200836724

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96135178

※ 申請日期：96.9.20

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/437 (2006.01)
C07D471/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：（中文/英文）

彼得 約漢 吉第絲

GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址：（中文/英文）

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE, GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, ENGLAND

國　籍：（中文/英文）

英國　U.K.

三、發明人：（共 12 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 保羅　巴姆波羅夫
BAMBOROUGH, PAUL

2. 麥可　大衛　巴克
BARKER, MICHAEL DAVID

3. 沙伯斯坦　安左　坎伯斯
CAMPOS, SEBASTIEN ANDRE

4. 理察　彼得　查爾斯　庫辛斯
COUSINS, RICHARD PETER CHARLES

5. 保羅　法爾德
FAULDER, PAUL

6. 海勒　哈博思
HOBBS, HEATHER

7. 鄧肯　史都華　赫姆斯
HOLMES, DUNCAN STUART

8. 麥克　約翰　強斯頓
JOHNSTON, MICHAEL JOHN

9. 約翰　立朵
LIDDLE, JOHN

10. 傑瑞米　約翰　裴恩
PAYNE, JEREMY JOHN

11. 約翰　馬丁　普立雀德
PRITCHARD, JOHN MARTIN

12. 卡洛琳　懷特沃斯
WHITWORTH, CAROLINE

國　籍：（中文/英文）

1. 英國　U.K.
2. 英國　U.K.
3. 法國　FRANCE
4. 英國　U.K.
5. 英國　U.K.
6. 英國　U.K.
7. 英國　U.K.
8. 英國　U.K.
9. 英國　U.K.
10. 英國　U.K.
11. 英國　U.K.
12. 英國　U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2006年09月22日；0618776.9

2. 英國；2007年03月01日；0704012.4

3. 英國；2007年09月04日；0717170.5

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關特定係為激酶活性抑制劑之新穎化合物。更具體言之，該等化合物係為IKK2抑制劑。係為IKK2抑制劑之化合物可用於治療與不當之IKK2(亦稱為IKKβ)活性有關之病症，尤其是治療及預防由IKK2機制介導之病症，包括發炎性及組織修補病症。該等病症包括類風濕性關節炎、COPD(慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎。

【先前技術】

有一個重要的酶大家族係為蛋白質激酶家族。目前，約有500種不同之已知蛋白質激酶。然而，人類基因組中有三至四個百分比係用以形成蛋白質激酶之編碼，故人體內有數仟種不同且個別之激酶。蛋白質激酶藉著將ATP-Mg^{2+}複體之γ-磷酸酯轉移至胺基酸側鏈，而催化各種蛋白質之胺基酸側鏈的磷酸化。此等酶控制細胞內之大部分訊息傳遞過程，因而經由蛋白質中絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸殘基之羥基的可逆磷酸化來支配細胞功能、生長、分化及破壞(凋亡)。研究顯示蛋白質激酶係為許多細胞功能之關鍵調節劑，包括訊息轉導、轉錄調節、細胞活動力及細胞分裂。亦顯示有數個致癌基因編碼蛋白質激酶，表示激酶於癌症形成中扮演重要角色。此等過程經常係藉由複雜而彼此關係密切之路徑成功地調節，其中每一種酶本身會由一或多種激酶調節。因此，異常或不當之蛋白質激酶活性可助長與該種異常激酶活性有關之病態。因為其生理關聯

性、多樣性及普遍存在性，蛋白質激酶已成為生化及醫學研究中最重要且受到廣泛研究之酶家族中之一。

酶之蛋白質激酶家族一般係基於其磷酸化之胺基殘基分成兩個主要之亞家族：蛋白質酪胺酸激酶及蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶。絲胺酸/蘇胺酸激酶(PSTK)係包括環狀AMP-及環狀GMP-依賴性蛋白質激酶、鈣及磷脂質依賴性蛋白質激酶、鈣-及攜鈣素-依賴性蛋白質激酶、酪蛋白激酶、細胞分裂週期蛋白質激酶等。此等激酶通常屬於細胞質或與細胞之特定部分結合(可能藉由錨定蛋白)。異常蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶活性涉及或被懷疑涉及多種病理學，諸如類風濕性關節炎、牛皮癬、敗血性休克、骨質流失、多種癌症及其他增殖性疾病。是故，絲胺酸/蘇胺酸激酶及其所參與之訊息轉導路徑係為藥物設計之重要目標。酪胺酸激酶將酪胺酸殘基磷酸化。酪胺酸激酶在細胞調節中扮演同等重要之角色。此等激酶包括數種供諸如生長因子及激素使用之分子使用的受體，包括表皮生長因子受體、胰島素受體、血小板衍生生長因子受體等。研究顯示許多酪胺酸激酶係為跨膜蛋白質，其受體功能部位位於細胞外側，而其激酶功能部位則位於內側。亦有許多用以確認酪胺酸激酶之調節劑的研究正在進行中。

核因子$_K$B (NF-$_K$B)係表示一種由Rel/NF-$_K$B家族多肽之各種組合所構成的密切相關二聚轉錄因子複體。該家族係由哺乳類體內之五種個別基因產物RelA(p65)、NF-$_K$B1(p50/p105)、NF-$_K$B2(p52/p100)、c-Rel及RelB組成，該等

產物皆可形成異種-或同種-二聚體。此等蛋白質共同擁有高度同質性之300個胺基酸"Rel同質性區域"，此區域含有DNA結合及二聚化功能部位。該NF_KB在接近Rel同質性區域C端處亦帶有核定位序列，此對$NF-_KB$自細胞質傳送至細胞核極為重要。此外，p65及cRel於其C-端具有強效反式激活功能部位。

$NF-_KB$之活性係藉由其與起始劑I_KB家族蛋白質之成員的相互作用來加以調節。此種相互作用有效地阻斷$NF-_KB$蛋白質上之核定位序列，而防止該二聚體移動至細胞核。各式各樣之刺激經由似為多重訊息轉導路徑活化$NF-_KB$。包括的有細菌產物(LPS)、某些病毒(HIV-1、HTLV-1)、發炎細胞活素(TNFα、IL-1)、環境及氧化應力及DNA損壞劑。然而，所有刺激所共有的顯然係為I_KB之磷酸化及後續降解。例如I_KBα及β係於兩個N-端絲胺酸被最近鑑定出來之I_KB激酶(IKK-α及IKK-β)所磷酸化，而帶有類I_KB C-端區之$NF-_KB2$係於N及C-端絲胺酸被IKK-α磷酸化。IKK-β亦稱為IKK2，現在廣泛接受其係NF_KB因應促發炎刺激而快速活化所必要。IKK2係為絲胺酸/蘇胺酸激酶之實例。定點突變研究顯示此等磷酸化對於$NF-_KB$之後續活化極為重要，因為一旦被磷酸化，則該蛋白質即被旗幟化以經由泛素-蛋白水解酶路徑降解。自I_KB釋出後，活性$NF-_KB$複體可轉運至細胞核，在此以選擇性方式結合至較佳基因-專一性增強子序列。由$NF-_KB$所調節之基因包括多種細胞活素及向化性激動素、細胞黏附分子、急性期蛋白、免疫調節蛋

白、花生酸衍生物代謝酶及抗凋亡基因。

眾所周知地，NF-$_K$B於大量促發炎介體(包括細胞活素，諸如TNF、IL-1β、IL-6及IL-8，細胞黏附分子，諸如ICAM及VCAM，及誘導型一氧化氮合成酶(iNOS))之經調節表現中扮演關鍵角色。該等介體於發炎部位參與白血球之募集，若為iNOS，則可能在某些發炎及自體免疫疾病中導致器官損壞。

NF-$_K$B於發炎性疾病中之重要性因為顯示出NF-$_K$B被活化之氣管發炎(包括氣喘)的研究而進一步加強。此種活化可能構成此等病症特有之細胞活素生產增加及白血球浸潤的基礎。此外，已知吸入類固醇降低氣管之過度反應且抑制氣喘氣管之發炎反應。就最近對NF-$_K$B之糖皮質激素抑制的發現而言，可推激此等效果係經由NF-$_K$B之抑制而介導。

NF-$_K$B於發炎性疾病中之角色的進一步證據來自類風濕性滑膜之研究。雖然NF-$_K$B一般以非活性細胞質複體之形式存在，但最近之免疫組織化學研究顯示NF-$_K$B係存在於細胞核(因此為活性)中，包含類風濕性滑膜。此外，NF-$_K$B在人類滑膜細胞中顯然因應TNF-α或IL-1β之刺激而被活化。該種分布可能為此種組織特有之細胞活素及花生酸衍生物製造增多的基礎機制。*參見*Roshak, A. K等人，*J. Biol. Chem.*, 271, 31496-31501 (1996)。類風濕性關節炎患者之滑膜細胞已顯示IKK-β之表現，而基因傳送研究證實IKK-β於此等細胞中對受刺激發炎介體製造的重要地

位。參見Aupperele, K. R.等人，*J. Immunology,* 1999, 163：427-433 and Aupperle, K. R等人，*J. Immunology,* 2001, 166：2705-11。最近，顯示關節內投予野生型IKK-β腺病毒結構會導致大鼠腳掌腫脹，而關節內投予顯性-陰性IKKβ則抑制由佐劑誘發之關節炎。參見Tak, P. P.等人，*Arthritis and Rheumatism,* 2001, 44：1897-1907。

該NF-$_K$B/Rel及I$_K$B蛋白質似亦於腫瘤形成及轉移中扮演關鍵角色。家族成員因為過度表現、基因增殖、基因重排或轉位而與體外及體內細胞轉化有關。此外，特定人類淋巴腫瘤中有20至25%可見到編碼此等蛋白質之基因的重排及/或增殖。另外，NF-$_K$B被致癌基因ras(人類腫瘤中最常見之缺陷)所活化，而NF-$_K$B活化之阻斷抑制ras介導之細胞轉化。此外，據報導，NF-$_K$B凋亡之調節中的角色係強化此種轉錄因子於腫瘤細胞增殖之調節中的角色。TNF、游離輻射及DNA損壞劑顯然皆活化NF-$_K$B，接著又導致數種抗凋亡蛋白質之表現升高。相反地，NF-$_K$B之抑制顯然藉此等藥劑在數種腫瘤細胞類型中增強凋亡。因為此亦表示腫瘤細胞對抗化療之主要機制，故NF-$_K$B活化之抑制劑可為作為單一藥劑或輔助療劑之化療劑。最近之報導顯示NF-$_K$B作為骨細胞分化之抑制劑及作為細胞活素-所誘發之肌肉消瘦的調節劑(Guttridge, D. C.等人，*Science,* 2000, 289：2363-2365)進一步支持NF$_K$B抑制劑作為新穎癌症療劑的潛在可能。

數種NF-$_K$B及IKK抑制劑係描述於Wahl, C.等人，*J. Clin.*

Invest. 101(5), 1163-1174 (1998)；Sullivan, R. W.等人，*J. Med. Chem.*, 41, 413-419 (1998)；Pierce, J. W.等人，*J. BioI. Chem.* 272, 21096-21103 (1997)；及Coish, P. D. G.等人，*Expert Opin. Ther. Patents,* 2006, vol 16(1) 1-12。

已知海洋天然產物海美氏辛(hymenialdisine)抑制$NF\text{-}_KB$。參見Roshak, A.等人，*JPET,* 283, 955-961 (1997)；及Breton, J. J.及Chabot-Fletcher, M. C., *JPET,* 282, 459-466 (1997)。

已嘗試製備抑制IKK2活性之化合物，多種該等化合物已揭示於技術界。然而，就該等由IKK2介導之病理反應而言，仍需要可用於治療各種病症之IKK2抑制劑。

本發明者已發現新穎化合物，其係為激酶活性(尤其是IKK2活性)之抑制劑。係為IKK2抑制劑之化合物可用於治療與不當之激酶活性(尤其是不當之IKK2活性)有關之病症，例如用於治療及預防由IKK2機制介導之病症。該等病症包括發炎性及組織修補病症(包括類風濕性關節炎、發炎性腸疾、COPD (慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎)、纖維化疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、皮膚病(包括牛皮癬、異位性皮膚炎及紫外線輻射(UV)-誘發之皮膚損傷)、自體免疫疾病(包括薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織及器官排斥)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、癌症(包括霍杰金氏症(Hodgkins disease))、惡質症、

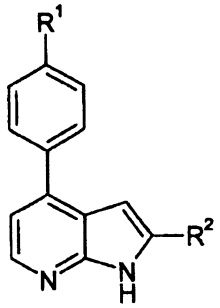
與感染及特定病毒感染有關之發炎(包括後天免疫不全症候群(AIDS))、成人呼吸困難症候群及毛細管擴張失調。

於一具體實施態樣中，化合物對於IKK2顯示優於其他激酶的選擇性。

於一具體實施態樣中，化合物因其藥物動力學特性而特別適於發展作為藥物。例如，經口投藥之化合物顯示良好之經口生物可利用性。

【發明內容】

本發明有關特定之新穎化合物。詳言之，本發明有關式(I)之化合物：



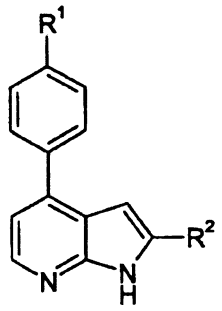
(I)

其中R^1及R^2係如下文所定義，及其鹽。

本發明化合物係為IKK2活性之抑制劑。係為IKK2抑制劑之化合物可用於治療與不當之IKK2 (亦稱為IKKβ)活性有關之病症，諸如類風濕性關節炎、COPD (慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎(包括季節性鼻炎、過敏性鼻炎及血管舒縮性鼻炎)。是故，本發明另外有關包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。本發明亦另有關使用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其醫

藥上可接受之鹽的醫藥組合物抑制IKK2活性及治療與其有關之病症的方法。

於一具體實施態樣中，本發明有關式(I)之化合物：



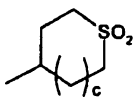
(I)

其中

R^1係為$-SO_2NR^3R^4$或$-NR^5SO_2CH_3$；

R^2係為$-CHR^6R^7$、$-CF_3$或$-C(CH_3)_3$；

R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、視情況經羥基取代之C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係視情況經羥基或$-NH_2$取代)、$-(CH_2)_bNR^8R^9$、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基，或



，或

R^3及R^4鍵合以形成視情況經$-NH_2$取代之吡咯啶基或六氫吡啶基；

R^5係為氫或甲基；

R^6係為氫且R^7係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選

自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、$-COC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_e$苯基及噻吩基，

R^6及R^7各為氟，

R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基，或

R^6及R^7係鍵合以形成視情況經甲基取代之C_{3-6}環烷基；

R^8係為氫；

R^9係為氫、C_{1-6}烷基或$-CO_2C_{1-6}$烷基；

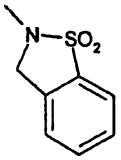
R^{10}係為氫、視情況經$-(CH_2)_fCO_2R^{15}$取代之苯基或視情況經一或兩個獨立選自氯及C_{1-6}烷基之取代基所取代的吡啶基；

R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、$-(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、$-(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_j$苯基、$-(CH_2)_k$吡啶基或$-(CH_2)_m$雜環基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代，

R^{11}係為C_{1-6}烷基且R^{12}係為C_{1-6}烷基或$-SO_2$苯基，

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成視情況含有另一個氮之6-員雜環基，其中該雜環基係視情況經$-CO_2C_{1-6}$烷基或六氫吡啶基所取代，或

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成



R^{13}係為氫且R^{14}係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH2)_nOR^{18}$、$-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$、$-(CH_2)_qCO_2R^{21}$、$-(CH_2)_rSO_2NH_2$、C_{3-6}環

烷基或視情況經氯或-OC_{1-6}烷基所取代之苯基，

R^{13}及R^{14}各係獨立地為C_{1-6}烷基，或

R^{13}及R^{14}係鍵合以形成吡咯啶基；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}及R^{21}各係獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

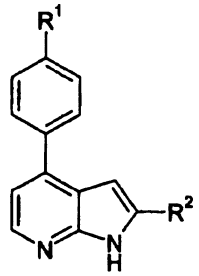
a、d、e、f、i、j、k及m各係獨立地為選自0至4之整數；

b、g、h、n、p、q及r各係獨立地為選自1至4之整數；且

c為0或1；

及其鹽(以下稱為"本發明化合物")。

本發明另一具體實施態樣中，本發明有關式(IA)之化合物：



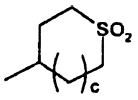
(IA)

其中

R^1係為-$SO_2NR^3R^4$或-$NR^5SO_2CH_3$；

R^2係為-CHR^6R^7、-CF_3或-$C(CH_3)_3$；

R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、視情況經羥基取代之C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係視情況經羥基或-NH_2取代)、-$(CH_2)_bNR^8R^9$、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基，或



，或

R^3及R^4鍵合以形成視情況經-NH_2取代之吡咯啶基或六氫吡啶基；

R^5係為氫或甲基；

R^6係為氫且R^7係為氫、甲基、-$(CH_2)_dOR^{10}$、-$NR^{11}R^{12}$、-CO_2C_{1-6}烷基、-$CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、-COC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_e$苯基及噻吩基，

R^6及R^7各為氟，

R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基，或

R^6及R^7係鍵合以形成C_{3-6}環烷基；

R^8係為氫；

R^9係為氫、C_{1-6}烷基或-CO_2C_{1-6}烷基；

R^{10}係為氫、視情況經-$(CH_2)_fCO_2R^{15}$取代之苯基或視情況經一或兩個獨立選自氯及C_{1-6}烷基之取代基所取代的吡啶基；

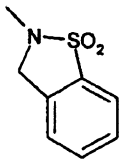
R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、-$(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、-$(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、-$(CH_2)_j$苯基、-$(CH_2)_k$吡啶基或-$(CH_2)_m$雜環基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代，

R^{11}係為C_{1-6}烷基且R^{12}係為C_{1-6}烷基或-SO_2苯基，

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成視情況含有另一個氮之6-員雜環

基，其中該雜環基係視情況經-CO_2C_{1-6}烷基或六氫吡啶基所取代，或

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成



R^{13}係為氫且R^{14}係為氫、C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_nOR^{18}$、-$(CH_2)_pNR_{19}R_{20}$、-$(CH_2)_qCO_2R^{21}$、-$(CH_2)_rSO_2NH_2$、C_{3-6}環烷基或視情況經氯或-OC_{1-6}烷基所取代之苯基，

R^{13}及R^{14}各係獨立地為C_{1-6}烷基，或

R^{13}及R^{14}係鍵合以形成吡咯啶基；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}及R^{21}各係獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

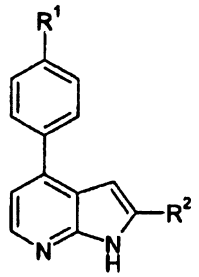
a、d、e、f、i、j、k及m各係獨立地為選自0至4之整數；

b、g、h、n、p、q及r各係獨立地為選自1至4之整數；且

c為0或1；

及其鹽。

另一具體實施態樣中，本發明有關式(IB)之化合物：



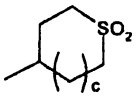
(IB)

其中

R^1係為$-SO_2NR^3R^4$或$-NR^5SO_2CH_3$；

R^2 係為$-CHR^6R^7$、$-CF_3$或$-C(CH_3)_3$；

R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、經羥基取代之C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係經羥基或$-NH_2$所取代)、$-(CH_2)_bNR^8R^9$、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基，或



，或

R^3及R^4鍵合以形成吡咯啶基；

R^5係為氫或甲基；

R^6係為氫且R^7係為氫、甲基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、$-COC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_e$苯基及噻吩基，

R^6及R^7各為氟，或

R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基；

R^8係為氫；

R^9係為氫、C_{1-6}烷基或$-CO_2C_{1-6}$烷基；

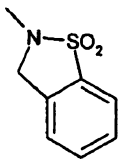
R^{10}係為氫、視情況經$-(CH_2)_fCO_2R^{15}$取代之苯基或視情況經一或兩個獨立選自氯及C_{1-6}烷基之取代基所取代的吡啶基；

R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、$-(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、$-(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_j$苯基、$-(CH_2)_k$吡啶基或$-(CH_2)_m$雜環基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代，

R^{11}係為C_{1-6}烷基且R^{12}係為C_{1-6}烷基或$-SO_2$苯基，

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成視情況含有另一個氮之6-員雜環基，其中該雜環基係視情況經$-CO_2C_{1-6}$烷基或六氫吡啶基所取代，或

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成



R^{13}係為氫且R^{14}係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_nOR^{18}$、$-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$、$-(CH_2)_qCO_2R^{21}$、$-(CH_2)_rSO_2NH_2$、C_{3-6}環烷基或視情況經氯或$-OC_{1-6}$烷基所取代之苯基，

R^{13}及R^{14}各係獨立地為C_{1-6}烷基，或

R^{13}及R^{14}係鍵合以形成吡咯啶基；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}及R^{21}各係獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

a、d、e、f、i、j、k及m各係獨立地為選自0至4之整數；

b、g、h、n、p、q及r各係獨立地為選自1至4之整數；且

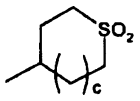
c為0或1；

及其鹽。

於一具體實施態樣中，R^1係為$-SO_2NR^3R^4$，另一具體實施態樣中，R^1係為$-NR^5SO_2CH_3$。

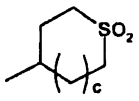
於一具體實施態樣中，R^2為$-CHR^6R^7$。本發明另一具體實施態樣中，R^2係為$-CF_3$。另一具體實施態樣中，R^2係為$-C(CH_3)_3$。

於一具體實施態樣中，R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、經羥基取代之C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係經羥基或$-NH_2$所取代)、$-(CH_2)_bNR^8R^9$、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基或



，或

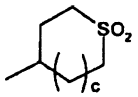
R^3及R^4係鍵合以形成吡咯啶基。本發明另一具體實施態樣中，R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、經羥基取代之C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係經羥基或$-NH_2$所取代)、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基，或



，或

R^3及R^4鍵合以形成吡咯啶基。本發明另一具體實施態樣

中，R^3係為氫且R^4係為



。本發明另一具體實施態樣中，R^3係為氫且R^4係為經羥基取代之C_{1-6}烷基，例如2-羥基乙基。另一具體實施態樣中，R^3係為氫且R^4係為$-(CH_2)_bNR^8R^9$，例如2-胺基乙基。

於一具體實施態樣中，R^5係為氫。另一具體實施態樣中，R^5係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為氫、甲基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、$-COC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_e$苯基及噻吩基，R^6及R^7各為氟，R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基或R^6及R^7係鍵合以形成C_{3-6}環烷基。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為氫、甲基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、$-COC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_e$苯基及噻吩基，R^6及R^7各為氟或R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為氫、甲基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}

烷基、-COC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_e$苯基及噻吩基，R^6及R^7各為氟或R^6係為甲基且R^7係為甲基。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為氫、-CO_2C_{1-6}烷基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、-COC_{1-6}烷基、-$(CH_2)_e$苯基及噻吩基。本發明另一具體實施態樣中，R^6及R^7各為氟。本發明另一具體實施態樣中，R^6及R^7各係為甲基。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為-$NR^{11}R^{12}$。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為C_{1-6}烷基。本發明另一具體實施態樣中，R^6係為氫且R^7係為甲基。另一具體實施態樣中，R^6及R^7係鍵合以形成C_{3-6}環烷基，例如環丙基或環丁基，諸如環丙基。

於一具體實施態樣中，R^8係為氫。

於一具體實施態樣中，R^9係為氫。

於一具體實施態樣中，R^{10}係為視情況經一或兩個獨立選自氯及C_{1-6}烷基之取代基所取代的吡啶基。

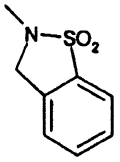
於一具體實施態樣中，R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、-$(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、-$(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、-$(CH_2)_j$苯基、-$(CH_2)_k$吡啶基或-$(CH_2)_m$雜環基，例如-$(CH_2)_m$六氫吡啶基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代，

R^{11}係為C_{1-6}烷基且R^{12}係為C_{1-6}烷基或-SO_2苯基，

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成視情況含有另一個氮之6-員雜環基，其中該雜環基係視情況經-CO_2C_{1-6}烷基或六氫吡啶基

所取代，或

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成



。本發明另一具體實施態樣中，R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、$-(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、$-(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_j$苯基、$-(CH_2)_k$吡啶基或$-(CH_2)_m$雜環基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代。另一具體實施態樣中，R^{11}及R^{12}各係獨立地為C_{1-6}烷基，例如R^{11}及R^{12}各係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^{13}係為氫且R^{14}係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_nOR^{18}$、$-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$、$-(CH_2)_qCO_2R^{21}$、$-(CH_2)_rSO_2NH_2$、C_{3-6}環烷基或視情況經氯或$-OC_{1-6}$烷基所取代之苯基。

於一具體實施態樣中，R^{15}係為氫。另一具體實施態樣中，R^{15}係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^{16}係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^{17}係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^{18}係為氫。另一具體實施態樣中，R^{18}係為甲基。

於一具體實施態樣中，R^{19}係為氫。

於一具體實施態樣中，R^{20}係為氫。

於一具體實施態樣中，R^{21}係為氫。

於一具體實施態樣中，a係為0。另一具體實施態樣中，a係為1。

於一具體實施態樣中，b係為2。

於一具體實施態樣中，c係為0。另一具體實施態樣中，c係為1。

於一具體實施態樣中，d係為0。本發明另一具體實施態樣中，d係為2。再另一具體實施態樣中，d係為3。

於一具體實施態樣中，e係為1。

於一具體實施態樣中，f係為0。另一具體實施態樣中，f係為1。

於一具體實施態樣中，g係為2。

於一具體實施態樣中，h係為2。

於一具體實施態樣中，i係為1。

於一具體實施態樣中，j係為1。

於一具體實施態樣中，k係為0。另一具體實施態樣中，k係為1。

於一具體實施態樣中，m係為0。

於一具體實施態樣中，n係為3。另一具體實施態樣中，n係為4。

於一具體實施態樣中，p係為2。

於一具體實施態樣中，q係為1。

於一具體實施態樣中，r係為3。

應瞭解本發明涵蓋前述取代基之所有組合。

於一具體實施態樣中，本發明有關式(I)之化合物

其中

R^1係為$-SO_2NR^3R^4$；

R^2係為$-CHR^6R^7$；

R^3係為氫且R^4係為經羥基取代之C_{1-6}烷基或$-(CH_2)_bNR^8R^9$；

R^6係為氫且R^7係為C_{1-6}烷基，或

R^6及R^7係鍵合以形成C_{3-6}環烷基；

R^8係為氫；

R^9係為氫；且

b係為2；

及其鹽。

本發明化合物包括實施例1至260之化合物及其鹽。

於一具體實施態樣中，本發明化合物係為：

2-[4-(4-{[(2-胺基乙基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醯胺；

2-[4-(4-{[(3-胺基丙基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醯胺；

{3-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]丙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯；

{2-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(羥基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(3-羥基丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

4-基]苯磺醯胺；

[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸1,1-二甲基乙酯；

[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸1,1-二甲基乙基酯；

2-(苯基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-甲基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇；

(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯；

{4-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酸1,1-二甲基乙酯；

{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酸1,1-二甲基乙酯；

2-(二氟甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N,N-二甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N,N-二甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)甲磺醯胺；

N-環己基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3-氯苯基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-[3-(甲氧基)苯基]-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3-羥基丙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(4-羥基丁基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-[3-(甲氧基)丙基]-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-[3-(胺基磺醯基)丙基]-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-[(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯基]甘胺酸；

N-(2-胺基乙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N,N-二甲基-N'-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1,2-乙二胺；

1'-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1,4'-聯六氫吡啶；

N-乙基-N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1-丙胺；

1-甲基-N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-4-六氫吡啶胺；

(苯基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺；

N-{2-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙基}乙醯胺；

(環己基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺；

(環丙基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺；

(3-吡啶基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺；

4-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯；

{3-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)氧基]苯基}乙酸；

{4-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)氧基]苯基}乙酸甲酯；

2-[(3-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-[(4-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)氧基]苯甲酸甲酯；

2-[(苯基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-甲基-N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)苯磺醯胺；

2-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫-1,2-苯并異噻唑1,1-二氧化物；

2-{[2-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-{[2-(苯基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

1-[5-甲基-1-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酮；

1-[3-甲基-1-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酮；

2-[(3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-[(5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-{[3-(2-噻吩基)-1H-吡唑-1-基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-(1H-吡唑-1-基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1H-吡咯-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-{[(5-氯-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-{[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-{[(2-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-{[(2,6-二甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

2-[(2-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

2-甲基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺(鏡像異構物1)；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺(鏡像異構物2)；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

2-(1-甲基乙基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

2-乙基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

2-[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-N-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺；

2-[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-N-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1H-四唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2H-四唑-2-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1-丁醇；

4-[(3-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-丙炔-1-基)氧基]苯甲酸；

N-[(2S)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-4-六氫吡啶基苯磺醯胺；

N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

基)苯磺醯胺；

N-[(2R)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(3-羥基丙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-[(1S,2S)-2-羥基環己基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙醇；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺；

2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙醇；

N-[4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-甲基-N-[4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-N-甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺；

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

2-基}甲胺；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-甲基-N-[4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺；

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

2-(1,1-二甲基乙基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1-甲基乙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺；

N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

2-基}甲基)-3-吡啶胺；

N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-4-六氫吡啶基苯磺醯胺；

1-({4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)-4-六氫吡啶胺；

1-({4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)-4-六氫吡啶胺；

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-4-六氫吡啶基苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺；

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺；

4-(2-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺；

4-(2-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

2-環丁基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

4-(2-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)

苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

2-環丙基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-4-六氫吡啶基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-環己基-N-甲基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-N-甲基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-環己基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-環戊基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(4-羥基環己基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1-甲基乙基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1,1-二甲基乙基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-丁基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N,N-二甲基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-甲基-4-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-N-甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-羥基乙基)-N-甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-環己基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-環戊基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯

胺；

N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-環己基-N-甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(1-甲基乙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二甲基乙基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-丁基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-環己基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-甲基苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環己基]苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1-甲基乙基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二甲基乙基)苯磺醯胺；

N-丁基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯磺醯胺；

N-(4-羥基環己基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N,N-二甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)苯磺醯胺；

N-環己基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-環戊基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(4羥基環己基)苯磺醯胺；

N-環戊基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-甲基苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-甲基苯磺醯胺；

N-(3-胺基丙基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-4-六氫吡啶基苯磺醯胺；

N-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

2-{[(5-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；.

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯；

[2-({[4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯；

或其鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：

[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸1,1-二甲基乙酯；

1,1-二甲基乙基[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸酯；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3噻吩基)苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；或

其鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺；

4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-N-[(3R)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺；

或其鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺；或其鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺；或其鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺。

另一具體實施態樣中，本發明化合物係為：N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺鹽酸鹽。

術語及定義

"**烷基**"係表示具有特定數目之成員原子之飽和烴鏈。例如，C_{1-6}烷基係表示具有1至6個成員原子(例如1至4個成員)之烷基。烷基可視情況經一或多個本發明所定義之取代基所取代。烷基可為直鏈或分支鏈。代表性分支鏈烷基具有一、二或三個分支。烷基係包括甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)、丁基(正丁基、異丁基及第三丁基)、戊基(正戊基、異戊基及新戊基)及己基。於一具體實施態樣中，烷基係為甲基。另一具體實施態樣中，烷基係為乙基。

"**環烷基**"係表示具有特定數目之成員原子的飽和烴環。環烷基係為單環性環系統。例如，C_{3-6}環烷基係表示具有3至6個成員原子之環烷基。於一具體實施態樣中，該環烷

基具有3或4個成員原子。另一具體實施態樣中，該環烷基具有5或6個成員原子。環烷基可視情況經一或多個本發明所定義之取代基所取代。應瞭解該取代基可位於環上之任一位置，包括對分子之其餘部分的連接點之碳原子。環烷基係包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。於一具體實施態樣中，環烷基係為環丙基。

"**鏡像異構上增濃之**"係表示鏡像異構過量係大於零之產物。例如，鏡像異構上增濃係表示鏡像異構過量係大於50% ee、大於75% ee及大於90% ee之產物。

"**鏡像異構過量**"或"**ee**"一種鏡像異構物以百分比表示時高於另一者之過量。結果，因為兩種鏡像異構物係等量存在於外消旋混合物中，故鏡像異構過量係為零(0% ee)。然而，若一種鏡像異構物增濃使其構成產物之95%，則鏡像異構過量係為90% ee(增濃之鏡像異構物的量95%減去另一種鏡像異構物的量5%)。

"**鏡像異構上純的**"係表示鏡像異構過量係為99% ee或更大之產物。

"**半衰期**"(或"半衰期等")係表示於體外或體內將一半量之物質轉化成另一種化學上不同之種類所需的時間。

"**雜芳基**"除非另有定義，否則係表示含有1至4個雜原子作為環中成員原子之芳族環。含有多於一個雜原子之雜芳基可含有相異雜原子。雜芳基可視情況經一或多個本發明所定義之取代基所取代。雜芳基係為單環性環系統或為稠合雙環性環系統。單環性雜芳基環具有5或6個成員原子。

雙環性雜芳基環具有7至11個成員原子。雙環性雜芳基環包括其中苯基與單環性雜環基環連接形成稠合雙環性環系統之環及其中單環性雜芳基環與單環性環烷基、環烯基、雜環基或雜芳基環連接形成稠合雙環性環系統之環。雜芳基係包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、呋咱基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、喋啶基、噌啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、呋喃并吡啶基及萘啶基。例如，具有1至4個氮原子之5-員雜芳基係包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基(包括1,2,3-三唑基及1,2,4-三唑基)及四唑基。

"**雜原子**"係表示氮、硫或氧原子。

"**雜環基**"除非另有定義，否則係表示含有1至4個雜原子作為環中之成員原子的飽和或不飽和環。然而，雜環基環非芳族性。含有多於一個雜原子之雜環基可含有相異雜原子。雜環基可視情況經一或多個本發明所定義之取代基所取代。雜環基係為具有4至7個成員原子之單環性環系統。特定具體實施態樣中，雜環基係飽和。其他具體實施態樣中，雜環基不飽和但非芳族性。雜環基係包括吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、哌喃基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫噻吩基，吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、六

氫吡啶基、高六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫雜嗎啉基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫戊環基、1,3-氧硫己環基、1,3-二硫己環基及氮呾基。於一具體實施態樣中，雜環基係為六氫吡啶基。另一具體實施態樣中，雜環基係為六氫吡嗪基。

"**成員原子**"係表示形成鏈或環之原子或原子等。當鏈中及環內存有多於一個成員原子時，每個成員原子各共價鍵結於該鏈或環中之相鄰成員原子。構成鏈上或環上之取代基的原子不為該鏈或環之成員原子。

"**視情況經取代**"係表示一基團(諸如雜環基)可未經取代或經一或多個本發明所定義之取代基所取代。

"**經取代**"使用於一基團時係表示連接於基團之成員原子的氫原子被置換。應瞭解術語"經取代"係包括之絕對條件為該取代係符合經取代原子及取代基之容許價數且該取代基產生安定之化合物(即不會經由重排、環化或消去而自發地進行轉變的化合物)。特定具體實施態樣中，單一原子可經多於一個取代基取代，只要該取代符合該原子之容許價數。適當之取代基係本發明針對各個經取代或視情況經取代之基團所定義。

"**醫藥上可接受**"係表示該等化合物、材料、組合物及劑型在合理之醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸，而不會有過度毒性、刺激性或其他問題或併發症，具有合理之效益/風險比。

使用於本發明時，此等方法、流程圖及實施例中所使用

之符號及習慣係與當代科學文獻所使用者一致，例如，*Journal* of *the American Chemical Society* 或 *Journal* of *Biological Chemistry*。通常使用標準單一字母或三字母縮寫來表示胺基酸殘基，除非另有陳述，否則假設其係L-構型。除非另有陳述，否則所有起始物質皆得自市面供應商且在不進一步純化下使用。詳言之，實施例及整體說明書中皆可使用以下縮寫：

Ac (乙醯基)；

Aq (含水)；

ATP (三磷酸腺苷)；

BOC (*第三丁基*氧基羰基)；

BSA (牛血清蛋白)；

Bu (丁基)；

nBu (正丁基)；

tBu (第三丁基)；

CHAPS (3[(3-膽醯胺丙基)二甲基銨基]-丙磺酸)；

DCE (二氯乙烷)；

DCM (二氯甲烷)；

DIAD (偶氮基二甲酸二異丙酯)；

DIPEA (二異丙基乙基胺)；

DMF (*N*,*N*-二甲基甲醯胺)；

DMSO (二甲基亞碸)；

dppf (1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)；

DTT (1,4-二硫蘇糖醇)；

EDTA（乙二胺四乙酸）；

Et（乙基）；

EtOAc（乙酸乙酯）；

g（克）；

HATU（六氟磷酸O-(7-氮雜苯并苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓）；

HOBT（1-羥基苯并三唑）；

HPLC（高壓液相層析）；

H，hr或hrs（小時）；

Hz（赫茲）；

IMS（工業經甲基化酒精）；

L（公升）；

LDA（二異丙基胺化鋰）；

M（莫耳體積濃度）；

MCPBA（間-氯過苯甲酸）；

MDAP（質量導向自動製備HPLC）；

Me（甲基）；

MeOH（甲醇）；

mg（毫克）；

MHz（佰萬赫茲）；

Min或mins（分鐘）；

ml或mL（毫升）；

mw（微波）；

μl（微升）；

mM (毫莫耳體積濃度)；

mmol (毫莫耳)；

mol (莫耳)；

mp (熔點)；

MTBE (甲基第三丁基醚)；

Ph (苯基)；

^{i}Pr (異丙基)；

rt (滯留時間)；

SPE (固相萃取)；

TBAF (氟化四-正丁基銨)；

TBTU (四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓)；

TEA (三乙基胺)；

TFA (三氟乙酸)；

THF (四氫呋喃)；

TLC (薄層層析)；

TMS (三甲基矽烷基)；

Tos (甲苯磺醯基或對-甲苯磺醯基)；

*p*TSA (對-甲苯磺酸)；及

WSCDI (水溶性碳化二亞胺)。

所有稱之乙醚者皆指二乙基醚，而鹽水係表示飽和NaCl水溶液。

包括於"本發明化合物"範圍內的有式(I)化合物及其鹽之所有溶劑合物、水合物、複合物、多晶型物、前藥、放射

標記之衍生物、立體異構物及光學異構物。

本發明化合物可存在為固體或液體形式。在固體狀態下，本發明化合物可存在為結晶或非結晶形式或為其混合物形式。就結晶形式之本發明化合物而言，熟習此技術者瞭解可形成醫藥上可接受之溶劑合物，其中溶劑分子係於觸媒期間摻入晶格內。溶劑合物可包括非水性溶劑，諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺及EtOAc，或其可包括水作為摻入晶格後之溶劑。其中水係為摻入晶格中之溶劑的溶劑合物一般稱為"水合物"。水合物係包括化學計量水合物及含有各種量之水的組合物。本發明係包括所有該等溶劑合物。

熟習此技術者另應瞭解存在為結晶形式(包括其各種溶劑合物)之特定本發明化合物可具有多晶型態(即出現不同結晶結構之能力)。此等不同結晶形式一般稱為"多晶型物"。本發明係包括所有該等多晶型物。多晶型物具有相同化學組成，但結晶固能之堆砌、幾何排列及其他描述性質不同。因此，多晶型物可具有不同物性，諸如形狀、密度、硬度、變形性及溶解性質。多晶型物一般具有不同之熔點、IR光譜及X-射線粉末繞射圖案，此可用於鑑定。熟習此技術者應瞭解可例如藉由改變或調整用以製造化合物之反應條件或試劑而製得不同之多晶型物。例如，改變溫度、壓力或溶劑可產生多晶型物。此外，一種多晶型物可於特定條件下自發性地轉化成另一種多晶型物。

於一態樣中，本發明係提供結晶形式之4-(2-環丙基-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺或其鹽。

於一具體實施態樣中，本發明係提供結晶形式之4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺，其特徵為其提供：

(i)吸熱起始溫度約188℃至約195℃之DSC (差示掃描熱量法)熱譜，及/或

(ii)波峰(°2θ)位於約9.5、約11.1、約12.0、約14.4及約22.6 XRPD (X-射線粉末繞射)圖案。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺，其特徵為其提供實質上符合圖1之DSC熱譜。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺，其特徵為其提供實質上符合圖2之XRPD圖案。

另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺，其特徵為其提供包含實質上如表1中所列之波峰的XRPD圖案1。

另一態樣中，本發明係提供結晶形式之*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺或其鹽。

於一具體實施態樣中，本發明係提供結晶形式之*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽，其特徵為其提供：

(i)吸熱起始溫度約284℃至約290℃之DSC（差示掃描熱量法）熱譜，及/或

(ii)波峰(°2θ)位於約7.2、約15.2、約18.3、約21.2及約23.3之XRPD (X-射線粉末繞射)圖案。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽，其特徵為其提供實質上符合圖3之DSC熱譜。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽，其特徵為其提供實質上符合圖4之XRPD圖案。

另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽，其特徵為其提供包含實質上如表2中所列之波峰的XRPD圖案。

於一具體實施態樣中，結晶形式之本發明係提供*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-

胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺，其特徵為其提供：

(i)吸熱起始溫度約192℃至約199℃之DSC (差示掃描熱量法)熱譜，及/或

(ii)波峰(°2θ)位於約8.8、約9.0、約15.4、約21.2及約21.4之XRPD (X-射線粉末繞射)圖案。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺，其特徵為其提供實質上符合圖5之DSC熱譜。

本發明另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺，其特徵為其提供實質上符合圖6之XRPD圖案。

另一具體實施態樣中，本發明係提供結晶*N-(2-胺基*乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺，其特徵為其提供包含實質上如表3中所列之波峰的XRPD圖案。

當本發明指出起始溫度為特定值時，一般係表示該溫度係為所示值±1.5℃。

當本發明指出XRPD圖案中之波峰位於特定值時，一般係表示該波峰係為所示值±0.2。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其係如同式(I)化合物及其鹽，但一或多個原子被原子量或質量數異於自然界最常見之原子量或質量數的原子所置換。可摻入本發明化合物之同位素的實例係包括氫、碳、氮、氧及氟之同位素，諸如3H、11C、14C及18F。

式(I)之化合物可含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)且因此可存在為個別鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構形式或為其混合物形式。對掌性中心，諸如對掌性碳原子，亦可存在於取代基(諸如烷基)中。當存在於式(I)或任何本發明所說明之化學結構中的對掌性中心之立體化學並非專一性時，該結構涵蓋任何立體異構物及所有其混合物。因此，含有一或多個對掌性中心之式(I)之化合物可以外消旋混合物、鏡像異構上增濃之混合物或鏡像異構上純的個別立體異構物形式使用。

含一或多個不對稱中心之式(I)化合物的個別立體異構物可藉熟習此技術者已知之方法離析。例如，該離析可(1)藉著形成非鏡像異構鹽、複合物或其他衍生物進行；(2)藉由與立體異構物-專一性試劑選擇性地反應，例如藉由酶催性氧化或還原；或(3)藉由於對掌性環境下之氣體-液體或液體層析，例如，於對掌性載體(諸如鍵結有對掌性配位體之二氧化矽)上或於對掌性溶劑存在下。熟習此技術者應瞭解當所需之立體異構物藉一種前述分離方法轉化成另一種化學本體時，需要進一步之步驟來釋出所需形式。或者，專一性立體異構物可藉由使用旋光性試劑、受質、觸媒或溶劑之不對稱合成或藉由不對稱轉化將一種鏡像異構物轉化成另一種而合成。

術語鏡像異構物1及鏡像異構物2在本發明係基於使用本發明所述對掌性層析方法時之溶離順序用以表示本發明化

合物鏡像異構物。鏡像異構物1係表示第一個溶離之鏡像異構物且鏡像異構物2係表示第二個溶離之鏡像異構物。

熟習此技術者應瞭解雖然層析之絕對滯留時間可能改變，但當採用相同管柱及條件時，溶離順序保持相同。然而，使用不同層析管柱及條件可能改變溶離順序。

式(I)之化合物亦可含有幾何不對稱中心。存在於式(I)或任何本發明所說明之化學結構中的幾何不對稱中心之立體化學非專一時，該結構係涵蓋反式幾何異構物、順式幾何異構物及所有其混合物。相同地，所有互變異構形式亦皆包括於式(I)中，不論該等互變異構物係平衡存在或較優先地存在一種形式皆然。

應瞭解指稱式(I)化合物及其鹽時係涵蓋游離鹼形式或其鹽形式之式(I)化合物，例如為其醫藥上可接受之鹽形式。

熟習此技術者應瞭解可製備式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。實際上，本發明特定具體實施態樣中，式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽較優於個別游離鹼或游離酸，因為該等鹽使分子具有更大之安定性或溶解度，因此有利於調配成劑型。是故，本發明另外有關式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽。

使用於本發明時，術語"醫藥上可接受之鹽"係表示保留目標化合物之所需生物活性且展現最低之不期望毒性的鹽類。此等醫藥上可接受之鹽可於化合物最終單離及純化期間或藉著游離酸或游離鹼形式之經純化化合物分別與適當之鹼或酸反應而於原位製備。

具有與醫藥上可接受之相對離子或締合溶劑的鹽類及溶劑合物係本發明範圍內，例如，用以作為製備其他式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽的中間物。因此，本發明之一具體實施態樣係涵蓋式(I)化合物及其鹽。

特定具體實施態樣中，式(I)之化合物可含有酸性官能基。適當之醫藥上可接受之鹽係包括該等酸性官能基之鹽。代表性鹽類係包括醫藥上可接受之金屬鹽，諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅鹽；醫藥上可接受金屬陽離子(諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅)之碳酸鹽及碳酸氫鹽；醫藥上可接受有機一級、二級及三級胺，包括脂族胺、芳族胺、脂族二胺及羥基烷基胺，諸如甲基胺、乙基胺、2-羥基乙基胺、二乙基胺、TEA、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺及環己基胺。

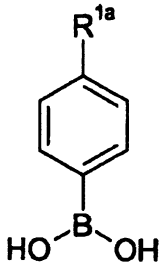
特定具體實施態樣中，式(I)之化合物可含有鹼性官能基，因此可藉適當之酸處理而形成醫藥上可接受酸加成鹽。適當之酸包括醫藥上可接受之無機酸及醫藥上可接受之有機酸。代表性醫藥上可接受酸加成鹽係包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、甲基硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、丙烯酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、水楊酸鹽、對-胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、苯二甲酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、鄰-乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯

甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、萘甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、扁桃酸鹽、丹寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、穀胺酸鹽、月桂基硫酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、*對*-胺基苯磺酸鹽、*對*-甲苯磺酸鹽及萘-2-磺酸鹽。於一具體實施態樣中，該醫藥上可接受酸加成鹽係為鹽酸鹽。

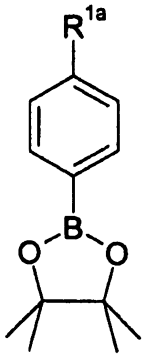
化合物製備

本發明化合物可藉各種方法製得，包括標準化學方法。任何先前定義之變數皆可持續具有先前定義之意義，除非另有陳述。以下列出說明用之一般合成方法，實施例部分則製備特定之本發明化合物。

本發明之一具體實施態樣中，式(I)化合物及其鹽，可藉包括以下步驟之方法製備：使式(IIA)或(IIB)之化合物

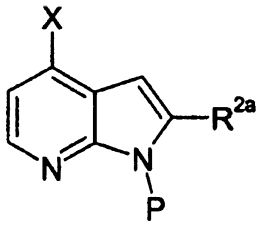


(IIA)



(IIB)

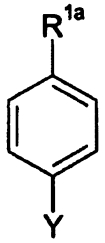
其中R^{1a}係為前文定義之R^1或可轉化成R^1之基團，與式(IIIA)化合物



(IIIA)

其中P係為氫或保護基，R^{2a}係為前文定義之R^2或可轉化成R^2之基團且X係為鹵素，例如溴或氯，於觸媒(例如鈀(II)錯合物)存在下反應。

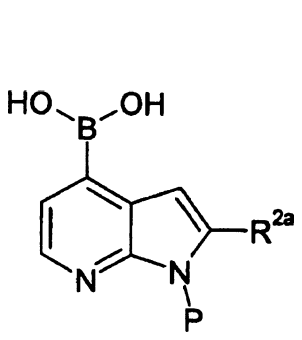
或者，式(I)化合物及其鹽，可藉包括以下步驟之方法製備：使式(IIC)化合物



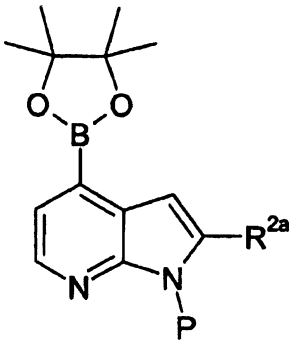
(IIC)

其中R^{1a}係為前文定義之R^1或可轉化成R^1之基團且Y係為

氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯，與式(IIIB)或(IIIC)化合物



(IIIB)



(IIIC)

其中P係為氫或保護基且R^{2a}係為前文定義之R^2或可轉化成R^2之基團，於觸媒(例如鈀(II)錯合物)存在下反應。

若需要，則前述方法之後可使形成之化合物進行一或多個以下操作：

i)移除保護基P，

ii)將R^{1a}轉化成R^1，

iii)將R^{2a}轉化成R^2，及

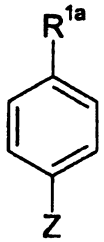
iv)將形成之式(I)化合物轉化成其鹽。

可保護基團之方式及裂解所形成之經保護衍生物的方法之詳細討論係出示於例如T.W. Greene及P.G.M Wuts之Protective Groups in Organic Synthesis 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991及P.J. Kocienski之Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994中。適當之保護基的實例係包括苯基碸及4-甲基苯基碸。該等保護基可在鹼性條件下移除，例如使用氫氧化鈉或氫氧化鉀。

本發明再另一具體實施態樣中，式(I)化合物及其鹽可藉著將一個式(I)化合物轉化成另一個式(I)化合物而製備。

適於將一個式(I)化合物轉化成另一個式(I)化合物或將R^{1a}轉化成R^1或R^{2a}轉化成R^2的官能基轉變係技術界所熟知且係描述於，例如，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,* eds. A. R Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven (Pergamon Press, 1996), Comprehensive Organic *Functional Group Transformations,* eds. A.R Katritzky, O. Meth-Cohn and C.W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), *Comprehensive Organic Chemistry,* eds. D. Barton and W.D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979)及 *Comprehensive Organic Transformations,* R.C. Larock (VCH Publishers Inc., New York, 1989)。

式(IIA)或(IIB)之化合物可藉著於觸媒(例如鈀(II)錯合物)存在下與雙(頻那醇根基)二硼反應，視情況接著進行水溶液水解，而自式(IV)化合物製備，其中R^{1a}係如前文定義且Z係為鹵素，例如溴。

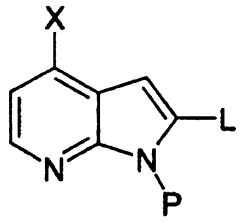


(IV)

式(IV)化合物中，其中R^{1a}係為可轉化成R^1之基團，可進行此轉化之適當基團係包括磺醯氯及磺醯基五氟苯基酯。該等基團可與所需之胺於適當之條件下反應，例如於受阻有機鹼(例如TEA)存在下且於惰性溶劑(例如1,4-二噁烷)

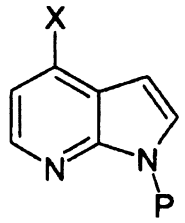
中。磺醯基五氟苯基酯可自磺醯氯與五氟酚於受阻有機鹼(例如TEA)存在下且於惰性溶劑(例如DCM)中反應而製得。磺醯氯基可使用氯化試劑(諸如亞磺醯氯)得自磺酸。

式(III)化合物(其中P係為保護基)可藉由式(V)化合物(其中P係為保護基，X係如前文定義且L係為脫離基(諸如鹵素，例如碘)與適當之末端炔於觸媒(例如鈀(II)錯合物)存在下反應而製得。另一具體實施態樣中，式(III)化合物亦可藉式(V)化合物(其中L係為脫離基，諸如鹵素，例如碘)與Grignard試劑(例如氯化異丙基鎂)反應且隨之與適當之親電子試劑(例如仲甲醛)反應而製得。



(V)

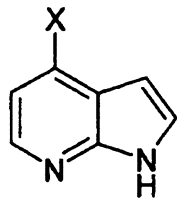
式(V)化合物可自式(VI)化合物(其中P係為保護基且X係如前文定義)經由於2-位置生成陰離子，與強受阻鹼(例如二異丙基胺化鋰)於低溫(例如-78℃)下反應，隨之與親電子試劑(諸如烷基鹵化物，例如甲基碘)或醯基氯(例如乙醯氯)或甲醯化試劑(例如二甲基甲醯胺)反應而製得。



(VI)

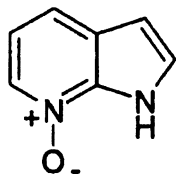
式(V)化合物亦可得自式(VI)化合物，藉著包含以強受阻鹼(例如二異丙基胺化鋰)於低溫下(例如-78℃)脫質子化之反應且隨之與親電子試劑(例如碘)反應而製得。

式(VI)化合物可藉著式(VII)化合物(其中X係如前文定義)於芳基磺醯氯(例如苯磺醯氯)存在下在相轉移條件下使用雙相溶劑(諸如水及DCM)且於相轉移觸媒(諸如硫酸四丁基銨)存在下反應而製得。



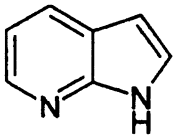
(VII)

式(VII)化合物可藉著式(VIII)化合物於適當之鹵化試劑(例如溴化四丁基銨)存在下與甲磺酸酐於適當之溶劑(例如二甲基甲醯胺)中反應而製得。



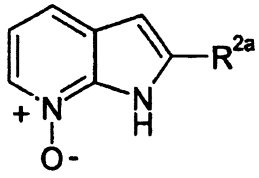
(VIII)

式(VIII)化合物可藉著式(IX)化合物與適當之氧化劑(例如間-氯過苯甲酸)於適當之溶劑(例如EtOAc)中反應而製得。



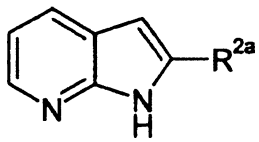
(IX)

式(III)化合物(其中P係為氫)可藉式(X)化合物(其中R^{2a}係如前文定義)與適當之鹵化試劑(例如甲磺醯氯)於適當之溶劑(例如二甲基甲醯胺)中且於高溫(例如50-70℃)下反應而製備。



(X)

式(X)化合物可藉著式(XI)化合物(其中R^{2a}係如前文定義)與適當之氧化劑(例如間-氯過苯甲酸)於適當之溶劑(例如EtOAc)中反應而製備。



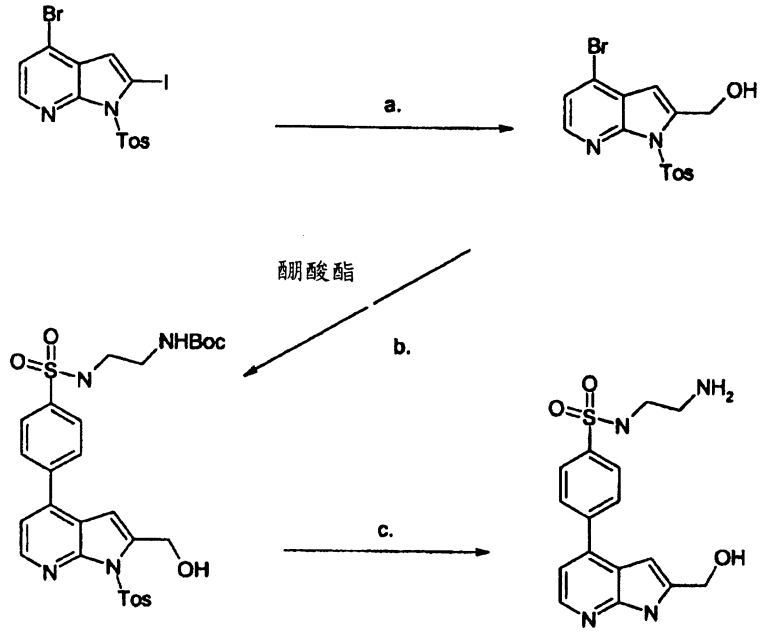
(XI)

式(XI)化合物可藉著式(XII)化合物與適當之強鹼(例如丁基鋰)於低溫下(例如-4至0℃)於惰性溶劑中(例如THF)反應且隨之與N,N-二甲基醯胺或N-甲基-N-甲氧基(Weinreb)醯胺於低溫下(例如0至10℃)下反應而製備。式(XI)化合物之製備可藉著以強無機酸(例如鹽酸)於低溫下(例如0至5℃)酸化，之後於高溫(例如50至90℃)下加熱而完成。

(XII)

