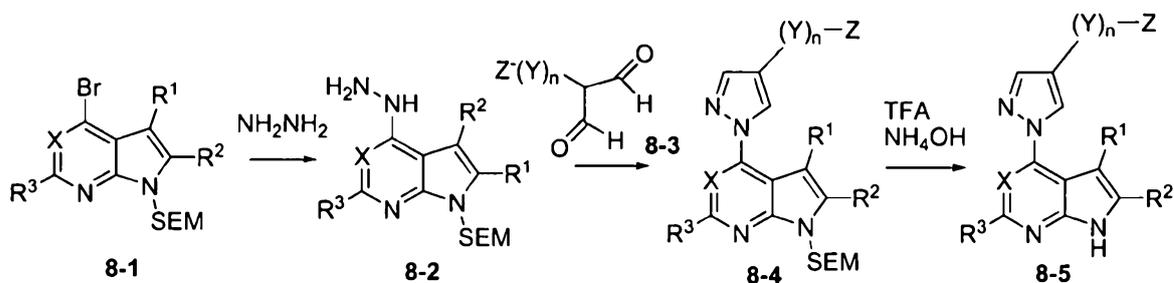
如丁基鋰進行金屬取代，且與親電子劑例如醛類反應而被改質，以獲得含醇化合物**7-2**，可使其去除保護，而產生具有式**7-3**之本發明化合物。熟諳此藝者將明瞭在適當情況下之進一步改質。

圖式7



如圖式8中所示，含吡啶之化合物**8-4**與**8-5**可以下述方式製成，N-保護之溴基化合物**8-1**與肼，在適當溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中之反應，獲得肼中間物**8-2**。使肼基中間物**8-2**與經適當取代之1,3-雙醛例如**8-3**反應，獲得含吡啶之化合物**8-4**。若有一些官能基存在於Y及/或Z基團中，則可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被進一步還原成醇。熟諳此藝者將明瞭進一步可能之改質。

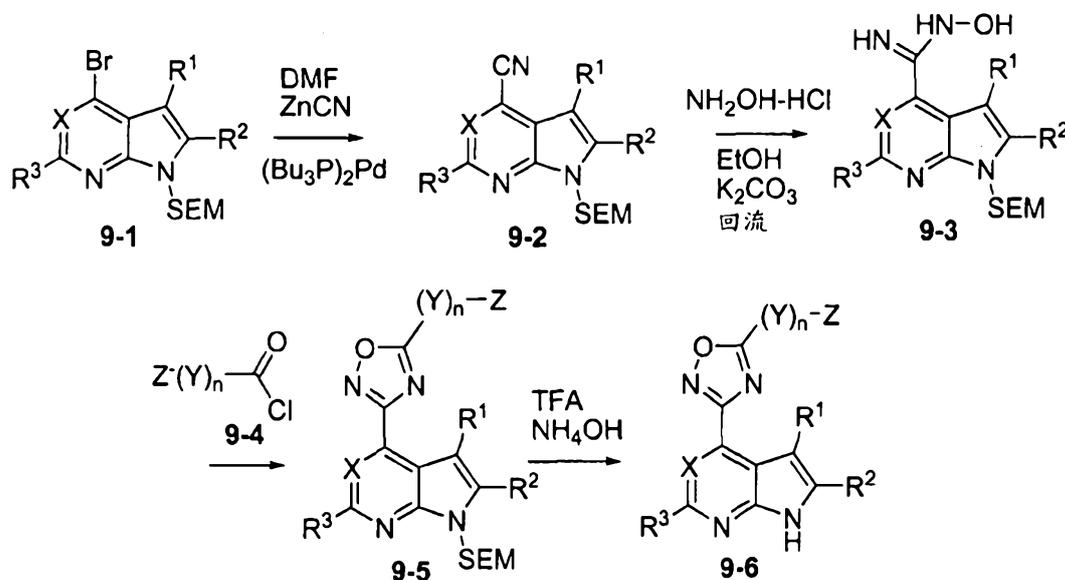
圖式8



如圖式9中所示，1,2,4-嘔二啶化合物**9-6**可製自N-保護之溴基化合物**9-1**，其方式是以氰化鋅，在DMF中，於觸媒例如雙(三丁基)鈰存在下處理，而得N-保護之氰基化合物**9-2**。N-羥基羧醯亞胺醯胺化合物**9-3**

可經由將N-保護之氰基化合物**9-2**與脛胺鹽酸鹽，在適當溶劑例如乙醇中，與鹼例如碳酸鉀，在溫度低於溶劑沸點下一起加熱而製成。N-保護之1,2,4-咪唑化合物可經由將N-脛基羧醯亞胺醯胺化合物**9-3**以經適當取代之氯化醯化合物**9-4**，於溶劑例如吡啶中，在足以完成閉環作用之溫度下處理而製成。若有一些官能基存在於Y及/或Z基團中，則可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被進一步還原成醇。熟諳此藝者將明瞭在適當情況下之進一步改質。

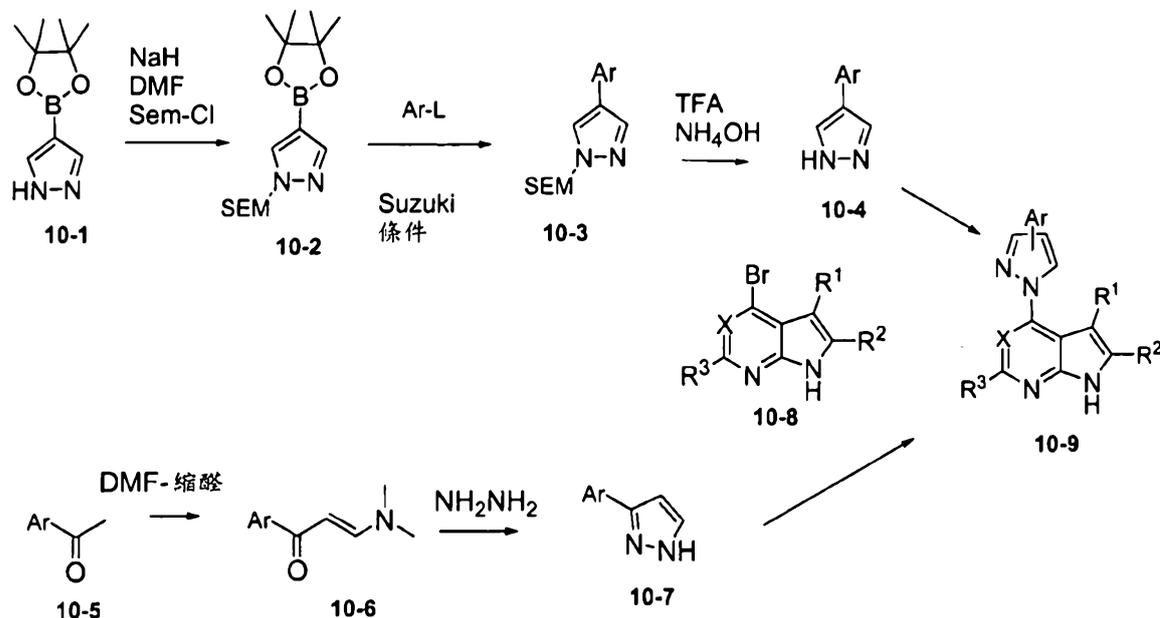
圖式9



如圖式10中所示，3-與4-芳基吡唑并化合物**10-9**可經由個別之3-芳基吡唑并化合物**10-4**或4-芳基吡唑并化合物**10-7**與經適當取代之溴基化合物**10-8**按前文所述之反應而製成。3-芳基吡唑并化合物**10-4**可經由使含有鹵素例如溴基或三氟甲烷磺酸鹽之經適當取代芳基，與N-保護之二脛基硼烷或二脛基硼烷酯吡唑化合物**10-2**，在文獻上已知之類似Suzuki條件下反應而製成。**10-3**之N-保護基可藉由前文所述與文獻上已知關於移除基團例如SEM之條件而被移除。

4-芳基吡唑并化合物**10-7**可經由使經適當取代之苯乙酮化合物**10-5**與DMF縮醛，在DMF中，於高溫下反應而製成，獲得二甲胺基化合物**10-6**。4-芳基吡唑并化合物**10-7**可經由將二甲胺基化合物**10-6**以肼，在溶劑譬如乙醇中處理而製成。

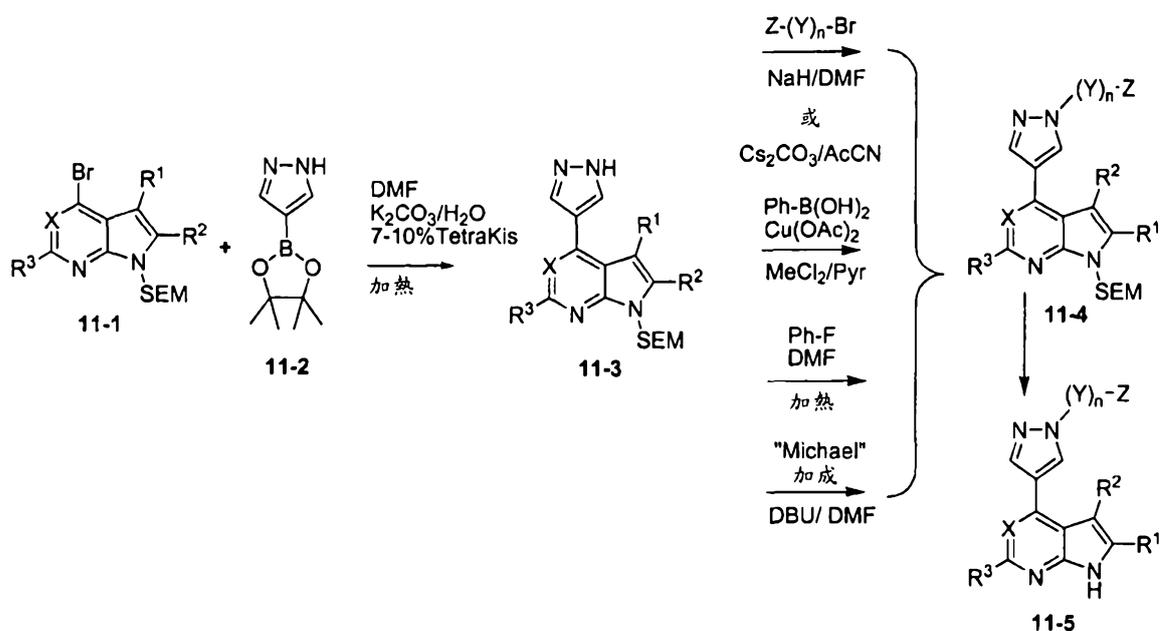
圖式10



如圖式11中所示，經取代之吡唑化合物**11-5**可藉由多種方法，譬如經由在前文所述之條件下，自化合物**11-4**移除保護基例如SEM而製成。例如，經取代吡唑之N-保護化合物**11-4**可經由中間物吡唑N-保護之化合物**11-3**與經適當取代之烷基鹵化物、苄基鹵化物、烷基磺酸鹽(例如甲烷磺酸鹽或甲苯磺酸鹽)或其他適當脫離基L，在適當溶劑譬如MeCN、DMF或四氫呋喃(THF)中，於鹼譬如氫化鈉或碳酸鈉存在下反應而製成。N-芳基吡唑**11-4** (其中Y為芳族)可經由使中間物吡唑**11-3**與經適當取代之芳基二羥基硼烷，在溶劑譬如二氯甲烷(DCM)中，使用醋酸銅與吡啶，進行反應而製成。或者，N-芳基吡唑**11-4** (其中Y為芳族)可經由使中間物吡唑**11-3**與經適當取代之芳基氟化物，在溶劑譬如DMF中，於高溫下反應而製成。或者，經取代之吡唑化合物**11-4** (其中

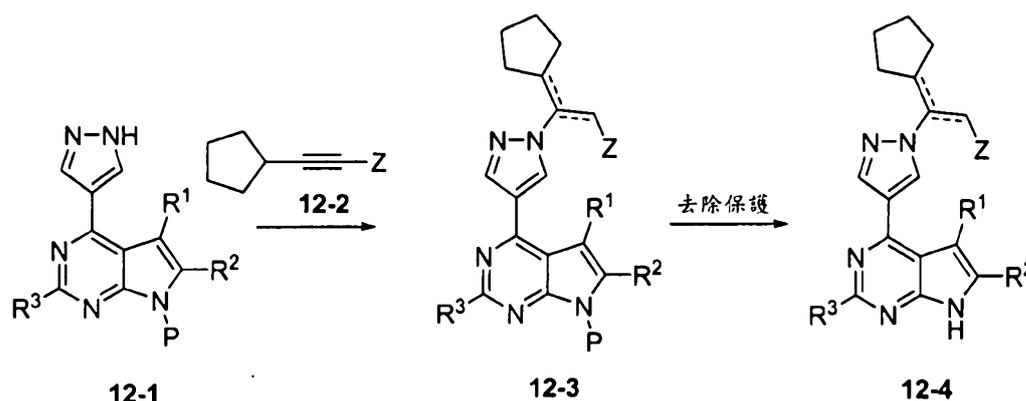
Z為譬如腓或酯之基團，而Y為至少兩個碳)可經由中間物吡啶**11-3**與經適當取代之丙烯酸酯、丙烯腈或其他似Michael接受劑，在溶劑譬如DMF中，於鹼存在下，譬如1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或三乙胺(TEA)，及在溫度低於溶劑之沸點下反應而製成。若有一些官能基存在於Y及/或Z基團中，則可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被進一步還原成醇。熟諳此藝者將明瞭若適當可進一步改質。

圖式11



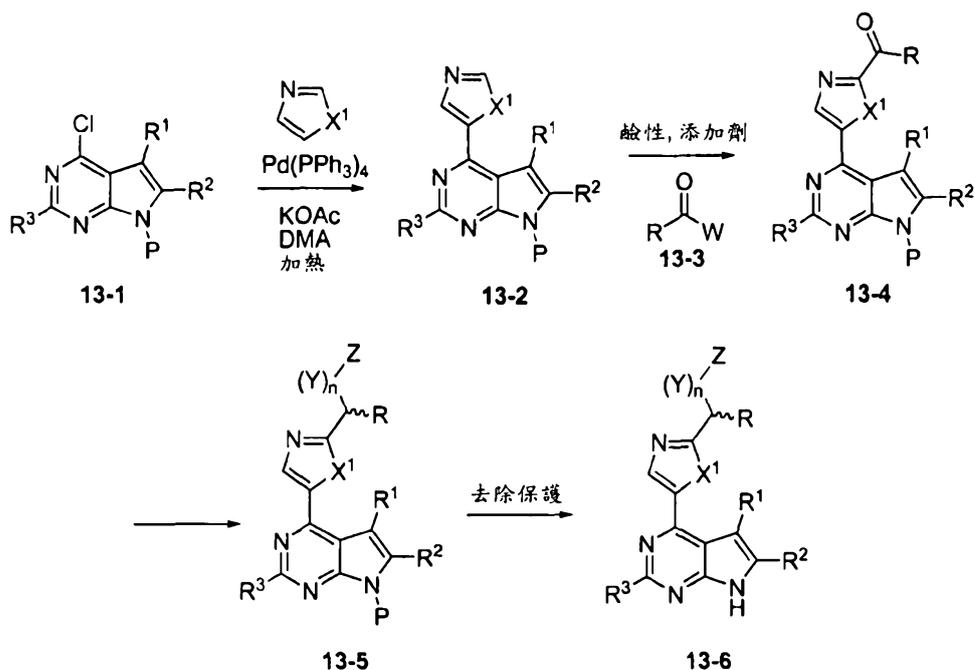
如圖式12中所示，吡啶**12-1**，其中P為適當胺保護基，譬如SEM，可與含炔烴之共軛接受劑譬如**12-2**反應，其中Z為拉電子基(例如-CN)，視情況於鹼(DBU或 K_2CO_3 等)存在下，在溶劑譬如DMF或MeCN中，歷經可改變之時間長度，以提供含烯烴加成物**12-3**。以式**12-3**表示之化合物可根據所使用保護基之性質，藉由適當方法去除保護，獲得本發明化合物**12-4**。

圖式 12



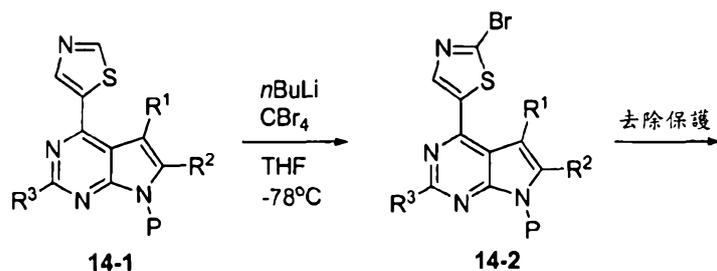
如圖式 13 中所示，含嘓唑或噻唑之化合物 **13-6** 可以 N-保護之 4-氯-吡咯并[2,3-b]嘓啶 **13-1** 開始而製成，其中 P 為適當胺保護基，譬如 SEM。含嘓唑或噻唑之式 **13-2** 產物可藉由 **13-1** 與嘓唑或噻唑之鈀催化偶合而製成。化合物 **13-2** 可與烷基金屬譬如正-丁基鋰反應，以當場產生芳族陰離子，於其中可在低溫(較佳係在 -78°C 與 0°C 之間)下，於其他添加劑存在下，譬如氯化鋅與碘化銅(I)(當 $X^1=\text{O}$ 時)，在適當溶劑譬如 THF 中，添加羧酸類 **13-3** 之衍生物(其中當 $X^1=\text{S}$ 時， $W = \text{N}(\text{Me})(\text{OMe})$ ；而當 $X^1=\text{O}$ 時， $W = \text{Cl}$)，以產生多種酮類 **13-4**。可致使酮類 **13-4** 與多種試劑，譬如(氰基甲基)磷酸二乙酯或磷酸基醋酸三乙酯，於鹼例如第三-丁醇鉀存在下反應，接著為還原作用(包括氫化作用或銅-氫化物催化之共軛還原作用)，或使用試劑，譬如異氰化甲苯磺醯甲烷，以提供式 **13-5** 產物，其中 Z 為拉電子基，譬如酯或 $-\text{CN}$ 。若有官能基存在於 R 基團中，或被 Z 基團所涵蓋，則可施行進一步改質，且此種適當進一步改質係為熟諳此藝者所明瞭。化合物 **13-5** 可根據所使用保護基之性質，藉由適當方法去除保護，以獲得其相應之去除保護相對物 **13-6**。

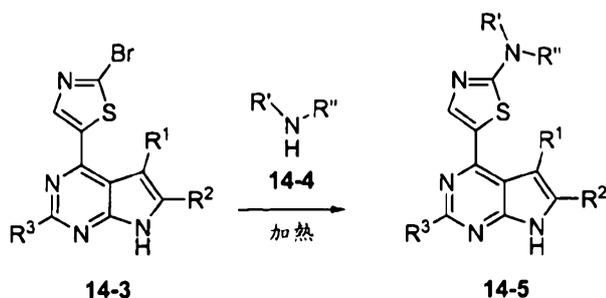
圖式 13



如圖式 14 中所示，含胺基噻唑之核心 **14-5** 可以含噻唑之核心 **14-1** 開始而合成，其中 P 為適當胺保護基，譬如 SEM。化合物 **14-1** 可以烷基金屬，譬如正-丁基鋰處理，以當場產生芳族陰離子，於其中可添加親電子性鹵素之適當來源，譬如四溴化碳，以獲得鹵化衍生物 **14-2**。**14-2** 之保護基 P 可根據保護基之性質，藉由適當方法移除，而產生產物 **14-3**。化合物 **14-3** 可與胺 **14-4**，在高溫下，於適當溶劑譬如 DMF 中反應，而得本發明化合物 **14-5**。

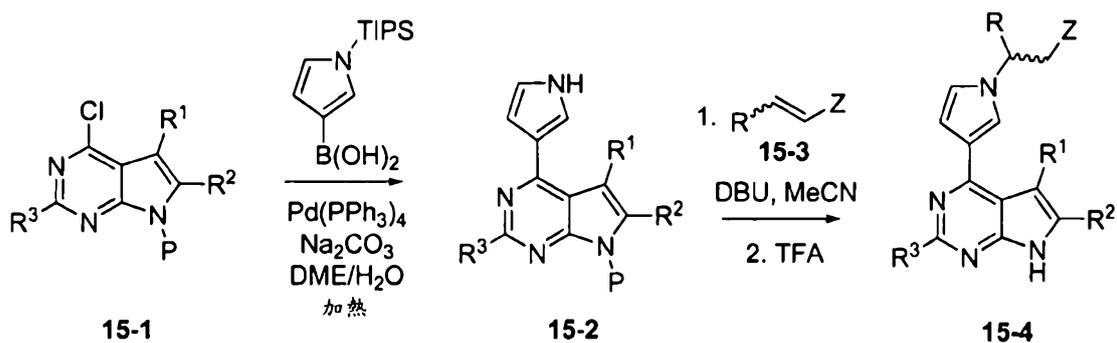
圖式 14





如圖式15中所示，含吡咯之核心**15-4**可以N-保護之4-氯-吡咯并[2,3-b]嘧啶**15-1**開始而合成，其中P為適當胺保護基，譬如DEM (二乙氧基甲基)。化合物**15-1**可於Suzuki偶合條件下，與1-(三異丙基矽烷基)吡咯-3-二羥基硼烷反應，而得同時經吡咯去除保護之核心**15-2**含吡咯之化合物**15-2**可與含有拉電子基Z (譬如-CN)之烯類**15-3**，於適當鹼(譬如DBU)存在下，在不同溫度(例如在室溫與40°C之間)下反應，接著為當場或個別之去除保護步驟，其係適用於經選擇之保護基，而得本發明化合物**15-4**。

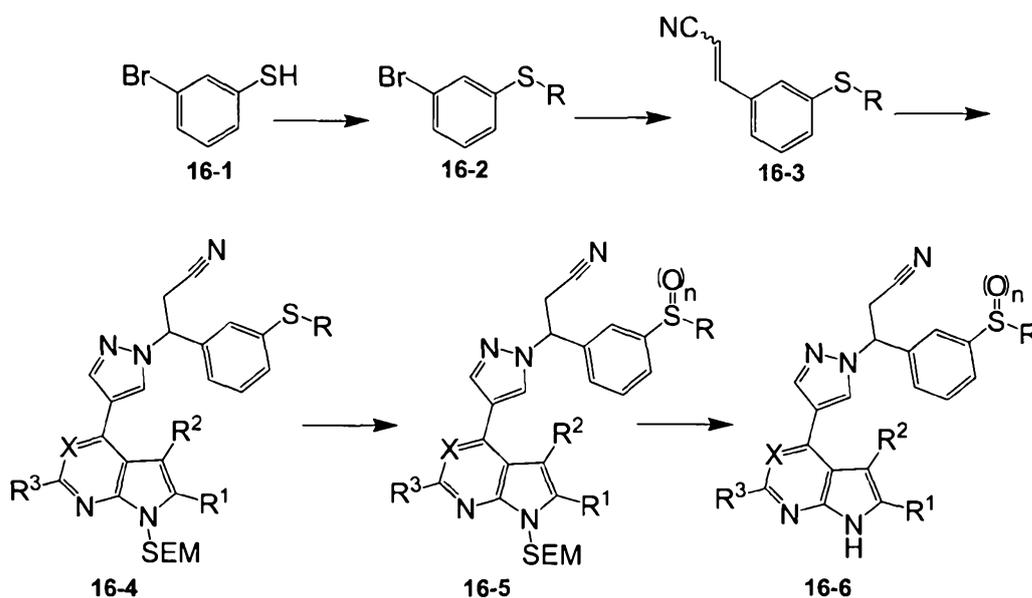
圖式15



如圖式16中所示，如在**16-6**中之含有砜或亞砜官能基之經取代吡啶化合物，可藉由多種方法，譬如以經適當取代之溴基硫苯基醚**16-2**開始而製成。硫醚**16-2**可容易地藉由硫酚**16-1**以烷基鹵化物、甲烷磺酸鹽或其類似物，使用鹼例如DBU、碳酸鉀或氫化鈉，進行烷基化作用而製成。桂皮基腈**16-3**可藉由Heck化學等，使用醋酸鈮與三苯膦，在DMF中，於適當溫度下，以丙烯腈製成。SEM保護之中間物**16-4**可藉由前文關於進行吡啶核心之似Michael加成至經適當取代之 α - β 不飽

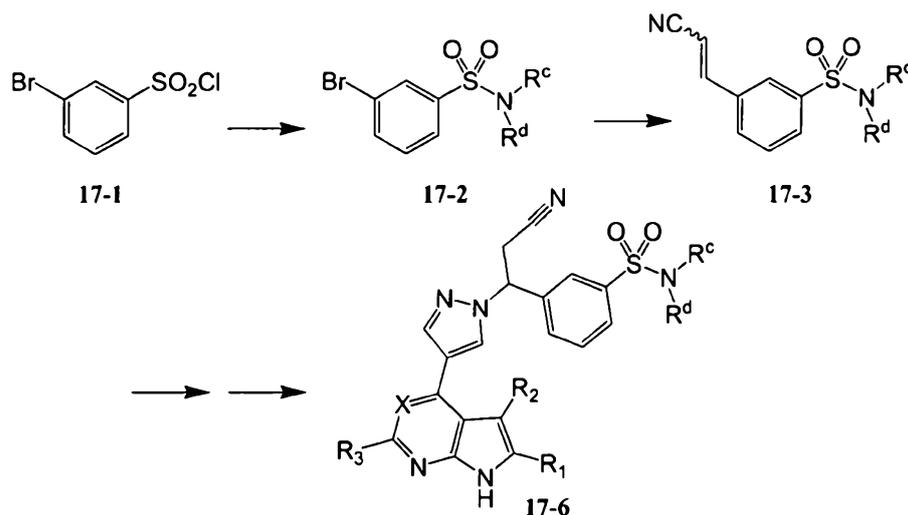
和腈例如**16-3**所述之方法製成。亞砜**16-5**，其中 $n=1$ ，而砜**16-6**，其中 $n=2$ ，可藉由文獻上所習知關於硫醚**16-4**，例如間-氯過苯甲酸(MCPBA)，在DCM中之氧化方法製成。最後化合物**16-6**，其中 $n=0$ 、1或2，可藉由前文所述關於移除SEM保護基之方法製成。或者，硫氧化作用可於化合物**16-2**或**16-3**上進行，依合成圖式中取代之相容性而定。

圖式16



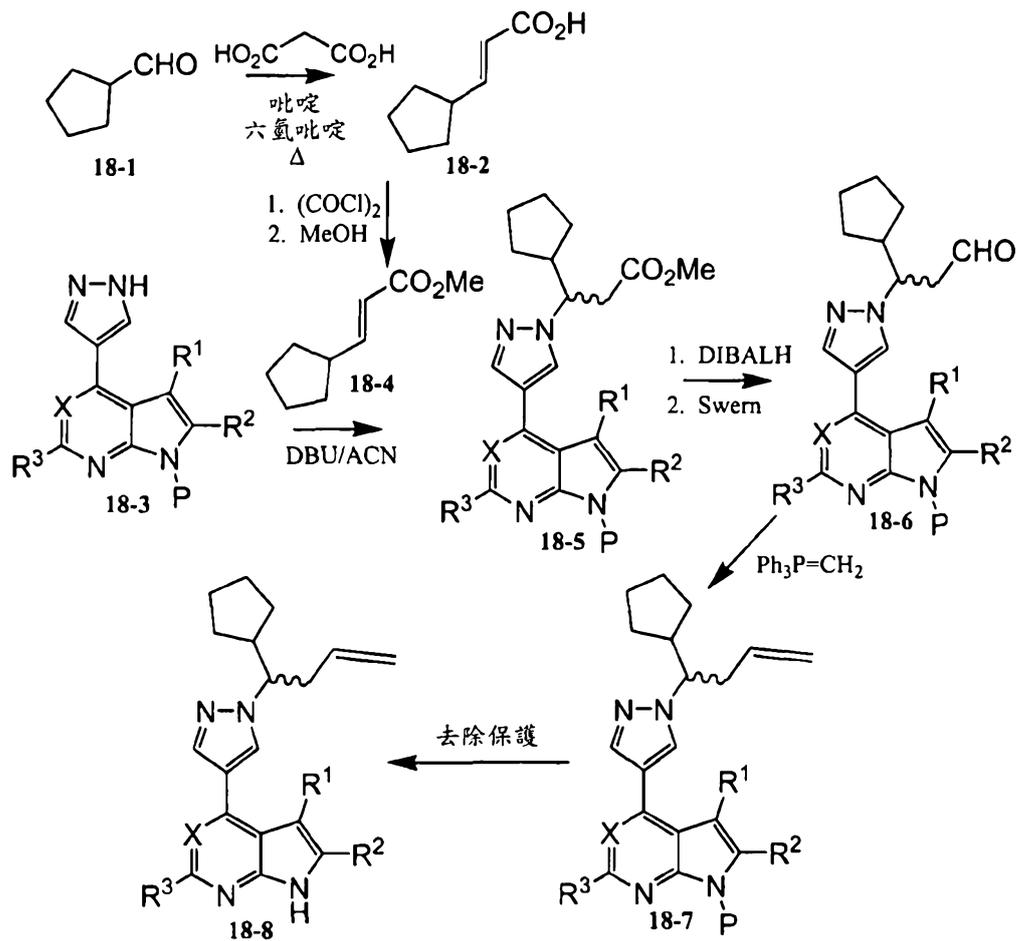
而且，如圖式17中所示，含有磺醯胺官能基之經取代吡唑化合物，譬如**17-6**，可藉由多種方法製成。例如，吾人可以經適當取代之溴苯基磺醯胺**17-2**開始，其中 R^c 與 R^d 為適當取代基。化合物**17-2**可容易地經由氯化溴苯基磺醯**17-1**與經適當取代之胺，譬如苯胺或一級或二級胺，在適當溶劑譬如DCM、THF或吡啶中反應而製成。桂皮基腈**17-3**可藉由Heck化學等，使用醋酸鈹與三苯膦，在DMF中，於適當溫度下，以丙烯腈製成。最後化合物**17-6**，其中 R^c 與 R^d 為磺醯胺官能基之一部份，可藉由類似圖式16中所述之方法，以桂皮基腈**17-3**開始而製成。

圖式 17



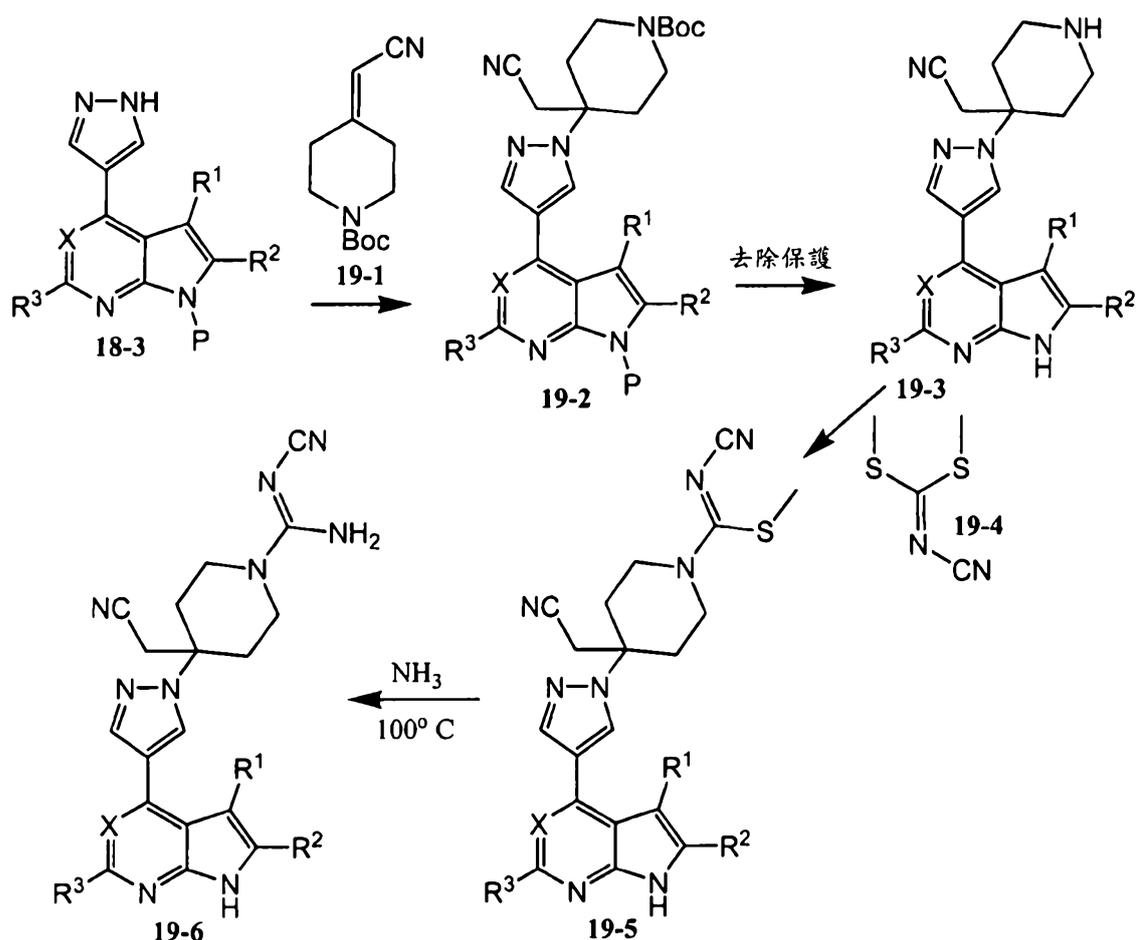
而且，如圖式18中所示，含有 α -烯丙基環戊基亞甲基官能基之經取代吡唑化合物，譬如**18-8**，可例如經由使吡唑**18-3**，其中P為適當胺保護基，譬如SEM，且X為N或C，與環戊基丙烯酸酯**18-4**反應而製成，以形成酯**18-5**。酯**18-5**可接著被還原成其相應醛**18-6**，例如藉由兩步驟程序，還原成醇，與選擇性地使中間物醇氧化成為醛，例如經由Swern氧化作用。醛**18-6**可接著被轉化成其相應之烯烴**18-7**，例如經由與Wittig試劑反應。烯烴**18-7**可接著如前文所述去除保護，以產生式**18-7**化合物。中間物**18-4**可例如按圖式18中所示，以環戊基醛開始而製成。

圖式18



而且，如圖式19中所示，氰胍衍生物19-6可自經取代之吡唑化合物，譬如吡唑18-3開始而製成，其中P為適當保護基，譬如SEM，而X為N或C。化合物18-3可例如與烯烴19-1，其係藉由其相應Boc-保護之六氫吡啶酮之Horner-Wadsworth Emmons反應而製成，於適當鹼性觸媒存在下，在適當溶劑中反應，以形成19-2。中間物19-2係使用適當去除保護反應而被去除保護，以提供胺化合物19-3，然後其係選擇性地與氰基醯亞胺基碳酸酯試劑，譬如19-4，於極性溶劑中，在適當溫度例如約20°C下反應，獲得氰基醯亞胺基胺基甲酸酯，譬如19-5，其可接著與多種胺類之任一種，於高溫下反應，獲得產物19-6。

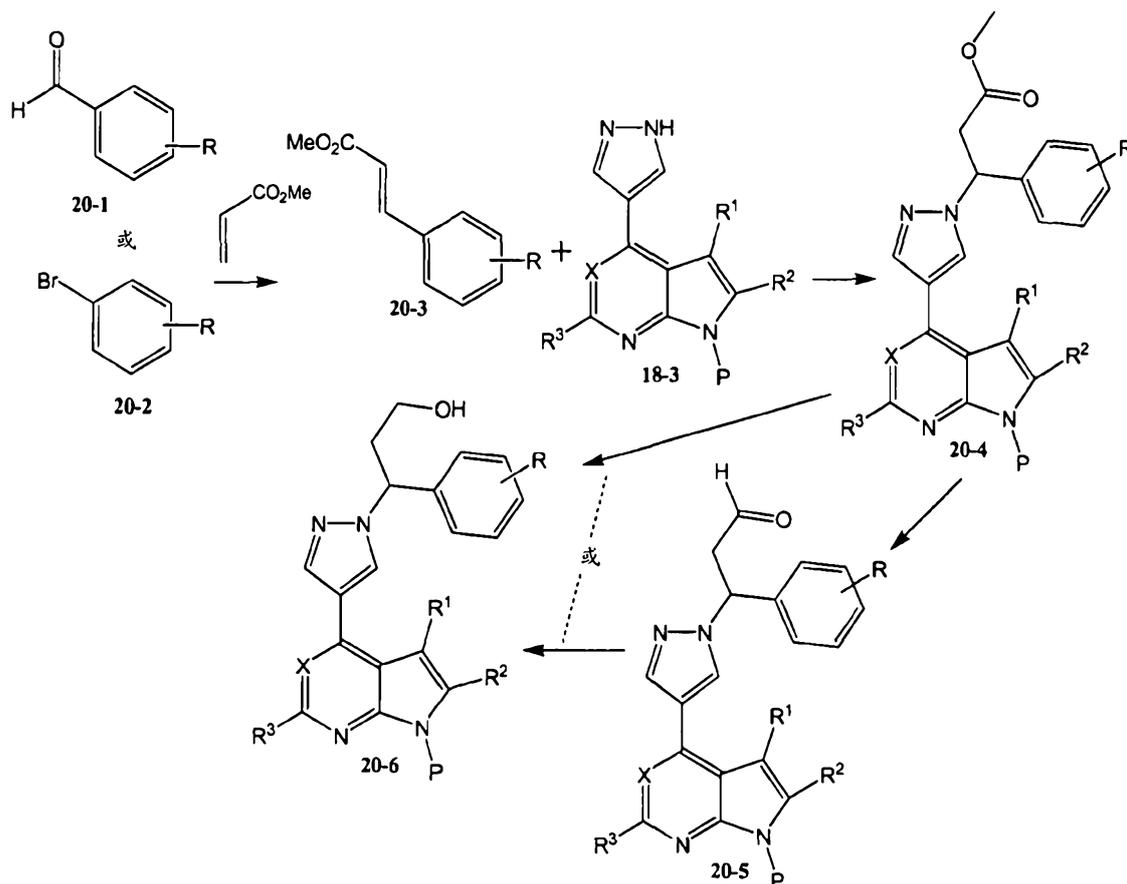
圖式 19



中間化合物20-5與20-6可藉由文獻上之多種方法，例如於圖式20中所概述之方法製成。中間化合物20-3可經由醛化合物20-1與經適當取代之Wittig試劑或Horner Emmons試劑反應而製成，獲得 α - β 未經取代之酯20-3。或者，20-3可與經適當取代之芳基溴化物20-2及丙烯酸酯，於鈀試劑存在下，在高溫下，藉由似Heck反應而製成。化合物20-4可藉由前文關於經適當取代吡咯18-3之似Michael加成至 α - β 不飽和酯化合物20-3所述之方法製成。醛化合物20-5可經由酯化合物20-4，以試劑譬如氫化二異丁基鋁，在低溫譬如約 $-78^\circ C$ 下，在適當溶劑中之還原作用製成。醛化合物20-5可進一步以試劑譬如硼氫化鈉，在甲醇中還原成其相應之醇化合物20-6。或者，醇化合物20-6可直接藉由酯20-4，以

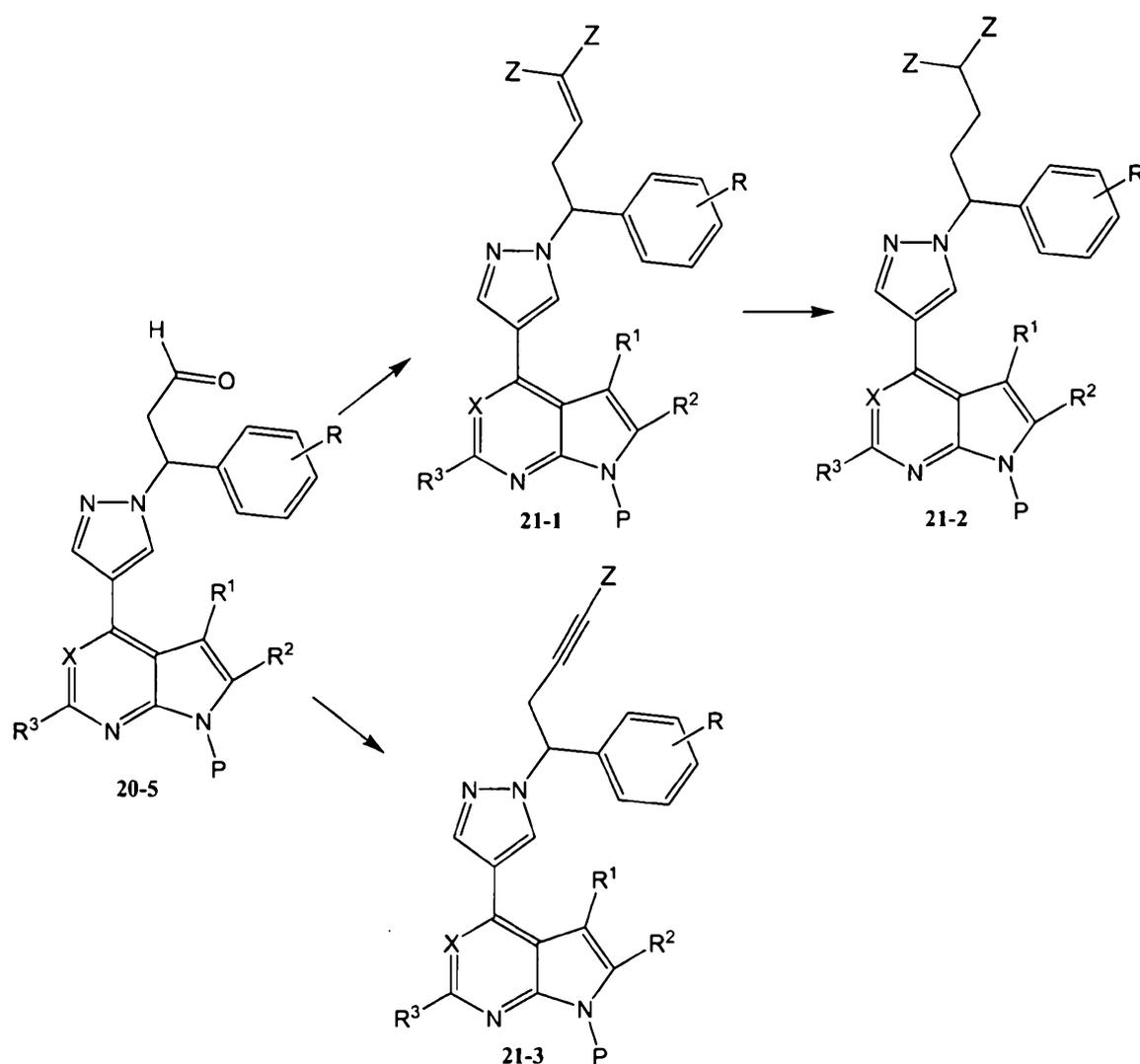
試劑譬如氫化鋰鋁，在適當溶劑中，並於適當溫度下之還原作用製成。

圖式20



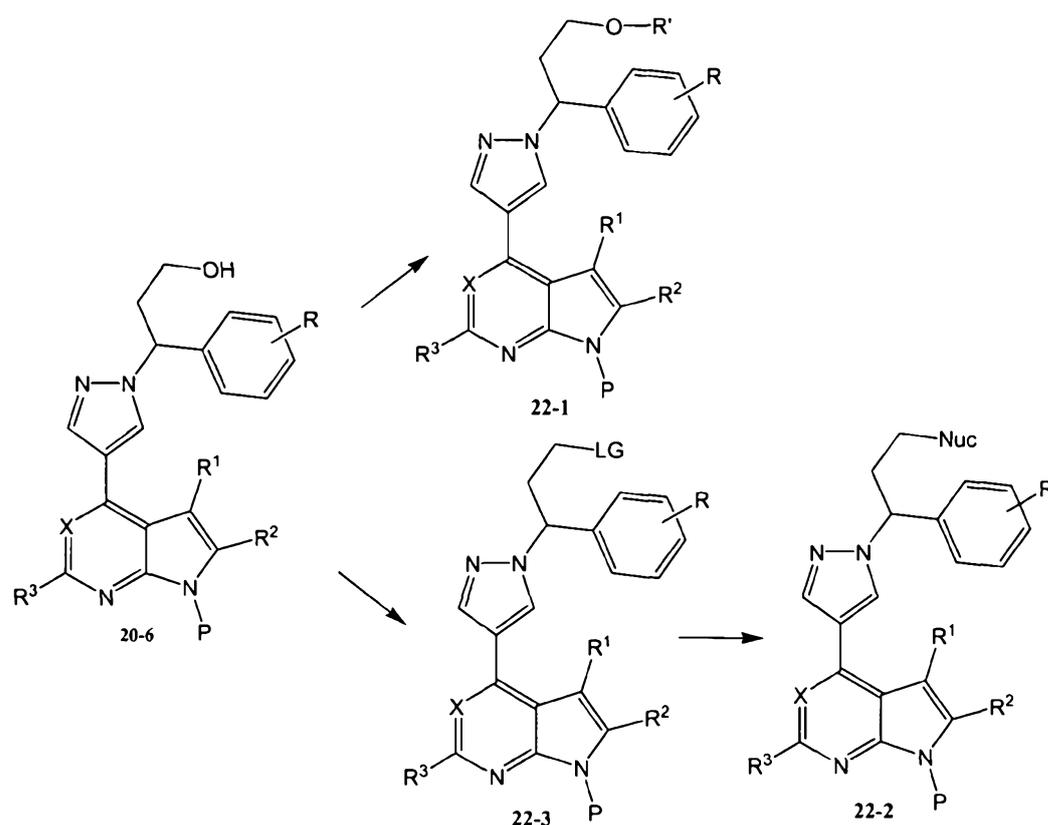
化合物**21-2**與**21-3**可利用文獻上之多種方法，例如圖式21中所概述之方法製成。烯烴化合物**21-1**可經由醛化合物**20-5**與經適當取代之Wittig試劑或Horner Emmons試劑，使用鹼譬如氫化鈉或第三-丁醇鉀，在適當溶劑中，並於溫度下進行反應而製成。烯烴化合物**21-1**可被還原成飽和化合物**21-2**，例如使用文獻上習知之氫化條件，例如氫，於鈀/碳存在下，在溶劑中，譬如甲醇。乙炔性化合物**21-3**可藉由前文所述之方法，或經由醛**20-5**與如文獻中所述之Bestmann-Ohira試劑(E. Quesada等人, *Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680)反應而製成。或者，在圖式20中之醇化合物**20-6**可使用文獻上所習知之方法，例如Swern氧化條件，而被氧化成醛**20-5**，接著與Bestmann-Ohira試劑反應，其中此反應順序可無論是按單鍋兩步驟反應順序，或以兩個各別反應步驟進行。

圖式 21



化合物**22-1**與**22-3**可利用文獻上之多種方法，例如經由圖式22中所概述之方法製成。氧取代之化合物**22-1**可例如藉由經適當取代之醇**20-6** (在圖式20)，其中X為N或C，而P為保護基，與鹼譬如氫化鈉，及適當劑譬如烷基碘化物、碳酸酯或異氰酸酯，在適當溶劑中，並於適當溫度下進行反應而製成。或者，在化合物**20-6**上之醇基可被轉化成脫離基LG，如在化合物**22-2**中，其中脫離基可為例如溴化物或甲烷磺酸鹽。化合物**22-2**係充作受質，以供與親核劑例如乙醇鈉(Nuc = 乙氧基)之隨後反應使用。

圖式22



應注意的是，於本文中所述之全部圖式中，若有官能基存在於取代基上，譬如Y、Z、R、R¹、R²、R⁵等，則若適當且需要可施行進一步改質。例如，CN基團可被水解，而得醯胺基；羧酸可被轉化成酯，其依次可被還原成醇，其依次可被進一步改質。在另一項實例中，OH基團可被轉化成較佳脫離基，譬如甲烷磺酸鹽，其依次係適用於譬如被CN之親核性取代。熟諳此藝者將明瞭此種進一步改質。

方法

本發明化合物可調制一或多種傑納斯激酶(JAK)之活性。"調制"一詞係意欲指稱增加或降低JAK激酶族群之一或多個成員之能力。因此，本發明化合物可用於調制JAK之方法中，其方式是使JAK與本文中所述之任一種或多種化合物或組合物接觸。於一些具體實施例中，本發明之化合物可充作一或多種JAK之抑制劑。在一些具體實施例中，

本發明之化合物可用以刺激一或多種JAK之活性。於進一步具體實施例中，本發明化合物可在需要受體調制之個體中，藉由投予調制量之式Ia、Ib或Ic化合物，用以調制JAK之活性。

本發明化合物所結合及/或調制之JAK包括JAK族群之任何成員。在一些具體實施例中，JAK為JAK1、JAK2、JAK3或TYK2。在一些具體實施例中，JAK為JAK1或JAK2。在一些具體實施例中，JAK為JAK2。在一些具體實施例中，JAK為JAK3。

本發明化合物可為選擇性。所謂"選擇性"係意指化合物係以較大親和力或功效個別地結合或抑制JAK，與至少一種其他JAK比較。在一些具體實施例中，本發明化合物係為JAK1或JAK2之選擇性抑制劑，勝過JAK3及/或TYK2。在一些具體實施例中，本發明化合物係為JAK2 (例如勝過JAK1、JAK3及TYK2)之選擇性抑制劑。在不希望被理論所束縛下，由於JAK3之抑制劑可能會導致免疫抑制作用，故對於JAK2具選擇性，勝過JAK3，且其可用於治療癌症(譬如多發性骨髓瘤)之化合物，可提供具有較少免疫抑制副作用之附加利益。選擇性可為至少約5倍、10倍、至少約20倍、至少約50倍、至少約100倍、至少約200倍、至少約500倍或至少約1000倍。選擇性可藉由例行於此項技藝中之方法度量。在一些具體實施例中，選擇性可在各酵素之 K_m 下測試。在一些具體實施例中，本發明化合物對JAK2勝過JAK3之選擇性，可藉由細胞ATP濃度測定。

本發明之另一方面係關於在個體(例如病患)中治療JAK有關聯疾病或病症之方法，其方式是對需要此種治療之個體投予治療上有效量或劑量之本發明化合物或其醫藥組合物。JAK有關聯之疾病可包括任何疾病、病症或症狀，其係直接或間接連結至JAK之表現或活性，包括過度表現及/或異常活性程度。JAK有關聯之疾病亦可包括可藉由調制JAK活性而被預防、改善或治療之任何疾病、病症或症狀。

JAK-有關聯疾病之實例包括涉及免疫系統之疾病，包括例如器官移植排斥(例如同種移植排斥與移植物對宿主疾病)。

JAK-有關聯疾病之其他實例包括自身免疫疾病，譬如多發性硬化、風濕性關節炎、幼年關節炎、第I型糖尿病、狼瘡、牛皮癬、炎性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、自身免疫甲狀腺病症等。在一些具體實施例中，自身免疫疾病為自身免疫大泡皮膚病症，譬如尋常天疱瘡(PV)或大泡型類天疱瘡(BP)。

JAK-有關聯疾病之其他實例包括過敏性症狀，譬如氣喘、食物過敏、異位性皮炎及鼻炎。JAK-有關聯疾病之其他實例包括病毒疾病，譬如Epstein Barr病毒(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-帶狀病毒(VZV)及人類乳頭狀瘤病毒(HPV)。

JAK-有關聯疾病或症狀之其他實例包括皮膚病症，譬如牛皮癬(例如尋常牛皮癬)、異位性皮炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚過敏作用(例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)。例如，某些物質，包括一些醫藥，當以局部方式塗敷時，可能會造成皮膚過敏作用。在一些具體實施例中，至少一種本發明之JAK抑制劑伴隨著會造成不想要敏化作用之藥劑之共同投藥或相繼投藥，可有助於治療此種不想要之敏化作用或皮炎。在一些具體實施例中，皮膚病症係藉由局部投予至少一種本發明之JAK抑制劑而被治療。

在進一步具體實施例中，JAK有關聯之疾病為癌症，包括其特徵為固態腫瘤者(例如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部與頸部之癌症、甲狀腺癌、神經膠質母細胞瘤、卡波西氏肉瘤、Castleman氏疾病、黑色素瘤等)，血液學癌症(例如淋巴瘤、白血病，譬如急性淋巴胚細胞白血病或多發性骨髓瘤)，及皮膚癌，譬如皮膚T-細胞淋巴瘤(CTCL)與皮膚B-細胞淋巴瘤。舉例之皮膚T-細胞淋巴瘤包括發音異常徵候簇與蕁狀黴菌病。

JAK-有關聯之疾病可進一步包括其特徵為突變JAK2之表現者，譬如在擬激酶功能部位中具有至少一個突變者(例如JAK2V617F)。

JAK-有關聯之疾病可進一步包括骨髓增生病症(MPD)，譬如真性紅血球增多症(PV)、自發性血小板增多症(ET)、具有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核血球白血病(CMML)、嗜伊紅性血球過多症徵候簇(HES)、系統肥大細胞疾病(SMCD)等。

其他JAK-有關聯之疾病包括發炎與炎性疾病。舉例之炎性疾病包括眼睛之炎性疾病(例如虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結合膜炎或相關之疾病)，呼吸道之炎性疾病(例如上呼吸道，包括鼻子與竇，譬如鼻炎或竇炎，或下呼吸道，包括枝氣管炎、慢性阻塞肺病等)，炎性肌病，譬如心肌炎，及其他炎性疾病。

本文中所述之JAK抑制劑可進一步用以治療絕血再灌注傷害，或相關於炎性絕血事件譬如中風或心動停止之疾病或症狀。本文中所述之JAK抑制劑可進一步用以治療厭食、惡病質或疲勞，譬如由於癌症所造成或與其有關聯者。本文中所述之JAK抑制劑可進一步用以治療再狹窄、硬化性皮炎或纖維變性。本文中所述之JAK抑制劑可進一步用以治療與缺氧或星形神經膠質症有關聯之症狀，例如糖尿病患者之視網膜病、癌症或神經變性。參閱，例如Dudley, A.C.等人*Biochem. J.* 2005, 390 (Pt 2): 427-36與Sriram, K.等人*J. Biol. Chem.* 2004, 279 (19): 19936-47. Epub 2004年3月2日。

於本文中使用之"接觸"一詞，係指使所指示之部份物質在活體外系統或活體內系統中合在一起。例如，使JAK與本發明之化合物"接觸"，係包括對具有JAK之個體或病患譬如人類投予本發明化合物，以及例如將本發明之化合物引進含有包含JAK之細胞或經純化製劑之試樣中。

當於本文中使用时，交換地使用之"個體"或"病患"術語，係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為老鼠、大白鼠、其他齧齒動物、兔子、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，而最佳為人類。

於本文中使用时之措辭"治療上有效量"，係指活性化合物或藥劑之量，其會在組織、系統、動物、個體或人類中，引出由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床家所尋求之生物學或醫藥回應，其包括下列一或多個：

(1) 預防疾病；例如在可能易罹患疾病、症狀或病症但尚未經歷或顯示病理學疾病或徵候學疾病之個體中預防疾病、症狀或病症；

(2) 抑制疾病；例如在正經歷或表現出病理學或徵候學疾病、症狀或病症之個體中抑制疾病、症狀或病症(意即遏制病理學及/或徵候學之進一步發展)，及

(3) 改正疾病；例如在正經歷或表現出病理學或徵候學疾病、症狀或病症之個體中改正疾病、症狀或病症(意即逆轉病理學及/或徵候學)。

組合療法

一或多種其他藥劑，例如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑，以及 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑，例如在 WO 2006/056399 中所述者，或其他藥劑，可併用本發明化合物，以治療 JAK-有關聯之疾病、病症或症狀。一或多種其他藥劑可同時或相繼地投予病患。

舉例之化學治療劑包括蛋白體抑制劑(例如博替左米(bortezomib))、酰胺吡啶酮、瑞利米得(revlimid)及 DNA-傷害劑，譬如苯丙胺酸氮芥、多克索紅菌素、環磷醯胺、長春新鹼、衣托糖苷(etoposide)、亞硝基脲氮芥等。

舉例之類固醇包括皮質類固醇，譬如地塞米松或潑尼松。

舉例之 Bcr-Abl 抑制劑包括揭示於美國專利 5,521,184, WO

04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408及美國專利案號60/578,491中之種屬與物種之化合物及其藥學上可接受鹽。

舉例之適當Flt-3抑制劑包括如在WO 03/037347, WO 03/099771及WO 04/046120中所揭示之化合物及其藥學上可接受鹽。

舉例之適當RAF抑制劑包括如在WO 00/09495與WO 05/028444中所揭示之化合物及其藥學上可接受鹽。

舉例之適當FAK抑制劑包括如在WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595及WO 01/014402中所揭示之化合物及其藥學上可接受鹽。

在一些具體實施例中，一或多種本發明之JAK抑制劑可併用化學治療，以治療癌症，譬如多發性骨髓瘤，且當與對於單獨化學治療劑之回應比較時，可改善治療回應，而無其毒性作用之惡化作用。其他用於治療多發性骨髓瘤之藥劑之實例，例如可包括但不限於苯丙胺酸氮芥、苯丙胺酸氮芥加上潑尼松[MP]、多克索紅菌素、地塞米松及維爾卡得(Velcade) (博替左米(bortezomib))。進一步用於治療多發性骨髓瘤之其他藥劑，包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF及FAK激酶抑制劑。加成或增效作用係為將本發明之JAK抑制劑與另一種藥劑合併之所期望結果。再者，多發性骨髓瘤細胞對藥劑譬如地塞米松之抗藥性，在以本發明之JAK抑制劑治療時，可為可逆的。此等藥劑可與本發明化合物合併在單一或連續劑型中，或此等藥劑可同時或相繼地以個別劑型投予。

在一些具體實施例中，皮質類固醇，譬如地塞米松，係併用至少一種JAK抑制劑投予病患，其中地塞米松係間歇性地而非連續地投予。

在一些進一步具體實施例中，一或多種本發明之JAK抑制劑與其他治療劑之組合，可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後投予病患。

醫藥配方與劑型

當作為醫藥採用時，本發明化合物可以醫藥組合物之形式投藥。此等組合物可以醫藥技藝上習知之方式製成，且可藉由多種途徑投藥，依是否需要局部或系統治療，及欲被治療之區域而定。投藥可為局部(包括經皮、表皮、眼部與黏膜，包括鼻內、陰道及直腸傳輸)、肺(例如藉由粉末或氣溶膠之吸入或吹入法，包括藉由霧化罐；氣管內或鼻內)、口服或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹腔內或肌內注射或灌注；或顱內，例如鞘內或室內投藥。非經腸投藥可呈單一大丸劑劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。供局部投藥之醫藥組合物與配方，可包括經皮貼藥、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑及粉末。習用醫藥載劑，水性、粉末或油性基料，增稠劑等可能是必須或想要的。經塗覆保險套、手套及其類似物，亦可使用。

