200908968

双面影印

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97119677　　A61K 31/437 (2006.01)

※ 申請日期：97.5.28　　※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

作為激酶調節劑之經取代的吡咯並吡啶及吡唑並吡啶

SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINES AND PYRAZOLOPYRIDINES AS KINASE MODULATORS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

SGX 藥品公司 / SGX PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：（中文/英文）

諾斯　安妮特 / North, Annette

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州聖地牙哥市羅塞爾街 10505 號

10505 ROSELLE STREET, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國 / U.S.A.

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 布蘭尼　傑佛瑞 M. / BLANEY, JEFFREY M.
2. 哥斯伯格　安卓斯 / GOSBERG, ANDREAS
3. 葛萊朵　史蒂芬 N. / GRADL, STEFAN N.
4. 赫斯特　蓋文 / HIRST, GAVIN
5. 霍普金斯　史蒂芬尼 A. / HOPKINS, STEPHANIE A.
6. 史潘吉勒　保羅 A. / SPRENGELER, PAUL A.
7. 史汀斯曼　魯 W. / STEENSMA, RUO W.
8. 余強尼 / UY, JOHNNY

國　籍：（中文/英文）

1. 美國 / U.S.A.

2.3. 德國 / GERMANY

4.-8. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、　2007/05/29、　60/940,589

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

交互參照

此專利申請案聲稱擁有2007年5月29日提出之美國專利臨時申請案號60/940,589的權利，將其完整併入於此以供參照。

其他相關引用規定

此申請案含有同時被提交之建立於2008年5月16日13千位元組(KB)檔案大小的序列表文本檔案“20268-720201_ST25.txt”。根據第37章CFR第119(e)節第(5)項將上述序列表完整併入於此以供參考。

此專利說明書中所引述的全部公開案及專利申請案係將各獨立公告案或專利視為在此納入作為參考的明確及獨立敘述。

發明領域

本發明係有關於作為激酶調節劑之經取代的吡咯並吡啶及吡唑並吡啶。

【先前技術】

發明背景

哺乳動物蛋白激酶為細胞功能的重要調節劑。蛋白激酶活性的功能異常與許多疾病和障礙有關，而被用於藥物的發展。

酪胺酸激酶受體、類Fms酪胺酸激酶-3(FLT3)與癌症有關，包括白血病如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母

細胞白血病(ALL)和骨髓增生不良。約1/4至1/3的AML病人具有導致激酶和下游信號路徑之組成性活化的突變。正常人中，FLT3雖然主要表現於正常骨髓性和淋巴樣祖細胞，但是FLT3亦表現於70~80%患有AML和ALL病人的白血病細胞。已報告FLT3抑制劑對表現突變及/或組成性激活FLT3的白血病細胞具有毒性。因此，亟需發展一種可用於治療疾病和障礙如白血病的強力FLT3抑制劑。

Abelson非受體酪胺酸激酶(c-Abl)與經由磷酸化其基質蛋白的信號傳導有關。在該細胞內，c-Abl穿梭於細胞質和細胞核之間，以及其活性通常經由許多的多樣化機制被密切調節。已知Abl涉及控制生長因子和整合素、細胞循環、細胞分化和神經再生、細胞凋亡、細胞黏附、細胞骨架結構，以及對DNA損傷和氧化緊迫的反應。

c-Abl蛋白含有被組織入N-端帽區、SH3和SH2功能區、酪胺酸激酶功能區、核定位序列、DNA-結合功能區，以及肌動蛋白結合功能區的約1150個胺基酸殘基。

慢性髓細胞性白血病(CML)與染色體9和22之間的費城染色體易位有關。此易位在bcr基因和編碼c-Abl基因之間產生異常融合。形成的bcr-Abl融合蛋白具有組成性激活酪胺酸激酶活性。據報告該高激酶活性為CML的主要致病因素，以及與細胞轉化、喪失生長因子依賴性和細胞增殖有關。

已鑑定出2-苯胺嘧啶化合物伊馬替尼(亦稱為STI-571、CGP 57148或基利克(Gleevec))以及兩種其他酪胺酸激

酶c-套組和血小板衍化生長因子受體為bcr-Abl的特異性和強效抑制劑。伊馬替尼(imatinib)阻斷這些蛋白質的酪胺酸激酶活性。已報告伊馬替尼為治療全部階段CML的一種有效治療劑。然而，大部分晚期或急性轉化期CML病人儘管在持續伊馬替尼的治療下仍會復發，其原因為產生對藥物的抗性。此抗藥性通常係在分子層次上產生bcr-Abl之激酶功能區的伊馬替尼抗性變異株。最常發生的胺基酸取代作用包括Glu255Lys、Thr315Ile、Tyr293Phe和Met351 Thr。

MET在經N-甲基-N'-硝基亞硝基胍治療的人類骨肉瘤細胞內最初被鑑定為是一種轉化DNA重排(Cooper等人，1984)。MET受體酪胺酸激酶(亦稱為肝細胞生長因子受體、HGFR、MET或c-MET)及其肝細胞生長因子(HGF)配體具有許多生物活性包括刺激增生、存活、分化和形態發育、分枝管狀結構形成、細胞運動性和侵犯性生長。MET在病理學上與許多不同型癌症包括腎癌、肺癌、卵巢癌、肝癌和乳癌的生長、侵入和轉移有關。已發現在人類癌細胞轉移和例如乳頭狀腎細胞癌之散發性癌症內的MET體細胞激活突變。更多證據顯示MET為長久尋找之控制轉移性惡化的致癌基因而因此為重要的標靶。除了癌症之外已有證據顯示MET抑制作用具有治療各種適應症的價值包括：李斯特菌侵入、伴隨多發性骨髓瘤的骨溶解症、瘧疾感染、糖尿病性視網膜病、牛皮癬，及關節炎。

酪胺酸激酶RON為巨噬細胞刺激蛋白的受體以及屬於受體酪胺酸激酶的MET家族。如同MET，RON與許多不同

型癌症包括胃癌和膀胱癌的生長、侵入和轉移有關。

絲胺酸/蘇胺酸激酶的極光(Aurora)家族為有絲分裂進展所必需。極光激酶的表現和活化在細胞週期過程中被密切調節。已鑑定出作為極光激酶基質之具有細胞分裂角色的各種蛋白。根據極光激酶的已知功能，已認為抑制其活性可干擾該細胞週期及阻止增生而因此影響腫瘤細胞活性。Harrington等人，*Nature Medicine* (2004)。

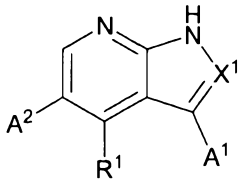
3-磷酸肌醇依賴性激酶-1(PDK1)為在AGC超家族包括Akt/PKB、蛋白激酶C(PKC)、PKC-相關激酶(PRK1和PRK2)、p70核糖體S6激酶(S6K1)及血清和糖皮質激素調節激酶(SGK)中可磷酸化和活化許多激酶的一種絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。第一種被鑑定的PDK1基質為原型致癌基因(proto-oncogene) Akt。許多研究在許多(30~60%)常見腫瘤類型中已發現高濃度的活化Akt，包括黑色素瘤及乳房、肺、胃、前列腺、血液系統和卵巢癌。該PDK1/Akt信號徑路因此在發展可有效用於治療癌症的小分子抑制劑中為重要標靶。

由於激酶涉及許多的疾病和症狀如癌症，因此亟需發展一種可被用於治療的新穎和有效蛋白激酶調節劑。本發明滿足本領域諸如此類的需要。雖然此處特別指出某些蛋白激酶，但是本發明並非僅侷限於這些激酶調節劑，以及本發明亦包括相關蛋白激酶調節劑和同源蛋白調節劑。

【發明內容】

發明概要

在一態樣中，本發明係關於具有式I的化合物：



(I),

或鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物；其中：

A^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；其條件為當A^1為$-S(O)_mR^7$時m非為2；

Z為O、S或NR^8；或

X^1為獨立的$-CR^2=$或$-N=$；

A^2為獨立的硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經

取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；

Z為O、S或NR^8；或

R^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；

Z為O、S或NR^8；或

R^1和A^1共同形成經取代或未經取代6-至9-員環烷基，或經取代或未經取代6-至9-員雜環烷基；

R^2為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基，或經取代或未經取代烷基；

R^3為獨立的氫、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^4、R^5、R^6和R^7各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-NR^9R^{10}、經取代或未經取代烷基-$CONR^9R^{10}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

R^4和R^5與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^8為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基；

R^9和R^{10}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

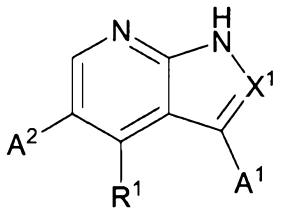
R^9和R^{10}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、

胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、三氟甲基、雙氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於調節蛋白激酶活性的方法、用於治療藉由調節蛋白激酶之疾病的方法，以及具有式I化合物的醫藥組成物。

在一具體實施例中係關於式A化合物：



式(A),

或鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物；其中：

A^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烯烴、經取代或未經取代炔烴、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；及m為從0至2的獨立整數；以及Z為O、S或NR^8；其條件為當A^1為$-S(O)_mR^7$時m非為2以及其條件為

當A^1為非為-C(O)H、$-C(O)NH_2$或-C(O)NHMe；

X^1為獨立的$-CR^2-$或-N-；

A^2為獨立的硝基、羥基、鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烯烴、經取代或未經取代炔烴、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；及m為從0至2的獨立整數；以及Z為O、S或NR^8；條件為當A^1為甲基，A^2非為雜芳基或-C(O)苯基；

R^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_j\ C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；及m為

從0至2的獨立整數；以及Z為O、S或NR^8；或

R^1和A^1共同形成經取代或未經取代6-至9-員環烷基，或經取代或未經取代6-至12-員雜環烷基；

R^2為獨立的氫、溴、氯、氟、氰基、硝基、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代鹵烷基；

R^3為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^4、R^5、R^6和R^7各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-NR^9R^{10}、經取代或未經取代烷基-$CONR^9R^{10}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

R^4和R^5與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^8為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；

R^9和R^{10}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代

或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^9和R^{10}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^1為各選擇性地被1至5個R^{11}基所取代的芳基或雜芳基；各R^{11}係獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^{12}$、$-(CH_2)_jOR^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{16}$、$-(CH_2)_jNR^{15}S(O)_2R^{16}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{13}R^{14}$；其中各j為從0至6的獨立整數；及m為從0至2的獨立整數；以及Z為O、S或NR^{17}；R^{12}為獨立的氫、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{18}R^{19}$、經取代或

未經取代烷基-$CONR^{18}R^{19}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或R^{13}和R^{14}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；R^{17}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；R^{18}和R^{19}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或R^{18}和R^{19}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及其中R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

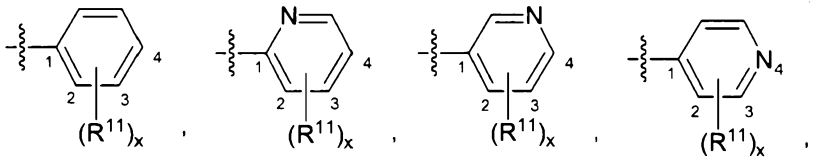
在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^2為各選擇性地被1至5個-$(CR^{20}R^{21})_nR^{22}$基所取代的芳基或雜芳基；n為從0至2的整數；R^{20}、R^{21}和R^{22}各為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、-$(CH_2)_jC(Z)R^{23}$、

$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$；其中各j係獨立地為從0至6的整數；m係獨立地為從0至2的整數；以及Z為O、S或NR^{28}；或R^{20}和R^{21}共同形成氧基，或R^{21}和R^{22}相互連接形成經取代或未經取代環烷基或經取代或未經取代雜環烷基；R^{23}為獨立的氫、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；R^{24}、R^{25}、R^{26}和R^{27}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基$-CONR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；R^{28}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；R^{29}和R^{30}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經

取代或未經取代雜芳基；或R^{29}和R^{30}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}和R^{30}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^1為經取代6-員芳基、經取代6-員雜芳基，或經取代5-員雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^1為：



其中x為從1至3的獨立整數。

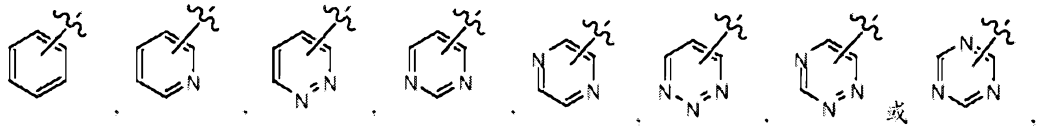
在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中兩個R^{11}基被結合形成具有其所連接碳原子的一經取代或未經取代環；其中該經取代或未經取代環為經取代或未經取代雜環烷基或經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代$(C_1\sim C_6)$烷基，或未經取代$(C_1\sim C_6)$鹵烷基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中x為1或2以及R^{11}係連接於位置2或位置3。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^2為：



其中上述任何基各獨立選擇性地被1至5個-R^{22}基所取代。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)NR^{24}R^{25}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)NR^{24}R^{25}$；其中$R^{23}$、$R^{24}$和$R^{25}$各為獨立的氫、$(C_1\sim C_6)$烷氧基，或$(C_1\sim C_6)$烷基；或其$R^{24}$和$R^{25}$與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{11}為$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)R^{23}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)R^{23}$；其中$R^{23}$為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

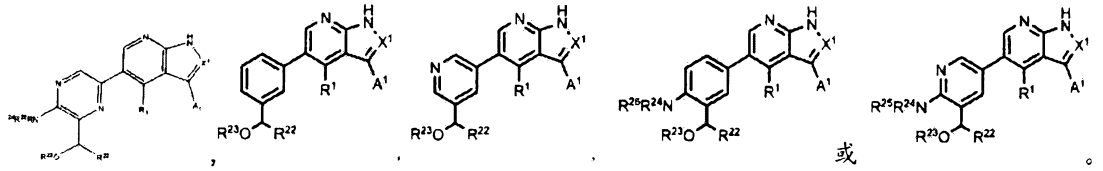
在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中n為1；R^{20}為氫；以及R^{21}為$-OR^{23}$，其中R^{23}為氫或經取代或未經取

代烷基。

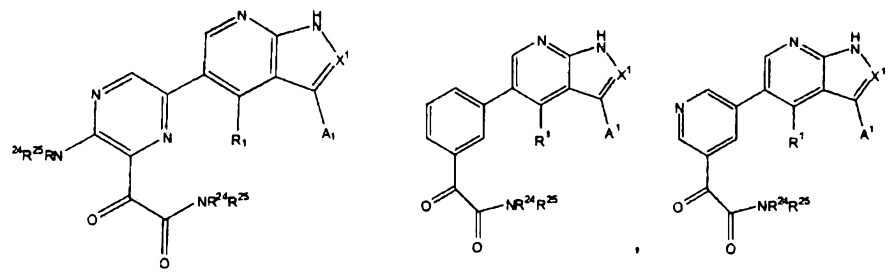
在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$或$-C(O)NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基$-C(O)NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

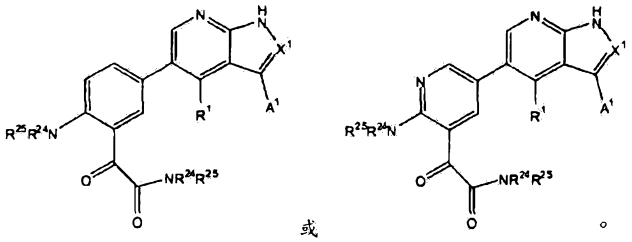
在一些具體實施例中，R^1為氯、$-(C_0\sim C_3)$烷基CN-$(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_1\sim C_3)$鹵烷基、$-(C_1\sim C_3)$烯烴、$-(C_1\sim C_3)$炔烴、$-(C_0\sim C_3)NH_2$、$-(C_0\sim C_3)OH$、$-(C_0\sim C_3)SH$、$-(C_0\sim C_3)NH(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)N(C_1\sim C_3)_2$烷基、$-(C_0\sim C_3)O(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)S(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)NH(C_1\sim C_3)$鹵烷基、$-(C_0\sim C_3)N(C_1\sim C_3)_2$鹵烷基、$-(C_0\sim C_3)O(C_1\sim C_3)$鹵烷基、$-(C_0\sim C_3)S(C_1\sim C_3)$鹵烷基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其具有式：

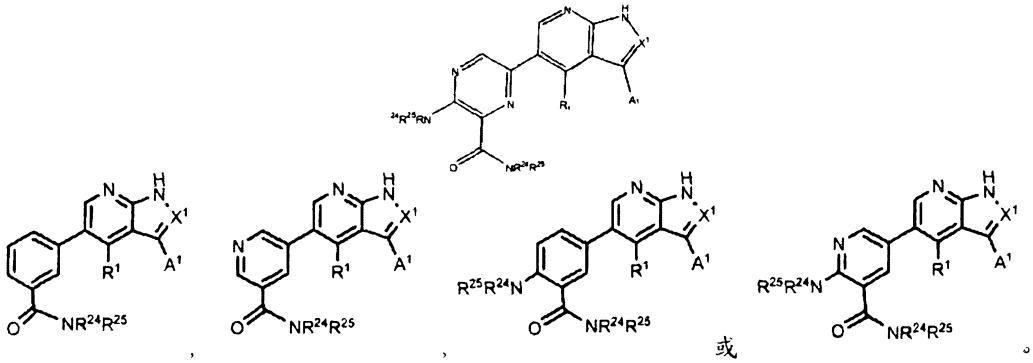

或

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其具有式：

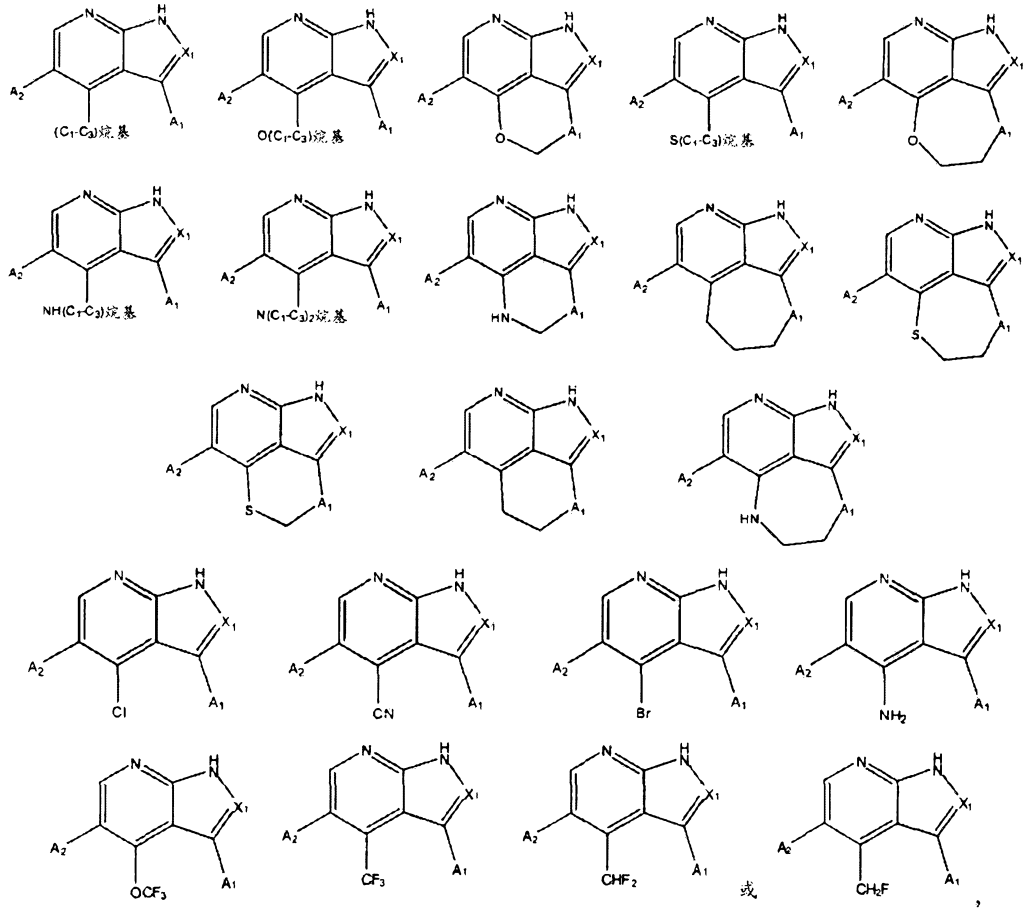




在另一具體實施例中係關於式A化合物，其具有式：



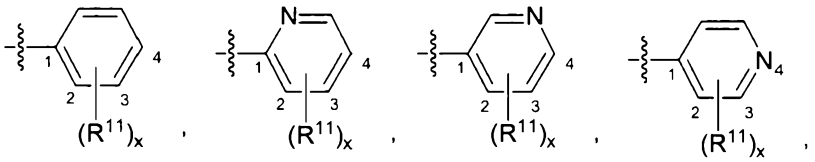
在另一具體實施例中係關於式A化合物，其具有式：



其中各S選擇性地被一或兩個氧原子所取代。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^1為經取代6-員芳基、經取代6-員雜芳基，或經取代5-員雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^1為：



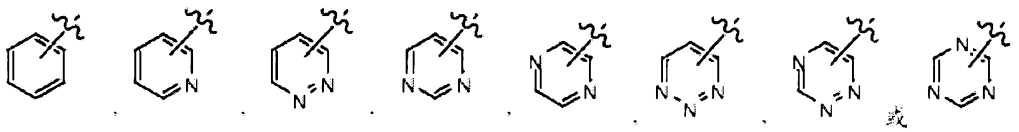
其中x為從1至3的獨立整數。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中兩個R^{11}基被結合形成具有其所連接碳原子的一經取代或未經取代環；其中該經取代或未經取代環為經取代或未經取代雜環烷基或經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代$(C_1\sim C_6)$烷基，或未經取代$(C_1\sim C_6)$鹵烷基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中A^2為：



其中上述任何基各獨立選擇性地被1至5個$-R^{22}$基所取

代。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中：

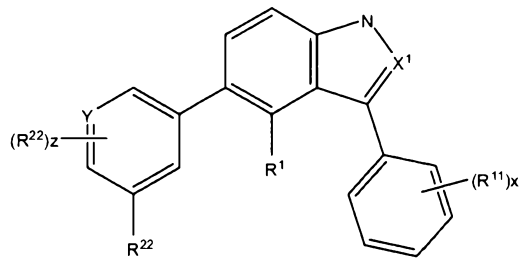
R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、-(C_0~C_3)OR^{23}、-$NR^{24}R^{25}$、-(C_0~C_3)C(O)C(O)$NR^{24}R^{25}$、-(C_0~C_3)CH(OH)C(O)$NR^{24}R^{25}$，或-(C_0~C_3)C(O)$NR^{24}R^{25}$；

R^{23}、R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、(C_1~C_6)烷氧基，或(C_1~C_6)烷基；或其R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{22}為-(C_0~C_3)OR^{23}、-(C_0~C_3)C(O)C(O)R^{23}、-(C_0~C_3)CH(OH)R^{23}、-(C_0~C_3)CH(OH)C(O)R^{23}，或-(C_0~C_3)C(O)R^{23}；其中R^{23}為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體實施例中係關於式A化合物，其中R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、-OR^{23}、-$NR^{24}R^{25}$或-C(O)$NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-C(O)$NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

在另一具體實施例中係關於具有下列構造的式A化合物：



其中：X^1為N或CH；Y為N或CH；各R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；及x為介於1和3的整數；以及各R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)NR^{24}R^{25}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)NR^{24}R^{25}$；$R^{23}$、$R^{24}$和$R^{25}$各為獨立的氫、$(C_1\sim C_6)$烷氧基，或$(C_1\sim C_6)$烷基；或其$R^{24}$和$R^{25}$與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基；以及z為介於0和2的整數。

在一些具體實施例中，R^1為氫、$-(C_0\sim C_3)$烷基CN-$(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_1\sim C_3)$鹵烷基、$-(C_1\sim C_3)$烯烴、$-(C_1\sim C_3)$炔烴、$-(C_0\sim C_3)NH_2$、$-(C_0\sim C_3)OH$、$-(C_0\sim C_3)SH$、$-(C_0\sim C_3)NH(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)N(C_1\sim C_3)_2$烷基、$-(C_0\sim C_3)O(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)S(C_1\sim C_3)$烷基、$-(C_0\sim C_3)NH(C_1\sim C_3)$鹵烷基、$-(C_0\sim C_3)N(C_1\sim C_3)_2$鹵烷基、$-(C_0\sim C_3)O(C_1\sim C_3)$鹵烷基、

-(C_0~C_3)S(C_1~C_3)鹵烷基。

在一些具體實施例中，R^{22}為-(C_0~C_3)OR^{23}、-(C_0~C_3)C(O)C(O)R^{23}、-(C_0~C_3)CH(OH)R^{23}、-(C_0~C_3)CH(OH)C(O)R^{23}，或-(C_0~C_3)C(O)R^{23}；其中R^{23}為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

在一些具體實施例中，R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、-OR^{23}、-$NR^{24}R^{25}$或-C(O)$NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基- $NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-C(O)$NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

在一些具體實施例中，R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代(C_1~C_6)烷基，或未經取代(C_1~C_6)鹵烷基。

在另一具體實施例中係一種調節蛋白激酶活性的方法，其包括使該蛋白激酶接觸式A化合物。在另一具體實施例中係該調節蛋白激酶活性的方法包括使該蛋白激酶接觸式A化合物，其中該蛋白激酶為Abelson酪胺酸激酶、Ron受體酪胺酸激酶、Met受體酪胺酸激酶、類Fms酪胺酸激酶-3、極光激酶、p21-活化激酶-4或3-磷酸肌醇依賴性激酶-1和Janus激酶家族。在另一具體實施例中係所述的方法，其中該蛋白激酶為具有一或多個選自由M244V、L248V、G250E、G250A、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K、

E255V、D276G、F311L、T315I、T315N、T315A、F317V、F317L、M343T、M351T、E355G、F359A、F359V、V379I、F382L、L387M、H396P、H396R、S417Y、E459K和F486S所構成群組之突變的bcr-Abl激酶。在另一具體實施例中係所述的方法，其中該蛋白激酶具有T315I突變。

在另一具體實施例中係一種用於治療動物體之癌症的方法，該方法包含將治療有效量的式A化合物投予至該動物體。

發明之詳細說明

定義

此處使用的縮寫在化學和生物學領域內具有其習知的意義。

當取代基被從左至右書寫方式記載其習知化學式時，從右至左記載該構造者亦同樣屬於其化學上的相同取代基，例如-CH_2O-等同於-OCH_2-。

“烷基”一詞本身或作為另一取代基的一部分時，除非另有明述，否則意指具有指定碳原子數目(即，C_1~C_{10}指一至十個碳原子)之完全飽和、單元或多元不飽和及包括雙-和多價基團的直鏈(即未分支)或支鏈，或環狀烴基團或其組合。飽和烴基團的實例包括，但不侷限於例如甲基、乙基、N-丙基、異丙基、N-丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、環己基、(環己基)甲基、環丙基甲基，例如N-戊基、N-己基、N-庚基、N-辛基等的類似物和異構物。不飽和烷基群為具有一或多個雙鍵或三鍵者。不飽和烷基群的實例包

括，但不侷限於乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基(crotyl)、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和2-丙炔基、3-丁炔基，及其較高類似物和異構物。

"亞烷基"一詞本身或作為另一取代基的一部分時指衍自烷基例如但不侷限於$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH=CHCH_2-$、$-CH_2C\equiv CCH_2-$、$-CH_2CH_2CH((CH_2CH_2CH_3)CH_2-$的雙價基團。烷基(或亞烷基)群通常具有從1至24個碳原子，同時其他烷基(或亞烷基)群具有10個或更少的碳原子。"低級烷基"或"低級亞烷基"為短鏈烷基或亞烷基群，其通常具有8個或更少的碳原子。

"雜烷基"一詞本身或與另一名詞的組合，除非另有明述否則指由至少一個碳原子及至少一個選自由O、N、P、Si和S構成之群組的雜原子所構成的固定直鏈或支鏈或環狀烴基團，或其組合；及其中該氮、磷和硫原子可選擇性地被氧化以及該氮雜原子可選擇性地被季胺化。該雜原子O、N、P、S和Si可被置於雜烷基的任何內部位置，或烷基連接至其餘分子的位置。實例包括但不侷限於$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$、$-CH_2SCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2$、$S(O)CH_3$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH=CHOCH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2CH=NOCH_3$、$-CH=CHN(CH_3)CH_3$、$-OCH_2CH_3$和-CN。若高至二或三個雜原子時可為連續舉例如CH_2NHOCH_3和$-CH_2OSi(CH_3)_3$。

同樣，"雜亞烷基"一詞本身或為另一取代基的一部分

指衍自雜烷基的雙價基團舉例如，但不侷限於-$CH_2CH_2S$$CH_2CH_2$-和-$CH_2SCH_2CH_2NHCH_2$-。就雜亞烷基而言，雜原子可位於其一鏈端或兩端(例如，亞烷氧基、亞烷二氧基、亞烷胺基、亞烷二胺基等)。又再者，就亞烷基和雜亞烷基連接基而言，其連接基代表式中的連接基為無方向性。例如，式-C(O)OR'-代表-C(O)OR'-和R'OC(O)-。如上所述，此處的雜烷基群包括經由雜原子連接至其餘分子的基者例如-C(O)R'-、-C(O)NR'、-NR'R"、-OR'、-SR'，及/或-SO_2R'。當敘述“雜烷基”同時接著陳述特定的雜烷基例如-NR'R"等時，應瞭解雜烷基和-NR'R"非為重複及互不相容。因而，為清楚之便必需陳述該特定的雜烷基。因此，該“雜烷基”一詞於此處包括例如-NR'R"等的特定雜烷基。

“環烷基”和“雜環烷基”一詞本身或與其他名詞的組合，除非另有明述否則分別代表環狀的“烷基”和“雜烷基”。此外，就雜環烷基而言，一雜原子可於雜環連接至其餘分子的位置。環烷基的實例包括，但不侷限於環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基等。雜環烷基的實例包括，但不侷限於1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-哌咁基、2-哌咁基等。“環亞烷基”和“雜環亞烷基”分別指環烷基和雜環烷基的雙價衍生物。

“鹵”或“鹵素”一詞本身或為另一取代基的一部分除非另有明述指氟、氯、溴或碘原子。此外，例如“鹵烷基”的

名詞包括單鹵烷基和多鹵烷基。例如，“鹵(C_1~C_4)烷基”一詞包括但不侷限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

“芳基”一詞除非另有明述否則指多元不飽和芳族烴取代基，其可為以共價鍵相互融合或連接的單環或多環(通常為1至3個環)。“雜芳基”一詞指含有從一至四個選自N、O和S之雜原子(多重環中在各不同環內)的芳基(或環)，其中該氮和硫原子選擇性被氧化以及該氮原子選擇性被季胺化。一雜芳基可經由碳或雜原子被連接至其餘的分子。芳基和雜芳基的非限制實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、4-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡咔基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基，和6-喹啉基。上述芳基和雜芳基環系統的各別取代基係選自下述可接受的取代基。“亞芳基”和“雜亞芳基”一詞分別指芳基和雜芳基的雙價基團。

簡略地說，“芳基”一詞當結合其他名詞(例如芳氧基、芳硫氧基、芳烷基)時包括如上所述的芳基和雜芳基環。因此，“芳烷基”一詞指包括其芳基連接至一烷基的基團(例如苄基、苯乙基、吡啶甲基等)，其包括碳原子(例如亞甲基)

被例如氧原子(例如苯氧甲基、2-吡啶氧甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)取代的烷基。然而，此處“鹵芳基”一詞僅指被一或多個鹵素取代的芳基。

當雜烷基、雜環烷基或雜芳基含有一特定數目成員(例如“3至7個成員”)時，該“成員”一詞指碳或雜原子。

此處“氧基”一詞指以雙鍵連接至一碳原子的氧原子。

上述各名詞(例如烷基、雜烷基、環烷基和雜環烷基、芳基、雜芳基，以及其雙價基團衍生物)指包括經取代和未經取代型的所示基團。下列為各型取代基的實例。

烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基單價和雙價衍生物基團的取代基(包括通常稱為亞烷基、烯基、雜亞烷基、雜鏈烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基和雜環烯基的基團)可為一或多個選自但不侷限於：-OR'、=O、=NR'、=NOR'、-NR'R"、-SR'、-鹵素、-SiR'R"R'"、-OC(O)R'、-CO_2R'、-C(O)NR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'C(O)NR"R'"、-NR"C(O)OR'、-NRC(NR'R")=NR'"、-S(O)R'、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R"、-$NRSO_2$R'、-CN和-NO_2之從0至(2m'+1)個的各種基團，其中m'為此類基團的總碳原子數。R'、R"、R'"和R""分別獨立指氫、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基(例如被1~3個鹵素取代的芳基)；經取代或未經取代得烷基、烷氧基或硫烷氧基，或芳烷基。當本發明化合物含有例如多於一個R基時，其各R基分別為獨立選自存在多於一個這些基的R'、R"、R'"和R""基。當

R'和R"為連接至相同氮原子時，其可與氮原子結合形成4-、5-、6-或7-員環。例如，-NR'R"指包括但不侷限於1-吡咯烷基和4-嗎啉基。從上述取代基的討論，熟習本領域之技術者將瞭解“烷基”一詞指含有結合至除了氫基外之基之碳原子的基團，例如鹵烷基(如-CF3和-CH2CF3)和醯基(如-C(O)CH_3、-C(O)CF_3、-C(O)CH_2OCH_3等)。

類似上述烷基團的取代基，芳基和雜芳基群有多種舉例性取代基以及其選自例如：鹵素、-OR'、-NR'R"、-SR'、-鹵素、-SiR'R"R'"、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-C(O)NR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'C(O)NR"R'"、-NR"C(O)OR'、-NRC(NR'R"R'")=NR""、-NRC(NR'R")=NR'"、-S(O)R'、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R"、-NRSO_2R'、-CN和-NO_2、-R'、-N_3、-$CH(Ph)_2$、氟(C_1~C_4)烷氧基和氟(C_1~C_4)烷基，其數目範圍為從0至芳族環系統上開放原子價的總數；以及其R'、R"、R'"和R""為獨立選自氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，和經取代或未經取代雜芳基。當本發明化合物含有例如多於一個R基時，其各R基分別為獨立選自存在多於一個這些基的R'、R"、R'"和R""基。

芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個該取代基可選擇性地形成式-T-C(O)-$(CRR')_q$-U-的環，其中T和U為獨立的-NR-、-O-、-CRR'-或一單鍵，以及q為從0至3的整數。或者，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個該取代基可選擇

性地被式-A-$(CH_2)_r$-B-之取代基所取代，其中A和B為獨立的-CRR'、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR'-$或一單鍵，以及r為從1至4的整數。由此形成新環的其一單鍵可選擇性地被一雙鍵所取代。或者，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個該取代基可選擇性地被式$-(CRR')_s-X'-(C"R'")_d-$之取代基所取代，其s和d為從0至3的獨立整數，以及X'為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$，或$-S(O)_2NR'-$。該取代基R、R'、R"和R'"係獨立選自氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，和經取代或未經取代雜芳基。

此處"雜原子"或"環雜原子"一詞包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)，和矽(Si)。

此處"胺烷基"指共價鍵結合至一亞烷基鍵結的胺基。該胺基為-NR'R"，其中R'和R"一般為選自氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

此處一"經取代基"指選自下列基團的基：

(A) -OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、氧基、鹵素、未經取代烷基、未經取代雜烷基、未經取代環烷基、未經取代雜環烷基、未經取代芳基、未經取代雜芳基；以及

(B) 烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳

基、被至少一個選自下列的取代基所取代：

(i) 氧基、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、鹵素、未經取代烷基、未經取代雜烷基、未經取代環烷基、未經取代雜環烷基、未經取代芳基、未經取代雜芳基；以及

(ii) 烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基、被至少一個選自下列的取代基所取代：

(a) 氧基、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、鹵素、未經取代烷基、未經取代雜烷基、未經取代環烷基、未經取代雜環烷基、未經取代芳基、未經取代雜芳基；以及

(b) 被至少一個選自氧基、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、鹵素、未經取代烷基、未經取代雜烷基、未經取代環烷基、未經取代雜環烷基、未經取代芳基和未經取代雜芳基之取代基所取代的烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基，或雜芳基。

此處“體積限制取代基”或“體積限制取代基團”指選自上述“取代基”的全部取代基，其中各經取代或未經取代烷基係經取代或未經取代C_1~C_{20}烷基，各經取代或未經取代雜烷基係經取代或未經取代2至20員雜烷基，以及各經取代或未經取代雜環烷基係經取代或未經取代4至8員雜環烷基。

此處“低級烷基”或“低級取代基團”指選自上述“取代

基”的全部取代基，其中各經取代或未經取代烷基係經取代或未經取代C_1~C_8烷基，各經取代或未經取代雜烷基係經取代或未經取代2至8員雜烷基，各經取代或未經取代環烷基係經取代或未經取代2至8員C_5~C_7環烷基，以及各經取代或未經取代雜環烷基係經取代或未經取代5至7員雜環烷基。

本發明化合物存在鹽類形式。本發明包括此類的鹽。適用鹽類的實例包括氯酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、馬來酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽(如(+)酒石酸鹽、(-)酒石酸鹽或其混合物包括外消旋混合物)、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽，及與胺基酸如麩胺酸的鹽類。可藉由熟習本領域之技術者所知的方法製備這些鹽類。亦包括鹼加成鹽類例如鈉、鉀、鈣、銨、有機胺或鎂鹽，或類似鹽類。當本發明化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使中性型的此類化合物接觸足量之純或於適當惰性溶劑內的所欲酸而獲得酸加成鹽。可接受酸加成鹽的實例包括衍自無機酸如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸，或亞磷酸等；以及衍自有機酸如醋酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸(suberic)、富馬酸、乳酸、苯乙醇酸、酞酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等的鹽類。亦包括胺基酸的鹽類例如精胺酸鹽等，以及有機酸的鹽類如醛糖酸或半乳糖醛酸等。本發明某些特定化合物兼含有可使該化合物被轉化成鹼或酸加成鹽的鹼性和酸性功能基。

可藉由使該鹽接觸鹼或酸及利用習知方法分離該原化合物而產生中性型化合物。該原型化合物在某些物理性質例如於極性溶劑內的溶解度上不同於各種鹽類形式。

本發明的某些化合物存在未溶合型及溶合型，包括水合型。通常，溶合型相當於未溶合型並且屬於本發明的範圍內。本發明的某些化合物存在多重結晶或非結晶型。通常，本發明可使用全部的物理形式並且均屬於本發明的範圍內。

本發明的某些化合物具有不對稱碳原子(光學或不對稱中心)或雙鍵；鏡像異構物；外消旋物；非鏡像異構物；互變異構物；幾何異構物；可藉由絕對立體化學法定義的立體異構型如(R)-或(S)-，或(D)-或(L)-胺基酸，以及個別的異構物均屬於本發明的範圍內。本發明的化合物不包括合成及/或分離的技術領域過程中已知為不穩定的化合物。本發明包括外消旋和光學純化型的化合物。可利用不對稱合成單體或掌性試劑，或習知的解析技術製備(R)-和(S)-，或(D)-和(L)-異構物。除非另有明述，否則當此處所述化合物含有烯烴鍵或其他幾何對稱中心時，本發明包括E和Z幾何異構物。

此處“互變異構物”一詞指二或多種以平衡存在及輕易地從其一轉變成另一異構物的其一結構異構物。

熟習本領域之技術者將瞭解本發明的某些化合物可存在互變異構型，全部此類互變異構型化合物均屬於本發明的範圍內。

除非另有明述，此處描述的構造亦包括全部的立體化學型的構造；即各不對稱中心的R和S構形。因此，本發明的範圍包括單一立體化學異構物以及本發明的鏡像異構和非鏡像異構混合物。

除非另有明述，此處描述的構造亦包括存在富含一或多個同位素原子之差異的化合物。本發明的範圍亦包括例如除了以氘或氚取代氫原子或以富含^{13}C-或^{14}C-碳取代碳原子之外具有與本發明相同構造的化合物。

由一或多個原子組成的本發明化合物亦含有非自然比例的同位素原子。例如，該化合物可被放射線標定放射活性同位素，舉例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本發明化合物的全部同位素變異不論其是否具有放射性均屬於本發明的範圍內。

“醫藥上可接受鹽類”一詞包括視此處所述化合物上的特定取代基團以相對無毒性酸或鹼所製備之活性化合物的鹽類。當本發明化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使中性型的此類化合物接觸足量之純或於適當惰性溶劑內的所欲鹼而獲得鹼加成鹽。醫藥上可接受鹼加成鹽的實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺或鎂鹽，或類似鹽類。當本發明化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使中性型的此類化合物接觸足量之純或於適當惰性溶劑內的所欲酸而獲得酸加成鹽。醫藥上可接受酸加成鹽的實例包括衍自無機酸如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸，或亞磷酸等；

以及衍自相對無毒性有機酸如醋酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、苯乙醇酸、酞酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等的鹽類。亦包括胺基酸的鹽類例如精胺酸鹽等，以及有機酸的鹽類如醛糖酸或半乳糖醛酸等(請看例如Berge等人，*J. of Pharm. Sci.*，66：1~19 (1977))。本發明某些特定化合物兼含有可使該化合物被轉化成鹼或酸加成鹽的鹼性和酸性功能基。

本發明除了其鹽類形式之外亦提供前體藥物的化合物。此處所述前體藥物的化合物為在生理條件下可輕易地進行化學變化而產生本發明化合物的化合物。此外，前體藥物可藉由化學或生物化學方法在體外環境被轉化成本發明化合物。例如，前體藥物當置於含有適當酵素或化學試劑的經皮貼片容器內時可被緩慢地轉化成本發明化合物。

此處一群取代基當使用“a”、“an”或“a(n)”一詞時意指至少一個。例如，當一化合物被“一”烷基或芳基取代時該化合物係選擇性地至少被一個烷基及/或至少一個芳基所取代。此外，當一基團被R取代基所取代時該基團可被稱為“R-取代”。當一基團為R-取代時，該基團被至少一個R取代基所取代並且各R取代基具有選擇上差異。

本發明化合物的描述受限於熟習本領域之技術者所習知化學鍵原理的限制。因此，當一基被許多取代基的一或多個所取代時，此類取代作用必需符合化學鍵的原理並且可穩定存在於環境條件例如含水、中性和許多生理條件下

及/或不會造成本領域技術者所習知的不穩定。例如，一雜環烷基或雜芳基以符合技術者所習知的化學鍵原理經由一環雜原子被連接至其餘分子而避免產生不穩定化合物。

符號~~表示一基團至其餘分子的連接點。

某些醫藥上的術語

此處“生物體”、“病人”或“個體”一詞係指罹患疾病等之哺乳動物和非哺乳動物的個體。哺乳動物的實例包括，但不侷限於任何數目的哺乳動物種類：人類；非人類靈長類例如黑猩猩，以及其他和類人猿和猴子；農畜動物例如牛、馬、羊、山羊、豬；家飼動物例如兔、犬和貓；實驗動物包括齧齒類如大鼠、小白鼠和天竺鼠等。非哺乳動物的實例包括，但不侷限於鳥類、魚類等。此處所述方法和組成物的一具體實施例中，該哺乳動物為人類。

關於一特定疾病的“治療”或“療法”包括預防該疾病。

此處“處理”、“治療”或“療法”以及其他語法等效物包括緩和、減輕或改善一疾病或病症的症狀，預防其他症狀，改善或預防代謝中導致的症狀，抑制疾病或病症例如阻止該疾病或病症的發展，緩解該疾病或病症，導致該疾病或病症的消退，緩解該疾病或病症造成的病症，或中止該疾病或病症的症狀；以及包括上述的預防。該名詞進一步包括獲得治療上效益及/或預防上效益。治療上效益指根除或改善被治療中的疾病。同樣，根除或改善伴隨疾病的一或多種生理症狀而獲得改善之治療效益的病人仍可能受疾病感染的困擾。在一些具體實施例中，就預防效益而言，係

在未確診出一疾病之前將組成物投予至可能形成該特定疾病的病人，或出現一或多種該疾病之生理症狀的病人。

此處“癌症治療”、“癌症療法”等名詞包括手術、放射線、投予化療劑及上述任何二種或全部方法之組合的療法。在一些具體實施例中，組合療法可連續或同時進行。

在手術前進行的治療例如放射線療法及/或化療法較適合作為前導性療法。在手術之後進行的治療例如放射線療法及/或化療法較適合作為輔助療法。

在一些具體實施例中，用於癌症治療之手術的實例包括，但不侷限於前列腺癌根治術、冷凍療法、乳房切除術、腫瘤切除術、經尿道前列腺切除術等。

許多化療劑已為人所習知並且更詳細討論於本文中。在一些具體實施例中，經由各種不同作用模式進行化療例如經由但不侷限於細胞毒性劑、抗增殖劑、靶向劑(例如單株抗體)等。組合療法所投予的化療劑需視該藥物的性質而定。

在一些具體實施例中，配合手術投予此處所述的化合物作為佐劑或前導性藥物。在其他具體實施例中，此處所述化合物可用於放射線和化療法以增強誘導性化療、先期(新輔助)化療及輔助放射線治療和輔助化療的治療效益。放射線和化療法在癌症治療中通常被用作為手術的輔助療法。例如，在一些具體實施例中，放射線在直腸癌的治療中經常被用作為手術前和手術後的治療法。在進一步具體實施例中，本發明化合物可併用放射線及/或化療法有效用於手術後的癌症治療。

當利用組合療法時，本發明化合物的併用性質並無任何特殊的限制。例如，在一些具體實施例中，本發明化合物被結合成單純混合物及化學結合物進行投藥。後者的實例為該化合物以共價鍵被連接至一標靶載劑或一活性藥物。在一些具體實施例中，運用許多方法完成共價鍵連接例如經由但不侷限於使用市售的交聯化合物。

此處“醫藥組合”、“給予附加治療”、“投予附加治療劑”等均指混合或結合一種以上的活性成分及包括固定和非固定組合之活性成分的藥物療法。“固定組合”一詞指以單一實體或劑型將至少一種此處所述化合物及至少一種助劑同時投予至一病人。“非固定組合”一詞指同時、共同或連續地在不同間隔時間以分開實體將至少一種此處所述化合物及至少一種助劑投予至一病人，其中該投藥可使該二或多種化合物在病人體內產生有效的治療濃度。其亦適用於雞尾酒療法，例如投予三或多種的活性成分。

此處“共同投予”、“結合…投予”以及其語法等效物等意指藉由相同或不同投藥途徑或於相同或不同時間將選定治療劑投予至單一病人的療程。在一些具體實施例中，此處所述化合物係與其他藥物被共同投藥。這些名詞包括將二或多種藥物投予至一動物而使該藥物及/或其代謝物同時存在於該動物體內。其包括以分開組成物同時投藥、於不同時間投予分開組成物，及/或投予同時存在兩種藥物的組成物。因此，在一些具體實施例中，在單一組成物內投予本發明化合物及其他藥物。在一些具體實施例中，本發

明化合物及其他藥物被混合於該組成物內。

此處“有效量”、“治療有效量”或“醫藥上有效劑量”指投藥後可緩和一或多種被治療疾病或病症之症狀至某種程度的足夠量之至少一種藥物或化合物。在一些具體實施例中，其結果為減少及/或緩和疾病的徵候、症狀或導因，或生物系統的任何其他所欲變化。例如，治療用途的一”有效量”為在臨床上可明顯抑制疾病之含有本發明化合物的組成物數量。在一些具體實施例中，任何個體內的適當“有效”量為利用例如劑量遞增法之技術所測得的劑量。

在一些具體實施例中，此處“投藥”、“投予”、“給藥”等指將化合物或組成物傳遞至生物學作用所欲部位的方法。這些方法包括但不侷限於口服、十二指腸內、腸道外注射(包括靜脈、皮下、腹腔內、肌肉內、血管內或灌注)、局部及直腸投藥法。在一些具體實施例中，本發明所述化合物和方法的投藥技術為利用例如Goodman和Gilman，*治療的藥理基礎*，現行版；Pergamon；以及*雷明登製藥科學*(現行版)，Mack出版公司，賓州Easton市。在其他具體實施例中，藉由口服投予本發明的化合物及組成物。

此處關於配方、組成物或成分的“可接受”指對被治療生物體之健康狀態無持續性的有害效應。

此處“醫藥上可接受”一詞指不影響本發明化合物之生物活性或性質及相對無毒性的物質如載劑或稀釋劑，即在其他具體實施例中，被投予至一個體的物質不會導致有害生物效應或與組成物內所含的任何其他成分產生有害的相

互作用。

此處“醫藥組成物”一詞指選擇性地混合至少一種醫藥上可接受化學成分例如但不侷限於載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑的生物活性化合物。

此處“載劑”一詞指相對無毒性的化學化合物或有利於將化合物滲透入細胞或組織內的物質。

此處“激動劑”一詞指可增強另一分子或一受體部位之活性的分子例如該化合物、藥物、酵素激活劑或激素調節劑。

此處“拮抗劑”一詞指可消除或阻止另一分子或一受體部位之活性的分子例如該化合物、藥物、酵素抑制劑或激素調節劑。

此處“調節”一詞指藉由與一標靶直接或間接的相互作用改變該標靶的活性而可例如增強、抑制、限制或延長該標靶的活性。

此處“調節劑”一詞指可直接或間接與一標靶相互作用的分子。該相互作用包括但不侷限於與激動劑和拮抗劑的相互作用。

此處“醫藥上可接受衍生物或前體藥”一詞指式I化合物的任何醫藥上可接受鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在被投予至一受體時可直接或間接地產生此處所揭示化合物或其醫藥上活性代謝物或殘留物。最佳衍生物或前體藥為當此類化合物被投予至一病人(例如口服投予該化合物時可輕易地被吸收入血流內)時可增加此處所述化合物的

生物可利用率或可增強傳遞原化合物至生物腔室(例如腦或淋巴系統)者。

此處"強化"或"增強"一詞指增加或延長所欲效應的效力或時間。因此，關於增強治療劑的效應時該"增強"一詞指增加或延長系統上其他治療劑效應之藥效或時間的能力。此處"一"增強有效量"指可增強所欲系統內另一治療劑效應的適當劑量。

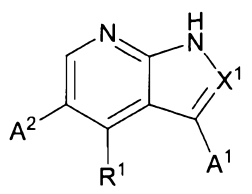
此處"代謝物"一詞指當化合物被代謝時所形成的該化合物之衍生物。

此處"活性代謝物"一詞指當化合物被代謝時所形成的該化合物之生物活性衍生物。

此處"被代謝"一詞指一生物體改變一特定物質的過程總和(包括但不侷限於水解反應及酵素的催化反應)。因此，在一些具體實施例中，酵素對該化合物可產生特殊構造上的變化。例如，細胞色素P450可催化各種的氧化和還原反應，而同時尿苷二磷酸葡萄醛酸基轉移酶則催化活化醛糖酸分子轉化成芳族醇、脂族醇、甲酸、胺及硫氫基。有關代謝的進一步資料可獲得自*治療的藥理基礎*，第9版，McGraw-Hill (1996)。

4-經取代吡咯并吡啶及吡唑并吡啶

在一態樣中，本發明係關於式I化合物：



(I),

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物，或醫藥上可接受鹽或溶劑合物。

其中：

A^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；其條件為當A^1為$-S(O)_mR^7$時m非為2；Z為O、S或NR^8；或X^1為獨立的$-CR^2=$或-N=；

A^2為獨立的硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6$

$C(O)OR^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_jS(O)_mR^7$ 、 $-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；Z為O、S或NR^8；或

R^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_j$ $C(=Z)R^3$ 、 $-(CH_2)_jOR^3$ 、 $-(CH_2)_jC(O)R^3$ 、 $-(CH_2)_jC(O)OR^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^6$ $C(O)OR^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_jS(O)_mR^7$ 、 $-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2$ NR^4R^5；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；Z為O、S或NR^8；或

R^1和A^1共同形成經取代或未經取代6-至9-員環烷基，或經取代或未經取代6-至9-員雜環烷基；

R^2為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、全氟烷基、雙氟甲基，或經取代或未經取代烷基；

R^3為獨立的氫、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^4、R^5、R^6和R^7各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-NR^9R^{10}、經取代或未經取代烷基-$CONR^9R^{10}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

R^4和R^5與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^8為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基；

R^9和R^{10}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

R^9和R^{10}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、三氟甲基、雙氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1選擇性地被1至5個R^{11}基所取代；其中各R^{11}係獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經

取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^{12}$、$-(CH_2)_jOR^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{16}$、$-(CH_2)_jNR^{15}S(O)_2R^{16}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{13}R^{14}$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；Z為O、S或NR^{17}；R^{12}為獨立的氫、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{18}R^{19}$、經取代或未經取代烷基$-CONR^{18}R^{19}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或R^{13}和R^{14}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；R^{17}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基；R^{18}和R^{19}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或

未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或R^{18}和R^{19}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及其中R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、三氟甲基、雙氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^2選擇性地被1至5個$-(CR^{20}R^{21})_nR^{22}$基所取代；n為從0至2的整數；R^{20}、R^{21}和R^{22}各為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(Z)R^{23}$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$；其中各j係獨立地為從0至6的整數；m係獨立地為從0至2的整數；或R^{20}和R^{21}共同形成氧基，或R^{21}和R^{22}相互連接形成經取代或未經取代環烷基或經取代或未經取代雜環烷基；Z為O、S或NR^{28}；R^{23}為獨立的氫、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未

經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；R^{24}、R^{25}、R^{26}和R^{27}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-$CONR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^{28}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基；

R^{29}和R^{30}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或R^{29}和R^{30}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}和R^{30}的任何基分別選擇性地獨立被分別獨立選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、三氟甲基、雙氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基的1至3個基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

A^1為經取代6-員芳基、經取代6-員雜芳基，或經取代5-員雜芳基。

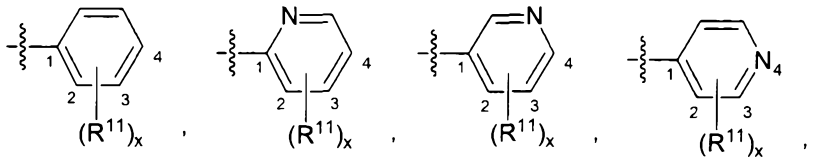
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

A^1為經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代N-氧化吡啶基、經取代或未經取代嘧啶基、經取代或未經取代苯并二噁茂基、經取代或未經取代苯并咪唑基，或經取代或未經取代苯并吲哚基、經取代或未經取代呋喃基、經取代或未經取代噻吩基、經取代或未經取代吡咯基、經取代或未經取代噁唑基、經取代或未經取代噻唑基、經取代或未經取代咪唑基、經取代或未經取代吡唑基、經取代或未經取代異噁唑基、經取代或未經取代異噻唑基、經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代嗒吡基、經取代或未經取代吡吡基、經取代或未經取代吲哚啉基、經取代或未經取代異吲哚基、經取代或未經取代二氫吲哚基、經取代或未經取代苯并[b]呋喃基、經取代或未經取代苯并[b]噻吩基、經取代或未經取代吲唑基、經取代或未經取代苯并咪唑基、經取代或未經取代苯并噻唑基、經取代或未經取代嘌呤基、經取代或未經取代喹噁啉基、經取代或未經取代喹啉基、經取代或未經取代異喹啉基、經取代或未經取代噌啉基、經取代或未經取代呔吡基、經取代或未經取代喹唑啉基、經取代或未經取代喹喏啉基、經取代或未經取代萘啶基，或經取代或未經取代喋啶基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1係被鹵素或$(C_1\sim C_6)$烷基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1係被苯基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1具有任一下式：



其中：

x為從1至3的獨立整數；或

兩個R^{11}基形成經取代或未經取代環。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中連接至位置2的R^{11}結合連接至位置3的R^{11}形成一經取代或未經取代環。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中連接至位置3的R^{11}結合連接至位置4的R^{11}形成一經取代或未經取代環。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中兩個R^{11}基選擇性地結合形成具有與其連接之碳的一經取代或未經取代環，其中該經取代或未經取代環為經取代或未經取代雜環烷基或經取代或未經取代雜芳基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$，或經取代或未經取代烷基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或R^{13}和R^{14}選擇性地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫，或經取代或未經取代(C_1~C_6)烷基。

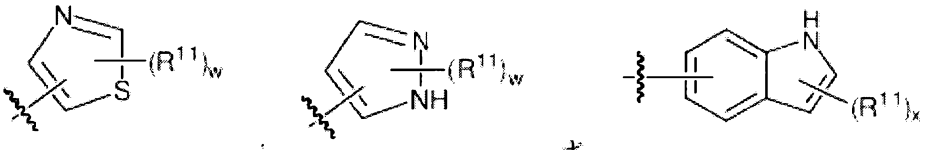
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中x為1；以及R^{11}為連接至位置2。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中x為1；以及R^{11}為連接至位置3。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中至少一個R^{11}為連接至位置2。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中至少一個R^{11}為連接至位置3。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1具有下式：



或

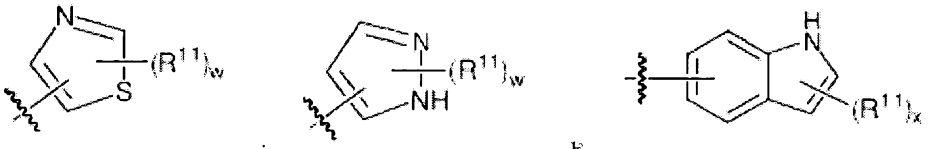
其中：

w為從0至2的獨立整數；以及

x為從0至3的獨立整數；或

兩個R^{11}基形成經取代或未經取代環。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1具有任一下式：