式(I)化合物可例如依循以下流程圖1至28製備：

流程圖1



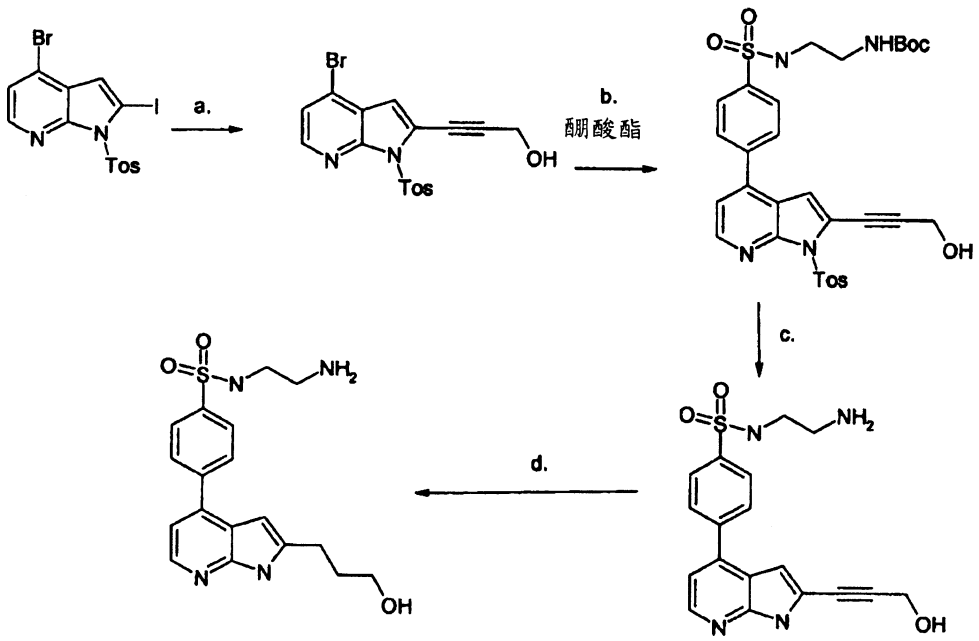
條件

a. (i) $^{i}PrMgCl/THF$ (ii) $(HCHO)_n/THF$

b. (i) $H_2N(CH_2)_2NHBoc/Et_3N$ (ii) $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_3$ (S)/二噁烷：水

c. (i) *p*TSA/$CHCl_3$/mw 150W (ii) 5%KOH/MeOH

流程圖 2



條件

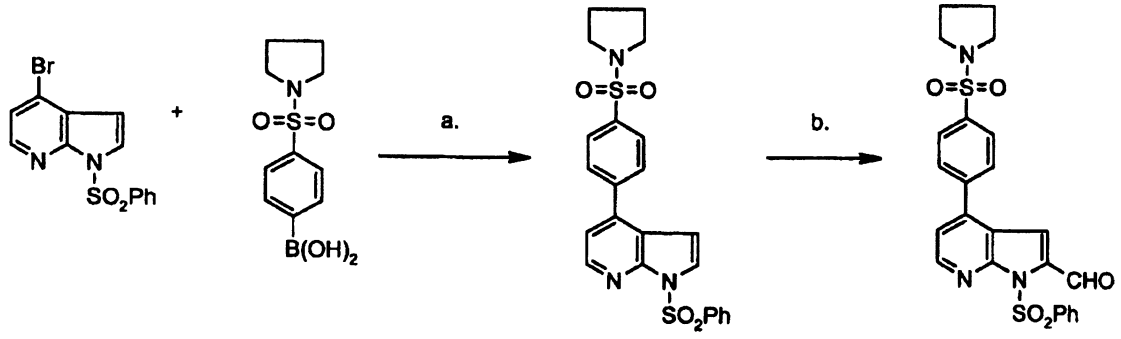
a. 2-丙炔-1-醇/$PdCl_2(PPh_3)_2$/CuI/Et_3N/THF

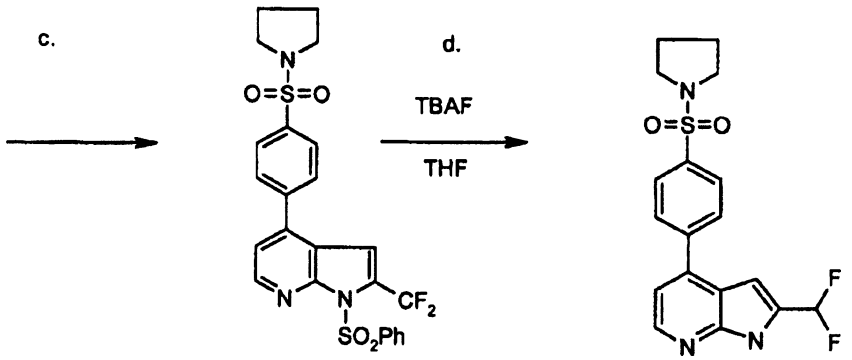
b. $H_2N(CH_2)_2NHBoc/Et_3N$ (ii) $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3\,(S)}$/二噁烷：水

c. *p*TSA/$CHCl_3$ (ii) 5%KOH/MeOH

d. H_2/Pd-C/MeOH

流程圖 3





條件

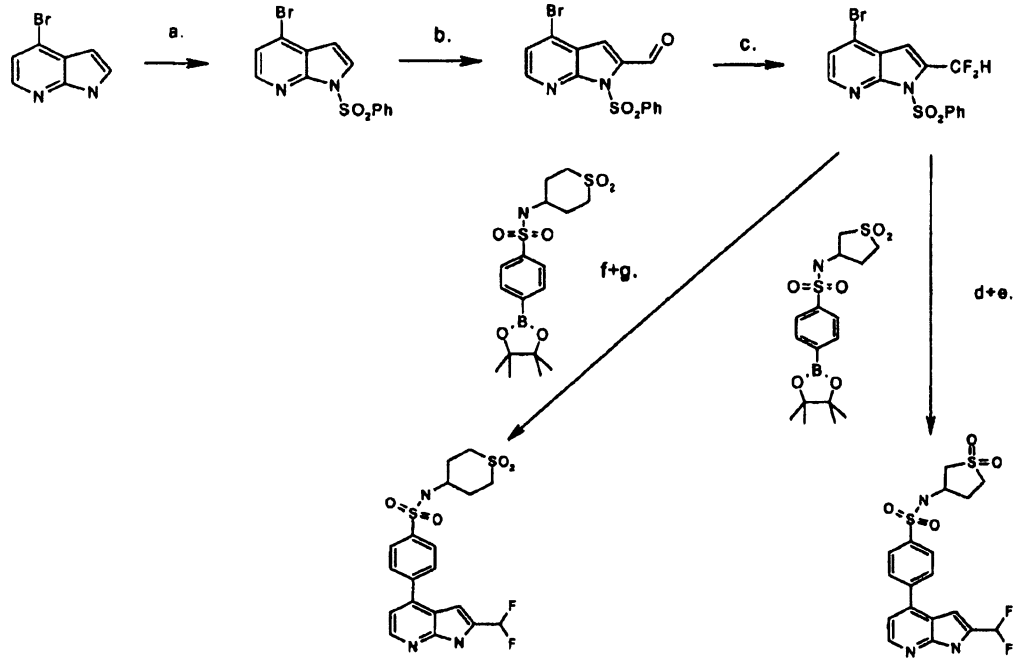
a. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水

b. (i) LDA/THF (ii) DMF

c. DeoxyFluor/DCM

d. TBAF/THF

流程圖 4



條件

a. $PhSO_2Cl/NaOH/NaBuHSO_4$/DCM/二噁烷

b. (i) LDA/THF (ii) DMF

c. DeoxyFluor/DCM

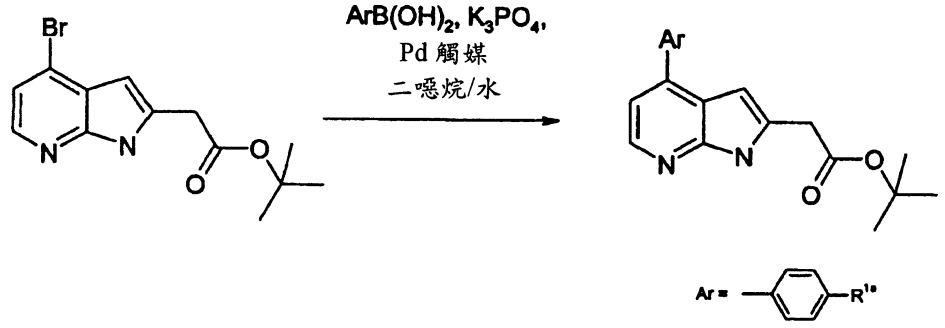
d. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage Initiator

e. TBAF/THF

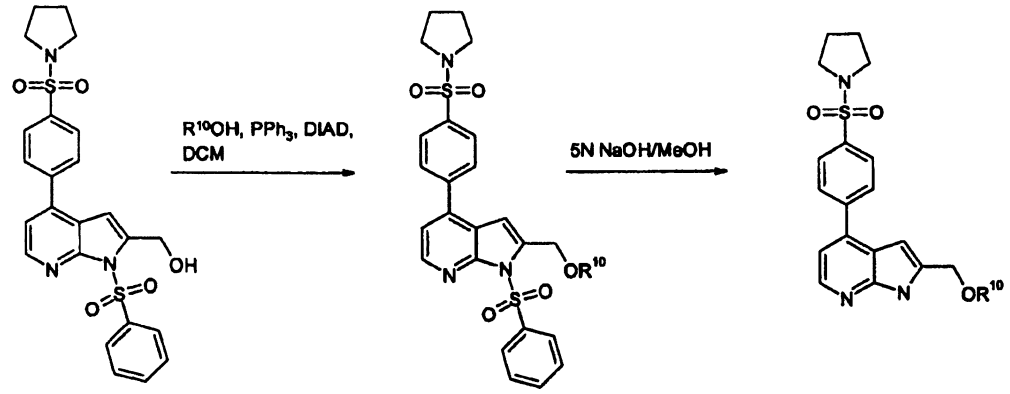
f. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage Initiator

g. TBAF/THF

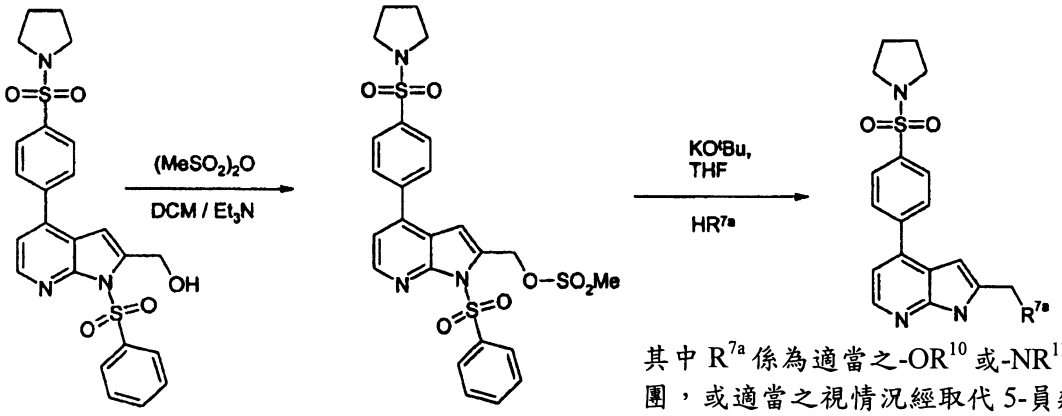
流程圖5



流程圖6

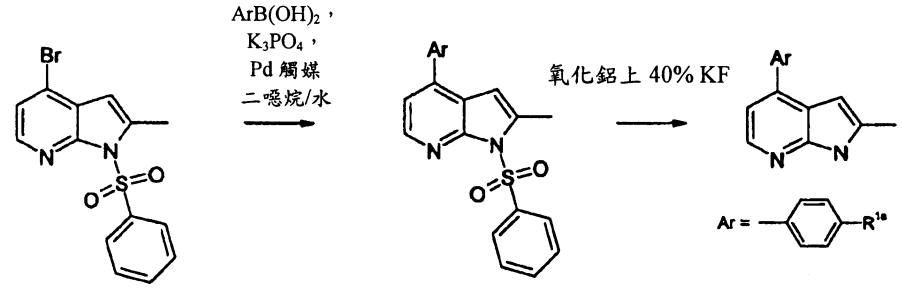


流程圖 7

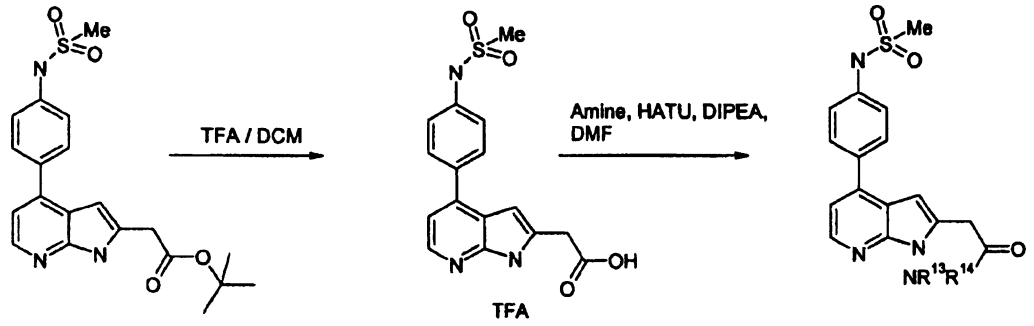


其中 R^{7a} 係為適當之-OR^{10} 或-$NR^{11}R^{12}$ 基團，或適當之視情況經取代 5-員雜芳基

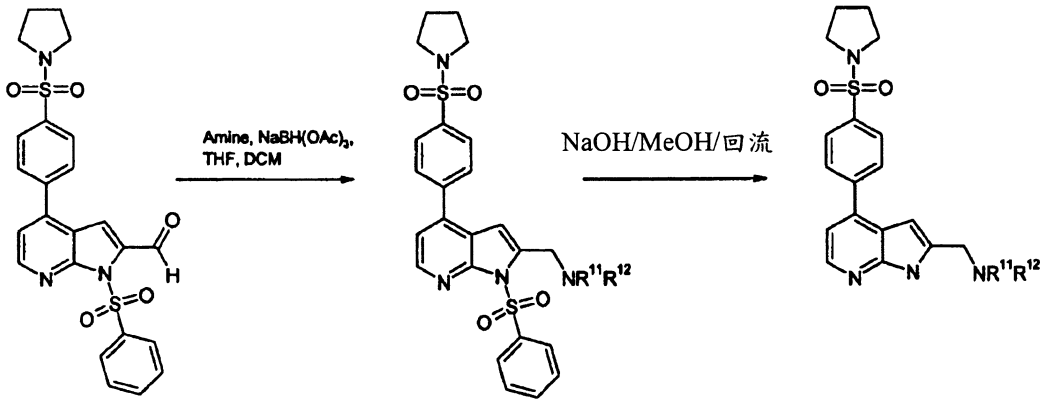
流程圖 8



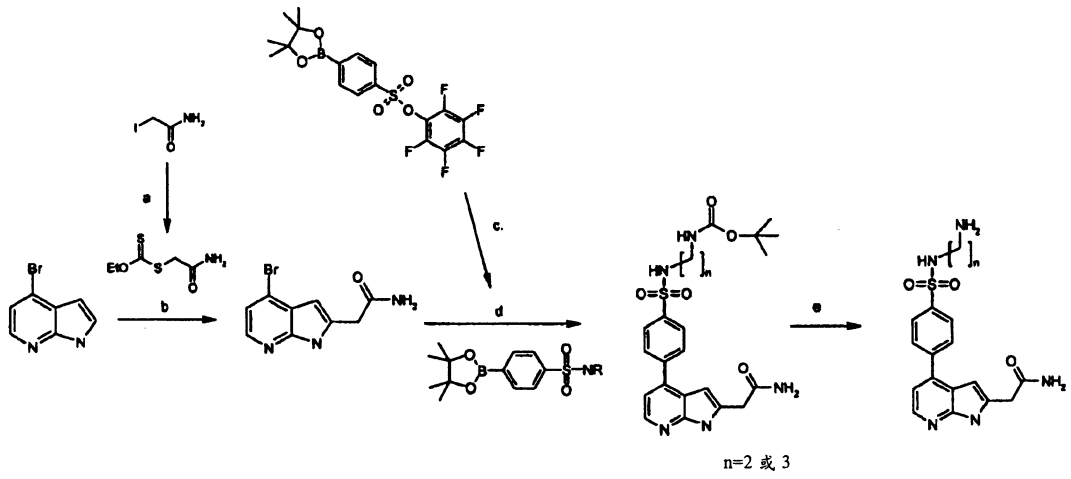
流程圖 9



流程圖10



流程圖11



條件

a.乙基黃原酸/丙酮

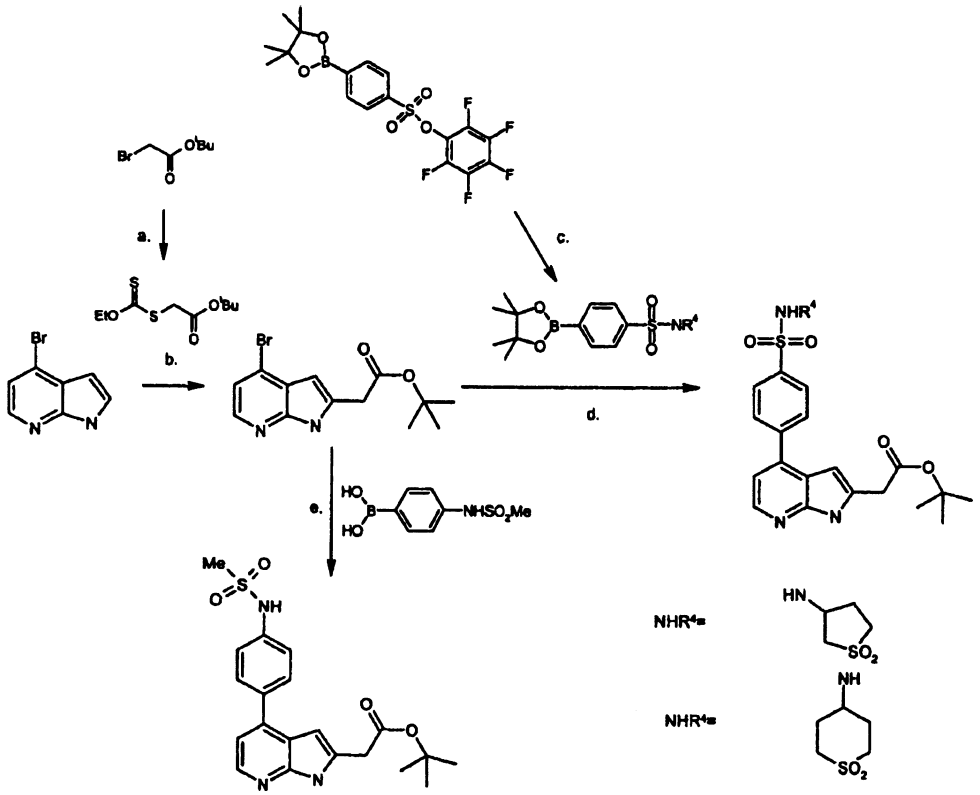
b.過氧化月桂醯/1,2-二氯乙烷

c. Et_3N/Biotage Initiator，胺

d. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水(5：1)/Biotage Initiator

e. TFA/DCM

流程圖12



條件

a.乙基黃原酸/丙酮

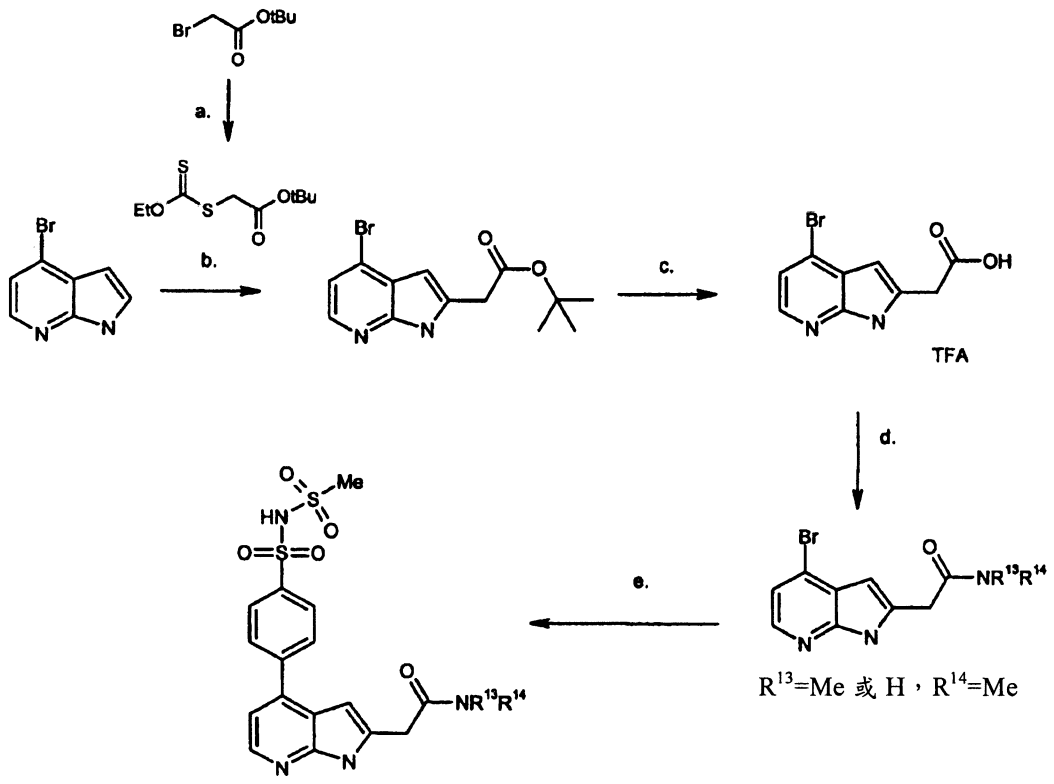
b.過氧化月桂醯/1,2-二氯乙烷

c. Et_3N/Biotage Initiator

d. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水(5：1)/Biotage Initiator

e. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水(5：1)/Biotage Initiator

流程圖13



條件

a.乙基黃原酸/丙酮

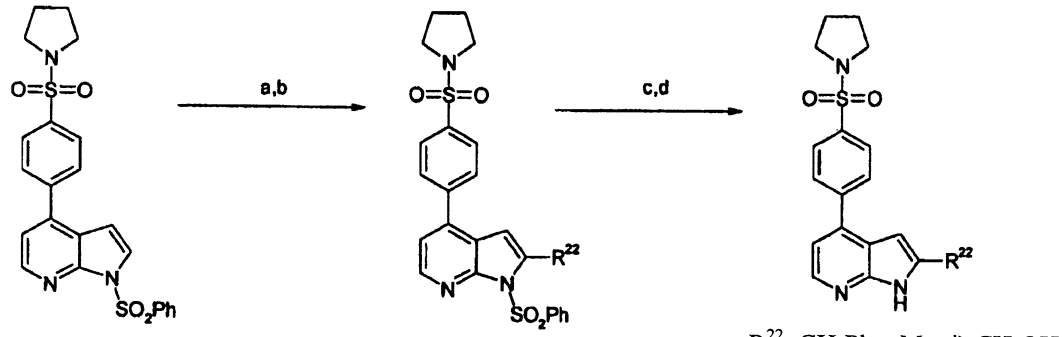
b.過氧化月桂醯/1,2-二氯乙烷

c. TFA：DCM (1：1)

d. (i) DIPEA/TBTU/DCM/室溫(ii) $R^{13}NHR^{14}$

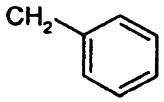
e. 硼酸酯 /$PdCl_2(dppf)_2$/$Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水(5：1)/Biotage Initiator

流程圖 14

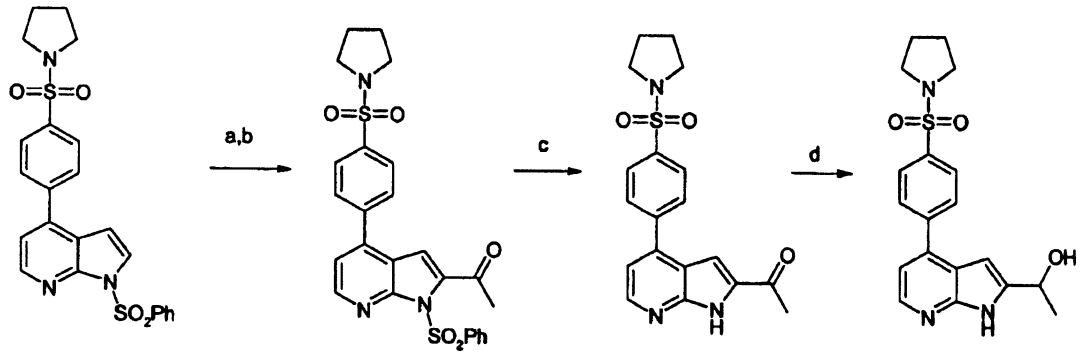


R^{22}=CH_2Ph，Me 或 CH_2OH

條件

R^{22}=	試劑
	(a.) LDA/THF (b.)苄基溴 (c.) NaOH/二噁烷/H_2O (d.) NaOH
Me	(a.) LDA/THF (b.) MeI (c.) NaOH/150℃/二噁烷/H_2O
CH_2OH	(a.) LDA/THF (b.) HCHO (c.) NaOH/MeOH

流程圖 15



條件

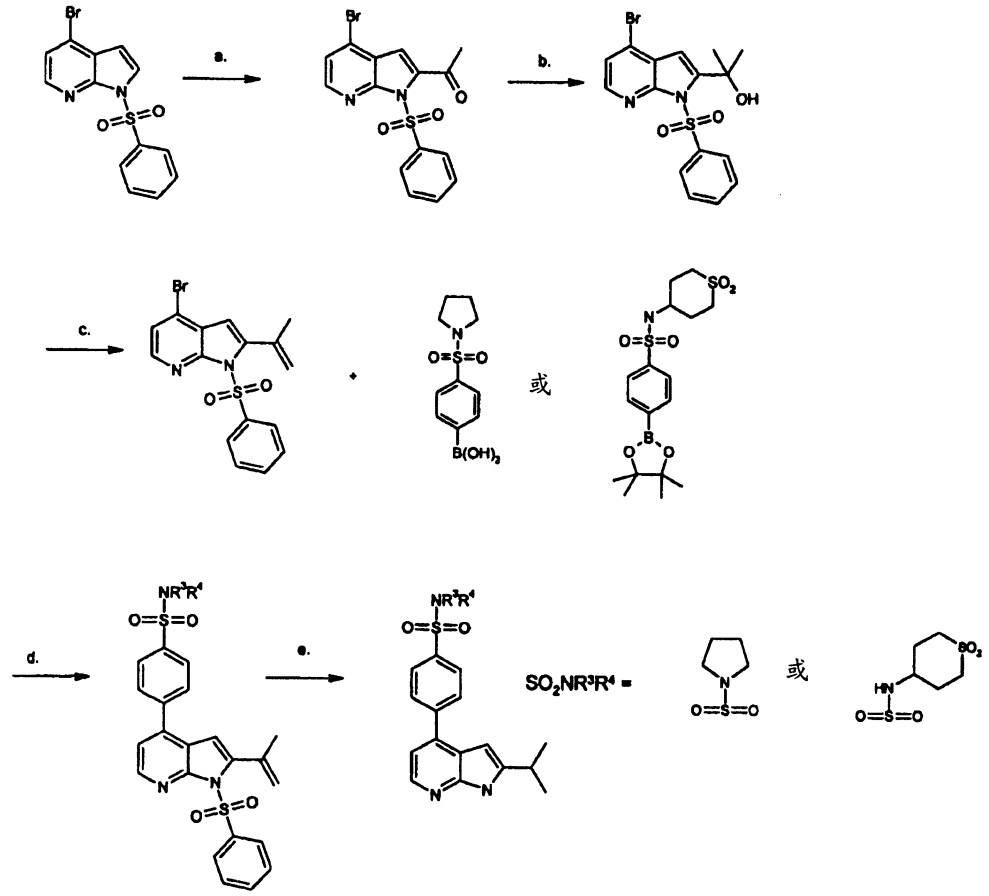
a. LDA/THF

b.乙酸酐

c. NaOH/140℃/二噁烷/H_2O/mw

d. 硼氫化鈉/THF/H_2O

流程圖16



條件

a. (i) LDA/THF (ii) Ac_2O

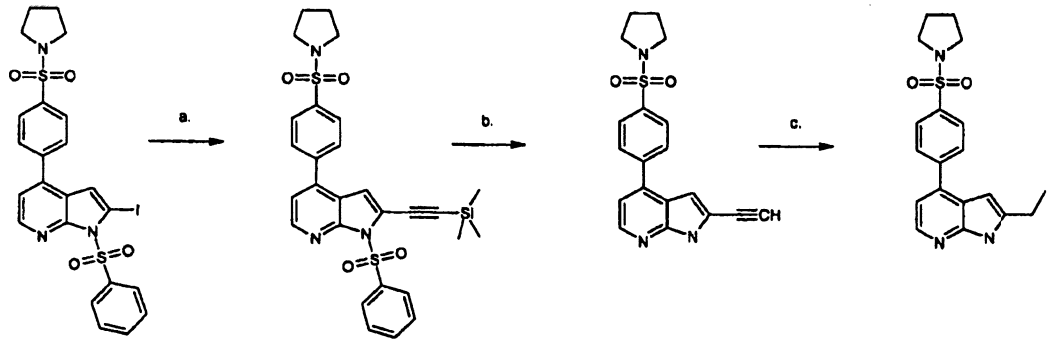
b. (i) MeMgCl/THF (ii) AcOH

c. AcOH/c.H_2SO_4/THF

d. Pd(II)/K_3PO_4/二噁烷：水/Biotage Initiator

e. (i) H_2/Pd-C/DMF/MeOH/H-Cube (ii) KOH/THF (iii) 5 MNaOH/MeOH

流程圖 17



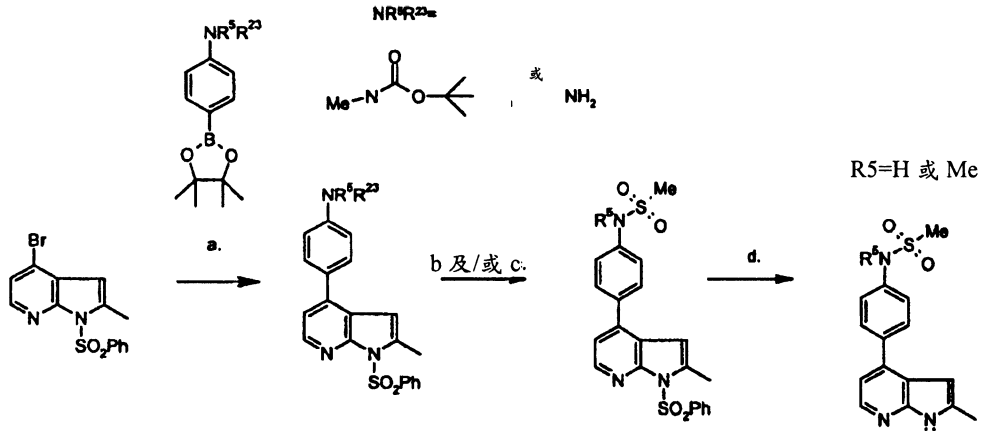
條件

a. TMS乙炔/$PdCl_2(PPh_3)_2$/CuI/Et_3N/THF

b. 於THF中1 M TBAF/THF

c. H_2/Pd-C/DMF/MeOH/H-Cube

流程圖 18



條件

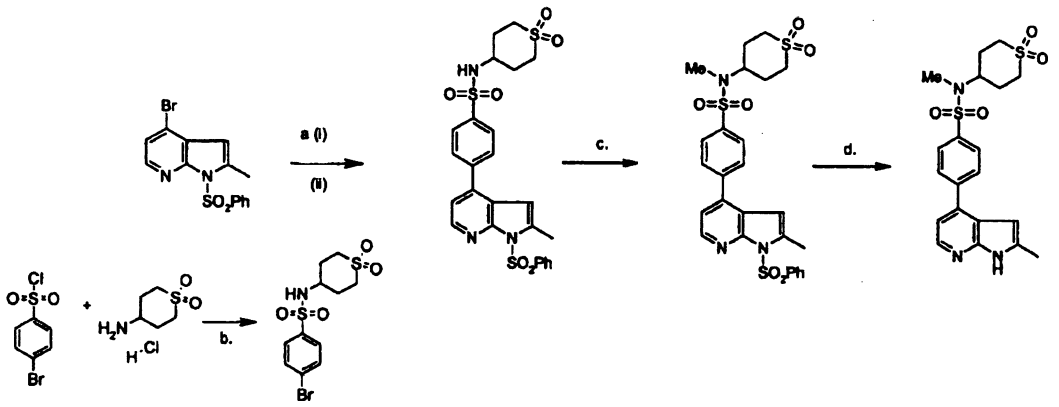
a. $PdCl_2(dppf)_2/Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage Initiator mw

b. TFA/DCM

c. $MeSO_2Cl$/TEA

d. 10 M NaOH/二噁烷/H_2O

流程圖19



條件

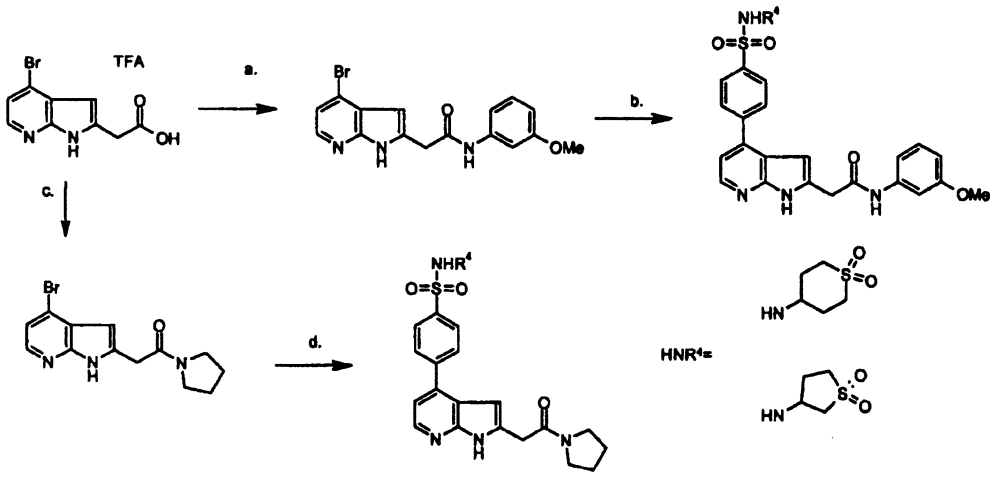
a. (i) $PdCl_2(dppf)_2$/頻那醇二硼烷/KOAc/DMF (ii)芳基溴/H_2O

b. TEA/DCM

c. MeI/Cs_2CO_3/DCM

d. 5 M NaOH/二噁烷/Biotage Initiator mw

流程圖20



條件

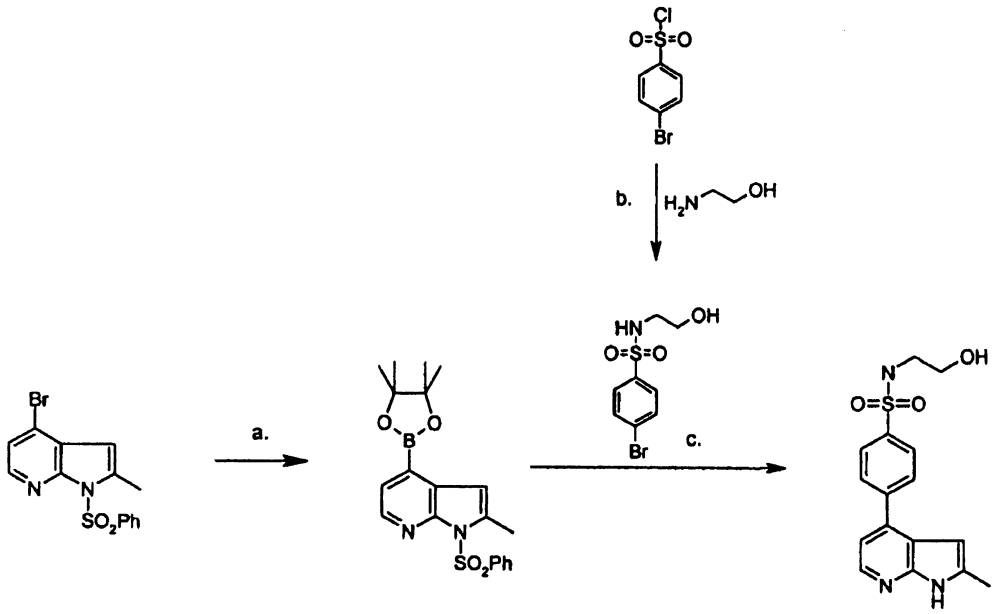
a. (i) WSCDI/HOBT/DIPEA/DMF (ii)間-茴香胺

b. 硼酸酯 /$PdCl_2(dppf)_2$/$Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage Initiator mw

c. TBTU/吡咯啶/DCM

d. 硼酸酯 /$PdCl_2(dppf)_2$/$Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage Initiator mw

流程圖 21



條件

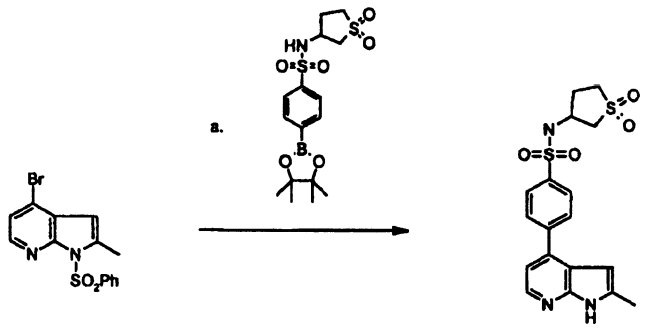
a. $Pd(OAc)_2$/頻那醇二硼烷/KOAc/DMF

b. TEA/DCM

c. (i) Pd II/K_3PO_4/二噁烷/水/Biotage Initiator mw

(ii) NaOH/Biotage Initiator

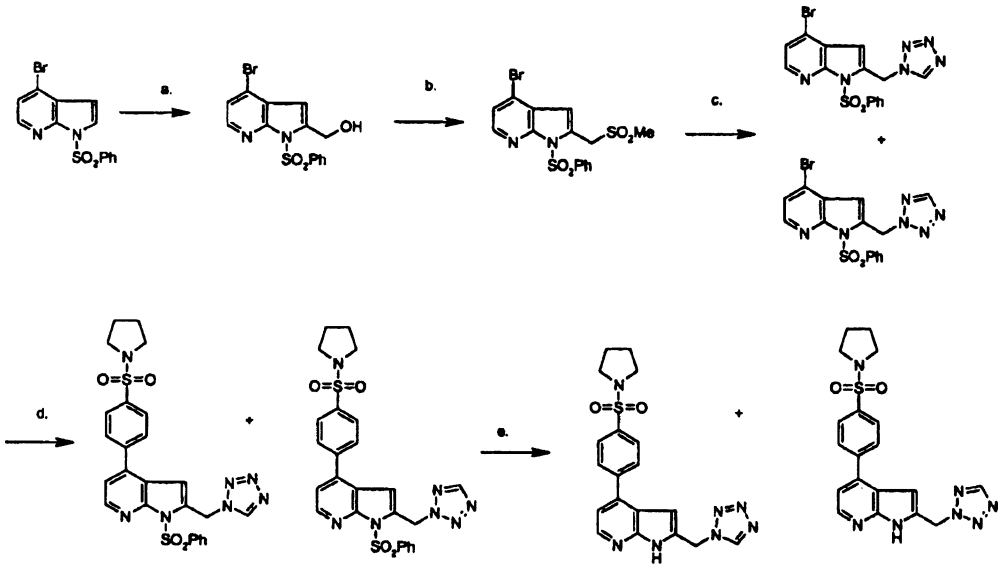
流程圖22



條件

a. (i) Pd II/K_3PO_4/二噁烷/水/Biotage Initiator mw，(ii) NaOH/Biotage Initiator

流程圖23



條件

a. (i) LDA/THF (ii)仲甲醛

b. $(MeSO_2)_2O$/TEA/DCM

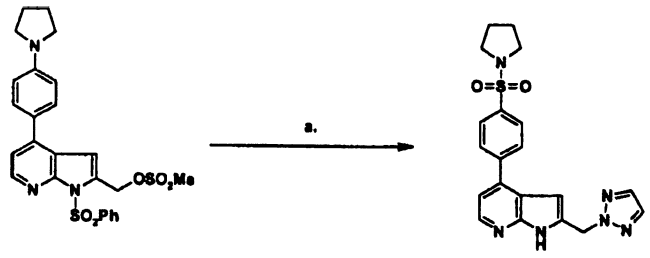
c. NaH/四唑/DMF

d. 硼酸酯酸/$PdCl_2(dppf)_2$/$Na_2CO_{3(S)}$/二噁烷：水/Biotage

Initiatormw

e. 於MeOH中之3 M NaOH/THF

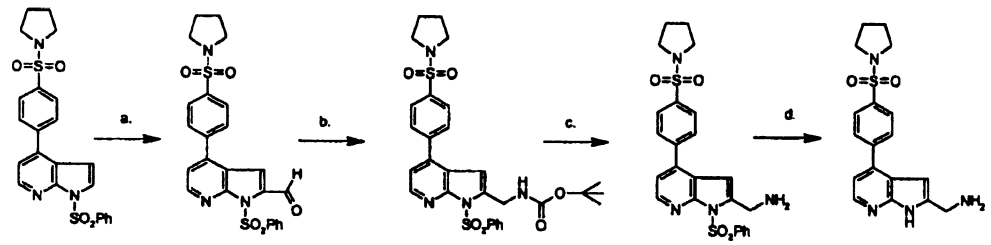
流程圖24



條件

(i) 三唑/NaH/DMF (ii) 2 M NaOH/MeOH/Biotage Initiator mw

流程圖25



條件

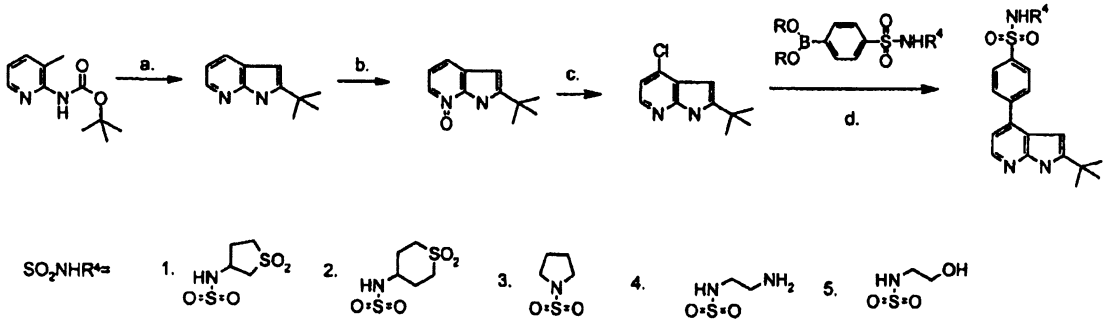
a. (i) LDA/THF (ii) DMF

b.胺基甲酸第三丁酯/TFA/三乙基silane/MeCN

c. TFA/DCM

d. 5 M NaOH/二噁烷/Biotage Initiator mw

流程圖26



條件

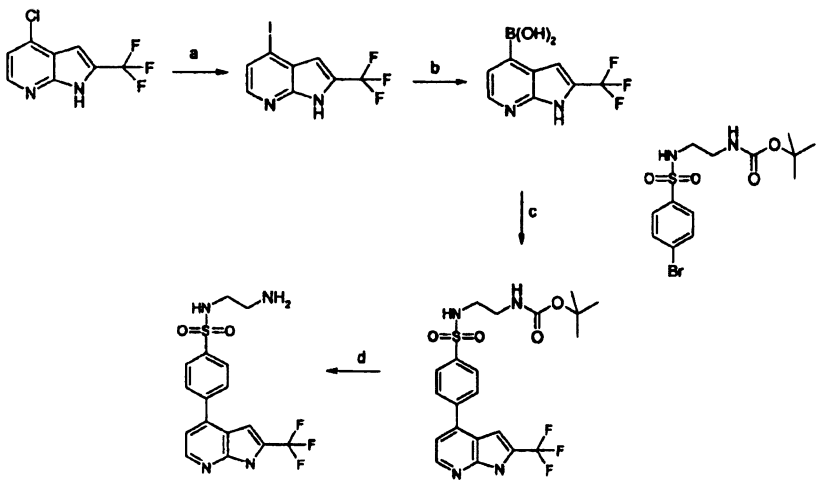
a. (i) nBuLi/THF/N,N'-二甲基特戊醯胺(ii) 5 M $HCl_{(aq)}$

b. MCPBA/EtOAc

c. CH_3SO_2Cl/DMF

d. Pd(II)/K_3PO_4/二噁烷/水/Biotage Initiator，微波

流程圖27



條件

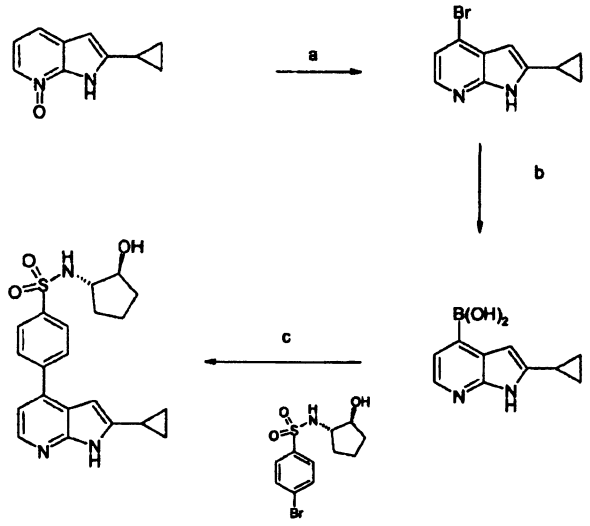
a. 4 M HCl/二噁烷之後NaI/乙腈

b. NaH/THF之後正丁基鋰之後三異丙基硼酸酯

c. $PdCl_2$ $(dppf)_2$/1 M $NaHCO_3$/lPA/Biotage Initiator mw

d. TFA/DCM

流程圖28



條件

a. 甲磺酸酐/溴化四甲基銨/DMF

b. NaH/THF之後正丁基鋰之後三異丙基硼酸酯

c. 磷酸鉀/Pd觸媒/二噁烷/水

使用方法

本發明化合物係為IKK2之抑制劑。係為IKK2抑制劑之化合物可用於治療其中基本病因(至少一部分)係歸因於不當之IKK2 (亦稱為IKKβ)活性的病症，諸如類風濕性關節炎、COPD (慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎。"不當之IKK2活性"係表示偏離對特定患者預測之正常IKK2活性的任何IKK2活性。不當之IKK2活性可能出現之形式為例如活性異常增加或IKK2活性之時間性及/或控制迷亂。該種不當活性可能因為例如蛋白質激酶之過度表現或突變，導致不

當或不受控制之活化。是故，本發明於另一態樣中係有關治療該等病症之方法。

該等病症包括發炎性及組織修補病症(包括類風濕性關節炎、發炎性腸疾、COPD (慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎)、纖維化疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、皮膚病(包括牛皮癬、異位性皮膚炎及紫外線輻射(UV)-誘發之皮膚損傷)、自體免疫疾病(包括薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織及器官排斥)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、癌症(包括霍杰金氏症(Hodgkins disease))、惡質症、與感染及特定病毒感染有關之發炎(包括後天免疫不全症候群(AIDS))、成人呼吸困難症候群及毛細管擴張失調。

本發明治療方法係包含將安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。本發明個別具體實施態樣係包括藉著將安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者而治療前述任一病症的方法。

使用於本發明時，有關病症之"治療"係表示：(1)改善或預防該病症或該病症之一或多種生物表現，(2)干擾(a)導致或造成該病症之生物串列反應的一或多個點或(b)該病症之一或多種生物表現，(3)舒緩與該病症有關之一或多個症狀或影響或(4)減緩該病症之惡化或該病症之一或多種生物

表現。

如前文所述，"治療"病症係包括預防病症。熟習此技術者應瞭解"預防"並非絕對用語。在醫藥界中，"預防"係用以表示預防性地投藥以實質降低病症之可能性或嚴重性或其生物表現或延遲該症症發病或其生物表現。

使用於本發明時，"安全且有效量"使用於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或其他醫藥活性劑時，係表示該化合物在合理之醫學判斷範圍內足以治療患者狀況，但低至足以避免嚴重副作用(合理之效益/風險比)之量。化合物之安全且有效量會視所選擇之特定化合物(例如，考慮化合物之效價強度、功效及半衰期)；所選擇之投藥路徑；待治療之病症；所治療之病症的嚴重性；所治療之患者的年齡、尺寸、重量及生理狀況；待治療之患者之病史；治療持續時間；共同療法之性質；所需之療效；及其類因素而定，但當然可由熟習此技術者例行地決定。

使用於本發明時，"患者"係表示人類(包括成人及兒童)或其他動物。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可藉任何適當之投藥路徑投藥，同時包括全身投藥及局部投藥兩者。全身投藥係包括經口投藥、非經腸投藥、經皮投藥及直腸投藥。非經腸投藥係表示除經腸或經皮以外之投藥路徑，一般係藉由注射或輸液方式。非經腸投藥係包括靜脈內、肌內及皮下注射或輸液。局部投藥係包括施加於皮膚及眼內、經耳、陰道內、吸入及鼻內投藥。吸入係表示投藥至患者肺

部，不論經由口腔或經由鼻道吸入皆可。於一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可經口投藥。另一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可吸入投藥。另一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可鼻內投藥。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可單次投藥或根據投藥方案投藥，其中該投藥方案係於特定時間期間以不同時間間隔投予數個劑量。例如，劑量可每日投藥一次、兩次、三次或四次。於一具體實施態樣中，劑量係每日投藥一次。另一具體實施態樣中，劑量係每日兩次投藥。可投予劑量直至達到所需療效或無限期地保持所需療效為止。適於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的投藥方案係視該化合物之藥物動力學性質(諸如吸收、分布及半衰期)而定，可由熟習此技術者決定。此外，適於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之投藥方案，包括使用該投藥方案之持續時間，係視所治療之病症、所治療之病症的嚴重性、所治療之患者的年齡及生理狀況、待治療之患者的病史、共同療法之性質、所需療效及熟習此技術者之知識及經驗範圍內之因素而定。熟習此技術者亦瞭解適當之投藥方案可能需要因為個別患者對投藥方案之反應或因為個別患者需要改變而隨時間調整。

一般日劑量可視所選擇之特定投藥路徑而改變。使用於經口投藥之一般日劑量一般係介於0.001毫克至50毫克/公斤總體重之範圍內，例如1毫克至10毫克/公斤總體重。例

如，經口投藥之日劑量可為0.5毫克至2克/患者，諸如10毫克至1克/患者。

此外，式(I)化合物可以前藥形式投藥。使用於本發明時，式(I)化合物之"前藥"係為化合物之官能性衍生物，其在投藥於患者時，最後於體內釋出式(I)化合物。式(I)化合物以前藥形式投藥可使熟習此技術者達到以下目的中之一或多項：(a)修改化合物於體內之活性起始點；(b)修改化合物於體內之作用持續時間；(c)修改化合物於體內之輸送或分布；(d)修改化合物於體內之溶解度；及(e)克服該化合物之副作用或其他困難。用以製備前藥之一般官能性衍生物係包括可於體內以化學或酶催化方式裂解之化合物改質。該等改質(包括製備磷酸酯、醯胺、酯類、硫酯、碳酸酯及胺基甲酸酯)係熟習此技術者所熟知。

本發明因此提供一種治療由不當之IKK2活性所介導之病症的方法，其包含將安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。

於一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性及組織修補病症(包括類風濕性關節炎、發炎性腸疾、COPD (慢性阻塞性肺疾)、氣喘及鼻炎)、纖維化疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、皮膚病(包括牛皮癬、異位性皮膚炎及紫外線輻射(UV)-誘發之皮膚損傷)、自體免疫疾病(包括薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織及器官排斥)、阿

茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、癌症(包括霍杰金氏症(Hodgkins disease))、惡質症、與感染及特定病毒感染有關之發炎(包括後天免疫不全症候群(AIDS))、成人呼吸困難症候群及毛細管擴張失調。

本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為發炎性或組織修補性病症。本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為類風濕性關節炎、COPD、氣喘或鼻炎。本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為類風濕性關節炎。本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為COPD。本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為氣喘。另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為鼻炎(包括季節性鼻炎、過敏性鼻炎及血管舒縮性鼻炎)。

本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為自體免疫疾病。另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎或僵直性脊椎炎。

本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風 動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、骨關節炎、骨質疏鬆症及毛細管擴張失

調。

本發明另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為癌症或惡質症。另一具體實施態樣中，該由不當之IKK2活性所介導之病症係為癌症。

於一具體實施態樣中，本發明係提供一種治療鼻炎之方法，其包含將安全且有效量之N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。

於一具體實施態樣中，本發明係提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含將安全且有效量之4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。

於一具體實施態樣中，本發明係提供一種治療COPD之方法，其包含將安全且有效量之4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。

術語"鼻炎"在本發明中係用以表示所有類型之鼻炎，包括過敏性鼻炎，諸如季節性鼻炎(例如乾草熱)或常年性鼻炎，及非過敏性鼻炎或血管舒縮性鼻炎。

本發明亦提供使用於醫學治療之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其是使用於治療由IKK2活性介導之病症。因此，另一態樣中，本發明有關式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療具有不當IKK2活性之特徵的病症之藥劑。

組合物

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽一般(但非必然)在投藥於患者之前先調配成醫藥組合物。是故，本發明於另一態樣中係有關醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

本發明醫藥組合物可製備且包裝成散裝形式，其中可萃取出安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽且之後給予患者，諸如粉末或糖漿。或者，本發明醫藥組合物可製備並包裝成單元劑型，其中每一個物理上不連續之單元各含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。當製備成單元劑型時，本發明醫藥組合物一般可含有例如，0.5毫克至1克或1毫克至700毫克或5毫克至100毫克之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明醫藥組合物一般含有一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

使用於本發明時，"醫藥上可接受之賦形劑"係表示用以使醫藥組合物產生形態或稠度之醫藥上可接受之物質、組合物或佐藥。每一種賦形劑在混合時各須與醫藥組合物之其他成份相容，以避免實質上降低式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽投藥於患者時之功效的相互作用及產生非醫藥上可接受之醫藥組合物的相互作用。此外，每一種賦形劑當然各須為醫藥上可接受，例如具有充分高之純度。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑或賦形劑等一般係調配成適於藉適當之投藥路徑投藥

於患者之劑型。例如，劑型係包括適用於以下路徑者：(1)經口投藥，諸如錠劑、膠囊、膜衣錠、丸劑、片劑、粉劑、糖漿、酊劑、懸浮液、溶液、乳液、藥袋及扁囊劑；(2)非經腸投藥，諸如無菌溶液、懸浮液及供復原使用之粉末；(3)經皮投藥，諸如經皮貼布；(4)直腸投藥，諸如栓劑；(5)吸入，諸如氣溶膠、溶液及乾燥粉末；及(6)局部投藥，諸如乳霜、軟膏、洗劑、溶液、糊劑、噴劑、發泡物及凝膠。

適當之醫藥上可接受賦形劑會視所選擇之特定劑型而改變。此外，適當之醫藥上可接受賦形劑可針對其可於組合物中產生之特定功能而選擇。例如，特定醫藥上可接受之賦形劑可針對其幫助製造均勻劑型之能力而選擇。特定醫藥上可接受之賦形劑可針對其幫助製造安定劑型之能力而選擇。特定醫藥上可接受之賦形劑可針對其將式(I)化合物或化合物等或其醫藥上可接受之鹽自一器官或身體部位帶至或輸送至另一器官或身體部位之能力而選擇。特定醫藥上可接受之賦形劑可針對其增進患者依從性之能力而選擇。

適當之醫藥上可接受之賦形劑係包括以下類型之賦形劑：稀釋劑、填料、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、造粒劑、塗覆劑、潤濕劑、溶劑、輔溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、掩味劑、著色劑、防結塊劑、保濕劑、鉗合劑、塑化劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑及緩衝劑。熟習此技術者應瞭解特定醫藥

上可接受之賦形劑可具有多於一種功能，且視調配物中存有多何標題化合物及調配物存有何種其他賦形劑而具有另一種功能。

熟習此技術者具有選擇適用於本發明之適當量的適當醫藥上可接受之賦形劑之知識及技巧。此外，熟習此技術者可取得數種描述描述醫藥上可接受之賦形劑且有助於選擇適當之醫藥上可接受之賦形劑的資料。實例係包括**Remington's Pharmaceutical Sciences** (Mack Publishing Company)、The **Handbook of Pharmaceutical Additives** (Gower Publishing Limited)及**The Handbook of Pharmaceutical Excipients** (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

本發明醫藥組合物係使用熟習此技術者已知之技術及方法製備。某些技術界最常用之方法係描述於**Remington's Pharmaceutical Sciences** (Mack Publishing Company)。

是故，本發明於另一態樣中係有關製備包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物的方法，其包含混合該等成份。包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物可藉由例如於環境溫度及大氣壓下摻合而製備。

於一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可調配用以經口投藥。本發明另一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可調配用以吸入投藥。另一具體實施態樣中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可