本發明亦包括醫藥組合物，其含有一或多種上述本發明化合物作為活性成份，且併用一或多種藥學上可接受之載劑(賦形劑)。在製造本發明組合物時，典型上係將活性成份與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋，或裝在一些載體中，呈例如膠囊、小藥囊、紙或其他容器之形式。當賦形劑充作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其係充作活性成份之媒劑、載劑或媒質。因此，組合物可呈片劑、丸劑、粉末、錠劑、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳化液、溶液、糖漿、氣溶膠(作成固體或在液體媒質中)、含有例如至高10重量%活性化合物之軟膏、軟與硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

在製備配方時，可在與其他成份合併之前，將活性化合物研磨，以提供適當粒子大小。若活性化合物為實質上不溶性，則其可被研磨至粒子大小低於200網目。若活性化合物為實質上水溶性，則可藉由研磨調整粒子大小，以提供實質上均勻分佈在配方中，例如約40網目。

適當賦形劑之一些實例，包括乳糖、右旋糖、蔗糖、花楸醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、西黃蓍樹膠、明膠、矽酸鈣、微晶性纖維素、聚乙烷基四氫吡咯酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。此等配方可另外包含：潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鎂及礦油；潤濕劑；乳化與懸浮劑；防腐劑，譬如羥苯甲酸甲酯與丙酯；增甜劑；及矯味劑。本發明之組合物可經由採用此項技藝中已知之程序作調配，以在對病患投藥後，提供活性成份之快速、持久或延遲釋出。

組合物可被調配在單位劑型中，各劑量含有約5至約1000毫克(1克)，更通常為約100至約500毫克活性成份。"單位劑型"一詞係指適合作為單一劑量之物理上分立單位，以供人類病患與其他哺乳動物使用，各單位含有經計算以產生所要治療效果之預定量活性物質，且伴隨著適當醫藥賦形劑。

活性化合物可有效涵蓋寬廣劑量範圍，且一般係以藥學上有效量投藥。但是，應明瞭的是，實際上投予之化合物量通常係由醫師根據有關聯之情況決定，包括待治療之症狀、所選擇之投藥途徑、所投予之實際化合物，個別病患之年齡、體重及回應，病患徵候之嚴重性等。

對於製備固體組合物，譬如片劑，係將主要活性成份與醫藥賦形劑混合，以形成含有本發明化合物之均勻混合物之固體預先調配組合物。當指稱此等預先調配組合物為均勻時，活性成份典型上係均勻地分散在整個組合物中，以致使組合物可易於被細分成同樣有效之單位劑型，譬如片劑、丸劑及膠囊。然後，將此固體預先調配物細分成上述類型之單位劑型，含有例如約0.1至約1000毫克本發明活性成份。

本發明之片劑或丸劑可經塗覆或以其他方式摻配，以提供會獲得長期作用優點之劑型。例如，片劑或丸劑可包含內部劑量與外部劑量成份，後者係呈覆蓋前者之包膜形式。此兩種成份可藉由腸溶性層分隔，該層係用以阻止在胃中崩解，並允許內部成份完整通過進入十二

指腸中，或被延遲釋出。多種物質可使用於此種腸溶性層或塗層，此種物質包括許多聚合酸，及聚合酸與一些物質譬如蟲膠、鯨蠟醇及纖維素醋酸酯之混合物。

本發明化合物與組合物可摻入其中以供口服或藉注射投藥之液體形式，包括水溶液、經適當矯味之糖漿、水性或油性懸浮液，及矯味乳化液，其具有可食用油類，譬如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

供吸入或吹入用之組合物，包括在藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液與懸浮液，及粉末。液體或固體組合物可含有如前文所述之適當藥學上可接受之賦形劑。於一些具體實施例中，組合物係藉由口腔或鼻呼吸道途徑投藥，以達局部或系統效果。組合物可利用惰性氣體霧化。經霧化之溶液可直接自噴霧裝置呼吸出，或噴霧裝置可連接至面罩帳篷或間歇性正壓力呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可以經口或經鼻方式，自以適當方式傳輸配方之裝置投藥。

經投予病患之化合物或組合物量將會改變，依正被投藥者，投藥目的，譬如預防或治療，病患之狀況、投藥方式等而定。在治療應用上，組合物可以足以治癒或至少部份遏制疾病徵候及其併發症之量，投予已經患有疾病之病患。有效劑量係依被治療之疾病狀態以及藉由負責臨床師之判斷而定，依一些因素而定，譬如疾病之嚴重性，病患之年齡、體重及一般狀態等。

被投予病患之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉習用殺菌技術滅菌，或可經殺菌過濾。水溶液可經包裝以本身使用，或經凍乾，該經凍乾製劑係在投藥之前，與無菌水性載劑合併。化合物製劑之pH值典型上係在3與11之間，更佳為5至9，而最佳為7至8。應明瞭的是，某些前述賦形劑、載劑或安定劑之利用將會造成醫藥鹽之形成。

本發明化合物之治療劑量可根據例如施行治療之特定用途、化合物之投藥方式、病患之健康與狀態及指定醫師之判斷作改變。本發明化合物在醫藥組合物中之比例或濃度，可依許多因素而改變，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。例如，本發明化合物可在含有約0.1至約10% w/v化合物之生理緩衝溶液中提供，以供非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每天約1微克/公斤至約1克/公斤體重。於一些具體實施例中，劑量範圍為每天約0.01毫克/公斤至約100毫克/公斤體重。劑量多半係依一些變數而定，譬如疾病或病症之類型與進展程度、特定病患之整體健康狀態、經選擇化合物之相對生物學功效、賦形劑之配方及其投藥途徑。有效劑量可從衍生自活體外或動物模式試驗系統之劑量-回應曲線外推。

本發明之組合物可進一步包含一或多種其他藥劑，譬如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例係列示上文。

經標識之化合物與檢測方法

本發明之另一方面係關於經標識之本發明化合物(放射性標識、螢光標識等)，其不僅可用於成像技術，亦可用於活體外與活體內兩者之檢測中，以定位與定量組織試樣包括人類中之JAK，並藉由經標識化合物之抑制結合，確認JAK配位體。因此，本發明係包括含有此種經標識化合物之JAK檢測。

本發明係進一步包含以同位素方式標識之本發明化合物。"以同位素方式"或"放射性標識"之化合物為一種本發明化合物，其中一或多個原子係被一種具有與典型上在天然中(意即天然生成)所發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數之原子置換或取代。可被摻入本發明化合物中之適當放射性核素，包括但不限於 ^2H (亦被書寫成D，為氘)、 ^3H (亦被書寫成T，為氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、

^{125}I 及 ^{131}I 。被摻入本發明放射性標識化合物中之放射性核素，係依放射性標識化合物之特定應用而定。例如，對於活體外金屬蛋白酶標識與競爭檢測，摻有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 之化合物，一般而言最有用。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般而言最有用。

應明瞭的是，"經放射性標識"或"經標識之化合物"，係為已摻有至少一種放射性核素之化合物。於一些具體實施例中，放射性核素係選自包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 。

本發明可進一步包括將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。關於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法，係為此項技藝中所習知，且一般熟諳此藝者將容易地明瞭可應用於本發明化合物之方法。

經標識之本發明化合物可用於篩選檢測中，以確認/評估化合物。例如，經標識之新合成或確認之化合物(意即待測化合物)，可被評估關於其結合JAK之能力，其方式是當與JAK接觸時，經過標識物之追蹤，監測其濃度變異。例如，待測化合物(經標識)可被評估關於其降低另一種化合物結合之能力，已知該另一種化合物會結合至JAK(意即標準化合物)。因此，待測化合物與標準化合物競爭結合至JAK之能力，係直接關聯於其結合親和力。反之，在一些其他篩選檢測中，該標準化合物係經標識，而待測化合物為未經標識。因此，係監測經標識標準化合物之濃度，以評估標準化合物與待測化合物間之競爭，且因此確定待測化合物之相對結合親和力。

套件

本發明亦包括醫藥套件，其可用於例如治療或預防JAK有關聯之疾病或病症，譬如癌症，其包含一或多個容器，其含有一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之本發明化合物。此種套件若需要可進一步

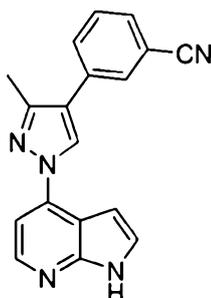
包含一或多種不同習用醫藥套件成份，例如具有一或多種藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，其將立即被熟諳此藝者所明瞭。說明書，無論是作成插入物或作成標籤，係指示欲被投予成份之量、投藥指引及/或混合諸成份之指引，亦可被包含在套件中。

本發明將以特殊實例方式更詳細地描述。提出下述實例係為達說明目的，並不意欲以任何方式限制本發明。熟諳此藝者將容易地明瞭多種非關鍵性參數，其可經改變或修改，而產生基本上相同結果。此等實例之化合物已根據至少一種本文中所述之檢測發現係為JAK抑制劑。

【實施方式】

實例

實例1：3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]苯甲腈



步驟1. 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

於1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.90克，0.0415莫耳)在醋酸乙酯(41毫升，0.42莫耳)中之溶液內，在0°C下，添加間-氯過苯甲酸(MCPBA；9.3克，0.054莫耳)在醋酸乙酯(27毫升，0.28莫耳)中之溶液。當添加MCPBA之~20毫升溶液時，反應混合物係固化。添加另一份~10毫升醋酸乙酯，以致使溶液形成。使反應混合物溫熱至室溫(rt)，並攪拌過夜，然後在0°C下冷卻，過濾，且以醋酸乙酯洗滌三次，獲得10.94克潮濕固體。接著使潮濕固體(8.45克)懸浮於水(35毫升)中，並於此懸浮液中，逐滴添加13毫升飽和Na₂CO₃，且將所形成之混合物於室溫下攪拌

過夜。然後使混合物在0°C下冷卻，過濾，並以水洗滌(x4)，獲得3.55克淡紫色固體，使其在40°C下乾燥過夜，而得所要之產物(2.47克，44.4%產率)。

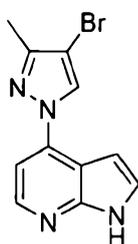
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.2 (1H, d); 7.95 (1H, d); 7.5 (1H, d); 7.2 (1H, m); 6.65 (1H, d). MS (M+H)^+ : 136.

步驟2. 4-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(2.47克，0.0184莫耳)在二甲基甲醯胺(DMF) (13.3毫升，0.172莫耳)中之粉紅色溶液內，在50°C下，添加氯化甲烷磺醯(4.0毫升，0.052莫耳)，且粉紅色變化成橘色。將反應混合物於73°C下加熱2小時，然後冷卻至40°C。添加水(35毫升)，並使所形成之懸浮液在0°C下冷卻。添加NaOH，以調整混合物之pH值至約7。過濾混合物，並以水洗滌(x3)，獲得3.8克潮濕淡橘色固體，使其在40°C下乾燥過夜，獲得產物(2.35克，82.2%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.8 (1H, br); 8.21 (1H, d); 7.41 (1H, d); 7.18 (1H, d); 6.61 (1H, d). MS (M+H)^+ : 153.

步驟3. 4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



將4-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.050克，0.00033莫耳)與4-溴基-3-甲基-1H-吡啶(0.10克，0.00066莫耳)之混合物，在130°C下加熱過夜。然後使反應混合物接受管柱層析(以5% MeOH/DCM，0.5% NH_4OH 溶離，於矽膠上)，獲得80毫克淡黃色固體，將其以MeOH (1.5毫升)研製，產生產物，為淡黃色固體(44毫克，44%產率)。

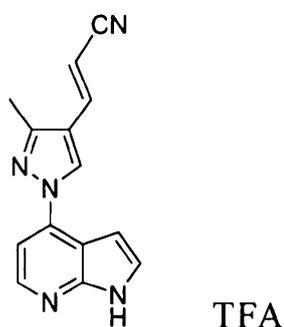
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (1H, s); 8.25 (1H, d); 7.6 (1H, s); 7.45 (1H, d); 7.37 (1H, d); 6.96 (1H, d); 2.4 (3H, s). MS (M+H)^+ : 276.

步驟4. 3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]苯甲腈

將4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.032克, 0.00012莫耳)、(3-氰基苯基)二羥基硼烷(0.027克, 0.00018莫耳)、碳酸鈉(0.032克, 0.00030莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0) (7.0毫克, 0.0000060莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(0.3毫升, 0.003莫耳)與水(0.3毫升, 0.02莫耳)中之混合物, 於 130°C 下加熱(液體形成, 但具有兩個液層) 4小時。然後使反應混合物冷卻至室溫(rt), 過濾, 並以水(x2)與二甲基醚(DME) (x2)洗滌, 獲得產物, 為淡橘色固體(15毫克, 44%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57 (1H, s); 8.31 (1H, d); 7.8 (2H, m); 7.75 (2H, m); 7.55 (1H, s); 7.45 (2H, m); 7.01 (1H, d); 2.6 (3H, s). MS (M+H)^+ : 299.

實例2: (2E)-3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]丙烯腈三氟醋酸鹽



步驟1. 4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於經由實例1步驟1中所概述之程序製成之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(8.0克, 0.060莫耳)在DMF (100毫升, 1莫耳)中之溶液內, 在 0°C 下, 添加甲烷磺酸酐(20.8克, 0.119莫耳, 以四部份)將混合物於0

℃下再攪拌20分鐘，接著添加溴化四甲基銨(23.0克，0.149莫耳)。將所形成之混合物攪拌過夜。添加水(0.1升)，並發現稍微放熱。添加氫氧化鈉在水中之溶液(12.5M，12毫升)，以調整混合物之pH值至約8，接著添加~0.25升水。將所形成之混合物再攪拌2小時，然後過濾。以水洗滌x3所獲得之固體，獲得6.72克帶紅色固體，使其在50℃下乾燥度過週末，獲得產物(5.75克，49%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.8 (1H, br); 8.2 (1H, d); 7.41 (1H, d); 7.19 (1H, d); 6.61 (1H, d). MS (M+H)⁺: 196.

步驟2. 4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6.2克，0.031莫耳)與[β -(三甲基矽烷基)乙氧基]氯化甲烷(6.7毫升，0.038莫耳)在DMF (62毫升，0.80莫耳)中之溶液內，在0℃下，添加氫化鈉(1.5克，0.038莫耳)，且所形成之溶液轉變成不透明。將混合物再攪拌4小時，然後以甲基第三-丁基醚(MTBE)稀釋。分離有機層，並以水(x2)與鹽水溶液連續洗滌。使有機相脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得14.1克產物，為淡橘色油。使油藉管柱層析純化，以5-20%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得經純化之產物，為無色油(9.66克，94%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.2 (1H, d); 7.49 (1H, d); 7.19 (1H, d); 6.62 (1H, d); 5.78 (2H, s); 3.6 (2H, t); 0.98 (2H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 326.

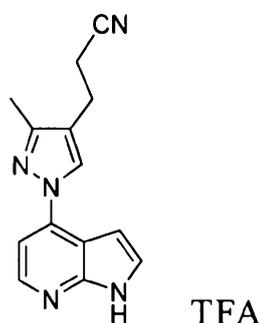
步驟3. (2E)-3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]丙烯腈

使2-丙烯腈(0.043毫升，0.00065莫耳)、氯化雙(三苯膦)鈣(II)(0.0091克，0.000013莫耳)、4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.036克，0.00013莫耳)及四乙胺(TEA)(0.15毫升，0.0011

莫耳)在DMF (0.15毫升, 0.0019莫耳)中之溶液, 於120°C下微波2小時。然後以醋酸乙酯稀釋溶液, 並以水(x2)與鹽水連續洗滌。使有機相脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得62毫克產物, 為橘色固體。使橘色固體藉預備之LCMS純化, 獲得12毫克灰白色固體, 為三氟醋酸(TFA)鹽, 將其以MTBE (1毫升)研製, 以提供經純化之產物, 為淡綠色固體(於60°C下乾燥4小時, 9毫克, 28%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 2:1反式:順式異構物.關於反式:
 δ 8.95 (NH, 1H, s); 7.75 (烯烴1H, d); 6.1 (烯烴1H, d); 2.45 (Me, 3H, s).
 MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 249.

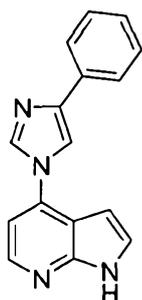
實例3: 3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]丙腈三氟醋酸鹽



將(2E)-3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]丙腈TFA鹽(0.0050克, 0.000020莫耳, 根據實例2製成)與鈦(5.8毫克, 0.0000054莫耳)在甲醇(1毫升, 0.02莫耳)與1,2-二氯乙烷(1毫升, 0.01莫耳)中之混合物除氣, 然後於氬大氣下攪拌3小時。接著過濾反應混合物, 並使濾液在真空中濃縮, 獲得8毫克產物, 為灰白色固體。使粗製物質藉預備之LCMS純化, 獲得5.1毫克白色固體, 為TFA鹽, 將其以MTB (1毫升)研製, 獲得產物, 為白色固體(1.7毫克, 34%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.72 (1H, d); 7.6 (1H, s); 7.38 (1H, d); 6.96 (1H, d); 2.7-2.9 (4H, m); 2.4 (3H, s). MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 251.

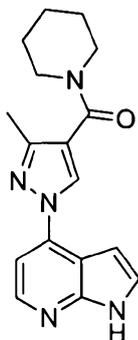
實例 13：4-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



將4-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.050克，0.00033莫耳)在4-苯基-1H-咪唑(0.24克，0.0016莫耳)中之熔體，於200°C下加熱過夜。使反應物於醋酸乙酯與飽和NaHCO₃之間作分液處理，分離，並以鹽水洗滌有機相。然後使有機層脫水乾燥，並蒸發，獲得250毫克橘色油。使油以7% MeOH/DCM，0.7% NH₄OH層析，試樣在溶劑系統中。收集74毫克產物，為橘色玻璃態物質。將玻璃態物質以熱DCE (1.5毫升)研製，獲得51毫克褐色固體，使其在60°C下乾燥4小時，而得所要之產物(50毫克，59%產率)。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜(DMSO)) : δ12.5 (1H, s) ; 8.5 (1H, s) ; 8.4 (1H, s) ; 8.38 (1H, d) ; 7.8 (2H, m) ; 7.62 (1H, d) ; 7.4 (3H, m) ; 7.3 (1H, m) ; 6.81 (1H, d). MS (M+H)⁺ : 260.

實例 14：[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟1. 3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧酸

於4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.107克, 0.000263莫耳)在THF (1毫升, 0.01莫耳)與己烷中之正-丁基鋰(0.23毫升1.6M)中之-70°C溶液內, 添加0.5克CO₂固體。15分鐘後, 以NH₄Cl使反應淬滅。添加醋酸乙酯與水。以鹽水洗滌有機相, 並蒸發, 獲得84毫克灰白色玻璃態物質/固體。使固體以50%醋酸乙酯/己烷, 0.5% AcOH層析, 試樣於矽膠上, 獲得40毫克經純化之產物, 為白色固體(37%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.5 (1H, d); 7.45 (1H, d); 7.25 (1H, d); 7.02 (1H, s); 6.6 (1H, d); 5.75 (2H, s); 3.6 (2H, t); 2.48 (3H, s); 0.98 (3H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 372.

步驟2. 4-[3-甲基-4-(六氫吡啶-1-基羰基)-1H-吡啶-1-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

將3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧酸(0.040克, 0.00011莫耳) (1:1 AcOH)與N,N-羰基二咪唑(0.035克, 0.00021莫耳)在THF (1毫升, 0.01莫耳)中之溶液攪拌1.2小時, 於此段時間後, 添加六氫吡啶(32微升, 0.00032莫耳)。再2小時後, 添加另一份之六氫吡啶(15微升), 並將所形成之混合物攪拌過夜。然後使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理, 並以飽和NaHCO₃與鹽水相繼洗滌。使有機相脫水乾燥, 並蒸發, 而得49毫克粗產物, 為橘色油/玻璃態物質。使粗產物以75-100%醋酸乙酯/己烷層析, 試樣在DCM中。收集25毫克經純化之產物, 為無色玻璃態物質/油(50%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.45 (1H, d); 8.23 (1H, s); 7.5 (1H, d); 7.4 (1H, d); 7.05 (1H, d); 5.8 (2H, s); 3.7 (4H, br); 3.6 (2H, t); 2.55 (3H, s); 1.7 (6H, br); 1.0 (3H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 439.

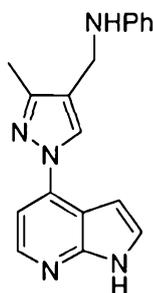
步驟3. 3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-

六氫吡啶-1-基-甲酮

將4-[3-甲基-4-(六氫吡啶-1-基羰基)-1H-吡啶-1-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.025克, 0.000057莫耳)在TFA (1毫升, 0.01莫耳)中之溶液攪拌1.5小時。然後濃縮反應混合物, 並於DCM與飽和NaHCO₃x2及鹽水之間作分液處理。接著使有機層脫水乾燥, 及濃縮, 獲得28毫克產物, 為白色泡沫物。使泡沫物溶於甲醇(1毫升, 0.02莫耳)中, 並以水中之氫氧化銨(8.0M, 1毫升)處理1.5小時。使用迴轉式蒸發器濃縮反應物, 獲得24毫克淡黃色玻璃態物質。將玻璃態物質以甲基第三-丁基醚(MTBE)研製, 獲得13毫克白色固體, 使其在室溫下乾燥度過週末。於乾燥後, 獲得總計8毫克產物(45%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ9.7 (1H, s); 8.4 (1H, d); 8.2 (1H, s); 7.42 (1H, d); 7.4 (1H, d); 6.99 (1H, d); 3.4-3.8 (4H, br); 2.47 (3H, s); 1.5-1.8 (6H, br). MS (M+H)⁺: 309.

實例15: [3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基甲基]-苯基-胺



步驟1. 3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧甲酯

於4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.25克, 0.00061莫耳)在THF (2毫升, 0.03莫耳)、己烷中之1.6M正-丁基鋰(0.54毫升)中之-70°C溶液內, 在10分鐘後, 添加DMF (120微升, 0.0015莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 並攪

拌過夜。然後，以 NH_4Cl 使反應淬滅。添加醋酸乙酯/水。分離有機相，並以鹽水洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮，獲得180毫克橘色油。使粗產物以25%醋酸乙酯/己烷層析，試樣在DCM中。收集40毫克淡黃色油(18%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.15 (1H, s); 8.7 (1H, s); 8.47 (1H, d); 7.58 (1H, d); 7.5 (1H, d); 7.05 (1H, d); 5.8 (2H, s); 3.63 (2H, t); 2.7 (3H, s); 0.98 (3H, t); 0.0 (9H, s). MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 356.

步驟2. *N*-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]甲基苯胺

將3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-羧甲醛(0.025克, 0.000070莫耳)與苯胺(1M, 在DCM中, 0.070毫升)在DCM(1毫升, 0.02莫耳)中之溶液攪拌1分鐘。添加醋酸(20微升, 0.0004莫耳)、苯胺(1M, 在DCM中, 140微升)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.022克, 0.00010莫耳)。將反應物攪拌過夜，並於DCM與飽和 NaHCO_3 之間作分液處理，以鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥，並蒸發，而得21毫克產物，為淡橘色玻璃態物質(70%產率)。

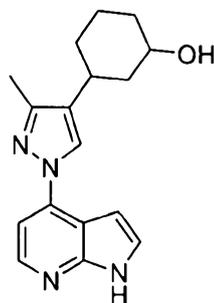
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.4 (1H, d); 8.15 (1H, s); 7.65 (1H, d); 7.35 (3H, m); 7.09 (1H, d); 6.82 (1H, m); 6.89 (2H, m); 5.8 (2H, s); 4.35 (2H, s); 3.6 (2H, t); 2.5 (3H, s); 0.99 (3H, t); 0.0 (9H, s). MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 433.

步驟3. [3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基甲基]-苯基-胺

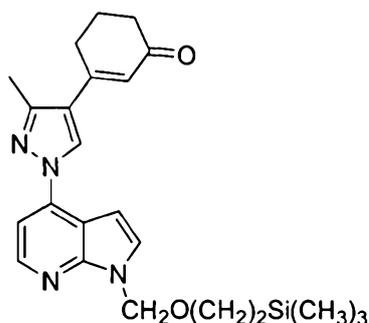
N-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]甲基苯胺之去除保護係根據實例14步驟3之程序進行，而得所要之產物(58%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.9 (1H, s) ; 8.38 (1H, d) ; 8.1 (1H, s) ; 7.4 (1H, d) ; 7.35 (1H, d) ; 7.3 (2H, m) ; 7.0 (1H, d) ; 6.79 (1H, m) ; 6.77 (2H, m) ; 4.25 (2H, s) ; 3.81 (1H, s) ; 2.41 (3H, s). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 303.

實例25 : 3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-環己醇



步驟1. 3-乙氧基-1-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]環己-2-烯-1-醇



於4-(4-溴基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.11克, 0.00027莫耳)在THF (1.5毫升, 0.018莫耳)中之 -75°C 溶液內, 添加己烷中之1.6M正-丁基鋰(0.22毫升)。反應混合物轉變成暗橘色。~10分鐘後, 添加醚中之1.0M二溴化鎂(0.35毫升)。再50分鐘後, 添加3-乙氧基-2-環己烯-1-酮(41.5微升, 0.000308莫耳)在THF (~0.3毫升)中之溶液。使所形成之混合物溫熱至 -40°C , 歷經~1小時, 並以 NH_4Cl 使反應淬滅。然後添加醋酸乙酯/水。以鹽水洗滌有機相, 及濃縮, 而得145毫克橘色油。使粗產物以0-50%

醋酸乙酯/己烷梯度液層析，試樣在DCM中。收集35毫克產物，為油狀物(30%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (1H, d); 8.38 (1H, s); 7.55 (1H, d); 7.4 (1H, d); 7.1 (1H, d); 6.0 (2H, s); 3.6 (2H, t); 2.81 (2H, m); 2.62 (3H, s); 2.58 (2H, m); 2.27 (2H, m); 1.0 (3H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H) $^+$: 422.

步驟2. 3-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]環己醇

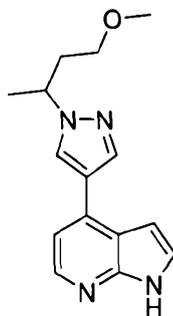
將3-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]環己-2-烯-1-酮(0.019克，0.000045莫耳)與鈀/碳(Pd/C) (0.018克，0.000017莫耳)在甲醇(2毫升，0.05莫耳)中之混合物除氣，並於氬大氣下攪拌過夜。再添加48毫克10% Pd/C，並於氬大氣下攪拌8小時。過濾鈀，並將濾液與四氫硼酸鈉(0.032克，0.00084莫耳)一起攪拌5小時。使反應物藉預備之HPLC純化，獲得5毫克所要之產物。MS (M+H) $^+$: 426.

步驟3. 3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]環己醇

3-[3-甲基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]環己醇之去除保護係根據實例14步驟3之程序進行，而得所要之產物(40%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.95 (1H, s); 7.41 (1H, d); 7.35 (1H, d); 7.02 (1H, d); 3.78 (1H, m); 2.6 (1H, m); 2.4 (3H, s); 1.2-2.4 (8H, m). MS (M+H) $^+$: 296.

實例40: 4-[1-(3-甲氧基-1-甲基-丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟1. 4-[1-(3-甲氧基-1-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-醇(醇係藉由實例58中酯之DIBAL還原作用製成)(0.056克, 0.00014莫耳)在DMF(1毫升, 0.01莫耳)中之0°C溶液內, 添加氫化鈉(0.0107克, 0.000268莫耳)。5分鐘後, 添加碘化甲烷(18微升, 0.00029莫耳), 並將所形成之混合物攪拌度過週末。然後使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理, 分離, 並以鹽水洗滌有機相。濃縮有機相, 獲得淡橘色油。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.4 (1H, d); 8.3 (1H, s); 8.0 (1H, s); 7.65 (1H, d); 7.27 (1H, d); 6.8 (1H, d); 5.8 (2H, s); 4.7 (1H, m); 3.63 (2H, t); 3.2-3.4 (2H, m); 3.38 (3H, s); 2.1-2.3 (2H, m); 1.7 (3H, d); 1.0 (2H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 400.

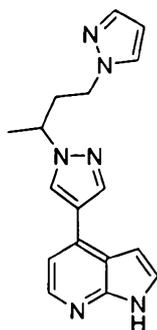
步驟2. 4-[1-(3-甲氧基-1-甲基-丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

4-[1-(3-甲氧基-1-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之去除保護係根據實例14步驟3之程序進行, 而得所要之產物(25%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.0 (1H, s); 8.35 (1H, d); 8.18 (1H, s); 7.95 (1H, s); 7.41 (1H, d); 7.21 (1H, d); 6.75 (1H, d); 4.63 (1H, m); 3.15-3.4 (2H, m); 3.35 (3H, s); 2.21-2.05 (2H, m); 1.6 (3H, d). MS

(M+H)⁺ : 270.

實例 42 : 4-[1-(1-甲基-3-吡啶-1-基-丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟 1. 4-1-[1-甲基-3-(1H-吡啶-1-基)丙基]-1H-吡啶-4-基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於甲烷磺酸 3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酯(藉由按實例 59 步驟 1 中醇之甲磺醯化作用而製成) (0.055 克, 0.00012 莫耳) 與 1H-吡啶 (0.025 克, 0.00036 莫耳) 在 DMF (1 毫升, 0.01 莫耳) 中之 0°C 溶液內, 添加氫化鈉 (0.014 克, 0.00036 莫耳)。將所形成之溶液攪拌過夜, 然後於醋酸乙酯與 0.1N HCl、水之間作分液處理。分離有機相, 並以鹽水洗滌。接著濃縮有機層, 獲得 49 毫克淡橘色玻璃態物質 (87% 產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.4 (1H, d) ; 8.18 (1H, s) ; 7.99 (1H, s) ; 7.6 (1H, t) ; 7.5 (1H, d) ; 7.4 (1H, t) ; 7.27 (1H, d) ; 6.8 (1H, d) ; 6.3 (1H, m) ; 5.8 (2H, s) ; 4.2 (1H, m) ; 4.0-4.2 (2H, m) ; 3.61 (2H, t) ; 2.58 (2H, m) ; 1.65 (3H, d) ; 1.0 (2H, t) ; 0.0 (9H, s). MS (M+H)⁺ : 436.

步驟 2. 4-[1-(1-甲基-3-吡啶-1-基-丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

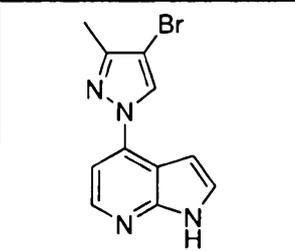
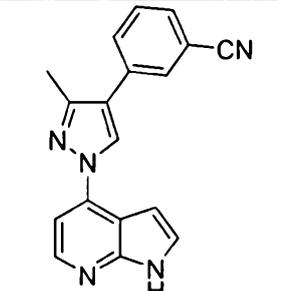
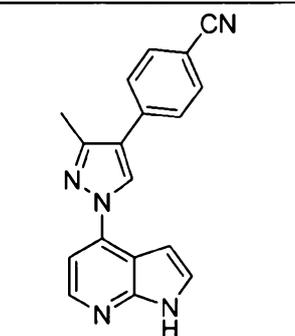
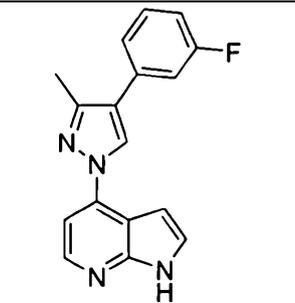
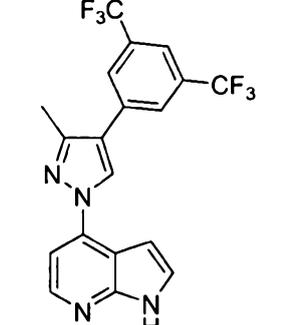
4-1-[1-甲基-3-(1H-吡啶-1-基)丙基]-1H-吡啶-4-基-1-[2-(三甲基-矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之去除保護係根據實例 14 步驟 3 之程序進行, 而得所要之產物 (38% 產率)。

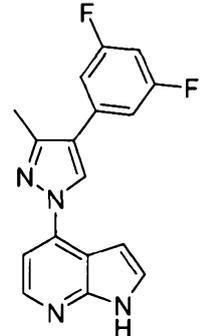
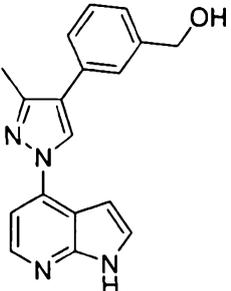
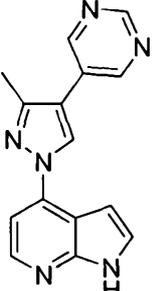
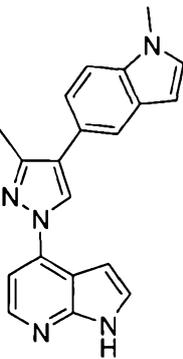
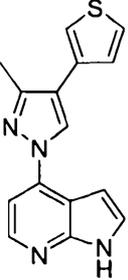
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.7 (1H, s) ; 8.38 (1H, d) ; 8.1 (1H, s) ; 7.7 (1H, s) ; 7.59 (1H, t) ; 7.4 (1H, d) ; 7.35 (1H, t) ; 7.21 (1H, d) ; 6.75 (1H, d) ; 6.25 (1H, m) ; 4.4 (1H, m) ; 3.9-4.15 (2H, m) ; 2.55 (2H, m) ; 1.63 (3H, d). MS (M+H)⁺ : 306.

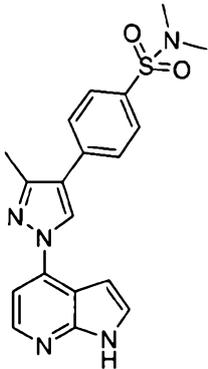
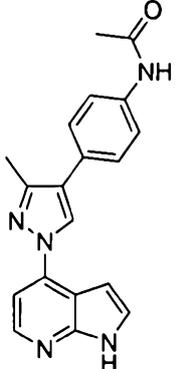
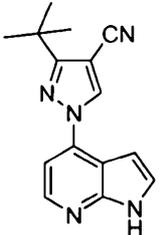
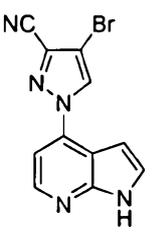
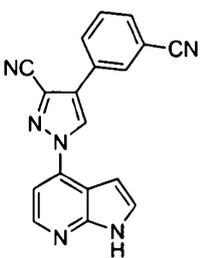
下列表1中之化合物係藉由類似如上文所指示程序之方法製成。"純化A"表示產物在去除保護之後，係藉預備之HPLC，於下述條件下純化：C18，以含有0.15% NH_4OH 之MeCN/ H_2O 梯度液溶離。

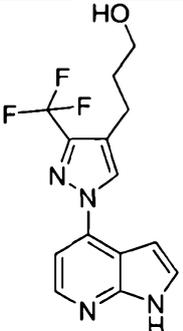
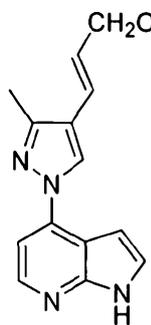
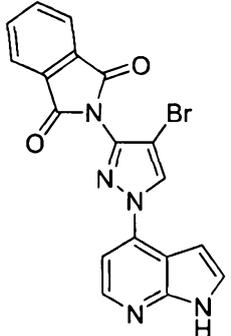
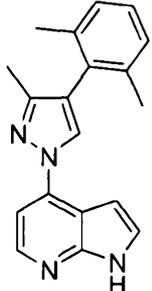
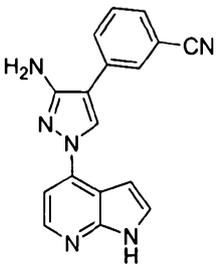
表1

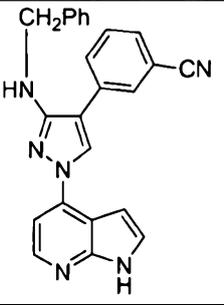
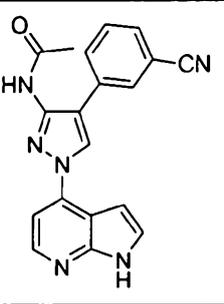
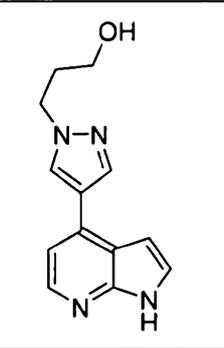
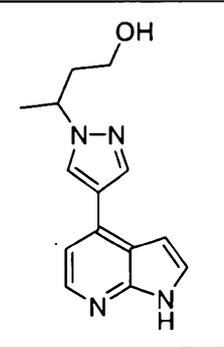
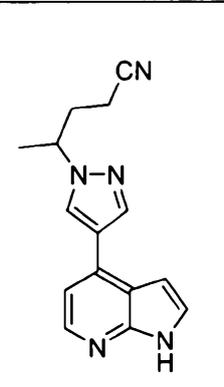
實例編號	結構	名稱	MS (M+H)	製備實例編號
4		1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	256	1
5		4-(3-甲基-4-苯基-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	274	1
6		4-(3-苯基-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	260	1
7		4-(4-溴-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	262	13

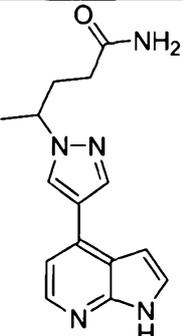
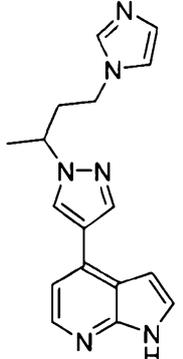
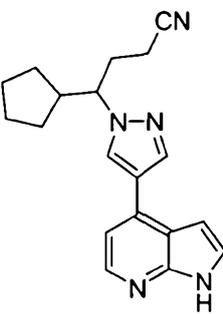
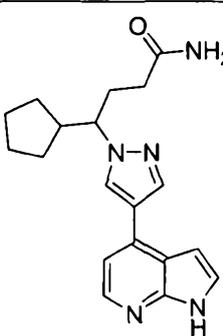
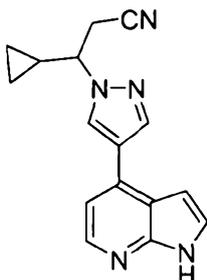
8		4-(4-溴基-3-甲基-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	262	1
9		3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲腈	299	1
10		4-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲腈	299	1
16		4-[4-(3-氟苯基)-3-甲基-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	292	1
17		4-[4-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-甲基-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	410	1

18		4-[4-(3,5-二氟-苯基)-3-甲基-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	310	1
19		{3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-甲醇	304	1
20		4-(3-甲基-4-咪唑-5-基-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	276	1
21		4-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	327	1
22		4-(3-甲基-4-噻吩-3-基-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	280	1

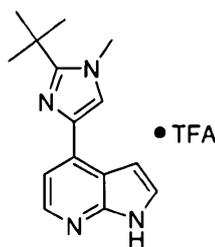
23		N,N-二甲基-4-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-苯磺酰胺	381	1
24		N-{4-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-乙酰胺	331	1
26		3-第三-丁基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲腈	265	1
27		4-溴基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈	287	1
28		4-(3-氰基-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈	310	1

29		3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3-三氟甲基-1H-咪唑-4-基]-丙-1-醇	254	1
30		3-[3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙-2-烯-1-醇	310	1
31		2-[4-溴基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-咪唑-3-基]-異吲哚-1,3-二酮	408	1
32		4-[4-(2,6-二甲基-苯基)-3-甲基-咪唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	302	1
33		3-[3-胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基]-苯甲脞	300	1

34		3-[3-苄胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-苯甲脞	390	1, 15
35		N-[4-(3-氰基-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-乙脞胺	342	1, 14
36		3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶-1-基]-丙-1-醇	242	58 純化A
37		3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇	256	58 純化A
38		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶-1-基]-戊脞	265	59 純化A

39		4-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-吡唑 -1-基]-戊酸醯胺	283	60 純化A
41		4-[1-(3-咪唑-1-基-1-甲 基-丙基)-1H-吡唑-4- 基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶	306	42
43		4-環戊基-4-[4-(1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡 唑-1-基]-丁腈	319	59 純化A
44		4-環戊基-4-[4-(1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡 唑-1-基]-丁醯胺	337	60 純化A
45		3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4-基)-吡 唑-1-基]-丙腈	278	61 純化A

實例 46：4-(2-第三-丁基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶三氟-醋酸鹽

步驟1. 4-(2-第三-丁基-1H-咪唑-5-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於三甲基醋酸(0.169毫升, 0.00147莫耳)在乙醇(6毫升, 0.1莫耳)中之溶液內, 添加碳酸銨(0.24克, 0.00073莫耳), 並將所形成之混合物攪拌2小時。於真空中移除溶劑, 而得三甲基醋酸銨。

於2-氯基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙酮(例如按實例50步驟1製成)(0.054克, 0.00017莫耳)在DMF(1.8毫升, 0.023莫耳)中之溶液內, 添加三甲基醋酸銨(0.0389克, 0.000166莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌16小時。添加醋酸銨(0.45克, 0.0058莫耳), 並將反應物於微波中加熱至170°C, 歷經5分鐘。添加水, 並以MTBE萃取產物。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 然後過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(2.5% MeOH/DCM)純化, 產生4-(2-第三-丁基-1H-咪唑-5-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(32毫克, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.52 (dd, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (dd, 2H), -0.08 (s, 9H); MS (ES): 371 (M+1).

步驟2. 4-(2-第三-丁基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於4-(2-第三-丁基-1H-咪唑-5-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.019克, 0.000051莫耳)與碳酸鉀(0.15克,

0.0011莫耳)在DMF (3毫升, 0.04莫耳)中之混合物內, 以兩份添加碘化甲烷(0.01毫升, 0.00015莫耳), 歷經48小時。然後添加水, 並以MTBE萃取產物。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 接著藉矽膠層析(20%醋酸乙酯/己烷)純化, 而得4-(2-第三-丁基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10毫克, 51%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (dd, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 385 (M+1).

步驟3.

將4-(2-第三-丁基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.010克, 0.000026莫耳)在TFA (3毫升, 0.04莫耳)中之溶液攪拌2小時。然後蒸發過量TFA, 並將殘留物在甲醇(3毫升, 0.07莫耳)與 NH_4OH (1毫升)中攪拌16小時。移除溶劑, 並使產物藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化, 而得4-(2-第三-丁基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽(9毫克, 90%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12.24 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); MS (ES): 255 (M+1).

其他類似物係如表2中所示, 使用類似實例46中所述之程序, 以不同起始物質, 譬如於步驟1中之替代羧酸類而製成。當以自由態鹼獲得類似物時, 產物係藉預備之HPLC (C18, 以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離)獲得。其結果係根據下列結構摘錄於表2中:

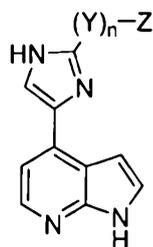
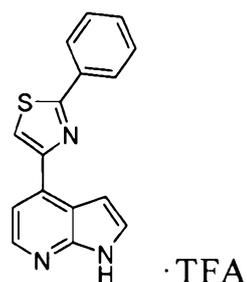


表2

實例編號	名稱	-(Y) _n -Z	MS (ES) (M+1)
47	4-(2-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		261
48	4-(2-苄基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽		275
49	4-[2-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽	(外消旋)	289

實例50：4-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽



步驟1. 2-氯基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙酮

於4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.05克, 0.00626莫耳)在THF (10毫升, 0.123莫耳)中之溶液內, 在0℃下, 逐滴添加異丙基氯化鎂在醚中之溶液(2.0M, 9.4毫升)。使混合物溫熱至室溫, 並攪拌4小時。然後將此混合物經由套管轉移至2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(2.84克, 0.0207莫耳)在THF (10毫升)中之溶液

內。30分鐘反應時間後，藉由添加飽和氯化銨水溶液使溶液淬滅。以醋酸乙酯萃取產物，以鹽水洗滌合併之有機萃液，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(0-20%醋酸乙酯/己烷)純化，而得2-氯基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙酮(711毫克，35%)。

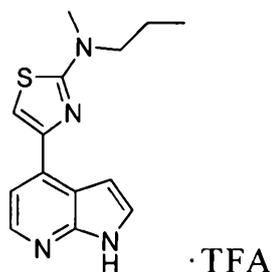
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.56 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.60 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H) ; MS (ES) : 325 (M+1).

步驟2. 4-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽

將2-氯基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-乙酮(0.050克，0.00015莫耳)與苯碳硫醯胺(0.031克，0.00022莫耳)在乙醇(2毫升，0.03莫耳)中之溶液加熱至回流，歷經1小時。於真空中移除溶劑。添加醋酸乙酯，並藉過濾單離所形成之固體，將粗製固體與TFA一起攪拌1小時，然後於真空中移除過量TFA。接著將粗製殘留物與NH₄OH及MeOH水溶液一起攪拌16小時。移除溶劑，並使產物藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得4-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，為三氟醋酸鹽(11毫克，18%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.22 (d, 1H) ; MS (ES) : 278 (M+1).

實例51：N-甲基-N-丙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-2-胺三氟醋酸鹽



步驟1. *N*-甲基-*N*-丙基硫脲

將*N*-甲基-*N*-丙基胺(0.501毫升, 0.00488莫耳)添加至1,1'-硫代羰基二咪唑(0.957克, 0.00537莫耳)在THF (9毫升, 0.1莫耳)中之溶液內, 並將所形成之溶液攪拌16小時。藉矽膠層析(在DCM中之5% MeOH)單離得自反應混合物之中間物, 並將此中間物與氨(在MeOH中之7M溶液) (6毫升)一起攪拌48小時。在真空中移除溶劑。於急驟式管柱層析(在DCM中之4% MeOH)後, 獲得*N*-甲基-*N*-丙基硫脲。

步驟2.

將2-氯基-1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-乙酮(0.050克, 0.00015莫耳)與*N*-甲基-*N*-丙基硫脲(0.030克, 0.00022莫耳)在乙醇(2毫升, 0.03莫耳)中之溶液加熱至回流, 歷經2小時。然後於真空中移除乙醇, 並使殘留物溶於2毫升TFA中, 且攪拌40分鐘。在真空中移除過量TFA, 並使殘留物溶於3毫升MeOH中。於其中添加0.5毫升NH₄OH與100微升乙二胺, 並將所形成之溶液攪拌16小時。移除溶劑, 接著添加水, 獲得白色沉澱物, 使其藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化, 而得*N*-甲基-*N*-丙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-2-胺, 為三氟醋酸鹽(39毫克, 67%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ8.46-8.12 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (br s, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.78 (dq, 2H), 1.00 (t, 3H); MS (ES): 273 (M+1).

其他胺基噻唑類似物係藉由類似實例51中所述之程序製成, 使用

不同起始物質，譬如於步驟2中之替代硫脲。於實例52與53中，藉過濾單離經由實例51之程序所獲得之白色沉澱物，以水洗滌，並在高真空下乾燥，而得類似物，為自由態胺。其結果係根據下列結構摘錄於表3中：

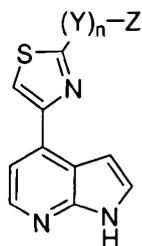
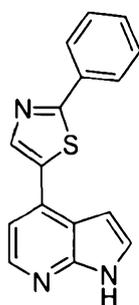


表3

實例編號	名稱	R	MS (ES) (M+1)
52	N-苯基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-2-胺		293
53	N-甲基-N-苯基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-2-胺		307

實例54：4-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸

鹽



TFA

步驟1. (2-苯基-1,3-噻唑-5-基)二羥基硼烷

於己烷中之正-丁基鋰(1.6M, 2.1毫升)在醚(20毫升)中之溶液內，在-78°C下，逐滴添加2-苯基-1,3-噻唑(449毫克, 0.00278莫耳)在醚(5毫升)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌一小時，接著添加硼酸三甲

酯(0.949毫升，0.00835莫耳)。將混合物於-78°C下攪拌15分鐘，然後使其溫熱至室溫，並再攪拌40分鐘。添加飽和NH₄Cl水溶液，接著為1.0N HCl水溶液。將經酸化之混合物攪拌15分鐘，並以四份含有15%異丙醇之DCM萃取所要之產物。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得566毫克白色固體，含有所要之(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)二羥基硼烷，為與2-苯基-1,3-噻唑之混合物。將此混合物用於步驟2，無需進一步純化。MS (ES)：206 (M+1)。

步驟2.

於(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)二羥基硼烷(75.0毫克，0.000366莫耳)與4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(80毫克，0.000244莫耳)在DMF (4毫升，0.0516莫耳)中之混合物內，添加碳酸鉀(101毫克，0.000732莫耳)在水(1毫升，0.0555莫耳)中之溶液。使混合物以穩定氮氣流滌氣15分鐘。

添加肆(三苯膦)鈾(0) (20毫克，0.000018莫耳)，並將所形成之混合物加熱至125°C，歷經30分鐘。使產物藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得12毫克黃色固體，含有所要之產物，為主要成份。將混合物在TFA (1毫升)中攪拌1小時。然後在真空中移除過量TFA，並將所形成之殘留物與2毫升MeOH、0.5毫升NH₄OH及100微升乙二胺一起攪拌16小時。藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)分離產物，而得4-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟醋酸鹽(5毫克，5%)。

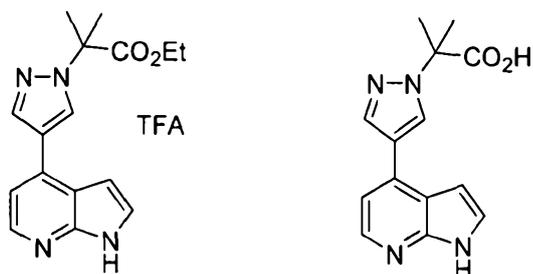
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 8.64 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.14 (d, 1H)；MS (ES)：278 (M+1)。

實例55：2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸乙酯三氟醋酸鹽(55a)

與

2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸

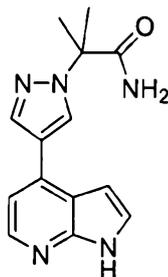
(55b)



使4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(60毫克, 0.00019莫耳)溶於DMF (1.5毫升)中, 並以冷浴使溶液冷卻至0°C。添加氫化鈉(15毫克, 0.00038莫耳)。在攪拌10分鐘後, 添加2-溴基-2-甲基-丙酸乙酯(42微升, 0.00028莫耳)。然後移除冷浴, 並使反應混合物溫熱至室溫, 歷經1小時。以飽和氯化銨溶液使反應混合物淬滅。添加更多水, 並以MTBE萃取產物。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物溶於2毫升TFA中, 並攪拌1小時。接著在真空中移除過量TFA, 並將所形成之殘留物在含有0.6毫升NH₄OH溶液之2毫升EtOH中攪拌16小時。移除揮發性物質, 且混合物之純化係經由預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)進行, 獲得2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸乙酯三氟醋酸鹽(13毫克, 17%) : ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ12.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.12 (t, 3H); MS (ES) : 299 (M+1), 與2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸(27毫克, 53%) :

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ12.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.99 (br s, 1H), 1.83 (s, 6H); MS (ES) : 271 (M+H).

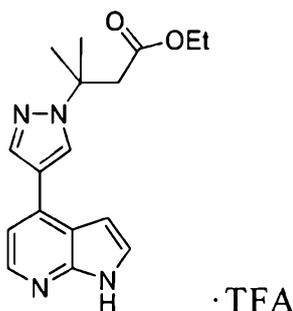
實例 56：2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醯胺
丙醯胺



將 2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸 (23毫克, 0.000085莫耳) 與 N,N-羰基二咪唑 (CDI) (21毫克, 0.00013莫耳) 在 2 毫升 DMF 中之混合物攪拌 3 小時。將過量固體 NH₄Cl 與 TEA 添加至混合物中, 並將其攪拌 3 小時。於真空中移除大部份溶劑, 並使粗製殘留物藉預備之 HPLC (C18, 以含有 0.1% TFA 之 ACN/H₂O 梯度液溶離) 純化, 接著經由預備之 HPLC (C18, 以含有 0.15% NH₄OH 之 ACN/H₂O 梯度液溶離) 再純化, 而得 2-甲基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醯胺 (6 毫克, 26%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ 11.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 1.77 (s, 6H); MS (ES) : 270 (M+1).

實例 57：3-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酸乙酯
丁酸乙酯三氟醋酸鹽



步驟 1. 3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酸乙酯

使 4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶(220毫克, 0.0006996莫耳)與3-甲基-2-丁烯酸乙酯(292微升, 0.00210莫耳)溶於DMF (10毫升)中。添加碳酸銫(912毫克, 0.00280莫耳), 並將所形成之混合物於室溫下攪拌3小時。以水稀釋反應混合物, 並以MTBE萃取產物數次。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(0-60% EtOAc/己烷)純化, 而得3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酸乙酯(244毫克, 79%)。

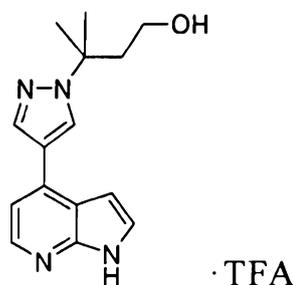
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.37 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.20 (t, 3H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 443 (M+1).

步驟2.

將3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酸乙酯(20毫克, 0.0000452莫耳)在1毫升TFA中攪拌1小時。然後在真空中移除過量TFA。將殘留物在含有0.5毫升 NH_4OH 之2毫升MeOH中攪拌16小時。蒸發揮發性物質, 接著藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化, 而得3-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酸乙酯三氟醋酸鹽(5毫克, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.19 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.34-8.22 (br m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.02 (br s, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.02 (t, 3H); MS (ES): 313 (M+1).

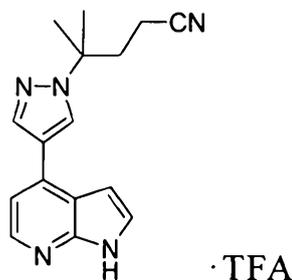
實例58: 3-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-醇三氟醋酸鹽



於 3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酸乙酯(213毫克, 0.000481莫耳)在 THF (5毫升, 0.0616莫耳)中之溶液內, 在 -78°C 下, 逐滴添加 DCM 中之氫化二異丁基鋁(1.00M, 1.1毫升)。將反應混合物攪拌3小時, 於此段時間內, 使反應物慢慢溫熱至 -10°C 。在 -10°C 下, 於混合物中, 小心添加水中之酒石酸K/Na四水合物。將混合物攪拌2小時, 然後以三份醋酸乙酯萃取。以二份水與一份鹽水洗滌合併之有機萃液, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-1-醇(185毫克, 96%), 使用之而無需進一步純化。將一份如此獲得之醇(15毫克, 0.000037莫耳)在TFA (1毫升)中攪拌2小時。於真空中移除TFA, 並將殘留物與含有0.5毫升 NH_4OH 之2毫升MeOH一起攪拌16小時。移除揮發性物質, 並使產物藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化, 而得3-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-1-醇, 為三氟醋酸鹽(8.0毫克, 57%)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.17 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.32-8.22 (br m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.03 (br s, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.62 (s, 6H); MS (ES): 271 (M+1).

實例59：4-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈三氟醋酸鹽



步驟1. 4-甲基-4-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈

將TEA (38.0微升, 0.000273莫耳)與氯化甲烷磺醯(21.1微升, 0.000273莫耳), 於0°C下, 相繼添加至3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-1-醇(按實例58製成) (81毫克, 0.00020莫耳)在DCM (4毫升, 0.05莫耳)中之溶液內。使反應混合物在此溫度下保持1.5小時, 然後藉由添加水使反應淬滅。以DCM萃取反應混合物四次。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗製甲烷磺酸3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酯(87毫克)。MS (ES): 479 (M+1).

將甲烷磺酸3-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酯(42毫克, 0.000088莫耳)與氟化鉀(46毫克, 0.000702莫耳)在DMF (1毫升)中之混合物, 於125°C下, 在微波反應器中加熱30分鐘, 接著於135°C下另外30分鐘。然後以水稀釋混合物, 並以三份MTBE萃取產物。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得61毫克粗製4-甲基-4-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈, 使用之而無需進一步純化。MS (ES): 410 (M+1).

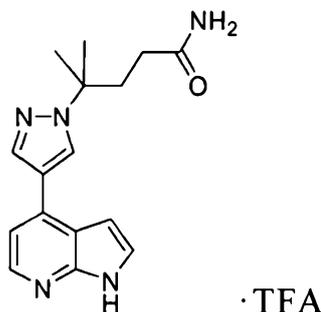
步驟2.

將4-甲基-4-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈(57毫克, 0.00014莫耳)在DCM (4

毫升)與TFA (1毫升)中攪拌2小時。在真空中移除溶劑，並將殘留物在含有0.2毫升乙二胺之2毫升MeOH中攪拌16小時。蒸發揮發性物質，並藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)使產物自反應混合物單離，獲得4-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈，為三氟醋酸鹽(10毫克，18%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.00 (br s, 1H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.61 (s, 6H) ; MS (ES) : 280 (M+1).

實例60：4-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醯胺三氟醋酸鹽



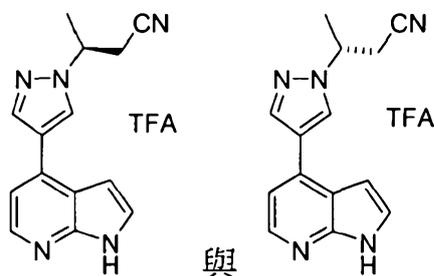
將粗製4-甲基-4-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈(36毫克，0.000088莫耳，參閱實例59中之製備)在TFA (2毫升)中攪拌1小時。濃縮混合物，以移除過量TFA，並將所形成之殘留物在含有0.5毫升NH₄OH之2毫升甲醇中攪拌16小時。使產物藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得4-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醯胺，為三氟-醋酸鹽(21毫克，58%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.58 (s, 6H) ; MS (ES) : 298 (M+1).

實例 61：(3S)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈三氟-醋酸鹽

與

(3R)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈三氟-醋酸鹽



於4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.050克，0.00016莫耳)在ACN中之溶液內，添加2-丁烯腈(0.014毫升，0.00017莫耳)與DBU (0.029毫升，0.00020莫耳)。將所形成之混合物攪拌16小時。然後蒸發揮發性物質，並使殘留物溶於醋酸乙酯中。連續以1.0N HCl、水及鹽水洗滌所形成之溶液，接著以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。為獲得呈實質純式之對掌異構物，故使用方法A (見下文)。

使粗製殘留物溶於TFA (7毫升，0.09莫耳)中，並將溶液攪拌1小時。然後蒸發過量TFA，且接著將殘留物與甲醇(4毫升，0.09莫耳)中之乙二胺(0.1毫升，0.001莫耳)一起攪拌16小時。濃縮混合物，並使產物藉預備之HPLC (C18，以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈三氟-醋酸鹽(35毫克，61%)。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ12.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.86 (q, 1H), 3.17 (d, 2H), 1.57 (d, 3H) ; MS (ES) : 252 (M+1).