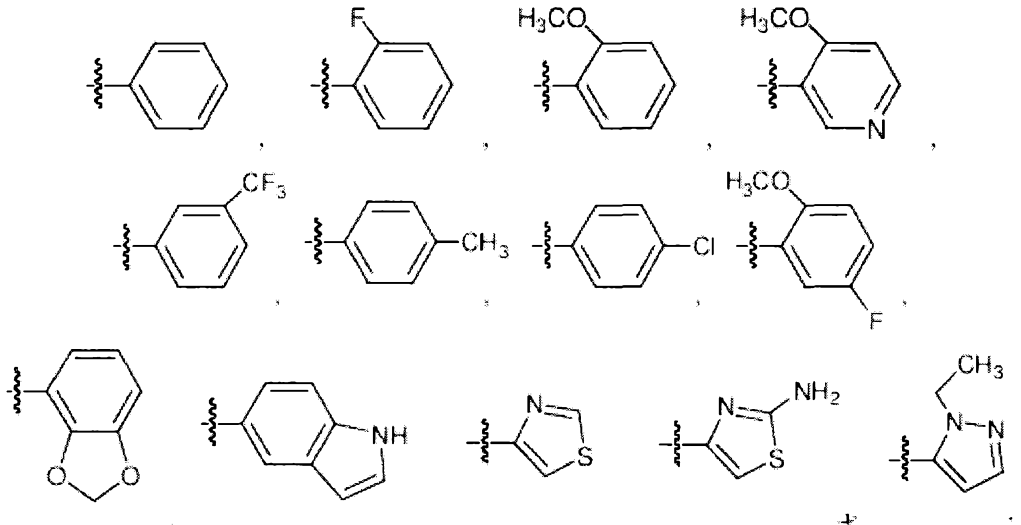
或

其中：

R^{11}為獨立的鹵素、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$，或經取代或未經取代烷基；以及

R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或R^{13}和R^{14}選擇性地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1為獨立的：



或

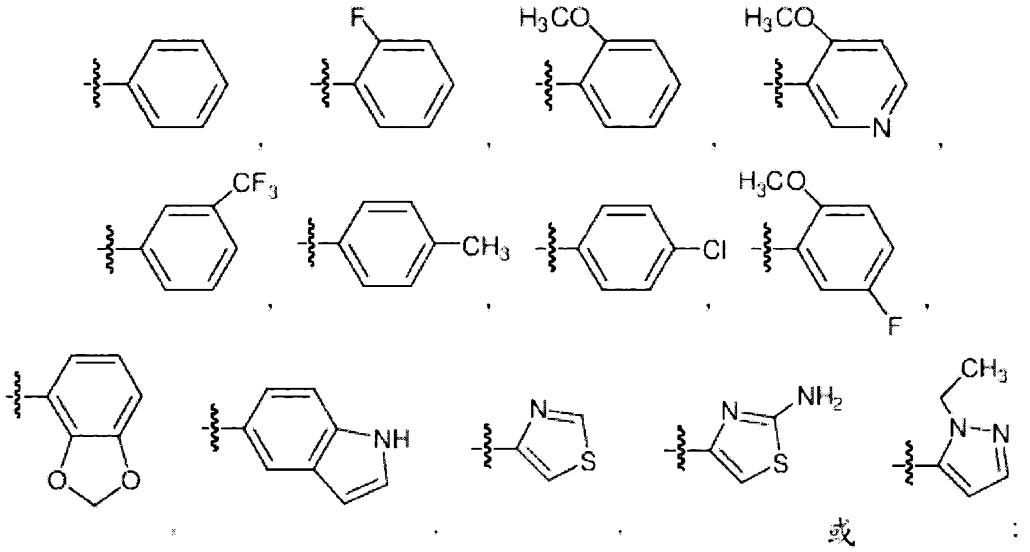
其中：

X^1為獨立的-CR^2=；

R^2為獨立的氫；以及

A^2為獨立的經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶基，或經取代或未經取代吡咔基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^1為獨立的：



或

其中：

X^1為獨立的-N-；以及

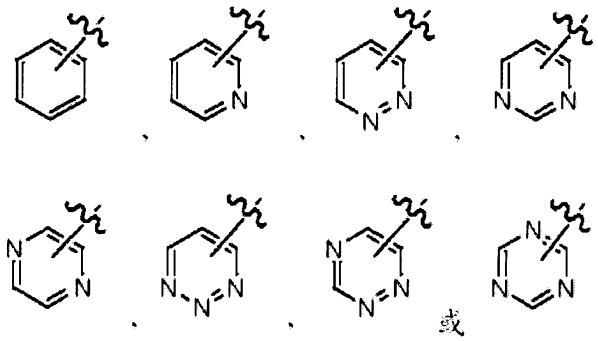
A^2為獨立的經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶基，或經取代或未經取代吡咔基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

A^2為經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代N-氧化吡啶基、經取代或未經取代嘧啶基、經取代或未經取代吡咔基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代呋喃基、經取代或未經取代噻吩

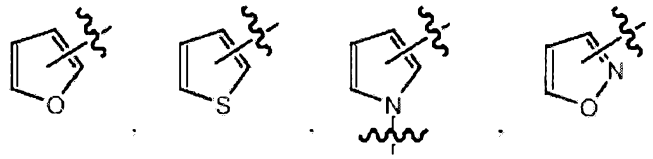
基、經取代或未經取代吡咯基、經取代或未經取代噁唑基、經取代或未經取代噻唑基、經取代或未經取代咪唑基、經取代或未經取代吡唑基、經取代或未經取代異噁唑基、經取代或未經取代異噻唑基、經取代或未經取代嗒吡基、經取代或未經取代吡吡基、經取代或未經取代吲哚啉基、經取代或未經取代吲哚基、經取代或未經取代異吲哚基、經取代或未經取代二氫吲哚基、經取代或未經取代苯并[b]呋喃基、經取代或未經取代苯并[b]噻吩基、經取代或未經取代吲唑基、經取代或未經取代苯并咪唑基、經取代或未經取代苯并噻唑基、經取代或未經取代嘌呤基、經取代或未經取代喹噁啉基、經取代或未經取代喹啉基、經取代或未經取代異喹啉基、經取代或未經取代噌啉基、經取代或未經取代呔吡基、經取代或未經取代喹唑啉基、經取代或未經取代喹喏啉基、經取代或未經取代蝶啶基，或經取代或未經取代喋啶基。

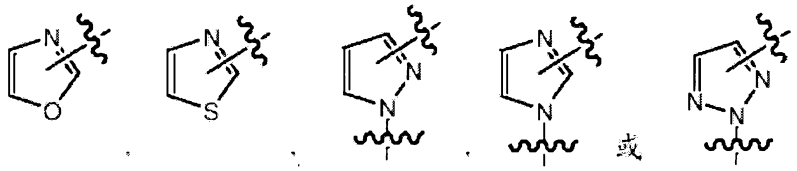
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^2具有下式：



其中任何上述之基各獨立選擇性地被1至5個$-(CR^{20}R^{21})_n R^{22}$基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中A^2具有下式：





其中任何上述之基各獨立選擇性地被1至3個$-(CR^{20}R^{21})_nR^{22}$基所取代。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}和R^{21}各為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、三氟甲基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、$-OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$或$-CONR^{24}R^{25}$；

R^{23}為獨立的氫或(C_1~C_6)烷基；以及

R^{24}和R^{25}各為獨立的氫或(C_1~C_6)烷基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}和R^{21}各為獨立的氫、$-NR^{24}R^{25}$或$-CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}和R^{21}各為獨立的氫、$-NR^{24}R^{25}$或$-CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，其中該經取代或未經取代3-

至7-員雜環烷基為經取代或未經取代吡咯烷基、經取代或未經取代咪唑烷基、經取代或未經取代吡唑烷基、經取代或未經取代哌啶基、經取代或未經取代嗎啉基、經取代或未經取代硫嗎啉基、經取代或未經取代硫嗎啉基碸，或經取代或未經取代哌啡基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}和R^{21}各為獨立的氫、$-NR^{24}R^{25}$或$-CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代5-員雜芳基，其中該經取代或未經取代5-員雜芳基為經取代或未經取代吡咯基、經取代或未經取代咪唑基、經取代或未經取代吡唑基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}為氫；

R^{21}為$-OR^{23}$；以及

R^{23}為氫。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{20}為獨立的氫、鹵素、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$或$-CONR^{24}R^{25}$；

R^{23}為氫，或經取代或未經取代烷基；以及

R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基

-$CONR^{29}R^{30}$；以及

R^{29}和R^{30}各為獨立的氫，或經取代或未經取代烷基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的-$NR^{24}R^{25}$或-$CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的-$NR^{24}R^{25}$或-$CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，其中該經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基為經取代或未經取代吡咯烷基、經取代或未經取代咪唑烷基、經取代或未經取代吡唑烷基、經取代或未經取代哌啶基、經取代或未經取代嗎啉基、經取代或未經取代硫嗎啉基、經取代或未經取代硫嗎啉基碸，或經取代或未經取代哌畊基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的-$NR^{24}R^{25}$或-$CONR^{24}R^{25}$；以及

R^{24}和R^{25}各獨立地與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代5-員雜芳基，其中該經取代或未經取代5-員雜芳基為經取代或未經取代吡咯基、經取代或未經取代噁唑基、經取代或未經取代噻唑基、經取代或未經取代咪唑基、經取代或未經取代吡唑基、經取代或未經取代異噁唑基、經取代或未經取代異噻唑基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基，或經取代或未經取代雜芳烷基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基，其中該經取代或未經取代雜環烷基為經取代或未經取代吡咯烷基、經取代或未經取代二氧戊環基、經取代或未經取代咪唑烷基、經取代或未經取代吡唑烷基、經取代或未經取代哌啶基、經取代或未經取代嗎啉基、經取代或未經取代二噻吩基、經取代或未經取代硫嗎啉基、經取代或未經取代硫嗎啉基碸，或經取代或未經取代哌畊基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為獨立的經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基，其中該經取代或未經取代芳基為經取代或未經取代苯基，以及該經取代或未經取代芳烷基為經取代或未經取代苄基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{22}為經取代或未經取代雜芳基，其中該經取代或未經取代雜芳基為經取代或未經取代呋喃基、經取代或未經取代噻吩基、經取代或未經取代吡咯基、經取代或未經取代噁唑基、經取代或未經取代噻唑基、經取代或未經取代咪唑基、經取代或未經取代吡唑基、經取代或未經取代異噁唑基、經取代或未經取代異噻唑基、經取代或未經取代吡

啶基、經取代或未經取代嗒咔基、經取代或未經取代嘧啶基、經取代或未經取代吡咔基、經取代或未經取代吲哚啉基、經取代或未經取代吲哚基、經取代或未經取代異吲哚基、經取代或未經取代二氫吲哚基、經取代或未經取代苯并[b]呋喃基、經取代或未經取代苯并[b]噻吩基、經取代或未經取代吲唑基、經取代或未經取代嘌呤基、經取代或未經取代喹噁啉基、經取代或未經取代喹啉基、經取代或未經取代異喹啉基、經取代或未經取代噌啉基、經取代或未經取代呔咔基、經取代或未經取代喹唑啉基、經取代或未經取代喹喏啉基、經取代或未經取代萘啶基，或經取代或未經取代喋啶基。

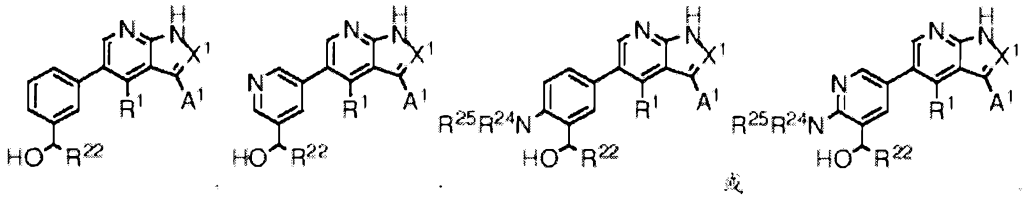
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

R^{21}和R^{22}與其連接的碳原子共同形成經取代或未經取代雜環烷基。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其中：

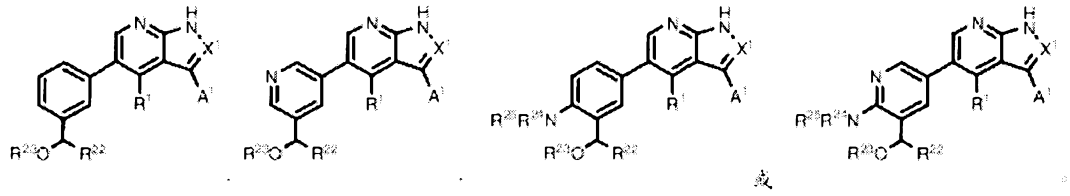
R^{21}和R^{22}與其連接的碳原子共同形成經取代或未經取代二氧戊環基或經取代或未經取代嘧啶酮。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



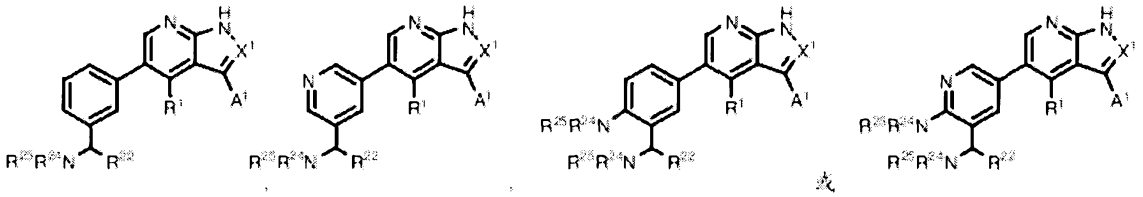
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



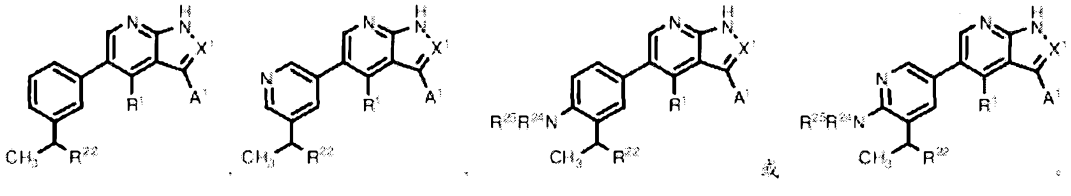
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



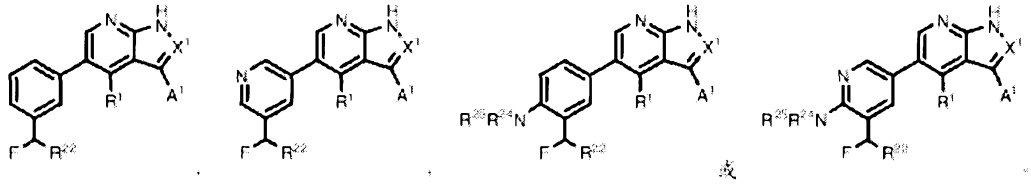
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



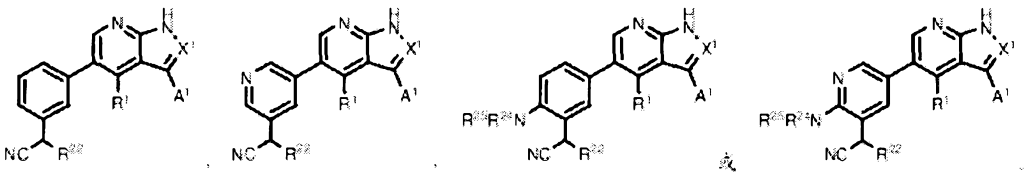
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



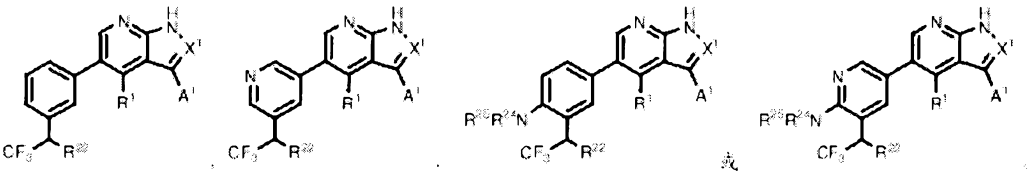
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



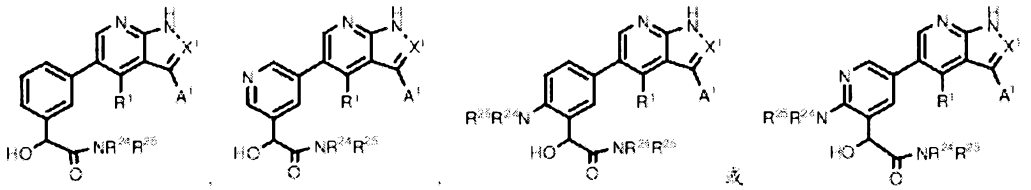
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

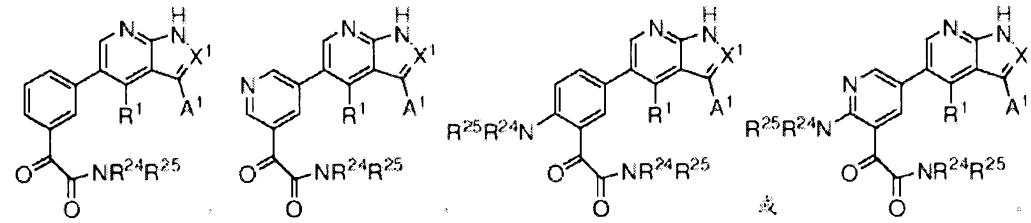


或

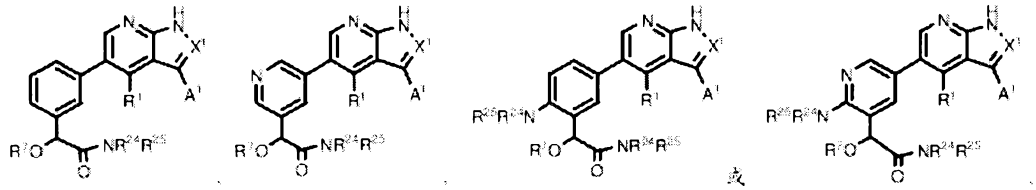
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



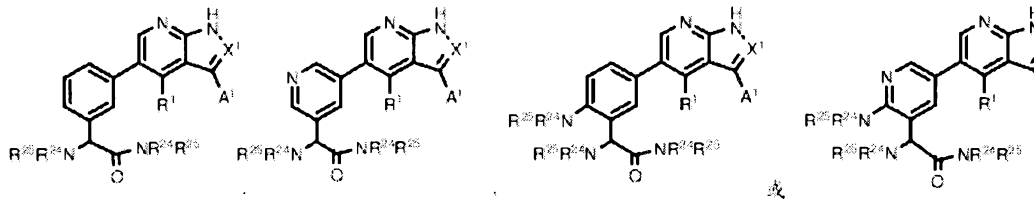
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



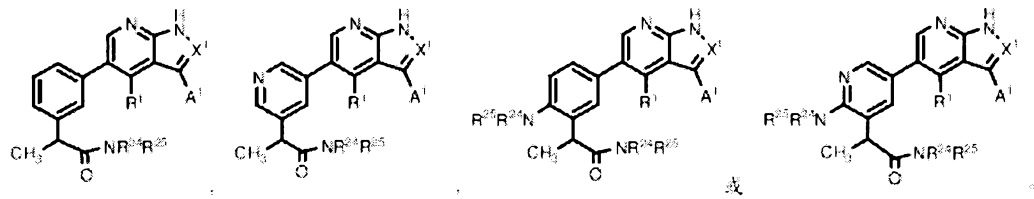
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



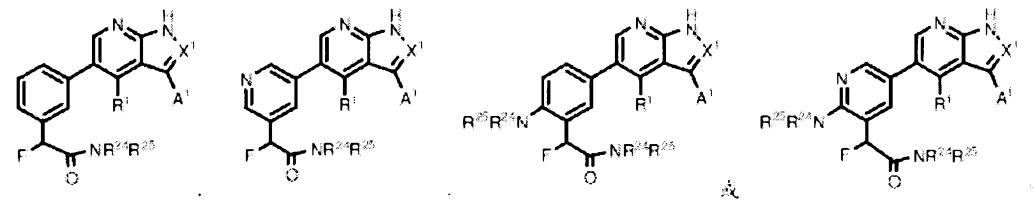
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



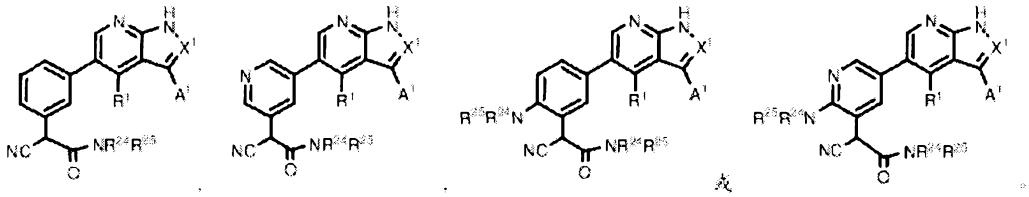
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



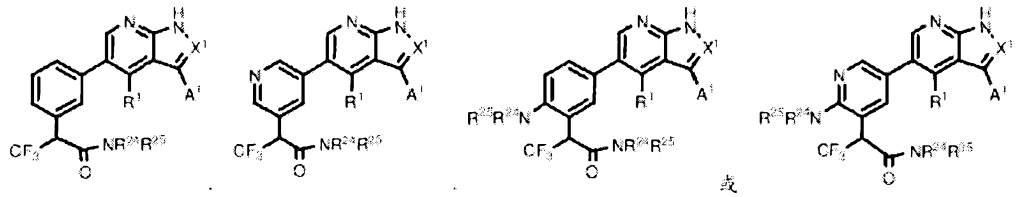
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



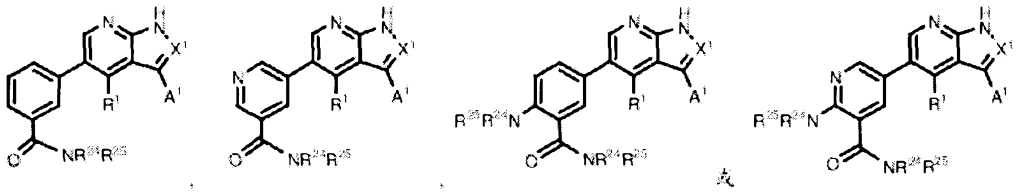
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



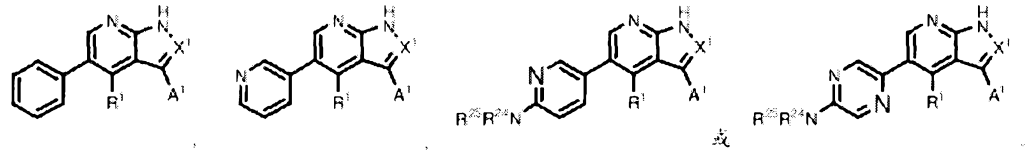
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



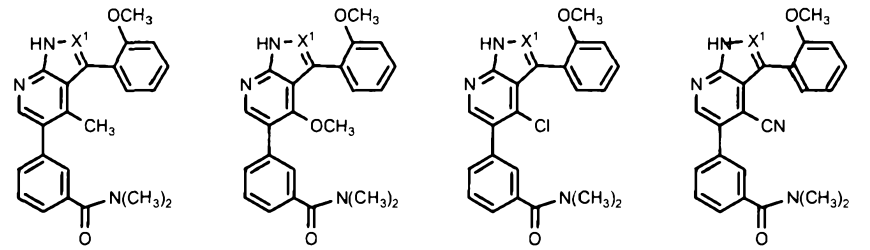
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

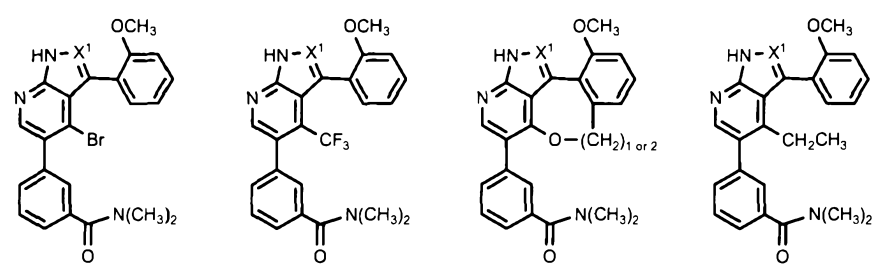


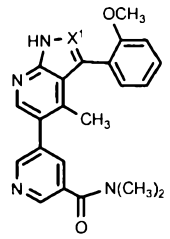
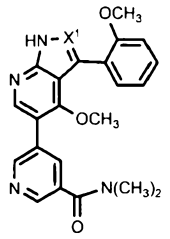
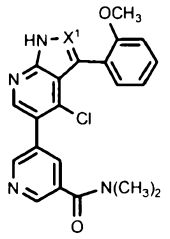
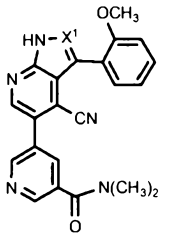
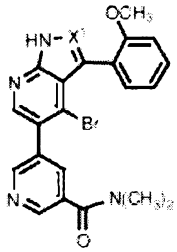
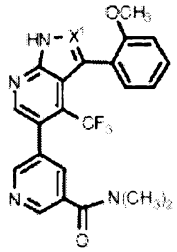
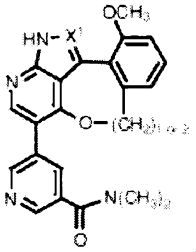
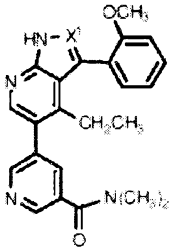
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



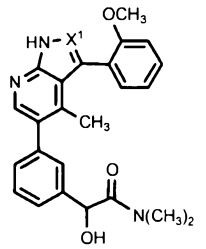
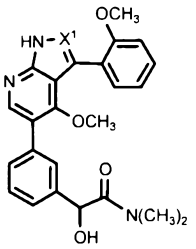
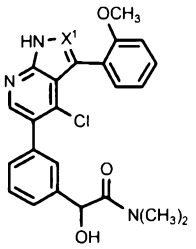
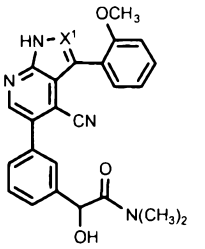
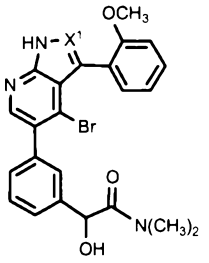
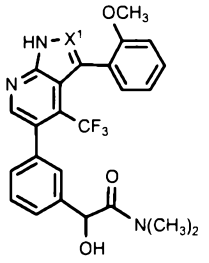
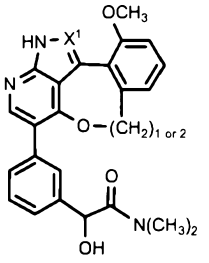
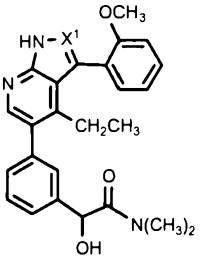
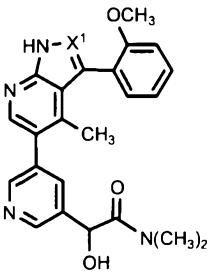
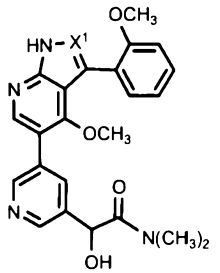
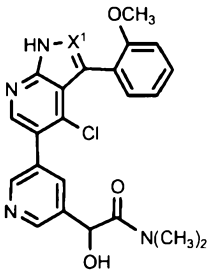
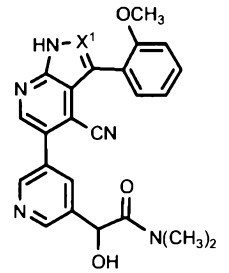
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

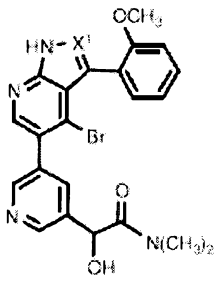
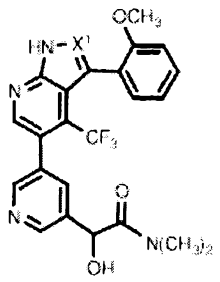
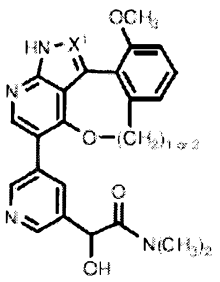
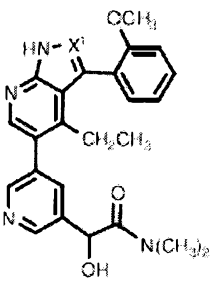




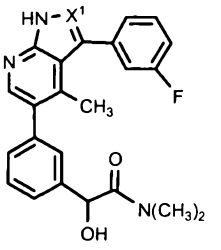
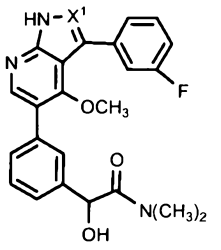
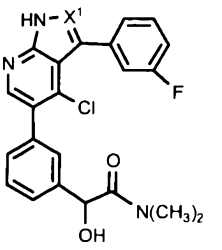
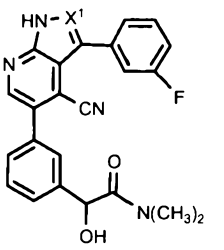
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

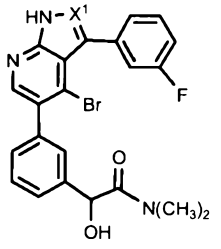
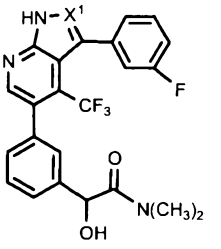
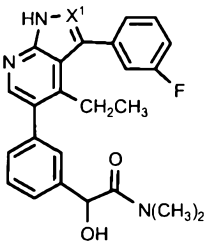













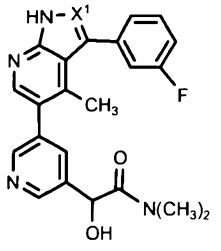
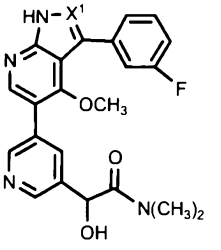
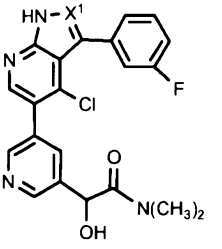
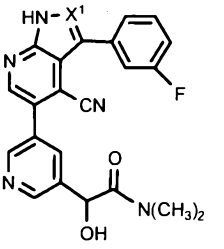





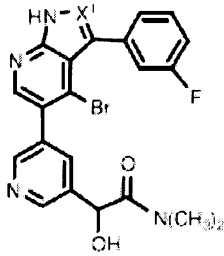
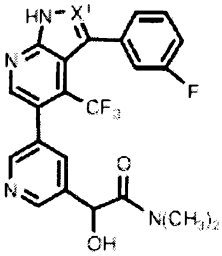
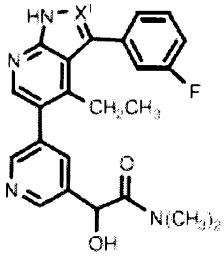
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

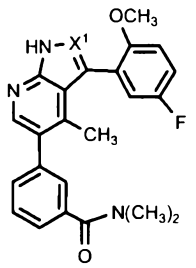
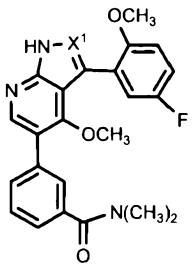
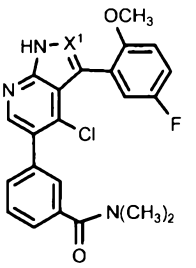
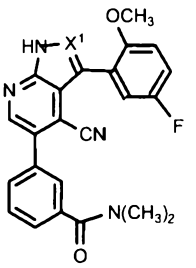




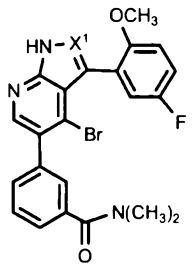
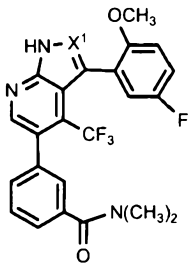
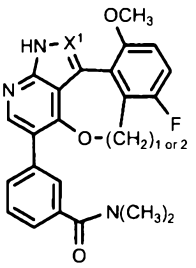
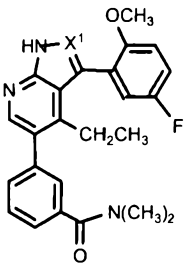





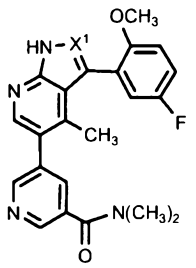
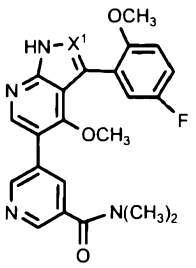
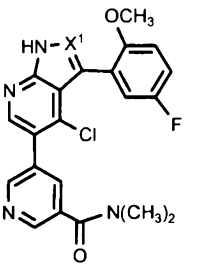
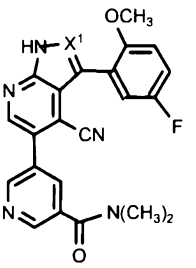




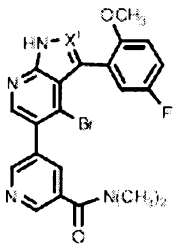
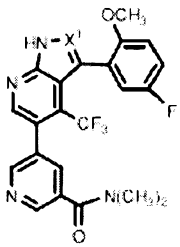
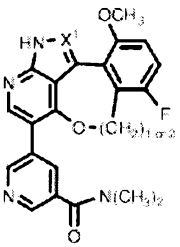
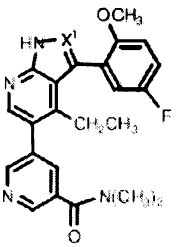
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

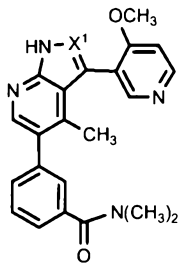
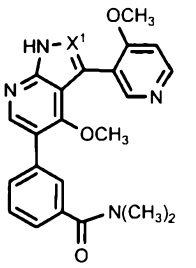
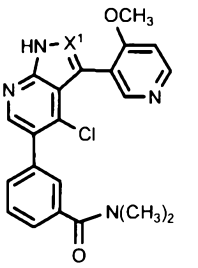
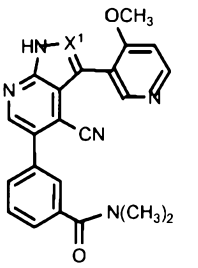





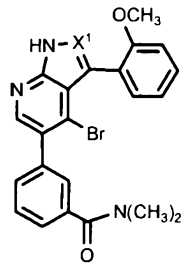
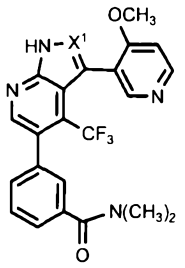
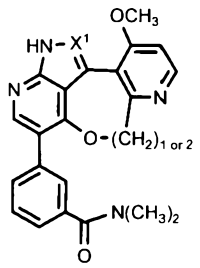
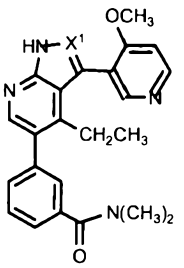





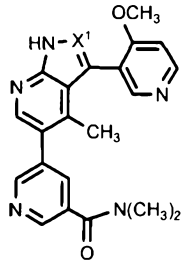
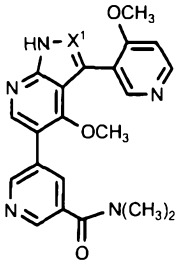
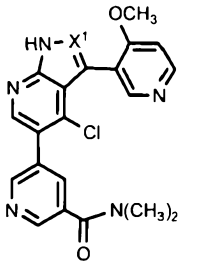
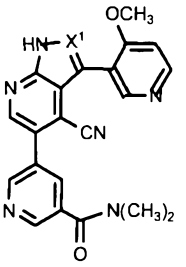





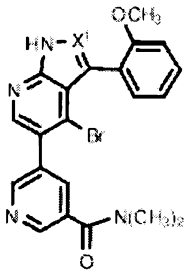
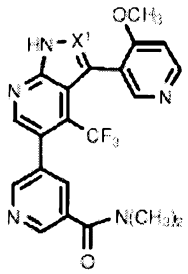
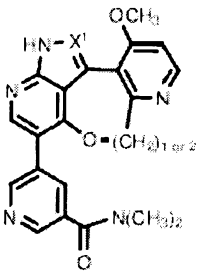
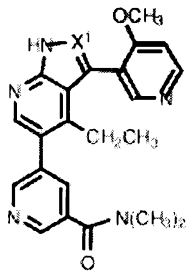
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

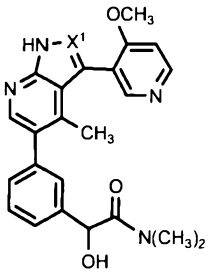
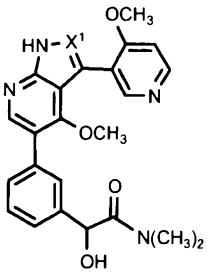
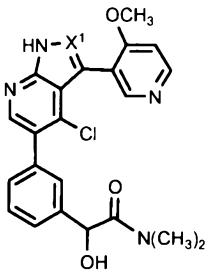
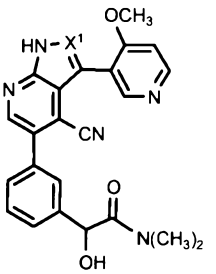





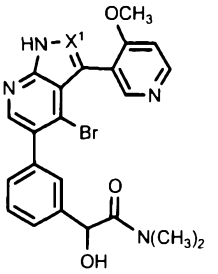
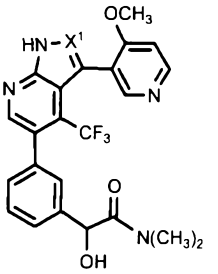
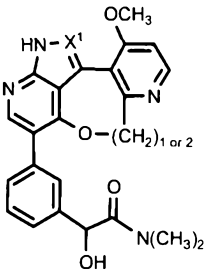
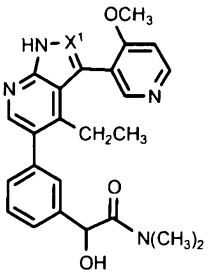





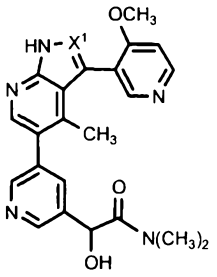
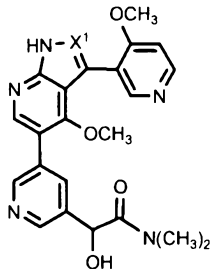
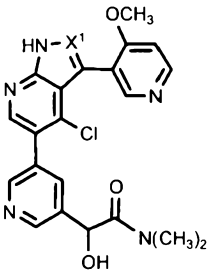
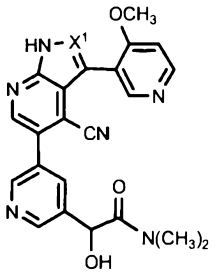





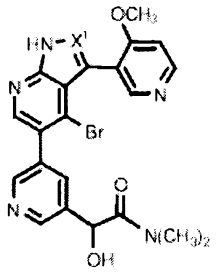
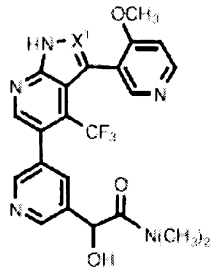
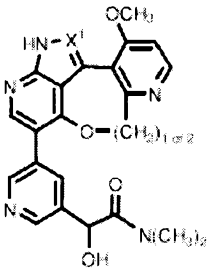
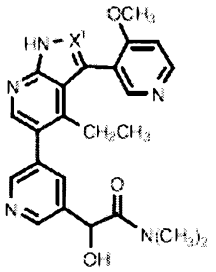
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

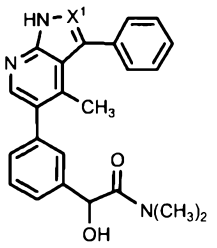
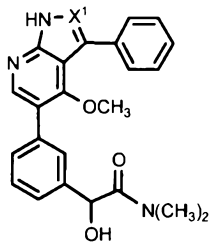
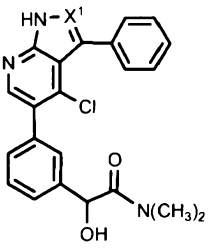
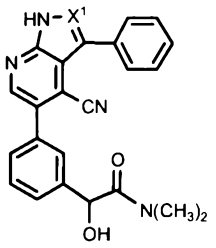





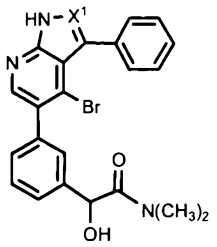
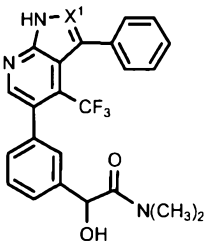
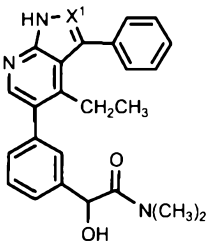





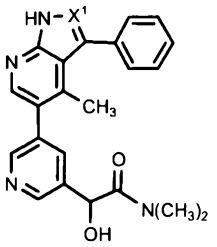
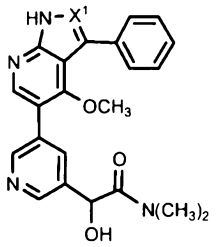
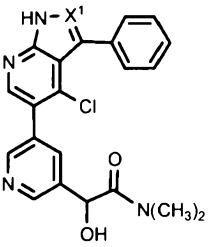
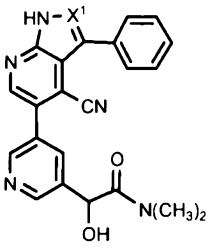
或

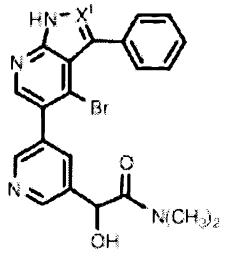
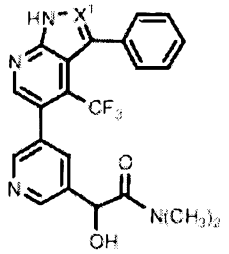
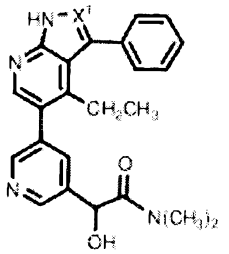
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

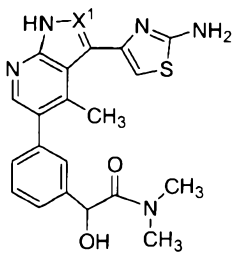
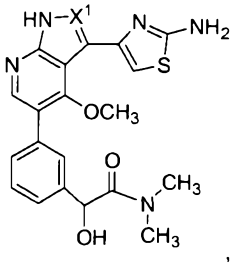
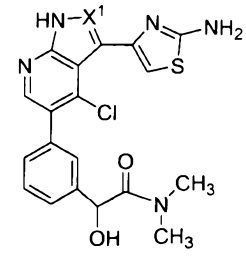
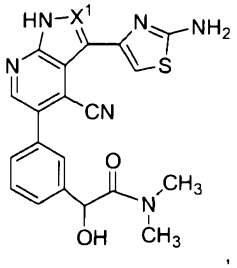
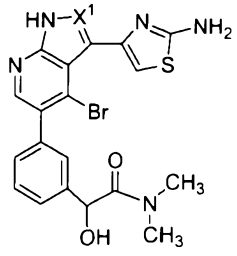
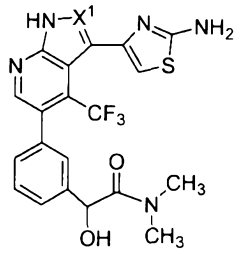
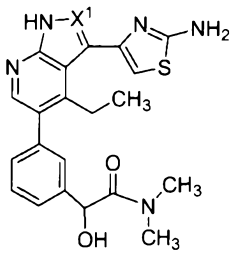
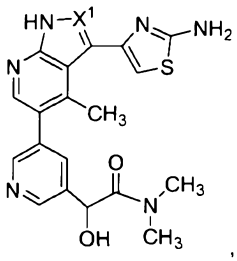
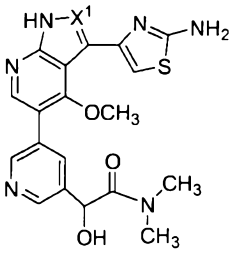
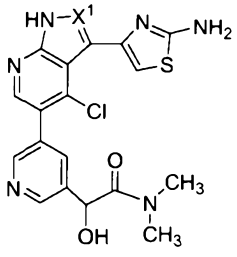
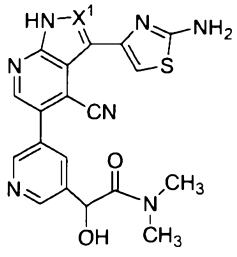
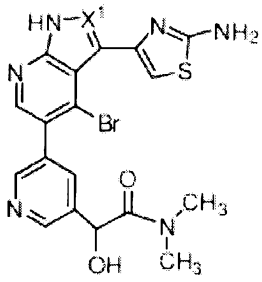
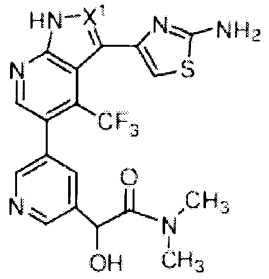
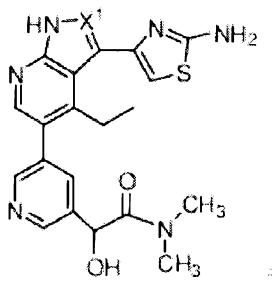
5

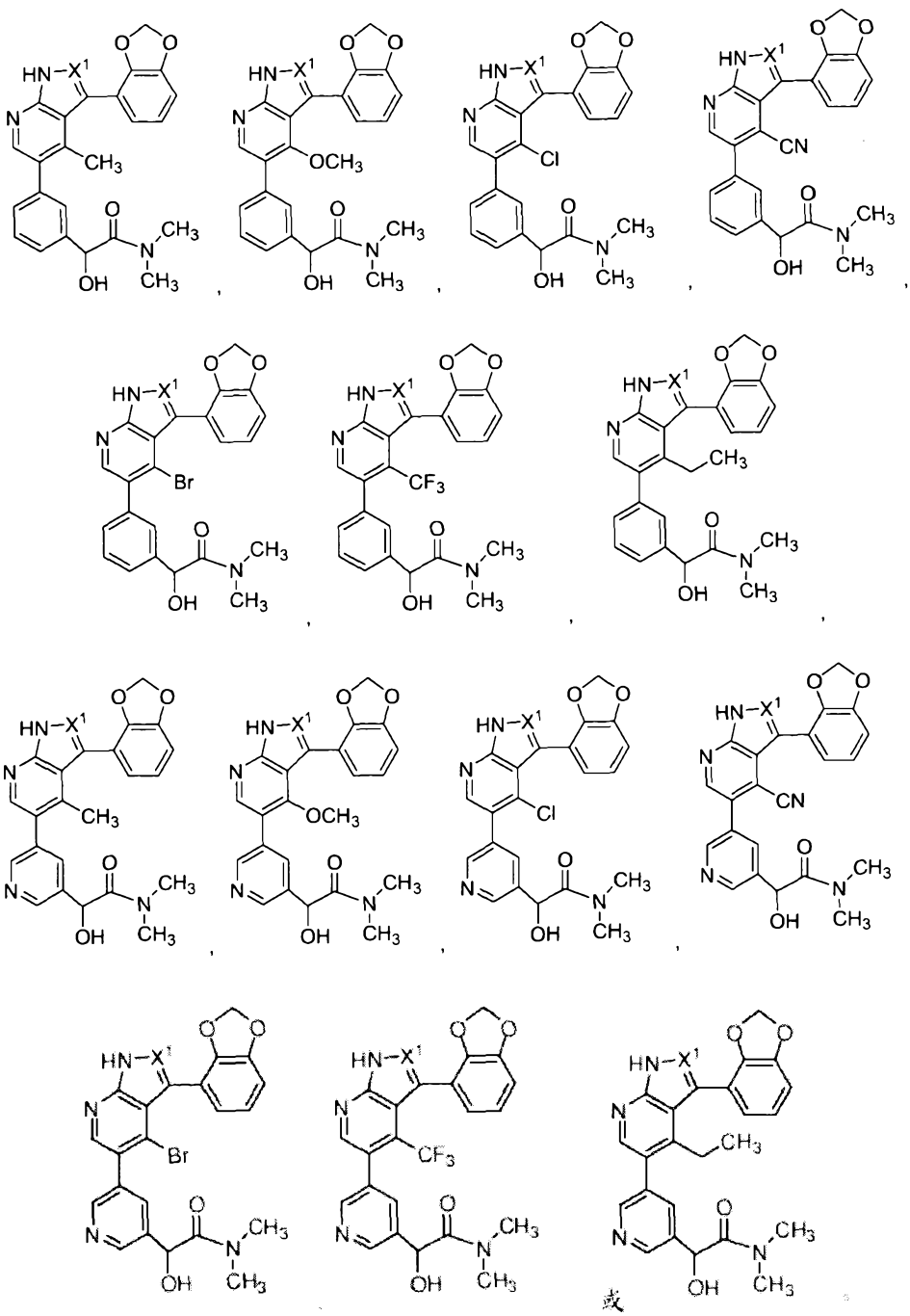
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

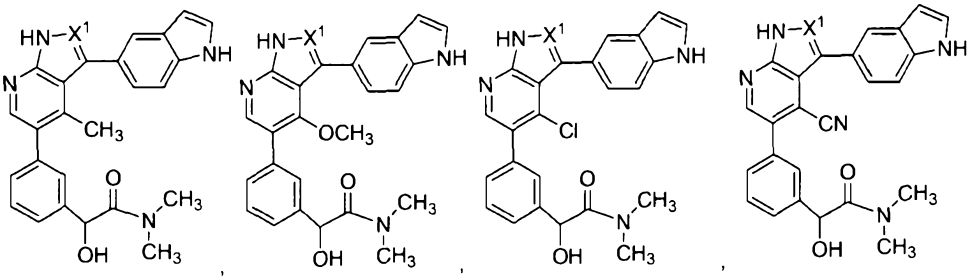















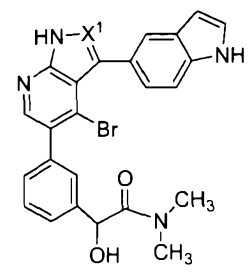
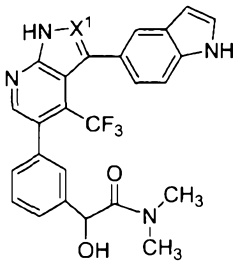
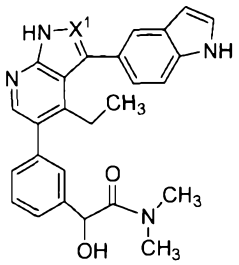
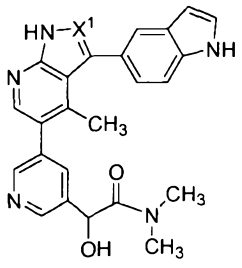
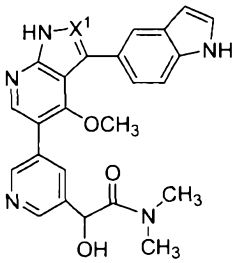
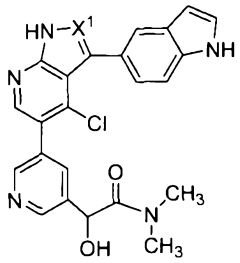
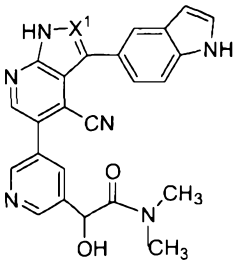
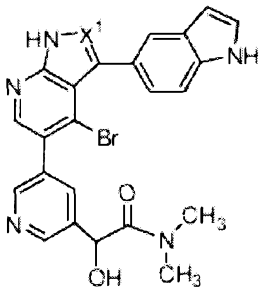
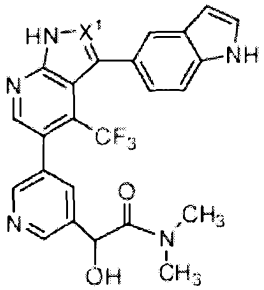
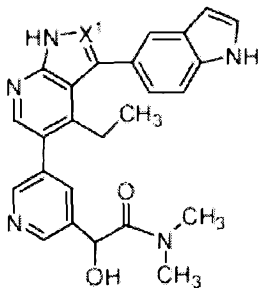
或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



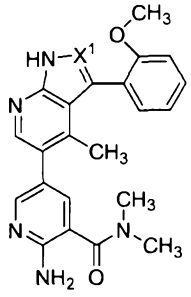
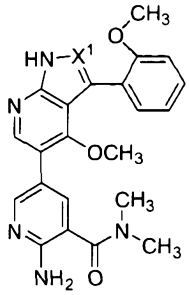
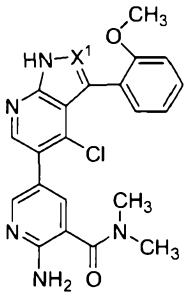
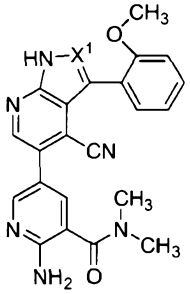
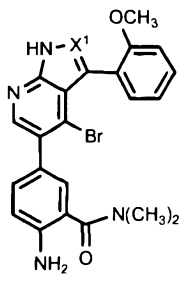
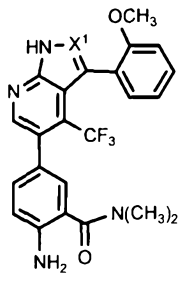
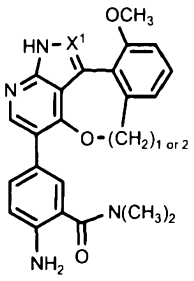
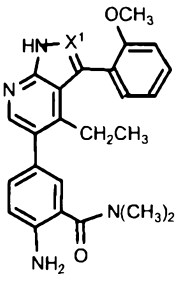
在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：

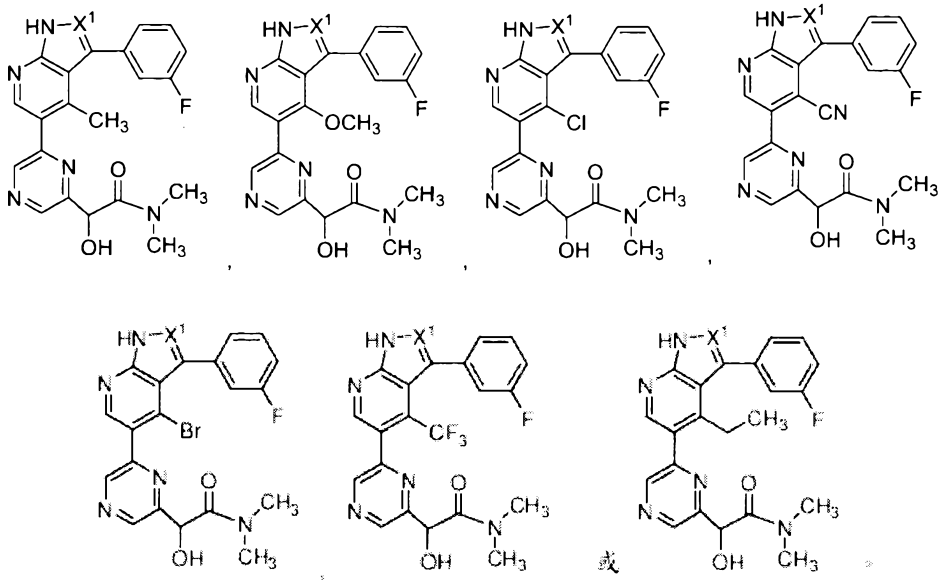


或

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有下式：



在另一態樣中，本發明係關於藉由蛋白激酶與此處所述化合物的接觸以調節該蛋白激酶活性的方法。

在另一態樣中，本發明係關於藉由蛋白激酶與此處所述化合物的接觸以調節該蛋白激酶活性的方法，其中該蛋白激酶為Abelson酪胺酸激酶、Ron受體酪胺酸激酶、Met受體酪胺酸激酶、類Fms酪胺酸激酶-3、極光激酶、p21-活化激酶-4或3-磷酸肌醇依賴性激酶-1和Janus激酶家族。

在另一態樣中，本發明係關於藉由蛋白激酶與此處所述化合物的接觸以調節該蛋白激酶活性的方法，其中該蛋白激酶為具有選自由M244V、L248V、G250E、G250A、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K、E255V、D276G、F311L、T315I、T315N、T315A、F317V、F317L、M343T、M351T、E355G、F359A、F359V、V379I、F382L、L387M、H396P、H396R、S417Y、E459和F486S所構成群組之突變的Bcr-Abl激酶。

在另一態樣中，本發明係關於藉由蛋白激酶與此處所

述化合物的接觸以調節該蛋白激酶活性的方法，其中該蛋白激酶具有T315I突變。

在另一態樣中，本發明係關於藉由將治療有效量之此處所述化合物投予至生物體以治療需治療生物體之癌症、氣喘、炎症、阻塞性氣管疾病、自體免疫疾病、代謝性疾病、感染、CNS疾病、腦腫瘤、肥胖、氣喘、血液學疾病、退化性神經疾病、心血管疾病，或伴隨血管增生、新血管形成或血管形成之疾病的方法。