調配用以鼻內投藥。

於一態樣中，本發明有關包含安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及稀釋劑或填料之固體經口劑型，諸如錠劑或膠囊。適當之稀釋劑及填料係包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉(例如玉米粉、馬鈴薯粉及預膠凝化澱粉)、纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)、硫酸鈣及磷酸氫鈣。經口固體劑型可另外包含黏合劑。適當之黏合劑係包括澱粉(例如玉米粉、馬鈴薯粉及預膠凝化澱粉)、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、黃蓍膠、瓜爾膠、聚乙烯吡咯酮及纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)。經口固體劑型可另外包含崩解劑。適當之崩解劑係包括交聯聚乙烯吡咯酮、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素、藻酸及羧甲基纖維素鈉。經口固體劑型可另外包含潤滑劑。適當之潤滑劑係包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石。

若適當，則用於經口投藥之劑量單元調配物可微囊化。該組合物亦可藉由例如塗覆微粒材料或將其包域於聚合物蠟或諸如此類者中而製備成延長或持續釋放。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物結合。該等聚合物可包括聚乙烯基吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺-酚、聚羥基乙基天冬醯胺酚或經棕櫚醯殘基取代之聚伸乙二氧基聚離胺酸。此外，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可偶合於可達成藥物之控制釋放之類型的生物可降解聚合物。

例如，聚乳酸、聚ε己內酯，聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

另一態樣中，本發明有關液體經口劑型。經口液體諸如溶液、糖漿及酊劑可製備成劑量單元形式，使得特定量含有預定量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。糖漿可藉著將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽溶解於經適當調味之水溶液中而製備，而酊劑係經由使用無毒性醇類佐藥而製備。懸浮液可藉著將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽分散於無毒性佐藥中而加以調配。亦可添加促溶解劑及乳化劑，諸如乙氧基化異硬脂醇及聚環氧乙烷山梨糖醇醚、防腐劑、風味添加劑，諸如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人造甜味劑及諸如此類者。

另一態樣中，本發明有關適於藉吸入投藥於患者之劑型。例如，為乾燥粉末、氣溶膠、懸浮液或溶液組合物形式。

用以藉吸入輸送至肺部之乾燥粉末組合物一般係包含細粉狀式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種細粉狀醫藥上可接受之賦形劑。特例適用於乾燥粉末之醫藥上可接受之賦形劑係熟習此技術者已知且係包括乳糖、澱粉、甘露糖醇及單-、二-及多糖。細粉狀粉末可藉著例如微粉化及碾磨而製備。通常，縮小尺寸(例如經微粉化)之化合物可由D_{50}值係約1至約10微米(例如使用雷射繞射測量)來定義。

乾燥粉末可經由具有適於儲存多種(未經計量之劑量)之乾燥粉末形式藥劑之儲存器的儲存器型乾燥粉末吸入器(RDPI)投藥於患者。RDPI一般係包括用以計量自儲存器送至輸送位置之藥劑劑量的裝置。例如，該計量裝置可包含量杯，其可在第一位置裝填來自儲存器之藥劑，自該第一位置移至第二位置，此第二位置可用以使患者吸入經計量之藥劑劑量。

或者，乾燥粉末可為使用於乾燥粉末吸入器(MDPI)之多劑量之膠囊(例如明膠或塑料)、藥匣或吸塑包形式。MDPl係為其中藥劑係包含於含有(或帶有)多個特定劑量(或其部分)藥劑之多劑量包內之吸入器。當乾燥粉末係為吸塑包形式時，其包含多個用以容裝乾燥粉末形式藥劑之吸泡。吸泡一般係規則性地排列，以方便釋出藥劑。例如，吸泡可在圓盤狀吸塑包上排列成(一般)圓形或吸泡可為長形，例如包含條狀或帶狀。每一膠囊、藥匣或吸泡各可例如含有20微克至10毫克之間的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

氣溶膠可藉著將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽懸浮或溶解於液化推進劑中而形成。適當之推進劑係包括鹵碳化物、烴類及其他液化氣體。代表性推進劑係包括：三氯氟甲烷(推進劑11)、二氯氟甲烷(推進劑12)、二氯四氟乙烷(推進劑114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁

烷、異丁烷及戊烷。包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的氣溶膠一般係經由計量劑量吸入器(MDI)投藥於患者。該等裝置係熟習此技術者已知。

該氣溶膠可含有一般使用於MDI之醫藥上可接受之附加賦形劑，諸如界面活性劑、潤滑劑、輔溶劑及其他賦形劑，以改善調配物之物理安定性、改善閥性能、改善溶劑或改善味道。

因此提供作為本發明另一態樣之一種醫藥氣溶膠調配物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及作為推進劑之氟碳化物或含氫之氟氯碳化物，視情況結合有界面活性劑及/或輔溶劑。

根據本發明另一態樣，提供一種醫藥氣溶膠調配物，其中該推進劑係選自1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷及其混合物。

本發明調配物可藉由添加適當之緩衝劑而加以緩衝。

使用於吸入器或吹入器之膠囊及藥匣(例如明膠)可調配成含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及適當之粉末基質諸如乳糖或澱粉之吸入用粉末混合物。每一膠囊或藥匣通常可含有20微克至10毫克之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。或者，可存在不超賦形劑(諸如乳糖)之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明局部組合物中該活性式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之比例係視待製備之調配物的明確類型而定，但通常係介於0.001至10重量%範圍內。通常，就大部分類型之

製劑而言，所使用之比例係介於0.005至1%範圍內，例如0.01至0.5%。然而，在吸入或吹入用之粉末中，所使用之比例一般係介於0.1至5%範圍內。

氣溶膠調配物較佳配置係使得每一個經計量之劑量或"吹出量"之氣溶膠含有20微克至10 mg，較佳係20微克至2000微克，更佳係約20微克至500微克之式(I)化合物。投藥可為每日一次或每日數次，例如2、3、4或8次，每次給予例如1、2或3個劑量。氣溶膠之總日劑量係介於100微克至10毫克範圍內，較佳係200微克至2000微克。總日劑量及吸入器或吹入器中膠囊及藥匣所輸送之經計量劑量通常為氣溶膠調配物所輸送者之兩倍。

若為懸浮氣溶膠調配物，則微粒(例如經微粉化)藥物之粒度應(諸如)在投予氣溶膠調配物時容許將實質所有藥物輸送至肺部內，因此係小於100微米，期望小於20微米且尤其係於1至10微米範圍內，諸如1至5微米，更佳係2至3微米。

本發明調配物可藉著將該藥劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽分散或溶解於適當容誨中之選擇推進劑中而製備，例如借助聲波振動法或高剪切混合器。期望於控制濕度條件下進行該方法。

本發明氣溶膠調配物之化學及物理安定性及醫藥接受性可藉熟習此技術者所熟知之技術決定。因此，例如，該等組份之化學安定性可在例如長期儲存該產物後藉HPLC檢測決定。物理安定性數據可得自其他習用分析技術，諸

如，例如，藉由洩漏試驗、藉由閥輸送檢測(平均每次啟動之射出重量)、藉由劑量再現性檢測(每次啟動之活性成份)及噴霧分布分析。

本發明懸浮氣溶膠調配物之安定性可藉習用技術測量，例如，藉由使用背光散射裝置測量絮凝尺寸分布或藉串級撞擊或藉"雙重碰撞器"分析方法測量粒度分布。使用於本發明時，"雙重碰撞器"檢測一辭係表示如British Pharmacopaeia 1988第A204-207頁附錄XVII C定義般地"使用裝置A測定加壓吸入時發射劑量之沈積"。該技術可計算氣溶膠調配物之"可吸入部分"。一種用以計算"可吸入部分"之方法係參考"細粒部分"，此係每次啟動後在底層撞擊槽中所收集之活性成份的量，以使用前述雙重碰撞器方法每次啟動所輸送之活性成份總量的百分比表示。

術語"計量劑量吸入器"或MDI係表示包含罐、蓋住該罐之密封蓋及位於蓋中之調配物計量閥。MDI系統係包括適當之直通裝置。適當之直通裝置係包含例如閥啟動器及圓柱形或錐狀通道，藥劑經由計量閥自充填之筒罐經該通道送至患者鼻子或口腔，諸如口承啟動器。

MDI筒罐通常係包含可承受所使用之推進劑之蒸汽壓的容器，諸如塑料或塗覆塑料之玻璃瓶或較佳係金屬罐，例如，鋁或其合金(其可視情況經陽極化、塗漆及/或塗覆塑料 (例如本文引用WO96/32099，其中部分或所有內表面圍塗覆一或多種氟碳化物聚合物，視情況結合有一或多種非氟碳化物聚合物)，該容器以計量閥關閉。該蓋經由超

音波焊接、螺旋接頭或捲邊固定於罐上。本發明所教示之MDI可藉技術界方法製備(例如參見前述Byron及WO96/32099)。較佳係該筒罐裝置蓋子組合體，其中蓋中具有藥物-計量閥且該蓋於原位捲邊。

本發明之一具體實施態樣中，該罐之金屬內表面塗覆氟聚合物，更佳係摻以摻合非氟聚合物。本發明另一具體實施態樣中該罐之金屬內表面係塗覆係聚四氟乙烯(PTFE)及聚醚碸(PES)之聚合物摻合物。本發明再另一具體實施態樣中，該罐之整體金屬內表面係塗覆以聚四氟乙烯(PTFE)及聚醚碸(PES)之聚合物摻合物。

計量閥係設計成每次啟動時輸送計量之量的調配物且收納墊圈以妨止推進劑經由閥洩漏。該墊圈可包含任何適當之彈性材料諸如，例如低密度聚乙烯、氯丁基、溴丁基、EPDM、黑色及白色丁二烯-丙烯腈橡膠、丁基橡膠及氯丁橡膠。適當之閥係購自氣溶膠工業熟知之製造商，例如購自Valois, France (例如DF10、DF30、DF60)、Bespak plc、UK (例如BK300, BK357)及3M-Neotechnic Ltd, UK (例如Spraymiser™)。

在各種具體實施態樣中，MDI亦可與其他結構結合使用，諸如(不限於)用於儲存及容納該MDI之外包裝，包括美國專利編號6,119,853；6,179,118；6,315,112；6,352,152；6,390,291；及6,679,374所述者，及劑量計數單元諸如(但不限於)美國專利編號6,360,739及6,431,168所述者。

熟習醫藥氣溶膠製造技術者所熟知之習用本體製造方法及機器可用於充填筒罐之工業化生產的大批量製造。因此，例如在一種用於製備懸浮液氣溶膠調配物之本體製造方法中，將計量閥捲壓於鋁罐上，以形成空筒罐。將微粒藥劑添加於物料容器中，液化推進劑與視情況存在之賦形劑一起經由物料容器加壓充填至製造容器內。藥物懸浮液在再循環至充填機之前先混合，之後將一份藥物懸浮液經計量閥充填至該筒罐內。於一實例用於製備溶液氣溶膠調配物之本體製造方法中，將計量閥捲壓於鋁罐上，以形成空筒罐。液化推進劑與視情況存在之賦形劑及溶解之藥劑一起經由物料容器加壓充填至製造容器內。

備擇方法中，在夠低溫以確保調配物不會蒸發之條件下將一份液化調配物添加於開口筒罐，之後將計量閥捲壓於筒罐上。

一般，在針對醫藥用途之批料中，每個經充填之筒罐各檢測–稱重、標上批號且包裝於在釋出試驗之前用以儲存之托盤內。

包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的懸浮液及溶液亦可經由氣霧器投藥於患者。氣霧所使用之溶劑或懸浮劑可為任何醫藥上可接受之液體，諸如水、鹽水溶液、醇類或二醇類，例如乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等或其混合物。鹽水溶液採用在投藥後幾乎或完全不具有醫藥活性之鹽類。諸如鹼金屬或銨鹵素鹽之有機鹽，例如氯化鈉、氯化鉀，或諸如有機酸(例如抗壞血酸、檸檬

酸、乙酸、酒石酸等)之鉀、鈉及銨鹽之有機鹽類兩者皆可使用於此目的。

可將其他醫藥上可接受之賦形劑添加於該懸浮液或溶液。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可藉由添加無機酸(例如鹽酸、硝酸、硫酸及/或磷酸);有機酸(例如抗壞血酸、檸檬酸、乙酸及酒石酸等)、錯合劑(諸如EDTA或檸檬酸及其鹽);或抗氧化劑(諸如抗氧化劑,諸如維生素E或抗壞血酸)而安定化。此等物質可單獨或一起用以將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽安定化。可添加劑防腐劑,諸如氯苄烷銨或苯甲酸及其鹽。尤其可添加界面活性劑以改善懸浮液之物理安定性。此等界面活性劑係包括卵磷酯、二辛基磺基琥珀酸二鈉、油酸及山梨聚糖酯。

另一態樣中,本發明有關一種適於鼻內投藥之劑型。

用於投藥於鼻部之調配物可包括加壓氣溶膠調配物及藉加壓泵投藥於鼻部之含水調配物。非加壓且適於局部投藥於鼻腔之特別重要。適當之調配物含有水作為供此目的使用之稀釋劑或載劑。用以投藥於肺或鼻部之含水調配物可具有習用賦形劑,諸如緩衝劑、張力調節劑及諸如此類者。含水調配物亦可藉氣霧化投藥於鼻部。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可調配成自流體配料器輸送之流體調配物,例如具有配料噴嘴或配料口之流體配料器,在使用者施力於流體配料器之泵機制時,經由該配料噴嘴或配料口分配計量劑量之流體調配物。該等流體配料器通常具有多個計量劑量之流體調配物的儲存器,可

在連續啟動該泵時配送該等劑量。該配料噴嘴或配料口之結構可用以插入使用者之鼻孔，以將流體調配物噴灑分配至鼻腔內。前述類型之流體配料器係描述且說明於WO05/044354中，其整體內容係以引用方式併入本文。該配料器具有外殼，蓋住具有配置於裝有流體調配物之容器上之壓縮泵的流體卸料裝置。該外殼具有至少一個手指可操作之側桿，可相對外殼向內移動，往上帶動外殼中之容器，使泵壓縮，自經由外殼之鼻噴嘴自泵柱泵出計量劑量之調配物。於一具體實施態樣中，該流體配料器具有WO05/044354之圖30至40所說明的一般類型。

適於鼻內投藥而其中載劑係為固體之醫藥組合物係包括粒度係例如介於20至500微米範圍內之粗粉末，其係藉由自靠近鼻子之粉末容器迅速吸入鼻導而投藥。用以鼻噴劑或鼻滴劑形式投藥而其中載劑為液體之適當組合物係包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的水溶液或油溶液。

適於經皮投藥之醫藥組合物可為保持與患者表皮長時間緊密接觸之不連續貼布形式。例如該活性成份可藉大體上描述於Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)之離子電滲法自該貼布輸送。

適於局部投藥之醫藥組合物可調配成軟膏、乳霜、懸浮液、洗劑、粉劑、溶液、糊劑、凝膠，噴劑、氣溶膠或油。

軟膏、乳霜及凝膠可例如調配以水性或油性基質，其中添加適當之增稠及/或膠凝劑及/或溶劑。該等基質因此可

例如包括水及/或油，諸如液體石蠟或植物油，諸如花生油或蓖麻油或溶劑，諸如聚乙二醇。視基質性質而可使用之增稠劑及膠凝劑係包括軟石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇類、羊毛脂、蜂蠟、羧基聚亞甲基及纖維素衍生物，及/或甘油單硬脂酸酯及/或非離子性乳化劑。

洗劑可調配以水性或油性基質且通常含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑或增稠劑。

外用粉末可借助任何適當之粉末基質(例如滑石、乳糖或澱粉)形成。滴劑可調配以水性或非水性基質，其包含一或多種分散劑、促溶解劑、懸浮劑或防腐劑。

局部製劑可藉由每日一或多次施藥於患處而投藥；皮膚上區域較佳係使用密閉性敷料。可藉由黏著劑儲存系統達到連續或長期輸送。

治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)時，組合物可以局部軟膏或乳霜形式施加。當調配成軟膏時，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與石蠟或水可溶混軟膏基質一起使用。或者，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與水包油乳霜基質或油包水基質一起調配成乳霜。

適於非經腸投藥之醫藥組合物係包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使該調配物與受藥者之血液等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。該組合物可存在於單劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及管瓶)中，且可於冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在使用前即時添加無菌液體

載劑，例如注射用水。即時注射溶液及懸浮液可自無菌粉劑、顆粒及錠劑製備。

本發明化合物及醫藥調配物可與一或多種其他療劑結合使用或包括一或多種其他療劑，例如選自消炎劑、抗膽鹼能劑(尤其是$M_1/M_2/M_3$受體拮抗劑)、β_2-腎上腺素受體促效劑、防感染劑(諸如抗生素或抗病毒劑)或抗組織胺。本發明因此於另一態樣中提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他療劑之組合，該其他療劑係例如選自消炎劑，諸如皮質類固醇或NSAID，抗膽鹼能劑，β_2-腎上腺素受體促效劑，防感染劑，諸如抗生素或抗病毒劑或抗組織胺。本發明之一具體實施態樣涵蓋包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與β_2-腎上腺素受體促效劑及/或抗膽鹼能劑及/或PDE-4抑制劑及/或抗組織胺之組合。

本發明之一具體實施態樣涵蓋包含一或兩種其他療劑之組合。

熟習此技術者明瞭若適當，則其他治療成份(等)可以鹽形式(例如呈鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽形式)或前藥或以酯形式使用，例如低碳烷基酯或以溶劑合物形式(例如水合物)使用以使治療成份之活性及/或安定性及/或物理特性(諸如溶解度)達到最佳化。亦應明瞭若適當，可使用呈光學純形式之治療成份下。

於一具體實施態樣中，本發明涵蓋包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與β_2-腎上腺素受體促效劑的組合。

β_2-腎上腺素受體促效劑之實例係包括沙美特羅

(salmeterol)(其可為外消旋物或單一鏡像異構物，諸如R-鏡像異構物)、沙丁胺醇(salbutamol)(其可為外消旋物或單一鏡像異構物，諸如R-鏡像異構物)、福莫特羅(formoterol)(其可為外消旋物或單一非鏡像異構物諸如*R,R*-非鏡像異構物)、沙甲胺醇(salmefamol)、酚丙喘寧(fenoterol)、卡布特羅(carmoterol)、伊坦特羅(etanterol)、那明特羅(naminterol)、雙氯醇胺(clenbuterol)、吡布特羅(pirbuterol)、弗布特羅(flerbuterol)、瑞普特羅(reproterol)、班布特羅(bambuterol)、因達特羅(indacaterol)、特布他林(terbutaline)及其鹽，例如沙美特羅(salmeterol)之羥萘甲酸(1-羥基-2-萘甲酸酯)鹽、沙丁胺醇(salbutamol)之硫酸鹽或游離鹼或福莫特羅(formoterol)之反丁烯二酸鹽。於一具體實施態樣中，較佳為長效型β_2-腎上腺素受體促效劑，例如提供約12小時或更久之有效支氣管舒張的化合物。

其他β_2-腎上腺素受體促效劑係包括WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193及WO03/042160中所描述者。

β_2-腎上腺素受體促效劑之實例係包括：

3-(4-{[6-({(2*R*)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丁基)苯磺醯胺；

3-(3-{[7-({(2*R*)-2-羥基-2-[4-羥基-3-羥基甲基]苯基}乙基)-

胺基)庚基]氧基]丙基}苯磺醯胺；

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚；

N-[2-羥基-5-[(1*R*)-1-羥基-2-[[2-[4-[[(2*R*)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]苯基]乙基]胺基]乙基]苯基]甲醯胺；

N-2-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)胺基苯基]乙基}-2-羥基-2-(8-羥基-2(1*H*)-喹啉酮-5-基)乙基胺；及

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苯基胺基]-苯基}-乙基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮。

該β_2-腎上腺素受體促效劑可為由選自以下之醫藥上可接受之酸形成之鹽形式：硫酸、鹽酸、反丁烯二酸、羥基萘酸(例如1-或3-羥基-2-萘酸)、肉桂酸、經取代之肉桂酸、三苯基乙酸、胺基磺酸、磺胺酸、萘丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羥基苯甲酸、4-氯苯甲酸及4-苯基苯甲酸。

適當之消炎劑係包括皮質類固醇。可與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組合使用之適當之皮質類固醇係這些經口及吸入之具有消炎活性的皮質類固醇及其前藥。實例包括甲基培尼松龍(methyl prednisolone)、培尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-側氧基-雄-1,4-二

烯-17β-硫甲酸*S*-氟甲酯、6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氟甲酯(氟替卡松(fluticasone)糠酸酯)、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-17α-丙醯氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-(2-側氧基-四氫-呋喃-3S-基)酯、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-17α-(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氰基甲酯及6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-(1-甲基環丙基羰基)氧基-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸S-氟甲酯、倍氯美松(beclomethasone)酯(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布得索耐(budesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、莫美他松(mometasone)酯(例如莫美他松糠酸酯(mometasone furoate))、醋酸曲安西龍(triamcinolone)、羅福萘德(rofleponide)、環索萘德(ciclesonide)(16α,17-[[(R)-環己基亞甲基]雙(氧基)]-11β,21-二羥基-娠-1,4-二烯-3,20-二酮)、布替可特(butixocort)丙酸酯、RPR-106541及ST-126。較佳皮質類固醇係包括丙酸氟替卡松(fluticasone)、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氟甲酯、6α,9α-二氟-17α[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β--羥基-16α-甲基-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氟甲酯、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-17α-(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氰基甲酯及6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-(1-甲基環丙基羰基)氧基-3-側氧

基-雄-1,4-二烯-17β-硫甲酸*S*-氟甲酯。於一具體實施態樣中，該皮質類固醇係為6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-雄-1,4-二烯17β-硫甲酸S-氟甲酯。

皮質類固醇之實例可包括WO2002/088167、WO2002/100879、WO2002/12265、WO2002/12266、WO2005/005451、WO2005/005452、WO2006/072599及WO2006/072600所述者。

具有糖皮質激素促效作用之非類固醇化合物(可能對反式抑制具有高於反式激活之選擇性且可用於組合療法)係包括以下專利所涵蓋者：WO03/082827、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651及WO03/08277。其他非類固醇化合物係涵蓋於：WO2006/000401、WO2006/000398及WO2006/015870。

消炎劑之實例係包括非類固醇消炎藥物(NSAID)。

NSAID之實例係包括色甘酸鈉、萘多羅米鈉(nedocromil sodium)、磷酸二酯酶(PDE)抑制劑(例如茶鹼(theophylline)、PDE4抑制劑或混合PDE3/PDE4抑制劑)、白三烯拮抗劑、白三烯合成之抑制劑(例如孟魯司特(montelukast))、iNOS抑制劑、胰蛋白酶及彈性蛋白酶抑制劑、β-2整合素拮抗劑及腺苷受體促效劑或拮抗劑(例如

腺苷2a促效劑)、細胞活素拮抗劑(例如向化性激動素拮抗劑，諸如CCR3拮抗劑)或細胞活素合成之抑制劑或5-脂肪氧化酶抑制劑。iNOS (誘導型一氧化氮合成酶抑制劑)較佳係經口投藥。iNOS抑制劑之實例係包括WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534及WO99/62875所揭示者。CCR3抑制劑之實例係包括WO02/26722所揭示者。

於一具體實施態樣中，本發明提供式(I)化合物與磷酸二酯酶4 (PDE4)抑制劑組合之用途，尤其是適於吸入之調配物。可使用於本發明此態樣的PDE4-專一性抑制劑可已知抑制PDE4酶或發現作為PDE4抑制劑且僅為PDE4抑制劑之任何化合物，不為抑制PDE家族之其他成員(諸如PDE3及PDE5)及PDE4之化合物。

化合物係包括*順*-4-氰基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)環己-1-甲酸、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮及*順*-[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基) 環己-1-醇]。而且，*順*-4-氰基-4-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]環己烷-1-甲酸(亦稱為西洛司特(cilomilast))及其鹽、酯、前藥或物理形式，描述於1996年9月3日頒證之美國專利5,552,438；此專利及其所揭示之化合物完全以引用方式併入本文。

其他化合物係包括Elbion之AWD-12-281 (Hofgen, N.等人，15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98；CAS參考編號247584020-9)；9-苄基腺嘌

吟衍生物，稱為NCS-613 (INSERM)；Chiroscience and Schering-Plough之D-4418；苯并二氮呯PDE4抑制劑，鑑定為CI-1018 (PD-168787)且屬於Pfizer；Kyowa Hakko於WO99/16766中揭示之苯并二噁唑衍生物；Kyowa Hakko之K-34；Napp之V-11294A (Landells, L.J.等人，Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28)：Abst P2393)；羅福司特(roflumilast) (CAS參考編號162401-32-3)及Byk-Gulden之酞嗪酮(WO99/47505，其揭示以引用方式併入本文)；普馬芬群(Pumafentrine)、(-)-對-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[c][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二異丙基苯醯胺，其係混合PDE3/PDE4抑制劑，已由Byk-Gulden，現在Altana所製備且公開；Almirall-Prodesfarma所發展之阿羅茶鹼(arofylline)；Vernalis之VM554/UM565；或T-440 (Tanabe Seiyaku；Fuji, K.等人，J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1)：162)及T2585。

其他化合物係揭示於公開國際專利申請案WO04/024728 (Glaxo Group Ltd)、WO04/056823 (Glaxo Group Ltd)及WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (例如其中所揭示之實施例399或544)。另外有些化合物亦揭示於WO2005/058892、WO2005/090348、WO2005/090353及WO2005/090354，皆屬於Glaxo Group Limited。

抗膽鹼能劑之實例有在毒蕈鹼受體上作為拮抗劑之化合物，尤其是M_1或M_3受體之拮抗劑、M_1/M_3或M_2/M_3受體之

雙重拮抗劑或$M_1/M_2/M_3$受體之pan-拮抗劑的化合物。用以經吸入投藥之例示化合物係包括異丙托銨(ipratropium) (例如溴化物形式，CAS 22254-24-6，販售名稱Atrovent)、氧托銨(oxitropium) (例如溴化物形式，CAS 30286-75-0)及噻托銨(tiotropium) (例如溴化物形式，CAS 136310-93-5，販售名稱Spiriva)。亦重要的有瑞伐托酯(revatropate) (例如氫溴酸鹽形式，CAS 262586-79-8)及WO01/04118所揭示之LAS-34273。經口投藥之例示化合物係包括哌侖西平(pirenzepine) (CAS 28797-61-7)、達非那新(darifenacin) (CAS 133099-04-4或CAS 133099-07-7，氫溴酸鹽，販售名稱Enablex)、奧昔布寧(oxybutynin) (CAS 5633-20-5，販售名稱Ditropan)、特羅地林(terodiline) (CAS 15793-40-5)、托特羅啶(tolterodine) (CAS 124937-51-5或CAS 124937-52-6，酒石酸鹽，販售名稱Detrol)、奧替溴銨(otilonium) (例如溴化物形式，CAS 26095-59-0，販售名稱Spasmomen)、曲司氯銨(trospium chloride) (CAS 10405-02-4)及素立吩辛(solifenacin) (CAS 242478-37-1或CAS 242478-38-2，琥珀酸鹽，亦稱為YM-905且販售名稱Vesicare)。

另外有些化合物係揭示於WO 2005/037280、WO 2005/046586及WO 2005/104745中，其係以引用方式併入本文。本發明組合係包括(但不限於)：

(3-橋)-3-(2,2-二-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(3-橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環

[3.2.1]辛烷溴化物；

4-[羥基(二苯基)甲基]-1-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-1-氮鎓雙環 [2.2.2]辛烷溴化物；及

(1R,5S)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8-甲基-8-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

其他抗膽鹼能劑係包括美國專利申請案60/487981所揭示之化合物，包括例如：

(3-橋)-3-(2,2-二-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物；

(3-橋)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物；

(3-橋)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷4-甲基苯磺酸鹽；

(3-橋)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-噻吩基)乙烯基]-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物；及/或

(3-橋)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-吡啶基)乙烯基]-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

另外抗膽鹼能劑係包括美國專利申請案60/511009所揭示之化合物，包括例如：

(橋)-3-(2-甲氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈；

(橋)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛

烷；

3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸；

(*橋*)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(*橋*)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2. 1]辛烷溴化物；

3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇；

N-苄基-3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

(橋)-3-(2-胺甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

1-苄基-3-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

1-乙基-3-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

N-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺；

N-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯醯胺；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二-噻吩-2-

基-丙腈；

(*橋*)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

N-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺；

[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

N-[3-((*橋*)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺醯胺；及/或

(橋)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

另外之化合物包括：

(*橋*)-3-(2-甲氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(*橋*)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物；

(橋)-3-(2-胺甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(*橋*)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷碘化物；及/或

(橋)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎓雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

於一具體實施態樣中，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與H1拮抗劑之組合。H1拮抗劑之實例係包括(不限於)阿美列諾(amelexanox)、阿斯咪唑(astemizole)、阿札他啶(azatadine)、氮卓斯汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、左旋西替利嗪(levocetirizine)、乙氟利嗪(efletirizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、塞克利嗪(cyclizine)、卡瑞斯汀(car伊巴斯汀(ebastine))、賽庚啶(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、脫乙酯基洛瑞他啶(descarboethoxy氯雷他啶(loratadine))、多西拉敏(doxylamine)、二甲茚定(dimethindene)、伊巴斯汀(ebastine)、伊匹斯汀(epinastine)、乙氟利嗪(efletirizine)、非索非那定(fexofenadine)、羥基嗪、酮替吩(ketotifen)、氯雷他啶(loratadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、甲庚吡嗪(mianserin)、諾伯斯汀(noberastine)、氯苯甲嗪(meclizine)、去甲阿斯咪唑(norastemizole)、奧洛他啶(olopatadine)、哌香豆司特(picumast)、吡拉明(pyrilamine)、異丙嗪(promethazine)、特吩那啶(terfenadine)、曲吡那敏(tripelennamine)、替美斯汀(temelastine)、異丁嗪(trimeprazine)及曲普利啶(triprolidine)，尤其是西替利嗪(cetirizine)、左旋西替利嗪(levocetirizine)、乙氟利嗪(efletirizine)及非索非那定(fexofenadine)。再另一具體實

施態樣中，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與H3拮抗劑 (及/或反向促效劑)之組合。H3拮抗劑之實例係包括例如中WO2004/035556及WO2006/045416中所揭示之化合物。其他可與本發明化合物組合使用之組織胺受體拮抗劑係包括H4受體之拮抗劑(及/或反向促效劑)，例如Jablonowski等人，*J. Med. Chem.* 46：3957-3960 (2003)所揭示之化合物。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與PDE4抑制劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與β_2-腎上腺素受體促效劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與皮質類固醇之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與非類固醇GR促效劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗膽鹼能劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗組織胺之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與PDE4抑制劑及β_2-腎上腺素受體促效劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗膽鹼能劑及PDE-4抑制劑之組合。

前述組合可適宜地以醫藥組合物形式使用，因此本發明另一態樣係為包含前文定義之組合與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑的醫藥組合物。

該等組合之個別化合物可以個別或組合醫藥調配物形式依序或同時地投藥。於一具體實施態樣中，個別化合物係以組合之醫藥調配物形式同時投藥。熟習此技術者可輕易明瞭已知療劑之適當劑量。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與另一種治療活性劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與PDE4抑制劑之組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與β_2-腎上腺素受體促效劑的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與皮質類固醇的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與非類固醇GR促效劑的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗膽鹼能劑的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗組織胺的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與PDE4抑制劑及β_2-腎上腺素受體促效劑的組合。

本發明因此於另一態樣中提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗膽鹼能劑及PDE4抑制劑的組合。

【實施方式】

以下藉由非限制實施例說明本發明。

實施例

以下實施例係說明本發明。此等實施例不限制本發明之範圍，而是對熟習此技術者提供製備及使用該等化合物之指導。雖描述本發明特定具體實施態樣，然熟習此技術者應瞭解可在不偏離本發明精神及範圍之下進行各種改變及修改。

除非另有陳述，否則所有起始物質皆係得自市面供應商且在不進一步純化下使用。除非另有指示，否則所有溫度皆以℃(攝氏度數)表示。除非另有陳述，否則所有反應皆於惰性氛圍下在室溫進行。所有稱為醚者皆指二乙基醚；鹽水係表示飽和NaCl水溶液。

^{1}H NMR光譜係使用Bruker DPX 400 MHz參考四甲基矽烷記錄。

LC/MS係使用方法A或方法B進行：

方法A：LC/MS (5 Min系統)係於Supelcosil LCABZ+PLUS

管柱(3.3 cm×4.6 mm ID)上進行，以於水中0.1% HCO_2H及0.01 M乙酸銨(溶劑A)及於乙腈中0.05% HCO_2H 5%水(溶劑B)，使用以下溶離梯度0.0至0.7 Min 0%B、0.7至4.2 min 0至100%B、4.2至4.6 min 100%B、4.6至4.8 min 100至0%B於3 ml/min流速下溶離。質譜係於Waters ZQ質譜儀上使用正及負離子模式電噴霧(ES+ve及ES-ve)記錄。

方法B：LC/MS (2 min系統)係於Acquity UPLC BEH C_{18}管柱(5.0 cm×2.1 mm)上於40℃進行，以於水中0.1% HCO_2H及0.01 M乙酸銨(溶劑A)及於乙腈中0.05% HCO_2H 5%水(溶劑B)，使用以下溶離梯度0.0至0.1 min 3%B、0.1至1.4 min 3至100%B、1.4至1.9 min 100%B，1.92 min 3%B於1 ml/min流速下溶離。質譜係於Waters ZQ質譜儀上使用正負切換電噴霧(ES+ve及ES-ve)記錄。

本發明所記載之LCMS數據中，質量離子係數學約整成最接近之整數。

"質量導向自動製備"/"MDAP"/"製備性質量導向HPLC"係於以下系統進行，諸如；由具有長型泵頭之Waters 600泵、Waters 2700自動取樣器、Waters 996二極體陣列及Gilson 202溶離份收集器於10 cm 2.54 cm ID ABZ+管柱上構成之Waters *FractionLynx*系統，以0.1%於水中之甲酸或TFA(溶劑A)及0.1%於乙腈中之甲酸或TFA(溶劑B)使用適當之溶離梯度溶離。質譜係於Micromass ZMD質譜儀上使用正及負離子模式電噴霧交替掃描進行。所使用之軟體係為具有*OpenLynx*及*FractionLynx* optio之*MassLynx* 3.5或使

用等效之備擇系統。

"疏水性玻璃料"係表示Whatman所售之過濾管。SPE(固相萃取，SCX-2及胺基丙基)係表示使用International Sorbent Technology Ltd所售之柱匣。Flashmaster II係為Argonaut Technologies Ltd所售自動化多使用者快速層析系統，採用使用後丟棄、正常相SPE柱匣(2 g至100 g)。提供四元聯機溶劑混合，以進行梯度方法。試樣係使用處理溶劑、流速、梯度型線及收集條件之多功能開放存取軟體佇列。該系統裝置有Knauer可變波長uv-偵測器及兩個可自動波峰切換、收集及追蹤之Gilson FC204溶離份收集器。

二氧化矽層析技術係包括自動化(Flashmaster)技術或於預先充填柱匣(SPE)或手動充填快速管柱上之手動層析。

微波化學一般係於密封容器中，使用適當之微波反應器系統(Biotage Initiator™微波合成儀)照射而進行。

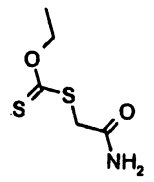
當化合物名稱或試劑後列出供應商名稱時，例如"化合物X (Aldrich)"或"化合物X/Aldrich"，表示化合物X係得自供應商，諸如所列名之供應商。例如1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)，與二氯甲烷之錯合物，可購自Acros且氟化四丁基銨(於四氫呋喃中1 M溶液)及三氟乙酸可購自Aldrich。H-cube係購自例如Asynt。

相同地，當化合物名稱後列出文獻或專利參考資料時，例如化合物Y (EP 0 123 456)，表示化合物之製備係描述於所列名之參考資料中。

實施例名稱係得自使用化合物命名程式"ACD Name Pro 6.02"之結構。

中間物1

二硫代碳酸S-(2-胺基-2-側氧基乙基)O-乙酯

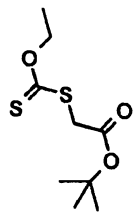


乙基黃原酸(17.6 g，110 mmol)於丙酮(200 ml)中攪拌且以碘乙醯胺(18.5 g，100 mmol)於丙酮(50 ml)中之溶液處理。反應於室溫攪拌3 hr。過濾懸浮液且蒸發濾液。乳黃色固體溶解於EtOAc (200 ml)且以水(2x50 ml)洗滌。將有機相蒸發產生標題化合物之白色固體(17.2 g)。

MH+180，rt=2.06 min

中間物2

{[(乙基氧基)甲硫醯基]硫代}乙酸1,1-二甲基乙酯

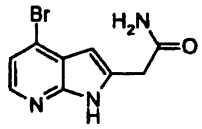


於丙酮(800 ml)中之乙基黃原酸(90.3 g，564 mmol)以20 min添加於丙酮(200 ml)中之溴乙酸酯(100 g，512 mmol)。攪拌隔夜之後，反應於真空中濃縮產生標題化合物(114.8 g，95%)。

MH-235，rt=3.33 min

中間物3

2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺

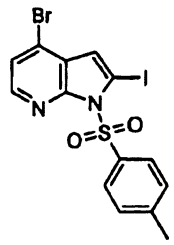


4-溴氮雜吲哚(其可如例如Org Lett, 2003, 5(26), 5023-5026所述般製備)(1.0 g，5 mmol)及二硫代碳酸S-(2-胺基-2-側氧基乙基)O-乙酯 (1.1 g，6 mmol)溶解於DCE (10 ml)中，將混合物脫氣之後於回流下加熱。溶液藉以4 hr緩緩添加於DCE (20 ml)中之過氧化月桂醯(2.4 g，6 mmol)而進行處理。收集棕色固體且藉MDAP純化。將主要溶離份蒸發產生標題化合物之白色固體(0.123 g)。

^{1}H NMR (400 MHz；$CDCl_3$) δ：3.6 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.06 (1H, br s), 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, br s), 8.00 (1H, d), 11.90 (1H, br s)。

中間物4

4-溴-2-碘-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

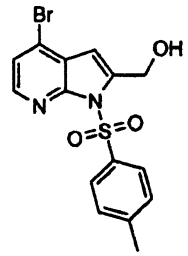


正丁基鋰(63.2 ml於己烷中之2.5 M溶液，0.158 mol)於0℃藉注射筒添加於二異丙基胺(23.8 ml, 0.17 mol)於無水

THF (717 ml)中之溶液，添加完成時，混合物冷卻至-78℃。添加4-溴-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(52.8 g，0.15 mol)，形成之反應混合物於-78℃攪拌1.5 h且隨之添加劑碘(50.13 g，0.196 mol)。於-78℃攪拌另外20 min後，反應混合物溫至-20℃且藉由添加劑飽和NH_4Cl溶液(226 ml)而中止反應。達到室溫時，分離有機相，以飽和NH_4Cl溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且於減壓下移除溶劑產生粗製產物。此物藉著於5℃重複於MeOH (3×190 ml)調漿純化而產生4-溴-2-碘-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.23 g，70%)之棕色固體，mp 140-143℃。

中間物5

{4-溴-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇



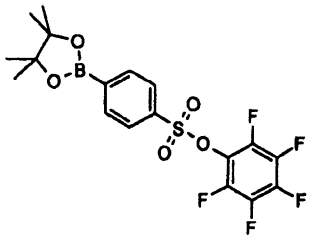
4-溴-2-碘-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.300 g，0.63 mmol)於THF (1.2 ml)中之溶液於氮下冷卻至-20℃(冰/鹽)且以氯化異丙基鎂(2 M，0.33 ml, 0.66 mmol)逐滴處理。溶液於-20℃攪拌1小時且於-20℃逐滴添加於仲甲醛於THF (1 ml)中之懸浮液中。混合物溫至室溫

且攪拌16 hr。添加氯化銨水溶液(10 ml)且混合物以EtOAc萃取(2×10 ml)。將乾燥($MgSO_4$)萃取液蒸發且殘留物於二氧化矽管柱(10 g)上純化，以DCM至在DCM中50% EtOAc溶離產生標題化合物之無色膠狀物(0.160 g，67%)。

TLC，SiO_2，DCM，Rf=0.05，det=uv及$KMnO_4$

中間物6

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺酸五氟苯酯



4-溴-五氟苯磺酸酯(其可如例如Org Letts, 2005, 7, 843所述般製備) (25.00 g，62 mmol)於1,4-二噁烷(875 ml)中之溶液中添加頻那醇根基二硼(17.27 g，68.2 mmol，1.1 eq)、$PdCl_2$(dppf)觸媒(1.52 g，1.86 mmol，0.03 eq)、dppf (1.03 g，1.86 mmol，0.03 eq)及NaOAc (30.52 g，372 mmol，6 eq)以形成橙色/紅色懸浮液。反應於回流下(105℃)攪拌16 hr。此週期後，hplc分析顯示反應已完全，未發現起始物質。反應混合物冷卻至室溫，過濾移除暗色無機物，以DCM(3×200 ml)洗滌該物質。結合之有機濾液於真空中濃縮產生黑色焦油狀殘留物(約45 g)。該物質懸浮於水中/於水中洗滌，劇烈攪拌以幫助分開該固體物質。懸浮液隨之以Et_2O(3×300 ml)萃取。將結合之Et_2O萃取液結合，以鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並過濾。有機濾液

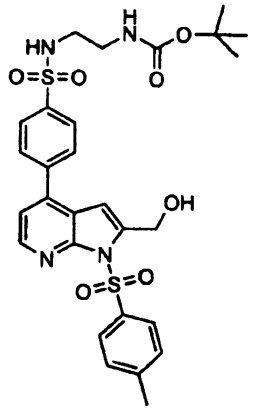
於真空中濃縮產生橙色/紅色固體殘留物。殘留物於己烷(3×300 ml)中沸煮，趁熱以槽狀濾紙過濾(產物可溶於熱己烷)。結合之己烷濾液於真空中濃縮且殘留物使用最小體積之熱MTBE (約200 ml)再結晶。使MTBE冷卻至室溫時，形成形成細沉澱物，將其過濾，以冷MTBE洗滌且於真空下乾燥產生產物之淡乳黃色固體(3.579 g)。

^{1}H NMR (400 MHz；$CDCl_3$) δ ppm：8.03 (2H, d), 7.96 (2H, d), 1.39 (12H, s)。

MTBE濾液於真空中濃縮且使用最小體積之熱MTBE再次再結晶產生另外0.518 g之標題化合物。再重複兩次該再結晶製程，此時使用50：50己烷：Et_2O。此等製程累積另外6.149 g之標題化合物。結合各批物質產生標題化合物之固體(10.21 g)。

中間物7

(2-{[(4-{2-(羥基甲基)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



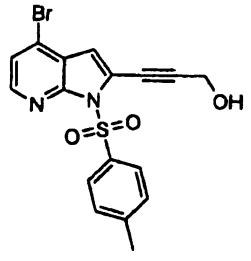
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯

(0.330 g，0.75 mmol)、1,1-二甲基乙基(2-胺基乙基)胺基甲酸酯(0.130 g，0.8 mmol)及TEA (0.5 ml)之混合物於密封容器中在120℃加熱10 min。暗色溶液以{4-溴-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇(0.160 g，0.42 mmol)於二噁烷/水(2.5 ml)中之溶液、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (0.020 g，0.027 mmol)及碳酸鈉(0.085 g，0.8 mmol)處理，混合物於mw中在150℃下加熱(130 W最大功率)歷經20 min。混合物添加於水(150 ml)且以EtOAc(100 ml)及EtOAc/甲醇(19：1，100 ml)萃取。將乾燥($MgSO_4$)萃取液蒸發且殘留物於二氧化矽柱匣上純化(10 g)，以DCM至在DCM中50% EtOAc溶離產生標題化合物之發泡物(0.215 g，71%)。

MH+601，rt=3.32 min

中間物8

3-{4-溴-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-丙炔-1-醇



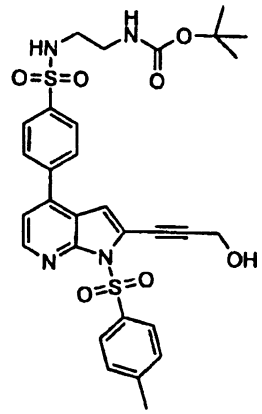
4-溴-2-碘-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.300 g，0.63 mmol)、2-丙炔-1-醇(0.039 g，0.7 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.008 g，0.011 mmol)、

碘化銅(I)(0.008 g，0.042 mmol)及TEA (1 ml)於THF (2 ml)中之混合物於氮下攪拌16 hr且蒸發。殘留物分溶於DCM (2×25 ml)與碳酸氫鈉水溶液(50 ml)之間。將乾燥(Na_2SO_4)之有機相蒸發且殘留物於二氧化矽柱匣(10 g)上純化，以DCM至在DCM中50% EtOAc溶離產生標題化合物之白色發泡物，其稍後固化(0.165 g，65%)。

MH+405/407，rt=3.3 min

中間物9

(2-{[(4-{2-(3-羥基-1-丙炔-1-基)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



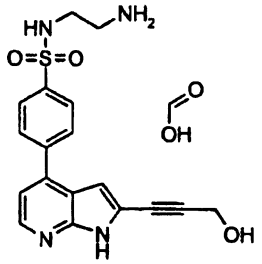
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.330 g，0.73 mmol)、1,1-二甲基乙基(2-胺基乙基)胺基甲酸酯(0.130 g，0.8 mmol)及TEA (0.5 ml)之混合物於密封容器中在120℃加熱10 min。形成之暗色溶液以3-{4-溴-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-丙炔-1-醇(0.160 g，0.4 mmol)於二噁烷：水(5：1，2.5 ml)

中之溶液、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (0.020 g，0.027 mmol)及碳酸鈉(0.085 g，0.8 mmol)處理，混合物於mw中在150℃加熱20 min。混合物添加於水/鹽水(1：1，150 ml)中且以EtOAc/甲醇萃取(9：1，2×100 ml)。將乾燥($MgSO_4$)萃取液蒸發且殘留物於二氧化矽柱匣上純化(10 g)，以DCM至在DCM中50% EtOAc溶離產生標題化合物之發泡物(0.140 g，56%)。

MH+625，rt=3.32 min

中間物10

甲酸N-(2-胺基乙基)-4-[2-(3-羥基-1-丙炔-1-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)



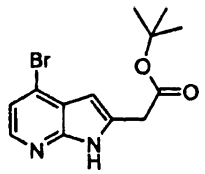
1,1-二甲基乙基(2-{[(4-{2-(3-羥基-1-丙炔-1-基)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸酯(0.160 g，0.26 mmol)於氯仿(2 ml)中以對-甲苯磺酸(0.100 g，0.5 mmol)處理且在密封mw容器中於100℃下加熱10 min (150W)。將懸浮液蒸發且殘留物溶解於5%氫氧化鉀之甲醇溶液(4 ml)中且在密封mw容器中於120℃加熱5 min。將混合物蒸發且殘留物藉MDAP(90 Mg程×2)純化產生標題化合物之黃色固體(0.0024 g，

25%)。

MH+371，rt=2.12 min

中間物11

(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯



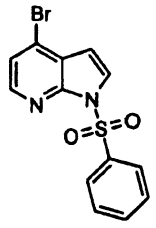
4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(其可如例如Org Letts, 2003, 5, 5023所述般製備)(20 g)於無水DCM(700 ml)中添加{[(乙基氧基)甲硫醯基]硫代}乙酸1,1-二甲基乙酯(59 g)，混合物攪拌且加熱至回流。以5 hr分批添加過氧化月桂醯(139.3g)，每15 min 6.95 g。添加後，混合物回流另外113小時。將反應冷卻且於10%偏亞碳酸氫鈉水溶液(400 ml)中停止反應且攪拌直至以Merckoquant過氧化物試條測試無殘留過氧化物。使用分液漏斗自10%偏亞碳酸氫鈉水溶液萃取DCM，之後以2 M NaOH(3×300 ml)洗滌。此導致大量固體沉澱。DCM萃取液以硫酸鎂乾燥且於蒸發器上濃縮而產生暗色油狀固體(>100%)。該油狀固體於3000 ml二氧化矽之玻璃管柱上純化，先以DCM溶離且收集500 ml溶離份。在溶離劑份17時，溶劑系統變成0.5%甲醇之DCM溶液，之後於溶離份26變成1%甲醇之DCM溶液，之後於溶離份33變成1.5%甲醇之DCM溶液，之後於溶離份37變成2%甲醇之DCM溶液，之後於溶離份41變成5%甲醇之DCM溶液，之後於溶離份60變成10%甲醇之DCM溶液。產物於

第35個溶離份溶離出來。將含產物之溶離份濃縮產生標題化合物之暗色油(29.9 g，96%)。不純之標題化合物(25 g)於400 g Biotage 75逆相C-18管柱上層析，先使用2：1水：乙腈(兩者皆含有0.1% TFA)溶離。化合物係藉由溶解於DMSO(~40 ml)中而載入。收集約二十個250 ml溶離份之後，添加另外2.5公升之每一種溶劑，產生估計40%乙腈混合物。結合含產物之溶離份(藉由hplc分析)且於蒸發器上移除乙腈。形成之懸浮水溶液以飽和碳酸氫鈉處理至pH8且以DCM萃取。有機物以鹽水洗滌，乾燥(硫酸鎂)且蒸發而產生標題化合物之乳黃色固體，4.9 g。

MH+=311/313，RT=3.32 min

中間物12

4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



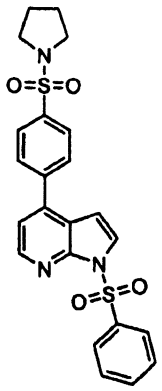
4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(其可如例如Org Letts, 2003, 5, 5023所述般製備)(15.0 g，76 mmol)懸浮於DCM (300 ml)及1,4-二噁烷(100 ml)中，且添加50%氫氧化鈉水溶液(23 ml)，之後添加$NaBu_4HSO_4$溶液(7.5 ml)。混合物劇烈攪拌且於冰浴中冷卻之同時逐滴添加苯磺醯氯(14.6 ml, 115 mmol)。反應混合物劇烈攪拌5日。將其蒸乾且形成之固體以水(100 ml)及後續甲醇(50 ml)洗滌。黃色固體於真

空中乾燥。得到標題化合物之淡黃色固體(23.5 g，92%)。

MH+337/339，rt=3.35 min

中間物13

1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

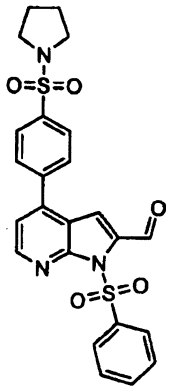


4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(12 g，35.61 mmol)、[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]硼酸(10 g，39.22 mmol)及碳酸鈉(7.5 g，71 mmol)於1,4-二噁烷(300 ml)及水(100 ml)中之混合物中添加氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II (1.5 g，1.84 mmol)。反應混合物於100℃氮氛圍下加熱且攪拌4 hr。反應混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮且分溶於DCM(400 ml)及水(100 ml)之間。水層以DCM (2×100 ml)萃取。將結合之有機萃取液蒸發而產生粗製棕色發泡物(22 g)。10 g之此物質藉二氧化矽SPE柱匣(50 g)使用DCM至50：1 DCM：EtOAc純化。得到標題化合物之白色發泡物(6 g，36%)。其餘之該物質如前純化而產生更多標題化合物之乳黃色固體(7.3 g，44%)。

MH+468，rt=3.44 min

中間物14

1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛

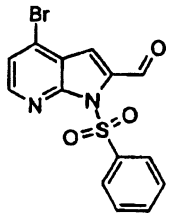


1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.3 g，22 mmol)於THF (180 ml)中之攪拌溶液於-40℃於氮下以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA處理(22.0 ml, 44.0 mmol)。反應保持於-35℃(+/-5℃)歷經35 min。添加DMF (6.82 ml, 88.1 mmol)且反應以40 min溫至室溫。藉添加2 M鹽酸(250 ml)中止反應且以DCM(3×250 ml)萃取。結合之有機層於真空中縮減而產生(13g)，其使用二氧化矽SPE柱匣(2×70 g)純化，以DCM至2% EtOAc之DCM溶液至5% EtOAc之DCM溶液至10% EtOAc之DCM溶液溶離，產生標題化合物(8.0 g，73%)。

MH+496，rt=3.43 min

中間物15

4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛

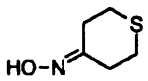


4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.37 g，10.0 mmol)於無水THF(50 ml)中之溶液於-25℃至-40℃於氮下添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(10 ml，20.0 mmol)。反應於此溫度攪拌40 min。於-30℃逐滴添加DMF(2 ml)且溫至室溫。反應倒入2 M HCl水溶液中，以DCM萃取(3×50 ml)且蒸發而產生粗製物質，其使用二氧化矽SPE柱匣(50 g)以DCM溶離純化。將含產物之溶離份結合且蒸發產生標題化合物之乳黃色發泡物(0.8 g，22%)。

MH+365/367，rt=3.31 min

中間物16

四氫-4*H*-噻喃-4-酮肟



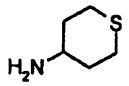
無水乙酸鈉(16.25 g，18.86 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(7.72 g，10.66 mmol)添加於4-側氧基噻己環(10.02 g，8.2 mmol)於乙醇(100 ml)及水(100 ml)中之溶液中。反應混合物於回流下攪拌且加熱56 hr。冷卻之反應混合物以水(200 ml)稀釋且以乙醚萃取(2×150 ml)。結合之有機萃取液以鹽水(100 ml)洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且蒸乾產生標題化

合物之無色固體(12.8 g)。

MH+132，rt=1.56 min

中間物17

四氫-2*H*-噻喃-4-胺

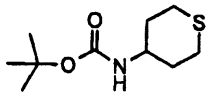


2.3 M氫化鋰鋁之THF溶液(100 ml)於氮下移至1公升 3-頸燒瓶內，以無水THF(130 ml)稀釋以製得1 M氫化鋰鋁溶液。溶液於氮下攪拌且同時逐滴添加四氫-4*H*-噻喃-4-酮肟(12.8 g，97.6 mmol)於無水THF(90 ml)中之溶液。該添加係放熱性且係於水浴中冷卻反應之同時緩緩完成，使得反應保持於或低於25℃。添加過程2 hr。添加後，混合物於環境溫度下攪拌另外0.5至1小時且謹慎地加溫至回流。持續於回流下攪拌隔夜。使反應冷卻，藉添加無水THF(130 ml)來稀釋，於冰/水浴中冷卻至低於10℃。藉緩緩添加水(10 ml)使溫度保持低於20℃(極具放熱性且混合物變得相當濃稠)來中止反應。在保持溫度低於20℃下逐滴緩緩添加氫氧化鈉水溶液溶液(15% w/v，10 ml)。逐滴添加水(26 ml)。混合物多攪拌一會兒，之後濾出固體，以THF洗滌燒瓶及固體。移除溶劑且殘留之黃色油於真空下乾燥隔夜，產生標題化合物之無色固體(6.3 g)。

MH+118，rt=0.32 min

中間物18

四氫-2*H*-噻喃-4-基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

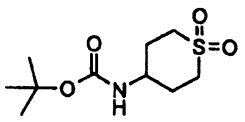


四氫-2*H*-噻喃-4-胺(5.8 g，49.5 mmol)溶解於二噁烷(55 ml)中。添加2 M氫氧化鈉水溶液。在溫度保持低於30℃下(冰/水浴)分批添加二碳酸二-第三丁酯(21.6 g，99 mmol)。最後一份以一些二噁烷洗滌。混合物於環境溫度攪拌另外2 hr。以水稀釋(100 ml)且以EtOAc萃取(3×200 ml)。結合之EtOAc萃取液以水(100 ml)、鹽水(100 ml)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，蒸發並乾燥(高度真空)而產生粗製物質(18 g)。此物質溶解於DCM(60 ml)且施加於9cm直徑玻璃管柱。該管柱係於9：1環己烷：EtOAc中充填。其以9：1環己烷：EtOAc溶離。收集含產物之溶離份且蒸發產生標題化合物(9.5 g)。

MH+218，rt=2.81 min

中間物19

(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



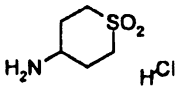
四氫-2*H*-噻喃-4-基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(9.5 g，44 mmol)於甲醇(300 ml)中之溶液於冰/IMS浴中攪拌且冷卻至0至5℃。在溫度保持低於10℃下以2 hr逐滴添加oxone(43.6 g，70.9 mmol)於水(300 ml)中之溶液。完成添加後，將水添加於冷卻浴。混合物在緩緩溫至環境溫度之

同時攪拌隔夜。混合物於攪拌下倒於攪拌之碳酸鉀水溶液(10% w/v，650 ml)上。添加水(200 ml)，混合物以EtOAc(3×500 ml)萃取。結合之EtOAc萃取液以水(500 ml)、鹽水(300 ml)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，蒸發並乾燥(高度真空)產生標題化合物之白色固體(9.9 g)。

LCMS MH+250，MNH_4+267出現於rt=2.14 min

中間物20

(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)胺鹽酸鹽

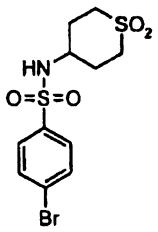


(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(9.9 g，40 mmol)溶解於1,4二噁烷(210 ml)中且溶液於氮下攪拌。在溫度保持低於25℃(冰/水浴)下逐滴添加5 M HCl水溶液(105 ml，525 mmol)。持續於環境溫度下攪拌隔夜。於真空中移除溶劑。殘留物再次自二噁烷蒸發濃縮以共沸移除水及HCl。殘留之白色粉末於真空爐(40℃)中乾燥(高度真空)隔夜產生標題化合物(7.2 g)。

