

發明專利說明書 200403245

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92107144 ※IPC分類：C07D437/04 ;
 ※申請日期：92年03月28日 AGK 31/5025

壹、發明名稱：

(中文) 吡咯並嗒吡化合物及其治療增生性病徵之方法
 (英文) Pyrrolopyridazine compounds and methods of use thereof for the treatment of proliferative disorders

貳、發明人(共 4 人)

發明人 1

姓 名：(中文) 馬克 蘇微地
 (英文) SALVATI, MARK E.
 住居所地址：(中文) 美國新澤西州羅倫斯薇爾瑞斯大道九號
 (英文) 9 Tracey Drive, Lawrenceville, NJ 08648, U.S.A.

參、申請人(共 1 人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文) 必治妥施貴寶公司
 (英文) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
 住居所地址：(中文) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／
普林斯頓路
 (或營業所) (英文) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, U.S.A.
 國 籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.
 代 表 人：(中文) 1. 史蒂芬 戴維斯
 (英文) 1. DAVIS, STEPHEN B.

發明人 2

姓 名：(中文) 史蒂芬妮 巴伯莎
(英文) BARBOSA, STEPHANIE
住居所地址：(中文) 美國新澤西州蘭伯特維比格塔普大道二號
(英文) 2 Big Top Drive, Lambertville, NJ 08530,
U.S.A.

發明人 3

姓 名：(中文) 陳中
(英文) CHEN, ZHONG
住居所地址：(中文) 美國新澤西州普林斯頓京斯頓台地三十號
(英文) 30 Kingston Terrace, Princeton, NJ
08540, U.S.A.

發明人 4

姓 名：(中文) 約翰 漢特
(英文) HUNT, JOHN T.
住居所地址：(中文) 美國新澤西州・普林斯頓・天空路七號
(英文) 7 Skyfield Drive, Princeton, NJ 08540,
U. S. A.

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國 ; 2002/03/28 ; 60/368,249

2.美國 ; 2002/08/08 ; 60/402,118

(1)

玖、發明說明

相關申請案

本申請案優先提出在 2002 年 3 月 28 日申請之美國專利臨時申請案第 60/368,249 號及 2002 年 8 月 8 日申請之 60/402,118 號標題 35§119 (e) 下的利益。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡咯並嗒吡化合物、製備這些化合物之方法及其治療增生性、發炎性和其它病症之用途。

【先前技術】

蛋白質激酶係催化來自 ATP 之磷酸鹽基團轉移成位於蛋白質基質上的酪胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或組胺酸殘基之酵素分類。蛋白質激酶在正常的細胞生長中扮演明確的角色。許多生長因子受體蛋白質具有作為蛋白質激酶機能的細胞內區域，並經由該機能引起訊號。生長因子與其受體之交互作用係正常的細胞生長調節作用中必要的事件，以及基質蛋白質的磷酸化狀態常與細胞生長調節作用有關。

人類表皮生長因子受體 (HER) 家族係由四種稱為 HER1、HER2、HER3 及 HER4 之不同的受體酪胺酸激酶所組成的。也將這些激酶稱為 erbB1、erbB2 等。也將 HER1 稱為表皮生長因子受體 (EGFr)。除了 HER3 之外，這些受體具有特性蛋白質激酶活性，其對磷酸受體蛋白質之酪

(2)

胺酸殘基具有特異性。HER 激酶表現在大部份的上皮細胞與上皮起源之腫瘤細胞中。其也常表現在間充質起源之腫瘤細胞中，如肉瘤或橫紋肌肉瘤。如 HER1 及 HER2 之受體酪胺酸激酶（PTKs）涉及細胞增生作用，並與如牛皮癬及癌症之疾病有關連。已知以抑制在標的細胞中的這些激酶擾亂訊號轉導具有抗增生及治療效果。

以或過度表現，或以配體介入之二聚合作用可以刺激受體酪胺酸激酶之酵素活性。以同型二聚物與異型二聚物的形成作用成為 HER 受體家族的證明。同型二聚合作用之實例係以配體的其中一種 EGF 家族（其包括 EGF、轉化生長因子 α 、 β 動物纖維素、肝素結合 EGF 及表皮調節素）的 HER1（EGF 受體）二聚合作用。以結合配體的遺傳調節素（也稱為神經元調節素）家族成員可以促進在四種 HER 受體激酶之間的異型二聚合作用。涉及 HER2 與 HER3 或 HER3/HER4 組合物的這些異型二聚合作用引起顯著的受體二聚物之酪胺酸激酶活性的刺激作用，即使其中一種受體（HER3）無酵素活性。已證明也由於在各種細胞型式中單獨的受體過度表現會使 HER2 之激酶活性活化。受體同型二聚物及異型二聚物之活化作用會引起在受體上及其它細胞內蛋白質上的酪蛋白殘基之磷酸化作用。接著係細胞內訊號途徑之活化作用，如那些涉及與蛋白質激酶（MAP 激酶）及磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3 激酶）有關連的微管途徑。已證明這些途徑的活化作用會造成細胞增生作用及抑制細胞凋零作用。已證明 HER 激酶訊號

(3)

的抑制作用會抑制細胞增生作用及存活。

EGF 受體的去調節作用在以多囊性腎疾病所述之疾病中畸變生長的上皮囊腫中扮演一個角色 [Du, J., Wilson, P. D., Amer. J. Physiol., 269 (2 Pt 1) , 487 (1995) ; Nauta, J., 等人之 Pdeiatric Research, 37 (6) , 755 (1995) ; Gattone, V. H. 等人之 Developmental Biology, 169 (2) , 504 (1995) ; Wilson, P. D. 等人之 Eur. J. Cell Biol., 61 (1) , 131, (1993)] 。本發明抑制 EGF 受體之催化機能的化合物因此有用於治療該疾病。

以細胞素活化之蛋白質激酶 (MAPK) 途徑係在生長因子至細胞核的細胞訊號轉導鏈中主要的途徑。該途徑涉及兩等級的激酶：MAP 激酶激酶 (MAPKK) 及其基質 MAP (以細胞素活化之蛋白質) 激酶 (MAPK) 。在 MAP 激酶家族中有不同的同型體 [參閱 Seger, R.; Krebs, E. G. FASEB, 9, 726, (1995)] 。本發明的化合物可以抑制一或兩種這些激酶：MEK、MAP 激酶激酶及其基質 ERK，MAP 激酶的作用。頃發現 ERK (以細胞外調節之激酶) (p42 MAPK) 係細胞增生及分化的基本激酶。頃發現 MEK 或 ERK 的過度表現及/或過度活化與各種人類癌症有關連 [例如，Sivaraman, V. S. 等人之 C. C. J. Clin. Invest., 99, 1478 (1997)] 。已證實以 MEK 抑制作用避免 ERK 的活化作用及在細胞中後續的 ERK 基質活化作用，引起抑制細胞生長刺激作用及 ras-轉變細胞的顯型反轉 [Dudley, D. T. 等人之 Proc. Nat. Acad. Sci., 92,

(4)

7686 (1995)] 。

激酶的 raf 家族成員使絲胺酸殘基在 MEK 上磷酸化。已知 raf 家族有三種絲胺酸/蘇胺酸激酶成員 a-raf、b-raf 及 c-raf。雖然在 raf 基因中的突變係在人類癌症中罕有的，但是以在各種廣泛的人類腫瘤中突變的 ras 致癌基因活化 c-raf。因此，以抑制 c-raf 之激酶活性可以提供一種避免以 ras 介入之腫瘤生長的方式 [Campbell, S. L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)] 。

細胞質蛋白質酪胺酸激酶之 Src-家族係由至少 8 種參與各種訊號途徑的成員所組成的 (Src、Fyn、Lyn、Yes、Lck、Fgr、Hck 及 Blk) [Schwartzberg, P. L., *Oncogene*, 17, 1463 (1998)] 。該酪胺酸激酶的顯型成員係 p60^{Src} (Src) 。Src 涉入許多細胞型式的增生及移動反應。在有限的研究中，已證明在乳房、直腸 (~90%) 、胰臟 (>90%) 及肝臟 (>90%) 腫瘤中的 Src 活性上升。明顯增加的 Src 活性也與轉移 (>90%) 及差的預後檢查有關連。反義 Src 信息阻礙在裸鼠中的直腸腫瘤生長 [Staley 等人之 *Cell Growth & Differentiation*, 8, 269 (1997)] ，故建議 Src 抑制劑應該會減緩腫瘤生長。除了其在細胞增生作用中的角色之外，Src 也在壓力反應途徑中起作用，包括缺氧反應。先前的研究已證明表現反義 Src 信息之直腸腫瘤細胞基因工程在裸鼠模式中形成證實血管生成減少的腫瘤 [Ellis 等人之 *J. Biol. Chem.*, 273, 1052 (1998)] ，故建議 Src 抑制劑可以抗血管生成與

(5)

抗增生性。

除了其在癌症中的角色之外，Src 也顯現在骨質疏鬆症中扮演的角色。頃發現有 src 產生缺陷的老鼠基因工程出現骨質疏鬆症，無法吸收骨質 [Soriano, P., Cell, 64, 693 (1991) ; Boyce, B. F., J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)]。該缺陷係以缺少破骨細胞為特徵。因為破骨細胞正常係表現高的 Src 值，Src 激酶活性的抑制作用可以有用於治療骨質疏鬆症 [Missbach, M., Bone, 24, 437 (1999)]。

除了 EGFr 之外，有許多其它的 RTKs，包括 FGFr，纖維母細胞生長因子（FGF）之受體、也稱為 KDR 之 flk-1 及 flt-1，血管內皮生長因子（VEGF）之受體；及 PDGFr，血小板衍化生長因子（PDGF）之受體。新血管的形成（已知的血管生成過程）係腫瘤生長的本質。兩種天然的血管生成抑制劑（血管阻斷素及內皮細胞抑制素）明顯抑制各種固體腫瘤的生長 [O'Reilly, M. S., Cell, 79, 315 (1994) ; O'Reilly, M. S., Nature Medicine, 2, 689 (1996) ; O'Reilly, M. S., Cell, 88, 277 (1997)]。因為已知 FGF 及 VEGF 會刺激血管生成，故彼等受體的激酶活性抑制作用應該阻斷這些生長因子之血管生成效應。此外，受體酪氨酸激酶 tie-1 及 tie2 也在血管生成中扮演一個角色 [Sato, T. N., Nature, 376, 70 (1995)]。抑制 FGFr、flk-1、flt-1、tie-1 或 tie-2 之化合物可以彼等在血管生成作用上的效應抑制腫瘤生長。

(6)

PDGF 係平滑肌細胞 (SMCs) 的潛效性生長因子及化學吸引劑，並在血管整形術之後的冠狀動脈再狹窄部份係由於反應 PDGF 值增加的 SMCs 增生作用。因此，抑制 PDGFr 之激酶活性的化合物可以有用於再狹窄症的治療。此外，因為 PDGF 及 PDGFr 在許多人類型式中過度表現，故能夠抑制 PDGFr 活性之小細胞具有作為抗癌症治療法的潛效性用途 [Nister, M., J. Biol. Chem., 266, 16755 (1991) ; Strawn, L. M., J. Biol. Chem. 269. 21215 (1994)] 。

此外，大量的細胞激素參與發炎性反應，包括 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 。細胞激素 (IL-1 及 TNF- α) 的過度產生與各種廣泛的疾病有牽連，尤其包括發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、內毒性休克、骨質疏鬆症、阿茲海默氏病及充血性心力衰竭 [Henry 等人之 Drugs Fut., 24:1345-1354 (1999) ; Salituro 等人之 Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999)]。以人類病患的證據顯示細胞激素的蛋白質拮抗劑有效治療慢性發炎疾病，如對 TNF- α 之單克隆抗體 (恩博 (Enbrel)) [Rankin 等人之 Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)] 及可溶性 TNF- α 受體-Fr 融合蛋白質 (依他西脫 (etanercept)) [Moreland 等人之 Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999)]。

TNF- α 之生物合成作用發生在許多反應內刺激物之細胞型式中，如促細胞分裂劑、感染性有機體或創傷。重

(7)

要的 $\text{TNF-}\alpha$ 生產介入劑係以促細胞分裂劑活化之蛋白質 (MAP) 激酶，及特別係 p38 激酶。將這些激酶活化，以反應各種壓力刺激物，包括 (但不限於此) 初炎性細胞激素、內毒素、紫外線及滲透壓休克。p38 活化作用需要以在 p38 同工酶之 Thr-Gly-Tyr 基元特性之內的蘇胺酸及酪胺酸上的上游 MAP 激酶激酶 (MKK3 及 MKK6) 的雙磷酸化作用。

有 4 種已知的 p38 同工酶，即 p38- α 、p38 β 、p38 γ 及 p38 δ 。 α 及 β 同工酶表現在發炎性細胞中，並且係 $\text{TNF-}\alpha$ 生產作用的關鍵性介入劑。以抑制在細胞中的 p38 α 及 β 酵素引起減低 $\text{TNF-}\alpha$ 表現值。也以 p38 α 及 β 抑制劑投予具有發炎性疾病的動物證實這些抑制劑會有效治療那些疾病。因此，p38 酵素在以 IL-1 及 $\text{TNF-}\alpha$ 介入之發炎性過程中扮演重要的角色。在以下發表的國際專利申請案中揭示據報抑制 p38 激酶及細胞激素之化合物，如用於治療發炎性疾病之 IL-1 及 $\text{TNF-}\alpha$ ：

WO 00/12497 (作為 p38 激酶抑制劑之喹噁啉衍生物)、
WO 00/56738 (具有相同目的之吡啶及嘧啶衍生物)、
WO 00/12497 (介於 p38 抑制劑之間的討論及關係) 及
WO 00/12074 (作為 p38 抑制劑有用的六氫吡嘧及六氫吡啶化合物)。

總言之，在惡性細胞中時常喪失正常以激酶酵素排列致力於緊密的訊號傳導調節作用。因此，非常希望以調節這些激酶的化合物治療與畸變的細胞增生性有關連的疾病

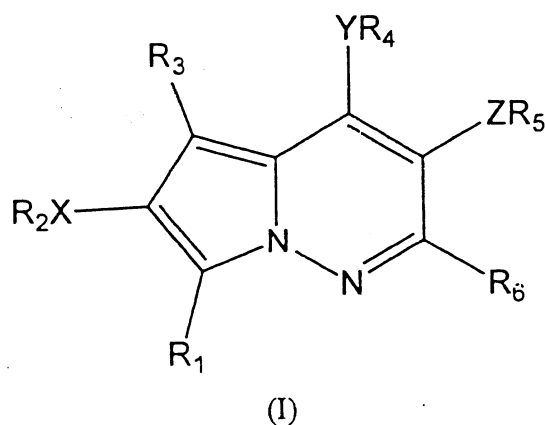
(8)

。而且，非常希望以調節與發炎性反應有關連的細胞激素之化合物治療發炎性病徵。

【發明內容】

本發明有利於提供用於治療增生性病徵之化合物及方法，包括癌症及發炎性疾病。該方法包含投予有效治療劑量之以下式 I 之激酶抑制劑或其鹽、媒合物、前體藥物或立體異構物及視需要至少一種添加治療劑。治療係以投予需要其之哺乳類物種較佳，以投予人類更佳。

更特定言之，本發明係提供式 I 化合物：



包括其對映異構物、非對映異構物、在醫藥上可接受之鹽類、前體藥物及媒合物，其中：

R_1 係選自 H、羥基、烷基、芳烷基、鹵素、 OR_1' 、 $OC(O)R_1'$ 、 $OC(O)OR_1'$ 、 $OC(O)NR_1'R_1''$ 、 $OS(O)_2R_1''$ 及 $OS(O)_2NR_1'R_1''$ ；其中 R_1' 及 R_1'' 係各自獨立選自 H、烷基、芳基、芳烷基、雜環基及環烷基； R_1' 及 R_1'' 也可以一起形成環烷基、芳基及雜環系基的其中之一； R_1'' 係選自烷基、芳基、芳烷基、雜環基及環烷基

(9)

;

R_2 係選自 H、烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、
 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、
 $R_1'''O(O)_2S$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1'''(O)_nS$ ，其中 n
 係整數 1 或 2；

R_1 及 R_2 可以一起形成環烷基、芳基或及雜環系基；

X 係選自價鍵、O、S 及 NR_2' ；及 R_2' 係選自 H、烷基、芳烷基、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $SO_2NR_1'R_1''$ 、
 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1''' ；其但書係在 X 係 S 時，則 R_2
 係選自 H、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；

R_3 係選自 H、羥基、烷基、環烷基、雜環、芳基、芳
 烷基、醯基、烷氧羰基、羧醯胺基、鹵素、胺、經取代之
 胺、 OR_3' 、 CH_2OR_3' 、 $CH_2NR_3'R_3''$ 、 CH_2SR_3' 、
 $OC(O)R_3'$ 、 $OC(O)OR_3''$ 、 $OC(O)NR_3'R_3''$ 、
 $OS(O)_2R_3'$ 及 $OS(O)_2NR_3'R_3''$ ；其中 R_3' 及 R_3'' 係各自
 獨立選自 H、烷基、芳烷基、雜環、環烷基及芳基； R_3'
 及 R_3'' 也可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基；當 R_3
 係烷氧羰基、醯基或羧醯胺基時，則可將這些基視需要以
 1 或 2 個取代基取代，該取代基係獨立選自 H、烷基、芳
 烷基、雜環、環烷基及芳基；該取代基也可以一起形成環
 烷基、芳基或雜環系基；

R_2 及 R_3 也可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基；

R_4 係選自烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、
 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、

(10)

$R_1' \text{---} O(O)_2S$ 、 $R_1' R_1'' N(O)_2S$ 及 $R_1' \text{---} (O)_nS$ ，其中 n 係整數 1 或 2；

Y 係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_4' ；及 R_4' 係選自 H 、烷基、芳烷基、雜環、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $S(O_2)NR_1'R_1''$ 、 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1 ；其但書係在 Y 係 S 時，則 R_4 係選自烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；在 Y 係 NR_4' 時，則 R_4' 可與 R_3 一起形成雜環系統；

R_5 係選自 H 、鹵素、氰基、烷基、環烷基、雜環、芳基、芳烷基、醯基、經取代之伸烷基、 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、 $R_1' \text{---} O(O)_2S$ 、 $R_1' R_1'' N(O)_2S$ 及 $R_1' \text{---} (O)_nS$ ，其中 n 係整數 1 或 2；

Z 係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_5' ；及 R_5' 係選自 H 、烷基、芳烷基及雜環；其但書係在 Z 係價鍵時，則 R_5 係選自 H 、鹵素、經取代之伸烷基及氰基，及進一步的但書係在 Z 係 S 時，則 R_5 係選自 H 、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；及

R_6 係選自 H 、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環、醯基、烷氧羰基及羧醯胺基，將該烷氧羰基、醯基及羧醯胺基視需要以 1 或 2 個取代基取代，其每一個係獨立選自 H 、烷基、芳烷基及雜環。

進一步提供含有以上式 I 化合物或其鹽、媒合物或立體異構物及至少一種在醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。醫藥組成物也可視需要包含至少一種添加治療劑。

(11)

也提供治療在需要其之病患中的增生性或炎性疾病之方法，其係藉由以上式 I 化合物或其鹽、媒合物或立體異構物及視需要至少一種添加治療劑投藥。

詳細說明

定義

以下的定義適用於在整個說明書中所使用的術語，除非在特殊的實例中有其它另外的限制。

除非有其它另外的指示，如本文以單獨或組合型式（例如，芳烷基或鹵烷基）所使用的”低碳烷基”、”烷基（alkyl）”或”烷基（alk）”術語包括直鏈及支鏈兩種烴，在常態鏈中的烷基（alkyl）或烷基（alk）實例中以包括 1 至 12 個碳較佳，以及在低碳烷基實例中以包括 1 至個碳原子較佳。烷基實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、特丁基或異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲戊基、辛基、2,2,4-三甲戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基及類似物。可將每一個烷基視需要以 1 至 4 個取代基取代，其可以包括烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、鹵基、雜環基、羥基、氰基、硝基、胺基、單烷胺基、二烷胺基、羥胺基、磺酸酯、磺醯胺、氰胍基、氧基、烷氧羰基、羧醯胺基、 SO_n （其中 n 係 0、1 或 2）及 / 或 醯基。

除非有其它另外的指示，如本文以單獨或組合型式所使用的”環烷基”術語包括形成的環的飽和環系烴基或部份

(12)

不飽和（包括 1 或 2 個雙鍵）環系烴基，其包括至少 1 個環及總共 3 至 7 個碳，以 3 至 6 個碳較佳。環烷基實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及類似物。可將環烷基視需要以與就烷基所述的相同方式取代。

如本文以單獨或組合型式（例如，芳氧基）所使用的”芳基”術語表示在環部位中包括 6 至 10 個碳之單環或雙環系芳族烴基，如苯基、茛基、茛滿基或萘基（包括 1-萘基及 2-萘基）及類似物。可將芳基視需要經由適當的碳原子以 1、2 或 3 個選自氫、鹵基、烷基、環烷基、芳烷基、雜環基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、羥基、胺基、硝基、氰基、烷氧羰基、醯基、羥胺基、磺酸酯、磺醯胺、氰胍基、 SO_n （其中 n 係 0、1 或 2）、羧醯胺基、或經單取代之胺基、或經二取代之胺基（其中胺基取代基係獨立為烷基、芳烷基、芳基、醯基或烷氧羰基）之基取代。

如本文所使用的”芳烷基”術語表示經由烷基部份直接鍵結之如以上定義之芳基，如例如苯甲基。可將芳烷基視需要以本文就芳基或烷基取代基所述的任何基取代。

除非有其它另外的指示，如本文以其本身或組合型式所使用的”低碳烯基”或”烯基”術語表示 2 至 12 個碳之直鏈及支鏈基，以 2 至 5 個碳較佳，其在常態的鏈中包括 1 至 6 個雙鍵，如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、

(13)

2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基及類似物，可將其視需要以與就烷基所述的相同方式取代。

除非有其它另外的指示，如本文以其本身或組合型式所使用的”低碳炔基”或”炔基”術語表示具有 2 至 12 個碳之直鏈及支鏈基，以 2 至 8 個碳較佳，其在常態的鏈中包括 1 個參鏈，如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基及類似物，可將其視需要以與就烷基所述的相同方式取代。

可將任何烷基、烯基、炔基或芳烷基的常態碳鏈視需要以一或多個雜原子間斷。

如本文所使用的”醯基”術語表示式 $C(O)R$ 基，其中 R 代表氫原子、烷基、芳基、雜環或芳烷基。

如本文所使用的”烷氧羰基”術語表示式 $C(O)OR$ 基，其中 R 代表氫原子、烷基、芳基、雜環或芳烷基。

如本文所使用的”羧醯胺基”術語表示式 $C(O)NR_2$ 基，其中可以相同或不相同的 R 代表氫原子、烷基、芳基、雜環或芳烷基。另一選擇係當兩個 R 與氮原子在一起時，則其可以形成雜環基。

如本文所使用的”雜環基”、”雜環系”及”雜環”術語表示視需要經取代之芳族或非芳族環系基，其係例如 4 至 7 員單環系、7 至 11 員雙環系或 10 至 15 員三環系環系統

(14)

，其具有至少 1 個在至少 1 個含碳原子之環中的雜原子。每一個含雜原子之雜環系基的環可以具有 1、2、3 或 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子，其中也可將氮及硫雜原子視需要氧化，並也可將氮雜原子視需要四級化。可將雜環系基附著在任何雜原子或碳原子上。

適合的單環雜環系基之實例包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、噁環丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻嗪基、噁二唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-氧基六氫吡嗪基、2-氧基六氫吡啶基、2-氧基吡咯烷基、2-噁氮呋基、氮呋基、4-六氫吡啶酮基、吡啶基、N-氧基吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、嗎啉基、硫雜嗎啉基、硫雜嗎啉基亞砷、四氫硫代吡喃基砷、硫雜嗎啉基砷、1,3-二氧戊環基和四氫-1,1-二氧噻嗪基、二氧雜環己烷基、異噻唑烷基、硫雜環丁烷基、硫雜丙環基、三嗪基、三唑基及類似物。

適合的雙環雜環系基之實例包括吲哚基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、苯並噻嗪基、奎寧環基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、吲哚基、苯並呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹噁啉基、吲唑基、吡咯並吡啶基、呋喃吡啶基（如呋喃基〔2,3-c〕吡啶基、呋喃基〔3,1-b〕吡啶

(15)

基或呋喃基〔2,3-b〕吡啶基）、二氫異吲哚基、二氫喹噁啉基（如3,4-二氫-4-氧基喹噁啉基）、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並二呋基、苯並呋喃基、苯並硫代吡喃基、苯並三唑基、苯並吡唑基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並硫代吡喃基、二氫苯並硫代吡喃基砜、二氫苯並吡喃基、吲哚滿基、異色滿基、異吲哚滿基、萘吡啶基、酞呋基、六氫吡啶酮基、嘌呤基、吡啶並吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、噻吩並呋喃基、噻吩並吡啶基、噻吩並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並噻二唑基及類似物。

在較佳的具體實施例中，在雜環中至少其中一個雜原子係氮原子。

適合於雜環系基之取代基的實例包括一或多個如上述之烷基或一或多個如上述烷基或芳基取代基之基。芳基及較小的雜環也適合，如環氧化物及氮丙啶。

如本文所使用的“雜原子”術語應該包括氧、硫及氮，其中也可將氮及硫雜原子視需要氧化，並也可將氮雜原子視需要四級化。

如本文以單獨或另一基的一部份所使用的“鹵素”或“鹵基”術語表示氟、氯、溴及碘。

如本文在“視需要取代之低碳烷基”、“視需要經取代之芳基”或類似用語中所使用的“視需要取代”用語表示可以未經取代或以上述的取代基取代之烷基、芳基及其它基。在將本文所述的部份視需要以一個以上的取代基取代時

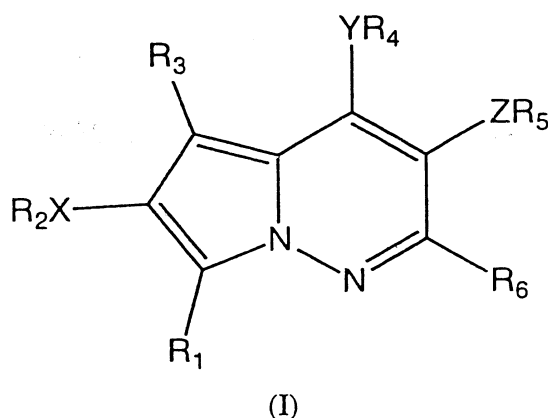
(16)

，則希望各個多數的取代係獨立選自上述的取代基。

如本文所使用的”約”術語代表量、尺寸、調配物、參數及其它的數量和特性不是或不必要是絲毫不差的，但是可以是若必要的近似的及/或較大或較小，反映容許度、轉換因數、捨入、測量誤差及類似因數和那些熟悉本技藝的人已知的其它因數。通常量、尺寸、調配物、參數及其它的數量和特性係”大約的”或”近似的”，不論是否以這樣的方式特別表示。

本發明的化合物

根據本發明，其係提供具有以下式 I 之化合物



在式 I 化合物中， R_1 係選自 H、羥基、烷基、芳烷基、鹵素、 OR_1' 、 $OC(O)R_1'$ 、 $OC(O)OR_1'$ 、 $OC(O)NR_1'R_1''$ 、 $OS(O)_2R_1'$ 及 $OS(O)_2R_1'R_1''$ 。 R_1' 及 R_1'' 基係各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、雜環基或環烷基，或者也可以一起形成環烷基、芳基及雜環系基，可將其任何一個視需要取代。 R_1' 係 H、烷基、芳基、芳烷基、雜環基或環烷基。

R_2 係選自 H、烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、

(17)

$R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、
 $R_1'''O(O)_2S$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1'''(O)_nS$ ，其中 n
 係整數 1 或 2；

R_1 及 R_2 可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基，可將其任何一個視需要取代。

X 基係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_2' ；及 R_2' 係 H 、烷基或芳烷基、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $SO_2NR_1'R_1''$ 、
 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1''' ；其但書係在 X 係 S 時，則 R_2
 只可以選自 H 、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；

R_3 係選自 H 、羥基、烷基、環烷基、雜環、芳基、芳
 烷基、醯基、烷氧羰基、羧醯胺基、鹵素、胺、經取代之
 胺、 OR_3' 、 CH_2OR_3' 、 $CH_2NR_3'R_3''$ 、 CH_2SR_3' 、
 $OC(O)R_3'$ 、 $OC(O)OR_3''$ 、 $OC(O)NR_3'R_3''$ 、
 $OS(O)_2R_3'$ 及 $OS(O)_2NR_3'R_3''$ 。 R_3' 及 R_3'' 係各自獨立
 為 H 、烷基、芳烷基、雜環、環烷基或芳基。 R_3' 及 R_3'' 也
 可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基，可將其任何一個
 視需要取代。

當 R_3 係烷氧羰基、醯基或羧醯胺基時，則可將這些
 基視需要以 1 或 2 個取代基取代，其每一個係獨立為 H 、
 烷基、芳烷基、雜環、環烷基或芳基；該取代基可以一起
 形成環烷基、芳基或雜環系基，可將其任何一個視需要取
 代。

R_2 及 R_3 基也可以一起形成環烷基、芳基或及雜環系
 基，可將其任何一個視需要取代。

(18)

R_4 基係選自烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、
 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、
 $R_1'""O(O)_2S$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1'""(O)_nS$ ，其中 n
 係整數 1 或 2。

Y 係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_4' ；及 R_4' 係選自 H 、烷基、芳烷基、雜環、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、
 $S(O_2)NR_1'R_1''$ 、 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1 。其限制係在
 Y 係 S 時，則 R_4 只可以選自烷基、環烷基、芳基、雜環
 及芳烷基。

此外，在 Y 係一級或二級胺時，則可其與 R_3 一起形成雜環系環系統，可將其視需要取代。

R_5 係選自 H 、鹵素、氰基、烷基、環烷基、雜環、芳基、芳烷基、醯基、經取代之伸烷基、 $R_1'OC(O)$ 、
 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、 $R_1'""O(O)_2S$ 、
 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1'""(O)_nS$ ，其中 n 係整數 1 或 2。

Z 係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_5' ，其條件係在 Z 係價鍵時，則 R_5 只可以選自 H 、鹵素、經取代之伸烷基或氰基，並在 Z 係 S 時，則 R_5 只可以選自 H 、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基。 R_5' 基係 H 、烷基、芳烷基或雜環。

最後 R_6 係選自 H 、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環、醯基、烷氧羰基及羧醯胺基。將該烷氧羰基、醯基及羧醯胺基視需要以 1 或 2 個取代基取代，其每一個係獨立選自 H 、烷基、芳烷基或雜環。

(19)

本發明也包括式 I 化合物之鹽、媒合物及立體異構物、對映異構物和非對映異構物。

本發明涵蓋式 I 化合物所有的立體異構物，或以摻合物形式或以純或幾乎純形式。式 I 化合物可在任何其非芳族碳或氮原子上（包括在任何其取代基中的那些碳原子）具有不對稱中心。因此，式 I 化合物可以對映異構物或非對映異構物型式或其混合物存在。製備法可以利用外消旋物、對映異構物或非對映異構物作為原料。在製備非對映異構產物或對映異構產物時，可將彼等以慣例的方法分開，例如，色層分離法或分餾結晶作用。

本發明較佳的化合物係其中 Z 係價鍵及 R₅ 係氰基之式 I 化合物。

在一些較佳的具體實施例中，R₃ 係烷基、芳基或雜芳基，以甲基較佳。

在一些較佳的具體實施例中，Y 係 N。在還有更多的具體實施例中，X 係價鍵、O 或 NR₂'。R₂' 係以 R₁'C(O) 或 -C(O)NR₁'R₂' 或 -C(O)OR₁' 較佳。

根據本發明的一些具體實施例，R₁' 及 R₁'' 係獨立為烷基、環烷基或雜環烷基。

其它較佳的化合物係其中 R₄ 係苯氧基苯胺之式 I 化合物。以其中 Y 係 NR₄'（其中 R₄' 係如以上之定義）或其中 Y 係 O 及 R₄' 係芳基或雜芳基之式 I 化合物也較佳。

本發明其它較佳的化合物係其中 Z 係價鍵、R₅ 係氰基及 R₃ 係甲基之式 I 化合物。這些化合物以具有一或多

(20)

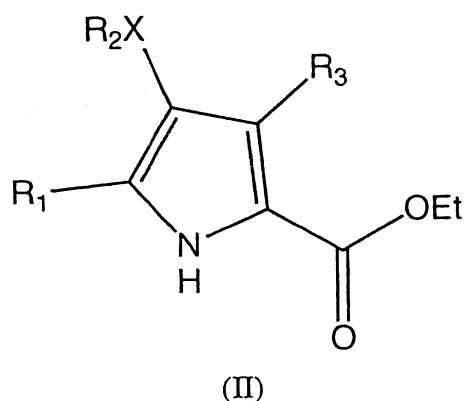
個以下的取代基較佳：Y 係 N； R_1' 及 R_1'' 係獨立為烷基、環烷基或雜環烷基； R_4 係烷基、芳基或雜芳基；X 係價鍵、O 或 NR_2' ；及 R_2 係 $R_1'C(O)$ 、 $-C(O)NR_1'R_2'$ 或 $-C(O)OR_1'$ 。