在另一態樣中，本發明係關於藉由將治療有效量之此處所述化合物投予至生物體以治療需治療生物體之癌症的方法，其中該癌症為白血病或骨髓增生性疾病。

在另一態樣中，本發明係關於具有醫藥上可接受賦形劑及此處所述化合物的醫藥組成物。

合成方法

在一態樣中，提供合成此處所述化合物的方法。在一些具體實施例中，可藉由下列所述方法製備本發明化合物。下述的程序和實例僅用於說明這些方法。所揭示之方法任何情況下非僅侷限於該程序和實例。亦可利用熟習本領域之技術者所習知的標準合成技術或利用習知方法協同此處所述方法合成本發明之化合物。此外，根據熟習本領域技術者所習知的實務和知識可利用不同的溶劑、溫度和其他反應條件。

用於合成本發明化合物的起始材料可獲得自市售產品例如Aldrich化學公司(威斯康辛州Milwaukee市)、Sigma化

學公司(麻里蘭州St. Louis市)，或合成的起始材料。可利用熟習本領域技術者所習知的技術和材料合成此處所述的化合物及其他具有不同取代基的相關化合物，例如述於March，*高等有機化學第四版*(Wiley 1992)；Carey和Sundberg，*高等有機化學第四版*，A和B卷(Plenum 2000，2001)；以及Green和Wuts，*有機合成的保護基第三版*(Wiley 1999)(將其全部併入於此以供參考)。製備本發明化合物的一般方法可衍自本領域中的已知反應，以及熟習本領域之技術者可引入本發明化合物的各種基團利用適當的試劑和條件改良該反應。合成時可遵循下列合成法的準則。

藉由親電試劑和親核試劑形成共價鍵

可利用各種親電試劑或親核試劑形成新功能基或取代基的方式改變本發明化合物。下表"共價鍵及其前驅物的實例"為共價鍵和其所產生之前驅物功能基的選擇性實例以及可作為各種可用親電試劑和親核試劑組合的指標。以親電基和親核基表示其前驅物功能基。

共價鍵及其前驅物的實例

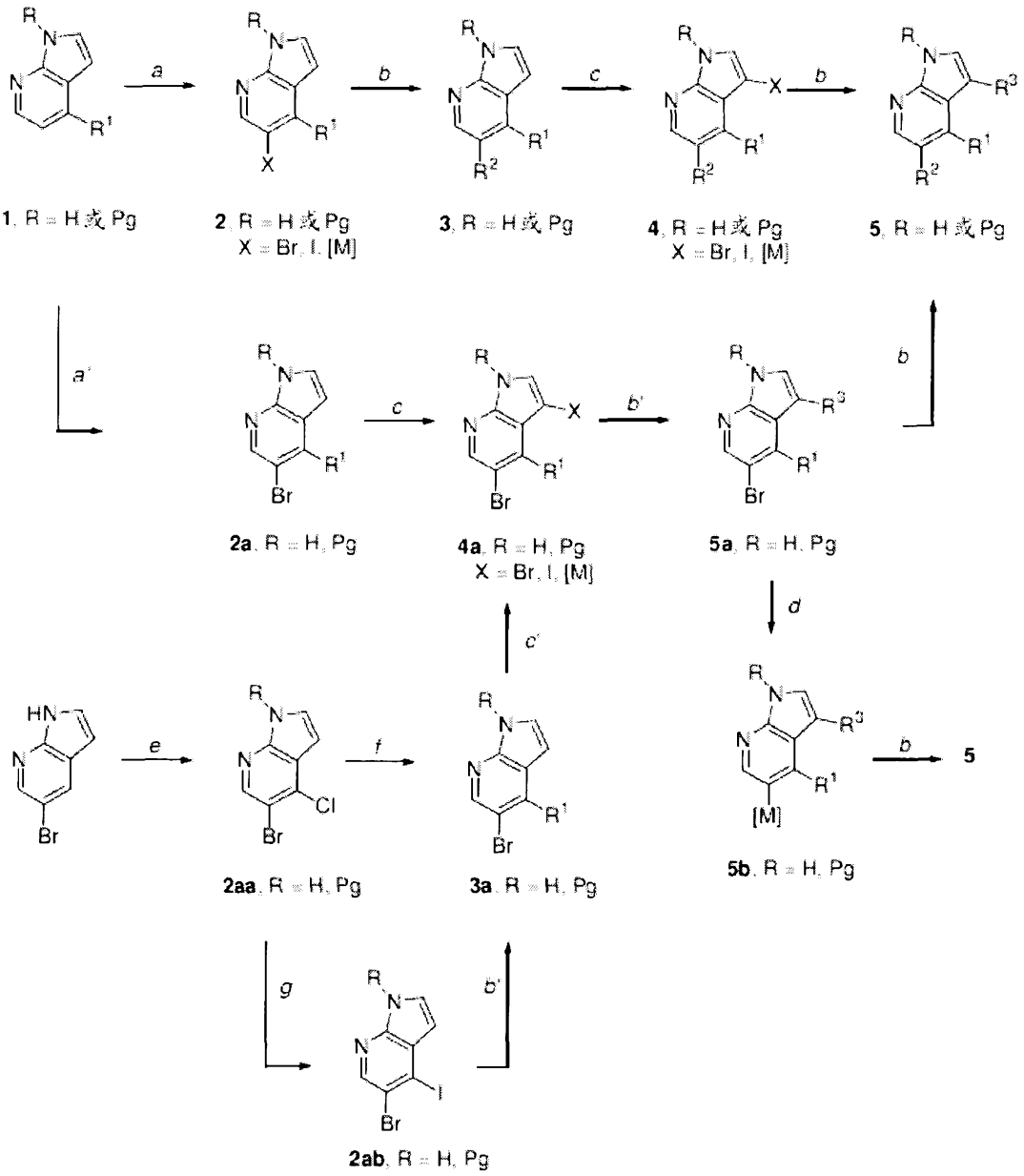
共價鍵結產物	親電試劑	親核試劑
甲醯胺	活化酯	胺/苯胺
甲醯胺	疊氮化醯	胺/苯胺
甲醯胺	醯鹵	胺/苯胺
酯	醯鹵	醇/酚
酯	醯腈	醇/酚
甲醯胺	醯腈	胺/苯胺
亞胺	醛	胺/苯胺
腙	醛或酮	肼
肟	醛或酮	羥胺
烷基胺	鹵烷	胺/苯胺
酯	鹵烷	甲酸
硫醚	鹵烷	硫醇
醚	鹵烷	醇/酚
硫醚	烷基磺酸鹽	硫醇
酯	烷基磺酸鹽	甲酸
醚	烷基磺酸鹽	醇/酚
酯	酐	醇/酚
甲醯胺	酐	胺/苯胺
苯硫酚	芳基鹵	硫醇
芳基胺	芳基鹵	胺
硫醚	氮丙烷	硫醇
碳酸酯	硼酸鹽	甘醇
甲醯胺	甲酸	胺/苯胺
酯	甲酸	醇
肼	肼	甲酸

N-醯基脲或酐	碳二亞胺	甲酸
酯	重氮烴	甲酸
硫醚	環氧化物	硫醇
硫醚	鹵乙醯胺	硫醇
銨三哄	鹵化三哄	胺/苯胺
三哄基醚	鹵化三哄	醇/酚
脒	亞胺基酯	胺/苯胺
脲	異氰酸鹽	胺/苯胺
尿烷	異氰酸鹽	醇/酚
硫脲	異硫氰酸鹽	胺/苯胺
硫醚	馬來醯亞胺	硫醇
亞磷酸酯	亞磷醯胺	醇
矽烷基醚	矽烷基鹵	醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	甲酸
醚	磺酸酯	醇
磺醯胺	磺醯鹵	胺/苯胺
磺酸酯	磺醯鹵	酚/醇

代表性合成法

合成三取代吡咯[2,3-b]吡啶

方案1



方案1概述本發明某些化合物的合成法。可方便地從市售4-經取代吡咯[2,3-b]吡啶合成許多這些化合物。以強鹼例如但不侷限於有機鋰化合物(如第二丁基鋰)或鋰醯胺(如鋰二異丙基醯胺或鋰2,2,6,6-四甲基哌啶)處理4-經取代吡咯

[2,3-b]吡啶(1，其R^1為拉電子取代基，例如氯、氟或三氟甲基；及Pg為適當的保護基，一般為三異丙基矽烷基，參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)以及如L'Heureux等人(*Tetrahedron Lett.* 2004，45，第2317頁)所述以親電試劑冷卻獲得的陰離子例如但不侷限於*N*-碘代琥珀醯亞胺、四溴化碳，或三異丙氧基硼烷製造於5-位置具有適當合成處理的4-經取代吡咯[2,3-b]吡啶[方案1中步驟a]。

熟習本領域之技術者將瞭解這些合成處理中可在化合物2的5-位置經由標準鹵素交叉耦合法(參考F. Diederich，P.J. Stang(編輯)-*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley- VCH，1998；J. Tsuji-*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)引入芳族、烯烴、炔烴或脂族取代基以產生通式3化合物[方案1中步驟b]。在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於有或無例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者已知方法的適當試劑例如但不侷限於硼酸和硼酸鹽、有機硼烷、三氟硼酸鹽(例如，G.A. Molander、G-S. Yun、M. Ribagorda、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003)68，5534；G.A. Molander、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003)68，4302)、有機錫烷、有機鋅化合物、有機鎂化合物、烯烴或末端炔烴進

行溴化物2a或碘化物(2，X=I)的耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚(diglyme)、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

此方法可藉由化學文獻中的習知方法例如S.V. Ley、A.W. Thomas-*Angew. Chem.* (2003) 115，5558；J.P. Wolfe、S. Wagwa、J.-F. Marcoux、S.L. Ley、A.W. Thomas- *Angew. Chem. Res.* (1998) 31，805和J.F. Hartwig-*Acc. Chem. Res.* (1998) 31，852的方法併入非碳基親核試劑例如但不侷限於醇、硫醇、一級或二級胺、含連接至氮原子之氫的雜環，其可含或不含有醇、硫醇或胺的化學文獻中適合保護基團(此類基團的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。如熟習本領域之技術者所習知，藉由此類方法獲得的化合物可藉由化學文獻中所習知的方法進一步製造本發明的其他化合物。

在一些情況下藉由例如但不侷限於硼酸或酯、三氟硼酸鹽、有機鎂、有機鋅或有機錫化合物先將鹵化物2(X=溴、碘)轉化成有機金屬衍生物2(X=[M])而進行例如全部上述提及之碳或非碳原子的交叉耦合反應有其優點。可藉由適當金屬或類金屬取代鹵化物基團獲得此類化合物，此時在衍生物2的任何官能基，最常見為吡咯[2,3-b]吡啶(2，R=Pg)在位置1的環狀氮原子，可被適當保護基所保護(此類保護

基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。可利用許多方法引入此類金屬或類金屬，舉例如利用金屬如鹼或鹼土金屬經由還原金屬化反應或此類金屬舉例如鋰、鎂或萘胺鋰的活化型或利用適當有機鋰或有機鎂化合物舉例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂經由金屬-鹵素交換反應，以及需要時，進行其後有機金屬中間物與例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅之適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應。存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)及適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在80~160℃之下利用加熱或微波輻射藉由鹵化物衍生物2直接與雙(頻哪醇)二硼的反應可方便地引入硼酸頻哪醇酯(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。藉由此方法將獲得之硼酸頻那醇酯轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻或熟練工匠所習知。

在本發明的一具體實施例中，可方便地從市售4-經取代吡咯[2,3-b]吡啶合成許多這些化合物。以強鹼例如但不侷限於有機鋰化合物(如第二丁基鋰)或鋰醯胺(如鋰二異丙基醯胺或鋰2,2,6,6-四甲基哌啶)處理4-經取代吡咯[2,3-b]吡啶(1，其R^1為拉電子取代基，例如氯、氟或三氟甲基；及R

為適當的保護基(R=Pg)，一般為三異丙基矽烷基，參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)以及如L'Heureux等人(*Tetrahedron Lett.* 2004，45，第2317頁)所述以親電試劑冷卻獲得的陰離子例如但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅，直接產生金屬化品種2(X=[M])。

在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於存在例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者習知方法的適當試劑例如但不侷限於芳族、雜芳族，或氯化、溴化、碘化、三氟甲磺酸烯烴或醯鹵進行金屬化衍生物2(X=[M])的交叉耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

含鹼或鹼土金屬舉例如有機鋰、有機鎂或有機鋅化合物之有機金屬化合物的更具活性有機親核試劑2亦可例如藉由實例但不侷限於活化烯烴(麥克受體)、醛、腈、芳族硝基化合物(請參考例如I. Sapountzis、P. Knochel，*J. Am. Chem.*

Soc. (2002) 124，9390)、甲酸衍生物、有機二硫化物或有機鹵化物被耦合至許多的其他親電子耦合夥伴。存在化學文獻中有助於或加速此類轉化的已知其他添加物舉例如鹵化鋰、胺或二胺或有或無其衍生物之下於適當溶劑例如但不侷限於醚、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚，或其混合物內利用無催化劑或例如藉由實例但不侷限於適當銅、鈷或鐵化合物的適當過渡金屬催化劑在-100至100℃溫度範圍進行此類耦合。

本發明的另一具體實施例中，2可利用氰化銅(參考G.P. Ellis、T.M. Romney-Alexander，*Chem. Rev.* (1987) 87，779)或存在適當鈀催化劑(參考M. Alterman、M. Halberg，*J. Org. Chem.* (2000) 65，7984)之下藉由氰化鋅(II)將其轉化成腈而被轉化成對應酸及其後在酸性催化劑或水中鹼性條件或水和有機溶劑例如甲醇、乙醇或丙酮的混合物內藉由熟練工匠習知方法，或藉由在標準格氏(Grignard)反應條件下直接插入鎂而金屬化5-位置，利用化學文獻中習知方法使2於1-位置之氮原子直接負載一適當保護基如磺醯胺以異丙基氯化鎂或溴化鋰交換正-或第三丁基鋰及其後與乾燥二氧化碳反應而水解該腈。

利用標準醯胺形成法藉由先前酸於原位的活化或經由直接縮合形成醯胺5(R^2=-C(O)NR'R")，其方法和試劑說明於熟練工匠所習知的化學文獻內。存在DMAP或有或無聚合黏合型DMAP之下可利用適當耦合試劑例如但不侷限於DCC、PyBOP、HBTU或HATU的直接法形成醯胺。

或者，藉由J. Wannberg和M. Larhed (*J. Org. Chem.* (2003) 68，5750)所述的類似或相同步驟將溴衍生物5a (R^2=Br)直接轉化成醯胺5(R^2=-C(O)NR'R")。非質子溶劑例如但不侷限於THF、乙腈、DMF或*N*-甲基吡咯啶酮內於存在金屬羰基例如但不侷限於六羰基鉬、強有機鹼例如但不侷限於1,8-二氮[5.4.0]十一-7-烯和適當鈀催化劑例如但不侷限於順式-二(μ-乙酸根)雙[鄰(二鄰甲苯基膦)苯基]二鈀(II)(Herrmann催化劑)之下在80~180℃溫度範圍利用習知加熱或微波輻射法以胺處理5a(X=Br)。

中間物3可官能基化3-位置的吡咯[2,3-b]吡啶核心。引入本發明所宣稱化合物的各種官能基或藉由文獻中所述系統性合成本發明化合物的類似熟練工匠所習知方法舉例如構造上相關吲哚。此類轉化作用包括藉由實例但不侷限於利用3與化學文獻中習知適當試劑以引入碘或溴原子舉例如溴、碘、*N*-碘代丁二醯亞胺、*N*-溴代丁二醯亞胺、單氯化碘、溴化磷(V)於適當溶劑舉例如氯仿、醋酸、乙醇、二氯甲烷、二氯乙烷、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮於-50至200℃溫度範圍的反應在3-位置引入碘和溴而產生對應的碘或溴4(X=I、Br，R=H)(參考M.M. Robinson、B.L. Robinson-*J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78，1247)。

其他轉化作用包括需要時在位置1之氮原子上具有適當保護基(適當基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)之負載3衍生物藉由足量強鹼例如利用鋰*N*,*N*-二異丙基醯

胺、鋰2,2,6,6-四甲基哌啶或有機鋰化合物或利用適當有機鎂或有機鋰化合物例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或異丙基氯化鎂或溴經由金屬碘交換經保護碘化合物4(X=I)而產生等效金屬化衍生物(轉化作用類似M.G. Saulnier、G.W. Gribble，*J. Org. Chem.* (1982) 47，757中用於吲哚衍生物的方法)以及其後與適當親電子試劑的反應例如藉由實例但不侷限於活化烯烴(麥克受體)、醛、腈、芳族硝基化合物(請參考例如I. Sapountzis、P. Knochel，*J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124，9390)、甲酸衍生物、有機二硫化物或有機鹵化物的去質子化作用。存在化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如鹵化鋰、胺或二胺或其衍生物之下利用無催化劑或適當過渡金屬催化劑例如藉由實例但不侷限於適當銅、鈷或鐵化合物於適當溶劑例如但不侷限於醚、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚，或其混合物內進行可產生通式5化合物的此類轉化作用。

其他轉化作用包括需要時在位置1之氮原子上具有適當保護基(適當基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)之負載3衍生物藉由足量強鹼例如利用鋰*N,N*-二異丙基醯胺、鋰2,2,6,6-四甲基哌啶或有機鋰化合物或利用適當有機鎂或有機鋰化合物例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或異丙基氯化鎂或溴經由金屬碘交換經保護碘化合物4(X=I)而產生等效金屬化衍生物(轉化作用類似M.G.

Saulnier、G.W. Gribble，*J. Org. Chem.* (1982) 47，757中用於吲哚衍生物的方法)以及其後有機金屬中間物與適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅的去質子化作用。將藉由此類方法將獲得之硼酸衍生物轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻及熟練工匠所習知。或者，3的適當經保護衍生物藉由述於N.K. Garg、R. Sarpong、B.M. Stoltz，*J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124，13179方法的對應有機汞化合物可被轉化成硼酸衍生物4($X=B(OH)_2$)。此方法可延伸至金屬化獲得自3或4的中間物，其需要時可含有氮保護基，亦可藉由上述方法利用與適當二硫化物反應而產生對應的硫醚5($R^3=SR$)。

或者，存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)和適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在50~120℃之下利用習知加熱或微波輻射使3與雙(頻那醇)二硼反應獲得碘衍生物而產生類似的硼酸衍生物4(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。需要時可藉由適當保護基例如磺醯胺舉例如4-苯甲醯磺醯胺保護1-位置的氮原子(適當保護基的實例請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts，*有機合成的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。

藉由任一此類方法獲得的有機鎂、有機鋅、有機硼或有機錫化合物4可利用購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者所習知的適當試劑例如但不侷限於芳族、雜芳族，或氯化、溴化、碘化、三氟甲磺酸烯烴經由標準交叉耦合反應被耦合(參考F. Diederich，P.J. Stang (編輯)-*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley- VCH，1998；J. Tsuji-*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)。此類耦合反應在化學文獻中已有先例(請參考M. Alvarez、D. Fernandez、J.A. joule，*合成*(1999) 615)以及被進行於適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於適當鈀化合物，其可有或無存在例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體以及視需要的有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化的其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。此類方法可產生通式5的化合物。

化學文獻中已知及熟練工匠習知的其他轉化作用包括隨後進行Baeyer-Villiger氧化反應的Friedel-Crafts醯化反應而分別獲得酮和酯。依此類方法獲得的酯可被水解而產生對應的3-羥基吡咯[2,3-b]吡啶。需要時3-羥基吡咯[2,3-b]吡啶可於位置1的氮原子上負載一適當保護基(適當保護基的實例請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts，*有機合成的保護基*，

第三版，John Wiley & Sons，1999)而藉由化學文獻中習知方法舉例如於存在足量強鹼舉例如有或無銀鹽的鹵化鈉內利用有機鹵化物的烷化反應被用於形成其Q為氧的本發明化合物。亦可利用化學文獻中已知方法以對應的有機硼化合物4獲得3-羥基吡咯[2,3-b]吡啶，舉例如以例如過氧化氫之氧化劑的處理，或例如S.V. Ley、A.W. Thomas- *Angew. Chem.* (2003) 115，5558所述方法在適當銅化合物內與適當氧基親核試劑的反應。

在任何合成階段可從含有吡咯[2,3-b]吡啶4-位置之離去基例如但不侷限於氟、氯、溴、甲氧基和甲磺醯基取代基的一般前驅物獲得各種的R^1基。親核芳族取代基利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內可受酸或鹼性條件的影響。可利用市售或合成建構物例如胺、烷氧化物、醇、硫醇、碳基親核試劑如丙二酸鹽獲得各種的吡咯[2,3-b]吡啶5。熟練工匠將瞭解視R^1取代基的性質可利用中間物1至5於不同階段方便地引入取代基。

或者R^1為可被用作為官能基處理的碘。在合成的任何適當階段可將氯取代基轉化成碘取代基。存在酸(例如硫酸)之下以氫碘酸或碘化鈉處理1a(R^1=Cl)或2aa可產生豐富的4-碘吡咯[2,3-b]吡啶1b(R^1=I)或2ab。

熟習本領域之技術者將瞭解4-碘吡咯[2,3-b]吡啶1b

(R^1=I)或2ab可經由標準鹵素交叉耦合法(請參考F. Diederich、P.J. Stang (編輯)-*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley-VCH，1998；J. Tsuji-*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)在化合物1或2的4-位置引入芳族、烯烴、炔烴或脂族取代基而產生通式1或2的化合物。

在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於有或無例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者已知方法的適當試劑例如但不侷限於硼酸和硼酸鹽、有機硼烷、三氟硼酸鹽(例如，G.A. Molander、G-S. Yun、M. Ribagorda、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003) 68，5534；G.A. Molander、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003) 68，4302)、有機錫烷、有機鋅化合物、有機鎂化合物、烯烴或末端炔烴進行碘化物1b或碘化物2ab的耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

此方法可延伸至併入非碳基親核試劑例如但不侷限於醇、硫醇、一級或二級胺、含連接至氮原子之氫的雜環，其可藉由化學文獻中習知方法例如S.V. Ley、A.W. Thomas-

Angew. Chem. (2003) 115，5558；J.P. Wolfe、S. Wagwa、J.-F. Marcoux、S.L. Ley、A.W. Thomas- *Angew. Chem. Res.* (1998) 31，805和J.F. Hartwig-*Acc. Chem. Res.* (1998) 31，852之含或不含有醇、硫醇或胺的化學文獻中適合保護基團(此類基團的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。如熟習本領域之技術者所習知，藉由此類方法獲得的化合物可藉由化學文獻中所習知的方法進一步製造本發明的其他化合物。

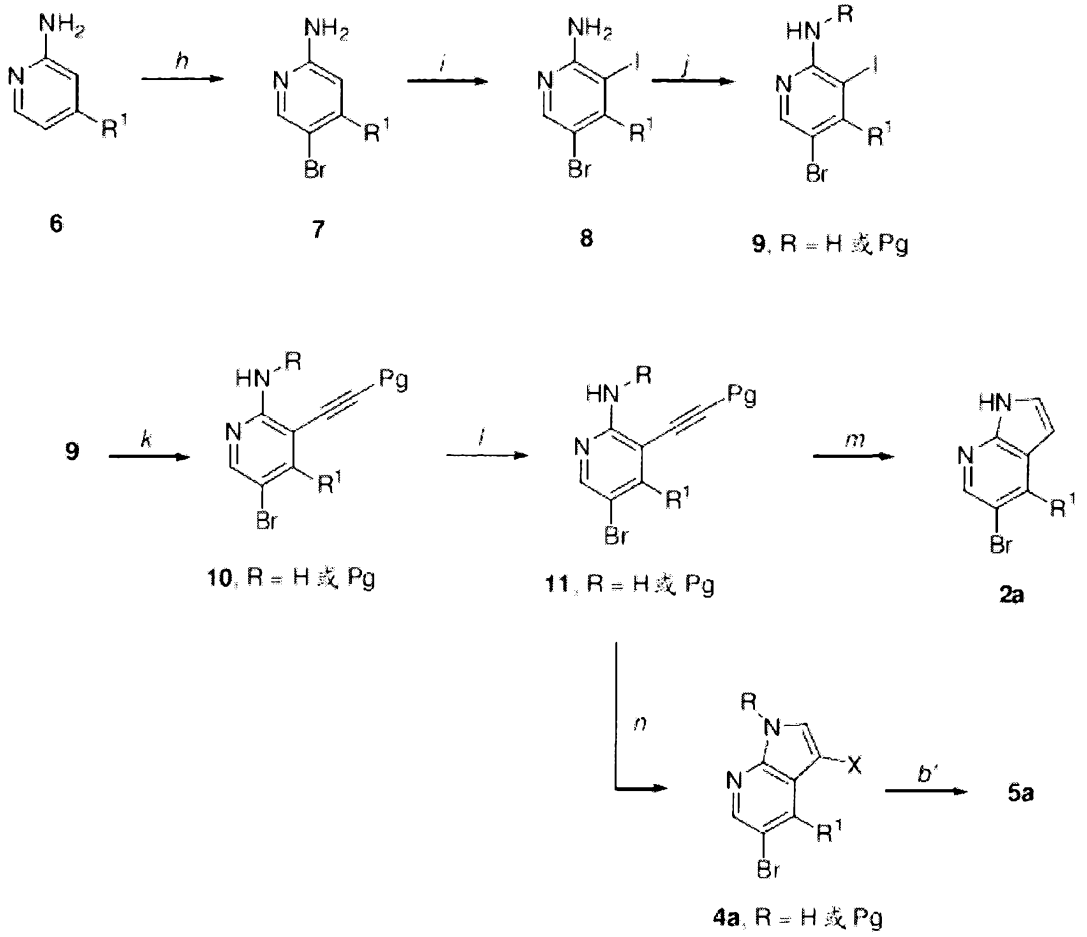
在一些情況下藉由例如但不侷限於硼酸或酯、三氟硼酸鹽、有機鎂、有機鋅或有機錫化合物先將碘化物1b或碘化物2ab轉化成有機金屬衍生物1或2(R^1=[M])而進行例如全部上述提及之碳或非碳原子的交叉耦合反應有其優點。可藉由適當金屬或類金屬取代碘化物基團獲得此類化合物，此時在衍生物1或2的任何官能基，最常見為吡咯[2,3-b]吡啶在位置1的環狀氮原子，可被適當保護基所保護(此類保護基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。可利用許多方法引入此類金屬或類金屬，舉例如利用金屬如鹼或鹼土金屬經由還原金屬化反應或此類金屬舉例如鋰、鎂或萘胺鋰的活化型或利用適當有機鋰或有機鎂化合物舉例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂經由金屬-鹵素交換反應，以及需要時，進行其後有機金屬中間物與例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸

三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅之適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應。存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)及適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在80~160℃之下利用加熱或微波輻射藉由鹵化物衍生物1或2直接與雙(頻哪醇)二硼的反應亦可方便地引入硼酸頻哪醇酯(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。藉由此方法將獲得之硼酸頻那醇酯轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻或熟練工匠所習知。

熟練工匠將瞭解視R^1取代基的性質可利用4-碘吡咯[2,3-b]吡啶1至5於不同階段方便地引入取代基。

以氧化劑例如但不侷限於3-氯過苯甲酸、過氧乙酸和過氧化氫處理吡咯[2,3-b]吡啶可獲得例如2之建構物而產生吡咯[2,3-b]吡啶-7-氧化物。在低於-20℃溫度的適當溶劑如NMP內以氧氯化磷處理該氧化物可產生4-氯吡咯[2,3-b]吡啶。熟練工匠將瞭解視R^2和R^3取代基的性質可利用3,5-雙取代吡咯[2,3-b]吡啶(5，R^1=H)於不同階段方便地引入4-氯取代基。

方案2



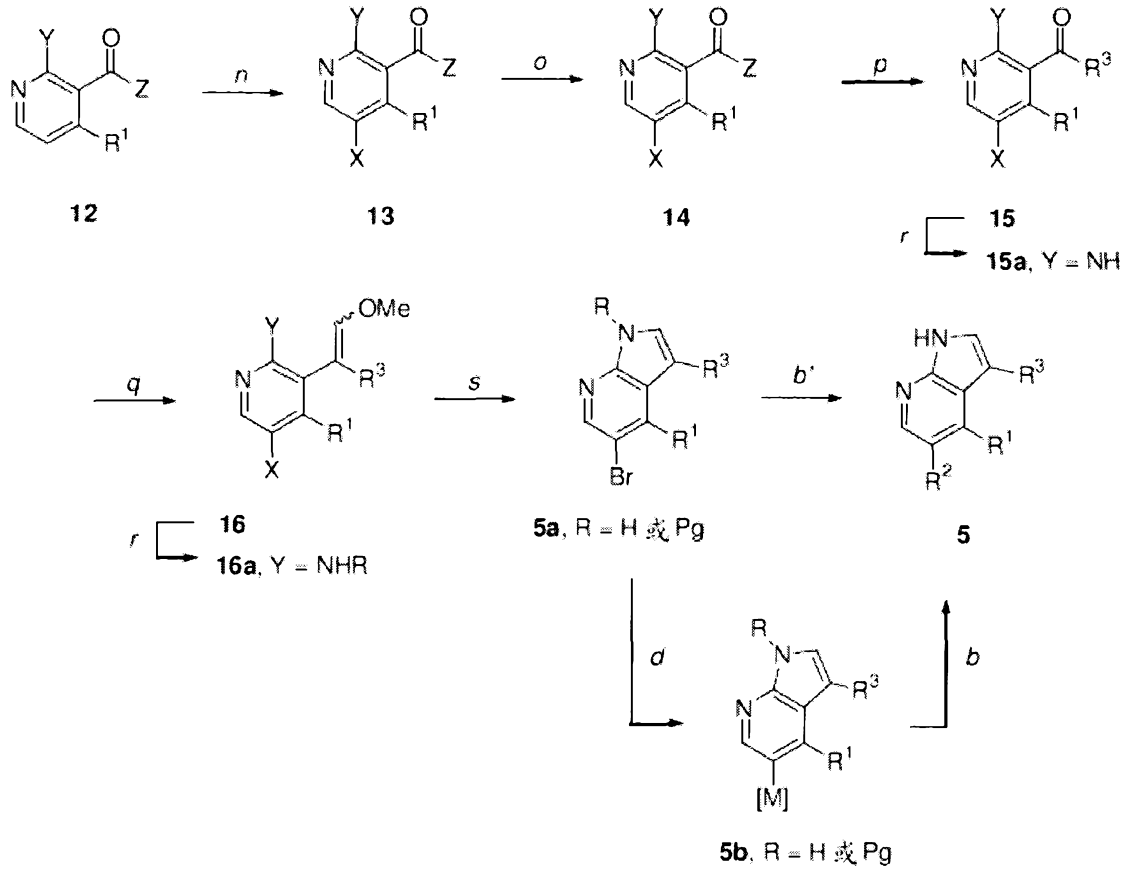
亦可經由述於方案4的另一種方法獲得3,4,5-三取代吡咯[2,3-b]吡啶(請參考WO 2004/032874)。藉由與親電子溴源例如溴、*N*-溴琥珀醯亞胺，或氫溴酸和氧化劑(例如過氧化氫)於適當溶劑例如醋酸、二氯甲烷、氯仿、醇、水鹼(例如碳酸鈉或醋酸鈉溶液)內的反應可進行4-取代-2-胺基吡啶(6)的溴化作用。藉由其與碘和過碘酸鈉於適當溶劑例如DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在100~200℃高溫下的反應可進行4-取代-2-胺基-5-溴吡啶(7)的碘化作用而產生中間物8。或者可使用於醋酸內的*N*-碘琥珀醯亞胺。在熟習本領域之技術者所習知的標準條件下可保護此中間物8(例如成為*N*-醋酸鹽或*N*-甲苯磺酸鹽)。碘化物9與乙炔基三甲基

矽烷可經由標準鹵素交叉耦合法(請參考F. Diederich、P.J. Stang(編輯)，*金屬催化劑交叉耦合反應*，Wiley-VCH，1998；J. Tsuji，*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)例如存在銅(I)鹽如碘化銅的有機鹼例如三乙胺於適當溶劑例如二氯甲烷內利用作為催化劑的適當鈀化合物如二氯雙(三苯基膦)鈀(II)或二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)之耦合反應在25℃或以上的溫度產生炔烴10。藉由接觸適當溶劑例如THF或二噁烷內的可溶性氟化物例如四丁基氟化銨可在25~110℃的溫度方便地進行形成之炔基吡啶10的環化作用而產生4-取代-5-溴吡咯[2,3-b]吡啶(2a)。

中間物11可如Amjad和Knight，*Tet. Lett.* 45 (2004)第539頁所述被環化。

以碘處理經適當保護的3-炔基胺基吡啶顯示可產生類似4a的*N*-保護-3-碘吡咯[2,3-b]吡啶。

方案3



本發明某些化合物的一種另類合成法說明於方案3。可從市售菸鹼酸12合成許多這些化合物。取代基R^1可為各種的基團，包括但不侷限於烷基、烯基、環烷基、環烯基、環雜烷基、環雜烯基、芳基、雜芳基、炔基、融合環、胺基、氧基、羧基、硫基、氰基、次硫醯基、亞磺醯基、磺醯基、醯胺基和鹵素。這些基團分別可選擇性地被一或多個Z_1基所取代，其酸性質子舉例如連接至氮或氧的氫原子需要時可藉由化學文獻中習知的方法被適當保護基所保護(請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。熟練工匠將瞭解這些基團中一些為在上述合成過程中用於進一步轉化的官能基柄。

取代基Y一般為氮基團，其為游離胺基取代基或適當經保護胺例如苄基、甲苯磺醯基，或醯基(Y=NHR'或NR'R")。熟練工匠將瞭解在合成過程中可能需改變該保護基。或者，取代基Y可作為其後階段經由親核芳族取代作用引入胺基取代基的官能基柄，最常見為氟化物或氯化物取代基(Y=F、Cl)，但亦可為溴化物、甲磺醯基或甲氧基取代基。其可方便地使用2-羥基取代基(或其適當保護基：Y=OR)或2-硫基取代基(或其適當保護基：Y=SR)，其在合成過程中可利用技術中已知方法被轉化成2-胺基取代基。

藉由本領域技術者所習知的各種方法例如但不侷限於利用溴素、*N*-溴琥珀醯亞胺、溴化磷(V)或三溴化吡啶開始從適當菸鹼酸(Z=OH)或酯(Z=OMe或OEt)於5-位置將其溴化成13(X=Br)[方案3中步驟n]。

藉由對應Weinreb醯胺14a(Z=N(Me)OMe)或其鹽酸鹽與適當有機金屬系例如利用有機鎂或有機鋰化合物的處理合成通式14(X=Br)的酮中間物[方案3中步驟p]。(例如於酮合成中使用*N*-甲氧基-*N*-甲基醯胺(Weinreb醯胺)，請看S. Nam、S.M. Weinreb-*Tetrahedron Lett.* 1981，22，3815)。利用標準醯胺形成法藉由事先活化該酸或於原位或經由直接縮合母酸13a(Z=OH)與*N,O*-二甲基羥胺的縮合獲得Weinreb醯胺14aa(X=Br)。兩種轉化作用的方法和試劑已述於化學文獻中及已為熟練工匠所習知[方案3中步驟o]。利用適當耦合試劑例如但不侷限於PyBOP、HBTU或HATU可直接形成醯胺。

將酮殘基R^2引入15(X=Br)內的有機金屬試劑可獲得自市面或藉由各種述於文獻中的合成法例如但不侷限於有機氯、溴或碘與鎂的格氏反應(請參考J. March-*高級有機化學*，第三版，John Wiley & Sons，1992)；利用適當有機鋰或有機鎂化合物例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂之有機溴化物或碘化物的金屬鹵素交換反應(如J. Clayden-*有機鋰：合成的選擇性*，Pergamon，2002；A. Boudier、L.O. Bromn、M. Lotz、P. Knochel-*Angew. Chem. Int. Ed.* (2000) 39，4414)或足量酸性化合物的去質子化反應舉例如利用適當鹼舉例如鋰*N,N*-二異丙基醯胺或鋰2,2,6,6-四甲基哌啶的嘧啶、吡咔、2-氯-或2-氟吡啶(請參考J. Clayden-*有機鋰：合成的選擇性*，Pergamon，2002；A. Turck、N. Ple、F. Mongin、G. Queguiner-Tetrahedron (2001) 57，4489；F. Mongin、G. Queguiner-*Tetrahedron* (2001) 57，4059)。上述R^2基可為各種的基團，包括但不侷限於烷基、烷基、烯基、環烷基、環烯基、環雜烷基、環雜烯基、芳基、雜芳基、炔基，和融合環。這些基團可分別選擇性地被一或多個Pg^2基所取代，其酸性質子舉例如連接至氮或氧的氫原子需要時可藉由化學文獻中習知方法被適當保護基所保護(請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。

藉由數種熟練工匠習知的方法，但最方便為利用產生自市售甲氧基甲基三苯基氯化膦和適當鹼例如但不侷限於強有機金屬鹼例如但不侷限於非親核醯胺如雙(三甲基矽

烷)胺之鋰、鈉或鉀鹽的內鎓鹽(ylid)經由Wittig反應(請參考B.E. Maryanoff、A.B. Reitz-*Chem. Rev.* (1989) 89，863)進行獲得酮15[方案3中步驟q]的烯烴反應。

在一般酸性催化劑條件下利用強無機或有機酸例如但不侷限於硫酸、過氯酸、鹽酸、三氟甲磺酸或三氟乙酸於適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿、水、甲醇或乙醇，或其混合物內在0至160℃溫度範圍進行被用於*E*-或*Z*-型或其混合物之獲得烯烴16[方案3中步驟s]的其後環化反應。一種類似的環化反應已被述於Sakamoto等人，*Heterocycles* (1992)，34 (12)，2379~84。本文作者曾將2-硝基-3-(2-乙氧乙烯基)吡啶轉化成吡咯[2,3-b]吡啶母體。經由3-溴類似物與三丁基-2-乙氧乙烯基錫烷的Stille-耦合反應可形成該乙烯基。

在2-胺基菸鹼酸(Y=NH_2)的實例中，此類轉化作用可直接產生中間物5a。在使用保護基Pg的實例中，可藉由文獻中習知方法(請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)以及視實際的取代基Pg移除該保護基而產生中間物5a(R=H)。從上述說明熟練工匠將瞭解該中間物5a可被用作為合成本發明宣稱之吡咯[2,3-b]吡啶的關鍵中間物。

另類方法為依照方案3所述從市售4-取代-2-羥基菸鹼酸(12，Y=OH，Z=OH)獲得此中間物。開始從2-羥基菸鹼酸藉由各種方法(經由方案3中步驟n)進行5-位置的溴化反

應而產生(13，Y=OH，Z=OH)，但最方便為於適當溶劑例如醋酸內以溴處理該起始材料。

然後在化學文獻中習知的條件下將菸鹼酸衍生物(13，Y=OH，Z=OH)轉化成5-溴-2-氯菸鹼醯氯(13，Y=Cl，Z=Cl)，例如在有或無吡啶的25至165℃溫度範圍下以氧氯化磷或於氧氯化磷內的氯化磷(V)溶液處理11。使用的5-溴-2-氯菸鹼醯氯(13，Y=Cl，Z=Cl)為在適當溶劑的結晶純化之後，或利用10^{-3}毫巴或以下壓力進行蒸餾或在移除過量氧氯化磷之後直接使用其粗產物。

藉由與從有機鎂或有機鋰化合物及適當銅(I)化合物在原位產生之有機銅化合物的反應[方案3中步驟p] 將5-溴-2-氯菸鹼醯氯(13，Y=Cl，Z=Cl)轉化成對應的酮15(Y= Cl)(請參考B.H. Lipshutz、M. Schlosser (編輯)-合成中的有機金屬，John Wiley & Sons，2002，第665~816頁)，例如但不侷限於存在溴化鋰之下從有機鎂化合物和溴化銅(I)在原位產生有機銅試劑。

在本發明的一具體實施例中，先以氨、一弱酸的適當氨鹽例如但不侷限於乙酸銨或碳酸銨或含有化學文獻中已知易被移除之殘基Pg的一級胺(保護基請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts，*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)例如但不侷限於烯丙基、苄基或經取代苄基如4-甲氧苄基於適當溶劑例如但不侷限於二氯乙烷、甲苯、DMF、乙腈、乙醇、異丙醇或戊醇內在有或無分子篩的25至185℃溫度範圍之下處理酮15(Y=F、Cl、

OMe、-SO_2R等)以及其後在該條件下藉由化學文獻和熟習本領域技術者的習知方法水解形成的任何亞胺(席夫氏鹼)，例如但不侷限於藉由在水性溶劑內利用強無機酸例如但不侷限於鹽酸或硫酸的水解[方案3中步驟r]。一系列轉化過程的產物為通式15a的酮(Y=NHR)，以及利用相同方法藉由上述的烯烴化和其後的環化作用可將其轉化成中心吡咯[2,3-b]吡啶5。

開始從市售5-溴-2-氟吡啶藉由足量強鹼例如利用鋰*N,N*-二異丙基醯胺或鋰2,2,6,6-四甲基哌啶經由鄰位金屬化以及使獲得金屬化吡啶如對應鋰化衍生物於適當過渡金屬催化劑舉例如適當銅鹽舉例如溴化銅(I)內與適當醯鹵舉例如適當醯氯以及需要時存在化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物舉例如溴化鋰於適當非質子溶劑舉例如醚、THF、二噁烷或其混合物內在-100至25℃溫度範圍的反應獲得另一種含有2-氟取代基(Y=F)的類似用途酮衍生物15 (R^1=H)。

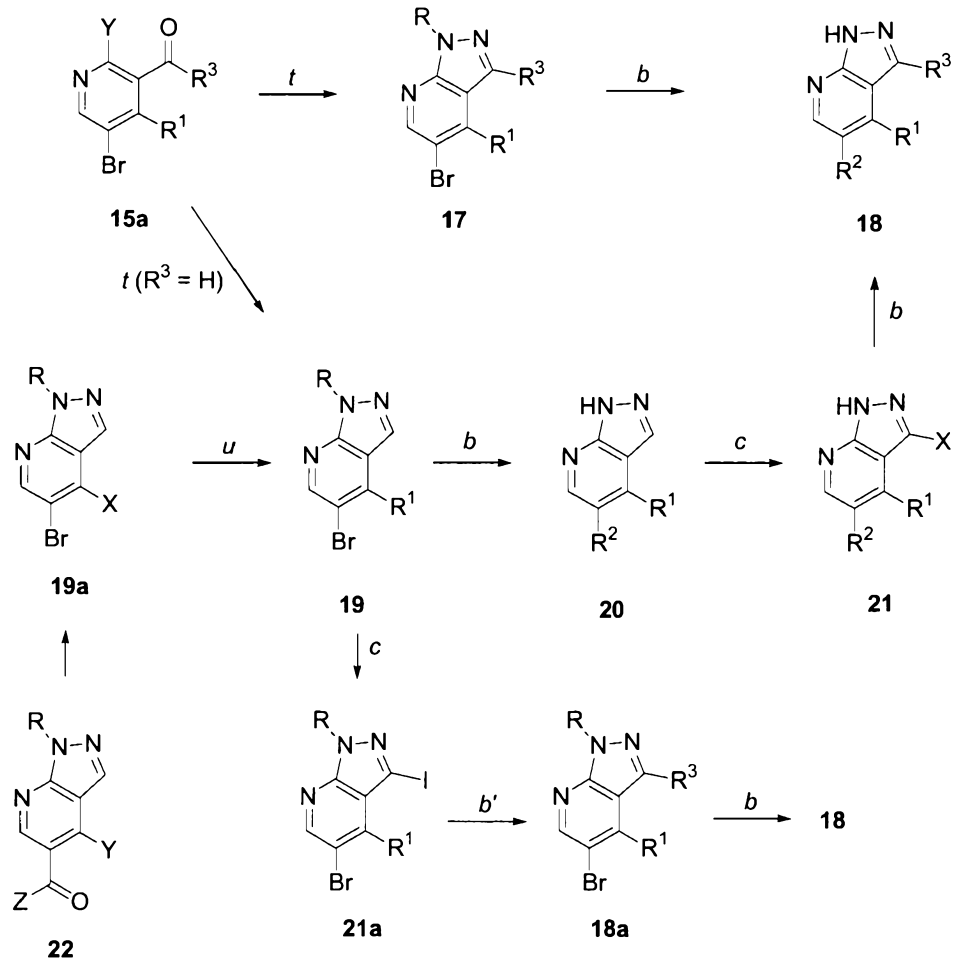
藉由引入氨或適當胺取代基及以上述用於2-胺基菸鹼酸類似物的類似方法進行酮的連續烯烴化，接著環化以及需要時進行中間物5之1-位置氮原子的去保護而將酮15轉化成中間物5(經由方案3中連續步驟q和s)。

在氨或適當銨鹽的實例中，此類轉化作用可直接產生中間物5。在使用一級胺的實例中，藉由化學文獻中的適當習知方法(請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts，*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)以及視實際取

代基R^3可移除保護基Pg而產生中間物5。在R^3為4-甲氧苄基的具體實施例中，可於存在氫之下藉由利用適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於鈀碳的氫解作用或適當氫源例如但不侷限於環己烯於適當溶劑例如但不侷限於一級醇以1~5個碳原子的鏈長從1~10巴壓力及從25至100℃溫度範圍或藉由以2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)的氧化作用進行該保護基的移除。

合成三取代吡唑[3,4-b]吡啶

方案4



合成雙取代吡唑[3,4-b]吡啶

本發明的另一具體實施例中，通式15之酮於有或無酸例如但不侷限於醋酸、甲酸、氫氯酸或硫酸之下的-40至150℃溫度範圍藉由與肼或適當肼鹽舉例如鹽酸鹽或硫酸鹽於適當溶劑例如但不侷限於甲苯、二甲苯、乙醇、丁醇、戊醇，或其混合物內的縮合被轉化(方案4中步驟f)成3,4,5-三取代1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶17。

經由標準鹵素交叉耦合法(方案2中步驟f，請參考F. Diederich、P.J. Stang(編輯)，*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley-VCH，1998；J. Tsuji，*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)在溴化物17的5-位置引入芳族、烯烴或炔烴取代基而產生通式18化合物。在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於有或無例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者已知方法的適當試劑例如但不侷限於硼酸和硼酸鹽、有機硼烷、有機錫烷、有機鋅化合物、有機鎂化合物、烯烴或末端炔烴進行溴化物17的耦合反應。利用不加熱、從25至200℃溫度範圍或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

此方法可延伸至併入非碳基親核試劑例如但不侷限於醇、硫醇、一級或二級胺，其可藉由化學文獻中習知方法例如S.V. Ley、A.W. Thomas- *Angew. Chem.* (2003) 115，5558；J.P. Wolfe、S. Wagwa、J.-F. Marcoux、S.L. Ley、A.W. Thomas-*Angew. Chem. Res.* (1998) 31，805和J.F. Hartwig-*Acc. Chem. Res.* (1998) 31，852之含或不含有醇、硫醇或胺的化學文獻中適合保護基團(此類基團的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。如熟習本領域之技術者所習知，藉由此類方法獲得的化合物可藉由化學文獻中所習知的方法進一步製造本發明的其他化合物。

在一些情況下藉由例如但不侷限於硼酸或酯、三氟硼酸鹽、有機鎂、有機鋅或有機錫化合物先將溴化物17轉化成有機金屬衍生物而進行例如全部上述提及之碳或非碳原子的交叉耦合反應有其優點。可藉由適當金屬或類金屬取代溴化物基團獲得此類化合物，此時在衍生物17的任何官能基，最常見為吡唑[3,4-b]吡啶在位置1的環狀氮原子，可在需要時被適當保護基Pg所保護(此類保護基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。可利用熟練工匠習知的許多方法引入此類金屬或類金屬，舉例如利用金屬如鹼或鹼土金屬經由還原金屬化反應或此類金屬舉例如鈉、鎂或萘胺鋰的活化型或利用適當有機鋰或有機鎂化合物舉例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂經

由金屬-鹵素交換反應，以及需要時，進行其後有機金屬中間物與例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅之適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應。存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)及適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在80~160℃之下利用加熱或微波輻射藉由鹵化物衍生物17直接與雙(頻哪醇)二硼的反應可方便地引入硼酸頻哪醇酯(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。藉由此方法將獲得之硼酸頻那醇酯轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻或熟練工匠所習知。

在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於存在例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者習知方法的適當試劑例如但不侷限於芳族、雜芳族，或氯化、溴化、碘化、三氟甲磺酸烯烴或醯鹵進行金屬化衍生物的交叉耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡

咯啶酮，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

含鹼或鹼土金屬舉例如有機鋰、有機鎂或有機鋅化合物之有機金屬化合物的更具活性有機親核試劑亦可例如藉由實例但不侷限於活化烯烴(麥克受體)、醛、腈、芳族硝基化合物(請參考例如I. Sapountzis、P. Knochel，*J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124，9390)、甲酸衍生物、有機二硫化物或有機鹵化物被耦合至許多的其他親電子耦合夥伴。存在化學文獻中有助於或加速此類轉化的已知其他添加物舉例如鹵化鋰、胺或二胺或有或無其衍生物之下於適當溶劑例如但不侷限於醚、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚，或其混合物內利用無催化劑或例如藉由實例但不侷限於適當銅、鈷或鐵化合物的適當過渡金屬催化劑在-100至100℃溫度範圍進行此類耦合。

本發明的另一具體實施例中，17可利用氰化銅(參考G.P. Ellis、T.M. Romney-Alexander，*Chem. Rev.* (1987) 87，779)或存在適當鈀催化劑(參考M. Alterman、M. Halberg，*J. Org. Chem.* (2000) 65，7984)之下藉由氰化鋅(II)將其轉化成腈而被轉化成對應酸18(R^2=COOH)及其後在酸性催化劑或水中鹼性條件或水和有機溶劑例如甲醇、乙醇或丙酮的混合物內藉由熟練工匠習知方法，或藉由在標準格氏反應條件下直接插入鎂而金屬化5-位置，利用化學文獻中習知方法使17於1-位置之氮原子直接負載一適當保護基例如2-三甲基矽烷乙氧甲基以異丙基氯化鎂或溴化鋰交換正-或第三丁基鋰進行轉移金屬化反應及其後與乾燥二氧化碳反應而水

解該腈。

利用標準醯胺形成法藉由先前酸於原位的活化或經由直接縮合形成醯胺18(R^2=-C(O)NR'R")，其方法和試劑說明於熟練工匠所習知的化學文獻內。存在DMAP或有或無聚合黏合型DMAP之下可利用適當耦合試劑例如但不侷限於DCC、PyBOP、HBTU或HATU的直接法形成醯胺。

或者，藉由J. Wannberg和M. Larhed (*J. Org. Chem.* (2003)68，5750)所述的類似或相同步驟將溴衍生物17直接轉化成醯胺18(R^2=-C(O)NR'R")，在非質子溶劑例如但不侷限於THF、乙腈、DMF或*N*-甲基吡咯啶酮例如但不侷限於DMF或THF內於存在金屬羰基例如但不侷限於六羰基鉬、強有機鹼例如但不侷限於1,8-二氮[5.4.0]十一-7-烯和適當鈀催化劑例如但不侷限於順式-二(μ-乙酸根)雙[鄰(二鄰甲苯基膦)苯基]二鈀(II)(Herrmann催化劑)之下在80~180℃溫度範圍利用習知加熱或微波輻射法使其與胺反應。

在吡唑[3,4-b]吡啶18的位置1氮原子被保護基所保護的實例中，藉由化學文獻及熟練工匠所習知的適當方法(請參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)可釋出去保護產物。該保護基可為例如2-三甲基矽烷乙氧甲基及可藉由酸例如但不侷限於三氟乙酸、過氯酸或氫氯酸完成去保護。

熟練工匠將瞭解在後續合成過程中引入R^3取代基有其優點。醛15(R^3=H)可在上述相同條件下被環化成溴化物19。該溴化物可被用作為官能化處理以獲得具有上述各種

R^2取代基的化合物20。經過碘化及類似上述方法官能化3-位置而產生吡唑[3,4-b]吡啶18(經由21)。或者，其可有效官能化溴化物19而產生4-取代-5-溴-3-碘吡唑[3,4-b]吡啶21a。選擇性官能化更活性3-位置所產生的溴化物18a涵蓋可進一步被修飾產生18的大量R^3修飾作用。

中間物19的另類合成法已述於Misra等人(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*，第13卷(14)，2003，第2405頁)。在200℃以上溫度可脫羧基化經適當保護的4-羥基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-羧酸(22，Y=OH，Z=OH)。利用乙醇內溴素可溴化獲得的4-羥基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶。利用氧氯化磷的氯化作用可產生5-溴-4-氯-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶19b(X=Cl)。

在任何合成階段可從含有吡唑[3,4-b]吡啶4-位置之離去基例如但不侷限於氟、氯、溴、甲氧基和甲磺醯基取代基的一般前驅物獲得各種的R^1基。

親核芳族取代基利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內可受酸或鹼性條件的影響。可利用市售或合成建構物例如胺、烷氧化物、醇、硫醇、碳基親核試劑如丙二酸鹽獲得各種的吡唑[3,4-b]吡啶5。熟練工匠將瞭解視R^1取代基的性質可利用中間物1至5於不同階段方便地引入取代基。

或者，R^1為可被用於官能基處理的碘取代基。在合成過程中的任何階段可進行4-氯吡唑[3,4-b]吡啶(18，R^1=Cl)

至4-碘吡唑[3,4-b]吡啶(18，R^1=I)的互換。例如在酸(例如硫酸)之下以氫碘酸或碘化鈉處理5-溴-4-氯吡唑[3,4-b]吡啶19b而產生5-溴-4-碘吡唑[3,4-b]吡啶19c(R^1=I)。

熟習本領域之技術者將瞭解4-碘吡唑[3,4-b]吡啶18(R^1=I)可經由標準鹵素交叉耦合法(請參考F. Diederich、P.J. Stang(編輯)-*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley-VCH，1998；J. Tsuji-*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)在吡唑[3,4-b]吡啶的4-位置引入芳族、烯烴、炔烴或脂族取代基。在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於有或無例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者已知方法的適當試劑例如但不侷限於硼酸和硼酸鹽、有機硼烷、三氟硼酸鹽(例如，G.A. Molander、G-S. Yun、M. Ribagorda、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003) 68，5534；G.A. Molander、B. Biolatto-*J. Org. Chem.* (2003) 68，4302)、有機錫烷、有機鋅化合物、有機鎂化合物、烯烴或末端炔烴進行碘化物19 (R^1=I)的耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮、乙醇或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

此方法可延伸至併入非碳基親核試劑例如但不侷限於醇、硫醇、一級或二級胺、含連接至氮原子之氫的雜環，其可藉由化學文獻中習知方法例如S.V. Ley、A.W. Thomas-*Angew. Chem.* (2003) 115，5558；J.P. Wolfe、S. Wagwa、J.-F. Marcoux、S.L. Buchwald- *Angew. Chem. Res.* (1998) 31，805和J.F. Hartwig-*Acc. Chem. Res.* (1998) 31，852之含或不含有醇、硫醇或胺的化學文獻中適合保護基團(此類基團的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。如熟習本領域之技術者所習知，藉由此類方法獲得的化合物可藉由化學文獻中所習知的方法進一步製造本發明的其他化合物。

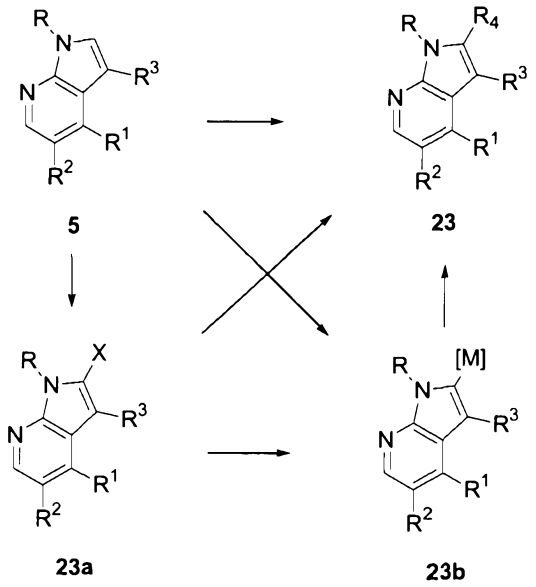
在一些情況下藉由例如但不侷限於硼酸或酯、三氟硼酸鹽、有機鎂、有機鋅或有機錫化合物先將19(R^1=I)轉化成有機金屬衍生物(R^1=[M])而進行例如全部上述提及之碳或非碳原子的交叉耦合反應有其優點。可藉由適當金屬或類金屬取代碘化物基團獲得此類化合物，此時在衍生物18的任何官能基，最常見為吡唑[3,4-b]吡啶在位置1的環狀氮原子，可被適當保護基所保護(此類保護基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。可利用許多方法引入此類金屬或類金屬，舉例如利用金屬如鹼或鹼土金屬經由還原金屬化反應或此類金屬舉例如鋰、鎂或萘胺鋰的活化型或利用適當有機鋰或有機鎂化合物舉例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂經由金屬-鹵素交換反應，以及需要

時，進行其後有機金屬中間物與例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅之適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應。存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)及適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或NMP內在80~160℃之下利用習知加熱法或微波輻射藉由鹵化物衍生物18(R^1=X)直接與雙(頻哪醇)二硼的反應可方便地引入硼酸頻哪醇酯(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。藉由此方法將獲得之硼酸頻那醇酯轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻或熟練工匠所習知。