ELSD MH+150，rt=0.31 min

中間物21

4-溴-N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺

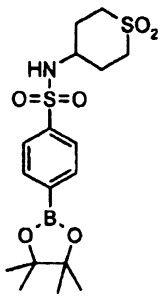


將(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)胺鹽酸鹽(3.7 g，20 mmol)、TEA(15 ml)及DCM(100 ml)混合且於室溫攪拌2 hr。於DCM(25 ml)中之4-溴苯磺醯氯(5 g，19.57 mmol)緩緩添加於混合物。反應於室溫在氮氛圍下攪拌60 hr。混合物於真空下濃縮，以2N HCl稀釋，過濾且以水及2N HCl洗滌產生標題化合物之淡棕色固體(5.96 g，82%)。

M-H+368，rt=2.58 min

中間物22

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2二氧硼喏-2-基)苯磺醯胺



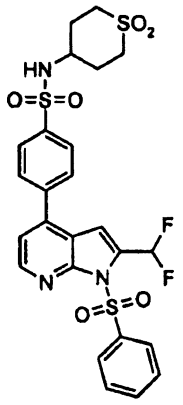
4-溴-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺(3 g，8.15 mmol)、乙酸鉀(2.4 g，24.45 mmol)及乙酸鈀(0.091 g，0.4 mmol)於二甲基甲醯胺(100 ml)中混合且於25℃攪拌。導入雙(頻那醇根基)二硼(9 g，40 mmol)且混合物於室溫攪拌4 hr。混合物於真空下濃縮，以水稀釋並過濾。移除水性濾液。濾渣以DCM洗滌且有機濾液使用相分離器乾燥。該DCM於真空中移除*且殘留物*以另一份DCM(20 ml)處理。再次過濾懸浮液。有機濾液於真空中濃縮*且殘留物*於環己烷中濕磨。過濾產生標題化合物之白色固體

(1.28 g)。

MH+416，rt=2.95 min

中間物23

4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺



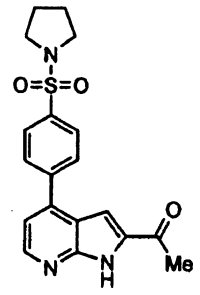
4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.26 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.140 g，0.33 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(0.015 g)及碳酸鈉(0.055 g，0.52 mmol)於1,4-二噁烷(2.5 ml)及水(1 ml)中之混合物於Biotage Initiator mw中在120℃下攪拌40 min。添加DCM(50 ml)及鹽水(20 ml)。將該DCM層蒸乾且產物藉層析(10 g二氧化矽SPE柱匣)使用DCM至20% EtOAc之DCM溶液純化。將適當之溶離份結合且蒸發產生標題化合物之乳黃色固體(0.090 g，45%)。

MH+596，rt=1.12 min

中間物24

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-

2-基}乙酮



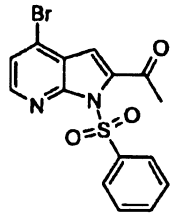
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.200 g，0.43 mmol)於無水THF(6 ml)中之溶液於-30℃在氮下攪拌。以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(0.428 ml，0.855 mmol)逐滴處理。反應於-30℃攪拌40 min，冷卻至-40℃且逐滴添加在THF(1 ml)中之乙酸酐(0.243 ml，2.56 mmol)。反應溫至室溫且攪拌2 hr。反應以添加氯化銨水溶液(20 ml)中止且以EtOAc萃取(3×20 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質(0.460 g)，其係使用20 g二氧化矽/FlashMaster II純化，以20 min由0至100%，EtOAc至環己烷溶離。此產生1-{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酮(0.240 g，不純)，其溶解於二噁烷(2 ml)及水(0.2 ml)中且隨之以氫氧化鈉(0.120 g)處理。反應於Biotage Initiator mw中於140℃加熱40 min。反應於真空下濃縮，以水(20 ml)稀釋，使用HCl水溶液酸化至pH9且使用DCM萃取。對該DCM之溶解度差，於有機層中形成沉澱物。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質(0.150 g)，其於甲醇中濕磨而產生(0.058 g)。此物質再以

甲醇濕磨產生標題化合物之固體(0.045 g)。

MH+370，rt=2.95 min

中間物25

1-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酮



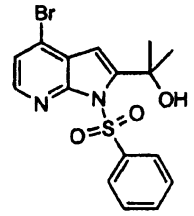
4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1 g，2.97 mmol)於THF(21 ml)中之溶液在-35℃於氮下以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA處理(2.97 ml，5.93 mmol)。反應於-30℃至-35℃攪拌35 min。反應冷卻至-40℃且以乙酸酐處理(1.12 ml，11.86 mmol)。移除冰浴且反應以另外30 min溫至室溫。反應以氯化銨水溶液中止(70 ml)且以DCM萃取(3×70 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質(2g)，其藉50 g二氧化矽FlashMaster(II)純化，以DCM溶離。頭3個溶離份產生(0.520 g)，其含有所需產物及雜質。於THF(130 ml)中之4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(6 g，17.8 mmol) 於-30℃在氮下以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA處理(17.8 ml，35.6 mmol)。反應在或低於-30℃攪拌35 min。反應於-40℃以乙酸酐中止(6.7 ml，71.2 mmol)。反應保持於-30℃歷經40 min且以另外30 min緩緩溫至室溫。反應藉添加氯化銨而中止(200 ml)且以

DCM萃取(3×170 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製物質(11 g)。此物質使用二氧化矽SPE柱匣(2×70 g)純化，以環己烷：DCM(50：50)至環己烷：DCM(25：75)至純DCM溶離產生仍不純之物質(1.52 g)。此與前批物質(0.520 g)結合，使用二氧化矽SPE柱匣(70 g)純化，以環己烷：DCM(50：50)至環己烷：DCM(25：75)至純DCM溶離。此產生標題化合物(1.09 g)。

MH+379/381，rt=3.24 min

中間物26

2-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-丙醇



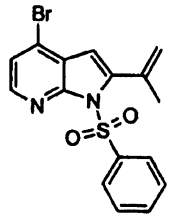
於無水THF(14 ml)中之1-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酮(0.7 g，1.85 mmol)於氮下以氯化甲基鎂(於THF中3 M，0.677 ml，2.03 mmol)處理。有明顯放熱，其使用水浴控制。混合物於室溫攪拌1小時。反應以乙酸(2.1 ml)處理且回流30 min。反應以水稀釋(50 ml)且以DCM萃取(2×50 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製物質(0.8 g)，其使用20 g二氧化矽SPE柱匣純化，以DCM/環己烷(50：50)至DCM至5% EtOAc之DCM溶液至20% EtOAc之DCM溶液溶離。此產生標題化合物

(0.518 g)。

MH+395/397，rt=3.35 min

中間物27

4-溴-2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

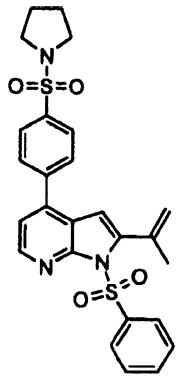


於THF(2 ml)中之2-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-丙醇(0.220 g，0.56 mmol)、乙酸(1 ml)及濃硫酸(1 ml)攪拌15 min。當添加硫酸時，使用水浴控制放熱。添加額外之濃硫酸(0.2 ml)及乙酸(0.2 ml)。20 min後之LC/MS顯示無實際變化。添加額外濃硫酸(0.2 ml)。另經1小時後，反應藉添加碳酸氫鈉水溶液而中和且以DCM萃取(3×40 ml)。將有機層結合，乾燥(相分離器)且於真空下濃縮產生粗製物質(0.250 g)，其以10 g二氧化矽FlashMaster(II)純化，以20 min 0至50% EtOAc至環己烷溶離，產生標題化合物(0.162 g)。

MH+377/379，rt=3.64 min

中間物28

2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

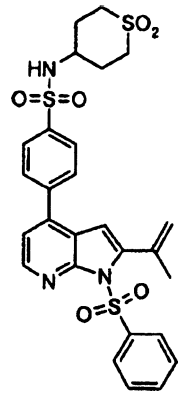


4-溴-2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.080 g，0.212 mmol)、氯化2-(二甲基胺基)-2-聯苯鈀(II)二原冰片基膦錯合物(0.006 g，0.01 mmol)、磷酸鉀(0.135 g，0.636 mmol)及[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]硼酸(0.060 g，0.233 mmol)於二噁烷(1.5 ml)及水(0.3 ml)中。反應於120℃在Biotage Initiator mw加熱40 min。反應倒入水(20 ml)且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮*而產生*粗製物質(0.150 g)。此物質藉20 g二氧化矽FlashMaster II純化，以20 min 0至100% EtOAc至環己烷溶離，產生標題化合物(0.103 g)。

MH+508，rt=3.63 min

中間物29

N-(*1*,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺

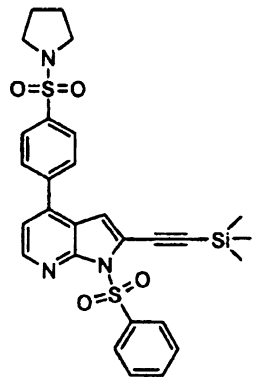


4-溴-2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.080 g，0.212 mmol)、氯化2-(二甲基胺基)-2-聯苯鈀(II)二原冰片基膦錯合物(0.006 g，0.01 mmol)、磷酸鉀(0.135 g，0.636 mmol)及N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺(0.102g)於二噁烷(1.5 ml)及水(0.3 ml)中在120℃於Biotage Initiator mw中加熱40 min，留下大部分產物及一部分起始物質。添加額外*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺(0.025 g)且反應於120℃加熱另外25 min。反應倒入水(20 ml)且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製物質(0.200 g)。粗製物質使用20 g二氧化矽FlashMaster II純化，以20 min 0至100% EtOAc至環己烷溶離，產生標題化合物(0.119 g)。

MH+586，rt=3.26 min

中間物30

1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-[(三甲基矽烷基)乙炔基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

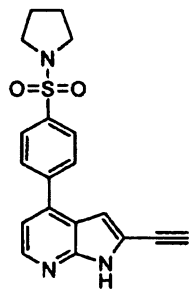


2-碘-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.102 g，0.17 mmol)、碘化銅(I)(0.0033 g，0.017 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.006 g，0.008 mmol)及TEA(0.075 ml)於THF(3 ml)中於氮下在室溫以三甲基矽烷基乙炔(0.036 ml，0.25 mmol)處理，反應攪拌18 hr。反應倒入水(50 ml)中且以DCM萃取(2×30 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製物質，其以FlashMaster(II)/正常相二氧化矽純化，以15 min 0至100% EtOAc/環己烷溶離，產生標題化合物(0.076 g，79%)。

MH+564，rt=3.95 min

中間物31

2-乙炔基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



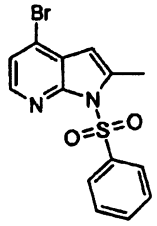
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-[(三甲

基矽烷基)乙炔基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.076 g，0.135 mmol)於THF(1 ml)中以TBAF處理(於THF中1 M溶液，3.9 ml，3.90 mmol)且反應在氮下攪拌1小時。攪拌額外30 min後，反應藉添加2 M HCl(40 ml)中止且以DCM萃取(3×30 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生物質，藉以環己烷至50：50環己烷：EtOAc至EtOAc溶離使用10 g二氧化矽SPE柱匣純化。含純淨產物之溶離份結合產生棕色固體。該棕色固體以甲醇洗滌而產生固體(0.013 g)。前述所得濾液(甲醇)於真空下濃縮產生產物加雜質(0.030 g)。來自前述SPE之不純溶離份結合且濃縮產生(0.070 g)之物質，其以水洗滌產生(0.020 g)。將三批物質(0.013 g，0.030 g及0.020 g)結合且藉製備TLC純化，以EtOAc溶離產生標題化合物(0.017 g)。

MH+352，rt=3.20 min

中間物32

4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



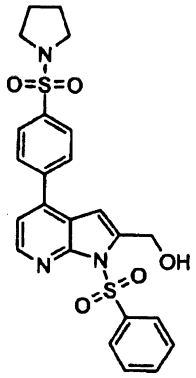
4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(9.4 g，28.0 mmol)於無水THF(100 ml)中於-35℃攪拌之溶液中添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(28.0 ml，56.0 mmol)且反應於-35℃攪拌30 min。將甲基碘(10.5 ml，168.0 mmol)逐

滴添加於溶液且混合物以2 hr溫至室溫。反應以氯化銨水溶液(100 ml)中止且以EtOAc萃取(3×60 ml)。將結合之有機層乾燥(相分離器)且於真空中濃縮。矽膠上藉Flash Master(2×70 g)使用EtOAc -環己烷(0至100%梯度)純化產生標題化合物之白色固體(7.85 g，80%)。

MH+351/353，rt=3.45 min

中間物33

{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇



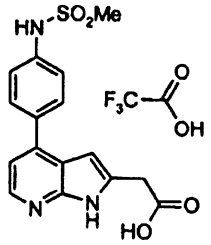
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.0 g，6.42 mmol)於無水THF(30 ml)中之溶液於-60℃於氮下逐滴添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(6.5 ml，13.0 mmol)。反應溫至-30℃且於-30℃至-40℃攪拌30 min。添加仲甲醛(1.5 g，38.0 mmol)。反應溫至室溫。反應藉添加2 M HCl(100 ml)而中止，溶液保持酸性。此以DCM萃取(3×50 ml)。有機層以2 M HCl、鹽水洗滌且蒸發而產生棕色發泡物(3g)，其藉二氧化矽SPE柱匣(50 g)純化，以DCM至20：1 DCM：EtOAc至10：1

DCM：EtOAc至純EtOAc溶離，產生標題化合物之乳黃色發泡物(1 g，31%)。

MH+498，rt=3.21 min

中間物34

(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽

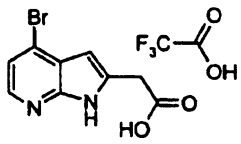


(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(0.730 g，1.8 mmol)溶解於DCM(60 ml)及TFA(20 ml)中。反應於室溫攪拌4 hr。溶液蒸發且自乙腈再結晶產生標題化合物之淺黃色固體(0.578 g)。

MH+346，rt=2.32 min

中間物35

(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽



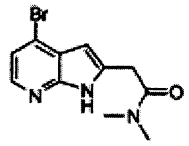
(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(1 g，3.3 mmol)以1：1 TFA：DCM(20 ml)處理。反應攪拌2 hr且隨之蒸發。橙色膠狀物以環己烷濕磨且於真空中蒸發

產生標題化合物之淡橙色固體(1.1 g)。

MH+255，rt=2.66 min

中間物36

2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

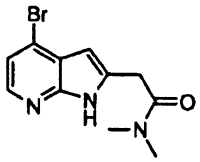


(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽(0.800 g，2.16 mmol)、TBTU(0.847 g，2.59 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.14 ml，6.48 mmol)溶解於DCM(50 ml)中。反應於室溫攪拌。反應分成2燒瓶。一份以過量於THF中2 M二甲基胺(2 ml)處理;且反應於室溫攪拌3日。混合物以DCM稀釋(50 ml)，以10%檸檬酸洗滌且蒸發。膠狀物藉MDAP純化產生標題化合物(0.048 g)。

MH+282/284，rt=2.49 min

中間物37

2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*-甲基乙醯胺



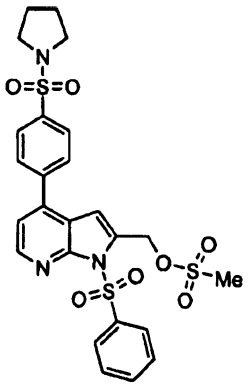
(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽(0.800 g，2.16 mmol)、TBTU(0.847 g，2.59 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.14 ml，6.48 mmol)溶解於DCM(50 ml)中。反應於室溫攪拌。反應分成2燒瓶。一份以過量於水

中40%甲基胺(2 ml)處理且反應於室溫攪拌3日。混合物以DCM稀釋(50 ml)，以10%檸檬酸洗滌且蒸發。膠狀物藉MDAP純化產生標題化合物(0.040 g)。

MH+268/270，rt=2.43 min

中間物38

甲磺酸{1-{苯基磺醯基)-4-[4-{1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基酯

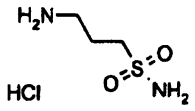


{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇(1.4 g，2.82 mmol)於含TEA(0.5 ml，3.6 mmol)之DCM(10 ml)中的溶液中於氮下分批添加甲磺酸酐(0.600 g，3.45 mmol)。反應於室溫攪拌2 hr。添加DCM(50 ml)，其以0.1 M HCl水溶液及後續飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且蒸發產生標題化合物之乳黃色發泡物(1.4 g，84%)。

^{1}H NMR(400 MHz；$COCl_3$) δ：1.84(4H, m), 3.10(3H, s), 3.32(4H, m), 5.74(2H, s), 6.96(1H, s), 7.30(1H, d), 7.54(2H, t), 7.63(1H, t), 7.72(2H, d), 7.98(2H, d), 8.31(2H, d), 8.57(1H, d)。

中間物39

3-胺基-1-丙烷磺醯胺鹽酸鹽



3-胺基-1-丙磺酸(9.96 g，71.55 mmol)、乙酸鉀(7.01 g，71.55 mmol)及冰乙酸(30 ml)之混合物於攪拌下加熱至回流歷經10 min。將苯二甲酸酐(10.6 g，71.55 mmol)添加於該懸浮液且混合物回流另外24 hr。將反應冷卻且放置另外2日。未發生沉澱，故添加乙醚(400 ml)，產生白色固體。此者於真空下過濾，以乙醚(200 ml)充分洗滌，產生3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-丙磺酸鉀之白色固體(22.9 g，100%)。3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-丙磺酸鉀(20 g，65 mmol)使用汀斯達克(Dean-Stark)裝置與甲苯(100 ml)於回流下攪拌加熱24 hr。五氯化磷(9.8 g，47.2 mmol)分批添加於懸浮液且於回流下加熱1小時，產生綠色懸浮液。於氮下分批添加額外量之五氯化磷(10.5 g，50.42 mmol)，形成之溶液回流另外5 hr。溶液留置隔夜，於大氣壓下蒸餾且蒸發而產生油。添加碎冰(100 ml)產生膠黏固體，其於真空下濾出時硬化並乾燥。傾除濾液，再溶解於甲苯且再蒸發而產生油。添加額外量之碎冰(100 ml)，濾出固體且以水洗滌。將2批固體結合且乾燥(60℃)而產生3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)-1-丙烷磺醯氯之米黃色固體(14.77 g，79%)。

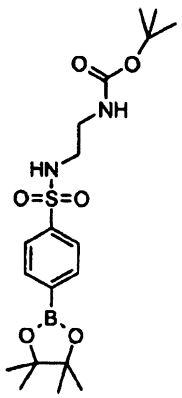
3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)-1-丙烷磺醯氯(5.0 g，17.4 mmol)於攪拌下分批添加於液體氨。持續於-28℃攪拌30 min。移除冷卻浴，反應混合物溫至室溫且沸騰移除氨。殘留物以於水(10 ml)中之乙酸(冰乙酸，4 ml)處理。形成之棕色溶液蒸乾產生黏稠橙色/棕色油(4 g)。此物以乙醚處理時無法固化，故於最小體積甲醇施加於二氧化矽快速管柱(Merck 9385, 230 ml，4.2cm wide)上。以DCM-甲醇-0.88氨(890：100：10)溶離，於蒸發時產生3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)-1-丙烷磺醯胺之乳黃色發泡物(1.52 g，33%)。3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)-1-丙烷磺醯胺(1.52 g，5.7 mmol)於乙醇(21 ml)及水(0.6 ml)中之溶液以水合肼(0.2 ml，0.2 g，6.23 mmol)處理且於氮下回流加熱4 hr。將混合物冷卻且於真空下濾除懸浮物。將濾液酸化至pH4.0，蒸乾，懸浮於水(20 ml)中，再過濾且再蒸發。固體殘留物再溶解於水，酸化至pH4.0且濾出形成之固體。將濾液蒸乾產生標題化合物之白色固體(0.728 g，74%)。

TLC，SiO_2(DCM-MeOH-).88NH_3, 890：100：10) Rf=基線 det uv/$KMnO_4$

(文獻參考資料：*J.* Chem. Soc., 1952, 3334-3337及*J. Am. Chem.* Soc.，62, 1940, 2099-2101)

中間物40

[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



方法A

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.450 g，1 mmol)與*N*-boc乙二胺(0.160 ml，1 mmol)及三乙基胺(0.700 ml，5 mmol)一起置入mw容器中。反應於Biotage Initiator mw中於120℃加熱10 min。反應混合物於真空下濃縮產生標題化合物(0.100 g，23%)。

LC/MS rt=2.49 min未游離

方法B

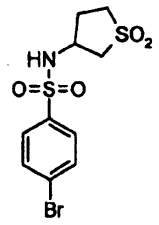
(2-{[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(5 g，13.2 mmol)、乙酸鈀(0.150 g，0.66 mmol)及乙酸鉀(3.9 g，39.5 mmol)於DMF(175 ml)中於氮下以4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼咪(8.07 g，31.6 mmol)處理。反應於50℃攪拌2 hr。將反應冷卻，過濾且濾液於真空中縮減。形成之粗製物質以水稀釋(100 ml)且以DCM萃取(2×180 ml)。結合之有機萃取液於真空中縮減而產生(10 g)。此物質於乙醚中(~100 ml)濕磨。乙醚濾液於真空中縮減而產生(8.5 g)。此物質以水稀釋(80 ml)且以環己烷萃取(3×80 ml)。水相於真空中縮減而產生不純

物質(7.5 g)，其藉二氧化矽SPE柱匣純化(100 g)，以環己烷至20% EtOAc之環己烷溶液至50% EtOAc之環己烷溶液至EtOAc溶離。含產物之溶離份結合且於真空中縮減產生標題化合物(5.8 g)。

MH-425，rt=3.32 min

中間物41

4-溴-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺

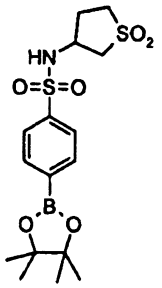


4-溴苯磺醯氯(7 g，27.4 mmol)添加於四氫-3-噻吩胺1,1-二氧化物(4.07 g，30.1 mmol)及TEA(19 ml，137 mmol)於DCM(150 ml)中之溶液中。反應於室溫攪拌3 hr。混合物以2 M鹽酸(2×60 ml)洗滌，有機層突然析出固體。濾出固體且以水洗滌產生標題化合物之白色固體(10.6 g)。

M-H+354，rt=2.59 min

中間物42

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺

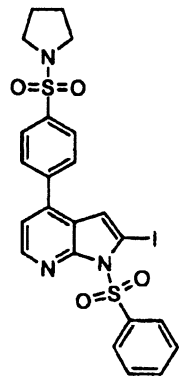


4-溴-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺(3 g，8.45 mmol)、乙酸鉀(2.5 g，25.35 mmol)及乙酸鈀(0.095 g，0.422 mmol)於二甲基甲醯胺(100 ml)中混合且於25℃攪拌。導入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼烷(5 g，20.3 mmol)且混合物於室溫攪拌2.5 hr。混合物於85℃加熱1.5 hr。反應混合物於真空下濃縮，以水稀釋(60 ml)並過濾。固體以DCM洗滌(50 ml)。將DCM濾液乾燥(相分離器)而產生粗製物質。此以環己烷濕磨(60 ml)並過濾產生標題化合物之白色固體(1.82 g，53%)。

MH+400，rt=1.92 min

中間物43

2-碘-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



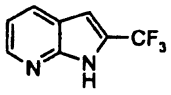
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯

并[2,3-b]吡啶(3 g，6.42 mmol)溶解於THF(80 ml)中且在氮下冷卻至-70℃。添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(7.06 ml，14.12 mmol)且反應於-70℃攪拌1小時。在溫度保持低於-60℃下，逐滴添加碘(4.86 g，19.25 mmol)於THF(18 ml)中之溶液。溶液變極濃稠且攪拌變得極為困難，但因大型攪拌桿而保持攪拌。15 min後，移除冰浴且反應溫至室溫。反應以氯化銨水溶液(150 ml)中止且以EtOAc(3×150 ml)萃取。結合之有機層以鹽水洗滌(150 ml)且於真空下濃縮而產生粗製物質(7 g，物質A)。此以氯仿洗滌。氯仿於真空下濃縮產生(1.5 g)之物質，其以100 g二氧化矽FlashMaster(II)純化，以30 min EtOAc -環己烷溶離產生(0.461 g，物質B，不純)。其餘粗製物質(物質A)溶解於50：50 DCM：甲醇，於二氧化矽上縮減，使用2×50 g SPE柱匣純化，以DCM至5% EtOAc之DCM溶液至10% EtOAc之DCM溶液溶離。含產物之溶離份於真空下濃縮產生不純物質(3.5 g，物質C)。此物質(3.5 g，物質C)使用甲醇濕磨產生固體(3 g，物質D)。亦保留濾液(物質D)。濾液(物質D)使用2×100 g二氧化矽FlashMaster(II)純化，以0至100% EtOAc-環己烷溶離。將含產物之溶離份結合且於真空下濃縮產生(2.3 g，物質E，較少雜質)。將物質E(2.3g)及物質B(0.461g)結合，以甲醇洗滌且乾燥產生標題化合物(2.52 g，66%)。

MH+594，rt=3.63 min

中間物44

2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

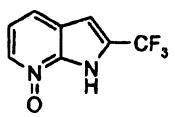


(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(Synthesis, 1996, 7, 877)(5.2 g，25 mmol)於無水THF(60 ml)中攪拌且於冰浴中冷卻(冰/鹽)至-4℃。混合物保持溫度低於0℃下，於氮下以45 min逐滴以2 M-Bu鋰之環己烷溶液(25 ml，50 mmol)處理。紅色懸浮液攪拌於-3℃攪拌一小時，之後以N-甲氧基-N-甲基三氟乙醯胺處理(4.71 g，30 mmol)。溫度上升至20℃。暗紅色溶液冷卻至2℃，之後以一小時溫至10℃。暗橙色溶液於3℃以30 min添加於5 M HCl(55 ml)。混合物隨之於60℃加熱一小時。反應於80℃加熱另一小時。分相且水相以10 M氫氧化鈉調鹼。混合物以EtOAc萃取(2×50 ml)。有機相乾燥之後蒸發而產生淡橙色固體，其經二氧化矽(70 g)過濾，以DCM至DCM：乙醚9：1溶離。將主要溶離份蒸發產生標題化合物之淡黃色結晶固體(2.66 g，57%)。

MH+187，rt=2.73 min

中間物45

2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物



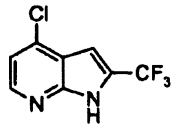
2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.86 g，10 mmol)

於EtOAc(35 ml)中之攪拌，冷卻(0℃冰/鹽)溶液以30 min逐滴以間-氯過氧苯甲酸(2.78 g，12.2 mmol)於EtOAc(35 ml)中之溶液處理。添加期間反應溫度保持低於5℃。反應以2 hr溫至10℃。將反應冷卻至0℃，以另一份於EtOAc(10 ml)中之MCPBA(0.700 g，4 mmol)處理。反應以2 hr溫至室溫。收集固體沉澱物產生標題化合物之白色固體(0.950 g，47%)。

MH+203，rt=0.68 min

中間物46

4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



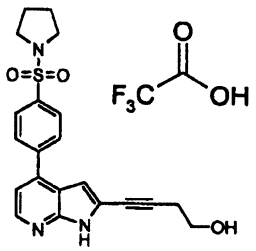
2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.26 g，6.25 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(7.5 ml)中且加熱至50℃。混合物逐滴以甲烷磺醯氯(2.5 ml)處理。添加磺醯氯時，固體溶入溶液中，溫度升至60℃。反應於70℃加熱2 hr且冷卻至室溫。反應倒入水(50 ml)中且以10 M氫氧化鈉中和。收集固體且於空氣下乾燥而產生(1.24 g)。此物質以熱乙醇水溶液濕磨、收集且於真空中乾燥(50℃)產生標題化合物之乳黃色固體(1.1 g，80%)。

MH+221，rt=3.22 min

中間物47

4-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-

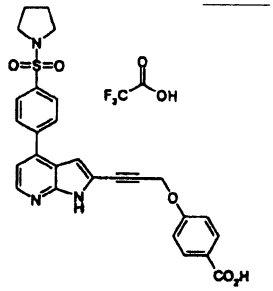
2-基}-3-丁炔-1-醇三氟乙酸鹽(鹽)



3-丁炔-1-醇(280 mg，0.4 mmol)以碘化銅(10 mg，0.05 mmol)及二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(10 mg，0.014 mmol)處理。添加2-碘-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(178 mg，0.3 mmol)於無水THF(1.5 ml)中經TEA(0.5 ml)處理之懸浮液且反應混合物於22℃攪拌18h。以快速層析純化產生4-{1(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-3-丁炔-1-醇。(LCMS RT=3.27 min ES+ve 536 *m/z*$(MH)^+$)。4-{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-3-丁炔-1-醇(0.064 g，0.12 mmol)於二噁烷：水，5：1(1 ml)中之懸浮液以40%承載於氧化鋁上之KF(220 mg，0.15 mmol)處理且於120℃在mw中加熱10 min。反應混合物直接施加於C18柱匣(0.5 g)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮且藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

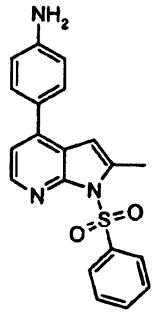
LCMS RT=2.99 min MH+396

中間物48係以類似方法製備：

中間物	化合物	LCMS rt, min	m/z (MH+)
48	 4-[(3-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-丙炔-1-基)氧基]苯甲酸三氟乙酸鹽	3.48	502

中間物49

{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺

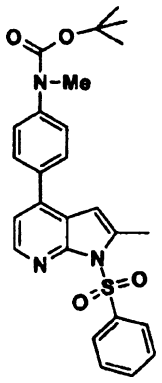


4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.284 mmol) [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]胺(0.093 g，0.426 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.023 g，0.0284 mmol)及碳酸鈉(0.090 g，0.852 mmol)於二噁烷(3.5 ml)及水(0.7 ml)中於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。反應混合物分溶於DCM：EtOAc(1：1，15 ml)及飽和檸檬酸：水(1：1，10 ml)之間。水相以DCM：EtOAc(1：1，10 ml)萃取。將結合之有機萃取液濃縮且暗色殘留物藉FlashMaster使用

EtOAc-環己烷(0至100%)純化。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之米黃色固體(0.088 g，85%)。MH+364，rt=1.11 min

中間物50

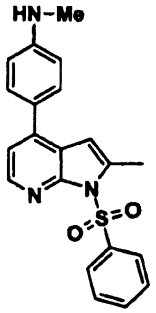
甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.284 mmol)甲基[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]胺基甲酸1,1二甲基乙酯(0.144 g，0.427 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.023 g，0.0284 mmol)及碳酸鈉(0.090 g，0.852 mmol)於二噁烷(3.5 ml)及水(0.7 ml)中在Biotage Initiator mw中於150℃加熱30 min。反應混合物分溶於DCM(10 ml)及飽和檸檬酸：水(1：2, 15 ml)。水相以DCM(10 ml)萃取。將結合之有機萃取液濃縮且暗色殘留物藉FlashMaster於二氧化矽使用EtOAc-環己烷(0至100%)純化。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之白色固體(0.132 g，97%)。MH+478，rt=1.41 min

中間物51

甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺

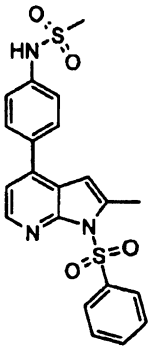


甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(0.138 g，0.289 mmol)及TFA(0.045 ml)於DCM(5 ml)中之混合物於室溫攪拌20 hr。反應以飽和碳酸鈉溶液(10 ml)中止。添加DCM(15 ml)及水(10 ml)並分層。水相以DCM萃取(15 ml)。將結合之有機萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮產生標題化合物之米黃色玻璃狀物(0.106 g，97%)。

MH+378，rt=1.24 min

中間物52

N-{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}甲磺醯胺



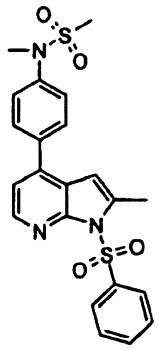
{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]

苯基}胺(0.086 g，0.237 mmol)、甲烷磺醯氯(0.020 ml，0.261 mmol)及TEA(0.036 ml，0.261 mmol)於THF(5 ml)中之混合物於室溫攪拌3 hr。添加甲烷磺醯氯(0.020 ml，0.261 mmol)及TEA(0.036 ml，0.261 mmol)以促使反應完全，持續攪拌1小時。反應混合物分溶於EtOAc(25 ml)及水(25 ml)之間。將數滴氯化銨添加於水相以達到pH6-7。萃取且分離2相之後，水相以EtOAc萃取(20 ml)。將結合之有機相乾燥(疏水性玻璃料)，移除溶劑且黃色殘留物於二氧化矽上使用EtOAc-環己烷(0至100%)藉FlashMaster純化作為溶離劑。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之無色玻璃狀物(0.092 g，88%)。

MH+442，rt=1.11 min

中間物53

N-甲基-*N*-{4-[2-甲基-1-{苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基]甲磺醯胺

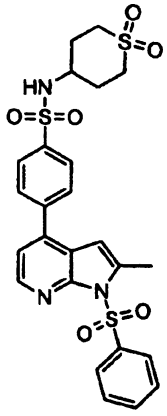


甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺(0.104 g，0.275 mmol)、甲烷磺醯氯(0.032 ml，0.414 mmol)及TEA(0.056 ml，0.414 mmol)於無水

THF(5 ml)中之混合物在氮下於室溫攪拌3 hr。添加甲烷磺醯氯(0.032 ml，0.414 mmol)及TEA(0.056 ml，0.414 mmol)，持續攪拌1小時。添加DCM：EtOAc(1：1，25 ml)及水(25 ml)。水層以DCM：EtOAc(1：1，20 ml)萃取。將結合之有機相乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中移除溶劑且黃色油於二氧化矽上藉FlashMaster使用EtOAc-環己烷(0至100%)純化。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物(0.091 g，72%)。

中間物54

N-{1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-甲基-1-{苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



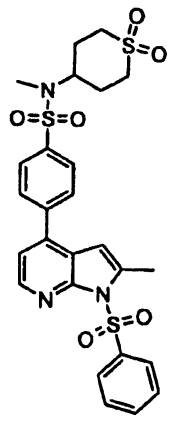
4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.300 g，0.854 mmol)、雙(頻那醇根基)二硼烷(1.084 g，4.27 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.070 g，0.0854 mmol)及乙酸鉀(0.418 g，4.27 mmol)之混合物於氮下在無水DMF(15 ml)中攪拌30 min，於50℃ 3 hr且於90℃ 1小時。添加水(5 ml)且反應混合物於90℃加熱30 min。添加4-溴-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺(0.377

g，1.02 mmol)且反應混合物於90℃加熱1小時。冷卻之反應混合物分溶於DCM(50 ml)及水(50 ml)之間。將DCM萃取液乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮且於二氧化矽上使用EtOAc-環己烷(0至100%)藉FlashMaster純化。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之米黃色固體(0.194 g，40%)。

MH+560，rt=1.08 min

中間物55

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-*N*-甲基-4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



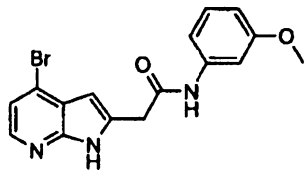
N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(0.050 g，0.089 mmol)、碳酸銫(0.045 g，0.134 mmol)及甲基碘(0.0084 ml，0.134 mmol)之混合物於室溫在氮下於DCM(5 ml)中攪拌14 hr。添加甲基碘(0.055 ml，0.89 mmol)且反應混合物於氮下在45℃加熱5 hr。反應混合物分溶於水(10 ml)及DCM(10 ml)之間。將有機層乾燥(疏水性玻璃料)且

於真空中濃縮產生標題化合物(0.053 g，100%)。

MH+574，rt=1.13 min

中間物56

2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺

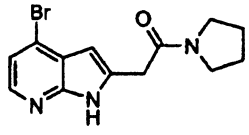


(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽(1.0 g，2.7 mmol)溶解於DMF(10 ml)中且以1-羥基苯并三唑(0.600 g，4 mmol)、*N*-[3(二甲基胺基)丙基]-*N'*-乙基碳化二亞胺(0.777 g，4 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.52 ml，9 mmol)處理。溶液於室溫攪拌20 min。溶液分成兩份且一份以間-茴香胺(0.370 g，5.4 mmol)處理。反應於室溫攪拌3日。將反應蒸發且藉SPE純化，以DCM至DCM：MeOH(99：1至9：1)溶離產生標題化合物之棕色固體(0.109 g，11%)。

MH+360，rt=1.04 min

中間物57

4-溴-2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

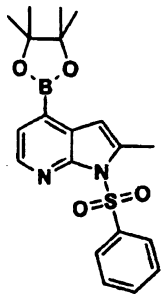


(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸三氟乙酸鹽(1.11 g，3.0 mmol)於DCM(25 ml)中攪拌且於冰浴中冷卻。懸浮液以吡咯啶(0.254 ml，3 mmol)處理，攪拌5 min，以四氟硼酸*N*-[(1*H*-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)(二甲基胺基)次甲基]-*N*-甲基甲銨(1.2 g，3.6 mmol)及吡咯啶(0.508 ml，6 mmol)處理。反應以1小時溫至室溫。反應以水(20 ml)、10%檸檬酸(10 ml)及2 M氫氧化鈉(10 ml)洗滌且蒸發產生標題化合物之淺黃色固體(0.843 g，91%)。

MH+310，rt=0.92 min

中間物58

2-甲基-1-(苯基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

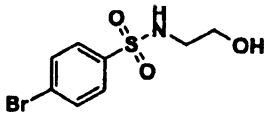


4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.600 g，1.7 mmol)、乙酸鉀(0.500 g，5.1 mmol)及乙酸鈀(0.020 g，0.085 mmol)混合於DMF(30 ml)中且於室溫攪拌5 min。將DMF(5 ml)中之雙(頻那醇根基)二硼(1.08 g，4.25 mmol)添加於混合物中且其於室溫攪拌2 hr且於65℃攪拌2 hr。混合物於真空中縮減，以水稀釋(60 ml)且以DCM萃取(3×60 ml)。將有機層過濾(相分離器)且於真空中

縮減而產生固體，其於環己烷中濕磨。過濾取出固體且濾液於真空中縮減而產生不純物質之淡灰色固體(0.450 g)。MH+399，rt=1.37 min

中間物59

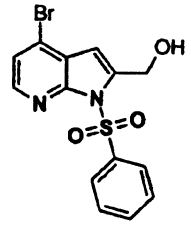
4-溴-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺



乙醇胺(12.99 ml，215.25 mmol)及TEA(81.82 ml，587.04 mmol)結合於DCM(200 ml)中且冷卻至0℃。緩緩添加在DCM(50 ml)中之4-溴苯磺醯氯(50 g，195.68 mmol)。反應於氮下在室溫攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且以EtOAc(750 ml)稀釋。有機層以1 M氫氧化鈉(250 ml)、碳酸氫鈉、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且於真空管上乾燥隔夜。得到標題化合物之白色固體(43.64 g)。MH+280/282，rt=2.39 min

中間物60

[4-溴-1-{苯基磺醯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲醇



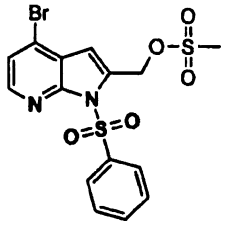
4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.0 g，29.7 mmol)於無水THF(150 ml)中之溶液於-40℃在氮下逐滴添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(30.0 ml，60.0

mmol)。反應於-40℃攪拌30 min之後冷卻至-60℃。一次添加仲甲醛(7 g，23.3 mmol)。3 hr之後，反應冷卻至-60℃，添加飽和氯化銨溶液(100 ml)至pH5-6。將其溫至室溫且以DCM萃取(2×100 ml)。結合之萃取液以2 M鹽酸、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且蒸發而產生棕色油(10 g)。藉二氧化矽SPE柱匣(50 g)純化，以DCM至90% DCM/EtOAc溶離產生標題化合物之黃色發泡物(2.5 g，23%)。

MH+369，rt=1.03 min

中間物61

甲磺酸[4-溴-1-{苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲酯



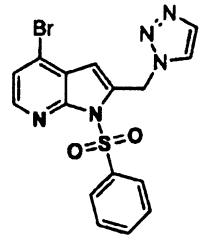
[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲醇(2.5 g，6.81 mmol)於無水DCM(30 ml)中之溶液在室溫在氮下添加TEA(1.1 ml，8.0 mmol)，之後一次添加甲磺酸酐(1.4 g，8.05 mmol)。反應留置於室溫歷經週末。添加DCM(50 ml)且以2 M鹽酸(50 ml)、鹽水(50 ml)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且蒸發產生標題化合物之棕色發泡物(2.8 g，89%)。

^{1}H NMR(400 MHz；$CDCl_3$) 8：3.10(3H, s), 5.72(2H, s), 6.86(1H, s), 7.40(1H, d), 7.52(2H, t), 7.61(1H, t), 8.27(3H,

6.86(1H, s), 7.40(1H, d), 7.52(2H, t), 7.61(1H, t), 8.27(3H, m)。

中間物62

4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



於THF中之三唑(1.150 g，16.54 mmol)於室溫下添加於第三丁醇鉀(1.0 g，9.1 mmol)於THF(總體積50 ml)中之溶液中。攪拌30 min之後，添加甲磺酸[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲酯(3.68 g，8.27 mmol)且使之攪拌2 hr。反應混合物倒於水性碳酸氫鈉上(100 ml)，分離有機層且水性溶離份以DCM萃取(2×100 ml)。結合之有機溶離份通經相分離器且於真空下移除溶劑。粗製產物以Flashmaster Si II柱匣(100 g)於40分鐘梯度0至100% EtOAc之環己烷溶液純化，產生標題化合物之淡黃色固體(1.48 g)。

Rt=2.98 min，MH+=420

中間物63

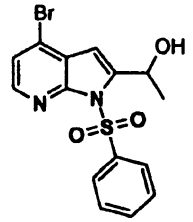
4-溴-2-(1*H*-1，2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，2.4 mmol)於THF(15 ml)中稀釋，與TBAF(1 M in THF)(3.1 ml，3.1 mmol)混合且於室溫攪拌2 hr。反應混合物施加於SCX柱匣(50 g)，以MeOH接著2 M氨之MeOH溶液溶離。結合適當之溶離份且溶劑於真空中移除產生標題化合物之黃色固體(0.76 g)。

Rt=0.87 min，M-H+=276/278

中間物64

1-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醇

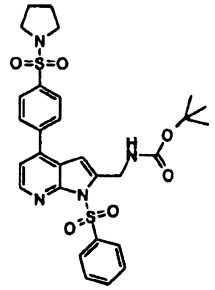


1-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酮(0.56 g，1.48 mmol)於THF(8.4 ml)及水(3.4 ml)中之溶液於室溫攪拌90 min後以硼氫化鈉(0.168 g，4.43 mmol)處理，反應以水稀釋(50 ml)且以DCM萃取(2×50 ml)。有機層結合且於真空下濃縮，此時粗製產物於Si SPE(20 g)管柱上純化，以DCM，DCM/2% EtOAc，DCM/5% ETOAc溶離，產生標題化合物(0.443 g)。

Rt=3.11 min，MH+=383

中間物65

({1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

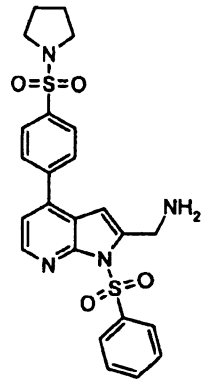


1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(0.300 g，0.61 mmol)、胺基甲酸t-Bu酯(0.213 g，1.82 mmol)、TFA(0.090 ml，1.21 mmol)及三乙基矽烷(0.290 ml，1.83 mmol)於乙腈(4 ml)中在室溫於氮下攪拌隔夜。反應倒入碳酸氫鈉水溶液(50 ml)內且以DCM萃取(2×50 ml)。將有機層結合且於真空中縮減而產生粗製物質(0.600 g)，其部分溶解於DCM且裝載於二氧化矽SPE柱匣(50 g)上。以DCM至1% EtOAc之DCM溶液至2% EtOAc之DCM溶液至3% EtOAc之DCM溶液至5% EtOAc之DCM溶液溶離，產生標題化合物(0.198 g，54%)。

MH+597，rt=3.57 min

中間物66

({1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺

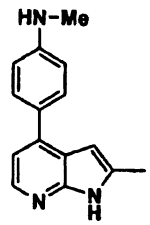


({1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(0.188 g，0.315 mmol)於DCM(1 ml)及TFA(1 ml)中在氮下於室溫攪拌2 hr。反應於真空中縮減，殘留物以碳酸氫鈉水溶液(30 ml)稀釋且以DCM萃取(2×30 ml)。將結合之有機層乾燥(相分離器)且於真空中縮減產生標題化合物(0.127 g，81%)。

MH+497，rt=2.79 min

中間物67

N-甲基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯胺



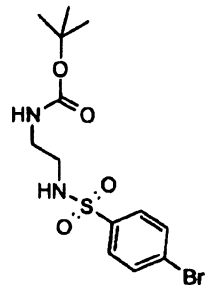
甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺(1.5 g)及NaOH(6 M，30 ml)於1,4-二噁烷(75 ml)中之混合物於85℃加熱4日。冷卻時，反應混合物分溶於DCM(100 ml)與HCl(2 M，以達到pH~9)之間。分離2相，有機層經疏水性玻璃料乾燥且於真空中濃縮產生標題

化合物之棕色固體(0.955 g)。

MH+238，rt=2.43 min

中間物68

(2-{[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

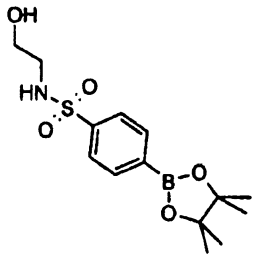


(2-胺基乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(34.08 ml，215.25 mmol)、TEA(81.82 ml，587.04 mmol)及DCM(250 ml)攪拌10 min。添加於DCM(250 ml)中之4-溴苯磺醯氯(50 g，195.68 mmol)。發生放熱反應(DCM回流，建議於冷卻下緩緩添加)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以0.5 M鹽酸(500 ml)稀釋。白色固體突然析出，將其過濾並留置於爐中4 hr。得到標題化合物之白色蓬鬆固體(55.73 g)。

MH+381，rt=3.10 min

中間物69

N-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺



方法A

4-溴-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(5.0 g，17.86 mmol)、乙酸鉀(5.28 g，53.6 mmol)及乙酸鈀(0.207 g，0.89 mmol)溶解於DMF(100 ml)中且加熱至60℃，之後添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼烷(10.9 g，42.86 mmol)於DMF(50 ml)中之溶液。混合物於60℃攪拌2 hr。停止攪拌，傾析液體部分且於真空中濃縮。殘留物於水中濕磨，將灰色固體過濾且於真空中乾燥而產生二聚物(5.01 g)。含產物之水相迅速再過濾且以DCM萃取(2×100 ml)。將結合之有機萃取液乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮而產生極淡黃色油(2.33g)，進一步乾燥產生標題化合物(1.84 g，31.5%)。

MH+328，rt=1.02 min

方法B

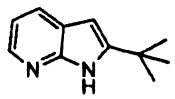
4-溴-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(50 g，178 mmol)、雙頻那醇根基二硼(68.0 g，268 mmol)及乙酸鉀(52.6 g，535 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(500 ml)中之脫氣懸浮液於氮下於環境溫度攪拌，一次添加添加固體乙酸鈀(2.00 g，8.91 mmol)，且反應脫氣另外10 min。反應溫至55℃此時，放熱使溫度升高至70℃，之後冷卻至55℃。反應攪拌

總共4 hr。反應冷卻至環境溫度並經矽藻土墊過濾。濾渣以甲醇洗滌(500 ml)，結合之濾液於真空中濃縮成黃色淤渣。以二氯甲烷濕磨(2L)產生白色固體，其以過濾取出。濾液以水洗滌(2L)。分離有機懸浮液且以硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮成黃色油。此油以環己烷(200 ml)處理且劇烈攪拌至形成白色固體。過濾收集此固體，以環己烷(約500 ml)洗滌，之後於真空爐中乾燥而產生所需產物N-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯磺醯胺之蒼白色固體(42.19 g，129 mmol，72.2 %)。

LCMS：rt=2.80 min，MH+=328

中間物70

2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



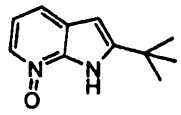
(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(5.2 g，25 mmol)懸浮於無水THF(60 ml)中。在氮下將此懸浮液冷卻至-5℃。經滴液漏斗添加正丁基鋰(於己烷中約1.25 M；19.5 ml，24 mmol)直至懸浮液變紅(45 min逐滴)。於-5℃以20 min添加另一份正丁基鋰(19.5 ml)。懸浮液攪拌另外40 min。一次添加*N*,*N*'-二甲基特戊醯胺(3.87 g，30 mmol)。顏色變成亮橙色。30 min後，反應溫至室溫。另30 min後，添加5 M鹽酸(55 ml)，雙相混合物加熱至60℃歷經2 hr。移除有機層，水層以10 M氫氧化鈉水溶液(40 ml)處理且以EtOAc萃取(2×55 ml)。將結合之有機萃取液

乾燥且於真空中濃縮而產生(4.35 g)。此固體預先吸著於Florosil上且於二氧化矽(100 g)層析純化，以40 min 0至100% EtOAc之DCM溶液溶離，產生標題化合物之極淡黃色結晶固體(2.34 g，54%)。

MH+175，rt=0.99 min

中間物71

2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

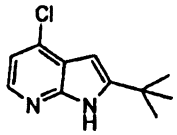


2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.34 g，13.4 mmol)於EtOAc(50 ml)中之溶液冷卻至0℃。以30 min逐滴添加MCPBA(5.2 g，22.8 mmol)於EtOAc(50 ml)中之溶液。一旦添加完全，反應以2 hr溫至13℃。反應依序以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 ml)接著飽和偏硫酸氫鈉(100 ml)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且於真空中濃縮而產生橙色膠狀物。於矽膠(100 g)上層析純化，以0至25% MeOH之DCM溶液溶離，而產生不純物質之黃色膠狀物/玻璃狀物(2.7 g)。以環己烷濕磨產生標題化合物之白色固體(0.572 g，22%)。其餘者再次純化(100 g，二氧化矽，0至25% MeOH/DCM，60 min)而產生黏稠油(1.729 g)，其於水(10 ml)與飽和碳酸鉀水溶液(7 ml)之混合物中於加熱下濕磨。過濾固體且於真空中乾燥而產生另一批標題化合物之極淡黃色固體(0.864 g，33.5%)。

MH+191，rt=0.84 min

中間物72

4-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

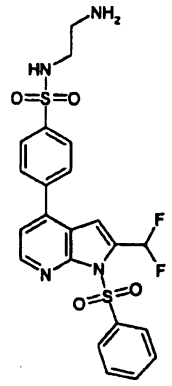


2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.425 g，7.5 mmol)於氮下懸浮於無水DMF(10 ml)中且加熱至50℃。以5 min逐滴添加甲烷磺醯氯(3.2 ml，42 mmol)。反應於70℃加熱3 hr。反應倒於水(50 ml)上，以10 M氫氧化鈉鹼化。過濾收集固體且於真空中乾燥產生標題化合物之黃色固體(1.418 g，90.5%)。

MH+209/211，rt=1.25 min

中間物73

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶4-基]苯磺醯胺



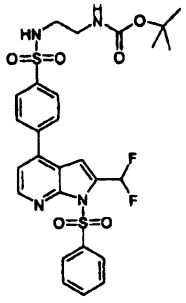
[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(660 mg，1.55

mmol)、4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(500 mg，1.29 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(105 mg，0.129 mmol)及1 M碳酸氫鈉溶液(3.87 ml，3.87 mmol)於異丙醇(10 ml)中在密封管瓶中於Biotage Initiator mw中於120℃加熱30 min。反應混合物分溶於DCM(25 ml)及水(25 ml)之間。分離之後，水相以DCM萃取(25 ml)。將結合之有機萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮。粗製殘留物溶解於DCM(10 ml)且以三氟乙酸(1 ml)處理。反應混合物留置於溶液中經64h。添加飽和碳酸鈉溶液(20 ml)且分相。將有機萃取液乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮且殘留物以FlashMaster純化，使用30 min MeOH -DCM(0至50%)之梯度。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之棕色固體(350 mg)。

LCMS rt=2.93 min，MH+=507

中間物74

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



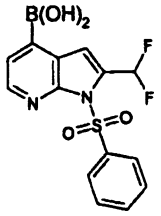
[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(443 mg，1.034

mmol)、4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(258 mg，0.677 mmol)、碳酸鈉(139 mg，1.311 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)，與二氯甲烷之錯合物(30 mg，0.036 mmol)於二噁烷：水(5：1)(10 ml)中於密封管瓶中在150℃於Biotage Initiator mw中加熱15 min。反應混合物分溶於二氯甲烷(250 ml)及飽和碳酸鈉溶液(50 ml)之間。分離有機萃取液，乾燥(疏水性玻璃料)且於真空下濃縮。產物於二氧化矽(FlashMaster)上藉層析純化，以乙酸乙酯/環己烷梯度(0至100%)溶離，在蒸發溶劑後產生標題化合物(312 mg)。

LCMS：rt=3.58 min，MH+=607

中間物75

[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]硼酸



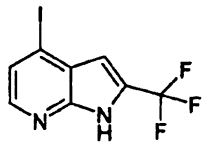
4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.0 g，5.17 mmol)於無水THF(50 ml)中之溶液於-78℃於氮下在攪拌下以10 min逐滴添加添加硼酸三(1-甲基乙基)酯(1.9 ml，8.3 mmol)接著正丁基鋰(4.1 ml，於己基烷中1.6 M，6.6 mmol)。於-78℃攪拌1h之後以3h溫至環境溫度。冷卻至-78℃，於氮下以5 min添加2 M鹽酸水溶液(100

ml)，之後添加100 ml DCM。分離有機層之後，以乙酸乙酯(50 ml)萃取水層。結合兩有機萃取液，經由相分離柱匣乾燥且蒸發而產生淡棕色發泡物。發泡物以二乙醚濕磨(100 ml)。形成之淡棕色固體(900 mg)於真空中在60℃乾燥2 h。

LCMS rt=3.06 min，MH^+=353

中間物76

4-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



溶解於熱1,4-二噁烷(120 ml，5份體積)之4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(23.92 g，0.108莫耳，1eq)中添加4 M HCl之二噁烷溶液(30 ml，0.119莫耳，1.1 eq)。形成之懸浮液冷卻至室溫且過濾收集之固體以二乙醚充分洗滌。固體隨之懸浮於無水乙腈(480 ml，20份體積)中，之後添加碘化鈉(97.7 g，0.652莫耳，6eq)。混合物隨之加熱至80℃且於該溫度保持隔夜。之後將其冷卻至室溫，添加2 M NaOH直至混合物為鹼性。隨之分層，有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾之後於真空中濃縮產生標題化合物之棕色固體(9.98 g，29%)。

LCMS rt=1.19 min，MH^+=313

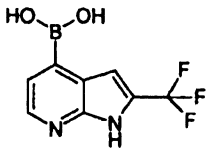
硫酸鎂隨之懸浮於乙酸乙酯中，混合物加熱至65℃。將混合物過濾且濾液於真空中濃縮產生第二批標題化合物之

乳黃色固體(15.8 g，47%)。

LCMS rt=1.19 min，MH^+=313

中間物77

[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]硼酸

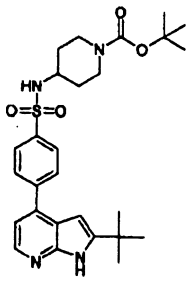


4-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，3.2 mmol)於無水四氫呋喃(20 ml)中之脫氣溶液於20℃添加氫化鈉於礦油之60%分散液(160 mg，4 mmol)且於20℃攪拌75 min。將混合物脫氣且冷卻至-78℃，之後以10 min添加正丁基鋰於己烷中之1.5 M溶液(4.91 ml，7.36 mmol)。反應於-78℃攪拌20 min。以5 min添加三異丙基硼酸酯(2.26 ml，9.6 mmol)。反應以1.5 h溫至20℃，添加水(20 ml)。水層以乙酸乙酯萃取。水層調整至pH=7(檸檬酸)且進一步以乙酸乙酯萃取。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成黃色固體。以胺基丙基柱匣純化(10 g，溶離劑4 M氨之甲醇溶液)產生標題化合物之淡黃色固體(343 mg，47%)。

LCMS rt=0.76 min，MH+=231

中間物78

4-[{{4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}-磺醯基}胺基]-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯

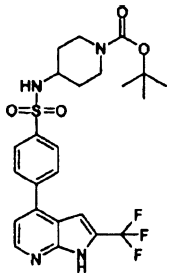


4-溴-2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(177 mg，0.0007莫耳)、10%碳酸鈉(0.3 ml)、4-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}胺基)-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(359 mg，0.00077莫耳)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)(20 mg)於1,2-二甲氧基乙烷(3 ml)中之混合物於微波中在140℃加熱1 hr。反應混合物倒入二氯甲烷(100 ml)及水(20 ml)之混合物中且攪拌5分鐘。分離有機溶液且藉通經相分離器柱匣而乾燥，蒸乾以留下膠狀物。粗製產物以層析純化(bond elut柱匣20 g)，以下列者溶離：環己烷：乙酸乙酯=20：1, 10：1, 5：1, 3：1, 2：1及1：1(各100 ml)。將適當之溶離份蒸乾產生標題化合物之淡黃色固體(310 mg，86%)。

LCMS rt=1.27 min，MH+=513

中間物79

4-[({4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}-磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯

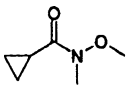


4-碘-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(156 mg，0.0005莫耳)、10%碳酸鈉(0.2 ml)、4-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}胺基)-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(256 mg，0.00055莫耳)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)(15 mg)於1,2-二甲氧基乙烷(2 ml)中之混合物於微波中在130℃下加熱1h。反應混合物倒入二氯甲烷(50 ml)及水(20 ml)之混合物中且攪拌5分鐘。分離有機溶液且藉通經相分離器柱匣而乾燥，蒸乾以留下膠狀物。粗製產物以層析純化(bond elut柱匣20 g)，以下列者溶離：環己烷：乙酸乙酯=20：1, 10：1, 5：1, 2：1，乙酸乙酯及乙酸乙酯：甲醇=20：1(各100 ml)。將適當之溶離份蒸乾產生標題化合物之發泡物/膠狀物(170 mg，65%)。

LCMS rt=1.22 min，MH+=525

中間物80

N-甲基-*N*-(甲氧基)環丙烷甲醯胺



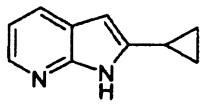
在N,O-二甲基羥基胺HCl鹽(5.87 g，0.06莫耳)於無水二

氯甲烷(40 ml)中之冷卻(0℃)攪拌溶液中添加三乙基胺(15 ml)且在氮氛圍下於此攪拌混合物中以45分鐘添加環丙烷羰基氯(6.27 g，0.06莫耳)於二氯甲烷(20 ml)中之溶液，反應溫度藉冰/水浴保持低於0℃。完成添加後，反應混合物於0至5℃攪拌2 h，以後以18 h溫至20℃。反應混合物倒入二氯甲烷(200 ml)及水(50 ml)中。分離水層且以二氯甲烷萃取(2×25 ml)，結合之有機萃取液以水(3×50 ml)，飽和鹽水(25 ml)洗滌，乾燥(相分離器柱匣)且蒸乾留下標題化合物之流動油(7.75 g)。

LCMS rt=0.67 min，MH+=130。於不純化下使用。

中間物81

2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



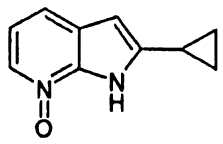
(3-甲基-2吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(10.4 g，0.05莫耳)於無水四氫呋喃(70 ml)中之攪拌，冷卻(-4℃冰/鹽浴)混合物於氮氛圍下以45分鐘逐滴添加正丁基鋰(於環己烷中2 M溶液；50 ml，0.1 莫耳)，溫度保持介於-5及0℃之間。形成之紅色懸浮液於0至-5℃之間攪拌1h，之後於-3℃一次添加*N*-甲基-*N*-(甲氧基)環丙烷甲醯胺(7.75 g，0.05莫耳)於四氫呋喃(20 ml)中之溶液。溫度升至20℃且反應混合物於0℃攪拌2 hr，之後溫至10℃，在攪拌下以5分鐘倒入5 M鹽酸(100 ml)中。混合物於60℃加熱2 h，冷卻並

分離水層。水溶液係於於冰/水冷卻下藉由添加10 M氫氧化鈉鹼化，直至得到pH 10/12。形成之混合物以乙酸乙酯萃取(3×100 ml)，結合之有機萃取液以水(3×75 ml)及飽和鹽水(50 ml)洗滌，乾燥(相分離器柱匣)且蒸乾留下橙色油，其於靜置時固化。固體於甲醇：水=4：1下濕磨，過濾且風乾提供標題化合物之淡橙色固體(7.11 g，90%)。

LCMS rt=0.94 min，MH+=159

中間物82

2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物



2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(8.1 g，0.051莫耳)於1,2-二甲氧基乙烷(150 ml)中之攪拌溶液於氮氛圍溫度保持介於20及25℃之間(冰/水浴)下添加間-氯過氧苯甲酸(17.9 g，1.22當量之60%)於1,2-二甲氧基乙烷(50 ml)中之溶液。形成之懸浮液於20℃攪拌1 hr，過濾，固體以乙酸乙酯洗滌並風乾，產生標題化合物之無色固體(2.3 g)。

LCMS m/z=175(M+1)，RT=0.75 min

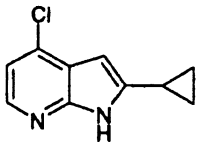
濾液於真空中不加熱下濃縮成~30 ml，油狀殘留物藉由添加30%碳酸鉀溶液調至pH8至9。混合物以水稀釋(50 ml)，以氯仿萃取(3×100 ml)。結合之有機萃取液以水洗滌(2×50 ml)，乾燥(疏水性玻璃料)且蒸乾產生黃色固體。於乙醚下濕磨，在過濾且風乾後產生標題化合物之黃色固體

(4.1 g，49%)。

LCMS rt=0.74 min，MH+=174,176

中間物83

4-氯-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(6.27 g，0.036莫耳)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 ml)中之攪拌溶液於50℃一次添加甲磺醯氯(30 ml，xs)。形成之混合物於70℃攪拌3 h。冷卻之黑色溶液倒入水(400 ml)中，冷卻至10℃(冰/水)。溶液於10至-5℃下攪拌且謹慎地添加10 M氫氧化鈉直到達到pH 9至10。形成之懸浮液於20℃攪拌2 h並過濾且固體以水充分洗滌並風乾以得到標題化合物之棕色固體(5.1 g，74%)。

LCMS rt=1.11 min，MH+=193

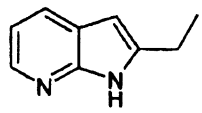
4-氯-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之純化：

粗製固體(2.04g)預先吸著於Florosil™上且以層析純化(二氧化矽100 g，0至25%甲醇之二氯甲烷溶液，60 min)。此產生標題化合物之淡黃色固體(1.0 g)。

LCMS rt=3.18 min，MH^+=193

中間物84

2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



方法A

(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(5.2 g，25 mmol)於無水四氫呋喃(60 ml)中之攪拌懸浮液於0℃在氮氛圍下以45 min添加正丁基鋰(1 M，50 ml)。於0℃攪拌1h後添加*N*,*N*-二甲基丙醯胺(3.3 ml，30 mmol)。於0℃攪拌另外1 h後，反應溫至環境溫度，添加於5 M鹽酸水溶液(55 ml)且加熱至70℃歷經1.5 h。分離有機物。水層以10 M氫氧化鈉水溶液鹼化且以乙酸乙酯萃取(2×75 ml)。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮而產生橙色油。藉層析純化(二氧化矽100 g，0至25%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液)之後以約9：1甲醇：水濕磨，過濾並於真空中乾燥產生標題化合物之極淡黃色固體(0.819 g，23%)。

LCMS rt=0.79 min，MH+=147

方法B

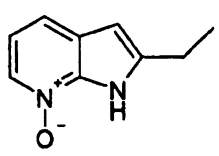
(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(40.1 g，190 mmol)於四氫呋喃(400 ml)中之懸浮液攪拌10 min而產生溶液。溶液冷卻至-3℃。以36 min緩緩添加正己基鋰(2.3 M，185 ml，228 mmol)(溫度大多介於-4至4℃範圍，在8℃有一短暫波峰)。混合物於-3至-1℃攪拌另一小時，產生深紅色混合物。於-1至4℃以17分鐘逐滴添加*N*-甲基-*N*-(甲氧基)丙醯胺(30.2 g，90.2%分析值，228 mmol)。滴液漏斗內容物以THF(8 ml)潤洗且添加於反應。於1±1℃另外經1 h

及45分鐘後，反應混合物以21分鐘移至含有在1至7℃攪拌之硫酸水溶液(170 ml，15% v/v)的第二個容器。反應混合物於3±2℃攪拌歷經10 min。攪拌之反應混合物隨之以30 min加熱至47℃，且於47至49℃在氮下攪拌2.5 h(注意：氣體釋出)。反應冷卻至20℃且攪拌隔夜。分相且有機相以25% w/w硫酸水溶液(80 ml)萃取。結合之水層以第三丁基甲基醚(160 ml)洗滌且冷卻至14℃。於14至22℃以25分鐘緩緩添加氫氧化鈉水溶液(10 M，120 ml)，形成之鹼性溶液(pH ~ 13)以第三丁基甲基醚(160 ml)萃取，以20% w/w氯化鈉水溶液(160 ml)洗滌。鹼性溶液以另一份第三丁基甲基醚(80 ml)萃取。將結合之萃取液過濾，以IMS(80 ml)稀釋且於真空中濃縮成80 ml。此過程再重複三次。形成之混合物隨之於攪拌下加熱至55℃，在高於45℃下緩緩添加水(80 ml)。混合物冷卻至36℃，加入種晶*及之後於36±1℃攪拌歷經20分鐘。於37至35℃以7 min緩緩添加水(80 ml)，混合物以1 h冷卻至環境溫度。過濾單離標題化合物，以1：2 IMS：水(40 ml)及水(40 ml)洗滌，之後於40℃在真空中乾燥(18.57 g，66%)。

* 種晶係以相同方法製備，不同處係不加種晶。

中間物85

2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物



方法A

2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.79 g，12.2 mmol)於乙酸乙酯(40 ml)中之攪拌溶液於0℃經疏水性玻璃料逐滴添加間-氯過苯甲酸(4.14 g，18.4 mmol)於乙酸乙酯(40 ml)中之溶液。攪拌2 h後，反應以飽和偏亞碳酸氫鈉水溶液洗滌(50 ml)且於真空中濃縮成黃色固體。以飽和碳酸鉀水溶液處理(30 ml)產生棕色溶液。此以二氯甲烷萃取(2×50 ml)，將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮產生標題化合物之黃色/棕色固體(1.322 g，67%)。

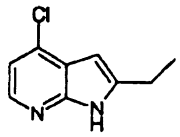
LCMS rt=0.71 min，MH+=163

方法B

2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(14.0 g，96.0 mmol)於乙酸乙酯(70 ml)中之攪拌溶液於-1℃以41 min添加間-氯過苯甲酸(41.5 g，168.0 mmol)於乙酸乙酯(84 ml)中之溶液，最高溫度為9℃(大部分添加≤5℃)。反應於約0℃攪拌2小時35分鐘。反應以2 M aq HCl(35 ml)處理且溫至20℃。攪拌5 min後，分相且有機相以另一份2 M aq HCl(3×14 ml)萃取。將酸性層結合且冷卻至14℃。分4份添加10 M aq NaOH(20 ml)(溫度已升至17℃)且反應再冷卻至4℃，於2至4℃攪拌20分鐘。將形成之懸浮液過濾，濾渣以冷水(2×14 ml)洗滌，單離之產物於真空中於40℃乾燥隔夜(6.77 g，43%)。

中間物86

4-氯-2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

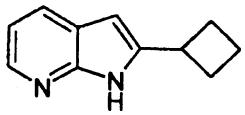


2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.319 g，8.13 mmol)於無水二甲基甲醯胺(10 ml)中之攪拌懸浮液在氮氛圍下於50℃以5 min逐滴添加甲磺醯氯(3.15 ml，40.7 mmol)且反應加熱至70℃歷經2 h。反應倒於水(50 ml)上且以氫氧化鈉水溶液鹼化至pH≥10。過濾收集形成之固體且於真空中乾燥隔夜以顯露標題化合物之棕色固體(1.1 g，74.5%)。

LCMS rt=1.10 min，MH+=181

中間物87

2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



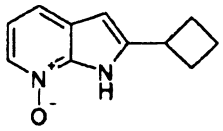
(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(12.495 g，60 mmol)於四氫呋喃(125 ml)中之攪拌懸浮液於0℃在氮氛圍下以90 min添加正丁基鋰(1.5 M，90 ml)。於0℃經45 min後，添加*N*-甲基-*N*-(甲氧基)環丁烷甲醯胺(10.3 g，72 mmol)。於0℃經另外45 min後，反應溫至環境溫度，添加於5 M鹽酸水溶液(110 ml)且加熱至60℃歷經1h。分離有機物。水層以10 M氫氧化鈉水溶液鹼化且以乙酸乙酯萃取。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮而產

生橙色油。自甲醇/水再結晶產生標題化合物之黃色固體(8.06 g，78%)。

LCMS rt=0.97 min，MH+=173

中間物88

2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

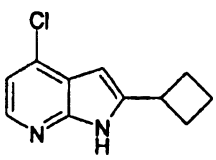


2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.0 g，23.2 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之攪拌溶液於0℃添加間-氯過苯甲酸(7.84 g，34.8 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中之溶液。2.5 h後，添加間-氯過苯甲酸(3.5 g，15.5 mmol)。1 h後，將反應過濾且濾液以飽和偏亞碳酸氫鈉水溶液(300 ml)、飽和碳酸鉀水溶液(4×250 ml)洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮而產生橙色發泡物。藉層析純化(二氧化矽100 g，60 min 0至25%甲醇之二氯甲烷溶液)產生標題化合物之黃色固體(0.99 g，23%)。

LCMS rt=0.83 min，MH+=189

中間物89

4-氯-2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



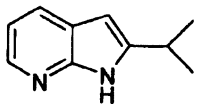
2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(2.26 g，12

mmol)於二甲基甲醯胺(15 ml)中之攪拌懸浮液在氮氛圍下在50℃添加甲磺醯氯(4.64 ml，60 mmol)且反應加熱至70℃歷經2 h。反應倒於水(70 ml)上且以氫氧化鈉水溶液鹼化至pH>10，過濾收集形成之固體，以甲醇/水濕磨，過濾且於真空中乾燥產生標題化合物之米黃色固體(1.32 g，53%)。

LCMS rt=1.23 min MH+=207

中間物90

2-{1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

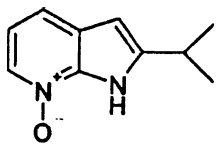


(3-甲基-2-吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(30 g，144 mmol)於四氫呋喃(300 ml)中之攪拌懸浮液於0℃在氮氛圍下以90 min添加正丁基鋰(2.3 M，123 ml)。於0℃經30 min後，添加*N*,2-二甲基-*N*-(甲氧基)丙醯胺(22.7 g，173 mmol)，於0℃經另外60 min後，反應溫至環境溫度，添加於5 M鹽酸水溶液(300 ml)且加熱至60℃歷經1.5 h。分離有機物。水層以10 M氫氧化鈉水溶液鹼化且以乙酸乙酯萃取。將結合之萃取液乾燥($MgSO_4$)且於真空中濃縮產生標題化合物之橙色結晶固體(22.04 g，95%)。

LCMS rt=2.38 min，MH+=161

中間物91

2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

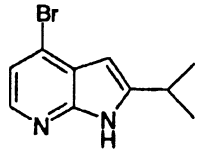


2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(28.59 g，0.178 Mol)於二氯甲烷(500 ml)中之攪拌溶液於0℃下添加間-氯過苯甲酸(46.25 g，0.268 Mol)於二氯甲烷(500 ml)中之溶液。經1h 45 min後，添加間氯過苯甲酸(5 g，0.03 Mol)。反應以16 h時間溫至環境溫度。添加間氯過苯甲酸(10 g，0.06 mol)且反應於0℃攪拌歷經1 h。反應以飽和偏亞碳酸氫鈉水溶液(600 ml)、飽和碳酸鉀水溶液(1L)洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成暗紅色油。以二乙醚濕磨且過濾產生標題化合物(5.8 g，18.5%)。濾液於真空中濃縮接著層析(二氧化矽200 g，0至50%甲醇之二氯甲烷溶液)產生橙色固體。以二乙醚濕磨產生第二批標題化合物(3.02 g，10%)。

LCMS rt=2.29 min，MH+=177

中間物92

4-溴-2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



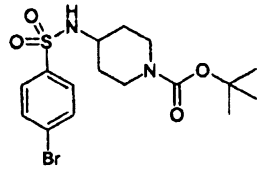
2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(0.75 g，4.26 mmol)於無水二甲基甲醯胺(7.5 ml)中之攪拌溶液中添加溴化四甲基銨[TMAB](0.94 g，6.13 mmol)，形成之懸浮

液冷卻至0℃。反應以甲磺酸酐處理(1.48 g，8.52 mmol)且反應以16 h溫至環境溫度。反應進一步以TMAB(0.33 g，2.13 mmol)及甲磺酸酐(0.37 g，2.13 mmol)處理。經1h後，反應倒於水(10 ml)上且以10 M氫氧化鈉水溶液鹼化。過濾收集形成之黃色固體。藉層析純化(二氧化矽50 g，0至25%乙酸乙酯之環己烷溶液)產生標題化合物之白色固體(0.498 g，48%)。

LCMS rt=3.34 min，MH+=239

中間物93

4-{[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯



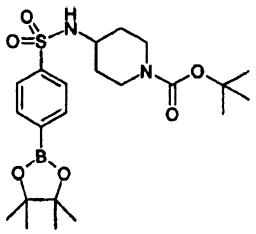
4-胺基-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(6.0 g，30 mmol)於氯仿(100 ml)中之攪拌溶液以5 min逐滴添加4-溴苯磺醯氯(7.0 g，29 mmol)。反應於環境溫度下攪拌1 h。反應依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和檸檬酸水溶液洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成黃色油。與乙醚共沸顯露出標題化合物之白色固體(10.87 g，87%)。

LCMS rt=1.25 min，MH-=419

中間物94

4-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-磺醯基}

胺基)-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯

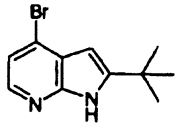


4-{[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(2.0 g，4.77 mmol)及乙酸鉀(1.4 g，14.31 mmol)於二甲基甲醯胺(60 ml)中之攪拌懸浮液於60℃下添加雙(頻那醇根基)二硼(2.91 g，11.45 mmol)於二甲基甲醯胺(20 ml)中之溶液，持續於60℃加熱1.5 h。過濾且於真空中濃縮產生灰色固體。固體懸浮於水中且以乙酸乙酯萃取。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成黃色油。藉層析純化(100 g二氧化矽，0至100%乙酸乙酯之環己烷溶液40 min)產生標題化合物之無色結晶固體(1.69 g，76%)。

LCMS rt=1.37 min，MH-=465

中間物95

4-溴-2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



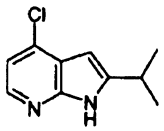
2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(11 g，58 mmol)及溴化四甲基銨(13.49 g，87 mmol)置入DMF(78 ml)中。混合物冷卻至0℃且分批添加甲磺酸酐

(20.2 g，116 mmol)進行處理。反應於5℃攪拌1小時且之後溫至室溫。混合物攪拌另外四小時且收集固體(3.4 g)。

LCMS rt=1.27 min，MH+255

中間物96

4-氯-2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

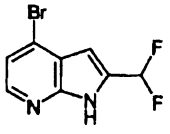


2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.23 g，7 mmol)懸浮於DMF(8 ml)且加熱至50℃。甲烷磺醯氯(2.6 ml)以15分鐘逐滴添加於混合物。反應於50℃加熱一小時之後另外添加甲烷磺醯氯(1 ml)處理。反應於70℃加熱另一小時。反應倒入水(50 ml)中且以2 M-氫氧化鈉中和。混合物以DCM萃取(3×30 ml)。將有機相蒸發且殘留物於二氧化矽SPE上使用10%乙酸乙酯-DCM純化。將主要溶離份蒸發而產生橙色發泡物(0.981 g)。

LCMS rt=1.19 min，MH+195

中間物97

4-溴-2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.6 g，4.13 mmol)於THF中之溶液在環境溫度下逐滴添

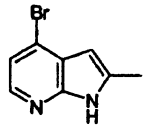
加TBAF(6 ml，6.0 mmol，1 M之THF溶液)。於環境溫度下攪拌2 h且之後放置隔夜。粗製反應混合物添加於預先經處理之(使用甲醇100 ml) 70 g SCX管柱。以甲醇(200 ml)之後以2 M氨之甲醇溶液(200 ml)溶離管柱。分兩批蒸發適當之溶離份產生標題化合物(360 mg)及(250 mg)之乳黃色固體。

LCMS rt=1.05 min，MH+247

中間物98係以類似方法製備：

中間物98

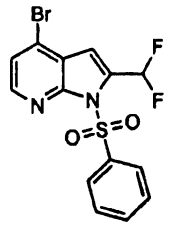
4-溴-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



LCMS rt=2.97 min，MH+=211, 213

中間物99

4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



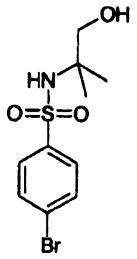
4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(0.420 g，1.15 mM)於DCM(10 ml)中之溶液於室溫下添加Deoxyfluor™(0.64 ml，3.48 mM)。反應攪拌2 hr且留置隔夜。反應混合物謹慎倒入碳酸氫鈉水溶液內。分離有機層

且以鹽水(20 ml)及飽和氯化銨水溶液洗滌，以疏水性玻璃料乾燥且溶劑於真空中移除留下黃色固體。固體溶解於DCM(20 ml)，以HCl(1 M，20 ml×2)及水(20 ml×2)洗滌，經相分離器過濾且蒸乾產生4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之黃色固體(0.380 g)。

LCMS rt=3.55 min，MH+=387, 389

中間物100

4-溴-N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)苯磺醯胺

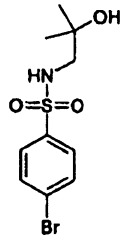


4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於無水二氯甲烷(20 ml)中之溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.022莫耳)及2-胺基-2-甲基-1-丙醇(980 mg，1.1 ml，0.011莫耳)且形成之混合物於20℃攪拌3 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(200 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、2N鹽酸(50 ml)、水(50 ml)洗滌及乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於攪拌下在乙醚下濕磨(2 hr)，過濾，以乙醚充分洗滌且風乾產生標題化合物之無色固體(1.84 g，60%)。

LCMS rt=0.97分鐘，MH+=308

中間物101

4-溴-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺

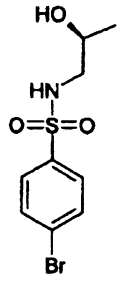


4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於無水二氯甲烷(20 ml)中之溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.022莫耳)及1-胺基-2-甲基-2-丙醇(980 mg，1.1 ml，0.011莫耳)且形成之混合物於20℃攪拌3 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(200 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、水(50 ml)、2N鹽酸(50 ml)及水(50 ml)洗滌，乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於攪拌下在乙醚下濕磨(2 hr)，過濾，以乙醚充分洗滌且風乾產生標題化合物之無色固體(2.34 g，76%)。

LCMS rt=0.95分鐘，MH+=309

中間物102

4-溴-*N*-[(2S)-2-羥基丙基]苯磺醯胺



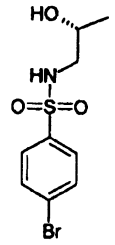
4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於無水二氯甲烷(20 ml)中之攪拌，冷卻(0℃)溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.02莫耳)及(2*R*)-1-胺基-2-丙醇(1.13 g，1.16 ml，0.015莫耳)且形成之溶液於0至20℃攪拌18 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(200 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、2N鹽

酸(50 ml)、水(50 ml)洗滌，乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於攪拌下在乙醚下濕磨(2 hr)，過濾，以乙醚充分洗滌且風乾產生標題化合物之無色固體(2.04 g，66%)。

LCMS rt=0.90分鐘，MH+=296

中間物103

4-溴-N-[(2R)-2-羥基丙基]苯磺醯胺

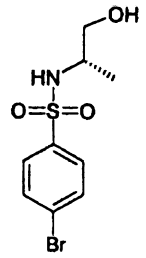


4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於二氯甲烷(25 ml)中之攪拌，冷卻(0℃)溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.02莫耳)及(2S)-1胺基-2-丙醇(1.13 g，1.16 ml，0.015莫耳)且形成之溶液於0至20℃攪拌18 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(150 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、2N鹽酸(50 ml)、水(50 ml)洗滌，乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於乙醚/石油醚2：1下濕磨，過濾，以乙醚充分洗滌且風乾產生標題化合物之無色固體(2.46 g，84%)。

LCMS rt=0.90分鐘，MH+=296

中間物104

4-溴-*N*-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺

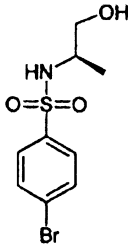


4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於二氯甲烷(30 ml)中之攪拌，冷卻(0℃)溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.02莫耳)及(2*R*)-2-胺基-1-丙醇(1.13 g，0.015莫耳)且形成之混合物於5至20℃攪拌18 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(150 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、2N鹽酸(50 ml)、水(50 ml)洗滌及乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於乙醚下濕磨，過濾及風乾產生標題化合物之無色固體(2.16 g，73%)。

LCMS rt=0.90分鐘，MH+=295

中間物105

4-溴-N-[(1*R*)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺



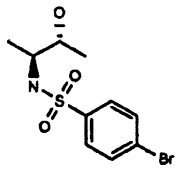
4-溴苯磺醯氯(2.5 g，0.01莫耳)於二氯甲烷(30 ml)中之攪拌，冷卻(0℃)溶液中添加三乙基胺(2.02 g，2.8 ml，0.02莫耳)及(2S)-2-胺基-1-丙醇(1.13 g，0.015莫耳)且形成之混合物於0至20℃攪拌18 hr。反應混合物以二氯甲烷稀釋(100 ml)，以飽和碳酸氫鈉(50 ml)、2N鹽酸(50 ml)、水

(50 ml)洗滌及乾燥(相分離器)及蒸乾。殘留固體於乙醚下濕磨，過濾及風乾產生標題化合物之無色固體(2.27 g，77%)。

LCMS rt=0.90分鐘，MH+=296

中間物106

4-溴-*N*-[(1S,2*R*)-2-羥基-1-甲基丙基]苯磺醯胺

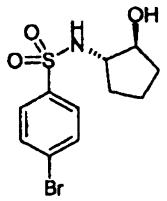


(2*R*,3S)-3-胺基-2-丁醇(105.8 mg，1.187 mmol)、4-溴苯磺醯氯(303 mg，1.187 mmol)、三乙基胺(0.331 ml，2.374 mmol)於無水二氯甲烷(5 ml)中之混合物於室溫在氮下攪拌隔夜，以DCM稀釋(10 ml)，以水洗滌(10 ml)且於真空中蒸發而產生黃色油(289 mg)，其溶解於DCM(20 ml)，以2 M HCl洗滌(15 ml)。該DCM萃取液於真空中蒸發產生標題化合物之黃色油(182 mg)。

LCMS rt=2.66 min，MH+=310

中間物107

4-溴-*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]苯磺醯胺



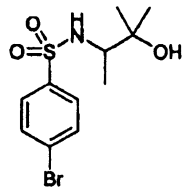
(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(78 mg，0.567 mmol)於二

氯甲烷(DCM)(4 ml)中於氮下在室溫攪拌之懸浮液中一次添加固體4-溴苯磺醯氯(145 mg，0.567 mmol)。反應混合物於20℃攪拌72 hr。反應以二氯甲烷稀釋(6 ml)，以飽和碳酸氫鈉溶液(10 ml)、水(10 ml)及10%檸檬酸溶液(10 ml)洗滌，使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中蒸發產生標題化合物之油(100 mg)。

LCMS：rt=2.67 min，MH+=320, 322

中間物108

4-溴-*N*-(2-羥基-1，2-二甲基丙基)苯磺醯胺

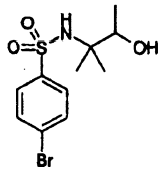


3-胺基-2-甲基-2-丁醇(296 mg，2.87 mmol)及三乙基胺(0.420 ml，3.01 mmol)於二氯甲烷(DCM)(17.5 ml)中於氮下在20℃攪拌之溶液中一次添加固體4-溴苯磺醯氯(700 mg，2.74 mmol)。反應混合物於20℃攪拌2 hr。反應以飽和碳酸氫鈉溶液25 ml、水25 ml及10%檸檬酸溶液25 ml洗滌，使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中蒸發產生標題化合物之白色固體(649 mg)。

LCMS：rt=2.71 min，MH+=322, 324

中間物109

4-溴-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基丙基)苯磺醯胺

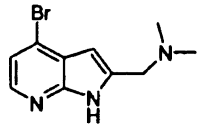


3-胺基-3-甲基-2-丁醇鹽酸鹽(513 mg，3.67 mmol)及三乙基胺(1.08 ml，7.75 mmol)於二氯甲烷(DCM)(22.5 ml)中於氮下在20℃攪拌之溶液中一次添加固體4-溴苯磺醯氯(900 mg，3.52 mmol)。反應混合物於20℃攪拌16 h。反應以飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)、水(30 ml)及10%檸檬酸溶液(30 ml)洗滌，使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中蒸發產生標題化合物之白色固體(680 mg)。

LCMS：rt=2.82 min，MH+=322, 325

中間物110

[(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]二甲基胺



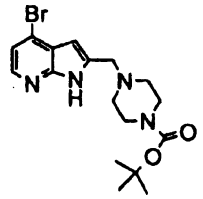
4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(400 mg)及2 M二甲基胺(0.8 ml)溶解於THF(15 ml)且在室溫於氮下攪拌約3 hr。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(700 mg)及乙酸(0.007 ml)且反應於室溫攪拌2 hr，之後隔夜。反應混合物以碳酸氫鈉(飽和，30 ml)處理，以DCM萃取(2×30 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生乳黃色固體。固體藉FlashMaster純化(二氧化矽，50 g，40 min 0至50%乙酸乙酯：環己烷)。收集相關溶離份且於真空中濃縮

產生白色固體(220 mg)。該白色固體溶解於二噁烷(22 ml)中，添加2 M NaOH(5.5 ml)且反應混合物於70℃攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮。反應混合物於真空中濃縮產生黃色固體。固體隨之溶解於水(30 ml)且於pH7以DCM萃取(2×30 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生標題化合物之黃色固體(73 mg)。

LCMS rt=2.06 min，MH+=254/256

中間物111

4-[(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯



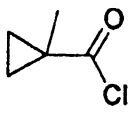
4-溴-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(500 mg)及1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯(385 mg)溶解於THF(15 ml)中。添加乙酸(1當量)且反應於0℃攪拌歷經5 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(870 mg)且反應於氮下攪拌約3 hr。反應混合物以碳酸氫鈉(飽和，30 ml)處理且以DCM萃取(2×30 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生黃色油。該油藉FlashMaster純化(二氧化矽，50 g，40分鐘自0至50%乙酸乙酯：環己烷)。收集相關溶離份且於真空中濃縮產生白色固體(678 mg)。該白色固體溶解於二噁烷(68 ml)中，添加2 M NaOH(6.85 ml)，反應混合物於

65℃攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮產生標題化合物之黃色固體(457 mg)。

LCMS rt=2.81 min，MH+=395/397

中間物112

1-甲基環丙烷羰基氯

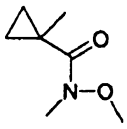


1-甲基環丙烷甲酸(10.1 g，0.1莫耳)於無水二氯甲烷(50 ml)中之攪拌，冷卻(0℃)溶液在氮氛圍下於保持溫度低於0℃下(冰/鹽浴)下以30分鐘逐滴添加於無水二氯甲烷(10 ml)中之草醯氯(10 ml，14 g，0.11莫耳)。完成添加後，反應混合物於0℃攪拌歷經2 hr且之後溫至20℃且留置於20℃隔夜。

粗產物使用於後續反應。

中間物113

N,1-二甲基-*N*-(甲氧基)環丙烷甲醯胺

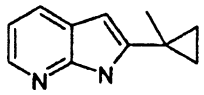


在*N*,O-二甲基羥基胺HCl(9.78 g；0.1莫耳)於無水二氯甲烷(100 ml)中之冷卻(0℃)、攪拌溶液中添加三乙基胺(30 ml)且在氮氛圍下於此攪拌混合物中逐滴添加1-甲基環丙烷羰基氯之溶液(來自中間物112之反應混合物)，藉冰/水浴保持溫度低於0℃。形成之懸浮液於0℃攪拌3 hr且之後

溫至20℃，留置於20℃隔夜。反應混合物倒入二氯甲烷(200 ml)及水(100 ml)中且於20℃攪拌30分鐘。分離有機層且以飽和碳酸氫鈉(100 ml)、水(100 ml)洗滌，乾燥(相分離器)且蒸乾。殘留之棕色液體以層析純化(50 g bond elut柱匣)，以環己烷：乙酸乙酯(梯度20：1，10：1，5：1)溶離。將適當之溶離份結合且蒸乾產生標題化合物之稻草色液體(10.7 g；使用粗製物)。

中間物114

2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,*3*-b]吡啶

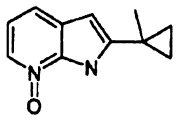


(3-甲基-2吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(10.4g；0.05莫耳)於無水四氫呋喃(70 ml)中之攪拌，冷卻(-5℃，冰/鹽浴)混合物於氮氛圍下以45分鐘逐滴添加正丁基鋰(2.0 M環己烷溶液，50 ml，0.1莫耳)，溫度保持介於-5及0℃之間。完成添加後，紅色懸浮液於低於0℃攪拌1 hr，且之後一次添加*N*,1-二甲基-*N*-(甲氧基)環丙烷甲醯胺(7.87 g；0.055莫耳)於無水四氫呋喃(30 ml)中之溶液。添加後溫度升至18℃，之後懸浮液於0℃攪拌2 hr，且之後溫至10℃。混合物隨之倒入5N鹽酸(100 ml)內且形成之混合物加熱至65℃歷經2 hr。留置於20℃隔夜。分離水層且於冰/水冷卻下添加10 M氫氧化鈉直至溶液介於pH10至12之間。過濾懸浮液，固體以水充分洗滌並風乾以得到標題化合物之黃色固體(6.46 g：80%)。

LCMS rt=0.94分鐘，MH+=173

中間物115

2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

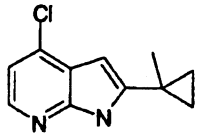


2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.9 g；0.017莫耳)於乙二醇二甲基醚(50 ml)中之攪拌，冷卻(15℃)溶液於氮氛圍下在溫度保持介於15及25℃之間下添加間-氯過氧苯甲酸(5.9 g，1.22當量之60%)於乙二醇二甲基醚(10 ml)中之溶液。完成添加後，混合物於20℃攪拌30分鐘，之後添加偏亞硫酸氫鈉5%溶液(50 ml)及二氯甲烷(100 ml)。分離有機物且濃縮成~50 ml。添加二氯甲烷(100 ml)，將溶液乾燥(相分離器)且蒸乾留下標題化合物之橙色固體(8.7 g，100%+)。粗製物使用於後續反應。

LCMS rt=2.38分鐘，MH+189

中間物116

4-氯-2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



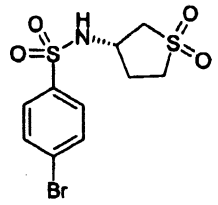
2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(8 g粗製物，~3.2 g，0.017莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中之溶液於50℃添加甲磺醯氯(5 ml，過量)，完成添加後，混合物於75℃攪拌3 hr。冷卻之反應混合物倒入水(250 ml)

中，將混合物冷卻(冰/水)且添加10 M氫氧化鈉鹼化直至得到pH 8至9。灰色懸浮液以二氯甲烷萃取(3×100 ml)，結合之有機萃取液以水洗滌(3×75 ml)，乾燥(疏水性玻璃料)且蒸乾留下黑色/紅色油。藉層析純化(70 g，bond elut)，以環己烷：乙酸乙酯=20：1，10：1及5：1溶離。將適當之溶離份結合且蒸乾產生標題化合物之橙色固體(690 mg)。粗製產物~70%純。未進一步純化地使用。

LCMS rt=1.21分鐘，MH+207

中間物117

4-溴-*N*-[(3S)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺



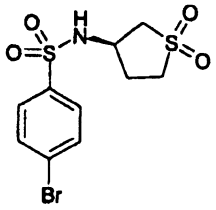
[(3S)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]胺(1.0 g，7.4 mmol)(其可例如藉由WO 2006/094063所述方法製備)及4-溴苯磺醯氯(1.8 g，7.04 mmol)於二氯甲烷(25 ml)中之懸浮液中添加三乙基胺(1.08 ml，7.74 mmol) [所有放熱皆以水浴控制]。經1.5 h後，反應以水處理(50 ml)且另以二氯甲烷稀釋(100 ml)。有機層以碳酸鈉水溶液(50 ml)及飽和檸檬酸水溶液(50 ml)洗滌，之後乾燥且於真空中濃縮而產生所需產物之橙色固體(1.62 g，65%)。

LCMS rt=2.59 min MH^-=352, 354

中間物118係以類似方法製備。

中間物118

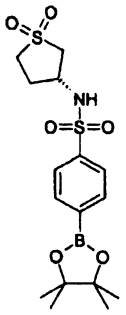
4-溴-*N*-[(3*R*)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺



LCMS rt=2.58 min，MH^-=352, 354

中間物119

N-[(3R)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺

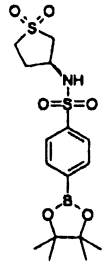


4-溴-*N*-[(3R)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺(610 mg，1.72 mmol)、雙頻那醇根基二硼(1.47 g，5.78 mmol)、乙酸鉀(680 mg，6.93 mmol)及乙酸鈀(II)(30 mg，0.12 mmol)溶解於無水DMF中且脫氣10 min。反應混合物於65℃下在氮氛圍下攪拌約2小時。傾析反應混合物且於真空中濃縮產生棕色固體。固體以水稀釋(50 ml)且以DCM萃取(2×50 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生黃色固體。固體以乙醚濕磨並過濾產生標題化合物之乳黃色固體(170 mg，25%)。

LCMS rt=2.97 min，MH^-=400

中間物120

N-[(3S)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺

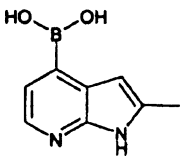


4-溴-*N*-[(3S)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺(1 g，2.82 mmol)、雙頻那醇根基二硼(1.8 g，7.05 mmol)、乙酸鉀(830 mg，8.46 mmol)及乙酸鈀(II)(31 mg，0.14 mmol)溶解於無水DMF中且脫氣10 min。反應混合物於65℃下在氮氛圍下攪拌約2小時，之後隔夜。反應混合物冷卻、傾析且於真空中濃縮產生暗棕色固體。固體以水處理(50 ml)之後以DCM萃取(2×50 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生黃色/棕色固體。固體以乙醚濕磨並過濾產生標題化合物之乳黃色固體(420 mg，35%)。

LCMS rt=2.98 min，MH^-=400

中間物121

(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸

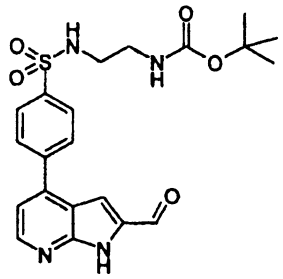


4-溴-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.6 g，7.58 mmol) in THF(15份體積，24 ml)在0℃於氮氛圍下添加於氫化鈉(380 mg，9.48 mmol)於THF(5份體積，8 ml)中之攪拌懸浮液中。完全添加時將反應混合物脫氣，之後冷卻至-78℃。逐滴添加n-BuLi(2.5 M之己烷溶液)(6 ml，14.96 mmol)且反應於-78℃進行約30 min。逐滴添加三異丙基硼酸酯(5.7 ml，22.74 mmol)且反應混合物於-78℃攪拌1小時。反應混合物溫至0℃且以水中止反應(50 ml)。分層且水層以乙酸乙酯萃取(2×40 ml)。結合之有機物以2 M氫氧化鈉(50 ml)洗滌，之後結合之水層於0℃以2 M鹽酸處理至pH 7。水層隨之以乙酸乙酯萃取(2×50 ml)，結合有機層且於真空中濃縮產生標題化合物之白色/乳黃色固體(550 mg，41%)。

LCMS rt=1.73 min，MH+=177

中間物122

[2-({[4-(2-甲醯基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}-胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



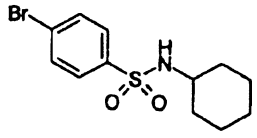
[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基]磺醯基}-胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(1.4 g，3.29 mmol)、4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲

醛)(1 g，2.74 mmol)、氯(二-2-原冰片基膦基)(2'-二甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(150 mg，0.27 mmol)及磷酸鉀(585 mg，2.74 mmol)溶解於二噁烷：水(5：1)(20 ml)中並脫氣。反應混合物隨之於105℃在氮氛圍下回流4小時。添加氯(二-2-原冰片基膦基)(2'-二甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(75 mg，0.14 mmol)且反應混合物於105℃在氮氛圍下回流隔夜。添加10 M氫氧化鈉(1 ml)且反應混合物於105℃下回流1小時。混合物以1 M碳酸氫鈉處理(50 ml)且以DCM萃取(3×50 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生棕色油。該油溶解於DCM且預先吸著於Florisil上，之後以快速管柱層析純化(二氧化矽，50 g，DCM：乙酸乙酯0至100%)。結合相關溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之棕色固體(560 mg，39%)。

LCMS rt=2.96 min，MH+=445

中間物123

4-溴-*N*-環己基苯磺醯胺



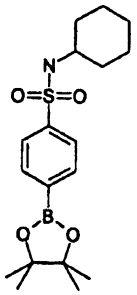
4-溴苯磺醯氯(5 g，19.6 mmol)、環己基胺(3.4 ml，29.4 mmol)及三乙基胺(3 ml，21.6 mmol)溶解於氯仿(60 ml)中且在室溫於氮氛圍下攪拌1小時。反應混合物以水(50 ml)，接著以碳酸氫鈉溶液(50 ml)及檸檬酸(50 ml)洗滌，之後使用相分離器乾燥並於真空中濃縮產生標題化合物之

桃色油(5.77 g，92%)。

LCMS rt=3.48 min，MH+=318, 320

中間物124

N-環己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺

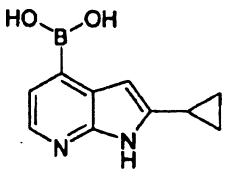


4-溴-*N*-環己基苯磺醯胺(2 g，6.28 mmol)、雙頻那醇根基二硼(3.99 g，15.7 mmol)、乙酸鉀(1.85 g，18.84 mmol)及乙酸鈀(II)(70 mg，0.31 mmol)溶解於DMF(50 ml)中並脫氣。反應混合物於650℃在氮氛圍下加熱3小時。傾析反應混合物且於真空中濃縮產生灰色固體。固體溶解於水(50 ml)中，以DCM萃取(2×50 ml)，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生白色固體。該固體溶解於乙酸乙酯且以水洗滌(2×40 ml)，於真空中濃縮產生乳黃色固體。固體以環己烷濕磨並過濾產生標題化合物之白色固體(1.16 g，51%)。

LCMS rt=3.64 min，MH+=366

中間物125

(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸

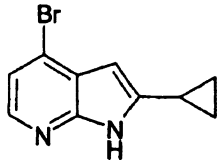


4-溴-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.623 g，15.28 mmol)於無水四氫呋喃(THF)(90 ml)中於氮下於10℃攪拌之溶液中一次添加固體於礦油上60% wt之氫化鈉(0.764 g，19.10 mmol)。反應混合物溫至20℃且攪拌45 min。反應冷卻至-78℃，於15 min期間逐滴添加正丁基鋰(14 ml，35.0 mmol)。反應於-78℃攪拌45 min。於15 min期間逐滴添加三異丙基硼酸酯(10.6 ml，45.7 mmol)。反應混合物以1.5 h溫至20℃。反應混合物以水(70 ml)中止反應且反應混合物以乙酸乙酯稀釋(70 ml)，分離有機物，水層以2N鹽酸水溶液(約15 ml)調整至pH7。懸浮液以乙酸乙酯萃取(2×200 ml)。結合之有機物使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中濃縮產生標題化合物之橙色固體(1.33 g，43.1%)。

LCMS：rt=1.85 min，MH+=203

中間物126

4-溴-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



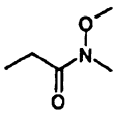
2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(4.10 g，23.54 mmol)及甲磺酸酐(8.20 g，47.1 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF)(105 ml)中之溶液於氮下在20℃攪拌下一次添加溴化四甲基銨(5.44 g，35.3 mmol)。反應混合物於20℃攪拌18 h。反應倒於水(400 ml)上且攪拌1 h。水層以10N氫氧化鈉水溶液(約10 ml)調整至pH>11。懸浮液攪拌1 h。過濾

收集沉澱物。固體於空氣中乾燥產生標題化合物之橙色固體(3.628 g)。

LCMS：rt=3.24 min，[MH+]=237, 239。

中間物127

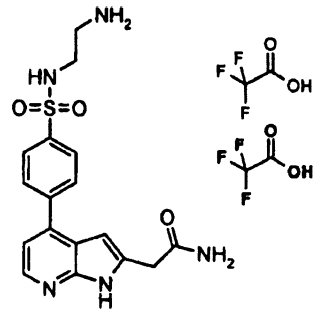
N-甲基-*N*-(甲氧基)丙醯胺



N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(20.14 g，0.206 mol)於水(40 ml)中之攪拌溶液於0℃下以9分鐘添加0至5℃之碳酸鉀水溶液(42.9 g，0.310 mol於70 ml水中)。添加二氯甲烷(60 ml)且混合物再冷卻至0℃。隨之於0至7℃以37 min逐滴添加於二氯甲烷(10 ml)中之丙醯氯(18.8 ml，0.216 mol)，反應於1±1℃攪拌35分鐘，之後以15分鐘溫至20℃且於20℃在氮下攪拌隔夜(16小時)。分相。添加額外之水(10 ml)且混合物攪拌30 min。之後分相且水層以二氯甲烷萃取(2×40 ml)。將有機層結合且以硫酸鎂(10 g)乾燥。將混合物過濾且蒸發。添加甲苯(40 ml)且混合物蒸發移除約一半之甲苯。添加更多甲苯並將混合物過濾。混合物隨之於真空中濃縮產生標題化合物(75%)。

實施例1

2-[4-(4-{[(2-胺基乙基)胺基]磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醯胺雙(三氟乙酸鹽)

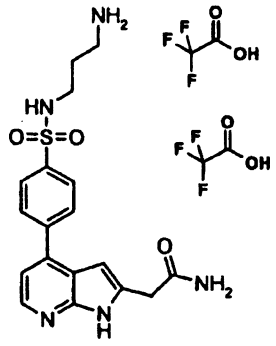


{2-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯溶解於DCM：TFA(1：1，4 ml)中且於室溫攪拌30 min。將反應蒸發產生標題化合物之淡黃色膠狀物(0.064 g)。

MH+374，rt=1.00 min

實施例2

2-[4-(4-{[(3-胺基丙基)胺基]磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醯胺雙(三氟乙酸鹽)

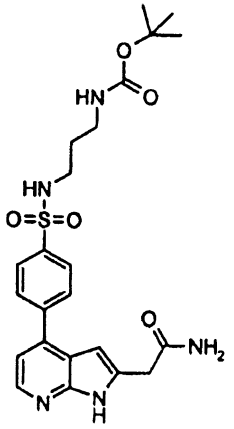


{3-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]丙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯溶解於DCM：TFA(1：1，4 ml)且於室溫攪拌30 min。將反應蒸發產生標題化合物之淡黃色膠狀物(0.050 g)。

MH+388，rt=1.91 min

實施例3

{3-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]丙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

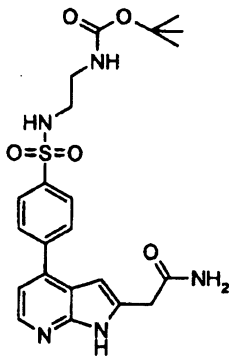


(3-胺基丙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(0.4 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.4 mmol)以TEA處理(0.200 ml)且於Biotage Initiator mw中在120℃加熱10 min。混合物以氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.008 g)、碳酸鈉(0.034 g)及於二噁烷/水(5：1，1 ml)中之2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺(0.050 g)處理。混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。將反應過濾，以甲醇洗滌且隨之藉MDAP純化。

MH+488，rt=3.45 min

實施例4

{2-[({4-[2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

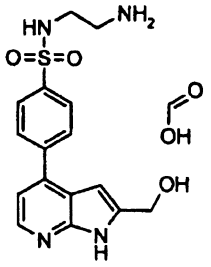


(2-胺基乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(0.4 mmol)及4-(4.4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.4 mmol)以TEA處理(0.200 ml)且於Biotage Initiator mw中在120℃加熱10 min。混合物以氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.008 g)、碳酸鈉(0.034g)及於二噁烷/水(5：1，1 ml)中之2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺(0.050 g)處理。混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。將反應過濾，以甲醇洗滌且隨之藉MDAP純化。

MH+474，rt=3.27 min

實施例5

甲酸-*N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(羥基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)



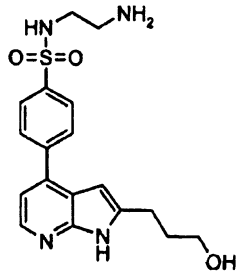
(2-{[(4-{2-(羥基甲基)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-

二甲基乙酯(0.210 g，0.35 mmol)於氯仿(2 ml)中以對-甲苯磺酸處理(0.120 g，0.63 mmol)且在密封mw容器中於120℃加熱10 min(150W)。將懸浮液蒸發且膠狀殘留物溶解於5%氫氧化鉀之甲醇溶液(4 ml)中，於mw中在120℃下加熱5 min(最大功率50W)。將將形成之懸浮液蒸發，以水處理(5 ml)，以2N HCl中和且以EtOAc萃取(3×5 ml)。僅有0.025 g萃取至有機相中，故將水相蒸發且殘留物藉MDAP純化產生標題化合物之白色固體(0.0125 g，9%)。

MH+347，rt=1.91 min

實施例6

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(3-羥基丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



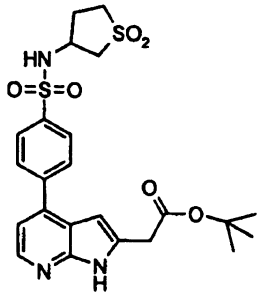
甲酸-*N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(3-羥基-1-丙炔-1-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)(0.012 g，0.032 mmol)於甲醇中(1 ml)之溶液以5%碳上鈀氫化4 hr。經胺基丙基柱匣(500 mg)過濾懸浮液且蒸發產生標題化合物之白色固體(0.0021 g，17%)。

MH+375，rt=2.04 min

不純試樣(0.0045 g)係藉著以MeOH.NH_3及二甲基甲醯胺洗滌柱匣而回收。

實施例7

[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸1,1-二甲基乙酯

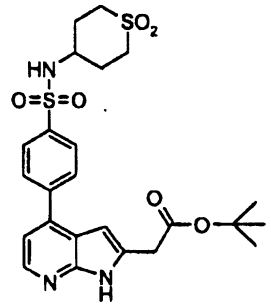


四氫-3-噻吩胺1,1-二氧化物(0.8 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.360 g，0.8 mmol)以TEA處理(0.400 ml)且於Biotage Initiator mw中在120℃加熱20 min。混合物以氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.020 g)、碳酸鈉(0.068 g)及於二噁烷/水(5：1， 2 ml)中之(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(0.250 g，0.8 mmol)處理。混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。將反應過濾，蒸發且藉MDAP純化(使用含有0.1%甲酸之水/乙腈梯度)產生標題化合物(0.183 g)。

MH+506，rt=3.00 min

實施例8

[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)胺基]磺醯基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙酸1,1-二甲基乙基酯

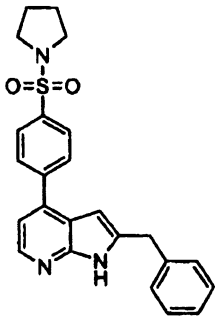


(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)胺鹽酸鹽(0.8 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(0.360 g，0.8 mmol)以TEA處理(0.400 ml)且於Biotage Initiator mw中在120℃加熱20 min。混合物以氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.020 g)、碳酸鈉(0.068 g)及於二噁烷/水(5：1， 2 ml)中之(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(0.250 g，0.8 mmol)處理。混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。將反應過濾，蒸發且藉MDAP純化(使用含有0.1%甲酸之水/乙腈梯度)產生標題化合物(0.111 g)。

MH+520，rt=2.90 min

實施例9

2-(苯基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.214 mmol)於THF(6 ml)中之溶液在-78℃於氮下攪拌且逐滴以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA處理(0.118 ml，0.235 mmol)。反應於-78℃攪拌1小時。反應使用冰浴溫至0℃，此溫度保持5 min。反應混合物回復至-78℃，逐滴添加於THF(0.5 ml)中之苄基溴(0.032 ml，0.267 mmol)。反應保持於-78℃歷經30 min，之後溫至室溫隔夜(18 hr)。反應以氯化銨水溶液中止(20 ml)且以EtOAc萃取(3×15 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製2-(苯基甲基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶。1-(苯基磺醯基)-4[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.214 mmol)於THF(6 ml)中之溶液在-78℃於氮下攪拌且逐滴以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA處理(0.214 ml，0.428 mmol)。反應於-78℃攪拌2 hr。逐滴添加在THF(0.5 ml)中之苄基溴(0.056 ml，0.47 mmol)。反應保持於 -78℃歷經1小時之後溫至室溫隔夜(18 hr)。反應以氯化銨水溶液中止(20 ml)且以EtOAc萃取(3×15 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製2-(苯基甲基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶。於另一批1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g)上重複前述反應產生第三批粗製2-(苯基甲基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶。將三批粗製2-(苯基甲基)-1-

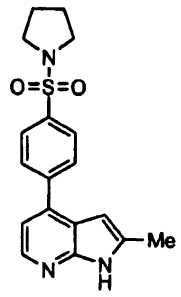
(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶結合且使用20 g二氧化矽FlashMaster II純化，以20 min EtOAc至環己烷，0至100%溶離，產生仍不純之2-(苯基甲基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶。此物溶解於二噁烷(1 ml)及水(0.2 ml)中，之後以氫氧化鈉(30 mg)處理。反應於Biotage Initiator mw中在140℃加熱30 min。反應以更多氫氧化鈉(30 mg)處理且於150℃加熱另外1小時。反應於真空下濃縮，以HCl酸化至pH8，以水稀釋(20 ml)且以DCM萃取(3×15 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮產生粗製產物(0.040 g)，其藉MDAP純化產生標題化合物(0.0108 g)。

MH+418，rt=3.46 min

實施例10

實施例10a

2-甲基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



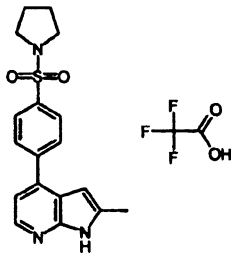
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.214 mmol)於THF(3 ml)中之溶液在-30℃於氮下攪拌且逐滴以於庚烷/THF/乙基苯中之2 M

LDA(0.214 ml，0.428 mmol)處理。反應於-30℃攪拌40 min並添加甲基碘(0.080 ml，1.28 mmol)。反應溫至室溫。反應於室溫攪拌2 hr。反應以氯化銨水溶液中止(20 ml)且以EtOAc萃取(3×15 ml)。將有機層結合之後於真空下濃縮產生粗製物質，其使用20 g二氧化矽FlashMaster II純化，以20 min 0至100%，EtOAc至環己烷溶離，產生2-甲基-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.087 g，70%所需產物)。此溶解於二噁烷(1.5 ml)及水(0.3 ml)之後以氫氧化鈉(50 mg)處理。反應於Biotage Initiator mw中於150℃加熱歷經40 min。反應於真空下濃縮，以水稀釋(20 ml)，以HCl酸化至pH9且以DCM萃取(20 ml×2)。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質(0.065 g)，其藉MDAP純化產生標題化合物(0.0089 g)。

MH+342，rt=3.05 min

實施例10b

2-甲基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽

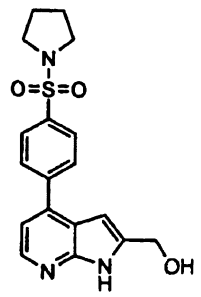


實施例10b係類似實施例62般地製備。

LCMS rt=3.07 min，m/z=342

實施例11

{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇



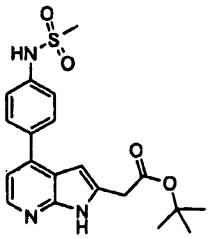
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.467 g，1.0 mmol)於無水THF(10 ml)中之溶液在-40℃於氮下逐滴添加於庚烷/THF/乙基苯中之2 M LDA(1.0 ml，2.0 mmol)。反應於-40℃攪拌30 min且冷卻至-60℃。一次添加仲甲醛(0.045 g，1.12 mmol)。反應溫至環境溫度隔夜。添加飽和氯化銨且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合，以氯化銨水溶液洗滌且於真空下濃縮產生橙色固體(0.450 g)。此藉二氧化矽SPE柱匣純化(10 g)以DCM溶離至10% EtOAc之DCM溶液。得到{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲醇之黃色油(0.040 g)。此物質於二噁烷(2 ml)及甲醇(2 ml)中以氫氧化鈉處理(50% w/w，0.5 ml，6.2 mmol)且留置於環境溫度隔夜。反應以2 M HCl中和且幾乎蒸乾。殘留物溶解於DCM(20 ml)中且以飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌且蒸發而產生黃色固體(0.140 g)。一部分之此物質(0.040 g)藉MDAP純化產生標題化合物之乳黃色固