其他類似物係藉由類似實例61中所述之程序，對吡啶環之烷基化

作用，使用不同起始物質而製成。例如， α,β -不飽和腈類係藉由類似下述關於(2E)-與(2Z)-己烯腈所說明之程序製成：在 0°C 下，於1.00M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(24.2毫升)內，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(4.10毫升，0.025莫耳)在THF (30毫升)中之溶液。移除浴液，並使溶液溫熱至室溫。於達到室溫後，使溶液再冷卻至 0°C ，並逐滴添加丁醛(2.00毫升，0.023莫耳)在THF (7毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。以醋酸乙酯與水稀釋混合物。分離液層，並以三份醋酸乙酯萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。這獲得1.6克粗製混合物，含有(2E)-與(2Z)-己烯腈兩者，將其用於後續烷基化步驟中，無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.72 (dt, 1H反式烯烴), 6.48 (dt, 1H順式烯烴), 5.34 (dt, 1H反式烯烴), 5.31-5.30 (m, 1H順式烯烴).

於期望獲得呈實質純式之對掌異構物之情況下，對掌性分離係藉由下述方法之一進行：

A) 藉預備之對掌性HPLC (OD-H管柱，以己烷中之15%乙醇溶離) 矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)後，分離係於經SEM保護之中間物上進行；

B) 分離係藉預備之對掌性HPLC (OD-H管柱，以己烷中之15%乙醇溶離)，於去除保護之自由態鹼上進行；

C) 藉預備之對掌性HPLC (D-H管柱，以己烷中之10%乙醇溶離) 矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)後，分離係於經SEM保護之中間物上進行；

D) 藉預備之對掌性HPLC (D-H管柱，以己烷中之15%乙醇溶離) 矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)後，分離係於經SEM保護之中間物上進行；

E) 藉預備之對掌性HPLC (OD-H管柱，以己烷中之20%乙醇溶離) 矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)後，分離係於經SEM保護之中間物上進行；
或

F) 藉預備之對掌性HPLC (OD-H管柱，以己烷中之30%乙醇溶離)

矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)後，分離係於經SEM保護之中間物上進行。OD-H管柱係指得自對掌性技術公司之Chiralcel OD-H，3 x 25公分，5 μ M。D-H管柱係指得自對掌性技術公司之ChiralPak AD-H，2 x 25公分，5 μ M。關於化合物之結果係摘錄於下表4中。

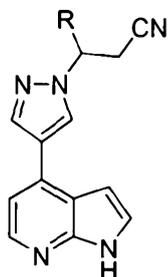
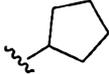
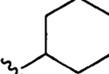


表4

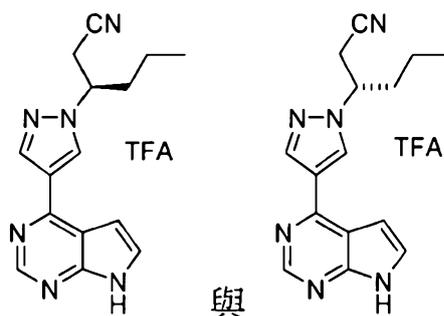
實例編號	名稱	R	MS (ES) (M+1)	製備與對掌性分離之方法
62	3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	H	238	實例61
63	(3S)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]己腈三氟醋酸鹽 與 (3R)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]己腈三氟醋酸鹽	Pr	280	實例61 方法B

64	(3S)-3-環戊基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽 與 (3R)-3-環戊基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽		306	實例61 方法C
64a	(3S)-3-環己基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈 與 (3R)-3-環己基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈		320	實例61 方法D

實例65：(3R)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]己腈三氟醋酸鹽

與

(3S)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]己腈三氟醋酸鹽



步驟1. 4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於4-氯基吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.86克, 0.0056莫耳)在DMF (20毫升, 0.2莫耳)中之溶液內, 在0°C下, 以數份添加氫化鈉(0.27克, 0.0067莫耳)。將反應混合物再攪拌45分鐘, 接著逐滴添加β-(三甲基矽烷基)乙氧基]-氯化甲烷(1.2毫升, 0.0067莫耳)。將所形成之反應混合物在0°C

下攪拌45分鐘，然後以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。以水、鹽水洗滌有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得油。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(0-15%醋酸乙酯/己烷)純化，產生4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.40克，88%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.59 (dd, 2H), 0.97 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 284 (M+1).

步驟2. 4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.4克，0.0049莫耳)與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶(1.4克，0.0074莫耳)在DMF (40毫升，0.5莫耳)中之混合物內，添加15毫升水中之碳酸鉀(2.0克，0.015莫耳)。使混合物以穩定氮氣流滌氣15分鐘。添加肆(三苯基-膦)鈦(0) (0.41克，0.00036莫耳)，並將反應物加熱至125°C，歷經30分鐘。使混合物冷卻，然後以醋酸乙酯稀釋。將經稀釋之反應混合物以水、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得小體積DMF (約2-3毫升)中之溶液。添加水，造成此物質形成膠質在燒瓶壁上。接著將水傾析，並使固體溶於醋酸乙酯中。使溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得黃色固體。將產物以乙醚研製，產生4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，為白色粉末，使其在真空下乾燥(1克，60%)。

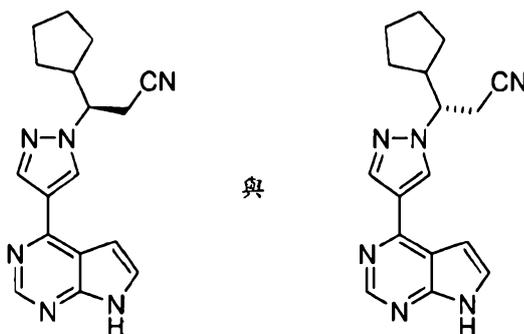
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.80 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.61 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 316 (M+1).

步驟3.

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.050克, 0.00016莫耳)在ACN (1毫升, 0.02莫耳)中之溶液內, 添加己-2-烯腈(0.100克, 0.00105莫耳) (為順式與反式異構物之混合物), 接著為DBU (60微升, 0.0004莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌16小時。於真空中移除ACN。使粗製殘留物溶於醋酸乙酯中, 並以1.0N HCl、鹽水洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(0-70% EtOAc/己烷)純化, 而得56毫克產物, 將其與1:1 TFA/DCM一起攪拌1小時, 並蒸發溶劑。將所形成之產物與含有乙二胺(0.1毫升, 0.001莫耳)之甲醇(4毫升, 0.1莫耳)一起攪拌過夜。蒸發溶劑, 並使產物藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化, 而得3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]己腈, 為三氟醋酸鹽鹽。在需要時, 對掌異構物係藉由上文關於實例61所述之方法A, 以實質純式單離。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 2H), 0.95 (t, 3H); MS (ES): 281 (M+1).

實例 67: (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈



步驟1. (2E)-與(2Z)-3-環戊基丙腈

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(235毫升)內, 在0°C下, 逐滴

添加氰基甲基膦酸二乙酯(39.9毫升, 0.246莫耳)在THF (300毫升)中之溶液。移除冷浴, 並使反應物溫熱至室溫, 接著再冷卻至0°C, 此時, 逐滴添加環戊烷羧甲酯(22.0克, 0.224莫耳)在THF (60毫升)中之溶液。移除浴液, 並使反應物溫熱至環境溫度, 且攪拌64小時。使混合物於乙醚與水之間作分液處理, 以三份醚, 接著二份醋酸乙酯萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之萃液, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得混合物, 含有24.4克烯烴異構物, 使用之而無需進一步純化(89%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.69 (dd, 1H反式烯烴), 6.37 (t, 1H順式烯烴), 5.29 (dd, 1H反式烯烴), 5.20 (d, 1H順式烯烴), 3.07-2.95 (m, 1H順式產物), 2.64-2.52 (m, 1H反式產物), 1.98-1.26 (m, 16H).

步驟2. (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶(15.0克, 0.0476莫耳)在ACN (300毫升)中之溶液內, 添加3-環戊基丙腈(15克, 0.12莫耳)(為順式與反式異構物之混合物), 接著為DBU (15毫升, 0.10莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。使ACN蒸發。以醋酸乙酯稀釋混合物, 並以1.0N HCl洗滌溶液。以三份醋酸乙酯逆萃取有機層。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化(醋酸乙酯/己烷之梯度液), 產生黏稠透明漿液, 使其溶於乙醇中, 並蒸發數次, 以移除醋酸乙酯, 而得19.4克外消旋加成物(93%)。藉預備之HPLC (OD-H, 15%乙醇/己烷)分離對掌異構物, 並個別地使用於下一步驟中, 以產生其相應之最後產物。已發現產自各已分離之對掌異構物之最後產物(參閱步驟3)為活性JAK抑制劑; 但是, 產自第二個吸收峰而自預備HPLC溶離之最後產物, 係比其對掌異構物更具活性。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.26 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H) ; MS (ES) : 437 (M+1).

步驟3.

於3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(6.5克, 0.015莫耳, 按上文所單離之R或S對掌異構物)在DCM (40毫升)中之溶液內, 添加TFA (16毫升), 並將其攪拌6小時。於真空中移除溶劑與TFA。使殘留物溶於DCM中, 並再使用迴轉式蒸發器濃縮兩次, 以儘可能移除TFA。於此之後, 將殘留物與甲醇(30毫升)中之乙二胺(4毫升, 0.06莫耳)一起攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 添加水, 並於三份醋酸乙酯中萃取產物。以鹽水洗滌合併之萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 傾析, 及濃縮, 而得粗產物, 使其藉急驟式管柱層析(以甲醇/DCM之梯度液溶離)純化。使所形成之混合物藉預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離)進一步純化, 而得產物(2.68克, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) : δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.53 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.13 (m, 7H) ; MS (ES) : 307 (M+1).

於下列表中所提供之其他類似物係藉由類似例如實例61與65中所述之程序, 使用不同起始物質, 譬如步驟3中之不同 α,β -不飽和腈類而製成。呈實質上純式之對掌異構物之單離, 係藉由上文表4之前所述之經指示對掌性分離方法(A-F)達成, 在產物以自由態胺單離之情況下, 於去除保護後之產物係藉預備之HPLC (C18, 以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離), 代替預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之

ACN/H₂O梯度液溶離)而純化。此係被稱為"修正G"。其結果係根據下列結構摘錄於表5中：

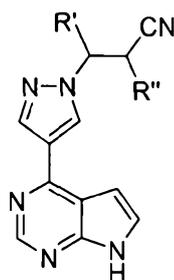
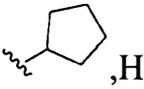
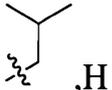
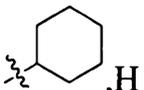
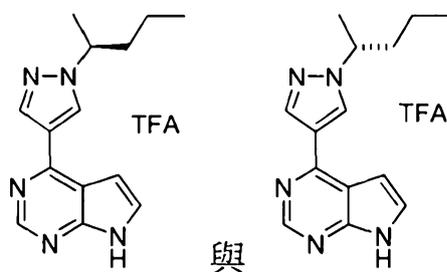


表5

實例編號	名稱	R', R''	MS (ES) (M+1)	製備與對掌性分離之方法
66	(3R)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈三氟醋酸鹽 與 (3S)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈三氟醋酸鹽	Me, H	253	實例65, 方法A
67	(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽 與 (3S)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	 , H	307	實例67
68	2-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	H, Me	253	實例65, 並未分離

68a	(3R)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈 與 (3S)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈	Et, H	267	實例65, 修正G, 方法E
68b	(3R)-5-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]己腈 與 (3S)-5-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]己腈	 , H	295	實例65, 修正G, 方法A
68c	(3R)-3-環己基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈 與 (3S)-3-環己基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	 , H	321	實例65, 修正G, 方法A
68d	(3R)-4-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈 與 (3S)-4-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈	 , H	279	實例65, 修正G, 方法F

實例69：4-{1-[(1S)-1-甲基丁基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽
與
4-{1-[(1R)-1-甲基丁基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

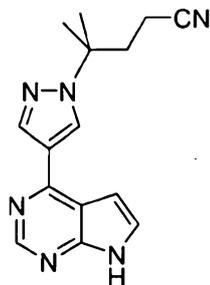


使4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.050克, 0.00016莫耳)在DMF (2毫升, 0.02莫耳)中之溶液, 於冰浴中冷卻, 並於其中添加氫化鈉(0.013克, 0.00032莫耳)。將所形成之混合物攪拌10分鐘, 接著添加2-溴基戊烷(0.030毫升, 0.00024莫耳)。然後移除冷卻浴, 並將反應物在室溫下攪拌3小時, 此時, 再添加一份2-溴基戊烷(0.015毫升, 0.00012莫耳)。45分鐘後, 添加水, 並以三份醋酸乙酯萃取反應混合物。以鹽水洗滌合併之萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將殘留物與TFA (3毫升, 0.04莫耳)及DCM (3毫升, 0.05莫耳)一起攪拌3.5小時, 然後於真空中移除溶劑。接著將殘留物與MeOH (4毫升)中之NH₄OH (1.5毫升)一起攪拌16小時。蒸發溶劑, 並使產物藉預備之HPLC (C18, 以含有0.1% TFA之ACN/H₂O梯度液溶離)純化, 而得4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 為三氟醋酸鹽(25毫克, 44%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.38-1.09 (m, 2H), 0.93 (t, 3H); MS (ES): 256 (M+1).

呈實質純式之對掌異構物之單離係藉由外消旋自由態鹼(於去除保護後, 藉急驟式管柱層析單離, 以MeOH/DCM梯度液溶離)之分離, 使用HPLC (OD-H, 以5%異丙醇/己烷溶離)達成。

實例69a: 4-甲基-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈



步驟1. 3-甲基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酸乙酯

將4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(12.1克, 0.0384莫耳)、2-丁烯酸,3-甲基-,乙酯(16.0毫升, 0.115莫耳)及DBU (14.3毫升, 0.0959莫耳)在ACN (100毫升)中之溶液, 於回流下加熱3.5小時。於真空中移除溶劑。以水稀釋殘留物, 以醋酸乙酯萃取, 並以飽和氯化銨洗滌合併之有機萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化, 產生所要之產物(15.5克, 91%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.13 (t, 3H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 444 (M+1).

步驟2. 3-甲基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-1-醇

於3-甲基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酸乙酯(15.4克, 0.0347莫耳)在THF (151毫升)中之溶液內, 在 -78°C 下, 逐滴添加DCM中之1.00M氫化二異丁基鋁(84.5毫升)。將反應物攪拌2小時, 並緩慢溫熱至 -10°C 。以水使混合物淬滅, 然後以酒石酸鉀鈉四水合物與水處理。將混合物攪拌1小時, 接著以醋酸乙酯萃取。以水與鹽水洗滌萃液, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純

化，產生所要之產物(13.8克，99%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.65 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H) ; MS (ES) : 402 (M+1).

步驟3. 3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-醇

將3-甲基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-醇(13.8克, 0.0344莫耳)在TFA (20毫升)中之溶液攪拌1小時。然後在真空中濃縮混合物，並將殘留物在甲醇(30毫升)、氫氧化銨(30毫升)及乙二胺(8毫升)之混合物中攪拌2小時。接著濃縮混合物，並以水稀釋殘留物，及以數份15% IPA/ CH_2Cl_2 萃取。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中濃縮，獲得20克白色固體。將固體以醚研製，並藉過濾產物單離，獲得產物，為白色固體(7.75克，83%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.72 (br s, 1H), 2.22 (t, 2H), 1.74 (s, 6H) ; MS (ES) : 272 (M+1).

步驟4. 甲烷磺酸3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁酯

將3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-醇(6.61克, 0.0244莫耳)在DCM (300毫升)中之溶液，於0°C下，以TEA (3.74毫升, 0.0268莫耳)，接著以氯化甲烷磺醯(2.07毫升, 0.0268莫耳)處理。將反應物攪拌1小時，然後在真空中濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化，而得所要之產物(4.9克，57%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.45 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.35

(s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 1.75 (s, 6H); MS (ES): 254 (M-CH₃SO₃H+1).

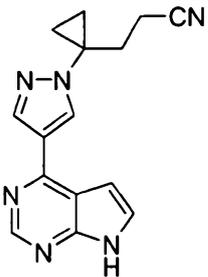
步驟5. 4-甲基-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈

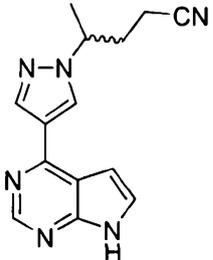
將甲烷磺酸3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酯(2.97克, 8.50毫莫耳)、DMF (120毫升)及氰化鈉(6.21克, 0.127莫耳)均勻地分配至六個20毫升可微波容器中, 將其每一個在125°C下, 於微波反應器中加熱4000秒。合併小玻璃瓶之內容物, 並以400毫升水稀釋, 且以五份150毫升之醋酸乙酯萃取。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 及於真空中移除溶劑。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化, 產生所要之產物(1.40克, 59%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ9.52 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 2.38 (dd, 2H), 2.16 (dd, 2H), 1.73 (s, 6H); MS (ES): 281 (M+1).

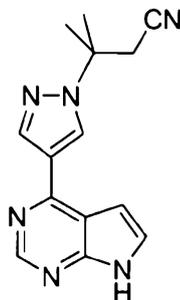
於表5a中之類似物係根據上文關於實例69a所述之方法製成。關於實例69b, 係使用共軛接受劑, 並按 *Perkin Trans. 1*, 2000, (17), 2968-2976中所述製成, 且步驟4&5係於步驟3之前進行。

表5a

實例編號	結構	名稱	MS (ES) (M+1)
69b		3-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丙基丙腈	279

69c		(4S)-與(4R)-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈	267
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	-----

實例 69d : 3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈



步驟1. 千里腈

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液內(2.0毫升)，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(0.33毫升，2.06毫莫耳)在THF(4毫升)中之溶液。移除冷浴，並使反應物溫熱至室溫。然後使反應物再冷卻至0°C，並逐滴添加丙酮(0.20毫升，2.81毫莫耳)。接著移除冷卻浴，並使反應物溫熱至室溫，且攪拌過夜。以水稀釋反應物，分離液層，並以醋酸乙酯萃取水溶液。以鹽水洗滌萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使用產物無需進一步純化(339毫克，67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 5.10 (br s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

步驟2. 3-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(0.216克，0.684毫莫耳)在ACN(4毫升，0.08莫耳)中之溶液內，添加粗製千里腈(0.111克，1.37毫莫耳)，接著為DBU(200微升，0.002莫耳)，並將所形成之混合物加熱至60°C，歷經23小時。使混合

物冷卻至室溫，並蒸發ACN。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以稀HCl與鹽水洗滌。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)之純化，獲得所要之產物。

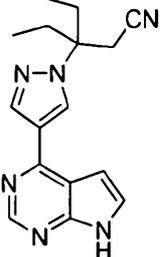
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.84 (s, 6H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H) ; MS (ES) : 397 (M+1).

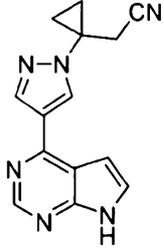
於此產物在DCM中之溶液內，在0°C下，添加足以包含20% 總體積之TFA。將溶液在此溫度下攪拌30分鐘，然後於環境溫度下2小時又15分鐘。在真空中移除溶劑，並將殘留物與甲醇(10毫升)及乙二胺(0.4毫升，0.006莫耳)一起攪拌過夜。蒸發溶劑，並使產物藉預備之HPLC/MS (C18管柱，以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化，而得產物(25毫克，14%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 12.08 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.73 (s, 6H) ; MS (ES) : 267 (M+1).

於表5b中之實例69e與69f係藉由類似上文關於實例69d所述之方法製成，使用無論是根據已發表之文獻程序，或經由步驟1中之方法製成之不飽和腈類。

表5b

實例編號	結構	名稱	MS (ES) (M+1)
69e		3-乙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈	295

69f		1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環丙基乙腈	265
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-----

其他類似物係藉由類似實例69中所述之程序，對親核性取代步驟，使用不同起始物質，譬如替代溴化物或甲烷磺酸鹽化合物而製成。在獲得自由態胺為產物之情況下，係於去除保護後，使產物無論是藉矽膠層析(以DCM中之5%甲醇溶離)或藉預備之HPLC (C18，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化。關於列示於表6中之化合物，摘錄其結果。

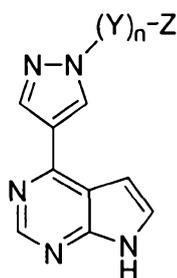
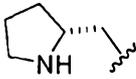
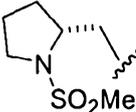
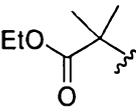
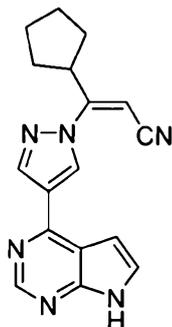


表6

實例編號	名稱	-(Y) _n -Z	MS (ES) (M+1)
70	4-1-[(2R)-四氫吡咯-2-基甲基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		269
71	4-(1-[(2R)-1-(甲磺醯基)四氫吡咯-2-基]甲基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		347
73	2-甲基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯三氟醋酸鹽		300

實例74：(2Z)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡

唑-1-基]-丙烯腈



步驟1. 3-環戊基丙-2-炔腈

於環戊基乙炔(0.50克, 5.3毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液內, 在-78°C下, 添加己烷中之2.5M正-丁基鋰(2.23毫升)。將混合物攪拌15分鐘, 接著逐滴添加THF (3毫升)中之氰酸苯酯(0.70克, 5.8毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫。於反應混合物中傾倒6N NaOH, 並將混合物攪拌5分鐘。以乙醚萃取產物。以6N NaOH, 且以鹽水洗滌萃液, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 傾析, 並於真空中移除溶劑, 而得產物(600毫克, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.81-2.68 (m, 1H), 2.07-1.54 (m, 8H).

步驟2. (2Z)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙烯腈

於4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶(0.40克, 1.2毫莫耳)與3-環戊基丙-2-炔腈(0.30克, 2.5毫莫耳)在DMF (8毫升)中之混合物內, 添加碳酸鉀(0.09克, 0.6毫莫耳)。將混合物攪拌35分鐘。以醋酸乙酯與鹽水稀釋反應物, 並以三體積之醋酸乙酯萃取含水部份。將合併之有機萃液再以鹽水洗滌一次, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 傾析, 及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化, 產生所要之產物(290毫克, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.57-1.46 (m,

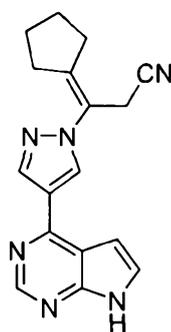
2H), 0.91 (t, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 435 (M+1).

步驟3. (2Z)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙烯腈

將(2Z)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙烯腈(0.030克, 0.069莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (2毫升)中之溶液攪拌1小時。於真空中移除溶劑, 並將產物與THF (1.5毫升)、氫氧化鈉50%水溶液(0.75毫升)及水(0.75毫升)一起攪拌2小時。藉由逐滴添加濃HCl中和反應混合物。以醋酸乙酯萃取產物。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉預備之HPLC/MS (C18管柱, 以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化, 而得所要之產物(16毫克, 76%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 6H); MS (ES): 305 (M+1).

實例75: 3-亞環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈



步驟1. 3-亞環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於3-環戊基丙-2-炔腈(0.4克, 0.003莫耳)在ACN (10毫升)中之懸浮液內, 添加4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.53克, 1.7毫莫耳)與DBU (0.33毫升, 2.2毫莫耳)。將

此混合物於室溫下攪拌50分鐘。使反應混合物於醋酸乙酯與稀HCl之間作分液處理。分離含水部份，並以醋酸乙酯萃取。以稀HCl與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化，產生所要之產物(540毫克，74%)。

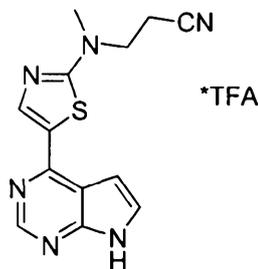
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.85 (dddd, 2H), 1.73 (dddd, 2H), 0.91 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H) ; MS (ES) : 435 (M+1).

步驟2. 3-亞環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

將3-亞環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.030克，0.069毫莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (2毫升)中之溶液攪拌1小時。在真空中蒸發溶劑，並將產物與氫氧化鈉50%水溶液(0.75毫升)與水(0.75毫升)及THF (1.5毫升)一起攪拌2小時。藉由逐滴添加濃HCl中和反應混合物。以醋酸乙酯萃取產物。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉預備之HPLC/MS (C18管柱，以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化，而得所要之產物(7毫克，33%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.23-12.01 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.76 (dddd, 2H), 1.65 (dddd, 2H) ; MS (ES) : 305 (M+1).

實例76 : 3-甲基[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]胺基丙烷-腈三氟醋酸鹽



步驟1. 4-(1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

使4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.00克, 0.0106莫耳)與1,3-噻唑(7.50毫升, 0.106莫耳)溶於N,N-二甲基乙醯胺(40.0毫升)中。將溶液以等份分配至四個20毫升可微波之容器中。然後於各反應容器中, 添加醋酸鉀(0.777克, 7.93毫莫耳), 接著為肆(三苯基-膦)鈦(0) (0.60克, 2.1毫莫耳)。將各反應容器在200°C下, 於微波反應器中加熱30分鐘。合併反應物, 並於真空中移除大部份溶劑。以DCM稀釋殘留物, 過濾, 及濃縮。藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)之純化, 獲得所要之產物(2.25克, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 333 (M+1).

步驟2. 4-(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將己烷中之2.5M正-丁基鋰(0.860毫升)逐滴添加至4-(1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(550毫克, 0.0016莫耳)在THF (20毫升)中之-78°C溶液內。將混合物於-78°C下攪拌30分鐘, 接著以在THF (10毫升)中之溶液, 緩慢添加四溴化碳(658毫克, 0.00198莫耳)。30分鐘後, 以少量飽和氯化銨使混合物淬滅, 以醚稀釋, 並以硫酸鈉脫水乾燥。使在過濾與濃縮後所得之殘留物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化, 而得所要之產物(387毫克,

57%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.55 (dd, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H) ; MS (ES) : 411, 413 (M+1).

步驟3. 4-(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(370毫克, 0.90毫莫耳)在DCM (5.0毫升)與TFA (1.0毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌7小時。然後濃縮混合物, 再溶於甲醇(2毫升)中, 並添加乙二胺(0.5毫升)。將混合物在室溫下攪拌6小時。以DCM (10毫升)稀釋混合物, 並藉過濾單離沉澱物, 且以少量DCM洗滌, 而得所要之產物(182毫克, 72%)。

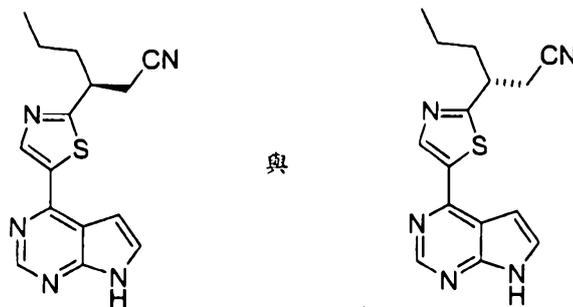
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.15 (d, 1H) ; MS (ES) : 281, 283 (M+1).

步驟4. 3-甲基[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]胺基丙腈

將4-(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(31毫克, 0.11毫莫耳)與3-(甲胺基)丙腈(103微升, 0.00110莫耳)在DMF (1.0毫升, 0.013莫耳)中之溶液, 於90°C下攪拌2小時。使粗製反應混合物藉預備之HPLC/MS (C18管柱, 以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離), 及再一次藉預備之HPLC/MS (C18管柱, 以含有0.1% TFA之ACN/ H_2O 梯度液溶離)純化, 產生所要之產物, 為三氟醋酸鹽(30毫克, 68%)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 12.25 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94 (t, 2H) ; MS (ES) : 285 (M+1).

實例77 : (3S)-與(3R)-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己烷-腈



步驟1. *N*-甲氧基-*N*-甲基丁醯胺

於丁酸(1.01克, 0.0115莫耳)與 N,O -二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.12克, 0.0115莫耳)在DCM (50毫升)中之混合物內, 添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)-磷(5.6克, 0.013莫耳)與TEA (3.2毫升, 0.023莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜。然後以水與鹽水洗滌溶液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式管柱層析(醚/己烷)純化。移除溶劑(235毫巴/40°C), 而得產物(1.33克, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

步驟2. 1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-丁-1-酮

將己烷中之2.5M正-丁基鋰(878微升)慢慢地逐滴添加至4-(1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(501毫克, 1.37毫莫耳)在THF (20毫升)中之-78°C 溶液內。45分鐘後, 添加*N*-甲氧基-*N*-甲基丁醯胺(0.360克, 2.74毫莫耳)。將反應物於-78°C 下持續30分鐘, 然後使其達到室溫。以飽和氯化銨使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取。以水與鹽水洗滌萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷), 獲得產物(235毫克, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 3.19 (t, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 403 (M+1).

步驟3. (2E)-與(2Z)-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己-2-烯腈

於THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.605毫升)在THF (4.0毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(0.102毫升，0.634毫莫耳)。移除冷卻浴，並使反應物溫熱至室溫。30分鐘後，逐滴添加1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁-1-酮(232毫克，0.576毫莫耳)在THF (3.0毫升)中之溶液。將反應物攪拌2小時，然後使粗製混合物吸附於矽膠上，並藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化，而得產物，為烯烴異構物之混合物(225毫克，92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), 主要異構物: δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 2.96 (t, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 426 (M+1).

步驟4. (3S)-與(3R)-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己腈

將銅醋酸鹽單水合物(0.7毫克，0.004毫莫耳)與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯基-膦) (2毫克，0.004莫耳)在甲苯(0.24毫升)中混合。添加PMHS (30微升)。將混合物於室溫下攪拌25分鐘，接著添加甲苯(0.24毫升)中之(2E)-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己-2-烯腈(51毫克，0.12莫耳)，且最後為第三-丁醇(0.043毫升)。將所形成之混合物攪拌過夜。使粗製混合物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)直接純化，而得所要之產物(39毫克，76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.60-3.46 (m, 3H), 2.99-2.82 (m, 2H),

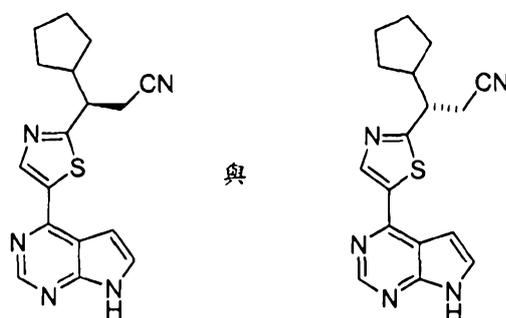
2.05-1.89 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 428 (M+1).

步驟5. (3S)-與(3R)-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己腈

將TFA (1.0毫升)添加至3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己腈(36毫克, 0.084毫莫耳)在DCM (4.0毫升)中之溶液內, 並將混合物於室溫下攪拌3小時。濃縮混合物, 並再溶於甲醇(3毫升)中, 於其中添加乙二胺(0.1毫升)。於2小時反應時間後, 濃縮混合物, 並藉預備之HPLC/MS (C18管柱, 以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)直接純化, 而得所要之產物(10毫克, 40%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ9.96 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); MS (ES): 298 (M+1).

實例 78 : (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙腈



於(2E)-與(2Z)-3-環戊基-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙烯腈(199毫克, 0.440毫莫耳)(例如按實例77步驟1至3製成)在乙醇(10毫升)與醋酸乙酯(10毫升)之混合物中之溶液內, 添加催化量之10%鈀/碳。將混合物於室溫及

一大氫氣壓下攪拌過夜。然後使其接受50 psi H₂，直到反應完成為止。過濾，並移除溶劑，獲得油，使其溶於DCM (4毫升)與TFA (1毫升)中。將溶液攪拌，直到起始物質消耗為止，然後濃縮混合物，且再溶於甲醇(3毫升)中，於其中添加乙二胺(0.4毫升)。將溶液於室溫下攪拌一小時，並在真空中濃縮。使粗製混合物藉預備之HPLC/MS (C18管柱，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得所要之產物(36毫克，25%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.34 (dt, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 5H), 1.40-1.24 (m, 2H); MS (ES): 324 (M+1).

表5c之下列化合物係按實例77、78或86所描述，如下表中所指示，利用不同Weinreb醯胺類(按實例77步驟1製成)而製成(為外消旋混合物)：

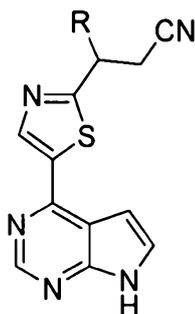
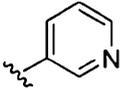
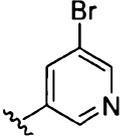
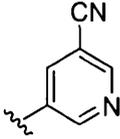
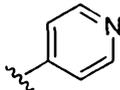
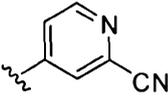
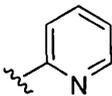
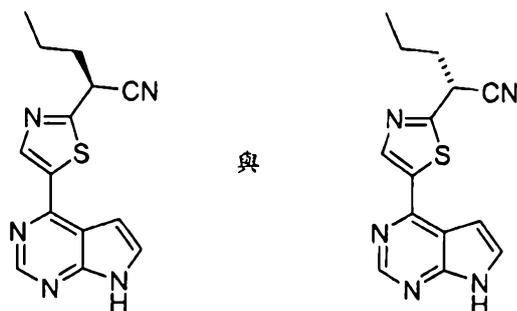


表5c

實例編號	名稱	R	MS (ES) (M+1)	製備方法
79	5-甲基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己腈		312	實例77

80	3-吡啶-3-基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙腈		333	實例78
81	3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙腈		411, 413	實例77
82	5-2-氰基-1-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]乙基菸鹼腈		358	實例77至步驟4, 然後實例431, 排除純化, 接著實例77步驟5
83	3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁腈	Me	270	實例86 步驟3, 使其接受實例77步驟4&5之條件
83A	3-吡啶-4-基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙腈		333	實例78
83B	4-2-氰基-1-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]乙基吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽		358	實例77至步驟3, 然後實例431, 排除純化, 接著實例78, 藉預備之HPLC/MS純化, 使用含有0.1% TFA之H ₂ O/ACN
83C	3-吡啶-2-基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丙腈		333	實例78

實例 84：(2S)-與(2R)-2-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊烷-腈



步驟1. (2S)-與(2R)-2-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊腈

於1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁-1-酮(按實例77製成) (101毫克, 0.251毫莫耳)與對-甲苯基磺醯基-異氰化甲烷(147毫克, 0.753毫莫耳)在DMSO (5.0毫升)與乙醇(61微升)之混合物中之混合物內, 添加THF中之1.0M第三-丁醇鉀(753微升)。然後將混合物加熱至45°C, 歷經2小時。於冷卻至室溫後, 藉由添加飽和氯化銨, 接著為水, 使混合物淬滅。以醚萃取產物, 並以水與鹽水洗滌萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷), 獲得產物(39毫克, 25%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 3.55 (dd, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H); MS (ES): 414 (M+1).

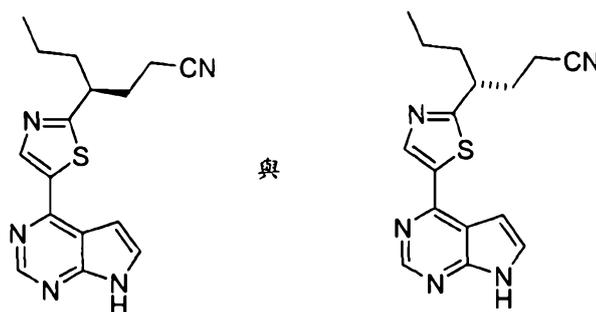
步驟2. (2S)-與(2R)-2-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊腈

將2-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊腈(59毫克, 0.093毫莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (0.5毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌4小時。然後濃縮混合物, 接著使殘

留物溶於甲醇(3毫升)中，然後於其中添加乙二胺(0.3毫升)。將溶液於室溫下攪拌40分鐘。在真空中移除溶劑，並使粗製混合物藉預備之HPLC/MS (C18管柱，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得所要之產物(20毫克，76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ9.66 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.04 (t, 3H) ; MS (ES) : 284 (M+1).

實例85：(4S)-與(4R)-4-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]庚烷-腈



於磷酸基醋酸三乙酯(188毫克，0.838毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液內，在0°C下，添加THF中之1.0M第三-丁醇鉀(840微升)。然後使混合物溫熱至室溫，接著再冷卻至0°C，此時，添加THF (4.0毫升)中之1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁-1-酮(按實例77製成) (225毫克，0.559毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌1.5小時，此時，以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。以水與鹽水洗滌合併之萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析獲得產物，為烯烴異構物之混合物(222毫克，84%)。MS (ES) : 473 (M+1).

使3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己-2-烯酸乙酯(為(2E)-與(2Z)-異構物之混合物)(222毫克，0.470毫莫耳)溶於乙醇(10毫升)中，並添加催化量之10%

Pd-C。將混合物於經由氣瓶所提供之氬大氣下攪拌16小時。過濾，及在真空中濃縮，獲得所要之產物(201毫克，90%)。MS (ES) : 475 (M+1).

於3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己酸乙酯(201毫克，0.423毫莫耳)在THF (5.0毫升)中之溶液內，在-78°C下，添加DCM中之1.00M氫化二異丁基鋁(1.06毫升)。使混合物慢慢地溫熱至-10°C，歷經1.5小時，接著添加酒石酸鉀鈉四水合物、水及醚。將混合物攪拌1小時，然後分離液層，並進一步以醋酸乙酯萃取水層。以水與鹽水洗滌有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得所要之產物(176毫克，96%)。MS (ES) : 433 (M+1).

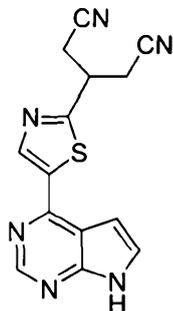
將3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己烷-1-醇(88毫克，0.20毫莫耳)在TFA (2毫升)中之溶液攪拌30分鐘。然後蒸發TFA，並將殘留物在含有乙二胺(0.2毫升)與水滴之甲醇(2毫升)中攪拌30分鐘。經由預備之HPLC/MS (C18，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，獲得所要之產物(36毫克，58%)。MS (ES) : 303 (M+1).

於3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]己烷-1-醇(36毫克，0.12毫莫耳)與TEA (19.9微升，0.143毫莫耳)在DCM (5毫升)中之混合物內，在0°C下，添加氯化甲烷磺醯(11.0微升，0.143毫莫耳)。在攪拌10分鐘後，使溶液濃縮，並溶於DMSO (1.6毫升)中，且添加氰化鈉(23毫克，0.48毫莫耳)。然後將混合物於125°C下，在微波中加熱30分鐘。接著將混合物使用預備之HPLC/MS (C18，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)直接純化，而得所要之產物(10毫克，27%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ9.37 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H),

2.22-2.12 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.94 (t, 3H) ;
MS (ES) : 312 (M+1).

實例86：3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊二腈



步驟1. N-甲氧基-2-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-甲基乙醯胺

於[(4-甲氧基苄基)氧基]醋酸(*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, 第2837-2841頁) (6.86克, 0.0350莫耳)與N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(3.41克, 0.0350莫耳)在DCM (100毫升)中之混合物內, 添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)-磷(17克, 0.038莫耳), 接著為TEA (9.7毫升, 0.070莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。然後以水、0.5M HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌溶液, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(醚/己烷), 獲得所要之產物(5.75克, 69%)。

步驟2. 2-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]乙酮

於4-(1,3-噻唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(2.12克, 6.38毫莫耳)在THF (70毫升)中之溶液內, 在-78℃下, 慢慢地逐滴添加己烷中之2.5M正-丁基鋰(3.06毫升)。於攪拌30分鐘後, 添加N-甲氧基-2-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-甲基乙醯胺(2.29克, 9.56毫莫耳)。將反應物在添加之後, 於-78℃下持續30分鐘, 然後移除冷卻浴, 並以飽和氯化銨使反應淬滅, 且以醚萃取。使萃液以硫

酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗製混合物藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化，而得所要之產物(2.16克，66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H) ; MS (ES) : 511 (M+1).

步驟3. (2E)-與(2Z)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁-2-烯腈

於THF中之1M第三-丁醇鉀(4.44毫升)在THF (30毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(820毫克，0.0046莫耳)。移除浴液，並使反應物溫熱至室溫。30分鐘後，逐滴添加2-[(4-甲氧基苄基)-氧基]-1-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-乙酮(2.16克，0.00423莫耳)在THF (20毫升)中之溶液。將反應物攪拌1小時，然後以少量飽和氯化銨使反應淬滅，以醚稀釋，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉急驟式管柱層析純化，以0-35%醋酸乙酯/己烷之梯度液溶離，獲得所要之產物，為呈幾乎等量之烯烴異構物之混合物(1.76克，78%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.31 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (t, 1H), 5.70 (s, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H), -0.05 (s, 9H), -0.054 (s, 9H) ; MS (ES) : 534 (M+1).

步驟4. 4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁腈

使(2E)-與(2Z)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁-2-烯腈(880毫克, 1.6毫莫耳)溶於乙醇(20毫升)與醋酸乙酯(20毫升)之混合物中。添加催化量之10% Pd-C。使混合物在50 psi氫下振盪。過濾混合物, 並在真空中濃縮, 而得所要之產物(0.85克, 99%)。MS (ES): 536 (M+1).

步驟5. 3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊二腈

將DCM (10毫升)中之4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁腈(251毫克, 0.468毫莫耳)以二氯二氰基醌(DDQ) (434毫克, 1.87毫莫耳), 接著以水(376微升)處理。1.5小時後, 添加水與飽和碳酸氫鈉, 並以醋酸乙酯萃取反應物三次。以水、鹽水洗滌萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得粗產物, 使用之而無需進一步純化。

於0°C下, 將上文所製成之4-羥基-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]丁腈在DCM中之溶液(12毫升), 相繼以TEA (130微升, 0.94毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(73微升, 0.94毫莫耳)處理。於1小時反應時間後, 以水稀釋混合物, 並以醋酸乙酯萃取三次。以水與鹽水洗滌萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。然後使殘留物溶於DMSO (5毫升)中, 並添加氫化鈉(110毫克, 2.3毫莫耳)。30分鐘後, 以水稀釋混合物, 以醚萃取, 以水、鹽水洗滌, 及以硫酸鈉脫水乾燥。濃縮, 並藉急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化, 獲得所要之產物(14毫克, 7%)。MS (ES): 425 (M+1).

將3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噻唑-2-基]戊二腈(14毫克, 0.033毫莫耳)在含有TFA (0.6毫升)之DCM (3毫升)中之溶液攪拌4小時。然後濃縮混合物, 並使殘留物再溶解於甲醇(2毫升)中, 接著於其中添加乙二胺(0.4毫升)。於1小時

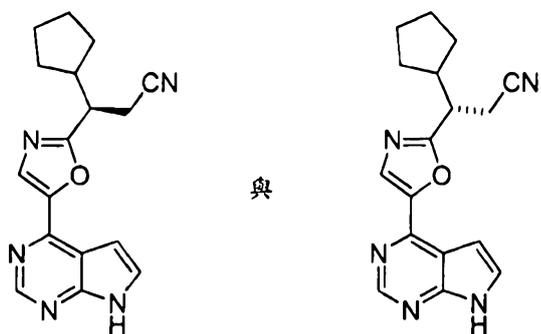
反應時間後，使產物藉預備之HPLC/MS (C18，以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化，而得所要之產物(6毫克，62%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.27 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.17 (d, 4H); MS (ES) : 295 (M+1).

實例87：(3R)-3-環戊基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]-丙腈

與

(3S)-3-環戊基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]丙腈



步驟1. 4-(1,3-噁唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.440克，1.55毫莫耳)、1,3-噁唑(0.306毫升，4.65毫莫耳)、醋酸鉀(0.456克，4.65毫莫耳)及肆(三苯膦)鈣(0) (0.179克，0.155毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(8.0毫升)中之混合物，於微波反應器中，加熱至200℃，歷經30分鐘。於真空中移除大部份溶劑。以DCM稀釋所形成之殘留物，並過濾，及濃縮。急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)，獲得產物(330毫克，67%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 0.98 (t, 2H),

0.00 (s, 9H) ; MS (ES) : 317 (M+1).

步驟2. 環戊基[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]甲酮

將己烷中之正-丁基鋰(1.6M, 0.30毫升)慢慢地逐滴添加至4-(1,3-噁唑-5-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(140.0毫克, 0.44毫莫耳)在THF (10.0毫升)中之-78°C溶液內。20分鐘後, 添加醚中之1.0M二氯化鋅(0.53毫升)。然後將反應混合物在0°C下攪拌60分鐘。於此之後, 添加碘化銅(I) (84毫克, 0.44毫莫耳), 並將此混合物攪拌10分鐘。接著添加氯化環戊碳醯(108微升, 0.885毫莫耳)。將反應物於0°C下再攪拌1小時, 此時, 使其溫熱至室溫。藉由添加飽和NH₄Cl溶液使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取。以水與鹽水洗滌萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷), 獲得產物(97毫克, 53%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.56 (t, 1H), 2.23-1.56 (m, 8H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H) ; MS (ES) : 413 (M+1).

步驟3. (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]丙腈

於THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.355毫升)與THF (3毫升)之溶液中, 在0°C下, 逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(66毫克, 0.37毫莫耳)。移除冷浴, 並使反應物溫熱至室溫。30分鐘後, 逐滴添加環戊基[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]甲酮(1.40E2毫克, 0.338毫莫耳)在THF (2.0毫升)中之溶液。於3小時反應時間後, 使混合物吸附於矽膠上, 並急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷), 獲得所要之產物, 為烯烴異構物之混合物(89毫克, 60%)。MS (ES) : 436 (M+1).

於醋酸銅單水合物(4.0毫克，0.020毫莫耳)與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)(11毫克，0.020毫莫耳)在甲苯(0.40毫升，0.0038莫耳)中之混合物內，添加PMHS (50微升)。將所形成之混合物在室溫下攪拌25分鐘，接著添加甲苯(0.40毫升)中之(2E)-與(2Z)-3-環戊基-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]丙烯腈(88毫克，0.20毫莫耳)，然後為第三-丁醇(0.072毫升)。在室溫下，於16小時內反應失敗後，添加另外之醋酸銅單水合物與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)(各0.10毫莫耳當量)，並將反應混合物於60°C下加熱16小時。使粗製混合物接受急驟式管柱層析(醋酸乙酯/己烷)，而得所要之產物(21毫克，23%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.85-1.15 (m, 7H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 438 (M+1).

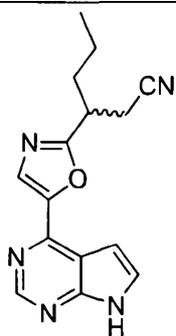
步驟4. (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]-丙腈

將3-環戊基-3-[5-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]丙腈之溶液(20.0毫克，0.0457毫莫耳)與DCM (0.2毫升)中之TFA (0.1毫升)一起攪拌6小時。移除溶劑，並將所形成之殘留物與甲醇(0.2毫升)中之乙二胺(0.1毫升)一起攪拌過夜。於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18管柱，以含有0.15% NH_4OH 之ACN/ H_2O 梯度液溶離)，獲得所要之產物(5.3毫克，38%)。

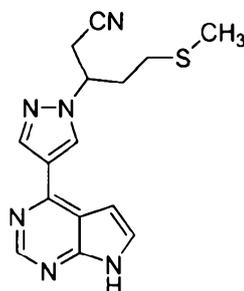
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.25 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.80-1.51 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H); MS (ES): 308 (M+1).

根據上文實例87之程序，亦製成下列表5d之化合物，為外消旋混合物。

表5d

實例編號	結構	名稱	R	MS (ES) (M+1)
88		3-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3-噁唑-2-基]己腈	Pr	282

實例90：5-(甲硫基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-腈



步驟1. (2E)-5-(甲硫基)戊-2-烯腈

於[氯基(三苯基)正膦基]ACN (2.5克，0.0073莫耳)在THF (10毫升，0.1莫耳)中之0°C混合物內，添加TEA (2.0毫升，0.014莫耳)，並將所形成之混合物攪拌30分鐘。移除冰浴，歷經30分鐘，然後使混合物再冷卻回復至0°C添加3-(甲硫基)-丙醇(0.68毫升，0.0072莫耳)在THF (1毫升，0.02莫耳)中之溶液，並將混合物攪拌過夜。添加水，並過濾混合物。以水x3及鹽水洗滌濾液。使有機相脫水乾燥，並藉迴轉式蒸發移除溶劑，而得2.1克灰白色固體。將固體以MTBE研製，並過濾。以1N HCl、水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌濾液。使有機相脫水乾燥，且使用迴轉式蒸發器濃縮，獲得0.62克橘色油(44%產率，反式：順式

~2 : 1)。

關於反式之¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ6.68 (1H, m) ; 5.14 (1H, d) ; 2.6 (2H, m) ; 2.55 (2H, t) ; 2.1 (3H, s).

步驟2. 5-(甲硫基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈

將4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(0.30克, 0.00095莫耳)、(2E)-5-(甲硫基)戊-2-烯腈(0.28克, 0.0016莫耳)及DBU (45微升, 0.00030莫耳)在ACN (3毫升, 0.06莫耳)中之混合物, 於室溫下攪拌5天。藉迴轉式蒸發移除溶劑, 而得橘色油。使粗製油以30-70%醋酸乙酯/己烷層析, 獲得0.35克無色油(83%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.95 (1H, s) ; 8.41 (1H, s) ; 8.4 (1H, s) ; 7.48 (1H, d) ; 6.84 (1H, d) ; 5.75 (2H, s) ; 4.95 (1H, br) ; 3.6 (2H, t) ; 3.1 (2H, m) ; 2.58 (2H, m) ; 2.28 (2H, m) ; 2.1 (3H, s) ; 1.99 (2H, t) ; 0.0 (9H, s). MS (M+H) : 443.

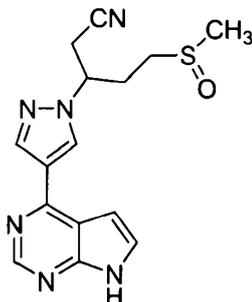
步驟3. 5-(甲硫基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈

將5-(甲硫基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊腈(0.35克, 0.00079莫耳)在THF (4毫升, 0.05莫耳)與水中之3.0M HCl (HCl) (4毫升)中之溶液加熱至回流過夜。藉迴轉式蒸發移除溶劑, 而得淡橘色油。將油在乙醇(3毫升, 0.05莫耳)與水中之8.0M氫氧化銨(1毫升)內攪拌過夜。使反應物濃縮, 並藉預備之LCMS (C18管柱, 以含有0.15% NH₄OH之ACN/H₂O梯度液溶離)純化, 獲得125毫克白色泡沫物。將白色泡沫物以MTBE (~1.5毫升)研製。過濾所形成之固體, 洗滌, 並乾燥, 獲得80毫克產物(32%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ10.38 (1H, s) ; 8.88 (1H, s) ; 8.39 (1H,

s) ; 8.38 (1H, s) ; 7.44 (1H, d) ; 6.8 (1H, d) ; 5.75 (2H, s) ; 4.9 (1H, br) ; 3.05 (2H, m) ; 2.5 (2H, m) ; 2.23 (2H, d) ; 2.1 (3H, s). MS (M+H) : 313.

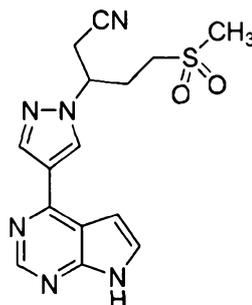
實例 91 : 5-(甲基亞磺基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-戊腈



將5-(甲硫基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-戊腈(0.065克, 0.00021莫耳)與過氧化氫(0.022毫升, 0.00023莫耳)在ACN (1毫升, 0.02莫耳)中之溶液攪拌過夜。濃縮反應物, 並藉HPLC純化, 獲得21毫克固體。將固體以MTBE (1毫升)/DCM (10滴)研製。過濾固體, 並洗滌, 獲得13毫克白色固體(20%產率), 使其在室溫至50°C下乾燥2小時。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.95 (1H, s) ; 8.85 (1H, s) ; 8.4 (2H, m) ; 7.4 (1H, d) ; 6.8 (1H, s) ; 4.9 (1H, br) ; 3.15 (2H, m) ; 3.0 (2H, m) ; 2.8-2.5 (2H, m) ; 2.6 (3H, s). MS (M+H) : 329.

實例 92 : 5-(甲磺基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-戊腈

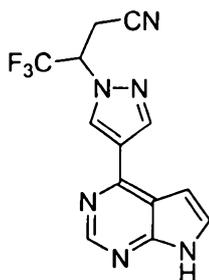


使5-(甲硫基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-戊腈(0.040克, 0.00013莫耳)與過氧化氫(0.5毫升, 0.005莫耳)在ACN (1

毫升，0.02莫耳)中之溶液回流過夜。使反應物藉HPLC純化，獲得16毫克白色玻璃態物質/固體，將其以EtOH (~0.8毫升)研製，獲得13毫克白色固體(30%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (1H, s); 8.48 (1H, d); 8.4 (1H, d); 7.43 (1H, d); 6.8 (1H, s); 5.0 (1H, br); 3.4 (2H, m); 3.2-3.0 (2H, m); 2.8-2.5 (2H, m); 2.95 (3H, s). MS (M+H): 345.

實例93: 4,4,4-三氟-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-吡啶-1-基]-丁腈



步驟1. 4,4,4-三氟-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈

將4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶(6.9克, 0.022莫耳)、(2E)-4,4,4-三氟丁-2-烯腈(2.8克, 0.023莫耳)及DBU (0.18毫升, 0.0012莫耳)在ACN (70毫升, 1莫耳)中之混合物攪拌20分鐘。過濾反應物，並藉迴轉式蒸發移除濾液，獲得橘色油。使粗製油以20-50%醋酸乙酯/己烷層析，獲得獲得9.1克固體/油(96%產率)。藉對掌性管柱層析(OD-H管柱, 30% EtOH/己烷)分離單一對掌異構物(吸收峰2)，為綠色固體/玻璃態物質(3.3克, 32%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (1H, s); 8.46 (1H, s); 8.45 (1H, s); 7.5 (1H, d); 6.85 (1H, d); 5.75 (2H, s); 5.2 (1H, m); 3.6 (2H, t); 3.7-3.3 (2H, m); 1.99 (2H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H): 438.

步驟2. 4,4,4-三氟-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-吡啶-1-

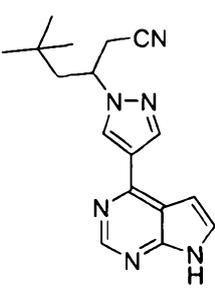
基]-丁腈

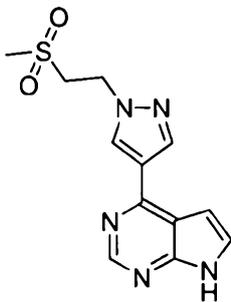
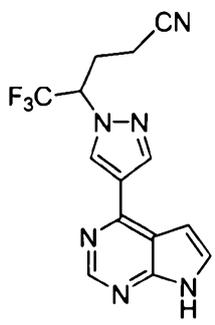
將得自步驟1之4,4,4-三氟-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈(3.1克, 0.0071莫耳)在THF (35毫升, 0.43莫耳)與水中之3.0M HCl (35毫升)中之溶液加熱至回流過夜。藉迴轉式蒸發移除溶劑, 而得綠橘色油/玻璃態物質。將油與醋酸乙酯及飽和NaHCO₃(50毫升)一起攪拌。以醋酸乙酯萃取水相。以鹽水洗滌有機層, 並藉迴轉式蒸發減體積, 而得油狀物/玻璃態殘留物。將殘留物在乙醇(20毫升, 0.3莫耳)與水中之8.0M氫氧化銨(10毫升)攪拌度過週末。藉迴轉式蒸發移除溶劑, 而得淡橘色泡沫物/固體。使粗製物以0-7% MeOH/DCM, 0-0.7% NH₄OH層析, 獲得3克淡橘色糊劑/固體。使固體自EtOH再結晶, 獲得1.6克灰白色結晶(74%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ12.2 (1H, s) ; 8.95 (1H, s) ; 8.7 (1H, s) ; 8.5 (1H, s) ; 7.63 (1H, d) ; 6.96 (1H, d) ; 6.01 (1H, m) ; 3.7 (2H, m).
MS (M+H) : 306.

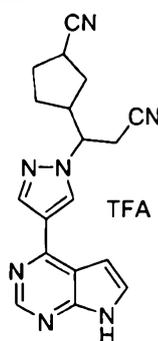
表5e之下列化合物係按經標識為"製備實例編號"之直行中所指示而製成。

表5e

實例編號	結構	名稱	MS (M+H)	製備實例編號
94		5,5-二甲基 -3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘓啶-4-基)-吡 啶-1-基]-己腈	308	61 修正G

95		4-[1-(2-甲硫磺基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	291	61 修正G
96		5,5,5-三氟-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-吡唑-1-基]-戊腈	320	59 修正G

實例97：3-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基)-環-戊烷-甲腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-(二甲氧基甲基)環戊烷羧甲醛

於3-頸圓底燒瓶中，使2-正萜烯(5.500克，0.05841莫耳)溶於DCM(198.0毫升)與甲醇(38.5毫升)中，並在-78°C下冷卻。使臭氧通過反應物，直到其轉變成藍色為止，並於-78°C下攪拌30分鐘。然後使氮通過20分鐘，並添加對-甲苯磺酸(0.95克，0.0055莫耳)。使反應物於20°C下溫熱，且攪拌90分鐘。於反應物中，添加碳酸氫鈉(1.67克，0.0199莫耳)，並將所形成之混合物於20°C下攪拌30分鐘，且添加硫化二甲烷(9.4毫升，0.13莫耳)。將反應物攪拌16小時，並藉迴轉式蒸發減體積成~50毫升以DCM萃取反應物，並以水與鹽水洗滌有機萃液，脫水乾

燥(MgSO₄)，及在真空中汽提。使反應物在135°C (浴溫)與高泵送真空下蒸餾，獲得產物(7.5克)，為非對映異構物之~2：1混合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.64 & 9.62 (d, 1H), 4.15 & 4.12 (s, 1H), 3.35 & 3.34 (s, 6H), 2.77 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.35-2.00 (m, 6H).