熟練工匠將瞭解視R^1取代基的性質可利用4-碘吡唑[3,4-b]吡啶17至22於不同階段方便地引入取代基。

合成2-取代吡咯[2,3-b]吡啶

方案5



經由文獻中習知的許多轉化反應可從吡咯[2,3-b]吡啶5獲得2-取代吡咯[2,3-b]吡啶23(請參考Song等人，*Chem. Soc. Rev.*)。利用強鹼例如鋰二異丙醯胺或烷基鋰試劑進行吡咯[2,3-b]吡啶之2-位置的去質子化作用，接著以親電子試劑例如有機鹵化物、親電子鹵化劑(例如溴素、碘、NIS、NBS、NCS)、醛、活化烯烴(麥克受體)、腈、芳族硝基化合物(參考例如I. Sapountzis、P. Knochel，*J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124，9390)、甲酸衍生物，或有機二硫化物冷卻該鋰系。

視R^1~ R^3的性質和酸度其可被有效用於吡咯[2,3-b]吡啶5作為2-位置質子例如但不侷限於甲苯磺醯基(Ts)、第三丁氧羰基(Boc)和三甲基矽烷乙氧甲基(SEM)之去質子化直接基團之1-氮原子的保護基。

官能基化吡咯[2,3-b]吡啶5之2-位置的另一種方法為直接活化C-H。Nakao等人(*J. Am. Chem. Soc.* (2006) SIR128 (25)，8146)曾報告存在膦配體之下使用鎳複合物合成2-烯基吡咯[2,3-b]吡啶。Rueping等人(*Adv. Synth. Catal.* (2006) 348 (9)，1033)曾報告利用烷基陽離子的Friedel-Crafts芳基化反應而合成2-芳基吡咯[2,3-b]吡啶。過氧化物存在下Grimster等人(*Angew. Chem. Int. Ed.* (2005) 117 (20)，3185)利用乙酸鈀產生2-乙烯基吡咯[2,3-b]吡啶。

熟練工匠將瞭解利用2-鹵吡咯[2,3-b]吡啶23a合成各種的2-取代吡咯[2,3-b]吡啶23具有其優點，較佳為經由上述合成的2-碘吡咯[2,3-b]吡啶。經由標準鹵素交叉耦合法(方案2

中步驟f，參考F. Diederich，P.J. Stang (編輯)-*金屬催化交叉耦合反應*，Wiley- VCH，1998；J. Tsuji-*鈀試劑和催化劑*，John Wiley & Sons，1995)引入在23a之2-位置的烷基、烯烴或炔烴取代基。在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於有或無例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者已知方法的適當試劑例如但不侷限於硼酸和硼酸鹽、有機硼烷、有機錫烷、有機鋅化合物、有機鎂化合物、烯烴或末端炔烴進行碘化物1b或碘化物23a(X=I)的耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮或水，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

此方法可延伸至併入非碳基親核試劑例如但不侷限於醇、硫醇、一級或二級胺、含連接至氮原子之氫的雜環，其可藉由化學文獻中習知方法例如S.V. Ley、A.W. Thomas-*Angew. Chem.* (2003) 115，5558；J.P. Wolfe、S. Wagwa、J.-F. Marcoux、S.L. Buchwald-*Angew. Chem. Res.* (1998) 31，805和J.F. Hartwig-*Acc. Chem. Res.* (1998) 31，852之含或不含有醇、硫醇或胺的化學文獻中適合保護基團(此類基團的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第

三版，John Wiley & Sons，1999)。如熟習本領域之技術者所習知，藉由此類方法獲得的化合物可藉由化學文獻中所習知的方法進一步製造本發明的其他化合物。

在一些情況下藉由例如但不侷限於硼酸或酯、三氟硼酸鹽、有機鎂、有機鋅或有機錫化合物先將鹵化物23a轉化成有機金屬衍生物23b而進行例如全部上述提及之碳或非碳原子的交叉耦合反應有其優點。可藉由適當金屬或類金屬取代溴化物基團獲得此類化合物，此時在衍生物23a的任何官能基，最常見為吡唑[3,4-b]吡啶在位置1的環狀氮原子，可在需要時被適當保護基Pg所保護(此類保護基的實例可參考T.W. Greene、P.G.M. Wuts-*有機合成中的保護基*，第三版，John Wiley & Sons，1999)。可利用熟練工匠習知的許多方法引入此類金屬或類金屬，舉例如利用金屬如鹼或鹼土金屬經由還原金屬化反應或此類金屬舉例如鈉、鎂或萘胺鋰的活化型或利用適當有機鋰或有機鎂化合物舉例如但不侷限於正丁基鋰、第三丁基鋰或氯化或溴化異丙基鎂經由金屬-鹵素交換反應，以及需要時，進行其後有機金屬中間物與例如藉由實例但不侷限於氯化鎂、溴化鎂、三正丁基氯化錫、三甲基氯化錫、硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三異丙基酯、三氟甲磺酸鋅或氯化鋅之適當可溶和反應金屬化合物的轉移金屬化反應。存在二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)及適當鹼例如醋酸鉀或鈉於溶劑例如DMSO、DMF、DMA或*N*-甲基吡咯啶酮內在80~160℃之下利用加熱或微波輻射藉由鹵化物衍生物23a直接與雙(頻哪

醇)二硼的反應可方便地引入硼酸頻哪醇酯(文獻中類似的轉化先例可參考T. Ishiyama、M. Murata、N. Miyaura-*J. Org. Chem.* (1995) 60，7508)。藉由此方法將獲得之硼酸頻那醇酯轉化成其他硼酸衍生物例如硼酸、硼酸鹽或三氟硼酸鹽的方法已為文獻或熟練工匠所習知。

在適當過渡金屬催化劑例如但不侷限於存在例如但不侷限於膦、二膦或砷之配體或視需要有或無有機或無機鹼例如三級或二級胺、鹼金屬碳酸鹽、重碳酸鹽或磷酸鹽及需要時化學文獻中已知可幫助或加速該轉化之其他添加物例如氯化鋰、鹵化銅或銀鹽的適當鈀化合物存在下，以購得或獲得自化學文獻和熟習本領域技術者習知方法的適當試劑例如但不侷限於芳族、雜芳族，或氯化、溴化、碘化、三氟甲磺酸烯烴或醯鹵進行金屬化衍生物的交叉耦合反應。利用不加熱、溫度範圍從25至200℃或微波輻射在適當溶劑例如但不侷限於THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF、*N*-甲基吡咯啶酮，或其混合物內進行這些交叉耦合反應。

含鹼或鹼土金屬舉例如有機鋰、有機鎂或有機鋅化合物之有機金屬化合物的更具活性有機親核試劑亦可例如藉由實例但不侷限於活化烯烴(麥克受體)、醛、腈、芳族硝基化合物(請參考例如I. Sapountzis、P. Knochel，*J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124，9390)、甲酸衍生物、有機二硫化物或有機鹵化物被耦合至許多的其他親電子耦合夥伴。存在化學文獻中有助於或加速此類轉化的已知其他添加物舉例如鹵

化鋰、胺或二胺或有或無其衍生物之下於適當溶劑例如但不侷限於醚、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚，或其混合物內利用無催化劑或例如藉由實例但不侷限於適當銅、鈷或鐵化合物的適當過渡金屬催化劑在-100至100℃溫度範圍進行此類耦合。

本發明的另一具體實施例中，23a可利用氯化銅(參考G.P. Ellis、T.M. Romney-Alexander，*Chem. Rev.* (1987) 87，779)或存在適當鈀催化劑(參考M. Alterman、M. Halberg，*J. Org. Chem.* (2000) 65，7984)之下藉由氯化鋅(II)將其轉化成腈而被轉化成對應酸23(R^4=COOH)及其後在酸性催化劑或水中鹼性條件或水和有機溶劑例如甲醇、乙醇或丙酮的混合物內藉由熟練工匠習知方法，或藉由在標準格氏反應條件下直接插入鎂而金屬化2-位置，利用化學文獻中習知方法使23a於1-位置之氮原子直接負載一適當保護基如2-三甲基矽烷乙氧甲基以異丙基氯化鎂或溴化鋰交換正-或第三丁基鋰及其後與乾燥二氧化碳反應而水解該腈。

利用標準醯胺形成法藉由先前酸於原位的活化或經由直接縮合形成醯胺23(R^4=-C(O)NR'R")，其方法和試劑說明於熟練工匠所習知的化學文獻內。存在DMAP或有或無聚合黏合型DMAP之下可利用適當耦合試劑例如但不侷限於DCC、PyBOP、HBTU或HATU的直接法形成醯胺。

或者，藉由J. Wannberg和M. Larhed (*J. Org. Chem.* (2003) 68，5750)所述的類似或相同步驟將該衍生物23a直接轉化成醯胺23(R^2=-C(O)NR'R")，在非質子溶劑例如但不

侷限於THF、乙腈、DMF或*N*-甲基吡咯啶酮例如但不侷限於DMF或THF內於存在金屬羰基例如但不侷限於六羰基鉬、強有機鹼例如但不侷限於1,8-二氮[5.4.0]十一-7-烯和適當鈀催化劑例如但不侷限於順式-二(μ-乙酸根)雙[鄰(二鄰甲苯基膦)苯基]二鈀(II)(Herrmann催化劑)之下在80~180℃溫度範圍利用習知加熱或微波輻射法使其與胺反應。

保護基

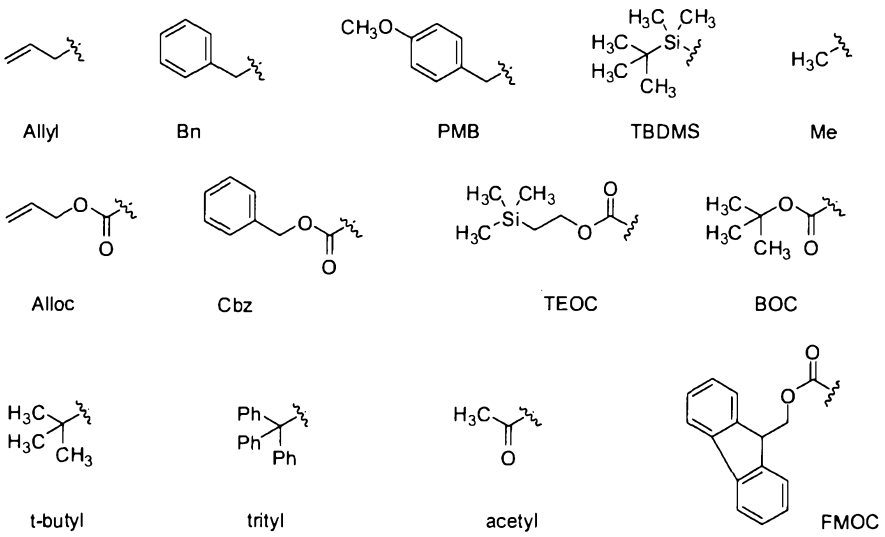
"保護基"一詞指可阻斷化合物的一些或全部反應基團而在移除該保護基之前避免該基團參與化學反應的基團，例如述於Greene T.W.和Wuts P.G.M.，有機合成中的保護基(第三版，1999)中的保護基。當利用不同保護基時，較佳為藉由不同方法移除各(不同)保護基。能在完全不一致反應條件下被切斷的保護基可鑑別性移除此類的保護基。例如，可藉由酸、鹼和氫解作用移除保護基。存在以可被氫解移除之Cbz基保護的胺基之下，酸敏性基團例如三苯甲基、二甲氧三苯甲基、縮醛和第三丁基二甲矽烷基可被用於保護羧基和羥基反應基團，以及Fmoc基為鹼敏性基團。存在以均具有酸和鹼穩定性但可被水解移除之酸敏性基團例如第三丁基胺基甲酸酯或以胺基甲酸酯阻斷胺之下，羧酸和羥基反應基團可被酸敏性基團例如但不侷限於甲基、乙基和乙醯基所阻斷。

羧酸和羥基反應基團亦可被水解移除性保護基例如苄基所阻斷，同時能與酸形成氫鍵的胺基亦可被鹼敏基團例如Fmoc所阻斷。羧酸反應基團可被氧化移除保護基團例如

2,4-二甲氧苄基所阻斷，同時共存的胺基可被氟化物敏感的胺基甲酸矽烷酯所阻斷。

由於烯丙基阻斷基團具有穩定性以及其後可被金屬或π酸催化劑移除，因此於酸-和鹼-性保護基存在時可被有效使用。例如，酸敏性胺基甲酸第三丁酯或鹼敏性醋酸胺保護基存在下可利用鈀(0)-催化反應去保護烯丙基-阻斷羧酸。又另一種形式的去保護基為可被連接至化合物或中間物的樹脂。祇要該殘基能被連接至該樹脂，則可阻斷其官能基而無法反應。該官能基一旦被從樹脂釋出之後即可進行反應。

典型的阻斷/保護基包括，但不侷限於下列的基團：



鹽類

在一些具體實施例中，此處所述化合物亦存在其醫藥上可接受鹽類，其可在其他具體實施例中有效治療疾病。例如，本發明藉由投予此處所述化合物的醫藥上可接受鹽類而提供治療疾病的方法。在一些具體實施例中，該醫藥上可接受鹽類係利用醫藥組成物被投藥。

因此，在一些具體實施例中，當存在於母化合物內的酸性質子被金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子所取代或被有機鹼所配位時此處所述化合物可被製成醫藥上可接受鹽類。在其他具體實施例中，亦可藉由游離酸型化合物與醫藥上可接受無機或有機鹼包括但不侷限於有機鹼如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、*N*-甲基葡胺等及無機鹼如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉等的反應被製成鹼加成鹽類。此外，在進一步具體實施例中，可利用起始材料或中間物的鹽類製成此處揭示化合物的鹽型。

此外，在一些具體實施例中，藉由游離鹼型化合物與醫藥上可接受無機或有機酸包括但不侷限於無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；及有機酸如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚糖酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸和黏康酸(muconic)的反應製備此處所述化合物的醫藥上可接受鹽類。

溶劑

在其他具體實施例中，此處所述化合物亦存在各種的溶合型，其在進一步具體實施例中被有效用於治療疾病。例如，本發明藉由投予此處所述化合物的溶劑合物而提供治療疾病的方法。在其他具體實施例中，該溶劑合物為醫藥上可接受溶劑合物。

溶劑合物含有可化學計量或非化學計量的溶劑，以及在進一步具體實施例中被形成含有醫藥上可接受溶劑例如水、乙醇等的結晶。當溶劑為水時可形成水合物，或當溶劑為醇時被形成醇合物。在一些具體實施例中，此處所述化合物的溶劑合物在所述過程中可被方便地製備或形成。僅藉由實例，在一些具體實施例中，此處所述化合物的水合物可利用有機溶劑包括但不侷限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇從含水/有機溶劑混合物的結晶被方便地製備。此外，在其他具體實施例中，此處所述化合物存在非溶合及溶合型。通常，該溶合型用於此處化合物和方法之目的時被視為等同於非溶合型。

多晶型物

在一些具體實施例中，此處所述化合物亦存在屬於本發明範圍內的各種多晶型態，以及在其他具體實施例中被用於治療疾病。例如，藉由投予此處所述多晶型物提供用於治療疾病的方法。在一些具體實施例中，各種多晶型物係以醫藥組成物被投藥。

因此，此處所述化合物包括其已知為多晶型物的全部結晶型。多晶型物包括相同元素組成物之化合物的不同結

晶堆疊配置。在一些具體實施例中，多晶型物具有不同的X-光繞射模式、紅外線光譜、熔點、密度、硬度、結晶形狀、光學和電子學性質、穩定性、溶劑合物及溶解度。在其他具體實施例中，各種因素例如再結晶溶劑、再結晶速率及儲存溫度可產生佔優勢的單一結晶型。

前體藥

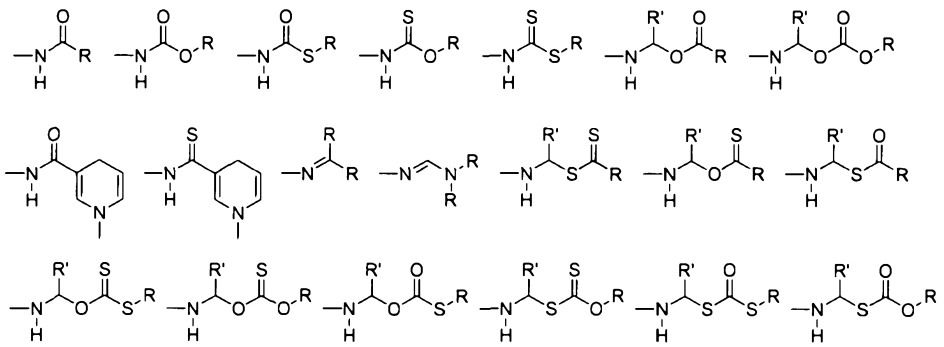
在一些具體實施例中，此處所述化合物亦存在前體型藥物，其在其他具體實施例中被有效用於治療疾病。例如，藉由投予此處所述前體藥提供用於治療疾病的方法。在一些具體實施例中，該前體藥係以醫藥組成物被投藥。

前體藥係在投予生物體及吸收之後經由一些代謝徑路的轉化過程被轉變成活性或更具活性前驅物的藥物。一些前體藥具有能賦予該藥物較低活性及/或溶解度或其他性質的化學基團。在切斷及/或修飾前體藥的化學基團之後即可形成活性藥物。由於前體藥較原形藥易於投藥，因此前體藥通常被用於一些具體實施例中。在進一步具體實施例中，其在口服投藥後被生物可利用化而母體則無。在一些具體實施例中，前體藥在醫藥組成物內具有較原形藥物為佳的溶解度。前體藥的實例但不侷限於此處所述化合物的酯(前體藥)以便於通過細胞膜而進入易被水解代謝成羧酸活性實體的細胞內。在一些具體實施例中，該前體藥為結合至被代謝成實際活性實體之酸基的短肽(聚胺基酸)。

在其他具體實施例中，該前體藥為可逆藥物衍生物而可用作為加強藥物被傳遞至組織作用部位的改性劑。前體

藥目前已被製成可加強以水為主要溶劑之治療標靶區的化合物之水溶性。請看例如Fedorak等人，*Am. J. Phsiol.*，269：G210~218 (1995)；J. Larsen和H. Bundaard，*Int. J. Pharmaceutics*，37，87 (1987)；J. Larsen等人，*Int. J. Pharmaceutics*，47，103 (1988)；Sinkula等人，*J. Pharm. Sci.*，64：181~210 (1975)；T. Higuchi和V. Stella，*作為新穎傳遞系統的前體藥*，A.C.S.研討系列第14卷；以及Edward B. Roche，*藥物設計中的生物可利用載劑*，美國製藥協會和Pergamon出版社，1987，全部完整併入於此。

此處所述化合物的醫藥上可接受前體藥包括，但不侷限於酯、碳酸鹽、硫代碳酸鹽、*N*-醯基衍生物、*N*-醯氧烷基衍生物、三級胺的季銨化合物、*N*-曼尼希鹼(*N*-Mannich bases)、席夫氏鹼(Schiff bases)、胺基酸共軛物、磷酸酯、金屬鹽和磺酸酯。已習知各型的前體藥。請看例如*前體藥的設計*，1985，第42卷，第309~396頁；Bundgaard, H.“*前體藥的設計和應用*”於藥物設計和發展教材，Krosgaard-Larsen和H. Bundgaard編輯，1991，第五章，第113~191頁；以及Bundgaard, H.，*Advanced Drug Delivery Review*，1992，8，1~38，分別將其併入於此以供參考。此處所述前體藥包括，但不侷限於下列基團及其組合；胺衍化前體藥：



羥基前體藥包括，但不侷限於醯氧烷基酯、烷氧羰醯氧烷基酯、烷基酯、芳基酯和含雙硫鍵酯。

在一些具體實施例中，前體藥包括二或多個(例如，二、三或四個)胺基酸殘基經由醯胺或酯鍵被共價鍵地連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧基的化合物。該胺基酸殘基包括但不侷限於通常以三個字母符號組成的20種天然胺基酸以及亦包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、賴胺酸(desmosine)、異賴胺酸、3-甲基組胺酸、去甲纈胺酸(norvaline)、β-丙胺酸、γ-丁胺酸、瓜胺酸(citrulline)、同半胱胺酸、鳥胺酸(ornithine)及甲硫胺酸碸。亦包括其他類型的前體藥。

可藉由此處所述的方法製備本發明化合物的前體藥(例如進一步詳述於Saulnier等人(1994)，*生物有機和藥物化學通訊*，第4卷，第1985頁)。藉由實例，在一些具體實施例中，藉由此處所述非衍生化合物與適當胺甲醯化劑例如但不侷限於1,1-醯氧基烷基碳氯化物、對硝苯基碳酸鹽等的反應製備適合的前體藥。此處所述化合物可於體內被代謝成衍生物之前體藥均屬於本發明的範圍。事實上，在一些具體實施例中，一些此處所述的化合物為另一衍生物或活性化合物的前體藥。

在一些具體實施例中，具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基的此處所述化合物可被轉化成前體藥。例如，在一些具體實施例中，游離羧基被衍生成醯胺或烷基酯。在其他具體實施例中，游離羧基可被衍生成包括但不侷限於半

琥珀酸鹽、磷酸酯、胺基乙酸二甲酯和磷醯氧基甲氧羰基團之基團，其述於*Advanced Drug Delivery Reviews* 1996，19，115。羥基和胺基的胺基甲酸前體藥亦包括羥基的磺酸酯和硫酸酯例如碳酸鹽前體藥。

羥基可被衍化成(醯氧基)甲基和(醯氧基)乙基醚，其中該醯基可為選擇性地被包括但不侷限於醚、胺和羧酸官能基之基取代的烷基酯，或亦包括如上述胺基酸酯的醯基。此類型前體藥已述於*J. Med. Chem.* 1996，39，10。在一些具體實施例中，游離胺被衍化成醯胺、磺醯胺或磷醯胺。在一些具體實施例中，全部這些前體藥基團併入包括但不侷限於胺和羧酸官能基的基團。在其他具體實施例中，使用磷酸酯官能基作為前體藥基團。

在一些其他具體實施例中，此處所述化合物之芳族環區的位置對各種代謝性反應具有敏感性，因此在芳族環構造上併入適當取代基可降低、減少或消除此代謝徑路。

其他形式的化合物

異構物

此處所述化合物存在幾何異構物。此處所述化合物具有一或多個雙鍵。該化合物包括全順式、反式、對稱、逆、異側(E)和同側(Z)異構物，以及其對應混合物。在某些情況下，化合物存在互變異構物。本發明化合物包括所述化學式範圍內的全部可能互變異構物。

此處所述化合物具有一或多個掌性中心及各中心存在R或S構形。此處所述化合物包括全部的非鏡像異構物、鏡

像異構物和差向異構物以及其對應的混合物。在所述化合物和方法的附加具體實施例中，亦可利用來自單一製備步驟、組合或互換的鏡像異構及/或非鏡像異構混合物。

在一些具體實施例中，此處所述化合物可藉由化合物之外消旋混合物與光學活性析離劑的反應形成一對非鏡像異構化合物或複合物，分離該非鏡像異構物及收集該光學純化鏡像異構物製備其個別的立體異構物。雖然可利用此處所述化合物的共價非鏡像異構衍生物解析鏡像異構物，但仍以可解離複合物較佳(例如，結晶非鏡像異構鹽)。非鏡像異構物具有不同的物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)以及可藉由上述差異輕易地被分離。可藉由層析法或較佳為根據不同溶解度的分離/解析技術分離該非鏡像異構物。因此可利用析離劑及任何不造成外消旋反應的實用方法收獲高光學純度(例如>90%)的單一鏡像異構物。有關從其外消旋混合物解析化合物之立體異構物的更詳細技術可參考Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilen，“*鏡像異構物、消旋異構物及解析*”，John Wiley和Sons公司，1981，將其完整併入於此以供參考。

標示化合物

必需瞭解此處所述化合物包括可用於治療疾病的同位素標定等效物。例如，藉由投予此處所述的同位素標定化合物而提供治療疾病的方法。該同位素標定化合物係利用醫藥組成物被投藥。因此，此處所述化合物亦包括其同位素標定異構物，其等同於所引述的化合物但一或多個原子

被不同於天然原子質量或質量數的原子所取代。可併入本發明化合物內的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素例如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。本發明的範圍包括含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、醫藥上可接受鹽、酯、前體藥、溶劑合物、水合物或其衍生物。某些例如併入^{3}H和^{14}C放射性同位素的同位素標定化合物可被用於藥物及/或組織分佈試驗基質。由於易於製備及被偵測，因此較佳為使用氚即^{3}H和碳-14即^{14}C的同位素。此外，較重同位素例如氘即^{2}H由於具有較高代謝穩定性例如增加體內半生期或降低所需劑量而具有某些治療價值而常被用於某些情況。通常可藉由此處所述程序以同位素標定試劑取代非同位素標定試劑的方法輕易地製備同位素標定化合物、醫藥上可接受鹽、酯、前體藥、溶劑合物、水合物或其衍生物。

可藉由其他方法標定此處所述化合物包括，但不侷限於利用呈色基或螢光基團、生物發光標示物，或化學發光標示物。

本發明的範圍非僅侷限於此處所揭示作為單一態樣之說明的具體實施例。事實上，其亦包括此處揭示之態樣的各種改良。此類改良亦屬於本發明的範圍。此外，在一些其他具體實施例中，此處揭示之任何其他具體實施例的一或多種特性並未偏離本發明所述的範圍。例如，此處所述雜環激酶調節劑可被同等地應用於此處所述抑制激酶的治

療和方法中。

下述的實例和製備法進一步說明及列舉用於製備本發明的此類化合物和方法。應瞭解本發明的範圍任何情況下非僅侷限於下列實例及製備法的範圍。

抑制激酶的方法

在另一態樣中，本發明提供利用本發明之激酶調節劑調節蛋白激酶活性的方法。此處"調節激酶活性"一詞指當與本發明之激酶調節劑接觸時相對無激酶調節劑的活性可增加或降低蛋白激酶的活性。因此，本發明提供一種藉由接觸蛋白激酶與本發明的激酶調節劑而調節蛋白激酶活性的方法。

在一些具體實施例中，此處所述激酶調節劑可抑制激酶活性。此處關於"抑制"激酶活性一詞指當與激酶調節劑接觸時相對無激酶調節劑的活性可降低該激酶的活性。因此，本發明進一步提供一種藉由接觸蛋白激酶與此處所述激酶調節劑以抑制蛋白激酶活性的方法。

在某些具體實施例中，該蛋白激酶為一種酪胺酸激酶。此處蛋白酪胺酸激酶指可催化具有磷酸鹽供體(例如，核苷酸磷酸鹽供體如ATP)蛋白內酪胺酸殘基之磷酸化作用的酵素。蛋白酪胺酸激酶包括，例如Abelson酪胺酸激酶(Abl)(例如，c-Abl和v-Abl)、Ron受體酪胺酸激酶(RON)、Met受體酪胺酸激酶(MET)、類FMS酪胺酸激酶(FLT)(例如，FLT3)、src-家族酪胺酸激酶(例如，lyn、CSK)，以及p21-活化激酶-4(PAK)、FLT3、極光激酶(aurora kinases)、

B-淋巴樣酪胺酸激酶(Blk)、週期素依賴性激酶(CDK)(例如，CDK1和CDK5)、src-家族相關蛋白酪胺酸激酶(例如，Fyn激酶)、糖原合成酶激酶(GSK)(例如，GSK3α和GSK3β)、淋巴球蛋白酪胺酸激酶(Lck)、核糖體S6激酶(例如，Rsk1、Rsk2和Rsk3)、精子酪胺酸激酶(例如，Yes)，以及其可抑制酪胺酸激酶活性的亞型和類似物。在某些具體實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為Abl、RON、MET、PAK，或FLT3。在其他具體實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為FLT3或Abl家族成員。

在另一具體實施例中，該激酶係一種突變激酶，例如突變Bcr-Abl激酶、FLT3激酶或極光激酶。有用突變Bcr-Abl激酶包括具有至少一種下列的臨床分離突變株者：M244V、L248V、G250E、G250A、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K、E255V、D276G、F311L、T315I、T315N、T315A、F317V、F317L、M343T、M351T、E355G、F359A、F359V、V379I、F382L、L387M、H396P、H396R、S417Y、E459K和F486S。在一些具體實施例中，該突變Abl激酶具有T315I突變株。該編號系統表示上述根據ABL外顯子Ia的習知野生型ABL編號的胺基酸突變位置。請看Deininger M.等人，Blood，105(7)：2640 (2005)。該編號系統複製於第1圖(序列辨識編號：11)。在一些具體實施例中，該突變Bcr-Abl激酶包括至少一種列於上述的突變株以及與第1圖的序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似度。在一些具體實施例中，該突變

Bcr-Abl激酶包括具有如上述第1圖序列相似度的至少一種上述突變株以及包括至少50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050或1100個胺基酸。

在一些具體實施例中，該激酶係選自Abelson酪胺酸激酶、Ron受體酪胺酸激酶、Met受體酪胺酸激酶、類Fms酪胺酸激酶-3、極光激酶、p21-活化激酶-4，及3-磷酸醯肌醇依賴性激酶-1。在一些具體實施例中，此處所述化合物係與該激酶相接觸。

在一些具體實施例中，與一已知激酶同源(此處亦稱為"同源激酶")。用於抑制同源激酶之生物活性的化合物和組成物可在例如結合試驗中被初步篩選。同源酵素包含與全長已知激酶具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%相似度，或與已知激酶活性功能區具有70%、80%或90%同源性的一相同長度胺基酸序列。可利用例如PSI BLAST搜尋法例如但不侷限於Altschul等人，Nuc. Acids Rec.，25：3389~3402 (1997)中所述測定其同源性。在某些具體實施例中，此分析中該序列可被配對至少50%，或至少70%。其他可執行配對的工具包括，例如DbClustal和ESPript，其可被用於產生比對的PostScript版。請看Thompson等人，*Nucleic Acids Res.*，28：2919~26 (2000)；Gouet等人，*Bioinformatics*，15：305~08 (1999)。類似物可例如在至少100個胺基酸中具有$1x10^{-6}$之BLAST E值(Altschul等人，Nucleic Acids Res.，25：3389~402 (1997))

的FLT3、Abl或另外已知激酶，或FLT3、Abl或另外已知激酶的任何功能區。類似物的測定可藉由比較酵素的活性部位結合袋(binding pocket)與一已知激酶的活性部位結合袋。例如，在同源酵素中，分子或類似物的胺基酸具有至少50%、60%、70%、80%或90%相當於α碳原子高至約1.5Å、約1.25Å、約1Å、約0.75Å、約0.5Å，及或約0.25Å的均方根偏差之激酶功能區大小功能區的胺基酸結構座標。

本發明的化合物和組成物可有效用於抑制激酶活性以及亦可用於抑制結合ATP的其他酵素。因此其可藉由抑制此類ATP-結合酵素的活性而用於治療疾病和病症。測定此類ATP-結合酵素的方法包括熟練工匠所習知者、此處討論有關選擇同源酵素者以及藉由使用PROSITE資料庫，該酵素可鑑定出含有識別標誌、序列模式、基序，或蛋白家族或功能區圖譜。

本發明化合物及其衍生物亦可被用作為激酶結合劑。作為結合劑的此類化合物及衍生物在親和層析法中可被穩定結合而成為黏附基質。本發明之化合物及其衍生物亦可被改良(例如，放射性標定或親和標記等)以應用於酵素或多肽特徵、構造及/或功能的鑑定。

在另一具體實施例中，此處所述的激酶調節劑係一種激酶抑制劑。在一些具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於1微莫耳的IC_{50}或抑制常數(K_i)。在另一具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於500微莫耳的IC_{50}或抑制常數(K_i)。在另一具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於10微莫耳的

IC_{50}或K_i。在另一具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於500奈莫耳的IC_{50}或K_i。在另一具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於10奈莫耳的IC_{50}或K_i。在另一具體實施例中，該激酶抑制劑具有低於1奈莫耳的IC_{50}或K_i。

治療的方法

在另一態樣中，本發明提供於需治療生物體(例如，哺乳動物如人類)內藉由調節激酶活性治療疾病(激酶介導性疾病或病症)的方法。“激酶介導性”或”激酶相關的”疾病意指可藉由抑制激酶活性(例如，涉及疾病過程之信號傳遞、介導、調整或調節的激酶)而緩和該疾病或症狀的疾病。“疾病”意指疾病或疾病的症狀。該方法包括將有效量的此處所述激酶調節劑投予至該生物體。

激酶相關疾病的實例包括癌症(例如，白血病、腫瘤和轉移癌)；過敏；氣喘；肥胖；炎症(例如，炎症性疾病如發炎性氣管疾病)；血液學疾病；阻塞性氣管疾病；氣喘；自體免疫疾病；代謝性疾病；感染(例如，細菌、病毒、酵母、真菌)；CNS疾病；腦瘤；退行性神經疾病；心血管疾病；及伴隨血管增生、新血管形成和血管形成的疾病。在一舉例性具體實施例中，該化合物被用於治療癌症包括白血病及其他涉及細胞異常增生的疾病或病症例如骨髓增生性疾病。在一些具體實施例中，該化合物被投予至該生物體。

以本發明化合物治療癌症的更明確實例包括乳癌、肺癌、黑色素瘤、大腸直腸癌、膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、腎癌、扁平細胞癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、卡波西氏

肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓瘤及白血病(例如，骨髓樣、慢性骨髓樣、急性淋巴母細胞、慢性淋巴母細胞、何杰金氏和其他白血病及血液性癌症)。

在一些具體實施例中，該癌症為實質腫瘤。實質腫瘤可藉由形成實質腫瘤的細胞類型被分類，例如肉瘤、腫瘤和淋巴瘤。實質腫瘤亦可依器官部位被分類。依器官部位分類實質腫瘤的實例包括頭和頸部腫瘤、肺癌、皮膚癌、食道癌、胃癌、胰臟癌、大腸直腸癌、前列腺癌、肉瘤腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肝癌、膽道膽囊癌、小腸癌，及肛門腫瘤。

在一些具體實施例中，此處所述的組成物和方法被用於治療血癌。血癌包括白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、骨髓增生異常症候群，以及骨髓增生性疾病。白血病包括急性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性非淋巴球性白血病(CLL)。淋巴瘤包括何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)(顆粒性和非顆粒性)，以及被套(mantle)細胞淋巴瘤(MCL)。骨髓瘤包括多發性骨髓瘤、髓外漿細胞瘤、孤立性骨髓瘤，以及無痛性骨髓瘤。骨髓增生異常症候群包括群體性貧血、群體性鐵粒幼細胞貧血、群體性泛血球缺乏症，以及寡原始細胞骨髓性白血病。骨髓增生性疾病包括真性紅血球增多症、原發性血小板增多症，以及原發性骨髓纖維化症。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於

治療上皮性癌症。通常，上皮性的癌症包括扁平細胞癌、腺癌，和移行上皮細胞癌。明確而言，腫瘤前或癌前期具有上皮性的癌症包括日光性角化症；砷角化症；著色性乾皮病；波文氏病(Bowen's disease)；黏膜白斑病；例如口、舌、咽和喉黏膜的組織轉化、增生不良和乳突瘤；支氣管黏膜的癌前期變化例如組織轉化和增生不良(最常發生在重度吸煙者及接觸石棉及/或鈾的工人)；子宮頸的增生不良和白斑病；外陰營養不良；膀胱癌前期變化例如組織轉化和增生不良；膀胱的乳突瘤以及腸道的瘜肉。半急性或急性上皮性癌症/腫瘤的非限制實例為乳癌；皮膚癌(例如，基底細胞癌)；膀胱癌(例如，表層膀胱腫瘤)；直腸癌；胃腸(GI)癌；前列腺癌；子宮癌；子宮頸癌；卵巢癌；食道癌；胃癌；喉癌和肺癌。

上皮性癌更明確的實例包括腺癌、基底細胞癌、絨毛膜癌、囊腺癌、胚胎性癌、上皮細胞癌、肝細胞癌、肝癌、大細胞肺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀癌、乳突腺癌、皮脂腺癌、小細胞肺癌、扁平細胞癌，及汗腺癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療中樞神經系統的癌症。

中樞神經系統的癌症包括血管母細胞瘤、髓母細胞瘤、腦脊膜瘤，及神經母細胞瘤。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療生殖道腫瘤。婦科癌症包括子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、陰道癌、葡萄膜黑色素瘤，及外陰癌。

男性生殖道癌症包括前列腺癌、睾丸癌、精原細胞瘤，及陰莖癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療口腔癌。口腔癌包括口腔和口咽的癌症。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療皮膚癌。皮膚癌包括基底細胞癌、扁平細胞癌、卡波西氏肉瘤、牟氏細胞(merkel cell)癌、日光性角化症、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤，及其他非上皮細胞癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療生殖泌尿道癌。生殖泌尿道癌包括膀胱癌、腎細胞癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、睾丸癌、陰莖癌、腎盂癌，及尿道癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療內分泌癌。內分泌癌包括甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、神經母細胞瘤、嗜鉻性細胞瘤、松果體瘤，及副甲狀腺癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療腎癌。腎癌包括腎癌、腎細胞癌(RCC)、腎母細胞瘤(Wilm's tumor)、透明細胞癌、乳頭狀腎細胞癌，及腎盂腎癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療胸腔癌。胸腔癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、間皮細胞瘤、EGFR-抑制抗性NSCLC、食道癌、氣管癌、間皮細胞瘤，及其他呼吸器管腫瘤。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於

治療胃腸道癌。胃腸道癌包括胃腸基質腫瘤(GIST)、食道癌、胃癌、肝細胞癌(HCC)、膽囊癌、胰臟癌、大腸直腸癌、肛門癌、肛門直腸癌、肝癌、肝內膽道癌、肝外膽道癌、小腸癌，及其他膽道或消化器官癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療腦瘤。腦瘤的分類係根據癌來源的細胞類型。源自神經膠質細胞的腦瘤(神經膠質瘤或神經膠質母細胞瘤)包括星狀細胞瘤、再生不能星狀細胞瘤、多型性膠質母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、室管膜瘤(ependymoma)，及寡樹突膠質細胞瘤。源自Schwann細胞(神經鞘瘤)的腦瘤包括聽神經纖維瘤。源自神經膠質細胞外的腦瘤包括髓母細胞瘤、腦脊膜瘤、神經鞘瘤、顱咽管瘤、生殖細胞腫瘤、脊索瘤、顱咽管瘤，及松果體區腫瘤。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療肉瘤。肉瘤包括平滑肌瘤、血管肉瘤、軟骨肉瘤、內皮肉瘤、纖微肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、黏液肉瘤、神經纖維肉瘤、骨源性肉瘤、橫紋肌肉瘤、肝癌、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液纖維肉瘤、韌帶樣瘤、滑膜肉瘤、惡性周圍神經鞘膜瘤(MPNST)、胃腸基質腫瘤(GIST)，及尤文氏肉瘤(Ewing's tumors)。肉瘤可被分類為軟組織肉瘤、骨肉瘤和軟骨肉瘤。軟組織肉瘤包括纖維肉瘤、黏液纖維肉瘤、韌帶樣瘤(desmoid tumors)、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性周圍神經鞘膜瘤(MPNST)、胃腸基質腫瘤

(GIST)、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤，及尤文氏肉瘤。骨肉瘤包括尤文氏肉瘤。軟骨肉瘤包括中心性軟骨肉瘤、末稍性軟骨肉瘤、去分化軟骨肉瘤、透明細胞軟骨肉瘤、間質性軟骨肉瘤，及皮質旁軟骨瘤。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療胰臟癌。胰臟癌包括胰臟的腺癌，及囊腺癌。

在一些具體實施例中，此處所述組成物和方法被用於治療頭和頸部腫瘤。頭和頸部腫瘤包括喉癌、口咽癌、副甲狀腺癌、甲狀腺癌、口腔癌、鼻咽癌、鼻腔和副鼻竇癌、食道癌，及咽下癌。

可使用本發明化合物或組成物治療或預防之疾病或病症的其他特殊實例包括，但不侷限於移植性排斥(例如，腎、肝、心、肺、胰島細胞、胰臟、骨髓、角膜、小腸、皮膚同種異體移植或異種移植及其他移植物)；植體抗宿主疾病；骨關節炎；風濕性關節炎；多發性硬化症；糖尿病；糖尿病性視網膜病；炎症性腸病(例如，克隆氏症、潰瘍性結腸炎和其他腸道疾病)；腎病；惡病質；敗血性休克；狼瘡；重症肌無力症；牛皮癬；皮膚炎；濕疹；脂漏症；阿茲海默症；帕金森氏症；化療期間的幹細胞保護；用於自體或同種骨髓移植的體外篩選或體外洗滌；眼病；視網膜病(例如，黃斑部退化症、糖尿病性視網膜病和其他視網膜病)；角膜疾病；青光眼；感染(例如，細菌、病毒或真菌)；心臟病包括但不侷限於再狹窄症。

醫藥組成物及投藥

在一些具體實施例中，可藉由傳遞化合物至作用部位的任何方法投予本發明的化合物及組成物。這些方法包括口服；十二指腸內；腸道外注射(包括靜脈內、皮下、腹腔內、肌肉內、血管內或滴注)；局部；肺內；直腸投藥；藉由植體；藉由浸漬化合物的逢管支架，以及熟練工匠所習知的其他適當方法。例如，在其化具體實施例中，將此處所述化合物局部投予至需治療的區域。在一些其他具體實施例中，在手術過程中藉由例如但不侷限於局部使用例如乳霜、軟膏、注射、導管或由多孔、無孔或凝膠材料製成之植體包括薄膜如矽膠膜或纖維而可達到此目的。在一些具體實施例中，該投藥可直接注射於腫瘤或腫瘤或腫瘤前組織部位(或形成區)。熟習本項技術者習知可用於本發明化合物的配方及投藥技術，例如揭示於Goodman和Gilman，*治療的藥學基礎*，現行版，Pergamon；以及*雷明登製藥科學*(現行版)，Mack出版公司，賓州Easton市。

在一些具體實施例中，該配方適合用於包括口服；腸道外(包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、關節內、髓內、心內、鞘內、脊髓內、囊內、囊下、眼眶內、氣管內、皮下、關節內、蜘蛛膜下，和胸骨內)；腹腔內；經黏膜；經皮；直腸和局部(包括皮膚、頰、舌下、鼻內、眼內，和陰道內)的投藥，但其他具體實施例中最適合的途徑視例如受者的情況和疾病而定。在又其他具體實施例中，該配方可方便地被配製成單位劑型以及其可藉由藥學技術中任何習知的方法被製備。全部的方法包括混合本發明化合物或醫

藥上可接受鹽、酯、前體藥或其溶劑合物(活性成分)與構成一或多種輔助成分的載劑。通常，該配方的製備為均勻及充份地混合活性成分與液體載劑或細粉末固體載劑或二者然後，需要時，被製成配方所需形狀的產品。

在另一態樣中，本發明提供一種包含受體酪胺酸激酶調節劑的醫藥組成物及混合醫藥上可接受賦形劑。熟練工匠將瞭解該醫藥組成物包括上述酪胺酸激酶調節劑的醫藥上可接受鹽類。

在一些具體實施例中，於治療及/或診斷應用上，該化合物被配製成各種的投藥模式，包括全身性和局部或區域給藥。在進一步具體實施例中，其技術及配方通常可參考雷明登：*製藥科學和實務*(第20版)，Lippincott，Williams & Wilkins (2000)。

根據另一態樣，本發明提供的醫藥組成物包含此處所述配方的化合物以及醫藥上可接受載劑、佐劑或媒劑。所揭示組成物內的化合物含量可有效地抑制生物樣本或病人體內的蛋白激酶。

醫藥上可接受鹽類通常已為人所習知以及例如包括，但不侷限於醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依托鹽(estolate)、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙醯基胺苯亞砷酸鹽(glycolylarsanilate)、己基間苯二酸鹽、海巴胺(hydrabamine)、溴酸鹽、鹽酸鹽、羥

萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽(mandelate)、甲磺酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸(恩波酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、鹼性醋酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽，或茶氯酸鹽(teoclate)。其他醫藥上可接受鹽類可參考例如雷明登：*製藥科學和實務*(第20版)，Lippincott，Williams & Wilkins (2000)。在一些具體實施例中，醫藥上可接受鹽類包括例如醋酸鹽、苯甲酸鹽、溴酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、溴化氫鹽、氯化氫鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、磷酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽，或酒石酸鹽。

在一些具體實施例中，視被治療的特殊狀況此類藥物被配製成液態或固態劑型以及被全身性或局部投藥。在進一步具體實施例中，該藥物的傳遞為經由例如熟練工匠所習知的時釋或緩釋劑型。在進一步具體實施例中，用於配方和投藥的技術可參考雷明登：*製藥科學和實務*(第20版)，Lippincott，Williams & Wilkins (2000)。在其他具體實施例中，適當途徑包括口服、頰內、吸入噴霧、舌下、直腸、經皮、陰道內、經黏膜、鼻或腸道投藥；腸道外投藥包括肌肉內、皮下、髓內注射，以及鞘內、直接心室內、靜脈內、關節內、胸骨內、滑膜內、肝內、病灶內、顱內、腹腔內、鼻內或眼內注射，或其他傳遞模式。

在其他具體實施例中，該藥物用於注射時被配製和稀

釋於水溶液內，例如生理上相容緩衝液如漢克氏液、林格氏液或生理鹽水緩衝液。用於經黏膜投藥時，配方內使用適合載劑的滲透劑。此類滲透劑一般為熟練工匠所習知。

本發明的範圍包括使用此處揭示化合物與醫藥上可接受惰性載劑配製成適合全身性投藥的劑型。適當地選擇載劑及製造方法，在其他具體實施例中，本發明組成物較佳為被配製成可經由腸道外例如靜脈注射的溶液。在又其他具體實施例中，該化合物可輕易地利用技術中習知的醫藥上可接受載劑被配製成適合口服投藥的劑型。本發明化合物可利用此類載劑配製成錠劑、膠囊、液體、凝膠、糖漿、藥漿、懸浮液等而被治療病人所吞服。

在其他具體實施例中，用於鼻或吸入傳遞時，亦可藉由熟練工匠所習知方法配製本發明化合物包括例如，但不侷限於助溶劑、稀釋劑或分散劑如鹽水、防腐劑如苄醇、吸收助劑，及氟化碳。

適用於本發明的醫藥組成物包括含有效量本發明化合物之活性成分的組成物。有效量的測定已為熟練工匠所習知，其特別指此處揭示的方法。

除了活性成分之外，在其他具體實施例中，這些醫藥組成物含有醫藥上可接受載劑包含便於將活性化合物製成醫藥用途製劑的賦形劑和輔助劑。在一些具體實施例中，被配製成用於口服投藥的製劑為錠劑、糖衣錠、膠囊或溶液的劑型。

在其他具體實施例中，用於口服投藥的醫藥製劑係藉

由活性化合物混合固態賦形劑視需要研磨成混合物並將該混合物在加入適當助劑之後被加工成顆粒，需要時被製成錠劑或糖衣錠核心。適當賦形劑特別指填料例如糖包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬玲薯澱粉、凝膠、黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP：聚維酮)。需要時，在一些其他具體實施例中，可加入分解劑例如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽例如褐藻酸鈉。

糖衣錠具有適當的塗層。用於此目的時，可使用濃縮糖溶液，其在一些具體實施例中選擇性含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、羧乙烯聚合物(carbopol)凝膠、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦、塗料溶液，及適當有機溶劑或溶劑混合物。在進一步具體實施例中，將染料或色素加入不同活性化合物劑量組合的錠劑或糖衣錠內。

在又其他具體實施例中，用於口服的醫藥製劑包括凝膠製成的推合膠囊和凝膠製成的軟、密封膠囊，以及增塑劑例如甘油或山梨糖醇。在一些其他具體實施例中，推合膠囊含有活性成分及混合充填劑例如乳糖、黏合劑如澱粉，及/或潤滑劑如滑石粉或硬脂酸鎂以及視需要的穩定劑。在其他具體實施例中，軟膠囊內的活性成分係溶解或懸浮於適當液體如油脂、液體石蠟或液態聚乙二醇(PEG)。此外，可加入穩定劑。

在一些具體實施例中，醫藥製劑被配製成儲存製劑。

在其他具體實施例中，藉由植入(例如皮下或肌肉內)或肌肉內注射投予此類長效配方。因此，例如在進一步具體實施例中，以適當聚合或疏水性材料(例如相容性油內的乳劑)或離子交換樹脂，或微溶性溶液衍生物如微溶性鹽類配製該化合物。

在一些其他具體實施例中，用於頰或舌下投藥時，該組成物的劑型為利用習知方法配製成的錠劑、糖錠、軟錠劑，或凝膠。在進一步具體實施例中，此類組成物包含甜味劑例如蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍樹膠內的活性成分。

在又其他具體實施例中，醫藥製劑被配製成直腸用組成物例如栓劑或滯留灌腸劑例如含有習知栓劑基質如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

在一些其他具體實施例中，醫藥製劑藉由非全身性投藥被局部投予。此包括將本發明化合物塗抹至皮膚或頰間隙及將該化合物滴入耳、眼和鼻內，此時化合物將不進入血流內。對照之下，全身性投藥指經由口服、靜脈、腹腔和肌肉內的投藥。

適合局部投藥的醫藥製劑包括可穿透皮膚至炎症部位的液體或半液體製劑例如凝膠、搽劑、乳液、乳霜、軟膏或藥膏、懸乳液、粉末、溶液、噴霧劑、油劑和適合投予至眼、耳或鼻內的滴劑。或者，配方可包含貼片或敷料例如浸漬活性成分和視需要一或多種賦形劑或稀釋劑的繃帶或橡皮膏。局部配方內的活性成分用量可有極大的範圍。該用於局部投藥的活性成分含量為從約0.001%至約10%重

量/重量，例如從約1%至約2%重量比的配方。然而其含量可高至約10%重量/重量但在其他具體實施例中含有低於約5%重量/重量，在又其他具體實施例中從約0.1至約1%重量/重量的配方。

適合用於口腔內局部投藥的配方包括甜味料如蔗糖和阿拉伯膠或黃著樹膠內含活性成分的糖錠；惰性基質如凝膠和甘油或蔗糖和阿拉伯膠內含活性成分的軟錠劑；以及適當液態載劑內含活性成分的漱口水。

適合眼內局部投藥的配方亦包括滴眼液，其中該活性成分被溶解或懸浮於特別指用於活性成分之水溶劑的適當載劑內。

藉由吸入投藥的醫藥製劑習知為藉由壓力充填的吹入器、噴霧器或其他傳遞氣溶膠噴霧的習知方法。壓力充填包含適當推噴劑例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體。在壓力噴霧的實例中，藉由可定量傳遞的閥門決定其劑量單位。或者，藉由吸入或灌氣投藥時，醫藥製劑可為乾粉末組成物的劑型，例如混合化合物和適當粉末基質如乳糖或澱粉的粉末。該粉末組成物可為例如膠囊、匣盒、凝膠或泡殼內的單位劑型，其藉由吸入器或灌入器之助投予該粉末。

視被治療或預防的特定條件或疾病狀態可加入治療或預防該疾病的其他治療劑，在其他具體實施例中與本發明之抑制劑共同被投藥。

本發明非僅侷限於說明本發明單一態樣之舉例性具體

實施例的範圍內。事實上，熟練工匠可從上述說明中瞭解本發明的各種改良。此類改良仍屬於本發明的範圍內。此外，任何所揭示具體實施例的任一或多種特徵可結合任何其他具體實施例的任一或多種其他特徵而仍屬於本發明的範圍內。此專利申請書全部引述的參考文獻為熟習本領域技術者所習知的實例及因此不論先前是否已被述及均併入於此以供各種用途上的參考。

給藥

在一些具體實施例中，該劑型被連續或不連續地給藥，例如每循環或療程被投予一、二或多次，其在其他具體實施例中例如每7、14、21或28天被重複給藥。

在其他具體實施例中，本發明化合物經由例如靜脈、口服、皮下、肌肉、皮內或腸道外被連續或間斷地投予至一生物體。在其他具體實施例中，本發明經由局部被連續或間斷地投予至一生物體。局部傳遞系統的非限制性實例包括使用包括血管內藥物傳遞導管、線、醫療支架和腔內塗膜的血管內醫療裝置。

在其他具體實施例中，本發明化合物進一步結合靶向劑被連續或間斷地投予至一生物體以使化合物有標靶部位具有較高的濃度。在一些具體實施例中，本發明化合物被配製成速釋或緩釋劑型而可使該藥物或藥劑接觸標靶組織數小時至數週的時間。

在其他具體實施例中，利用習知方法及此處的資料可輕易地測定連續或間斷性投藥的最適方法和順序或投藥劑

量及療程。

在各種具體實施例中，本發明化合物被連續或間斷地給藥。

在一具體實施例中，該病人被每天一或二次連續治療28天。在另一具體實施例中，該化合物在14天治療及7天停藥的21天循環療程中被每天投藥一或二次。在各種具體實施例中，該治療可維持至12個月。在一些具體實施例中，該治療可維持至少兩個月、至少三個月、至少四個月、至少五個月、至少六個月、至少七個月、至少八個月、至少九個月，或至少11個月。

除了上述共同投予化合物與第二種化療劑、放射線療法或手術之劑型、循環和循環療程，上述劑型、循環和循環療程排列數目的實例和具體實施例之外，在一些具體實施例中根據病人、癌症類型及/或合格醫療人員決定的適當療程被投藥。

本發明化合物在大劑量範圍內具有療效。例如，治療成人的劑量為每天從約0.01至約10,000毫克，從約0.5至約1000毫克，從約1至約500毫克，以及在一些具體實施例中使用實例劑量為每天從約5至約100毫克。在一些具體實施例中，該化合物的投藥量為約20毫克/天至約5克/天，或約80毫克/天至約1克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥量為從約5至約500毫克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥量為為從約5至約250毫克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥量為為從約20至約200毫克/天。

在一些具體實施例中，該化合物的投藥量為為從約20至約150毫克/天。在各種具體實施例中，該化合物的投藥量為約20毫克/天、約30毫克/天、約40毫克/天、約50毫克/天、約60毫克/天、約70毫克/天、約80毫克/天、約90毫克/天、約100毫克/天、約110毫克/天、約120毫克/天、約130毫克/天、約140毫克/天、約150毫克/天、約160毫克/天、約170毫克/天、約180毫克/天、約190毫克/天，或約200毫克/天或更高。

在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約1毫克/公斤/天至約120毫克/公斤/天，例如約10至約100毫克/公斤/天，明確而言為約60毫克/公斤/天的劑量。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約2至約10毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為5毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為10毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為20毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為30毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為40毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為50毫克/公斤。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為60毫克/公斤。

在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約20毫克/天至約5克/天，或約80毫克/天至約1克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約5至約500毫克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約5至約250毫

克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約20至約200毫克/天。在一些具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約20至約150毫克/天。在各種具體實施例中，該化合物的投藥劑量為約20毫克/天、約30毫克/天、約40毫克/天、約50毫克/天、約60毫克/天、約70毫克/天、約80毫克/天、約90毫克/天、約100毫克/天、約110毫克/天、約120毫克/天、約130毫克/天、約140毫克/天、約150毫克/天、約160毫克/天、約170毫克/天、約180毫克/天、約190毫克/天，或約200毫克/天或更高。

或者，可根據毫克/平方米決定該劑量。

在各種具體實施例中，該化合物被每天投予一次、每天投予兩次、每天投予三次，或每天投予四次。在特定具體實施例中，該化合物被每天投予兩次。

正確的劑量視投藥途徑、被投予化合物的形式、被治療生物體、被治療生物體的體重，以及診治醫生的選擇和經驗而定。

組合療法

在另一態樣中，本發明提供用於治療或抑制生物體之細胞增生性疾病或酪胺酸激酶相關疾病的組合療法。在一具體實施例中，係關於治療或抑制生物體之細胞增生性疾病或RON受體酪胺酸激酶相關疾病的組合療法。在另一具體實施例中，係關於治療或抑制生物體之細胞增生性疾病或Abl酪胺酸激酶相關疾病的組合療法。在一具體實施例中，係關於治療或抑制生物體之細胞增生性疾病或MET受

體酪胺酸激酶相關疾病的組合療法。該組合療法包含連續或間斷地對該生物體進行有效量之本發明化合物的治療或預防以及一或多種其他抗細胞增生療法包括化療、放射線療法、基因療法和免疫療法。

在另一態樣中，本發明化合物結合化療法被連續或間斷地投藥。如此處所述化療指使用化學治療劑的治療法。在一些具體實施例中，此處的組合療法可結合各種的化學治療劑。化學治療劑主要包括，但不侷限於：鉑化合物(例如，順鉑、卡鉑、奧沙利鉑)；紫杉烷化合物(例如，太平洋紫杉醇、多西紫杉醇)；喜樹鹼化合物(伊立替康、托普替康)；長春花生物鹼(例如，長春新鹼、長春花鹼、長春瑞賓)；抗腫瘤核苷衍生物(例如，5-氟尿嘧啶、亞葉酸(leucovorin)、吉西他賓、卡培他賓)；烷化劑(例如，環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀、塞替派(thiotepa)；表鬼臼毒素/鬼臼毒素(例如，依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；芳香族酶抑制劑(例如，阿那曲唑、來曲唑、依西美坦)；抗雌激素化合物(例如，他莫昔芬、法洛德(fulvestrant))；抗葉酸(例如，培美曲唑二鈉)；去甲基化劑(例如，阿扎胞苷(azacitidine))；生物製劑(例如，吉妥珠單抗、西妥昔單抗、利妥昔單抗、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗、貝伐單抗)；抗生素/蒽環黴素(例如，伊達比星、放線菌素D、博萊黴素、柔紅比星、多柔比星、絲裂黴素C、放線黴素、洋紅黴素(carminomycin)、道諾黴素)；抗代謝劑(例如，氯法拉賓(clofarabine)、胺基蝶呤(aminopterin)、阿糖胞嘧啶、