體(0.03 g，10%)。

MH+356，rt=2.71 min

實施例12

(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯

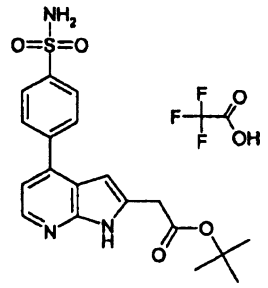


(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(0.311 g，1 mmol)、{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}硼酸(0.320 g，1.5 mmol)、碳酸鈉(0.090 g)及氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.026 g)混合於二噁烷/水(5：1，3 ml)中。混合物於Biotage Initiator mw中在180℃加熱3 min。混合物於DCM(50 ml)及水(10 ml)之間分離。將有機相蒸發且藉二氧化矽SPE柱匣純化，以一小時EtOAc/DCM(0至50%)溶離。將主要溶離份蒸發產生標題化合物之芥黃色結晶固體(0.301 g)。

MH+402，rt=3.0 min

實施例13

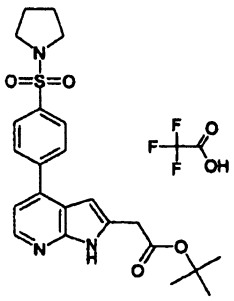
{4-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酸酯三氟乙酸1,1-二甲基乙酯



(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸1,1-二甲基乙酯(31 mg，0.1 mmol)於二噁烷：水，5：1(1 ml)中之溶液添加於一mw容器中，此容器中裝有磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基-鈀(II)二原冰片基-膦錯合物(0.3 mg，0.5 mol%)及[4-(胺基磺醯基)苯基]硼酸(20 mg，0.1 mmol)。反應混合物於130℃在mw中加熱30 min。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮且藉質量導向HPLC純化產生標題化合物之黃色膠狀物。

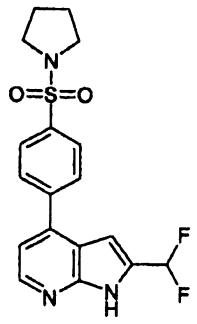
LCMS RT=3.08 min ES+ve 401 m/z(MH)$^+$

實施例14係以類似方法製備：

實施例	化合物	LCMSrt, min	m/z MH+
14	 {4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酸酯三氟乙酸1,1-二甲基乙酯	3.42	442

實施例15

2-(二氟甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



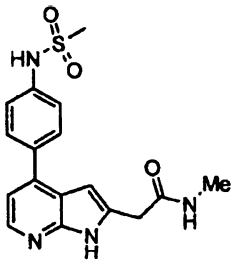
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(0.100 g，0.20 mmol)於無水DCM(2 ml)中之溶液於室溫在氮下逐滴添加DeoxyFluor™(0.075 ml，0.4 mmol)。反應於室溫攪拌6 hr。反應謹慎倒入飽和碳酸鈉水溶液且以DCM萃取(2×20 ml)。將結合之有機萃取液乾燥($MgSO_4$)且蒸發而產生粗製2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.120 g)之橙色膠狀物。前述物質(0.120 g，0.1 mmol)於THF(3 ml)中之溶液中添加TBAF於THF中之溶液(1 M，0.5 ml，0.55 mmol)。反應攪拌3 hr於室溫。添加水且混合物以DCM萃取(2×20 ml)。結合之有機萃取液以鹽水乾燥且蒸發而產生棕色固體(0.100 g)，其藉MDAP純化。蒸發適當之溶離份產生標題化合物之乳黃色蓬鬆固體(0.008 g)。

MH+378，rt=3.14 min

實施例16

實施例16a

N-甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺

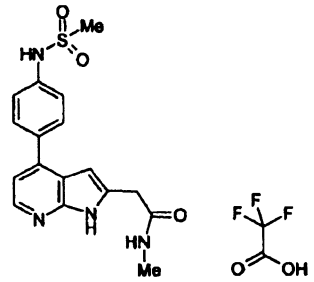


2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*-甲基乙醯胺(0.14 mmol)、{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}硼酸(0.045 g，0.21 mmol)、碳酸鈉(0.014g)及氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.004g)以二噁烷/水(5：1，1 ml)處理。混合物於Biotage Initiator mw中於180℃加熱3 min。反應以DCM稀釋(15 ml)且以水洗滌(5 ml)。將有機相蒸發且藉MDAP純化。將主要波峰蒸發產生標題化合物之乳黃色固體(0.005 g)。

MH+359，rt=2.26 min

實施例16b

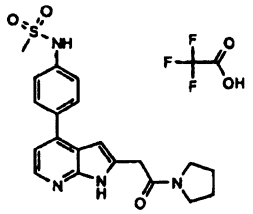
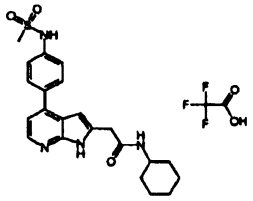
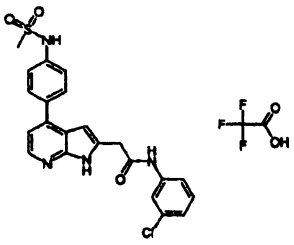
N-甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽

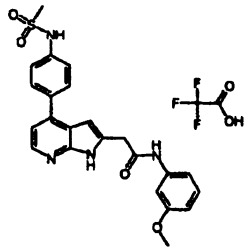
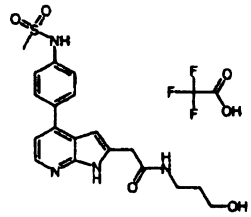
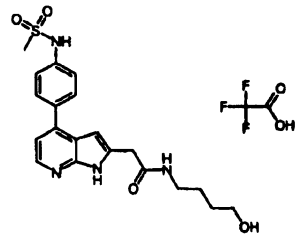
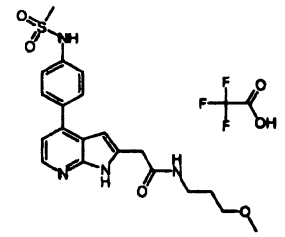


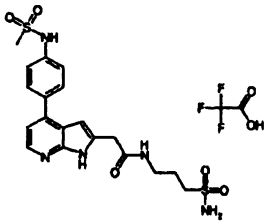
將(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸(0.05 mmol，17.3 mg)、HATU(0.05 mmol 19.0 mg)及於DMF(300 μl)中之DIPEA(0.15 mmol，30 μl)結合且留置5 min。隨之添加於DMF(100 μl)中之甲基胺(0.1 mmol，3.1 mg)且反應混合物留置20 hr。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS RT=2.39 min ES+ve 359(MH+)

實施例17至24係以類似方法製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MN+
17	 *N*-(4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基}苯基)甲磺醯胺三氟乙酸鹽	2.53	399
18	 *N*-環己基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽	2.86	427
19	 *N*-(3-氯苯基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-	3.17	455

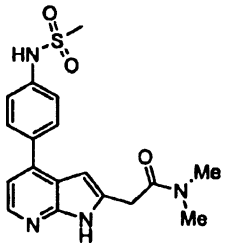
	基)乙醯胺三氟乙酸鹽		
20	 *N*-[3-(甲氧基)苯基]-2-(4-{4[(甲基磺醯基)胺基]苯基}1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽	2.93	451
21	 *N*-(3-羥基丙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽(鹽)	2.39	403
22	 *N*-(4-羥基丁基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽(鹽)	2.35	417
23	 *N*-[3-(甲氧基)丙基]-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽	2.4	417

24	 *N*-[3-(胺基磺醯基)丙基]-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽	2.35	466

實施例25

實施例25a

N,N-二甲基-2-{4-{4-[{甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺

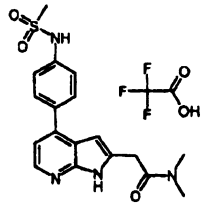


2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(0.14 mmol)、{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}硼酸(0.045 g，0.21 mmol)、碳酸鈉(0.014g)及氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.004g)以二噁烷/水(5：1，1 ml)處理。混合物於Biotage Initiator mw中於180℃加熱3 min。反應以DCM稀釋(15 ml)且以水洗滌(5 ml)。將有機相蒸發且藉MDAP純化。將主要波峰蒸發產生標題化合物之棕色膠狀物(0.014 g)。

MH+373，rt=2.33 min

實施例25b

N,N-二甲基-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽

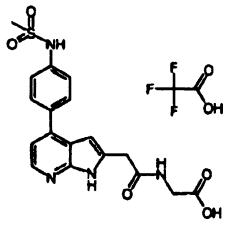


實施例25b係如同實施例16b般製備。

LCMS rt=2.38 min，m/z MH^+=373

實施例26

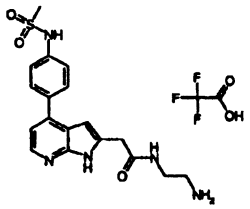
N-[(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯基]甘胺酸三氟乙酸鹽



(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸(0.05 mmol，17.3 mg)、HATU(0.05 mmol，19.0 mg)及DIPEA(0.15 mmol，30 μl)結合於DMF(300 μl)中且留置5 min。隨之添加甘胺酸Tert-Bu酯(0.1 mmol，13.0 mg)於DMF中之溶液(100 μl)，反應混合物留置隔夜。藉質量導向HPLC純化產生*N*-[(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯基]甘胺酸1,1-二甲基乙酯。於此物質中添加$CHCl_3$(200 μl)及TFA(200 μl)且溶液留置2 hr。藉吹除濃縮產生標題化合物(0.001 g)。

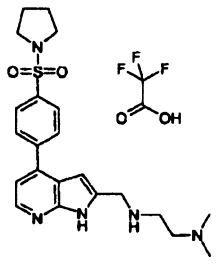
RT=2.32 min m/z=403 ES+(MW)

實施例27係以類似方法自(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酸製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MH+
27	 *N*-(2-胺基乙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽	2.05	388

實施例28

N,N-二甲基-N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1,2-乙二胺三氟乙酸鹽

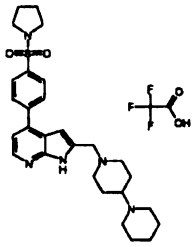
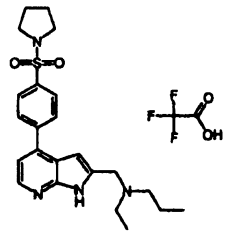
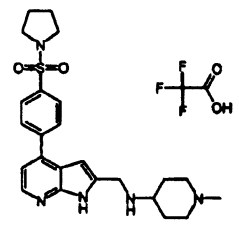


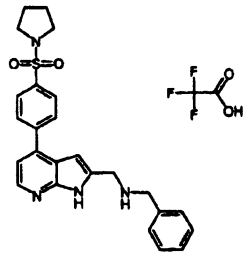
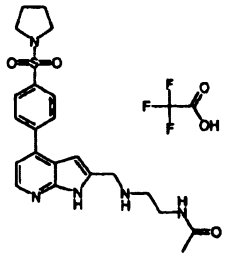
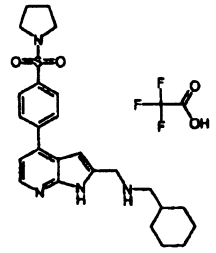
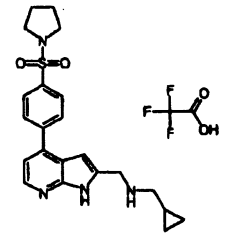
1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(0.1 mmol，42.12 mg)於THF中之溶液(200 µl)添加於在THF(300 µl)中之*N,N*-二甲基-1,2-乙二胺(0.1 mmol，9 mg)中，反應混合物留置1 hr。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.425 mmol，89.8 mg)於DCM中之溶液(400 µl)且留置60 hr。試樣藉吹除濃縮。於其中添加MeOH(1 ml)及NaOH(6 M，100 µl)且保持回流2 hr。此以

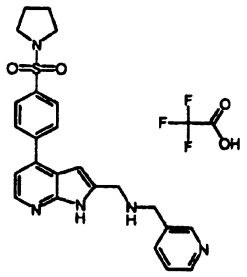
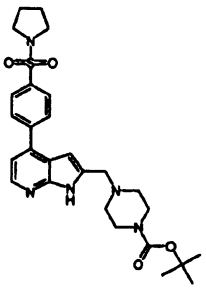
HCl中和(5 M，200 μl)之後於SCX柱匣(1g)上純化，先以MeOH且之後以NH_3/MeOH溶液溶離。藉吹除濃縮且進一步藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS RT=2.12 min，**ES+ve 428(MH^+)**

實施例29至37係以類似方法自4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛製備：

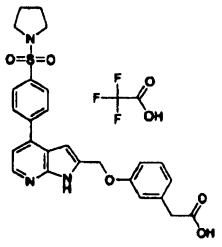
實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MH+
29	 1'-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1,4'-聯六氫吡啶三氟乙酸鹽	2.06	508
30	 *N*-乙基-N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1-丙胺三氟乙酸鹽	2.33	427
31	 1-甲基-*N*-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-4-六氫吡啶胺三氟乙酸鹽	1.98	454

32	 (苯基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺三氟乙酸鹽	2.51	447
33	 *N*-{2-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙基}乙醯胺三氟乙酸鹽	2.2	442
34	 (環己基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺三氟乙酸鹽	2.55	453
35	 (環丙基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺三氟乙酸鹽	2.31	411

36	 (3-吡啶基甲基)({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺三氟乙酸鹽	2.26	448
37	 4-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯	2.72	526

實施例38

{3-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)氧基]苯基}乙酸三氟乙酸鹽

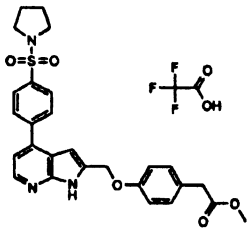
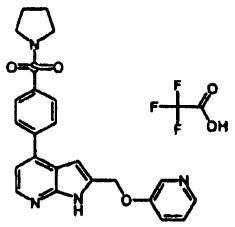
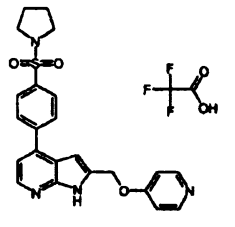


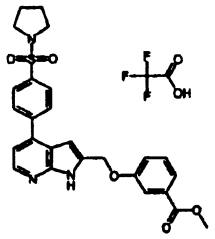
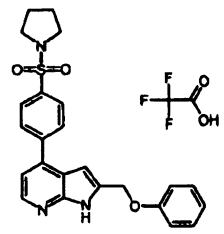
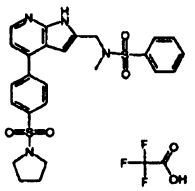
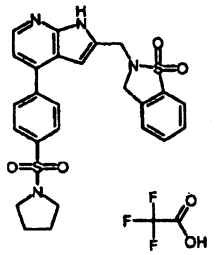
(3-羥基苯基)乙酸(30 mg，0.2 mmol)於無水THF(300 µl)中之溶液以第三丁醇鉀溶液處理(1 M之THF溶液，200 µl)。反應混合物於20℃放置5 min，之後添加甲磺酸{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲酯(38 mg，0.066 mmol)之溶液。反應混合

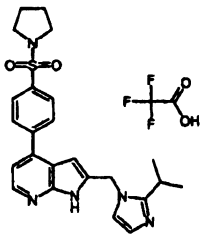
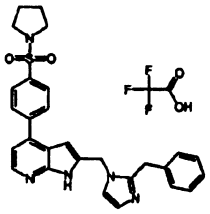
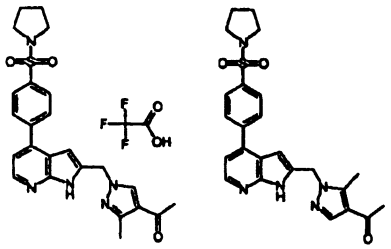
物於20℃攪拌2 h，之後在微波中於100℃加熱5 min。產物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以1% TFA乙腈溶液溶離。藉吹除濃縮且藉質量導向HPLC純化產生標題化合物(0.0023 g)。

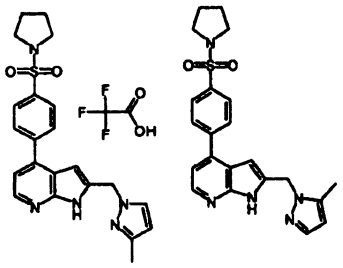
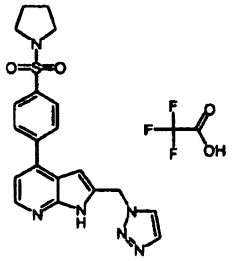
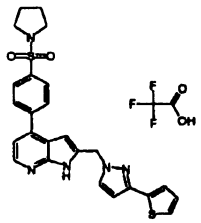
LCMS RT=3.27 min ES+**ve** 491 m/z(MH)$^+$

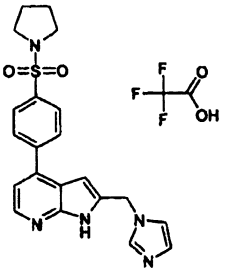
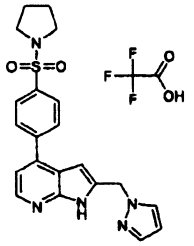
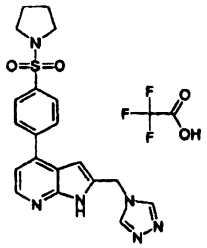
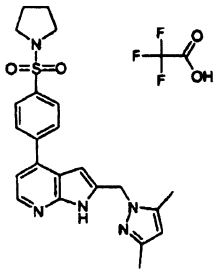
實施例39至61係以類似方法製備：

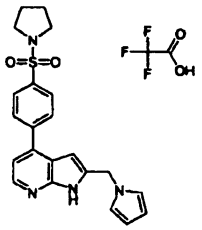
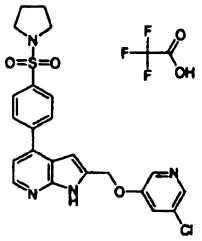
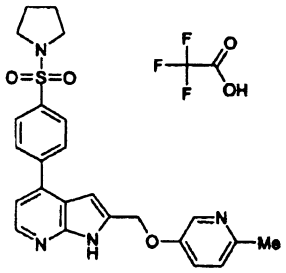
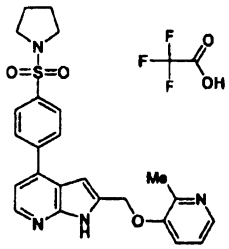
實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z
39	 甲基{4-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基]氧基]苯基]乙酸酯三氟乙酸鹽	3.38	506
40	 2-[(3-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.94	435
41	 2-[(4-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.99	435

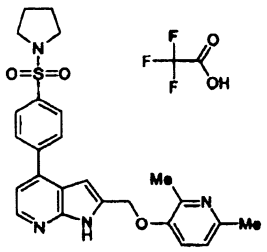
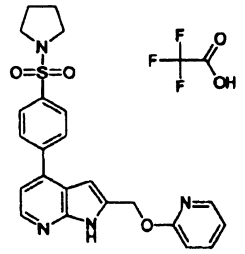
42	 甲基3-[({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)氧基]苯甲酸酯三氟乙酸鹽	3.48	492
43	 2-[(苯基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.49	434
44	 *N*-甲基-*N*-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.34	511
45	 2-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-2,3-二氫-1,2-苯并異噻唑1,1-二氧化物三氟乙酸鹽	3.21	509

46	 2-{[2-(1-甲基乙基)-1*H*-咪唑-1-基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.39	449
47	 2-{[2-(苯基甲基)-1*H*-咪唑-1-基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.51	497
48	 1-[5-甲基-1-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1*H*-吡唑-4-基]乙酮三氟乙酸鹽：1-[3-甲基-1-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-1*H*-吡唑-4-基]乙酮三氟乙酸鹽40：60	3.06	421

49	 2-[(3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽：2-[(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽60：40	2.98	463
50	 4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.81	408
51	 4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-{[3-(2-噻吩基)-1*H*-吡唑-1-基]甲基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.37	489

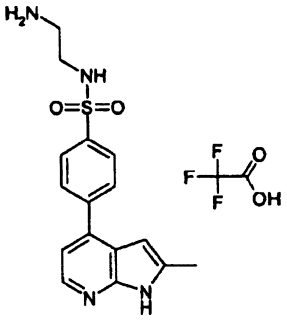
52	 2-(1*H*-咪唑-1-基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.34	408
53	 2-(1*H*-吡唑-1-基甲基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.97	408
54	 4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.75	409
55	 2-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.12	436

56	 4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-吡咯-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.27	407
57	 2-{[(5-氯-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.27	469
58	 2-{[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.72	449
59	 2-{[(2-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.64	449

60	 2-{[(2,6-二甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.49	463
61	 2-[(2-吡啶基氧基)甲基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.81	435

實施例62

N-(2-胺基乙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

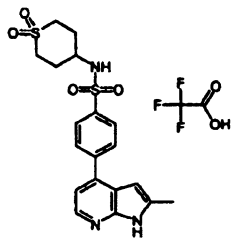


4-溴-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(21 mg，0.1 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液添加於一mw容器中，此容器中裝有磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀(II)二原冰片基-膦錯合物(0.3 mg，0.5 mol%)。添加(2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)

苯基]磺醯基}胺基)乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(64 mg，0.15 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液且反應混合物於130℃在mw中加熱30 min。反應混合物以40%承載於氧化鋁上之KF(220 mg，0.15 mmol)處理且於130℃在mw中加熱15 min。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)上且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮且藉質量導向HPLC純化，之後自$CHCl_3$：TFA 1：1(1 ml)再蒸發產生標題化合物(0.0148 g)。

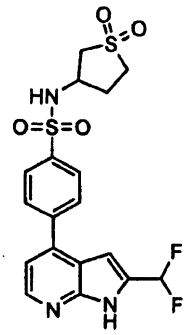
LCMS RT=1.99 **min** ES+ve 330 m/z$(MH)^+$

實施例63係以類似方法製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z
63	 *N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.59	420

實施例64

4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺



4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(0.420 g，1.15 mmol)於無水DCM(10 ml)中之溶液於室溫在氮下逐滴添加DeoxyFluor™(0.64 ml，3.48 mmol)。反應於室溫攪拌2 hr且留置隔夜。反應謹慎倒入飽和碳酸氫鈉水溶液內。分離有機相，以鹽水及氯化銨水溶液洗滌，使用相分離器乾燥且蒸發而產生黃色固體，其含有大量氯化銨。此溶解於DCM(20 ml)中且以1 M HCl(2×20 ml)及後續水(2×20 ml)充分洗滌。結合之有機萃取液經相分離器過濾且蒸乾而產生4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.380 g，85%)之黃色固體。

4-溴-2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.077 g，0.2 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.100 g，0.25 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(0.010 g)及碳酸鈉(0.042 g，0.4 mmol)於1,4-二噁烷(2 ml)及水(0.7 ml)中在120℃於Biotage Initiator mw中攪拌40 min。添加DCM(50 ml)及鹽水(20 ml)。將該DCM層蒸乾且產物藉層析(5 g二氧化矽SPE柱匣)使用DCM至10% EtOAc之DCM溶液至20% EtOAc之DCM溶液純化。將適當之溶離份結合且

蒸發而產生4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺之黃色發泡物(0.065 g，56%)。在4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺(0.070 g，0.12 mmol)於無水THF(3 ml)中之溶液中添加TBAF於THF中之溶液(1 M，0.2 ml，0.2 mmol)。反應於室溫攪拌1小時且留置隔夜。添加DCM(20 ml)及飽和氯化銨水溶液。分離有機相。水相以DCM萃取(20 ml)。將結合之有機相乾燥(相分離器)且蒸發而產生橙色固體(0.025 g)，其藉MDAP純化(使用含有0.1%甲酸之水/乙腈梯度)產生標題化合物之白色固體(0.004 g，8%)。

MH+442 rt=0.86 min

實施例64 -鏡像異構物1

4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺-鏡像異構物1

4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺使用以下方法分離成個別鏡像異構物：

Prep方法：MeOH(+0.1 % TEA，+0.1 % HOAc)，流速=20.0 ml/min，管柱22.1 mmid×25cm Chirobiotic "TAG"，RT(min)異構物1，8 min，進行總時間20 min。分析方法：MeOH(+0.1 % TEA，+0.1 % HOAc)，流速=1.0 ml/min，管柱4.6 mmid×25cm Chirobiotic "TAG"。Rt(min) 4.88。LCMS=rt=0.91 min，MH+=442

實施例64-鏡像異構物2

4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺-鏡像異構物2

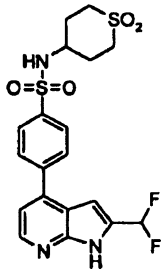
4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺使用以下方法分離成個別鏡像異構物：

Prep方法：MeOH(+0.1 % TEA，+0.1 % HOAc)，流速=20.0 ml /min，管柱22.1 mmid×25cm Chirobiotic "TAG"，RT(min)異構物2，15 min，進行總時間20 min。分析方法：MeOH(+0.1% TEA，+0.1% HOAc)，流速=1.0 ml/min，管柱4.6 mmid×25cm Chirobiotic "TAG". Rt(min) 8.39。

LCMS=rt=0.91 **min**，MH+=442

實施例65

4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺



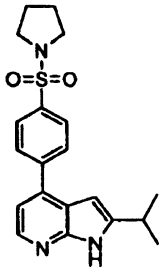
4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺(0.090 g，0.15 mmol)於無水THF(3 ml)中之溶液中添加TBAF於

THF中之溶液(1 M，0.2 ml，0.2 mmol)。反應於室溫攪拌1小時且留置隔夜。添加DCM(20 ml)及飽和氯化銨水溶液。分離有機相。水相以DCM萃取(20 ml)。將結合之有機相乾燥(相分離器)且蒸發而產生膠狀物(0.050 g)，其藉MDAP純化產生標題化合物之白色固體(0.0046 g，7%)。

MH+456，rt=0.86 min

實施例66

2-(1-甲基乙基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



2-(1-甲基乙烯基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.037 g，0.073 mmol)溶解於甲醇(1.5 ml)及二甲基甲醯胺(0.4 ml)中。該物質使用H-cube縮減(流速設定於1 ml/min，完全H_2，不加熱)。所收集之第一溶離份縮減產生2-(1-甲基乙基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.015 g)。因為溶解度較差，產物使用10%二甲基甲醯胺之甲醇溶液充分洗滌且溶離出更多產物(0.010 g)。

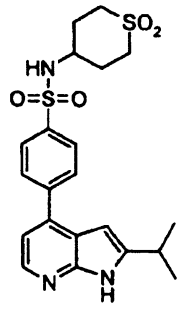
2-(1-甲基乙基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.015 g)溶解於THF(2 ml)

中且以粉狀氫氧化鉀處理(0.010 g)。反應攪拌2 hr。反應以5 M氫氧化鈉(0.150 ml)及甲醇(1 ml)處理並增進溶解度。反應另外攪拌1小時(有些脫保護之產物)且隔夜(18 hr)。反應倒入水(20 ml)中且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質。2-(1-甲基乙基)-1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.010 g)溶解於THF(2 ml)中且以粉狀氫氧化鉀處理(0.010 g)。反應攪拌2 hr。反應以5 M氫氧化鈉(0.150 ml)及甲醇(1 ml)處理並增進溶解度。反應另外攪拌1小時(大多為脫保護之產物)且隔夜(18 hr)。反應倒入水(20 ml)中且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合且於真空下濃縮而產生粗製物質。將兩批粗製物質結合且藉二氧化矽製備板純化，以EtOAc溶離產生標題化合物(0.0055 g)。

MH+370，rt=3.32 min

實施例67

N-(*1*,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



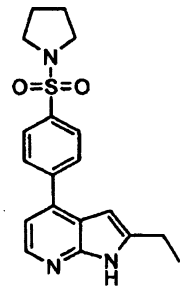
N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙烯基)-

1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(0.066 g，0.112 mmol)於甲醇(1.75 ml)及二甲基甲醯胺(0.5 ml)中使用H-cube縮減(流速設定於1 ml/min，完全H_2，不加熱)。使用10%二甲基甲醯胺之甲醇溶液及70%二甲基甲醯胺之甲醇溶液作為溶劑以充分洗滌產物。第一溶離份於真空下縮減產生*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(0.048 g)。此物質溶解於THF(2 ml)且以粉狀氫氧化鉀處理(0.022 g)。反應攪拌2 hr。反應以5 M氫氧化鈉處理(0.200 ml) and甲醇(1 ml)並增進溶解度。反應另外攪拌1小時且留置隔夜(18 hr)。反應倒入水(20 ml)，酸化至pH8 with HCl且以DCM萃取(2×20 ml)。將有機層結合且於真空下縮減而產生粗製物質(0.043g)，其藉MDAP純化(使用含有0.1%甲酸之水/乙腈梯度)。含產物之溶離份於真空下縮減而產生物質(0.011g)，其以甲醇濕磨產生標題化合物之白色固體(0.0035 g)。

MH+448，rt=2.86 min

實施例68

2-乙基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

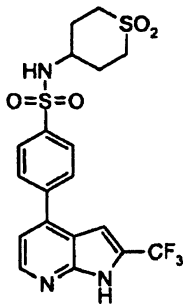


2-乙炔基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.017 g，0.048 mmol)溶解於甲醇(1 ml)及二甲基甲醯胺(0.2 ml)中。該物質使用H-cube縮減，用以充分洗滌產物之溶劑係為10%二甲基甲醯胺之甲醇溶液。所收集之第二溶離份縮減產生(0.006 g)。所收集之第三溶離份縮減產生(0.0025 g)。2批之物質結合且藉製備TLC純化，以EtOAc溶離兩次。產物自板取出且以EtOAc萃取產生標題化合物(0.0044 g)。

MH+356，rt=3.20 min

實施例69

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



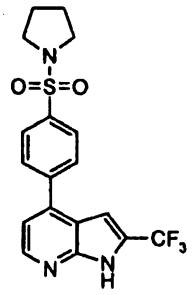
4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.070 g，0.3 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.100 g，0.24 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(0.010 g，0.014 mmol)及碳酸鈉(0.028 g，0.23 mmol)於二噁烷-水(2 ml)中在190℃於Biotage Initiator mw中攪拌10 min。將反應過濾，蒸發之後溶解於9：1 DCM：甲醇(20 ml)中且以水洗滌(10 ml)。

分離有機相，添加二氧化矽且隨之蒸發。將乾燥之二氧化矽放置於二氧化矽SPE柱匣(20 g)上且以7：3 DCM：EtOAc接著9：1 DCM：甲醇溶離。將主要溶離份蒸發，以熱甲醇濕磨，過濾得到標題化合物之淺黃色固體(0.030 g，26%)。

MH+474，rt=2.9 min

實施例70

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(三氟甲基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

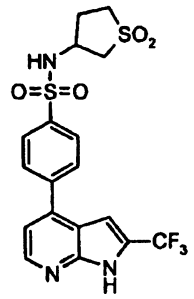


4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.070 g，0.3 mmol)、[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]硼酸(0.120 g，0.47 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(0.010 g，0.014 mmol)及碳酸鈉(0.028 g，0.23 mmol)於二噁烷-水(2 ml)中在190℃於Biotage Initiator mw中攪拌5 min。將反應過濾及濾紙以9：1 DCM：甲醇(10 ml)洗滌。濾液以DCM稀釋(15 ml)且以水洗滌(10 ml)。有機相以Fluorosil處理且蒸發。該物質於二氧化矽SPE柱匣上層析且以EtOAc-DCM溶離(40 min 0至25%)。將主要溶離份蒸發產生標題化合物之白色固體，其以甲醇洗滌(0.030 g，25%)。

MH+396，rt=3.3 min

實施例71

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-[2-(三氟甲基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺



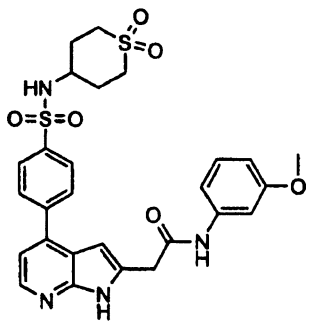
4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.070 g，0.3 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.200 g，0.50 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(0.010 g，0.014 mmol)及碳酸鈉(0.028 g，0.23 mmol)於二噁烷-水(2 ml)中在190℃於Biotage Initiator mw中攪拌10 min。將反應過濾及濾紙以9：1 DCM：甲醇(10 ml)洗滌。濾液以DCM稀釋(15 ml)且以水洗滌(10 ml)。有機相以Fluorosil處理且蒸發。該物質於二氧化矽SPE柱匣上層析且以EtOAc-DCM(0至30%)接著9：1 DCM：甲醇溶離。將主要溶離份蒸發且以熱甲醇濕磨產生標題化合物之淺黃色固體(0.013 g，9%)。

MH-458，rt=0.94 min

實施例72

2-[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)胺基]磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-*N*-[3-(甲氧基)苯基]乙

醯胺

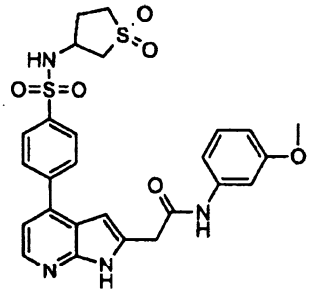


2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-*N*-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺(0.050 g，0.14 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.070 g，0.168 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.004g)及碳酸鈉(0.014 g，0.132 mmol)以5：1二噁烷：水(1 ml)處理且於Biotage Initiator mw中在180℃加熱10 min。反應不完全且於180℃加熱3 min並再次於180℃加熱3 min。溶液蒸發且固體以水濕磨。固體於真空中乾燥且藉二氧化矽SPE純化，以DCM -EtOAc(0%-40%)及DCM -MeOH(5%-10%)溶離。收集主要溶離份且蒸發而產生棕色膠狀物，其自MeOH結晶，產生淺黃色固體(0.020 g，25%)。

MH+569，rt=0.91 min

實施例73

2-[4-(4-{[(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)胺基]磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-*N*-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺

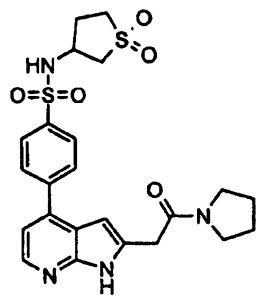


2-(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-N-[3-(甲氧基)苯基]乙醯胺(0.050 g，0.14 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.070 g，0.174 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.004 g)及碳酸鈉(0.014 g，0.132 mmol)以5：1二噁烷：水(1 ml)處理且於Biotage Initiator mw中在180℃加熱10 min。反應不完全且於180℃加熱10 min且再次於180℃加熱30 min。反應預先吸著於二氧化矽且藉二氧化矽SPE純化，以DCM -MeOH(3%-10%)溶離。將主要溶離份蒸發而產生棕色膠狀物(0.018 g)。此藉MDAP純化，將主要波峰蒸發產生標題化合物之白色固體(0.006 g，8%)。

MH+555，rt=0.91 min

實施例74

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺



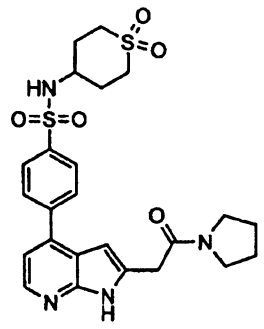
4-溴-2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.31 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.200 g，0.5 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.010 g)及碳酸鈉(0.028 g，0.264 mmol)以二噁烷：水(5：1，2 ml)處理且於Biotage Initiator mw中在190℃加熱10 min。將反應過濾，蒸發並藉MDAP純化兩次。將主要溶離份蒸發產生標題化合物之淡黃色固體(0.018 g，11 %)。

MH+503，rt=2.53 min

實施例75

實施例75a

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺



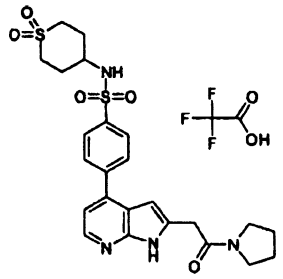
4-溴-2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.31 mmol)、N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.200 g，0.48 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.010 g，0.012 mmol)及碳酸鈉(0.028 g，0.264 mmol)以二噁烷：水(5：1，2 ml)處理且於Biotage Initiator mw中

在190℃加熱10 min。將反應過濾，濾液蒸發且藉MDAP純化。收集主要溶離份且蒸發而產生暗橙色固體(0.083 g)。此固體藉MDAP再純化，將主要溶離份蒸發，於MeOH中濕磨，淺黃色固體乾燥產生標題化合物(0.018 g，11%)。

MH+517，rt=0.81 min

實施例75b

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽

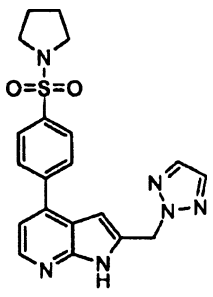


實施例75b係類似實施例91般製備。

LCMS rt=2.49 min，m/z MH^+=517

實施例76

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



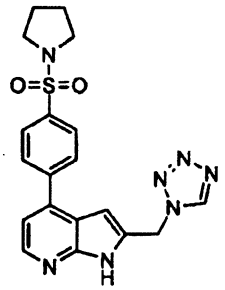
氫化鈉(60%油分散液；0.005 g，0.12 mmol)於無水

DMF(1 ml)中之漿液於氮下於室溫下一次添加三唑(0.01 ml，0.17 mmol)。反應於室溫攪拌15 min。一次添加甲磺酸{1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲酯(0.050 g，0.09 mmol)，反應於室溫攪拌3 hr且放置隔夜。添加飽和氯化銨且以DCM萃取(2×30 ml)。將結合之有機萃取液蒸發而產生1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶及1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之粗製混合物(0.060 g)。1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶及1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之粗製混合物(0.060 g)於MeOH(2 ml)中以2 M氫氧化鈉(2 ml)處理且於Biotage Initiator mw中在80℃加熱15 min。將反應蒸乾，添加DMSO(1 ml)且藉MDAP純化產生標題化合物之白色固體(0.0018 g)。

MH+409，rt=2.95 min

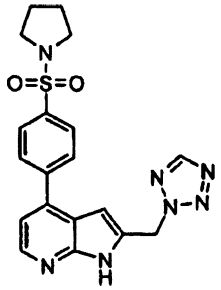
實施例77

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



實施例78

4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-四唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



於無水DMF(2 ml)中之氫化鈉(60%油分散液；0.015 g，0.38 mmol)於室溫在氮下一次添加四唑(0.030 g，0.42 mmol)。經10 min後，添加甲磺酸[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲酯(0.1 g，0.22 mmol)且反應於室溫攪拌4 hr。添加DCM(20 ml)及水(5 ml)。水相以DCM萃取(20 ml)。結合之有機萃取液以鹽水洗滌(20 ml)且蒸發而產生4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶及4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(2*H*-四唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之粗製混合物的棕色膠狀物(0.100 g)。4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶及4-溴-1-(苯基磺醯基)-2-(2*H*-四唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.24 mmol)、

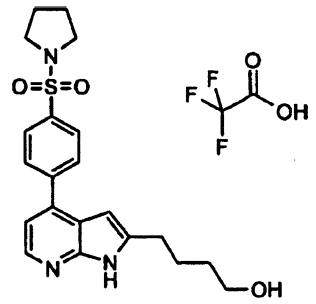
[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]硼酸(0.067 g，0.26 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(0.010 g，0.012 mmol)及碳酸鈉(0.050 g，0.48 mmol)於二噁烷(3 ml)及水(1 ml)中於Biotage Initiator mw中於120℃加熱1小時。添加DCM(50 ml)及水(10 ml)。水相以DCM萃取(20 ml)。結合之將有機相蒸發而產生1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶及1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-四唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之粗製混合物的暗棕色膠狀物(0.100 g，81%)。1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶及1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-四唑-2-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.100 g，0.18 mmol)之混合物於THF(1 ml)中的溶液中添加於MeOH中之3 M氫氧化鈉(0.1 ml)且反應於室溫攪拌1小時。添加2 M鹽酸(3 ml)且將混合物蒸乾。固體以DMSO濕磨且形成之DMSO溶液藉MDAP純化。

製得4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(1*H*-四唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之棕色固體(0.0058 g，8%)。MH+410，rt=0.92 min

製得4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-2-(2*H*-四唑-2-基甲基1)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之白色固體(0.0068 g，9%)。MH+410，rt=0.96 min

實施例79

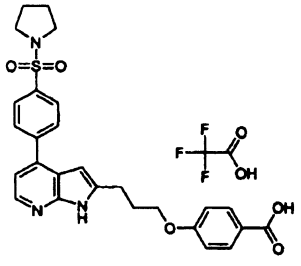
4-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1-丁醇三氟乙酸鹽



4-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-3-丁炔-1-醇(15 mg，0.04 mmol)於甲醇：EtOAc 1：1中之溶液放置在氮氛圍下，之後添加10%碳上鈀(10 mg)。反應混合物於氫氛圍下在22℃攪拌1.5h。反應混合物施加於胺基丙基柱匣(1g)，預先以氯仿處理(2 ml)。粗製標題化合物以氯仿：甲醇(2×2 ml)溶離且藉吹除濃縮。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS RT=2.88 min ES+ve 398 m/z(MH)$^+$

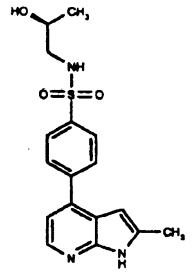
實施例80係類似地製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MH+
80	 4-[(3-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-丙炔-1-基)氧基]苯甲酸	3.41	506

實施例81

實施例81a

N-[(2S)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺

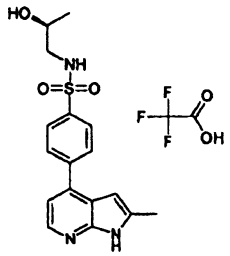


實施例81a係類似實施例195般製備。

LCMS rt=2.53 min，MH+=346

實施例81b

N-[(2S)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

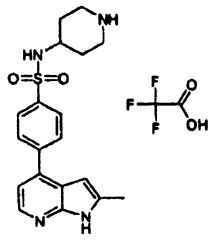


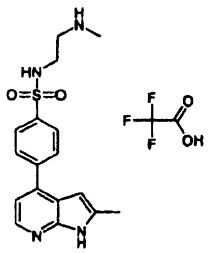
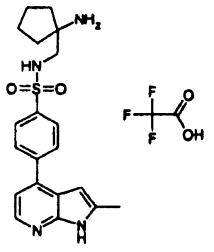
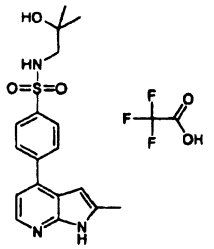
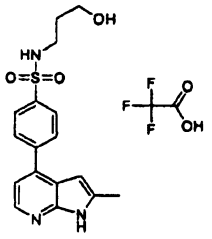
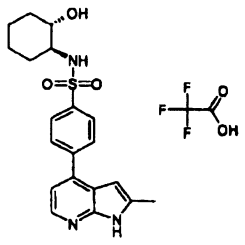
(2S)-1-胺基-2-丙醇(33.75 mg，0.45 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(191 mg，0.425 mmol)及TEA(200 µl)於mw中在120℃加熱10 min。產物(LCMS RT=2.49 min ES+ve 346 m/z$(MH)^+$)係以粗製形式使用。4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(35 mg，0.1 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液

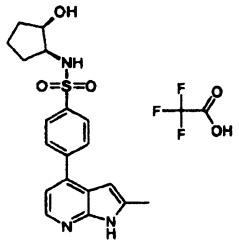
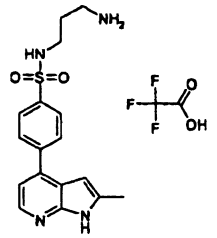
添加於一mw容器中，此容器中裝有磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.3 mg，0.5 mol%)。添加粗製[4-({[(2S)-2-羥基丙基]胺基}磺醯基)苯基]硼酸(~0.25 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液。反應混合物於120℃在mw中加熱30 min。反應混合物以40%承載於氧化鋁上之KF(220 mg，0.15 mmol)處理且於120℃在mw中加熱10 min。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮接著以DCM：TFA，1：1之溶液處理且藉吹除再濃縮產生粗製產物。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS RT=2.58 min ES+ve 346 m/z(MH)$^+$

實施例82至89係以類似方法製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MH+
82	 4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-4-六氫吡啶基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.17	371

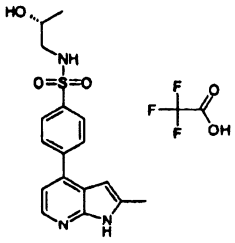
83	 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.50	346
84	 *N*-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.21	385
85	 *N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.65	360
86	 *N*-(3-羥基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.54	346
87	 *N*-[(1S,2S)-2-羥基環己基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.83	386

88	 *N*-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.70	372
89	 *N*-(3-胺基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.13	345

實施例90

實施例90a

N-[(2R)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

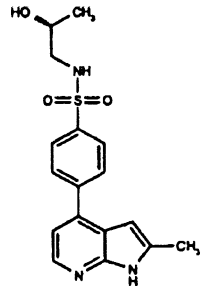


實施例90a係類似實施例81b般地製備。

LCMS rt=2.56 min，m/z MH+=346

實施例90b

N-[(2R)-2-羥基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺

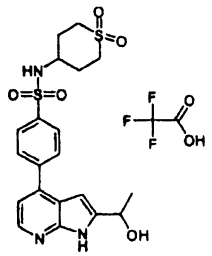


實施例90b係類似實施例195般製備。

LCMS rt=2.53 min，MH+=346

實施例91

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽

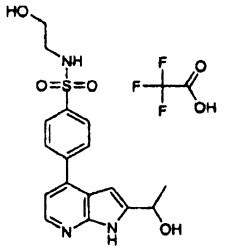
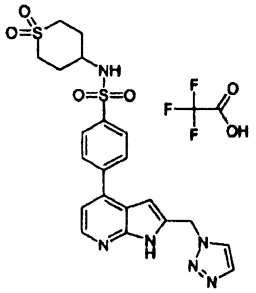
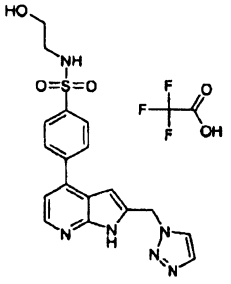


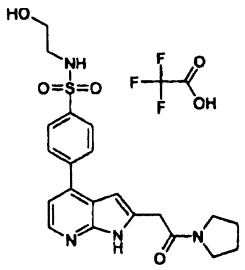
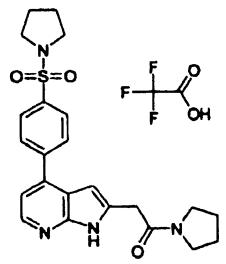
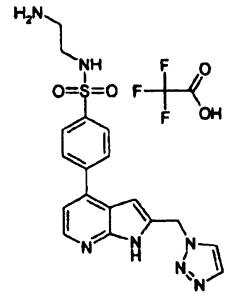
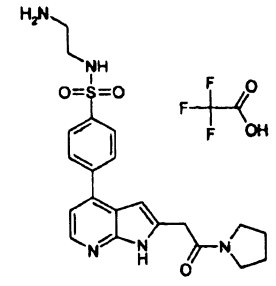
1-[4-溴-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]乙醇(38 mg，0.1 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液添加於一mw容器中，此容器中裝有磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.3 mg，0.5 mol%)。添加4-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}甲基)硫代嗎啉1,1-二氧化物(62 mg，0.15 mmol)於二噁烷：水，5：1(0.5 ml)中之溶液。反應混合物於130℃在mw中加熱30 min。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮接著以DCM：TFA，1：1之溶液處理且藉吹除再濃縮產生粗製產物。藉質量導向HPLC純

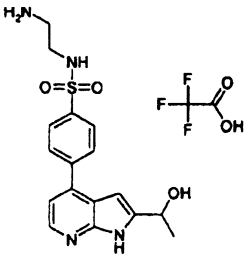
化產生標題化合物。

LCMS rt=2.40 min ES+ve 450 m/z$(MH)^+$

實施例92至99係以類似方法製備：

實施例	化合物	LCMS rt, min	m/z MH+
92	 *N*-(2-羥基乙基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.26	362
93	 *N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.45	487
94	 *N*-(2-羥基乙基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.32	399

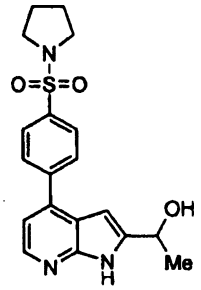
95	 *N*-(2-羥基乙基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.37	429
96	 2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	2.85	439
97	 *N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	1.92	398
98	 *N*-(2-胺基乙基)-4-{2-[2-側氧基-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺 三氟乙酸鹽	1.98	428

99	 *N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(1-羥基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	1.88	362

實施例100

實施例100a

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙醇

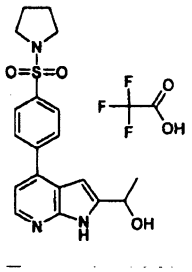


1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙酮(0.020 g，0.05 mmol)於THF(1 ml)及水(0.4 ml)中(形成懸浮液)以硼氫化鈉(0.0061 g，0.16 mmol)處理且在氮下攪拌1小時。20 min後，反應已變成溶液。反應以水稀釋(15 ml)且以DCM萃取(3×10 ml)。將有機層結合，以水洗滌(10 ml)，乾燥(相分離器)且於真空下濃縮產生粗製物質(0.010 g)。此物使用二氧化矽prep板純化，以10%甲醇之EtOAc溶離產生標題化合物(0.0055 g)。

MH+372，rt=2.80 min

實施例100b

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}乙醇三氟乙酸鹽

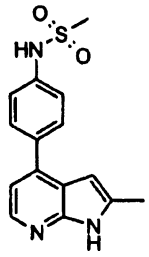


實施例100b係類似實施例91般製備。

LCMS rt=2.78 min，*m/z* MH+=372

實施例101

N-[4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺



N-{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}甲磺醯胺(0.091 g，0.204 mmol)溶解於二噁烷(5 ml)及水(1 ml)中。添加10 M氫氧化鈉(1 ml)且反應混合物於室溫攪拌隔夜。混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱15 min。反應混合物分溶於DCM：EtOAc(1：1，25 ml)及水(10 ml)之間。飽和氯化銨添加於水層至pH6。水相以EtOAc萃取(20 ml)。將結合之有機層乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮而產生黃色發泡物，其溶解於MeOH(2 ml)中，經NH_2柱匣溶離以移除TFA。管柱以2份體積之

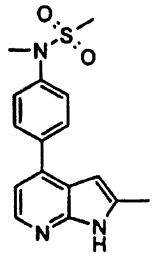
MeOH洗滌。將濾液濃縮產生標題化合物之白色固體(0.044 g，72%)。

MH+302，rt=0.75 min

實施例102

實施例102a

N-甲基-*N*-[4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

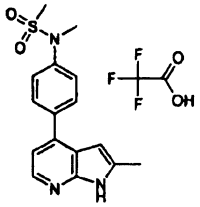


N-甲基-N-{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}甲磺醯胺(0.090 g，0.198 mmol)溶解於二氧環己烯(3.5 ml)中且於150℃在Biotage Initiator mw中與10 M氫氧化鈉(0.5 ml)及水(0.5 ml)一起加熱15 min。反應混合物分溶於EtOAc(25 ml)及水(10 ml)之間，且添加飽和檸檬酸直至pH6。水相以EtOAc萃取(20 ml)。將結合之有機層乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮且殘留物藉MDAP純化。將所需之溶離份濃縮而產生黃色玻璃狀物。此溶解於MeOH(2 ml)中，經NH_2柱匣溶離以移除TFA。管柱以2份體積MeOH洗滌，於真空中移除溶劑產生標題化合物之白色固體(0.046 g，74%)。

MH+316，rt=0.86 min

實施例102b

N-甲基-*N*-[4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺三氟乙酸鹽

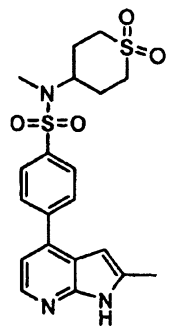


甲烷磺醯氯(22 mg，0.2 mmol)於無水DCM(0.5 ml)中之溶液添加於甲基{4-[2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}胺(38 mg，0.1 mmol)於無水DMF(0.5 ml)中之溶液中且形成之反應混合物以DIPEA處理(64μL)。反應混合物放置16 h，之後添加於預先以DCM(2 ml)處理之胺基丙基柱匣(1g)上。粗製標題化合物以DCM溶離(2×2 ml)且藉吹除濃縮。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS RT=2.82 min，ES+ve 316 m/z$(MH)^+$

實施例103

N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-*N*-甲基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺



N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-N-甲基-4-[2-甲基-1-

(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(0.053 g，0.09 mmol)於5 M氫氧化鈉(1 ml)及二噁烷(4 ml)中之混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱15 min。混合物分溶於DCM(10 ml)及水(10 ml)之間。水相檸檬酸加以酸化至pH5。將有機相乾燥(疏水性玻璃料)，於真空中濃縮且殘留物藉MDAP純化。結合所需之溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物(0.022 g，56%)。

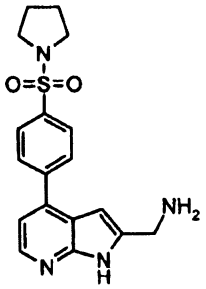
MH+434，rt=2.75 min

實施例104

({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺

或

1-{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲胺



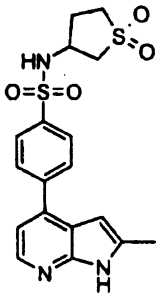
({1-(苯基磺醯基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)胺(0.055 g，0.11 mmol)於二噁烷(1 ml)中之溶液以5 M氫氧化鈉處理(0.250 ml)且於Biotage Initiator mw中在140℃加熱40 min。反應倒入水(20 ml)中，使用鹽酸中和至pH8且以DCM萃取(2×20 ml)。

結合之有機層於真空中縮減而產生(0.023g)，其藉MDAP純化產生標題化合物(0.009 g，23%)。

MH+357，rt=2.27 min

實施例105

N-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺

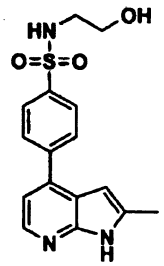


4-溴-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.120 g，0.342 mmol)、*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.274 g，0.683 mmol)、磷酸鉀(0.216 g，1.02 mmol)及氯化2-(二甲基胺基)-2-聯苯鈀二原冰片基膦錯合物(0.010 g，0.02 mmol)於二噁烷：水(5：1，5 ml)於150℃在Biotage Initiator mw中加熱45 min。添加氫氧化鈉(0.050 g，1.7 mmol)且混合物於120℃於Biotage Initiator mw中加熱1.5 hr。添加氫氧化鈉(0.050 g，1.7 mmol)且於120℃持續加熱另外2 hr。混合物於真空中縮減，以*水稀釋*(35 ml)且以DCM萃取(3×25 ml)。將結合之有機萃取液乾燥(相分離器)，於真空中縮減且分2批藉MDAP純化，產生標題化合物之暗色膠狀物(0.022 g，16%)。

MH+406，rt=2.57 min

實施例106

N-(2-羥基乙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺

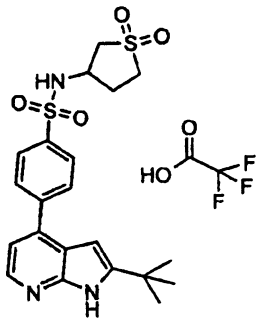


2-甲基-1-(苯基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.200 g，0.5 mmol)、氯化2-(二甲基胺基)-2-聯苯鈀(II)二原冰片基膦(0.014 g，0.025 mmol)、磷酸鉀(0.320 g，1.5 mmol)及4-溴-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(0.280 g，1 mmol)於二噁烷/水(5：1，5 ml)中於Biotage Initiator mw中在150℃加熱30 min。將氫氧化鈉(0.085 g，10eq)導入mw管瓶中且混合物於Biotage Initiator mw中在150℃加熱1小時。混合物於真空中縮減，以水稀釋(30 ml)及鹽水(10 ml)且以DCM萃取(3×30 ml)。將結合之有機萃取液乾燥(相分離器)且於真空中縮減且藉MDAP純化產生標題化合物之黃色固體(0.0295 g，18%)。

MH+332，rt=2.39 min

實施例107

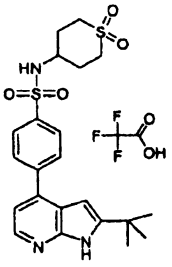
4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

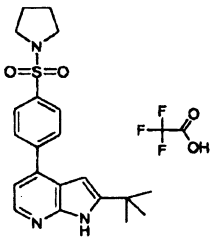
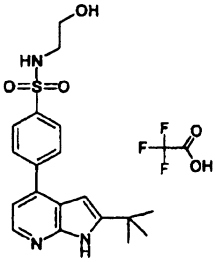


4-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(21 mg，0.1 mmol)於二噁烷(0.5 ml)中之溶液添加於一微波容器中，此容器含有氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.25 mg，0.5 mol%)。添加*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(60 mg，0.15 mmol)於二噁烷(0.5 ml)中之溶液，接著磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)於水(200µl)中之溶液。反應混合物於130℃在微波中加熱30分鐘。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