步驟2. (2E,Z)-3-[3-(二甲氧基甲基)環戊基]丙烯腈。

於含有t-BuOK在THF中之0°C溶液(1.0M，6.10毫升)之燒瓶中，添加氰基甲基膦酸二乙酯(1.1克，6.4毫莫耳)在THF (8毫升)中之溶液。移除冷卻浴，並使反應物溫熱至環境溫度，然後逐滴添加3-(二甲氧基-甲基)環戊烷羧甲醛(1.00克，5.81毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液。在完成添加後不久，橘色似凝膠微粒子開始形成，大約1小時後，反應物為膠狀。使反應物保持於環境溫度下，並攪拌16小時，此時tlc顯示反應完成。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理，並以另外之EtOAc洗滌水相。將合併之有機相以水，接著飽和NaCl洗滌，然後以MgSO₄脫水乾燥，並在真空中減體積，且使所形成之殘留物藉管柱層析純化，使用6：1己烷：EtOAc + 1% TEA，獲得產物，為E/Z異構物之1：1混合物(760毫克，61%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ乙烯基性質子在6.69 (m, 0.5H), 6.37 (m, 0.5H), 5.32 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 縮醛甲川質子在4.14 (m, 1H), 甲基質子在3.34 (s, 6H).

步驟3. 3-[3-(二甲氧基甲基)環戊基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙烯腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(230毫克，0.74毫莫耳)在ACN (5毫升)中之溶液內，添加(2E,Z)-3-[3-(二甲氧基甲基)環-戊基]丙烯腈(289毫克，1.48毫莫耳)，接著為DBU (300微升，2.0毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌16小時，此時，LCMS與TLC顯示反應完成。使反應物在真空中減體積至乾涸，

並使殘留物藉管柱層析純化，獲得產物，為非對映異構物之混合物(293毫克，77%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.36 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.12 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.0-1.0 (m, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.56 (s, 9H). MS (EI) m/z = 511.3 (M+H).

步驟4. 3-(3-甲醯基環戊基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於3-[3-(二甲氧基甲基)環戊基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(293毫克，0.574毫莫耳)在THF (4.5毫升)中之溶液內，添加HCl水溶液(1.0M，1.5毫升)。使反應物於環境溫度下保持2.5小時，此時TLC與LCMS顯示完成去除保護，成為其相應之醛。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理，並以另外之EtOAc萃取水相。以水，然後飽和 NaHCO_3 ，接著飽和 NaCl 洗滌合併之有機相，然後以 MgSO_4 脫水乾燥，並過濾，且汽提至乾涸，留下粗產物，為非對映異構物之混合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.69 (d, 0.5H), 9.64 (d, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 8.84 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 8.34 (s, 0.5H), 8.32 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.41 (d, 0.5H), 7.40 (d, 0.5H), 6.80 (d, 0.5H), 6.79 (d, 0.5H), 5.68 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.1-1.1 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.058 (s, 9H). MS (EI) m/z = 465.1 (M+H).

步驟5. 3-3-[(E,Z)-(羥亞胺基)甲基]環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於3-(3-甲醯基環戊基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基

-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(336毫克, 0.000723莫耳)在CH₃OH(5.0毫升, 0.12莫耳)中之溶液內, 添加脛胺鹽酸鹽(60毫克, 0.00087莫耳)與KHCO₃(110毫克, 0.0011莫耳), 並使反應物於環境溫度下保持16小時, 此時, LCMS顯示反應完成。使反應物在真空中減體積至乾涸, 並使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理, 且以另外之EtOAc萃取水相。以水, 然後飽和NaCl洗滌合併之有機相, 接著以MgSO₄脫水乾燥, 及濃縮, 留下粗產物, 將其帶至後續反應, 無需純化。NMR顯示醛性質子之消失。MS (EI) m/z = 480.2 (M+H).

步驟6. 3-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)環戊腈

於3-3-[(E,Z)-(脛亞胺基)甲基]環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(324毫克, 0.67毫莫耳)在吡啶(1.2毫升)中之溶液內, 逐滴添加氯化甲烷磺醯(210微升, 2.7毫莫耳)。將反應物加熱至60°C, 歷經2.5小時, 此時, LCMS顯示反應完成。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理, 並以另外之EtOAc萃取水相。以水, 然後0.1N HCl, 接著以飽和NaCl洗滌合併之有機相, 然後以MgSO₄脫水乾燥。使粗產物藉管柱層析純化, 獲得產物, 為非對映異構物之混合物(164毫克, 52%)。接著藉對掌性HPLC分離非對映異構物, 以提供四種不同非對映異構物, 將其直接取至去除保護步驟。MS (EI) m/z = 462.1 (M+H).

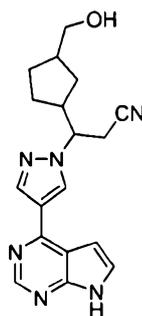
步驟7. 3-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)-環戊烷-甲腈三氟醋酸鹽

接著使四種非對映異構物以此代表性方式, 個別地去除保護。於已溶於CH₂Cl₂(2.0毫升)中之3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環戊腈(35毫克, 0.076毫莫耳)內, 添加TFA (1.0毫升), 並將反應物於環境溫度下

攪拌2小時此時，LCMS顯示完全分裂成N-羥甲基中間物。移除溶劑，並於殘留物中，添加甲醇(1.0毫升)，接著是乙二胺(40微升，0.61毫莫耳)，將反應物攪拌16小時，此時，LCMS顯示反應完成。移除溶劑，且使殘留物藉預備之LCMS純化，以提供產物，為TFA鹽。NOE實驗證實所有異構物具有環戊基環上之順式幾何形狀。

異構物1與2：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 4H), 1.67 (m, 2H). 異構物3與4：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 2H). MS (EI) m/z = 332.2 (M+H).

實例 98：3-[3-(羥甲基)環戊基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈



步驟1：3-[3-(羥甲基)環戊基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

使3-(3-甲醯基環戊基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(50.0毫克，0.108毫莫耳)在甲醇(280微升)中之溶液冷卻至0°C，然後添加四氫硼酸鈉(14毫克，0.37毫莫耳)。使反應物在0°C下保持10分鐘，此時，LCMS與TLC顯示反應完成。藉由小心添加1N HCl (3滴)與甲醇(1毫升)使反應淬

滅，接著添加NaHCO₃水溶液與CHCl₃。分離液相，並以另外之CHCl₃洗滌水相。以飽和NaCl洗滌合併之有機相，以MgSO₄脫水乾燥，並減體積至乾涸。使殘留物藉管柱層析純化，獲得產物，為非對映異構物之混合物(37.4毫克，74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.2-1.0 (m, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.059 (s, 9H). MS (EI) m/z = 467.2 (M+H).

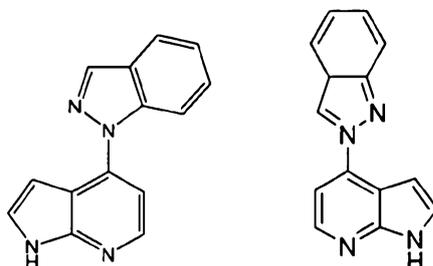
步驟2. 3-[3-(羥甲基)環戊基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

在已溶於CH₂Cl₂(2.0毫升)中之3-[3-(羥甲基)環戊基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(60.4毫克，0.129毫莫耳)內，添加TFA(1.0毫升)，並將反應物攪拌1小時，此時LCMS顯示完全分裂成N-羥甲基中間物(m/z = 367)。亦發現環戊基環之羥甲基之三氟醋酸酯(m/z = 463)。移除溶劑，並於殘留物中，添加甲醇(1.0毫升)，接著為乙二胺(80微升，1.19毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌16小時，此時，LCMS顯示完成反應至所要之產物。移除溶劑，並使殘留物藉對掌性HPLC純化，以提供四種不同非對映異構物(總計20.2毫克之四種異構物，46%)。NOE實驗指出所有異構物具有環戊基環上之順式幾何形狀。

異構物1與2 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.03 (m, 1H). 異構物3與4 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (m, 1H),

2.61 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.55-1.25 (m, 3H), 1.04 (m, 1H). MS (EI) $m/z = 337.1$ (M+H).

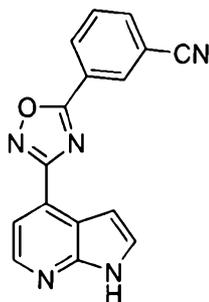
實例 100：1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑(100a)與
2-(1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-基)-2H-吲唑(100b)



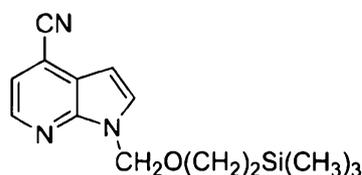
將4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.078克，0.00040莫耳)與1H-吲唑(0.283克，0.00240莫耳)在密封管中，於200°C(油浴)下，在不含溶劑下加熱過夜並攪拌。使反應物冷卻至室溫，並使粗產物於C-18管柱上藉預備之LC-MS純化，以含有0.2% TFA之水/ACN梯度液溶離，而得標題化合物(0.015克，15%)，為非晶質白色固體。LC/MS (M+H)⁺235.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.01 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 9.0), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 2H).

實例106：3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯甲腈



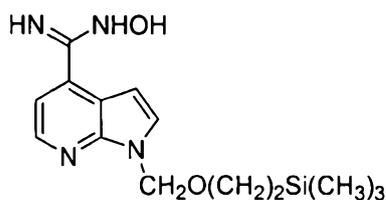
步驟1. 1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈



使4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.300克, 0.000917莫耳)溶於DMF (6.5毫升, 0.084莫耳)中, 然後添加氰化鋅(0.30克, 0.0026莫耳)。將溶液以氮除氣, 接著添加雙(三-第三-丁基膦)鈣(0.1克, 0.0002莫耳)。將反應物密封, 並在微波中加熱至100 °C, 歷經30分鐘。使反應物冷卻至室溫, 溶於醋酸乙酯中, 並以水、飽和碳酸鈉、鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得油。使粗產物於矽膠上藉急驟式管柱層析(FCC)純化, 以己烷: 醋酸乙酯梯度液溶離, 獲得產物(0.25克), 為無色油。LC/MS (M+H)⁺274.

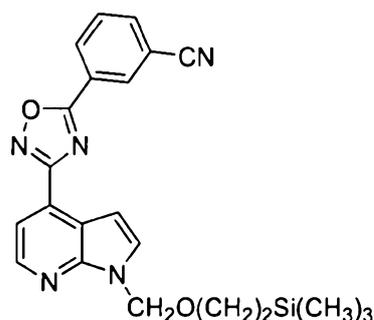
¹H NMR (CDCl₃) δ8.22 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.0 (s, 9H).

步驟2. N-羥基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧醯亞胺醯胺



使1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脞(0.05克, 0.0002莫耳)溶於乙醇(2.0毫升, 0.034莫耳)中, 然後添加羥胺鹽酸鹽(0.023克, 0.00033莫耳)與碳酸鉀(0.10克, 0.00073莫耳)。將反應物加熱至回流, 歷經5小時, 接著使反應物冷卻至室溫, 並過濾, 以移除固體。使濾液濃縮, 獲得產物0.06克, 為黃色油狀殘留物。LC/MS (M+H)⁺307.

步驟3. 3-[3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯甲脞



使粗產物 *N*-羥基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-羧醯亞胺醯胺(0.06克, 0.0002莫耳)溶於吡啶(1.0毫升, 0.012莫耳)中, 然後在室溫下添加氯化3-氰基苯甲醯(0.040克, 0.00024莫耳)。將此混合物攪拌1小時, 並於油浴中加熱至80°C。在加熱18小時後, 使反應物冷卻至室溫, 接著以ACN稀釋, 及在真空中濃縮, 獲得3-[3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯甲腈0.08克, 為灰白色殘留物。LC/MS (M+H)⁺418.

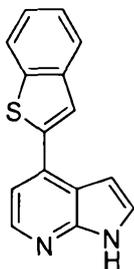
步驟4. 3-[3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯甲腈

於氮氣下, 使粗製3-[3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯甲腈(0.08克, 0.0002莫耳)溶於TFA (3.0毫升, 0.039莫耳)中, 然後加熱至60°C。在加熱2小時後, 使反應物冷卻至室溫, 及在真空中濃縮。使所形成之殘留物溶於甲醇中, 及濃縮, 以儘可能移除TFA。使殘留物溶於甲醇(2.0毫升, 0.049莫耳)與氫氧化銨(1毫升)中。將此混合物在室溫下攪拌2小時, 於是反應完成。在真空中濃縮反應物, 獲得粗產物, 使其在C-18管柱上藉預備之HPLC純化, 以ACN:水梯度液, 具有0.2% TFA溶離, 而得標題化合物(0.025克, 43%)。(M+H)⁺288.

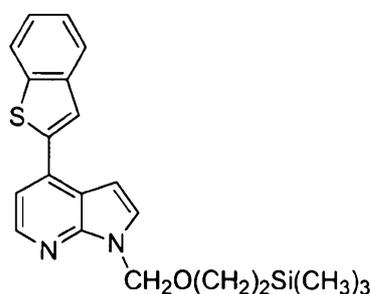
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ12.1 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J =

6.4), 8.39 (d, 1H, J = 4.8), 8.16 (d, 1H, J = 6.4), 7.84 (t, 1H, J = 6.4), 7.75 (d, 1H, J = 4.8), 7.68 (m, 1H), 6.99 (m, 1H).

實例107：4-(1-苯并噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟1. 4-(1-苯并噻吩-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



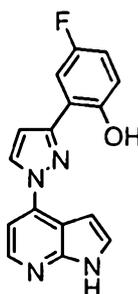
將1-苯并噻吩-2-基二羥基硼烷(0.05克，0.0003莫耳)與4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.10克，0.00031莫耳)在甲苯(3.0毫升，0.028莫耳)與乙醇(1.0毫升，0.017莫耳)中合併。然後添加已溶於水(1.0毫升)中之碳酸鉀(0.085克，0.00062莫耳)，並將反應物以氮除氣。接著添加肆(三苯膦)鈦(0) (0.05克，0.00004莫耳)，並將反應物在密封管中，於微波中加熱至120°C，歷經60分鐘。使其冷卻至室溫，溶於醋酸乙酯中，並以水2x、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得4-(1-苯并噻吩-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.10克)，為油狀物。LC/MS (M+H)⁺381.

步驟2. 4-(1-苯并噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使用類似實例 106 步驟 4 之程序，但使用 4-(1-苯并噁吩-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，製成標題化合物，為黃色粉末(0.015克，18%)。LC/MS (M+H)⁺：251.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ11.95 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 5.4), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 5.4), 6.95 (m, 1H).

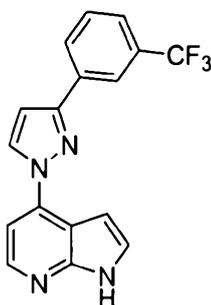
實例 120：4-氟基-2-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]酚



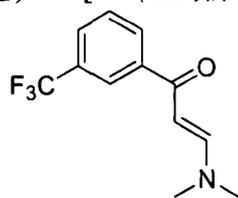
將 4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.050克，0.00025莫耳)與 4-氟基-2-(1H-吡啶-3-基)酚(0.150克，0.000842莫耳)在不含溶劑下加熱至 160 °C，歷經 5 小時。使反應物冷卻至室溫，並使殘留物於 C-18 管柱上藉預備之 LC-MS 純化，以含有 0.2% TFA 之水/ACN 梯度液溶離，而得標題化合物(0.052克，20%)，為非晶質白色固體。LC/MS (M+H)⁺295.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.01 (bs, 1H), 10.25 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 5.5), 7.77 (d, 1H, J = 9.5), 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 5.5), 7.32 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.01 (m, 1H).

實例 127：4-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

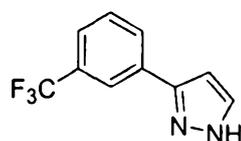


步驟1. (2E)-3-(二甲胺基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮



將1-[5-(三氟甲基)苯基]乙酮(0.20毫升，0.0013莫耳)與1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.17毫升，0.0013莫耳)在密封管中合併，並於微波中加熱至120°C，歷經15分鐘，使反應物冷卻，並濃縮，以移除殘留DMF縮醛，獲得(2E)-3-(二甲胺基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮0.32克，為紅色油。LC/MS (M+H)⁺：244.

步驟2：3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶



於氬氣下，使(2E)-3-(二甲胺基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮(0.32克，0.0013莫耳)溶於乙醇(10.0毫升，0.171莫耳)與肼(0.24毫升，0.0078莫耳)中，並加熱至回流。藉HPLC監測反應，且幾乎立即完成，使混合物冷卻至室溫，及濃縮，而得粗產物，為油狀物。使產物於矽膠上藉FCC純化，以己烷：醋酸乙酯梯度液溶離，獲得3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶為油狀物(0.25克，89%)。LC/MS (M+H)⁺：213.

¹H NMR (CDCl₃) δ8.06 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 7.5), 7.66 (d, 1H, J = 2.4), 7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.5), 6.69 (d, 1H, J = 2.4).

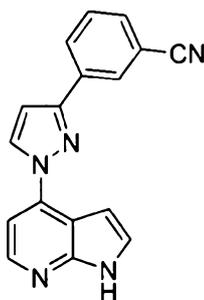
步驟3. 4-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

將4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.028克，0.00014莫耳)與3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶(0.03克，0.0001莫耳)在不含溶劑下合併。將反應物在密封管中，於油浴中加熱至175°C，歷經20分鐘，以產生粗產物，

為黑色黏稠膠。使粗產物於C-18管柱上藉HPLC純化，以水：ACN梯度液，具有0.2% TFA溶離，獲得標題產物(0.025克，50%)，為白色非晶質固體。LC/MS (M+H)⁺：329。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (bs, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 2.7), 8.31 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 2.7), 7.14 (m, 1H).

實例128：3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]苯甲腈



步驟1. 3-[(2E)-3-(二甲胺基)丙-2-烯醯基]苯甲腈

將3-乙醯基苯甲腈(0.435克，0.00300莫耳)與1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.400毫升，0.00301莫耳)合併，並在密封管中，於微波中加熱至120°C，歷經15分鐘。然後使反應物冷卻至室溫，獲得3-[(2E)-3-(二甲胺基)丙-2-烯醯基]-苯甲腈，為紅橘色結晶性物質，LC/MS (M+H)⁺：201。

步驟2. 3-(1H-吡啶-3-基)苯甲腈

於氮大氣及室溫下，將已溶於乙醇(20.0毫升，0.342莫耳)與肼(0.56毫升，0.018莫耳)中之3-[(2E)-3-(二甲胺基)丙-2-烯醯基]苯甲腈(0.600克，0.00300莫耳)攪拌1.5小時。在真空中濃縮反應物，獲得暗色產物，使其在矽膠上藉FCC純化，以醋酸乙酯-己烷1：1溶離，獲得3-(1H-吡啶-3-基)苯甲腈，為油狀物(0.430克，84%)。LC/MS (M+H)⁺：170。

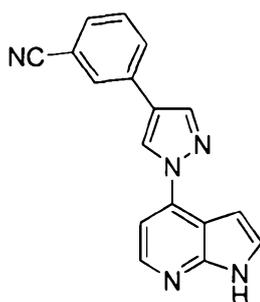
步驟3. 3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]苯甲腈

將4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.075克，0.00038莫耳)與3-(1H-吡啶-3-基)苯甲腈(0.161克，0.000952莫耳)在密封管中加熱至160°C，歷

經18小時。使所形成之產物，暗色黏稠膠，於C-18管柱上藉HPLC純化，以水：ACN梯度液，具有0.2% TFA溶離，獲得標題產物(0.030克，27%)，為白色非晶質固體。LC/MS (M+H)⁺：286。

¹H NMR (DMSO-d₆)δ11.95 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 7.5), 8.25 (d, 1H, J = 5.0), 7.79 (d, 1H, J = 7.5), 7.62 (t, 1H, J = 7.5), 7.53 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (m, 1H)。

實例153：3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]苯甲腈



步驟1. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶

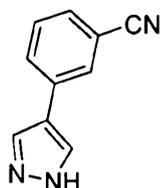
使4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶(2.0克，0.010莫耳)與DMF (30.0毫升，0.387莫耳)之溶液冷卻至0°C。添加氫化鈉(320毫克，0.013莫耳) (60%，於油中)，並將混合物攪拌10分鐘。添加[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]氯化甲烷(2.4毫升，0.013莫耳)，並將所形成之混合物在0°C下攪拌20分鐘，且於室溫下2小時。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶，為粗製物質。LC/MS (M+H)⁺：325。

¹H NMR (CDCl₃)δ7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.95 (t, 2H), 0.0 (s, 9H)。

步驟2. 3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲腈

將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡啶(150.0毫克, 0.0004625莫耳)與3-溴基苯甲腈(0.10克, 0.00056莫耳)在甲苯(2.0毫升, 0.019莫耳)與乙醇(0.3毫升, 0.005莫耳)中之混合物, 以水(0.5毫升, 0.03莫耳)中之碳酸鈉(98毫克, 0.00092莫耳)處理。將混合物藉起泡氮除氣。添加肆(三苯膦)鈾(0) (53毫克, 0.000046莫耳), 並使氮起泡3分鐘。將反應物在80°C下, 於微波中加熱30分鐘, 然後使其冷卻至室溫, 並溶於水與醋酸乙酯中。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗產物, 使其在矽膠上藉FCC純化, 以EtOAc/己烷(1:5)溶離, 獲得3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲腈, 為油狀物。LC/MS (M+H)⁺: 300.

步驟3. 3-(1H-吡啶-4-基)苯甲腈三氟醋酸鹽



使3-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲腈之溶液(110.0毫克, 0.0003673莫耳)溶於TFA (3.0毫升, 0.039莫耳)中, 並將混合物在120°C下, 於微波中加熱3分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 然後濃縮, 獲得粗製殘留物。使產物於C-18管柱上藉HPLC純化, 以含有0.2% TFA之水/ACN梯度液溶離, 獲得3-(1H-吡啶-4-基)苯甲腈三氟醋酸鹽, 為非晶質白色固體。LC/MS (M+H)⁺: 170.

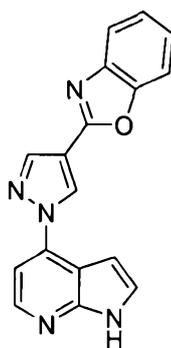
步驟4. 3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]苯甲腈

將4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(25.0毫克, 0.000127莫耳)與3-(1H-吡啶-4-基)苯甲腈三氟醋酸鹽(23.6毫克, 0.0000833莫耳)之混合物, 於180°C下, 在不含溶劑下加熱過夜。使粗製殘留物於C-18管柱上藉HPLC純化, 以含有0.2% TFA之水; ACN梯度液溶離, 而得標題化

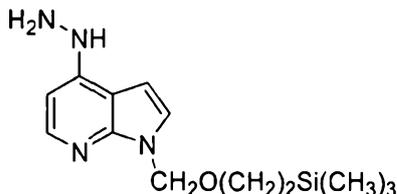
合物，為非晶質白色固體。LC/MS (M+H)⁺ : 286.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 5.0), 8.07 (d, 1H, J = 7.0), 7.64 (d, 1H, J = 7.0), 7.56 (t, 1H, J = 7.0), 7.51 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 5.0), 7.03 (m, 1H).

實例170：2-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1,3-苯并嘔啶



步驟1. 4-胼基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

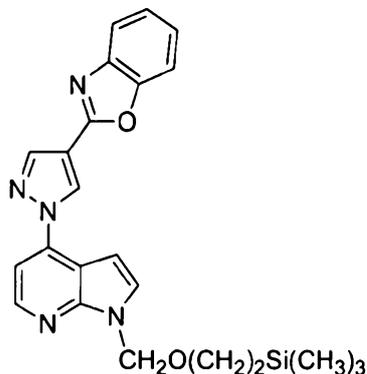


於4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.98克，0.00605莫耳)中，添加胼(11.0毫升，0.350莫耳)，接著添加甲醇(1.0毫升，0.025莫耳) (以改善溶解度)。將反應混合物在密封管中，於97°C (油浴)下加熱18小時。使反應混合物冷卻至室溫，且形成灰白色固體沉澱物。濾出固體，並以冷水沖洗，且乾燥，獲得4-胼基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.55克)，為淡黃色固體。LC/MS (M+H)⁺ : 279.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 0.90 (t, 2H),

0.0 (s, 9H).

步驟2. 2-[1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1,3-苯并呿啶



於甲苯(1.5毫升，0.014莫耳)中之4-胼基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.083克，0.00030莫耳) 3782-117-1與1,3-苯并呿啶-2-基丙二醛(0.056克，0.00030莫耳)內，添加分子篩。將混合物在密封管中，於70°C(油浴)下加熱，並攪拌2小時。於真空中移除溶劑，並使粗產物於矽膠上藉FCC純化，使用醋酸乙酯：己烷3：7，獲得2-[1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1,3-苯并呿啶(0.090克)，為油狀物。LC/MS (M+H)⁺：432.

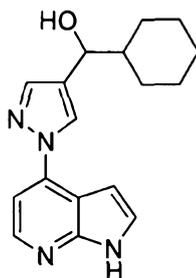
步驟3.

使用類似實例106步驟4之程序，但使用2-[1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1,3-苯并呿啶，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.015克，18%)。LC/MS (M+H)⁺：302.

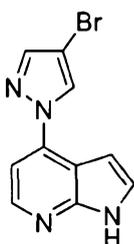
¹H NMR (DMSO-d₆)δ11.85 (bs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, 1H).

實例172：環己基[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]

甲醇

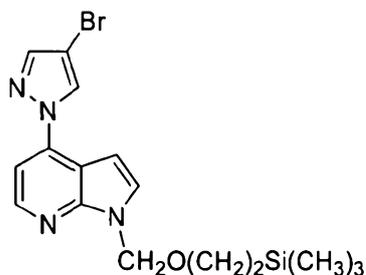


步驟1. 4-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



將4-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.10克，0.00558莫耳)與4-溴基-1H-吡唑(1.2克，0.0084莫耳)之混合物，在不含溶劑下加熱至150°C，歷經2小時。添加DMF，以溶解粗製殘留物。使此殘留物溶於EtOAc中，並以1N NaOH洗滌。以鹽水洗滌有機層，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製4-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶殘留物。LC/MS (M+H)⁺：263, 265.

步驟2. 4-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

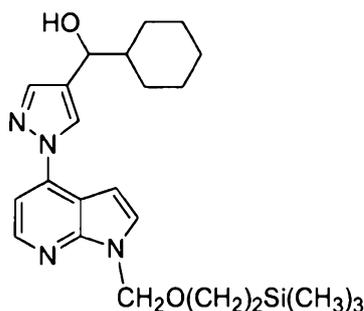


添加4-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]氯化甲烷之溶液(1.4毫升，0.0079莫耳)，並在0°C下攪拌20分鐘。使反應物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，以MgSO₄脫水乾

燥，及濃縮，而得粗製物質。使產物於矽膠上藉FCC純化(EtOAc/己烷，1/10)，獲得4-(4-溴基-1H-吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，為固體產物。LC/MS (M+H)⁺：393, 394.

¹H NMR (CDCl₃) δ8.47 (d, 1H, J = 7.0), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 4.5), 7.39 (d, 1H, J = 7.0), 7.069 (d, 1H, J = 4.5), 5.80 (s, 2H), 3.6 (t, 2H), 1.95 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

步驟3. 環己基[1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]甲醇



使4-(4-溴基-1H-吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0毫克，0.000127莫耳)在THF (2.0毫升，0.025莫耳)中之混合物，於氮大氣下冷卻至-78°C，並添加水中之1.6M正-丁基鋰(1.00毫升，0.0555莫耳)。將混合物攪拌3分鐘。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得環己基[1-(1：5)獲得4-基)-1H-吡啶-4-基]甲醇，為粗製殘留物。LC/MS (M+H)⁺：417.

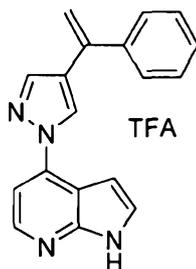
步驟4. 環己基[1-苯基乙烯基)-1H-吡啶-4-基]甲醇

使用類似實例106步驟4之程序，但使用環己基[1-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.015克，18%)。LC/MS (M+H)⁺：297.

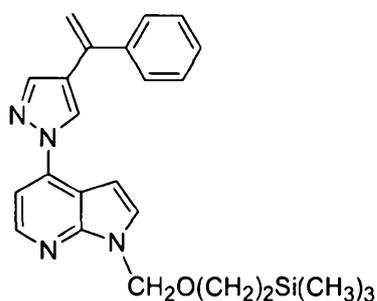
¹H NMR (DMSO-d₆) δ11.85 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.74 (s, 1H),

7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 6.5), 7.0 (s, 1H), 5.37 (s, 1H).

實例173：4-[4-(1-苯基乙烯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟1. 4-[4-(1-苯基乙烯基)-1H-吡唑-1-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



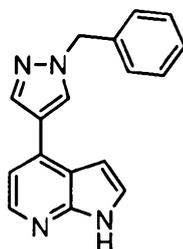
將(1-苯基乙烯基)二羥基硼烷(24.0毫克，0.000162莫耳)與4-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0毫克，0.000127莫耳)在甲苯(2.00毫升，0.0188莫耳)與乙醇(0.50毫升，0.0086莫耳)中之混合物，以水(1.00毫升，0.0555莫耳)中之碳酸鉀(35毫克，0.00025莫耳)處理。將混合物藉起泡之氮除氣。添加肆(三苯膦)鈀(0)(10毫克，0.00001莫耳)，並使氮起泡3分鐘。將反應物在密封管中，於微波中，在100°C下加熱30分鐘。使反應物冷卻至室溫，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使合併之有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製物質。使粗產物於矽膠上藉FCC純化，以EtOAc/己烷(1:5)溶離，獲得4-[4-(1-苯基乙烯基)-1H-吡唑-1-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶，為固體殘留物。LC/MS (M+H)⁺：417.

步驟2.

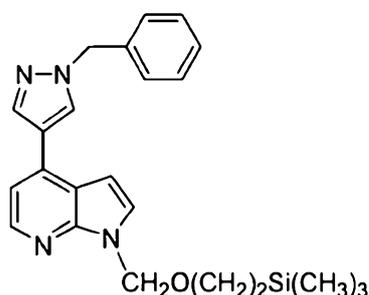
使用類似實例106步驟4之程序，但使用4-[4-(1-苄基乙烯基)-1H-吡啶-1-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.015克，31%)。LC/MS (M+H)⁺：287.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ11.85 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.37 (s, 1H).

實例200：4-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟1. 4-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



將4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100克，0.000306莫耳)與1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡啶(0.113克，0.000398莫耳)在甲苯(3.0毫升，0.028莫耳)與乙醇(0.5毫升，0.008莫耳)中合併。添加已溶於水(1.0毫升，0.056莫耳)中之碳酸鉀(0.084克，0.00061莫耳)，並將反應混合物以氮除氣。

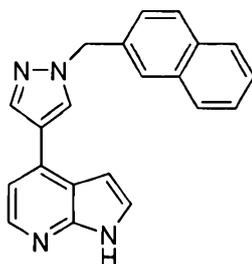
添加肆(三苯膦)鈾(0) (0.080克, 0.000069莫耳), 並將混合物再以氬除氣一次, 歷經5分鐘。將反應物在密封管中, 於微波中加熱至100°C, 歷經30分鐘。使反應物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以水、鹽水洗滌有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得粗製殘留物。使產物於矽膠上藉FCC純化, 使用醋酸乙酯: 己烷3: 7, 獲得4-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶0.092克, 為半固體殘留物。LC/MS (M+H)⁺: 405.

步驟2. 4-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使用類似實例106步驟4之程序, 但使用4-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 製成標題化合物, 為白色非晶質粉末(0.054克)。LC/MS (M+H)⁺: 275.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ12.21 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25 (vbs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 5.42 (s, 2H).

實例201: 4-[1-(2-萘基甲基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



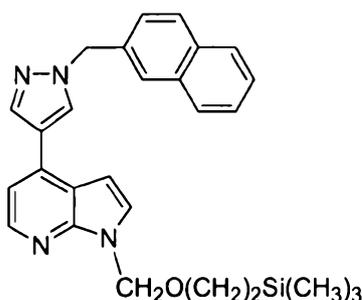
步驟1. 1-(2-萘基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶

於氬氣及室溫下, 將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶(0.10克, 0.00052莫耳)與萘2-(溴基甲基)-(0.12克, 0.00057莫耳)在ACN (3.0毫升, 0.057莫耳)中合併。然後添加碳酸銨(0.50克, 0.0015莫耳), 且在攪拌1小時後, 反應已完成。使其在醋酸乙酯與鹽

水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1-(2-萘基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶0.17克，為油狀物。LC/MS (M+H)⁺ : 335.

¹H NMR (CDCl₃) δ7.89 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.69 (bs, 2H), 7.49-7.4 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).

步驟2. 4-[1-(2-萘基甲基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



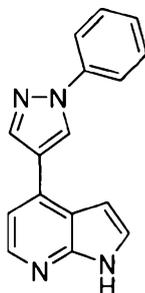
將4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.06克，0.0002莫耳)與1-(2-萘基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶(0.074克，0.00022莫耳)在甲苯(2.0毫升，0.019莫耳)與乙醇(1.0毫升，0.017莫耳)中合併，然後添加碳酸鉀(0.063克，0.00046莫耳，在1毫升水中)。將反應混合物以氫除氣，接著添加肆(三苯膦)鈣(0) (0.02克，0.00002莫耳)，密封於管件中，並在微波中，加熱至120 °C，歷經30分鐘。使其冷卻，然後於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得4-[1-(2-萘基甲基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶0.08克，為油狀殘留物。LC/MS (M+H)⁺ : 455.

步驟3

使用類似實例106步驟4之程序，但使用4-[1-(2-萘基甲基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.053克，88%)。LC/MS (M+H)⁺ : 325.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.0 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 5.7$), 7.82 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 5.54 (s, 2H).

實例219：4-(1-苯基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



步驟1. 1-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶

將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶(0.07克，0.0003莫耳)與苯基二羥基硼烷(0.083克，0.00068莫耳)在DMF (1.50毫升，0.0194莫耳)中合併。然後添加二醋酸銅(II)(0.010克，0.000055莫耳)與吡啶(0.069毫升，0.00085莫耳)。將反應物在開口管中加熱至80 $^{\circ}\text{C}$ ，歷經40分鐘。藉HPLC得知反應已完成，使其冷卻至室溫，溶於醋酸乙酯中，並以水洗滌，以碳酸鈉飽和。以鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶并0.09克，為油狀殘留物。LC/MS (M+H) $^{+}$ ：271.

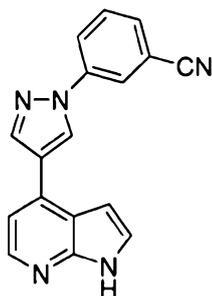
步驟2. 4-(1-苯基-1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使用類似實例201步驟B與C之程序，但使用1-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶并，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.015克，18%)。LC/MS (M+H) $^{+}$ ：261.

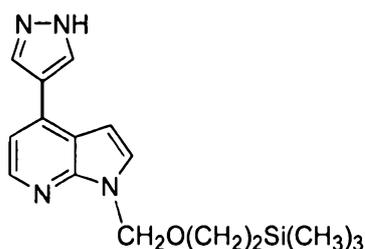
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.05 (bs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.36 (m,

1H), 7.13 (m, 1H).

實例231：3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈



步驟1. 4-(1H-吡唑-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

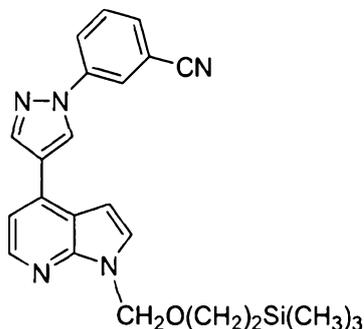


將4-溴基-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.20克，0.00061莫耳)與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑(0.15克，0.00079莫耳)在DMF (5.0毫升，0.064莫耳)中合併，然後添加1毫升水中之碳酸鉀(0.25克，0.0018莫耳)。將反應物以氮除氣，接著添加肆(三苯膦)-鈹(0) (0.08克，0.00007莫耳)，並在密封管中，將反應物於油浴中加熱至120°C。將反應物加熱30分鐘，使其冷卻，然後溶於醋酸乙酯中。以鹽水洗滌反應混合物，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得油。使產物於矽膠上藉FCC純化，以己烷：醋酸乙酯梯度液溶離，獲得4-(1H-吡唑-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.13克，70%)，為結晶性白色粉末。LC/MS (M+H)⁺：315.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.35 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.5), 8.26 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 6.0), 7.45 (d, 1H, J = 8.5), 7.01 (d,

1H, J = 6.0), 5.73 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

步驟2. 3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]苯甲腈



將4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.025克, 0.000080莫耳)與(3-氰基苯基)二羥基硼烷(0.023克, 0.00016莫耳)在DMF (1.50毫升, 0.0194莫耳)中合併。然後添加二醋酸銅(II)(0.002克, 0.00001莫耳)與吡啶(0.019毫升, 0.00024莫耳)。將反應物在開口管中加熱至125°C, 歷經40分鐘, 使其冷卻至室溫, 溶於醋酸乙酯中, 並以水洗滌, 以碳酸鈉飽和。以鹽水洗滌有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]-苯甲腈(0.025克, 92%), 為油狀殘留物。LC/MS (M+H)⁺: 316.

步驟3

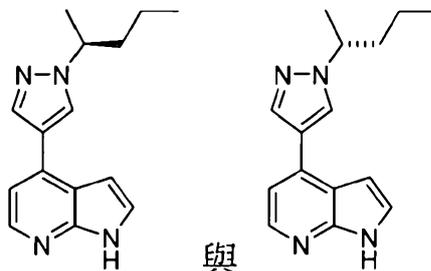
使用類似實例106步驟4之程序, 但使用3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]苯甲腈, 製成標題化合物, 為白色結晶性粉末(0.012克, 60%)。LC/MS (M+H)⁺: 286.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ12.05 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.2), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 5.2), 7.12 (m, 1H).

實例 250 : 4-{1-[(1R)-1-甲基丁基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶(250a)

與

4-{1-[(1S)-1-甲基丁基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(250b)

步驟1. 4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50毫克, 0.0002莫耳)(參閱實例231步驟1)溶於DMF (2毫升, 0.02莫耳)中, 並在0°C下冷卻。將此溶液以氫化鈉(7.0毫克, 0.00029莫耳) (60%, 於油中)處理, 並攪拌15分鐘。然後將混合物以2-溴基戊烷(40毫克, 0.0002莫耳)處理, 並攪拌5小時。使反應物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗產物4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 為油狀物。LC/MS (M+H)⁺: 286.

步驟2. 4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使用類似實例106步驟4之程序, 但使用4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 製成標題化合物, 為白色非晶質粉末(0.025克, 60%)。LC/MS (M+H)⁺: 255.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.21 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.2-1.0 (m, 2H), 0.83 (t,

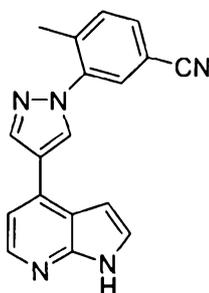
3H).

步驟3. 對掌異構物之分離

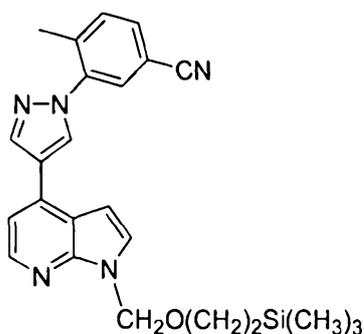
得自步驟2之4-[1-(1-甲基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之對掌異構物之分離，係藉對掌性管柱預備HPLC分離而進行，使用OD-H管柱，以異丙醇：己烷梯度液溶離，獲得標題化合物，為非晶質白色殘留物。LC/MS (M+H)⁺：255.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.21 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.2-1.0 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

實例286: 4-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈



步驟1. 4-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈



於4-(1H-吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.050克, 0.00016莫耳)(參閱實例231步驟1)與碳酸鈉(0.10

克，0.00032莫耳)在無水DMF (1.0毫升，0.013莫耳)中之混合物內，添加3-氟基-4-甲基苯甲腈(0.043克，0.00032莫耳)。將反應混合物在密封管中加熱至120°C，歷經5.5小時。使反應物冷卻，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以水、鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈，為粗產物。LC/MS (M+H)⁺ : 430.

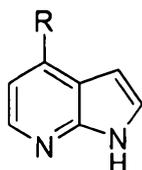
步驟2. 4-甲基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈

使用類似實例106步驟4之程序，但使用4-甲基-3-[4-(1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈，製成標題化合物，為白色非晶質粉末(0.037克，88%)。LC/MS (M+H)⁺ : 300.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.19 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 7.0), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 10), 7.66 (d, 1H, J = 10), 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.4 (s, 3H).

本發明之其他實例化合物係提供於下表7, 8, 9, 10及11中。列示於表7, 8, 9, 10及11中之化合物為外消旋，除非對掌異構物係經個別地指示。

表7



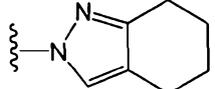
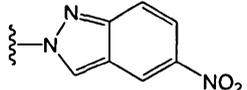
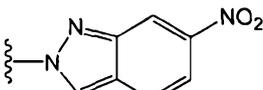
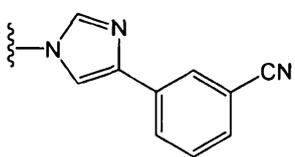
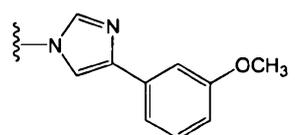
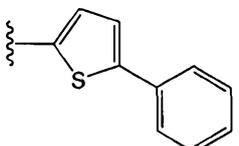
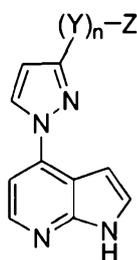
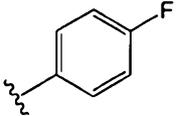
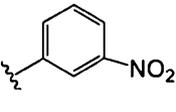
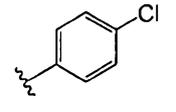
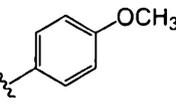
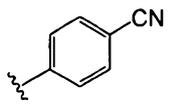
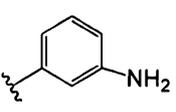
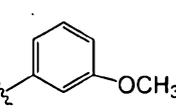
實例編號	R	MS (M+H) ⁺	名稱	製備
101		239	2-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-4,5,6,7-四氫 -2H-吡啶	實例100
102		280	5-硝基-2-(1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-4- 基)-2H-吡啶	實例100
103		280	6-硝基-2-(1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-4- 基)-2H-吡啶	實例100
104		286	3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-咪唑-4-基]- 苯甲腈	實例100
105		291	4-[4-(3-甲氧苯 基)-1H-咪唑-1- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例100
108		277	4-(5-苯基-2-噻吩 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例107

表8



實例 編號	$-(Y)_n-Z$	MS (M+H) ⁺	名稱	製備
121		279	4-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例120
122		306	4-[3-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例120
123		295	4-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例120
124		291	4-[3-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例120
125		286	4-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈	實例120
126		276	3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺	實例120
129		291	4-[3-(3-甲氧苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例128

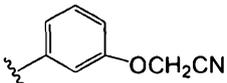
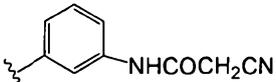
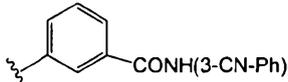
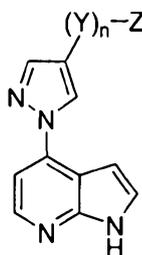
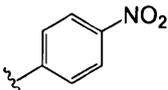
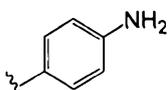
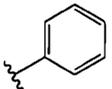
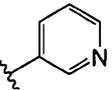
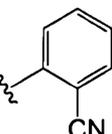
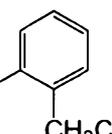
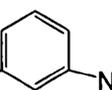
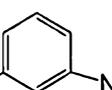
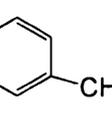
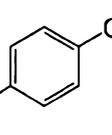
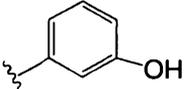
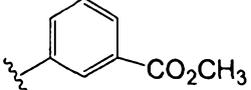
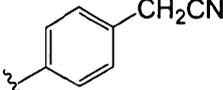
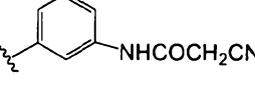
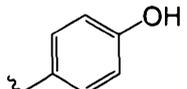
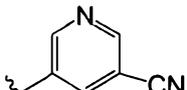
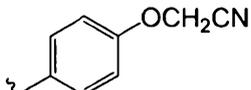
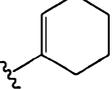
130		316	{3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-3-基]- 苯氧基}乙腈	實例128
131		343	2-氰基 -N-{3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-3-基]苯 基}乙醯胺	實例128
132		405	3-氰基 -N-{3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-3-基]苯 基}苯甲醯胺	實例128

表9



實例 編號	$-(Y)_n-Z$	質譜 (M+H) ⁺	名稱	製備
150		306	4-[4-(4-硝基苯 基)-1H-吡啶-1- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例153
151		276	4-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]苯 胺	實例153

152		261	4-(4-苯基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例153
154		262	4-(4-吡啶-3-基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例153
155		286	2-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲腈	實例153
156		300	{2-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙腈	實例153
157		306	4-[4-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例153
158		276	3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯胺	實例153
159		300	{3-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙腈	實例153
160		286	4-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲腈	實例153

161		277	3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]酚	實例153
162		319	3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]苯 甲酸甲酯	實例153
163		300	{4-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]苯 基}乙腈	實例153
164		343	2-氰基 -N-{3-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]苯 基}乙醯胺	實例153
165		277	4-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]酚	實例153
166		287	5-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]菸 鹼腈	實例153
167		316	{4-[1-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-4-基]苯 氧基}乙腈	實例153
168		265	4-(4-環己-1-烯-1-基 -1H-吡啶-1- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例172

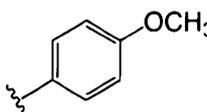
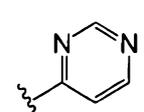
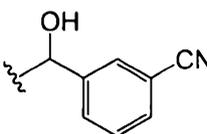
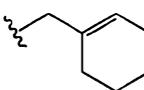
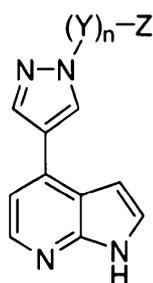
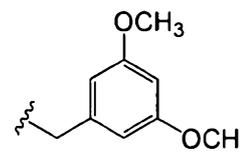
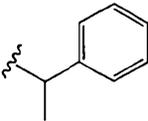
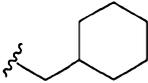
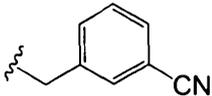
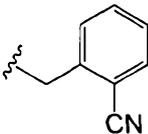
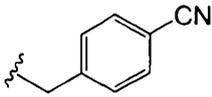
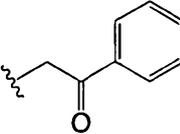
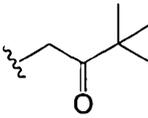
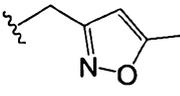
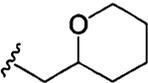
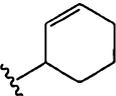
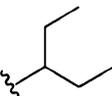
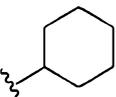
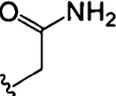
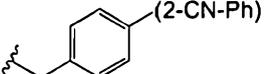
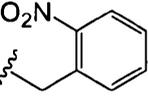
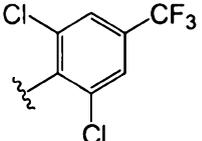
169		291	4-[4-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例153
171		263	4-(4-嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例171
174		316	3-{經基[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-甲基}苯甲腈	實例172
175		279	4-[4-(環己-1-烯-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例172

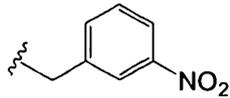
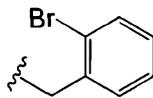
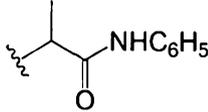
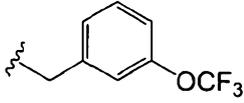
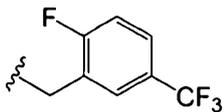
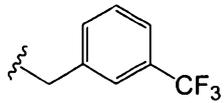
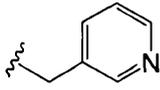
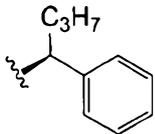
表 10

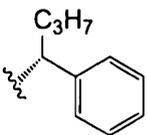
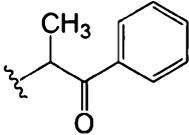
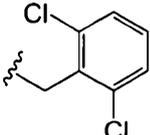
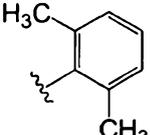
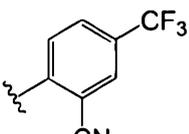
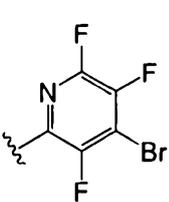
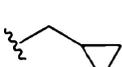


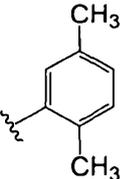
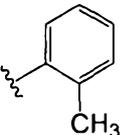
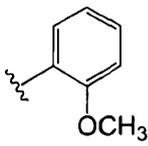
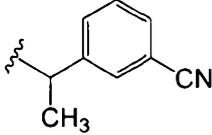
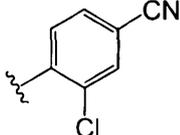
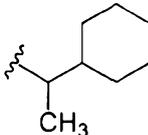
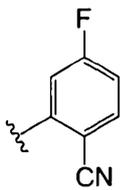
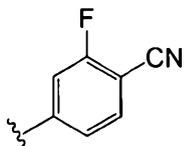
實例編號	MS (M+H) ⁺	-(Y) _n -Z	名稱	製備
202	335		4-[1-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201

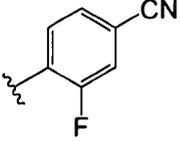
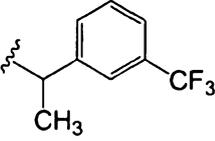
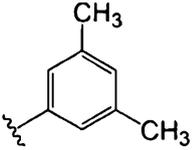
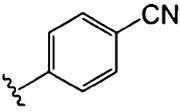
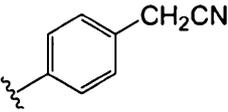
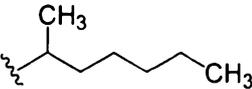
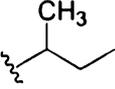
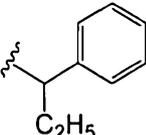
203	289		4-[1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
204	281		4-[1-(環己基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
205	300		3-{[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲腈	實例201
206	300		2-{[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲腈	實例201
207	300		4-{[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲腈	實例201
208	303		1-苯基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酮	實例201
209	283		3,3-二甲基-1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-酮	實例201
210	280		4-{1-[(5-甲基異噁唑-3-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201

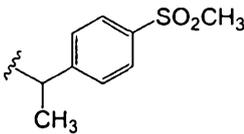
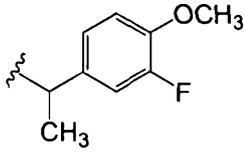
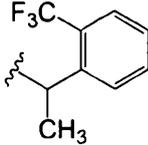
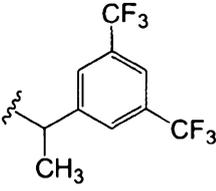
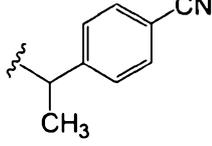
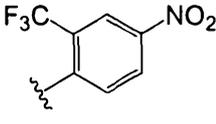
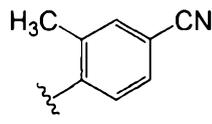
211	283		4-[1-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
212	265		4-(1-環己-2-烯-1-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
213	255		4-[1-(1-乙基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
214	267		4-(1-環己基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
215	242		2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙醯胺	實例201
216	376		4'-{[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}聯苯基-2-甲腈	實例201
217	320		4-[1-(2-硝基苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
218	397, 399		4-{1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201

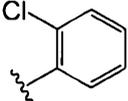
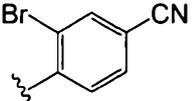
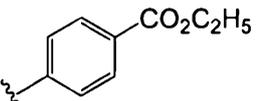
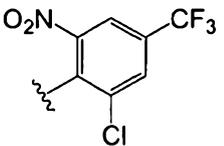
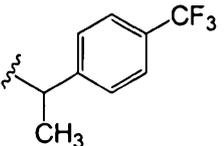
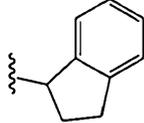
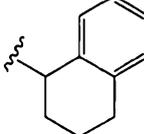
220	320		4-[1-(3-硝基苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
221	353, 355		4-[1-(2-溴基苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
222	332		N-苄基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙醯胺	實例201
223	359		4-{1-[3-(三氟甲氧基)苄基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
224	361		4-{1-[2-氟基-5-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
225	343		4-{1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
226	276		4-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
227	317		4-{1-[(1S)-1-苄基丁基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201

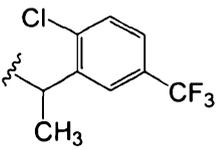
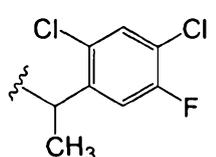
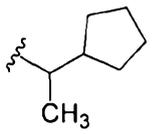
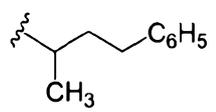
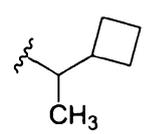
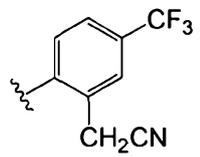
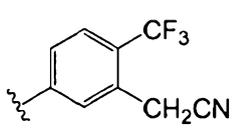
228	317		4-{1-[(1R)-1-苯基丁基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
229	317		1-苯基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙-1-酮	實例201
230	343, 345		4-[1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201
232	289		4-[1-(2,6-二甲基苄基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
233	354		2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-5-(三氟甲基)苯甲腈	實例286
234	393, 395		4-[1-(4-溴基-3,5,6-三氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例286
235	239		4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例201

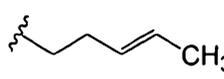
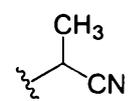
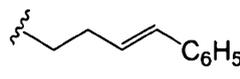
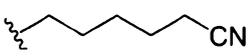
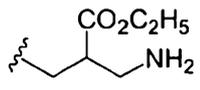
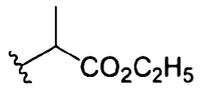
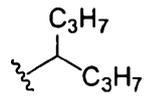
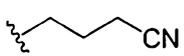
236	289		4-[1-(2,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
237	275		4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
238	291		4-[1-(2-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
239	314		3-{1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲腈	實例250
240	320		3-氯基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈	實例286
241	295		4-[1-(1-環己基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
242	304		4-氟基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈	實例286
243	304		2-氟基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈	實例286

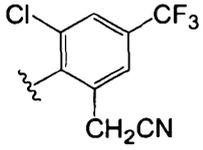
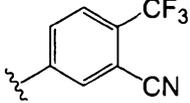
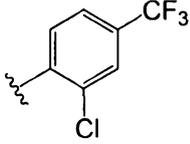
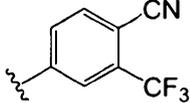
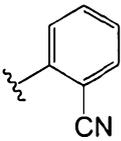
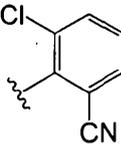
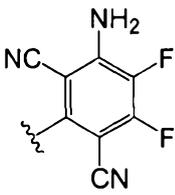
244	304		3-氟基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈	實例286
245	357		4-(1-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
246	289		4-[1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
247	286		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈	實例231
248	300		{4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯基}乙腈	實例231
249	283		4-[1-(1-甲基己基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
251	241		4-(1-第二-丁基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
252	303		4-[1-(1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250

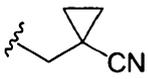
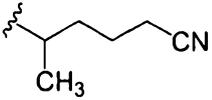
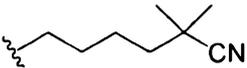
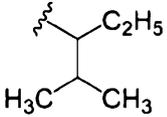
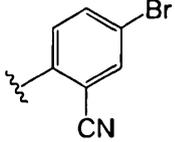
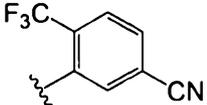
253	367		4-(1-{1-[4-(甲磺醯基)苯基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
254	337		4-{1-[1-(3-氟基-4-甲氧基)苯基]乙基}-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
255	357		4-(1-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
256	425		4-(1-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
257	314		4-{1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}苯甲腈	實例250
258	374		4-{1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例286
259	300		3-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈	實例286

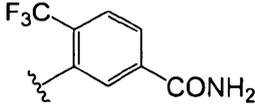
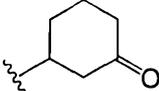
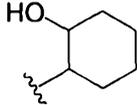
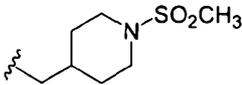
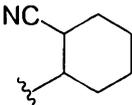
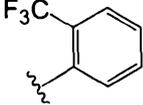
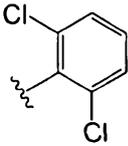
260	295, 297		4-[1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例231
261	364, 366		3-溴基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈	實例286
262	333		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸乙酯	實例286
263	408, 410		4-{1-[2-氯基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例286
264	357		4-(1-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
265	301		4-[1-(2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
266	315		4-[1-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250

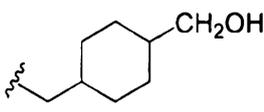
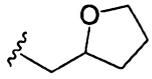
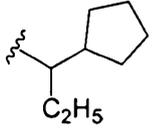
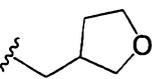
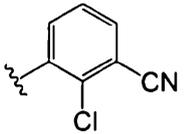
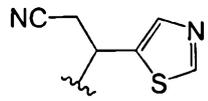
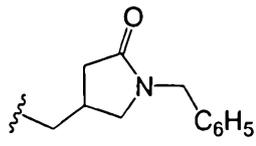
267	391		4-(1-{1-[2-氯基-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
268	375		4-{1-[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
269	281		4-[1-(1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
270	317		4-[1-(1-甲基-3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
271	267		4-[1-(1-環丁基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
272	368		[2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-5-(三氟甲基)苯基]乙腈	實例286
273	368		[5-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-2-(三氟甲基)苯基]乙腈	實例286

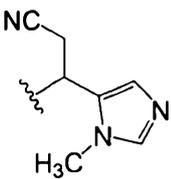
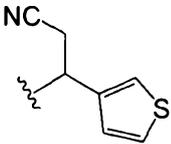
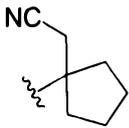
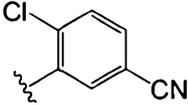
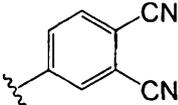
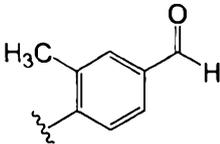
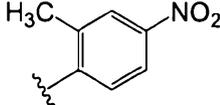
274	253		4-{1-[(3E)-戊-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
275	238		2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈	實例250
276	315		4-{1-[(3E)-4-苯基丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
277	280		6-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]己烷腈	實例250
278	314		3-氨基-2-{[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}丙酸乙酯	實例250
279	285		2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸乙酯	實例250
280	283		4-[1-(1-丙基丁基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
281	252		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈	實例250