另外較佳的式 I 化合物包括那些其中 Z 係價鍵， R_5 係氰基，Y 係 NR_4' （其中 R_4' 係如以上之定義）及 R_4 係具有一或多個取代之苯基或雜芳基。

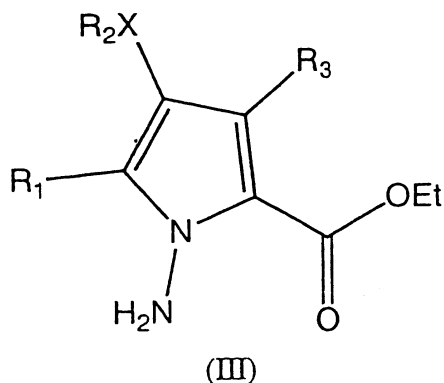
在以下的實例中例證更多較佳的化合物。

化合物之製備法

式 I 化合物的製備通常可藉由以式 II 之吡咯：



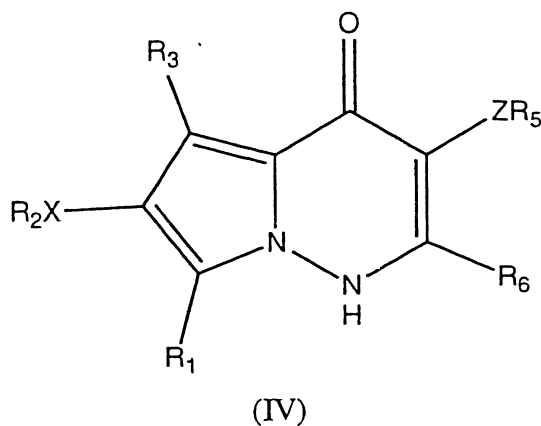
（其中 X、 R_1 、 R_2 和 R_3 係如先前之定義）與胺基化試劑在鹼的存在下反應，以產生式 III 之胺基化吡咯：



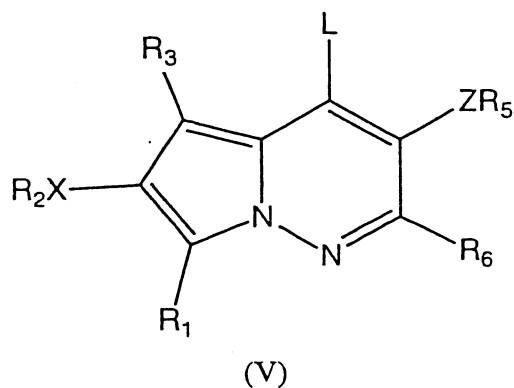
（其中 X、 R_1 、 R_2 和 R_3 係如先前之定義）。

(21)

將式 III 化合物與式 $R_6C(O)CH_2ZR_5$ 之羰基或式 $(RO)_2CR_6CH_2ZR_5$ 之縮醛（其中 R 係烷基，及 Z、 R_5 和 R_6 係如先前之定義）在環閉合條件下反應，以產生式 IV 化合物



可將 4-氧基吡咯並嗒 與提供離棄基之試劑（如 $POCl_3$ 或 $POCl_5$ ）反應，以產生式 V 化合物



其中 L 係離棄基。

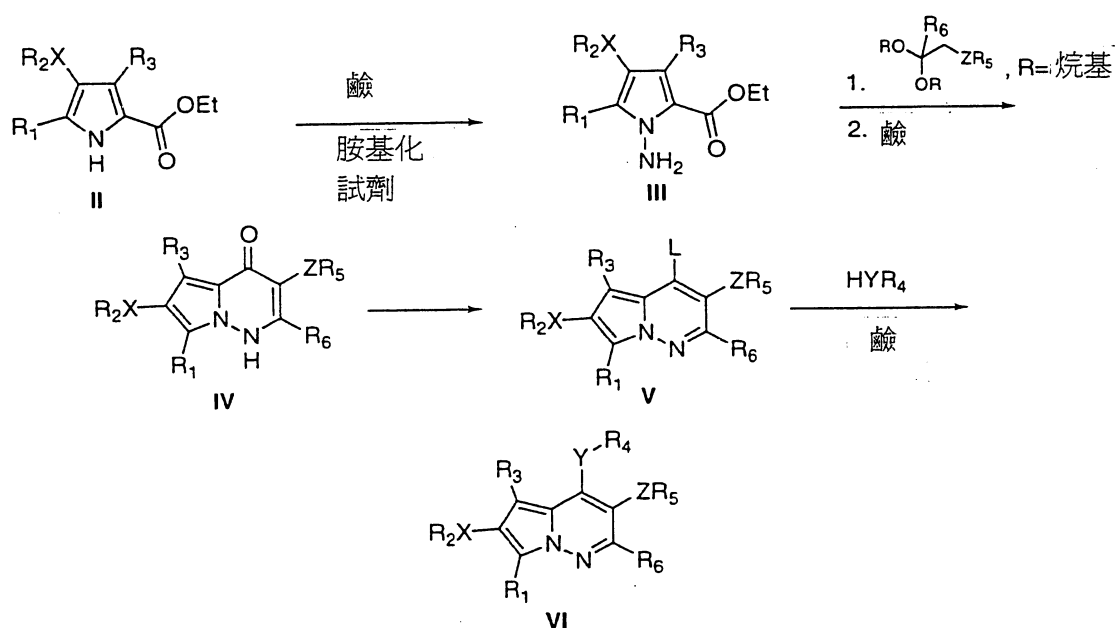
可將式 V 化合物與式 HYR_4 （其中 Y 和 R_4 係如先前之定義）反應，以產生以上的式 I 化合物。

可在以下的反應流程中所述之方法製備式 I 化合物。將適合於進行這些反應之試劑及步驟發表如下及實用的實例中。可以本技藝一般熟知的步驟進行在本文的流程中的

(22)

保護作用及去保護作用（參閱例如第三版的 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, (1999)）。在流程 A 至 D 中，X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 係如以上之定義，除非有其它另外的註明。變體 L 及 L' 代表離棄基。以底下的小字 "a" 或 "b" 命名的變體具有與其母體變體相同的範圍，但是其係獨立選擇的。例如，R_{2a}、R_{2a'} 及 R_{2a''} 分別與 R₂、R_{2'} 及 R_{2''} 具有共同擴及的意義，但沒有必要相同。

流程 A



以專利合作條款（PCT）發表案第 WO 00/71129 號、待審之美國（US）專利申請序案第 US09/573829 號、待審之 PCT 申請序案第 US01/49982 號及待審之 US 專利申請序案第 US10/036293 號所述之方法可以獲得式 II 之吡咯（將所有以其全文併入本文以供參考）。

以鹼在適合的反應介質中處理式 II 之吡咯，接著加

(23)

入胺基化試劑，以產生式 III 之胺基吡咯。適合的鹼包括氫化鈉 (NaH)、n-BuLi、t-BuLi、NaOH、二異丙基醯胺鋰 (LDA) 及六甲基二矽疊氮鋰 (LiHMDS)。適合的反應介質包括四氫呋喃 (THF)、CH₂Cl₂、二甲基甲醯胺 (DMF)、CH₃CN 及甲苯。適合的胺基化試劑包括 2,4-二硝基胺基酚、NH₂OSO₃H 及 ClNH₂。胺基化試劑係以 ClNH₂ 或 2,4-二硝基胺基酚較佳。鹼係以 NaH 或 LDA 及反應介質係以 DMF 或 THF 較佳。鹼係以 NaH，反應介質係以 DMF 及胺基化試劑係以 2,4-二硝基胺基酚更佳。

將式 III 化合物與縮醛濃縮，接著以鹼在適合的反應介質中誘發環化作用，以提供式 IV 之吡咯並嗒吡。適合的鹼包括 NaOH、LDA、二異丙基乙胺 (DIPEA)、1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 及 K₂CO₃。適合的反應介質包括 THF、CH₂Cl₂、DMF 及甲苯。鹼係以 DBU、DIPEA 或 LDA 及反應介質係以甲苯或 DMF 較佳。鹼係以 DBU 或 DIPEA 及反應介質係以甲苯更佳。另一選擇係由以下的流程 H、J 及 K 之反應可以獲得式 IV 化合物。

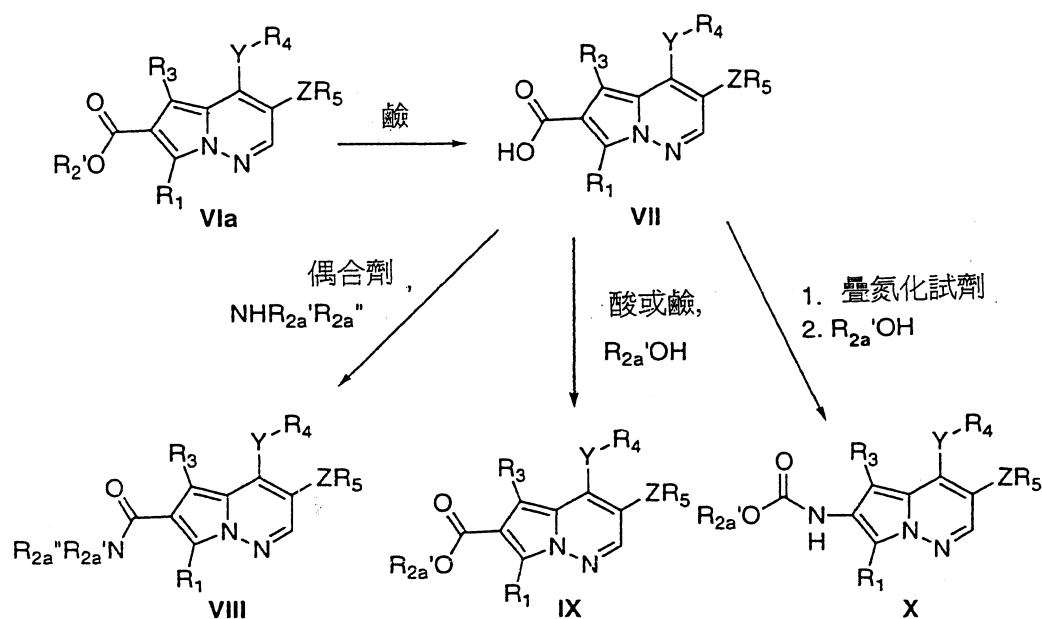
接著使用適合的鹵化劑 (如 SOCl₂、POCl₃ 或 POCl₅) 可以完成在式 IV 化合物之位置 4 上的氧基成為在式 V 化合物中的離棄基 L 之轉化作用。試劑係以 POCl₃ 較佳。

接著以式 HY-R₄ 之試劑在鹼的存在下及在反應介質中處理式 V 化合物，以提供式 VI 化合物，其係其中 R₆ 係 H 之式 I 化合物。適合的鹼包括 NaH、Et₃N、DIPEA、

(24)

K_2CO_3 或 Na_2CO_3 及適合的反應介質包括 THF、DMF、 CH_2Cl_2 或 CH_3CN 。鹼係以 NaH 、 Et_3N 或 K_2CO_3 及溶劑係以 CH_3CN 或 DMF 較佳。鹼係以三乙胺及反應介質係以乙腈更佳。

流程 B



可將式 VIa 化合物 (其係其中 X 係價鍵, R_2 代表 CO_2R_2' , ZR_5 代表 CN 及 R_6 代表氫之式 VI 化合物) 以鹼皂化, 以製備如以上流程 B 所示之式 VII 之羧酸。適合的鹼係 $NaOH$ 、 KOH 、 $LiOH$ 及 $Ba(OH)_2$ 。鹼係以鹼金屬氫氧化物較佳。鹼係以 $NaOH$ 更佳。

經由以偶合劑及式 $NH_2R_{2a}'R_{2a}''$ 之胺在反應介質中處理式 VII 化合物, 可以製備式 VIII 化合物 (其係其中 R_2X 係 $R_{2a}'R_{2a}''NC(O)$, ZR_5 代表 CN 及 R_6 代表氫之式 VI 化合物)。適合的偶合劑包括 PyBOP [苯並三唑 - 1 - 氧基三吡咯烷基 - 六氟磷酸磷]、BOP [苯並三唑 - 1 -

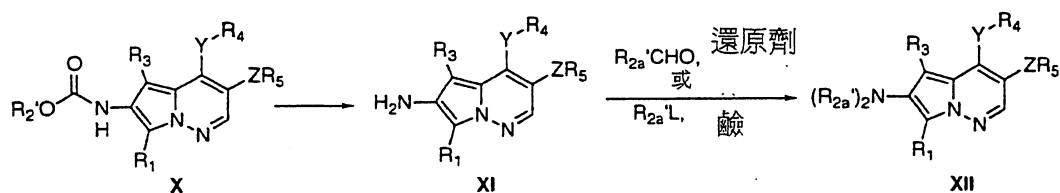
(25)

氧基參(二甲基胺基)六氟磷酸鎂]、CDI(N,N'-羰基二咪唑)、DCC(N,N'-二環己基碳化二醯亞胺)、HBTU[O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四乙基鎂六氟磷酸鹽]、HOAt(1-羥基-7-氮雜苯並三唑)和HOBt(1-羥基苯並三唑)及EDC[1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化醯亞胺]。偶合劑係以HOBt、PyBOP或EDC較佳。偶合劑係以HOBt或PyBOP更佳。

經由以酸或鹼及式 $R_{2a}'OH$ 之醇處理式VII化合物，可以製備式IX化合物(其係其中 XR_2 係 $R_{2a}'OC(O)$ ， ZR_5 代表CN及 R_6 代表氫之式VI化合物)。適合的酸包括HCl、 H_2SO_4 、TsOH、10-樟腦磺酸(CSA)及對-甲苯磺酸吡錠(PPTs)。酸係以氫氯酸更佳。

經由以 N_3 來源之疊氮化試劑處理式VII化合物，接著加入式 $R_{2a}'OH$ 之醇，可以製備式X化合物(其係其中 XR_2 係 $R_{2a}'OC(O)NR_{2a}''$ ， ZR_5 代表CN及 R_6 代表氫之式VI化合物)。適合的疊氮化試劑包括二苯基磷酸疊氮(DPPA)及 NaN_3 。該試劑係以DPPA較佳。

流程 C



如流程C所示，經由式X化合物(其中式X化合物之烷氧羰基部份具有作為可除去之保護基的功能)可以製

(26)

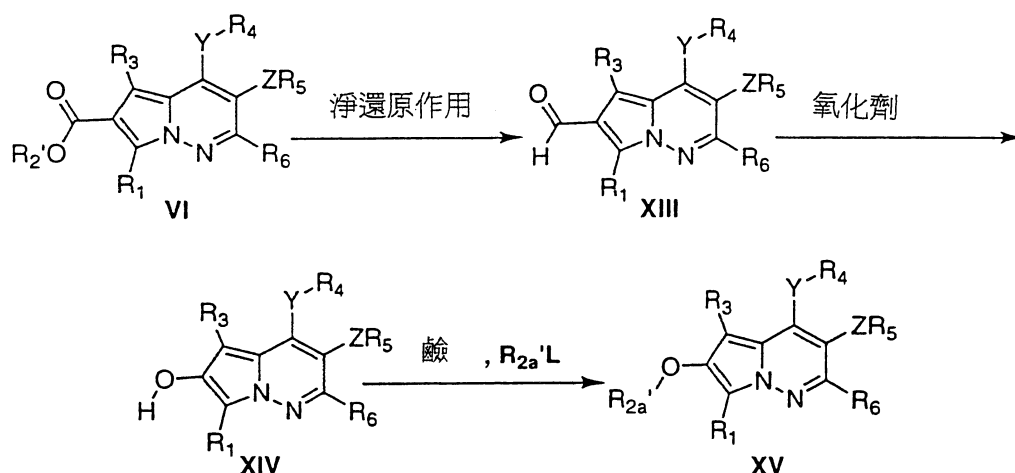
備式 XII 化合物（其係其中 XR_2 係 $\text{NH}(\text{R}_{2a'})_2$ 之式 I 化合物）。以除去式 X 化合物之烷氧羰基部份可以製備式 XI 中間化合物。烷氧羰基係以特丁氧基羰基（BOC）或苯甲氧基羰基（Cbz 或 Z）較佳。在以上的 Greene 及 Wuts 中揭示適合於除去這些及其它適合的保護基之條件。保護反應係以酸裂解或氫化反應較佳。

以式 XI 化合物之還原胺基化作用得到式 XII 化合物，其係使用在適合的反應介質中的式 $\text{R}_{2a'}\text{CHO}$ 之醛及還原劑。適合的還原劑包括 NaBH_4 、 LiBH_4 、氫化二異丁基鋁（DIBAL-H）、氫化鋁（LAH）及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。還原劑係以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或 NaBH_4 較佳。還原劑係以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 更佳。適合的反應介質包括 1,2-二氯乙烷、 CH_2Cl_2 、THF 及 CH_3CN 。較佳的反應介質包括 1,2-二氯乙烷及 CH_2Cl_2 ，並以在 1,2-二氯乙烷中進行還原作用更佳。

另一選擇係經由以鹼及式 $\text{R}_{2a'}\text{L}$ 之試劑處理式 XI 化合物可以完成式 XII 化合物之製備作用。適合的鹼包括 K_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Et_3N 、DIPEA、 Cs_2CO_3 、DBU 及吡啶。鹼以選自 K_2CO_3 、 NaHCO_3 及 Et_3N 較佳。鹼係以碳酸氫鈉更佳。

(27)

流程 D



經由流程 D 所示之方法可以製備式 XV 化合物。以式 VI 化合物（其中式 XR_2 係 $R_2'OC(O)$ ）之純還原作用提供式 XIII 化合物。適合進行純還原作用之方式包括以還原劑的反應或以較強的還原劑及較弱的氧化劑的連續反應。適合的還原劑通常係那些熟悉本技藝的人已知的試劑，並可在文獻中發現，如 *Advanced Organic Chemistry III ed., Part B: Reactions and Synthesis*, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Plenum Publishing Corp., NY (1993) 及 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5TH ed., Wiley-InterScience, John Wiley & Sons, Inc., NY (2000)（將兩者併入本文以供參考）。

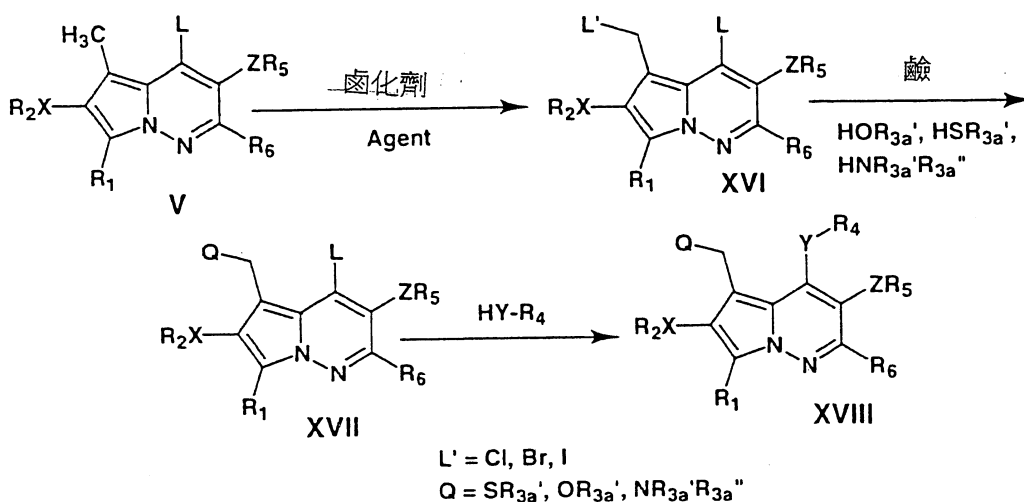
適合的氧化劑與還原劑之組合物包括氫化二異丁基鋁（DIBAL-H）與 MnO_2 。以組合還原劑（如 DIBAL-H、LAH、 $NaBH_4$ 或 $LiBH_4$ ）與氧化劑（如 MnO_2 、 SO_3 -吡啶、TEMPO（2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶氧基，自由基

(28)

)、Dess-Martin periodinane 或 TPAP (過鈳酸四丙基銨) 及 NMO (N-甲基嗎啉-N-氧化物) 之連續的還原及氧化作用完成純還原作用。先以 DIBAL-H 進行還原作用較佳, 以產生中間化合物, 接著將其以 MnO_2 氧化, 以產生式 XIII 化合物。

以氧化劑在適合的反應介質中的後續處理, 接著使用在適合的介質中的鹼及式 $\text{R}_{2a}'\text{L}$ 之試劑醚化, 以產生式 XV 化合物 (其係其中 XR_2 係 OR_{2a}' 之式 VI 化合物)。適合的氧化劑包括間-氯基過苯甲酸 (m-CPBA) 及 H_2O 。適合的鹼包括 NaH 、 Et_3N 、DIPEA 及 K_2CO_3 。適合的反應介質包括 THF、DMF、 CH_2Cl_2 及 CH_3CN 。氧化劑係以間-氯基過苯甲酸 (m-CPBA), 鹼係以 NaH 及反應介質係以四氫呋喃 (THF) 或 DMF 更佳。

流程 E



以鹵化劑處理可以完成式 V 化合物之 5-甲基的鹵化

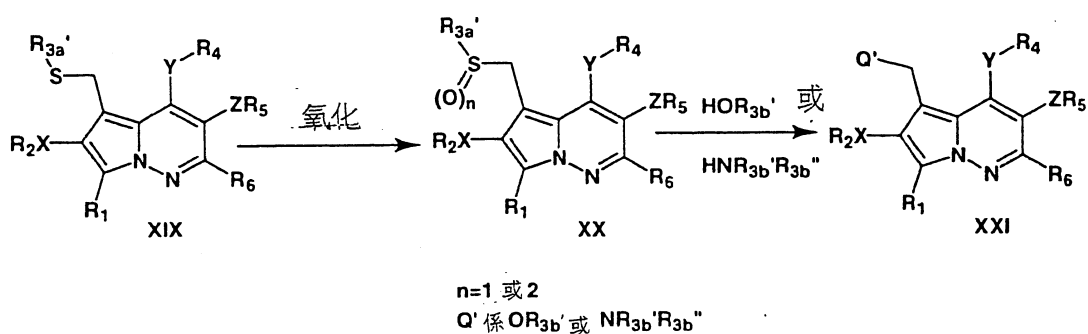
(29)

作用。適合的鹵化劑包括（但不限於此）氯化硫醯、N-碘基琥珀醯亞胺、N-溴基琥珀醯亞胺、N-氯基琥珀醯亞胺、草醯氯。較佳的鹵化劑係 N-溴基琥珀醯亞胺或氯化硫醯。可在惰性氣體中（如 N_2 ）及在觸媒的存在下進行鹵化作用，以產生式 XVI 之鹵化吡咯中間物。觸媒係以過氧化二苯甲醯或 2,2'-偶氮雙異丁腈或照射較佳。

以式 HSR_{3a}' 之硫醇、式 HOR_{3a}' 之醇中間物或式 $HNR_{3a}'R_{3a}''$ 之一級或二級胺在鹼的存在下處理式 XVI 之吡咯，以供應式 XVII 之吡咯。適合的鹼包括 $NaHCO_3$ 、二異丙基乙胺、DBU、 $KHCO_3$ 及三甲胺。鹼係以 $NaHCO_3$ 或三乙胺較佳。乙腈係一種適合於該反應之反應介質。

以式 HYR_4 之試劑在室溫下及在鹼的存在下處理式 XVII 之吡咯，以產生式 XVIII 化合物。鹼係 $KHCO_3$ 或三乙胺較佳。乙腈係一種適合於該反應之反應介質。以式 HYR_4 之試劑在沒有鹼的存在下加熱式 XVII 之吡咯，也供應式 XVIII 化合物。

流程 F

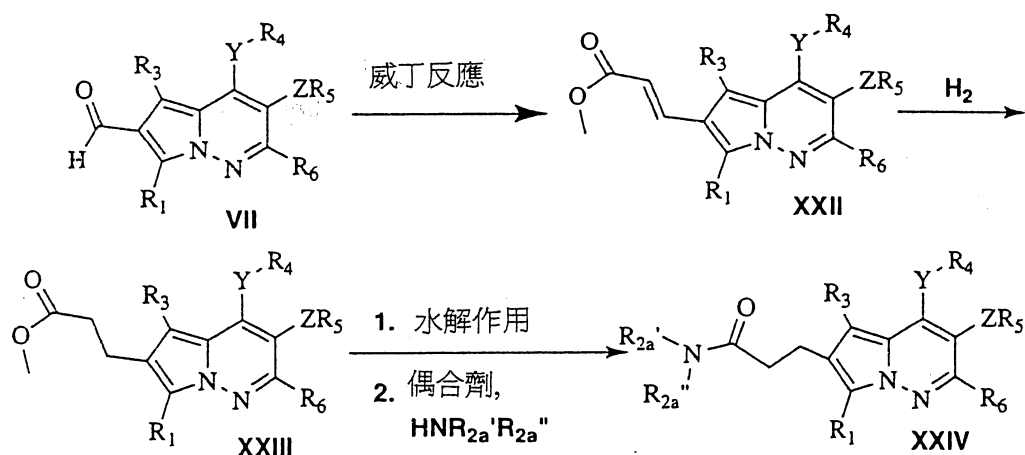


可將化合物 XIX（其係其中 R_3 係 $-CH_2SR_{3a}'$ 之式 VI

(30)

化合物) (也參閱以上的流程 A) 氧化成化合物 XX 之亞
 砷 (其中 $n=1$) 或化合物 XX 之砷 (其中 $n=2$)。適合的
 氧化劑包括間-氯基過苯甲酸 (MCPDA)、 $t\text{-Bu-OOH}$
 H_2O 、 NaIO_4 及二甲基二氧元。氧化劑係以 MCPDA 較
 佳。加入反應混合物中的氧化劑當量數將決定最終的硫原
 子之氧化態。可將式 XX 化合物 (其中 $n=1$ 或 2) 以過量
 的式 $\text{HOR}_{3b'}$ 之醇或式 $\text{HNR}_{3b'}\text{R}_{3b''}$ 之一級或二級胺加熱，
 以產生式 XXI 化合物。

流程 G



以來自流程 B 之式 VII 化合物與磷酸鹽在鹼的存在下
 進行威丁 (Wittig) 反應，以供應式 XXII 化合物。可以
 使用那些熟悉本技藝的人已知適合的磷酸鹽。磷酸鹽係以
 二乙基磷酸醋酸甲酯較佳。二氯乙烷及類似物係適合於威
 丁反應之有機反應介質。適合的鹼包括 KH 、 K_2CO_3 、 N-
 丁基鋰、第二丁基鋰、特丁基鋰、 NaH ，以 NaH 較佳。

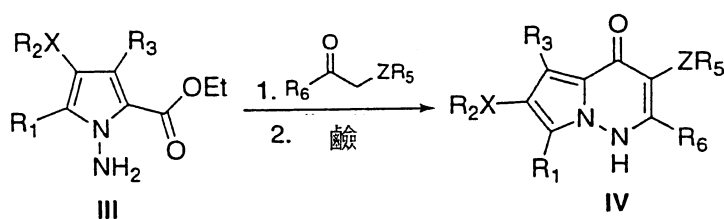
可將在式 XXII 化合物之 R_2 基中的雙鍵在觸媒的存在

(31)

下氫化，以產生式 XXIII 化合物。適合的觸媒包括 PtO_2 、鉑－碳（ Pd/C ）、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 及雷氏（Raney） Ni 。觸媒係以 Pd/C 較佳。

可將式 XXIII 之酯以本技藝熟知的技術水解，例如，那些在以上的 Green 及 Wuts 所指導之技術，以 NaOH 的鹼水解作用較佳。以所得酸與胺在偶合劑存在下的後續偶合供應式 XXIV 之醯胺。適合的偶合劑係那些熟悉本技藝的人已知的試劑，並包括那些以 Bodanszy, Miklos, Springer – Velag 在第 2 版 *The Practice of Peptide Synthesis* (1993)（將其併入本文以供參考）所述之試劑。偶合劑係以 $\text{N,N}'$ －二環己基碳化二醯亞胺（DCC）較佳。

流程 H

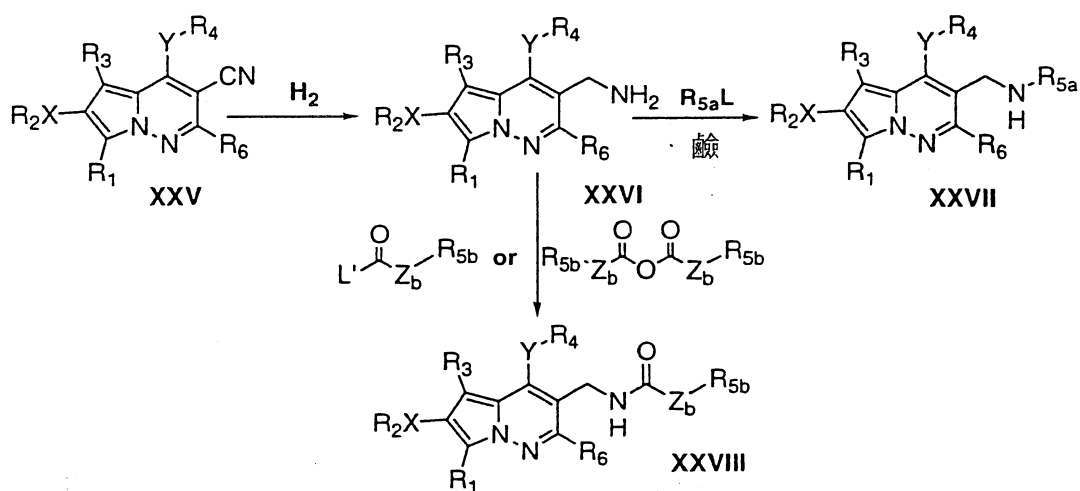


以流程 H 描述合成式 IV 化合物之另一選擇途徑（參閱以上的流程 A）。將式 III 之吡咯與式 $\text{R}_6\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{ZR}_5$ 濃縮，接著以鹼在適合的反應介質中誘發環化作用，以產生式 IV 中間物。適合的鹼包括 DBU、 NaH 、 BuLi 、 Et_3N 及 DIPEA。適合的反應介質包括甲苯、THF、 CH_2Cl_2 、DMF、甲苯及 CH_3CN 。鹼係以 NaH 、DBU 或 DIPEA 及反應介質係以 DMF、甲苯或 THF 較佳。式 R_6C

(32)

(O) CH_2ZR_5 試劑 (特別係那些其中 R_6 係經取代之氧、氮或烷基及 ZR_5 係腈基之試劑) 可以購自於市場來源或另外也可以那些熟悉本技藝的人輕易合成。

流程 I



如流程 I 所示，可將式 XXV 化合物 (其係其中 ZR_5 係腈基之式 VI 化合物) (參閱以上的流程 A) 在氫及觸媒的存在下還原，以產生式 XXVI 化合物。適合的觸媒包括 PtO_2 、 Pd/C 、 Pd(OH)_2 及雷氏 Ni。觸媒係以鉑-碳 (Pd/C) 較佳。

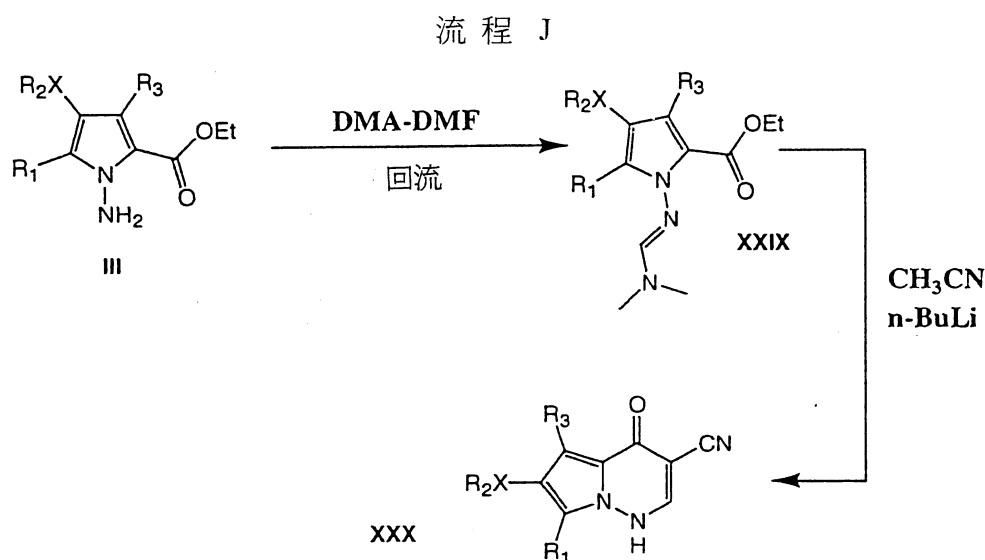
在將式 XXVI 化合物與式 R_{5a}L 之試劑 (其中 L 係離棄基，例如，鹵素) 在鹼的存在下組合時，則其會產生式 XXVII 化合物。適合的鹼係 KH 、 K_2CO_3 、N-丁基鋰、第二丁基鋰、特丁基鋰及 NaH 。鹼係以 NaH 較佳。式 R_{5a}L 之試劑係可輕易取得的市場來源。