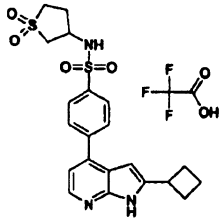
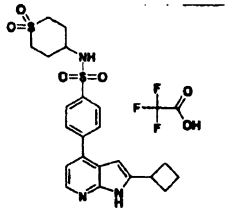
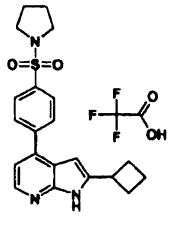
LCMS RT=3.07 min ES+ve 448 m/z(MH)$^+$

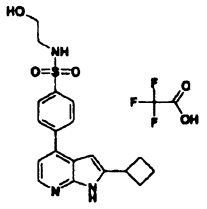
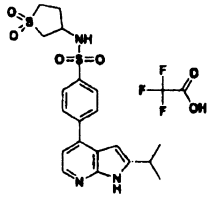
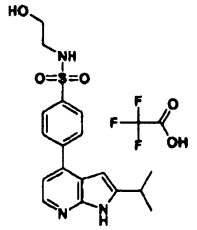
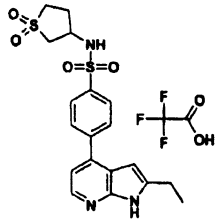
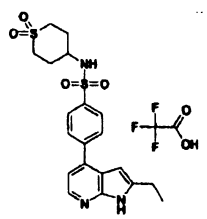
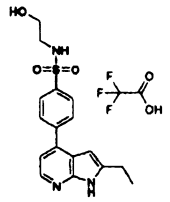
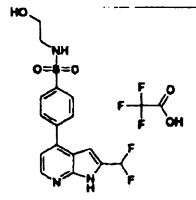
實施例108 to 110係以類似方法製備：

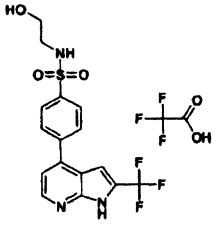
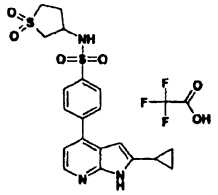
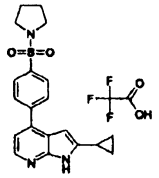
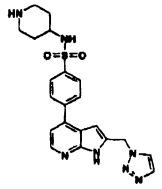
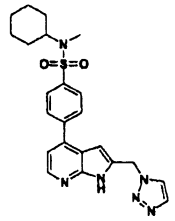
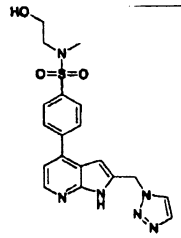
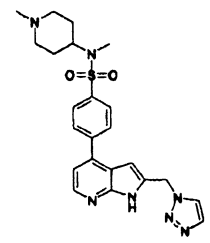
實施例	化合物	LCMSrt, min	m/z MH+
108	 4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.06	462

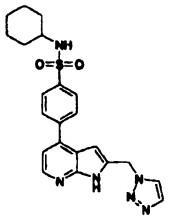
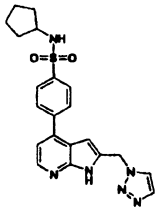
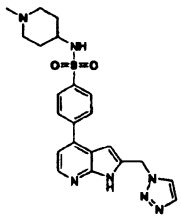
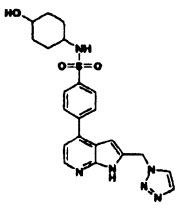
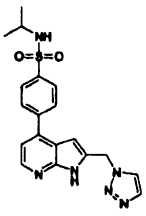
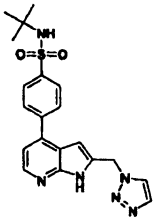
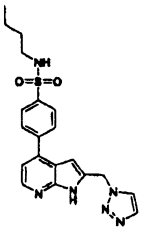
109	 2-(1,1-二甲基乙基)-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.51	384
110	 4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.92	373

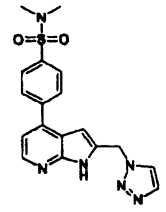
以類似方法於所示溫度*製備下表中之化合物：

實施例	化合物 結構	化合物名稱	LCMS rt min	MH+	溫度 *℃
111		4-(2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.06	446	130
112		4-(2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.03	460	130
113		2-環丁基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.52	382	130

114		4-(2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.9	372	130
115		*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.97	434	130
116		*N*-(2-羥基乙基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.8	360	130
117		*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.83	420	130
118		*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.8	434	130
119		4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.64	346	130
120		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.63	368	130

121		*N*-(2-羥基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.86	386	120
122		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,1-二氧代四氫-3-噻吩基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.84	432	120
123		2-環丙基-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽	3.28	368	120
124		*N*-4-六氫吡啶基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.09	438	120
125		*N*-環己基-*N*-甲基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	3.25	451	120
126		*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.52	413	120
127		*N*-甲基-*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.18	466	120

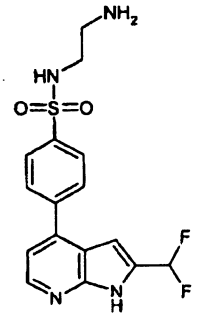
128		*N*-環己基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	3.08	437	120
129		*N*-環戊基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.96	423	120
130		*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.08	452	120
131		*N*-(4-羥基環己基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.51	453	120
132		*N*-(1-甲基乙基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.78	397	120
133		*N*-(1,1-二甲基乙基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.88	411	120
134		N-丁基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.97	411	120

135		*N*,*N*-二甲基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.76	383	120

實施例136

實施例136a

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



方法A

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(350 mg，0.691 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中以1 M氟化四丁基銨之四氫呋喃溶液(2 ml，2.07 mmol)處理。反應混合物保持溶液歷經16 h且之後經離子交換管柱溶離(20 g，SCX型)。該管柱以MeOH洗滌(150 ml)且所需產物係藉2 M氨之MeOH溶液(200 ml)溶離而釋出。於真空下移除溶劑且固體藉自動製備HPLC純化。結合所需之溶離份且於真空下濃縮。無色殘留物溶解於MeOH(3 ml)中且經離子交換管柱溶離(2 g，NH_2型)。該管柱以MeOH洗滌(20 ml)且溶離份濃縮產生所需化合物之白色固體(103 mg)。

LCMS rt=2.43 min，MH+=367

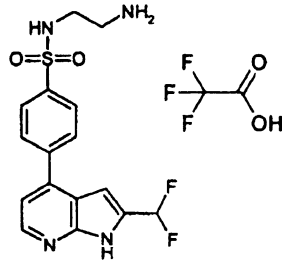
方法B

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(342 mg，0.735 mmol)及三氟乙酸(283 µl，3.674 mmol)之混合物於室溫在氮氛圍下攪拌10小時。添加三氟乙酸(283 µl，3.674 mmol)且混合物在室溫於氮氛圍下攪拌另外10小時。添加三氟乙酸(283 µl，3.674 mmol)且混合物在室溫於氮氛圍下攪拌另外6小時。反應混合物分溶於飽和碳酸鈉溶液(30 ml)及二氯甲烷(300 ml)之間，將水相之pH控制於11。將有機層乾燥(疏水性玻璃料)且於真空下濃縮。乾燥殘留物於二氧化矽上以層析純化(FlashMaster)，使用甲醇/二氯甲烷/1%三乙基胺梯度(0至15%)。所需之溶離份於真空下濃縮後，殘留物進一步純化，在蒸發溶劑後產生半純化合物，進一步藉自動製備HPLC純化，濃縮溶劑後產生標題化合物(8.2 mg)。

LCMS rt=2.47 min，MH+=367

實施例136b

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽



方法A

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(160 mg，0.34 mmol)於DCM(3 ml)中之溶液中添加TFA(3 ml)且溶液放置2 h。將反應混合物蒸乾且以乙醚濕磨(2×50 ml)，於真空中在50℃乾燥4h產生標題化合物之乳黃色固體(110 mg)。

LCMS rt=2.36 min，MH+=367

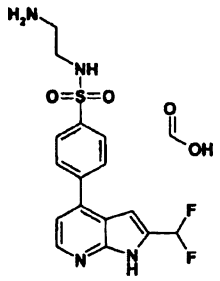
方法B

實施例136b係類似實施例147方法B於130℃溫度*下製備。

LCMS rt=2.14 min，MH+=367

實施例136c

甲酸-*N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)



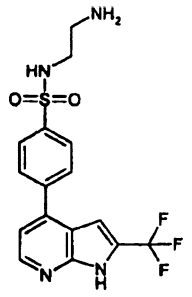
實施例136c係類似實施例154般製備，但在MDAP之前，試樣懸浮於1：1 TFA：DCM(1 ml)中產生脫保護物質。

LCMS rt=2.19 min，MH+367

實施例137

實施例137a

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺

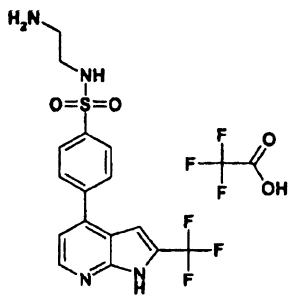


[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]硼酸(500 mg，2.183 mmol)及(2-{[(4-溴苯基)磺醯基]胺基}乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(993 mg，2.620 mmol)、氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(178 mg，0.218 mmol)及1 M碳酸氫鈉溶液(6.56 ml，6.54 mmol)於異丙醇(13 ml)中在密封管瓶中於Biotage Initiator mw中於120℃加熱30 min。反應混合物分溶於DCM(30 ml)及水(30 ml)之間。出現之懸浮液於真空下過濾且該白色固體以水洗滌(2×5 ml)。將固體乾燥且隨之懸浮於DCM(10 ml)中，以三氟乙酸(1 ml)處理。反應混合物留置於溶液中經16 h。反應混合物分溶於DCM(30 ml)及飽和碳酸鈉溶液之間以於水層達到pH=7。於真空下過濾懸浮液，固體以水洗滌(5 ml)且於真空下乾燥。化合物溶解於DCM：MeOH(1：1，10 ml)中且通經離子交換管柱(5 g，NH_2型)。該管柱以2份體積之MeOH：DCM(1：1)洗滌，溶離份於真空下濃縮產生標題化合物之白色固體(408 mg)。

LCMS rt=2.53 min，MH+=385

實施例137b

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽

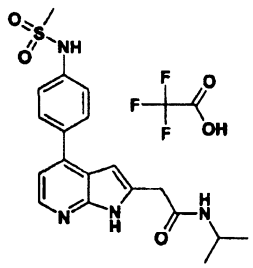


實施例137b係類似實施例147方法B般於120℃溫度*下製備。

LCMS RT=2.29，MH+385

實施例138

N-(1-甲基乙基)-2-(4-{4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽

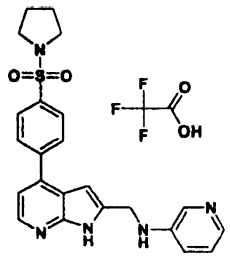


實施例138係如同實施例16b般製備。

LCMS rt=2.46 min，MH+=387

實施例139

N-({4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)-3-吡啶胺三氟乙酸鹽



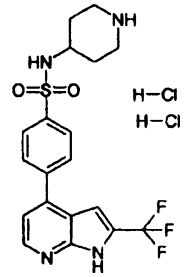
實施例139係類似實施例28般製備。

LCMS rt=2.38 min，MH+=434

實施例140

實施例140a

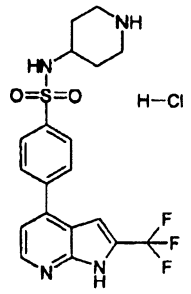
N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺二鹽酸鹽



4-[({4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基-磺醯基}胺基)-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(160 mg，0.0003莫耳)溶解於濃鹽酸(3 ml)中且於室溫攪拌30分鐘。將反應混合物蒸乾，添加甲苯(40 ml)且將混合物蒸乾。以乙酸乙酯(2×40 ml)重複此製程，殘留物膠狀物溶於甲醇(20 ml)中且蒸乾。殘留之發泡物/膠狀物於無水乙醚(20 ml)下濕磨2 hr。濾出固體，以乙醚洗滌且於真空中乾燥產生標題化合物(雙鹽酸鹽)之蒼白色固體(143 mg，96%)。LCMS rt=2.30 min，MH+=425。純度94/95%。

實施例140b

N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

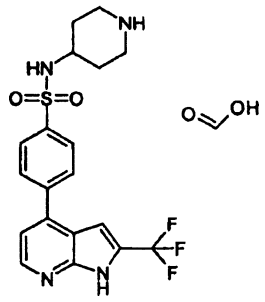


N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺二鹽酸鹽(80 mg)之試樣藉由自甲醇(5 ml)結晶而進一步純化。過濾固體且乾燥產生標題化合物(單鹽酸鹽)之無色固體(30 mg)。

LCMS rt=2.30 min，MH+=425

實施例140c

甲酸N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺

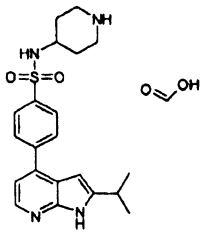
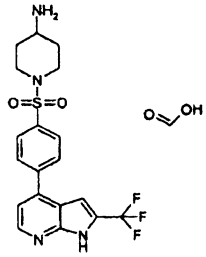


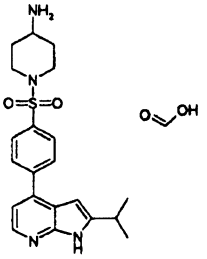
4-(4,4,5,5-四甲基1,1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺酸五氟苯酯(340 mg，0.75 mmol)、三乙基胺(128μL，1 mmol)、boc-1-胺基六氫吡啶(200 mg，1 mmol)及二噁烷(1 ml)於

Biotage Initiator中在120℃加熱十五分鐘。混合物以氯[2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基]鈀-(1*R*,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基[(1S,4*R*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]磷烷(1：1)(38 mg，0.0075 mmol)、4-氯-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(110 mg，0.5 mmol)、磷酸鉀(160 mg，0.75 mmol)及4：1二噁烷/水(4 ml)處理。混合物於120℃在微波中加熱三十分鐘。混合物在氮下吹除。混合物以1：1三氟乙酸及DCM(5 ml)處理一小時，隨之蒸發。膠狀物溶解於1：1甲醇/DMSO中且藉MDAP純化。將主要溶離份蒸發而產生乳黃色固體(64 mg)。

LCMS rt=0.85 min，MH+425

實施例141至143係以類似方法製備：

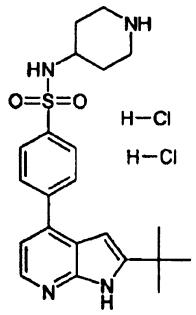
實施例	化合物 結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
141		甲酸-4-[2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-4-六氫吡啶基苯磺醯胺	0.88	399
142		甲酸-1-({4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)-4-六氫吡啶胺	0.87	425

143		甲酸-1-({4-[2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)-4-六氫吡啶胺	0.89	399

實施例144

實施例144a

4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-4-六氫吡啶基苯磺醯胺二鹽酸鹽



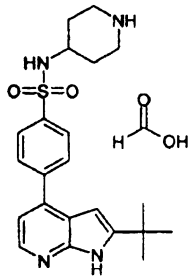
4-[({4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶甲酸1,1-二甲基乙酯(292 mg，0.00057莫耳)溶解於濃鹽酸(3 ml)中且攪拌2 h。將反應混合物蒸乾，添加甲苯(40 ml)且將混合物蒸乾。以乙酸乙酯(2×40 ml)重複此製程，殘留物膠狀物溶於甲醇(20 ml)中且蒸乾。殘留之發泡物/膠狀物於無水乙醚(20 ml)下濕磨2 h。濾出固體，以乙醚洗滌且於真空中乾燥產生標題化合物(雙鹽酸鹽)之黃色固體(270 mg，97%)。

LCMS rt=0.90 min，MH+=m/z=413。純度96/97%。

實施例144b

甲酸4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-

***N*-4-六氫吡啶基苯磺醯胺(1：1)**



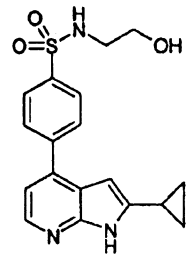
N-4-六氫吡啶基-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺鹽酸鹽(90 mg)之試樣藉質量導向自動製備而進一步純化。將適當之溶離份結合且蒸乾而產生標題化合物(甲酸鹽)之無色固體(53 mg)。

LCMS rt=0.90 min，MH+=413

實施例145

實施例145a

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺



方法A

4-氯-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.25 g，1.3 mmol)、磷酸鉀(0.272 g，1.3 mmol)、*N*-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(0.509 g，1.56 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀(II)二原冰片

基膦錯合物(0.068 g，約10 mol%)於5：1二噁烷：水(18 ml)中之懸浮液脫氣10 min，之後於微波中加熱至120℃歷經30 min(Biotage Initiator)。反應以水稀釋(20 ml)且以1：1氯仿/乙酸乙酯(3×50 ml)萃取。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成棕色油。藉層析純化(預先吸著於Florosil™(60至100目)接著二氧化矽100 g，0至100%乙酸乙酯之環己烷溶液-50%甲醇/二氯甲烷60 min)移除某些雜質。進一步層析(二氧化矽100 g，0至20%甲醇之二氯甲烷溶液60 min)產生桃色固體。藉MDAP進一步純化產生標題化合物(30 mg)。

LCMS rt=2.69 min，MH+=358。NMR(400 MHz, CD_3OD) δ：11.7(1H, s), 8.18(1H, d), 7.94(4H, m), 7.71(1H, bs), 7.18(1H, d), 6.34(1H, s), 4.72(1H, t), 3.41(2H, q), 2.85(2H, t), 2.07(1H, m), 1.00(2H, m), 0.89(2H, m)。

方法B

反應分兩批進行。每一批中，4-氯-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.5 g，2.59 mmol)、磷酸鉀(0.504 g，2.59 mmol)、*N*-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺(1.0 g，3.125 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀(II)二原冰片基膦錯合物(0.136 g，10 mol%)於5：1二噁烷：水(20 ml)中加熱至120℃歷經30 min(Biotage Initiator，極高吸收設定)。結合之批料以水稀釋(80 ml)且以1：1氯仿/乙酸乙酯(2×200 ml)萃取。將結合之萃取液乾燥(疏水性玻璃料)且於真空中濃縮成棕色固體。預先吸著

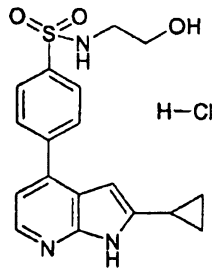
於Florosil™(60至100目)接著層析(二氧化矽100 g，0至25%甲醇之二氯甲烷溶液60 min)產生棕色固體。以二乙醚：二氯甲烷(1：1)濕磨產生標題化合物之米黃色固體，過濾收集且於真空中乾燥(1.033 g，55.7%)。

LCMS rt=2.69 min，MH+=358

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(194 mg)自異丙醇再結晶產生標題化合物之淡黃色結晶(150 mg，77%回收率)。

實施例145b

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺鹽酸鹽



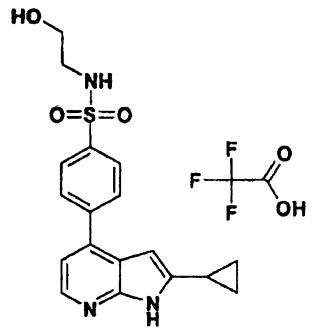
4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(67 mg，0.187 mmol)於甲醇(1 ml)中之溶液中添加4 M鹽酸之二噁烷溶液(0.25 ml)。將形成之黃色溶液濃縮(氮吹除)產生標題化合物之黃色固體(75 mg，100%)。

LCMS rt=2.69 min，MH+=358。

實施例145c

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基}-

苯磺醯胺三氟乙酸鹽



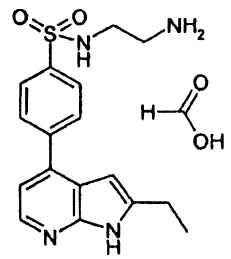
實施例145c係類似實施例107般於溫度120℃製備。

LCMS rt=2.66 min，MH+=358

實施例146

實施例146a

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺甲酸鹽



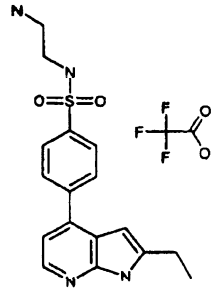
不純[2-({[4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}胺基}乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(525 mg)以1：1 DCM/TFA(10 ml)處理且於室溫攪拌30分鐘。將棕色溶液蒸發且藉質量導向自動製備純化。將主要溶離份蒸發而產生乳霜狀黃色固體，其於真空中乾燥(127 mg)。

LCMS rt=0.72 min，MH+345。NMR(400 MHz, δ_6 DMSO) δ：11.7(1H, s), 8.28(1H, s), 8.22(1H, d), 7.99(2H, d),

7.95(2H, d), 7.19(1H, d), 6.38(1H, s), 3.70(brs), 2.97(2H, t), 2.82(2H, t), 2.77(2H, q), 1.29(3H, t)。

實施例146b

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

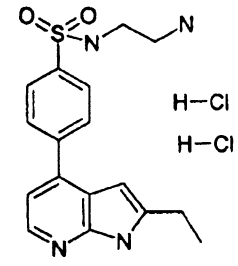


實施例146b係類似實施例147方法B般於溫度130℃製備。

LCMS rt=2.13 min，MH+=345

實施例146c

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺雙鹽酸鹽

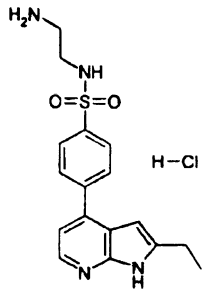


[2-({[4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}胺基)-乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(7.2g)溶解於1：1 DCM/二噁烷(150 ml)中且以4 M-HCl之二噁烷溶液(100 ml)處理。反應於室溫攪拌兩小時。反應藉蒸發縮減且之後以乙醇稀釋，收集淡黃色固體(5.25 g)。

LCMS rt=0.71 min，MH+=345

實施例146d

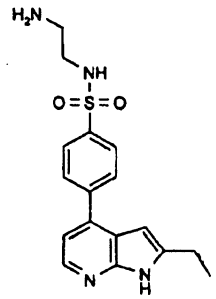
N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽



N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺(300 mg)中添加IPA(20 ml)。反應於60℃攪拌~3小時以嘗試溶解游離鹼。將HCl(75 µl，1.05 eq)添加於該漿液。反應於60℃攪拌~15 min，之後溫度循環0至40℃歷經2日。形成白色固體。單離該白色固體，以IPA(~1 ml)洗滌且風乾~半小時，之後於真空中在環境溫度乾燥隔夜。產量=277.6 mg。

實施例146e

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺



[2-({[4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯

基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(52.73 g)於1,4-二噁烷(527 ml)及二氯甲烷(527 ml)中之溶液中添加4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(400 ml)。形成之懸浮液隨之於室溫在N_2氛圍下攪拌隔夜。懸浮液隨之過濾且固體於真空中於35℃乾燥2 hr而產生黃色固體(49.23 g)。*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺二鹽酸鹽(47.84 g)隨之溶解於甲醇(310 ml)及水(96 ml)中，溶液以2 M NaOH(115 ml)處理。形成之懸浮液另外攪拌2 hr。過濾收集固體，以水充分洗滌。隨之於真空中在35℃乾燥隔夜而產生乳黃色固體(25.88 g)。自濾液單離另一批固體。過濾收集該固體且以水充分洗滌。其於真空中在35℃乾燥隔夜而產生乳黃色固體(7.56 g)。一部分不純之N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺(25.5 g)隨之懸浮於甲醇(250 ml)中且形成之混合物加熱至回流，於該溫度保持30 min，之後以種晶(參見下文)處理，之後冷卻至室溫且於該溫度攪拌隔夜。隨之過濾收集固體且謹慎地以冰冷甲醇洗滌。隨之於真空中在35℃乾燥經週末而產生乳黃色固體(19.19 g)。一部分之此物質(14.4 g)溶解於DMSO(70 ml)中且之後以3-巰丙基-官能化矽膠(14 g)處理，形成之混合物加熱至60℃，在頂部攪動下保持於溫度隔夜。混合物隨之經矽藻土過濾，二氧化矽以DMSO(50 ml)充分洗滌。溶液隨之以小份之冷水(240 ml)處理。形成之懸浮液於冷卻下攪拌1 hr，之後過濾收集固體且以水充分洗滌。隨之於真空中在40℃乾燥隔夜，產生標題化合物

之乳黃色固體(13.46 g)。

LCMS rt=2.36 min，MH+345。

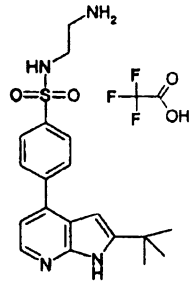
NMR(400 MHz, δ_4-MeOH) δ：8.17(1H, d), 8.00(2H, d), 7.94(2H, d), 7.19(1H, d), 6.39(1H, d), 2.97(2H, t), 2.84(2H, q), 2.70(2H, t), 1.34(3H, t)。

作為種晶之結晶*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺的製備：

不純之N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺(2 g)懸浮於甲醇(60 ml)中且形成之混合物加熱至回流。形成之溶液隨之冷卻至室溫且攪拌3 hr。懸浮液隨之過濾且固體謹慎地以甲醇洗滌。隨之於真空中在35℃乾燥隔夜產生純種晶試樣之標題化合物。

實施例147

N-(2-胺基乙基)-4-[2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽



方法A

實施例147係類似實施例107般製備，但在藉MDAP純化之前，以DCM：TFA，1：1溶液處理且藉吹除再濃縮產生粗製產物。

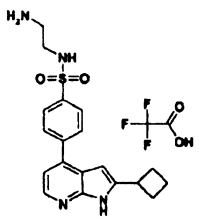
LCMS rt=2.36 min，m/z MH+=373

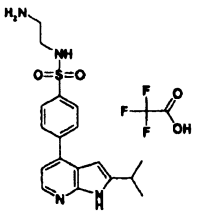
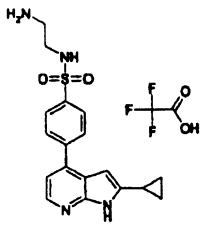
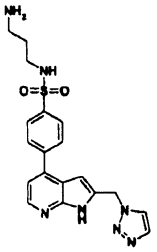
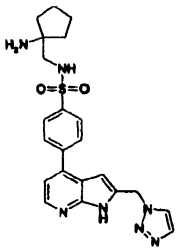
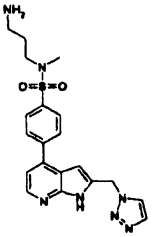
方法B

4-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(21 mg，0.1 mmol)於二噁烷(0.5 ml)中之溶液添加於一微波容器中，該容器含有氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.25 mg，0.5 mol%)。添加[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(60 mg，0.15 mmol)於二噁烷(0.5 ml)中之溶液，接著磷酸鉀(64 mg，0.3 mmol)於水(200 µl)中之溶液。反應混合物於微波中在130℃*加熱30分鐘。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮接著以1：1 TFA：DCM(1 ml)處理產生脫保護之物質。藉吹除濃縮接著藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS rt=2.36 min，MH+=373

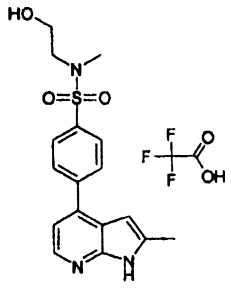
以類似方法於所示溫度*製備下表中之化合物：

實施例	化合物結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+	溫度* ℃
148		*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-環丁基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.34	371	130

149		*N*-(2-胺基乙基)-4-[2-(1-甲基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.24	359	130
150		*N*-(2-胺基乙基)-4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.17	357	120
151		*N*-(3-胺基丙基)-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.2	412	120
152		*N*-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.18	452	120
153		*N*-(3-胺基丙基)-*N*-甲基-4-[2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.14	426	120

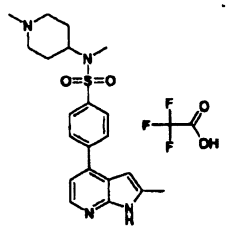
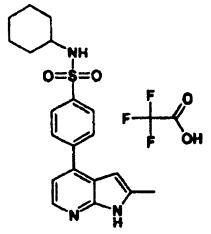
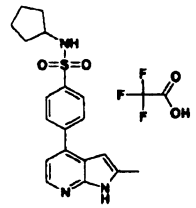
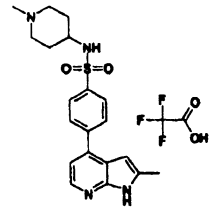
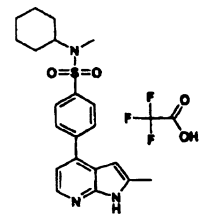
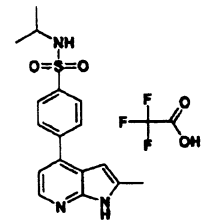
實施例154

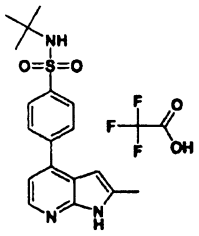
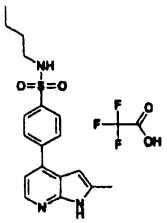
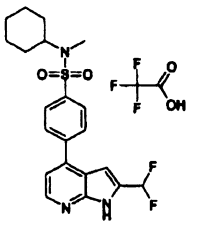
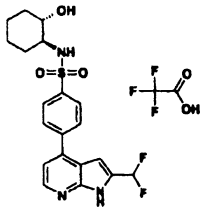
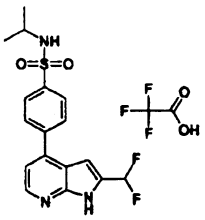
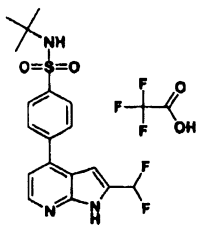
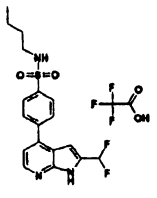
N-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

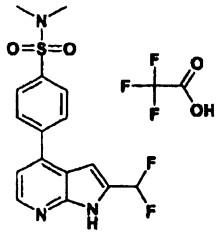
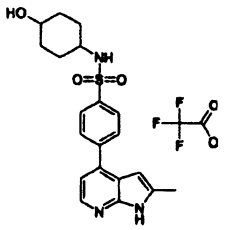
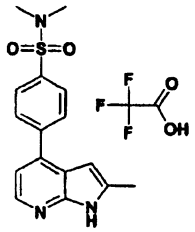
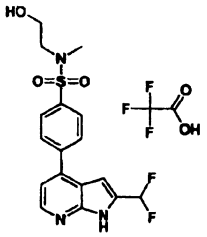
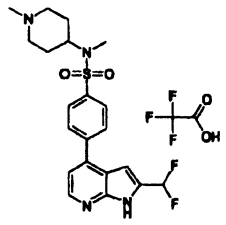
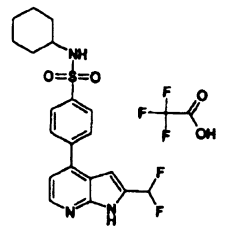
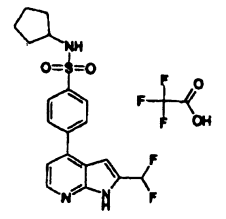


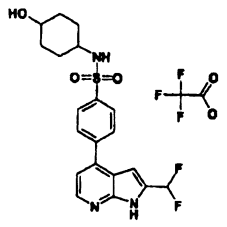
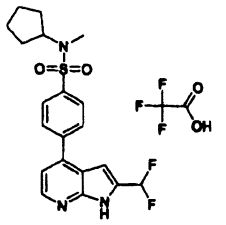
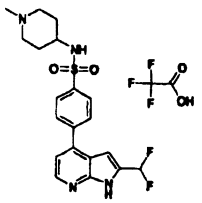
2-(甲基胺基)乙醇(45 mg，0.6 mmol)於無水DMF(0.5 ml)中之溶液以三乙基胺(200 μl)及4,4,5,5-四甲基-2-(4-{[(五氟苯基)甲基]磺醯基}苯基)-1,3,2-二氧硼咗(67.5 mg，0.15 mmol)於無水DMF(0.5 ml)中之溶液處理。反應混合物於微波中在120℃加熱10分鐘，之後於真空中濃縮。反應混合物再懸浮於1：1 CH_3Cl：MeOH(1 ml)中且施加於SCX柱匣(1 g，預先以1：1 CH_3Cl：MeOH平衡)，*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗-2-基)苯磺醯胺化合物以1：1 CH_3Cl：MeOH溶離。形成之物質懸浮於5：1二噁烷：水(2 ml)中。將1 ml此溶液分配於微波容器中，以磷酸鉀(21 mg，0.1 mmol)於水(100 μl)中之溶液、氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.25 mg，0.5 mol%)及4-溴-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(19 mg，0.09 mmol)於二噁烷(0.5 ml)中之溶液處理。反應混合物於130℃在微波中加熱30分鐘。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮接著藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。LCMS rt=2.63 min，MH+=346

實施例155至177係以類似方法製備：

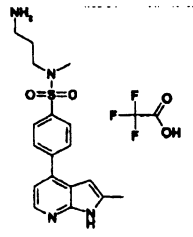
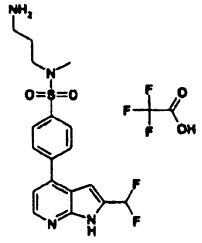
實施例	化合物 結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
155		*N*-甲基-*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.39	399
156		*N*-環己基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.33	370
157		*N*-環戊基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.21	356
158		*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.28	385
159		*N*-環己基-*N*-甲基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.57	384
160		*N*-(1-甲基乙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	1.31	329

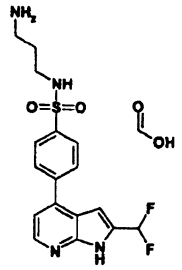
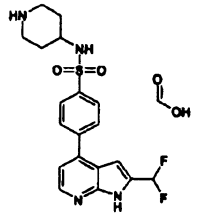
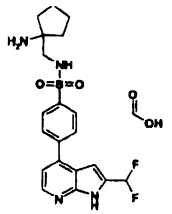
161		*N*-(1,1-二甲基乙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.11	344
162		*N*-丁基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.22	344
163		*N*-環己基-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-甲基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.57	420
164		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-[(1S,2S)-2-羥基環己基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.74	422
165		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1-甲基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.09	366
166		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1,1-二甲基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.2	380
167		*N*-丁基-4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	3.52	380

168		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	4.43	352
169		*N*-(4-羥基環己基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.63	386
170		*N*,*N*-二甲基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3	315
171		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.82	381
172		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-甲基-*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.39	435
173		*N*-環己基-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.41	406
174		*N*-環戊基-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.31	392

175		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(4-羥基環己基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.79	422
176		*N*-環戊基-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-甲基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.49	405
177		4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-(1-甲基-4-六氫吡啶基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	2.25	421

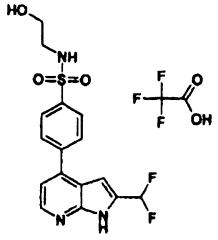
以下化合物係如前製備，但在MDAP之前，試樣懸浮於1：1 TFA：DCM(1 ml)產生脫保護之物質：

實施例	化合物結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
178		*N*-(3-胺基丙基)-*N*-甲基-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.3	359
179		*N*-(3-胺基丙基)-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-甲基苯磺醯胺三氟乙酸鹽	3.35	394

180		甲酸-*N*-(3-胺基丙基)-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)	2.24	381
181		甲酸-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-*N*-4-六氫吡啶基苯磺醯胺(1：1)	2.26	407
182		甲酸-*N*-[(1-胺基環戊基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(1：1)	2.32	421

實施例183

4-[2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-N-(2羥基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽



方法A

實施例183係類似實施例107般於130℃溫度製備。

LCMS rt=2.7 min，MH+=368

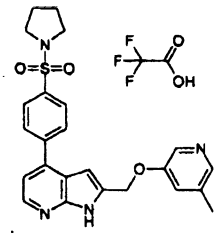
方法B

實施例183係類似實施例154般製備.

LCMS rt=2.67 min，MH+=367

實施例184

2-{[(5-甲基-3-吡啶基)氧基]甲基}-4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶三氟乙酸鹽

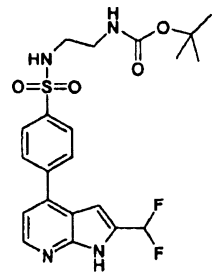


5-甲基-3-吡啶醇(22 mg，0.2 mmol)於無水THF中(300 µl)中之溶液以第三丁醇鉀溶液處理(1 M之THF溶液，200 µl)。反應混合物於20℃放置5 min，之後添加{4-[4-(1-吡咯啶基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基甲磺酸鹽(36 mg，0.083 mmol)之溶液。反應混合物於20℃攪拌14 h，之後以TFA中止反應且藉吹除濃縮。藉質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS rt=2.91 min，MH+=449

實施例185

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



方法A

2-[({4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙

酯(221 mg，0.365 mmol)及1 M氟化四丁基銨之THF溶液(474 μL，0.474 mmol)之混合物於THF(2 ml)中於室溫在氮氛圍下攪拌3h 30分鐘。反應混合物分溶於DCM(60 ml)及水(30 ml)中。分離有機層，乾燥(疏水性玻璃料)且於真空下濃縮產生標題化合物(266 mg)。

LCMS rt=3.14 min，MH+=467

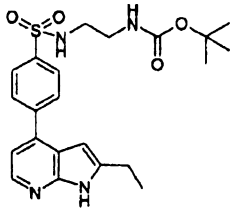
方法B

{2-[({4-[2-(二氟甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯基}磺醯基)胺基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(250 mg，0.41 mmol)於THF(4 ml)中之溶液中逐滴添加TBAF(0.6 ml，於THF中1 M溶液，0.6 mmol)。溶液放置2 h之後倒於預先以50 ml甲醇處理之SCX管柱(20 g)上。該管柱以甲醇(100 ml)之後2 M氨之甲醇溶液溶離，以溶離出產物。將適當之溶離份結合且蒸乾產生標題化合物之乳黃色固體(160 mg，83%)。

LCMS rt=3.14 min，MH+=467

實施例186

[2-({[4-(2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}-胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



方法A

4-氯-2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(180 mg，1 mmol)添加於一微波容器中，該容器含有氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(56 mg，0.5 mol)、磷酸鉀(212 mg，0.3 mmol)、[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(640 mg，1.5 mmol)及5：1二噁烷-水(10 ml)。反應混合物在120℃於微波(Biotage Initiator)中加熱30分鐘。反應混合物預先吸著於二氧化矽上且隨之添加於二氧化矽SPE管柱上，以DCM至30%乙酸乙酯lDCM且之後9：1 DCM-甲醇溶離。將主要溶離份蒸發而產生粗製棕色油：542 mg。

LCMS rt=1.08 min，MH+445

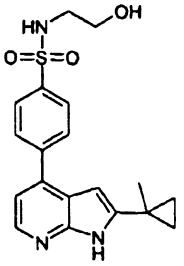
方法B

乙酸鈀(63 mg，0.28 mmol)、正丁基-二-1-金剛烷基膦(197 mg，0.55 mmol)、4-氯-2-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.00 g，5.554 mmol)、[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]磺醯基}-胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(2.63 g，6.16 mmol)、碳酸鉀(1.07 g，7.76 mmol)及1,4-二噁烷(15 ml)在氮氛圍下回流攪拌4.5h。反應冷卻至環境溫度且攪拌隔夜。反應經矽藻土墊®過濾，以乙酸乙酯(2×15 ml)洗滌。結合之濾液於真空中濃縮且以層析純化(二氧化矽40 g，25至67%乙酸乙酯之庚烷溶液)。以乙酸乙酯/庚烷濕磨並於真空中乾燥產生標題化合物之淡黃色固體(1.56 g 70%)。

實施例187

N-(2-羥基乙基)-4-[2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡

啶-4-基]苯磺醯胺



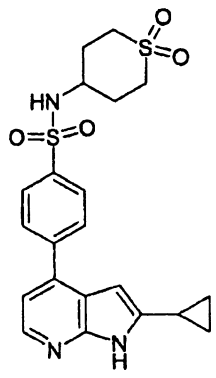
4-氯-2-(1-甲基環丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(248 mg，0.0012莫耳，~75%純)於1,2-二甲氧基乙烷(3 ml)中之溶液中添加10%碳酸鈉(0.25 ml)、N-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(392 mg，0.0012莫耳)及氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(15 mg)，混合物於微波中加熱至160℃歷經1 hr。混合物倒入二氯甲烷(100 ml)及水(20 ml)中。分離有機層，乾燥(相分離器)且蒸乾。殘留之膠狀物藉MDAP純化，將適當之溶離份結合且蒸乾產生標題化合物之蒼白色固體(52 mg，11 %)。

LCMS rt=0.91分鐘，MH+372

實施例188

實施例188a

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺

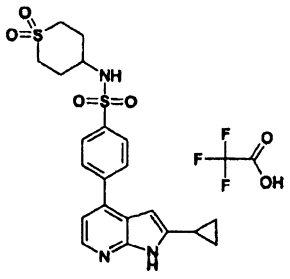


4-氯-2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(193 mg，0.001莫耳)於1,2-二甲氧基乙烷(2 ml)中之溶液中添加10%碳酸鈉(0.2 ml)、N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯磺醯胺(415 mg，0.001莫耳)及氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(20 mg)且形成之混合物於微波中加熱至160℃歷經1 hr。反應混合物倒入二氯甲烷(100 ml)及水(20 ml)中且形成之混合物攪拌30分鐘。混合物隨之通經疏水性玻璃料且蒸乾。殘留之膠狀物以層析純化(50 g，bond elut)，以下列者溶離：環己烷：乙酸乙酯20：1, 10：1, 4：1, 2：1, 1：1(各200 ml)及乙酸乙酯。將適當之溶離份結合且蒸乾留下固體。固體於二乙醚下濕磨(攪拌2 hr)過濾，以二乙醚充分洗滌且風乾產生標題化合物之黃色固體(205 mg，46%)。

LCMS rt=0.93分鐘，MH+446

實施例188b

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽

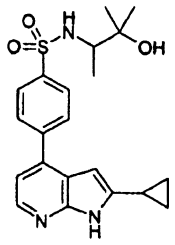


實施例188b係類似實施例111至135般於120℃溫度製備。

LCMS rt=2.83 min，MH+446

實施例189

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1,2-二甲基丙基)苯磺醯胺



(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)酮酸(150 mg，0.743 mmol)、4-溴-*N*-(2-羥基-1,2-二甲基丙基)苯磺醯胺(263 mg，0.817 mmol)及磷酸鉀(三鹼價)(158 mg，0.743 mmol)於5：1二噁烷：水(4.5 ml)中之脫氣懸浮液中添加固體氯[2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基]鈀-(1*R*,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基[(1S,4*R*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]磷烷(1：1)(41.6 mg，0.074 mmol)。將反應器密封且於Biotage Initiator中使用起始吸收設定極高加熱至120℃歷經30 min。反應冷卻至環境溫度。反應混合物分溶於乙酸乙酯：氯仿(1：1) 25 ml及水10 ml之間。分離有機物且水層以乙酸乙酯：氯仿(1：1) 25 ml萃取。結合之有機物使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中濃縮而產生棕色油(390 mg)。試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 20 g使用60 min 0至25%甲醇-二氯甲烷純化。將適當之含產物溶離份結合且於真空中濃縮而產生黃色固體(167 mg)。

試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 50 g，使

用15 min 0至50%甲醇-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發而產生黃色固體(120 mg)。

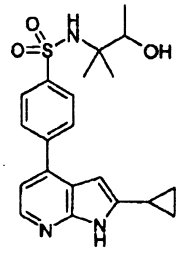
試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 50 g，使用60 min 0至25%甲醇-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發且與二乙醚共沸產生標題化合物之極淡黃色固體(30 mg)。

其餘含產物之溶離份於真空中濃縮成黃色固體。試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 20 g使用40 min 0至25%甲醇-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發而產生粗製標題化合物之黃色膠狀物(30 mg)，將兩批化合物結合且試樣於氯仿中裝載且以層析二氧化矽(Si) 50 g，使用60 min 0至10%甲醇-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發產生標題化合物(30 mg)之黃色固體。

LCMS：rt=2.89 min，MH+=400

實施例190

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基丙基)苯磺醯胺



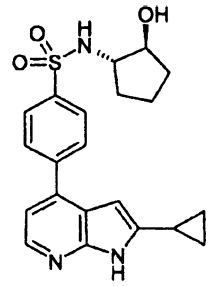
(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)酮酸(150 mg，0.743 mmol)、4-溴-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基丙基)苯磺醯胺

(215 mg，0.668 mmol)及磷酸鉀(三鹼價)(155 mg，0.730 mmol)於5：1二噁烷：水(4.5 ml)中之脫氣懸浮液中添加固體氯[2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基]鈀-(1*R*,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基[(1S,4*R*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]磷烷(1：1)(42 mg，0.075 mmol)。將反應器密封且於Biotage Initiator中使用起始吸收設定極高加熱至120℃歷經30 min。反應冷卻至環境溫度。反應混合物分溶於乙酸乙酯：氯仿(1：1)(25 ml)及水(10 ml)之間。分離有機物且水層以乙酸乙酯：氯仿(1：1)(25 ml)萃取。結合之有機物使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中濃縮而產生黃色膠狀物(330 mg)。試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 50 g使用60 min 0至100%乙酸乙酯-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發而產生淡黃色固體(117 mg)。試樣於二氯甲烷中裝載且以層析二氧化矽(Si) 70 g使用60 min 0至100%乙酸乙酯-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發而產生黃色固體。固體以二乙醚濕磨(5 ml)。形成之固體經中孔玻璃漏斗過濾，收集且於真空中乾燥產生標題化合物之極淡黃色固體(75 mg)。

LCMS：rt=2.95 min，MH+=400

實施例191

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-苯磺醯胺

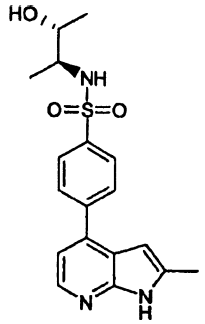


(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸(63 mg，0.312 mmol)、4-溴-*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]苯磺醯胺(95 mg，0.297 mmol)及磷酸鉀(三鹼價)(63 mg，0.297 mmol)於5：1二噁烷：水(3 ml)中之脫氣懸浮液中添加固體氯[2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基]鈀-(1*R*,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基[(1S,4*R*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]磷烷(1：1)(17 mg，0.030 mmol)。將反應器密封且於Biotage Initiator中使用吸收設定極高加熱至120℃歷經30 min。反應冷卻至環境溫度。反應混合物分溶於乙酸乙酯：氯仿(1：1)(15 ml)及水(10 ml)之間。分離有機物且水層以乙酸乙酯：氯仿(1：1)(15 ml)萃取。結合之有機物使用疏水性玻璃料乾燥且於真空中濃縮而產生黃色膠狀物。試樣於二氯甲烷中裝載且以層析：二氧化矽(Si) 20 g使用60 min 0至100%乙酸乙酯-二氯甲烷純化。將適當之溶離份結合且於真空中蒸發產生*標題化合物*(50 mg)之黃色固體。

LCMS：rt=2.83 min，MH+=398

實施例192

N-[(1S,2*R*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺



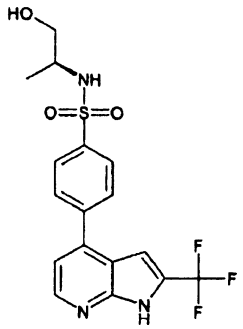
(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸(35 mg，0.199 mmol)、4-溴-*N*-[(1S,2*R*)-2-羥基-1-甲基丙基]苯磺醯胺(61 mg，0.198 mmol)、氯[2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基]鈀-(1*R*,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基[(1S,4*R*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]磷烷(1：1)(11.2 mg，0.020 mmol)及磷酸鉀(129 mg，0.608 mmol)於1,4-二噁烷(1.8 ml)及水(0.45 ml)中之混合物於反應器中於Biotage Initiator微波中使用起始極高吸收設定加熱至120℃歷經30 min。冷卻後，反應藉SPE於逆相(C18, 5 g)上純化以水、10% TFA/乙腈溶離。TFA/乙腈溶離份於真空中蒸發。試樣溶解於DMSO 2×1 ml中且藉MDAP純化。溶劑於真空中蒸發產生標題化合物之黃色膠狀物(22 mg)。

LCMS rt=2.70 min，MH+=360

實施例193

實施例193a

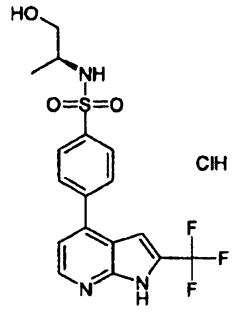
N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



4-溴-*N*-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺(300 mg，1.3 mmol)、[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]硼酸(385 mg，1.3 mmol)、氯(二-2-原冰片基膦基)(2'-二甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(75 mg，0.13 mmol)及磷酸鉀(275 mg，1.3 mmol)懸浮於二噁烷：水(5：1)(5 ml)中且脫氣10 min。反應混合物在微波中於120℃加熱30 min。反應混合物以水處理(20 ml)且形成沉澱物。過濾固體。濾液以乙酸乙酯：氯仿(1：1)(2×20 ml)萃取，使用相分離器乾燥且於真空中濃縮產生棕色發泡物。發泡物及固體溶於DCM中，結點且於真空中濃縮。形成之固體預先吸著於Florisil(60至100目)上且藉快速管柱層析純化(二氧化矽，50 g，0至100%乙酸乙酯：DCM，60 min)。結合相關溶離份且於真空中濃縮產生標題化合物之乳黃色固體(230 mg，44%)。LCMS rt=2.87 min，MH+=400。

實施例193b

N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

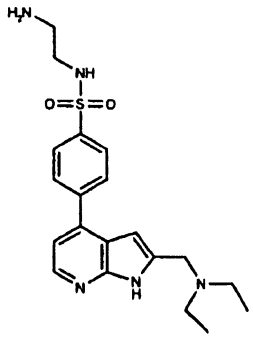


N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(30 mg，0.08 mmol)溶解於甲醇(1.5 ml)中且添加1 M HCl之二乙醚溶液(90 μl，0.09 mmol)，反應混合物在氮下吹除產生標題化合物之黃色固體(32 mg，91%)。

LCMS rt=2.93 min，MH+=400

實施例194

N-(2-胺基乙基)-4-{2-[(二乙基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺



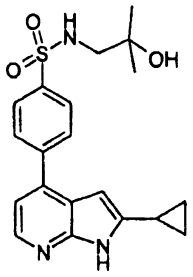
[2-({[4-(2-甲醯基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基]磺醯基}胺基)乙基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(35 mg，0.1 mmol)於無水THF(1 ml)中之溶液添加於二乙基胺(0.1 mmol)。反應混合物音波振動10秒，之後放置4h。之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(106 mg，0.5 mmol)於無水THF(1

ml)中之懸浮液。反應混合物音波振動10秒，之後放置16 h。反應混合物以2N HCl之MeOH溶液中止反應且於真空中濃縮。反應混合物再懸浮於1：1 CH_3Cl：MeOH中且施加於預先以1：1 CH_3Cl：MeOH平衡之胺基丙基柱匣。試樣以1：1 CH_3Cl：MeOH溶離。吹除試樣且以1：1 DCM：TFA處理，短時間迴盪。藉吹除濃縮且藉高pH質量導向HPLC純化產生標題化合物。

LCMS rt=1.92 min，MH+403

實施例195

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺



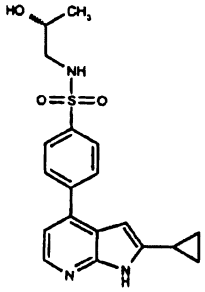
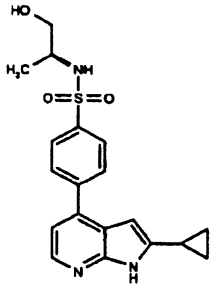
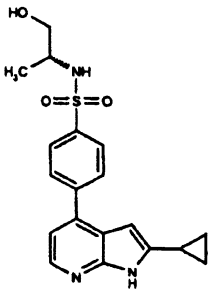
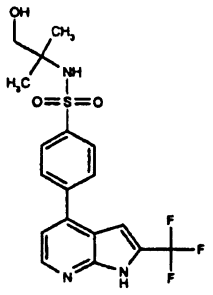
(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸(20 mg，0.1 mmol)於二噁烷(0.4 ml)中之溶液添加於一微波容器中，該容器含有磷酸鉀(22 mg，0.1 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.04 mg)。添加4-溴-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺(46.2 mg，0.15 mmol)於二噁烷(0.4 ml)中之溶液。反應混合物於微波中在110℃加熱30分鐘，之後冷卻。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg，以0.1% TFA乙腈溶液預先平衡)且以0.1% TFA乙腈溶

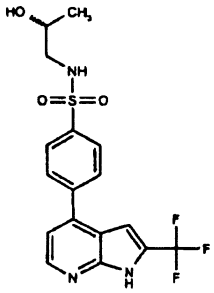
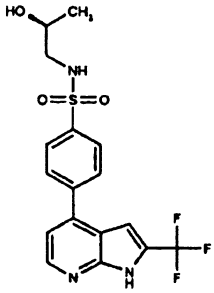
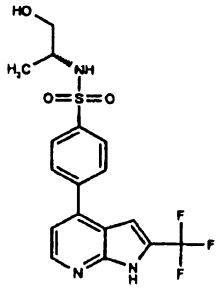
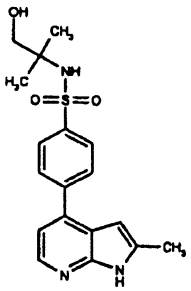
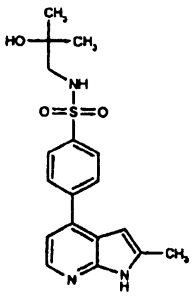
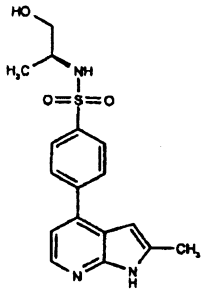
液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮且藉高pH質量導向HPLC濃縮純化產生標題化合物。

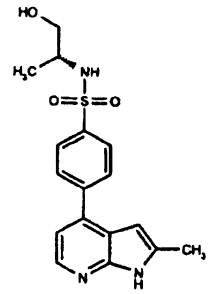
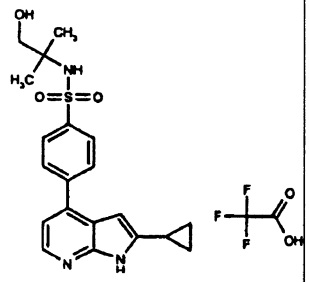
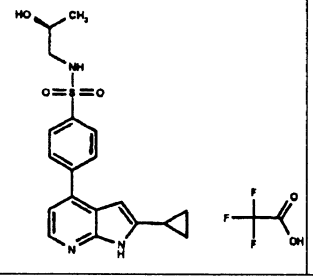
LCMS rt=2.82 min MH+386

再純化之試樣係使用低pH質量導向HPLC純化。

實施例196至208係以類似方法製備：

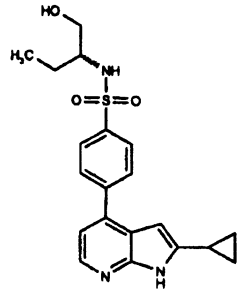
實施例	化合物結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
196		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(2R)-2-羥基丙基]苯磺醯胺	2.74	372
197		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺	2.72	372
198		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺	2.72	372
199		*N*-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.99	414

200		*N*-[(2R)-2-羥基丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.88	400
201		*N*-[(2S)-2-羥基丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.88	400
202		*N*-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	2.87	400
203		*N*-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	2.65	360
204		*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	2.61	360
205		*N*-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	2.5	346

206		*N*-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	2.51	346
207		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽(鹽)	0.9	501
208		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(2S)-2-羥基丙基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽(鹽)	0.86	486

實施例209

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]-苯磺醯胺



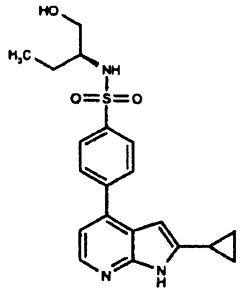
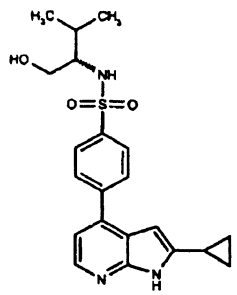
4-溴苯磺醯氯(51 mg，0.2 mmol)於DCM(1 ml)中之溶液添加於(2*R*)-2-胺基-1-丁醇(0.3 mmol)於無水DMF(1 ml)中之溶液中。添加DIPEA(200 µl)且反應混合物音波振動15秒，之後放置16 h。反應混合物於真空中濃縮且再懸浮於二噁烷(0.5 ml)產生4-溴-N-[1-(羥基甲基)環戊基]苯磺醯胺