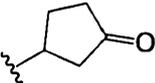
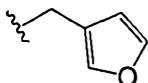
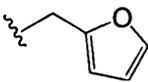
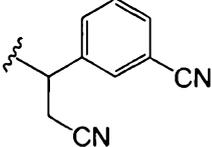
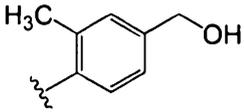
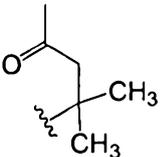
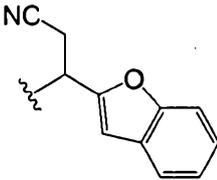
282	402, 404		[3-氯基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基]乙腈	實例286
283	354		5-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈	實例286
284	363, 365		4-{1-[2-氯基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例286
285	354		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈	實例286
287	286		2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈	實例286
288	320, 322		3-氯基-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈	實例286
289	362		4-胺基-5,6-二氟-2-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]間苯二腈	實例286

290	264		1-[[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]甲 基]-環丙烷甲腈	實例250
291	280		5-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]己 烷腈	實例250
292	308		2,2-二甲基 -6-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]己 烷腈	實例250
293	269		4-[1-(1-乙基-2-甲基 丙基)-1H-吡唑-4- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例250
294	364, 366		5-溴基-2-[4-(1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]苯 甲腈	實例286
295	354		3-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1- 基]-4-(三氟甲基)苯 甲腈	實例286
296	354		2-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡唑-1- 基]-3-(三氟甲基)苯 甲腈	實例286

297	372		3-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1- 基]-4-(三氟甲基)苯 甲酰胺	實例286
298	281		3-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]環 己酮	實例61
299	283		2-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]環 己醇	實例250
300	360		4-(1-{[1-(甲磺酰基) 六氫吡啶-4-基]甲 基}-1H-吡啶-4- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例250
301	292		2-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]環 己烷甲腈	實例61
302	329		4-{1-[2-(三氟甲基) 苯基]-1H-吡啶-4- 基}-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例286
303	329, 331		4-[1-(2,6-二氯苯 基)-1H-吡啶-4- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例286

304	311		(4-{{4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}甲基}環己基)甲醇	實例250
305	269		4-[1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
306	295		4-[1-(1-環戊基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
307	269		4-[1-(四氫呋喃-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例250
308	320		2-氯基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲脞	實例286
309	321		3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(1,3-噻唑-5-基)丙脞	實例61
310	372		1-苄基-4-{{4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}甲基}四氫吡咯-2-酮	實例250

311	318		3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
312	320		3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3-噻吩基)丙腈	實例61
313	292		{1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環戊基}乙腈	實例61
314	320, 322		4-氯基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲腈	實例286
315	311		4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]鄰苯二甲腈	實例286
316	303		3-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯甲醛	實例286
317	320		4-[1-(2-甲基-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	實例286

318	267		3-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]環 戊酮	實例201
319	265		4-[1-(3-呋喃基甲 基)-1H-吡啶-4- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例201
320	265		4-[1-(2-呋喃基甲 基)-1H-吡啶-4- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	實例201
321	339		3-{2-氰基 -1-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]- 乙基}苯甲腈	實例61
322	305		{3-甲基-4-[4-(1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]苯 基}甲醇	實例286
323	283		4-甲基-4-[4-(1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]戊 烷-2-酮	實例61
324	354		3-(1-苯并呋喃-2- 基)-3-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]丙 腈三氟醋酸鹽	實例61

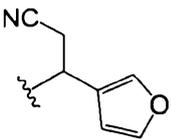
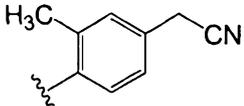
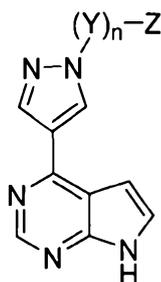
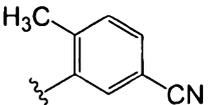
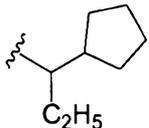
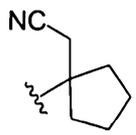
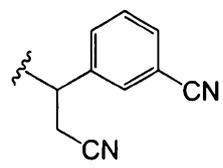
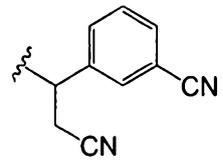
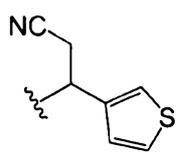
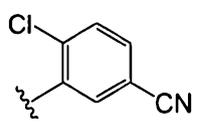
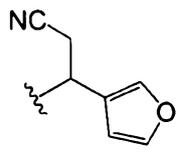
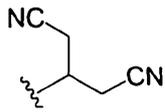
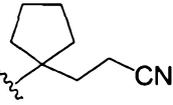
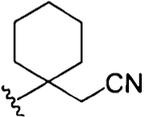
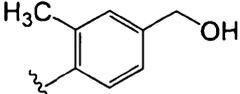
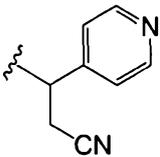
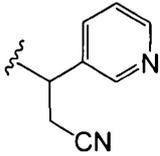
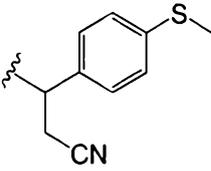
325	304		3-(3-呋喃基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈	實例61
326	314		{3-甲基-4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]苯基}乙腈	實例286

表11

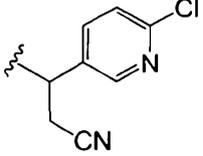
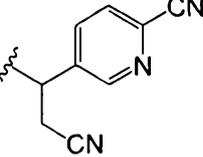
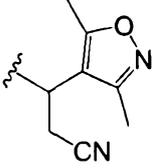
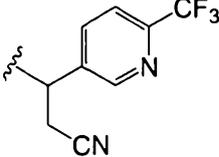
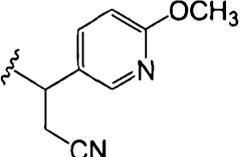
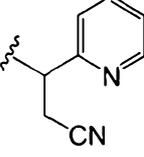


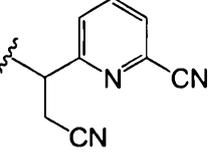
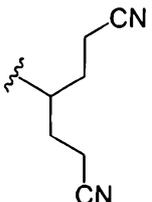
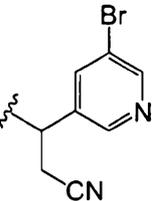
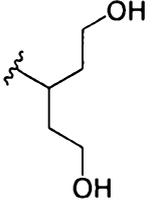
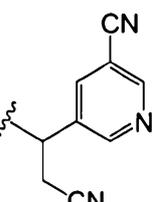
實例編號	$-(Y)_n-Z$	MS (M+H) ⁺	名稱	製備
400		301	4-甲基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-苯甲腈三氟醋酸鹽	實例286
401		296	4-[1-(1-環戊基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例201

402		293	{1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 環-戊基}乙腈三氟 醋酸鹽	實例61
403R		340	3-{(1R)-2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯甲腈三氟 醋酸鹽	實例61
403S		340	3-{(1S)-2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯甲腈三氟 醋酸鹽	實例61
404		321	3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1- 基]-3-(3-噻吩基)丙 腈三氟醋酸鹽	實例61
405		321, 323	4-氯基-3-[4-(7H-吡 咯并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 苯甲腈	實例286
406		305	3-(3-呋喃 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]- 丙腈	實例61

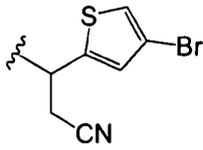
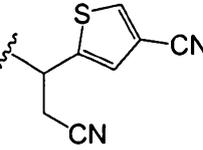
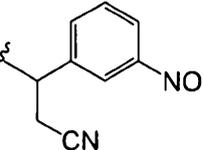
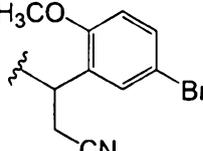
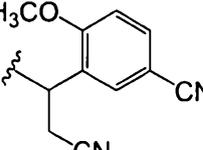
407		278	3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]- 戊二腈	實例407
408		307	3-{1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]- 環戊基}丙腈	實例61
409		307	{1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 環己基}-乙腈三氟 醋酸鹽	實例61
410		306	{3-甲基 -4-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 苯基}甲醇三氟醋 酸鹽	實例286
411		316	3-吡啶-4-基 -3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈	實例61
412		316	3-吡啶-3-基 -3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例61
413		360	3-[4-(甲硫基)苯 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例61

414		345	3-(3-甲氧苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
415		345	3-(4-甲氧苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
416		314	{3-甲基-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙腈三氟醋酸鹽	實例153
417		376	3-[4-(甲基亞磺酰基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
418		392	3-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
419		369	3-[3-(氰基甲氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61

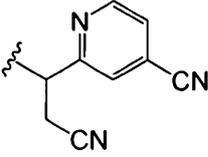
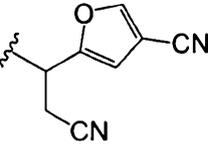
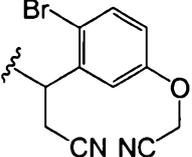
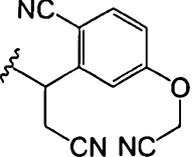
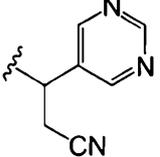
420		349, 351	3-(6-氯基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
421		340	5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽	實例421
422		334	3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
423		384	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
424		345	3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
425		316	3-吡啶-2-基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61

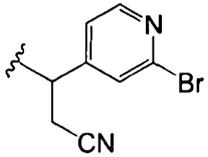
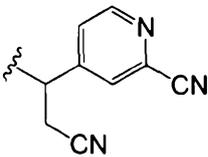
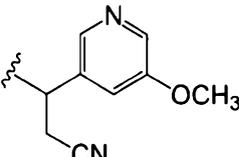
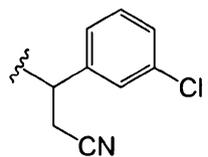
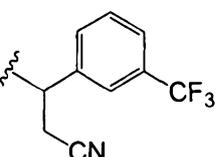
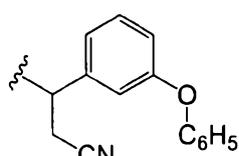
426		394, 396	3-(6-溴基吡啶-2-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
427		341	6-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽	實例421
428		306	4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-庚二腈	實例428
429		393, 395	3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例429
430		288	4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-庚二醇	實例430
431		340	5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}菸鹼腈三氟醋酸鹽	實例431

432		345	3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
433		369	3-[4-(氰基甲氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
434		369	3-[2-(氰基甲氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
435		473	3-(3,5-二溴苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
436		365	5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}間苯二腈三氟醋酸鹽	實例431
437		359	3-[6-(二甲胺基)吡啶-2-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例421

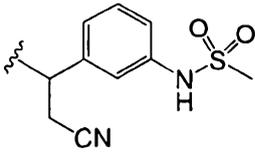
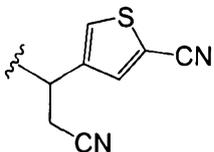
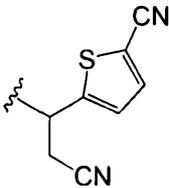
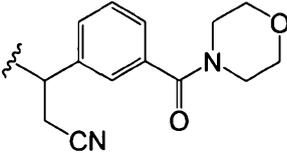
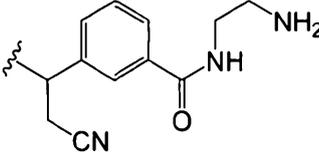
438		401, 399	3-(4-溴基-2-噻吩基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
439		346	5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}噻吩-3-甲腈三氟醋酸鹽	實例431
440		410, 412	3-(5-溴基-2-氟苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
441		359	3-(3-硝基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
442		422, 424	3-(5-溴基-2-甲氧苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
443		369	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-4-甲氧基苯甲腈三氟醋酸鹽	實例61

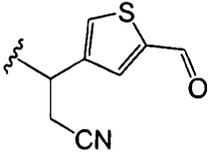
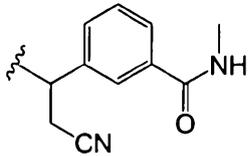
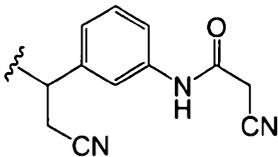
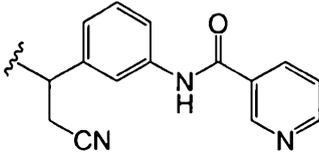
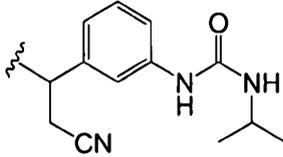
444		392, 394	3-(3-溴苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
445		357	3-{2-氟基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-4-氟基苯甲腈三氟醋酸鹽	實例61
446		447, 449	3-[5-溴基-2-(氰基甲氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
447		385, 383	3-(4-溴基-2-呋喃基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
448		394	4-(氰基甲氧基)-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲腈三氟醋酸鹽	實例61
449		396, 394	3-(4-溴基吡啶-2-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61

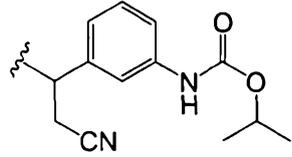
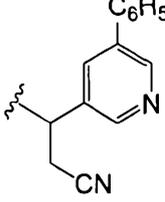
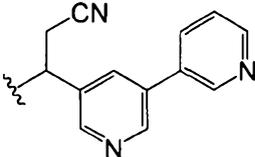
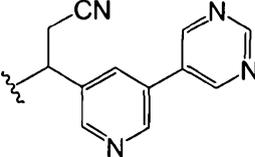
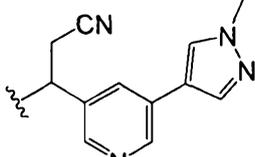
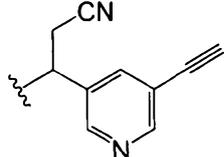
450		341	2-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}異菸鹼脒三氟醋酸鹽	實例431
451		330	5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-3-呋喃甲脒三氟醋酸鹽	實例431
452		447, 449	3-[2-溴基-5-(氰基甲氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙脒	實例61
453		394	4-(氰基甲氧基)-2-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}苯甲脒三氟醋酸鹽	實例61
454		317	3-嘧啶-5-基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙脒三氟醋酸鹽	實例61

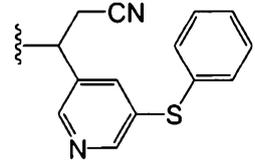
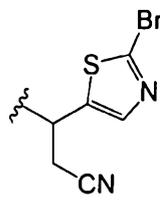
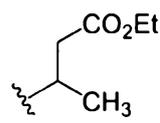
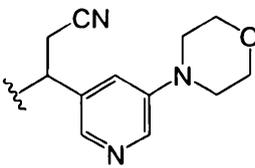
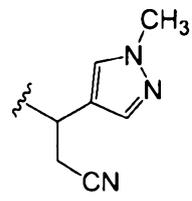
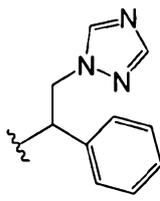
455		396, 394	3-(2-溴基吡啶-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
456		341	4-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽	實例421
457		346	3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
458		348	3-(3-氯苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
459		382	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
460		406	3-(3-苯氧基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61

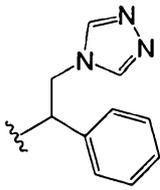
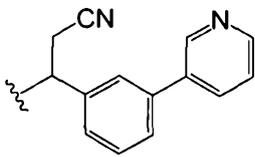
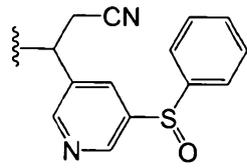
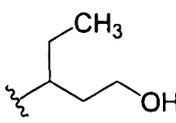
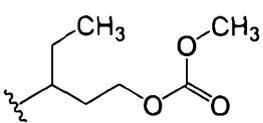
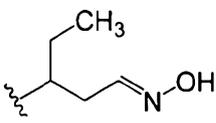
461		398	3-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1- 基]-3-[3-(三氟甲氧 基)苯基]丙腈三氟 醋酸鹽	實例61
462		373	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯甲酸甲酯	實例61
463		359	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯甲酸	實例61
464		380	3-[3-(1H-吡唑-4- 基)苯 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈	實例482
467		329	3-(3-胺基苯 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈雙三氟醋酸鹽	實例467
468		371	N-(3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯基)乙醯胺 三氟醋酸鹽	實例468

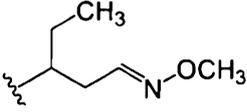
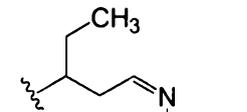
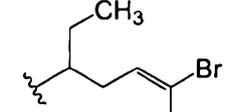
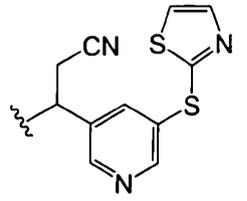
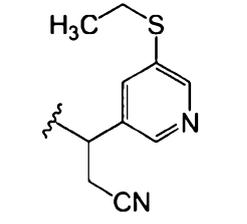
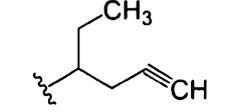
469		407	N-(3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯基)-甲烷磺 醯胺	實例468
470		346	4-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}噻吩-2-甲脞 三氟醋酸鹽	實例470
471		346	5-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}噻吩-2-甲脞 三氟醋酸鹽	實例471
472		428	3-[3-(嗎福啉-4-基 羰基)苯 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙脞三氟醋酸鹽	實例472
475		401	N-(2-胺基乙 基)-3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯甲醯胺雙 三氟醋酸鹽	實例472

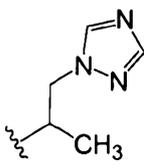
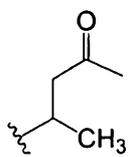
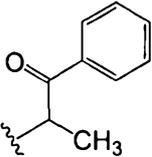
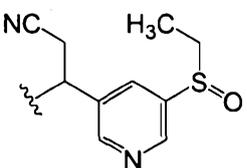
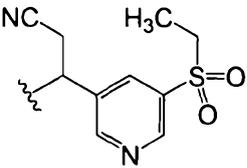
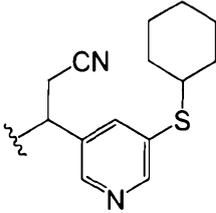
476		349	3-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例61
477		372	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-甲基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例472
478		396	2-氰基-N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽	實例472
479		434	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯基)菸鹼醯胺雙三氟醋酸鹽	實例478
480		414	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯基)-N'-異丙基脲三氟醋酸鹽	實例468

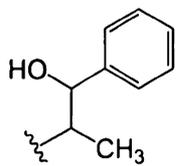
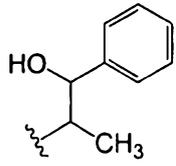
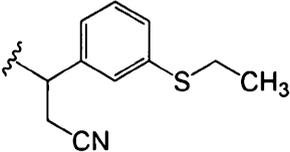
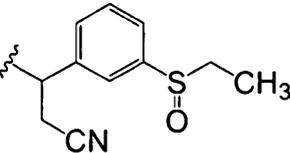
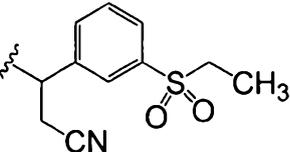
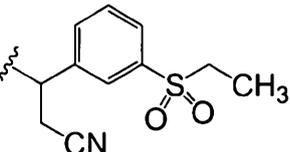
481		415	3-(2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯基)胺基甲 酸異丙酯三氟醋酸 鹽	實例468
482		392	3-(5-苯基吡啶-3- 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例482
483		393	3-(3,3'-聯吡啶-5- 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例482
484		394	3-(5-嘧啶-5-基吡啶 -3-基)-3-[4-(7H-吡 咯并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈	實例482
485		396	3-[5-(1-甲基-1H-吡 唑-4-基)吡啶-3- 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例482
486		339	3-(5-乙炔基吡啶-3- 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例486

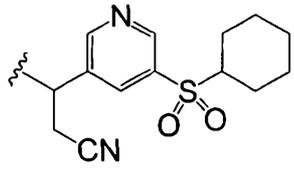
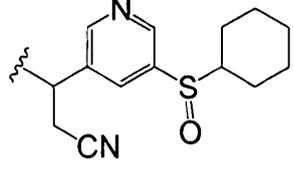
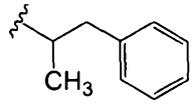
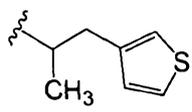
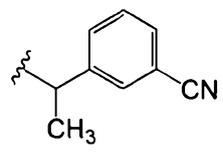
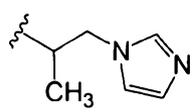
488		424	3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例488
489		402, 400	3-(2-溴基-1,3-噻唑-5-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
490		300	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁酸乙酯	實例61
491		401	3-(5-嗎福林-4-基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例491
492		319	3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例61
493		357	4-{1-[1-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250

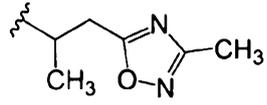
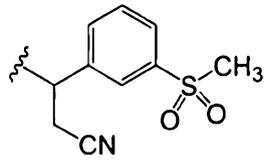
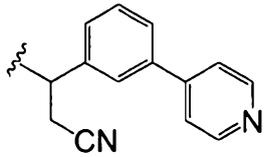
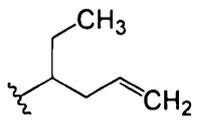
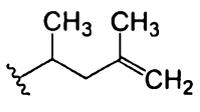
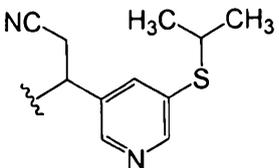
494		357	4-{1-[1-苯基-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250
495		392	3-(3-吡啶-3-基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例482
496		440	3-[5-(苯亞磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例496
497		456	3-[5-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例497
498		272	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-1-醇	實例498
499		330	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊基碳酸甲酯	實例499
500(a)		285	(1E)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊醛肟	實例500

501		299	(1E)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊醛O-甲基肟	實例501
502		299	(1Z)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊醛O-甲基肟	實例502
503		426	4-[1-(4,4-二溴基-1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例503
504		431	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[5-(1,3-噻唑-2-基硫基)吡啶-3-基]-丙腈雙(三氟醋酸鹽)	實例488
505		376	3-[5-(乙硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例488
506		266	4-[1-(1-乙基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例506

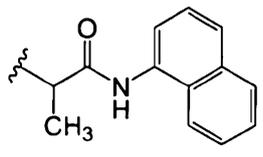
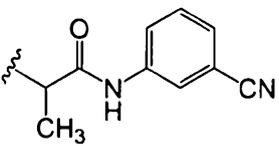
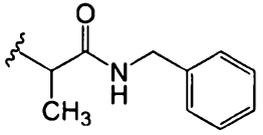
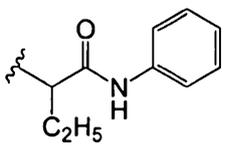
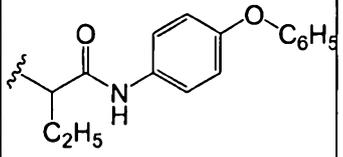
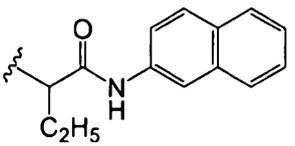
507		295	4-{1-[1-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250
508		270	4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-2-酮三氟醋酸鹽	實例61
509		318	1-苯基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙-1-酮	實例250
510		392	3-[5-(乙基亞磺基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例496
511		408	3-[5-(乙基磺基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例497
512		430	3-[5-(環己基硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈	實例488

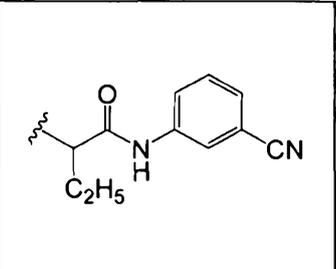
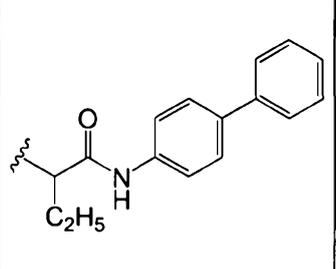
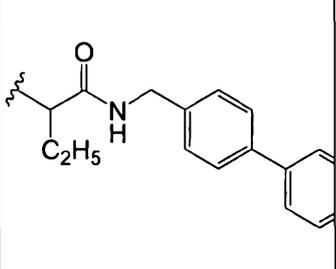
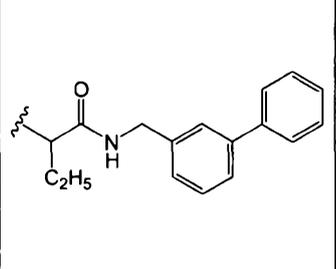
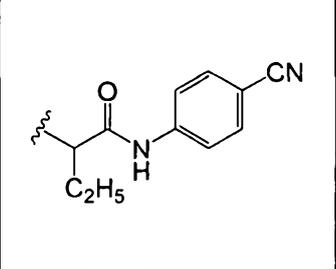
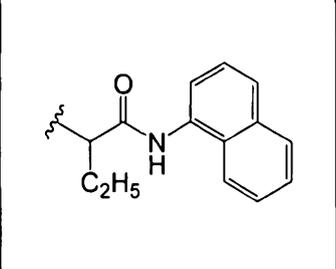
513 de#1		320	1-苯基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙-1-醇	實例509
513 de#2		320	1-苯基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙-1-醇	實例509
514		375	3-[3-(乙硫基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例516
515		391	3-[3-(乙基亞磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例516
516 ee#1		407	3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例516
516 ee#2		407	3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例516

517		462	3-[5-(環己基磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例497
518		446	3-[5-(環己基亞磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例496
519		304	4-[1-(1-甲基-2-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250
520		310	4-{1-[1-甲基-2-(3-噻吩基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250
521		315	3-{1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲腈	實例250
522		294	4-{1-[2-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250

523		310	4-{1-[1-甲基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例250
524		393	3-[3-(甲磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例516
525		392	3-(3-吡啶-4-基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例482
526		268	4-[1-(1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例526
527		268	4-[1-(1,3-二甲基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例526
528		390	3-[5-(異丙硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例488

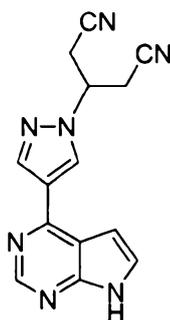
529		406	3-[5-(異丙基磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈	實例496
530		422	3-[5-(異丙基磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈	實例497
531 ee#1		384	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-丙腈	實例431
531 ee#2		384	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-丙腈	實例431
532		401	2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-丙醯胺	實例250
533		383	N-2-萘基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙醯胺	實例250

534		383	N-1-萘基 -2-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙酰胺	實例250
535		358	N-(3-氰基苯 基)-2-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙酰胺	實例250
536		347	N-苄基 -2-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙酰胺	實例250
537		347	N-苯基 -2-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁酰胺	實例250
538		439	N-(4-苯氧基苯 基)-2-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁酰胺	實例250
539		397	N-2-萘基 -2-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]咪啉-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁酰胺	實例250

540		372	N-(3-氰基苯基)-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250
541		423	N-聯苯-4-基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250
542		437	N-(聯苯-4-基甲基)-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250
543		437	N-(聯苯-3-基甲基)-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250
544		372	N-(4-氰基苯基)-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250
545		397	N-1-萘基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁醯胺	實例250

546		435	5-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-苯基菸鹼 醯胺三氟醋酸鹽	實例431
547		430, 432	4-{1-[1-(5-溴基吡 啶-3-基)-4,4-二氟 丁-3-烯-1- 基]-1H-吡唑-4- 基}-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶	實例717
548		378	5-{4,4-二氟 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丁-3-烯-1-基}菸鹼 腈	實例717

實例407：3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊二腈



步驟1：3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊二酸二甲酯

使4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(31.0克，0.0983莫耳)懸浮於ACN (620毫升，12莫耳)中，並於氮氣下，添加DBU (9.3毫升，0.062莫耳)。將反應物加熱至65°C，並在2小時內，以5毫升部份添加(2E)-戊-2-烯二酸二甲酯(16毫升，0.12

莫耳)。於攪拌過夜後，反應已完成。使反應物冷卻至室溫，並在真空中濃縮，獲得暗色油。使油於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以1.0N HCl、鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，然後濃縮，獲得暗色油。將黏稠油以乙醚3 x 500毫升研製，獲得暗色沉澱物。使油溶於醋酸乙酯中，以形成固體。收集固體，以乙醚洗滌，並乾燥，獲得3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二酸二甲酯，為白色粉末(29.5克，64%)。LC/MS (M+H)⁺：474。

¹H NMR (DMSO-d₆)δ9.1 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 3.65 (m, 8H), 3.15 (m, 4H), 0.95 (t, 2H), 0.1 (s, 9H).

步驟2：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-戊二酸

使3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二酸二甲酯(43.0克，0.0908莫耳)溶於甲醇(271.2毫升，6.695莫耳)中，並添加已溶於水(125毫升)中之氫氧化鋰單水合物(15克，0.36莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2小時。於真空中移除甲醇，並使所形成之水層在冰浴中冷卻。以1N HCl使溶液呈酸性pH~4，獲得白色沉澱物。收集固體沉澱物，以水洗滌，乾燥，而得3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二酸，為白色結晶性粉末(31.8克，80%)。LC/MS (M+H)⁺：446。

¹H NMR (DMSO-d₆)δ8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 0.92 (t, 2H), 0.1 (s, 9H).

步驟3：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-戊二醯胺

於氮氣下，使3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二酸(31.80克，0.07137莫耳)溶於DMF (636毫升，8.21莫耳)中，在冰浴中冷卻，並添加CDI (34.7克，0.214莫耳)。將此混合物攪拌30分鐘，然後使其溫熱至室溫。在攪拌2小時後，使氨(12.2克，0.714莫耳)起泡經過此溶液，歷經30分鐘，獲得混濁懸浮液。濃縮反應混合物，以移除一部份DMF (~200毫升)，接著慢慢添加水，獲得白色沉澱物。使此混合物在冰浴中冷卻，並收集固體沉澱物，以水洗滌，且在真空中乾燥，獲得3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二醯胺，為白色粉末(29.0克，91%)。LC/MS (M+H)⁺ : 444.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 0.90 (t, 2H), 0.1 (s, 9H).

步驟4 : 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-戊二腈

使3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二醯胺(29.0克，0.0654莫耳)部份溶於DMF (200毫升，2莫耳)、DCM (200毫升，3莫耳)及TEA (36毫升，0.26莫耳)中，並於氮大氣下，在冰浴中冷卻。逐滴添加氯化三氯乙醯(15毫升，0.14莫耳)，反應物轉變成暗色溶液。將其於0°C下攪拌1/2小時。然後濃縮反應物，以移除DCM，並以水稀釋所形成之DMF溶液，以沉澱產物。收集固體沉澱物，並以水洗滌，獲得暗色固體。接著使固體溶於DCM中，且以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得極暗色油狀殘留物。使殘留物溶於DCM中，並添加己烷，直到溶液變成稍微混濁為止。將其於室溫下攪拌，以沉澱3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊二腈，為白色針狀結晶

(22.7克，85%)。LC/MS (M+H)⁺ : 408.

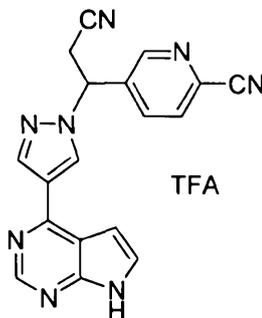
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 0.91 (t, 2H), 0.10 (s, 9H).

步驟5：3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊二腈

於室溫下，使3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊二腈(10.0克，0.0245莫耳)溶於ACN(200毫升，3.83莫耳)與水(20克，1.1莫耳)中。於其中，添加四氟硼酸鋰(23.0克，0.245莫耳)，獲得混濁溶液。將反應物加熱至回流，並藉HPLC監測。於加熱24小時後，使反應物冷卻至室溫，然後在冰浴中冷卻。於其中，慢慢添加氫氧化銨(23毫升，0.59莫耳)。使反應物溫熱至室溫。在攪拌18小時後，以水稀釋反應物，及在真空中濃縮，以移除ACN，獲得沉澱物。收集固體，以水洗滌，並乾燥，而得標題化合物，為灰白色固體(6.2克，91%)。LC/MS (M+H)⁺ : 278.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.25 (m, 4H).

實例421：5-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-(6-氨基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

將TFA(3.0毫升，0.039莫耳)與DCM(3.0毫升，0.047莫耳)中之3-(6-

氯基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(藉由類似關於實例61所述之方法製成)(0.070克, 0.00014莫耳)於室溫下攪拌1小時。於真空中移除溶劑, 並使殘留物溶於甲醇(4.0毫升, 0.099莫耳)與乙二胺(0.07毫升, 0.001莫耳)中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 使粗產物藉預備之HPLC純化, 以ACN; 水梯度液溶離, 以氫氧化銨緩衝至pH = 10, 獲得3-(6-氯基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈, 為白色粉末(35毫克, 69%)。LCMS(M+1)⁺: 350.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.21 (b, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (m, 1H)

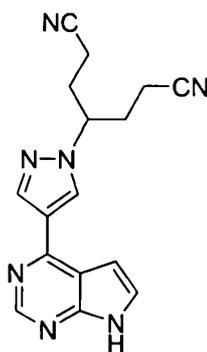
步驟2: 5-2-氯基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基吡啶-2-甲腈三氟醋酸鹽

將3-(6-氯基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.025克, 0.000071莫耳)與氰化鋅(0.08克, 0.0007莫耳)在DMF (1.0毫升, 0.013莫耳)中之混合物以氮除氣。於此混合物中, 添加肆(三苯膦)鈣(0) (0.04克, 0.00004莫耳), 並將所形成之混合物以分子氮再除氣一次。將反應混合物於密封管中, 在170°C下, 於微波(Personal Chemistry)中加熱15分鐘。於冷卻至室溫後, 過濾固體, 以DMF沖洗, 並在真空中濃縮合併之溶劑。將殘留物以己烷(3x)研製, 並拋棄己烷洗液。使粗產物藉預備之HPLC純化, 以含有0.2% TFA之ACN; 水梯度液溶離, 而得標題化合物, 為白色粉末(16毫克, 49.27%)。LCMS (M+1)⁺: 341.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.50 (b, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.20 (m,

1H), 3.90 (m, 1H), 3.77 (m, 1H).

實例428：4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]庚二腈



步驟1：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-1,5-二醇

使實質上按實例407中所述製成之3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊二酸二乙酯(0.80克, 0.0016莫耳)溶於THF (40毫升, 0.49莫耳)中, 並在氮大氣下, 於冰浴中冷卻。於此混合物中, 慢慢添加THF中之1.0M四氫鋁酸鋰(3.2毫升)。將反應物攪拌1小時, 以冰使反應淬滅, 並於醋酸乙酯與1N HCl之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得琥珀色油。使產物於矽膠上藉FCC純化, 以醋酸乙酯: 甲醇梯度液溶離, 獲得3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-1,5-二醇, 為透明黏稠油(0.51克, 76%)。LC/MS (M+H)⁺: 418.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), 0.1 (s, 9H).

步驟2：二甲烷磺酸3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-1,5-二基酯

使3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊烷-1,5-二醇(50毫克, 0.0001莫耳)在DCM (2毫升, 0.03莫耳)中之混合物, 於0°C下冷卻。於此混合物中, 添加TEA (50微升, 0.0004莫耳)。將反應物攪拌15分鐘。添加氯化甲烷磺醯(23微升, 0.00030莫耳), 並將所形成之混合物攪拌1小時。添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得二甲烷磺酸3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-戊烷-1,5-二基酯(57毫克, 80%), 為油狀物。MS (ES): 574 (M+1).

步驟3: 4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]庚二腈

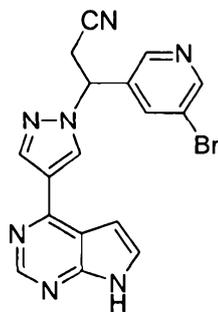
於二甲烷磺酸3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊烷-1,5-二基酯(57毫克, 0.000099莫耳)在DMSO (1毫升, 0.01莫耳)中之混合物內, 添加氰化鈉(10毫克, 0.0003莫耳), 並將混合物攪拌2小時。將混合物在60°C下加熱1小時。添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]庚二腈(40毫克, 90%), 為油狀物。MS (ES): 436 (M+1).

步驟4: 4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]庚二腈

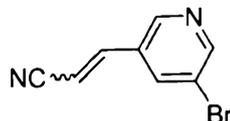
使用類似實例61, 關於移除SEM保護基之程序, 製成標題化合物, 為白色非晶質固體(17毫克, 60%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.2 (m, 4H). MS (ES): 306 (M+1).

實例 429: 3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈



步驟1：(2Z&E)-3-(5-溴基吡啶-3-基)丙烯腈



於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之混合物(2.7毫升)內，在0°C(水冰浴，於氮大氣下)下，逐滴添加THF(4.0毫升，0.049莫耳)中之氰基甲基膦酸二乙酯(0.48毫升，0.0030莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，然後冷卻至0°C，接著逐滴添加THF(1.0毫升，0.012莫耳)中之5-溴基菸鹼醛(0.5克，0.003莫耳)。在室溫下攪拌20小時後，以水使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物，為暗色油。使粗產物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用醋酸乙酯-己烷3：7作為溶離劑，獲得順式與反式異構物(2)-3-(5-溴基吡啶-3-基)丙烯腈之混合物，為灰白色固體(268毫克，47.69%)。LCMS (M+1)⁺：209, 211.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.00 (d, 1H).

步驟2：3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-醯亞胺-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙烯腈

於1.0毫升無水ACN中之4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.200克，0.000634莫耳)內，添加DBU(0.10毫升，0.00067莫耳)，接著添加1.0毫升ACN中之(2Z&E)-3-(5-溴

基吡啶-3-基)丙腈(0.234克, 0.00112莫耳)。將反應混合物在67°C下攪拌4小時。在冷卻時,使混合物於稀鹽酸與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層,以無水硫酸鈉脫水乾燥,及濃縮。使粗產物在矽膠上藉急驟式層析純化,使用醋酸乙酯:己烷(7:3),獲得3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈,為灰白色固體(225毫克, 67.66%)。LCMS (M+1)⁺: 524, 526.

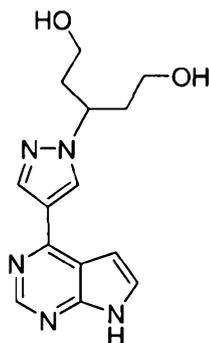
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

步驟3: 3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

將DCM (9.0毫升, 0.14莫耳)與TFA (9.0毫升, 0.12莫耳)中之3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.220克, 0.000419莫耳)於室溫下攪拌1小時。濃縮反應物,獲得殘留物,使此粗製中間物溶於甲醇(12毫升, 0.30莫耳)與乙二胺(0.2毫升, 0.003莫耳)中,並在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應物,獲得粗產物,使其藉預備之HPLC純化,以水:ACN梯度液溶離,以氫氧化銨緩衝(pH = 10),獲得3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈,為非晶質白色粉末(118毫克, 71.36%)。LCMS (M+1)⁺: 394, 396.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ12.05 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.50 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H).

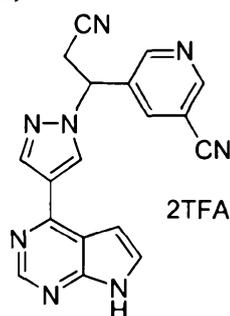
實例430: 3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊烷

-1,5-二醇

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，但使用得自實例428之3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-戊烷-1,5-二醇，製成標題化合物，為白色非晶質固體(25毫克，70%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.65 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H). MS (ES) : 288 (M+1).

實例431：5-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)-菸鹼腈雙(三氟醋酸鹽)



將3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.050克，0.00013莫耳)(得自實例429)、DMF (2.0毫升，0.026莫耳)及氰化鋅(0.1克，0.001莫耳)之漿液，藉由以氫滌氣而除氣。然後添加肆(三苯基-膦)鈾(0) (0.07克，0.00006莫耳)，並將所形成之漿液再以氫除氣一次。將反應物密封，並在170°C下，於微波(Personal Chemistry)中加熱15分鐘。使反應物冷卻，並濾出固體。在真空中濃縮

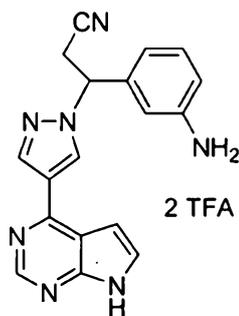
合併之DMF離份。將殘留物以醋酸乙酯-己烷2：8，接著乙醚研製，以移除副產物。使粗產物藉預備之HPLC純化，以含有0.2% TFA之水：乙腈梯度液溶離，獲得外消旋標題化合物(43毫克，59.65%)。LCMS (M+1)⁺：341.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ12.60 (bs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H).

實例431R與實例431S

對掌異構物R-5-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-乙基)菸鹼脲與S-5-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-乙基)菸鹼脲係藉由對掌性管柱HPLC分離。

實例467：3-(3-胺基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈雙(三氟醋酸鹽)



步驟1：3-(3-硝基苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於8.0毫升無水ACN中之4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶(0.500克，0.00158莫耳)內，添加DBU(0.24毫升，0.0016莫耳)，接著添加2.0毫升ACN中之(2Z)-3-(3-硝基苯基)丙烯腈(0.36克，0.0021莫耳)。將反應混合物在67°C下加熱18小時。使其冷卻至室溫，並使混合物於稀鹽酸與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使粗產

物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用醋酸乙酯-己烷6：4，獲得3-(3-硝基苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈，為暗橘色油(688毫克，88.65%)。LCMS (M+1)⁺：490.

步驟2. 3-(3-胺基苯基)-3-(4-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

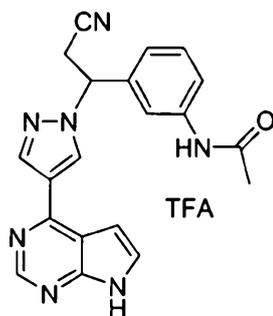
使3-(3-硝基苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.630克，0.00129莫耳)溶於乙醇(65毫升，1.1莫耳)中，以氮除氣，然後添加鈀(0.55克，0.0052莫耳)(10%，於碳上)。使反應混合物再以氮滌氣一次，接著將其在50 psi 氮下，裝填於帕爾振盪器中，歷經60分鐘。過濾反應混合物，及濃縮，而得3-(3-胺基-苯基)-3-(4-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈，為無色油(550毫克，95.92%)。LCMS (M+1)⁺=460.

步驟3. 3-(3-胺基苯基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈雙(三氟醋酸鹽)

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，製成標題化合物，為白色非晶質固體(18毫克，38%)。LCMS (M+1)⁺=329.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.61 (b, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 1H).

實例468：N-(3-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)-苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽



步驟1-(3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基苯基)乙醯胺

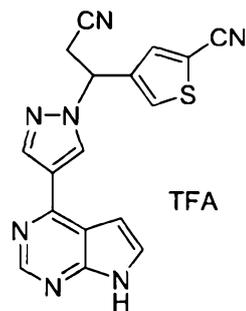
於無水 DCM (1.0 毫升, 0.016 莫耳) 中之 3-(3-胺基苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(0.070克, 0.00015莫耳) (得自實例467)內, 添加 TEA (0.042毫升, 0.00030莫耳)。使反應物於冰浴中冷卻, 並添加氯化乙醯(0.016毫升, 0.00023莫耳)。將反應混合物攪拌30分鐘, 並以水稀釋, 且以醋酸乙酯萃取(2x)。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得 N-(3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基苯基)乙醯胺, 為無色油(65毫克, 85.08%)。LCMS (M+1)⁺=502.

步驟2N-(3-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽

使用類似實例61, 關於移除SEM保護基之程序, 製成標題化合物, 為白色非晶質固體(40毫克, 68.9%)。LCMS (M+1)⁺=372.

¹H NMR (DMSO-d₆)δ12.61 (b, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

實例470: 4-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基)-噻吩-2-甲腈三氟醋酸鹽



步驟14-溴基-2-(二乙氧基甲基)噻吩

將4-溴基噻吩-2-羧甲醛(1.2克，0.0063莫耳)在乙醇(10毫升，0.2莫耳)中之混合物，以氯化銨(0.42克，0.0078莫耳)與原甲酸三乙酯(1.2克，0.0078莫耳)處理。將混合物在60°C下攪拌2小時。以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-溴基-2-(二乙氧基甲基)硫基苯為油狀物(1.3克，81%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.63 (q, 4H), 1.24 (t, 6H).

步驟25-(二乙氧基甲基)噻吩-3-羧甲醛

使4-溴基-2-(二乙氧基甲基)噻吩(500毫克，0.002莫耳)在醚(5毫升，0.05莫耳)中之溶液，於-78°C下冷卻。於此溶液中，逐滴添加己烷中之2.5M正-丁基鋰(0.83毫升)。將反應物於-78°C下攪拌1小時。在-78°C下，於反應物中，添加DMF (0.4克，0.006莫耳)，並將混合物攪拌30分鐘。以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化，產生5-(二乙氧基甲基)噻吩-3-羧甲醛，為油狀物(170毫克，42.0%)。藉由 ^1H NMR得知形成兩種醛類之不同區域異構物，而並未分離；(註：NMR位移僅對主要異構物)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 8.05 7.7 (s, 1H),

7.45, 7.15 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

步驟3(2E)-3-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]丙烯腈

於氰基甲基膦酸二乙酯(100毫克, 0.0008莫耳)在THF (2毫升, 0.02莫耳)中之溶液內, 在0°C下冷卻, 並逐滴添加THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.8毫升)。移除浴液, 並使反應物溫熱至室溫, 歷經30分鐘。使反應物冷卻至0°C, 並逐滴添加5-(二乙氧基甲基)噻吩-3-羧甲醛(170毫克, 0.00079莫耳)在THF (2毫升, 0.02莫耳)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物於矽膠上溶離(醋酸乙酯: 己烷1: 5), 藉急驟式管柱層析純化, 獲得(2E)-3-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]丙烯腈, 為油狀物(160毫克, 84.9%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ7.4-7.0 (m, 3H), 5.65 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 1.25 (m, 6H).

步驟43-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(200毫克, 0.0007莫耳)在ACN (2毫升, 0.04莫耳)與(2E)-3-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]丙烯腈(160毫克, 0.00067莫耳)(區域異構物之混合物)中之溶液內, 添加DBU (80微升, 0.0005莫耳)。將反應物攪拌過夜, 然後添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物於矽膠上溶離(50% EtOAc/己烷), 藉急驟式管柱層析純化, 獲得3-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(160毫克, 43%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (b,

1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.74 (d, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.71 (m, 8H), 3.59 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), -0.08 (s, 9H); MS (ES): 553 (M+1).

步驟53-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

將3-[5-(二乙氧基甲基)-3-噻吩基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(70毫克, 0.0001莫耳)在THF (1毫升, 0.01莫耳)中之溶液, 以水(400微升)中之1M HCl處理。將反應物在室溫下攪拌。添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得3-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈, 為半固體殘留物(60毫克, 98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ9.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.46 (1H), 5.73 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.73-3.43 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); MS (ES): 479 (M+1).

步驟6: 5-[(E)-(羥亞胺基)甲基]-3-噻吩基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

將3-(5-甲醯基-3-噻吩基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(65毫克, 0.00014莫耳)在甲醇(2毫升, 0.05莫耳)中之溶液, 以羥胺鹽酸鹽(11毫克, 0.00016莫耳)與碳酸氫鉀(23毫克, 0.00023莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌4小時。添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得3-5-[(E)-(羥亞胺基)甲基]-3-噻吩基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈, 為半固體油(60毫克, 89.5%)。

(粗產物含有脞之兩種異構物，以及噻吩之兩種區域異構物)。MS (ES) : 494 (M+1).

步驟7 : 4-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)噻吩-2-甲脞

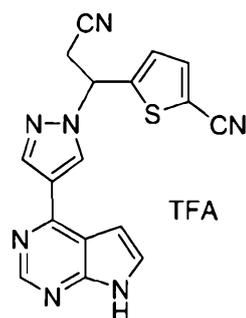
於3-5-[(E)-(羥亞胺基)甲基]-3-噻吩基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙脞(70毫克，0.0001莫耳)在吡啶(1毫升，0.01莫耳)中之混合物內，添加氯化甲烷磺醯(100微升，0.001莫耳)。將混合物在60℃下攪拌2小時。添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。以0.1N HCl、鹽水洗滌合併之萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)噻吩-2-甲脞，為粗產物(30毫克，44%)。MS (ES) : 476 (M+1).

步驟8 : 4-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)噻吩-2-甲脞三氟醋酸鹽

將4-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)噻吩-2-甲脞(50毫克，0.0001莫耳)在DCM (2毫升，0.03莫耳)與TFA (1毫升，0.01莫耳)中之混合物攪拌1小時。起始物質係消耗，且形成所要之甲基羥基化合物。在真空中濃縮混合物，以移除TFA。使粗製中間物溶於甲醇(3毫升，0.07莫耳)中，並以乙二胺(1毫升，0.01莫耳)處理。將混合物攪拌過夜，及在真空中濃縮。使產物藉預備之HPLC純化，以ACN：水，具有0.2% TFA溶離，獲得兩種區域異構物，標題化合物，為非晶質白色固體(30毫克，60%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H) ; MS (ES) : 346 (M+1).

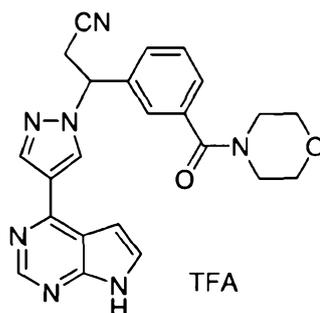
實例471：5-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)-噻吩-2-甲腈三氟醋酸鹽



經單離為得自實例470之第二種區域異構物，標題化合物係以非晶質白色固體單離(4毫克，8%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO): δ 9.0 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.8 (dd, 2H); MS (ES): 346 (M+1).

實例472：3-[3-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)苯甲酸

於3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基苯甲酸甲酯(50毫克，0.0001莫耳)(按實例61製成)在甲醇(2毫升，0.05莫耳)中之溶液內，慢慢添加水(1毫升，0.06莫耳)中之氫氧化鋰(1毫克，0.0001莫耳)。添加水，且亦添加一些1N HCl，直到溶液稍微酸性為止。以醋酸乙酯萃取水層。使合

併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)苯甲酸，為粗製殘留物(35毫克，72.0%)。MS (ES)：489 (M+1)。

步驟2：3-[3-(嗎福啉-1-基羰基)苯基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

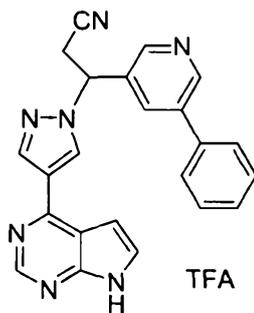
於3-(2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)苯甲酸(40毫克，0.00008莫耳)在DMF (1毫升，0.01莫耳)中之溶液內，添加六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮苯并三唑-1-基)鎂(36毫克，0.000095莫耳)與DIPEA (30微升，0.0002莫耳)。將反應物攪拌10分鐘，然後添加嗎福啉(10毫克，0.00012莫耳)，並將所形成之混合物攪拌3小時。添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。以1N HCl、鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-[3-(嗎福啉-1-基羰基)苯基]-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈，為粗製(40毫克，88%)產物。MS (ES)：558 (M+1)。

步驟3：3-[3-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(18毫克，50%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)： δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (b, 1H), 7.665 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65-3.4 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 1H)；MS (ES)：428 (M+1)。

實例482：3-(5-苯基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-(5-苯基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

於3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(得自實例429) (60毫克，0.0001莫耳)在1,4-二氧陸園(2毫升，0.02莫耳)中之溶液內，添加水(0.5毫升，0.03莫耳)中之苯基二羥基硼烷(15毫克，0.00012莫耳)與碳酸氫鈉(30毫克，0.0003莫耳)。將所形成之混合物使用氮除氣。添加肆(三苯膦)鈹(0) (10毫克，0.00001莫耳)，並使氮再一次起泡經過反應物。將反應物在80°C下，於油浴中加熱1小時。添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-(5-苯基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(50毫克，80%)，為粗產物。MS (ES)：522 (M+1)。

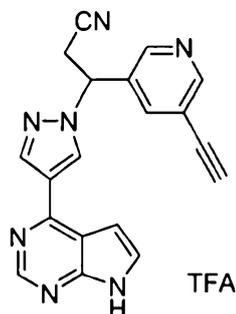
步驟2：3-(5-苯基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序單離標題化合物，為非晶質白色固體(20毫克，40%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (b, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H),

3.80 (dd, 1H), 3.0 (m, 1H); MS (ES) : 392.1 (M+1)

實例 486 : 3-(5-乙炔基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1 : 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-3-基丙腈

將 3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(得自實例429) (0.080克, 0.00015莫耳)在 TEA (0.300毫升, 0.00215莫耳)中之溶液以氫除氣, 然後添加碘化銅(I) (0.005克, 0.00003莫耳)、(三甲基矽烷基)乙炔及氯化雙(三苯膦)鈣(II)。將反應混合物密封於管件中, 並在室溫下攪拌過夜。使所形成之黑色溶液於水(10毫升)與乙醚之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-3-基丙腈, 為黃色油(60毫克, 72.6)。LCMS (M+1)⁺ : 542).

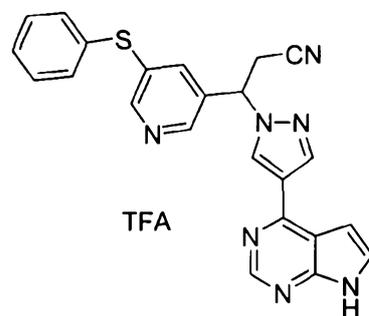
步驟2 : 3-(5-乙炔基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

使 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-5-[(三甲基矽烷基)乙炔基]吡啶-3-基丙腈(0.050克, 0.000092莫耳)溶於 DCM (5.0毫升, 0.078莫耳)與 TFA (2.0

毫升，0.026莫耳)中。將反應混合物在室溫下攪拌90分鐘，並於真空中濃縮。使乾燥殘留物溶於甲醇中，在冰浴中冷卻，並添加氫氧化鉀(0.482克，0.00859莫耳)在甲醇(10毫升，0.2莫耳)中之溶液。將反應溶液攪拌30分鐘，濃縮，且使粗產物藉預備之HPLC純化，以水：ACN梯度液，具有0.2% TFA溶離，而得標題化合物，為白色非晶質固體(15毫克，35.85%)。LCMS (M+1)⁺：340。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ12.1 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H)。

實例488：3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於無水1,4-二氧陸園(1.60毫升，0.0205莫耳)中之得自實例429步驟2之3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.130克，0.000248莫耳)內，添加DIPEA (0.085毫升，0.00049莫耳)。將溶液以氮除氣，接著添加(9,9-二甲基-9H-二苯并呖喃-4,5-二基)雙(二苯磷) (0.007克，0.00001莫耳)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈹(0) (0.0036克，0.0000062莫耳)及苯硫醇(0.025毫升，0.00025莫耳)。將溶液再以氮滌氣一次。將於密封管中之反應混合物加熱至回流，歷經3小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，以

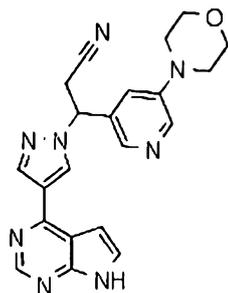
水(2x)、鹽水(1x)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發溶劑。將粗產物以己烷-醋酸乙酯9：1研製，產生3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(110毫克，80%)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 554.2.

步驟2：3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈三氟醋酸鹽

使3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(0.110克，0.000199莫耳)溶於DCM (5.0毫升，0.078莫耳)與TFA (2.0毫升，0.026莫耳)中，並將混合物於室溫下攪拌1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之殘留物溶於甲醇(5.0毫升，0.12莫耳)中，並添加乙二胺(0.1毫升，0.002莫耳)。將此反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮混合物，且使粗產物藉LCMS (pH = 2)純化，產生標題化合物，為非晶質固體(62毫克，58.07%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ12.80 (s), 9.10 (s), 8.87 (d), 8.60 (s), 8.50 (s), 8.43 (s), 7.82 (s), 7.78 (m), 7.39 (m), 7.25 (m), 7.18 (d), 6.20 (m), 3.84 (m), 3.70 (m). LC/MS (M+H)⁺：m/z = 424.15

實例491：3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈



步驟1：4-(5-溴基吡啶-3-基)嗎福啉

於[3,5-二溴基吡啶(1000毫克, 0.004莫耳)在1,4-二氧陸園(8毫升, 0.1莫耳)中之溶液內, 添加嗎福啉(400毫克, 0.004莫耳)與第三-丁醇鈉(400毫克, 0.004莫耳)。使反應物以氮起泡。添加肆(三苯膦)鈀(0) (200毫克, 0.0002莫耳), 並使氮起泡經過, 歷經數分鐘。將混合物在80°C下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫, 然後於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗製殘留物。使粗產物於矽膠上藉FCC純化, 以1:1, EtOAc:己烷溶離, 獲得4-(5-溴基吡啶-3-基)嗎福啉, 為黏稠油(400毫克, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.2 (m, 4H).

步驟2: 5-嗎福啉-4-基菸鹼醛

將經-78°C下冷卻之4-(5-溴基吡啶-3-基)嗎福啉(100毫克, 0.0004莫耳)在醚(2毫升, 0.02莫耳)中之溶液, 以己烷中之2.5M正-丁基鋰(0.2毫升)處理, 並攪拌1小時。於此混合物中, 逐滴添加DMF (0.5毫升, 0.006莫耳)。以水使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得5-嗎福啉-4-基菸鹼醛(70毫克, 90%), 為粗產物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.1 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.2 (m, 4H).

步驟3: (2E)-3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)丙烯腈

於經0°C下冷卻之氰基甲基膦酸二乙酯(70毫克, 0.0004莫耳)在THF (2毫升, 0.02莫耳)中之溶液內, 逐滴添加THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.50毫升)。移除冷浴, 並使反應物溫熱至室溫, 歷經30分鐘。使反應物冷卻至0°C, 並逐滴添加5-嗎福啉-4-基菸鹼醛(70毫克, 0.0004莫耳)在THF (2毫升, 0.02莫耳)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌4小時, 以水使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機

層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得(2E)-3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)丙烯腈(75毫克，100%)，為異構物之混合物；LC/MS: 216 (M+1).

步驟4：3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(120毫克，0.00038莫耳)在ACN (10毫升，0.2莫耳)與(2E)-3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)丙烯腈(70毫克，0.0003莫耳) (異構物之混合物)中之溶液內，添加DBU (50微升，0.0003莫耳)，並將所形成之混合物攪拌過夜。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(200毫克，100%)，為粗產物；L/MS = 531 (M+1).