此外，可將式 XXVI 化合物以式

($\text{R}_{5b}\text{-Zb-C(O)}\text{)}_2\text{O}$ 或 $\text{R}_{5b}\text{-Zb-C(O)-L}'$ 之試劑

(33)

(其中 L' 係離棄基，例如，鹵素) 在鹼的存在下處理，以產生式 XXVII 化合物。適合的鹼包括 NaHCO_3 、二異丙基乙胺、DBU、 KHCO_3 及三甲胺。鹼係以三乙胺較佳。式 $\text{R}_{5b}-\text{Z}_b-\text{C}(\text{O})-\text{L}'$ 或 $(\text{R}_{5b}-\text{Z}_b-\text{C}(\text{O}))_2\text{O}$ 之試劑係可輕易取得的市場來源或可以那些熟悉本技藝的人合成而得。

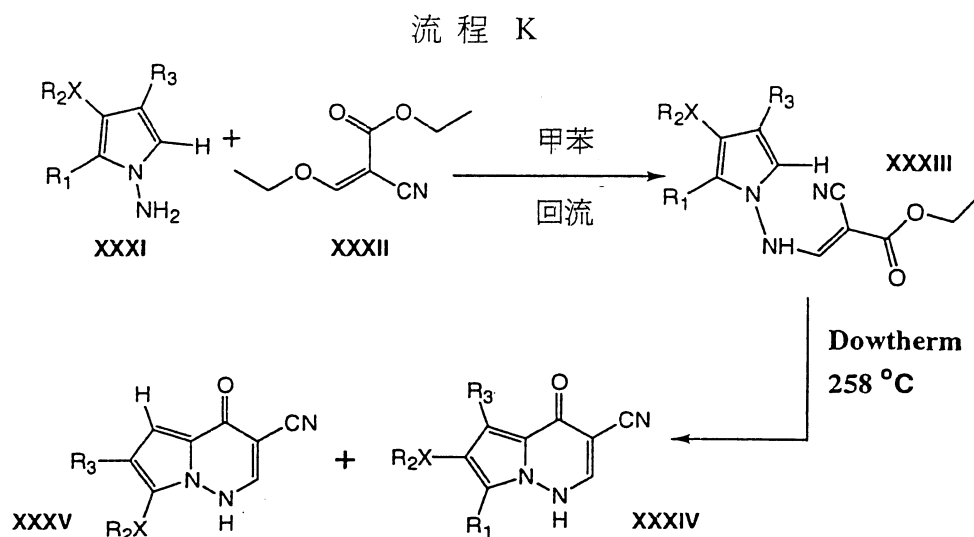


以流程 J 描述式 XXX 化合物之合成作用，其係其中 R_6 係氫及 ZR_5 係腈基之式 IV 化合物) (參閱以上的流程 A)。以反應性中間物在高沸點非質子惰性溶劑中處理式 III 之吡咯，以產生式 XXIX 中間物。以使用二甲基甲醯胺 (DMF) 及二甲基乙醯胺較佳。

以乙腈在鹼的存在下處理式 XXIX 中間物引起環化作用，以產生式 XXX 化合物。適合的鹼包括 (但不限於此) KH 、 NaH 、第二丁基鋰及較佳的 N -丁基鋰。如流程 A 所示，式 XXX 化合物係合成其中 R_6 係氫及 ZR_5 係腈基之

(34)

式 I 化合物的中間物。

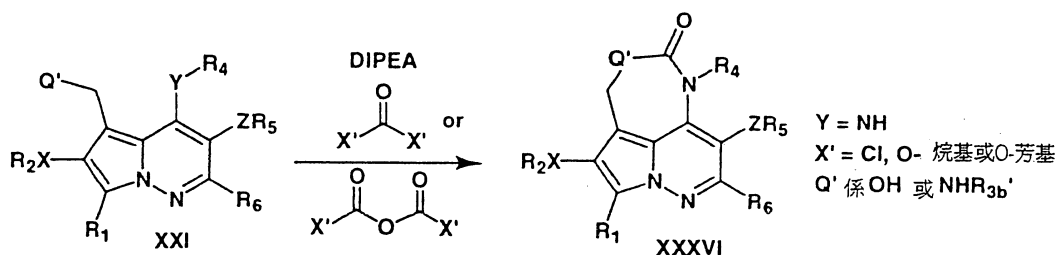


將式 XXXIV 及 XXXV 化合物之合成作用展示在流程 K 中。式 XXXIV 及 XXXV 化合物係式 IV 中間物（其中 R_6 係氫及 ZR_5 係腈基）（參閱以上的流程 A）。以式 XXXII 之反應性中間物在高沸點溶劑中處理式 XXXI 之吡咯，以產生式 XXXIII 中間物。適合的溶劑包括（但不限於此）二甲苯、硝基苯及甲苯，以甲苯較佳。

進一步加熱在高沸點溶劑中式 XXXIII 中間物，引起環化作用，以產生式 XXXIV 及 XXXV 化合物。在高壓裝置中適合的溶劑包括（但不限於此）DMF、DMA、N-甲基環吡啶酮、較佳的 Dowtherm™ 或甲苯。

(35)

流程 L



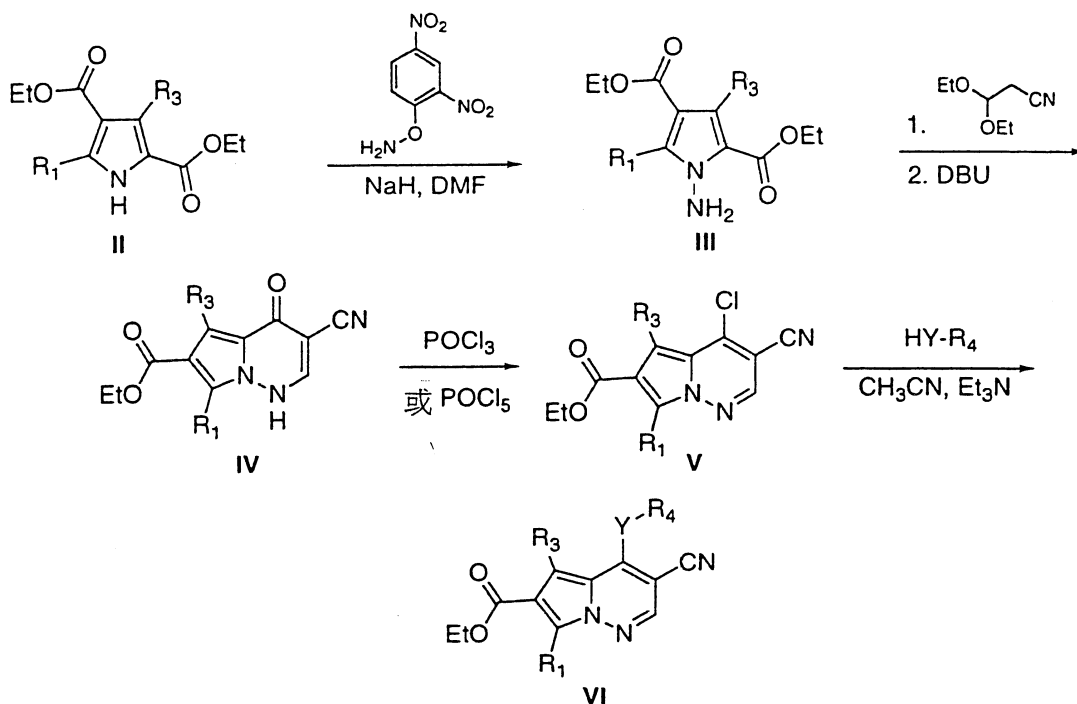
將式 XXXVI 化合物之合成作用展示在流程 L 中。以如流程所述之式 $X'C(O)X'$ 或 $X'C(O)OC(O)X'$ 之反應性中間物在鹼的存在下（如二異丙基乙胺或三乙胺）以或不以加熱處理式 XXI 化合物，以產生式 XXXVI 化合物。適合的溶劑包括（但不限於此）二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃或醋酸乙酯。

如以上的流程 K 所示，式 XXXIV 及 XXXV 化合物係合成其中 R_6 係氫及 ZR_5 係腈基之式 I 化合物的中間物。式 XXXII 之反應性中間物及該結構的相關試劑係可輕易取得的市場來源或可以那些熟悉本技藝的人合成而得。

以下的流程 1 至 5 總結許多製備一些本發明的化合物較佳的方法。在流程 1 至 5 中，X、Y、Z、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係如以上之定義及 L 代表離棄基，除非有其它另外的註明。以底下的小字 "a" 或 "b" 命名的變體與其母體變體具有相同的範圍，但是其係經獨立選擇的。

(36)

流程 1



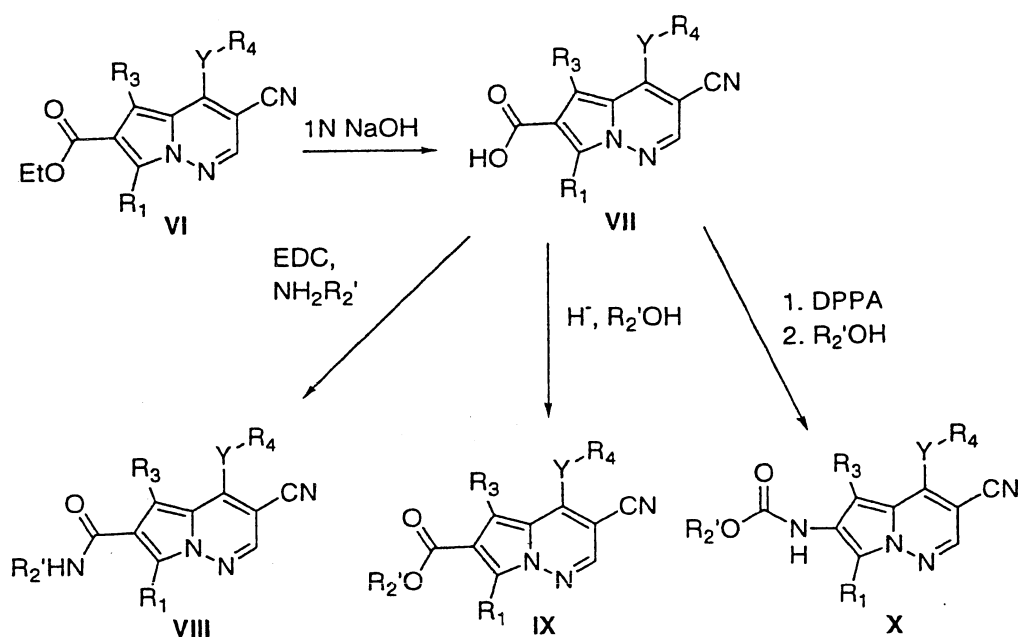
可以根據流程 1 製備式 VI 之 3-氰基吡咯並嗒吡。以專利合作條款 (PCT) 發表案第 WO 00/71129 號、待審之美國 (US) 專利申請序案第 US09/573829 號、待審之 PCT 申請序案第 US01/49982 號及待審之 US 專利申請序案第 US10/036293 號所述之方法可以獲得式 II 之吡咯 (將所有以其全文併入本文以供參考)。

以鹼 (如氫化鈉) 在反應介質中 (如 DMF) 處理式 II 之吡咯, 接著加入胺基化試劑 (如 2,4-二硝基胺基酚), 以產生式 III 之胺基吡咯。與縮醛 (如 1,1-二乙氧基丙腈) 濃縮, 接著使用鹼 (如 DBU 或二異丙基乙胺) 以鹼在反應介質中 (如甲苯) 誘發環化作用, 以提供式 IV 之 3-氰基吡咯並嗒吡。接著使用氯化劑 (如 POCl₃ 或 POCl₅) 可以完成成為式 V 之 4-氯基化合物的轉化作用

(37)

。以式 $HY-R_4$ 之試劑在鹼的存在下（如三乙胺）及在反應介質中（如乙腈）處理式 V 化合物，以提供式 VI 化合物，其係其中 XR_2 係 $C(O)OEt$ ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物。

流程 2

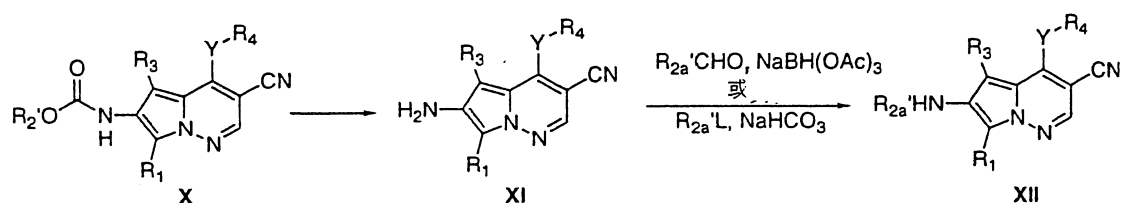


可將式 VI 化合物以鹼（NaOH）皂化，以製備如以上流程 2 所示之式 VII 之羧酸。經由以偶合劑（如 EDC）及胺（如式 NHR_{2a} ， R_{2a} ）在反應介質中（如二氯甲烷）處理式 VII 化合物，可以製備式 VIII 化合物（其係其中 XR_2 係 $C(O)NRR_2'$ ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物）。經由以酸（如氫氯酸）及式 $R_2'OH$ 之醇處理式 VII 化合物，可以製備式 IX 化合物（其係其中 XR_2 係 $C(O)OR_2'$ ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物）。經由以試劑（如 DPPA）處理式 VII 化合物，接著

(38)

加入式 $R_2'OH$ 之醇，可以製備式 X 化合物（其係其中 XR_2 係 $NHC(O)OR_2'$ ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物）。

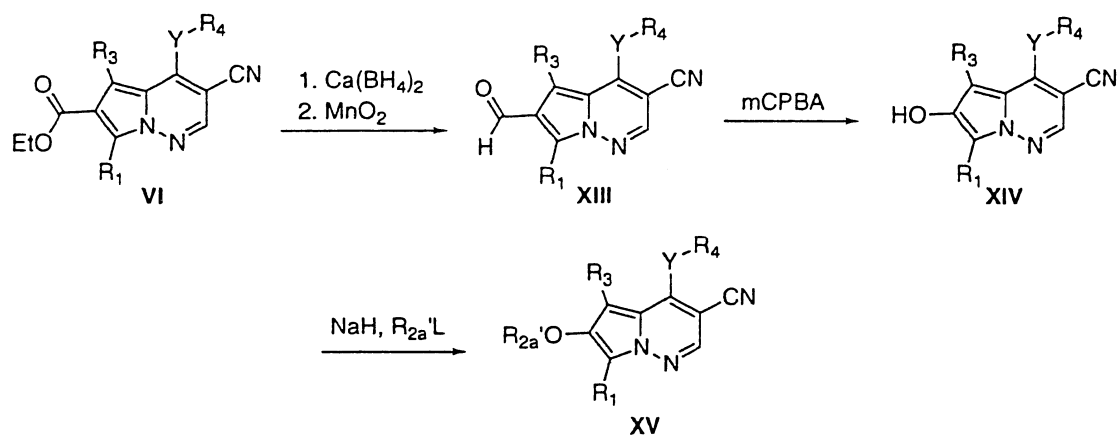
流程 3



如流程 3 所示，以式 X 化合物（其中式 X 化合物之烷氧羰基係可除去之保護基，例如， R_2' 係特丁基或苯甲基）可以製備式 XII 化合物（其係其中 XR_2 係 NHR_{2a}' ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物）。以去保護作用（即分別以酸裂解或氫化作用）可以製備式 XI 化合物。接著經由式 XI 化合物之還原胺基化作用可以製備式 XII 化合物，其係使用在反應介質中（如 1,2-二氯乙烷）的式 $R_{2a}'CHO$ 之醛及還原劑（如 $NaBH(OAc)_3$ ）。另一選擇係經由以鹼（如 $NaHCO_3$ ）及式 $R_{2a}'L$ 之試劑處理式 XI 化合物，可以完成式 XII 化合物之製備作用。

(39)

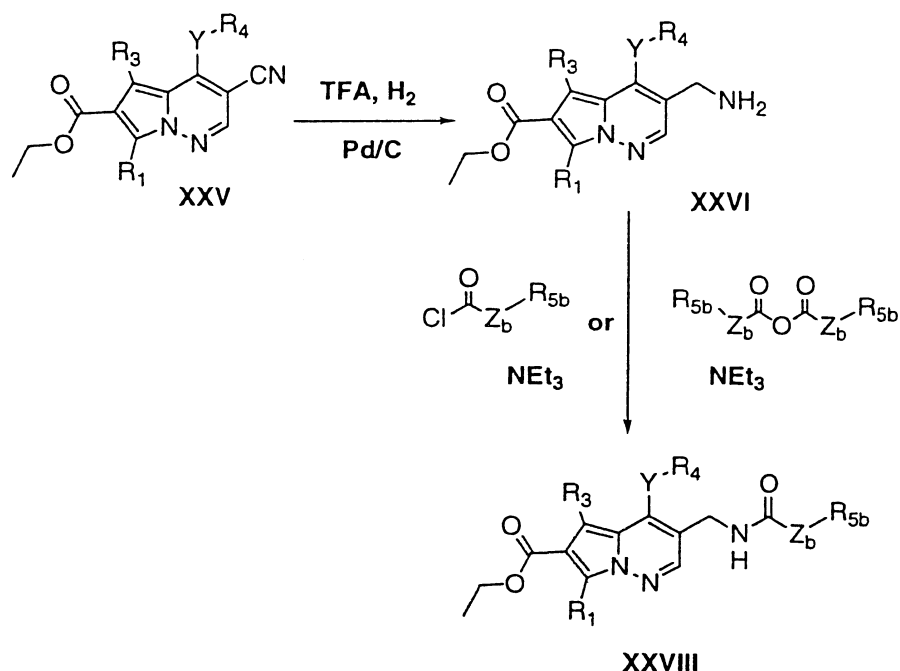
流程 4



經由流程 4 所示之方法可以製備式 XV 化合物。以還原劑（如 DIBAL-H）在反應介質中（如二氯甲烷或甲苯）還原式 VI 化合物，接著以氧化劑（如 MnO_2 ）氧化，以提供式 XIII 之醛。以過酸（如 m-CPBA）在反應介質中（如二氯甲烷）處理式 XIII 化合物，接著使用在反應介質中（如四氫呋喃或 DMF）的鹼（如氫化鈉）及式 $\text{R}_{2a}'\text{L}$ 之試劑醚化，以產生式 XV 化合物（其係其中 XR_2 係 OR_{2a}' ，Z 係價鍵， R_5 係 CN 及 R_6 係 H 之式 I 化合物）。

(40)

流程 5



如流程 5 所示，可將式 XXV 化合物（其係其中 R₆ 係 H 及 ZR₅ 係腈基之式 I 化合物）在氫、三氟醋酸（TFA）及觸媒（如 Pd/C）的存在下還原，以產生式 XXVI 化合物。可將式 XXVI 化合物以式 R_{5b}-Z_b-C(O)-Cl 或（R_{5b}-Z_b-C(O)）₂O 中間物在鹼的存在下（如三乙胺）處理，以產生式 XXVII 化合物。式 R_{5b}-Z_b-C(O)-Cl 及（R_{5b}-Z_b-C(O)）₂O 中間物係可輕易取得的市場來源或可以那些熟悉本技藝的人合成而得。

式 I 化合物之媒合物（例如，水合物）也在本發明的範圍內。媒合方法通常係本技藝已知的方法。因此，本發明的化合物可以具有自由或媒合型式。

式 I 化合物可以鹽類存在，特別係在醫藥上可接受之鹽類。具有例如至少一種鹼性中心之式 I 化合物可以形成酸加成鹽類。這些係以例如強無機酸（如礦物酸，例如，

(41)

硫酸、磷酸或氫鹵酸)及強有機羧酸(如未經取代或以例如鹵素取代之1至4個碳原子之鏈烷羧酸,例如,醋酸;如飽和或不飽和二羧酸,例如,草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酞酸或對酞酸;如羥基羧酸,例如,抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸;如胺基酸(例如,門冬胺酸或谷胺酸或賴胺酸或精胺酸)或苯甲酸或與有機磺酸,如未經取代或以例如鹵素取代之(C_1 - C_4)烷基或芳基磺酸,例如,甲烷磺酸或對-甲苯磺酸)形成的。也可以形成若必要具有另外的鹼性中心的對應之酸加成鹽類。

具有至少一個酸基(例如, $COOH$)之式 I 化合物也可以形成具有鹼之鹽類。適合具有鹼之鹽類係例如金屬鹽類(如鹼金屬或鹼土金屬鹽類,例如,鈉、鉀或鎂鹽類)或具有氨或有機胺之鹽類(如嗎啉、硫代嗎啉、六氫吡啶、吡咯烷、單-、二-或三-低碳烷基胺(例如,乙基、特丁基、二乙基、二異丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺)或單-、二-或三-羥基低碳烷基胺(例如,單-、二-或三-乙醇胺))。

可以進一步形成對應之內鹽類。不適合於醫藥應用,但是可於例如式 I 之自由化合物或其在醫藥上可接受之鹽類的分離或純化作用使用的鹽類也在本發明的範圍內。

較佳的鹽類(其包括鹼性基之式 I 化合物)包括單氫氯酸鹽、硫酸氫鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

較佳的鹽類(其包括酸性基之式 I 化合物)包括鈉、

(42)

鉀和鎂鹽及在醫藥上可接受之有機胺。

使用化合物的方法

已發現本發明的吡咯並嗒吡係蛋白質激酶抑制劑。更特定言之，特定的吡咯並嗒吡係抑制受體酪胺酸激酶及絲胺酸/蘇胺酸激酶的效應，具有治療與增生、血管生成、增加血管滲透性及發炎有關連的疾病症狀（如癌症及發炎性疾病）的治療價值之特性。特別期待式 I 化合物及其鹽類、媒合物及立體異構物以抗增生及/或抗血管生成機制抑制原發性及復發性固體腫瘤生長。固體腫瘤包括例如膀胱癌、鱗狀細胞癌、頭部癌、直腸癌、食道癌、婦科（如卵巢）癌症、胰臟癌、乳房癌、攝護腺癌、肺癌、外陰部癌、皮膚癌、腦癌、生殖泌尿道癌、淋巴系統癌（如甲狀腺）、胃癌、喉癌及肺癌。

在本發明的一些具體實施例中提供治療增生或發炎性疾病之方法，其包含以有效治療劑量之如上述具有式 I 之化合物投予需要其之病患。

治療方法視需要包含投予至少一種其它的治療劑，如血管生成抑制劑、抗雌激素類、孕激素類、芳香酶抑制劑、抗激素類、抗孕激素類、抗雄激素類、LHRH 激動劑和拮抗劑、甾甾酮 5α -二氫還原酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、反侵略劑、生長因子抑制劑、抗代謝藥物、嵌入抗腫瘤抗體、鉑衍生物、烷基化試劑、抗有絲分裂劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞循環抑制劑及生物反應改良劑、林諾麥得（linomide）、整合素 $\alpha \nu \beta 3$ 機能抑制劑、癌細

(43)

胞血管阻斷素 (angiostatin) 、 拉柔辛 (razoxin) 、 塔莫昔芬 (tamoxifen) 、 陀尼密芬 (toremifen) 、 雷諾昔芬 (raloxifene) 、 屈洛昔芬 (droloxifene) 、 碘希芬 (iodoxifene) 、 甲地孕酮醋酸鹽、阿納托唑 (anastrozle) 、 來曲唑 (letrazole) 、 玻瑞唑 (borazole) 、 依西美坦 (exemestane) 、 氟他米特 (flutamide) 、 尼魯米特 (nilutamide) 、 白卡羅他米特 (bicalutamide) 、 醋酸環丙孕酮 (cyproterone acetate) 、 醋酸古舍瑞林 (gosereline acetate) 、 路普利德 (luprolide) 、 柔沛 (finasteride) 、 金屬蛋白酶抑制劑、尿激酶胞漿素原活化劑受體機能抑制劑、生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、嘌呤、腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿霉素、柔毛霉素、表阿霉素、去甲氧柔紅黴素、自力黴素-C、更生霉素、光神霉素、順鉑、碳鉑、氮芥末、抗瘤胺酸、苯丁酸氮芥末、白消安 (busulphan) 、 環磷醯胺、異環磷醯胺亞硝基脲、硫泰封 (thiotepan) 、 長春新鹼、紫杉醇、歐洲杉醇、埃坡黴素 (epothilone) 類似物、狄斯寇德摩利得 (discodermolide) 類似物、艾榴素 (eleutherobin) 類似物、依託泊苷 (etoposide) 、 鬼臼噻吩苷 (teniposide) 、 安吡啶、拓撲特肯 (topotecan) 、 氟佛吡啶醇及生物反應改良劑。在一些較佳的具體實施例中，添加的治療劑係選自 Erbitux™、紫杉醇、卡鉑 (paraplatin) 及艾福斯 (ifex) 。

(44)

更廣言之，式 I 化合物有用於治療各種癌症，包括（但不限於此）如下：

癌症，包括膀胱癌、乳癌、直腸癌、腎癌、肝癌、肺癌（包括小細胞肺癌）、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、攝護腺癌及皮膚癌（包括鱗狀細胞癌）；

淋巴譜系之造血腫瘤，包括白血丙、急性淋巴球性白血病、急性淋巴細胞白血病、B－細胞淋巴瘤、T－細胞淋巴瘤、霍杰金氏（Hodgkins）淋巴瘤、非霍杰金氏淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤及巴奇氏（Burkett's）淋巴瘤；

髓細胞譜系之造血腫瘤，包括急性和慢性髓鞘性白血病、骨髓異生徵候群及前骨髓細胞白血病；

間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞及末梢神經系統之腫瘤，包括星狀細胞瘤、腎上腺神經母細胞瘤、膠質瘤及神經鞘膜瘤；及

其它腫瘤，包括黑色素細胞瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤細胞、骨肉瘤、著色性乾皮病、keratoctanthoma、甲狀腺濾泡細胞癌及卡波西肉瘤。

式 I 化合物尤其有用於治療具有高蛋白質激酶活性發生率之腫瘤，如結腸、肺、攝護腺、乳房及胰臟腫瘤。以投予含有本發明化合物之組成物或這些化合物的組合物減低在哺乳類中的腫瘤發生。

式 I 化合物也可以用於治療除了癌症之外與經由生長因子受體（如 HER1（EGF 受體）、HER2 或 HER4）運作

(45)

之訊號轉導途徑有關連的疾病。例如，由於激酶在一般細胞增生性調節作用中的關鍵性角色，故激酶抑制劑可以作為可逆式細胞增生性抑制劑，其可用於治療任何以不正常的細胞增生為特性之疾病，如良性攝護腺肥大、家族性大腸癌肉症、神經纖維瘤病、動脈粥樣硬化症、肺部纖維化、關節炎、牛皮癬、腎絲球腎炎、血管成形術或血管手術之後的再狹窄症、增生性疤痕形成、發炎性腸道疾病、移植排斥、內毒性休克及真菌感染。

此外，式 I 化合物可以誘發或抑制細胞凋零。細胞凋零反應係各種人類疾病畸變現象。作為細胞凋零調節劑之式 I 化合物將用於治療癌症（包括（但不限於此）那些上述的型式）、病毒感染（包括（但不限於此）疱疹病毒、痘病毒、伊波病毒、辛德比斯（Sindbis）病毒及腺病毒）、預防在以 HIV 感染之個人的 AIDS 發生、自體免疫性疾病（包括（但不限於此）全身性紅斑性狼瘡、以自體免疫介入腎絲球腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸道疾病及自體免疫性糖尿病）、神經變性病（包括（但不限於此）阿茲海默氏病、與 AIDS 有關之癡呆症、巴金森氏病、肌萎縮側索硬化症、視網膜色素變性、脊髓肌肉萎縮症及小腦退化）、骨髓異生症候群、再生不良性貧血、與心肌梗塞有關連的缺血傷害、中風和再灌入傷害、心律不整、動脈粥樣硬化症、以毒素誘發或與醇有關之肝疾病、造血性疾病（包括（但不限於此）慢性貧血及再生不良性貧血）、肌骨骼系統的退化疾病（包括（但不限於此

(46)

) 骨質疏鬆症及關節炎)、敏感性鼻竇炎、囊性纖維化、多發性硬化症、腎疾病及癌症疼痛。

作為蛋白質激酶抑制劑之本發明化合物具有治療與不當的激酶活性有關連之病況的用途。這些病況也包括以細胞內訊號的結果調節之疾病，以及特別係與如過度產生 IL-1、IL-4、IL-8 及 TNF- α 之類的細胞激素有關連之疾病。例如，本發明的化合物有用於治療及預防：

以 IL-1 介入之疾病，如例如類風濕性關節炎、骨關節炎、中風、內毒症及/或毒性休克徵候群、以內毒素誘發之發炎性疾病、發炎性腸道疾病、結核病、動脈粥樣硬化症、肌肉退化症、惡體質、牛皮癬關節炎、瑞特氏 (Reiter's) 徵候群、痛風、創傷性關節炎、德國麻疹關節炎、急性滑囊炎、糖尿病、胰臟 β -細胞疾病及阿茲海默氏病；

以 IL-4 介入之疾病或病況，如例如過敏性發炎過程，包括那些在氣喘病中發作的疾病；

以 IL-8 介入之疾病或病況，如例如那些以巨型嗜中性細胞浸潤為特徵之疾病，如牛皮癬、發炎性腸道疾病、氣喘病、心臟及腎再灌注傷害、成人呼吸窘迫徵候群、栓塞及腎絲球腎炎；

以 TNF- α 介入之疾病或病況，如類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎和其它關節炎病況、敗血症、敗血性休克徵候群、成人呼吸窘迫徵候群、腦型瘧疾、慢性肺部發炎性疾病、矽肺、肺類肉瘤病、骨

(47)

吸收性疾病、再灌注傷害、接枝－宿主反應、異體接枝排斥、由於感染的發燒和肌肉風濕痛、二級感染之惡病質、AIDS、ARC 或惡性腫瘤、骨髓形成、疤結組織形成、克隆氏病、結腸性潰瘍、發熱、病毒感染（如 HIV、CMV、流行性感冒及疱疹）及獸醫學病毒感染（如慢病毒感染，包括（但不限於此）馬傳染性貧血病毒）或反轉錄病毒感染（包括貓免疫不全病毒感、牛免疫不全病毒感或犬免疫不全病毒感染症）。

以 p38 介入之疾病包括類風濕性關節炎（RA）、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、氣喘病、克隆氏疾病、神經性疾病（如阿茲海默氏病和中風）及發炎性骨疾病。可在待審之 PCT 申請案第 US01/49982 號及待審之 US 專利申請案第 US10/036293 號中發現以 p38 介入之疾病的進一步討論（將兩者以其全文併入本文以供參考）。

蛋白質激酶抑制劑（如本發明的化合物）有用於治療及預防其它的症狀及病況種類，包括（但不限於此）發炎性疾病、自體免疫疾病、破壞性骨頭病症、增生性病變、血管生成性病變、感染性疾病、神經變性病變、病毒疾病、過敏、心肌缺血、在中風性心臟侵害中的再灌注/缺血、器官缺氧、血管肥大、心臟肥大、以凝血酶誘發之血小板凝集及與前列腺素內過氧化酶合成酶－2 有關連之症狀。

可以治療或預防之發炎性疾病包括（但不限於此）急性胰臟炎、氣喘病、過敏及成人呼吸窘迫徵候群。

(48)

可以治療或預防之自體免疫性疾病包括（但不限於此）腎絲球腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、慢性甲狀腺炎、格雷氏（Grave's）疾病、自體免疫胃炎、糖尿病、自體免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性白血球低下、血小板減少症、異位性皮膚炎、慢性活動肝、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、結腸性潰瘍、克隆氏病、牛皮癬或接枝對宿主性疾病。

可以治療或預防之破壞性骨頭病症包括（但不限於此）骨質疏鬆症、骨關節炎及與多發性骨髓瘤有關的病症。

可以治療或預防之增生性疾病包括（但不限於此）急性髓鞘性白血病、慢性髓鞘性白血病、轉移性黑細胞癌、卡波西肉瘤及多發性骨髓瘤。

可以治療或預防之血管生成性病症包括血管瘤、牛皮癬、卡波西肉瘤、眼部新血管生成作用、早產的視網膜病變、黃斑病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變、類風濕性關節炎、子宮內膜異位、動脈粥樣硬化症、腫瘤生長和轉移、心肌缺血、末梢缺血、腦部缺血、受損的創傷癒合、特定的女性生殖系統病症、器官缺氧及受損的潰瘍癒合。

可以治療或預防之感染性病症包括（但不限於此）敗血症、敗血性休克及桿菌性痢疾。

可以本發明的化合物治療或預防之神經變性病症包括（但不限於此）阿茲海默氏病、巴金森氏病、腦部缺血或以創傷引起的神經變性疾病。

(49)