甲胺蝶呤)；管蛋白結合劑(例如，康布司他汀(combretastatin)、秋水仙素、諾考達唑(nocodazole))；拓樸異構酶抑制劑(例如，喜樹鹼)；分化劑(例如，類視黃酸、維生素D和視黃酸)；視黃酸代謝阻斷劑(例如，同維甲酸)；激酶抑制劑(例如，週期蛋白激酶抑制劑(flavoperidol)、甲磺酸依馬替尼、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉菲尼、酯化西羅莫司(temsirolimus)、達沙替尼(dasatinib))；法尼基轉移酶抑製劑(例如，替吡法尼(tipifarnib))；組織蛋白去乙醯基酶抑制劑；泛素-蛋白酶體徑路抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib)、海鞘素(Yondelis))。

進一步有用的藥劑包括維拉帕米(verapamil)的鈣拮抗劑，其用於結合抗腫瘤劑以增加腫瘤細胞對抗化療劑的化學敏感性以及強化此類化合物於急性藥物敏感的效力。請看Simpson W.G.，鈣管道阻斷劑維拉帕米及癌症化療，*Cell Calcium*，12月1985，6(6)：449~67。此外，本發明化合物亦可結合即將上市的化療劑。

在進一步具體實施例中，組合療法的特定非限制性實例包括使用本發明化合物與下列分類的藥劑。其非僅侷限於所列舉的藥物而為其相關治療領域的舉例性實例。此外，在其他具體實施例中，組合治療法包括各種的投藥途徑以及包括口服、靜脈、眼內、皮下、皮膚及局部吸入。

在一些具體實施例中，治療劑包括化療劑但不侷限於抗癌劑、烷化劑、細胞毒素劑、抗代謝劑、荷爾蒙劑、植

物製劑，及生物製劑。

抗癌劑的實例包括例如選自有絲分裂抑制劑如長春花鹼；烷化劑如順鉑、卡鉑和環磷醯胺；抗代謝劑如5-氟尿嘧啶、阿糖胞嘧啶和羥基脲；或揭示於歐洲專利申請案239362中其一較佳的抗代謝劑例如*N*-(5-[*N*-(3,4-二羥-2-甲基-4-氧喹唑啉-6-基乙基)-N-甲胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；生長因子抑制劑；細胞週期素抑制劑；螯合劑例如阿黴素和博萊黴素；酵素例如干擾素；以及抗荷爾蒙劑例如抗雌激素劑如Nolvadex™(他莫昔芬)或例如抗雄激素劑如Casodex™(4'-氰基-3-(4-氟苯磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。此類聯合治療可同時、連續或分開投予個別的治療成分。

烷化劑為具有氫離子之取代烷基的多功能化合物。烷化劑的實例包括，但不侷限於雙氯乙胺(氮芥例如苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、氮芥氣、美法侖(mephalan)、尿嘧啶氮芥)；氮丙烷(例如，塞替派(thiotepa))；烷基磺酸鹽(例如，白消安(busulfan))；亞硝基脲(例如，卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲佐菌素)；未分類烷化劑(六甲基蜜胺、達卡巴嗪(dacarbazine)和丙卡巴肼(procarbazine))；鉑化合物(卡鉑和順鉑)。這些化合物可與磷酸鹽、胺基、羥基、硫氫基、羧基和咪唑基反應。在生理條件下，這些藥物被離子化及產生附著至易感核酸和蛋白的陽電荷離子而導致細胞週期停頓及/或細胞死亡。在一些具體實施例中，含有此處所述化合物及烷化劑的組合療法對治療癌症具有協同效應以及

可減少伴隨這些化療劑的副作用。

細胞毒素劑為可產生類似抗生素效應之經修飾天然產物的一群藥物。細胞毒素劑的實例包括，但不侷限於蒽環黴素(例如，多柔比星、柔紅比星、表柔比星、伊達比星和蒽二酮)；絲裂黴素C；博萊黴素；放線黴素；plicatiomycin。這些細胞毒素劑針對不同細胞成分干擾細胞的生長。例如，蒽環黴素一般認為可在DNA轉錄活性區干擾DNA拓樸異構酶II的作用，其將可切斷DNA鏈。博萊黴素一般認為可螯合鐵而形成活化複合物，其然後結合至鹼性DNA而導致斷鏈及細胞死亡。在一些具體實施例中，含有此處所述化合物及細胞毒素劑的組合療法對治療癌症具有協同效應以及可減少伴隨這些化療劑的副作用。

抗代謝劑為干擾癌細胞生理和增生所必需之代謝過程的一群藥物。活化增生性癌細胞需持續合成大量的核酸、蛋白質、脂肪及其他重要細胞成分。許多抗代謝劑可抑制嘌呤或嘧啶核苷的合成或抑制DNA複製酵素。一些抗代謝劑亦可干擾核糖核苷和RNA的合成及/或胺基酸的代謝以及蛋白質的合成。藉由干擾重要細胞成分的合成，抗代謝劑可延遲或阻止癌細胞的生長。抗代謝劑的實例包括，但不侷限於氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷(5-FUdR)、甲胺蝶呤、亞葉酸、羥基脲、硫鳥嘌呤(6-TG)、巰嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷、噴司他汀、磷酸氟達拉濱(fludarabine)、克拉屈濱(2-CDA)、門冬醯胺酶，及吉西他賓(gemcitabine)。在其他具體實施例中，含有此處所述化合物及抗代謝劑的組合療

法對治療癌症具有協同效應以及可減少伴隨這些化療劑的副作用。

荷爾蒙劑為調節標的器官生長及形成的一群藥物。大部分荷爾蒙劑為性類固醇和其衍生物及其類似物，例如雌激素、雄激素和黃體素。這些荷爾蒙劑可作為表現和轉錄重要基因之性類固醇向下調節受體的受體拮抗劑。此類荷爾蒙劑的實例為合成雌激素(例如，二乙基乙烯雌酚)；抗雌激素(例如，他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)；氟甲睾酮和雷洛昔芬(raloxifene))；抗雄雌素(比卡魯胺、尼魯米特(nilutamide)、氟卡胺(flutamide))；芳香族酶抑制劑(例如，胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)和四唑)；酮康唑(ketoconazole)；醋酸戈舍瑞林(goserelin)；亮丙瑞林(leuprolide)；醋酸甲地孕酮(megestrol)，及米非司酮(mifepristone)。在其他具體實施例中，含有此處所述化合物及荷爾蒙劑的組合療法對治療癌症具有協同效應以及可減少伴隨這些化療劑的副作用。

植物製劑為源自植物或根據該製劑之分子構造改良的一群藥物。植物製劑的實例包括，但不侷限於長春花生物鹼(例如，長春新鹼、長春花鹼、長春地辛(vindesine)、長春利定(vinzolidine)和長春瑞賓)；鬼臼毒素(例如，依託泊苷(VP-16)、替尼泊苷(MV-26))；紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇和多西紫杉醇)。這些植物製劑通常作為可結合管蛋白及抑制有絲分裂的抗有絲分製劑。鬼臼毒素例如依託泊苷被認為可藉由與拓樸異構酶II的相互作用干擾DNA合成而導

致DNA鏈的斷裂。在其他具體實施例中，含有此處所述化合物及植物製劑的組合療法對治療癌症具有協同效應以及可減少伴隨這些化療劑的副作用。

生物製劑為單獨或結合化療及/或放射線治療時可誘使癌症/腫瘤退化的一群生物分子。生物製劑的實例包括，但不侷限於免疫調節蛋白例如細胞活素、對抗腫瘤抗原的單株抗體、腫瘤抑制基因，及癌症疫苗。在另一具體實施例中，含有此處所述化合物及生物製劑的組合療法可加強病人對腫瘤性信號的免疫反應以及可減少伴隨這些化療劑的可能副作用。

本發明化合物用於腫瘤疾病和癌症的治療時，可與選自下列群組的藥物共同投藥：芳香族抑制劑；抗雌激素劑；抗雄激素劑；皮質類固醇；戈那瑞林(gonadorelin)激動劑；拓樸異構酶1和2抑制劑；微管蛋白活性劑；烷化劑；亞硝基脲；抗腫瘤劑；抗代謝劑；含鉑化合物；脂肪或蛋白激酶靶向劑；ImiDs；蛋白或脂肪磷酸酶靶向劑；抗血管生成劑；Akt抑制劑；IGF-I抑制劑；FGF3調節劑；mTOR抑制劑；smac類似物；HDAC抑制劑；可誘發細胞分化的物質；緩激素1受體拮抗劑；血管收縮素II拮抗劑；環氧化酶抑制劑；肝素酶抑制劑；淋巴激活素抑制劑；細胞活素抑制劑；IKK抑制劑；P38MAPK抑制劑；HSP90抑制劑；多激酶抑制劑；雙磷酸鹽；雷帕黴素衍生物；抗細胞凋亡徑路抑制劑；細胞凋亡徑路激動劑；PPAR激動劑；Ras異構物抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；

胺胜肽酶抑制劑；達卡巴嗪(dacarbazine)；放線黴素C_2、C_3、D和F_1；環磷醯胺；美法侖；雌莫司汀(estramustin)；美登醇(maytansinol)；利福黴素(rifamycin)；鏈伐立星(streptovarcin)；多柔比星；柔紅比星；表柔比星；伊達比星；地托比星(detorubicin)；洋紅黴素；伊達比星；表柔比星；依索比星(esorubicin)；米托恩醌；博萊黴素A、A_2和B；喜樹鹼；伊立替康(Irinotecan®)；托普替康(Topotecan®)；9-胺基喜樹鹼；10,11-亞甲基二氧喜樹鹼；9-硝基喜樹鹼；硼替佐米；替莫唑胺(temozolomide)；TAS103；NPI0052；康布司他汀；康布司他汀A-2；康布司他汀A-4；刺孢黴素；新制癌菌素；埃坡黴素(epothilone) A、B、C和半合成變異株；曲妥珠單抗(Herceptin®)；利妥昔單抗(Rituxan®)；CD40抗體；門冬醯胺酶；白介素；干擾素；亮丙瑞林；及培門冬酶；5-氟尿嘧啶；氟去氧尿苷；呋喃氟脲嘧啶(ptorafur)；5'-去氧氟尿苷；UFT；MITC；S-1卡培他賓(capecitabine)；二乙基乙烯雌酚；他莫昔芬；托瑞米芬；雷替曲塞(tomudex)；諾拉曲塞(thymitaq)；氟卡胺(flutamide)；氟甲睾酮；比卡魯胺(bicalutamide)；非那雄胺(finasteride)；雌二醇；曲沃昔芬(trioxifene)；地塞米松(dexamethasone)；醋酸亮丙瑞林；雌莫司汀；屈洛昔芬(droloxifene)；甲羥孕酮；醋酸美倫孕酮；胺魯米特；睾內脂酮；睾固酮；乙烯雌酚；羥孕酮；絲裂黴素A、B和C；泊非羅黴素(porfiromycin)；順鉑；卡鉑；奧沙利鉑；四氯環己鉑；鉑-DACH；奧馬鉑(ormaplatin)；沙利度胺(thalidomide)；來那度胺

(lenalidomide)；CI-973；端粒司他汀(telomestatin)；CHIR258；Rad001；SAHA；tubacin；17-AAG；索拉菲尼(sorafenib)；JM-216；鬼臼毒素；表鬼臼毒素；依託泊苷；替尼泊苷(teniposide)；埃羅替尼(Tarceva®)；艾瑞莎(Iressa®)；伊馬替尼(Imatinib®)；米替福新(Miltefosine®)；哌立福新(Perifosine®)；胺基蝶呤；甲胺蝶呤；甲基葉酸(methopterin)；雙氯甲胺蝶呤；6-巰嘌呤；硫鳥嘌呤；硫唑嘌呤(azathioprine)；異嘌呤醇；克拉屈濱(cladribine)；氟達拉賓；噴司他汀；2-氯腺嘌呤；脫氧胞苷；阿糖胞嘧啶；阿糖胞苷；阿扎胞苷；5-氮雜胞嘧啶；吉西他賓；5-氮雜胞嘧啶阿拉伯糖苷；長春新鹼；長春花鹼；長春瑞賓；長春羅新(leurosine)；長春羅定(leurosidine)和長春地辛；太平洋紫杉醇；紫杉菇(taxotere)和多西紫杉醇(docetaxel)。

細胞活素具有完全的免疫調節活性。一些細胞活素例如白介素-2(IL-2、阿地白介素)和干擾素證實具有抗腫瘤活性以及已核准被用於治療轉移性腎細胞癌和轉移性惡性黑色素瘤的病人。IL-2係一種針對T-細胞介導免疫反應的T-細胞生長因子。IL-2對一些病人的選擇性抗腫瘤效應被分類為自體及非自體的細胞介導免疫反應的結果。在一些具體實施例中，用於協同本發明化合物的白介素之實例包括但不侷限於白介素2(IL-2)，以及白介素4(IL-4)、白介素12(IL-12)。

白介素包括超過23種重疊活性的相關亞群，全部的IFN亞群均屬於本發明的範圍。IFN已證明可對抗許多的實質和

血液性急性腫瘤，其對後者特別敏感。

在進一步具體實施例中，用於協同酪胺酸激酶調節劑的其他細胞活素包括對造血和免疫功能能展現完全效應的細胞活素。此類細胞活性的實例包括，但不侷限於紅血球生成素、顆粒球-CSF(filgrastin)和顆粒球、巨噬細胞-CSF (sargramostim)。在進一步具體實施例中，這些細胞活素被用於協同本發明化合物以減少化療導致的骨髓毒性。

在又其他具體實施例中，除了細胞活素之外的其他免疫調節劑被用於協同此處所述酪胺酸激酶調節劑以抑制細胞異常生長。此類免疫調節劑的實例包括，但不侷限於卡介苗(baccilus Calmette-Guerin)、左旋咪唑和奧曲肽、擬似天然體抑素激素之效應的長效左旋咪唑。

對抗腫瘤抗原的單株抗體可誘發對抗較佳為腫瘤特異性抗原之表現腫瘤的抗原。例如，單株抗體HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)可對抗過度表現於一些包括轉移性乳癌之乳房腫瘤內的人類表皮生長因子受體2(HER2)。HER2蛋白的過度表現在臨床上將伴隨疾病的惡化及預後不良。表現HER2蛋白的轉移性乳癌病人使用HERCEPTIN®作為單藥療法的治療劑。在一些具體實施例中，含有本發明化合物及HERCEPTIN®的組合療法對特別指轉移性癌的腫瘤具有協同效應。

對抗腫瘤抗原之單株抗體的另一實例為RITUXAN® (利妥昔單抗)，其可對抗淋巴瘤的CD20及選擇性地貧化正常和惡性$CD20^+$前-B和成熟B細胞。RITUXAN®以單劑被用

於治療患有復發性或頑固性低度或濾泡性$CD20^+$、B細胞非何杰金氏淋巴瘤。在另一具體實施例中為一種含有本發明化合物及RITUXAN®的組合療法，其不僅對淋巴瘤亦對其他形式或類型的急性腫瘤具有治療協同效應。

腫瘤抑制基因為可抑制細胞生長及分裂週期的基因，因此可預防腫瘤的形成。腫瘤抑制基因的突變可導致細胞忽略一或多種抑制信號網絡的成分而克服該細胞週期檢查點及導致細胞生長性癌症的較高控制速率。腫瘤抑制基因的實例包括，但不侷限於DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1和BRCA2。

DPC-4與胰臟癌有關並且參與抑制細胞分裂的細胞質徑路。NF-1為編碼抑制Ras的蛋白質，其為一種胞質抑制蛋白。NF-1與神經系統的神經纖維瘤和嗜鉻性細胞瘤以及骨髓性白血病有關。NF-2編碼與神經系統之腦膜瘤、神經鞘瘤和管室膜瘤有關的核蛋白。RB編碼主要抑制細胞週期之核蛋白的pRB蛋白。RB與視網膜胚細胞瘤以及骨、膀胱、小細胞肺和乳房癌有關。p53編碼調節細胞分裂和誘發細胞凋亡的p53蛋白。許多癌症均可發現p53的突變及/或不活動。WT1與腎的威耳姆氏瘤(Wilms tumor)有關。BRCA1與乳房和卵巢癌有關，以及BRCA2與乳癌有關。該腫瘤抑制基因可被轉移入腫瘤細胞內而產生腫瘤抑制功能。在另一具體實施例中為一種含有本發明化合物及腫瘤抑制劑的組合療法，其對罹患各種型式癌症的病人具有治療協同效應。

癌症疫苗為能誘發身體對腫瘤之特異性免疫反應的一

群藥物。大部分研究和發展及臨床試驗中的癌症疫苗均為腫瘤相關抗原(TAAs)。TAA構造為出現於腫瘤細胞上(即，蛋白、酵素或碳水化合物)以及其不存在或消失於正常細胞。TAA由於對腫瘤細胞而言極為獨特，因此易於被免疫系統所辨認及導致其破壞。TAAs的實例包括但不侷限於神經節苷脂(GM2)；前列腺特異性抗原(PSA)；甲胎蛋白(AFP)；癌胚抗原(CEA)(由大腸癌及其他腺癌例如乳房、肺、胃和胰臟癌所產生)；黑色素瘤相關抗原(MART-1、gp100、MAGE1、3酪胺酸酶)；乳頭瘤病毒E6和E7片段；自體腫瘤和同種腫瘤細胞的全細胞或蛋白質/溶解產物。

在一些具體實施例中，組合物內使用附加成分以增強對TAAs的免度反應。佐劑的實例包括但不侷限於卡介苗(BCG)、內毒素脂多糖體、鑰孔蟲戚血藍蛋白(GKLH)、白介素-2(IL-2)、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)以及環磷醯胺(cytoxan)，一種低劑量時可減少腫腫誘發抑制作用的化療劑。

在另一態樣中，本發明化合物結合放射線療法被連續或間斷地投藥。此處"放射線療法"指照射需放射線治療之生物體的療法。此類療法已為熟練工匠所習知。在其他具體實施例中，放射線治療的適當療程類似已被應用於臨床治療者，其中該放射線治療係單獨進行或結合其他化療劑。

在另一態樣中，本發明化合物結合基因療法被連續或間斷地投藥。此處"基因療法"指針對與腫瘤形成有關之特定基因的治療。可能的基因療法包括重建缺失的癌症抑制

基因，以反義DNA細胞轉導或轉染編碼生長因子及其受體的對應基因；RNA化法例如核酶(ribozymes)、RNA引誘物、反義信息RNAs及小型干擾性核糖核酸(siRNA)分子以及所謂的“自殺基因”。

在其他態樣中，結合免疫療法的本發明化合物被連續或間斷地投藥。此處“免疫療法”指針對與腫瘤形成有關之特定蛋白經由特異性抗體的治療。例如，對抗血管內皮細胞生長因子的單株抗體可用於治療癌症。

在其他具體實施例中，當使用除了本發明化合物之外的第二種藥物時，該兩種藥物被同時(例如，於分開或單一組成物內)依順序於約相同時間或於分開給藥程序中連續或間斷地投藥。在進一步具體實施例中，該兩種化合物在可確保其效益或協同效應的期間和劑量下被連續或間斷地投藥。將瞭解在一些具體實施例中，投藥方法和順序及組合物各自成分的劑量和療程將視配合本發明化合物被投藥的特定化療劑、其投藥途徑、被治療腫瘤及被治療特定生物體而定。

在某些具體實施例中，此處所述酪胺酸激酶調節化合物可被單獨使用或併用其他化合物。在一具體實施例中，利用二或多種酪胺酸激酶調節化合物投予至需其的生物體。

在又另一具體實施例中，一或多種酪胺酸激酶調節化合物被與一或多種治療劑共同投藥以治療或預防各種的疾病包括，例如癌症、糖尿病、神經退化性疾病、心血管疾

病、凝血、發炎、潮紅、肥胖、老化、緊迫等。在各種具體實施例中，含有酪胺酸激酶調節化合物的組合療法指：(1)含有一或多種酪胺酸激酶調節化合物結合一或多種治療劑(例如，一或多種此處所述的治療劑)的醫藥組成物；以及(2)共同投予一或多種酪胺酸激酶調節化合物與一或多種治療劑，其中該酪胺酸激酶調節化合物及治療劑未被配製成相同組成物(但在一些具體實施例中，被置於相同套組或包裝內，例如泡殼包裝或其他多腔室包裝；相連之分開密封容器(例如，鋁箔袋)而在進一步具體實施例中被病人分開使用；或於分開容器內分別放置酪胺酸激酶調節化合物及其他治療劑)。在進一步具體實施例中，當使用分開配方時，該酪胺酸激酶調節化合物在相同、間斷、交錯、先於、接續著，或結合另一治療劑被投藥。

在某些具體實施例中，此處所述化合物及其醫藥上可接受鹽類、前體藥、溶劑合物、多晶形體、互變異構物或異構物係結合另一種癌症療法或療程進行共同治療。在其他具體實施例中，這些附加療法為例如外科手術及此處所述方法及結合任何或全部的這些方法。在進一步具體實施例中，組合療法可為連續或同時以及該組合療法可為前導性治療或輔助治療。

在一些具體實施例中，此處所述化合物被與附加治療劑共同投藥。在這些具體實施例中，此處所述化合物固定混合該附加治療劑或非固定混合該附加治療劑。

舉例而言，若接受本發明化合物的患者發現高血壓的

副作用時，則在一些具體實施例中，本發明化合物較佳為配合適當的抗高血壓劑共同投藥。或舉例而言，可藉由投予另一種治療劑以加強本發明化合物的治療效力而可加強病人整體的治療效益。或舉例而言，在其他具體實施例中，本發明化合物可與亦具有治療效果的另一種治療劑(其亦包括治療法)共同投藥而增加病人的治療效果。任何情況下，在一些具體實施例中，不論何種被治療的疾病、病症或症狀均可單純地加入該二種治療劑以提高整體的治療效益，或在進一步具體實施例中，該病人可感受到協同的治療效益。

在一些具體實施例中，該化療劑的適當劑量通常類似或低於用於臨床治療的劑量，其中該化療劑單獨或結合其他化療劑被投藥。

舉例而言，鉑化合物的較佳投藥劑量為每平方米約1至約500毫克(毫克/平方米)的體表面積，例如約50至約400毫克/平方米；明確而言順鉑每次療程的劑量為約75毫克/平方米以及卡鉑為約300毫克/平方米。順鉑無法經由口服被吸收而因此必需經由靜脈、皮下、腫瘤內或腹腔內的注射。

舉例而言，紫杉烷化合物每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約50至約400毫克(毫克/平方米)，例如約75至約250毫克/平方米；明確而言太平洋紫杉醇每次療程的劑量為約175至約250毫克/平方米及多西紫杉醇為約75至約150毫克/平方米。

舉例而言，喜樹鹼化合物每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約0.1至約400毫克(毫克/平方米)，例如約1至約300毫克毫克/平方米；明確而言伊立替康每次療程的劑量為約100至約350毫克/平方米及托普替康為約1至約2毫克/平方米。

舉例而言，在一些具體實施例中，長春花生物鹼每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約2至約30毫克(毫克/平方米)；明確而言長春花鹼每次療程的劑量為約3至約12毫克/平方米，長春新鹼的劑量為約1至約2毫克/平方米，以及長春瑞賓的劑量為約10至約30毫克/平方米。

舉例而言，在進一步具體實施例中，抗腫瘤核苷衍生物每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約200至約2500毫克(毫克/平方米)，例如約700至約1500毫克/平方米。5-氟尿嘧啶(5-FU)通常經由靜脈投予從約200至約500毫克/平方米的劑量(在一些具體實施例中從約3至約15毫克/公斤/天)。吉西他賓每次療程的較佳連續或間斷投藥劑量為約800至約1200毫克/平方米及卡培他賓的較佳連續或間斷投藥劑量為約1000至約2500毫克/平方米。

舉例而言，在其他具體實施例中，烷化劑每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約100至約500毫克(毫克/平方米)，例如約120至約200毫克/平方米；在其他具體實施例中，環磷醯胺每次療程的劑量為約100至約500毫克/平方米，苯丁酸氮芥的劑量為約0.1至約0.2毫克/公斤體動，卡莫司汀的劑量為約150至約200毫克/平方米，以及洛

莫司汀的劑量為約100至約150毫克/平方米。

舉例而言，在又其他具體實施例中，鬼臼毒素衍生物每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約30至約300毫克(毫克/平方米)，例如約50至約250毫克/平方米；明確而言依託泊苷每次療程的劑量為約35至約100毫克/平方米以及替尼泊苷的劑量為約50至約250毫克/平方米。

舉例而言，在其他具體實施例中，蒽環黴素每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約10至約75毫克(毫克/平方米)，例如約15至約60毫克/平方米；明確而言多柔比星每次療程的劑量為約40至約75毫克/平方米，柔紅比星的劑量為約25至約45毫克/平方米，以及伊達比星的劑量為約10至約15毫克/平方米。

舉例而言，在進一步具體實施例中，抗雌激素化合物視特定藥物及被治療疾病其較佳連續或間斷投藥劑量為每天約1至約100毫克。他莫昔芬的較佳口服投藥劑量為每天兩次投予約5至約50毫克、約10至約20毫克直至達到可維持治療效益的足夠時間。托瑞米芬的較佳口服投藥劑量為每天一次投予約60毫克直至達到可維持治療效益的足夠時間。阿那曲唑的較佳連續或間斷口服投藥劑量為每天一次投予約1毫克。屈洛昔芬的較佳連續或間斷口服投藥劑量為每天一次投予約20~100毫克。雷洛昔芬的較佳連續或間斷口服投藥劑量為每天一次投予約60毫克。依西美坦(exemestane)的較佳連續或間斷口服投藥劑量為每天一次投予約25毫克。

舉例而言，在進一步具體實施例中，生物製劑每平方米體表面積的較佳連續或間斷投藥劑量為約1至約5毫克(毫克/平方米)，或依照技術中所習知投予不同劑量。例如，曲妥珠單抗每次療程的較佳投藥劑量為約1至約5毫克/平方米，在其他具體實施例中，從約2至約4毫克/平方米。

在其他具體實施例中，當化合物配合例如放射線療法的附加治療被投藥時，該放射線療法在投予至少一循環化合物之後進行1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天的照射。在一些具體實施例中，該放射線療法在投予至少一循環化合物之前進行1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天的照射。在附加具體實施例中，該放射線療法的化合物在上述任何循環中於任何時間被投藥。在其他具體實施例中，與放射線治療共同投予化合物循環的附加時程進一步決定於適當的測試、臨床試驗，或在一些具體實施例中決定於合格的醫療專業人員。

當一化合物與附加治療如外科手術共同被投藥時，該化合物在手術前被投藥1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天。在附加具體實施例中，至少一循環的化合物在手術後被投藥1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天。在又進一步具體實施例中，預期手術或手術發生後投予化合物循環的附加變化進一步決定於適當的測試及/或臨床試驗，或在一些具體實施例中決定於合格的醫療專業人員。

其他治療方法包括但不侷限於投予其他的治療劑、放射線治療或二者。當此處所述化合物被與其他治療劑共同

投藥時，該化合物不需與其他治療劑的相同醫藥組成物被投藥，以及由於可能具有不同的物理和化學性質因此可利用不同的投藥途徑。例如，在一些具體實施例中，利用口服投予該化合物/組成物以產生和維持良好血中濃度，同時以靜脈內投予其他治療劑。投藥模式的決定及儘可能在相同醫藥組成物內的投藥建議為習知本發明技術之熟練臨床醫生的知識範圍內。在一些具體實施例中，根據建立的計畫，然後根據觀察的效應、劑量、投藥模式及投藥時間進行初步的投藥；在其他具體實施例中，可被熟練的臨床醫生所改良。視看診醫生的診斷和其對病人症狀的判斷以及適當治療方案選擇適當的化合物(以及適當時其他治療劑及/或放射線療法)。

在其他具體實施例中，此處所述化合物及組成物(以及適當時治療劑及/或放射線療法)視疾病的性質、病人的狀況和實際選擇的化療劑及/或配合該化合物/組成物的放射線療法(即，在單一治療方案內)可被共同(例如，同時地、基本上同時地或在相同治療方案內)或連續地被投藥。

在組合應用及使用中，該化合物/組成物和化療劑及/或放射線治療不需同時或基本上同時被投予，及投予化合物/組成物的初步順序，以及在其他具體實施例中，該化療劑及/或放射線並不重要。因此，在一些具體實施例中，本發明化合物/組成物最先被投藥接著投予該化療劑及/或放射線；或先投予該化療劑及/或放射線接著投予本發明化合物/組成物。在進一步具體實施例中，在單一治療方案中重

複此交替投藥。依此處所述方法，治療方案過程中各治療劑的投藥順序及投藥的重複次數將根據熟練醫生評估被治療疾病和病人條件之後所做的判斷而定。例如，在一些具體實施例中，當該化療劑及/或放射線為一種細胞毒性劑時先被投予，然後投予本發明化合物/組成物繼續治療接著，當具有治療效果時繼續使用化療劑及/或放射線直至治療方案完成為止。因此，在其他具體實施例中及根據經驗和知識，執行醫師根據個別病人的需要在治療進行中可改變投予化合物/組成物的各治療方案。主治醫師判斷該投藥劑量的有效性將根據病人的一般福祉及更明確的症狀例如疾病症狀的緩解、腫瘤生長的抑制、實際腫瘤的萎縮程度，或轉移的抑制效果。藉由標準方法測定腫瘤的大小例如放射線法如CAT或MRI掃描，並且進行連續的測定以判斷是否已阻止腫瘤的生長或甚至已被逆轉。在進一步具體實施例中，利用疾病相關症狀例如疼痛的緩解及整體狀況的改善程度判斷該治療的有效性。

在一些具體實施例中，投予一或多種化療劑之前先投予本發明的組成物。此具體實施例的非限制性實例中，在投予本發明組成物之後的數小時(例如，1、5、10等)或數天(例如，1、2、3等)投予化療劑。在一些具體實施例中，該後續投藥係緊接著(例如，一小時內)投予本發明化合物之後。

止吐劑係有效用於治療噁心和嘔吐(vomiting)的一群藥物。癌症治療經常導致迫切性的嘔吐及/或噁心感。許多

止吐劑係針對傳遞嘔吐感之信號的5-HT_3血清素受體。5-HT_3拮抗劑包括但不侷限於多拉司瓊(dolasetron；Anzemet®)、格拉司瓊(granisetron；Kytril®)、恩丹司瓊(ondansetron；Zofran®)、帕羅司瓊(palonosetron)和托烷司瓊(tropisetron)。其他止吐劑包括但不侷限於多巴胺受體拮抗劑如氯丙嗪(chlorpromazine)、多潘立酮(domperidone)、氟哌利多(droperidol)、氟哌啶醇(haloperidol)、美托拉麥(metoclopramide)、異丙嗪(promethazine)，及丙氯陪拉辛(prochlorperazine)；抗組織胺例如環嗪(cyclizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、氯苯甲嗪(meclizine)、異丙嗪，及羥嗪(hydroxyzine)；勞拉西泮(lorazepam)、東莨菪鹼(scopolamine)、地塞米松(dexametha-sone)、癒吐寧(emetrol®)、丙泊酚(propofol)，及曲美苄胺(trimethobenzamide)。上述組合療法中投予這些止吐劑將可控制可能產生的噁心和嘔吐。

免疫修復劑為對抗許多癌症治療劑之免疫抑制效應的一群藥物。癌症治療劑通常會造成實質上減少白血球(leukocytes)產生的骨髓抑制作用。此減少將使病人導致較高感染的危險性。白血球缺乏症係主要為白血球之嗜中性白血球濃度嚴重受到抑制的一種疾病。免疫修復劑為藉由刺激骨髓產生嗜中性白血球之激素、顆粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)的合成類似物。這些包括但不侷限於非格斯亭(Neupogen®)、PEG-非格司亭(Neulasta®)，以及來格司亭(lenograstim)。上述組合療法中投予這些免疫修復劑將可減

輕組合療法導致的可能骨髓抑制效應。

抗生素為具有抗菌、抗真菌和抗寄生蟲性質的一群藥物。抗生素藉由各種機制如抑制細胞壁產生、避免DNA複製或阻止細胞增生而抑制感染微生物的生長或導致死亡。由於癌症治療所導致骨髓抑制的副作用將造成可能的致死性感染。這些感染可能導致發燒、廣泛發炎和器官功能障礙造成的敗血症。可控制和防止感染及敗血症的抗生素包括，但不侷限於阿米卡星(amikacin)、健大黴素、卡那黴素、新黴素、奈替米星(netilmicin)、鏈黴素、妥布黴素(tobramycin)、氯碳頭孢(loracarbef)、厄他培南(ertapenem)、西司他汀(cilastatin)、美羅培南(meropenem)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢芽菌素(cephalexin)、頭孢克羅(cefaclor)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢西汀(cefoxitin)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托崙(cefditoren)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢布坦(ceftibuten)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢吡肟(cefepime)、替考拉寧(teicoplanin)、萬古黴素、阿齊黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、地紅黴素(dirithromycin)、紅黴素、羅紅黴素(roxithromycin)、醋竹桃黴素(troleandomycin)、胺曲南(aztreonam)、阿莫西林、安比西林、阿洛西林(azlocillin)、羧苄青黴素、氯唑西林(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、氟氯西林

(flucloxacillin)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林(nafcillin)、青黴素、哌拉西林(piperacillin)、替卡西林(ticarcillin)、枯草菌素、粘桿菌素(colistin)、多粘菌素B、環丙沙星(ciprofloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、左氟沙星、洛美沙星(lomefloxacin)、莫昔沙星(moxifloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、苯唑拉胺(benzolamide)、布美他尼(bumetanide)、氯噻酮(chlorthalidone)、氯帕胺(clopamide)、雙氯磺醯胺、依索唑胺(ethoxzolamide)、吲哚帕胺(indapamide)、磺胺米隆(mafenide)、美福塞得(mefruside)、美托拉宗(metolazone)、羧苯磺胺(probenecid)、胺苯磺胺、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺匹林(sulfasalazine)、舒馬曲坦(sumatriptan)、希帕胺(xipamide)、去甲環素(demeclocycline)、多西環素、米諾環素(minocycline)、氧四環素、四環素、氯黴素、克林黴素(clindamycin)、乙胺丁醇(ethambutol)、弗斯黴素(fosfomycin)、夫西地酸(fusidic acid)、富來頓(furazolidone)、異煙肼(isoniazid)、利奈唑烷(linezolid)、甲硝唑(metronidazole)、莫匹羅星(mupirocin)、硝呋妥因(nitrofurantoin)、平板黴素(platensimycin)、異煙醯胺(pyrazinamide)、達福普丁(dalfopristin)、立凡黴素(rifampin)、壯觀黴素，及泰利黴素(telithromycin)。上述組合療法中投予這些抗生素將可控制可能的感染及導因於組合治療的敗血症副作用。

可直接使用貧血治療劑治療低紅血球及血小板的產

量。除了骨髓抑制之外，許多症症治療亦會導致貧血、紅血球和相關因子之濃度和製造的缺乏症。貧血治療劑為糖蛋白、紅血球生成素及刺激紅血球生成功能之形成紅血球的重組類似物。貧血治療劑包括，但不侷限於重組紅血球生成素(EPOGEN®、Dynopro®)以及促紅血球生成素(Aranesp®)。上述組合療法中投予這些貧血治療劑將可控制導因於組合治療之可能貧血的副作用。

在一些具體實施例中，利用選自下列群組的化合物治療導因於此處所述組合療法所造成疼痛和發炎的副作用：皮質類固醇、非類固醇抗炎劑、肌肉鬆弛劑及與其他藥物的組合、麻醉劑及與其他藥物的組合、祛痰劑及與其他藥物的組合、抗憂鬱劑、鎮痙劑及其組合；抗高血壓劑、類鴉片、局部大麻鹼，及其他藥物例如辣椒素(capsaicin)。

在一些具體實施例中，本發明化合物與選自下列群組的藥物共同投藥以治療疼痛和發炎的副作用：貝他米松二丙酸酯(手術和非手術)、貝他米松戊酸酯、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、去氫可體松、甲基脫氫可體松、雙氟拉松二醋酸酯、鹵貝他索丙酸酯(halobetasol)、安西奈德(amcinonide)、地塞米松、dexosimetasone、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、哈西奈德(halcinonide)、新戊酸氯可托龍(clocortolone)、dexo-simetasone、氟氫縮松(flurandrenolide)、水楊酸酯、依布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、伊托多雷(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)、甲氯芬那酸鈉

(meclofenamate sodium)、普拿疼(naproxen)、比羅昔康(piroxicam)、塞來昔布(celecoxib)、環苯扎林(cyclobenzaprine)、巴氯芬(baclofen)、環苯扎林/利都卡因、巴氯芬/環苯扎林、環苯扎林/利都卡因/酮洛芬、利都卡因、利都卡因/脫氧-D-葡萄糖、丙胺卡因(prilocaine)、EMLA軟膏(局部麻醉劑的共晶混合物(2.5%利都卡因和2.5%丙胺卡因)、諾比舒咳(guaife-nisen)、諾比舒咳/酮洛芬/環苯扎林、阿米替林(amitriptyl-ine)、多塞平(doxepin)、地昔帕明(desipramine)、伊米帕明(imipramine)、阿莫沙平(moxapine)、氯米帕明(clomipra- mine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、度洛西汀(duloxetine)、米氮平(mirtazepine)、尼索西汀(nisoxetin)、馬普替林(maprotiline)、瑞波西汀(reboxetine)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、卡馬西平(carbamazepine)、非爾胺酯(felbamate)、拉莫提金(lamotri-gine)、托酯(topiramate)、替加濱(tiagabine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、卡馬西平(carbazepine)、唑尼沙胺(zonis-amide)、美西律(mexiletine)、加巴噴丁/可樂定(gabapentin/clonidine)、加巴噴丁/卡馬西平、卡馬西平/環苯扎林；抗高血壓劑包括可樂定、可待因、洛哌丁胺(loperamide)、曲馬多(tramadol)、嗎啡、芬太尼(fentanyl)、羥可酮(oxycod- one)、氫可酮(hydrocodone)、左旋嗎啡喃(levorphanol)、美妥芬諾(butorphanol)、薄荷醇、冬清油、樟腦、桉樹油、松節油；CB1/CB2配體、乙醯苯酚、英利

昔單抗、一氧化氮合成抑制劑，特別指可誘導一氧化氮合成酶的抑制劑；以及其他藥物例如辣椒素。上述組合療法中投予這些疼痛和發炎止痛劑將可控制導因於組合治療之可能疼痛和發炎的副作用。

製造的套組/物件

使用於此處所述治療應用上亦描述其製造之套組和物件。在一些具體實施例中，套組包含可容納一或多種容器例如玻璃瓶、玻璃管等的載器、包裝或容器，各容器含有被用於此處所述方法中的分開成分。適合容器包括例如瓶、玻璃瓶、針筒和試管。在其他具體實施例中，該容器由各種材料所製成例如玻璃或塑料。

此處提供的製造物件含有包裝材料。用於包裝醫藥產品的包裝材料包括，但不侷限於泡殼包裝、瓶、試管、吸入器、泵浦、袋、玻璃瓶、容器、針筒、瓶及適合一選定配方和投藥和治療模式的任何包裝材料。

例如，在一具體實施例中，揭示含有視需要於組成物內或結合此處所述另一藥物的一或多種此處所述化合物之組合物的容器。該容器視需要具有一存取口(例如，在另一具體實施例中，該容器為靜脈溶液袋或具有可被皮下注射針刺入的塞子)。此類套組視需要含有與所述或標示或使用方法指示相符合的化合物。

在另一具體實施例中，含有一或多種附加容器的套組各具有一或多種用於本發明化合物之市售和使用者觀點的各種物質(例如，視需要濃縮型的試劑及/或裝置)。此類材

料的非限制實例包括，但不侷限於緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、針筒；標示內容物的載器、包裝、容器、玻璃瓶及/或試管及/或使用說明和具有使用說明的包裝附頁。在進一步具體實施例中，其含有一套使用說明書。

在又另一具體實施例中，一標簽被附於該容器上或附件。在進一步具體實施例中，當容器上標簽為字母、數目或其他字體時被附著、模塑或蝕刻於容器本身。在一具體實施例中，當容器被置於貯藏器或載器內時其標簽亦被置於該容器內，例如包裝附頁。在另一具體實施例中，標簽被用於標示其內容物及特定的治療用途。在又另一具體實施例中，該標簽亦標示該內容物的使用方法，例如此處所述的方法。

在某些具體實施例中，該醫藥組成物被置於含有一或多單位劑型之本發明化合物的包裝或供藥器內。在進一步具體實施例中，該包裝含有例如金屬或塑料薄膜例如泡殼包裝。在又進一步具體實施例中，該包裝或供藥器的容器包裝上註明政府機關核准製造、使用或銷售的告示，該告示說明該藥物可被核准使用於人類或動物。此類告示例如在一具體實施例中，該標簽標示美國食品藥物管理局所核准處方藥物或核准產品使用說明書。含本發明化合物的組成物被配製於置入適當容器的相容醫藥載劑內，以及標示其治療的適應症。

檢測

本發明化合物可輕易地測定其調節蛋白激酶、結合蛋

白激酶及/或預防細胞生長或增生的能力。下列為其一些有用的實例。

激酶抑制及結合檢測法

藉由熟習此項技術者所習知的方法測定各種激酶的抑制作用，例如揭示於Upstate KinaseProfier檢測計畫2003年6月公告的方法。

例如，當進行體外檢測時，該激酶一般被稀釋成具有適當濃度的激酶溶液。該激酶溶液被加入激酶基質及磷酸鹽供體，例如ATP。該激酶容許將磷酸鹽傳遞至激酶基質而形成磷酸化基質。可直接利用任何適當方法偵測形成的磷酸化基質，例如放射活性(例如，[γ-^{32}P-ATP])或利用可偵測次級抗體(例如，ELISA)。或者，可利用任何適當技術偵測形成的磷酸化基質，例如偵測ATP濃度(例如，Kinase-Glo® 檢測系統(Promega))。在有或無受測化合物之下檢測磷酸化基質的形成可鑑定激酶抑制劑(請看下節實例)。

亦可利用技術中習知方法檢測化合物抑制細胞內激酶的能力。例如，可利用活化該激酶的活性劑(例如一生長因子)接觸含激酶的細胞。藉由細胞溶解及藉由任何適當方法(例如，ELISA)偵測磷酸化基質可測定有或無受測化合物所形成細胞內磷酸化基質的數量。存在受測化合物之下當產生之磷酸化基質的數量低於無受測化合物所產生的數量時則表示具有激酶抑制作用。更詳細胞激酶檢測法討論於下節實例中。

可使用熟習此項技術者所習知的任何方法測定化合物

至激酶的結合。例如，可使用Discoverx(加州Fremont市)所製造套組、ED-Staurosporine NSIP™酵素結合檢測套組(請看美國專利案5,643,734)。亦可如2003年7月8日核發之美國專利案6,589,950所述方法檢測激酶活性。

適當激酶抑制劑可選自經由揭示於例如Antonysamy等人PCT公告案WO 03087816A1中之蛋白結晶篩檢法的本發明化合物，將其併入於此以供全部用途的參考。

藉由計算篩檢本發明化合物以檢測及觀察其結合及/或抑制各種激酶的能力。利用複數個本發明化合物計算篩檢其構造以測定其在各部位結合至激酶的能力。可利用此類化合物作為標靶或醫藥化學前導以鑑定例如於治療用途的抑制劑(Travis，*Science*，262：1374 (1993)。此類化合物的立體構造可被重疊於激酶或活性部位或其結合袋的立體構造以測定空間適配該蛋白的化合物。在此篩檢中，可藉由形狀互補或藉由估計互作用能判斷此類實體或化合物至該結合袋的適配品質(Meng等人，*J. Comp. Chem.*，13：505~24 (1992))。

本發明化合物結合至及/或調節根據本發明激酶(例如，抑制或活化激酶)的篩檢通常需要考慮兩項因素。第一，該化合物必需能藉由共價鍵或非共價鍵與激酶物理和構造性結合。例如，共價鍵相互作用對不可逆或自殺性抑製劑蛋白的設計極為重要。非共價鍵分子相互作用包括氫鍵、離子相互作用、凡德瓦爾鍵及疏水性相互作用對激酶與化合物的結合極為重要。第二，該化合物必需能預測容

許激酶與結合袋相結合的構型和方向。某部分的化合物雖然未直接參與與激酶的結合，該部分仍能影響該分子的整體構型及對藥效具有明顯的影響。構型上的要求包括整體的立體構造及化學基或化合物與全部或部分結合袋，或含數種直接與激酶作用之化合物化學基的官能基空間之方向關係。

利用此處所述定位程序舉例如DOCK或GOLD鑑定結合至活性部位及/或結合袋的化合物。顧及蛋白的分子動態構型可針對多於一個蛋白構造的結合袋，或相同蛋白的多於一組坐標篩檢化合物。然後使用一致性評分以鑑定最適配該蛋白的化合物(Charifson P.S.等人，*J. Med. Chem.*，42：5100~9 (1999))。獲得自多於一種蛋白分子構造的資料亦可根據述於Klingler等人，2002年5月3日提出標題為"化合物虛擬篩檢之電腦系統和方法"的美國發明專利案。然後從化合物庫或合成的生產者獲得具有最佳適配的化合物，及被用於結合試驗和生物檢測。

電腦模擬技術可被用於測定化合物對激酶的可能調節或結合效應。若電腦模擬顯示強相互作用，則可合成及測定該分子結合至激酶及影響(抑制或活化)其活性的能力。

激酶的調節或其他結合化合物可藉由一系列的計算評估步驟篩檢其化學基或片段及選擇其激酶的結合個別結合袋或其他區域的能力。開始時可根據激酶坐標在電腦螢幕上肉眼檢視例如該活性部位。然後選取的片段或化學基在激酶的各別結合袋內可被置於各種的方向或接合(Blaney

J.M.和Dixon J.S.，*藥物發現和設計展望*，1：301 (1993))。利用軟體可完成人工接合例如Insight II (Accelrys，加州聖地亞哥市)、MOE (Chemical Computing集團公司，加拿大魁北克Montreal市)和SYBYL (Tripos公司，密蘇里州St. Louis市，1992)，接著以標準分子機械力場最小化能量及/或分子動態，例如CHARMM (Brooks等人，*J. Comp. Chem.*，4：187~217 (1983))、AMBER (Weiner等人，*J. Am. Chem. Soc.*，106：765~84(1984))和C^2 MMFF(Merck分子力場；Accelrys，加州聖地亞哥市)。藉由利用軟體例如DOCK (Kuntz等人，*J. Mol. Biol.*，161：269~88 (1982)；DOCK係供應自加州舊金山大學)、AUTODOCK (Goodsell & Olsen，*蛋白質：構造、功能和遺傳*，8：195~202 (1990)；AUTODOCK係供應自Scripps研究學院，加州La Jolla市)、GOLD(劍橋晶體學資料中心(CCDC)；Jones等人，*J. Mol. Biol.*，245：43~53 (1995))和FLEXX (Tripos公司，密蘇里州St. Louis市；Rarey M.等人，*J. Mol. Biol.*，261：470~89 (1996))可完成更自動化的接合。其他適當軟體述於例如Halperin等人。

藉由上述方法選擇化合物的期間，可測定化合物結合至激酶的效率及藉由計算評估最適化。例如，當結合天然基質時已被設計或選擇作為激酶抑制劑的化合物可佔據一未重疊活性部位殘基佔據空間的空間，然而，熟習本技術者將瞭解容許其主鏈和側鏈的重排具有一些彈性。此外，熟習本項技術者可設計於結合，舉例如在誘導配適時能利用蛋白質重排的化合物。有效激酶抑制劑證明在結合及游

離狀態之間具有極小的能量差異(即，其必需具有低結合變形能及/或在結合時的低構型應變)。因此，最有效激酶抑制劑必需被設計成例如不大於10仟卡/莫耳、不大於7仟卡/莫耳、不大於5仟卡/莫耳，不大於2仟卡/莫耳的結合變形能。激酶抑制劑以超過一個相似整體結合能的構型與蛋白質相互作用。此時，結合變形能為游離化合物能量與抑制劑結合至酵素所觀察之平均變形能之間的差異。

可利用技術中的特殊電腦軟體評估化合物變形能和靜電相互作用。此用途軟體的實例包括：Gaussian 94修正版C (Frish，Gaussian公司，賓州匹茲堡市，1995版權)；AMBER第7版(Kollman，加州舊金山大學，2002版權)；QUANTA/CHARMM (Accelrys公司，加州聖地亞哥市，1995版權)；Insight II/Discover (Accelrys公司，加州聖地亞哥市，1995版權)；DelPhi (Accelrys公司，加州聖地亞哥市，1995版權)；及AMSOL (明尼蘇達大學)(量子化學程式交換，印地安那州大學)。可利用例如技術中習知的電腦工作站例如LINUX、SGI或Sun工作站執行這些程式。其他硬體和包裝軟體已為技術者所習知。

熟習本項技術者可利用技術中習知以及此處所述的方法表現激酶蛋白。可利用技術中習知的技術化學合成全部或部分的此處所述天然和突變多肽(請看例如Creighton，*蛋白質：構造及分子原理*(1983))。

可利用基因表現系統合成天然及突變多肽。構建含天然或突變多肽編碼序列及適當轉錄/轉譯控制信號的表現

載體已為熟習本項技術者所習知。這些方法包括體外重組DNA技術、合成技術及體內重組/基因重組。請看例如述於Sambrook等人，*分子選殖：實驗室手冊*(2001)及Ausubel等人，*分子生物學現行計畫*(1989)。

可利用宿主表現載體系統表現激酶。這些包括但不侷限於微生物例如以重組噬菌體DNA轉化的細菌、含該編碼序列的質粒DNA或黏性質粒DNA表現載體；利用含該編碼序列的重組酵母表現載體轉化的酵母；利用含該編碼序列的重組病毒表現載體(例如，桿狀病毒)感染的昆蟲細胞系統；感染含該編碼序列的重組病毒表現載體(例如，菜花鑲嵌病毒(CaMV)；煙草鑲嵌病毒(TMV))或利用重組質粒表現載體(例如，Ti質粒)的植物細胞系統；或動物細胞系統。該蛋白亦可被表現於人類基因治療系統包括例如表現該蛋白以增強該蛋白於個體內的數量，或表現工程治療蛋白。這些系統的表現成分具有不同的強度和專一性。

特殊設計載體容許DNA穿梭於宿主例如細菌-酵母或細菌-動物細胞之間。適當構建表現載體可含有：於宿主細胞內自主性複製的複製來源、一或多個可選擇標記、一限制數目的有用限制酵素位點、高複本數潛力，以及活性啟動子。啟動子的定義為直接引導RNA聚合酶結合至DNA及啟動RNA合成的DNA序列。強啟動子為可高頻啟動mRNA者。

該表現載體亦可包含影響轉錄和轉譯的各種成分包括例如組成型和誘生型啟動子。這些成分通常具有宿主及/或

載體依賴性。例如，當選殖入細菌系統內時，可使用誘生型啟動子例如T7啟動子、噬菌體λ之pL、plac、ptrp、ptac (ptrp-lac雜交啟動子)等；當選殖入昆蟲細胞系統內時，可使用桿狀病毒多角體蛋白(polyhedrin)啟動子；當選殖入植物細胞系統內時，可使用源自植物細胞基因組(例如熱休克啟動子；RUBISCO小亞單位的啟動子；葉綠素 a/b結合蛋白的啟動子)或來自植物病毒(例如，CaMV的35S RNA啟動子；TMV的外鞘蛋白啟動子)的啟動子；當選殖入哺乳動物細胞系統內時，可使用哺乳動物啟動子(例如，金屬硫蛋白啟動子)或哺乳動物病毒啟動子(例如，腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5K啟動子；SV40啟動子；牛乳頭瘤病毒啟動子；及伊波病毒啟動子)。

可使用各種方法將載體導入宿主細胞例如轉化、轉染、感染、原生質融合，及電穿透法。含表現載體細胞被選殖傳播及個別分析以測定其是否可產生適當的多肽。可使用各種的篩選方法包括例如抗生素抗性以鑑定已被轉化的宿主細胞。可藉由數種方法鑑定表現宿主細胞株的多肽，包括但不侷限於與抗激酶抗體的免疫反應，以及宿主細胞相關活性的出現。

利用體外產生的合成mRNA亦可進行cDNA的表現。合成mRNA可被有效地轉譯入各種的無細胞系統，包括但不侷限於麥胚萃取物和網狀血球萃取物，以及有效地轉譯入細胞性系統，包括但不侷限於微注射入青蛙卵子內。

為測定可產生最適活性及/或蛋白的cDNA序列，構建

改良的cDNA分子。改良cDNA的非限制性實例為其用於cDNA內已被宿主細胞最適化成可表現cDNA的密碼子。測量被cDNA分子轉化的宿主細胞和激酶RNA及/或蛋白質的濃度。

藉由各種方法例如免疫親和力及/或配體親和技術定量宿主細胞內的激酶蛋白濃度，使用激酶專一性親和粒子或專一性抗體分離^{35}S-甲硫胺酸標定或未標定蛋白。藉由SDS-PAGE分析標定或未標定蛋白。藉由應用於專一性抗體的西方墨點法、ELISA或RIA偵測未標定蛋白。

接著表現激酶於重組宿主細胞內，可收集多肽而提供活性型蛋白。可使用數種適合的純化方法。可藉由技術者所習知的各種重組或個別應用之分餾或層析步驟從細胞溶解物或從條件培養基純化重組激酶。

此外，可藉由專用於全長原始蛋白或其多肽片段之具有單株或多株抗體的免疫親和管柱從其他細胞蛋白分離重組激酶。亦可利用技術中已知的其他親和力純化技術。

或者，例如從細菌包含體的未褶疊、不活化型宿主細胞收集該多肽。依此方式收集的蛋白可利用變性劑如鹽酸胍被溶解，然後利用熟習本領域技術者所習知的方法例如透析再摺疊成活性型。

細胞生長分析

各種細胞生長分析法已為技術中所習知以及被用於鑑定能抑制(例如，降低)細胞生長及/或增殖的化合物。

例如，已知各種細胞需要用於生長及/或增殖的專一性

激酶。藉由測定和比較有或無受測化合物之下該細胞的生長能力而可鑑定受測化合物的抗增殖性質。一種常用方法為測定標示物例如氚化胸腺嘧啶被併入分裂細胞之DNA內的程度。或者，以與細胞數有關之替代標記藉由測定細胞的總代謝活性分析細胞增殖的抑制作用。在有或無受測化合物之下以代謝指示劑處理細胞。活細胞代謝該代謝指示劑而形成可偵測代謝產物。與無受測化合物比較，當偵測出受測化合物內的代謝產物濃度被降低時顯示細胞的生長及/或增殖受到抑制。舉例性代謝指示劑包括例如四唑鹽和AlamorBlue®(請看下節中的實例)。

醫藥組成物及投藥

在另一態樣中，本發明提供包含此處所述激酶調節劑混合醫藥上可接受賦形劑的醫藥組成物。熟練工匠將瞭解該醫藥組成物包括此處所述激酶調節劑的醫藥上可接受鹽類。

在治療及/或診斷應用上，本發明化合物可被配製成各種的投藥模式包括全身和局部或區域給藥。技術和配方通常可參考雷明登，*醫藥科學和實務*(第20版，2000)。

根據本發明之化合物具有寬廣的有效劑量範圍。例如，成人的每天有效治療劑量為從0.01至1000毫克、從0.5至100毫克、從1至50毫克，以及從5至40毫克。另一劑量範圍為每天10至30毫克。精確劑量將視投藥途徑、化合物劑型、被治療生物體、該生物體的體重及看診醫生的喜好和經驗而定。

醫藥上可接受鹽類通常為熟習本項技術者所習知以及包括，但不侷限於醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、雙酒石酸鹽、溴酸鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、硫酸月桂酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙醯基胺苯亞砷酸鹽、己基間苯二酸鹽、海巴胺、溴化氫、氯化氫、羥萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、本多酸鹽、磷酸鹽/雙磷酸鹽、聚半乳糖醛酸酶、柳酸鹽、硬脂酸鹽、鹼性醋酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽，或茶氯酸鹽。其他醫藥上可接受鹽類可參考例如雷明登，*醫藥科學和實務*(第20版，2000)。其他醫藥上可接受鹽類包括例如醋酸鹽、苯甲酸鹽、溴酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、溴化氫鹽、氯化氫鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、磷酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽，或酒石酸鹽。

視被治療的特殊條件，此類藥物可被配製成液體或固體劑型及被全身性或局部投藥。該藥物的傳遞可為例如熟練工匠所習知的時釋或緩釋型。配製和投藥技術可參考雷明登，*醫藥科學和實務*(第20版，2000)。適當途徑包括口服、頰內、吸入噴霧、舌下、直腸、經皮、陰道內、經黏膜、鼻或腸道投藥；腸道外投藥包括肌肉內、皮下、髓內注射，

以及鞘內、直接心室內、靜脈內、關節內、胸骨內、滑膜內、肝內、病灶內、顱內、腹腔內、鼻內或眼內注射，或其他傳遞模式。

用於注射時，本發明藥物被配製及稀釋於水溶液內，例如生理上相容緩衝液如漢克氏液、林格氏液或生理鹽水緩衝液。用於經黏膜投藥時，配方內使用適合載劑的滲透劑。此類滲透劑一般為熟練工匠所習知。

本發明的範圍包括使用此處揭示化合物與醫藥上可接受惰性載劑配製成適合全身性投藥的劑型。適當地選擇載劑及製造方法，本發明組成物較佳為被配製成可經由腸道外例如靜脈注射的溶液。該化合物可輕易地利用技術中習知的醫藥上可接受載劑被配製成適合口服投藥的劑型。本發明化合物可利用此類載劑配製成錠劑、藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、藥漿、懸浮液等而被治療生物體(例如，病人)所吞服。