步驟5：3-(5-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈

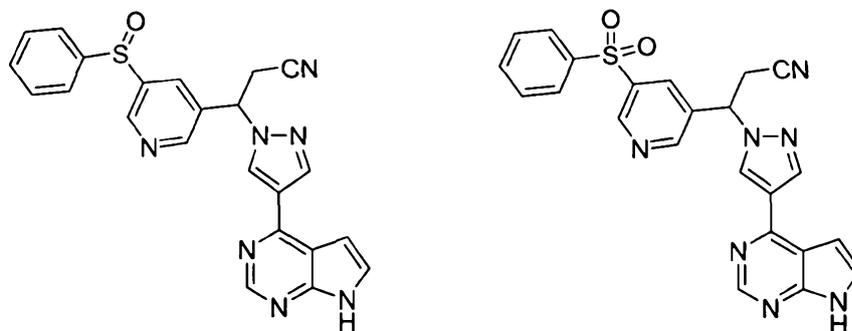
使用類似實例61，關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(18毫克，50%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 6 (m, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.6 (dd, 1H), 3.1 (m, 4H); LC/MS : 401 (M+1).

實例496：3-[5-(苯亞磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

與

實例497：3-[5-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

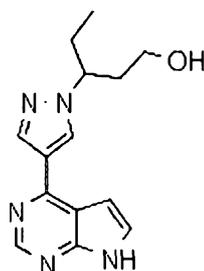


於得自實例488步驟2之3-[5-(苯硫基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽(0.050克, 0.000093莫耳)在THF (1.0毫升, 0.012莫耳)中之溶液內, 添加MCPBA (0.022克, 0.00013莫耳) (0.031克, 77%, 在水中), 在水冰浴中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使粗產物藉LCMS (pH = 10)純化。收集兩個吸收峰:

#1 - 產生3-[5-(苯亞磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(8毫克, 19.57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ12.1 (s), 8.89 (d), 8.80 (d), 8.70 (s), 8.62 (s), 8.40 (s), 8.19 (s), 7.70 (m), 7.58 (s), 7.42 (m), 6.90 (s), 6.20 (m), 3.82 (m), 3.65 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 440.0

#2 - 產生3-[5-(苯磺醯基)吡啶-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(21毫克, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ12.1 (s), 9.10 (s), 8.86 (m), 8.61 (s), 8.40 (m), 7.98 (m), 7.62 (m), 7.58 (m), 6.90 (s), 6.20 (m), 3.82 (m), 3.65 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 456.0

實例498: 3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊烷-1-醇



步驟1: 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(100毫克, 0.0003莫耳)在ACN (2毫升, 0.04莫耳)與DBU (50微升, 0.0003莫耳)中之溶液內, 逐滴添加1毫升ACN中之(2E)-戊-2-烯醛(4.0E1毫克, 0.00048莫耳)。將反應物攪拌1小時, 然後添加水, 並以醋酸乙酯萃取所形成之混合物。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗製物, 為水合產物形式。LC/MS (M+H)⁺: m/z = 400.

步驟2: 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊烷-1-醇

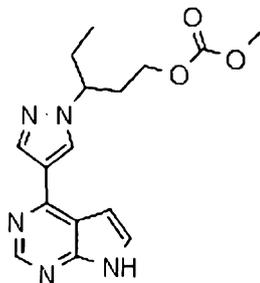
將[3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛(50毫克, 0.0001莫耳)在甲醇(2毫升, 0.05莫耳)中之混合物, 以四氫硼酸鈉(8毫克, 0.0002莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌1小時, 接著添加水, 並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機層, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得所要之產物, 為油狀物。LC/MS (M+H)⁺: m/z = 402.

步驟3:

使用類似實例61, 關於移除SEM保護基之程序, 單離標題化合物, 為非晶質白色固體(6毫克, 20%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ8.65 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 3H), 0.7 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 272.

實例499: 3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊基碳酸甲酯



步驟1：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊基碳酸甲酯

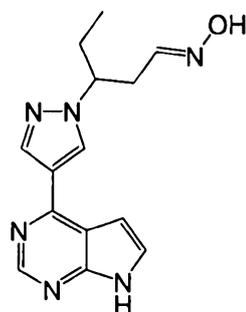
於得自實例498步驟2之[3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊烷-1-醇(50毫克，0.0001莫耳)在吡啶(1毫升，0.01莫耳)中之溶液內，添加氯甲酸甲酯(30微升，0.0003莫耳)。將反應物攪拌3小時，添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。1N HCl、鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊基碳酸甲酯，為半固體殘留物(30毫克，50%)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 460。

步驟2：

使用類似實例61，關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(8毫克，20%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ12.0 (b, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (b, 1H), 7.600 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 3H)；LC/MS (M+H)⁺：m/z = 330。

實例500(a)：(1E)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊醛肼



步驟1：(1E)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛肟

於得自實例498步驟2之3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛(60毫克，0.0002莫耳)在甲醇(2毫升，0.05莫耳)中之溶液內，添加脛胺鹽酸鹽(16毫克，0.00022莫耳)與碳酸氫鉀(22毫克，0.00022莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2小時，添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得(1E)-3-[4-(7-[2-(三甲基-矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛肟，為半固體殘留物(50毫克，80%)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 415.

步驟2：

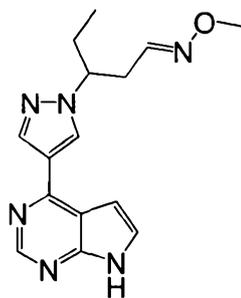
使用類似實例61，關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ12.0 (b, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1與6.5 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 0.65 (t, 3H)；LC/MS (M+H)⁺：m/z = 285.

實例501(a)：(1E)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛O-甲基肟

與

實例502(a)：(1Z)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛O-甲基肟



步驟1：(1E)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛O-甲基肟

與

(1Z)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛O-甲基肟

於3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛(70毫克，0.0002莫耳)在甲醇(2毫升，0.05莫耳)中之溶液內，添加甲氧基胺鹽酸鹽(19毫克，0.00022莫耳)與碳酸氫鉀(22毫克，0.00022莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2小時，添加水，並以醋酸乙酯萃取產物。以飽和氯化鈉洗滌合併之萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]戊醛O-甲基肟，為異構物之混合物(70毫克，90%)，粗產物。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 429.

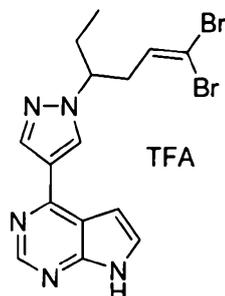
步驟2：

使用類似實例61，關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(4毫克，25%)。

異構物1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ8.7 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 0.8 (t, 3H)；LC/S (M+H)⁺：m/z = 299.異構物2 (3毫克，22%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ8.7 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.7 (t, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.9 (m, 2H),

0.8 (t, 3H) ; LC/MS (M+H)⁺ : m/z = 299.

實例 503 : 4-[1-(4,4-二溴基-1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶三氟醋酸鹽



步驟 1 : 4-[1-(4,4-二溴基-1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於經 0°C 下冷卻之 3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛 (300 毫克, 0.0008 莫耳) 在 DCM (4 毫升, 0.06 莫耳) 中之溶液內, 添加三苯膦 (800 毫克, 0.003 莫耳) 與四溴化碳 (500 毫克, 0.002 莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌 10 分鐘, 添加水, 並以醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉洗滌合併之有機萃液, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉預備之 LC-MS (ACN, 水, NH₄OH) 純化, 獲得 4-[1-(4,4-二溴基-1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 為非晶質固體 (50 毫克, 10%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.9 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.0 (m, 5H),
LC/MS (M+H)⁺ : m/z = 556

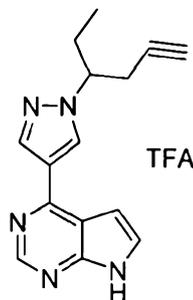
步驟 2 :

使用類似實例 61, 關於移除 SEM 保護之程序, 單離標題化合物,

為非晶質白色固體(8毫克，40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) : δ 8.8 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.7 (b, 1H), 7.2 (b, 1H), 6.5 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺ : m/z = : 426.

實例 506 : 4-[1-(1-乙基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1 : 4-[1-(1-乙基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-[1-(4,4-二溴基-1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(20毫克，0.00004莫耳)(得自實例503步驟1)在THF (1毫升，0.01莫耳)中之溶液，於-78℃下，以己烷中之2.5M正-丁基鋰(0.032毫升)處理。將混合物於-78℃下攪拌1小時，然後在室溫下1小時。以水(1毫升，0.06莫耳)與1N HCl使反應淬滅。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-[1-(1-乙基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三-甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，為半固體(12毫克，80%)。LC/MS (M+H)⁺ : m/z = 396.

步驟2 :

使用類似實例61，關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(4毫克，30%)。

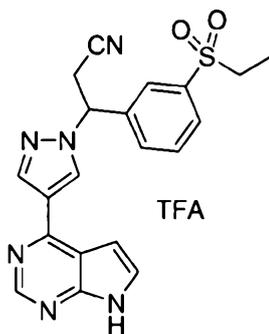
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) : δ 12.2 (b, 1H), 8.8 (s, 2H), 8.4 (s, 1H),

7.6 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 266.

實例516: (R)-3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

與

(S)-3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈



步驟1: 1-溴基-3-(乙硫基)苯

將碘化乙烷(0.46毫升, 0.0058莫耳)添加至3-溴基硫酚(0.50毫升, 0.0048莫耳)、ACN (7.11毫升, 0.136莫耳)及碳酸鉀(2.0克, 0.014莫耳)之懸浮液中。將反應物在室溫下攪拌2小時, 以醋酸乙酯稀釋, 並過濾, 以移除固體。在真空中濃縮反應物, 獲得1-溴基-3-(乙硫基)苯, 為無色油1.0克, 100%。

步驟2: 1-溴基-3-(乙基磺醯基)苯

將MCPBA (2.37克, 10.6毫莫耳)添加至1-溴基-3-(乙硫基)苯(1.00克, 4.80毫莫耳)在DCM (10毫升, 156毫莫耳)中之經冷卻至0°C之溶液內。將反應物攪拌1小時, 然後以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取三次。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化, 使用己烷: 醋酸乙酯梯度液, 獲得1-溴基-3-(乙基磺醯基)苯, 為無色油1.1克, 92%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ8.09 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (d,

1H), 7.45 (t, 1H), 3.14 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

步驟3：(2E&Z)-3-[3-(乙基磺醯基)苯基]丙烯腈

使1-溴基-3-(乙基磺醯基)苯(1.3克，0.0052莫耳)溶於DMF (15.0毫升，0.194莫耳)中，並添加2-丙烯腈(0.68毫升，0.010莫耳)、TEA (1.4毫升，0.010莫耳)及三苯膦(0.23克，0.00089莫耳)。將所形成之溶液以氮除氣，並添加醋酸鈮(0.07克，0.0003莫耳)。將反應物再以氮除氣一次，然後在密封管中加熱至110°C，歷經8小時。藉HPLC得知反應已完成，接著使其冷卻至室溫，然後於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使產物於矽膠上藉FCC純化，以己烷；醋酸乙酯梯度液溶離，獲得(2E&Z)-3-[3-(乙基磺醯基)苯基]丙烯腈，為琥珀色油(1.1克，92%)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 222.

步驟4：3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於氮氣及室溫下，將(2E&Z)-3-[3-(乙基磺醯基)苯基]丙烯腈(1.0克，0.0045莫耳)與4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.3克，0.0041莫耳)及DBU (0.61毫升，0.0041莫耳)在ACN (10.0毫升，0.191莫耳)中合併。將反應物在室溫下攪拌24小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理，並添加0.1N HCl，以調整pH至7。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得粗製油。使產物於矽膠上藉FCC純化，以己烷；醋酸乙酯梯度液溶離，獲得3-[3-(乙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈，為油狀物(1.5克，68%)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 537.該油為外消旋，將其藉對掌性管柱層析(Chiracel OD-H，以乙醇：甲醇：己烷30：30：40溶離，Rt 13.2與17.1分鐘)分離，獲得兩種對掌異構物，各為玻璃態物質(0.51克)。LC/MS (M+H)⁺：m/z = 537.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.85 (t, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.78-3.42 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.97 (t, 2H), 0.05 (s, 9H).

步驟5 :

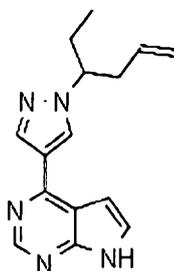
使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，製成標題化合物，以獲得異構物#1，為非晶質白色固體(300毫克，80%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H), 7.1 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 1.0 (t, 3H) ; MS (ES) (M+H)⁺ : m/z = 407.

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，製成標題化合物，以獲得異構物#2，為非晶質白色固體(300毫克，80%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H), 7.1 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 1.0 (t, 3H) ; MS (ES) (M+H)⁺ : m/z = 407.

實例526 : 4-[1-(1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



步驟1 : 4-[1-(1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於溴化甲基三苯基磷(100毫克，0.0004莫耳)在THF (2毫升，0.02莫耳)中之冰冷溶液內，添加甲苯中之0.5M鉀雙(三甲基矽烷基)胺(0.8

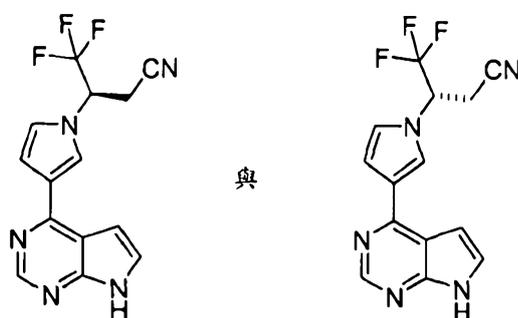
毫升)。將混合物在0℃冰浴下攪拌1小時，然後冷卻至-78℃，並以3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]戊醛(80毫克，0.0002莫耳)(得自實例498)處理。將反應物於-78℃下攪拌，並逐漸溫熱至室溫過夜。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-[1-(1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶150毫克，為粗產物。LC/MS = 398 (M+1).

步驟2：4-[1-(1-乙基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

使用類似實例61，關於移除SEM保護基之程序，單離標題化合物，為非晶質白色固體(25毫克，1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ8.6 (s, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.0 (dd, 2H), 4.2 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 0.6 (t, 3H); LC/MS : 268 (M+1).

實例500：(3R)-與(3S)-4,4,4-三氟-3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁腈



步驟1. 4-氨基-7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-氨基吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.00克，0.0130莫耳)與原甲酸三乙酯(25毫升，0.15莫耳)之混合物加熱至回流，歷經2小時。蒸發溶劑，並使殘留物藉急驟式管柱層析(以醋酸乙酯/己烷溶離)純化，產生所要之

產物(1.13克，34%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

步驟2. 7-(二乙氧基甲基)-4-(1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於4-氯基-7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.13克，0.00442莫耳)與1-(三異丙基矽烷基)-3-二羥基硼烷(1.00克，0.00374莫耳)及碳酸鈉(0.396克，0.00374莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(15毫升)與水(3毫升)中之經除氣溶液內，添加肆(三苯膦)鈦(0) (0.22克，0.00019莫耳)。此將混合物於環境溫度下攪拌2小時，然後加熱至回流，歷經4小時。接著使混合物冷卻，濃縮，且藉急驟式管柱層析(以醋酸乙酯/己烷溶離)純化，而得殘留物，為油狀物。將ACN添加至殘留物中，並濾出所沉澱之產物，且以少量ACN洗滌(165毫克，13%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 11.44 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.15 (t, 6H) ;
MS (ES) : $\text{M}+\text{H} = 287$.

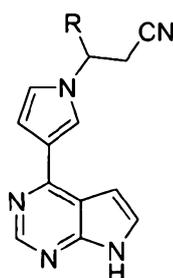
步驟3.

於7-(二乙氧基甲基)-4-(1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.125克，0.436毫莫耳)與4,4,4-三氟丁-2-烯腈(0.0476毫升，0.480毫莫耳)在ACN (1毫升)中之溶液內，添加DBU (0.0653毫升，0.436毫莫耳)。添加TFA (0.5毫升)，並將混合物攪拌1小時。於真空中移除TFA與溶劑。使殘留物藉預備之HPLC/MS (C-18，以含有0.15% NH_4OH 之 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 梯度液溶離)純化，而得產物(102毫克，76%)。在需要時，對掌異構物係呈實質純式，藉對掌性HPLC (AD-H, 20% EtOH/己烷)分離。

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.05 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H) ; MS (ES) : $\text{M}+\text{H} = 306$.

在表12中之類似物係呈外消旋形式，根據相同程序，使用不同共軛接受劑製成，且除了步驟3中之共軛加成之外，反應係於 40°C 下進行3天。

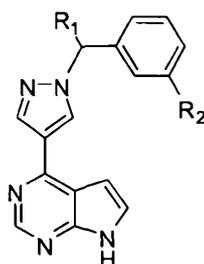
表12

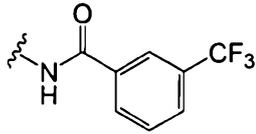
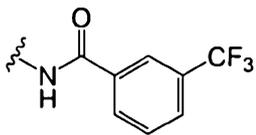
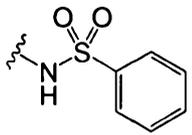
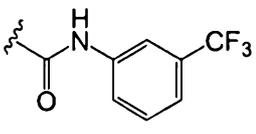


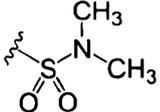
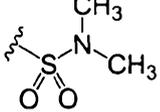
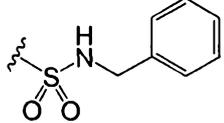
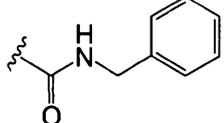
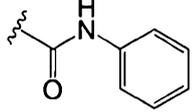
實例編號	名稱	R	MS (ES) (M+1)	製備與對掌性分離之方法
501	3-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丁腈	CH_3	252	實例500, 對掌異構物並未分離

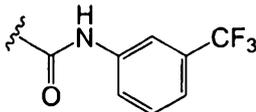
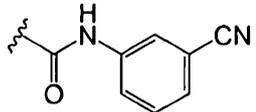
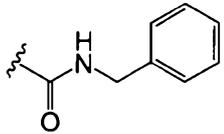
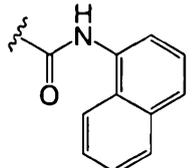
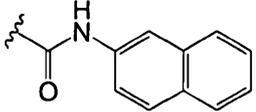
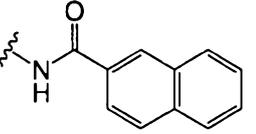
表13中之下列化合物係按經標識為"製備方法"之直行中所指示而製成，且某些舉例之合成程序之詳細說明係提供於下表13中。

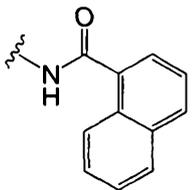
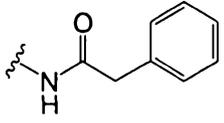
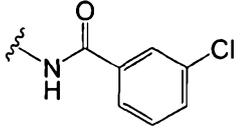
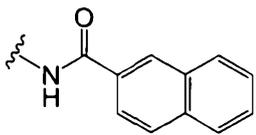
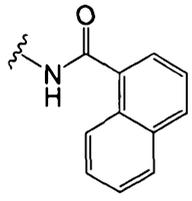
表13

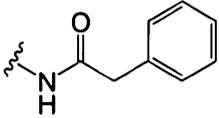
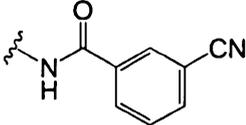
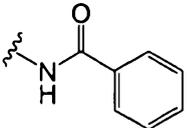
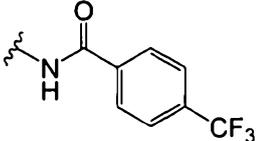
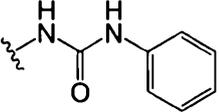


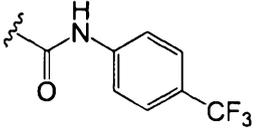
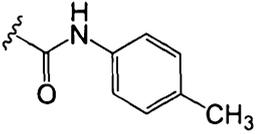
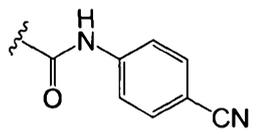
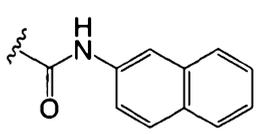
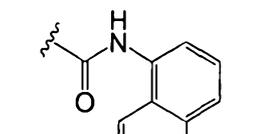
實例#	R ¹	R ²	M+1	名稱	製備方法
601	CH ₂ CN		502	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	實例 468
602	H		463	N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	實例 468
603 ee#1	CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(甲磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈	實例 516
603 ee#2	CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(甲磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙腈	實例 516
604	H		431	N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯基)苯-磺醯胺	實例 469
605	H		463	3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺	實例 472

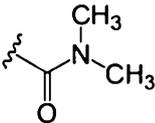
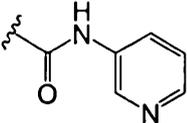
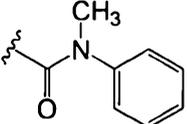
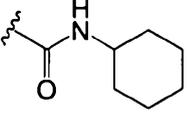
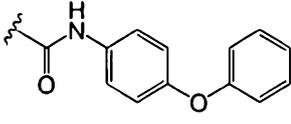
606 ee#1	CH ₂ CN		422	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N,N-二甲苯 磺醯胺	實例 649
606 ee#2	CH ₂ CN		422	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N,N-二甲苯 磺醯胺	實例 649
607	CH ₂ CN		484	N-苄基-3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯-磺醯胺三 氟醋酸鹽	實例 649
608	CH ₂ CN		448	N-苄基-3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-苯甲醯胺	實例 472
609	CH ₂ CN		434	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-苄基苯甲 醯胺三氟醋酸鹽	實例 472

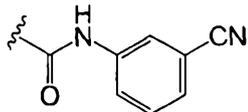
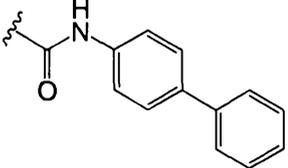
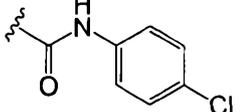
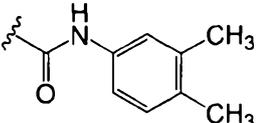
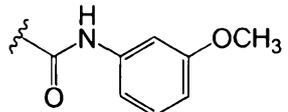
610	CH ₂ CN		502	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
611	H		420	N-(3-氰基苯基)-3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-甲基}苯甲醯胺	實例 472
612	H		409	N-苄基-3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲醯胺	實例 472
613	H		445	N-1-萘基-3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}-苯甲醯胺	實例 472
614	H		445	N-2-萘基-3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}-苯甲醯胺	實例 472
615	H		445	N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯基)-2-萘甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468

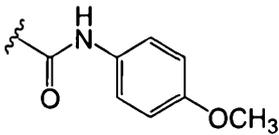
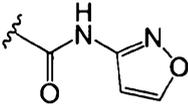
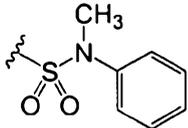
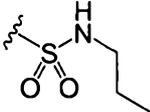
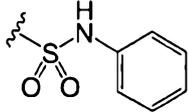
616	H		445	N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯基)-1-萘甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
617	H		409	2-苯基-N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
618	H		429	3-氯-N-(3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯基)-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
619	CH ₂ CN		484	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}苯基)-2-萘甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
620	CH ₂ CN		484	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}苯基)-1-萘甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468

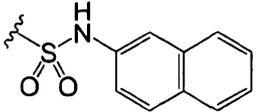
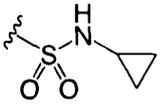
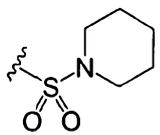
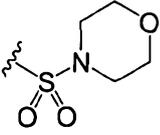
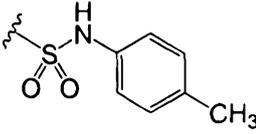
621	CH ₂ CN		448	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-乙基}苯基)-2-苯基乙醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
622	CH ₂ CN		459	3-氰基-N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-乙基}苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
623	CH ₂ CN		434	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-乙基}-苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
624	CH ₂ CN		502	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-乙基}苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 468
625	CH ₂ CN		449	N-(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-乙基}苯基)-N'-苯基脲三氟醋酸鹽	實例 480

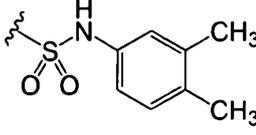
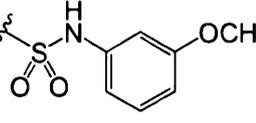
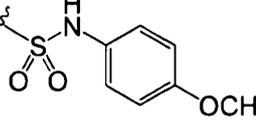
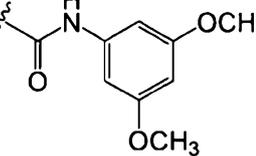
626	CH ₂ CN		502	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-[4-(三氟甲基)苯基]-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
627	CH ₂ CN		448	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(4-甲基苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
628	CH ₂ CN		459	N-(4-氰基苯基)-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
629	CH ₂ CN		484	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-2-萘基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
630	CH ₂ CN		484	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-1-萘基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472

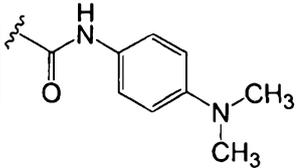
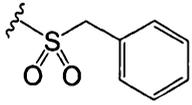
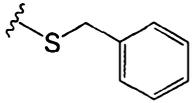
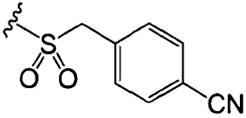
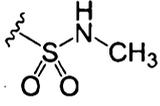
631	CH ₂ CN		386	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N,N-二甲基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
632	CH ₂ CN		435	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-吡啶-3-基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
633	CH ₂ CN		448	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-甲基-N-苯基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
634	CH ₂ CN		440	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-環己基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
635	CH ₂ CN		526	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(4-苯氧基苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472

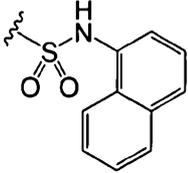
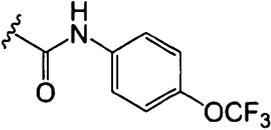
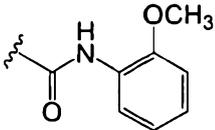
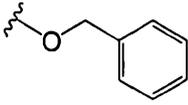
636	CH ₂ CN		459	N-(3-氰基苯基)-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
637	CH ₂ CN		510	N-聯苯-4-基-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
638	CH ₂ CN		468	N-(4-氯苯基)-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
639	CH ₂ CN		462	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(3,4-二甲基苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
640	CH ₂ CN		464	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(3-甲氧苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472

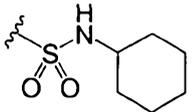
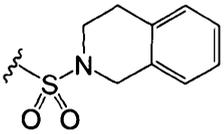
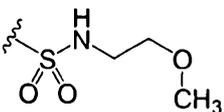
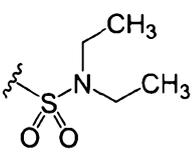
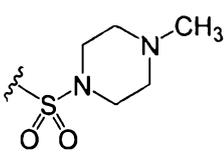
641	CH ₂ CN		464	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(4-甲氧苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
642	CH ₂ CN		425	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-異𪗇唑-3-基苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
643	CH ₂ CN		484	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-甲基-N-苯基苯磺醯胺	實例 649
644	CH ₂ CN		436	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-丙基苯磺醯胺	實例 649
645	CH ₂ CN		470	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-苯基苯磺醯胺	實例 649

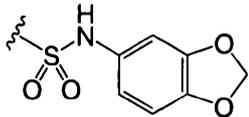
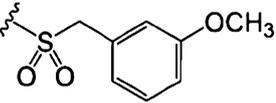
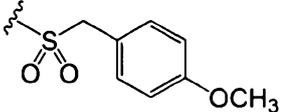
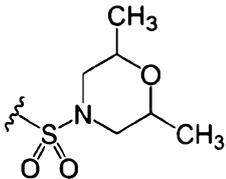
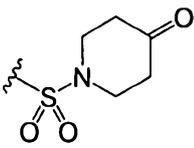
646	CH ₂ CN		520	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-2-萘基苯-磺酰胺	實例 649
647	CH ₂ CN		434	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-環丙基苯-磺酰胺	實例 649
648	CH ₂ CN		462	3-[3-(六氫吡啶-1-基磺酰基)-苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 649
649	CH ₂ CN		464	3-[3-(嗎福啉-4-基磺酰基)-苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 649
650	CH ₂ CN		484	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(4-甲基苯基)苯-磺酰胺三氟醋酸鹽	實例 649

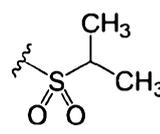
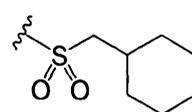
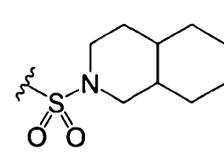
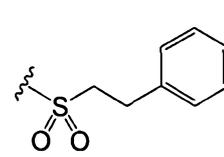
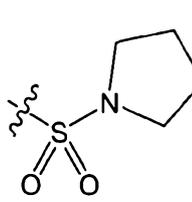
651	CH ₂ CN		498	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-(3,4-二甲 基苯基)苯-磺醯胺 三氟醋酸鹽	實例 649
652	CH ₂ CN		500	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-(3-甲氧苯 基)苯-磺醯胺三氟 醋酸鹽	實例 649
653	CH ₂ CN		500	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-(4-甲氧苯 基)苯-磺醯胺三氟 醋酸鹽	實例 649
654	CH ₂ CN		494	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-(3,5-二甲 氧基苯基)苯甲醯 胺三氟醋酸鹽	實例 472

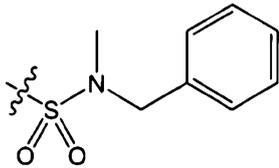
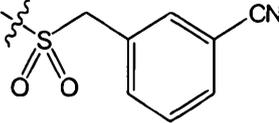
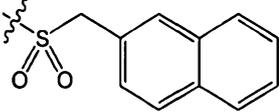
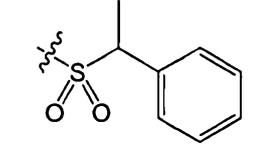
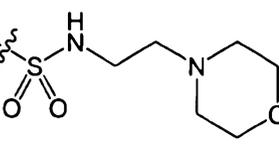
655	CH ₂ CN		477	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-[4-(二甲 胺基)苯基]-苯甲醯 胺三氟醋酸鹽	實例 472
656	CH ₂ CN		469	3-[3-(苄基磺醯基) 苯基]-3-[4-(7H-吡 咯并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]- 丙腈	實例 516
657	CH ₂ CN		437	3-[3-(苄硫基)苯 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基]- 丙腈	實例 514
658	CH ₂ CN		494	4-{[(3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}苯基)-磺醯 基]甲基}苯甲腈	實例 516
659	CH ₂ CN		408	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-甲基-苯 磺醯胺	實例 649

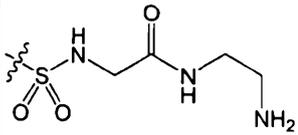
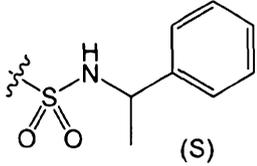
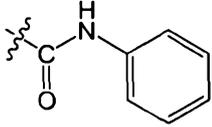
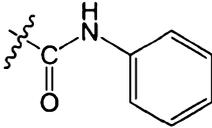
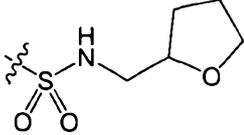
660	CH ₂ CN		520	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-1-苯基苯磺醯胺	實例 649
661	CH ₂ CN		546	N-聯苯-4-基-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-苯磺醯胺	實例 649
662	CH ₂ CN		518	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
663	CH ₂ CN		464	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(2-甲氧基)苯基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
664	CH ₂ CN		421	3-[3-(苄氧基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈	實例 514

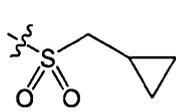
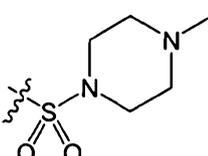
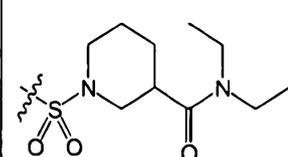
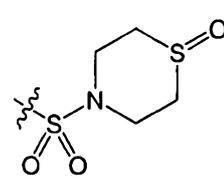
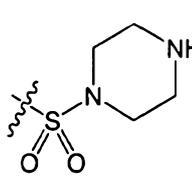
665	CH ₂ CN		476	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-環己基苯 磺醯胺三氟醋酸鹽	實例 649
666	CH ₂ CN		510	3-[3-(3,4-二氫異 喹啉-2(1H)-基磺醯 基)苯 基]-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例 649
667	CH ₂ CN		452	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-(2-甲氧基 乙基)苯-磺醯胺三 氟醋酸鹽	實例 649
668	CH ₂ CN		450	3-{2-氰基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N,N-二乙基 苯磺醯胺	實例 649
669	CH ₂ CN		491	3-{3-[(4-乙基六氫 吡啶-1-基)-磺醯 基]苯 基}-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙腈	實例 649

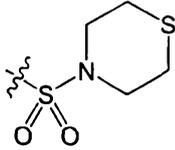
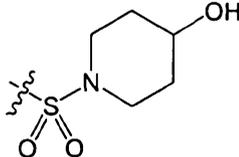
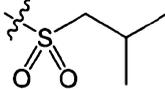
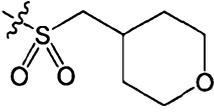
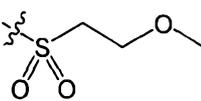
670	CH ₂ CN		514	N-1,3-苯并二氧伍 園烯-5-基-3-{2-氬 基-1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]-嘓啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 乙基}苯磺醯胺	實例 649
671	CH ₂ CN		499	3-{3-[(3-甲氧基苄 基)-磺醯基]苄 基}-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘓啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]- 丙腈	實例 516
672	CH ₂ CN		499	3-{3-[(4-甲氧基苄 基)-磺醯基]苄 基}-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘓啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]- 丙腈	實例 516
673	CH ₂ CN		492	3-{3-[(2,6-二甲基 嗎福啶-4-基)磺醯 基]苄 基}-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘓啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基]- 丙腈	實例 649
674	CH ₂ CN		476	3-{3-[(4-酮基六氬 吡啶-1-基)-磺醯 基]苄 基}-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘓啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙腈三氟醋酸鹽	實例 649

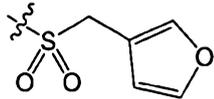
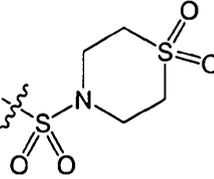
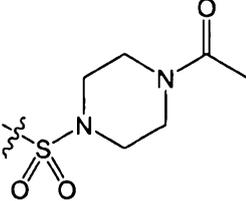
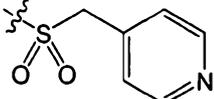
675	CH ₂ CN		421	3-[3-(異丙基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
676	CH ₂ CN		475	3-{3-[(環己基甲基)-磺醯基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
677	CH ₂ CN		516	3-[3-(八氫異喹啉-2(1H)-基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 649
678	CH ₂ CN		483	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(2-苯基乙基)苯磺醯胺三氟醋酸鹽	實例 516
679	CH ₂ CN		448	3-[3-(四氫吡咯-1-基磺醯基)-苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 649

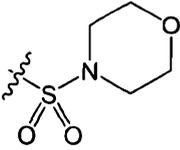
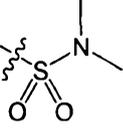
680	CH ₂ CN		498	N-苄基-3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-甲苯磺酰胺	實例 649
681	CH ₂ CN		494	3-{{(3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-苄基)磺酰基}甲基}-苯甲脒	實例 516
682	CH ₂ CN		519	3-{3-[(2-萘基甲基)-磺酰基]苄基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙脒	實例 516
683	CH ₂ CN		483	3-{3-[(1-苄基乙基)磺酰基]-苄基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙脒	實例 516
684	CH ₂ CN		507	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-苯磺酰胺	實例 649

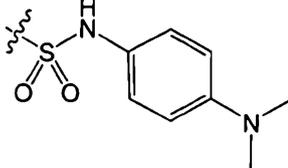
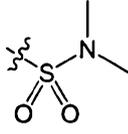
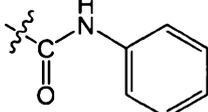
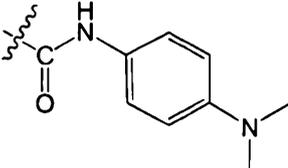
685	CH ₂ CN		494	N-(2-氨基乙基)-2-[[3-(2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)苯基]磺酰基]-胺基}乙醯胺	實例 649
686	CH ₂ CN		498	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-N-[(1S)-1-苯基乙基]苯磺醯胺	實例 649
687 ee#1	CH ₂ CN		434	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-N-苯基-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
687 ee#2	CH ₂ CN		434	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-N-苯基-苯甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 472
688	CH ₂ CN		478	3-{2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-N-(四氫呋喃-2-基-甲基)苯磺醯胺	實例 472

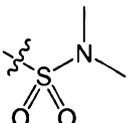
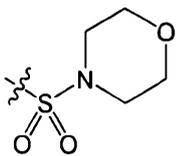
689	CH ₂ CN		433	3-{3-[(環丙基甲基)磺醯基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
690	CH ₂ CN		477	3-{3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)-磺醯基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈	實例 472
691	CH ₂ CN		561	1-[(3-{2-氨基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}-苯基)磺醯基]-N,N-二乙基-六氫吡啶-3-羧醯胺	實例 472
692	CH ₂ CN		496	3-{3-[(1-氧化硫代嗎福啶-4-基)磺醯基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈	實例 472
693	CH ₂ CN		463	3-[3-(六氫吡啶-1-基磺醯基)-苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈	實例 472

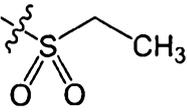
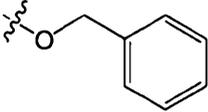
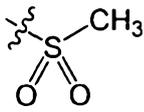
694	CH ₂ CN		480	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-[3-(硫代嗎福啉-4-基-磺醯基)苯基]丙腈	實例 472
695	CH ₂ CN		478	3-{3-[(4-羥基六氫吡啶-1-基)-磺醯基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 472
696	CH ₂ CN		435	3-[3-(異丁基磺醯基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
697	CH ₂ CN		477	3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-{3-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)磺醯基]-苯基}丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
698	CH ₂ CN		437	3-{3-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 516

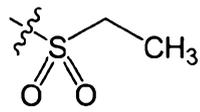
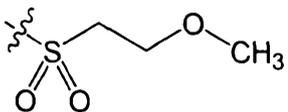
699	CH ₂ CN		459	3-{3-[(3-呋喃基甲基)磺酰基]-苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	實例 516
700	CH ₂ CN		512	3-{3-[(1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基)磺酰基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 649
701	CH ₂ CN		505	3-{3-[(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-磺酰基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 649
702	CH ₂ CN		470	3-{3-[(吡啶-4-基甲基)-磺酰基]苯基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈	實例 516
703	CH ₂ C≡CH	H	314	4-[1-(1-苯基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]-咪啉三氟醋酸鹽	實例 705

704	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$		463	4-(1-{1-[3-(嗎福 林-4-基-磺醯基)苯 基]丁-3-炔-1- 基}-1H-吡啶-4- 基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶	實例 705
705	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	CN	339	3-{1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]-嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁-3-炔-1-基}苯甲 腈三氟醋酸鹽	實例 705
706	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	CH=O	342	3-{1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]-嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁-3-炔-1-基}苯甲 醛三氟醋酸鹽	實例 706
707	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}$ H_3	CN	373	3-(3-氰基苯 基)-3-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙酸甲酯三氟醋酸 鹽	實例 712
708	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$		421	N,N-二甲基 -3-{1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁-3-炔-1-基}-苯磺 醯胺三氟醋酸鹽	實例 705

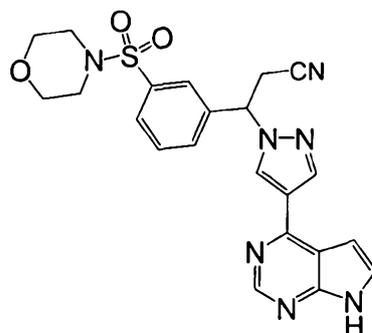
709	CH ₂ CN		513	3-{2-氨基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 乙基}-N-[4-(二甲 胺基)苯基]-苯磺醯 胺	實例 649
710	CH ₂ CH ₂ - OCH ₃		441	3-{3-甲氧基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丙基}-N,N-二甲苯 磺醯胺三氟醋酸鹽	實例 712
711	CH ₂ C≡CH		433	N-苯基 -3-{1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡唑-1-基] 丁-3-炔-1-基}-苯甲 醯胺三氟醋酸鹽	實例 705
712	CH ₂ CH ₂ - OCH ₃	H	334	4-[1-(3-甲氧基-1- 苯基-丙基)-1H-吡 唑-4-基]-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶三氟 醋酸鹽	實例 712
713	CH ₂ C≡CH		476	N-[4-(二甲胺基)苯 基]-3-{1-[4-(7H-吡 咯并[2,3-d]-嘧啶 -4-基)-1H-吡唑-1- 基]丁-3-炔-1-基}苯 甲醯胺三氟醋酸鹽	實例 705

714	CH ₂ CH ₂ O H		427	3-{3-羥基 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丙基}-N,N-二甲苯 磺醯胺三氟醋酸鹽	實例 712
715	CH ₂ -CH= CH ₂	CN	341	3-{1-[4-(7H-吡咯 并[2,3-d]-嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁-3-烯-1-基}苯甲 腈三氟醋酸鹽	實例 715
716	CH ₂ -CH= CH ₂	Br	394, 396	4-{1-[1-(3-溴苯基) 丁-3-烯-1- 基]-1H-吡啶-4- 基}-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶三氟醋 酸鹽	實例 716
717	CH ₂ CH=C F ₂	CN	377	3-{4,4-二氟 -1-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4- 基)-1H-吡啶-1-基] 丁-3-烯-1-基}-苯甲 腈	實例 717
718	CH ₂ CH=C F ₂		501	4-(1-{4,4-二氟 -1-[3-(嗎福啉-4-基 磺醯基)-苯基]丁 -3-烯-1-基}-1H-吡 啶-4-基)-7H-吡咯 并[2,3-d]-嘧啶三氟 醋酸鹽	實例 717

719	CH ₂ CH=C F ₂		444	4-(1-{1-[3-(乙基磺醯基)-苯基]-4,4-二氟丁-3-烯-1-基}-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例 717
720	CH ₂ CH=C F ₂		458	4-(1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-4,4-二氟丁-3-烯-1-基}-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例 717
721	CH ₂ OCH ₃	H	320	4-[1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	實例 712
722	CH ₂ CH=C F ₂		430	4-(1-{4,4-二氟-1-[3-(甲基磺醯基)苯基]丁-3-烯-1-基}-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例 717
723	H	CN	301	3-{[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲腈	實例 250
724	CH ₂ CH ₂ C H ₃	CN	343	3-{1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁基}苯甲腈	實例 250

725	CH ₂ CH ₂ C HF ₂		446	4-(1-{1-[3-(乙基磺酰基)-]苯基}-4,4-二氟丁基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶三氟醋酸鹽	實例 717
726	CH ₂ CH=C F ₂		474	4-[1-(4,4-二氟-1-{3-[(2-甲氧基乙基)磺酰基]苯基}-丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	實例 717

實例 649：3-[3-(嗎福啉-4-基磺酰基)苯基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步驟1：4-[(3-溴苯基)磺酰基]嗎福啉

將1.0毫升THF中之嗎福啉(0.19毫升，0.0022莫耳)逐滴添加至已於冰浴中冷卻之氯化3-溴苯磺酰(0.3毫升，0.002莫耳)與TEA(0.30毫升，0.0022莫耳)在無水4.0毫升THF中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後於0.05N HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水(2X)與鹽水(1X)洗滌，接著以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，然後在真空中濃縮，獲得4-[(3-溴苯基)磺酰基]嗎福啉，為白色結晶性產物(470毫克，78%)。LCMS (M+H)⁺：m/z = 306, 308.

步驟2：(2E&Z)-3-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苯基]丙烯腈

使4-[(3-溴苯基)磺醯基]嗎福啉(0.250克，0.000816莫耳)溶於無水DMF (2.5毫升，0.032莫耳)中，並使用氮氣流將混合物除氣。於此混合物中添加TEA (0.23毫升，0.0016莫耳)、2-丙烯腈(0.11毫升，0.0016莫耳)、醋酸鈣(0.011克，0.000049莫耳)及三苯膦(0.0364克，0.000139莫耳)，並將混合物再一次以氮除氣。將反應混合物於密封管中，在110℃下加熱16小時。在冷卻至室溫後，使反應混合物於0.05N HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水(2X)與鹽水(1X)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得(2E&Z)-3-[3-(嗎福啉-4-基-磺醯基)苯基]丙烯腈，為油狀物(0.240克，85%)，其係為順式與反式異構物之混合物。LCMS (M+H)⁺：m/z = 279.

步驟3：3-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苯基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(0.100克，0.000317莫耳)與(2E&Z)-3-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苯基]丙烯腈(0.097克，0.00035莫耳)在無水ACN (2.0毫升，0.038莫耳)中之混合物內，添加DBU (0.095毫升，0.00063莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。然後，以水稀釋反應混合物，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機相以水(2X)與鹽水(1X)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，接著於真空中濃縮，獲得粗產物。使粗產物藉矽膠急驟式管柱層析純化，使用醋酸乙酯-己烷(6：4)作為溶離劑，獲得3-[3-(嗎福啉-4-基磺醯基)苯基]-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈，為黏稠油(62毫克，32.94%)。LCMS (M+H)⁺：m/z = 594

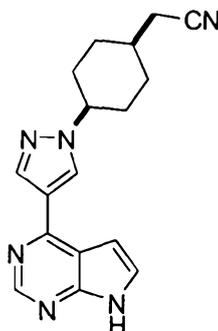
步驟4：

使用類似實例61關於移除SEM保護之程序，單離標題化合物，為

非晶質白色固體(30毫克，63.84%)。LCMS (M+H)⁺ : m/z = 464.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.88 (s), 8.62 (s), 8.1 (s), 7.78 (m), 7.70 (m), 7.58 (m), 6.95 (m), 6.20 (m), 3.84 (m), 3.70 (m), 3.45 (m), 2.78 (m).

實例679：順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基-乙腈



步驟1：4-(羥甲基)環己醇

使4-酮基環己烷羧酸乙酯(2.0克，0.012莫耳)溶於醚(20.0毫升)中，然後在0°C下冷卻。於混合物中添加醚中之1M四氫鋁酸鋰(20毫升)，並將所形成之混合物在0°C下攪拌2小時。以水(2毫升)與1N NaOH (2毫升)使反應淬滅，並添加醚(100毫升)。濾出已沉澱之固體，並將殘留物使用於下一反應。

¹H NMR (CDCl₃) : δ4.02與3.75 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.03 (m, 1H).

步驟2：4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己醇

使4-(羥甲基)環己醇(2.0克，0.015莫耳)溶於吡啶(15.0毫升)中，並使混合物冷卻至0°C。於反應物中添加氯化三苯甲烷(4.7克，0.017莫耳)，並將所形成之混合物在0°C下攪拌2小時，且於25°C下16小時。然後，使用迴轉式蒸發器濃縮反應物，並將濃縮物以醋酸乙酯萃取。將

有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，然後於真空中濃縮。使反應物於矽膠上層析，使用30% EtOAc/己烷，獲得順式異構物(0.74克) ¹H NMR (CDCl₃) : δ7.52 (m, 6H), 7.27 (m, 9H), 3.98 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.21-1.68 (m, 9H) ; 與反式異構物(2.72克) ¹H NMR (CDCl₃) : δ7.44 (m, 6H), 7.20-7.31 (m, 9H), 3.54 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.99-1.37 (m, 4H).

步驟3 : 甲烷磺酸反式-4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己酯

使反式-4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己醇(2.72克, 0.00730莫耳)溶於氯仿(30.0毫升)中，並使混合物在0°C下冷卻。於此混合物中添加TEA(1.4毫升, 0.010莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.68毫升, 0.0088莫耳)，並將所形成之混合物於0°C下攪拌2小時。然後，以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。

¹H NMR (CDCl₃) : δ7.43 (m, 6H), 7.20-7.31 (m, 9H), 4.57 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.09-1.60 (m, 5H).

步驟4 : 7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-4-(1-順式-4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己基-1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.5克, 0.0048莫耳)與氫化鈉(0.34克, 0.0086莫耳)及甲烷磺酸反式-4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己酯(3.00克, 0.00666莫耳)混合，並使混合物冷卻至-78°C。於此混合物中添加DMF (8.3毫升)，並使混合物溫熱至25°C，及攪拌20分鐘。將已溫熱之混合物在55°C下攪拌48小時。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，然後在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠上層析，使用40% EtOAc/己烷，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺ : 670.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.84-7.51 (m, 10H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.76-2.11 (m, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟5：順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲醇

使7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-4-(1-順式-4-[(三苯甲基氧基)甲基]環己基-1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.3克, 0.0004莫耳)溶於甲醇(7.0毫升)與THF (2.0毫升, 0.025莫耳)中, 並添加1,4-二氧陸圓中之4.0M HCl (0.5毫升)。然後, 將反應物於25°C下攪拌2小時。TLC分析顯示無起始物質存在, 而LCMS分析顯示產物存在。將反應物添加至飽和 NaHCO_3 溶液中, 並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 洗滌, 脫水乾燥(MgSO_4), 及在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠上層析, 使用 EtOAc 作為溶離劑, 獲得產物。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 428.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (d, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.51-3.71 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 1.70-1.93 (m, 4H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟6：甲烷磺酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基酯

使順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲醇溶於氯仿(3.00毫升)中, 並冷卻至0°C。於反應物中添加TEA (0.10毫升, 0.00072莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.05毫升, 0.0006莫耳), 並將此混合物在0°C下攪拌2小時, 此時LCMS分析顯示大部份產物存在於混合物中。以醋酸乙酯萃取反應物, 並將有機萃液以水、飽和 NaCl 洗滌, 脫水乾燥(MgSO_4), 及在真空中濃縮。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 506

步驟7：順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并

[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基] 環己基乙腈

將甲烷磺酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲酯(0.10克，0.00020莫耳)與氰化鈉(0.050克，0.0010莫耳)及DMSO (1.0毫升)混合。將混合物在60°C下攪拌24小時，此時LCMS分析顯示大部份起始物質已被消耗。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠上層析，使用EtOAc作為溶離劑，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：437.

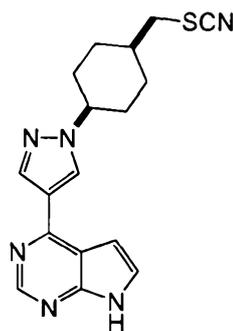
¹H NMR (CDCl₃) : δ8.90 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.45 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70-1.93 (m, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟8：順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙腈

將順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙腈(0.080克，0.00018莫耳)與TFA (0.50毫升，0.0065莫耳)添加至DCM (3.00毫升，0.0468莫耳)中，並將混合物於25°C下攪拌16小時。藉迴轉式蒸發使反應物濃縮，並使濃縮物溶於甲醇(3.0毫升，0.074莫耳)中，及添加氫氧化銨(0.5毫升，0.01莫耳)。將此反應物在25°C下攪拌6小時，此時LCMS分析未顯示起始物質存在。使反應物於矽膠上層析，使用5% MeOH/EtOAc，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：307.

¹H NMR (CD₃OD) : δ8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.61 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 2.27 (m, 2H), 1.70-2.15 (m, 7H).

實例680：硫氰酸順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶

-1-基]環己基甲酯

步驟1：硫氰酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯

使甲烷磺酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯(0.10克，0.00020莫耳)溶於具有硫基氰酸鉀(0.082克，0.00084莫耳)之DMSO (1.00毫升)中。將反應物在68°C下加熱4天，此時LCMS分析顯示~4：1產物/起始物質比例。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠上層析，使用1：1 EtOAc/己烷，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：469.

¹H NMR (CDCl₃)：δ8.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70-1.93 (m, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

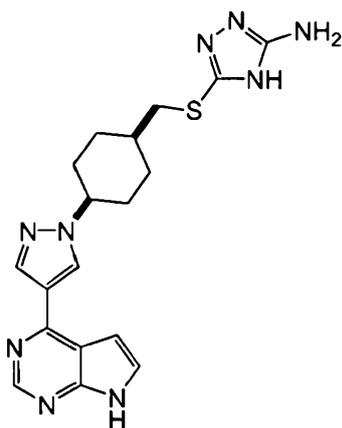
步驟2：硫氰酸順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯

使硫氰酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯溶於甲醇(2.0毫升，0.049莫耳)與DCM (2.0毫升，0.031莫耳)中，並添加TFA (0.5毫升，0.006莫耳)。將所形成之混合物於25°C下攪拌16小時。TLC分析顯示無起始物

質存在，而LCMS分析顯示產物存在。使用迴轉式蒸發器濃縮反應物，並將濃縮物於矽膠上層析，使用2% MeOH/EtOAc，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：339.

¹H NMR (CD₃OD) δ8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.24 (m, 2H), 1.80-2.17 (m, 7H).

實例681：N-5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基-甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基嘧啶-2-胺三氟醋酸鹽



TFA

步驟1：5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺

使甲烷磺酸順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯(124.56毫克，0.00024莫耳)與5-胺基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(43.00毫克，0.0003702莫耳)溶於DMF (1.20毫升)中，並添加碳酸鉀(0.122克，0.000887莫耳)。將反應物在50℃下攪拌18小時，此時LCMS顯示幾乎完成反應，且產物存在。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。將濃縮物於矽膠上層析，使用EtOAc作為溶離劑，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：526.

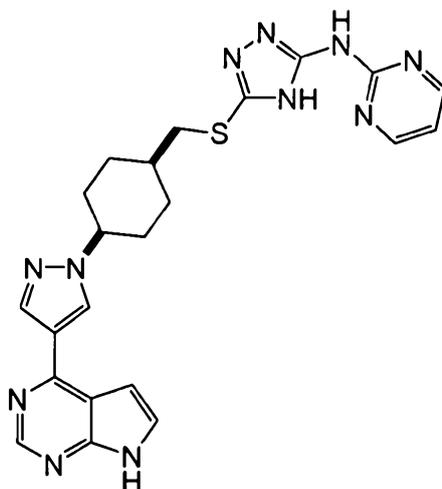
^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (brs, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.29 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 7H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟2 : 5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺

使5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺(9a)溶於TFA (1毫升)中，並攪拌2小時。使用迴轉式蒸發器濃縮溶液，以移除TFA。使殘留物溶於甲醇(1毫升)中，並添加氫氧化銨(1毫升)。將溶液攪拌過夜。LCMS顯示去除保護完成。使用迴轉式蒸發器濃縮溶液。使產物藉預備之LCMS分離，使用30毫米x 100毫米C18管柱；11% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA)，1.5分鐘，於6分鐘下至33%；60毫升/分鐘；偵測器設定在 m/z 396下；滯留時間5.5分鐘(2次操作)。使溶離液凍乾。產生21毫克(二-TFA鹽)。LC/MS ($M+H$)⁺ : 396.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 12.9 (br s, 1H, NH) ; 8.9 (2個單重峰, 2H) ; 8.5 (s, 1H) ; 7.9 (m, 1H) ; 7.3 (m, 1H) ; 4.4 (m, 1H, NCH) ; 3.1 (d, 2H) ; 2.2 (m, 2H) ; 1.9 (m, 3H) ; 1.7 (m, 2H) ; 1.6 (m, 2H). MS(ES) 396 ($M+1$).

實例682 : N-5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基-甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基嘧啶-2-胺三氟醋酸鹽



TFA

步驟1：N-5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基嘧啶-2-胺

於小玻璃瓶中，將[A] 5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺(0.047克，0.000089莫耳)與1,4-二氧陸園(1.00毫升，0.0128莫耳)中之2-氯基嘧啶(0.011克，0.000096莫耳)，於微波反應器中，在150°C下一起加熱40分鐘。LCMS分析未顯示發生反應。於反應物中，添加具有碳酸銨(0.033克，0.00010莫耳)與碘化銅(I)(4.00毫克，0.0000210莫耳)之2-氯基嘧啶(0.020克，0.00017莫耳)，並將此混合物在115°C下加熱3小時，此時LCMS分析顯示無起始物質存在，而大部份產物存在。將反應物於矽膠上層析，使用2% MeOH/EtOAc，獲得產物。LC/MS (M+1)⁺：604.

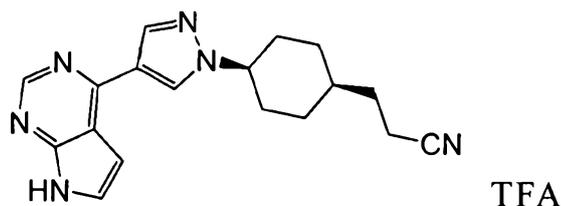
¹NMR (CDCl₃)：8.89 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 7H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟2：N-5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基嘧啶-2-胺

使N-5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基嘓啶-2-胺(0.024克, 0.000040莫耳)溶於DCM (4.00毫升)中, 並添加TFA (0.50毫升, 0.0065莫耳)。將反應物於25°C下攪拌16小時, 並在真空中濃縮。使殘留物溶於甲醇(3.00毫升)中, 並添加濃氫氧化銨(0.50毫升)。將此反應物於25°C下攪拌2小時, 此時LCMS分析顯示大部份產物。使用迴轉式蒸發器濃縮反應物, 並使濃縮物藉預備之LC純化, 獲得產物, 為三氟醋酸鹽。LC/MS (M+H)⁺: 474.

¹H NMR (CD₃OD)δ8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.24 (m, 2H), 1.80-2.17 (m, 7H).

實例683: 3-順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基丙腈三氟醋酸鹽



步驟1: 2-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)乙醇

使根據 Itagaki, Noriaki ; Kimura, Mari ; Sugahara, Tsutomu ; Iwabuchi, Yoshiharu. (*Organic Letters* **2005** ; 7(19) ; 4181-4183.)之程序製成之1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基醋酸乙酯(3.40克, 0.0149莫耳)溶於醚(30.00毫升)中, 並使混合物冷卻至0°C。於反應物中, 添加醚中之1.00M四氫鋁酸鋰(15.0毫升), 並將所形成之混合物於0°C下攪拌60分鐘, 及在25°C下2小時。使反應物冷卻, 並添加水(0.40毫升, 0.022莫耳), 接著為1.00M氫氧化鈉(0.40毫升)。然後, 於反應物中添加醚(100.00毫升), 並濾出已沉澱之固體。使用迴轉式蒸發器濃縮濾液, 獲得產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.94 (s, 4H), 3.67 (t, 2H), 1.20-1.80 (m, 11H).

步驟2 : 4-(2-羥乙基)環己酮

使2-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)乙醇(2.70克, 0.0145莫耳)溶於丙酮(10.00毫升)與THF (10.00毫升)中, 並添加6.00M HCl (6.00毫升)。將反應物於25°C下攪拌16小時, 以 NaHCO_3 溶液中和, 然後以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌, 接著脫水乾燥(MgSO_4), 及在真空中濃縮。將此粗產物使用於下一反應, 無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.75 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.20-2.13 (m, 7H).