可以治療或預防之病毒疾病包括（但不限於此）急性肝炎感染（包括肝炎 A、肝炎 B 及肝炎 C）、HIV 感染及 CMV 視網膜炎。

式 I 化合物也可以預防囊胚植入，並因此可在哺乳類中作為避孕劑使用。

此外，本發明的蛋白質激酶抑制劑也展現抑制表現可誘發之初炎性蛋白質之作用，如前列腺素內過氧化酶合成酶 - 2（PGHS - 2），也稱為環氧化酶 - 2（COX - 2）。因此，以適當投予本發明的化合物可以治療或預防的另外的病況包括水腫、鎮痛、發熱及疼痛，如神經肌肉疼痛、頭痛、以癌症引起的疼痛、牙痛及關節炎疼痛。

在內科腫瘤學之領域中，一般的實地應用係組合不同的試劑治療有癌症之病患。因此，可將式 I 化合物視需要與其它組份組合，如抗增生劑、抗血管生成劑及/或減低血管滲透性試劑。此外，可視需要同時使用手術、放射治療或化學治療與投予式 I 化合物。因此，可將式 I 化合物單獨投藥或與一或多種其它的治療試劑、物質及/或治療法組合投藥。

以同時、依次或單獨投予各個治療組份的方式可以達成這些共同參與的治療。在不以同時投藥時，則可將治療組份以任何依次投藥。本發明的化合物也有用於與已知的抗癌劑及胞毒劑和治療法（包括照射）組合。如果調配成固定劑量時，則這些組合產品係利用在下述的劑量範圍內的本發明化合物及其它在其經證實之劑量範圍內的醫藥活

(50)

性劑。可在第 55 版 Physician's Desk Reference, Medical Economics Company (2001) 中發現許多醫藥活性劑的劑量範圍。當組合調配物不適當時，則也可以依序使用式 I 化合物與已知的抗癌劑或胞毒劑及治療法（包括照射）。

通常有三種主要的化學治療劑種類：

(ii) 抗血管生成劑，例如，林諾麥得、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制劑、癌細胞血管阻斷素及拉柔辛；

(iii) 胞毒劑，如抗雌激素類（例如，塔莫昔芬、陀尼密芬、雷諾昔芬、屈洛昔芬、碘希芬）、孕激素類（例如，甲地孕酮醋酸鹽）、芳香酶抑制劑（例如，阿納托唑、來曲唑、玻璃唑、依西美坦）、抗激素類、抗孕激素類、抗雄激素類（例如，氟他米特、尼魯米特、白卡羅他米特、醋酸環丙孕酮、(R)-2,3,4,5-四氫-1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3-(苯基甲基)-4-(3-thienyl磺醯基)-1H-1,4-苯並二氮呋-7-腈，甲磺酸鹽、N-[5-{[5-(1,1-二甲乙基)-2-噁唑基]甲基}硫基]-2-噻唑基]-4-六氫吡啶羧醯胺，半-L-酒石酸鹽、塞土西麥伯 (cetuximab)、在待審之 U.S. 專利申請序案第 10/025,116 號（將其併入本文以供參考）揭示之分子）、LHRH 激動劑和拮抗劑（例如，醋酸古舍瑞林、路普利德）、甾甯酮 5α -二氫還原酶抑制劑（例如，柔沛）、法呢基轉移酶抑制劑、反侵略劑（例如，金屬蛋白酶抑制劑，如瑪瑞馬斯特 (marimastat) 和尿激酶胞

(51)

漿素原活化劑受體功能抑制劑)及生長因子功能抑制劑(如生長因子,包括例如EGF、FGF、血小板衍化生長因子及肝細胞生長因子,這些抑制劑包括生長因子受體抗體、生長因子抗體、酪胺酸激酶抑制劑和絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑);及;

(iii)如在內科腫瘤學中所使用之抗增生/抗血管生成藥物,如抗代謝藥物(例如,抗葉酸(如胺甲蝶呤)、氟基嘧啶類(如5-氟尿嘧啶、嘧啶和腺苷類似物)、胞嘧啶阿拉伯糖苷)、嵌入抗腫瘤抗生素(例如,蒽環類(anthracycline)(如阿霉素、柔毛霉素、表阿霉素和去甲氧柔紅黴素)、自力黴素-C、更生霉素、光神霉素)、鉑衍生物(例如,順鉑、碳鉑)、烷基化試劑(例如,氮芥末、抗瘤胺酸、苯丁酸氮芥末、白消安、環磷醯胺、異環磷醯胺亞硝基脲、硫泰封)、抗有絲分裂劑(例如,長春花生物鹼(如長春新鹼)及類紫杉(如紫杉醇、歐洲杉醇)和更新的微管試劑(如埃坡黴素類似物、狄斯寇德摩利得類似物及艾榴素類似物))、拓撲異構酶抑制劑(例如,差向鬼臼毒素(如依託泊苷及鬼臼噻吩苷)、安吡啶、拓撲特肯)、細胞循環抑制劑(例如,氟佛吡啶醇)及生物反應改良劑。

特別的化合物可以包括 $N - [5 - [[5 - (1,1 - \text{二甲乙基}) - 2 - \text{噁唑基}] \text{甲基}] \text{硫基}] - 2 - \text{噁唑基}] - 4 - \text{六氫吡啶羧醯胺}, \text{半} L - \text{酒石酸鹽}。$

可將式 I 化合物及含有式 I 化合物之醫藥組成物以任

(52)

何適合於欲治療之病況的方式投藥，其可依據特異的治療位置或輸送的藥物量而定。可將化合物以約 0.05 至 200 毫克/公斤/天之劑量範圍以單次服用或 2 至 4 次分次服用投藥，以小於 100 毫克/公斤/天較佳。

通常與皮膚有關的疾病最好以局部投藥，並最好以全面性治療有癌症或癌發前期病況，雖然本發明涵蓋其它的輸送模式。例如，可將化合物及組成物經口服投藥（如以藥片、膠囊、藥粒、粉劑或液體調配物（包括糖漿）型式）、經局部投藥（如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏型式）、非經腸投藥（如以皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或灌注技術（例如，成為無菌注射水溶液或非水溶液或懸浮液））、經鼻內投藥（如以吸入噴霧）、經局部投藥（如以乳膏或軟膏型式）、經直腸投藥（如以栓劑型式）或以脂質體方式投藥。

可以包括在醫藥上可接受之無毒性載體、媒劑或稀釋劑之劑型調配物投藥。可將化合物及組成物以適合於立即釋放或延長釋放之型式投藥。以適合的醫藥組成物可以達成立即釋放或延長釋放，或特別在延長釋放的情況中，以如皮下植入或等滲性幫浦之裝置達成。可在 18 版 "Remington's Pharmaceutical Science" (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA) 中發現更多本申請案的調配物及投藥技術。

縮寫

(53)

在本文使用那些以下的縮寫：

Δ = 加熱

Ac = 乙醯基

AcOH = 醋酸

aq. = 水性

ATP = 腺苷三磷酸

BOP = 苯並三唑-1-氧基參(二甲基胺基)-鎂

BSA = 牛血清蛋白

DBU = 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DCC = 二環己基碳化二醯亞胺

DCE = 二氯乙烷

DEAD = 偶氮二羧酸二乙酯

DIBAL-H = 氫化二異丁基鋁

DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DMA = 二甲基乙醯胺

DME = 1,2-二甲氧基乙烷

DMF = 二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞砷

DPPA = 二苯基磷酸疊氮化物

DTT = 二硫蘇糖醇

EDC = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化醯亞

胺氫氨酸鹽

EDTA = 乙撐二胺四醋酸

Et = 乙基

(54)

 Et_2O = 二乙醚 EtOAc = 醋酸乙酯 EtOH = 乙醇

GST = 谷胱甘肽 S-轉移酶

h = 小時

六氟磷酸鹽

 HOAt = 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 HOBt = 1-羥基苯並三唑Hunig's Base (胡尼格氏鹼) = N,N -二異丙基乙胺 KOtBu = 特丁醇鉀

LC = 液相色層分離法

 LDA = 二異丙基醯胺鋰

MBP = 髓磷脂 (myelin) 鹼性蛋白質

 mCPBA = 間-氯基過苯甲酸 Me = 甲基 MeI = 甲基碘 MeOH = 甲醇

MS (ES) = 電噴霧色譜法

 n-BuLi = 正丁基鋰 Pd/C = 鈀-活性木炭 Ph = 苯基 PhCH_3 = 甲苯 Ptsa = 對-甲苯磺酸

RT = 逗留時間

(55)

rt=室溫

sat.=飽和

t-Bu=特丁基

TCA=三氯醋酸

TEA=三乙胺

TFA=三氟醋酸

THF=四氫呋喃

TLC=薄層色層分離法

Tris-HCl=參〔羥甲基〕胺基甲烷氫氨酸鹽

Ts=甲苯磺醯基

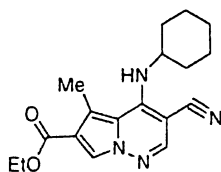
TsCl=甲苯磺醯氯

TsOH=甲苯磺酸

提供以下進一步詳細說明的實例。希望以這些實例做爲例證，而非限制。所有的溫度以攝氏度數（℃）表示，除非有其它另外的註明。HPLC 管柱供應商係位於日本 Kyoto 之 YMC 有限公司，並可經由在 MA, Milford 之 Waters 公司取得。

實例 1

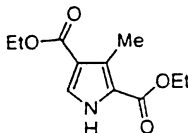
3-氰基-4-(環己基胺基)-5-甲基吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧酸乙酯(1E)之製備作用



(56)

A. 3-甲基-1H-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯 (1A)

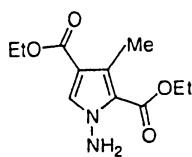
之製備作用



將在 THF (100 毫升) 中的乙醛 (9.5 毫升, 0.17 莫耳) 之溶液經 25 分鐘加入在 50℃ 下在 THF (400 毫升) 中的異氰基醋酸乙酯 (38.1 毫升, 0.34 莫耳) 與 DBU (50.8 毫升, 0.34 莫耳) 之溶液中。將反應混合物在 55℃ 下攪拌 17 小時, 冷卻至 25℃, 並緩慢加入醋酸 (20 毫升)。將所得混合物在真空中濃縮, 並將所得殘餘物溶解在醋酸乙酯 (800 毫升) 中及以 HCl (1 當量, 3x300 毫升) 清洗。將合併的水洗液以醋酸乙酯 (3x200 毫升) 萃取, 並將合併的有機層以 NaHCO₃ (飽和水性, 3x200 毫升)、水 (100 毫升) 及食鹽水 (100 毫升) 清洗, 接著在真空中濃縮, 以供應深棕色油。將該油經由使用醋酸乙酯/己烷 (1:1) 之二氧化矽墊溶離及在真空中濃縮, 以提供成爲黃色固體之化合物 1A (16 公克, 42% 產量)。HPLC: 在 3.536 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱, 4.6x50 毫米, 以含有 0.2% 磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離, 4 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 226.0 [M+H]⁺。

B. 1-胺基-3-甲基-1H-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯 (1B) 之製備作用

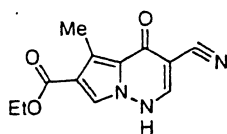
(57)



將化合物 1A (1.0 公克 , 4.44 毫莫耳) 分批加入在 0℃ 下在 DMF (15 毫升) 中的 NaH (在礦物油中的 60% 懸浮液 , 213 毫克 , 5.33 毫莫耳) 之懸浮液中。將反應混合物在 0℃ 下攪拌 5 分鐘 , 並接著溫熱至 25℃ 及再攪拌 1 小時。接著將反應混合物冷卻至 10℃ , 並分兩批加入 2,4-二硝基胺基酚 (972 毫克 , 4.88 毫莫耳) 。將所得混合物溫熱至 25℃ , 攪拌 12 小時 , 倒在水 (40 毫升) 及二氯甲烷 (50 毫升) 上 , 並將層分開。將水相以二氯甲烷 (3x20 毫升) 萃取 , 並將合併的有機萃取物以 NaOH (1 當量 , 3x20 毫升) 、水 (20 毫升) 及食鹽水 (20 毫升) 清洗 , 並接著經 MgSO₄ 乾燥 , 過濾及在真空中濃縮。將所得紅棕色殘餘物進一步在高真空下濃縮 12 小時 , 以產生 800 毫克 (75% 產量) 化合物 2B , 使用未進一步純化之該化合物。HPLC : 在 3.488 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.2% 磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控) 。MS (ES) : m/z 241.17 [M+H]⁺。

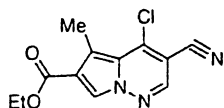
C. 3-氨基-1,4-二氫-5-甲基-4-氧基吡咯並 [1,2-b] 嗒咩 - 6-羧酸乙酯 (1C) 之製備作用

(58)



將 1,1-二乙氧基丙腈（2.02 毫升，1.93 公克，13.5 毫莫耳）及 TsOH-H₂O（171 毫克，0.90 毫莫耳）加入在甲苯（15 毫升）中的 1-胺基-3-甲基-1H-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯（1.08 公克，4.50 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在回流下加熱 12 小時及接著冷卻至 25℃。加入 DBU（0.81 毫升，0.822 公克，5.40 毫莫耳），並將所得深棕色混合物在 80℃ 下加熱 1 小時及接著冷卻至室溫。將反應混合物倒在二氯甲烷（50 毫升）及 NH₄Cl（飽和水性，50 毫升）上，並將層分開。將水層以二氯甲烷（2x30 毫升）萃取，並將合併的有機萃取物以水（30 毫升）清洗，經 MgSO₄ 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將粗產物以矽膠管柱色層分離法（10-30% 甲醇/二氯甲烷）純化，以提供成為棕色固體之 441 毫克（40%）化合物 1C。HPLC：在 3.383 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2% 磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）：m/z 246.09 [M+H]⁺。

D. 4-氯基-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]噻吩-6-羧酸乙酯（1D）之製備作用



(59)

將 POCl_3 (1 毫升) 裝入含有化合物 1C (370 毫克 , 1.51 毫莫耳) 之 15 毫升圓底燒瓶中 , 並加熱至 75°C 經 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮 , 並將所得黃色殘餘物溶解在二氯甲烷 (10 毫升) 中 , 並經由滴管加入在 0°C 下攪拌的 NaHCO_3 飽和水溶液中。將雜相混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘 , 接著溫熱至室溫及再攪拌 1 小時。將混合物倒入分液漏斗中及將層分開。將水相以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取 , 並將合併的有機萃取物以 NaHCO_3 (飽和水性 , 1×20 毫升) 清洗 , 經 Na_2SO_4 乾燥 , 過濾及在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解在 EtOAc (20 毫升) 中及經由使用 EtOAc (100 毫升) 清洗二氧化矽墊之二氧化矽墊過濾。將過濾物在真空中濃縮 , 以供應成為黃色固體之化合物 1D , 使用未進一步純化之該化合物。HPLC : 在 4.160 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱 , 4.6×50 毫米 , 以含有 0.2% 磷酸之 10 – 90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控) 。

E. 3 – 氰基 – 4 – (環己基胺基) – 5 – 甲基吡咯並 [1,2 – b] 嗒咩 – 6 – 羧酸乙酯 (1E) 之製備作用

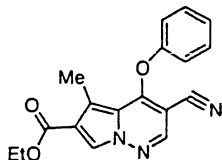
將 Et_3N (32 微升 , 0.228 毫莫耳) 及環己胺 (10 微升 , 0.084 毫莫耳) 加入在乙腈 (1 毫升) 中的化合物 1D (26 毫克 , 0.076 毫莫耳) 之溶液中 , 並將反應混合物在 25°C 下攪拌。在 24 小時之後 , 加入額外 10 微升環己胺 , 並將反應混合物再攪拌 1.5 小時 , 然後將其倒在 NaHCO_3

(60)

(飽和水性，20 毫升) 及二氯甲烷上。將層分開及將水層以二氯甲烷 (2x10 毫升) 萃取。將合併的有機層以水 (20 毫升) 清洗，經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮，以產生成為黃色固體之 18 毫克 (75%) 化合物 1E，使用未進一步純化之該化合物。HPLC：在 4.60 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2% 磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升 / 分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 327.2 [M+H]⁺。

實例 2

3-氰基-5-甲基-4-苯氧基吡咯並[1,2-b]噻吩-6-羧酸乙酯之製備作用



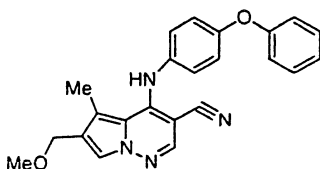
將 Et_3N (21 微升，0.205 毫莫耳) 及酚 (7 毫克，0.075 毫莫耳) 加入在室溫下在乙腈 (0.5 毫升) 中的化合物 1D (18 毫克，0.068 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物攪拌 24 小時，並接著倒在二氯甲烷 (10 毫升) 及 NaHCO_3 (飽和水性，10 毫升) 上。將層分開，將水相以二氯甲烷 (3x5 毫升) 萃取，並將合併的有機萃取物以水清洗，經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮，以供應成為黃色固體之化合物 2 (15 毫克，68%)。HPLC：在

(61)

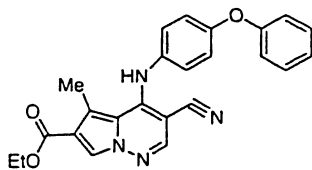
4.35 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10-90%水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）： m/z 340.0 $[M+NH_4]^+$ 。

實例 3

6-（甲氧基甲基）-5-甲基-4-〔（4-苯氧基苯基）胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-3-腈（3C）之製備作用



A. 3-氰基-5-甲基-4-〔（4-苯氧基苯基）胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧酸乙酯（3A）之製備作用



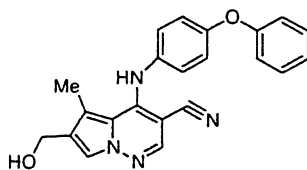
將 K_2CO_3 （138 毫升，1.00 毫莫耳）及對-苯氧基苯胺（20 毫克，0.11 毫莫耳）在 25℃ 下加入在 DMF（2 毫升）中的化合物 1D（26 毫克，0.10 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物攪拌 12 小時及接著以二氯甲烷（15 毫升）稀釋，並以水（10 毫升）及食鹽水（10 毫升）清洗。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮，並將所得殘餘物以甲醇濕

(62)

磨，以供應成爲黃色固體之 31 毫克（76%產量）預期化合物。HPLC：在 4.62 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS (ES)：m/z 413.12 [M+H]⁺。

也如以下製備化合物 3A：將 4-苯氧基苯胺（0.84 公克，4.53 毫莫耳）及三乙胺（1.06 毫升，7.58 毫莫耳）加入在 THF（10 毫升）中的 1D（1.00 公克，3.97 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在 60℃ 下加熱 3 天，然後將其冷卻至室溫及以 MeOH（50 毫升）稀釋。將所得固體過濾，以 MeOH 清洗及乾燥，以產生成爲黃色粉末之 1.50 公克（96%產量）3A。

B. 6-（羥甲基）-5-甲基-4-〔（4-苯氧基苯基）胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-3-腈（3B）之製備作用



將 DIBAL-H（在甲苯中的 1.5 克分子量溶液，0.13 毫升，0.20 毫莫耳）加入在 -78℃ 下在 THF（2 毫升）中的化合物 3A（41 毫克，0.10 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在 -78℃ 下攪拌 6 小時，溫熱至 0℃ 及再攪拌 2 小時。以加入甲醇（3 毫升）及飽和水性 Na₂CO₃（3 毫升

(63)

中止反應混合物，並接著倒在二氯甲烷（20 毫升）上。將層分開，將有機相以二氯甲烷（2x15 毫升）萃取，並將合併的有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮。經由製備性 HPLC（YMC S5 ODS 20x100 毫米，以含有 0.1%TFA 之 30–100%水性甲醇經 15 分鐘溶離，20 毫升/分鐘）純化，以供應成為黃色固體之 33 毫克（90%產量）化合物 3B。HPLC：在 3.98 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10–90%水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）： m/z 371.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

C. 6-（甲氧基甲基）-5-甲基-4-〔（4-苯氧基苯基）胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-3-腓（3C）之製備作用

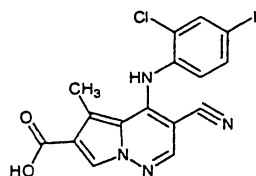
將 KOtBu （在 THF 中的 1.5 克分子量溶液，0.025 毫升，0.038 毫莫耳）加入在 0℃ 下在 DMF：THF（1:1，1 毫升）中的化合物 3B（9.0 毫克，0.025 毫莫耳）之溶液中。在 0℃ 下攪拌 45 分鐘之後，加入甲基碘（2 微升，0.025 毫莫耳），並將反應混合物再攪拌 1 小時，溫熱至 25℃ 及攪拌 3 小時。在此期間未發現任何反應。將反應混合物再冷卻至 0℃，加入額外 KOtBu （在 THF 中的 1.5 克分子量溶液，0.25 毫升，0.38 毫莫耳），並將反應混合物攪拌 30 分鐘，然後加入額外甲基碘（20 微升，0.25 毫莫耳）。在 0℃ 下再攪拌 2 小時之後，以加入飽和水性

(64)

NH_4Cl (10 毫升) 及二氯甲烷 (10 毫升) 中止反應。將層分開，將水相以二氯甲烷 (2x10 毫升) 萃取，並將合併的有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮及經由製備性 HPLC (YMC S5 ODS 20x100 毫米，以含有 0.1% TFA 之 30–100% 水性甲醇經 15 分鐘溶離，20 毫升/分鐘) 純化，以供應成為黃色半固體之預期產物。HPLC：在 4.27 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2% 磷酸之 10–90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 385.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 4

4-〔(2-氯基-4-碘苯基)胺基〕-3-氰基-5-甲基吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧酸之製備作用



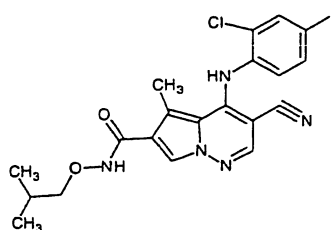
將 NaOH (1 當量，1 毫升) 加入在 THF (1 毫升) 中的 4-〔(2-氯基-4-碘苯基)胺基〕-3-氰基-5-甲基吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧酸乙酯 (59 毫克，0.123 毫莫耳，如實例 1 所述製得的) 之溶液中。將反應混合物在 25℃ 下攪拌 72 小時，並接著倒在 NaHCO_3 (30 毫升) 及 EtOAc (30 毫升) 上。將層分開，將水相酸化成 pH=2 及以二氯甲烷 (2x20 毫升) 萃取。將合併的有機

(65)

萃取物以食鹽水清洗，經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮，以供應 20 毫克（36%產量）化合物 4，使用未進一步純化之該化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.78 (s, 3H)。HPLC：在 4.04 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10–90%水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。

實例 5

4-〔(2-氨基-4-碘苯基)胺基]-3-氰基-5-甲基-N-(2-甲基丙氧基)吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧醯胺之製備作用



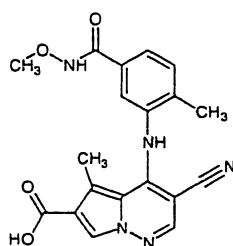
將異丙基羥胺 HCl （7 毫克，0.053 毫莫耳）、胡尼格氏鹼（18 微升，0.106 毫莫耳）及 PyBOP（苯並三唑-1-氧基三吡咯烷基-六氟磷酸磷）（28 毫克，0.0531 毫莫耳）加入在 THF：二氯甲烷（1:1，1 毫升）中的化合物 4（20 毫克，0.442 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物攪拌 1 小時，在真空中濃縮，並以 10% HCl （15 毫升）及 Et_2O （15 毫升）稀釋。將層分開，並將有機相以 1 當量

(66)

NaOH (15 毫升) 及食鹽水 (15 毫升) 清洗，經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將水相以加入 1 當量 NaOH 製成鹼性及以 EtOAc (2x15 毫升) 萃取。將有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮，並加入第一次萃取合併的有機層中。以製備性 HPLC (YMC S5 ODS 20x100 毫米，以含有 0.1%TFA 之 30-100% 水性甲醇經 15 分鐘溶離，20 毫升/分鐘) 提供 1.1 毫克化合物 5。HPLC：在 3.68 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 524.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 6

3-氰基-4-[[5-[(甲氧基胺基)羰基]-2-甲基苯基]胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸之製備作用



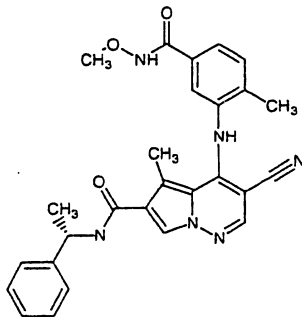
將 1 當量 NaOH (4 毫升) 加入在 THF (2 毫升) 中的 3-氰基-4-[[5-[(甲氧基胺基)羰基]-2-甲基苯基]胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (160 毫克，0.393 毫莫耳，如實例 1 所述製得

(67)

的)之溶液中。將反應混合物在 25℃ 下攪拌 2 天，並接著以 1 克分子量檸檬酸中和及倒在二氯甲烷上。將有機相分開及以二氯甲烷萃取，並將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將所得殘餘物經製備性 HPLC (YMC S5 ODS 20x100 毫米，以含有 0.1%TFA 之 30–100%水性甲醇經 15 分鐘溶離，20 毫升/分鐘) 純化，以供應 36 毫克 (39%產量) 化合物 6。HPLC：在 3.33 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10–90%水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 380.24 [M+H]⁺。

實例 7

3-氰基-4-[[5-[(甲氧基胺基)羰基]-2-甲基苯基]胺基]-5-甲基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺之製備作用



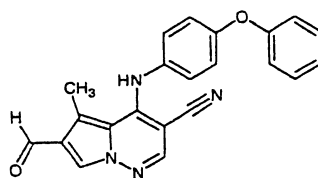
將 EDC (14.4 毫克，0.075 毫莫耳)、HOBt (10.1 毫克，0.075 毫莫耳) 及 DIPEA (12.9 毫克，0.10 毫莫耳)

(68)

加入在 DMF (2 毫升) 中的化合物 6 (19 毫克 , 0.05 毫莫耳) 之溶液中 , 並將反應混合物在 25℃ 下攪拌 30 分鐘。接著加入 (S) - 甲基苯甲胺 (7.3 毫克 , 0.06 毫莫耳) , 並將反應混合物在 25℃ 下再攪拌 16 小時。接著將反應以二氯甲烷稀釋及倒入水中。將層分開 , 並將有機相經 Na_2SO_4 乾燥 , 過濾及在真空中濃縮。將殘餘物經由製備性 HPLC (YMC S5 ODS 20x100 毫米 , 以含有 0.1% TFA 之 30 - 100% 水性甲醇經 15 分鐘溶離 , 20 毫升 / 分鐘) 純化 , 以供應成爲黃色半固體之 21 毫克 (87% 產量) 化合物 7。HPLC : 在 3.79 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.2% 磷酸之 10 - 90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控)。MS (ES) : m/z 483.36 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

實例 8

6 - 甲醯基 - 5 - 甲基 - 4 - [(4 - 苯氧基苯基) 胺基] 吡咯並 [1,2 - b] 嗒咩 - 3 - 腈之製備作用



將 MnO_2 (200 毫克 , 2.0 毫莫耳) 加入在二氯甲烷 (30 毫升) 中的化合物 3B (266 毫克 , 0.72 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物在 60℃ 下攪拌 3 小時 , 冷卻至 25℃ , 以二氯甲烷稀釋及經 C 鹽過濾。將過濾物在真空中濃縮

(69)

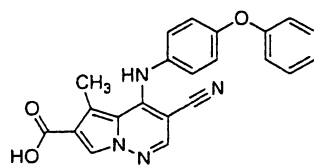
及在矽膠上以管柱色層分離法 (0.5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化，以供應成爲黃色固體之 238 毫克 (90% 產量) 化合物 8。

HPLC：在 3.37 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2% 磷酸之 10-90% 水性甲醇經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。

MS (ES)：m/z 369.08 [M+H]⁺。

實例 9

3- 氰基 - 5- 甲基 - 4- [(4- 苯氧基苯基) 胺基] 吡咯並 [1,2- b] 嗒咩 - 6- 羧酸之製備作用



將 NaOH (1 克分子量，20.0 毫升) 及 EtOH (25 毫升) 加入在 THF (50 毫升) 中的化合物 3A (1.50 公克，3.64 毫莫耳) 之溶液中。將反應在 80℃ 下加熱，以有效蒸發 THF，並在 1 小時之後，反應混合物變均勻。再持續加熱 6 小時，然後將反應冷卻至室溫及以 HCl (1 克分子量，20.0 毫升) 中和。將所得固體過濾，以水清洗及乾燥，以供應成爲黃色固體之化合物 9 (1.33 公克，95% 產量)。

HPLC：在 1.84 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1% TFA 之 10-90% MeOH/H₂O 經 2 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。

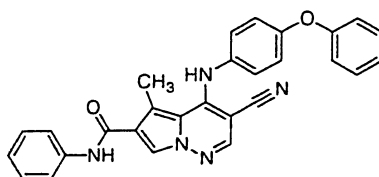
MS (ES)：m/z 489.0 [M+H]⁺。

(70)

實例 10

醯胺庫之製備作用：

3-氰基-5-甲基-4-〔(4-苯氧基苯基)胺基〕-N-苯基吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧醯胺之製備作用



將在 THF (0.15 毫升) 中的苯胺 (14 毫克, 0.15 毫莫耳) 之溶液加入在 THF (0.60 毫升) 中的化合物 9 (11.5 毫克, 0.030 毫莫耳) 與 HOAt (6.1 毫克, 0.045 毫莫耳) 之溶液中, 接著加入在氯仿 (0.30 毫升) 中的 EDC (11.5 毫克, 0.06 毫莫耳) 之溶液。將反應混合物在 60℃ 下加熱隔夜, 並接著冷卻至室溫及以 MeOH (0.4 毫升) 稀釋。將所得混合物經由 PA, Bristol 之 United Chemical Technologies Inc. 供應之 SCX/SAX 匣 (500 毫克/500 毫克) (以 SCX SAX 二氧化矽結合之離子交換匣) 以 MeOH 溶離純化, 接著在真空中濃縮溶劑, 以供應成為黃色固體之 13.2 毫克 (96% 產量) 化合物 10。HPLC: 在 2.05 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱, 4.6x50 毫米, 以含有 0.2% 磷酸之 10-90% MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離, 4 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 460.0 [M+H]⁺。

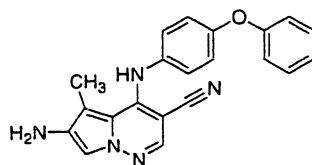
利用以上的步驟, 以其它的胺取代苯胺反應物製備

(71)

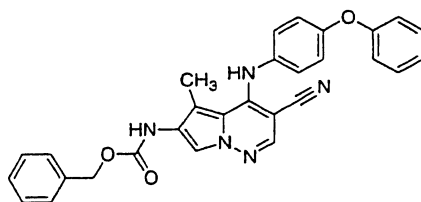
68 個醯胺化合物庫。將化合物使用以上的方法或以製備性 HPLC (Shimadzu VP-ODS 20.0x50.0 毫米，以含有 0.1%TFA 之 25-90%MeOH/H₂O 經 7 分鐘溶離，10 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控) 純化。

實例 11

6-胺基-5-甲基-4-〔(4-苯氧基苯基)胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-3-腈(11B)之製備作用



A. 〔3-氰基-5-甲基-4-〔(4-苯氧基苯基)胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-基〕胺基甲酸苯基甲酯(11A)之製備作用



將三乙胺(0.140 毫升，1.00 毫莫耳)及 DPPA (0.126 毫升，1.00 毫莫耳)加入在 N₂ 氣下在二噁烷(無水，4 毫升)中的化合物 9 (192 毫克，0.50 毫莫耳)之溶液中，並將混合物攪拌隔夜。接著加入苯甲醇(0.310 毫升，3.00 毫莫耳)，並將反應混合物在 75℃ 下加熱 4 小時，在真空中濃縮及在矽膠上以管柱色層分離法(20 至 30%EtOAc/己烷)純化，以產生成為黃色油之化合物

(72)

11A (172 毫克 , 70%) 。 HPLC : 在 4.01 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.1%TFA 之 10-90% MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控) 。 MS (ES) : m/z 490.0 [M+H] ⁺ 。

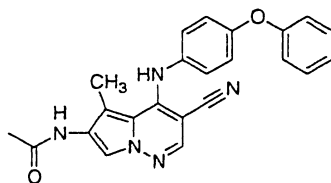
B. 6- 胺基 - 5- 甲基 - 4- [(4- 苯氧基苯基) 胺基] 吡咯並 [1,2- b] 嗒咩 - 3- 腓 (11B) 之製備作用

將 Pd/C (12 毫克) 加入在 MeOH (4 毫升) 中的化合物 11A (40 毫克 , 0.082 毫莫耳) 之溶液中 , 並將反應混合物在氫氣下 (1 大氣壓) 攪拌 30 分鐘 , 然後加入 HCl (在二噁烷中的 4 克分子量溶液 , 0.1 毫升) 。 將反應混合物過濾及將過濾物在真空中濃縮 , 以提供成為橘色固體之 32 毫克化合物 11B (以 HCl 鹽之定量產量) 。 HPLC : 在 2.90 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.1% TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控) 。 MS (ES) : m/z 356.0 [M+H] ⁺ 。

實例 12

N- [3- 氰基 - 5- 甲基 - 4- [(4- 苯氧基苯基) 胺基] 吡咯並 [1,2- b] 嗒咩 - 6- 基] 乙醯胺之製備作用

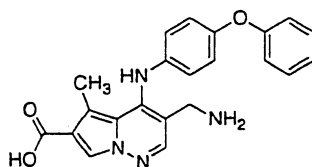
(73)