用於鼻或吸入傳遞時，亦可藉由熟練工匠所習知方法配製本發明化合物包括例如，但不侷限於助溶劑、稀釋劑或分散劑如鹽水、防腐劑如苄醇、吸收助劑，及氟化碳。

適用於本發明的醫藥組成物包括含有效量本發明化合物之活性成分的組成物。有效量的測定已為熟練工匠所習知，其特別指此處揭示的方法。

除了活性成分之外，這些醫藥組成物含有醫藥上可接受載劑包含便於將活性化合物製成醫藥用途製劑的賦形劑和輔助劑。被配製成用於口服投藥的製劑為錠劑、糖衣錠、

膠囊或溶液的劑型。

用於口服投藥的醫藥製劑係藉由活性化合物混合固態賦形劑視需要研磨成混合物並將該混合物在加入適當助劑之後被加工成顆粒，需要時被製成錠劑或糖衣錠核心。適當賦形劑特別指填料例如糖包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬玲薯澱粉、凝膠、黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP：聚維酮)。需要時，可加入分解劑例如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽例如褐藻酸鈉。

糖衣錠核心具有適當的塗層。用於此目的時，可使用濃縮糖溶液，其選擇性含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、羧乙烯聚合物凝膠、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦、塗料溶液，及適當有機溶劑或溶劑混合物。將染料或色素加入不同活性化合物劑量組合的錠劑或糖衣錠內。

用於口服的醫藥製劑包括凝膠製成的推合膠囊和凝膠製成的軟、密封膠囊，以及增塑劑例如甘油或山梨糖醇。推合膠囊含有活性成分及混合充填劑例如乳糖、黏合劑如澱粉，及/或潤滑劑如滑石粉或硬脂酸鎂以及視需要的穩定劑。軟膠囊內的活性成分係溶解或懸浮於適當液體如油脂、液體石蠟或液態聚乙二醇(PEG)。此外，可加入穩定劑。

視被治療或預防的特定條件或疾病狀態，本發明抑制劑可共同投予通常用於治療或預防該疾病的附加治療劑。例如，本發明抑制劑可結合化療劑或其他抗增生劑以治療

增生性疾病及癌症。化療劑的實例包括，但不侷限於阿黴素、地塞米松、長春新鹼、環磷醯胺、氟尿嘧啶、托普替康、紫杉醇(taxol)、干擾素，及鉑衍生物。

亦可結合本發明抑制劑之藥物的其他實例包括，但不侷限於抗炎劑如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺嘧啶；免疫調節劑和免疫抑制劑例如環胞黴素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素、嗎替麥考酚酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺嘧啶；神經營養因子例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、鎮痙劑、離子管道阻斷劑、銳力得(riluzole)，以及抗帕金森氏劑；治療心血管疾病的藥物例如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣管道阻斷劑，及司他汀；治療肝病的藥物例如皮質類固醇、膽酪胺(cholestyramine)、干擾素，及抗病毒劑；治療血液性疾病的藥物例如皮質類固醇、抗白血病劑，及生長因子；治療糖尿病的藥物例如胰島素、胰島素類似物、α-葡萄糖苷酶抑制劑、雙胍類，及胰島素增敏劑；以及治療免疫缺陷病的藥物例如γ-球蛋白。

這些附加藥物可作為多重劑量療程的一部分而被與含抑制劑組成物分開投藥。或者，這些藥物可作為單一劑型的一部分而於單一組成物內混合抑制劑。

本發明的範圍非僅侷限於被用於本發明單一態樣之說明用途的舉例性具體實施例。事實上，從上述描述熟練工匠將輕易地瞭解本發明除了此處說明之外的改良。此類改

良亦屬於本發明的範圍。此外，本發明任何具體實施例的任何一或多種特徵可結合本發明任何其他具體實施例的任何一或多種特徵而不偏離本發明的範圍。此專利申請案全文中引述的參考文獻為提供熟練工匠的實例以及不論先前是否已被述及均將其完整併入於此以供全部用途的參考。

圖式簡單說明

藉由申請專利範圍附錄內的特殊性說明本發明的新穎特性。藉由參考下列舉例性具體實施例的詳細說明可對本發明的特性和優點獲得更充分的瞭解，其中本發明所利用的原理以及其附圖為：

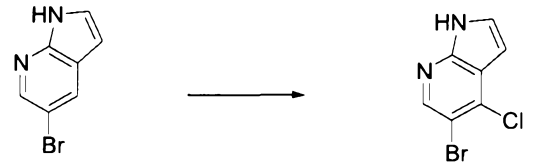
第1圖為根據ABL表現子Ia(序列辨識編號：11)的野生型ABL編號。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

實例1：化學合成法

方法1



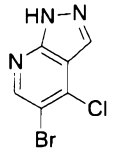
合成5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(20克，0.1莫耳)懸浮於300毫升NMP內。在30分鐘內逐滴加入100毫升NMP內的3-氯過苯甲酸(40克，0.16莫耳)溶液。在23℃下將該溶液攪拌1小時之後加入600毫升的乙醚。濾除灰色沈澱物及以乙醚清洗

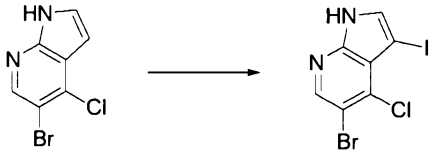
而產生18克的5-溴-7-羥基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-7-鹽3-氯苯甲酸。濾過物與250毫升飽和碳酸氫鈉溶液和250毫升水共同攪拌而產生5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶7-氧化物(4.3克，20.2毫莫耳)。經過濾5-溴-7-羥基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-7-鹽3-氯苯甲酸被懸浮於200毫升水和200毫升飽和碳酸氫鈉溶液內以及激烈攪拌1小時。過濾灰色固體及以水清洗而產生二次收獲的5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶7-氧化物(11.15克，52.3毫莫耳，71%合併產量)。^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.68(s, 1H), 8.39(d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.9(d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.5(d, *J*=3.5Hz, 1H), 6.54(d, *J*=3.5Hz, 1H)；MS：*m/z* 212.9(M+H$^+$)。

將5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶7-氧化物(19.18克，90毫莫耳)懸浮於200毫升NMP內及冷卻至-20℃。在30分鐘內逐滴加入氧氯化磷(41毫升，450毫莫耳)。在1小時內使混合物回溫至23℃之後以冰浴冷卻及以水(800毫升)淬火。過濾固體及從醋酸乙酯和己烷再結晶而獲得5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(10克，48%)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25(bs, 1H), 8.4(s, 1H), 7.65(m, 1H), 6.52(m, 1H)；MS：*m/z* 232.8(M+H$^+$)。

利用方法1合成其他化合物：

	**5-溴-4-氯-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** 使用5-溴-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶作為起始材料 MS[MH$^+$] *m/z*：234.0/236.0

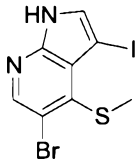
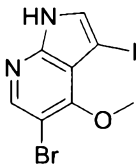
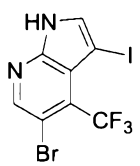
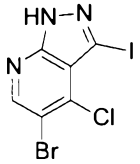
方法2



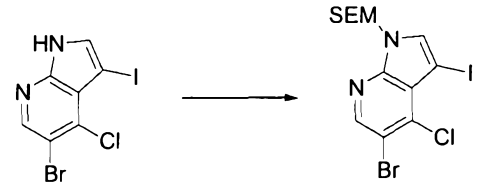
合成5-溴-4-氯-3-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(5.19克，22.4毫莫耳)和N-碘琥珀醯亞胺(5.55克，24.6毫莫耳)懸浮於100毫升丙酮內。混合物在23℃攪拌2小時然後以150毫升水及20毫升飽和硫代硫酸鈉溶液稀釋。過濾沈澱物及藉由溶解固體於乾苯內移除殘留水然後蒸發(2X100毫升)而產生5-溴-4-氯-3-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(7.68克，21.5毫莫耳，96%)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65(bs, 1H), 8.45(s, 1H), 7.87(d, J=3Hz, 1H)；MS：m/z 356.8/358.8($M+H^+$)。

利用方法2合成其他化合物：

	**5-溴-3-碘-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500MHz, d_6-DMSO] δ 12.52(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.85(d, 1H), 2.44(s, 3H)；MS[MH^+] m/z：369, 371
	**5-溴-3-碘-4-甲氧基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.36(bs, 1H), 8.33(s, 1H), 7.69(d, J=2.5Hz, 1H), 3.94(s, 3H)；MS：m/z 352.9/354.9 ($M+H^+$)
	**5-溴-3-碘-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.98(bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.10(d, J=2Hz, 1H)；MS：m/z 390.9/392.9($M+H^+$)
	**5-溴-4-氯-3-碘-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** MS：m/z 358.0/360.0($M+H^+$)

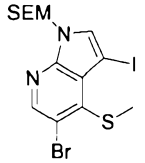
方法3

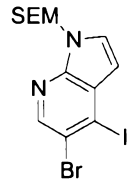
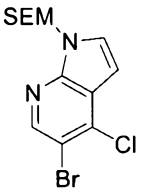
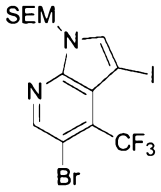
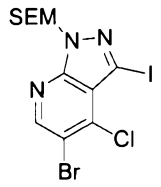


合成5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

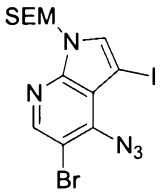
將5-溴-4-氯-3-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(7.68克，21.5毫莫耳)溶解於100毫升乾DMF及冷卻至0℃。在5分鐘內小心地加入氫化鈉(60%懸浮於礦油內；1.03克，25.8毫莫耳)。將混合物冷卻至-42℃及在10分鐘內緩慢加入2-三甲矽烷基乙氧甲基氯(5毫升，28毫莫耳)。在-42℃將混合物攪拌2小時然後以200毫升飽和氯化銨溶液和200毫升水淬火。以二氯甲烷萃取含水混合物及以水清洗有機相，乾燥和濃縮而產生5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(10.1克，20.7毫莫耳，96%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53(s, 1H), 8.07(s, 1H), 5.57(s, 2H), 3.49(t, J=8Hz, 2H), 0.79(t, J=8Hz, 2H), -0.11(s, 9H)；MS：*m/z* 486.7/488.7($M+H^+$)。

利用方法3合成其他化合物：

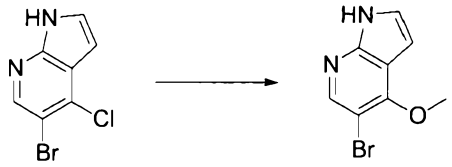
	**5-溴-3-碘-4-甲磺醯基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500MHz, d_6-DMSO] δ 8.52(s, 1H), 8.06(s, 1H), 5.56(s, 3H), 4.66(s, 1H), 4.54(s, 1H), 3.54(m, 7H), 2.90(m, 5H), 0.86(m, 4H), 0.80(m, 4H), -0.11(m, 13H)；MS[MH^+] *m/z*：498.8

	**5-溴-4-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500MHz, d_6-DMSO] δ 8.37(s, 1H), 7.81(d, 1H), 6.38(d, 1H), 5.58(s, 2H), 3.48(t, 2H), 0.79(t, 2H), -0.12(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：453.0, 454.9
	**5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500MHz, d_6-DMSO] δ 8.49(s, 1H), 7.83(d, 1H), 6.62(d, 1H), 5.61(s, 2H), 3.48(m, 2H), 0.80(m, 2H), -0.12(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：361.1, 363.1
	**5-溴-3-碘-4-甲氧基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42(s, 1H), 7.90(s, 1H), 5.55(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.49(t, *J*=8Hz, 2H), 0.79(t, *J*=8Hz, 2H), -0.11(s, 9H)；MS：*m/z* 483.0/485.0($M+H^+$)
	**5-溴-3-碘-4-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 8.67(s, 1H), 8.31(s, 1H), 5.64(s, 2H), 3.51(t, *J*=8Hz, 2H), 0.8(t, *J*=8Hz, 2H), -0.11(s, 9H)；MS：*m/z* 520.9/522.9($M+H^+$)
	**5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** MS：*m/z* 487.9/489.9($M+H^+$)

利用方法2和3合成其他化合物：

	**4-疊氮基-5-溴-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40(s, 1H), 7.93(s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.47(t, *J*=8Hz, 2H), 0.79(t, *J*=8Hz, 2H), -0.11(s, 9H)；MS：*m/z* 494.1/496.1($M+H^+$)

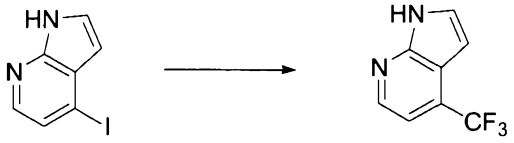
方法4



合成5-溴-4-甲氧基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶混合甲氧化鈉(583毫克，10.8毫莫耳)及懸浮於無水甲醇(10毫升)內。反應在微波爐內至175℃加熱4小時。濃縮反應混合物及藉由急驟矽膠層析法利用己烷內梯度(9：1的醋酸乙酯/甲醇)而產生5-溴-4-甲氧基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(130毫克，0.57毫莫耳，27%)的淡黃色粉末。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84(bs, 1H), 8.14(s, 1H), 7.40(m, 1H), 6.80(m, 1H), 4.30(s, 3H)；MS：*m/z* 226.9/228.9 ($M+H^+$)。

方法5



合成4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

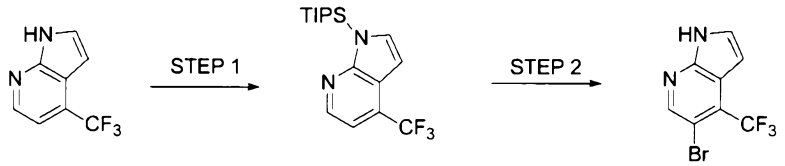
將4-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(3.15克，12.9毫莫耳)懸浮於二甲基甲醯胺(36毫升)內及冷卻至0℃。加入少量氫化鈉(570毫克，14.2毫莫耳)及混合物在23℃攪拌1小時。加入甲苯磺醯氟(2.7克，14.2毫莫耳)及混合物在23℃攪拌2小時。以飽和氯化銨溶液(50毫升)冷卻反應及以水(150毫升)稀釋。收集沈澱物及以水清洗。將固體溶解於二氯甲烷內；

在硫酸鎂上乾燥該溶液及濃縮而獲得5.24克的棕色固體。

在Schlenk管內混合碘化銅(4.8克，25.1毫莫耳)和氟化鉀(1.46克，25.1毫莫耳)及在高度真空下乾燥直至固體變成淡綠色。來自上述的固體(5克，12.5毫莫耳)接著加入NMP (25毫升)、DMF(25毫升)和三甲矽烷基三氟甲烷(3.7毫升，25毫莫耳)。將懸浮液加熱至60℃及在氮氣下攪拌5小時。將反應混合物倒入氫氧化銨(水中7克分子)及以乙醚萃取該混合物。以氫氧化銨(水中7克分子，三次)、氫氯酸(1當量)及飽和碳酸氫鈉溶液清洗有機層。於硫酸鎂上乾燥有機層及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內二氯甲烷的梯度純化棕色油而產生清油。

將該清油溶解於甲醇(500毫升)內然後加入氫氧化鉀溶液(水中50%重量/重量，20毫升)。將該混合物攪拌12小時及以醋酸冷卻反應。濃縮該混合物、懸浮於水內及過濾而產生4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.58克，8.5毫莫耳)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27(bs, 1H), 8.42 (d, J=5Hz, 1H), 7.76(d, J=3.5Hz, 1H), 7.40(d, J=5Hz, 1H), 6.56(m, 1H)；MS：m/z 187.2($M+H^+$)。

方法6



合成5-溴-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

步驟1：合成4-三氟甲基-1-三異丙矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

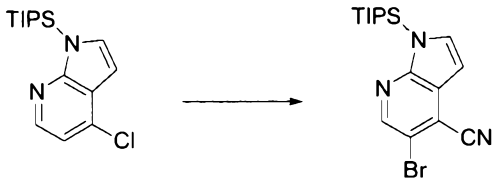
將4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.5克，8毫莫耳)懸浮於四氫呋喃(20毫升)內及冷卻至0℃。加入少量氫化鈉(390毫克，9.7毫莫耳)及在0℃將混合物攪拌1小時。加入三異丙基矽烷基氯(2.6毫升，12毫莫耳)及混合物在23℃攪拌12小時。以飽和氯化銨溶液(10毫升)冷卻反應及以水(5毫升)稀釋。將混合物置入多孔性矽藻土萃取匣(Varian Chem Elut cartridge)及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內二氯甲烷的梯度純化而產生4-三氟甲基-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(2.5克，7.3毫莫耳，90%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44(d, *J*=5Hz, 1H), 7.76(d, *J*=4Hz, 1H), 7.44(d, *J*=5.5Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 1.88(七重峰, *J*=7.5Hz, 3H), 1.05(d, *J*=7.5Hz, 18H)；MS：*m/z* 343.2($M+H^+$)。

步驟2：合成5-溴-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將4-三氟甲基-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.54克，4.5毫莫耳)溶解於四氫呋喃(50毫升)內及冷卻至-78℃。逐滴加入第二丁基鋰(環己烷內1.4克分子；10毫升，14毫莫耳)及混合物在-78℃攪拌1小時。在-78℃迅速加入四氫呋喃(20毫升)內的四溴化碳溶液(4.5克，13.5毫莫耳)及將混合物攪拌15分鐘。以飽和氯化銨溶液冷卻該反應。將混合物回暖至室溫及分離各層。以硫酸鎂乾燥有機層及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內梯度(9：1的醋酸乙酯/甲醇)而產生5-溴-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(170毫克，0.64毫莫耳，9%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)

δ 12.49(bs, 1H), 8.54(s, 1H), 7.82(m, 1H), 6.61 (m, 1H)；MS：*m/z* 264.9/266.9($M+H^+$)。

方法7



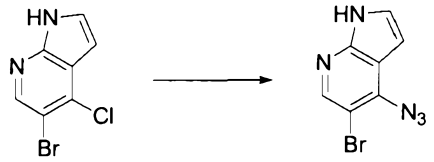
合成5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-甲腈

將4-氯-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(2.84克，9.2毫莫耳)、氰化鋅(650毫克，5.5毫莫耳)和鋅粉(120毫克，1.8毫莫耳)懸浮於二甲基乙醯胺(40毫升)內。將混合物完全脫氣，加入雙(三第三丁基膦)鈀(511毫克，0.46毫莫耳)，及在80℃將混合物攪拌三天。將混合物倒入水(80毫升)中然後過濾。以醋酸乙酯清洗固體及混合其過濾物。分離有機層，以水和食鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥及濃縮。以己烷研磨油狀殘留物，捨棄該溶液及蒸發溶劑而獲得1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-甲腈(676毫克，2.25毫莫耳，25%產量)。

將2,2,6,6-四甲基哌啶(380微升，2.25莫耳)溶解於四氫呋喃(3毫升)內及冷卻至0℃。逐滴加入*N*-丁基鋰(己烷內2.5克分子；1.06毫升，2.66毫莫耳)及混合物在0℃攪拌10分鐘，然後冷卻至-78℃。在-78℃加入四氫呋喃(2毫升)內的1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-甲腈溶液(613毫克，2.04毫莫耳)然後在-78℃將混合物攪拌1小時。在-78℃迅速加入四氫呋喃(5毫升)內的四溴化碳溶液(2克，6.1毫莫

耳)及將混合物攪拌15分鐘。以飽和氯化銨溶液冷卻該反應。使混合物回暖至室溫然後置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內二氯甲烷的梯度純化其粗產物而產生5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-甲腈(160毫克，0.42毫莫耳，21%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57(s, 1H), 7.88(d, *J*=3.5Hz, 1H), 6.83(d, *J*=3.5Hz, 1H), 1.85(七重峰, *J*=7.5Hz, 3H), 1.04(d, *J*=7.5Hz, 18H)；MS：*m/z* 378.0/ 380.0($M+H^+$)。

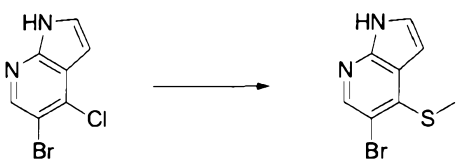
方法8



合成4-疊氮基-5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.5克，6.5毫莫耳)、疊氮化鈉(2.11克，32毫莫耳)和氯化銨(1.73克，32毫莫耳)懸浮於無水二甲基甲醯胺(10毫升)內。反應至110℃加熱19小時。以水稀釋該反應混合物及收集固體。將該固體溶解於丙酮和醋酸乙酯的混合物內，過濾該溶液及濃縮而產生4-疊氮基-5-溴-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(670毫克，2.8毫莫耳，43%)；MS：*m/z* 238.0/240.0($M+H^+$)。

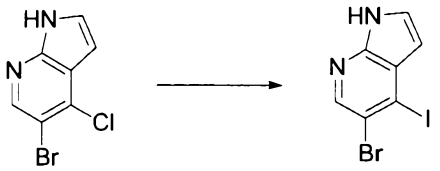
方法9



合成5-溴-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(500毫克，2.16毫莫耳)混合甲硫醇鈉(151毫克，2.16毫莫耳)然後溶解於*N,N*-二甲基甲醛(5毫升)內。該溶液至80℃加熱15小時並加入額外的甲硫醇鈉(75毫克，1.08毫莫耳)。在80℃將該溶液攪拌2小時。反應混合物加入水(50毫升)及藉由真空過濾收集沈澱物而產生5-溴-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(524毫克，2.16毫莫耳，>99%產量)的白色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 11.99(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.69(d, 1H), 2.74(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*： 243.0, 244.9。

方法10

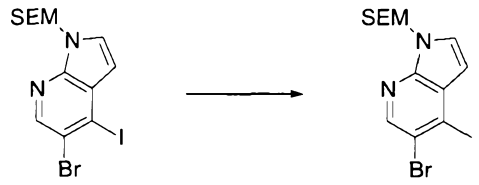


合成5-溴-4-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(4.00克，17.3毫莫耳)混合碘化鈉(13.0克，86.4毫莫耳)及懸浮於無水乙腈(160毫升)內。加入氯化乙醯(3.69毫升，51.8毫莫耳)，及在回流下將反應攪拌12小時。加入含水飽和碳酸氫鈉溶液(75毫升)。藉由過濾收集固體，以水(2x50毫升)洗滌而產生6.48克淡白黃色粗中間物的1-(5-溴-4-碘-吡咯[2,3-b]吡啶-1-基)乙酮。將該中間物懸浮於甲醇(200毫升)和含水氫氧化鈉(200毫升，1當量)內。在23℃將該混合物攪拌1小時。藉由過濾收集固體及以水(100毫升)洗滌而產生5-溴-4-碘-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(4.20克，13.0毫莫耳，75%)的黃白色粉末。^{1}H

NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.20(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.62(t, 1H), 6.28(m, 1H)；MS[MH^+] *m/z*：322.9, 324.9。

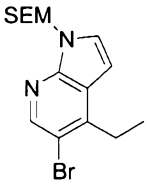
方法11



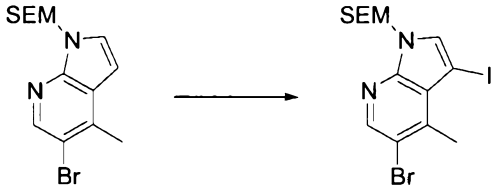
合成5-溴-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

混合5-溴-4-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.00克，2.21毫莫耳)和雙(三第三丁基膦)鈀(0)(56毫克，0.110毫莫耳)然後溶解於烘箱乾燥圓底燒瓶內之二甲基鋅(552微升，1.11毫莫耳；四氫呋喃內2.0克分子溶液)的無水四氫呋喃(20毫升)。在23℃將溶液攪拌1小時。將水(50毫升)接著醋酸乙酯(50毫升)加入混合物內。各層混合均勻，及有硫酸鈉上攪拌有機層，過濾及在真空內濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生5-溴-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(307毫克，0.899毫莫耳，41%)的棕色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.43(s, 1H), 7.71(d, 1H), 5.69(s, 1H), 3.61(t, 2H), 2.66(s, 3H), 0.93(t, 2H), 0.0(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：341.1, 343.0。

利用方法11合成其他化合物：

	**5-溴-4-乙基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** MS[MH^+] *m/z*：355.1, 357.1

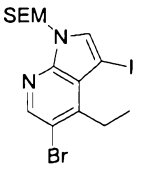
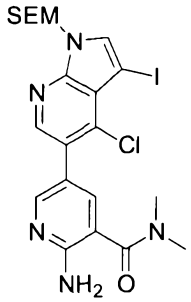
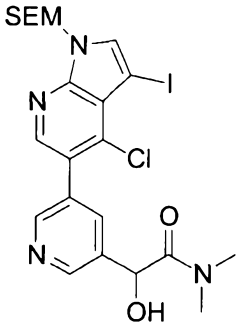
方法12



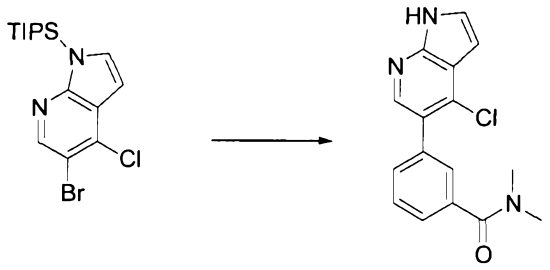
合成5-溴-3-碘-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(150毫克，0.439毫莫耳)溶解於無水1,2-二氯乙烷(6毫升)內，及加入*N*-碘琥珀醯胺(198毫克，0.879毫莫耳)。加入醋酸乙酯之後在23℃將溶液攪拌15小時。加入水(25毫升)和含水飽和碳酸氫鈉(25毫升)的溶液。均勻混合各層。在硫酸鈉上攪拌有機層，過濾及在真空內濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗油而產生5-溴-3-碘-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(80毫克，0.171毫莫耳，39%)的白色軟固體。8.39(s, 1H), 7.93(s, 1H), 5.54(s, 2H), 3.47(t, 2H), 2.85(s, 3H), 0.79(s, 2H), -0.11(s, 8H)；MS[MH^+] *m/z*：466.9, 468.9。

利用方法12合成其他化合物：

	**5-溴-3-碘-4-乙基-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** MS[MH^+] *m/z*：480.9, 483.0
	**2-胺基-5-[4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** 在50℃進行此反應 ^{1}H NMR[500MHz, d_6-DMSO] δ 8.28(s, 1H), 8.07(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.52(d, 1H), 6.22(s, 2H), 5.61(s, 2H), 3.53(m, 3H), 2.97(s, 6H), 0.83(m, 3H), -0.08(m, 11H)；MS[MH^+] *m/z*：572.2
	**合成{5-[4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 0.05(s, 9H), 0.91(t, 2H), 2.94(d, 6H), 3.61(t, 2H), 5.61(s, 1H), 5.71(s, 2H), 5.92(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.70(s, 1H)；MS：*m/z* 587.2($M+H^+$)

方法13



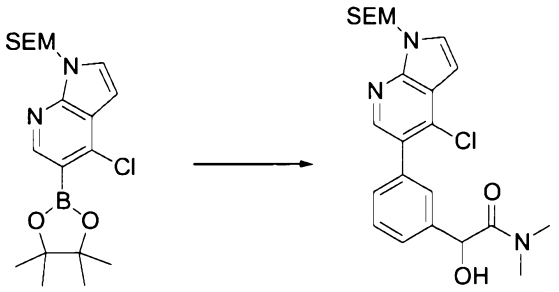
合成3-(4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺

將乙腈(1毫升)內5-溴-4-氯-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(76毫克，0.2毫莫耳；利用L'Heureux等人，Tet. Lett.，45 (2004)第2317~2319的製備方法)、[3-(*N,N*-二甲基胺羰基)苯基]硼酸(38毫克，0.2毫莫耳)和1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(8毫克，0.01

毫莫耳)的混合物及含水碳酸鈉溶液(2克分子，0.2毫升)在120℃的自動微波合成儀(Personal Chemistry)內照射15分鐘。將硫酸鈉加入粗反應混合物及在西來特(Celite)上過濾其固體。以醋酸乙酯洗滌該固體及濃縮該混合過濾物。藉由急驟矽膠層析法利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化而產生71毫克的白色固體。MS：*m/z* 457[MH^+]。

將固體溶解於1毫升的二氯甲烷內及加入四氫呋喃內1克分子的四丁基氯化銨溶液。在室溫下將該溶液攪拌2小時同時直接置於矽膠上及藉由驟矽膠層析法利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化而產生35毫克的白色固體。^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 12.12(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.65(t, J= 3Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.45(m, 1H), 6.56(dd, J_1=3Hz, J_2=2Hz, 1H), 2.99(s, 3H), 2.97(s, 3H)；MS：*m/z* 300 [$M+H^+$]。

方法14

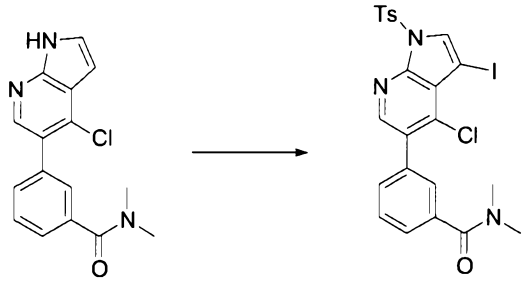


合成2-{5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺

將THF/乙腈/飽和$NaHCO_3$(20/20/20毫升)內4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.3克，3.3毫莫耳)、2-(5-溴-吡啶-3-基)-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺(0.8克，3.3毫莫耳)

及二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(133毫克，0.2毫莫耳)的混合物在70℃攪拌隔夜。使該混合物冷卻至室溫然後以醋酸乙酯(2X)萃取。以食鹽水萃取複合有機層，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生2-{5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.3克，85%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.05(s, 9H), 0.92(t, 2H), 2.95(d, 6H), 3.62(t, 2H), 5.68(s, 1H), 6.77(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.98(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.72(s, 1H)；MS：*m/z* 461.3($M+H^+$)。

方法15

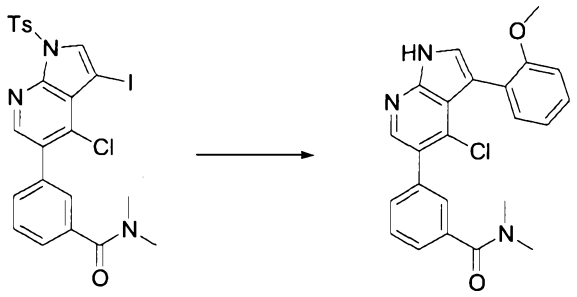


合成3-[4-氯-3-碘-1-(甲苯-4-磺醯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯醯胺

將3-(4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-*N*,*N*-二甲基苯醯胺(148毫克，0.5毫莫耳)溶解於3.5毫升丙酮內，及加入*N*-碘琥珀醯亞胺(133毫克，0.6毫莫耳)。在23℃將懸浮液攪拌1小時，以水和硫代硫酸鈉溶液稀釋，過濾，及以水清洗。將黃色粉末溶解於5毫升乾燥DMF及加入氫化鈉(30毫克，0.75毫莫耳)。在放出氣體之後(10分鐘)，加入甲苯磺醯氯

(141毫克，0.75毫莫耳)。將該混合物在60℃攪拌12小時及以飽和氯化銨溶液冷卻。過濾懸浮液及以水清洗而產生3-[4-氯-3-碘-1-(甲苯-4-磺醯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯醯胺的淡棕色固體(310毫克，0.49毫莫耳，定量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.44~7.56(m, 6H), 2.97(bs, 3H), 2.93(bs, 3H), 2.36(s, 3H)；MS：*m/z* 580.2($M+H^+$)。

方法16

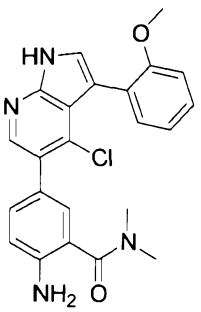


合成3-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯醯胺

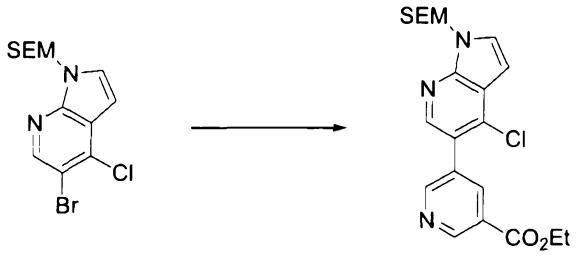
將3-[4-氯-3-碘-1-(甲苯-4-磺醯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯醯胺(60毫克，0.1毫莫耳)、2-甲氧苯基硼酸(17毫克，0.11毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(4毫克，0.005毫莫耳)、乙腈(1毫升)及含水Na_2CO_3溶液(2克分子，103微升)加入5毫升的自動微波反應瓶內。以氮氣吹掃該反應瓶，密封，及在120℃於自動微波合成儀內照射15分鐘。將硫酸鈉加入反應混合物內以及在西來特上過濾漿液和濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生灰白色粉末的經甲苯磺醯基保護標題化合物(39毫克，*m/z* 561.2

(M+H$^+$))。藉由將該粉末溶解於2毫升THF、1毫升水及2毫升異丙醇的混合物內完成去保護作用。加入含水氫氧化鋰(4當量，200微升)及在23℃將混合物攪拌5小時。加入醋酸(200微升)以冷卻該反應，濃縮混合物及藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化而產生3-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基苯醯胺的白色固體(18毫克，0.045毫莫耳，45%)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17(d, J=2Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.53(m, 3H), 7.42(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.28(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.01(d, J=8Hz, 1H), 6.94(t, J=7Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.97(bs, 3H), 2.94(bs, 3H)；MS：m/z 406.1 (M+H$^+$)。

利用方法13~16合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-N,N-二甲基苯醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07(bs, 1H), 8.49(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.46(d, J=2.5Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.25(dd, J_1=7.5Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.16(dd, J_1=8.5Hz, J_2=2.5Hz, 1H), 7.05(d, J=2Hz, 1H), 7.0(d, J=7.5Hz, 1H), 6.94(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 6.77(d, J=8Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.94(s, 6H)；MS：m/z 421.1(M+H$^+$)

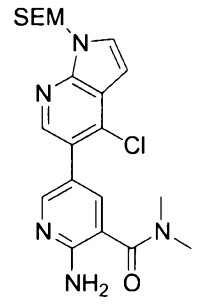
方法17



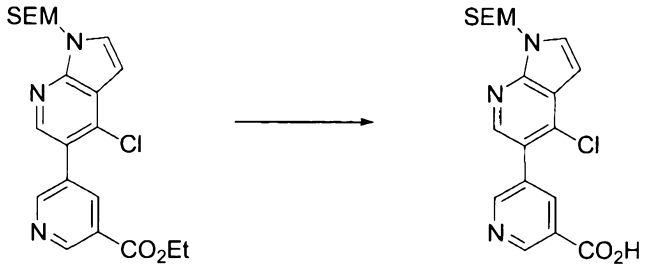
合成5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸乙酯

將1.59克(4.40毫莫耳)的5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶、1.482克(5.35毫莫耳)的3-(乙氧羰基)吡啶-5-硼酸頻哪醇酯及181毫克(0.22毫莫耳)的1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物溶解於7毫升乙腈、7毫升甲苯和8毫升飽和碳酸氫鈉水溶液的混合物內。將獲得的混合物在密閉玻璃瓶內至110℃加熱15小時。該獲得的混合物被分佈於二氯甲烷和水之間。分離含水相及以二氯甲烷萃取三次及以醋酸乙酯萃取一次。以食鹽水清洗醋酸乙酯相及結合其他有機相，在硫酸鈉上乾燥及蒸發。藉由急驟層析法在矽膠上利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化獲得的粗產物而產生1.0703克(2.48毫莫耳，56%)5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸乙酯的淡黃色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.15(d, 1H), 8.97(d, 1H), 8.41(m, 1H), 8.40(m, 1H), 7.89(d, 1H), 5.69(s, 2H), 4.38(q, 2H), 3.55(t, 2H), 1.35(t, 3H), 0.84(t, 2H), -0.08(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：432+434。

利用方法17合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.27(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.21(s, 2H), 5.64(s, 2H), 3.52 (t, 3H), 2.97(s, 7H), 2.93(s, 3H), 2.77(s, 3H), 1.94(s, 5H), 0.81 (t, 2H), -0.9(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：446.2

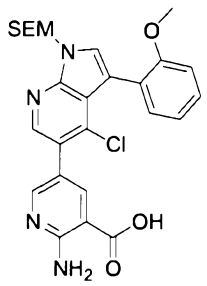
方法18



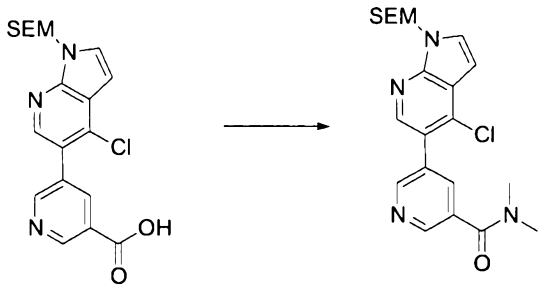
合成5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸

將1.070克(2.48毫莫耳)的5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸乙酯溶解於10毫升的乙醇內。加入2毫升的水中50%重量/體積氫氧化鉀溶液及10毫升水及將獲得的溶液於室溫下靜置16小時。接著藉由加入濃鹽酸水溶液將pH調節至約4及以100毫升水稀釋混合物。濾除獲得的沈澱物及抽吸乾燥而產生1.1153克(2.76毫莫耳，定量)的5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.13(d, 1H), 8.94(d, 1H), 8.393(m, 1H), 8.388(m, 1H), 7.89(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.69(s, 2H), 3.55(t, 2H), 0.84(t, 2H), -0.08(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：404；[$M-H^+$] *m/z*：402。

利用方法18合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸** 此反應在60℃利用1當量NaOH之下進行

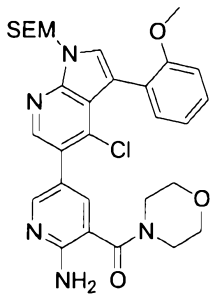
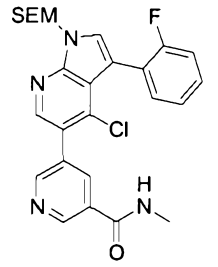
方法19



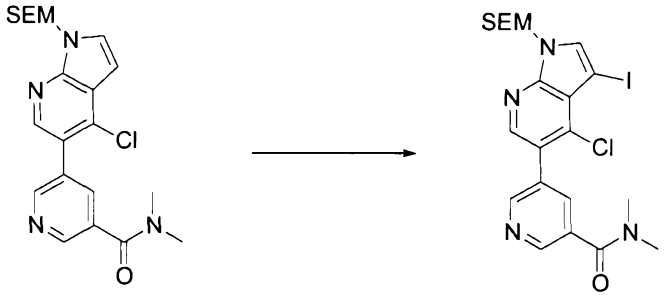
合成5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

將材料溶解於75毫升的二氯甲烷內20%體積/體積之乙腈。加入1.10克(2.89毫莫耳)*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽及3毫升(6毫莫耳)無水THF內的2克分子二甲胺溶液及在室溫下將混合物攪拌1小時。加入1毫升的冰醋酸及將混合物另外攪拌30分鐘。該混合物分佈於二氯甲烷和飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離其含水相及以二氯甲烷萃取三次。在硫酸鈉上乾燥複合有機相及蒸發而產生1.211克(2.81毫莫耳，113%於兩步驟中)5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺的無色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.78(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.38(s, 1H), 8.03(t, 1H), 7.88(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.68(s, 2H), 3.55(t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.01(s, 3H), 0.84(t, 2H), -0.07(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：431。

利用方法19合成其他化合物：

	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮** MS[MH^+] *m/z*：594.2
	**5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.03(d, 1H), 8.81(d, 1H), 8.72 (q, br, 1H), 8.42(s, 1H), 8.29(t, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49~7.42(m, 2H), 7.31~7.25(m, 2H), 5.740(s, 2H), 3.62(t, 2H), 2.69(s, 3H), 0.87(t, 2H), -0.06(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：511

方法20

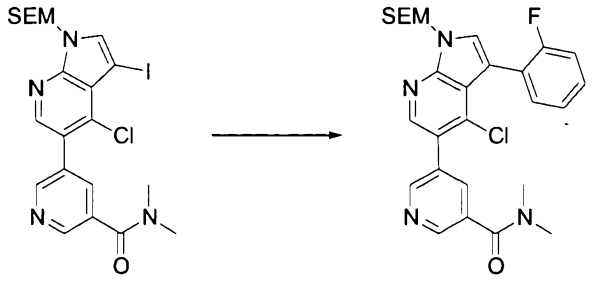


合成5-[4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

將1.117克(2.59毫莫耳)的5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺溶解於19毫升的無水1,2-二氯乙烷內。加入1.506克(6.69毫莫耳)的*N*-琥珀醯亞胺及混合物在140℃的微波反應瓶內照射30分鐘。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液及在室溫下攪拌獲得的混合物然後以水和二氯甲烷稀釋。分離含水相及以二氯甲烷萃取三次。有硫酸鈉上乾燥複合有機相及蒸發。藉由急

驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷內10%體積/體積甲醇的梯度純化獲得的粗產物而產生904.7毫克(62%，1.625毫莫耳)5-[4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺的棕色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.75(m, 1H), 8.69(m, 1H), 8.39(m, 1H), 8.12(s, 1H), 8.02(m, 1H), 5.64(s, 2H), 3.54(t, 2H), 3.02(s, 3H), 3.00(s, 3H), 0.84(t, 2H), -0.09(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：557。

方法21

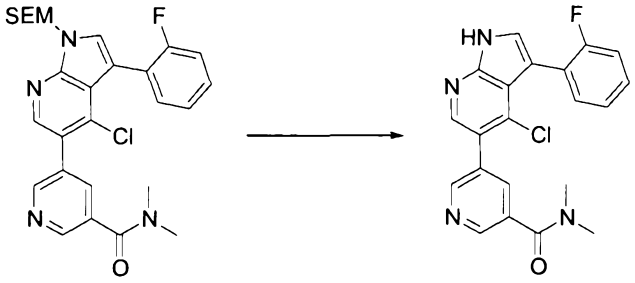


合成5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

將78毫克(0.14毫莫耳)的5-[4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺、21毫克(0.15毫莫耳)的2-氟苯基硼酸及6毫克(7微莫耳)的1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物溶解於2.6毫升乙腈、2.6毫升甲苯和1.5毫升飽和碳酸氫鈉水溶液的混合物內。在密閉玻璃瓶內將獲得混合物至110℃加熱22小時。以醋酸乙酯稀釋獲得的混合物，於硫酸鈉上乾燥及蒸發。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷內10%體積/體積甲醇的梯度純化獲得的粗產物而產生

56.6毫克(0.10毫莫耳)5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.73(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.41(s, 1H), 7.99(t, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49~7.41 (m, 2H), 7.30~7.25(m, 2H), 5.74(s, 2H), 3.62(t, 2H), 3.01(s, 3H), 2.97(s, 3H), 0.86(t, 2H), -0.06(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：525。

方法22

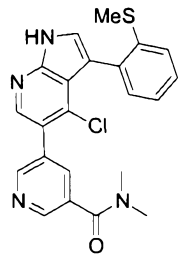
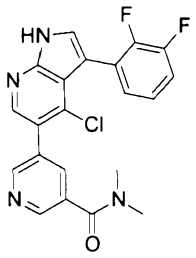
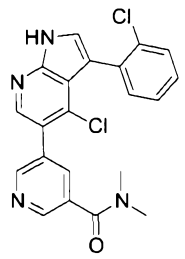
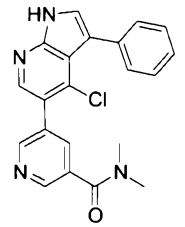
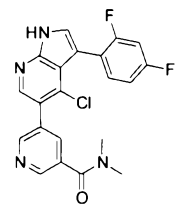


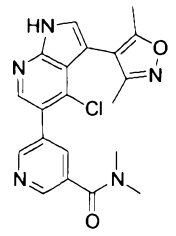
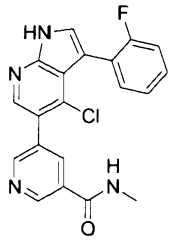
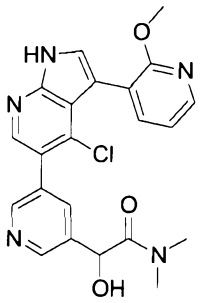
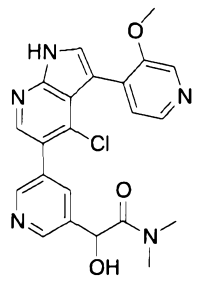
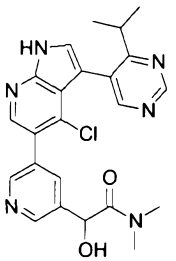
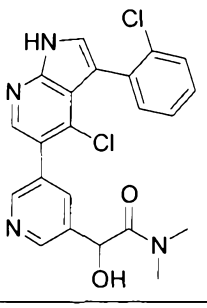
合成5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺

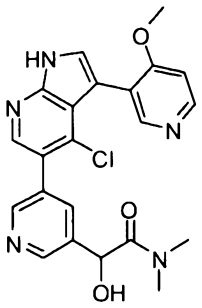
以二氯甲烷吸收5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺及加入500微升的三氟醋酸。將混合物靜置室溫下10小時然後蒸發。殘留物再溶解於3毫升的二氯甲烷及100微升的1,2-亞乙二胺。於室溫下6小時之後將該混合物蒸發至乾燥。將獲得的粗產物溶解於二甲亞碸及藉由大量觸發反相HPLC純化而產生18.2毫克(46微莫耳，33%)5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺的灰白色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.50(s, br, 1H), 8.73(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.32(s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.76(s, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.41(m, 1H), 7.28~7.21 (m, 2H), 3.01(s,

3H), 2.97(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：395。

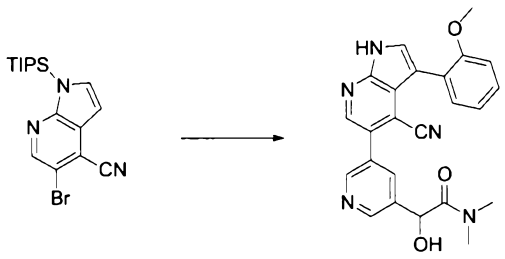
利用方法17~22合成其他化合物：

構造	MS[MH^+]	^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ
	**423**	**5-[4-氯-3-(2-甲磺醯苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.71(d, 1H), 8.63(d, 1H), 8.29(s, 1H), 7.94(t, 1H), 7.62(s, 1H), 7.38(ddd, 1H), 7.29~7.25(m, 2H), 7.17(ddd, 1H), 3.01(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.34(s, 3H)
	**413**	**5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.73(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.34(s, 1H), 7.98(t, 1H), 7.82(s, 1H), 7.47~7.40(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.25(m, 1H), 3.01(s, 3H), 2.97(s, 3H)
	**411**	**5-[4-氯-3-(2-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 12.38(d, 1H), 8.66(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.25(s, 1H), 7.89(t, 1H), 7.64(s, 1H), 7.46(dd(d), 1H), 7.42(dd(d), 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.31(ddd, 1H), 2.94(s, 3H), 2.89(s, 3H)
	**377**	**5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.75(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.00(t, 1H), 7.73(s, 1H), 7.52(d(m), 2H), 7.40(t(m), 2H), 7.31(tt, 1H), 3.02(s, 3H), 2.98(s, 3H)
	**413**	**5-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.73(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.97(t, 1H), 7.77(s, 1H), 7.52(dd(d), 1H), 7.31(dt, 1H), 7.14(dt, 1H), 3.01(s, 3H), 2.97(s, 3H)

	**396**	**5-[4-氯-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.75(d, 1H), 8.66(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.00(t, 1H), 7.73(s, 1H), 3.02(s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.09(s, 3H)
	**381**	**5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.52(s, br, 1H), 9.01(d, 1H), 8.81(d, 1H), 8.72(q, br, 1H), 8.34(s, 1H), 8.29(t, 1H), 7.77(s, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.44(m, 1H), 7.28~7.23(m, 2H), 2.82(s, 3H)
	**438.0**	**2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 2.82(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.57(s, 1H), 5.82(s, 1H), 7.03(t, 1H), 7.68(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.85(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.59(m, 2H)
	**438.0**	**2-{5-[4-氯-3-(3-甲氧吡啶-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 2.82(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.68(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.24(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.61(s, 1H)
	**451.0**	**2-{5-[4-氯-3-(4-異丙基嘧啶-5-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 1.07(d, 3H), 1.17(d, 3H), 2.85(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.09(m, 1H), 5.57(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.85(m, 1H), 8.31(s, 1H), 8.60(m, 2H), 8.63(s, 1H), 9.12(s, 1H)
	**441.0**	**2-{5-[4-氯-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 2.84(s, 3H), 2.95(s, 3H), 5.57(s, 1H), 5.83(s, 1H), 7.35~ 7.42(m, 2H), 7.47~7.49(d, 1H), 7.52~7.54(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.86(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.59(m, 2H)

	**438.0**	**2-{5-[4-氯-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, DMSO-d_6] δ 2.90(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.60(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.86(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.61(d, 1H)

方法23



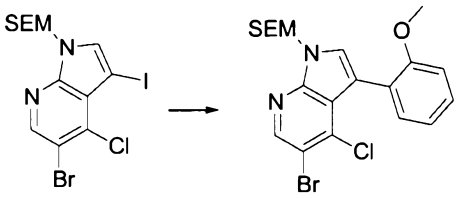
合成2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

將二甲基乙醯胺(1毫升)內2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(160毫克，0.62毫莫耳)、雙(頻那醇)二硼烷(173毫克，0.68毫莫耳)、醋酸鉀(182毫克，1.85毫莫耳)和1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(10毫克，0.012毫莫耳)的混合物在120℃的自動微波合成儀內照射30分鐘。加入5-溴-4-氯-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-甲腈(159毫克，0.42毫莫耳)、碳酸鈉溶液(水內2克分子；1毫升，2毫莫耳)、二甲基乙醯胺(2毫升)及額外的1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(10毫克，0.012毫莫耳)及混合物在120℃另外照射30分鐘。將硫酸鈉加入粗反應混合物及在西來特上過濾固

體。以醋酸乙酯和乙腈洗滌該固體及濃縮結合濾過物。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化獲得的殘留物而產生2-[5-(4-氰-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(35毫克)。將材料溶解於丙酮(5毫升)內，及加入*N*-碘琥珀醯亞胺(27毫克，0.12毫莫耳)。在23℃將該混合物攪拌3天。以硫代硫酸鈉溶液(1當量，1毫升)及水(1毫升)冷卻該反應。濃縮懸浮於醋酸乙酯內的混合物及置於矽膠上。藉由急驟矽膠層析法利用二氯甲烷內的梯度(80：20：1的二氯甲烷：甲醇和濃氫氧化銨)純化而產生2-[5-(3-碘-4-氰-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(46毫克，MS：*m/z* 447.9 ($M+H^+$))。將該材料溶解於二甲基甲醯胺(1.5毫升)內，及冷卻至0℃。加入氫化鈉(60%懸浮於礦油內；40毫克，1毫莫耳)。將混合物冷卻至-42℃及在10分鐘內緩慢加入2-三甲基矽烷基乙氧甲基氯(180微升)。在-42℃將該混合物攪拌2小時及以2毫升飽和氯化銨溶液及2毫升水冷卻。將含水混合物置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內的梯度(9:1的醋酸乙酯和甲醇)純化粗產物而產生2-{5-[4-氰-3-碘-1-(2-三甲基矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基-2-(2-三甲基矽烷基乙氧甲氧基)乙醯胺(49毫克)。將該材料置入5毫升微波反應瓶內以及加入2-甲氧苯基硼酸(16毫克，0.10毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(3毫克，0.003毫莫耳)、乙腈(1毫升)和Na_2CO_3水

溶液(2克分子，71微升)。以氮氣吹掃該反應瓶，密封，及在120℃的自動微波合成儀內照射30分鐘。將硫化鈉加入反應混合物和在西來特上過濾漿液及濃縮。將該粗產物溶解於三氟醋酸及在23℃振盪1小時。在二甲亞碸和亞乙二胺內濃縮及溶解該混合物。藉由大量觸發反相HPLC的純化產生2-{5-[4-氰-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺的白色固體(2.3毫克，0.005毫莫耳)。^{1}H NMR(500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.75(d, *J*=2Hz, 1H), 8.72(d, *J*=2Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.06(t, *J*=2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.37(m, 2H), 7.05(d, *J*=8Hz, 1H), 7.03(t, *J*=8Hz, 1H), 5.67(s, 1H), 3.8(s, 3H), 2.99(s, 6H)；MS：m/z 428.4($M+H^+$)。

方法24

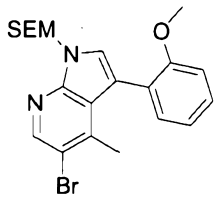
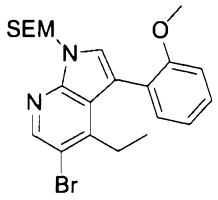
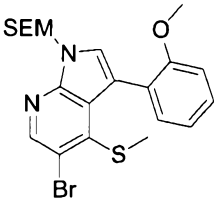
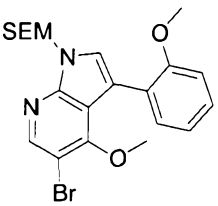


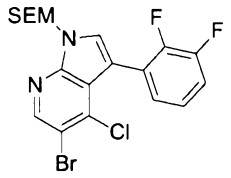
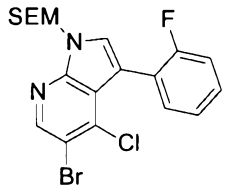
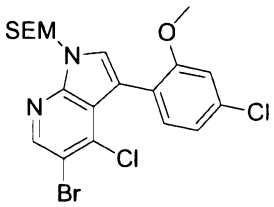
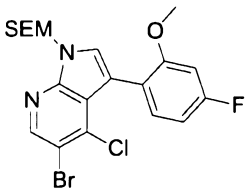
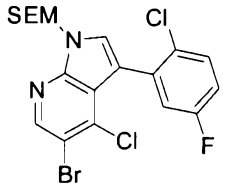
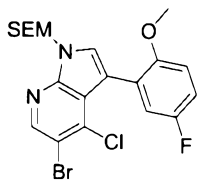
合成5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

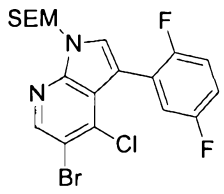
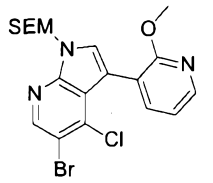
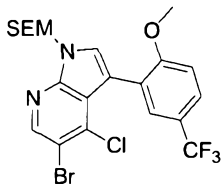
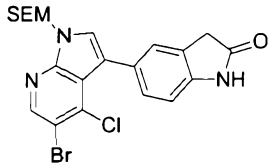
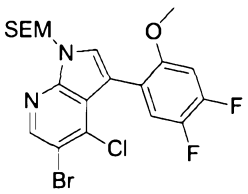
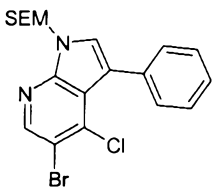
在氮氣壓下將5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(916毫克，2毫莫耳)、2-甲氧苯基硼酸(321毫克，2.2毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(74毫克，0.1毫莫耳)及2毫升的2克分子Na_2CO_3(含水)溶解於10毫升的乙腈和10毫升的THF內。在N_2的快速攪拌下將混合物至60℃加熱2小時。將硫酸鈉加入反應混合物和在西來特上過

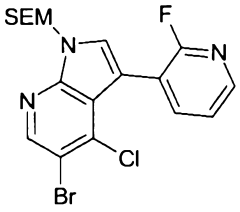
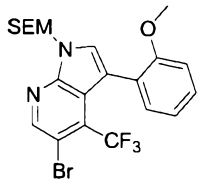
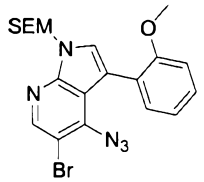
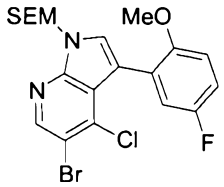
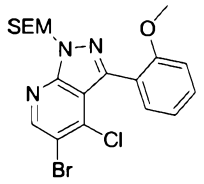
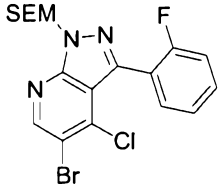
濾漿液及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生標題化合物(452毫克，1.02毫莫耳，51%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_4) δ 8.50(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.23(dd, J_1=7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.05(dd, J_1=8Hz, J_2=1Hz, 1H), 6.98(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.63(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.56(t, J=8Hz, 2H), 0.82(t, J=8Hz, 2H), -0.09(s, 9H)；MS：m/z 467.1/469.1(M+H$^+$)。

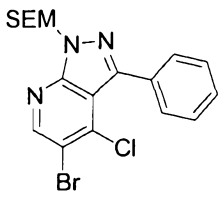
利用方法24合成其他化合物：

	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.45(1H), 7.67(s, 1H), 7.35 (td, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.01(d, 1H), 6.96(t, 1H), 5.62(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.56(t, 2H), 2.05(s, 3H), 0.82(t, 2H), -0.11(s, 8H)；MS[MH$^+$] *m/z*：447.1, 449.1
	**5-溴-4-乙基-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** MS[MH$^+$] *m/z*：461.1, 463.1
	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.45(1H), 7.67(s, 1H), 7.5(td, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.01(d, 1H), 6.96(t, 1H), 5.62(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.56(t, 2H), 2.05(s, 3H), 0.82(t, 2H), -0.10(s, 9H)；MS [MH$^+$] *m/z*：479.1, 481.1
	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲氧基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.00(m, 2H), 5.66(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.61(t, J=8Hz, 2H), 0.93(t, J=8Hz, 2H), -0.05(s, 9H)；MS： *m/z* 463.1/465.1(M+H$^+$)