步驟3 : 4-(2-羥乙基)環己醇

使4-(2-羥乙基)環己酮(2.00克, 0.0141莫耳)溶於醚(30.00毫升)中, 並在0°C下冷卻。於反應物中添加醚中之1.0M四氫鋁酸鋰(14.1毫升), 並將所形成之混合物於0°C下攪拌2小時, 及在25°C下16小時。於反應物中添加THF (20.00毫升), 並使此混合物在0°C下冷卻, 然後, 添加水(0.40毫升, 0.022莫耳), 接著為1.00M氫氧化鈉(0.40毫升)。然後, 於反應物中添加醚(100.00毫升), 並將所形成之混合物攪拌10分鐘, 接著過濾, 且使用迴轉式蒸發器濃縮濾液, 以提供粗產物。將此粗產物使用於下一反應, 無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.96與3.57 (m, 1H)較少與主要CHOH (~1 : 5比例) 3.70 (m, 2H), 0.94-2.02 (m, 11H).

步驟4 : 4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己醇

使4-(2-羥乙基)環己醇(得自前述反應之粗製物)(1.88克, 0.0130莫耳)溶於吡啶(20.00毫升)中, 並在0°C下冷卻。於反應物中添加氯化三苯甲烷(4.0克, 0.014莫耳), 並將此混合物於0°C下攪拌2小時, 及在25°C下16小時。使用迴轉式蒸發器濃縮反應物, 並將濃縮物以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌, 然後脫水乾燥(MgSO_4), 及在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠(30% EtOAc/己烷)上層析, 獲得反式

異構物(1.98克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.42-7.45 (m, 6H), 7.20-7.30 (m, 9H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.17-1.60 (m, 5H), 0.89 (m, 2H).

步驟5：甲烷磺酸反式-4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己酯

使反式-4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己醇(1.95克，0.00504莫耳)溶於氯仿(40.00毫升)中，並使混合物冷卻至 0°C 。於反應物中添加TEA(0.98毫升，0.0071莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.47毫升，0.0060莫耳)，並將此混合物在 0°C 下攪拌2小時。然後，以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌，接著脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.41-7.45 (m, 6H), 7.20-7.32 (m, 9H), 4.55 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.95 (m, 2H).

步驟6：7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-4-(1-順式-4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己基-1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0克，0.0032莫耳)與氫化鈉(0.23克，0.0058莫耳)及甲烷磺酸反式-4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己酯(2.10克，0.00452莫耳)混合，並使此混合物冷卻至 -78°C 。於反應物中添加DMF(6.00毫升)，並使此混合物溫熱至 25°C ，然後攪拌20分鐘。將反應物在 55°C 下攪拌48小時，此時LCMS分析顯示大部份產物。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌，接著脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。將濃縮物於矽膠上層析，使用40% EtOAc/己烷，獲得產物。
LC/MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 684.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.89 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50

(m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 9H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 1.50-2.25 (m, 11H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步驟7：2-順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙醇(7b)

使7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-4-(1-順式-4-[2-(三苯甲基氧基)乙基]環己基-1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.45克, 0.00212莫耳)溶於甲醇(30.00毫升)與THF (10.00毫升)中, 並添加1,4-二氧陸園中之4.0M HCl (2.00毫升)。將混合物於25°C下攪拌2小時, 此時TLC分析顯示無起始物質存在, 而LCMS分析顯示產物存在。將反應物添加至飽和NaHCO₃溶液中, 然後以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌, 接著脫水乾燥(MgSO₄), 及在真空中濃縮。使濃縮物於矽膠上層析, 使用EtOAc作為溶離劑, 獲得產物。LC/MS (M+H)⁺: 442

步驟8：甲烷磺酸2-順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙酯(8b)

使2-順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙醇(0.89克, 0.0020莫耳)溶於DCM (12.00毫升, 0.1872莫耳)中, 並在0°C下冷卻。於反應物中添加TEA (0.43毫升, 0.0031莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.19毫升, 0.0024莫耳), 並將此混合物在0°C下攪拌2小時, 此時LCMS分析顯示大部份產物存在。以醋酸乙酯萃取反應物, 並將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌, 接著脫水乾燥(MgSO₄), 及在真空中濃縮。LC/MS (M+H)⁺: 520.

¹H NMR (CDCl₃): 8.90 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.60-2.40 (m, 11H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

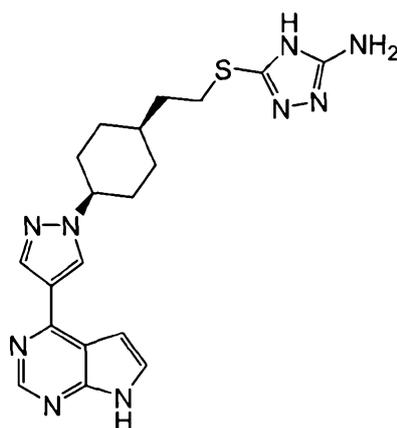
步驟9：3-順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]

環己基丙脞三氟醋酸鹽(9b)

使甲磺酸2-順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙酯(0.075克, 0.00014莫耳)溶於DMSO (1.50毫升)中, 並添加氰化鈉(0.035克, 0.00072莫耳)。將反應物在40°C下攪拌16小時, 此時LCMS分析顯示無起始物質存在。然後, 以醋酸乙酯萃取反應物, 並將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌, 接著脫水乾燥(MgSO₄), 及在真空中濃縮。使殘留物溶於DCM (3.00毫升)中, 並添加TFA (0.50毫升, 0.0065莫耳)。將此混合物於25°C下攪拌16小時, 此時LCMS分析顯示大部份為羥甲基中間物。使用迴轉式蒸發器濃縮混合物, 並使濃縮物溶於甲醇(3.00毫升)中, 及添加濃氫氧化銨(0.50毫升)。將反應物於25°C下攪拌3小時, 此時LCMS分析顯示無起始物質存在。然後, 使用迴轉式蒸發器濃縮反應物, 並將濃縮物藉預備之LC純化, 獲得產物, 為TFA鹽(47.8毫克)。LC/MS (M+H)⁺: 321.

¹H NMR (CD₃OD): 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.67 (m, 2H).

實例 684: 5-[(2-順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基-乙基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺三氟醋酸鹽

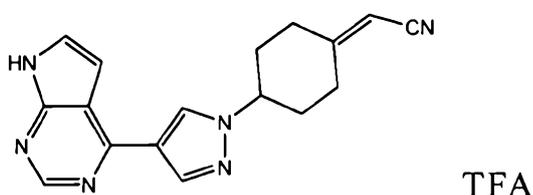


TFA

使 2-順式 -4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基 -7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基) -1H-吡啶 -1-基]環己基乙基甲烷磺酸鹽(0.060克，0.00012莫耳)溶於具有 5-胺基 -4H-1,2,4-三唑 -3-硫醇(0.020克，0.00017莫耳)與碳酸鉀(0.024克，0.00017莫耳)之 DMF (1.31毫升)中。將此混合物在 40°C 下加熱 18 小時，此時 LCMS 分析顯示無起始物質存在。將反應物以 EtOAc 稀釋，過濾，然後使用迴轉式蒸發器濃縮。使殘留物溶於 DCM (3.60 毫升)中，並添加 TFA (0.60 毫升，0.0078 莫耳)。將此混合物於 25°C 下攪拌 5 小時，然後使用迴轉式蒸發器濃縮。使殘留物溶於甲醇(3.60 毫升)中，並添加濃氫氧化銨(0.60 毫升)，且將此混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。使用迴轉式蒸發器濃縮反應物，並將濃縮物藉預備之 LC 純化，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺：410。

¹H NMR (CD₃OD)：8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.62-1.90 (m, 7H).

實例 685：4-[4-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基) -1H-吡啶 -1-基]亞環己基乙醯-脞三氟醋酸鹽



步驟 1：1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇

使 1,4-二氧-螺[4.5]癸-8-酮(2.00克，0.0128 莫耳)溶於醚(50 毫升)中，並使混合物冷卻至 0°C。於反應物中添加醚中之 1M 四氫鋁酸鋰(7.0 毫升)，並將此混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，此時 TLC 分析顯示無起始物質存在。以水與 1N NaOH (各 0.5 毫升)使反應淬滅，然後過濾。將已過濾之固體以醚洗滌，並使用迴轉式蒸發器使合併之醚濾液濃縮，獲得

產物。NMR (CDCl₃) : 3.94 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 4H).

步驟2：甲烷磺酸1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基酯

使1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇(0.40克, 0.0025莫耳)溶於氯仿(10.0毫升)中，並使所形成之混合物在0°C下冷卻。於混合物中添加TEA (0.49毫升, 0.0035莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.23毫升, 0.0030莫耳)，並將此混合物於0°C下攪拌2小時。以醋酸乙酯萃取反應物，並將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌，接著脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。將此粗產物使用於下一反應，無需進一步純化。

¹H NMR (CDCl₃) : 4.85 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H).

步驟3：4-[1-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

使甲烷磺酸1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基酯(0.50克, 0.0015莫耳)與4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.36克, 0.0011莫耳)及氫化鈉(0.082克, 0.0020莫耳)之混合物在-78°C下冷卻，並添加DMF (2.0毫升)。使反應物溫熱至25°C，然後攪拌20分鐘，接著加熱至55°C，歷經24小時。然後以醋酸乙酯萃取反應物。將有機萃液以水與飽和NaCl洗滌，接著脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。將濃縮物於矽膠上層析，使用1:1 EtOAc/己烷，獲得產物。LC/MS (M+H)⁺ : 456.

¹H NMR (CDCl₃) : 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

步驟4：4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己酮

於4-[1-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.13克, 0.00467莫耳)中, 添加丙酮(85毫升), 接著為水中之12M HCl (4.0毫升)。將反應物在室溫下攪拌。1小時後, LCMS分析顯示66%反應。4小時後, HPLC顯示80%反應。20小時後, HPLC未顯示變化(且未損失SEM)。使反應混合物淬滅至過量飽和NaHCO₃中。藉迴轉式蒸發移除丙酮。然後, 將所形成之重碳酸鹽水溶液與白色固體混合物以EtOAc萃取。將合併之有機萃液與飽和NaCl一起振盪, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 接著濃縮至乾涸, 留下2.0克粗產物。TLC (5% iPrOH-40% EtOAc-己烷): 產物R_f 0.12 (縮酮0.22)。使粗產物於矽膠上藉自動急驟式層析純化。使用40克管柱; 流量40毫升/分鐘; [A = 2% iPrOH-己烷] [B = 6% iPrOH-50% EtOAc/己烷]; A, 2分鐘; 在25分鐘內, 梯度液至B, 然後B, 歷經10分鐘。使用迴轉式蒸發器濃縮溶離劑, 獲得1.3克白色固體。HPLC方法: Zorbax SB C18, 5微米, 15公分, 35°C, 流量1.2毫升/分鐘, 10% CH₃CN-H₂O (0.05% TFA)至100% CH₃CN, 在9.0分鐘內; 停止時間12.3分鐘; 偵測器268毫微米; 滯留時間, 起始物質7.4分鐘; 產物6.9分鐘(UV極大值220, 268, 300, 322毫微米)。

¹H NMR (CDCl₃) δ8.8 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 5.7 (s, 2H); 4.7 (m, 1H, NCH); 3.6 (t, 2H); 2.3-2.5 (m, 8H); 0.9 (t, 2H); -0.1 (s, 9H). MS (ES) 412 (M+1).

步驟5: 4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基乙腈

於1.0M第三-丁醇鉀在THF (1.90毫升)中之溶液內, 在0°C下, 逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(321微升, 0.00198莫耳)在THF (4毫升)中之溶液。使反應物保持10分鐘, 然後, 將其添加至已在0°C及氮大氣下攪拌之4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡啶-1-基]環己酮(743毫克, 0.00180莫耳)在THF (5毫升)中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌1.5小時。LCMS分析顯示完全轉化成所要之產物。接著, 於反應混合物中添加水與EtOAc。分離液相, 並以EtOAc萃取水相。將合併之有機萃液以水, 然後以飽和NaCl洗滌, 接著以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮至乾涸, 產生0.76克白色結晶性固體(TLC (EtOAc) R_f 0.33)。使產物於矽膠上藉自動急驟式層析純化。使用40克管柱; 流量40毫升/分鐘; [A = 己烷] [B = EtOAc]; A, 2分鐘; 在20分鐘內梯度液至B。迴轉式蒸發, 產生0.70克白色結晶性固體(89%產率)。

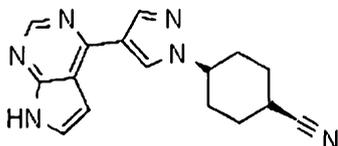
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H); 8.3 (s, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 5.7 (s, 2H); 5.3 (s, 1H, 烯烴); 4.5 (m, 1H, NCH); 3.6 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.5 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 1.0 (m, 2H); -0.1 (s, 9H). MS (ES) 435 (M+1).

步驟6: 4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基乙腈

將TFA (0.5毫升, 0.006莫耳)與4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基乙腈(22.7毫克, 0.0000522莫耳)之溶液攪拌1.5小時。然後, 使用迴轉式蒸發器濃縮溶液, 以移除TFA。LCMS分析顯示轉化成羥甲基中間物, M+H 335。添加甲醇, 並使用迴轉式蒸發器使甲醇混合物再一次濃縮。使所形成之殘留物溶於甲醇(1毫升)中, 並添加氫氧化銨(0.25毫升, 0.0064莫耳)。將所形成之溶液攪拌16小時。LCMS分析顯示去除保護完成。接著, 使用迴轉式蒸發器濃縮溶液。使產物藉預備之HPLC分離, 使用30毫米x 100毫米C18管柱; 18% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA), 1分鐘, 於6分鐘下至35%; 60毫升/分鐘; 偵測器設定在254毫微米下; 滯留時間4.4分鐘。使溶離物凍乾, 產生7.6毫克白色固體(TFA鹽; 外消旋; 34.6%)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 12.9 (br s, 1H, NH); 8.9 (s, 2H); 8.5 (s, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 5.6 (s, 1H, 烯烴); 4.6 (m, 1H, NCH); 2.8 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.5 (m, 2H); 2.3 (m, 2H) 2.0 (m, 2H). MS (ES) 305 (M+1).

實例 686：順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己烷甲腈三氟醋酸鹽



步驟 1：順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己烷羧甲酰胺

於 -10°C 下，將三氧化硫-吡啶複合物 (53.4 毫克，0.000336 莫耳) 在 DMSO (0.3 毫升，0.004 莫耳) 中之溶液，添加至順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲醇 (57.4 毫克，0.000134 莫耳) 與 TEA (56.1 微升，0.000403 莫耳) 在 DCM (0.3 毫升，0.004 莫耳) 中之溶液內。將混合物在 10 - 20°C 下激烈攪拌一小時。LCMS 分析顯示轉化成醛。然後，將混合物倒入冰水中，並以 DCM 萃取。將萃液以 10% 檸檬酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥。濃縮，獲得 57 毫克殘留物。

於所形成之殘留物中，添加脛胺-HCl (50 毫克)、1 毫升 20% K_2CO_3 及 3 毫升 MeOH，並將此混合物在室溫下攪拌，直到 LCMS 顯示轉化成其相應之肱為止，M+H 441。將產物藉預備之 HPLC 分離，使用 30 毫米 x 10.0 毫米，C18 管柱；30% CH_3CN - H_2O (0.1% TFA)，1 分鐘，於 6 分鐘下至 60%；60 毫升/分鐘；偵測器設定在 m/z 441 下；滯留時間 6.0 分鐘。凍乾，產生 17.4 毫克白色固體。

步驟 2：順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環

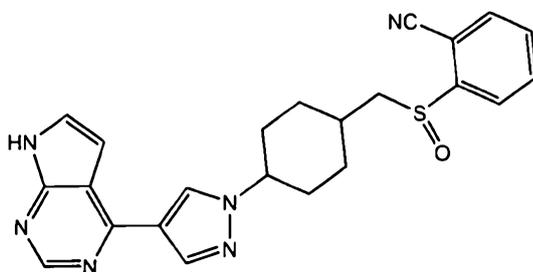
己烷甲脒

[A]使順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己烷羧甲脒(11.0毫克，0.0000250莫耳)溶於吡啶(0.25毫升，0.0031莫耳)中，並添加氯化苯磺醯(10.0微升，0.0000784莫耳)，且將所形成之混合物在室溫下攪拌。於攪拌15小時後，LCMS分析顯示產物形成，M+H 423。使產物藉預備之HPLC分離，使用19毫米x 100毫米C18管柱；45% CH₃CN-H₂O (0.1% NH₄OH)，1分鐘，於6分鐘下至75%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 423下；滯留時間4.8分鐘。使用迴轉式蒸發器濃縮溶離劑，獲得8毫克所要之產物。

使產物溶於TFA (0.25毫升)中，攪拌2小時。使用迴轉式蒸發器濃縮溶液，以移除TFA。添加甲醇，並使混合物再一次濃縮。LCMS顯示完全轉化成羥甲基中間物(M+H 323)。使殘留物溶於甲醇(1毫升)中，並添加氫氧化銨(0.25毫升)。將溶液攪拌0.5小時，此時LCMS顯示完全去除保護成所要之產物M+H 293。然後，使混合物藉迴轉式蒸發濃縮，並使產物藉預備之HPLC分離，使用19毫米x 100毫米C18管柱；15% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.5分鐘，於6分鐘下至30%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 293下；滯留時間5.2分鐘。使溶離液凍乾，產生5.5毫克產物，為TFA鹽。

¹H NMR (d₆-DMSO)δ12.82 (br s, 1H, NH)；8.87 (s, 1H)；8.85 (s, 1H)；8.48 (s, 1H)；7.82 (m, 1H)；7.24 (m, 1H)；4.40 (m, 1H, NCH)；3.22 (m, 1H)；2.05 (m, 6H)；1.79 (m, 2H). MS (ES) 293 (M+1).

實例687：2-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基-甲基)亞磺醯基]苯甲脒三氟醋酸鹽



步驟1：4-[1-(順式-4-[(2-溴苯基)硫基]甲基環己基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

此化合物係按實例686[A]，製自甲烷磺酸(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲酯。產率73%。將產物使用下述HPLC方法純化：Zorbax SB C18，5微米，15公分，35 C，流量1.2毫升/分鐘，10% CH₃CN-H₂O (0.05% TFA) 至100% CH₃CN，在9.0分鐘內；停止時間12.3分鐘；偵測器254毫微米；滯留時間，起始甲烷磺酸鹽，7.5分鐘；產物9.9分鐘(UV極大值215, 258, 300 & 326毫微米)。TLC：R_f 0.3，使用35% EtOAc/5% iPrOH/己烷。使產物藉自動化矽膠急驟式層析純化，使用30% EtOAc/5% iPrOH/己烷。

¹H NMR (CDCl₃) δ8.84 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.03 (m, 1H); 6.82 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.34 (m, 1H, NCH); 3.55 (m, 2H); 2.98 (d, 2H); 2.28 (m, 2H); 2.02 (m, 3H); 1.83 (m, 4H); 0.92 (m, 2H); -0.06 (s, 9H). MS (ES) 598/600 1 : 1 (M+1).

步驟2：2-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]苯甲腈

將4-[1-(順式-4-[(2-溴苯基)硫基]甲基環己基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(62.7毫克，0.000105莫耳)、氰化鋅(123毫克，0.00105莫耳)及肆(三苯膦)鈣(0)(30.2毫克，0.0000262莫耳)在DMF (3毫升)中攪拌，並將溶液以氫沖

洗。然後，將溶液在微波反應器中加熱至100°C，歷經25分鐘。LCMS與HPLC分析顯示> 90%反應。使產物藉預備之HPLC分離，使用30毫米x 100毫米C18管柱；52% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.5分鐘，於6分鐘下至75%；60毫升/分鐘；偵測器設定在545毫微米下。使用迴轉式蒸發器濃縮溶離劑，獲得37毫克硫化2-氰基苯TFA鹽。HPLC方法：Zorbax SB C18，5微米，15公分，35 C，流量1.2毫升/分鐘，10% CH₃CN-H₂O (0.05% TFA)至100% CH₃CN，在9.0分鐘內；停止時間12.3分鐘；偵測器265毫微米；滯留時間，起始物質9.9分鐘；產物8.9分鐘。MS (ES) 545 (M+1).

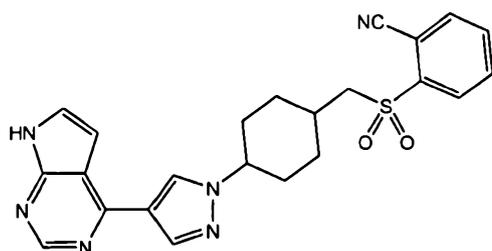
步驟3：2-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)亞磺酰基]-苯甲腈

將2-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)硫基]苯甲腈(30.6毫克，0.0000562莫耳)在TFA (1毫升)中之溶液攪拌2小時。使用迴轉式蒸發器濃縮溶液，以移除TFA。添加甲醇，並再一次濃縮混合物。使所形成之殘留物溶於甲醇(1毫升)中，並添加氫氧化銨(1毫升)。將所形成之溶液攪拌過夜，此時HPLC顯示去除保護完成。使產物藉預備之HPLC分離，使用19毫米x 100毫米C18管柱；30% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.5分鐘，於6分鐘下至59%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 415毫微米下；滯留時間4.7分鐘。使用迴轉式蒸發器濃縮溶離液，獲得36毫克硫化物TFA鹽，無色玻璃態物質。NMR (d₆-DMSO)δ12.82 (br s, 1H, NH)；8.84 (2個單重峰, 2H)；8.45 (s, 1H)；7.8 (m, 2H)；7.64 (m, 2H)；7.34 (td, 1H)；7.24 (s, 1H)；4.39 (m, 1H, NCH)；3.23 (d, 2H)；2.19 (m, 2H)；1.89 (m, 3H)；1.72 (m, 4H)。MS (ES) 415 (M+1)。然後，使此物質溶於CH₂Cl₂中，並冷卻至0°C。於已冷卻之混合物中添加MCPBA (12.9毫克，0.0000562莫耳)，並將所形成之混合物攪拌1小時。LCMS顯示轉化成產物，且沒有殘留硫化物。使反應混合物藉由旋轉蒸發濃縮，並

使產物藉預備之HPLC分離，使用19毫米x 100毫米C18管柱；18% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.0分鐘，於6分鐘下至35%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 431毫微米下；滯留時間5.6分鐘。將產物經由冷凍乾燥自溶離劑單離。產生27.6毫克TFA鹽。HPLC方法為：Zorbax SB C18，5微米，15公分，35°C，流量1.2毫升/分鐘，10% CH₃CN-H₂O (0.05% TFA)至100% CH₃CN，在9.0分鐘內；停止時間12.3分鐘；偵測器268毫微米；滯留時間，起始物質5.6分鐘；亞砒4.8分鐘；砒5.2分鐘；MCPBA 6.0分鐘。

¹H NMR (CDCl₃) δ12.1 (br s, 1H, NH)；9.0 (s, 1H)；8.9 (s, 1H)；8.3 (s, 1H)；8.1 (m, 1H)；7.9 (m, 1H)；7.8 (m, 1H)；7.6 (m, 2H)；7.0 (m, 1H)；4.4 (m, 1H, NCH)；3.1 (dd, 1H)；2.9 (dd, 1H)；2.5 (m, 1H)；2.3 (m, 1H)；2.3-1.7 (m, 7H). MS (ES) 431 (M+1).

實例688：2-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基-甲基)磺醯基]苯甲腈三氟醋酸鹽



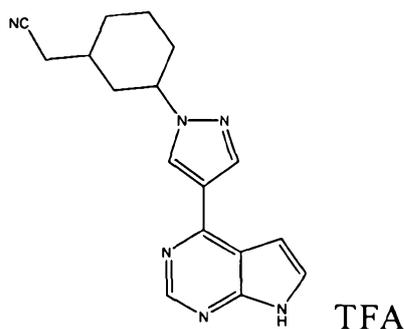
TFA

使2-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基甲基)亞磺醯基]-苯甲腈(17.2毫克，0.0000400莫耳)(21毫克TFA鹽)溶於DCM (10毫升)中，並冷卻至0°C。於此混合物中添加MCPBA (18毫克，0.0000800莫耳)。將所形成之混合物於0°C下攪拌1小時，然後在室溫下16小時。HPLC與LCMS顯示80面積%產物與3面積%亞砒。使用飽和NaHCO₃洗液移除MCPBA，並使所形成之經洗滌混合物藉迴轉式蒸發濃縮。使產物藉預備之HPLC分離，使用19毫米x 100毫米C18

管柱；23% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.0分鐘，於6分鐘下至43%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 447毫微米下；滯留時間5.1分鐘。將產物經由冷凍乾燥自溶離劑單離。產物為5毫克TFA鹽。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.70 (br s, 1H, NH) ; 8.83 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 8.41 (s, 1H) ; 8.21 (dd, 1H) ; 8.16 (dd, 1H) ; 8.01 (td, 1H) ; 7.95 (td, 1H) ; 7.78 (s, 1H) ; 7.19 (s, 1H) ; 4.34 (m, 1H, NCH) ; 3.62 (d, 2H) ; 2.28 (m, 1H) ; 2.10 (m, 2H) ; 1.90 (m, 2H) ; 1.72 (m, 4H). MS (ES) 447 (M+1).

實例689：3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-環己酮

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶(309毫克，0.980毫莫耳)在ACN (6毫升)中之溶液內，添加2-環己烯-1-酮(190微升，01.96毫莫耳)，接著為DBU (40微升，0.3毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌一小時，此時LCMS顯示添加完成。使混合物在真空中減體積，並使粗產物藉管柱層析純化，以獲得產物(397毫克，98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 412.2 (M+H).

步驟2：(2E,Z)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基乙腈

於t-BuOK在THF中之溶液(1.0M, 0.255毫升, 0.255毫莫耳)內, 在0°C下, 逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(43微升, 0.27毫莫耳)在THF (0.6毫升)中之溶液。使反應物保持10分鐘, 然後, 逐滴添加3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己酮(100.0毫克, 0.2430毫莫耳)在THF (0.34毫升)中之溶液。在添加完成後, 移除冷卻浴, 並使反應物於環境溫度下保持16小時, 此時LCMS顯示添加完成, 產生所要之產物, 為E與Z異構物之混合物(87.9毫克, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 0.5H), 8.83 (s, 0.5H), 8.27 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.39 (s, 0.5H), 6.81 (d, 0.5H), 6.79 (d, 0.5H), 5.67 (s, 2H), 5.28 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.4 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.1-2.8 (m, 2H), 2.5-2.1 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).
MS (EI) m/z = 435.2 (M+H).

步驟3：3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-環己基乙腈

於(2E,Z)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基乙腈(42.0毫克, 0.0966毫莫耳)中, 添加THF (0.5毫升)。使所形成之溶液冷卻至-78°C, 然後, 逐滴添加THF中之1.0M L-Selectride[®](120微升, 0.12毫莫耳)。使反應物在-78°C下保持1小時, 此時LCMS顯示還原作用完成。於-78°C下, 藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液與EtOAc使反應淬滅, 接著使其溫熱至環境溫度。分離液相, 並以另外之EtOAc萃取水相。將合併之有機相以水, 然後以飽和 NaCl 洗滌, 接著以 MgSO_4 脫水乾燥。使粗產物藉管柱層析純化, 以獲得產物(26.5毫克, 63%)。

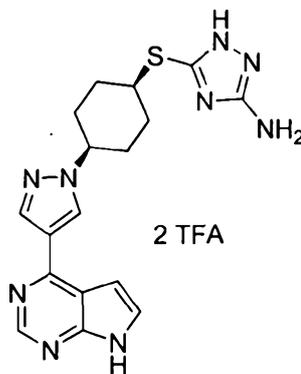
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.6-1.4 (m, 11H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 437.2 (M+H).

步驟4 : 3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙腈三氟醋酸鹽

於3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基乙腈(30.1毫克, 0.0689毫莫耳)中, 添加DCM (1.0毫升)與TFA (1.0毫升)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌1小時, 此時LCMS顯示完全分裂成N-羥甲基中間物。移除溶劑, 並於殘留物中添加甲醇(1.0毫升), 接著為乙二胺(37微升, 0.55毫莫耳), 然後將反應物攪拌5小時, 此時LCMS顯示反應完成。移除溶劑, 並使殘留物藉預備之LCMS純化, 以提供產物, 為TFA鹽(24毫克, 83%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.5-1.5 (m, 9H). MS (EI) m/z = 307.10 (M+H).

實例690 : 5-({順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基}硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺雙(三氟醋酸鹽)



步驟1 : 反式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并

[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己醇

使4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己酮(662毫克, 1.61毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液冷卻至0°C, 並慢慢添加四氫鋁酸鋰(2M, 在THF中, 0.804毫升, 1.61毫莫耳)。使混合物慢慢地溫熱至環境溫度, 直到LCMS顯示還原作用完成為止。使反應物冷卻至0°C, 並以逐滴添加水(0.5毫升)使反應淬滅。添加DCM, 並將混合物於環境溫度下攪拌1小時, 然後, 藉過濾移除已沉澱之固體。使濾液在真空中減體積, 留下白色固體(0.63克, 99%)。此固體之HPLC顯示反式對順式產物大約4:1比例。Tlc (6:3:1 EtOAc:己烷:異丙醇), 獲得對於順式產物之Rf為0.25, 與對於反式產物為0.18。使產物於矽膠上藉急驟式層析純化, 以回收230毫克純反式醇與25毫克純順式醇, 及350毫克混合異構物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 414 (M+H).

步驟2: 甲烷磺酸反式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己酯

於反式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己醇(154毫克, 0.372毫莫耳)中, 添加DCM (1.0毫升)與TEA (73微升, 0.52毫莫耳)。然後, 使所形成之溶液冷卻至0°C, 並添加氯化甲烷磺醯(34微升, 0.45毫莫耳)。使反應物保持2小時, 此時TLC與LCMS顯示反應完成。使反應物於水與DCM之間作分液處理, 分離液相, 並將水相以另外之溶劑萃取。將合併之有機相以水, 接著以飽和NaCl洗滌, 然後以MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中減體積, 獲得粗產物, 使用之而無需進一步純化(173毫克, 95%)。

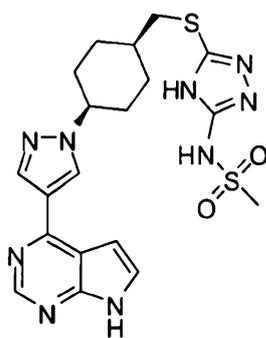
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 492.1 (M+H).

步驟3 : 5-({順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基}硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺雙(三氟醋酸鹽)

於甲烷磺酸反式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己酯(42毫克, 0.085毫莫耳)在DMF (800微升)中之溶液內, 添加3-胺基-1H-1,2,4-三唑-5-硫醇(30毫克, 0.26毫莫耳)與 K_2CO_3 (36毫克, 0.26毫莫耳)。將反應物密封, 並在 100°C 下保持2小時, 此時LCMS顯示轉化成所要之產物。以水稀釋反應物, 並以醚、醋酸乙酯及3:1氯仿:異丙醇連續萃取。將合併之有機相以水, 然後以飽和 NaCl 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 並在真空中減體積, 且使粗產物藉管柱層析純化, 獲得5-({順式-4-[4-(7-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基}硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(27.3毫克, 63%)。於此產物中添加DCM (0.5毫升)與TFA (0.5毫升), 並將反應物在環境溫度下攪拌1小時, 此時LCMS顯示完全分裂成N-羥甲基中間物。移除溶劑, 並於殘留物中添加甲醇(1.0毫升), 接著為 NH_4OH (0.3毫升), 將反應物攪拌16小時, 此時LCMS顯示去除保護完成。移除溶劑, 並使殘留物藉預備之LCMS純化, 以提供產物, 為雙-TFA鹽(15.1毫克, 29%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 6H). MS (EI) m/z = 382.2 (M+H).

實例691: N-{{5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]環己基}-甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲烷磺醯胺三氟醋酸鹽



TFA

步驟1. *N*-5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基甲烷磺醯胺

使5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-胺(30.00毫克, 5.706E-5莫耳)溶於具有TEA (0.024毫升, 0.00017莫耳)之DCM (2.00毫升, 0.0312莫耳)中, 並在0°C下冷卻。於反應物中添加氯化甲烷磺醯(0.0066毫升, 0.000086莫耳), 並將所形成之混合物在0°C下攪拌60分鐘, 此時LCMS分析顯示大部份為產物。使反應物於矽膠上層析, 使用EtOAc作為溶離劑, 獲得產物。LC/MS (M+1)⁺: 604

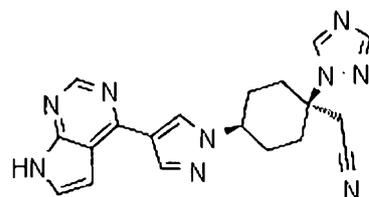
步驟2. *N*-5-[(順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基甲烷磺醯胺

於1頸圓底燒瓶中, 使[A] *N*-5-[(順式-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]環己基甲基)硫基]-4H-1,2,4-三唑-3-基甲烷-磺醯胺(0.025克, 0.000041莫耳)溶於DCM (3.00毫升, 0.0468莫耳)中, 並添加TFA (毫升, 0.006莫耳)。將反應物於25°C下攪拌16小時, 此時LCMS分析顯示無起始物質存在。使用迴轉式蒸發器使反應物濃縮, 並溶於甲醇(2.00毫升, 0.0494莫耳)中, 及添加水中之16M氨(0.2毫升)。將反應物於25°C下攪拌3小時, 此時LCMS分析顯示無起始物質存在。使用迴轉式蒸發器使反應物濃

縮，並藉預備之LC純化，獲得產物，為三氟醋酸鹽。LC/MS (M+1)⁺ : 474.

¹H NMR (CD₃OD) : 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (d, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.85 (m, 4H).

實例 692 : [順式-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)環己基]乙腈



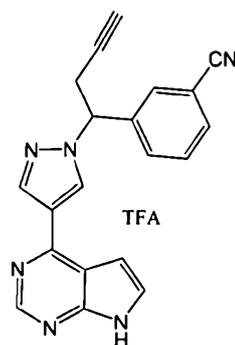
將1H-1,2,4-三唑(91.0毫克, 0.00132莫耳)、DBU (174微升, 0.00070莫耳)、[A] 4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]亞環己基-乙腈(86.4毫克, 0.000199莫耳)及ACN (2.0毫升)在室溫下攪拌。於4天後，LCMS顯示約58面積%產物(兩個吸收峰，M+H 504，比例1:1)。以TFA使反應物中之DBU中和。將產物藉預備之HPLC分離，使用30毫米x 100毫米C18管柱；32% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1分鐘，於6分鐘下至47%；60毫升/分鐘；偵測器設定在254毫微米下；滯留時間，5.1 (A) & 5.4 (B)分鐘。使用迴轉式蒸發器濃縮溶離劑，獲得22毫克(A) & 36毫克(B)。

去除保護：使產物個別溶解於TFA (0.5毫升)中，並攪拌1小時。LCMS顯示轉化成經甲基衍生物(M+H 404)。使用迴轉式蒸發器濃縮溶液，以移除TFA。添加甲醇，並使所形成之混合物再一次濃縮。使所形成之殘留物溶於甲醇(1毫升)中，並添加氫氧化銨(0.25毫升)。將溶液攪拌0.5小時。LCMS顯示去除保護完成(M+H 374)，然後使混合物藉迴轉式蒸發濃縮。將各異構物藉預備之HPLC單離，使用19毫米x 100

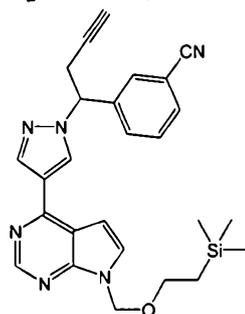
毫米C18管柱；15% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA)，1.5分鐘，於6分鐘下至32%；30毫升/分鐘；偵測器設定在m/z 374下；滯留時間4.5分鐘(A) & 4.7分鐘(B)。使溶離液凍乾。產生13毫克異構物A與24毫克異構物B (TFA鹽，白色固體)。NMR分析(包含NOE & COSY)係與所預期之結構一致，具有A=順式與B=反式。

NMR (d₆-DMSO)δ順式：12.94 (br s, 1H, NH)；8.95 (s, 1H)；8.87 (s, 1H)；8.81 (s, 1H)；8.42 (s, 1H)；8.14 (s, 1H)；7.85 (m, 1H)；7.22 (m, 1H)；4.48 (m, 1H, NCH)；3.12 (s, 2H)；2.84 (m, 2H)；2.07 (m, 4H)；1.69 (m, 2H). MS (ES) 374 (M+1). 反式：12.85 (br s, 1H, NH)；8.94 (s, 1H)；8.89 (s, 1H)；8.84 (s, 1H)；8.47 (s, 1H)；8.11 (s, 1H)；7.84 (m, 1H)；7.26 (m, 1H)；4.50 (m, 1H, NCH)；3.48 (s, 2H)；2.42-2.10 (m, 8H). MS (ES) 374 (M+1).

實例705：3-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-3-炔-1-基-苯甲腈三氟醋酸鹽



步驟1：3-{1-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-3-炔-1-基}苯甲腈



將己烷中之1M氫化二異丁基鋁(0.31毫升)逐滴添加至3-(3-氰基苯

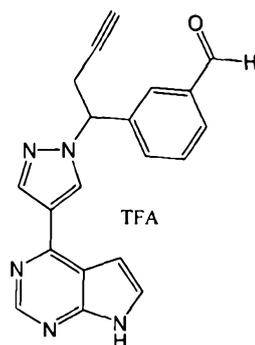
基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯(100毫克, 0.0002莫耳) (利用類似實例712步驟1之程序製成)在DCM (3毫升, 0.05莫耳)中之溶液內, 並使混合物冷卻至-78°C。將反應混合物於-78°C下攪拌4小時, 然後以冷甲醇(3毫升, 0.07莫耳)使反應淬滅。使反應物溫熱至0°C, 並添加碳酸鉀(60毫克, 0.0004莫耳)與Bestmann-Ohira試劑(1.5當量, 57毫克) (E. Quesada 等人, *Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680)。將反應物在室溫下攪拌過夜, 接著於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以飽和NaCl洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗產物。使粗產物純化, 使用矽膠(EtOAc/己烷1:3至1:1), 而得所要之產物3-{1-[4-(7-{2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-3-炔-1-基}苯甲腈(40毫克混合物)。m/z = 469 (M+1)。

步驟2 : 3-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-3-炔-1-基苯甲腈三氟醋酸鹽

使用類似實例712步驟4之程序, 製成標題化合物(4.5毫克, 46%), 為非晶質白色固體。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ12.5 (b, 1H), 9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.9 (s, 1H). m/z = 339 (M+1).

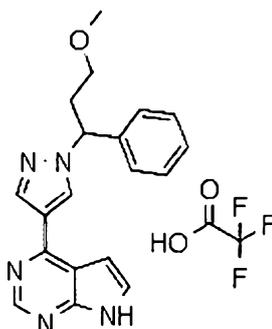
實例706 : 3-{1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-3-炔-1-基}苯甲醛三氟醋酸鹽



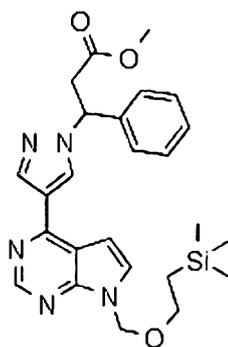
使用實例705之程序，製成標題化合物，為次產物(4.5毫克，46%)，為非晶質白色固體。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 10 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 5.9 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.9 (s, 1H). $m/z = 342$.

實例712：4-[1-(3-甲氧基-1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1：3-苯基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯

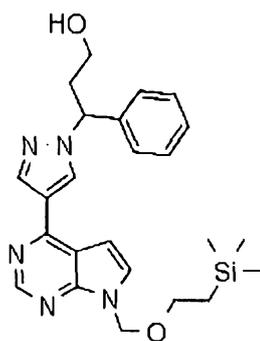


將(2E)-3-丙烯酸苯甲酯(500毫克，0.003莫耳)在ACN (2毫升，0.04莫耳)中之溶液，慢慢添加至4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.5克，0.002莫耳)在ACN (2毫升，0.04莫耳)與DBU (500微升，0.003莫耳)中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌度過週末。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和氯化鈉洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得油。使

產物於矽膠上藉FCC純化，使用EtOAc/己烷(1：2至1：1)，獲得3-苯基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯(500毫克，70%)，為半固體殘留物。

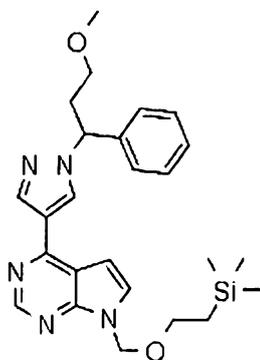
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.8 (d, 1H), 6 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.1 (m, 2H), 0.02 (s, 9H), $m/z = 478$ (M+1).

步驟2：3-苯基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-醇



於氮大氣下，將己烷中之氫化二異丁基鋁(1M，0.69毫升)添加至3-苯基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-丙酸甲酯(150毫克，0.00031莫耳)在DCM (3毫升，0.05莫耳)中之溶液內，並使混合物冷卻至 -78°C 。將反應物在 -78°C 下攪拌1小時，並使其溫熱至室溫，歷經4小時。以甲醇(100微升)與飽和氯化銨(100微升)使反應淬滅，然後溶於醋酸乙酯中，以 MgSO_4 脫水乾燥，及過濾。使濾液濃縮，獲得3-苯基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-醇(130毫克，92%)，為油狀物。 $m/z = 450$ (M+1).

步驟3：4-[1-(3-甲氧基-1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



將氫化鈉(9.6毫克，0.00040莫耳)添加至3-苯基-3-[4-(7-[2-(三-甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-醇(120毫克，0.00027莫耳)在DMF (3毫升，0.04莫耳)中之溶液內，並使混合物冷卻至0°C。將反應物攪拌20分鐘，並添加碘化甲烷(22微升，0.00035莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和NaCl洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-[1-(3-甲氧基-1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉(100毫克，88%)，為半固體。m/z = 464 (M+1)。

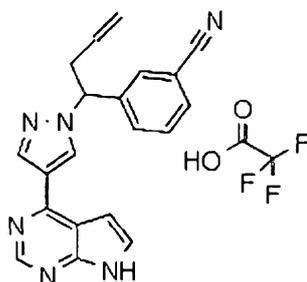
步驟4：4-[1-(3-甲氧基-1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉三氟醋酸鹽

於室溫下，將三氟醋酸(2毫升，0.02莫耳)添加至4-[1-(3-甲氧基-1-苯基丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉(80毫克，0.0002莫耳)在DCM (3毫升，0.05莫耳)中之混合物內。在攪拌2小時後，起始物質被消耗，並使反應溶液濃縮，以移除TFA。在室溫下，將粗製反應物以甲醇(3毫升，0.07莫耳)稀釋，並以乙二胺(0.3毫升，0.004莫耳)處理。將反應混合物攪拌18小時，並濃縮，及在C-18管柱上使用HPLC純化，以含有0.2% TFA之ACN：水梯度液溶離，而得標題化合物(43毫克，60%)，為白色非晶質固體。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H),

7.8 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.2 (b, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H). $m/z = 334 (M+1)$.

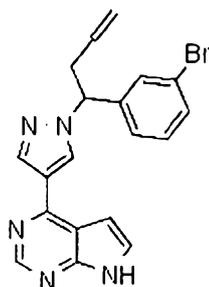
實例 715：3-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁-3-烯-1-基苯甲腈三氟醋酸鹽



將 [4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(20毫克, 0.00005莫耳)在DMF (2毫升, 0.02莫耳)與氰化鋅(60毫克, 0.0005莫耳)中之混合物以氮氣流除氣。然後, 將混合物以肆(三苯基-膦)鈰(0) (40毫克, 0.00003莫耳)處理, 再一次以氮除氣, 接著, 在微波反應器中加熱至170°C, 歷經15分鐘。使反應物冷卻, 過濾, 並在C-18管柱上藉HPLC純化, 以ACN/水/TFA梯度液溶離, 而得標題化合物(10毫克, 40%), 為白色非晶質固體。

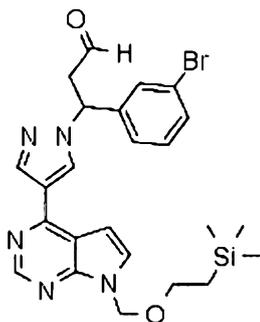
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.1 (b, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 5.1 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3 (m, 1H). $m/z = 341 (M+1)$.

實例 716：4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶



步驟 1：3-(3-溴苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基

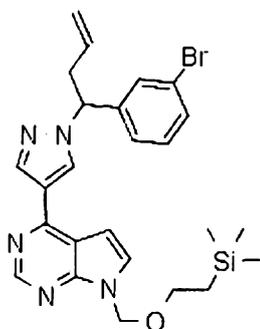
-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛



將己烷中之氫化二異丁基鋁(1M, 4毫升)添加至3-(3-溴苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸乙酯(600毫克, 0.001莫耳)在DCM (6毫升, 0.09莫耳)中之-78°C溶液內。在攪拌4小時後, 以冷甲醇(300微升)使反應淬滅, 然後添加飽和氯化銨(500微升), 並將所形成之溶液攪拌1小時。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使產物於矽膠上藉急驟式層析純化, 以己烷: EtOAc (2: 1至1: 2)溶離, 獲得3-(3-溴苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛(400毫克, 70%), 為油狀物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ9.9 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.1 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 4 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (dd, 1H), 1.0 (m, 2H), 0.01 (s, 9H). m/z = 526, 528 (M+1).

步驟2: 4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



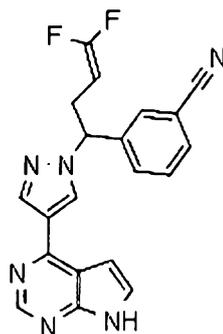
於0°C下，將THF中之第三-丁醇鉀(1M，200微升)添加至碘化甲基三苯基磷(80毫克，0.0002莫耳)在THF(2毫升，0.02莫耳)中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至-78°C。逐滴添加THF(2毫升，0.02莫耳)中之3-(3-溴苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基-矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛(90毫克，0.0002莫耳)。使反應物逐漸溫熱至室溫。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和NaCl洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得油。使產物於矽膠上藉FCC純化，以EtOAc：己烷(1：1)溶離，獲得4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(35毫克，40%)，為油狀物。m/z = 524, 526 (M+1).

步驟3：4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

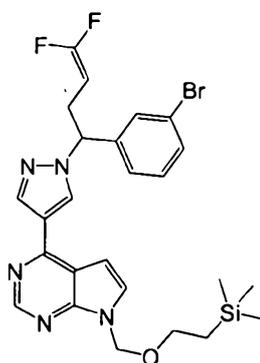
利用類似實例712步驟4之程序，但使用4-1-[1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，製成標題化合物(10毫克，30%)，為白色非晶質固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 5.7 (m, 2H), 5.2 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H). m/z = 394, 396 (M+1).

實例717：3-(4,4-二氟)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑
-1-基]丁-3-烯-1-基苯甲腈



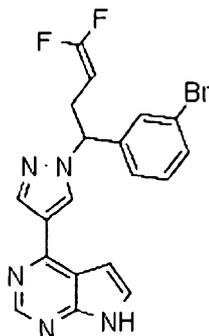
步驟1：4-{1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基}-7-{[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



於3-(3-溴苯基)-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]丙醛(0.05克，0.00009莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(2毫升，0.02莫耳)中之溶液內，添加三苯膦(0.1克，0.0006莫耳)、二溴基二氟甲烷(50微升，0.0006莫耳)及THF中之0.76M鋅(0.7毫升)。將反應物在室溫下攪拌18小時。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和NaCl洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得油。使產物於矽膠上藉FCC純化，以EtOAc、己烷(1：2)溶離，獲得4-{1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基}-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(20毫克，40%)，為透明油。m/z = 560, 562 (M+1).

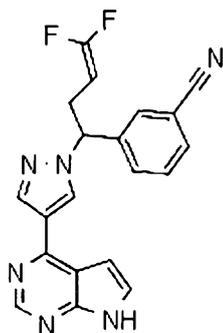
步驟2：4-1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基

-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶



利用類似實例712步驟4之程序，但使用4-{1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基}-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，製成化合物4-1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(30毫克，99%)，為油狀物。m/z = 430, 432 (M+1).

步驟3：3-4,4-二氟-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁-3-烯-1-基-苯甲腈

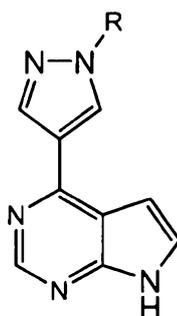


將4-1-[1-(3-溴苯基)-4,4-二氟丁-3-烯-1-基]-1H-吡啶-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(30毫克，0.00007莫耳)在DMF (2毫升，0.02莫耳)與氰化鋅(80毫克，0.0007莫耳)中之混合物以氮除氣。然後，將混合物以肆(三苯基-膦)鈹(0) (50毫克，0.00004莫耳)處理，並以氮除氣，接著在微波中，於170°C下加熱15分鐘。然後，使反應物冷卻，過濾，並在C-18管柱上藉HPLC純化，以ACN/水/TFA梯度液溶離，而得標題化合物(10毫克，30%)，為白色非晶質固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H). $m/z = 377$ (M+1).

下列在表14中之化合物係按經標識為"製備實例編號"之直行中所指示而製成，且某些舉例之合成程序之細節係提供於下表14中。

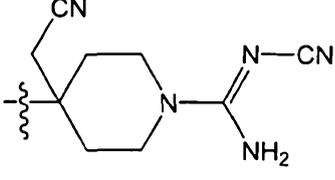
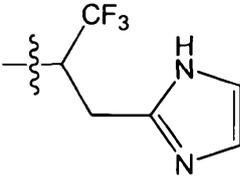
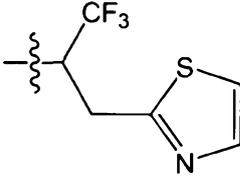
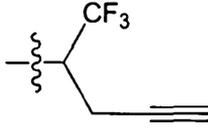
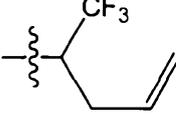
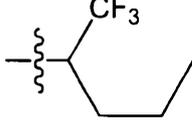
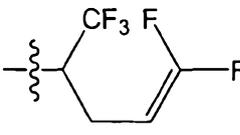
表14

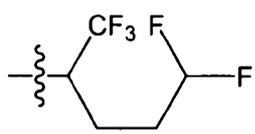


實例編號	R之結構	MS (M+H)	名稱	製備實例編號
727		308	4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-三氟醋酸鹽	727
728		254	4-[1-(1-甲基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727
729		452	4-[1-(1-環戊基-2-環丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727

730		306	4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727
731		310	4-[1-(1-環戊基丁基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	729
732		344	4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727
733		346	4-1-[4,4-二氟-1-(四氫呋喃-3-基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727步驟3 & 4, 然後為731步驟1*
734		254	4-[1-(1-甲基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727步驟3 & 4, 然後為731
735		316	4-[1-(1-環丙基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	727步驟3 & 4, 然後為731
736		346	4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽	731

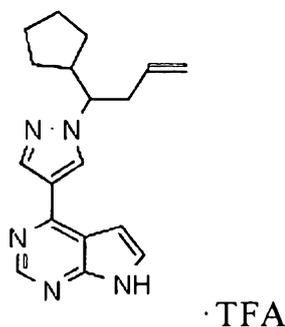
737		321	3-(1-甲基環戊基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	737
738		295	(3R)-與(3S)-4,4-二甲基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]戊腈三氟醋酸鹽	737
739		304	1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基環丙烷甲腈三氟醋酸鹽	739
740		440	N-[(1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基環-戊基)甲基]苯甲醯胺	740
741		427	3-1-[(苄氧基)甲基]環-戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	741
742		386	3-[1-(甲磺基)四氫吡咯-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽	742

743		375	N'-氰基-4-(氰基甲基)-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]六氢吡啶-1-羧醯亞胺醯胺	743
744		348	4-1-[2,2,2-三氟-1-(1H-咪唑-2-基甲基)乙基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶	744
745		379	4-(1-(1R)-2,2,2-三氟-1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-甲基]乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	745
746		306	4-1-[1-(三氟甲基)丁-3-炔-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	730
747		308	4-1-[1-(三氟甲基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	727
748		310	4-1-[1-(三氟甲基)丁基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	731
749		344	4-1-[4,4-二氟-1-(三氟甲基)丁-3-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	732

750		346	4-1-[4,4-二氟-1-(三氟-甲基)丁基]-1H-吡啶-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	731
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----	----------------------------------------------------	-----

*實例731之步驟1係按下述作修正：於0°C下，將Ph₃P與CF₂Br₂在DMAC中合併，然後，使其溫熱至室溫，直到當藉LCMS測定時，亞烷基化合物之形成完成為止。接著，使亞烷基化合物之溶液再冷卻至0°C，並將醛與鋅添加至該亞烷基化合物溶液中，且使反應物慢慢溫熱至室溫。

實例727：4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1：(2E)-3-環戊基丙烯酸

於丙二酸(1.06克，10.2莫耳)在吡啶(1.25毫升)中之溶液內，添加六氫吡啶(0.15毫升)與環戊烷羧甲醛(1.00克，10.2毫莫耳)。將混合物加熱至40°C，歷經2小時，接著在室溫下攪拌16小時。然後，使混合物於冰浴中冷卻，並添加2N HCl以酸化。以醚萃取產物。將醚萃液以HCl水溶液與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並於真空中移除溶劑，而得產物(1.30克，77%)，使用之而無需進一步純化。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ7.06 (dd, 1H), 5.80 (dd, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 1.93-1.32 (m, 8H) ; MS (ES) : 141 (M+H).

步驟2. (2E)-3-環戊基丙烯酸甲酯

於(2E)-3-環戊基丙烯酸(1.3克，9.3毫莫耳)在DCM (65毫升)中之溶

液內，在0°C下，逐滴添加氯化草醯(3.1毫升，37毫莫耳)。將所形成之溶液在0°C下攪拌40分鐘，然後在室溫下2小時。使揮發性物質蒸發，而得(2E)-3-環戊基氯化丙烯醯，為無色液體。使此(2E)-3-環戊基氯化丙烯醯(0.75克，4.7毫莫耳)之一部份溶於甲醇(10毫升)中，並將所形成之溶液攪拌2小時。蒸發溶劑，而得產物(700毫克，96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.92-1.27 (m, 8H).

步驟3. 3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.9克，9.2毫莫耳)與(2E)-3-環戊基丙烯酸甲酯(1.70克，11.0毫莫耳)在ACN (100毫升)中之溶液內，添加DBU (2.7毫升，18毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌96小時。於真空中移除ACN，並使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯中。將此溶液以1.0N HCl，接著以鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-70%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物(2.73克，63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.46 (dt, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.59-2.42 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 470 (M+H).

步驟4. 3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛

於3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯(0.501克，1.07毫莫耳)在THF (5.0毫升)中之溶液內，在-78°C下，逐滴添加DCM中之1.00M氫化二異丁基鋁(2.35毫升)。將反應物攪拌，並慢慢溫熱至-10°C，歷經2小時期

間。在此溫度下，添加另一份DCM中之1.0M氯化二異丁基鋁(1.50毫升)。當藉由LCMS測得反應完成時，添加酒石酸K/Na之飽和溶液，接著為醚。將所形成之混合物在室溫下攪拌兩小時。分離有機層，並以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及於真空中移除溶劑，獲得黏稠油，使用之而無需進一步純化。MS (ES) : 442 (M+H).

於氯化草醯(0.108毫升，1.28毫莫耳)在DCM (10.0毫升)中之溶液內，在-78°C下，添加DMSO (151微升，2.13毫莫耳)。在攪拌5分鐘後，添加DCM (3.00毫升)中之3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-醇(471毫克，1.07毫莫耳)。將混合物於-78°C下攪拌30分鐘。然後，添加TEA (594微升，4.26毫莫耳)。接著，使所形成之混合物溫熱至室溫，歷經30分鐘期間。添加水，並分離液層。將有機層以0.1N HCl、水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水連續洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-60%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物(384毫克，82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 9.73 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.66-4.49 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.40 (ddd, 1H), 2.95 (ddd, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.01-1.21 (m, 8H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H) ; MS (ES) : 440 (M+H).

步驟5. 4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶

於THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.207毫升)在THF (2.0毫升)中之溶液內，在0°C下，添加三苯甲基溴化磷(77.8毫克，0.218毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並將其攪拌30分鐘。添加3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛(0.100克，0.228毫莫耳)在THF (2.0毫升)中之溶

液。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨溶液使混合物淬滅，然後，將產物以醚萃取。使醚萃液以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-40%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物(40毫克，44%)。

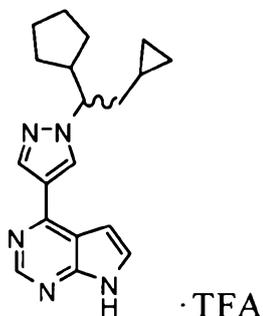
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.60 (ddt, 1H), 5.01 (dq, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.75-1.41 (m, 5H), 1.37-1.12 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H) ; MS (ES) : 438 (M+H).

步驟6. 4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

使4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(13毫克，0.030毫莫耳)溶於DCM(3毫升)中，並添加TFA(0.5毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時。於真空中移除溶劑。使殘留物溶於THF(2毫升)中，並添加6N NaOH(1毫升)。將混合物於室溫下攪拌1小時，然後，於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS(C18，以含有0.1% TFA之 H_2O 與ACN之梯度液溶離)純化，獲得產物(10毫克，80%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 12.73 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.60 (ddt, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.23 (dt, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.68-1.22 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 1H) ; MS (ES) : 308 (M+H).

實例729：4-[1-(1-環戊基-2-環丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1. 4-[1-(1-環戊基-2-環丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

將4-[1-(1-環戊基丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(於實例727步驟5中製成) (54.0毫克, 0.123毫莫耳)在DCM (1毫升)中之溶液, 添加至已保持在0°C下剛製成之過量CH₂N₂之含醚溶液中。添加醋酸鈮(10.0毫克, 0.044莫耳)。於靜置2小時後, 藉由添加醋酸使過量CH₂N₂淬滅。然後, 將溶液以另外之DCM稀釋, 以飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水連續洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離)純化, 獲得產物(13毫克, 18%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ9.05 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.59 (t, 2H), 2.57-2.36 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H), 1.79-1.40 (m, 6H), 1.37-1.09 (m, 2H), 0.97 (t, 2H), 0.55-0.26 (m, 3H), 0.07-0.15 (m, 11H); MS (ES): 452 (M+H).