將醋酸酐（11 毫克，0.11 毫莫耳）加入在 THF（2 毫升）中的化合物 11B（HCl 鹽，32 毫克，0.082 毫莫耳）之溶液中，接著加入三乙胺（33 毫克，0.33 毫莫耳），並將反應在室溫下攪拌 30 分鐘。在以 MeOH 中止之後，將反應混合物再攪拌 30 分鐘，在真空中濃縮及在矽膠上以閃蒸色層分離法（40 至 50% EtOAc/二氯甲烷）純化，以供應成為黃色油之化合物 12（30 毫克，92%產量）。HPLC：在 3.46 分鐘時（逗留時間）100%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1% TFA 之 10 – 90% MeOH/H₂O 經 2 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）：m/z 398.0 [M+H]⁺。

實例 13

3-（胺基甲基）-5-甲基-4-〔（4-苯氧基苯基）胺基〕吡咯並〔1,2-b〕嗒咩-6-羧酸之製備作用



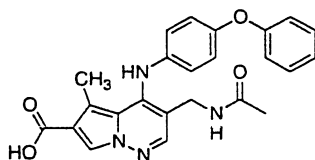
將 TFA（30 毫克）加入在 MeOH：THF（2:1（體積/體積），6 毫升）中的化合物 9（27 毫克，0.070 毫莫耳）之溶液中，接著加入 Pd/C（10 毫克）。將反應混合物在氫氣下（1 大氣壓）攪拌隔夜及接著經由 C 鹽墊過濾。

(74)

將過濾物在真空中濃縮及將殘餘物以與 MeOH 經多次共沸蒸餾的方式純化，以除去過量 TFA。以該步驟供應成為黃色固體之化合物 13 (35 毫克，定量)。HPLC：在 2.96 分鐘時 (逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 389.0 [M+H]⁺。

實例 14

3-[(乙醯基胺基)甲基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸之製備作用



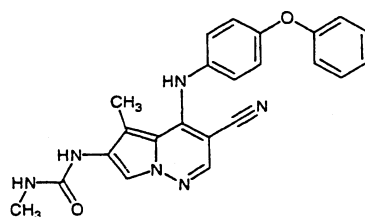
將三乙胺 (1 滴，~10 毫克) 加入在 THF 中的化合物 13 (10 毫克，0.02 毫莫耳) 之溶液中，接著加入醋酸酐 (1 滴，~10 毫克)。將反應在室溫下攪拌 10 分鐘及接著在真空中濃縮。將殘餘物再溶解在 THF 中，並加入 NaOH (1 克分子量，2 滴)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時，以 HCl (1 克分子量) 中和及以製備性 HPLC (Shimadzu VP-ODS 20.0x50.0 毫米，以含有 0.1%TFA 之 25-90%MeOH/H₂O 經 7 分鐘溶離，10 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控) 純化，以得到成為黃色固體之化合物 14 (7

(75)

毫克，81%產量)。HPLC：在 3.46 分鐘時(逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90% MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES)：m/z 431.0 [M+H]⁺。

實例 15

N-[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-N'-甲基尿素之製備作用



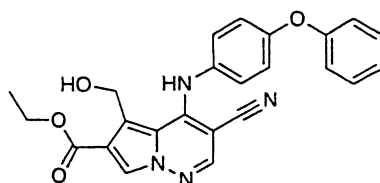
將在無水二噁烷(1 毫升)中的化合物 9 (19 毫克，0.05 毫莫耳)、三乙胺(0.014 毫升，0.10 毫莫耳)與 DPPA (0.022 毫升，0.10 毫莫耳)之溶液在 N₂ 下攪拌 12 小時。接著將反應加熱至 80℃ 經 1 小時及接著允許其以靜置冷卻至 25℃。加入甲基胺(2.0 克分子量 THF 溶液，0.30 毫升，0.60 毫莫耳)，並將反應在 25℃ 下攪拌 1 小時，在真空中濃縮及在矽膠管柱上以閃蒸色層分離法(50 至 70%EtOAc/二氯甲烷)純化，以得到成為黃色固體之化合物 15 (15 毫克，73%產量)。HPLC：在 3.44 分鐘時(逗留時間) 100% (YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫

(76)

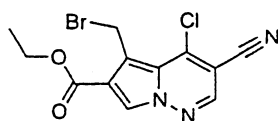
升 / 分鐘，在 220 毫微米監控)。MS (ES) : m/z 413.0
[$M+H$]⁺。

實例 16

3-氰基-5-羥甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (16C)

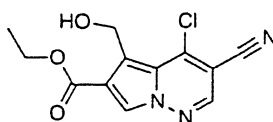


A. 5-溴甲基-4-氯基-3-氰基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (16A)



將在 CCl_4 (2 毫升) 中的化合物 1D (79 毫克, 0.30 毫莫耳)、NBS (59 毫克, 0.33 毫莫耳) 與過氧化苯醌 (5 毫克, 0.02 毫莫耳) 之懸浮液在 77°C 下加熱 3 小時。在冷卻至室溫之後，將反應以管矽膠管柱 (以 CH_2Cl_2 溶離) 純化，以得到成為黃色固體之化合物 16A (102 毫克, 99%)。

B. 4-氯基-3-氰基-5-羥甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (16B)



(77)

將水 (3 毫升) 逐滴加入在 THF (12 毫升) 中的化合物 16A (102 毫克 , 0.30 毫莫耳) 之溶液中。將反應在室溫下維持 3 天及接著加熱至 50°C 經 3 小時。一旦冷卻至室溫時, 則將 NaHCO_3 (70 毫克) 加入反應混合物中。將反應濃縮至乾燥, 再溶解在 CH_2Cl_2 中及過濾。將過濾物濃縮, 以得到成為黃色固體之化合物 16B (84 毫克, 100%)。在以下的步驟中使用未進一步純化之該化合物。

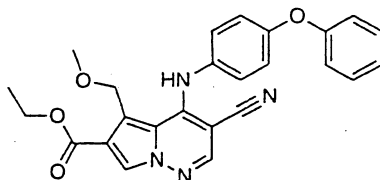
C. 3-氰基-5-羥甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (16C)

將在 THF (2.5 毫升) 中的化合物 16B (84 毫克, 0.30 毫莫耳)、4-苯氧基苯胺 (72 毫克, 0.39 毫莫耳) 與三乙胺 (0.083 毫升, 0.60 毫莫耳) 之溶液在 70°C 下加熱 30 分鐘。在冷卻至室溫之後, 將反應濃縮成約 0.5 毫升, 以 MeOH (2 毫升) 稀釋及過濾。將固體以 MeOH 清洗及乾燥, 以得到成為黃色固體之化合物 16C (118 毫克, 92%)。HPLC: 在 2.12 分鐘時 (逗留時間) 92% (PrimeSphere 5u C18-HC 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/ H_2O 經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 429.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

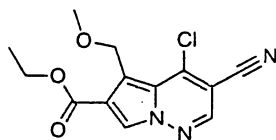
實例 17

(78)

3-氰基-5-甲氧基甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯(17B)之製備作用



A. 4-氯基-3-氰基-5-甲氧基甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯(17A)



將在 NaHCO_3 (30 毫克, 0.36 毫莫耳) 加入在 1:1 之 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 毫升) 中的化合物 16A (31 毫克, 0.09 毫莫耳) 之溶液中。將反應在室溫下維持 3 小時, 加熱至 70°C 經 1 小時, 冷卻至室溫, 濃縮至乾燥, 再溶解在 CH_2Cl_2 中及過濾。將過濾物濃縮, 以得到成為黃色固體之化合物 17A (26 毫克, 98%)。

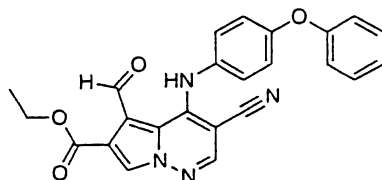
B. 3-氰基-5-甲氧基甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯(17B)

根據實例 16C 所述之步驟製得化合物 17B。HPLC: 在 2.24 分鐘時 (逗留時間) 96% (PrimeSphere 5u C18-HC 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/ H_2O 經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 443.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

(79)

實例 18

3-氰基-5-甲醯基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯 (18)

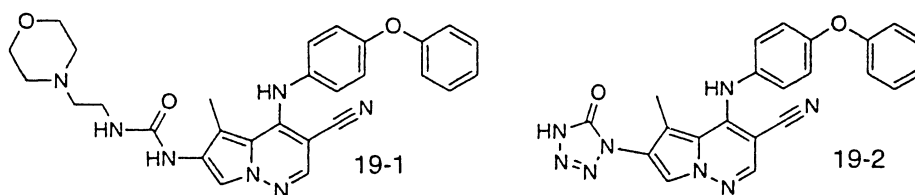


將 MnO_2 (<5 微米, 活化, 17 毫克, 0.20 毫莫耳) 加入在氯仿 (1 毫升) 中的化合物 16C (21.4 毫克, 0.05 毫莫耳) 之溶液中。將反應在 55°C 下加熱隔夜, 冷卻至室溫及在矽膠管柱上以閃蒸色層分離法 (0-2% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化, 以得到成為黃色固體之化合物 18 (20 毫克, 94%)。HPLC: 在 2.20 分鐘時 (逗留時間) 94% (PrimeSphere 5u C18-HC 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1% TFA 之 10-90% MeOH/ H_2O 經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 427.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

實例 19

1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2-嗎啉-4-基乙基)尿素 (19-1) & 5-甲基-6-(5-氧基-4,5-二氫四唑-1-基)-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-3-腈 (19-2) 之製備作用

(80)



將在二噁烷（5 毫升）中的化合物 9（115 毫克，0.30 毫莫耳）、三乙胺（0.063 毫升，0.45 毫莫耳）與 DPPA（0.097 毫升，0.45 毫莫耳）之溶液攪拌隔夜。在隔天加入 TMS-疊氮化物（0.080 毫升，0.60 毫莫耳），並使反應溫度達到 80℃。將反應在 80℃ 下加熱 2 小時，冷卻至室溫及加入 4-（2-胺基乙基）嗎啉（0.079 毫升，0.60 毫莫耳）。將反應在室溫下攪拌 1 小時，濃縮及在矽膠管柱上以閃蒸色層分離法（3-6% MeOH/CH₂Cl₂）純化，以得到成為黃色油之化合物 19-1 與 19-2 之混合物。將該油自 MeOH 再結晶，以得到成為黃色固體之化合物 19-1（116 毫克，76%）。19-1：HPLC：在 3.11 分鐘時（逗留時間）97%（YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）：m/z 512.0 [M+H]⁺。

將來自以上再結晶作用之母液體通過 SCX 匣（500 毫克）及以 MeOH（5 毫升）溶離。將溶離液濃縮，以得到成為黃色固體之化合物 19-2（9 毫克，7%）。19-2：HPLC：在 1.93 分鐘時（逗留時間）94%（PrimeSphere 5u C18-HC 管柱，4.6x30 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 2 分鐘溶離，5 毫升/分鐘，在 220 毫微

(81)

米監控)。MS (ES) : m/z 424.0 [M+H]⁺。

實例 20 至 144

以類似於那些上述的步驟製備更多本發明的化合物。以表 1 提供名稱、結構或代表性化合物及其逗留時間與製備化合物所依據之步驟的實例編號。以下在表 1 中陳列用於測定化合物逗留時間的色層分離法技術：

LCMS=YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控。

LCMS*=YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 2 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控。

LCMS-1=PrimeSphere 5u C18-HC 管柱，4.6x30 毫米，以含有 0.1%TFA 之 10-90%MeOH/H₂O 經 2 分鐘溶離，5 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控。

LC=YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控。

LC*=YMC S5 ODS 管柱，4.6x50 毫米，以含有 0.2%磷酸之 10-90%MeOH/H₂O 經 4 分鐘溶離，4 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控。

以公式 m/z 之 MS (ES) 測定在表 1 中陳列之化合物分子量。

(82)

表 1

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
20		4-(6-氨基-1H-吲唑-1-基)-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	3.42 LC [M+H] ⁺ =361.0	1
21		4-(6-氨基-1H-吲唑-1-基)-3-氰基-5,7-二甲基吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	3.59 LC [M+H] ⁺ =375.0	1
22		3-氰基-4-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	2.79 LC [M+H] ⁺ =296.0	1
23		3-氰基-4-(二甲基氨基)-5,7-二甲基吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	4.27 LC [M+H] ⁺ =287.0	1
24		3-氰基-4-(1H-咪唑-6-基氨基)-5,7-二甲基吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	4.06 LC [M+H] ⁺ =375.0	1
25		3-氰基-5-甲基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	4.22 LC [M+H] ⁺ =374.0	1
26		3-氰基-5-甲基-4-(苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-羧酸乙酯	4.07 LC [M+H] ⁺ =321.0	1

(83)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
27		3-氟基-5-甲基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	3.80 LC [M+H] ⁺ =375.0	2
28		3-氟基-5-甲基-4-[[1-(苯基甲基)-1H-吡啶-5-基]胺基]吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	4.31 LC [M+H] ⁺ =451.0	1
29		3-氟基-5-甲基-4-(1H-吡啶-1-基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	4.04 LC [M+H] ⁺ =346.0	1
30		3-氟基-4-[(4-氟基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	3.86 LC [M+H] ⁺ =393.0	1
31		3-氟基-4-[[2-氟基-5-[(甲氧基胺基)羰基]苯基]胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	4.23 LC [M+H] ⁺ =412.0	1
32		3-氟基-4-[[5-[(甲氧基胺基)羰基]-2-甲基苯基]胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	4.19 LC [M+H] ⁺ =408.0	1

(84)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
33		4-[(4-溴基-2-氟苯基)胺基]- 3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-羧酸乙酯	4.32 LC	1
34		4-[(4-氯基-2-碘苯基)胺基]- 3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-羧酸乙酯	4.37 LC [M+H] ⁺ =481.0	1
35		4-[(2-氯基-4-碘苯基)胺基]- 3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-羧酸乙酯	4.51 LC [M+Na] ⁺ =503.0	
36		3-氰基-4-[[2-氟基-5-[(甲氧 基胺基)羰基]苯基]胺基]-5- 甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6- 羧酸乙酯	4.24 LC [M+H] ⁺ =412.0	1
37		3-氰基-N-乙基-5-甲基-4- [(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.85 LC* [M+H] ⁺ =412.0	10
38		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯 氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]羰基]-4-甲基 六氫吡	1.53 LC* [M+H] ⁺ =467.0	10

(85)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
39		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯 氧基苯基)胺基]吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.75 LC* [M+H] ⁺ =384.0	10
40		3-氰基-N,5-二甲基-4- [(4-苯氧基苯基)胺基]吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯 胺	1.79 LC* [M+H] ⁺ =398.0	10
41		3-氰基-N,N,5-三甲基-4- [(4-苯氧基苯基)胺基]吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯 胺	1.78 LC* [M+H] ⁺ =412.0	10
42		N-丁基-3-氰基-5-甲基- 4-[(4-苯氧基苯基)胺基] 吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧 醯胺	2.00 LC* [M+H] ⁺ =440.0	10
43		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯 氧基苯基)胺基]-N-(苯基 甲基)吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-羧醯胺	2.00 LC* [M+H] ⁺ =474.0	10

(86)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
44		3-氰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.98 LC* [M+H] ⁺ =504.0	10
45		3-氰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.01 LC* [M+H] ⁺ =504.0	10
46		N-[(4-氯苯基)甲基]-3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.09 LC* [M+H] ⁺ =508.0	10
47		N-[(3-氯苯基)甲基]-3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.08 LC* [M+H] ⁺ =508.0	10
48		N-[(2-氯苯基)甲基]-3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.06 LC* [M+H] ⁺ =508.0	10

(87)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
49		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-(2-苯基乙基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡啶-6-羧醯胺	2.04 LC* [M+H] ⁺ =488.0	10
50		3-氰基-N-(2-呋喃基甲基)-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b] 嗒吡啶-6-羧醯胺	1.92 LC* [M+H] ⁺ =464.0	10
51		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-(2-噻 噁基甲基)吡咯並[1,2-b] 嗒吡啶-6-羧醯胺	1.97 LC* [M+H] ⁺ =480.0	10
52		3-氰基-N-環丙基-5-甲 基-4-[(4-苯氧基苯基)胺 基]吡咯並[1,2-b]嗒吡啶-6- 羧醯胺	1.86 LC* [M+H] ⁺ =424.0	10
53		3-氰基-N-環戊基-5-甲 基-4-[(4-苯氧基苯基)胺 基]吡咯並[1,2-b]嗒吡啶-6- 羧醯胺	1.99 LC* [M+H] ⁺ =452.0	10

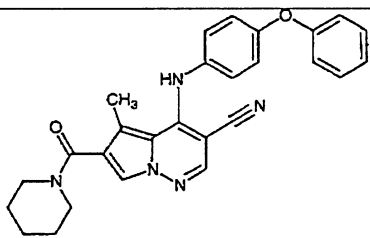
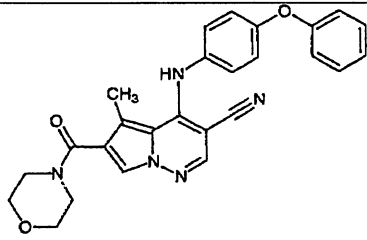
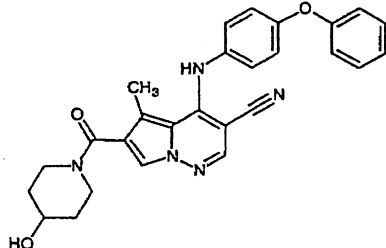
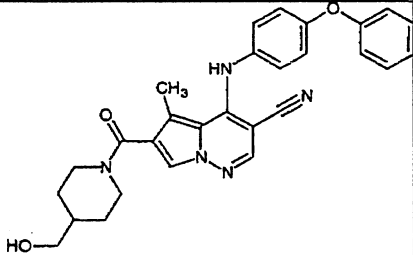
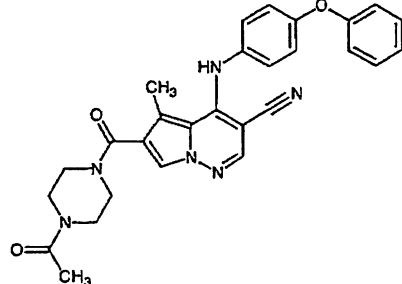
(88)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
54		3-氰基-N-環己基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.07 LC* [M+H] ⁺ =466.0	10
55		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[(4-氨基-2-呋喃基)甲基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.89 LC* [M+H] ⁺ =468.0	10
56		3-氰基-N-(2-乙氧基乙基)-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.90 LC* [M+H] ⁺ =456.0	10
57		3-氰基-5-甲基-N-(2-苯氧基乙基)-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.05 LC* [M+H] ⁺ =504.0	10
58		3-氰基-N-(2,3-二羥丙基)-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.69 LC* [M+H] ⁺ =458.0	10

(89)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
59		3-氰基-N-(6-羥乙基)-5- 甲基-4-[(4-苯氧基苯基) 胺基]吡咯並[1,2-b]喹 啉-6-羧醯胺	1.87 LC* [M+H] ⁺ =484.0	10
60		N-[2-(乙醯基胺基)乙基]-3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯 氧基苯基)胺基]吡咯並 [1,2-b]喹啉-6-羧醯胺	1.74 LC* [M+H] ⁺ =469.0	10
61		3-氰基-5-甲基-N-[3-(2- 氧基-1-吡咯烷基)丙基]- 4-[(4-苯氧基苯基)胺基] 吡咯並[1,2-b]喹啉-6-羧 醯胺	1.81 LC* [M+H] ⁺ =509.0	10
62		3-氰基-N,N-二乙基-5-甲 基-4-[(4-苯氧基苯基)胺 基]吡咯並[1,2-b]喹啉-6- 羧醯胺	1.90 LC* [M+H] ⁺ =440.0	10
63		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]喹啉-6-基]羰基]吡咯烷	1.88 LC* [M+H] ⁺ =438.0	10

(90)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
64		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]六氫吡啶	1.96 LC* [M+H] ⁺ =452.0	10
65		4-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]嗎啉	1.76 LC* [M+H] ⁺ =454.0	10
66		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-4-羥基六氫吡啶	1.74 LC* [M+H] ⁺ =468.0	10
67		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-4-(羥甲基)六氫吡啶	1.76 LC* [M+H] ⁺ =482.0	10
68		1-乙醯基-4-[[3-氰基-5- 甲基-4-[(4-苯氧基苯基) 胺基]吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基]羰基]六氫吡	1.69 LC* [M+H] ⁺ =495.0	10

(91)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
69		4-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]羰基]-1-六氫吡 羧酸乙酯	1.85 LC* [M+H] ⁺ =525.0	10
70		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]羰基]-3-六氫吡啶羧醯胺	1.72 LC* [M+H] ⁺ =495.0	10
71		(2S)-1-[[3-氰基-5-甲基- 4-[(4-苯氧基苯基)胺基] 吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基] 羰基]-2-(羥甲基)吡咯烷	1.79 LC* [M+H] ⁺ =468.0	10
72		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]羰基]-3-羥基吡咯烷	1.70 LC* [M+H] ⁺ =454.0	10
73		3-氰基-N,N-雙(2-羥乙基)-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯 基)胺基]吡咯並[1,2-b] 嗒吡-6-羧醯胺	1.62 LC* [M+H] ⁺ =472.0	10

(92)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
74		N-(2-氯苯基)-3-氰基-5- 甲基-4-[(4-苯氧基苯基) 胺基]吡咯並[1,2-b]喹 啉-6-羧醯胺	2.09 LC* [M+H] ⁺ =494.0	10
75		N-(3-氯苯基)-3-氰基-5- 甲基-4-[(4-苯氧基苯基) 胺基]吡咯並[1,2-b]喹 啉-6-羧醯胺	2.18 LC* [M+H] ⁺ =494.0	10
76		N-(4-氯苯基)-3-氰基-5- 甲基-4-[(4-苯氧基苯基) 胺基]吡咯並[1,2-b]喹 啉-6-羧醯胺	2.17 LC* [M+H] ⁺ =494.0	10
77		3-氰基-N-(4-甲氧基苯基))-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯 基)胺基]吡咯並[1,2-b] 喹啉-6-羧醯胺	2.03 LC* [M+H] ⁺ =490.0	10
78		3-氰基-5-甲基-N-(4-苯 氧基苯基)-4-[(4-苯氧基 苯基)胺基]吡咯並[1,2- b]喹啉-6-羧醯胺	2.26 LC* [M+H] ⁺ =552.0	10

(93)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
79		N-[4-(乙醯基氨基)苯基]-3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.91 LC* [M+H] ⁺ =517.0	10
80		3-氰基-5-甲基-N-1-伸萘基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.09 LC* [M+H] ⁺ =510.0	10
81		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-4-苯基六氫吡	2.02 LC* [M+H] ⁺ =529.0	10
82		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-4-(苯基甲基)六氫吡	1.64 LC* [M+H] ⁺ =543.0	10
83		3-氰基-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)氨基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.60 LC* [M+H] ⁺ =455.0	10

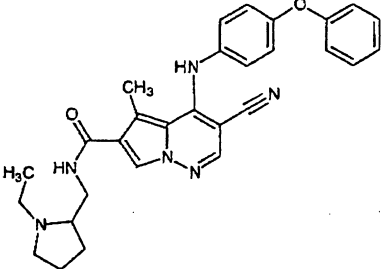
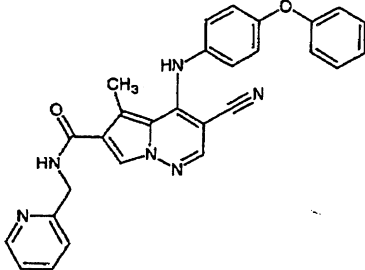
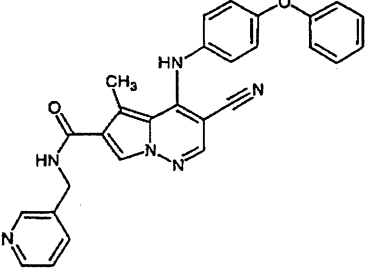
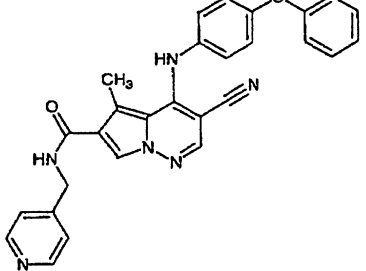
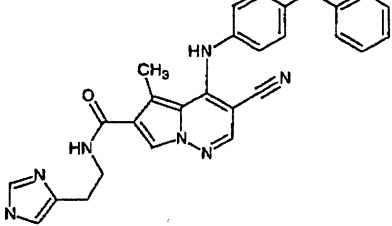
(94)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
84		3-氰基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.62 LC* [M+H] ⁺ =483.0	10
85		N-[2-[雙(1-甲乙基)胺基]乙基]-3- 氰基 -5- 甲基 -4- [(4- 苯氧基 苯基) 胺基] 吡 咯 並 [1,2-b] 嗒 咩 -6- 羧 醯 胺	1.66 LC* [M+H] ⁺ =511.0	10
86		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.62 LC* [M+H] ⁺ =481.0	10
87		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[2-(1-六氫吡啶基)乙基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.64 LC* [M+H] ⁺ =495.0	10
88		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[2-(4-嗎啉基)乙基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.60 LC* [M+H] ⁺ =497.0	10

(95)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
89		3-氰基-5-甲基-N-[3-(4-嗎啉基)丙基]-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.60 LC* [M+H] ⁺ =511.0	10
90		3-氰基-N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.62 LC* [M+H] ⁺ =469.0	10
91		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.71 LC* [M+H] ⁺ =543.0	10
92		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-[1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.71 LC* [M+H] ⁺ =557.0	10
93		3-氰基-N-(1-乙基-3-六氫吡啶基)-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	1.65 LC* [M+H] ⁺ =495.0	10

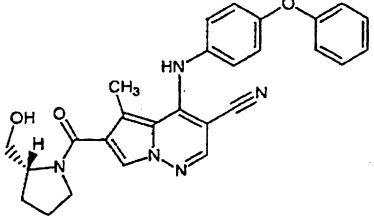
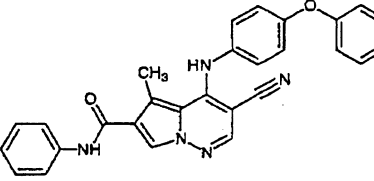
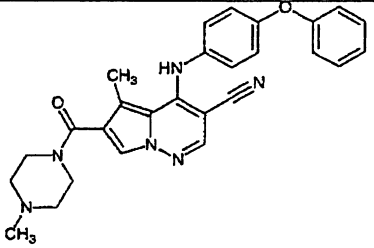
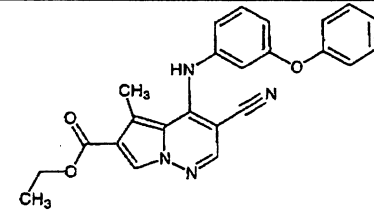
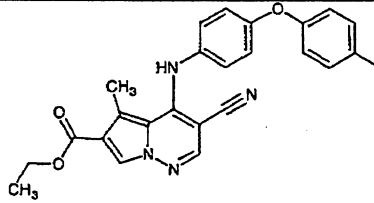
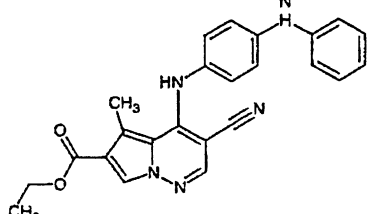
(96)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
94		3-氰基-N-[(1-乙基-2-吡咯 烷基)甲基]-5-甲基-4-[(4- 苯氧基苯基)胺基]吡咯並 [1,2-b]嗒吡-6-羧醯胺	1.65 LC* [M+H] ⁺ =495.0	10
95		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧 基苯基)胺基]-N-(2-吡啶 基甲基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡-6-羧醯胺	1.63 LC* [M+H] ⁺ =475.0	10
96		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧 基苯基)胺基]-N-(3-吡啶 基甲基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡-6-羧醯胺	1.61 LC* [M+H] ⁺ =475.0	10
97		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧 基苯基)胺基]-N-(4-吡啶 基甲基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡-6-羧醯胺	1.61 LC* [M+H] ⁺ =475.0	10
98		3-氰基-N-[2-(1H-咪唑-4- 基)乙基]-5-甲基-4-[(4-苯 氧基苯基)胺基]吡咯並 [1,2-b]嗒吡-6-羧醯胺	1.61 LC* [M+H] ⁺ =478.0	10

(97)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
99		3-氰基-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咭-6-羧醯胺	1.62 LC* [M+H] ⁺ =492.0	10
100		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-3-吡啶基吡咯並[1,2-b]嗒咭-6-羧醯胺	1.70 LC* [M+H] ⁺ =461.0	10
101		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-2-吡啶基吡咯並[1,2-b]嗒咭-6-羧醯胺	1.74 LC* [M+H] ⁺ =461.0	10
102		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-3-喹啉基吡咯並[1,2-b]嗒咭-6-羧醯胺	1.96 LC* [M+H] ⁺ =511.0	10
103		3-氰基-N-乙基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咭-6-羧醯胺	1.85 LC* [M+H] ⁺ =412.0	10

(98)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
104		(2R)-1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-2-(羥甲基)吡咯烷	1.79 LC* [M+H] ⁺ =468.0	10
105		3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]-N-苯基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧醯胺	2.05 LC* [M+H] ⁺ =460.0	10
106		1-[[3-氰基-5-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]羰基]-4-甲基六氫吡	1.53 LC* [M+H] ⁺ =467.0	10
107		3-氰基-5-甲基-4-[(3-苯氧基苯基)胺基]-N-苯基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.01 LCMS* [M+H] ⁺ =413.0	10
108		4-[[4-(4-氯苯氧基)苯基]胺基]-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.13 LCMS* [M+H] ⁺ =447.0	10
109		3-氰基-5-甲基-4-[[4-(苯基胺基)苯基]胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.95 LCMS* [M+H] ⁺ =412.0	10

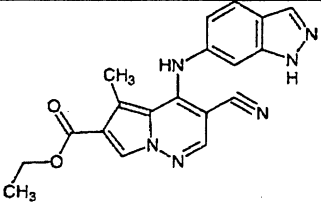
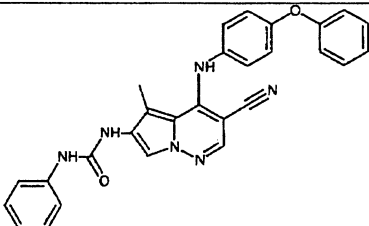
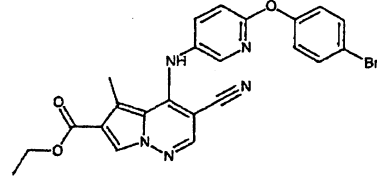
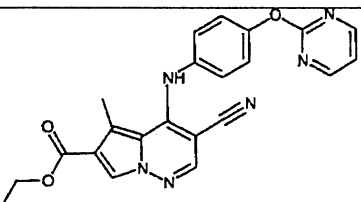
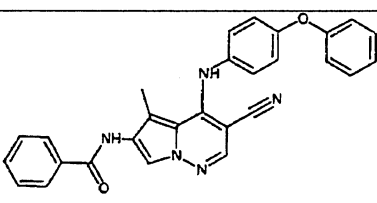
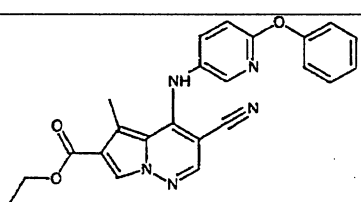
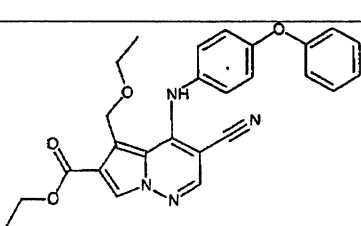
(99)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
110		3-氰基-5-甲基-4-[[4-(苯基甲基)苯基]胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.05 LCMS* [M+H] ⁺ =411.0	10
111		4-[(4-苯醯基苯基)胺基]-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.91 LCMS* [M+H] ⁺ =425.0	10
112		4-[(3-苯醯基苯基)胺基]-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.92 LCMS* [M+H] ⁺ =425.0	10
113		3-氰基-4-(二乙基胺基)-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.85 LCMS* [M+H] ⁺ =301.0	10
114		3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.19 LCMS* [M+H] ⁺ =414.0	10
115		3-氰基-5-甲基-4-[[4-(苯氧基苯基)甲基]胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	4.20 LCMS [M+H] ⁺ =427.0	10
116		4-[(4-丁基苯基)胺基]-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.10 LCMS* [M+H] ⁺ =377.0	10