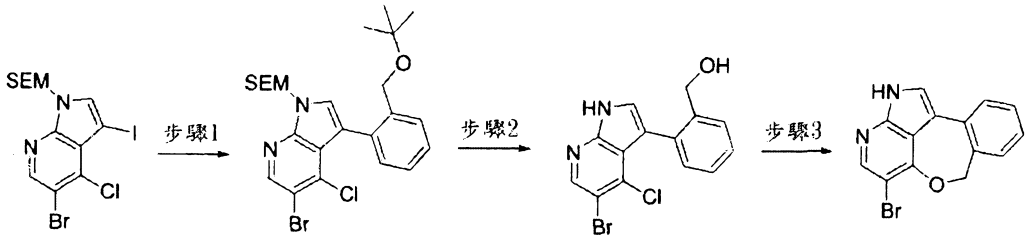
	**5-溴-4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.56(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.27(m, 2H), 5.68(s, 2H), 3.58(m, 2H), 0.82(t, 2H), -0.11(s, 9H)；MS MS[MH^+] *m/z*：473.2, 475.2
	**5-溴-4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.56(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29(m, 2H), 5.57(s, 2H), 3.57(s, 3H), 0.82(t, 3H), -0.010(s, 11H)；MS MS[MH^+] *m/z*：455.1, 457.2
	**5-溴-4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.50(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.05(dd, 1H), 5.63(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.56(t, 2H), 0.82(t, 2H), -0.10(s, 10H)；MS MS[MH^+] *m/z*：503.0, 505.0
	**5-溴-4-氯-3-(4-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.49(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.80(td, 1H), 5.63(s, 2H), 3.69(s, 4H), 3.56(t, 2H), 0.82(t, 2H), -0.10(s, 9H)；MS MS[MH^+] *m/z*：485.1, 487.0
	**5-溴-4-氯-3-(2-氯-5-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.56(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.36(m, 2H), 5.67(m, 3H), 3.55(t, 2H), 3.49(t, 1H), 0.81(t, 3H), -0.11(s, 10H)；MS[MH^+] *m/z*：489.0, 491.0, 493.0
	**5-溴-4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.51(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.63(s, 2H), 3.68(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.56(t, 2H), 0.83 (t, 2H), -0.09(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：485.2, 487.2

	**5-溴-4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.57(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.33 (m, 3H), 5.67(s, 2H), 3.56(m, 2H), 0.82(m, 2H), -0.10(s, 9H)；MS[MH$^+$] *m/z*：473.1, 475.1
	**5-溴-4-氯-3-(2-甲氧吡啶-3-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.53(s, 1H), 8.20(dd, 1H), 7.85(s, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.06(m, 1H), 5.75(s, 1H), 5.64(s, 2H), 3.80(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.57(t, 3H), 0.83(t, 2H), -0.09(s, 9H)；MS[MH$^+$] *m/z*：468.0, 470.0
	**5-溴-4-氯-3-(2-甲氧-5-三氟甲苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.52(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.25(d, 1H), 5.64(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.56(m, 2H), 3.31(s, 2H), 0.82(t, 2H), -0.10(s, 9H)；MS[MH$^+$] *m/z*：489.0, 491.0
	**5-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]-1,3-二氫吲哚-2-酮** [MH$^+$] *m/z*：492.0, 494.1
	**5-溴-4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** [MH$^+$] *m/z*：503.0, 505.0
	**5-溴-4-氯-3-苯基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.01(s, 9H), 0.92(m, 2H), 3.66(m, 2H), 5.76(s, 2H), 7.52(m, 1H), 7.55(m, 3H), 7.91(s, 1H), 8.64(s, 1H)；MS：*m/z* 437.1(M+H$^+$)

	**5-溴-4-氯-3-(2-氟吡啶-3-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.02(s, 9H), 0.93(t, 2H), 3.66 (t, 2H), 5.77(s, 2H), 7.75(m, 2H), 8.11(m, 1H), 8.37(m, 1H), 8.67(s, 1H)；MS：*m/z* 457.1(M+H$^+$)
	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** MS：*m/z* 501.0(M+H$^+$)
	**4-疊氮基-5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28(dd, J_1=7.5Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.10(d, J=7.5Hz, 1H), 7.00(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.62(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.56 (t, J=8Hz, 2H), 0.82(t, J=8Hz, 2H), -0.10(s, 9H)；MS：*m/z* 474.0/476.0(M+H$^+$)
	**5-溴-4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.53(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.12(dd, 1H), 7.06(dd, 1H), 5.66(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.58(t, 2H), 0.84(t, 2H), -0.7(s, 9H)；MS[MH$^+$] *m/z*：484.8+ 486.8
	**5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** MS：*m/z* 468.0/470.0(M+H$^+$)
	**5-溴-4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.01(s, 9H), 0.92(m, 2H), 3.66(m, 2H), 5.85(s, 2H), 7.52(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.96(dt, 1H), 8.84(d, 1H)；MS：*m/z* 456.0/458.0(M+H$^+$)

	**5-溴-4-氯-3-苯基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.01(s, 9H), 0.92(m, 2H), 3.66(m, 2H), 5.83(s, 2H), 7.60(m, 3H), 8.14(m, 2H), 9.16(s, 1H)；MS：*m/z* 438.0/440.0($M+H^+$)

方法25



步驟1：合成5-溴-3-(2-第三丁氧甲苯基)-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

在氮氣壓下將5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(500毫克，1.02毫莫耳)、2-(第三丁氧甲基)苯基硼酸(224毫克，1.05毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(42毫克，0.05毫莫耳)及1毫升碳酸鈉溶液(2克分子，2毫莫耳)溶解於5毫升乙腈和5毫升THF內。在N_2的快速攪拌下將混合物至60℃加熱2小時。將硫酸鈉加入反應混合物和在西來特上過濾漿液及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生標題化合物(66毫克，0.12毫莫耳，12%產量)。

步驟2：合成5-溴-3-(2-第三丁氧甲苯基)-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

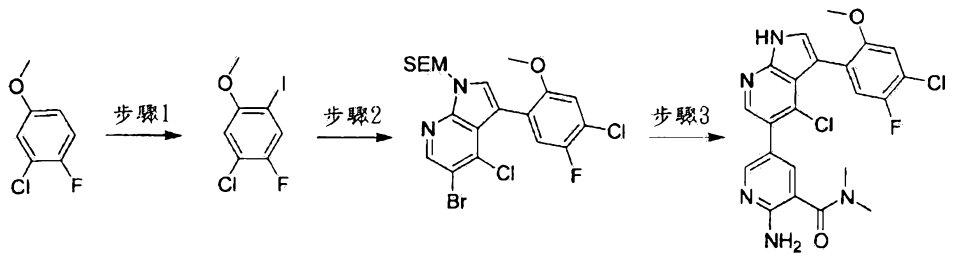
將5-溴-3-(2-第三丁氧甲苯基)-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(66毫克，0.12毫莫耳)溶解於二

氯甲烷(1毫升)及三氟醋酸(1毫升)內及在23℃攪拌15小時。蒸發溶劑及將獲得的油溶解於甲醇(1毫升)和亞乙二胺(0.2毫升)內及在23℃攪拌1小時。濃縮該混合物而產生不需進一步純化用於下一步驟的[2-(5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)苯基]甲醇。

步驟3：合成5-溴-2H,7H-6-氧-2,3-二氮-二苯并[cd,h]天藍油烴

將[2-(5-溴-4-氯-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)苯基]甲醇(66毫克，0.2毫莫耳)溶解於5毫升DMF內及加入NaH直至停止放出氣體為止。在80℃將該混合物攪拌14小時。濃縮該反應及以飽和氯化銨溶液(2毫升)和水(2毫升)冷卻。將混合物置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度接著藉由大量觸發反相HPLC純化該粗產物而產生標題化合物(1.3毫克，0.004毫莫耳，2.2%產量於兩步驟中)。^{1}H NMR (500 MHz, MeCN-d_3) δ 8.23(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.25(t, *J*=7Hz, 1H), 5.30(s, 2H)；MS：*m/z* 301.0/303.0 ($M+H^+$)。

方法26



合成5-溴-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7,8-二氫-2*H*-6-氧-2,3-二氮苯并環辛[cd]茚

步驟1：合成2-{2-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]苯基}乙醇

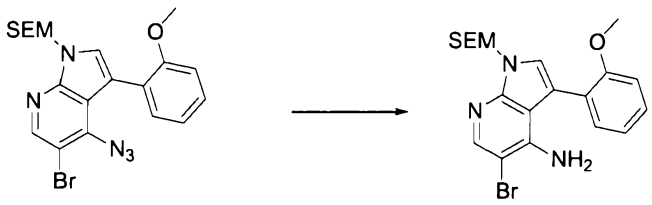
在氮氣壓下將5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(500毫克，1.02毫莫耳)、[2-(2-(第三丁基二甲矽氧基)乙基)苯基]硼酸(287毫克，1.02毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(42毫克，0.05毫莫耳)及1.03毫升碳酸鈉溶液(2克分子，2.05毫莫耳)溶解於乙腈(2毫升)和THF(2毫升)內。在N_2的快速攪拌下將混合物至60℃加熱12小時。將硫酸鈉加入反應混合物和在西來特上過濾漿液及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生5-溴-3-{2-[2-(第三丁基二甲矽烷基)乙基]苯基}-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶的無色油(250毫克，0.42毫莫耳，41%)。將該材料溶解於乙腈(5毫升)、二噁烷(5毫升)和氫氯酸(0.1當量，5毫升)內。在12小時之後以飽和碳酸氫鈉溶液(5毫升)冷卻該混合物及在旋轉蒸發盤上移除有機溶劑。將含水混合物置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內的梯度(9：1的醋酸乙酯/甲醇)純化粗產物而產生2-{2-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]苯基}乙醇的無色油(197毫克，0.41毫莫耳，97%)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53(d, J=1.5Hz, 1H), 7.78(d, J=1.5Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.22(m, 2H), 5.67(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.57(m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.67(m, 1H), 2.54(m, 1H), 0.83(m, 2H), -0.10(s, 9H)；MS：*m/z* 481.0/483.1(M+H$^+$)。

步驟2：合成5-溴-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7,8-二氫

-2*H*-6-氧-2,3-二氮苯并環辛[cd]茚

將2-{2-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]苯基}乙醇溶解於DMF(20毫升)內及加入氫化鈉(100毫克)直至停止放出氣體為止。在80℃將該混合物攪拌12小時。以飽和氯化銨溶液(5毫升)冷卻反應及濃縮。將固體懸浮於水(20毫升)中並置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度接著藉由大量觸發反相HPLC純化粗產物而產生5-溴7,8-二氫-2*H*-6-氧-2,3-二氮苯并環辛[cd]茚(28.6毫克，0.09毫莫耳，23%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, MeCN-d_3) δ 12.18(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.62(d, J=2.5Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.29(m, 2H), 4.30(t, J=6Hz, 2H), 2.91(t, J=6Hz, 2H)；MS：m/z 315.0/317.0($M+H^+$)以及5-溴-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7,8-二氫-2*H*-6-氧-2,3-二氮苯并環辛[cd]茚(45毫克，0.01毫莫耳，26%產量)。

方法27

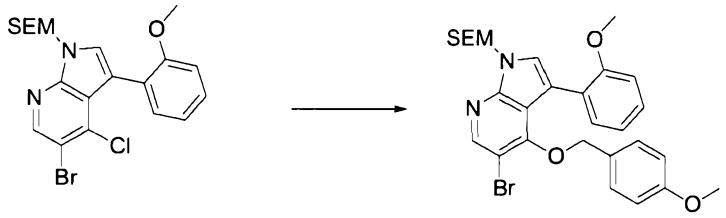


合成5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺

將4-疊氮基-5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(115毫克，0.24毫莫耳)、三苯膦(64毫克，0.24毫莫耳)及水(44微升，2.4毫莫耳)溶解於四氫

呋喃(1毫升)內。在23℃將反應攪拌1小時。加入水(100微升，5.5毫莫耳)及將該混合物另外攪拌14小時。將反應混合物直接置於矽膠上及藉由急驟矽膠層析法利用己烷內的梯度(9：1的醋酸乙酯和甲醇)純化而產生5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺(MS：*m/z* 448.1/450.1($M+H^+$)。

方法28

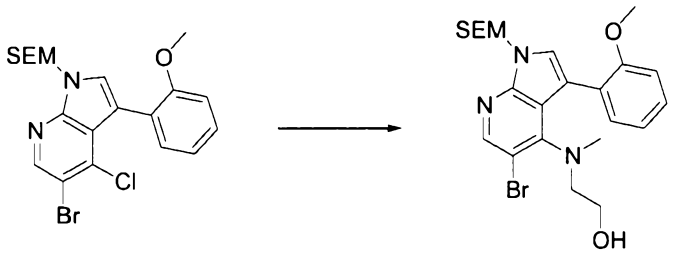


合成5-溴-4-(4-甲氧苄氧基)-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(245毫克，0.52毫莫耳)及甲氧苄醇(723毫克，5.2毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(0.25毫升)。加入氫化鈉(167毫克，4.2毫莫耳)及混合物在120℃的自動微波合成儀內照射5分鐘。以水冷卻反應，置入多孔性矽藻土萃取匣及以醋酸乙酯透析。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內的梯度(9：1的醋酸乙酯和甲醇)純化粗產物而產生5-溴-4-(4-甲氧苄氧基)-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(220毫克，0.38毫莫耳，74%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.35(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.08(d, J=8Hz, 1H), 7.01(td, J_1=7Hz, J_2=1Hz, 1H), 6.77(m, 4H), 5.63(s, 2H),

4.37(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.58(t, *J*=8Hz, 1H), 0.83(t, *J*=8Hz, 1H), -0.08(s, 9H)；MS：*m/z* 569.4/571.3 ($M+H^+$)。

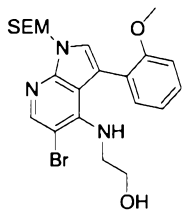
方法29

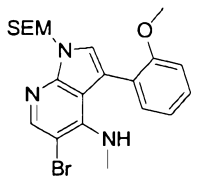


合成2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇

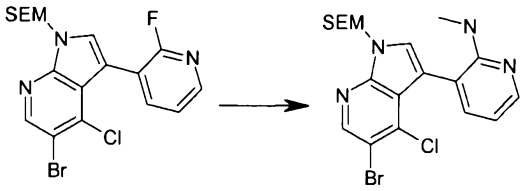
在密封試管內將5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(94毫克，0.201毫莫耳)混合2-(甲胺基)乙醇(161微升，2.01毫莫耳)及在145℃加熱15小時。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇(67毫克，0.132毫莫耳，66%產量)的清油。

利用方法29合成其他化合物：

	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.12(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.99(d, 1H), 6.94(t, 1H), 3.65(s, 3H), 2.03(s, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：349，351

	**[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺**

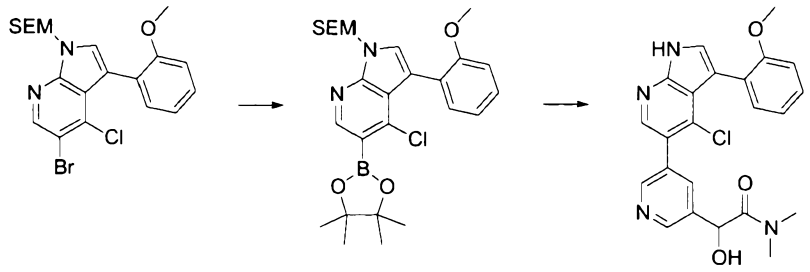
方法30



合成{3-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]吡啶-2-基}甲胺

以氮沖洗1-丁醇(5毫升)內5-溴-4-氯-3-(2-氟吡啶-3-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(0.5克，1.2毫莫耳)、甲胺(1.1毫升，13.0毫莫耳，水中40%)的混合物及在120℃攪拌隔夜。使反應冷卻至室溫及加入水(5毫升)。以醋酸乙酯(x2)萃取該混合物。以食鹽水萃取複合有機層，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷矽膠層析粗產物而產生{3-[5-溴-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基]吡啶-2-基}甲胺(0.3克，60%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.05(s, 9H), 0.92(t, 2H), 2.81(d, 3H), 3.64(t, 2H), 5.38(m, 1H), 5.64(m, 2H), 6.63(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.85(s, 1H), 8.11(m, 1H), 8.57(s, 1H)；MS：*m/z* 467.2($M+H^+$)。

方法31



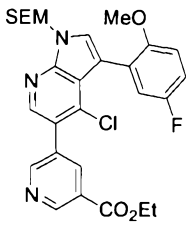
合成2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

在氮氣壓下將5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(350毫克，0.77毫莫耳)、雙(頻那醇)二硼(215毫克，0.85毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(28毫克，0.035毫莫耳)及無水醋酸鉀(230毫克，2.3毫莫耳)懸浮於無水DMA內。在N_2下將混合物至120℃加熱2小時。將二乙醚加入反應混合物和在西來特上過濾漿液及濃縮。藉由急驟凝膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生4-氯-3-(2-甲氧苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(38毫克，0.075毫莫耳，9%產量)。

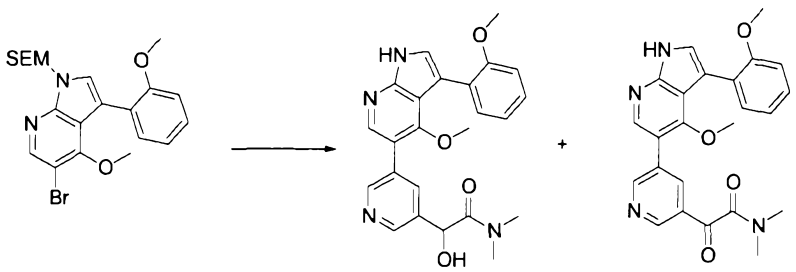
將4-氯-3-(2-甲氧苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(38毫克，0.075毫莫耳)、2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(29毫克，0.12毫莫耳；製備如下)、1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(3毫克，0.004毫莫耳)、乙腈(1毫升)及飽和Na2CO3水溶液(75微升)加入5毫升的自動微波反應瓶內。以氮氣吹掃該反應瓶，密

封，及在120℃於自動微波合成儀內照射30分鐘。將硫酸鈉加入反應混合物內以及在西來特上過濾漿液和濃縮。將粗產常溶解於1毫升TFA內及在23℃攪拌15分鐘。蒸發溶劑及將獲得的油溶解於1毫升DMSO及50微升亞乙胺內然後藉由大量觸發反相HPLC純化而產生標題化合物(9.5毫克，0.015毫莫耳，25%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24(s, 1H), 8.58(m, 2H), 8.20(s, 1H), 7.83(t, J=2Hz, 1H), 7.33(td, J_1=8Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.27(dd, J_1= 7Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.05(d, J=8Hz, 1H), 6.95(td, J_1=8Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.81(d, J=6.5Hz, 1H), 5.56(d, J=6.5Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.84(s, 3H)；MS：m/z 437.0 ($M+H^+$)。

利用方法31合成其他化合物：

	**5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸乙酯1312-95B** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ ；MS[MH^+] m/z：556.0

方法32



合成2-羥基-2-{5-[4-甲氧基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺和2-{5-[4-甲氧基

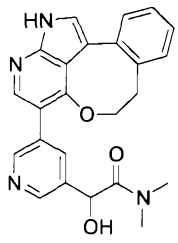
-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺

將乙腈(2毫升)和碳酸鈉水溶液(2克分子，0.2毫升)內5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲氧基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(95毫克，0.2毫莫耳)、*N*,*N*-二甲基-2-氧-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基]乙醯胺(49毫克，0.16毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(10毫克，0.012毫莫耳)的混合物在120℃的自動微波合成儀內照射30分鐘。將硫酸鈉加入粗反應混合物及在西來特上過濾其固體。以醋酸乙酯洗滌該固體及濃縮結合過濾物。藉由急驟矽膠層析法利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化而產生80毫克的白色固體。MS：*m/z* 561[MH^+]。

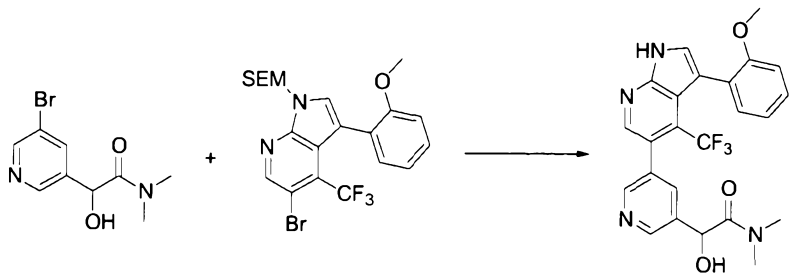
將該固體溶解於二氯甲烷(2毫升)和三氟乙酸(2毫升)內及攪拌隔夜。濃縮該混合物及溶解於甲醇(5毫升)和亞乙二胺(0.1毫升)內。加入碳上氫氧化鈀(20%，20毫克)，將該混合物完全脫氣及置於氮氣壓下。將該混合物激烈攪拌24小時，以氮氣吹掃該反應瓶及於西來特上過濾。經大量觸發反相HPLC而產生2-羥基-2-{5-[4-甲氧基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(12.1毫克)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99(d, J=2Hz, 1H), 8.63(d, J=2.5Hz, 1H), 8.52(d, J=2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87(t, J=2Hz, 1H), 7.47(d, J=2.5Hz, 1H), 7.36(dd, J_1= 7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.30(td, J_1=7Hz, J_2=1.5Hz, 1H),

7.06(d, J=7.5Hz, 1H), 6.97(td, J_1=8Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.78(bs, 1H), 5.55(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.11(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.84 (s, 1H)；MS：m/z 433.2($M+H^+$)以及2-{5-[4-甲氧基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(4.1毫克)。^{1}H NMR(500 MHz, MeCN-d_3) δ 10.06(bs, 1H), 9.01(d, J=1.5Hz, 1H), 9.00(d, J=2Hz, 1H), 8.37(t, J=2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.07(m, 1H), 7.02(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.17(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.94(s, 3H)；MS：m/z 431.2($M+H^+$)。

利用方法32合成其他化合物：

	**苯并呤啉衍生物A** MS[MH^+] m/z：415.1

方法33

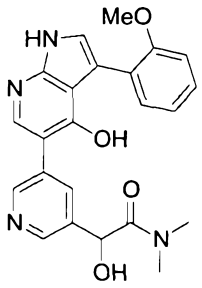
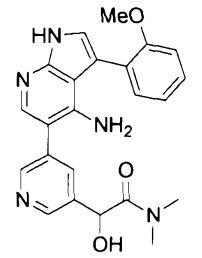


合成2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺

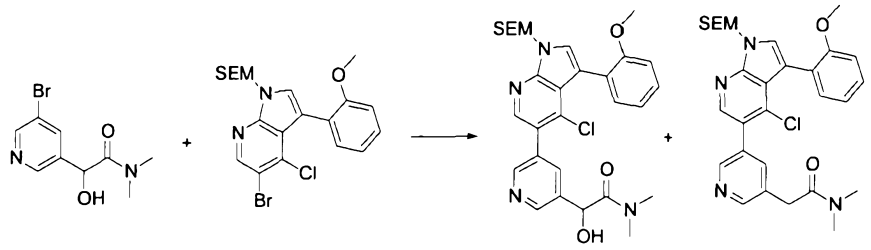
將二甲基乙醯胺(1毫升)內2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺(40毫克，0.15毫莫耳)、雙(頻那醇)二硼

(47毫克，0.18毫莫耳)、醋酸鉀(45毫克，0.46毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(6毫克，0.007毫莫耳)的混合物在120℃的自動微波合成儀內照射30分鐘。加入5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(39毫克，0.077毫莫耳)、碳酸鈉溶液(水中2克分子；0.39毫升，0.77毫莫耳)及額外1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(3毫克，0.03毫莫耳)及將混合物在120℃另外照射30分鐘。將硫酸鈉加入粗反應混合物及在西來特上過濾固體。以醋酸乙酯洗滌固體及濃縮結合過濾物。將固體再懸浮於醋酸乙酯內，經由充填矽膠過濾及濃縮溶析液。將獲得的油溶解於三氟醋酸(2毫升)及振盪5分鐘。濃縮該溶液及將該混合物再溶解於二甲亞碸及亞乙二胺內。藉由大量觸發反相HPLC純化而產生2-羥基-2-{5-[3- (2-甲氧苯基)-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺(2.5毫克，0.005毫莫耳，7%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, MeOH-d_4) δ 12.55(bs, 1H), 8.60(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.71(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.24(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 6.99(d, J=7.5Hz, 1H), 6.95(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.8(bs, 1H), 5.56(s, 1H), 3.65(s, 3H), 2.90(m, 3H), 2.84(s, 3H)；MS：*m/z* 471.0(M+H$^+$)。

利用方法33合成其他化合物：

	**2-羥基-2-{5-[4-羥基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 使用5-溴-4-(4-甲氧苄氧基)-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶 ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47(d, J=2.5Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 8.50(d, J=2Hz, 1H), 7.76(t, J=2Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.36(ddd, J_1=8Hz, J_2=7Hz, J_3=2Hz, 1H), 7.29(dd, J_1= 7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.11(dd, J_1=8.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 7.09(d, J=2.5Hz, 1H), 7.01(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.73(d, J=7Hz, 1H), 5.52(d, J=7.5Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.84(s, 3H)；MS： *m/z* 419.0(M+H$^+$)
	**2-{5-[4-胺基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 使用4-疊氮基-5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶 ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47(d, J=2.5Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 8.50(d, J=2Hz, 1H), 7.76(t, J=2Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.36(ddd, J_1=8Hz, J_2=7Hz, J_3=2Hz, 1H), 7.29(dd, J_1= 7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.11(dd, J_1=8.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 7.09(d, J=2.5Hz, 1H), 7.01(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 5.73(d, J=7Hz, 1H), 5.52(d, J=7.5Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.84(s, 3H)；MS： *m/z* 418.0(M+H$^+$)

方法34

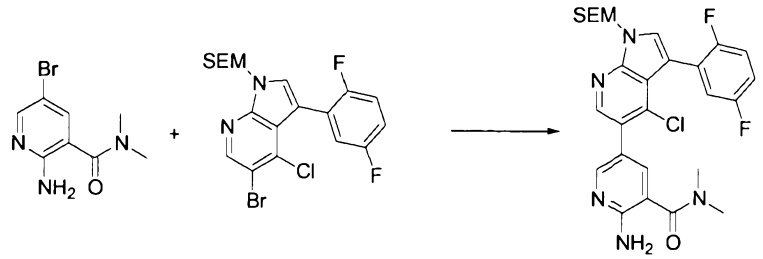


合成2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺和2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙

氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

將二甲基乙醯胺(2毫升)內2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(400毫克，1.54毫莫耳)、雙(頻哪醇)二硼(431毫克，1.7毫莫耳)、醋酸鉀(454毫克，4.6毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(25毫克，0.03毫莫耳)的混合物在氮氣下於120℃攪拌12小時。加入5-溴(2-甲氧苯基)-4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(491毫克，1.05毫莫耳)、碳酸鈉溶液(水中2克分子；2.3毫升，4.6毫莫耳)、二甲基乙醯胺(2毫升)及額外1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(30毫克，0.035毫莫耳)及混合物在120℃另外攪拌2小時。將硫酸鈉加入粗反應混合物及在西來特上過濾固體。以醋酸乙酯和乙腈洗滌該固體及濃縮結合濾過物。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化獲得的油而產生2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(202毫克，0.35毫莫耳，34%產量)；和2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺。

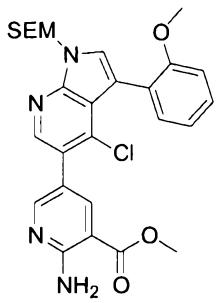
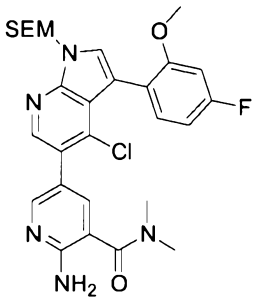
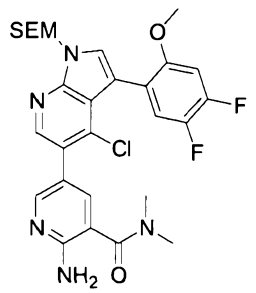
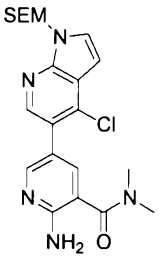
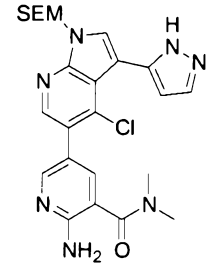
方法35



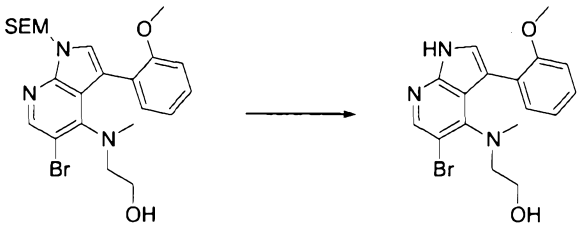
合成2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

在5毫升微波反應瓶內使2-胺基-5-溴-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(1.14克，4.67毫莫耳)混合雙(頻那醇)二硼(1.42克，5.60毫莫耳)、雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(191毫克，0.0233毫莫耳)及醋酸鉀(1.37克，14.0毫莫耳)。加入*N*,*N*-二甲基乙醯胺(8毫升)。以氮氣吹掃該反應瓶，密封，及在120℃的自動微波合成儀內照射20分鐘。將硫酸鈉加入反應混合物和在西來特上過濾漿液及濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(556毫克，0.996毫莫耳，32%產量)。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.32(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.30(m, 3H), 6.20(s, 2H), 5.70(s, 2H), 3.59(t, 3H), 2.94(m, 26H), 2.77(s, 17H), 2.68(s, 3H), 1.94(s, 18H), 1.89(s, 1H), 1.06(s, 3H), 0.84(t, 3H), -0.8(m, 11H)；MS[MH^+] *m/z*：558.2。

利用方法33合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼酸甲酯** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.29(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.11(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.69(s, 1H), 7.34(m, 3H), 7.25(dd, 1H), 7.14(寬, s, 1H), 7.02(d, 1H), 6.96(t, 1H), 6.60(m, 1H), 5.67(s, 1H), 4.09(寬, s, 1H), 3.92(s, 10H), 8.90(d, 5H), 3.68(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.34(s, 1H), 2.49(m, 2H), 1.07(m, 60H), 0.85(t, 3H), -0.07(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：539.2
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.25(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.26(m, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.79(td, 1H), 6.17(s, 2H), 5.66(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.59(t, 3H), 2.94(s, 7H), 0.85(t, 2H), -0.07(s, 8H)；MS[MH^+] *m/z*：570.2
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.26(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.18(s, 2H), 5.66(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.16(d, 1H), 2.94(s, 6H), 1.95(s, 1H), 0.86(t, 2H), -0.07(s, 8H)；MS[MH^+] *m/z*：588.2
	**2-胺基-5-[4-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.27(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.21(s, 2H), 5.64(s, 2H), 3.52 (t, 3H), 2.97(s, 7H), 2.93(s, 4H), 2.77(s, 5H), 1.94(s, 5H), 0.81 (t, 2H), -0.9(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：446.3
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** 利用四(三苯基膦)鈀(0)作為催化劑進行此反應 MS[MH^+] *m/z*：512.3

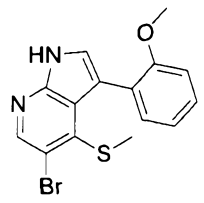
方法36

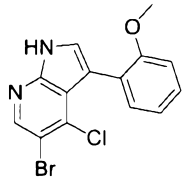
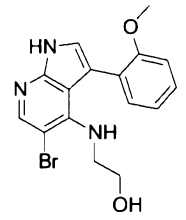
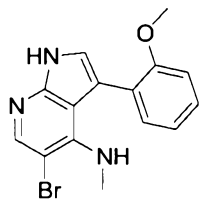
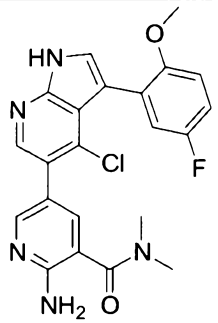
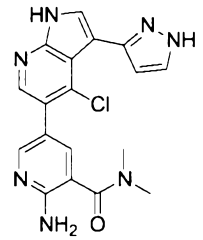
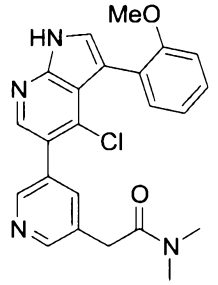


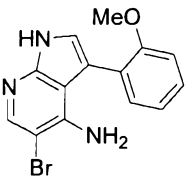
合成2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇

將2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇(10毫克，0.0197毫莫耳)溶解於三氟醋酸(1毫升)和二氯甲烷(1毫升)的溶液內及在23℃攪拌1.5小時。蒸發其溶劑及將獲得的油溶解於1毫升DMSO和100微升亞乙二胺內及藉由大量觸發反相HPLC純化而產生2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇(1.1毫克，0.00266毫莫耳，13%產量)。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.14(s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.02(d, 1H), 6.96(td, 1H), 6.67(s, 5H), 3.14(t, 2H), 2.75(s, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：376, 378。

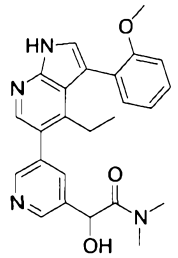
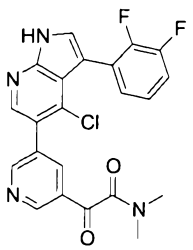
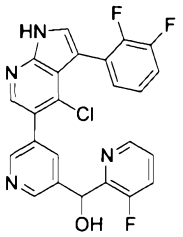
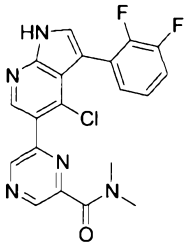
利用方法36合成其他化合物：

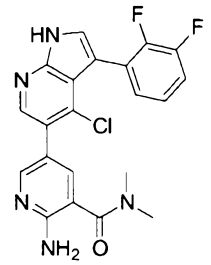
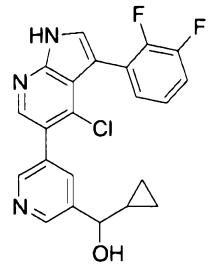
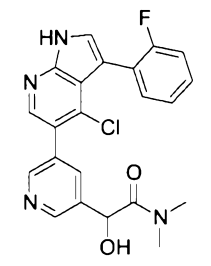
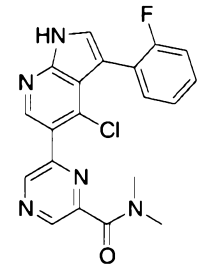
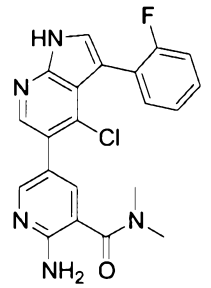
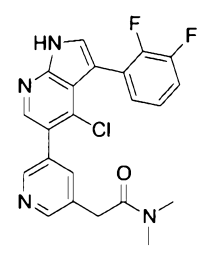
	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.12(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.99(d, 1H), 6.94(t, 1H), 3.65(s, 4H), 2.03(s, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：349, 351

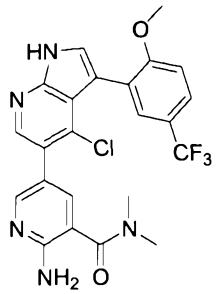
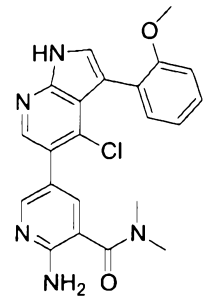
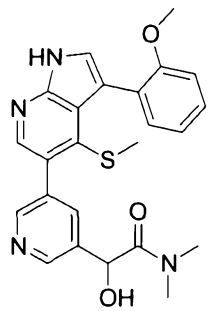
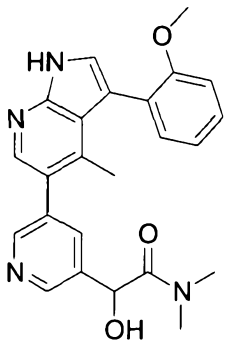
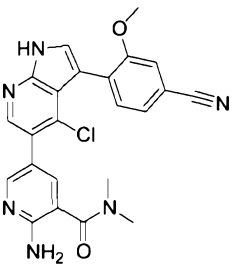
	**5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.40(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.03(d, 1H), 7.00(m, 1H), 3.67(s, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：339
	**2-[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺基]乙醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.03(s, 1H), 7.31(td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.19(s, 1H), 7.05(d, 1H), 6.97(t, 1H), 4.91(t, 1H), 4.59 (寬, s, 1H), 4.71(s, 4H), 3.07(t, 3H), 2.79(quart, 1H)；MS[MH^+] *m/z*：362, 364
	**[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 11.62(s, 1H), 7.33(td, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.13(s, 1H), 7.05(d, 1H), 6.973(td, 1H), 5.01 (quart, 1H), 3.71(s, 4H), 2.43(d, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：332
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.18(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.13(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.15(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.95(s, 7H)；MS[MH^+] *m/z*：440
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.20(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50(d, 1H), 6.9(寬, s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.14(s, 2H), 2.95(s, 7H)；MS[MH^+] *m/z*：382
	**2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51(d, *J*=2Hz, 1H), 8.42(d, *J*=2Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.72(t, *J*=2Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.33 (m 1H), 7.27(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.02(dd, J_1=8Hz, J_2=1Hz, 1H), 6.97(td, J_1=8Hz, J_2=1Hz, 1H), 3.80(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.83(s, 3H)；MS：*m/z* 451.2($M+H^+$)

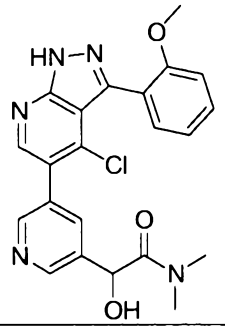
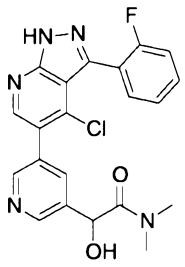
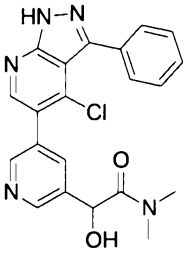
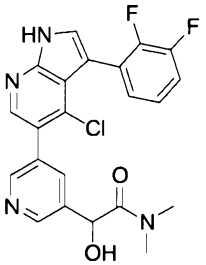
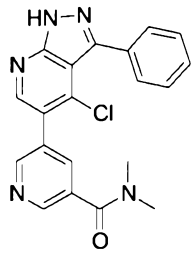
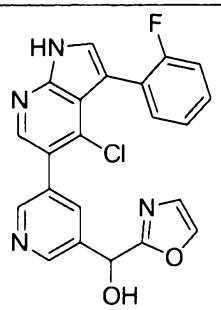
	**5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25(dd, J_1=7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.13(d, J=8Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.02(t, J=7.5Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.73(s, 3H)；MS：*m/z* 317.9/319.9($M+H^+$)

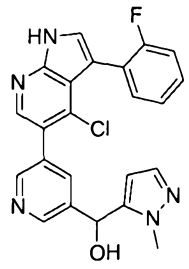
利用方法35+36合成其他化合物：

	**2-{5-[4-乙基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_3-CD_3OD] δ 8.61(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.38(t, 1H), 7.32(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.00(t, 2H), 5.65(s, 1H), 3.73(s, 4H), 3.01(s, 5H), 2.94 (s, 5H), 0.628(t, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：431
	**2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.04(d, 1H), 9.01(d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33(t, 1H), 7.85(s, 1H), 7.43(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.01(s, 4H), 2.94(s, 4H)；MS[MH^+] *m/z*：441
	**{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.61(d, 1H), 8.86(d, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.93(t, 1H), 7.81(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.26(m, 2H), 6.35(寬, s, 1H), 6.14(s, 1H)；MS[MH^+] *m/z*：467
	**6-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡咔-2-甲酸二甲基醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.02(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.25(m, 1H), 3.03(d, 7H)；MS[MH^+] *m/z*：414

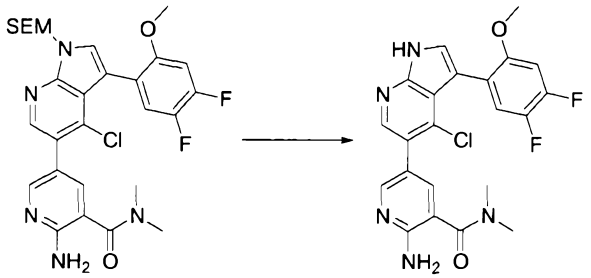
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.24(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.25(m, 2H), 6.16(s, 2H), 2.94(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：428
	**{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}環丙基甲醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.61(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78(t, 1H), 7.82(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.30(t, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.43(d, 1H), 4.10(quart, 1H), 1.10(m, 1H), 0.48(m, 1H), 0.41(m, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：412
	**2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.59(t, 2H), 8.26(s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.74(s, 1H), 7.46(td, 1H), 7.40(m, 1H), 7.25(m, 2H), 5.82(d, 1H), 5.56(d, 1H), 2.95(s, 4H), 2.84(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：425
	**6-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_3-CD_3OD] δ 9.03(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.46(td, 1H), 7.40(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.16(t, 1H), 3.17(s, 7H)；MS[MH^+] *m/z*：396
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.22(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.44(td, 1H), 7.39(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.23(s, 1H), 6.16(s, 2H), 2.94(s, 7H)；MS[MH^+] *m/z*：410
	**2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.52(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75(t, 1H), 7.43(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.83(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：427

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧基-5-三氟甲苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.21(d, 1H), 6.15(s, 2H), 3.78(s, 4H), 2.94(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：490
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基] -*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.16(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.32(td, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.95(t, 1H), 6.13(s, 2H), 3.68(s, 4H), 2.94(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：422
	**2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.05(s, 1H), 8.59(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.83(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.30(m, 2H), 6.99(d, 1H), 6.93(m, 1H), 5.76(d, 1H), 5.55(d, 1H), 3.70(s, 3H), 2.92(s, 4H), 2.84(s, 3H), 1.54(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：449
	**2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_4-CD_3OD] δ 8.59(d, 1H), 8.51(d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87(t, 1H), 7.36(td, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.27(s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99(td, 1H), 5.62(s, 1H), 5.50(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.01(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：417
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氰-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5(bs, 1H), 8.43(s, 1H), 8.21(d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.63(d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.13(d, *J*=2Hz, 1H), 7.06(dd, J_1=7.5Hz, J_2=2Hz, 1H), 6.30(bs, 2H), 3.75(s, 3H), 2.96(s, 6H)；MS：*m/z* 447.1($M+H^+$)

	**2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 5.52 (s, 1H), 7.02(dt, 1H), 7.12(d, 1H), 7.39(m, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.83(t, 1H), 8.15(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.58(d, 1H)；MS：*m/z* 438.0(M+H$^+$)
	**2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.80(s, 3H), 2.91(s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.51(d, 1H), 5.78(d, 1H), 7.30(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.84(t, 1H), 7.86(dt, 1H), 8.24(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.56(d, 1H)；MS：*m/z* 426.0(M+H$^+$)
	**2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.80(s, 3H), 2.91(s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.52(d, 1H), 5.78(d, 1H), 7.35(t, 2H), 7.44(t, 2H), 7.88 (t, 1H), 8.01(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.60(s, 1H), 8.61(d, 1H)；MS：*m/z* 408.0(M+H$^+$)
	**2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.59(m, 2H), 8.28(s, 1H), 7.87(t, 1H), 7.82(s, 1H), 7.44(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.25(m, 1H), 5.83(d, 1H), 5.57(d, 1H), 2.95(s, 3H), 2.84(s, 3H)；MS[MH$^+$] *m/z*：443
	**5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基)-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.94(d, 6H), 7.37(m, 1H), 7.45(m, 2H), 8.02(m, 3H), 8.62(d, 1H), 8.68(s, 1H), 8.75(d, 1H)；MS：*m/z* 378(M+H$^+$)
	**{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-呯唑-2-基甲醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 5.99(d, 1H), 6.69(d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.47(dt, 1H), 7.75(s, 1H), 7.96(t, 1H), 8.09(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.61(d, 1H), 8.66(d, 1H)；MS[MH$^+$] *m/z*：421

	**{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)甲醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 3.73(s, 3H), 1.16(d, 1H), 5.97 (d, 1H), 6.25(d, 1H), 7.17(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.83(t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53(dd, 1H), 12.42(br s, 1H)；MS[MH^+] *m/z*：434

方法37

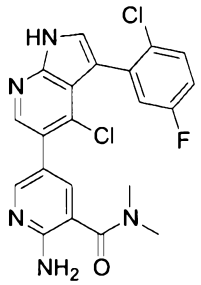
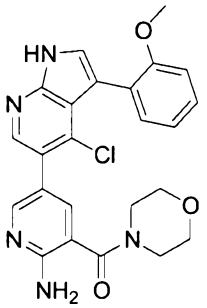
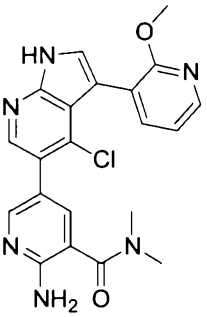
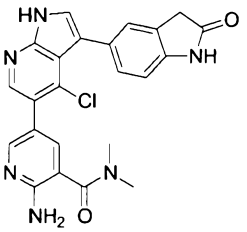


合成2-胺基-5-[4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

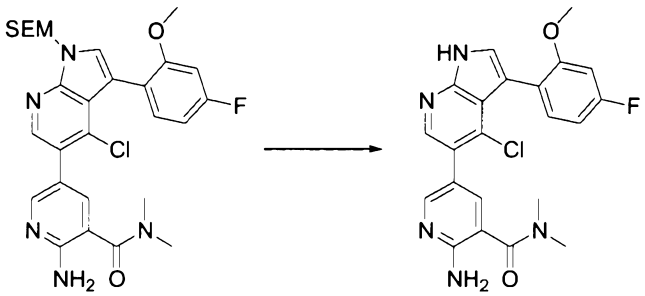
將2-胺基-5-[4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(76毫克，0.136毫莫耳)溶解於三氟醋酸(3毫升)內及在23℃攪拌45分鐘。在真空內濃縮該溶液及以甲醇(10毫升)吸收。加入亞乙二胺(10微升，5.39毫莫耳)，及混合物在35℃攪拌20分鐘。在真空內移除甲醇。在甲醇(0.5毫升)內吸收粗產物及加入水(1毫升)。藉由過濾收集獲得的沈澱物而產生2-胺基-5-[4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(49.6毫克，0.108毫莫耳，80%產量)。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.18(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.15(s, 2H), 6.68(s, 2H), 2.95(s, 6H)；MS[MH^+]

m/z：458。

利用方法35+37合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氯-5-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.23(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.26(td, 1H), 6.16(s, 2H), 2.94(s, 6H)；MS[MH$^+$] *m/z*：444
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.17(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.32(t, 1H), 7.25(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.694(t, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.49(s, 4H), 3.47(s, 4H)；MS[MH$^+$] *m/z*：464
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.19(s, 1H), 8.14(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.15(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.94(s, 6H)；MS[MH$^+$] *m/z*：423.1
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氧-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.19(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 6.81(d, 1H), 6.14(s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.95(s, 6H)；MS[MH$^+$] *m/z*：447.1

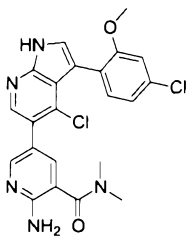
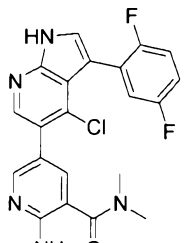
方法38



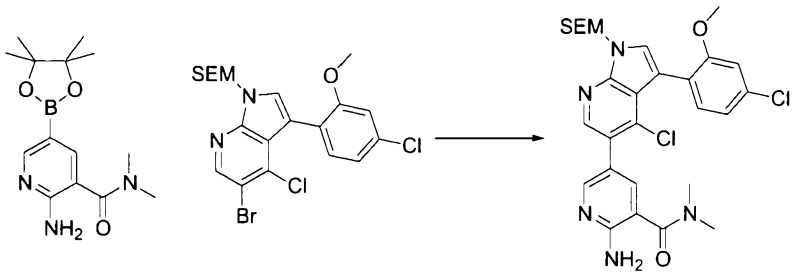
合成2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺

將2-胺基-5-[4-氟-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺(376毫克，0.626毫莫耳)溶解於三氟醋酸(10毫升)內及在23℃攪拌30分鐘。在真空內濃縮該溶液。將亞乙二胺(300微升，4.48毫莫耳)加入殘留物接著加入甲醇(5毫升)。在40℃將溶液攪拌1小時。使獲得的漿液冷卻至23℃及在室溫下攪拌3小時。藉由過濾收集固體及以冷甲醇(10毫升)接著以水(20毫升)洗滌。在高度真空下乾燥該固體而產生2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺(187毫克，0.410毫莫耳，65%產量)的白色粉末。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.163(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.76(dt, 1H), 6.14(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.94(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：440。

利用方法35+38合成其他化合物：

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** 8.17(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.14(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.95(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：456
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.23(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.31(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.16(s, 2H), 2.94(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：428

方法39

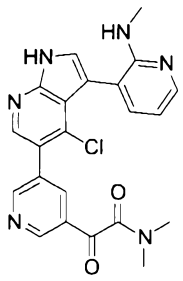
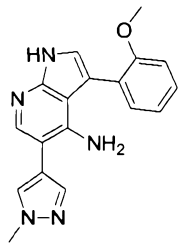


合成2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

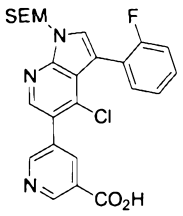
將2-胺基-*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺(1.55克，5.35毫莫耳)、5-溴-4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.58克，3.15毫莫耳)、雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(129毫克，0.158毫莫耳)、碳酸鈉溶液(3.15毫升，6.30毫莫耳；水中2.0克分子溶液)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15毫升)加入20毫升的微波反應瓶內。以氮氣吹掃該反應瓶，密封，及在120℃於自動微波合成儀內照射30分鐘。在真空內濃縮該混合物。在二氯甲烷(150毫升)內吸收粗產物及以飽和碳酸鈉水溶液(1x150毫升)和食鹽水(1x150毫升)清洗。在硫酸鈉上乾燥有機相，過濾及在真空內濃縮。藉由急驟矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化殘留物而產生2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(1.02克，1.74毫莫耳，55%產量)。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.26(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.18(s, 2H),

5.66(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.59(t, 2H), 2.94(s, 6H), 0.85(s, 2H), -0.08(s, 8H)；MS[MH^+] *m/z*：486。

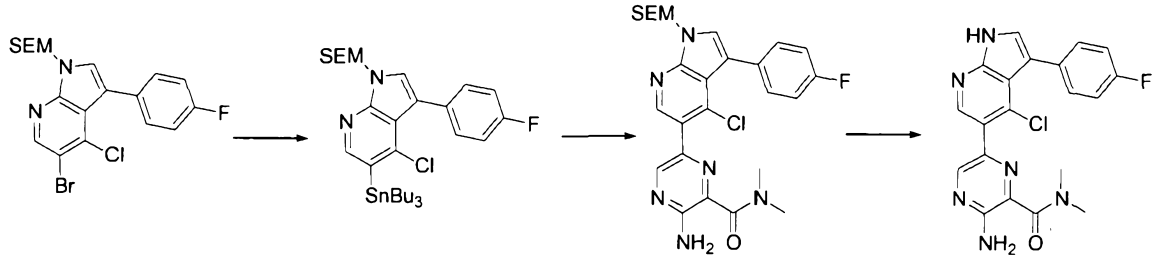
利用方法39合成其他化合物：

	**2-{5-[4-氯-3-(2-甲胺基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75(m, 3H), 2.96(s, 3H), 3.02 (s, 3H), 5.57(m, 1H), 6.53(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.65(s, 1H), 8.02(m, 1H), 8.30(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.99(m, 1H), 8.04(m, 1H)；MS：*m/z* 435.3($M+H^+$)
	**3-(2-甲氧苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺** 在170℃進行此反應 ^{1}H NMR(500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.42(bs, 2H), 7.83(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.34(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.12(d, J=7.5Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.05(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.80(s, 3H)；MS：*m/z* 320.1($M+H^+$)

利用方法39接著藉由方法18合成其他化合物：

	**5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]菸鹼醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 9.12(d, 1H), 8.91(d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35(t, 1H), 7.98(s, 1H), 7.51~7.42(m, 2H), 7.30~7.25 (m, 2H), 5.75(s, 2H), 3.63(t, 2H), 0.87(t, 2H), -0.06(s, 9H)；MS [MH^+] *m/z*：498

方法40



合成3-胺基-6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

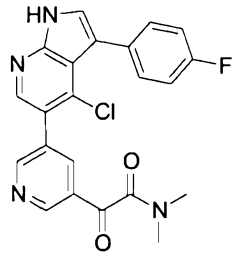
將1.30克(2.85毫莫耳)5-溴-4-氯-3-(4-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶和750毫克(17.69毫莫耳)無水真空乾燥氯化鋰在氮氣下溶解於50毫升無水THF。將獲得的溶液冷卻至-25℃及逐滴加入2.0毫升(4毫莫耳)無水THF內2克分子的異丙基氯化鎂溶液。使獲得的混合物在-25至-5℃攪拌2小時。將2.0毫升(7.4毫莫耳)的三正丁基氯化錫緩慢地加入獲得的混合物。反應混合物完成加入之後攪拌18小時並使用回暖至室溫。獲得的混合物被分佈於二乙醚及飽和氯化銨水溶液之間。分離水相及以二乙醚萃取兩次。在硫酸鈉上乾燥複合有機相及蒸發。藉由急驟層析法在矽凝膠上利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化殘留物而產生2.298克(3.45毫莫耳，121%)4-氯-3-(4-氟苯基)-5-三丁基錫酸基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶的無色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.13(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.49~7.45(m, 2H), 7.27~7.22(m, 2H), 5.66(s, 2H), 3.55(t, 2H), 1.63~1.47*(m, 6H), 1.34~1.08*(m, 12H), 0.89~0.80*(t, 9H), -0.12(s, 9H) [*：偏移範圍顯示污染其他三正丁基錫副產物的化合物，呈現所需產物相等完整度的不同組峰值]；MS[MH^+] *m/z*：665+667。

將120毫克(0.18毫莫耳)的4-氯-3-(4-氟苯基)-5-三丁基錫酸基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶、64毫克(0.22毫莫耳)的3.5毫克(9.1微莫耳)雙(苯甲腈)鈀(II)-氯

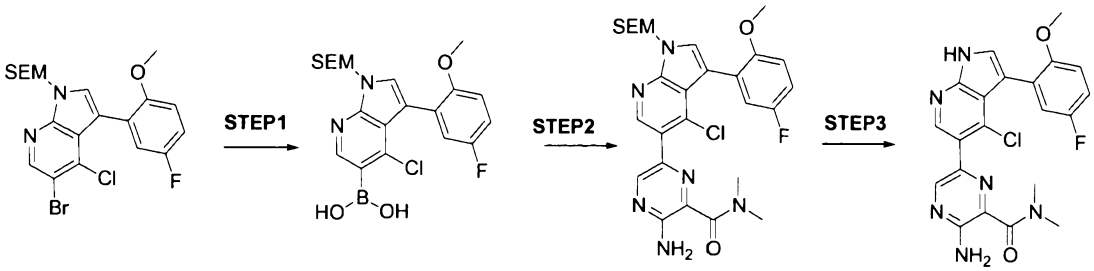
化物、3.4毫克(18微莫耳)的碘化銅(I)及85毫克(0.56毫莫耳)的氟化銫置入玻璃瓶內。以氮氣吹拂該玻璃瓶及加入2毫升的無水DMF，接著加入己烷內60微升的10%重量/體積三第三丁基膦。獲得的混合物在密封試管內至80℃加熱5.5小時。蒸發獲得的混合物及藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷內10%體積/體積甲醇的梯度純化粗產物而產生59毫克(0.11毫莫耳，30%)的3-胺基-6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡咔-2-甲酸二甲基醯胺。^{1}H NMR[500 MHz, $CDCl_3$] δ 8.39(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.48(m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.76(s, 2H), 3.64(t, 2H), 3.15(s, 6H), 0.9(m, 2H), -0.1(s, 9H)。

將獲得的材料溶解於二氯甲烷內及加入650微升的三氟醋酸。獲得的混合物在室溫下靜置24小時然後蒸發。將殘留物溶解於含150微升1,2-亞乙二胺的二氯甲烷。混合物在室溫下靜置24小時之後移除揮發物及藉由大量觸發反相HPLC純化獲得的殘留物而產生1.4毫克(3.4微莫耳，2%於兩步驟)3-胺基-6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡咔-2-甲酸二甲基醯胺的乳白色固體。^{1}H NMR [500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.34(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.53(dd, 2H), 7.23(t, 2H), 6.69(s, br, 2H), 3.02(s, 6H)；MS [MH^+] *m/z*：411。

根據方法40合成其他化合物：

構造	MS：MH^+ [*m/z*]	^{1}H NMR 500 MHz d_6-DMSO δ
	423	**2-{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基-2-氧-乙醯胺** 9.05(d, 1H), 9.03(d, 1H), 8.36(t, 1H), 8.35(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.55(dd, 2H), 7.23(tm, 2H), 3.02(s, 3H), 2.96(s, 3H)