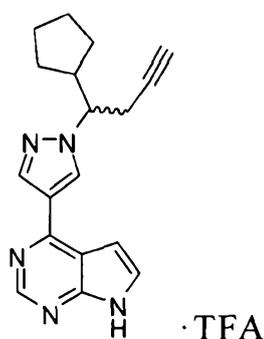
步驟2. 4-[1-(1-環戊基-2-環丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

將4-[1-(1-環戊基-2-環丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽(13毫克, 0.023莫耳), 於室溫下, 在含有TFA (1.5毫升)之DCM溶液(2毫升)中攪拌兩小

時。於真空中移除溶劑。使所形成之殘留物再溶解於THF (3毫升)中，並添加6N NaOH (2毫升)。攪拌一小時後，使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18，以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離)純化，獲得產物(9毫克，90%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.19 (dt, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.68-1.37 (m, 5H), 1.35-1.08 (m, 3H), 0.43-0.26 (m, 2H), 0.24-0.13 (m, 1H), 0.07-0.03 (m, 1H), -0.14-0.24 (m, 1H); MS (ES) : 322 (M+H).

實例730：4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1. 4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於碳酸鉀(38.4毫克，0.278毫莫耳)在甲醇(2.0毫升)中之混合物內，在0°C下，添加3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙醛(按實例727步驟4製成)(61.0毫克，0.139毫莫耳)在甲醇(1.0毫升)中之溶液，接著為(1-重氮基-2-酮基丙基)膦酸二甲酯(40.0毫克，0.208毫莫耳)在甲醇(1.0毫升)中之溶液。使混合物慢慢溫熱至環境溫度，並攪拌16小時。然後，以水稀釋混合物，並以醋酸乙酯萃取。將合併之萃液以水、飽和氯化銨

洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得產物，使用之而無需進一步純化(52毫克，86%)。

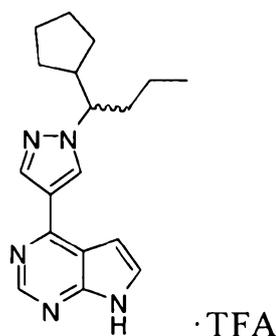
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.14 (ddd, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 2.79 (ddd, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.78-1.44 (m, 5H), 1.39-1.11 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H) ; MS (ES) : 436 (M+H).

步驟2. 4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

將4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(52毫克, 0.12毫莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (1毫升)中之溶液攪拌2小時。於真空中移除溶劑。使所形成之殘留物溶於THF (3毫升)中，並添加6N NaOH (2毫升)。在攪拌1小時後，使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18，以含有0.1% TFA之 H_2O 與ACN之梯度液溶離)純化，獲得產物(30毫克，60%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.72 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.34 (dt, 1H), 2.97-2.69 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.70-1.09 (m, 7H) ; MS (ES) : 306 (M+H).

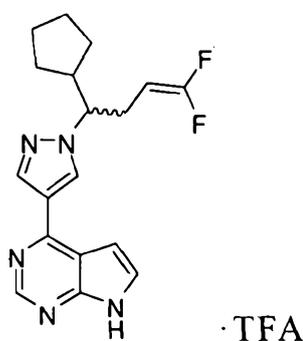
實例731 : 4-[1-(1-環戊基丁基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



使4-[1-(1-環戊基丁-3-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟-醋酸鹽(在實例729中製成) (20毫克, 0.048毫莫耳)溶於甲醇(2毫升)中, 並添加催化量之5% Pd-C。於1大氣氫下, 經由附加之氣瓶將混合物攪拌。2小時後, 過濾混合物, 並經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離)純化, 而得產物(14毫克, 69%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.73 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.11 (dt, 1H), 2.43-2.26 (m, 1H), 2.02-1.70 (m, 3H), 1.68-1.35 (m, 4H), 1.33-0.89 (m, 5H), 0.83 (t, 3H); MS (ES) : 310 (M+H).

實例 732 : 4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽



步驟1. 4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并

[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙醛(按實例727步驟4製成) (181毫克, 0.41毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(3.6毫升)中之溶液內, 添加三苯膦(294毫克, 1.12毫莫耳), 接著為二溴基二氟甲烷(235毫克, 1.12毫莫耳)。然後, 以一份添加Rieke[®]鋅(1.8毫升懸浮液, 2.5克, 在50毫升THF中)。將所形成之混合物於室溫下攪拌4.5小時。經過矽藻土過濾混合物。使濾液於醚與水之間作分液處理。將醚層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 並在真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-30%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離), 獲得產物(104毫克, 53%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.91 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.05 (ddd, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.07-0.87 (m, 10H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 474 (M+H).

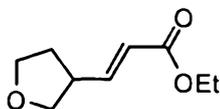
步驟2. 4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶三氟醋酸鹽

將4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡啶-4-基]-7-[2-(三-甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(41毫克, 0.086毫莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (1.5毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌兩小時。然後, 使溶液在真空中濃縮。使所形成之殘留物再溶解於THF (3毫升)中, 並添加6N NaOH (2毫升)。在攪拌1小時後, 使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離)純化, 獲得所要之產物(39毫克, 98%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ12.72 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.32 (ddt, 1H), 4.20 (dt, 1H), 2.72-2.37 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.69-1.06 (m, 7H); MS (ES): 344 (M+H).

在共軛接受劑之情況下，譬如在實例737步驟3中所使用者，並不能市購取得，此種化合物係根據下文關於(2E)-3-(四氫呋喃-3-基)丙烯酸乙酯(針對實例733之製備)所提供之程序而產生。

(2E)-3-(四氫呋喃-3-基)丙烯酸乙酯之製備：



步驟A：四氫呋喃-3-羧甲醛

於Dess-Martin過碘烷(3.37克，7.95毫莫耳)在DCM (20毫升)中之溶液內，添加四氫呋喃-3-基甲醇(0.701毫升，7.23毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌2小時，然後，於真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(使用DCM作為溶離劑)，獲得產物，為透明油，使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.65 (d, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H).

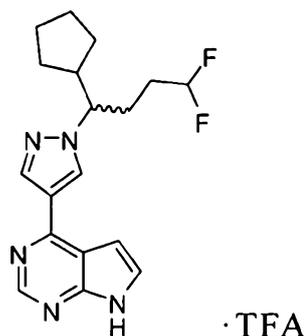
步驟B：(2E)-3-(四氫呋喃-3-基)丙烯酸乙酯

於氫化鈉(60%在礦油中) (382毫克，9.40毫莫耳)在DMF (15.0毫升) (THF亦可使用)中之 0°C 混合物內，逐滴添加膦酸基醋酸三乙酯(1.72毫升，8.68毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌30分鐘，然後再冷卻至 0°C ，此時逐滴添加四氫呋喃-3-羧甲醛(724毫克，7.23毫莫耳)在DMF (4.0毫升)中之溶液。將所形成之混合物在此溫度下攪拌1.5小時，此時以水稀釋混合物，並以醚萃取產物。以水與鹽水洗滌合併之萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-40%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物(640毫克，52%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.87 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H),

2.20-2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (dq, 1H).

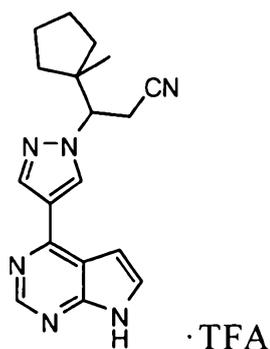
實例736：4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶三氟醋酸鹽



使4-[1-(1-環戊基-4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶三氟醋酸鹽(按實例731製成) (20.0毫克, 0.041毫莫耳) 溶於甲醇(3毫升)中, 並添加催化量之5% Pd/C。將混合物於室溫下, 在藉由附加之氣瓶所提供之氬大氣下攪拌2小時。過濾混合物, 並經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離) 純化, 而得產物(4毫克, 21%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ12.74 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.05 (tt, 1H), 4.17 (dt, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.14-1.08 (m, 12H); MS (ES): 346 (M+H).

實例737：3-(1-甲基環戊基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1：1-甲基環戊烷羧甲醛

於環戊烷羧甲醛(1.00毫升，9.36毫莫耳)在DCM (47毫升)中之溶液內，在0°C下，以一份添加固體第三-丁醇鉀(1.44克，12.2毫莫耳)，接著以一份添加碘化甲烷(1.7毫升，28毫莫耳)。在0°C下30分鐘後，使反應混合物溫熱至室溫，並於該溫度下攪拌16小時。將混合物倒入鹽水中，並分離液層。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，傾析，並濃縮，且將其使用於步驟2中，無需進一步純化。

步驟2：(2Z)-與(2E)-3-(1-甲基環戊基)丙烯腈

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(9.36毫升)內，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(1.59毫升，9.81毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液。移除冷卻浴，並使反應物溫熱至室溫，接著再冷卻至0°C，此時逐滴添加1-甲基環戊烷羧甲醛(1.0克，於步驟1中產生)在THF (2毫升)中之溶液。移除浴液，並將反應物於環境溫度下攪拌3小時。於混合物中添加水與乙醚。進一步以乙醚萃取水層。將合併之萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並在真空中吸附至矽膠上。急驟式管柱層析(以0-10%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物，為具有己烷之混合物，將此產物使用於步驟3中，無需進一步純化。

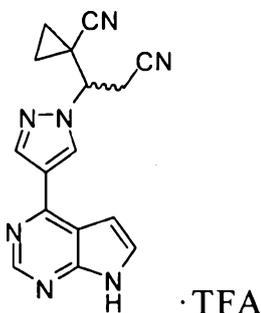
步驟3：3-(1-甲基環戊基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

於4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.134克，0.426毫莫耳)在ACN (3毫升)中之混合物內，添加(2Z)-與(2E)-3-(1-甲基環戊基)丙烯腈(0.12克，0.9毫莫耳)之混合物，接著為DBU (0.13毫升，0.90毫莫耳)。將反應物加熱至60°C，歷經6小時。於真空中移除ACN。添加醋酸乙酯，接著為0.1N HCl。以三份醋酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發溶劑。使粗製物質經由與TFA (2毫升)在DCM (8毫升)中一起攪拌2小時而去除保護。於真空中移除溶劑與TFA。使用THF (8毫

升)以溶解殘留物，並添加水中之6.0M氫氧化鈉(8毫升)。將反應物在此鹼性混合物中攪拌2小時。使用醋酸乙酯以萃取產物。使合併之萃液脫水乾燥(Na_2SO_4)，並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS(C18，以含有0.1% TFA之 H_2O 與ACN之梯度液溶離)純化，獲得產物(44毫克，24%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 12.71 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.72 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 1.74-1.51 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.97 (s, 3H) ; MS (ES) : 321 (M+H).

實例739 : 1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環-丙烷甲腈三氟醋酸鹽



步驟1 : 1-(羥甲基)環丙烷甲腈

將THF (12.0毫升)中之1-氰基環丙烷羧酸乙酯(801毫克，5.76毫莫耳)以四氫硼酸鋰(251毫克，11.5毫莫耳)處理。將溶液加熱至回流，歷經1.5小時。於冷卻至室溫後，以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。使合併之萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得透明油，將其使用於下列步驟中，而無需進一步純化(482毫克，86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.61 (s, 2H), 1.27 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H).

步驟2 : 1-甲醯基環丙烷甲腈

使Dess-Martin過碘烷(1.11克，2.62毫莫耳)溶於DCM (12毫升)中，

並添加1-(*E*-2-羧基)環丙烷甲腈(231毫克, 2.38毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌一小時。然後, 使混合物藉急驟式管柱層析(以0-80%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)純化, 而得產物(106毫克, 46%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.35 (s, 1H), 1.79-1.74 (m, 4H).

步驟3: 1-[(E)-2-羧基乙烯基]環丙烷甲腈

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(1.12毫升)內, 在0°C下, 慢慢地逐滴添加羧基甲基膦酸二乙酯(210毫克, 1.2毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液。移除冷浴, 並使反應物溫熱至環境溫度。然後, 使溶液再冷卻至0°C, 並逐滴添加1-甲醯基環丙烷甲腈(101毫克, 1.06毫莫耳)在THF (1.0毫升)中之溶液。移除冷浴, 並將反應物在環境溫度下攪拌3小時。接著, 將混合物以醚與水稀釋, 將醚溶液分離, 以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及於真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-60%乙醚在己烷中之梯度液溶離), 獲得產物(24毫克, 19%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.94 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 1.80 (dd, 2H), 1.39 (dd, 2H).

步驟4: 1-2-羧基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環丙烷甲腈

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘓啶(61.4毫克, 0.195毫莫耳)與1-[(*E*-2-羧基)環丙烷甲腈(23毫克, 0.19毫莫耳)在ACN (2毫升)中之溶液內, 添加DBU (58微升0.39毫莫耳), 並將所形成之混合物攪拌16小時。使ACN蒸發, 並使殘留物溶於醋酸乙酯中。將此溶液以1.0N HCl、水及鹽水洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-80%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離), 獲得產物(49毫克, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.54 (dd, 1H), 3.51 (dd,

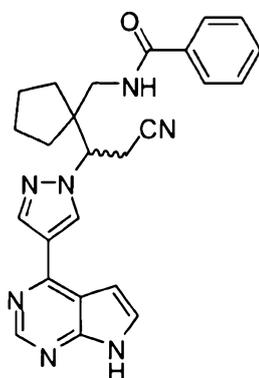
1H), 3.36 (dd, 1H), 1.62 (ddd, 1H), 1.45 (ddd, 1H), 1.34 (ddd, 1H), 1.25 (ddd, 1H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 434 (M+H).

步驟5: 1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環丙烷-甲脞三氟醋酸鹽

將1-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環丙烷甲脞(48毫克, 0.11毫莫耳)在DCM (3毫升)與TFA (2毫升)之混合物中攪拌3小時。在真空中移除溶劑, 並使殘留物再溶於THF (3毫升)中。添加6N NaOH (2毫升), 並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌3小時。使粗製反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離液層, 並使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 並於真空中移除溶劑。經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN之梯度液溶離)純化, 獲得產物(20毫克, 43%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ12.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 1.55-1.30 (m, 4H); MS (ES): 304 (M+H).

實例740: N-[(1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基-環戊基)甲基]苯甲醯胺



步驟1: 1-氰基環戊羧酸甲酯

於醋酸氰基甲酯(2.66毫升, 30.3毫莫耳)與1,4-二溴基丁烷(3.62毫

升，30.3毫莫耳)在丙酮(50毫升)中之溶液內添加碳酸鉀(8.37克，60.6毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌16小時。經過矽藻土過濾反應物，並濃縮。使所形成之殘留物於醚與飽和NH₄Cl溶液之間作分液處理，並將水層以另外兩份醚萃取。將合併之含醚萃液以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，然後過濾，及於真空中移除溶劑。急驟式管柱層析(以0-30%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離)，獲得產物(2.92克，63%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ3.82 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 4H).

步驟2：1-[(第三-丁氧羰基)胺基]甲基環戊羧酸甲酯

於1-氰基環戊羧酸甲酯(1.26克，8.22毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之溶液內，添加二氯化鈷(2.1克，16.0毫莫耳)。使紫色混合物在冰水浴中冷卻。分次添加四氫硼酸鈉(3.11克，82.2毫莫耳)，並注意(放熱)，以提供黑色混合物。在添加完成時，中止冷卻，並將反應物於氮氣下攪拌40分鐘，且藉由小心添加1N HCl (700毫升)使反應淬滅。於真空中移除甲醇，然後藉由添加濃NH₄OH (水溶液)使溶液呈鹼性(pH~9)。以DCM萃取混合物(6次)，並使合併之DCM萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物，為淡黃色油。於此DCM (50毫升)中之粗製胺內，添加二碳酸二-第三-丁酯(1.31克，6.01毫莫耳)，並將反應物於25°C下攪拌30分鐘。以水稀釋反應物，並以醋酸乙酯萃取三次。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化，產生所要之產物(1.5克，71%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ5.03 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (d, 2H), 2.02-1.33 (m, 17H).

步驟3：[1-(經甲基)環戊基]甲基胺基甲酸第三-丁酯

於1-[(第三-丁氧羰基)胺基]甲基環戊羧酸甲酯(1.50克，5.83毫莫

耳)在THF (25.0毫升)中之溶液內，在-78°C下，逐滴添加DCM中之1.0M 氯化二異丁基鋁(17.5毫升)。將反應物攪拌2小時，並緩慢溫熱至-10°C。添加酒石酸K/Na之飽和溶液，接著為醚。將此混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，且分離有機層，及以水與鹽水洗滌。然後使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得產物(1.03克，77%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.90 (br s, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 1.5-1.17 (m, 8H), 1.44 (s, 9H).

步驟4：[(1-甲醯基環戊基)甲基]胺基甲酸第三-丁酯

於氯化草醯(456微升，5.38毫莫耳)在DCM (30.0毫升)中之溶液內，在-78°C下，添加DMSO (637微升，8.97毫莫耳)，並將所形成之混合物攪拌5分鐘。添加DCM (10.0毫升)中之[1-(羥甲基)環戊基]胺基甲酸第三-丁酯(1.03克，4.48毫莫耳)，並將所形成之混合物於-78°C下攪拌30分鐘。添加TEA (2.50毫升，17.9毫莫耳)，並使所形成之混合物溫熱至環境溫度，歷經30分鐘。添加水。相繼以0.1N HCl、水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌有機相，然後以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得產物(957毫克，94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.39 (s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 3.25 (d, 2H), 1.89-1.46 (m, 8H), 1.41 (s, 9H).

步驟5：(1-[(E)-2-氰基乙基]環戊基甲基)胺基甲酸第三-丁酯與(1-[(Z)-2-氰基-乙基]環戊基甲基)胺基甲酸第三-丁酯

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液內(4.4毫升)，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(820毫克，4.6毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液。移除冷浴，並使反應物溫熱至環境溫度。然後使混合物再冷卻至0°C，並逐滴添加[(1-甲醯基環戊基)甲基]胺基甲酸第三-丁酯(952毫克，4.19毫莫耳)在THF (4.0毫升)中之溶液。使反應物溫熱至環境溫度，並將經溫熱之混合物攪拌16小時。接著以醚稀釋與水反應混合物。分離

有機層，且相繼以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，接著過濾，及於真空中移除溶劑，而得產物(1.05克，99%)，為(E)與(Z)異構物之混合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 6.71 (d, 1H, E), 6.46 (d, 1H, Z), 5.36 (d, 1H, Z), 5.36 (d, 1H, E), 4.70 (br s, 1H, Z), 4.51 (br s, 1H, E), 3.25 (d, 2H, Z), 3.18 (d, 2H, E), 1.88-1.48 (m, 8H (E)與8H (Z)), 1.43 (s, 9H (E)與9H (Z)) ; MS (ES) : 151 (M+H-Boc).

步驟6 : [(1-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環戊基)甲基]胺基甲酸第三-丁酯

於4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(355毫克，1.12毫莫耳)和(1-[(E)-2-氰基乙基]環戊基甲基)胺基甲酸第三-丁酯與(1-[(Z)-2-氰基乙基]環戊基甲基)胺基甲酸第三-丁酯，為異構物之混合物(329毫克，1.31毫莫耳)在ACN (10毫升)中之溶液內，添加DBU (0.168毫升，1.12毫莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌3小時，接著加熱至60°C，歷經2.5小時。於真空中移除ACN，並使所形成之殘留物藉急驟式管柱層析(以己烷中之0-55%醋酸乙酯溶離)純化，而得產物(350毫克，55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.37 (br s, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 1.84-1.47 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H) ; MS (ES) : 566 (M+H).

步驟7 : N-[(1-2-氰基-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環戊基)-甲基]苯甲醯胺

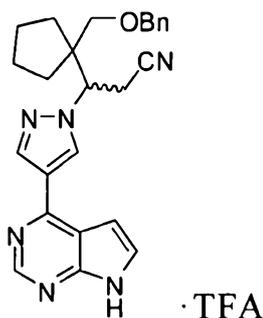
將[(1-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基環戊基)甲基]胺基甲酸第三-丁酯 (175毫克, 0.309毫莫耳)在DCM (5毫升)與TFA (5毫升)中之溶液攪拌3小時, 然後在真空中移除溶劑。將所形成之殘留物在THF (3毫升)與6N NaOH (3毫升)之混合物中攪拌3小時。於真空中移除THF, 並添加水(10毫升)。以數份含有15%異丙醇之DCM萃取混合物。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 並在真空中移除溶劑, 而得產物, 使用之而無需進一步純化。MS (ES): 336 (M+H).

於 3-[1-(胺基甲基)環戊基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈(31毫克, 0.060毫莫耳)與氯化苯甲醯(7.0微升, 0.060毫莫耳)在DCM (1.0毫升)中之溶液內, 添加TEA (17微升, 0.12毫莫耳)。15分鐘後, 於真空中移除溶劑, 並使混合物經由預備之HPLC/MS (C18, 首先以含有0.1% TFA之H₂O與ACN梯度液溶離, 接著層析純化, 以含有0.15% NH₄OH之H₂O與ACN梯度液溶離)純化, 而得產物(7毫克, 27%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ12.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.68-1.12 (m, 7H); MS (ES): 440 (M+H).

實例741: 3-1-[(苄氧基)甲基]環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1：1-(羥甲基)環戊腈

將1-氰基環戊羧酸甲酯(於實例740步驟1中製成) (500毫克，3.0毫莫耳)在THF (7毫升)中之混合物，以四氫硼酸鋰(100毫克，6.0毫莫耳)處理。將所形成之溶液加熱至回流，歷經3小時，然後於環境溫度下攪拌16小時。藉由添加水使混合物淬滅，並以醋酸乙酯萃取。使合併之有機萃液以Na₂SO₄脫水乾燥，接著過濾，並於真空中移除溶劑，而得產物(387毫克，95%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ3.62 (s, 2H), 2.39-1.60 (m, 8H).

步驟2：1-[(苄氧基)甲基]環戊腈

於1-(羥甲基)環戊腈(0.30克，2.0毫莫耳)在DMF (4毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(在礦油中之60%分散液，0.101克，2.52毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌20分鐘，接著添加溴化苄(0.28毫升，2.4毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌64小時。添加另外之氫化鈉(在礦油中之60%分散液，0.060克，1.5毫莫耳)與溴化苄(0.18毫升，1.5毫莫耳)，並將反應物再攪拌30分鐘。然後將水添加至混合物中，接著為鹽水，並以醋酸乙酯萃取水層。合併萃液，並以硫酸鈉脫水乾燥，然後於真空中移除溶劑。於所形成之殘留物中，添加水。將產物藉由以乙醚萃取分離。使含醚萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發溶劑。急驟式管柱層析(以己烷中之0-30%醋酸乙酯梯度液溶離)，獲得產物(330毫克，64%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ7.40-7.27 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.90-1.62 (m, 6H).

步驟3：1-[(苄氧基)甲基]環戊烷羧甲酯

於含有甲苯(5毫升)中之1-[(苄氧基)甲基]環戊腈(0.16克，0.75毫莫耳)之混合物內，在0°C下，添加己烷中之1.0M氫化二異丁基鋁(0.8毫升)。將反應物在0°C下攪拌1.5小時，於此段時間內，起始腈係被消耗。使反應物冷卻至-78°C，並藉由添加甲醇使反應淬滅。使混合物溫熱至

環境溫度，並添加3N HCl。在攪拌45分鐘之後，添加固體NaCl，並以三份醋酸乙酯萃取混合物。使合併之萃液脫水乾燥(Na_2SO_4)，且過濾，及在真空中移除溶劑。所形成殘留物之急驟式管柱層析(以己烷中之0-30%醋酸乙酯梯度液溶離)，獲得產物(20毫克，12%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.60 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 6H).

步驟4：(2E)-與(2Z)-3-1-[(苄氧基)甲基]環戊基丙烯腈

於氰基甲基膦酸二乙酯(18微升，0.11毫莫耳)在THF (1毫升)中之經攪拌溶液內，添加THF中之1.0M第三-丁醇鉀(0.10毫升)。將所形成之混合物攪拌30分鐘，然後添加1-[(苄氧基)甲基]環戊烷羧甲醛(0.020克，0.092毫莫耳)在THF (1毫升)中之溶液。將所形成之混合物攪拌16小時。接著將水添加至反應物中，並以三份乙醚萃取所形成之混合物。以鹽水洗滌合併之萃液，然後以硫酸鈉脫水乾燥，自硫酸鈉傾析，且於真空中移除溶劑，而得產物，將其用於後續共軛物添加步驟中，而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.80 (d, 1H (E)), 6.59 (d, 1H (Z)), 5.34 (d, 1H (E)), 5.33 (d, 1H (Z)), 4.53 (s, 2H (Z)), 4.50 (s, 2H (E)), 3.45 (s, 2H (Z)), 3.31 (s, 2H (E)), 1.80-1.55 (m, 8H); MS (ES) = 242 (M+H).

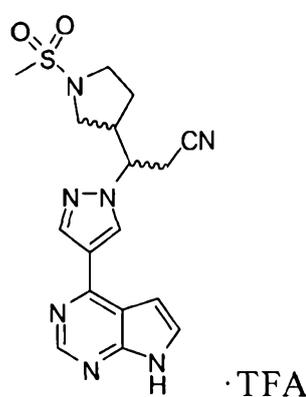
步驟5：3-1-[(苄氧基)甲基]環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

於(2E)-與(2Z)-3-1-[(苄氧基)甲基]環戊基丙烯腈(於步驟4中產生)與4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.037克，0.12毫莫耳)在ACN (1.5毫升)中之混合物內，添加DBU (18微升，0.12毫莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌3小時，然後加熱至60°C，歷經28小時。以乙醚與0.1N HCl稀釋反應混

合物。分離液層，並以醋酸乙酯萃取水層。以鹽水洗滌醋酸乙酯萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，傾析，並於真空中移除溶劑。使所形成之殘留物溶於DCM (3毫升)與TFA (0.75毫升)中，並將此溶液攪拌3小時。在真空中移除溶劑，且使所形成之殘留物溶於THF (5毫升)與水中之6.0M氫氧化鈉(3毫升)內，及攪拌2小時。以三份醋酸乙酯萃取反應混合物。以鹽水洗滌合併之萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，傾析，並於真空中移除溶劑。使粗製混合物藉預備之HPLC/MS (C18，以含有0.1% TFA之H₂O與ACN梯度液溶離)純化，並凍乾，而得所要之產物(10毫克，20%，歷經兩個步驟)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ12.71 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.05 (d, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.66-1.27 (m, 7H) ; MS (ES) : 427 (M+H).

實例742 : 3-[1-(甲磺醯基)四氫吡咯-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈三氟醋酸鹽



步驟1 : 3-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸苄酯

於1-[(苄氧基)羰基]四氫吡咯-3-羧酸(1.0克，4.0毫莫耳)在THF (37毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加1.0M硼烷在THF中之溶液(16.4

毫升)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌16小時。使混合物冷卻至0°C，並添加10% HCl (50毫升)。於添加後，以DCM萃取混合物，並相繼以飽和NaHCO₃溶液與鹽水洗滌萃液，然後以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及於真空中移除溶劑。將產物用於隨後之氧化步驟中，無需進一步純化。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ7.39-7.26 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.61-3.31 (m, 5H), 3.18 (dt, 1H), 2.75 (br s, 0.45H), 2.59 (br s, 0.45H), 2.49-2.31 (m, 1H), 2.19 (br s, 0.1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 1H); MS (ES) : 236 (M+H).

步驟2 : 3-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸苄酯

於-78°C下，將DMSO (597微升，8.42毫莫耳)添加至氯化草醯(427微升，5.05毫莫耳)在DCM (25毫升)中之溶液內。5分鐘後，添加3-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸苄酯(產生於步驟1)。反應係於-78°C下持續30分鐘。然後添加TEA (2.3毫升，17毫莫耳)。接著使所形成之混合物溫熱至室溫，歷經30分鐘期間。然後添加水。分離液層，並相繼以0.1N HCl、水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌有機相。接著使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得產物(0.82克，88%，歷經兩個步驟)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ9.68 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.32-2.04 (m, 2H).

步驟3 : 3-[(E)-2-氰基乙烯基]四氫吡咯-1-羧酸苄酯與3-[(Z)-2-氰基乙烯基]-四氫吡咯-1-羧酸苄酯

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液內(4.40毫升)，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(820毫克，4.6毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液。移除冷浴，並使反應物溫熱至室溫，且攪拌15分鐘。使混合物冷卻至0°C，並逐滴添加3-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸苄酯(0.82克，2.3毫莫

耳)在THF (4.00毫升)中之溶液。中止冷卻，並將反應物於環境溫度下攪拌16小時。以醚與水稀釋混合物，分離液層，並以水，接著鹽水洗滌有機層，然後以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，且於真空中移除溶劑。使所形成之殘留物藉急驟式管柱層析(以己烷中之0-35%醋酸乙酯梯度液溶離)純化，而得產物，為E與Z異構物之混合物(246毫克，42%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.27 (m, 5H), 6.70-6.58 (m, 0.3H (E)), 6.38 (dt, 0.7H (Z)), 5.50-5.30 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.79-3.11 (m, 5H), 2.27-2.06 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 1H); MS (ES): 279 (M+Na).

步驟4: 3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基四氫吡咯-1-羧酸苄酯

於3-[(E)-2-氰基乙烯基]四氫吡咯-1-羧酸苄酯與3-[(Z)-2-氰基乙烯基]四氫吡咯-1-羧酸苄酯(241毫克，0.940毫莫耳)及DBU (234微升，1.57毫莫耳)在ACN (13毫升)中之混合物內，添加4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(250毫克，0.78毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時。於真空中移除溶劑。使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯中，並相繼以1N HCl、水、飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌有機層。使經洗滌之溶液以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。經由急驟式管柱層析(以己烷中之0-100% [5% MeOH/DCM]梯度液溶離)之純化，獲得產物，為非對映異構物之混合物(400毫克，89%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 非對映異構物之混合物): δ 8.85 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 6H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.84-3.84 (m, 6H), 3.54 (t, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.84-1.54 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 572 (M+H).

步驟5. 3-四氫吡咯-3-基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基

-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

使 3-2-氰基-1-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基四氫吡咯-1-羧酸苄酯(161毫克, 0.282毫莫耳)溶於甲醇(5毫升)中, 並添加催化量之 5% Pd-C。將此懸浮液於環境溫度及由氣瓶所提供之氫大氣下攪拌1小時, 接著添加催化量之 10% Pd-C, 並將反應物於由氣瓶所提供之氫大氣下攪拌2小時。然後過濾混合物, 且經由預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.15% NH₄OH之H₂O與ACN梯度液溶離)純化, 而得產物, 為非對映異構物之混合物(57毫克, 46%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 非對映異構物之混合物): δ8.84 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.38 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.30-1.38 (m, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 438 (M+H).

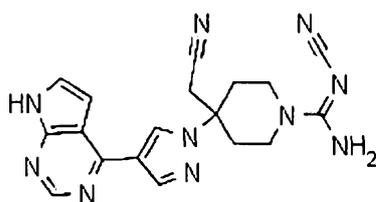
步驟6: 3-[1-(甲磺醯基)四氫吡咯-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟醋酸鹽

於 3-四氫吡咯-3-基-3-[4-(7-{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基]1H-吡啶-1-基]丙腈(25毫克, 0.057毫莫耳)與TEA (10微升, 0.074毫莫耳)在DCM (1.0毫升)中之溶液內, 在0°C下, 添加氯化甲烷磺醯(6微升, 0.074毫莫耳)。使反應物達到環境溫度, 並攪拌16小時。於真空中移除一半溶劑, 並將TFA (1毫升)添加至小玻璃瓶中。在室溫下攪拌1小時後, 於真空中移除溶劑, 並將所形成之殘留物在THF (0.5毫升)中重配。於其中, 添加6N NaOH (1毫升), 且將此溶液攪拌2小時。以五份醋酸乙酯萃取反應混合物。使合併之萃液脫水乾燥(Na₂SO₄), 傾析, 及濃縮。使用預備之HPLC/MS (C18, 以含有0.1% TFA之H₂O與ACN梯度液溶離), 以獲得產物(16毫克, 57%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 非對映異構物之混合物): δ12.69

(s, 1H), 8.98 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.84 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.42-3.08 (m, 4H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H); MS (ES): 386 (M+H).

實例 743 : N'-氰基-4-(氰基甲基)-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧醯亞胺醯胺



步驟1 : 4-(氰基亞甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於1.0M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(10.1毫升)內，在0°C下，逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(1.66毫升，0.0102莫耳)在THF (20毫升)中之溶液。使反應保持10分鐘，然後添加至4-酮基-1-六氫吡啶羧酸第三-丁酯(2.00克，0.0100莫耳)在THF (30毫升)中之溶液內，於0°C及氮大氣下攪拌。在添加完成後，移除冷浴，並將反應物於20°C下攪拌1.0小時。LCMS分析顯示所要之產物，且無起始物質殘留。在200 & 230毫微米下，HPLC顯示產物UV_{max}。將水與EtOAc添加至反應混合物中。分離液相，並以EtOAc萃取水相。以水，然後飽和NaCl洗滌合併之有機相，接著以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮至乾涸，以提供2.5克產物，為黃色油。TLC (25% EtOAc/己烷) R_f0.22。使產物於矽膠上藉自動急驟式層析純化。使用40克管柱；流量40毫升/分鐘；[A = 己烷] [B = EtOAc]. A，4分鐘；梯度液至20% B，於30分鐘內。收集44毫升溶離份。產物於21-27分鐘內溶離。濃縮溶離份，產生0.67克白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.19 (s, 1H); 3.51 (m, 4H); 2.56 (t, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.50 (s, 9H). MS (ES) 245 (M+Na, 弱; 基峰M+H-56 = 167).

步驟2: 4-(氰基甲基)-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

將4-(1H-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.840克, 2.66毫莫耳)在ACN (20毫升)與DBU (398微升, 2.66毫莫耳)之混合物中配成漿液, 並添加4-(氰基亞甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.651克, 2.93毫莫耳)。吡啶並未於20°C下溶解, 但當混合物加熱至40°C時, 溶液形成, 歷經1小時。LCMS與HPLC分析顯示約20%轉化成產物。將混合物於40-45°C下攪拌過夜。HPLC顯示60面積%產物。藉由迴轉式蒸發器, 於20°C下移除ACN。於所形成之殘留物中, 添加飽和 NaHCO_3 與EtOAc。使有機層與更多飽和 NaHCO_3 水溶液一起振盪, 接著脫水乾燥(Na_2SO_4), 及旋轉蒸發, 獲得1.6克褐色油殘留物。TLC (60% EtOAc/己烷): 產物 R_f = 0.25。使產物於矽膠上藉自動急驟式層析純化, 使用40克管柱, 於流量40毫升/分鐘下; [A = 己烷] [B = EtOAc]. A, 3分鐘; 梯度液至100% B, 50分鐘。收集44毫升溶離份。產物於24-29分鐘內溶離; 吡啶, 於39-46分鐘內; 及烯烴, 於13-15分鐘內。於真空中對適當溶離份移除溶劑, 獲得0.27克烯烴; 0.30克吡啶; 及產量為0.67克之產物, 其全部係經單離, 為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.90 (s, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 0.91 (m, 2H); -0.06 (s, 9H). MS (ES) 538 (M+H).

步驟3: 4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-4-基乙腈

使4-(氰基甲基)-4-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.670克, 1.24毫莫耳)溶於TFA (5.0毫升, 65毫莫耳)中, 並攪拌1.3小時。LCMS顯示轉化成經甲基中間物, M+H 338。濃縮溶液, 以移除TFA。將甲醇添加至所形成之殘留物中, 並濃縮所形成之混合物。使所形成之殘留物溶於甲醇(10毫升)中, 並添加水中之15.0M氫氧化銨(1.66毫升)。將所形成之溶液攪拌2小時。LCMS與HPLC分析顯示去除保護完成。濃縮混合物。將甲苯添加至所形成之殘留物中, 且濃縮所形成之混合物, 以提供白色半固體。將大部份此中間產物用於下一步驟。使其餘藉預備之HPLC純化, 使用30毫米x 100毫米, C18管柱; 8% ACN-H₂O (0.1% NH₄OH), 1.0分鐘, 在6分鐘下至27%; 60毫升/分鐘; 偵測器設定於m/z 308下; 滯留時間5.4分鐘。合併含有純產物之管件, 並凍乾, 獲得13.6毫克產物。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.07 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 3.16 (s, 2H); 2.87 (m, 2H); 2.55 (m, 4H); 1.94 (m, 2H). MS (ES) 308 (M+H).

步驟4 : N- 氰基-4-(氰基 甲基)-4-[4-(7H-吡咯 并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-碳醯亞胺基硫代酸甲酯

於20°C下, 使4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-4-基乙腈(361毫克, 1.17毫莫耳)與碳酸N-氰基-S,S'-二甲基二硫醯亞胺酯(344毫克, 2.35毫莫耳)溶於異丙醇(2.5毫升)與DMSO (2.5毫升)中。於16小時反應時間後, LCMS分析顯示一部份產物存在, M+H 406; 試劑, M+H 147; 及六氫吡啶, M+H 308。HPLC分析顯示約2%反應。HPLC方法為: Zorbax SB C18, 5微米, 15公分, 35°C, 流量1.2毫升/分鐘, 5% ACN-H₂O (0.05% TFA), 1.5分鐘, 至100% ACN, 於15.0分鐘內; 偵測器設定在324、225及265毫微米下。起始物質之滯留時間

為4.9分鐘(UV極大值224、262、292 & 325毫微米)；產物，6.5分鐘(UV極大值226、262、290 & 324毫微米)；及試劑，7.7分鐘(UV極大值265毫微米)。於產物中，添加TEA (327微升，2.35毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌。在攪拌3小時後，HPLC與LCMS分析顯示60%反應。藉預備之HPLC單離產物與未反應之六氫吡啶，使用30毫米x 100毫米，C18管柱；5% ACN-H₂O (0.1% TFA)，1.0分鐘，於6分鐘下至35%；60毫升/分鐘；偵測器設定在326毫微米下。關於產物之滯留時間為5.9分鐘；而關於起始六氫吡啶為3.5-4.3分鐘。使產物凍乾，產生301毫克白色固體TFA鹽。

¹H NMR (d₆-DMSO)δ12.85 (s, 1H)；9.01 (s, 1H)；8.90 (s, 1H)；8.59 (s, 1H)；7.85 (m, 1H)；7.30 (m, 1H)；4.23 (m, 2H)；3.35 (m, 2H)；3.30 (s, 2H)；2.78 (m, 2H)；2.68 (s, 3H)；2.16 (m, 2H). MS (ES) 406 (M+H).

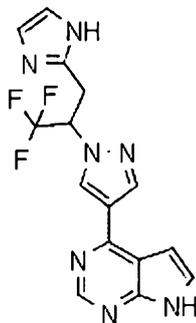
步驟5：*N'*-氰基-4-(氰基甲基)-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧醯亞胺醯胺

使N-氰基-4-(氰基甲基)-4-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-碳醯亞胺基硫代酸甲酯(41.3毫克，0.102毫莫耳)(53毫克，TFA鹽)溶於異丙醇中之2.0M氨(4.00毫升)內。將所形成之混合物在微波反應器中加熱至100℃，歷經1小時。藉由HPLC與LCMS之分析顯示60%反應，獲得預期之M+H 375 (50面積%)。於此混合物中，添加2毫升7N NH₃/MeOH。將所形成之混合物在120℃下加熱一小時。HPLC與LCMS分析顯示無殘留之起始物質。使反應混合物於迴轉轉蒸發器上濃縮。將產物藉由預備之HPLC MS單離，使用30毫米x 100毫米，C18管柱，以溶劑梯度液溶離；10% ACN-H₂O (0.1% TFA)，1.5分鐘，在6分鐘下至30%；60毫升/分鐘；偵測器設定於m/z 375下；滯留時間4.7分鐘。使溶離物凍乾，產生11.7毫克產物TFA鹽，為白色固體。

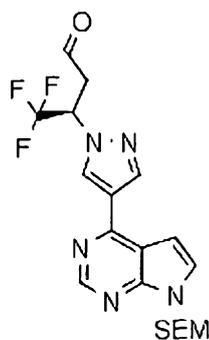
¹H NMR (d₆-DMSO)δ12.69 (s, 1H, NH)；8.92 (s, 1H)；8.81 (s,

1H); 8.51 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.18 (s, 2H, NH₂); 3.84 (m, 2H); 3.23 (s, 2H); 2.99 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 1.97 (m, 2H). MS (ES) 375 (M+H).

實例744：4-1-[2,2,2-三氟-1-(1H-咪唑-2-基甲基)乙基]-1H-吡啶-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



步驟1：(3R)-4,4,4-三氟-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]丁醛

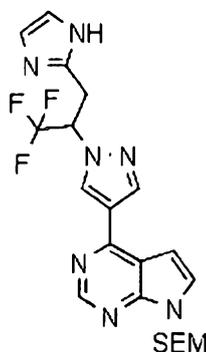


於(3R)-4,4,4-三氟-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基]丁腈(1.06克, 0.00243莫耳)(參閱實例93步驟1)在DCM (10毫升, 0.2莫耳)中之-70°C溶液內, 添加DCM中之1.0M氫化二異丁基鋁(4.8毫升)。將所形成之混合物攪拌3小時, 並在此時間間隔期間, 使其溫熱, 從-70至-25°C, 然後使反應物冷卻回復於-70°C下。添加甲醇(1.5毫升, 0.037莫耳), 接著為水中之2.0M HCl (15毫升)。然後將不溶性物質自反應混合物過濾。相繼以：水中之2.0M

HCl、水及飽和NaCl水溶液，洗滌有機濾液。使經洗滌之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並使用迴轉式蒸發器濃縮，獲得0.58克粗產物，為淡黃色泡沫物/固體。使粗產物以0-80%醋酸乙酯/己烷層析，獲得經純化之產物(0.9克)，為淡橘色油(47%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (1H, s); 8.95 (1H, s); 8.5 (1H, s); 8.4 (1H, s); 7.5 (1H, d); 6.85 (1H, d); 5.75 (2H, s); 5.5 (1H, m); 4.0 (1H, dd); 3.6 (2H, t); 3.3 (1H, dd); 1.99 (2H, t); 0.0 (9H, s). MS (M+H): 440.

步驟2：4-1-[2,2,2-三氟-1-(1H-咪唑-2-基甲基)乙基]-1H-吡啶-4-基-7-[2-(三甲基矽烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



使4,4,4-三氟-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁醛(0.138克，0.000314莫耳)、甲醇中之7.0M氨(1毫升)、乙二醛(0.5毫升，0.004莫耳)及醋酸(20微升，0.0004莫耳)在甲醇(2毫升，0.05莫耳)中之溶液，於100瓦特上，在80℃下微波60分鐘。在微波反應之後，添加醋酸乙酯/水。分離有機相，並以飽和 NaHCO_3 與飽和 NaCl 洗滌。使經洗滌之有機相脫水乾燥，及濃縮(迴轉式蒸發器)，獲得196毫克粗產物，為橘色玻璃態物質。使粗產物藉層析純化，使用0-100%醋酸乙酯/己烷，獲得57毫克經純化之產物，為灰白色固體(38%產率)。

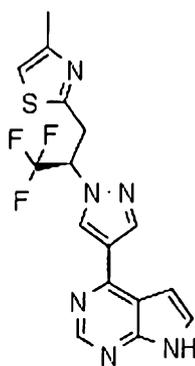
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.91 (1H, s) ; 8.4 (1H, s) ; 8.2 (1H, s) ; 7.5 (1H, d) ; 7.0 (2H, s) ; 6.83 (1H, d) ; 5.75 (2H, s) ; 5.62 (1H, m) ; 4.15 (1H, dd) ; 3.8 (1H, dd) ; 3.6 (2H, t) ; 1.99 (2H, t) ; 0.0 (9H, s). MS (M+H) : 478.

步驟3 : 4-1-[2,2,2-三氟-1-(1H-咪唑-2-基甲基)乙基]-1H-吡唑-4-基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

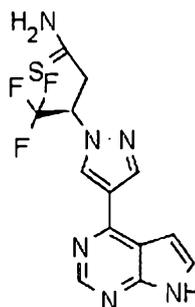
將 4-1-[2,2,2-三氟-1-(1H-咪唑-2-基甲基)乙基]-1H-吡唑-4-基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.055克, 0.12毫莫耳)在1,2-二氯-乙烷(1毫升, 10毫莫耳)與TFA (0.5毫升, 6毫莫耳)中之溶液攪拌過夜。濃縮反應物, 以提供橘色油。將油在甲醇(1毫升, 20毫莫耳)與水中之8.0M氫氧化銨(1毫升)攪拌4小時。然後濃縮此混合物, 以提供粗產物, 為橘色玻璃態物質/固體。使粗產物藉預備之HPLC (pH 10)純化, 獲得28毫克經純化之產物, 為無色玻璃態物質, 將其以2-甲氧基-2-甲基丙烷(1毫升, 8毫莫耳)研製, 接著過濾, 且洗滌, 以提供15毫克產物, 為白色固體(38%產率), 然後使其在室溫-50°C下乾燥3小時。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 12.13 (1H, s) ; 11.89 (1H, s) ; 8.65 (1H, s) ; 8.37 (1H, s) ; 7.6 (1H, d) ; 6.95 (1H, d) ; 6.92 (1H, d) ; 5.91 (1H, m) ; 3.78 (1H, dd) ; 3.47 (H, dd). MS (M+H) : 348.

實例745 : 4-(1-(1R)-2,2,2-三氟-1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



步驟1：(3R)-4,4,4-三氟-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁烷-硫醯胺



將五硫化磷(0.46克，1.0毫莫耳)在乙醇(0.5毫升，8毫莫耳)中之懸浮液攪拌1小時。添加(3R)-4,4,4-三氟-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁烷-脞(0.15克，0.50毫莫耳)(參閱實例93)，並將所形成之混合物在80°C下，於密封小玻璃瓶中加熱0.5小時，於此段期間內，反應混合物變成黃色溶液。將反應物加熱過夜。然後使反應物冷卻至室溫。將水(1克，60毫莫耳)與醋酸乙酯添加至混合物中。分離有機相，並以飽和NaHCO₃與飽和NaCl水溶液洗滌。接著使經洗滌之有機相脫水乾燥，及濃縮，獲得387毫克粗產物，為白色玻璃態物質/油。使粗產物以0-10% MeOH/DCM，0-1% NH₄OH層析，獲得0.13克經純化之產物，為白色固體(76%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.7 (1H, s); 8.5 (1H, s); 8.3 (1H, s); 7.4 (1H, d); 7.06.75 (1H, d); 5.82 (1H, m); 3.75 (1H, dd); 3.2 (1H, dd).
MS (M+H): 341.

將(3R)-4,4,4-三氟-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丁烷硫醯胺(0.038克, 0.00011莫耳)、氯丙酮(15微升, 0.00019莫耳)在乙醇(1毫升, 0.02莫耳)與1,2-二氯乙烷(1毫升, 0.01莫耳)中之懸浮液加熱至回流過夜。然後過濾此反應混合物, 以移除不溶性物質。使濾液溶於MeOH (1毫升)與DMF (1毫升)中, 並藉預備之HPLC, 在pH 10下純化, 以提供6毫克經純化之產物, 為無色玻璃態物質/油, 接著將其以MTBE/己烷研製, 並使其於40°C下乾燥過夜, 獲得5.2毫克經純化之產物, 為灰白色固體(13%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.11 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.42 (1H, s); 8.38 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.79 (1H, s); 6.65 (1H, d); 5.41 (1H, m); 4.15 (1H, dd); 3.75 (H, dd); 2.18 (3H, s). MS (M+H): 379.

實例A：活體外JAK激酶檢測

本文之化合物係根據下文Park等人, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104中所述之活體外檢測, 測試JAK標的之抑制活性。具有N-末端His標記之人類JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132)及Jak3 (a.a. 781-1124)催化功能部位, 係使用桿狀病毒表現於昆蟲細胞中, 並經純化。JAK1, JAK2或JAK3之催化活性係藉由度量經生物素化肽之磷醯化作用而進行檢測。經磷醯基化之肽係藉由均勻時間解析螢光(HTRF)偵測。化合物之 IC_{50} 係對各激酶, 在含有該酵素、ATP及500 nM肽於具有100 mM NaCl, 5 mM DTT及0.1毫克/毫升(0.01%) BSA之50 mM Tris (pH 7.8)緩衝劑中之反應物內度量。於反應物中之ATP濃度對Jak1為90 μM , 對Jak2為30 μM , 及對Jak3為3 μM 。反應係在室溫下進行1小時, 然後以20微升45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20在檢測緩衝液(Perkin Elmer, Boston, MA)中使其停止。對鎊標識抗體之結合係進行40分鐘, 且HTRF信號係在融合板讀取器(Perkin Elmer, Boston, MA)上度量。對任何上文所提及JAK標的具有 IC_{50} 為10 μM 或較

低之化合物，係被認為是活性的。

實例B：細胞檢測

一或多種本文之化合物係根據至少一種下述細胞檢測，測試對JAK標的之抑制活性。

將依賴細胞活素且因此是JAK/STAT訊息轉導以供生長之癌細胞系，於每井6000個細胞(96井板格式)下，覆蓋在RPMI 1640, 10% FBS及1毫微克/毫升適當細胞活素中。將化合物添加至DMSO/培養基(最後濃度0.2% DMSO)中之細胞內，並在37°C，5% CO₂下培養72小時。化合物對細胞存活力之作用係使用CellTiter-Glo發光細胞存活力檢測(Promega)，接著為TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA)定量進行評估。化合物之潛在標的外作用係使用具有相同檢測示值讀數之非JAK驅動之細胞系平行度量。具有IC₅₀為10μM或較低，且對JAK驅動之增生具有選擇性之化合物，係被認為是活性的。所有實驗係重複進行。

亦可使用上文細胞系，以檢視化合物對於JAK激酶或潛在下游受質譬如STAT蛋白質、Akt、Shp2或Erk之磷醯化之作用。此等實驗可以下述方式進行，在過夜細胞活素飢餓後，接著為與化合物之短暫預培養(2小時或較低)，及大約1小時或較低之細胞活素刺激。然後，自細胞萃取蛋白質，並藉由熟練此藝者所熟悉之技術分析，包括Western氏沾吸或ELISA，使用可在經磷醯基化與總蛋白質之間作區別之抗體。此等實驗可利用正常或癌細胞，以研究化合物對於腫瘤細胞存活生物學或對於炎性疾病介體之活性。例如，關於後者，可使用細胞活素，譬如IL-6、IL-12、IL-23或IFN，以刺激JAK活化作用，而造成STAT蛋白質之磷醯化作用，及潛在地造成蛋白質譬如IL-17之轉錄作用形態(藉由陣列或qPCR技術評估)或生產及/或分泌。化合物抑制此等細胞活素所媒介作用之能力，可使用對熟練此藝者所常用之技術度量。

本文之化合物亦可在經設計以評估其抵抗突變JAK (例如在髓樣

增生病症中所發現之JAK2V617F突變)之功效與活性之細胞模式中測試。此等實驗經常利用血液學家系之細胞活素依賴性細胞(例如BaF/3)，野生型或突變JAK激酶係以異位方式表現於其中(James, C.等人, *Nature* 434 : 1144-1148 ; Staerk, J.等人, *JBC* 280 : 41893-41899)。終點包括化合物對於細胞存活率，增生，及經磷醯基化之JAK、STAT、Akt或Erk蛋白質之作用。

本文之某些化合物已被或可被評估關於其抑制T-細胞增生之活性。譬如，檢測可被視為第二個細胞活素(意即JAK)驅動之增生檢測，以及免疫壓抑或免疫活化作用之抑制之過分簡化檢測。下述為此種實驗可如何進行之簡短概述。末梢血液單核細胞(PBMC)係使用Ficoll Hypaque分離方法，製自人類全血液試樣，而T-細胞(離份2000)可藉由淘出而得自PBMC。剛單離之人類T-細胞可被保持在培養基(RPMI 1640，經補充10%牛胎兒血清，100 U/毫升青黴素，100微克/毫升鏈黴素)中，在 2×10^6 個細胞/毫升之密度下，在37°C下，歷經高達2天。關於IL-2刺激之細胞增生分析，係首先將T-細胞以植物血球凝集素(PHA)，在最後濃度10微克/毫升下處理72小時。在以PBS洗滌一次後，將6000個細胞/井覆蓋於96-井板中，並以化合物於不同濃度下，在培養基中，於100 U/毫升人類IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene ; Rehovot, Israel)存在下處理。將板在37°C下培養72小時，並使用CellTiter-Glo發光試劑，按照製造者建議之擬案(Promega ; Madison, WI)評估增生指數。

實例C：活體內抗腫瘤功效

本文之化合物可在人類腫瘤異種移植物模式中，於免疫受到危害之老鼠中評估。例如，可使用INA-6漿細胞腫瘤細胞系之生瘤變種，以皮下方式接種SCID老鼠(Burger, R.等人, *Hematol J.* 2 : 42-53, 2001)。帶有腫瘤之動物可接著被隨機分成藥物或媒劑處理組，並可將不同劑量之化合物藉任何數目之常用途徑投予，包括口服、腹膜腔內或使用

可植入泵之連續灌注。腫瘤生長係隨著時間使用測徑器追蹤。再者，腫瘤試樣可在治療起始後之任何時間下採集，以供如上文所述(實例B)之分析，以評估化合物對於JAK活性與下游發出訊息途徑之作用。此外，化合物之選擇性可使用異種移植腫瘤模式評估，其係藉由其他已知激酶(例如Bcr-Abl)驅動，譬如K562腫瘤模式。

實例D：老鼠皮膚接觸遲發過敏性回應試驗

本文之化合物亦可經測試關於其在T-細胞驅動之老鼠遲發過敏性試驗模式中(抑制JAK標的)之功效。老鼠皮膚接觸遲發型過敏性(DTH)回應係被認為是臨床接觸性皮膚炎，及皮膚之其他T-淋巴細胞所媒介免疫病症譬如牛皮癬之有效模式(現代免疫, 1998年1月; 19 (1): 37-44)。老鼠DTH係擔負關於牛皮癬之多重特徵，包括免疫浸潤，伴隨增加炎性細胞活素，及角質細胞過度增生。再者，於臨床上有效治療牛皮癬之許多藥劑種類，亦為老鼠中DTH回應之有效抑制劑(藥劑作用, 1993年1月; 38 (1-2): 116-21)。

於第0與1天時，對Balb/c老鼠之經刮毛腹部以局部塗敷抗原2,4-二硝基氟基苯(DNFB)使其敏化。於第5天時，使用工程師之測微計度量耳朵厚度。記錄此項度量值，並作為基線使用。然後，將動物兩耳藉由局部塗敷DNFB，以總共20微升(10微升於內部耳翼，及10微升於外部耳翼)，在0.2%之濃度下激發。於激發後二十四至七十二小時，再一次度量耳朵。以待測化合物之治療係在整個敏化作用與激發期(第1至7天)或在激發之前及在整個激發期(通常為第4天下午至第7天)給予。待測化合物(於不同濃度中)之治療，係無論是以系統方式或局部方式(局部塗敷治療劑至耳朵)投予。待測化合物之功效，係與未使用該治療之狀況作比較，藉由降低耳朵腫脹而顯示。會造成降低20%或更多之化合物，係被認為是有效的。在一些實驗中，老鼠係被激發但未被敏化(負對照組)。

待測化合物之抑制作用(抑制JAK-STAT途徑之活化作用)可藉由免疫組織化學分析確認。JAK-STAT途徑之活化作用會造成功能性轉錄因子之形成與移位作用。再者，免疫細胞之流入量與增加之角質細胞增生，亦應在耳朵中提供獨特表現作用形態改變，其可經研究與定量。使已經福馬林固定且經石蠟包埋之耳朵切片(在DTH模式中，於激發期後採集)接受免疫組織化學分析，使用會專一性地與經磷醯基化之STAT3 交互作用之抗體(無性繁殖系58E12，細胞發出訊息技術)。在DTH模式中，將老鼠耳朵以待測化合物、媒劑或地塞米松(一種對牛皮癬臨床上有效之治療劑)處理，或未進行任何處理，以供比較。待測化合物與地塞米松可於定性地與定量地兩者上，產生類似轉錄改變，且待測化合物與地塞米松兩者可降低浸潤細胞之數目。待測化合物之系統性地與局部投藥兩者，可產生抑制作用，意即降低浸潤細胞之數目，及抑制轉錄改變。

實例E：活體內消炎活性

本文之化合物可以或已經在經設計以複製單一或複雜發炎回應之齧齒動物或非齧齒動物模式中評估。例如，關節炎之齧齒動物模式可用以評估以預防方式或治療方式服用之化合物之治療潛力。此等模式包括但不限於老鼠或大白鼠膠原引致之關節炎、大白鼠佐劑引致之關節炎及膠原抗體引致之關節炎。自身免疫疾病，包括但不限於多發性硬化、第I型糖尿病、葡萄膜視網膜炎、甲狀腺炎、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、氣道過敏性(氣喘)、狼瘡或結腸炎，亦可用以評估本文化合物之治療潛力。此等模式係在研究團體中經良好建立，且為熟練此藝者所熟悉(免疫學上之現行擬案，第3卷，Coligan, J.E.等人，Wiley出版社；分子生物學方法：第225卷，發炎擬案，Winyard, P.G.與Willoughby, D.A., Humana出版社，2003)。

除了本文中所述者之外，本發明之各種修正，自前文說明，將為

熟諳此藝者所顯而易見。此種修正亦意欲落在隨文所附請求項之範圍內。於本申請案中所引述之各參考資料，係以其全文併於本文供參考。

I630207

發明摘要

※ 申請案號：105120803(由103136068分割)

※ 申請日：095/12/12

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

作為傑納斯激酶(JANUS KINASE)抑制劑之經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]吡啶及吡咯并[2,3-b]嘧啶

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-b]PYRIDINES
AND PYRROLO[2,3-b]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE
INHIBITORS

【中文】

本發明係提供經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]吡啶類與經雜芳基取代之吡咯并[2,3-b]嘧啶類，其會調制傑納斯(Janus)激酶之活性，且可用於治療與傑納斯激酶之活性有關聯之疾病，包括例如免疫相關疾病、皮膚病症、髓樣增生病症、癌症及其他疾病。

【英文】

The present invention provides heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines and heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines that modulate the activity of Janus kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of Janus kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.

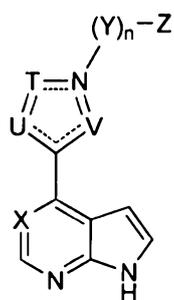
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種化合物之用途，該化合物為3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈或其藥學上可接受之鹽，其係用於製備治療與JAK-有關聯之疾病的藥劑，其中該疾病為蕈狀黴菌病、鼻炎、竇炎、氣喘或慢性阻塞肺病。
2. 如請求項1之用途，其中該化合物為(R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈或其藥學上可接受之鹽。
3. 如請求項2之用途，其中該與JAK-有關聯之疾病為蕈狀黴菌病。
4. 如請求項2之用途，其中該與JAK-有關聯之疾病為鼻炎。
5. 如請求項2之用途，其中該與JAK-有關聯之疾病為竇炎。
6. 如請求項2之用途，其中該與JAK-有關聯之疾病為氣喘。
7. 如請求項2之用途，其中該與JAK-有關聯之疾病為慢性阻塞肺病。