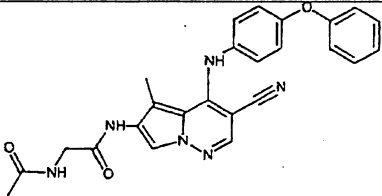
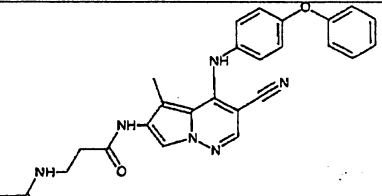
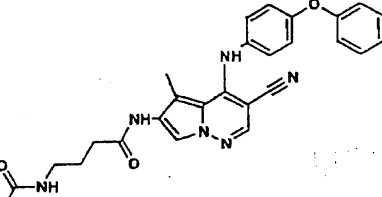
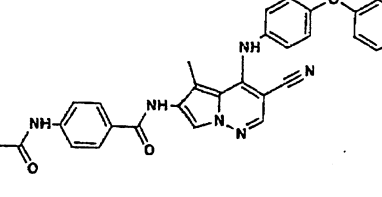
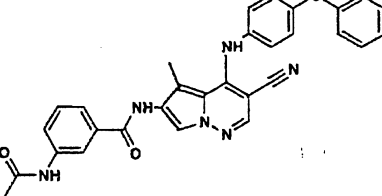
(100)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
117		3-氰基-4-[[4-(1,1-二甲乙基)苯基]胺基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	2.07 LCMS* [M+H] ⁺ =377.0	10
118		4-([1,1'-聯苯]-4-基胺基)-3- 氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒吡-6-羧酸乙酯	2.04 LCMS* [M+H] ⁺ =397.0	10
119		3- 氰 基 -4-[(9- 乙 基 -9H- 咔 唑-3-基)胺基]-5-甲基吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	2.05 LCMS* [M+H] ⁺ =438.0	10
120		3- 氰 基 -5- 甲 基 -4-[[4-(苯 基 甲氧基)苯基]胺基]吡咯並 [1,2-b]嗒吡-6-羧酸乙酯	2.03 LCMS* [M+H] ⁺ =427.0	10
121		[3- 氰 基 -5- 甲 基 -4-[(4-(苯 氧 基 苯 基)胺基)吡咯並[1,2-b] 嗒吡-6-基]胺基甲酸甲酯	3.65 LCMS* [M+H] ⁺ =414.0	11A
122		[3- 氰 基 -5- 甲 基 -4-[(4-(苯 氧 基 苯 基)胺基)吡咯並[1,2-b] 嗒吡-6-基]胺基甲酸 1,1-二 甲基乙酯	3.99 LCMS [M+H] ⁺ =456.0	11A

(101)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
123		3-氰基-4-(1H-咪唑-6-基胺基)-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	3.79 LC [M+H] ⁺ =361.1	1
124		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-苯基尿素	3.90 LCMS [M+H] ⁺ =475.0	19
125		4-[6-(4-溴苯氧基)吡啶-3-基胺基]-3-氰基-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	4.01 LCMS [M+H] ⁺ =492.0	1
126		3-氰基-5-甲基-4-[4-(嘧啶-2-氧基)苯基胺基]吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	3.38 LC [M+H] ⁺ =415.0	1
127		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]苯醯胺	1.94 LCMS-1 [M+H] ⁺ =460.0	12
128		3-氰基-5-甲基-4-(6-苯氧基吡啶-3-基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	3.72 LCMS [M+H] ⁺ =414.0	1
129		3-氰基-5-乙氧基甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	2.30 LCMS-1 [M+H] ⁺ =457.0	17

(102)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
130		2-乙醯基胺基-N-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 乙醯胺	1.70 LCMS-1 [M+H] ⁺ =455.0	12
131		3-乙醯基胺基-N-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 丙醯胺	1.73 LCMS-1 [M+H] ⁺ =469.0	12
132		4-乙醯基胺基-N-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 丁醯胺	1.76 LCMS-1 [M+H] ⁺ =483.0	12
133		4-乙醯基胺基-N-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 苯醯胺	1.85 LCMS-1 [M+H] ⁺ =517.0	12
134		3-乙醯基胺基-N-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 苯醯胺	1.87 LCMS-1 [M+H] ⁺ =517.0	12

(103)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
135		3-氰基-5-甲氧基甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸	3.86 LCMS [M+H] ⁺ =415.0	4,17
136		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]尿素	3.31 LCMS [M+H] ⁺ =399.0	19
137		3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-1,1-二甲基尿素	3.38 LCMS [M+H] ⁺ =427.0	19
138		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-乙基尿素	3.54 LCMS [M+H] ⁺ =427.0	19
139		N-(2-{3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]乙基}乙基)乙醯胺	3.35 LCMS [M+H] ⁺ =484.0	19

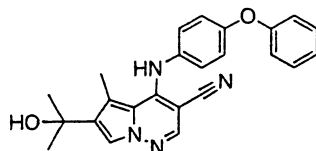
(104)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
140		3-氰基-5-羥甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧酸	3.66 LCMS [M+H] ⁺ =401.0	4,16
141		[3-氰基-5-甲氧基甲基-4- (4-苯氧基苯基胺基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸甲酯	1.99 LCMS-1 [M+H] ⁺ =444.0	11,17
142		3-氰基-5-甲氧基甲基-4- (4-苯氧基苯基胺基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸(2- 嗎啉-4-基乙基)醯胺	1.78 LCMS-1 [M+H] ⁺ =527.0	12,17
143		1-[3-氰基-5-甲氧基甲基- 4-(4-苯氧基苯基胺基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-嗎啉-4-基乙基)尿素	1.73 LCMS-1 [M+H] ⁺ =542.0	17,19
144		3-(甲磺醯基胺基甲基)- 5-甲基-4-(4-苯氧基苯基 胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-羧酸	3.35 LCMS [M+H] ⁺ =467.0	14

(105)

實例 145

6 - (1 - 羥基 - 1 - 甲乙基) - 5 - 甲基 - 4 - (4 - 苯氧基苯基胺基) 吡咯並 [1,2 - b] 嗒咩 - 3 - 腈

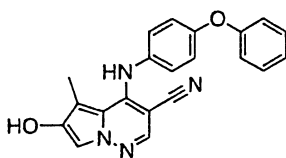


將 3.0 克分子量在醚中的 MeMgBr 溶液 (0.40 毫升, 1.20 毫莫耳) 緩慢加入在 0°C 下在 THF (5 毫升) 中的化合物 3A (124 毫克, 0.30 毫莫耳) 之溶液中。將反應溫熱至室溫及接著在 50°C 下加熱 1 小時。在冷卻至室溫之後, 以 EtOAc (20 毫升) 中止反應, 並加入飽和水性 NH_4Cl (20 毫升)。將所得兩層分開, 並將有機層以食鹽水清洗, 經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮成橘色油。將該粗油以矽膠閃蒸色層分離法 (以 14 - 17% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離) 純化, 以得到成為黃色固體之化合物 145 (76 毫克, 64%)。HPLC: 在 1.97 分鐘時 (逗留時間) 97% (Phenom - Prime S5 C18 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1% TFA 之 10 - 90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 146

6 - 羥基 - 5 - 甲基 - 4 - (4 - 苯氧基苯基胺基) 吡咯並 [1,2 - b] 嗒咩 - 3 - 腈

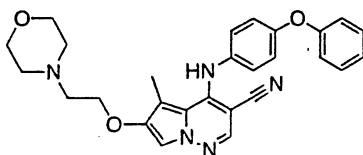
(106)



將 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 加入在 -5°C 下的 H_2O_2 (在 H_2O 中的 50 重量%, 0.0115 毫升, 0.20 毫莫耳) 與 CH_2Cl_2 (2 毫升) 之混合物中。將反應在 -5°C 下攪拌 40 分鐘, 然後加入在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中的化合物 145 (56 毫克, 0.14 毫莫耳) 之溶液。將反應在 -5°C 下維持 10 分鐘及以 Na_2SO_3 (2 公克, 10 毫升) 水溶液中止。將反應以 CH_2Cl_2 稀釋, 並將兩層分開。將水層以 CH_2Cl_2 (2x10 毫升) 萃取。將 CH_2Cl_2 層合併及在真空中濃縮, 以得到棕色油。將該粗油以矽膠閃蒸色層分離法 (以 10% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離) 純化, 以得到成為黃色固體之化合物 146 (32 毫克, 64%)。HPLC: 在 1.89 分鐘時 (逗留時間) 90% (Phenom-Prime S5 C18 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1% TFA 之 10-90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 147

5-甲基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-3-腓

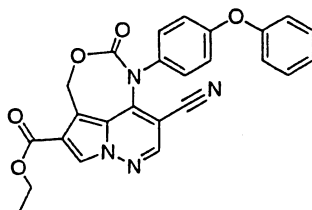


(107)

將 DEAD (8.7 毫克, 0.05 毫莫耳) 加入在 N_2 及 $0^\circ C$ 下在無水 THF (0.3 毫升) 中的化合物 146 (8.9 毫克, 0.025 毫莫耳)、 PPh_3 (13.1 毫克, 0.05 毫莫耳) 與 4-(2-羥乙基)嗎啉 (6.6 毫克, 0.05 毫莫耳) 之溶液中。將反應在 $0^\circ C$ 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫經 2 小時, 濃縮乾燥及以矽膠閃蒸色層分離法 (以 1 - 5% MeOH/ CH_2Cl_2 溶離) 純化, 以得到成為黃色油之化合物 147 (10 毫克, 85%)。HPLC: 在 1.69 分鐘時 (逗留時間) 96% (Phenom-Prime S5 C18 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1%TFA 之 10 - 90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 470 [$M+H$]⁺。

實例 148

5-氰基-7-氧基-6-(4-苯氧基苯基)-6,7-二氫-9H-8-氧雜-2a,3,6-三氮雜苯並[cd]莖-1-羧酸乙酯



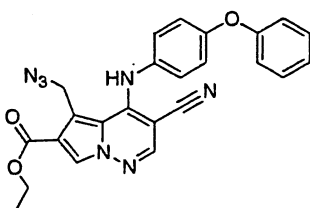
將三光氣 (30 毫克, 0.101 毫莫耳) 加入在 $-50^\circ C$ 下在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中的化合物 16C (26 毫克, 0.061 毫莫耳) 與 DIPEA (63 毫克, 0.485 毫莫耳) 之溶液中。將反應經 1 小時緩慢溫熱至 $10^\circ C$, 以 MeOH (1 毫升) 中

(108)

止，在真空中濃縮乾燥及以矽膠閃蒸色層分離法（以 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ 溶離）純化，以得到成為黃色固體之化合物 148（16 毫克，58%）。HPLC：在 2.09 分鐘時（逗留時間）91%（Phenom-Prime S5 C18 管柱，4.6x30 毫米，以含有 0.1% TFA 之 10-90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離，5 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）：m/z 455 [M+H]⁺。

實例 149

5-疊氮甲基-3-氰基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯

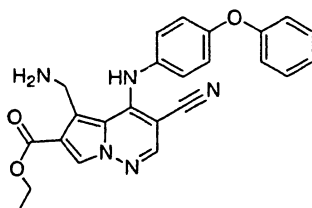


將 DPPA（22 毫克，0.08 毫莫耳）加入在 THF（0.6 毫升）中的化合物 148（21 毫克，0.05 毫莫耳）之溶液中，接著加入 DBU（9 毫克，0.06 毫莫耳）。將反應在室溫下攪拌 4 小時，濃縮及在矽膠管柱上以閃蒸色層分離法（以 0.5-1% EtOAc/CH₂Cl₂ 溶離）純化，以得到成為黃色油之化合物 149（14 毫克，63%）。HPLC：在 2.16 分鐘時（逗留時間）99%（PrimeSphere 5u C18-HC 管柱，4.6x30 毫米，以含有 0.1% TFA 之 10-90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離，5 毫升/分鐘，在 220 毫微米監控）。MS（ES）：m/z 454 [M+H]⁺。

(109)

實例 150

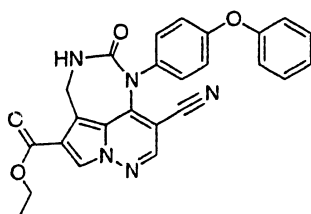
5-氨基甲基-3-氰基-4-(4-苯氧基苯基氨基)
吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯



將 Pd/C (5 毫克) 加入在 1:2 之 THF : MeOH 之混合物 (3 毫升) 中的化合物 149 (12 毫克, 0.026 毫莫耳) 之溶液中。將溶液在氫氣球及室溫下經 30 分鐘氫化及過濾。將過濾物濃縮, 以得到成為黃色固體之 8 (9 毫克, 80%)。不需要進一步純化。HPLC: 在 1.71 分鐘時 (逗留時間) 92% (PrimeSphere 5u C18-HC 管柱, 4.6x30 毫米, 以含有 0.1%TFA 之 10-90%水性甲醇經 2 分鐘溶離, 5 毫升/分鐘, 在 220 毫微米監控)。MS (ES): m/z 428 $[M+H]^+$ 。

實例 151

5-氰基-7-氧基-6-(4-苯氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-2a,3,6,8-四氮雜苯並[cd]萸-1-羧酸乙酯



將三光氣 (9.5 毫克, 0.032 毫莫耳) 加入在 -70℃

(110)

下在 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中的化合物 150 (7 毫克 , 0.016 毫莫耳) 與 DIPEA (17 毫克 , 0.13 毫莫耳) 之溶液中。將反應經 1 小時緩慢溫熱至 -5°C , 以 MeOH (0.5 毫升) 中止 , 濃縮乾燥及以矽膠閃蒸色層分離法 (以 6 – 8% EtOAc / CH_2Cl_2 溶離) 純化 , 以得到成為黃色固體之化合物 9 (6 毫克 , 81%) 。 HPLC : 在 1.97 分鐘時 (逗留時間) 98% (PrimeSphere 5u C18 – HC 管柱 , 4.6x30 毫米 , 以含有 0.1% TFA 之 10 – 90% 水性甲醇經 2 分鐘溶離 , 5 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控) 。 MS (ES) : m/z 454 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

實例 152 至 367

以類似於那些上述的步驟製備更多本發明的化合物。以表 2 提供代表性化合物名稱和結構及其逗留時間與製備化合物所依據之步驟的實例編號。以下在表 2 中陳列用於測定化合物之逗留時間的色層分離法技術：

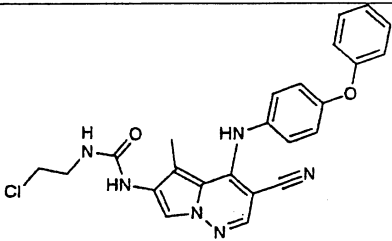
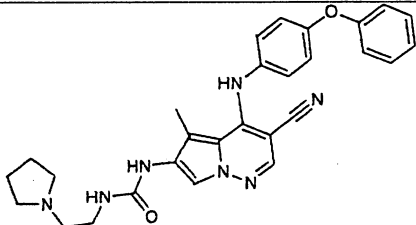
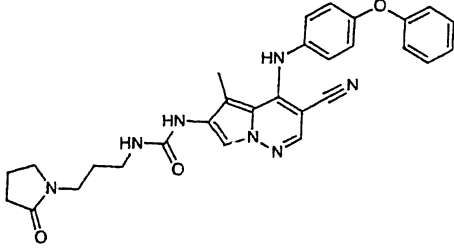
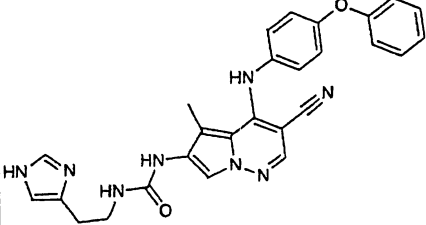
LC = YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.1% TFA 之 10 – 90% MeOH / H_2O 經 2 分鐘溶離 , 5 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控。

LC* = YMC S5 ODS 管柱 , 4.6x50 毫米 , 以含有 0.2% 磷酸之 10 – 90% MeOH / H_2O 經 4 分鐘溶離 , 4 毫升 / 分鐘 , 在 220 毫微米監控。

以公式 m/z 之 MS (ES) 測定在表 2 中陳列之化合物分子量。

(111)

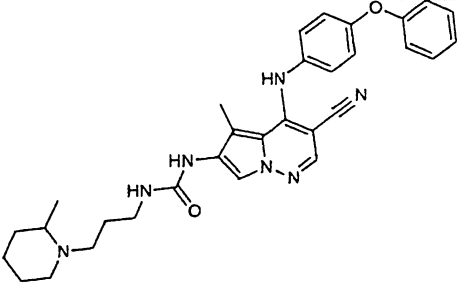
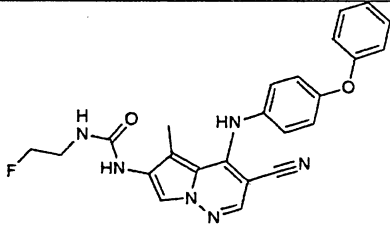
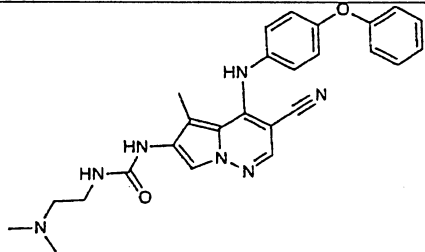
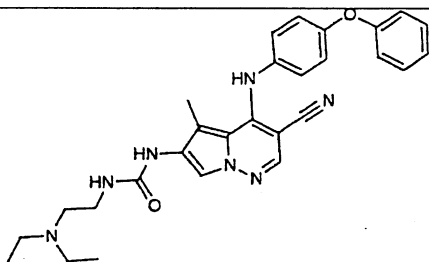
表 2

實 例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
152		1-(2-氯乙基)-3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]尿素	1.74 LC [M+H] ⁺ =416.2	19
153		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2-吡咯烷-1-基乙基)尿素	1.51 LC [M+H] ⁺ =496.2	19
154		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-[3-(2-氧基吡咯烷-1-基丙基)尿素	1.67 LC [M+H] ⁺ =524.2	19
155		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]尿素	1.51 LC [M+H] ⁺ =493.2	19

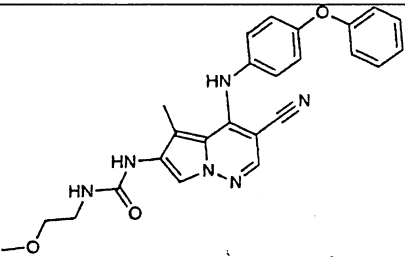
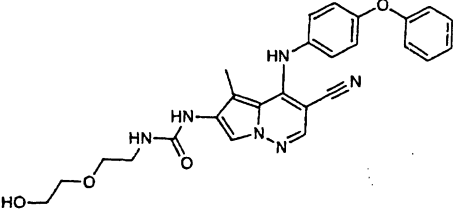
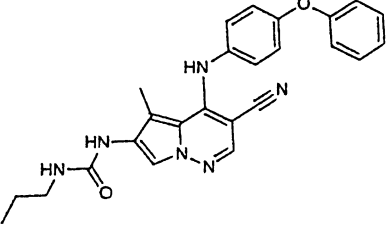
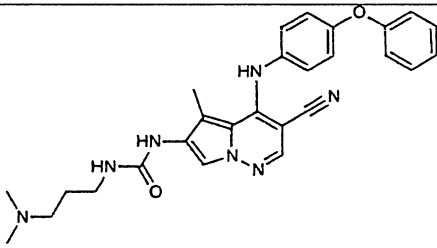
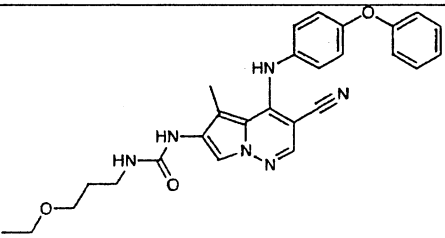
(112)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
156		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- [2-(1H-吲哚-3-基)乙基]尿素	1.86 LC [M+H] ⁺ =542.2	19
157		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (3-嗎啉-4-基丙基)尿素	1.51 LC [M+H] ⁺ =526.2	19
158		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (2-吡啶-2-基乙基)尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =504.2	19
159		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (2-六氫吡啶-1-基乙基) 尿素	1.55 LC [M+H] ⁺ =510.2	19

(113)

實 例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
160		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- [3-(2-甲基六氫吡啶-1- 基)丙基]尿素	1.57 LC [M+H] ⁺ =538.3	19
161		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-氟乙基)尿素	1.69 LC [M+H] ⁺ =455.2	19
162		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-二甲基氨基乙基)尿 素	1.5 LC [M+H] ⁺ =470.2	19
163		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-二乙基氨基乙基)尿 素	1.54 LC [M+H] ⁺ =498.2	19

(114)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
164		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-甲氧基乙基)尿素	1.7 LC [M+H] ⁺ =457.2	19
165		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- [2-(2-羥乙氧基)乙基] 尿素	1.64 LC [M+H] ⁺ =487.2	19
166		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 丙基尿素	1.78 LC [M+H] ⁺ =441.2	19
167		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (3-二甲基氨基丙基)尿 素	1.52 LC [M+H] ⁺ =484.2	19
168		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (3-乙氧基丙基)尿素	1.79 LC [M+H] ⁺ =485.2	19

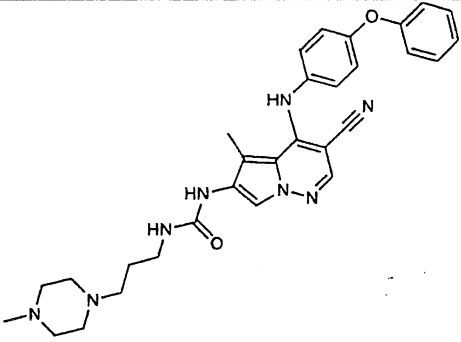
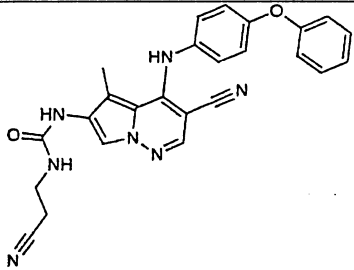
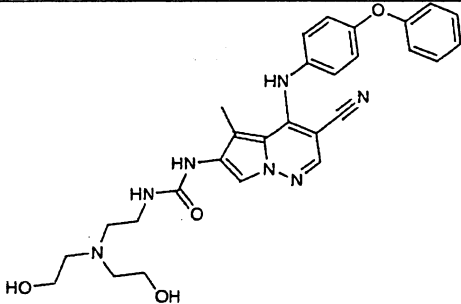
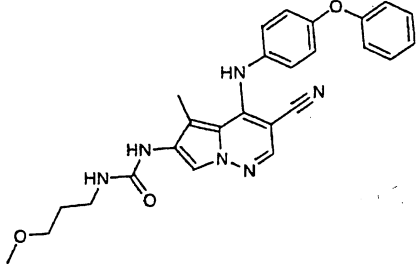
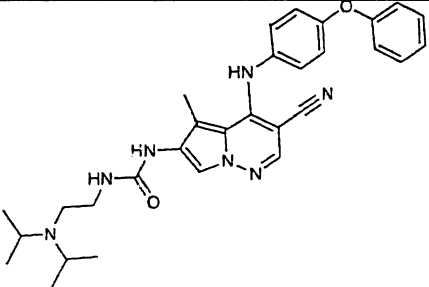
(115)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
169		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (3-羥丙基)尿素	1.62 LC [M+H] ⁺ =457.2	19
170		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (4-羥丁基)尿素	1.63 LC [M+H] ⁺ =471.3	19
171		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- 戊基尿素	1.92 LC [M+H] ⁺ =467.2	19
172		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (5-羥戊基)尿素	1.7 LC [M+H] ⁺ =485.2	19
173		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3- (6-羥己基)尿素	1.75 LC [M+H] ⁺ =499.2	19

(116)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
174		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (3-咪唑-1-基丙基)尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =507.2	19
175		1-(3-丁氧基丙基)-3-[3- 氰基-5-甲基-4-(4-苯氧 基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]尿素	1.91 LC [M+H] ⁺ =513.2	19
176		1-丁基-3-[3-氰基-5-甲 基-4-(4-苯氧基苯基胺 基)吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基]尿素	1.85 LC [M+H] ⁺ =455.2	19
177		3-{3-[3-氰基-5-甲基-4- (4-苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 脲基}丙酸乙酯	1.77 LC [M+H] ⁺ =499.2	19
178		6-{3-[3-氰基-5-甲基-4- (4-苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 脲基}己酸甲酯	1.81 LC [M+H] ⁺ =527.2	19

(117)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
179		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-[3- (4-甲基六氫吡-1-基) 丙基]尿素	1.44 LC [M+H] ⁺ =539.2	19
180		1-(2-氰乙基)-3-[3-氰基- 5-甲基-4-(4-苯氧基苯基 氨基)吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基]尿素	1.64 LC [M+H] ⁺ =452.2	19
181		1-{2-[雙(2-羥乙基)胺基] 乙基}-3-[3-氰基-5-甲基- 4-(4-苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]尿 素	1.46 LC [M+H] ⁺ =530.2	19
182		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(3- 甲氧基丙基)尿素	1.71 LC [M+H] ⁺ =471.2	19
183		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2- 二異丙胺基乙基)尿素	1.58 LC [M+H] ⁺ =526.2	19

(118)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
184		1-(3-氮呋-1-基丙基)-3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]尿素	1.59 LC [M+H] ⁺ =538.2	19
185		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3-(3-六氮吡啶-1-基丙基)尿素	1.57 LC [M+H] ⁺ =524.2	19
186		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3-(2-乙氧基乙基)尿素	1.76 LC [M+H] ⁺ =471.2	19
187		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]-3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基]尿素	1.52 LC [M+H] ⁺ =507.2	19
188		1-(3-氯丙基)-3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]尿素	1.8 LC [M+H] ⁺ =475.2	19

(119)

實 例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
189		1-[3- 氰基-5- 甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒 咩-6-基]-3- (2-吡啶-4-基乙基)尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =504.2	19
190		3-{3-[3- 氰基-5- 甲基-4- (4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基]脲 基}丙酸甲酯	1.7 LC [M+H] ⁺ =485.2	19
191		1-{3-[雙(2- 羥乙基)胺基] 丙基}-3-[3- 氰基-5- 甲基- 4-(4- 苯氧基苯基氨基) 吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基] 尿素	1.48 LC [M+H] ⁺ =544.2	19
192		1-[3- 氰基-5- 甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒 咩-6-基]-3- (4-二甲基胺基丁基)尿 素	1.53 LC [M+H] ⁺ =498.2	19

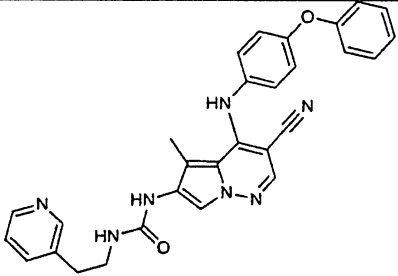
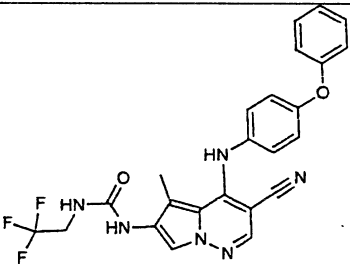
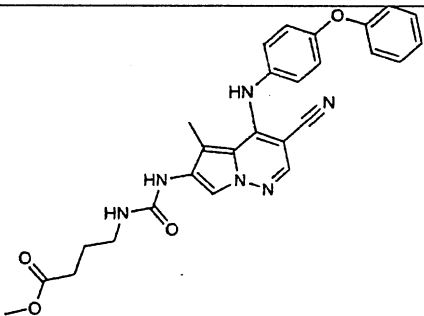
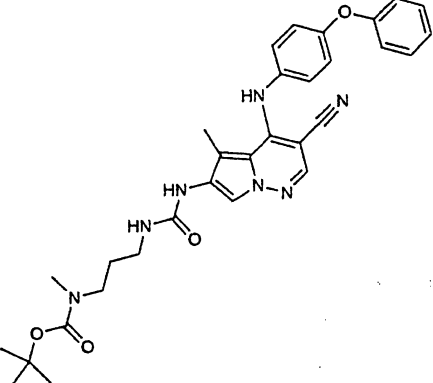
(120)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
193		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (6-二甲基胺基己基)尿 素	1.6 LC [M+H] ⁺ =526.2	19
194		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-二異丁基胺基乙基) 尿素	1.73 LC [M+H] ⁺ =552.1	19
195		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-噻吩-2-基乙基)尿素	1.87 LC [M+H] ⁺ =509.1	19
196		N-(4-{3-[3- 氰 基 -5- 甲 基-4-(4-苯氧基苯基胺 基)吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基]脲基}丁基)乙醯 胺	1.66 LC [M+H] ⁺ =512.2	19

(121)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
197		3-{3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]脲基}丙醯胺	1.59 LC [M+H] ⁺ =470.2	19
198		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(3-丙氧基丙基)尿素	1.85 LC [M+H] ⁺ =499.2	19
199		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2-甲丁基)尿素	1.9 LC [M+H] ⁺ =469.2	19
200		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-[3-(甲基苯基氨基)丙基]尿素	1.61 LC [M+H] ⁺ =546.2	19
201		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2-異丙氧基乙基)尿素	1.82 LC [M+H] ⁺ =485.2	19

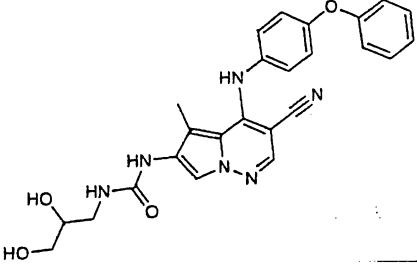
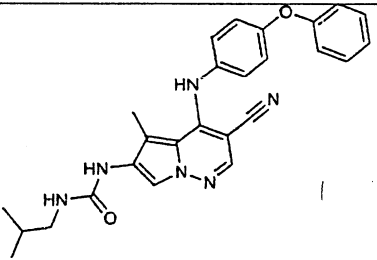
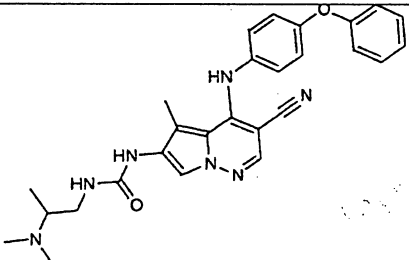
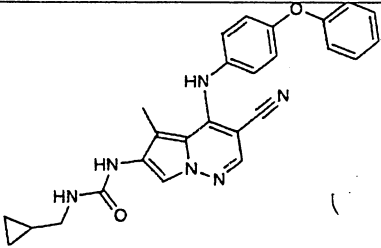
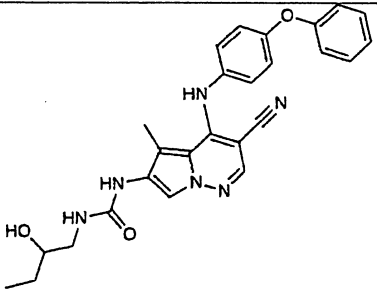
(122)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
202		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-吡啶-3-基乙基)尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =504.2	19
203		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2,2,2-三氟乙基)尿素	1.76 LC [M+H] ⁺ =481.1	19
204		4-{3-[3-氰基-5-甲基-4- (4-苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基] 脲基}丁酸甲酯	1.71 LC [M+H] ⁺ =499.2	19
205		(3-{3-[3-氰基-5-甲基- 4-(4-苯氧基苯基氨基) 吡咯並[1,2-b]嗒咩-6- 基]脲基}丙基)甲基胺 基甲酸特丁酯	1.9 LC [M+H] ⁺ =507.3	19

(123)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
206		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (1-乙基吡咯烷-2-基甲 基)尿素	1.55 LC [M+H] ⁺ =510.2	19
207		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(四氫呋喃-2-基甲基)尿 素	1.77 LC [M+H] ⁺ =483.2	19
208		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-羥基-2-苯基乙基)尿 素	1.79 LC [M+H] ⁺ =519.2	19
209		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- (2-羥丙基)尿素	1.66 LC [M+H] ⁺ =457.2	19

(124)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
210		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2,3- 二羥丙基)尿素	1.58 LC [M+H] ⁺ =473.2	19
211		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-異 丁基尿素	1.85 LC [M+H] ⁺ =455.2	19
212		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2- 二甲基氨基丙基)尿素	1.52 LC [M+H] ⁺ =484.2	19
213		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-環 丙基甲基尿素	1.8 LC [M+H] ⁺ =453.2	19
214		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2- 羥丁基)尿素	1.73 LC [M+H] ⁺ =471.2	19