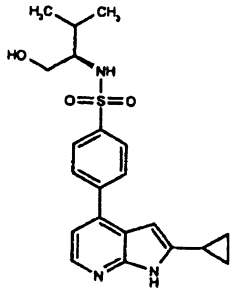
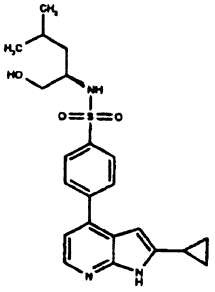
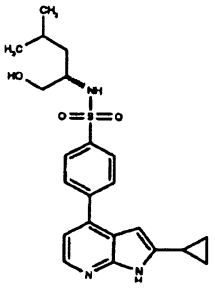
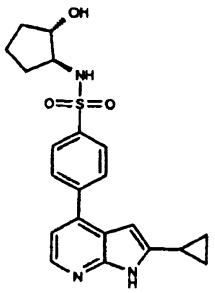
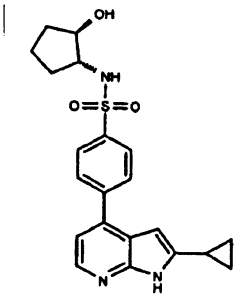
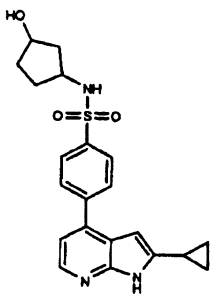
之粗製溶液。(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸(20 mg，0.1 mmol)於二噁烷(0.3 ml)中之溶液添加於一微波容器中，該容器含有氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.25 mg，0.5 mol%)及4-溴-*N*-[1-(羥基甲基)環戊基]苯磺醯胺之粗製溶液。添加磷酸鉀(22 mg，0.1 mmol)於水(200 μL)中之溶液且反應混合物於微波中在110℃加熱30分鐘。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg，以乙腈預先平衡)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(2×1 ml)。藉吹除濃縮產生粗製產物。藉高pH質量導向HPLC純化產生標題化合物。

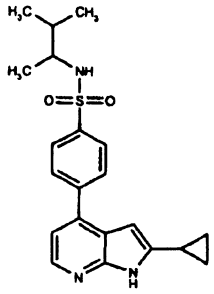
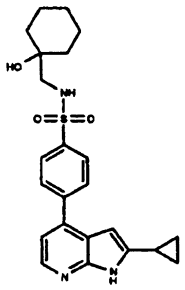
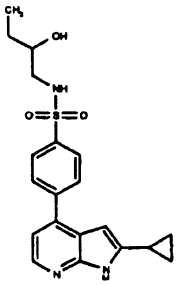
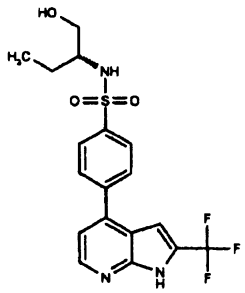
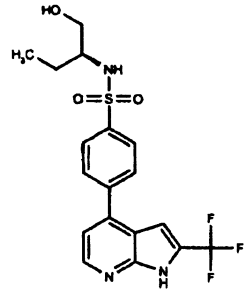
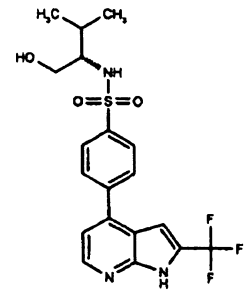
LCMS rt=0.91 min，MH+=386

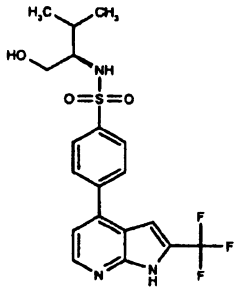
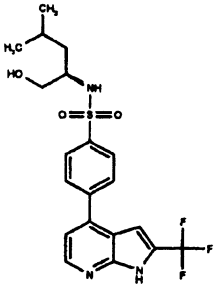
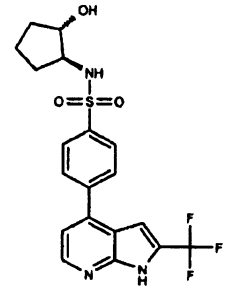
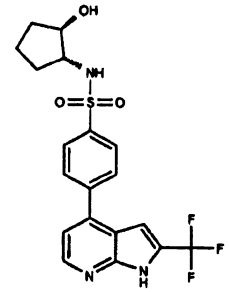
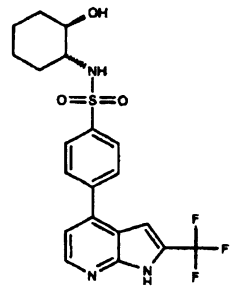
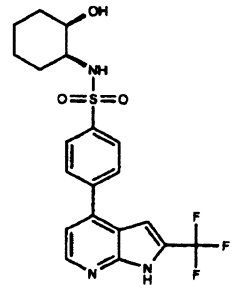
脫保護之試樣以DCM：TFA，1：1溶液處理且藉吹除再濃縮，之後藉高pH質量導向HPLC純化。

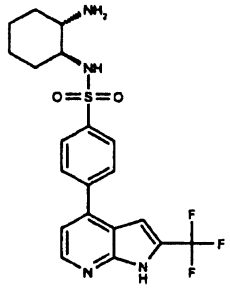
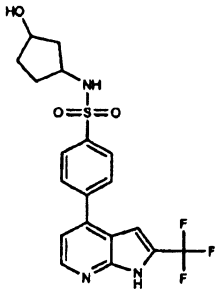
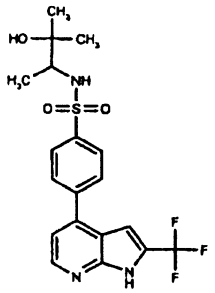
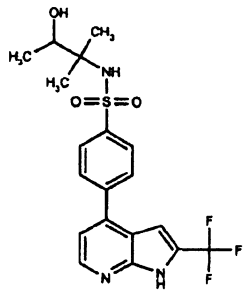
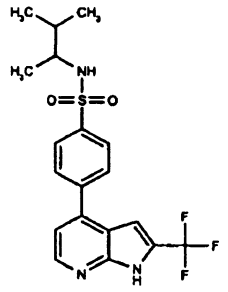
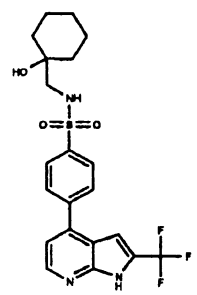
實施例210至252係以類似方法製備：

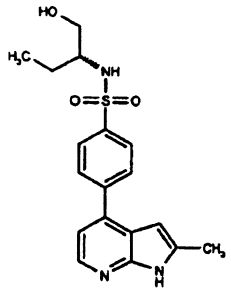
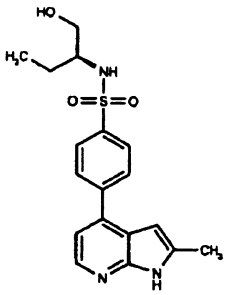
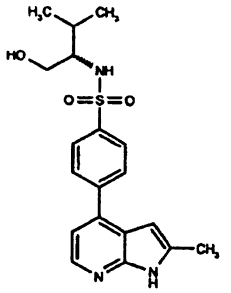
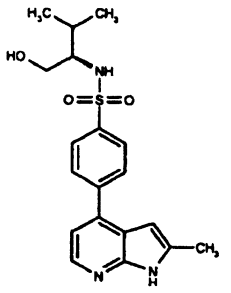
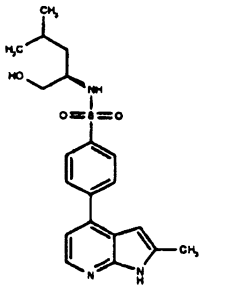
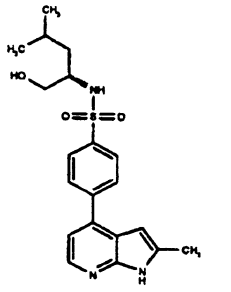
實施例	化合物結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
210		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)丙基]苯磺醯胺	0.91	356
211		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶- 4-基)-*N*-[(1S)-1-(羥基甲基}-2-甲基丙基]苯磺醯胺	0.97	401

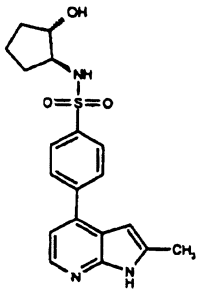
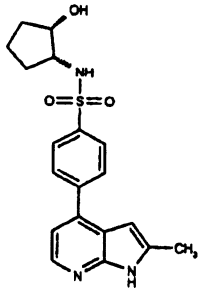
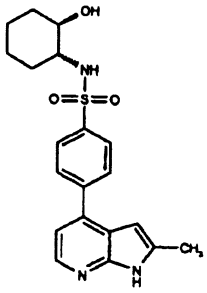
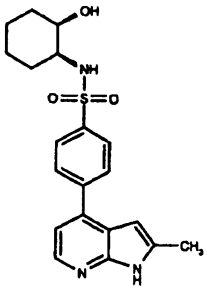
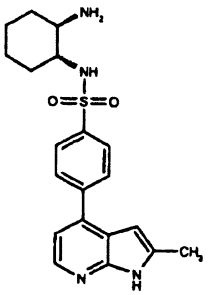
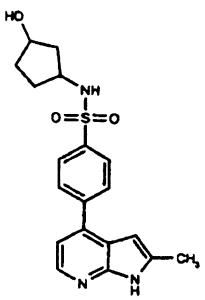
212		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]苯磺醯胺	0.97	401
213		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-3-甲基丁基]苯磺醯胺	1.01	415
214		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)-3-甲基丁基]苯磺醯胺	1.01	415
215		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]苯磺醯胺	0.91	399
216		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]苯磺醯胺	0.91	399
217		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(3-羥基環戊基)苯磺醯胺	0.91	399

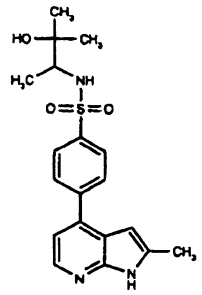
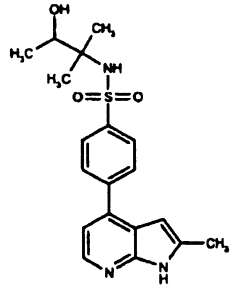
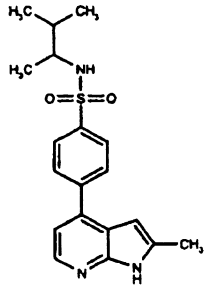
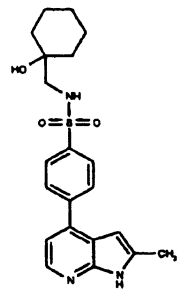
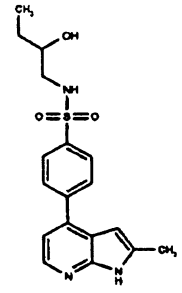
218		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(1,2-二甲基丙基)苯磺醯胺	1.17	385
219		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-[(1-羥基環己基)甲基]苯磺醯胺	3.23	427
220		4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基丁基)苯磺醯胺	0.94	386
221		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.97	414
222		*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.97	414
223		*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.02	428

224		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.02	428
225		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-3-甲基丁基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.06	442
226		*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.96	426
227		*N*-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.96	426
228		*N*-[(1 R,2R)-2-羥基環己基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.02	440
229		rel-*N*-[(1R,2S)-2-羥基環己基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.05	440

230		rel-*N*-[(1R,2R)-2-胺基環己基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.79	439
231		*N*-(3-羥基環戊基)-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.96	426
232		*N*-(2-羥基-1,2-二甲基丙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	0.99	428
233		*N*-(2-羥基-1,1-二甲基丙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.02	428
234		*N*-(1,2-二甲基丙基)-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.2	412
235		*N*-[(1-羥基環己基)甲基]-4-[2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺	1.11	454

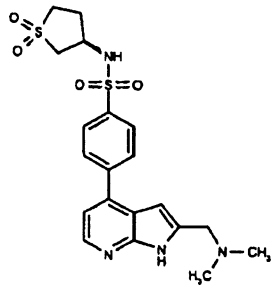
236		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.84	360
237		*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.83	360
238		*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.9	374
239		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.9	374
240		*N*-[(1R)-1-(羥基甲基)-3-甲基丁基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.95	389
241		*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)-3-甲基丁基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.95	389

242		*N*-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.83	372
243		*N*-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.83	372
244		*N*-[(1R,2R)-2-羥基環己基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.9	386
245		rel-*N*-[(1R,2S)-2-羥基環己基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.94	386
246		rel-*N*-[(1R,2R)-2-胺基環己基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.67	386
247		*N*-(3-羥基環戊基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.67	372

248		*N*-(2-羥基-1,2-二甲基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.83	374
249		*N*-(2-羥基-1,1-二甲基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.86	374
250		*N*-(1,2-二甲基丙基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	1.1	358
251		*N*-[(1-羥基環己基)甲基]-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	1	401
252		*N*-(2-羥基丁基)-4-(2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺	0.86	360

實施例253

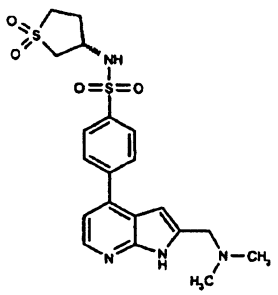
4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-*N*-[(3*R*)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺

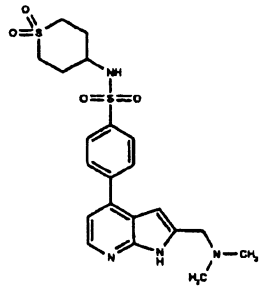
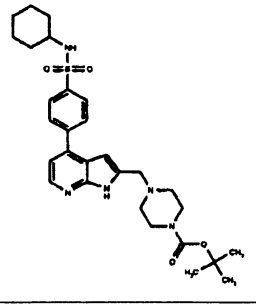
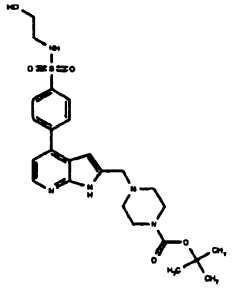
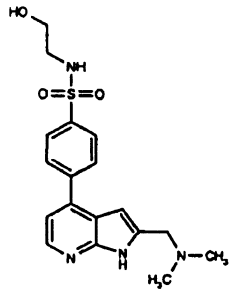
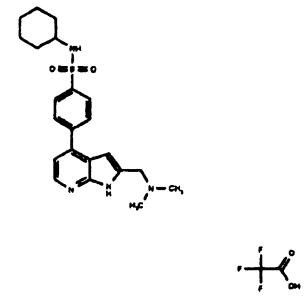


[4-({[(3R)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]胺基}磺醯基)苯基]-硼酸(0.15 mmol)於二噁烷(0.4 ml)中之溶液添加於一微波容器中，該容器含有磷酸鉀(22 mg，0.1 mmol)及氯化2'-(二甲基胺基)-2-聯苯-鈀II二原冰片基膦錯合物(0.04 mg)。添加[(4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]二甲基胺(0.1 mmol)於二噁烷(0.4 ml)中之溶液。反應混合物於微波中在110℃加熱30分鐘，之後冷卻。反應混合物直接施加於C18柱匣(500 mg，以乙腈預先平衡)且以0.1% TFA乙腈溶液溶離(3×1 ml)。藉吹除濃縮且藉高pH質量導向HPLC濃縮純化產生標題化合物。

LCMS rt=0.61 min，MH+=450

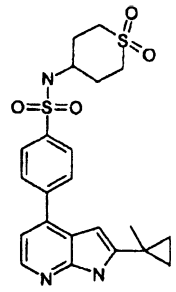
實施例254至259係以類似方法製備：

實施例	化合物結構	化合物名稱	LCMS rt, min	MH+
254		4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-*N*-[(3S)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺	0.67	450

255		4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-*N*-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)苯磺醯胺	0.62	464
256		4-[(4-{4-[(環己基胺基)磺醯基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯	1.07	555
257		4-{[4-(4-{[(2-羥基乙基)胺基]磺醯基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}-1-六氫吡嗪甲酸1,1-二甲基乙酯	0.78	517
258		4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-*N*-(2-羥基乙基)苯磺醯胺	0.6	375
259		*N*-環己基-4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽	0.87	528

實施例260

N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基環丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺



N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-[2-(1-甲基環丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺(~70%純，248 mg，0.0012莫耳)於1,2-二甲氧基乙烷(4 ml)中之溶液中添加10%碳酸鈉(0.5 ml)、N-(1,1-二氧代四氫-2*H*-噻喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(451 mg，0.0012莫耳)及1,1-氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀II(25 mg)且混合物於微波中加熱至160℃歷經2 hr。反應混合物以水(10 ml)及二氯甲烷(150 ml)稀釋。經疏水性玻璃料過濾分離有機層且蒸乾留下黑色/紅色膠狀物。膠狀物藉MDAP純化(4次，每次各90 mg)，將適當之溶離份結合且蒸乾產生標題化合物之黃色/棕色固體(15 mg)。

LCMS rt=2.96分鐘，MH+460

多晶型物實驗

實施例145a方法B

差示掃描熱量法(DSC)

產物之DSC熱譜係使用TA Q1000熱量計編號1000-0126得到。試樣稱重置入鋁盤中，於盤上加蓋，輕輕夾緊而不密封鋁盤。使用10℃ min^{-1}之加熱速率進行實驗。

數據係說明於圖1中。觀察到開始熔融溫度為~191.5℃。

X-射線粉末繞射(XRPD)

於PANalytical X'Pert Pro粉末繞射儀，PW3040/60型，編號DY1850上使用X'Celerator偵測器取得數據。取得條件係為：輻射：Cu Kα，發電機電壓：40 kV，發電機電流：45 mA，起始角：2.0 °2θ，結束角：40.0 °2θ，步進大小：0.0167 °2θ，每步時間：31.75秒。試樣係藉著將數毫克之試樣配置於Si晶圓(零背景)板上，產生粉末薄層而製備。

X-射線粉末繞射(XRPD)數據係顯示於圖2中。

固態形式之特徵波峰係與計算之晶面間距列於表1。波峰位置係使用Highscore軟體測量。

2θ/°	d-間距/Å
9.5	9.4
10.5	8.4
11.1	7.9
12.0	7.4
13.8	6.4
14.4	6.2
15.3	5.8
16.1	5.5
16.7	5.3
17.8	5.0
18.1	4.9
18.9	4.7
21.0	4.2
21.6	4.1
22.4	4.0
22.6	3.9
23.7	3.7
24.0	3.7
24.8	3.6
31.5	2.8

表1

實施例146d

差示掃描熱量法(DSC)

產物之DSC熱譜係使用類似前述方法得到。

數據係說明於圖3中。觀察到開始熔融溫度為287.0℃。

X-射線粉末繞射(XRPD)

使用類似前述方法取得數據。

X-射線粉末繞射(XRPD)數據係顯示於圖4中。

固態形式之特徵波峰係與計算之晶面間距列於表2中。波峰位置係使用Highscore軟體測量。

2θ/°	d-間距/Å
6.5	13.6
7.2	12.3
10.1	8.8
12.9	6.9
14.1	6.3
14.4	6.2
15.2	5.8
16.9	5.3
18.3	4.8
21.2	4.2
22.0	4.0
23.3	3.8
25.0	3.6
25.9	3.4
27.5	3.2
28.4	3.1
28.4	3.1
30.4	2.9
31.1	2.9
31.9	2.8

表2

實施例146e

差示掃描熱量法(DSC)

產物之DSC熱譜係使用類似前述方法得到。

數據係說明於圖5中。觀察到開始熔融溫度為195.6℃。

X-射線粉末繞射(XRPD)

使用類似前述方法取得數據。

X-射線粉末繞射(XRPD)數據係顯示於圖6中。

固態形式之特徵波峰係與計算之晶面間距列於表3中。波峰位置係使用Highscore軟體測量。

2θ/°	d-間距/Å
8.8	10.0
9.0	9.8
11.2	7.9
13.8	6.4
15.4	5.8
17.4	5.1
17.6	5.0
18.0	4.9
18.3	4.8
20.9	4.3
21.2	4.2
21.4	4.2
21.6	4.1
23.0	3.9
24.0	3.7
24.8	3.6
26.7	3.3
29.1	3.1
29.8	3.0
32.1	2.8

表3

生物學數據

1.體外數據

IKK2檢測

重組人類IKKβ(殘基5-756)於桿狀病毒表現為C-端GST-標籤化融合蛋白且其活性係使用分時螢光共振能量轉移

(TR-FRET)檢測來評估。簡言之，於檢測緩衝劑(50 mM HEPES，10 mM $MgCl_2$，1 mM CHAPS pH 7.4，含1 mM DTT及0.01% w/v BSA)中稀釋之IKKβ(0.5至4 nM最終濃度)添加於含有各種濃度之化合物或DMSO佐藥(最終1.7% v/v)的孔中。反應藉由添加GST-IκBα受質(最終25 nM)/ATP(最終1 μM)而起始，總體積為6 μl。反應於室溫培育15 min，之後藉由添加3 μl於緩衝劑(100 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl及0.1% w/v BSA)中而含有標有W-1024銪鉗合劑(Wallac OY, Turku, Finland)之抗磷酸絲胺酸-IκBα-32/36單株抗體系12C2(Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, USA)及標有APC之抗-GST抗體(Prozyme, San Leandro, California, USA)的50 mM EDTA而終止。反應進一步於室溫培育60 min且使用Rubystar讀板器(BMG Instruments, Aylesbury, UK)測量GST-IκBα之磷酸化程度，其係為專一性665 nm能量轉移信號相對於參考銪620 nm信號的比例。

人類週邊血液單核細胞檢測及人類全血檢測

人類週邊血液單核細胞檢測

化合物之細胞效價強度係於人類週邊血液單核細胞(PBMC)中藉由測量其對脂多醣(LPS)刺激之TNFα製造的衝擊性而評估。PBMC藉著於Accuspin管中在hystopaque上在800 g離心20分鐘而自正常捐贈者之經肝素化人類血液製備。自界面收集細胞，藉離心洗滌(1300 g，10分鐘)且於1×10^6細胞/毫升下再懸浮於檢測緩衝劑(含有10%牛胎兒血

清，1% L-穀胺酸及1%青黴素/鏈黴素之RPMI1640)中。將50 μl細胞添加於微滴定孔中，孔中含有1.0 μl已經溶合且於DMSO中稀釋之經適當稀釋的化合物溶液。添加75 μl LPS(s.typhosa Sigma Cat L6386，最終1 ng/ml)，試樣於37℃，5% CO_2培育20小時。取出上清液，藉電致化學發光檢測使用MSD技術決定TNF之濃度。

人類全血檢測

自正常捐贈者抽取之經肝素化血液分裝(100 μl)於含有1.0 μl於DMSO中適當稀釋之化合物溶液之微滴定板孔中。於37℃，5% CO_2培育1 hr後，添加25 μl於RPMI 1640(含有1% L-穀胺酸及1%青黴素/鏈黴素)中之LPS溶液(S. typhosa)(最終50ng/ml)。試樣於37℃，5% CO_2培育20小時，添加50 μl生理食鹽水(0.138% NaCl)且使用Biomek FX液體操作機械於1300 g離心10 min後收集稀釋之血漿。血漿TNFα含量係藉電致化學發光檢測使用Mesoscale(MSD)技術決定。

結合PBMC及全血檢測之TNFα檢測

20 μl來自PBMC板之上清液或40 μl來自全血板者係使用Biomek FX移至預塗覆有抗-hTNF α補集抗體且含有25 μl之MSD人類血清細胞活素檢測稀釋劑的96孔High-Bind MSD檢測板。每一板各亦含有TNFα標準曲線(0至5000 pg/ml：R+D系統，210-TA)，就全血分析而言，該板係於室溫密封且迴盪2小時，之後經洗滌且添加40 μl之MSD偵測抗體。該板於室溫迴盪另1小時，之後再次洗滌且添加

150 µl之MSD Read緩衝劑T(2X)。該板之後於MSD Sector 6000讀板器上讀取。就PBMC分析而言，上清液添加於MSD之後立即添加20 µl之MSD偵測抗體，該板隨之密封且迴盪2小時，之後添加90 µl之MSD Read緩衝劑P(2.5X)。該板於MSD Sector 6000上讀取。

TNF濃度係自同一板上進行之標準曲線，而TNF製造之抑制pIC50值係使用活性基礎軟體以非線性最小平方曲線擬合自化合物劑量反應曲線衍生。

NF_KB報導子檢測

A549 SPAP細胞之70%融合T225燒瓶係藉著於200 g離心5 min而收取，再懸浮於檢測緩衝劑(DMEM，補充有10% FCS 2×Hl，2 mM L-穀胺酸，1% Pen/Strep及非必要胺基酸)中且稀釋成0.16×10^6/ml。將60 µl之細胞溶液分裝於透明Nunc 384-孔板之每一孔，孔中含有0.5 µl在純DMSO中140×所需最終檢測濃度之化合物。該板於37℃，95%濕度，5% CO_2培育1h，之後添加10 ml TNF於檢測緩衝劑中之溶液，產生最終濃度3.2ng/ml且之後送回細胞培育器歷經15h。該板平衡至室溫歷經1h，之後添加25 µl之pNPP緩衝劑(1 M二乙醇胺pH 9.8，0.5 mM $MgCl_2$，0.28 M NaCl，2 Mg/ml pNPP)於檢測板之每一孔。該板加蓋以保護試劑防止光線，之後於室溫培育約1小時，之後於Ascent上使用405 nm單一濾光片讀取。

所有數據皆以每一板上16個高值及16個低值對照孔之平均值正規化。之後應用以下形式之四參數曲線擬合。

2.體內數據

在CD雄鼠鼻內投予LPS誘發之嗜中性白血球過多

化合物/佐藥預先處理

CD雄鼠(150至250 g)以異氟烷(isoflurane)(5%，2L/min O_2，1L/ min NO)麻醉，保持直立且使用100 µl Gilson吸量管投予試驗化合物或佐藥(0.2% Tween 80，於經磷酸鹽緩衝之鹽水中或於包含5%右旋糖水溶液，1.5% Avicel RC591，0.15% EDTA，0.025%聚山梨酸酯80，0.015% 氯苄烷銨之佐藥中)，投藥體積為25 µl/鼻孔。吸量管尖端插入鼻孔內約3 Mm並滴入投藥物質。投藥之後，在自麻醉恢復期間將動物放置成仰臥姿勢。

LPS試驗方法

投予化合物或佐藥後約三十分鐘，大鼠再次如前述般麻醉，之後依相同方式投予25 µl/鼻孔之經磷酸鹽緩衝之鹽水佐藥(PBS)或10 mg/ml脂多醣(LPS)。

鼻腔灌洗法

PBS/LPS試驗後四小時，動物經腹膜內過量投予戊巴比妥鈉(sodium pentobarbitone)而選除。暴露出氣管，切一小切口，在切口中朝向鼻腔直向插管。鼻子隨之以15 ml經肝素化(10 U/ml) PBS洗滌。

細胞計數

NALF試樣於1300 rpm離心7分鐘。取出上清液且形成之細胞沉澱物再懸浮於0.5 ml PBS中。再懸浮液流體之細胞切片係藉著將75 µl再懸浮NAL流體置入細胞旋轉器

(cytospin)支架上，之後於500 rpm旋轉5分鐘。將切片風乾且之後以Leishmans染色(20分鐘)染色以進行差示細胞計數。亦使用Sysmex計數器自再懸浮液計數總細胞數。自此兩計數值，決定NALF中嗜中性白血球之總數。

大鼠體內由LPS誘發之TNFα製造

來自Charles River Breeding Laboratories(Portage) ACUC Protocol# 05051之Lewis雄鼠(180至200 g)預先經口以化合物或佐藥處理。經預定之預先處理時間後，大鼠腹膜內投予30微克/鼠於0.5 ml鹽水中LPS(脂多醣，得自Escherichia coli Serotype 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MO)。在注射LPS後，大鼠藉吸入CO_2 90分鐘處以安樂死，藉心臟穿刺法收集血液試樣，移入經肝素化之試管中且儲存於冰上。血液試樣於2000 rpm離心10分鐘，收集血漿以藉專一性ELISA分析TNFα濃度。血漿試樣根據製造商說明檢測TNFα。TNFα濃度表示成pg/ml。Elisa套組係則自R&D Systems Inc.(Rat TNFα Quantikine Kit Catalog# RTA00)。

結果

於IKK2檢測中測試實施例1至260之化合物對IKK2之活性，發現其係為pIC_{50}效價強度為5.0或更大之IKK2抑制劑。

較佳化合物於人類週邊血液單核細胞檢測中之pIlC50>6。

較佳化合物於人類全血檢測中之pIC50>5。

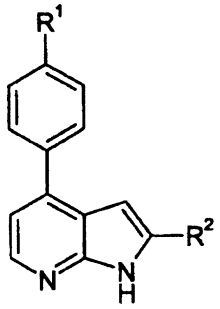
較佳化合物於NF_KB報導子檢測中之pIC50>6。

實施例82、84、137b、146b、146c、114、118、150及177之化合物係於有關鼻內投予LPS誘發嗜中性白血球過多症的CD雄鼠體內模型中進行測試。實施例82、146b、146c、118及177之化合物於5 μg/kg下顯示>50%抑制。

實施例145a之化合物係於有關由LPS誘發之TNFα製造的大鼠體內模型中進行測試，顯示ED50<20 mg/kg。

五、中文發明摘要：

本發明有關特定之新穎化合物。詳言之，本發明有關式(I)之化合物：



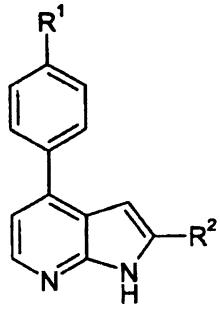
(I)

及其鹽。

本發明化合物係為激酶活性，尤其是IKK2活性之抑制劑。

六、英文發明摘要：

The invention is directed to certain novel compounds. Specifically, the invention is directed to compounds according to formula (I):



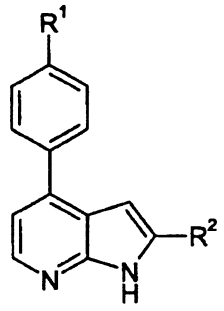
(I)

and salts thereof.

The compounds of the invention are inhibitors of kinase activity, in particular IKK2 activity.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物：



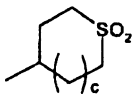
(I)

其中

R^1 係為$-SO_2NR^3R^4$或$-NR^5SO_2CH_3$；

R^2 係為$-CHR^6R^7$、$-CF_3$或$-C(CH_3)_3$；

R^3係為氫或甲基且R^4係為氫、視情況經羥基取代之C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_aC_{3-6}$環烷基(其中該環烷基係視情況經羥基或$-NH_2$取代)、$-(CH_2)_bNR^8R^9$、視情況經C_{1-6}烷基取代之六氫吡啶基，或



，或

R^3及R^4係鍵合以形成視情況經$-NH_2$取代之吡咯啶基或六氫吡啶基；

R^5係為氫或甲基；

R^6係為氫且R^7係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_dOR^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-CO_2C_{1-6}$烷基，$-CONR^{13}R^{14}$、苯基或含有一至四個氮原子之5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基所取代：C_{1-6}烷基、

$-COC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_e$苯基及噻吩基，

R^6及R^7各為氟，

R^6係為甲基且R^7係為甲基或羥基，或

R^6及R^7係鍵合以形成視情況經甲基取代之C_{3-6}環烷基；

R^8係為氫；

R^9係為氫、C_{1-6}烷基或$-CO_2C_{1-6}$烷基；

R^{10}係為氫、視情況經$-(CH_2)_fCO_2R^{15}$取代之苯基或視情況經一或兩個獨立選自氯及C_{1-6}烷基之取代基所取代的吡啶基；

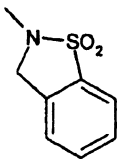
R^{11}係為氫且R^{12}係為氫、$-(CH_2)_gNR^{16}R^{17}$、$-(CH_2)_hNCOC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_iC_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_j$苯基、$-(CH_2)_k$吡啶基或$-(CH_2)_m$雜環基，其中該雜環基係視情況經C_{1-6}烷基所取代，

R^{11}係為C_{1-6}烷基且R^{12}係為C_{1-6}烷基或$-SO_2$苯基，

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成視情況含有另一個氮之6-員雜環基，其中該雜環基係視情況經$-CO_2C_{1-6}$烷基或六氫吡啶基所取代，

或

R^{11}及R^{12}係鍵合以形成



R^{13}係為氫且R^{14}係為氫、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_nOR^{18}$、$-(CH_2)_pNR^{19}R^{20}$、$-(CH_2)_qCO_2R^{21}$、$-(CH_2)_rSO_2NH_2$、C_{3-6}環烷基或視情況經氟或$-OC_{1-6}$烷基所取代之苯基，

R^{13}及R^{14}各係獨立地為C_{1-6}烷基，或

R^{13}及R^{14}係鍵合以形成吡咯啶基；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}及R^{21}各係獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

a、d、e、f、i、j、k及m各係獨立地為選自0至4之整數；

b、g，h、n、p、q及r各係獨立地為選自1至4之整數；且

c為0或1；

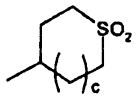
或其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R^1係為$-SO_2NR^3R^4$。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R^2係為$-CHR^6R^7$。

4. 如請求項1或2之化合物，其中R^2係為$-CF_3$。

5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R^3係為氫且R^4係為



。

6. 如請求項5之化合物，其中c係為0。

7. 如請求項5之化合物，其中c係為1。

8. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^3係為氫且R^4係為經羥基取代之C_{1-6}烷基。

9. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^3係為氫且R^4係為$-(CH_2)_bNR^8R^9$。

10. 如請求項9之化合物，其中R^9係為氫。

11. 如請求項9或10之化合物，其中b係為2。

12. 如請求項1至3或5至11中任一項之化合物，其中R^6係為氫且R^7係為甲基。

13. 如請求項1至3或5至11中任一項之化合物，其中R^6及R^7係鍵合以形成C_{3-6}環烷基。

14. 如請求項1至3或5至11中任一項之化合物，其中R^6係為氫且R^7係為$-NR^{11}R^{12}$。

15. 如請求項14之化合物，其中R^{11}及R^{12}各係獨立地為C_{1-6}烷基。

16. 一種化合物，其係實質如實施例1至260中任一例所述或為其鹽。

17. 一種化合物，其係為：

4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺；

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(1,1-二氧代四氫-2H-噻喃-4-基)苯磺醯胺；

N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-4-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基-2-

甲基丙基)苯磺醯胺；

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]苯磺醯胺；

4-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-N-[(3R)-1,1-二氧代四氫-3-噻吩基]苯磺醯胺；或其鹽。

18. 一種化合物，其係為：

4-(2-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺；或其鹽。

19. 一種化合物，其係為：

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺；或其鹽。

20. 如請求項1至19中任一項之化合物，其係呈其醫藥上可接受之鹽形式。

21. 一種化合物，其係為4-(2-環丙基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-*N*-(2-羥基乙基)-苯磺醯胺。

22. 一種化合物，其係為：

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺鹽酸鹽。

23. 一種化合物，其係為：

N-(2-胺基乙基)-4-(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯-磺醯胺。

24. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之

賦形劑。

25. 如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用於醫學治療。

26. 如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用於治療由IKK2活性介導之病症。

27. 一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療具有不當IKK2活性特徵之病症的藥劑。

28. 一種治療由不當之IKK2活性所介導之病症的方法，其包含將安全且有效量之如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予有需要之患者。

29. 如請求項28之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為癌症或惡質症。

30. 如請求項28之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為發炎性或組織修補性病症。

31. 如請求項28之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為自體免疫疾病。

32. 如請求項31之方法，其中該自體免疫疾病係為薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎或僵直性脊椎炎。

33. 如請求項28之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為選自由以下組成之群：發炎性及組織修補病症、纖維化疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、皮膚病、自體免疫疾病、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中

風、動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、癌症(包括霍杰金氏症(Hodgkins disease))、惡質症、與感染及特定病毒感染有關之發炎(包括後天免疫不全症候群(AIDS))、成人呼吸困難症候群及毛細管擴張失調。

34. 如請求項28之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、發炎性腸疾、COPD(慢性阻塞性肺疾)、氣喘、過敏性鼻炎、纖維化疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、牛皮癬、異位性皮膚炎、紫外線輻射(UV)-誘發之皮膚損傷、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、組織排斥、器官排斥、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、霍杰金氏症(Hodgkins disease)、惡質症、與感染及特定病毒感染有關之發炎(包括後天免疫不全症候群(AIDS))、成人呼吸困難症候群及毛細管擴張失調。

35. 如請求項34之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風 動脈硬化、再狹窄、糖尿病、腎絲球腎炎、骨關節炎、骨質疏鬆症及毛細管擴張失調。

36. 如請求項34之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為類風濕性關節炎、COPD、氣喘或鼻炎。

37. 如請求項36之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之

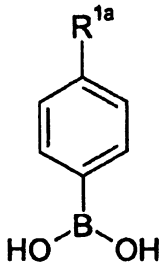
病症係為類風濕性關節炎。

38. 如請求項36之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為COPD。

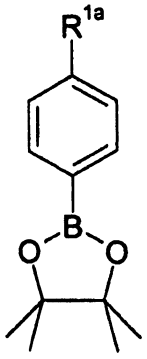
39. 如請求項36之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為氣喘。

40. 如請求項36之方法，其中該由不當之IKK2活性所介導之病症係為過敏性鼻炎。

41. 一種製備如請求項1至19中任一項之化合物或其鹽的方法，其包含使式(IIA)或(IIB)之化合物

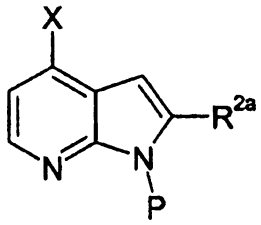


(IIA)



(IIB)

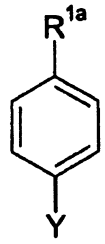
其中R^{1a}係為如請求項1所定義之R^1或可轉化成R^1之基團，與式(IIIA)化合物



(IIIA)

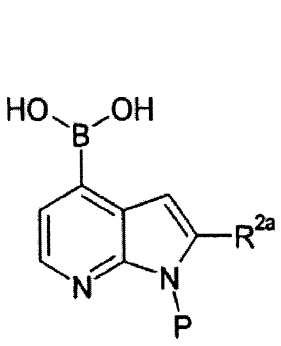
其中P係為氫或保護基，R^{2a}係為如請求項1所定義之R^2或可轉化成R^2之基團且X係為鹵素，於觸媒存在下反應。

42. 一種製備如請求項1至19中任一項之化合物或其鹽之方法，其包含式(IIC)化合物

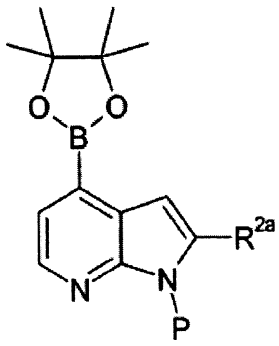


(IIC)

其中R^{1a}係為如請求項1所定義之R^1或可轉化成R^1之基團且Y係為氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯，與式(IIIB)或(IIIC)化合物



(IIIB)



(IIIC)

其中P係為氫或保護基且R^{2a}係為如請求項1所定義之R^2或可轉化成R^2之基團，於觸媒存在下反應。

十一、圖式：

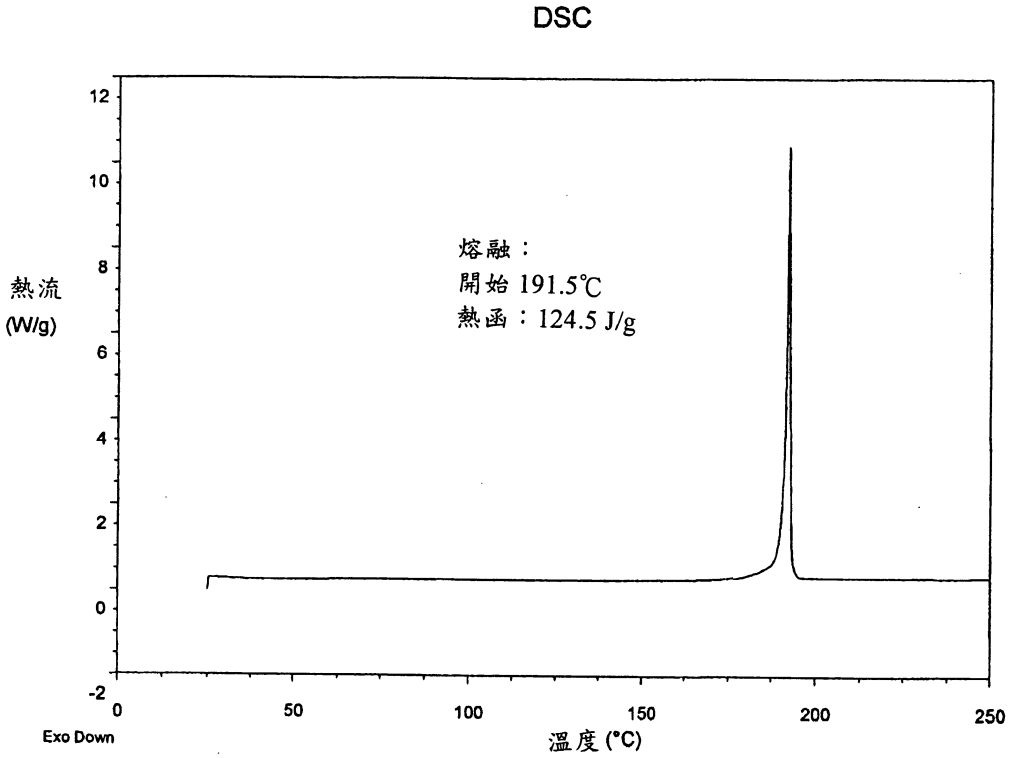

DSC
熱流
(W/g)
熔融：
開始 191.5℃
熱函：124.5 J/g
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
Exo Down
溫度 (°C)

圖 1

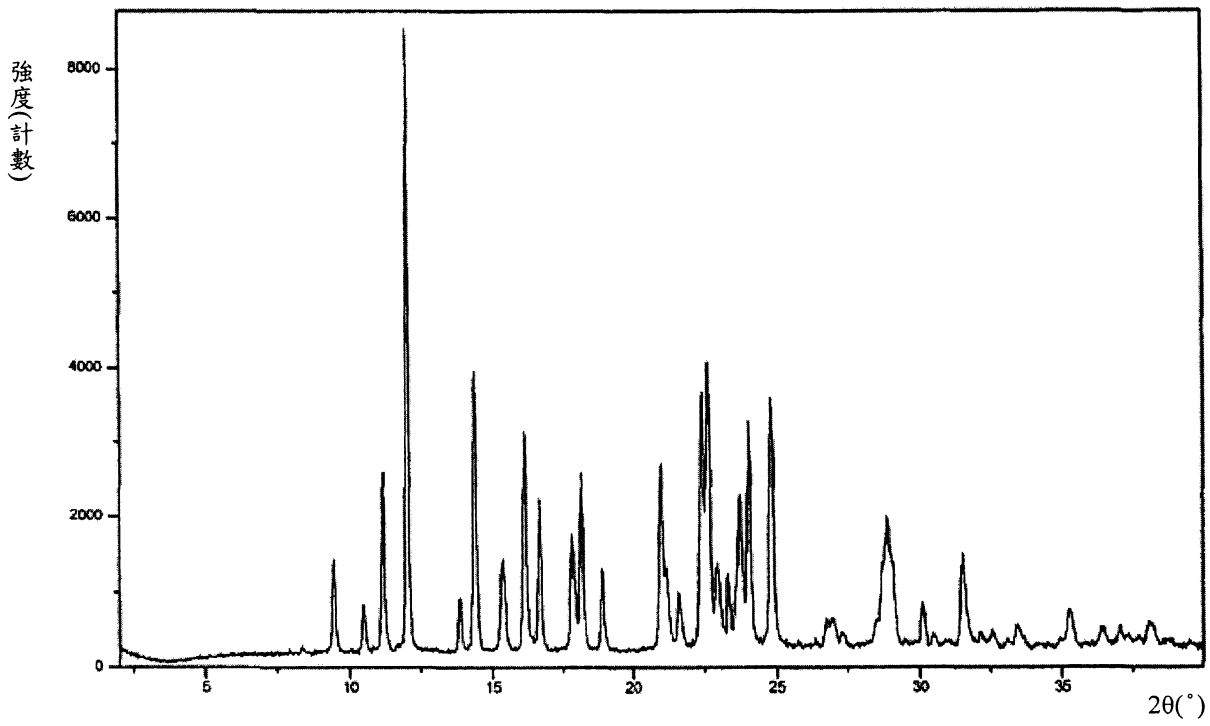


圖 2

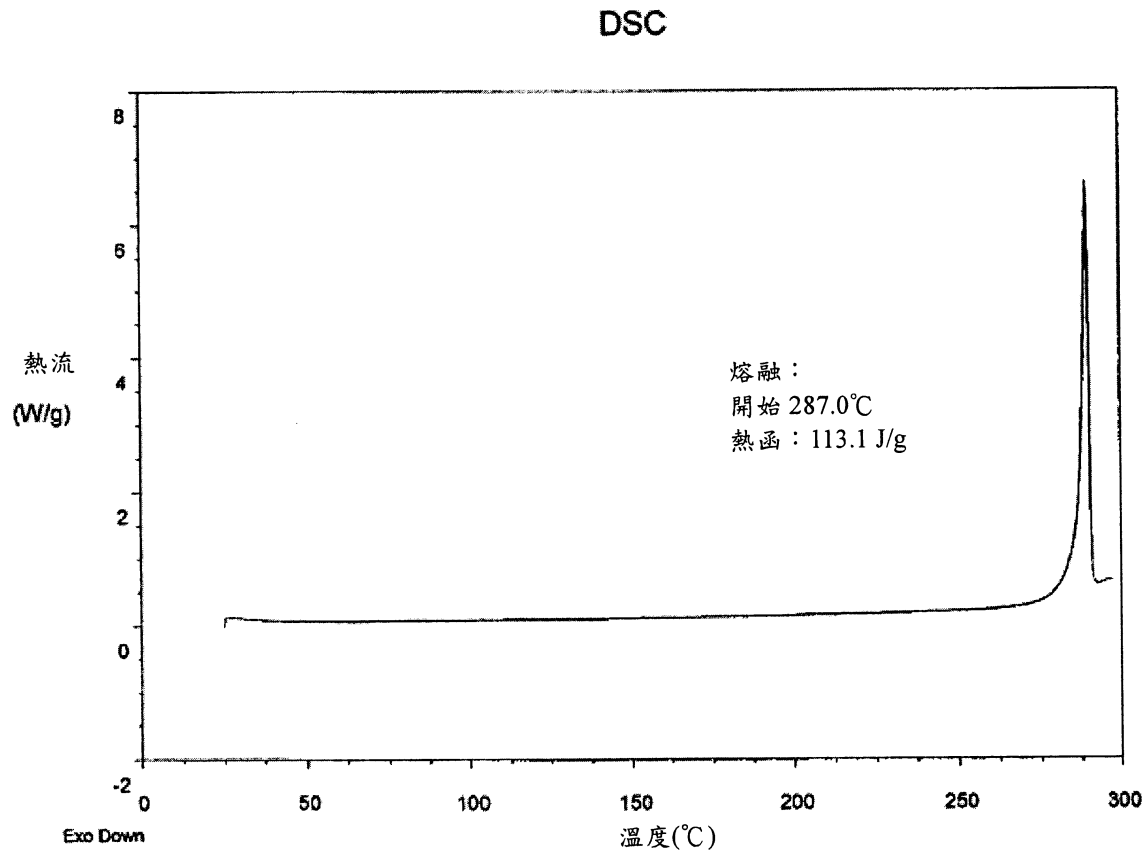

DSC
熱流
(W/g)
8
6
4
2
0
-2
熔融：
開始 287.0℃
熱函：113.1 J/g
0
50
100
150
200
250
300
Exo Down
溫度(℃)

圖 3

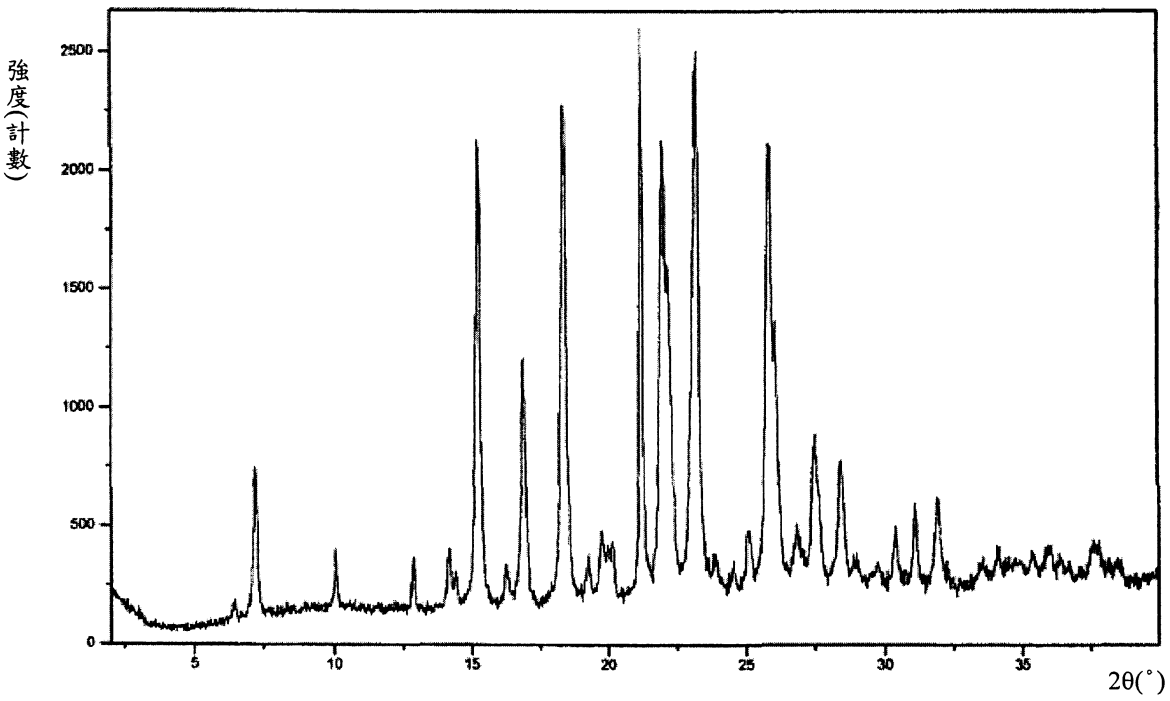


圖 4

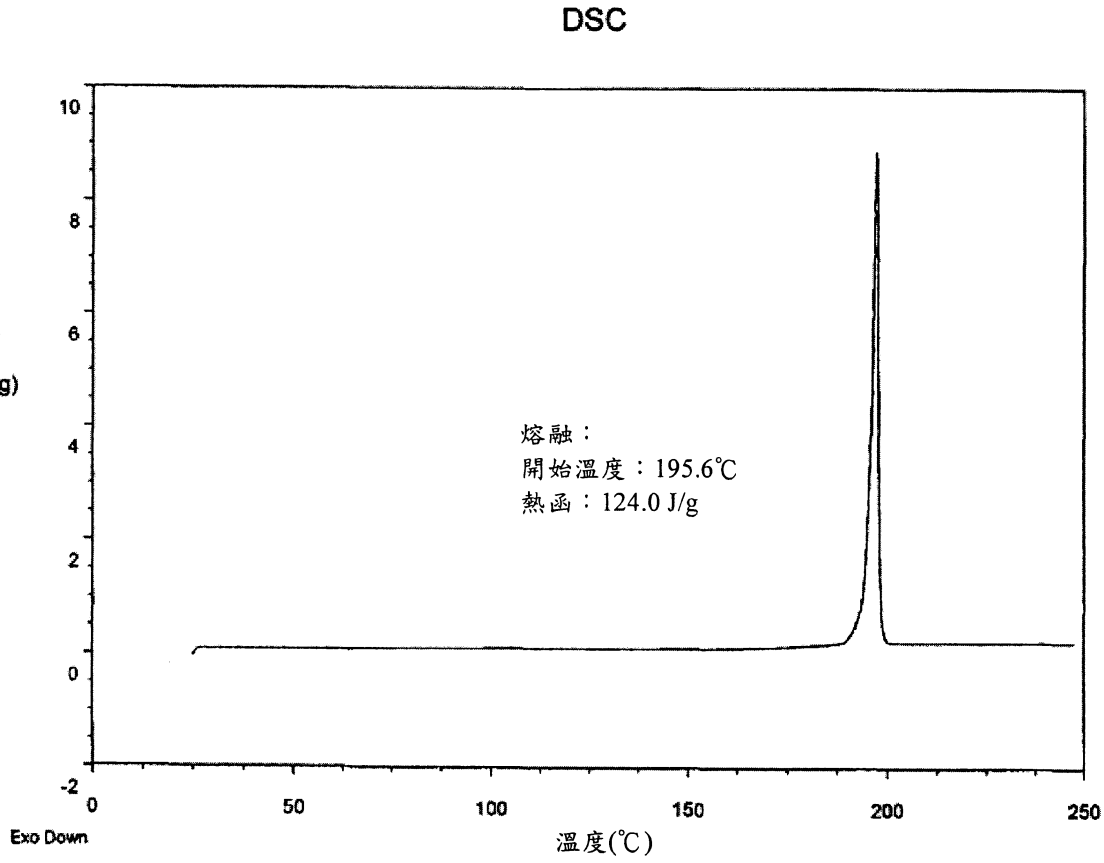

DSC
熱流
(W/g)
10
8
6
4
2
0
-2
熔融：
開始溫度：195.6℃
熱函：124.0 J/g
0
50
100
150
200
250
Exo Down
溫度(℃)

圖 5

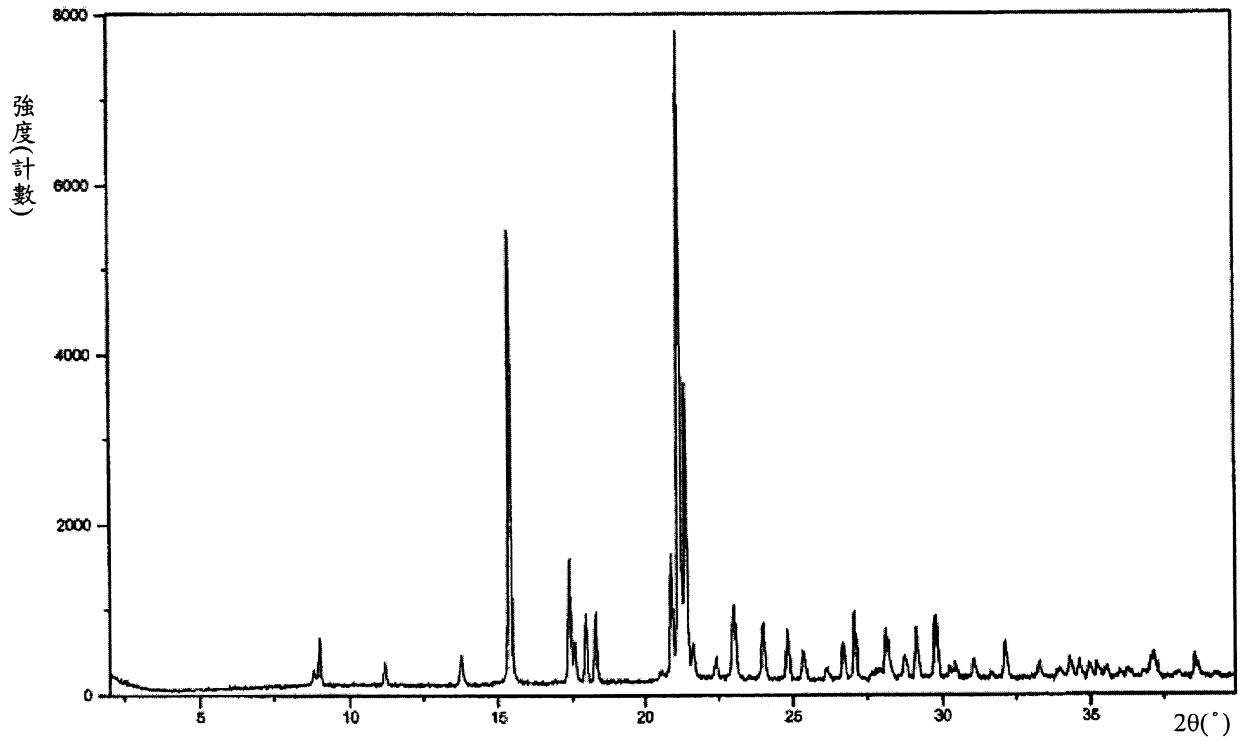


圖 6

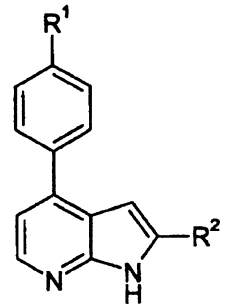
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

97年5月14日修正補充

較佳化合物於NF_KB報導子檢測中之pIC50>6。

實施例82、84、137b、146b、146c、114、118、150及177之化合物係於有關鼻內投予LPS誘發嗜中性白血球過多症的CD雄鼠體內模型中進行測試。實施例82、146b、146c、118及177之化合物於5 μg/kg下顯示>50%抑制。

實施例145a之化合物係於有關由LPS誘發之TNFα製造的大鼠體內模型中進行測試，顯示ED50<20 mg/kg。

【圖式簡單說明】

圖一為實施例145a化合物之DSC熱譜圖。

圖二為實施例145a化合物之X-射線粉末繞射圖(XRPD)。

圖三為實施例146d化合物之DSC熱譜圖。

圖四為實施例146d化合物之X-射線粉末繞射圖(XRPD)。

圖五為實施例146e化合物之DSC熱譜圖。

圖六為實施例146e化合物之X-射線粉末繞射圖(XRPD)。