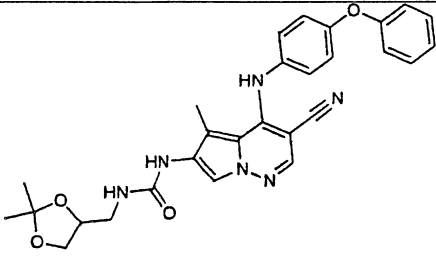
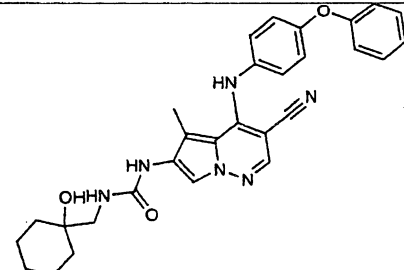
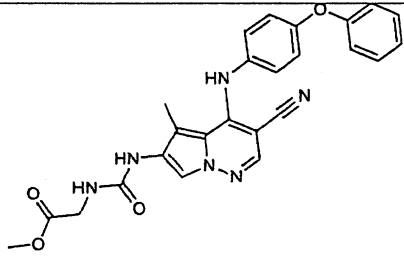
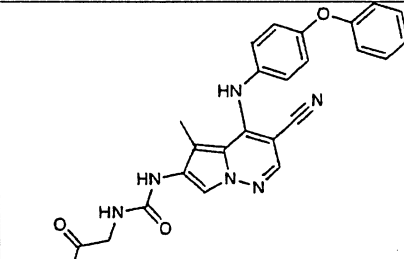
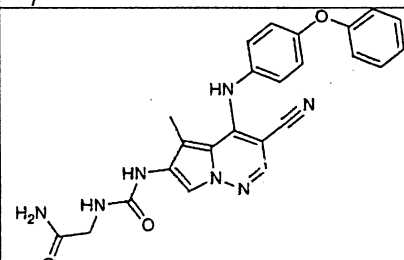
(125)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
215		1-[3- 氰基 -5- 甲基 -4-(4- 苯氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b] 嗒 咩 -6- 基]-3-(2- 羥丙基)尿素	1.66 LC [M+H] ⁺ =457.2	19
216		1-[3- 氰基 -5- 甲基 -4-(4- 苯氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b] 嗒 咩 -6- 基]-3-(2- 羥丙基)尿素	1.66 LC [M+H] ⁺ =457.2	19
217		1-[3- 氰基 -5- 甲基 -4-(4- 苯氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b] 嗒 咩 -6- 基]-3-(四 氫呋喃-2-基甲基)尿素	1.77 LC [M+H] ⁺ =483.2	19
218		4-{3-[3- 氰基 -5- 甲基 -4- (4- 苯氧基苯基胺基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]脲 基}丁酸乙酯	1.79 LC [M+H] ⁺ =513.2	19
219		1-[3- 氰基 -5- 甲基 -4-(4- 苯氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b] 嗒 咩 -6- 基]-3-(1- 乙基吡咯烷-2-基甲基) 尿素	1.56 LC [M+H] ⁺ =510.2	19

(126)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
220		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(四氫 呋喃-2-基甲基)尿素	1.77 LC [M+H] ⁺ =483.2	19
221		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2-羥 基環己基甲基)尿素	1.83 LC [M+H] ⁺ =511.2	19
222		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2,2- 二甲基丙基)尿素	1.9 LC [M+H] ⁺ =469.2	19
223		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2,3- 二羥丙基)尿素	1.59 LC [M+H] ⁺ =473.2	19
224		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2,3- 二羥丙基)尿素	1.59 LC [M+H] ⁺ =473.2	19

(127)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
225		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(2,2- 二甲基-[1,3]二氧戊環-4- 基甲基)尿素	1.58 LC [M+H] ⁺ =511.2	19
226		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(1-羥 基環己基甲基)尿素	1.84 LC [M+H] ⁺ =511.2	19
227		{3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]脲基}醋 酸甲酯	1.66 LC [M+H] ⁺ =471.2	19
228		{3-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]脲基}醋 酸乙酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =485.2	19
229		2-{3-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]脲基}乙 醯胺	1.58 LC [M+H] ⁺ =456.2	19

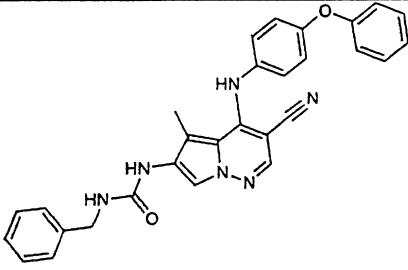
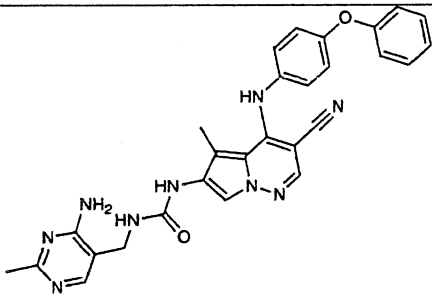
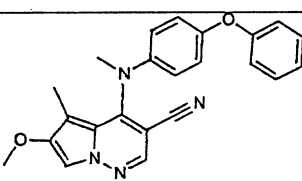
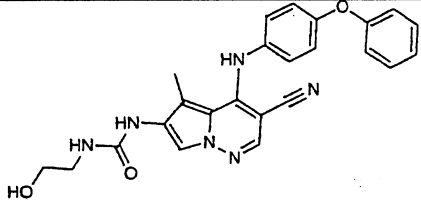
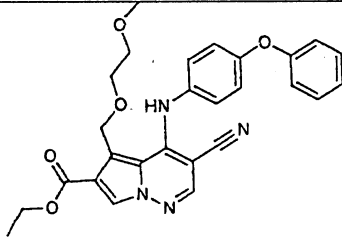
(128)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
230		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)-吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(3-羥基-2,2-二甲丙基)尿素	1.77 LC [M+H] ⁺ =485.2	19
231		2-{3-[3- 氰 基 -5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]脲基}-N-甲基乙醯胺	1.59 LC [M+H] ⁺ =470.2	19
232		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)-吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-呋喃-2-基甲基尿素	1.79 LC [M+H] ⁺ =479.2	19
233		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)-吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3-伸蔡-1-基甲基尿素	1.94 LC [M+H] ⁺ =539.1	19

(129)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
234		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 噻吩-2-基甲基尿素	1.83 LC [M+H] ⁺ =495.2	19
235		1-苯並[1,3]二氧雜戊 烯-5-基甲基-3-[3-氰 基-5-甲基-4-(4-苯氧基 苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]尿素	1.84 LC [M+H] ⁺ =533.1	19
236		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 吡啶-2-基甲基尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =490.2	19
237		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 吡啶-3-基甲基尿素	1.52 LC [M+H] ⁺ =490.2	19
238		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 吡啶-4-基甲基尿素	1.52 LC [M+H] ⁺ =490.2	19

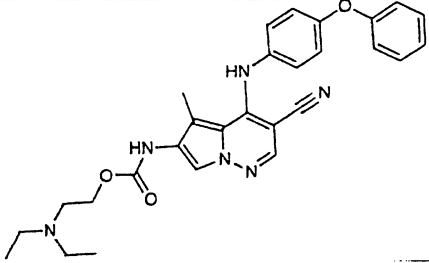
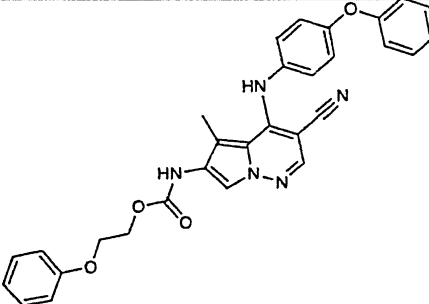
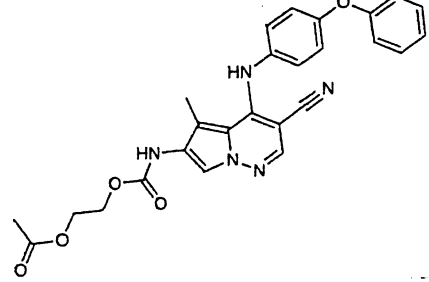
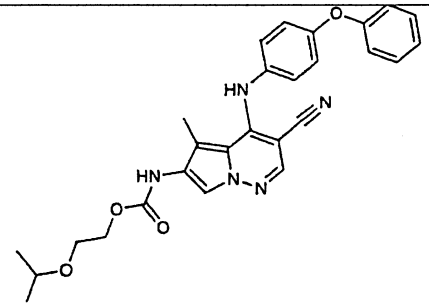
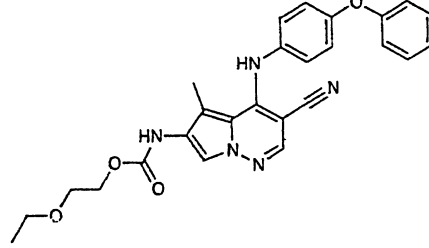
(130)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
239		1-苯甲基-3-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基 胺基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡啶-6-基]尿素	1.85 LC [M+H] ⁺ =489.2	19
240		1-(4-胺基-2-甲基咪啉- 5-基甲基)-3-[3-氰基-5- 甲基-4-(4-苯氧基苯基 胺基)吡咯並[1,2-b]嗒 吡啶-6-基]尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =520.1	19
241		6-甲氧基-5-甲基-4-[甲 基-(4-苯氧基苯基)胺 基]吡咯並[1,2-b]嗒吡 啶-3-基]脲	2.17 LC [M+H] ⁺ =385.2	154
242		1-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基胺基)吡咯 並[1,2-b]嗒吡啶-6-基]-3- (2-羥乙基)尿素	1.77 LC [M+H] ⁺ =443.2	19
243		3-氰基-5-(2-甲氧基乙 氧基甲基)-4-(4-苯氧基 苯基胺基)吡咯並[1,2- b]嗒吡啶-6-羧酸乙酯	2.19 LC [M+H] ⁺ =487.2	17B

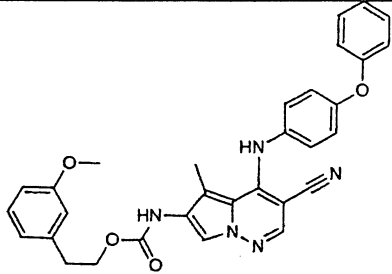
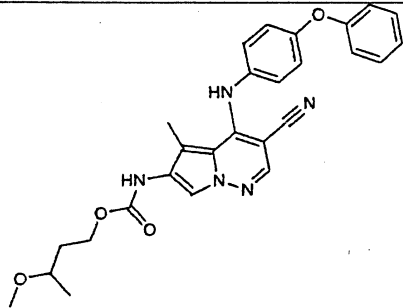
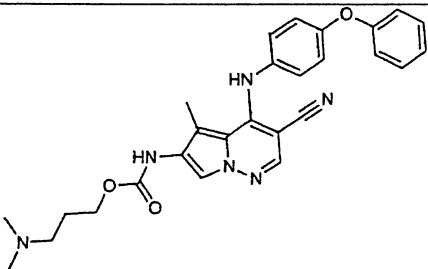
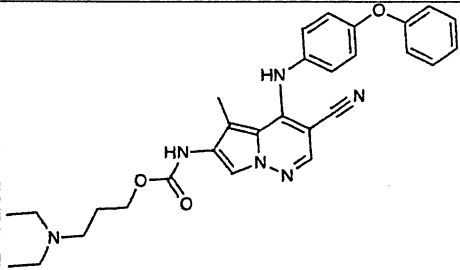
(131)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
244		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 2-嗎啉-4-基乙酯	1.50 LC [M+H] ⁺ =513.2	11A
245		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 2-甲氧基乙酯	1.71 LC [M+H] ⁺ =458.2	11A
246		3-氰基-4-(2,4-二氯苯基 胺基)-5-甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	4.39 LC* [M+H] ⁺ =390.0	1E
247		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-六 氫吡啶-1-基丙醯胺	1.52 LC [M+H] ⁺ =495.2	12
248		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 2-二甲基胺基乙酯	1.55 LC [M+H] ⁺ =471.2	11A

(132)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
249		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻嗪-6-基]胺基甲 酸 2-二乙基胺基乙酯	1.52 LC [M+H] ⁺ =499.2	11A
250		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻嗪-6-基]胺基甲 酸 2-苯氧基乙酯	1.90 LC [M+H] ⁺ =520.1	11A
251		2-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻嗪-6-基]胺基甲 酸 2-異丙氧基乙酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =486.2	11A
252		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻嗪-6-基]胺基甲 酸 2-異丙氧基乙酯	1.74 LC [M+H] ⁺ =486.2	11A
253		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻嗪-6-基]胺基甲 酸 2-乙氧基乙酯	1.77 LC [M+H] ⁺ =472.2	11A

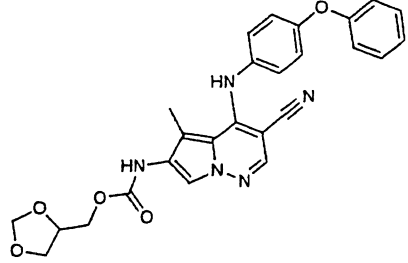
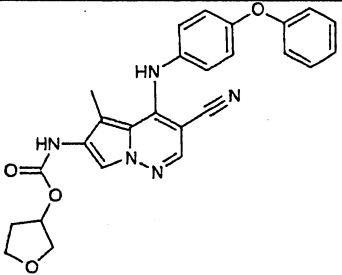
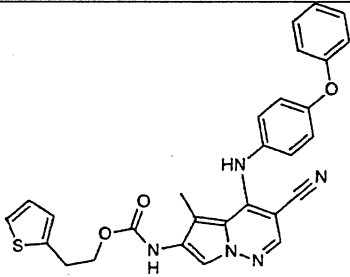
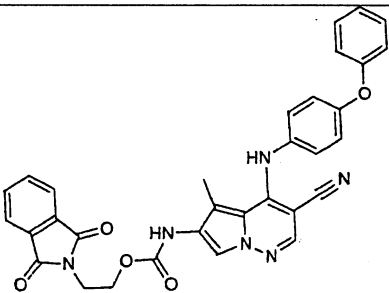
(133)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
254		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 2-(3-甲氧 基苯基)乙酯	1.92 LC [M+H] ⁺ =534.2	11A
255		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-甲氧基 丁酯	1.81 LC [M+H] ⁺ =486.2	11A
256		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-二甲基 胺基丙酯	1.56 LC [M+H] ⁺ =485.2	11A
257		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-二乙基 胺基丙酯	1.58 LC [M+H] ⁺ =513.2	11A

(134)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
258		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-(3,4-二 甲氧基苯基)丙酯	1.90 LC [M+H] ⁺ =578.2	11A
259		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-(4-甲氧 基苯基)丙酯	1.96 LC [M+H] ⁺ =548.2	11A
260		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 2-(1-甲基 吡咯烷-2-基)乙酯	1.59 LC [M+H] ⁺ =511.2	11A
261		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 2-吡咯烷- 1-基乙酯	1.56 LC [M+H] ⁺ =497.2	11A

(135)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
262		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸[1,3]二氧戊環-4- 基甲酯	1.70 LC [M+H] ⁺ =486.2	11A
263		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸四氫呋喃-3-基酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =470.2	11A
264		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-噻吩-2-基乙酯	1.90 LC [M+H] ⁺ =510.1	11A
265		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-(1,3-二氧基- 1,3-二氫異吡啶-2-基) 乙酯	1.80 LC [M+H] ⁺ =573.2	11A

(136)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
266		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-吡啶-2-基乙酯	1.57 LC [M+H] ⁺ =505.2	11A
267		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 3-吡啶-3-基丙酯	1.61 LC [M+H] ⁺ =519.2	11A
268		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 1-甲基六氫吡啶- 2-基甲酯	1.60 LC [M+H] ⁺ =511.2	11A
269		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基胺基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 1-甲基六氫吡啶- 3-基甲酯	1.60 LC [M+H] ⁺ =511.2	11A

(137)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
270		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻吡-6-基]胺基甲 酸 2-六氫吡啶-1-基乙酯	1.54 LC [M+H] ⁺ =511.2	11A
271		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻吡-6-基]胺基甲 酸 2-二異丙基胺基乙酯	1.59 LC [M+H] ⁺ =527.2	11A
272		3-[3- 氰基-5- 甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻吡-6-基]胺基甲 酯 氧基]-2,2-二甲基丙酸甲 酯	1.83 LC [M+H] ⁺ =514.2	11A
273		[3- 氰基-5- 甲基-4-(4- 苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻吡-6-基]胺基甲 酸 2-(2- 甲基-5- 硝基咪 唑-1-基)乙酯	1.70 LC [M+H] ⁺ =553.2	11A
274		[3- 氰基-5- 甲基-4-(4- 苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]噻吡-6-基]胺基甲 酸 2-噻吩-3-基乙酯	1.95 LC [M+H] ⁺ =510.2	11A

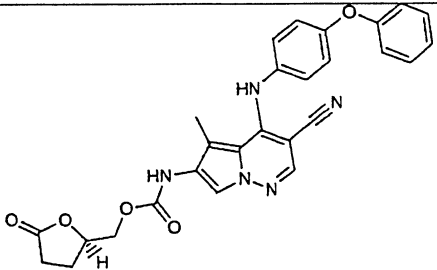
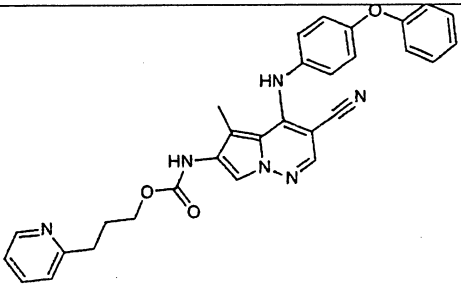
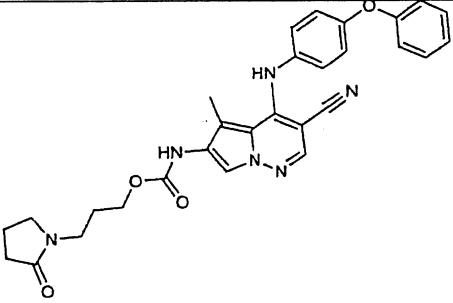
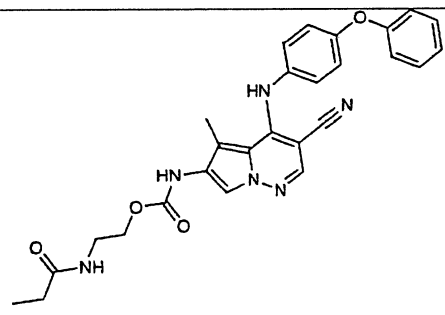
(138)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
275		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-[(2-二甲基胺基 乙基)甲基胺基]乙酯	1.43 LC [M+H] ⁺ =528.2	11A
276		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 3-(6-甲基吡啶-2- 基)丙酯	1.61 LC [M+H] ⁺ =533.2	11A
277		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-(2-氧基吡咯烷- 1-基)乙酯	1.68 LC [M+H] ⁺ =511.2	11A
278		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-(甲基苯基胺基) 乙酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =533.2	11A

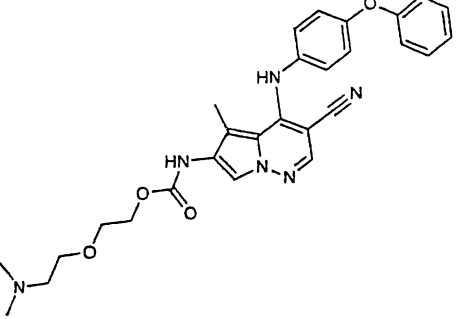
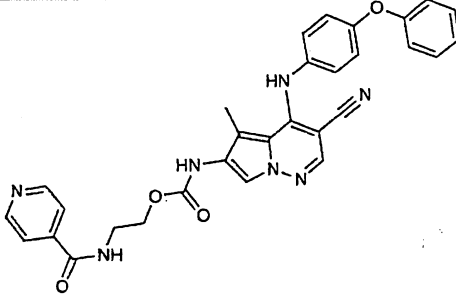
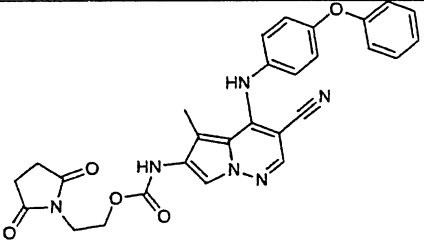
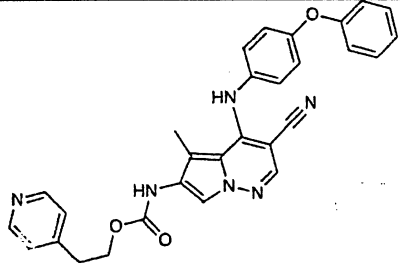
(139)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
279		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-氮呿-1-基乙酯	1.56 LC [M+H] ⁺ =525.2	11A
280		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 2-二甲基胺基-2- 甲基丙酯	1.57 LC [M+H] ⁺ =499.2	11A
281		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 1-甲基-2-六氫吡 啶-1-基乙酯	1.58 LC [M+H] ⁺ =525.2	11A
282		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基 甲酸 3-六氫吡啶-1-基 丙酯	1.60 LC [M+H] ⁺ =525.2	11A

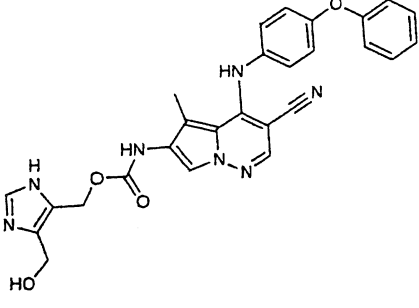
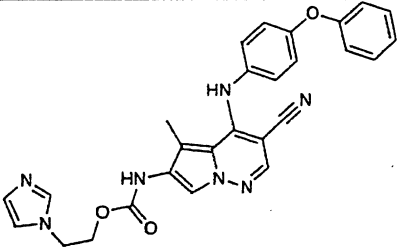
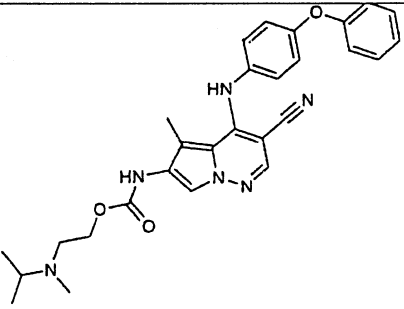
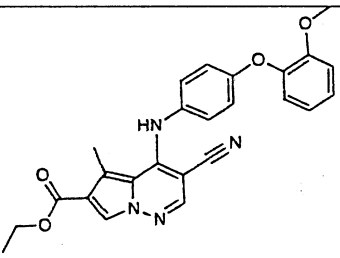
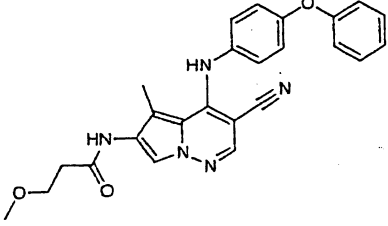
(140)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
283		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 5-氧基四 氫呋喃-2-基甲酯	1.70 LC [M+H] ⁺ =498.2	11A
284		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-吡啶-2- 基丙酯	1.60 LC [M+H] ⁺ =519.2	11A
285		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-(2-氧基 吡咯烷-1-基)丙酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =525.2	11A
286		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 2-丙醯基 胺基乙酯	1.68 LC [M+H] ⁺ =499.2	11A

(141)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
287		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]胺基甲酸 2-(2-二甲 基胺基乙氧基)乙酯	1.58 LC [M+H] ⁺ =515.2	11A
288		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]胺基甲酸 2-[(吡啶- 4-羰基)胺基]乙酯	1.58 LC [M+H] ⁺ =548.2	11A
289		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]胺基甲酸 2-(2,5-二 氧基吡咯烷-1-基)乙 酯	1.64 LC [M+H] ⁺ =523.2	11A
290		[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡 咯並[1,2-b]嗒吡-6-基]胺基甲酸 2-吡啶-4- 基乙酯	1.57 LC [M+H] ⁺ =505.2	11A

(142)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
291		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 5-羥甲基-3H-咪唑-4- 基甲酯	1.49 LC [M+H] ⁺ =510.2	11A
292		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 2-咪唑-1-基乙酯	1.55 LC [M+H] ⁺ =494.2	11A
293		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲 酸 2-(異丙基胺基)乙 酯	1.58 LC [M+H] ⁺ =499.2	11A
294		3-氰基-4-[4-(2-甲氧基苯 氧基)苯基氨基]-5-甲基 吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧 酸乙酯	1.86 LC [M+H] ⁺ =443.2	1E
295		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-甲 氧基丙醯胺	1.64 LC [M+H] ⁺ =442.2	12

(143)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
296		4-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基胺甲酯 基]丁酸甲酯	1.69 LC [M+H] ⁺ =484.2	12
297		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-羥 基丙醯胺	1.55 LC [M+H] ⁺ =428.2	12
298		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-乙 氧基丙醯胺	1.71 LC [M+H] ⁺ =456.2	12
299		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-(1H- 吲哚-3-基)丙醯胺	1.8 LC [M+H] ⁺ =527.2	12
300		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-吡 啶-3-基丙醯胺	1.49 LC [M+H] ⁺ =489.2	12

(144)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
301		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-3-二 乙基胺基丙醯胺	1.54 LC [M+H] ⁺ =483.3	12
302		1-甲基-1,2,5,6-四氫吡 啶-3-羧酸[3-氰基-5-甲 基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]醯胺	1.51 LC [M+H] ⁺ =479.3	12
303		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]丁醯胺	1.73 LC [M+H] ⁺ =426.2	12
304		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-4-二 甲基胺基丁醯胺	1.55 LC [M+H] ⁺ =469.3	12
305		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]-2-吡 啶-2-基乙醯胺	1.5 LC [M+H] ⁺ =475.3	12

(145)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
306		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]-2-吡啶-3-基 乙醯胺	1.48 LC [M+H] ⁺ =475.3	12
307		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]-2-吡啶-4-基 乙醯胺	1.47 LC [M+H] ⁺ =475.3	12
308		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]-2-噻吩-2-基 乙醯胺	1.76 LC [M+H] ⁺ =480.2	12
309		吡啶-2-羧酸[3-氰基-5-甲 基-4-(4-苯氧基苯基氨基) 吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]醯 胺	1.87 LC [M+H] ⁺ =461.2	12
310		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]菸鹼醯胺	1.59 LC [M+H] ⁺ =461.2	12
311		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]異菸鹼醯胺	1.57 LC [M+H] ⁺ =461.2	12

(146)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
312		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]-2-二甲基氨基 乙醯胺	1.5 LC [M+H] ⁺ =441.2	12
313		2-氰基-N-[3-氰基-5-甲基- 4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]乙醯胺	1.64 LC [M+H] ⁺ =423.2	12
314		2-特丁基-5-甲基-2H-吡啶- 3-羧酸[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基]醯胺	1.85 LC [M+H] ⁺ =520.2	12
315		5-甲基吡 -2-羧酸[3-氰基- 5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺 基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]醯胺	1.83 LC [M+H] ⁺ =476.3	12
316		1,5-二甲基-1H-吡 -3-羧 酸[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯 氧基苯基氨基)吡咯並[1,2- b]嗒咩-6-基]醯胺	1.78 LC [M+H] ⁺ =478.3	12

(147)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
317		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-2- 氟基-3-吡啶-3-基乙烯 醯胺	1.6 LC [M+H] ⁺ =505.2	12
318		4-甲基-[1,2,3]噻二唑- 5-羧酸[3-氰基-5-甲基- 4-(4-苯氧基苯基氨基) 吡咯並[1,2-b]嗒咩-6- 基]醯胺	1.74 LC [M+H] ⁺ =482.2	12
319		1-甲基-1H-咪唑-2-羧 酸[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]醯 胺	1.7 LC [M+H] ⁺ =464.3	12
320		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4- 苯氧基苯基氨基)吡咯 並[1,2-b]嗒咩-6-基]-3- 二甲基氨基苯醯胺	1.62 LC [M+H] ⁺ =503.3	12

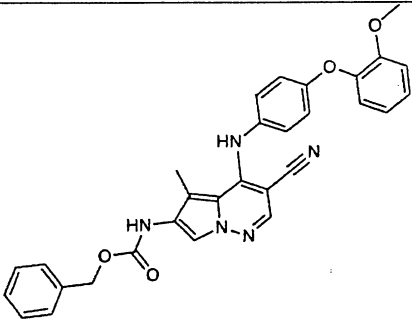
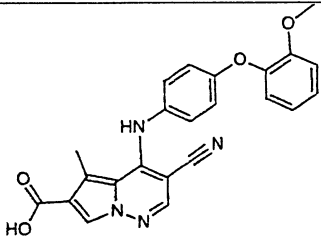
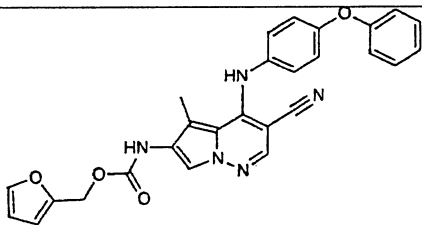
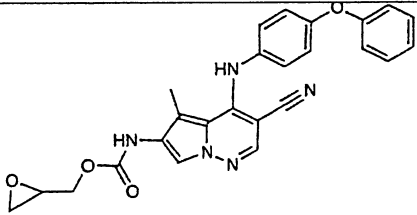
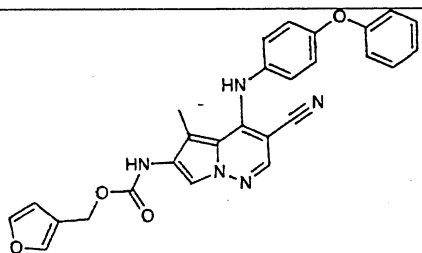
(148)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
321		異噁唑-5-羧酸[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-基]醯胺	1.67 LC [M+H] ⁺ =451.2	12
322		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-基]-6-甲基菸鹼醯胺	1.52 LC [M+H] ⁺ =475.3	12
323		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-基]-2-甲基菸鹼醯胺	1.5 LC [M+H] ⁺ =475.3	12
324		1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-基]醯胺	1.76 LC [M+H] ⁺ =463.3	12
325		N-[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基胺基)吡咯並[1,2-b]嗒啉-6-基]-4-甲氧基丁醯胺	1.67 LC [M+H] ⁺ =456.2	12

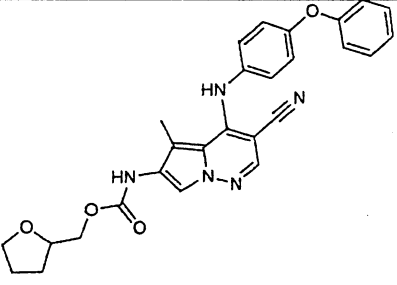
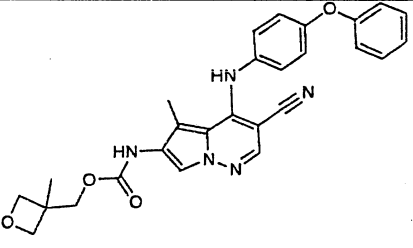
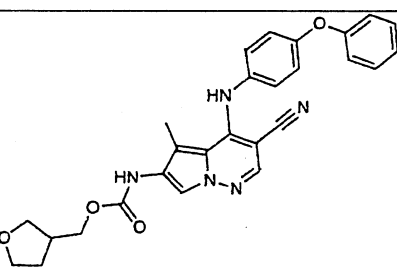
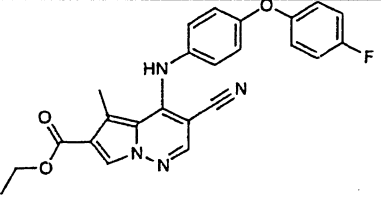
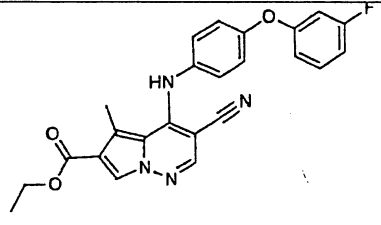
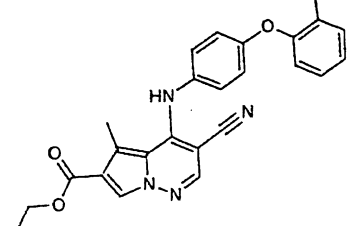
(149)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
326		{3- 氰基 -4-[4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基氨基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b]噻 吡-6-基} 胺基甲酸 2-甲 氧基乙酯	1.64 LC [M+H] ⁺ =488.4	11A
327		{3- 氰基 -4-[4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基氨基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b]噻 吡-6-基} 胺基甲酸 2-嗎 啉-4-基乙酯	1.42 LC [M+H] ⁺ =543.4	11A
328		1-{3- 氰基 -4-[4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基氨基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b]噻 吡-6-基}-3-(2- 甲氧基 乙基) 尿素	1.39 LC [M+H] ⁺ =542.4	19
329		1-{3- 氰基 -4-[4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基氨基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b]噻 吡-6-基}-3-(2-嗎啉-4- 基乙基) 尿素	1.58 LC [M+H] ⁺ =487.2	19

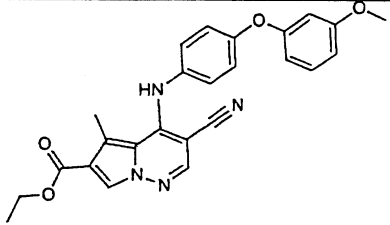
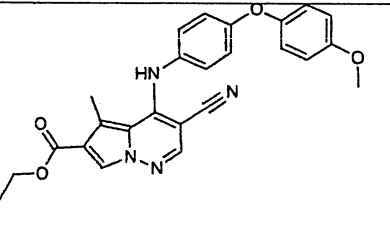
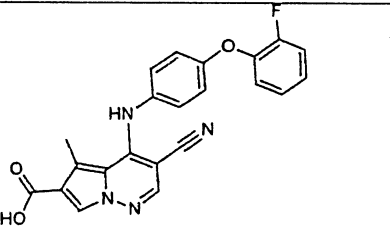
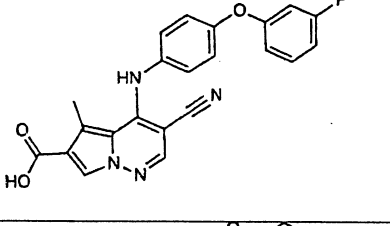
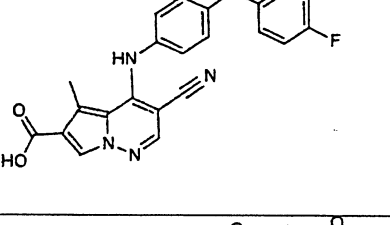
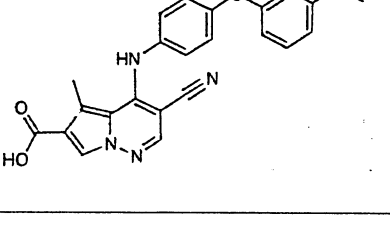
(150)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
330		{3-氰基-4-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗪-6-基}胺基甲酸苯甲酯	1.83 LC [M+H] ⁺ =520.2	11A
331		3-氰基-4-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗪-6-羧酸	1.66 LC [M+H] ⁺ =415.2	9
332		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗪-6-基]胺基甲酸呋喃-2-基甲酯	1.80 LC [M+H] ⁺ =480.2	11A
333		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗪-6-基]胺基甲酸環氧乙烷基甲酯	1.67 LC [M+H] ⁺ =456.3	11A
334		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗪-6-基]胺基甲酸呋喃-3-基甲酯	1.84 LC [M+H] ⁺ =480.3	11A

(151)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
335		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸四氫呋喃-2-基甲酯	1.76 LC [M+H] ⁺ =484.3	11A
336		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸 3-甲基噁環丁烷-3-基甲酯	1.75 LC [M+H] ⁺ =484.2	11A
337		[3-氰基-5-甲基-4-(4-苯氧基苯基氨基)吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基]胺基甲酸四氫呋喃-3-基甲酯	1.75 LC [M+H] ⁺ =484.3	11A
338		3-氰基-4-[4-(4-氟苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.93 LC [M+H] ⁺ =431.2	1E
339		3-氰基-4-[4-(3-氟苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.92 LC [M+H] ⁺ =431.2	1E
340		3-氰基-4-[4-(2-氟苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸乙酯	1.86 LC [M+H] ⁺ =431.2	1E

(152)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
341		3-氰基-4-[4-(3-甲氧基苯 氧基)苯基胺基]-5-甲基吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸 乙酯	1.96 LC [M+H] ⁺ =443.3	1E
342		3-氰基-4-[4-(4-甲氧基苯 氧基)苯基胺基]-5-甲基吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸 乙酯	1.89 LC [M+H] ⁺ =443.2	1E
343		3-氰基-4-[4-(2-氟苯氧基) 苯基胺基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧酸	1.65 LC [M+H] ⁺ =403.3	9
344		3-氰基-4-[4-(3-氟苯氧基) 苯基胺基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧酸	1.70 LC [M+H] ⁺ =403.3	9
345		3-氰基-4-[4-(4-氟苯氧基) 苯基胺基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-羧酸	1.69 LC [M+H] ⁺ =403.3	9
346		3-氰基-4-[4-(3-甲氧基苯 氧基)苯基胺基]-5-甲基吡 咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸	1.74 LC [M+H] ⁺ =415.2	9

(153)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
347		3-氰基-4-[4-(4-甲氧基苯氧基)苯基胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-羧酸	1.66 LC [M+H] ⁺ =415.2	9
348		1-{3-氰基-4-[4-(2-氟苯氧基)苯基胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)尿素	1.46 LC [M+H] ⁺ =530.2	19
349		1-{3-氰基-4-[4-(3-氟苯氧基)苯基胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)尿素	1.53 LC [M+H] ⁺ =530.3	19
350		1-{3-氰基-4-[4-(4-氟苯氧基)苯基胺基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基}-3-(2-嗎啉-4-基乙基)尿素	1.50 LC [M+H] ⁺ =530.3	19

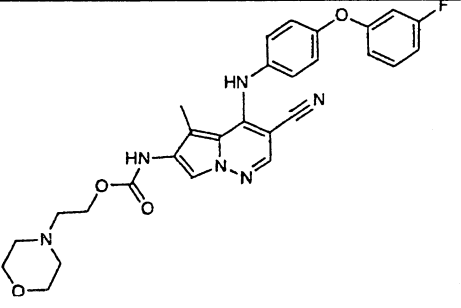
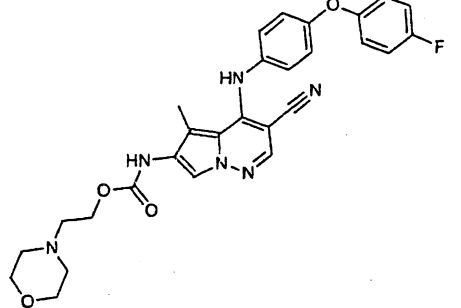
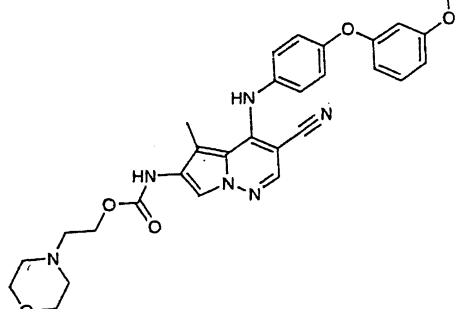
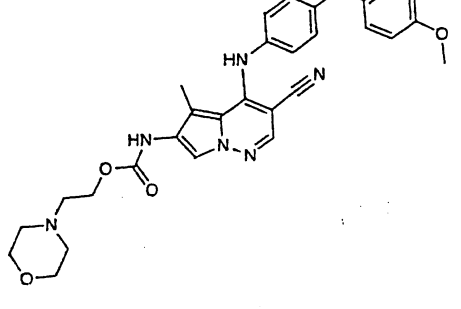
(154)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
351		1-{3- 氰基-4-[4-(3- 甲 氧基苯氧基) 苯基]胺 基]-5- 甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基}-3- (2-嗎啉-4-基乙基)尿 素	1.51 LC [M+H] ⁺ =542.4	19
352		1-{3- 氰基-4-[4-(4- 甲 氧基苯氧基) 苯基]胺 基]-5- 甲基吡咯並 [1,2-b]嗒咩-6-基}-3- (2-嗎啉-4-基乙基)尿 素	1.49 LC [M+H] ⁺ =542.4	19
353		1-{3- 氰基-4-[4-(2- 氟 苯氧基) 苯基]胺基]-5- 甲基吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基}-3-(2-甲氧基 乙基)尿素	1.64 LC [M+H] ⁺ =475.3	19
354		1-{3- 氰基-4-[4-(3- 氟 苯氧基) 苯基]胺基]-5- 甲基吡咯並[1,2-b]嗒 咩-6-基}-3-(2-甲氧基 乙基)尿素	1.69 LC [M+H] ⁺ =475.3	19

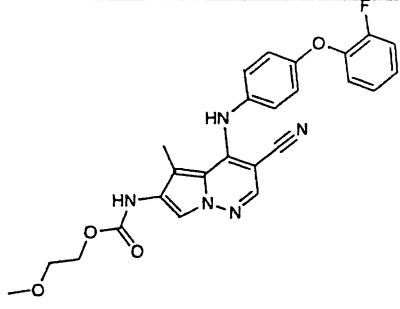
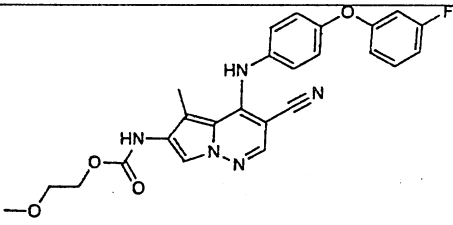
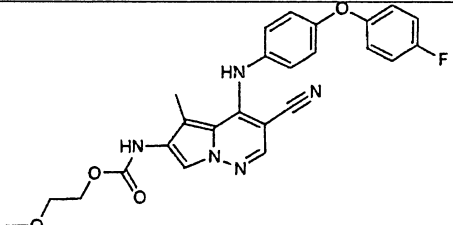
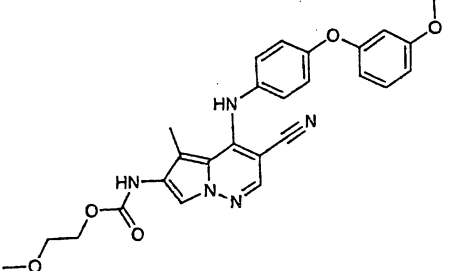
(155)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
355		1-({3-氰基-4-[4-(4-氟 苯氧基)苯基氨基]-5- 甲基吡咯並[1,2-b]喹 啉-6-基}-3-(2-甲氧基 乙基)尿素	1.68 LC [M+H] ⁺ =475.3	19
356		1-({3-氰基-4-[4-(3-甲 氧基苯氧基)苯基胺 基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]喹啉-6-基}-3- (2-甲氧基乙基)尿素	1.68 LC [M+H] ⁺ =487.3	19
357		1-({3-氰基-4-[4-(4-甲 氧基苯氧基)苯基胺 基]-5-甲基吡咯並 [1,2-b]喹啉-6-基}-3- (2-甲氧基乙基)尿素	1.64 LC [M+H] ⁺ =487.4	19
358		{3-氰基-4-[4-(2-氟苯 氧基)苯基氨基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]喹啉- 6-基}胺基甲酸 2-嗎 啉-4-基乙酯	1.47 LC [M+H] ⁺ =531.3	11A

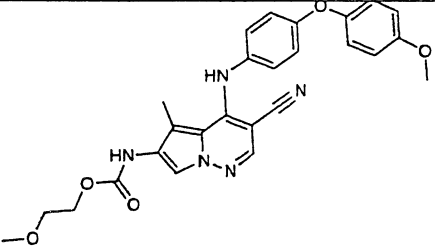
(156)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
359		{3-氰基-4-[4-(3-氟苯 氧基)苯基胺基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基}胺基甲酸 2-嗎 啉-4-基乙酯	1.53 LC [M+H] ⁺ =531.3	11A
360		{3-氰基-4-[4-(4-氟苯 氧基)苯基胺基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基}胺基甲酸 2-嗎 啉-4-基乙酯	1.51 LC [M+H] ⁺ =531.3	11A
361		{3-氰基-4-[4-(3-甲氧 基苯氧基)苯基胺基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-基}胺基甲酸 2-嗎啉-4-基乙酯	1.52 LC [M+H] ⁺ =543.4	11A
362		{3-氰基-4-[4-(4-甲氧 基苯氧基)苯基胺基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-基}胺基甲酸 2-嗎啉-4-基乙酯	1.48 LC [M+H] ⁺ =543.4	11A

(157)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
363		{3-氰基-4-[4-(2-氟苯 氧基)苯基胺基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基}胺基甲酸 2-甲 氧基乙酯	1.68 LC [M+H] ⁺ =476.3	11A
364		{3-氰基-4-[4-(3-氟苯 氧基)苯基胺基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基}胺基甲酸 2-甲 氧基乙酯	1.68 LC [M+H] ⁺ =476.3	11A
365		{3-氰基-4-[4-(4-氟苯 氧基)苯基胺基]-5-甲 基吡咯並[1,2-b]嗒咩- 6-基}胺基甲酸 2-甲 氧基乙酯	1.72 LC [M+H] ⁺ =476.3	11A
366		{3-氰基-4-[4-(3-甲氧 基苯氧基)苯基胺基]- 5-甲基吡咯並[1,2-b] 嗒咩-6-基}胺基甲酸 2-甲氧基乙酯	1.78 LC [M+H] ⁺ =488.3	11A

(158)

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	逗留時間 (分鐘)/分子量	實例 步驟
367		{3-氰基-4-[4-(4-甲氧基苯氧基)苯基氨基]-5-甲基吡咯並[1,2-b]嗒咩-6-基}胺基甲酸2-甲氧基乙酯	1.68 LC [M+H] ⁺ =488.3	11A

(159)

實例 368

VEGFR-2 及 FGFR-1 激酶檢定

試劑	最終濃度	
儲備溶液	VEGFR-2	FGFR-1
Tris pH7.0	20 毫克分子量	20 毫克分子量
BSA 10 毫克/毫升	25 微克/毫升	25 微克/毫升
MnCl ₂ (1 克分子量)	1.5 毫克分子量	0.5 毫克分子量
MgCl ₂ (1 克分子量)	-----	0.5 毫克分子量
DTT (1 克分子量)	0.5 毫克分子量	0.5 毫克分子量
在 10% 甘油中酵素	5 毫微克/rxn	20 毫微克/rxn
儲液 (1 毫克/毫升)		
聚谷胺酸/酪胺酸	80 微克/毫升	30 微克/毫升
(10 毫克/毫升)		
ATP (1 毫克分子量)	2.5 微克分子量	1.0 微克分子量
γ -ATP (10 μ Ci/微升)	0.5 μ Ci/毫升	0.5 μ Ci

用於 VEGFR-2 或 FGFR-1 檢定之培育混合物包括合成基質聚谷胺酸：酪胺酸 (4:1)、ATP- γ -³³P 及包括 Mn⁺⁺及/或 Mg⁺⁺、二硫蘇糖醇 (DTT)、牛血清蛋白 (BSA) 和 Tris 緩衝液之緩衝液。以加入酵素開始反應，並在 60 分鐘之後，以加入濃度成為以體積百分比為基準計 30% 之三氯醋酸 (TCA) 終止反應。根據本發明的抑制劑在 DMSO 中達到 10 毫克分子量。以 96 井格式準備檢定。將化合物在 DMSO 中以 1:500 稀釋及接著在水中以 1:10

(160)

稀釋成最終 10%之 DMSO 濃度。將 10 微升份量加入在 10%DMSO 之 96 井格式中的 B-H 排中。將 20 微升份量之抑制劑溶液加入濃度比實驗條件大 5 倍之 A 排中。將 10 微升份量以 10 吸管相轉移至每一排中混合，並棄置在 F 排之 10 微升份量。G 排係無任何化合物之控制品，以及 H 排係無任何化合物及無酵素之控制品。使用 Tomtec Quadra 站輸送酵素及基質。

以黏性培養蓋覆蓋培養盤，在 27°C 下培育 60 分鐘及接著將酸以 TCA 經 20 分鐘沉澱在冰上。將沉澱物使用或 Tomtec 或 Packard FilterMate 收成器轉移至 UniFilter-96, GF/C 微培養盤。使用 Packard TopCount Microplate 閃爍計數器定量併入的放射活性及接著以 Microscint-20 雞尾酒加入每一個 UniFilter 微培養盤的每一個乾燥的井中，以測定活性。

測試之式 I 化合物以 IC_{50} 值 ≤ 80 微克分子量抑制 VEGFR-2 及 FGFR-1 激酶。

實例 369

HER1、HER2 或 HER4 激酶檢定：

在包括 20 毫克分子量 Tris.HCl, pH7.5、10 毫克分子量 $MnCl_2$ 、0.5 毫克分子量二硫蘇糖醇、0.1 毫克/毫升之牛血清蛋白、0.1 毫克/毫升之聚（谷胺酸/酪胺酸，4:1）、1 微克分子量 ATP 及 $4 \mu Ci$ /毫升 [γ - ^{33}P] ATP 之激酶緩衝液中檢定重要的化合物。聚（谷胺酸/酪胺酸，4:1

(161)

）係當作磷醯受體之合成聚合物及購自 Sigma Chemicals。以加入酵素開始激酶反應，並將反應混合物在 26℃ 下培育 1 小時。以加入 50 毫克分子量 EDTA 終止反應，並以加入 5% 三氯醋酸沉澱蛋白質。以在 Packard Unifilter 培養板上的過濾作用回收沉澱之蛋白質及在 Topcount 閃爍計數器中測量併入的放射活性量。

爲了製備重組體 HER1 及 HER4，故將受體之細胞質系列在昆蟲細胞中以親和層析法純化之 GST 融合蛋白質表現。將 HER2 之細胞質系列次選殖入桿狀病毒表現載體 pBlueBac4 (Invitrogen)，並以在昆蟲細胞內的未標記蛋白質表現。以離子交換色層分離法部份純化重組體蛋白質。

本發明化合物以介於 0.001 – 25 微克分子量之間的 IC₅₀ 值抑制 HER1、HER2 及 HER4。較佳的化合物具有介於 0.001 – 5.0 微克分子量之間的 IC₅₀。更佳的化合物具有介於 0.001 – 1.0 微克分子量之間的 IC₅₀ 值。最佳的化合物具有介於 0.001 – 0.1 微克分子量之間的 IC₅₀ 值。

可以使用 HERG 鉀管道檢定篩選 HERG 活性之化合物（參考 Caballero R. 等人之 "Direct Effects of Candesartan and Eprosartan on Human Cloned Potassium Channels Involved in Cardiac Repolarization", Molecular Pharmacology, 9 (4), 825 – 36, (2001)）。因此，較佳的化合物具有較低的 HERG 檢定活性。

爲了製備重組體 HER1，故將受體之細胞質系列在昆

(162)

蟲細胞中以親和層析法純化之 GST 融合蛋白質表現。將 HER2 之細胞質系列次選殖入桿狀病毒表現載體 pBlueBac4 (Invitrogen)，並以在昆蟲細胞內的未標記蛋白質表現。以離子交換色層分離法部份純化重組體蛋白質。

測試之式 1 化合物以 IC_{50} 值 ≤ 100 微克分子量抑制 VEGFR-2 及 FGFR-1 激酶。

實例 370

MEK-ERK 激酶梯瀑檢定：

以許多改良作用採用以上實例 388 所述之活體外 96 井培養盤。每一個井包括 30 微升檢定緩衝液 (Tris-HCl, pH7.5、 $MgCl_2$ 、DTT、BSA、隨磷脂鹼性蛋白質 (MBP)、ATP 及 $[\gamma - ^{33}P]$ ATP)、10 微升抑制劑稀釋液或空白 DMSO 溶劑及 10 微升酵素混合物 (5-10 毫微克 MEK-EE 及 100-200 毫微克 ERK)。檢定時的最終濃度係 20 毫克分子量 Tris-HCl, pH7.5、10 毫克分子量 $MgCl_2$ 、0.3 毫克分子量 DTT、50 微克 BSA、50 微克隨磷脂鹼性蛋白質 (MBP)、10 微克分子量 ATP 及 200nCi $[\gamma - ^{33}P]$ ATP。將培養盤在室溫下培育 60 分鐘，並以加入包括 300 毫克分子量 EDTA 及 25 微克 BSA 之 10 微升終止混合物終止反應。將樣品以包括 ATP 之 TCA (最終濃度：3.2%TCA 及 2.3 毫克分子量 ATP) 進行沉澱作用。將樣品使用 Packard Filter Mate 196 收成器轉移至

(163)

Packard GF/C 96 井 Unifilter 培養盤中。在光線下乾燥之後，以 Packard Topcount 微培養盤計數器計數在井中的殘餘物之放射活性。

因為該檢定係梯瀑檢定，故期待證實 MEK 及 ERK 兩者的抑制劑。在活體外分析進一步需要測定”擊中 (hits)”是否歸因於 MEK (使用 MEK 及激酶不足之 ERK) 或 ERK (使用活化之 ERK 及 MBP) 抑制劑的抑制作用。因此，測試之式 I 化合物以 IC_{50} 值 ≤ 10 微克分子量抑制 MEK 及 / 或 ERK。

實例 371

p38 激酶的產生

以 PCR 選殖人類 p38 α 、 β 及 γ 同工酶之 cDNAs。將這些 cDNAs 次選殖於 pGEX 表現載體 (Pharmacia)。GST-p38 融合蛋白質表現於大腸桿菌，並以使用谷胱甘肽瓊脂之親和層析法自細菌粒純化。以在結構上具有活性的 MKK6 培育的方式活化 p38 融和蛋白質。以親和層析法分開活性 p38 與 MKK6。根據 Raingeaud 等人產生在結構上具有活性的 MKK6 [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)]。

實例 372

以 LPS 刺激之 PBMCs 產生 TNF- α

自健康的自願者獲得肝素化人類全血。以 Ficoll-

(164)

Hypaque 層次比重離心法純化人類全血之周邊血液單核細胞 (PBMCs)，並以 5×10^6 /毫升濃度懸浮在檢定介質中 (包括 10%胎牛血清之 RPMI 介質)。將 50 微升細胞懸浮液與 50 微升試驗化合物 (在包括 0.2%DMSO 之檢定介質中的 4X 濃度) 於 96 井組織培養盤中以室溫培育 5 分鐘。接著將 100 微升 LPS (200 毫微克/毫升儲液) 加入細胞懸浮液中及將培養盤在 37°C 下培育 6 小時。在培育之後，收集培養介質及儲存在 -20°C 下。使用標準的 ELISA 套組 (PharMingen-San Diego, CA) 定量在介質中的 TNF- α 濃度。以線性回歸計算試驗化合物的 TNF- α 濃度及 IC₅₀ 值 (抑制 50%以 LPS 刺激之 PBMCs 產生 TNF- α 之化合物濃度)。

實例 373

p38 檢定

在 V 形底的 96 井培養盤中進行檢定。最終的檢定濃度係以在檢定緩衝液中 (50 毫克分子量 Tris-HCl, pH7.5、10 毫克分子量 MgCl₂、50 毫克分子量 NaCl 及 1 毫克分子量 DTT) 的 3 個 20 微升酵素加成物、基質 (MBP 及 ATP) 及試驗化合物製得的 60 微升。將以細菌表現之活化 p38 與試驗化合物培育 10 分鐘，然後以基質開始反應。將反應在 25°C 下培育 45 分鐘，並以 5 微升之 0.5 克分子量 EDTA 加入每一個樣品中，以終止反應。將反應混合物使用 Skatron Micro96 Cell 收成器 (Skatron, Inc.) 在

(165)

預弄濕的過濾墊上吸氣，接著以 PBS 清洗。接著將過濾墊在微波烤箱中乾燥 1 分鐘，以 MeltiLex A 閃爍蠟 (Wallac) 處理，並在 Microbeta 閃爍計數器型 1450 (Wallac) 計數。使用 Prism (GraphPadSoftware) 以非線性最小平方回歸分析抑制數據。在檢定中的試劑最終濃度係 1 微克分子量 ATP、3 毫微克分子量 [γ - ^{33}P] ATP、2 微克/井 MBP (Sigma, #M1891)、10 毫微克分子量 p38 及 0.3% DMSO。

實例 374

以 LPS 刺激之老鼠產生 $\text{TNF} - \alpha$

將懸浮在無菌食鹽水中的 50 微克/公斤脂多糖類 (LPS; 大腸桿菌株 0111:B4, Sigma) 經腹膜內注入老鼠內 (Balb/c 雌鼠, 6-8 週, Harlan 實驗室; n=8/處理組)。在 90 分鐘之後，將老鼠以吸入 $\text{CO}_2 : \text{O}_2$ 鎮靜，並取得血液樣品。將血清分開及以市售的 ELISA 檢定依照製造商指示 (R&D Systems, Minneapolis, MN) 分析 $\text{TNF} - \alpha$ 濃度。

在注入 LPS 之前，在不同的時間經口服投予試驗化合物。服用在各種媒劑或溶解劑中的或懸浮液或溶液之化合物。

將以上引用之發表案的揭示全文併入本文以供參考。雖然已在以上說明及特別示範本發明特定較佳的具體實施例，但是不希望將本發明受限於這些具體實施例。可以進

(166)

行各種不違背本發明如以下的申請專利範圍所陳述之範圍
及精神的修改。

肆、中文發明摘要

發明之名稱：吡咯並嗒咩化合物及其治療增生性病
症之方法

本發明係揭示吡咯並嗒咩化合物、製備這些化合物之
方法及其治療增生性、發炎性和其它病症之用途。

伍、英文發明摘要

發明之名稱：

**PYRROLOPYRIDAZINE COMPOUNDS
AND METHODS OF USE THEREOF
FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISORDERS**

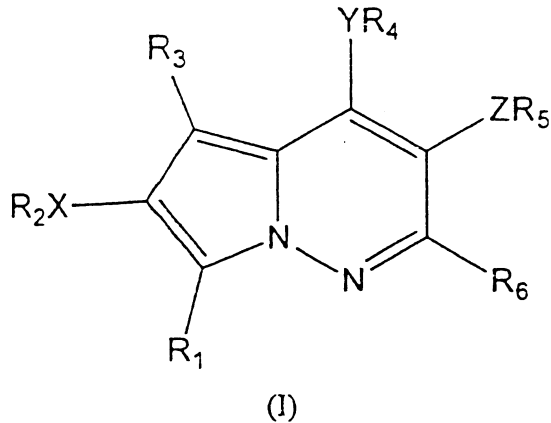
ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Disclosed are pyrrolopyridazine compounds, methods of preparing such compounds, and their use for the treatment of proliferative, inflammatory, and other disorders.

(167)

拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物



包括其對映異構物、非對映異構物、在醫藥上可接受之鹽類、前體藥物及媒合物，其中：

R_1 係選自 H、羥基、烷基、芳烷基、鹵素、 OR_1' 、 $OC(O)R_1'$ 、 $OC(O)OR_1'$ 、 $OC(O)NR_1'R_1''$ 、 $OS(O)_2R_1''$ 及 $OS(O)_2R_1'R_1''$ ；其中 R_1' 及 R_1'' 係各自獨立選自 H、烷基、芳基、芳烷基、雜環基及環烷基； R_1' 及 R_1'' 也可以一起形成環烷基、芳基及雜環系基的其中之一； R_1'' 係選自烷基、芳基、芳烷基、雜環基及環烷基；

R_2 係選自烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、 $R_1'OC(O)-$ 、 $R_1'C(O)-$ 、 $R_1''R_1'NC(O)-$ 、 $R_1''O(O)_2S-$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S-$ 及 $R_1''(O)_nS-$ ，其中 n 係整數 1 或 2；

R_1 及 R_2 可以一起形成環烷基、芳基或及雜環系基；

X 係選自價鍵、O、S 及 NR_2' ；及 R_2' 係選自 H、烷基、芳烷基、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $SO_2NR_1'R_1''$ 、 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1'' ；其但書係在 X 係 S 時，則 R_2

(168)

係選自 H、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；

R_3 係選自 H、羥基、烷基、環烷基、雜環、芳基、芳烷基、醯基、烷氧羰基、羧醯胺基、鹵素、胺、經取代之胺、 OR_3' 、 CH_2OR_3' 、 $CH_2NR_3'R_3''$ 、 CH_2SR_3' 、 $OC(O)R_3'$ 、 $OC(O)OR_3''$ 、 $OC(O)NR_3'R_3''$ 、 $OS(O)_2R_3'$ 及 $OS(O)_2NR_3'R_3''$ ；其中 R_3' 及 R_3'' 係各自獨立選自 H、烷基、芳烷基、雜環、環烷基及芳基； R_3' 及 R_3'' 也可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基；當 R_3 係烷氧羰基、醯基或羧醯胺基時，則可將這些基視需要以 1 或 2 個取代基取代，該取代基係獨立選自 H、烷基、芳烷基、雜環、環烷基及芳基；該取代基也可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基；

R_2 及 R_3 也可以一起形成環烷基、芳基或雜環系基；

R_4 係選自烷基、環烷基、芳基、雜環、芳烷基、 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、 $R_1''O(O)_2S$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1''(O)_nS$ ，其中 n 係整數 1 或 2；

Y 係選自價鍵、O、S 及 NR_4' ； R_4' 係選自 H、烷基、芳烷基、雜環、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $S(O)_2NR_1'R_1''$ 、 $C(O)NR_1'R_1''$ 及 SO_2R_1 ；其但書係在 Y 係 S 時，則 R_4 係選自烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；在 Y 係 NR_4' 時，則 R_4' 可與 R_3 一起形成雜環系環系統；

R_5 係選自 H、鹵素、氰基、烷基、環烷基、雜環、芳

(169)

基、芳烷基、醯基、經取代之伸烷基、 $R_1'OC(O)$ 、 $R_1'C(O)$ 、 $R_1''R_1'NC(O)$ 、 $R_1''O(O)_2S$ 、 $R_1'R_1''N(O)_2S$ 及 $R_1''(O)_nS$ ，其中 n 係整數 1 或 2；

Z 係選自價鍵、 O 、 S 及 NR_5' ； R_5' 係選自 H 、烷基、芳烷基及雜環；但當 Z 係價鍵時，則 R_5 係選自 H 、鹵素、經取代之伸烷基及氰基，而當 Z 係 S 時，則 R_5 係選自 H 、烷基、環烷基、芳基、雜環及芳烷基；及

R_6 係選自 H 、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環、醯基、烷氧羰基及羧醯胺基，該烷氧羰基、醯基及羧醯胺基視需要以 1 或 2 個取代基取代，該等取代基各獨立選自 H 、烷基、芳烷基而雜環。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 係價鍵及 R_5 係氰基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_3 係甲基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 Y 係 N 。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_4 係烷基、芳基或雜環基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 X 係價鍵、 O 或 NR_2' 。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R_2 係 $R'C(O)$ 。

8. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R_2 係 $-C(O)NR_1'R_2'$ 或 $-C(O)OR_1'$ 。

(170)

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_1' 及 R_1'' 係獨立為烷基、環烷基或雜環基。

10. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 項之化合物及至少一種在醫藥上可接受之載體。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其進一步包含至少一種另外的治療劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該另外的治療劑係選自血管生成抑制劑、抗雌激素類、孕激素類、芳香酶抑制劑、抗激素類、抗孕激素類、抗雄激素類、LHRH 激動劑和拮抗劑、甾甾酮 5α -二氫還原酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、反侵略劑、生長因子抑制劑、抗代謝藥物、嵌入抗腫瘤抗生素、鉑衍生物、烷基化試劑、抗有絲分裂劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞循環抑制劑及生物反應改良劑。

13. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該另外的治療劑係選自林諾麥得、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 機能抑制劑、癌細胞血管阻斷素、拉柔辛、塔莫昔芬、陀尼密芬、雷諾昔芬、屈洛昔芬、碘希芬、甲地孕酮醋酸鹽、阿納托唑、來曲唑、玻瑞唑、依西美坦、氟他米特、尼魯米特、白卡羅他米特、醋酸環丙孕酮、醋酸古舍瑞林、路普利德、柔沛、金屬蛋白酶抑制劑、尿激酶胞漿素原活化劑受體機能抑制劑、生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、嘌呤、腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿霉

(171)

素、柔毛霉素、表阿霉素、去甲氧柔紅黴素、自力黴素－C、更生霉素、光神霉素、順鉑、碳鉑、氮芥末、抗瘤胺酸、苯丁酸氮芥末、白消安、環磷醯胺、異環磷醯胺亞硝基脲、硫泰封、長春新鹼、紫杉醇、歐洲杉醇、埃坡黴素類似物、狄斯寇德摩利得類似物、艾榴素類似物、依託泊苷、鬼臼噻吩苷、安吡啶、拓撲特肯、氟佛吡啶醇。

14. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該另外的治療劑係選自紫杉醇、Erbitux™、卡鉑（paraplatin）及艾福斯（Ifex）。

15. 如申請專利範圍第 10 至 14 項中任一項之醫藥組成物，係用於治療增生性或發炎性之疾病。

16. 一種如申請專利範圍第 1 項化合物之應用，係用於製造一種用於治療增生性或發炎疾病之醫藥。

17. 如申請專利範圍第 16 項之應用，係與至少一種另外的治療劑併用。

18. 如申請專利範圍第 17 項之應用，其中該另外的治療劑係選自血管生成抑制劑、抗雌激素類、孕激素類、芳香酶抑制劑、抗激素類、抗孕激素類、抗雄激素類、LHRH 激動劑和拮抗劑、甾甾酮 5 α －二氫還原酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、反侵略劑、生長因子抑制劑、抗代謝藥物、嵌入抗腫瘤抗生素、鉑衍生物、烷基化試劑、抗有絲分裂劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞循環抑制劑及生物反應改良劑。

19. 如申請專利範圍第 17 項之應用，其中該另外的

(172)

治療劑係選自林諾麥得、整合素 $\alpha v \beta 3$ 機能抑制劑、癌細胞血管阻斷素、拉柔辛、塔莫昔芬、陀尼密芬、雷諾昔芬、屈洛昔芬、碘希芬、甲地孕酮醋酸鹽、阿納托唑、來曲唑、玻瑞唑、依西美坦、氟他米特、尼魯米特、白卡羅他米特、醋酸環丙孕酮、醋酸古舍瑞林、路普利德、柔沛、金屬蛋白酶抑制劑、尿激酶胞漿素原活化劑受體機能抑制劑、生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、嘌呤、腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿霉素、柔毛霉素、表阿霉素、去甲氧柔紅黴素、自力黴素-C、更生霉素、光神霉素、順鉑、碳鉑、氮芥末、抗瘤胺酸、苯丁酸氮芥末、白消安、環磷醯胺、異環磷醯胺亞硝基脲、硫泰封、長春新鹼、紫杉醇、歐洲杉醇、埃坡黴素類似物、狄斯寇德摩利得類似物、艾榴素類似物、依託泊苷、鬼臼噻吩苷、安吡啶、拓撲特肯、氟佛吡啶醇。

20. 如申請專利範圍第17項之應用，其中該另外的治療劑係選自紫杉醇、Erbitux™、卡鉑及艾福斯。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式I