方法41



合成3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

步驟1：合成4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-硼酸

在氮氣下將770毫克(1.58毫莫耳)5-溴-4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶和真空乾燥無水氯化鋰溶解於30毫升的無水THF內。將混合物冷卻至-25℃及加入無水THF內1.1毫升(2.2毫莫耳)異丙基氯化鎂的2克分子溶液。反應混合物在-25至0℃攪拌1.5小時然後冷卻至-5℃及加入0.6毫升(2.6毫莫耳)的三異丙基硼酸鹽。將獲得的混合物攪拌16小時，使其緩慢回暖至室溫。將獲得的混合物冷卻至-40℃及加入無水THF內1.1毫升(2.2毫莫耳)異丙基氯化鎂的2克分子溶液。將反應混合物攪

拌9小時，使其回暖至室溫。該獲得的混合物被分佈於二氯甲烷及飽和氯化銨水溶液之間。分離水相及以二氯甲烷萃取兩次。在硫酸鈉上乾燥複合有機相及蒸發。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化殘留物而產生179毫克(0.37毫莫耳，23%)的經回收起始材料及139毫克(0.31毫莫耳，根據回收起始材料的25%)4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-硼酸的淡米黃色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.25(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.09~7.00(m, 2H), 5.65(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.56(t, 2H), 0.85(t, 2H), -0.06(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：451。

步驟2：合成3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

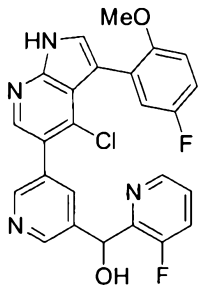
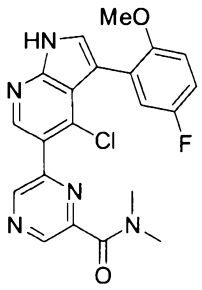
將42毫克(93微莫耳)4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-硼酸、5毫克(6微莫耳)1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物及41毫克(0.14毫莫耳)3-胺基-6-碘-吡啡-2-甲酸二甲基醯胺溶解於1毫升乙腈和1毫升甲苯的混合物內。加入2毫升的碳酸氫鈉飽和水溶液及在密封瓶內至110℃將獲得的混合物加熱20小時。移除含水層及蒸發有機相。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷內10%體積/體積甲醇的梯度純化殘留物而產生25毫克(44微莫耳，47%)的3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲

基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺。

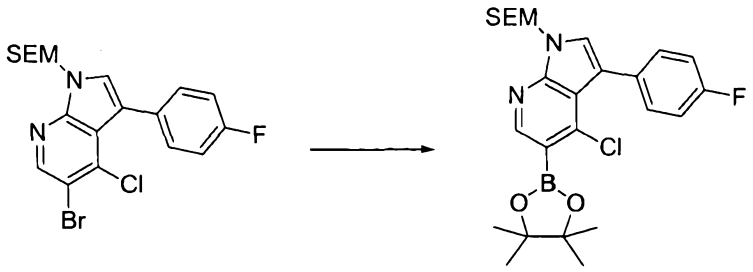
步驟3：合成3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

將材料溶解於3毫升的二氯甲烷內25%體積/體積三氟醋酸及在室溫下靜置16小時。蒸發該混合物及將殘留物溶解於二氯甲烷及加入100微升的1,2-亞乙二胺。在室溫下1小時之後移除揮發物及藉由大量觸發反相HPLC純化殘留物而產生3.4毫克(7.7微莫耳，8%)3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺的乳白色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.22(s, br, 1H), 8.24(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.12~ 7.05(m, 2H), 6.95(dd, 1H), 6.63(s, br, 2H), 3.61(s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.95(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：

根據方法41合成其他化合物：

構造	MS：MH^+ [*m/z*]	^{1}H NMR 500 MHz d_6-DMSO δ
	479	**{5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇** 12.26(s, br, 1H), 8.55(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.34(dt, 1H), 8.14(s, 1H), 7.84(t, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.56(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.12~7.05(m, 2H), 6.95(dd, 1H), 6.29(m, br, 1H), 6.08(s, br, 1H), 3.61(s, 3H)
	426	**6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** 8.95(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.13~7.08(m, 2H), 7.96(dd, 1H), 3.62(s, 3H), 2.99(s, 3H), 2.98(s, 3H)

方法42

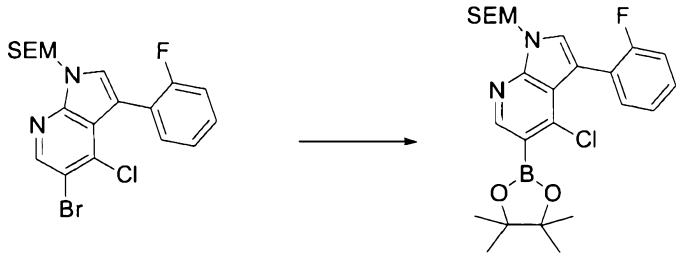


合成6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡咁-2-甲酸二甲基醯胺

在氮氣下將580毫克(13.69毫莫耳)真空乾燥的無水氯化鋰溶解於30毫升無水THF內。將混合物冷卻至0℃及加入1.5毫升(3.0毫莫耳)無水THF內異丙基氯化鎂的2克分子溶液。將20毫升無水THF內1.064克(2.33毫莫耳)5-溴-4-氯-3-(4-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶溶液在0℃的氮氣下加入該混合物。在0℃加入1.0毫升(4.3毫莫耳)三異丙基硼酸鹽之前將獲得的混合物在0℃攪拌2小時。獲得的混合物在該溫度下攪拌2.5小時。加入990毫克(8.38毫莫耳)的頻那醇及將混合物攪拌24小時，使其冷卻至室溫。獲得的混合物被分佈於二乙醚及飽和氯化銨水溶液之間。分離有機相，在硫酸鈉上乾燥及蒸發。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化殘留物而產生569毫克(1.13毫莫耳，48%)4-氯-3-(4-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶的米黃色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.46(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.50(dd(m), 2H), 7.27(t(m), 2H), 5.68(s, 2H), 3.57(t, 2H), 1.32(s, 12H),

-0.09(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：503。

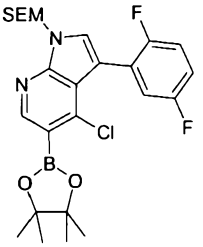
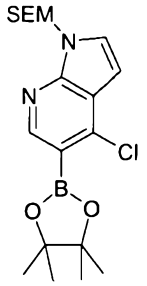
方法43



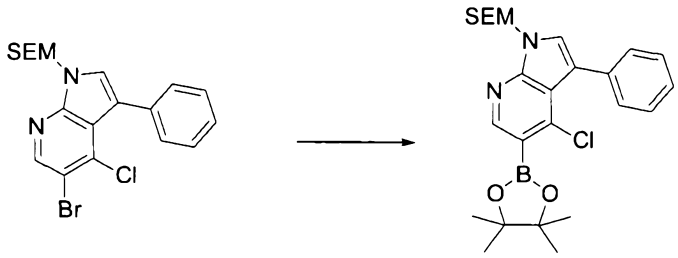
合成4-氯-3-(2-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

在-20℃的氮氣下於THF內將異丙基氯化鎂/氯化鋰複合物(10.7毫升，10.9毫莫耳，THF內14%)逐滴加入5-溴-4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(2.5克，5.4毫莫耳)的溶液。在-20℃使反應另外進行2小時。然後逐滴加入THF內的三異丙基硼酸鹽(3.1毫升，13.6毫莫耳)及該反應在-20℃繼續進行1小時。此時加入頻那醇(1.3克，10.9毫莫耳)。在室溫下將反應攪拌隔夜。在真空內移除溶劑。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生4-氯-3-(2-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)- 1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(1.0克，63%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.01(s, 9H), 0.94(t, 2H), 1.58(s, 12H), 3.69(t, 2H), 5.81(s, 2H), 7.40(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.99(s, 1H), 8.40(m, 1H)；MS：*m/z* 503.2($M+H^+$)。

利用方法43合成其他化合物：

	**4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基二氧硼烷-2-基)-1-(三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吲哚** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07(s, 9H), 0.92(m, 2H), 1.41 (s, 12H), 3.66(m, 2H), 5.78(s, 2H), 7.38~7.42(m, 3H), 8.02(s, 1H), 8.56(s, 1H)；MS：*m/z* 521.1(M+H$^+$)
	**4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基二氧硼烷-2-基)-1-(三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吲哚** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.02(s, 9H), 0.96(t, 2H), 1.44 (s, 12H), 3.62(t, 2H), 5.78(s, 2H), 6.68(s, 1H), 7.86(s, 1H), 8.58 (s, 1H)；MS：*m/z* 409.3(M+H$^+$)

方法44

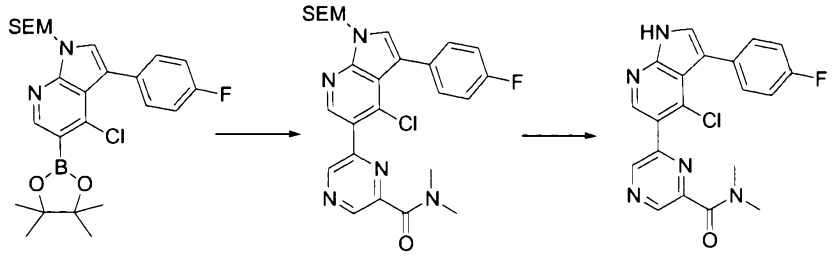


合成4-氯-3-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶

將DMF(20毫升)內5-溴-4-氯-3-苯基-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(2.0克，4.5毫莫耳)、雙(頻哪醇)二硼(2.3克，9.1毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(166毫克，0.2毫莫耳)及醋酸鈉(1.1克，13.6毫莫耳)的混合物在95℃攪拌隔夜。使該混合物冷卻至室溫然後以醋酸乙酯(3x)萃取。以食鹽水萃取複合有機層，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生4-氯-3-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧

甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(0.9克，42%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.02(s, 9H), 0.98(m, 2H), 3.64 (m, 2H), 5.78(s, 2H), 7.58(m, 5H), 8.02(s, 1H), 8.64(s, 1H)；MS：*m/z* 485.1($M+H^+$)。

方法45



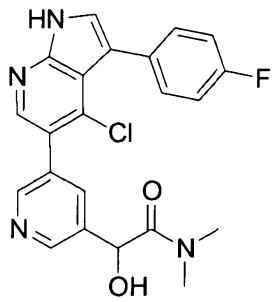
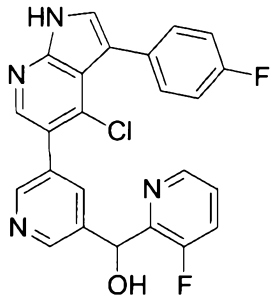
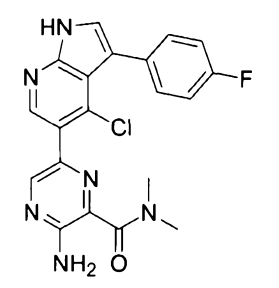
合成6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啉-2-甲酸二甲基醯胺

將45毫克(84毫莫耳)4-氯-3-(4-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶、5毫克(6微莫耳)1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物及25毫克(0.13毫莫耳)6-氯-吡啉-2-甲酸二甲基醯胺溶解於1毫升乙腈和1毫升甲苯的混合物內。加入2毫升的飽和碳酸氫鈉水溶液及在密封瓶內將獲得的混合物至110℃加熱18小時。移除含水層及蒸發有機相。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷內10%體積/體積甲醇的梯度純化殘留物而產生46毫克(81微莫耳，97%)的6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-吡啉-2-甲酸二甲基醯胺。

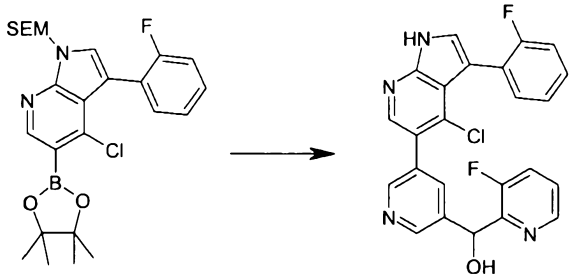
將該材料溶解於3毫升二氯甲烷內的25%體積/體積三氟醋酸及在室溫下靜置16小時。蒸發該混合物及將殘留物

溶解於二氯甲烷內然後加入100微升的1,2-亞乙二胺。於室溫下1小時之後移除其揮發物及藉由大量觸發反相HPLC純化殘留物而產生12.2毫克(29微莫耳，35%於兩步驟)6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-吡啉-2-甲酸二甲基醯胺的乳白色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.98(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.48(dd(m), 2H), 7.17(t(m), 2H), 2.95(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：396。

根據方法45合成其他化合物：

構造	MS：MH^+ [*m/z*]	^{1}H NMR 500 MHz d_6-DMSO δ
	425	**2-{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** 12.43(s, br, 1H), 8.62(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.27(s, 1H), 7.89(t, 1H), 7.73(s, 1H), 7.54(dd(m), 2H), 7.23 (t(m), 2H), 5.85(d, br, 1H), 5.58(s, br, 1H), 2.97(s, 3H), 2.86(s, 3H)
	449	**{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇** 12.35(s, br, 1H), 8.55(d, 1H), 8.51(d, 1H), 8.34(dt, 1H), 8.17(s, 1H), 7.88(t, 1H), 7.64(s, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.46(dd(m), 2H), 7.36(m, 1H), 7.16(t(m), 2H), 6.30(s, br, 1H), 6.09(s, 1H)
	411	**3-胺基-6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啉-2-甲酸二甲基醯胺** 8.27(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.46 dd(m), 2H), 7.16(t(m), 2H), 6.62(s, 1H), 2.95 s, 6H)

方法46



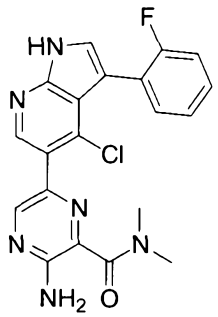
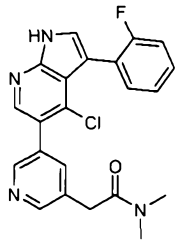
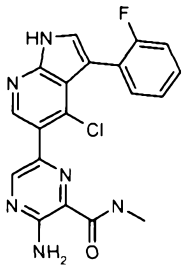
合成{5-[4-氯-3-(氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇

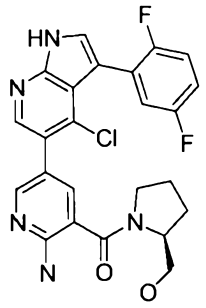
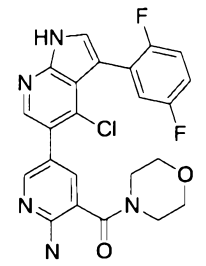
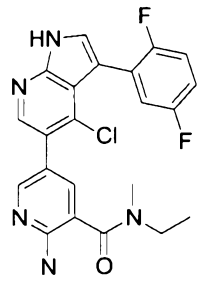
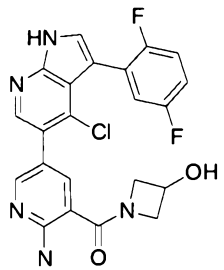
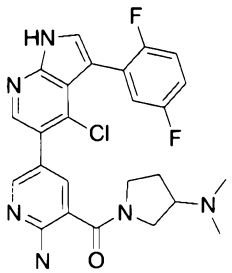
將THF/乙腈/飽和$NaHCO_3$(5毫升/5毫升/5毫升)內4-氯-3-(2-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(100毫克，0.2毫莫耳)、(5-溴-吡啶-3-基)-(3-氟吡啶-2-基)甲醇(57毫克，0.2毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(7毫克，0.01毫莫耳)的混合物在120℃微波爐內攪拌20分鐘。使該混合物冷卻至室溫然後以醋酸乙酯(2X)萃取。以食鹽水萃取複合有機層，Na_2SO_4上乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析其粗產物而產生{5-[4-氯-3-(氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇(102毫克，88%產量)。

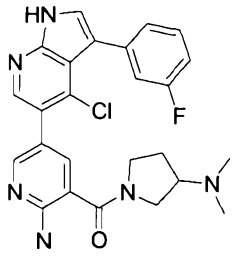
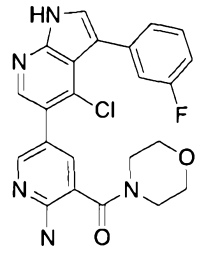
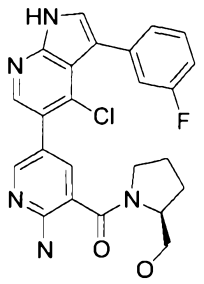
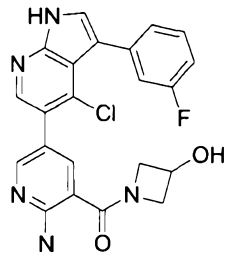
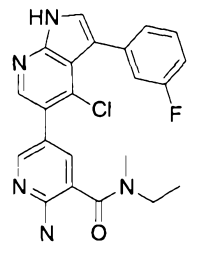
在室溫的二氯甲烷/三氟醋酸(1毫升/1毫升)內將該材料攪拌2小時。在真空內移除其溶劑及在室溫的二氯甲烷/亞乙二胺(1毫升/1毫升)內將粗產物攪拌2小時。再一次於真空內移除溶劑及將粗產物溶解於DMSO內，過濾及藉由反相HPLC純化、冷凍乾燥而產生{5-[4-氯-3-(氟苯基)-1*H*-吡

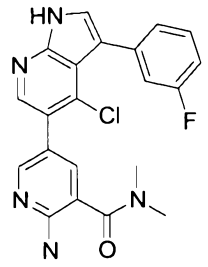
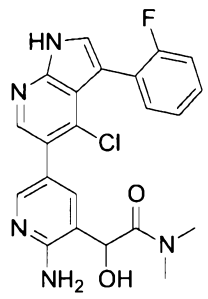
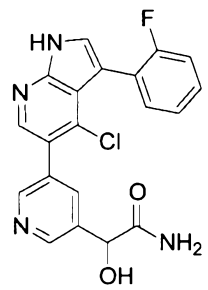
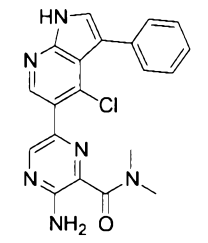
咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇(25毫克，32%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.14(s, 1H), 6.35(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.43(m, 3H), 7.69(t, 1H), 7.72(m, 1H), 7.93(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.40(m, 1H), 8.56(s, 1H), 8.61(s, 1H)；MS：*m/z* 449.1($M+H^+$)。

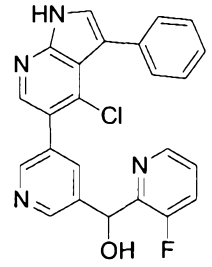
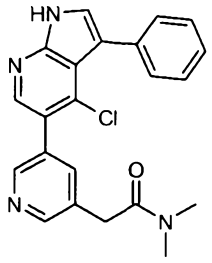
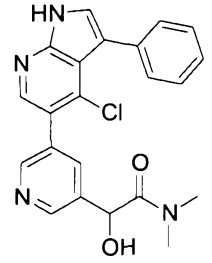
利用方法46合成其他化合物：

	**6-[4-氯-3-(2-氟苯基)]-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.01(s, 1H), 6.68(s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.71(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.34(s, 1H)；MS：*m/z* 411.1($M+H^+$)
	**6-[4-氯-3-(2-氟苯基)]-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** 2.84(s, 3H), 3.07(s, 3H), 3.82(s, 2H), 7.23~7.28(m, 2H), 7.39~ 7.44(m, 1H), 7.46~7.49(m, 1H), 7.75~7.76(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.53(d, 1H), 12.48(s, 1H)；MS：*m/z* 409.1($M+H^+$)
	**6-[4-氯-3-(2-氟苯基)]-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** 2.79(m, 3H), 7.23~7.28(m, 2H), 7.40~7.49(m, 2H), 7.72(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.63~8.66(m, 1H), 12.42(s, 1H)；MS：*m/z* 397.1($M+H^+$)

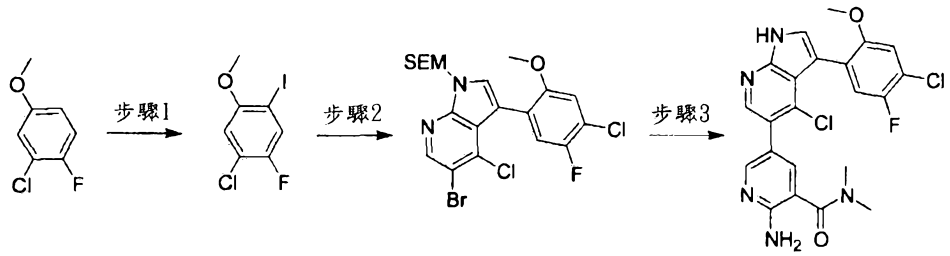
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-羥甲基吡咯烷-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69(s, 1H), 1.86~1.98(m, 4H), 3.33~3.62(m, 10H), 4.14(s, 1H), 4.78(s, 1H), 6.29(s, 2H), 7.22~7.35(m, 3H), 7.62(s, 1H), 7.76(s, 1H), 8.08(m, 1H), 8.24 (s, 1H)；MS：*m/z* 484.1(M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)]-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.4~3.6(m, 8H), 6.22(s, 2H), 7.22~7.36(m, 3H), 7.52(d, 1H), 7.76(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.43(s, 1H)；MS：*m/z* 470.1(M+H$^+$)
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-乙基-*N*-甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.32 (bs, 2H), 6.16(s, 2H), 7.22~7.26(m, 1H), 7.28~7.35(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.76(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.44(s, 1H)；MS：*m/z* 442.1(M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-羥基吖丁啶-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79~4.46(m, 5H), 5.74(s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.22~7.27(m, 1H), 7.29~7.36(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.77(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.25(s, 1H)；MS：*m/z* 456.1 (M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-二甲胺基吡咯烷-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.71(m, 1H), 2.0~2.16(m, 7H), 2.63(m, 1H), 3.21~3.70(m, 5H), 6.33~6.38(d, 2H), 7.22~ 7.35(m, 3H), 7.60~7.65(d, 1H), 7.76(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.25(s, 1H)；MS：*m/z* 497.1(M+H$^+$)

	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-二甲胺基吡咯烷-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.71(m, 1H), 2.0~2.16(m, 7H), 2.63~2.68(m, 1H), 3.21~3.71(m, 4H), 6.34(d, 2H), 7.14(t, 1H), 7.35(t, 2H), 7.42(m, 1H), 7.63~7.70(d, 1H), 7.74(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.24(s, 1H)；MS：*m/z* 479.1(M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.49(s, 4H), 3.61(s, 4H), 7.12 ~7.16(t, 1H), 7.31~7.36(t, 2H), 7.40~7.45(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.74(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.24(s, 1H)；MS：*m/z* 452.1(M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-羥甲基吡咯烷-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70(s, 1H), 1.89~1.97(m, 4H), 3.41~3.62(m, 4H), 4.15(s, 1H), 4.79(s, 1H), 6.28(s, 2H), 7.14(t, 1H), 7.31~7.36(m, 2H), 7.40~7.45(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.74(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.23(s, 1H)；MS：*m/z* 466.1(M+H$^+$)
	**{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-羥基吖丁啶-1-基)甲酮** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79~4.48(m, 4H), 5.73(s, 1H), 6.90(s, 2H), 7.14(t, 1H), 7.32~7.37(t, 2H), 7.40~7.45(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.74(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.23(s, 1H)；MS：*m/z* 438.1(M+H$^+$)
	**2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-乙基-*N*-甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09(s, 3H), 2.94(s, 3H), 6.11 (s, 2H), 7.14(t, 1H), 7.31~7.36(t, 2H), 7.40~7.44(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.74(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.33(s, 1H)；MS：*m/z* 424.1 (M+H$^+$)

	**2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.96(s, 6H), 6.18(s, 2H), 7.14(t, 1H), 7.31~7.35(t, 2H), 7.36~7.44(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.74(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.23(s, 1H)；MS：*m/z* 410.1($M+H^+$)
	**2-{2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.39(s, 1H), 6.11(br s, 2H), 7.23(br, q, 2H), 7.41(m, 1H), 7.44(dt, 1H), 7.48(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.96(d, 1H), 8.18(s, 1H)；MS：*m/z* 440($M+H^+$)
	**2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基乙醯胺** 使用*N*-二苯甲基-2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基乙醯胺作為起始材料 去保護反應加入苯甲醚(1%) ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.0(s, 1H), 7.25(q, 2H), 7.30 (br, d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.55(br, d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.92(br, t, 1H), 8.25(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.64(d, 1H)；MS：*m/z* 397($M+H^+$)
	**3-胺基-6-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啡-2-甲酸二甲基醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02(s, 6H), 6.69(s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.68(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.34(s, 1H), 12.38(s, 1H)；MS：*m/z* 393.0($M+H^+$)

	**[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-(3-氟吡啶-2-基)甲醇** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.15(s, 1H), 6.32(s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.38~7.45(m, 3H), 7.50(d, 2H), 6.69~7.72(m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.40(m, 2H), 8.58(d, 1H), 8.62(d, 1H)；MS：*m/z* 431.0(M+H$^+$)
	**2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-*N,N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85(m, 3H), 3.07(m, 3H), 3.82(m, 2H), 7.26~7.33(t, 1H), 7.50~7.52(d, 1H), 7.71(s, 1H), 7.77(m, 1H), 8.45(m, 2H), 8.55(d, 1H), 12.40(s, 1H)；MS：*m/z* 390.87(M+H$^+$)
	**2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02(s, 6H), 6.69(s, 2H), 7.30~7.33(t, 1H), 7.38~7.41(t, 2H), 7.50~7.52(d, 2H), 7.67(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.34(s, 1H), 12.40(s, 1H)；MS：*m/z* 407.0 (M+H$^+$)

方法47



合成2-胺基-5-[(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺

步驟1：合成1-氯-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯

將三氟醋酸銀(23.2克，105.0毫莫耳)加入氯仿(250毫升)內的2-氯-1-氟-4-甲氧基苯(5克，29.2毫莫耳)溶液，接著分成數部分加入碘(15.8克，62.2毫莫耳)。混合物在室溫下攪拌2小時及通過西來特過濾。以水、食鹽水清洗濾過物，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生1-氯-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(6.8克，81%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83(s, 3H), 7.22(d, 1H), 7.88(d, 1H)。

步驟2：合成5-溴-4-氯-3-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吲哚

在-40℃的氮氣下於THF內將異丙基氯化鎂/氯化鋰複合物(20.4毫升，20.6毫莫耳，THF內14%)逐滴加入1-氯-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(2.9克，10.3毫莫耳)的溶液。在-40℃使反應另外進行2小時。然後逐滴加入THF(20毫升)內的2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(4.2毫升，25.8毫莫耳)及該反應在-40℃及然後在室溫下繼續進行隔夜。在真空內移除溶劑。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生2-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷。

將THF/乙腈/飽和$NaHCO_3$(5毫升/5毫升/5毫升)內2-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷(0.3克，1.0毫莫耳)、5-溴-4-氯-3-碘-1-(2-三甲矽烷基乙氧乙基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶(0.5克，1.0毫莫耳)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(43毫克，0.05毫莫

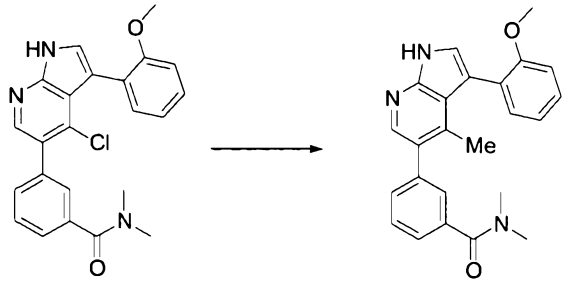
耳)的混合物在60℃攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫然後以醋酸乙酯(2X)萃取。以食鹽水萃取複合有機層，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而產生5-溴-4-氯-3-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吲哚(0.3克，58%產量)。

步驟3：合成2-胺基-5-[(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

將THF/乙腈/飽和$NaHCO_3$(5毫升/5毫升/5毫升)內5-溴-4-氯-3-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吲哚(317毫克，0.6毫莫耳)、2-胺基-*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺(523毫克，1.8毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二亞鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(25毫克，0.03毫莫耳)的混合物在120℃微波爐內攪拌20分鐘。使混合物冷卻至室溫然後以醋酸乙酯(2X)萃取。以食鹽水萃取複合有機層，以Na_2SO_4乾燥，倒棄，及濃縮至乾燥。利用醋酸乙酯和己烷的梯度矽膠層析粗產物而獲得2-胺基-5-[(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺其在室溫下被置於二氯甲烷/三氟醋酸(1毫升/1毫升)內攪拌2小時。在真空內移除溶劑及粗產物在室溫的二氯甲烷/亞乙二胺(1毫升/1毫升)內攪拌2小時。在真空內再一次移除溶劑及將粗產物溶解於DMSO，過濾及藉由反相HPLC純化、冷凍乾燥而產生2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(27毫

克，9%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.96(s, 6H), 3.72(s, 3H), 6.17(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.60(s, 1H), 8.07(d, 1H), 8.19(s, 1H)；MS：*m/z* 474.0($M+H^+$)。

方法48

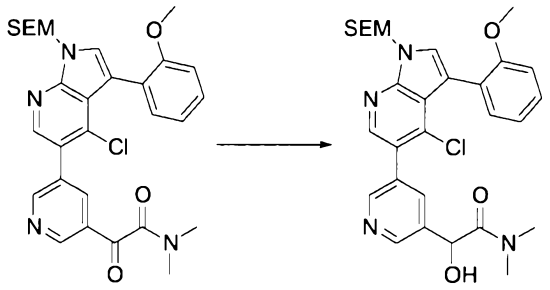


合成3-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

將3-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺(37毫克，0.09毫莫耳)、三甲基硼氧環烷(15微升，0.11毫莫耳)、四(三苯基膦)鈀(7毫克，0.009毫莫耳)、碳酸鉀(52毫克，0.27毫莫耳)及二噁烷(1毫升)加入5毫升的自動微波反應瓶內。以氮氣吹掃該反應瓶，密封，及在140℃的自動微波合成儀內照射60分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，在西來特上過濾及濃縮。藉由大量觸發反相HPLC純化粗產物而產生標題化合物(2.4毫克，0.006毫莫耳，7%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74(d, J=2Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.50(t, J=8Hz, 1H), 7.41(dt, J_1=9.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.37(dt, J_1=7.5Hz, J_2=1.5Hz, 1H), 7.33(m, 4H), 7.26(dd, J_1=7Hz, J_2=2Hz, 1H), 7.04(d, J=7.5Hz, 1H), 6.97(td, J_1=7.5Hz, J_2=1Hz, 1H), 3.70(s,

3H), 2.97(br, 3H), 2.93(br, 3H), 2.04(s, 3H)；MS：*m/z* 386.2($M+H^+$)。

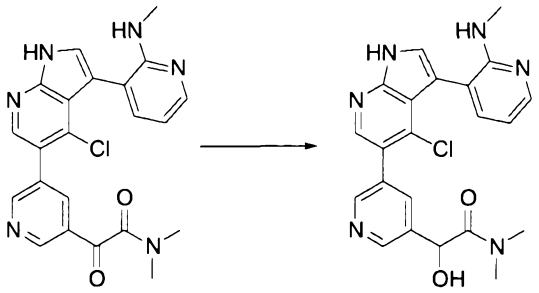
方法49



合成2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

將2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(57毫克，0.129毫莫耳)溶解於甲醇(7毫升)內，及加入鹽酸鹽溶液(774微升，0.774毫莫耳；水內1.0克分子溶液)。在加入氫氧化鈀(1.8毫克，0.013毫莫耳；碳上20%重量%，濕)之前及後以氮氣吹掃燒瓶。以氫氣吹掃該燒瓶及於1大氣壓的氫氣下在23℃將其攪拌15小時。通過西來特過濾反應混合物及濃縮而產生2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(79毫克，量產)的橘棕色油。MS[MH^+] *m/z*：573.0。

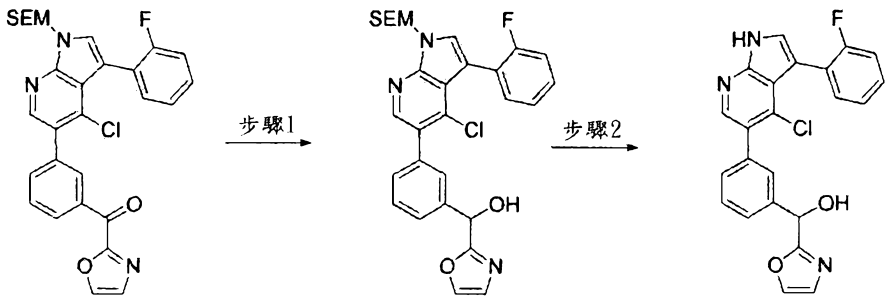
方法50



合成2-{5-[4-氯-3-(2-甲胺基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

將甲苯(5毫升)內2-{5-[4-氯-3-(2-甲胺基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(35毫克，0.08毫莫耳)、9-BBN-雙體(98毫克，0.4毫莫耳)的混合物在60℃攪拌隔夜。在真空內移除溶劑及將粗產物溶解於DMSO內，過濾及藉由反相HPLC純化、冷凍乾燥而產生2-{5-[4-氯-3-(2-甲胺基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(18毫克，50%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.74(d, 3H), 2.85(s, 3H), 2.96(s, 3H), 5.68(m, 1H), 5.82(s, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.84(m, 1H), 8.02(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.58(m, 2H), 12.26(s, 1H)；MS：*m/z* 437.3 ($M+H^+$)。

方法51



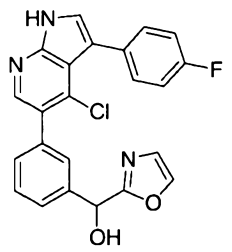
步驟1：合成{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇

將MeOH(0.25毫升)內{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲酮(22毫克，0.040毫莫耳)溶液加入MeOH(0.25毫升)內$NaBH_4$的冷(0℃)懸浮液(1.59毫克，0.042毫莫耳)。於1小時之後，加入飽和氯化銨冷卻混合物及將溶液濃縮至固體。以醋酸乙酯磨碎其殘留物而產生{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇(16毫克，72.82%)。MS：*m/z* 550 ($M+H^+$)。

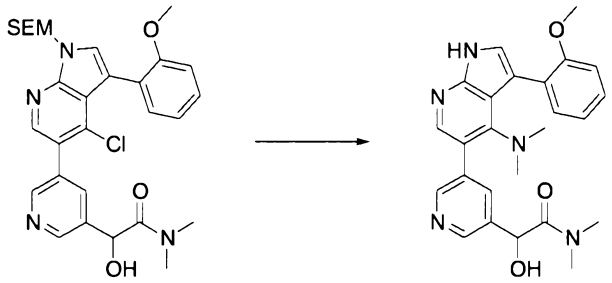
步驟2：合成{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇

以1毫升純TFA處理{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇(0.040毫莫耳)。於1小時之後，在真空內移除TFA。以亞乙二胺(0.5毫升)及THF(1毫升)將殘留物處理20分鐘。藉由製備級LCMS濃縮和純化該混合物而產生{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇(2.7毫克，16%)。MS：*m/z* 420($M+H^+$)。^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88(d, 1H), 6.48(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.23(m, 2H), 7.38~7.46(m, 5H), 7.52(br s, 1H), 7.71(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.19(s, 1H)。

利用方法51合成其他化合物：

	**{3-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 5.89(br s, 1H), 6.50(br s, 1H), 7.16(d, 1H), 7.21(t, 2H), 7.41(m, 1H), 7.44(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.54(d, 2H), 7.68(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.18(s, 1H), 12.32(br s, 1H)；MS[MH^+] *m/z*：420.0

方法52

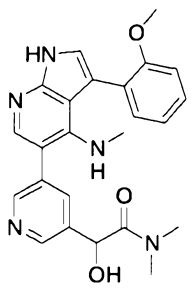


合成2-{5-[4-二甲胺基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺

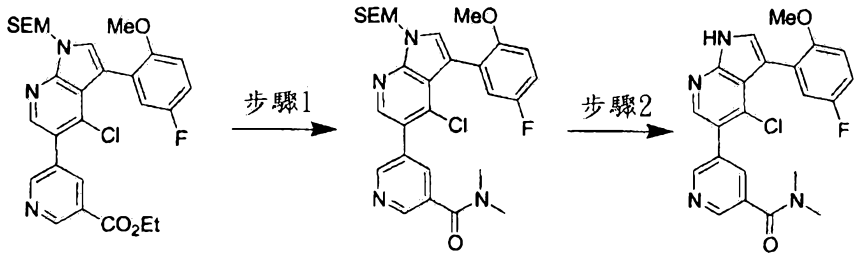
將2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(18毫克，0.317毫莫耳)溶解於二甲胺(2毫升，17.7毫莫耳)及1,4-二噁烷(1毫升)的溶液內。在密封瓶內將混合物至150℃加熱15小時及在真空內濃縮。將*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲六氟磷酸鹽(14.5毫克，0.0381毫莫耳)、二甲胺鹽酸鹽(12毫克，0.147毫莫耳)、*N*,*N*-二甲基甲醛和*N*,*N*-二異丙基乙胺(33微升，0.317毫莫耳)加入殘留物。在23℃攪拌1小時之後，濃縮該混合物。將粗產物溶解於1毫升TFA內及在23℃攪拌1小時。蒸發溶劑及將獲得的油溶解於1毫升DMSO和50微升亞乙二胺內然後藉由大量觸發反相HPLC的純化而產生2-{5-[4-二甲胺基-3-(2-甲

氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.60毫克，0.00359毫莫耳，1.1%產量)。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.56(d, 2H), 7.99(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.04(d, 1H), 6.97(t, 1H), 5.57(s, 1H), 3.68(s, 4H), 2.95(s, 4H), 2.82(s, 3H), 2.18(s, 6H)；MS[MH^+] *m/z*：446。

利用方法52合成其他化合物：

	**2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲胺基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺** ^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.54(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70(t, 1H), 7.37(td, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.12(m, 2H), 7.02(t, 1H), 5.52(s, 1H), 4.39(quart, 1H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 4H), 2.83(s, 4H), 2.15(d, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：432

方法53



合成{5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

步驟1：合成5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺

將68毫克(0.12毫莫耳)5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]

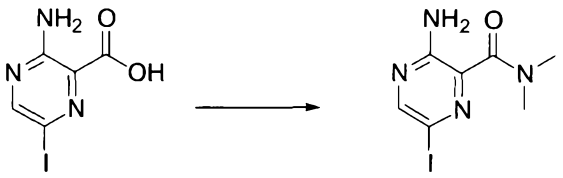
菸鹼酸乙酯溶解於甲醇內及加入100微升水中的50%重量/體積氫氧化鉀。獲得的混合物在室溫下靜置8小時。藉由加入100微升濃鹽酸水溶液使混合物調節至pH 3及完全蒸發溶劑。將殘留物溶解於50毫升二乙醚內的50%體積/體責甲醇內。濾除不溶性殘留物及蒸發濾過物。將獲得的材料溶解於10毫升二氯甲烷內的50%體積/體積乙腈內。加入100微升(0.57毫莫耳)的二異丙基乙胺，接著加入92毫克(0.24毫莫耳)的*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽。超音波振盪獲得的懸浮液直至獲得均質的溶液。加入0.5毫升(1毫莫耳)無水THF內二甲胺的2克分子溶液及將獲得的混合物在室溫下靜置24小時。獲得的溶液被分佈於二氯甲烷及10%重量/體積醋酸水溶液之間。在硫酸鈉上乾燥有機相及蒸發而產生24毫克(45微莫耳，37%)的5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺。^{1}H NMR 500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.75(d, 1H), 8.71(d, 1H), 8.27(s, 1H), 7.89(t, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.09~7.03 (m, 2H), 6.86(dd, 1H), 5.74(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.64(t, 2H), 3.15(s, 3H), 3.08(s, 3H), 0.97(t, 2H), -0.2(s, 9H)；MS[MH^+] *m/z*：555.2。

步驟2：合成5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺

將獲得的材料溶解於二氯甲烷內7%體積/體積的三氟醋酸溶液內及室溫下靜置24小時。移除揮發物及加入150微

升(2.24毫莫耳)二氯甲烷內的亞乙二胺。獲得的溶液在室溫下靜置24小時。移除溶劑及藉由大量觸發反相HPLC純化獲得的殘留物而產生8毫克(19微莫耳，16%)5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺的無色固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 12.36(s, br, 1H), 8.73(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.19~7.13(m, 2H), 7.02(dd, 1H), 3.69(s, 3H), 3.02(s, 3H), 2.98(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：425.1。

方法54

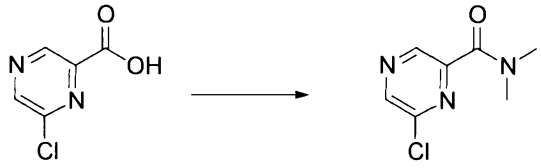


合成3-胺基-6-碘-吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

將534毫克(2.02毫莫耳)的3-胺基-6-碘-吡啡-2-甲酸溶解於20毫升含350微升(2.01毫莫耳)二異丙基乙胺的二氯甲烷內50%體積/體積乙腈。加入818毫克(2.18毫莫耳)的*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽。在室溫下攪拌3分鐘之後加入加入2.5毫升(5毫莫耳)無水THF內2.0克分子二甲胺及繼續攪拌23小時。獲得的溶液被分佈於二氯甲烷和10%重量/體積檸檬酸水溶液之間。在硫酸鈉上乾燥及蒸發有機相。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化獲得的粗產物而產生363毫克(1.24毫莫耳，62%)3-胺基-6-碘-吡啡-2-甲酸二甲基醯胺的淡黃色結晶固體。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.25(s,

1H), 6.71(s, br, 2H), 2.98(s, 3H), 2.92(s, 3H)；MS [MH^+] *m/z*：293。

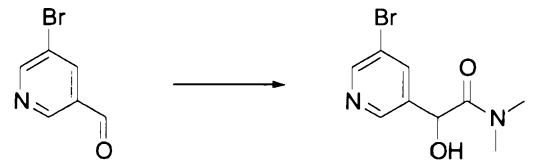
方法55



合成6-氯-吡啡-2-甲酸二甲基醯胺

將1.000克(6.31毫莫耳)6-氯-吡啡-2-甲酸溶解於75毫升二氯甲烷內的50%體積/體積乙腈內。加入2.810克(7.48毫莫耳)的*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽，然後加入8.0毫升(16毫莫耳)無水THF內的2克分子二甲胺及繼續攪拌18小時。獲得的溶液被分佈於醋酸乙酯和碳酸鈉的2克分子水溶液之間。以食鹽水清洗有機相，在硫酸鈉上乾燥及蒸發。藉由急驟層析法在矽膠上利用醋酸乙酯和己烷的梯度純化獲得的粗產物而產生695毫克(3.74毫莫耳，59%)6-氯-吡啡-2-甲酸二甲基醯胺的淡黃色油。^{1}H NMR[500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.91(s, 1H), 8.84(s, 1H), 3.04(s, 3H), 2.98(s, 3H)；MS[MH^+] *m/z*：186。

方法56



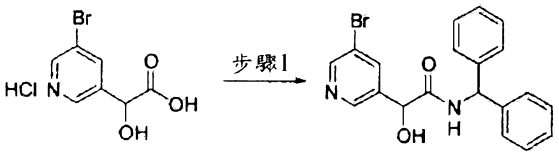
合成2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N,N*-二甲基醯胺

將5-溴吡啶-3-甲醛(10克，53毫莫耳)和碘化鋅(16.9

克，53毫莫耳)懸浮於DCM(212毫升)內。加入氰基三甲基矽烷(8.6毫升，64毫莫耳)及獲得的混合物在23℃攪拌30分鐘。濃縮反應混合物及加入10毫升的濃縮HCl然後在80℃將混合物攪拌1小時。冷卻該混合物及倒入100毫升的水中。以4當量氫氧化鉀調節酸鹼度至pH 3和過濾獲得的沈澱物及以水和異丙醇清洗而產生10.2克的黃色固體。

將部分固體懸浮於100毫升THF內及加入11毫升的二甲胺溶液(THF內2克分子，22毫莫耳)、二異丙基乙胺(7.65毫升，44毫莫耳)及*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲六氟磷酸鹽(6.6克，17.6毫莫耳)。將溶液在60℃攪拌1小時。濃縮該溶液及再溶解於醋酸乙酯和飽和碳酸氫鈉溶液內。分離各層及以醋酸乙酯萃取含水層。以食鹽水清洗複合有機層部分，在硫酸鈉上乾燥及濃縮。藉由氰基改良矽膠層析法利用己烷內醋酸乙酯的梯度純化粗產物而產生標題化合物(1.39克，5.4毫莫耳，30%產量)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62(d, J=2Hz, 1H), 8.54(d, J=2Hz, 1H), 7.96(t, J=2Hz, 1H), 5.99(d, J=7Hz, 1H), 5.53(d, J=7Hz, 1H), 2.98(s, 3H), 2.84(s, 3H)；MS：m/z 259.1 ($M+H^+$)。

方法57

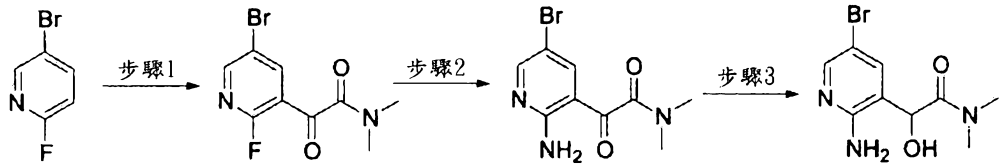


步驟1：合成*N*-二苯甲基-2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基乙醯胺

在THF(43.0毫升)內混合(5-溴吡啶-3-基)羥基醋酸鹽酸

鹽(1.19克，4.47毫莫耳)、二苯基甲胺(1.3克，5.36毫莫耳)、HOAT(2.0克，5.36毫莫耳)及DIEA(1.94毫升，11.17毫莫耳)及在60℃的密封瓶內加熱20分鐘。以醋酸乙酯稀釋該溶液及以飽和碳酸氫鈉(1x)和食鹽水(1x)清洗。藉由矽膠層析法利用己烷和醋酸乙酯的梯度(0~100%)純化該材料而產生*N*-二苯甲基-2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羥基乙醯胺(1.5克，73.5%)的白色蠟質固體。MS：*m/z* 397($M+H^+$)。

方法58



步驟1：合成2-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺

將THF(1毫升)內的5-溴-2-氟吡啶(1克，5.68毫莫耳)逐滴加入在-78℃之THF內新鮮製備的*N*,*N*-二異丙醯胺鋰溶液(6.81毫莫耳)。在-78℃將混合物攪拌2小時。經由套管將橘色懸浮液迅速加入*N*,*N*-二甲基草醯胺酸乙酯(925.6微升，6.81毫莫耳)的冰冷(-78℃)溶液內。於-78℃的1.5小時之後，藉由加入飽和NH_4Cl溶液冷卻該反應並使其回暖至室溫。以二乙醚萃取混合物及藉由矽膠層析法利用己烷和醋酸乙酯(0~100%梯度)純化該產物而產生2-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(1.01克，65.1%)。^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.0(d, 6H), 8.6(dd, 1H), 8.78 (dd, 1H)；MS：*m/z* 275($M+H^+$)。

步驟2：合成2-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基-2-氧-乙

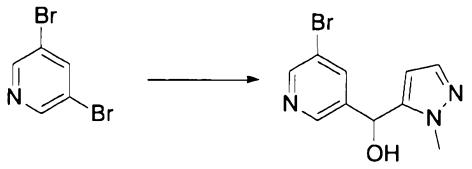
醯胺

在50℃的密封瓶內以乙醇(10毫升)內飽和氨溶液將2-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(948毫克，3.45毫莫耳)處理1小時。完成該反應及真空內乾燥其混合物並將其粗產物用於下一步驟。MS：*m/z* 272($M+H^+$)。

步驟3：合成2-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺

在0℃將氫硼化鈉(85.5毫克，2.25毫莫耳)加入甲醇(5毫升)內。在5分鐘之後，加入MeOH(15毫升)內的2-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺(408毫克，1.50毫莫耳)。在1小時之後，藉由加入飽和NH_4Cl冷卻該反應及在真空內濃縮其混合物。以醋酸乙酯萃取殘留物，在Na_2SO_4上乾燥及藉由矽膠層析法利用DCM和MeOH純化而產生2-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺(234毫克，57.1%)的棕色油狀固體。此材料被用於下一步驟。MS：*m/z* 274($M+H^+$)。

方法59

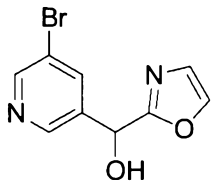


合成(5-溴吡啶-3-基)-(2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)甲醇

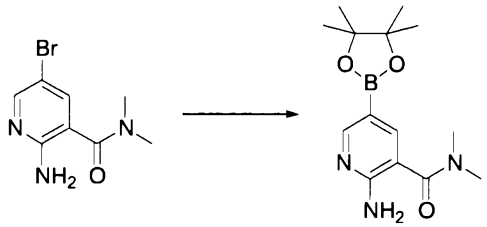
將市售3,5-二溴吡啶(500毫克，2.10毫莫耳)溶解於10毫升THF內及在冰浴內冷卻至0℃。逐滴加入市售異丙基氯化鎂氯化鋰溶液(1克分子，2.1毫升)。在0℃的20分鐘之後，

加入10毫升THF內的2-甲基-2H-吡唑-3-甲醛溶液(232毫克，2.10毫莫耳)。在加入醛的過程中可形成沈澱物。在1小時之後，藉由加入飽和水性氯化銨冷卻反應。以二乙醚(2x)萃取溶液及在Na_2SO_4上乾燥複合有機層，在真空內過濾和濃縮成油。利用粗產物(5-溴吡啶-3-基)-(2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)甲醇於下列反應。MS：*m/z* 268($M+H^+$)。

利用方法59合成其他化合物：

	**(5-溴吡啶-3-基)呯唑-2-基甲醇** MS[MH^+] *m/z*：255.0/257.0

方法60



合成2-胺基-*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺

將混合雙(頻哪醇)二硼(8.74克，34.4毫莫耳)、雙(二苯基膦)二亞鐵鈀(II)-二氯化物二氯甲烷加合物(1.77克，1.43毫莫耳)及醋酸鉀(8.42克，85.8毫莫耳)的2-胺基-5-溴-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺(7.0克，28.6毫莫耳)在氮氣下於*N,N*-二甲基甲醛(56毫升)內被混合入四支分開的20毫升微波瓶。以氮氣吹掃該微波瓶，密封，及在110℃的自動微波合成儀內照射

20分鐘。在真空內濃縮反應混合物。在二乙醚(300毫升)內超音波振盪粗產物及在西來特上過濾獲得的漿液。以醋酸乙酯(100毫升)接著以二氯甲烷(200毫升)洗滌濾餅。在真空內濃縮二氯甲烷洗滌過程中獲得的濾過物而獲得2-胺基-*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼烷-2-基)菸鹼醯胺(5.39克，18.5毫莫耳，65%產量)的棕黑色粉末。^{1}H NMR 500 MHz, d_6-DMSO] δ 8.21(s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.39(s, 2H), 2.788(s, 6H), 1.25(s, 13H)；MS[MH^+] *m/z*：210。

實例2：生物分析

練本領域之技術者所習知的激酶測定法可被用於檢測本發明化合物和組成物的抑制活性。激酶檢測法包括，但不侷限於下列的實例。

雖然第一項實例係利用Abl T315I("Abl T315I KD")突變型的激酶功能區，但是激酶檢測可使用各種突變型及野生型酵素包括例如全蛋白、激酶功能區或其部分(例如，Abl Y393F)。用於檢測的激酶亦可為各種的磷酸化狀態。在c-Abl實例中，使用零磷酸化狀態的突變激酶。

c-Abl丙酮酸激酶/乳酸脫氫酶耦合酵素檢測法

在c-Abl丙酮酸激酶(PK)/乳酸脫氫酶(LDH)耦合檢測法中蛋白激酶依賴性基體肽的磷酸化作用係耦合NADH的氧化作用。藉由監控在340奈米吸光度的降低偵測NADH至NAD+的氧化作用。

材料：Abl基體肽=EAIYAAPFAKKK-OH (序列辨識編號：1) (Biopeptide，加州San Diego市)；βNADH(Sigma Ca#N-

8129，FW=709.4)；2克分子$MgCl_2$；1克分子HEPES緩衝液，pH 7.5；磷酸烯醇丙酮酸鹽(PEP)(Sigma Ca#P-7002，FW=234)；乳酸脫氫酶(LDH)(Worthington生化Ca#2756)；丙酮酸激酶(PK)(Sigma目錄號P-9136)；ATP(Sigma目錄號A- 3377，FW=551)；Greiner 384-孔UV星形板；及純化和未磷酸化T315I Abl激酶功能區。

儲備溶液：每天新鮮製備的10毫克分子NADH(7.09毫克/毫升於Milli-Q級超純水內)；儲存於-20℃的10毫克分子Abl基體肽(13.4毫克/毫升於Milli-Q級超純水內)；100毫克分子HEPES緩衝液，pH 7.5(5毫升的1克分子儲備液+45毫升Milli-Q級超純水)；100毫克分子$MgCl_2$(5毫升的2克分子$MgCl_2$+95毫升蒸餾水)；儲存於-20℃的100毫克分子PEP(23.4毫克/毫升於蒸餾水內)；10毫克分子ATP(5.51毫克/毫升於蒸餾水內)儲存於-20℃(稀釋50微升成總共為每天10毫升Milli-Q級超純水=50微克分子ATP工作儲備液)；1000單位/毫升PK(每批不同單位/毫克)液態氮下急驟冷凍和儲存於-80℃；及1000單位/毫升LDH(每批不同單位/毫克)液態氮下急驟冷凍和儲存於-80℃。

用於384-孔格式的標準檢測配置(50微升反應)：300微克分子NADH；10毫克分子$MgCl_2$；2毫克分子PEP；45單位/毫升PK；60單位/毫升LDH；200微克分子Abl基體肽；2.5微升測試化合物(DMSO內)；2微克/毫升Abl激酶功能區；10微克分子ATP；100毫克分子HEPES緩衝液。陽性對照含無測試化合物的DMSO。陰性對照含有5微升的0.5克分子

DETA(檢測內50毫克分子)。在生化篩選試驗中使用c-Abl T315I突變株的去磷酸化型。在時間t=0藉由加入ATP開始進行激酶反應。

藉由在340奈米吸收光譜的NADH之時間依賴性耗損測定其活性。然後藉由線性迴歸分析獲得進展曲線的直線部分而得到單位/時間吸光度的活性，記錄為最適曲線的斜率(利用NADH在340奈米的莫耳消光係數計算其莫耳/單位時間，6250克分子$^{-1}$釐米$^{-1}$)。

利用等式：Z'=1-[3*(σ_++σ_-)/｜μ_+-μ_-｜](Zhang等人，1999 J. Biomol. Screening 4(2)67~73)評估篩檢資料，其μ表示平均及σ代表偏差。下標表示陽性或陰性對照。穩定篩檢試驗的Z'值必需為≧0.50。典型閥值=μ_+-3*σ_+。任何落於該閥值之下的值稱為"命中"。

利用等式：y=最小+{(最大-最小)/(1+10$^{[化合物]-\log IC50}$)}分析劑量反應，其y為最初觀察斜率，最大=無抑制劑的斜率，最小=無限抑制劑的斜率，及IC_{50}為對應總觀察振幅1/2的[化合物](振幅=最大-最小)。

為測量Abl KD的調幅、活性或抑制作用，檢測中加入一系列濃度範圍的測試化合物。抑制劑在微莫耳、奈莫耳或例如次奈莫耳範圍的IC_{50}內可抑制Abl KD的活性。

其他激酶檢測法

除了c-Abl PK/ LDH耦合檢測法(上述)之外，均質螢光化抑制劑篩檢法亦被發展用於檢測c-Abl、MET、AurA和PDK1激酶(及其他)。這些檢測法分別利用ATP耗竭檢測法

(激酶-Glo™，Promega公司，威斯康辛州Madison市)定量激酶活性。激酶-Glo™格式利用熱穩定螢光素酶(luci-ferase)以從激酶反應後之溶液內的剩餘ATP產生螢光信號。該螢光信號與激酶活性的數量具有反向的關係。

cAbl螢光化酵素檢測法

材料：Abl基體肽=EAIYAAPFAKKK-OH(序列辨識編號：1)(Biopeptide，加州San Diego市)；ATP(Sigma Ca#A-3377，FW=551)；HEPES緩衝液，pH 7.5；牛血清白蛋白(BSA)(Roche 92423420)；$MgCl_2$；星形孢菌素(鏈黴菌屬，Sigma Ca#85660-1MG)；白色Costar 384-孔平底板(VWR目錄號29444-088)；Abl激酶(如下述)；激酶-Glo™ (Promega目錄號V6712)。

儲備溶液：儲存於-20℃的10毫克分子Abl基體肽(13.4毫克/毫升於Milli-Q級超純水內)；100毫克分子HEPES緩衝液，pH 7.5(5毫升的1克分子儲備液+45毫升Milli-Q級超純水)；10毫克分子ATP(5.51毫克/毫升於蒸餾水內)儲存於-20℃(稀釋50微升成總共為每天10毫升Milli-Q級超純水=50微克分子ATP工作儲備液)；1% BSA(1克BSA於100毫升的0.1克分子HEPES，pH 7.5，儲存於-20℃)，100毫克分子$MgCl_2$；200微克分子星形孢菌素(Staurosporine)，2X激酶-Glo™試劑(新鮮製備或儲存於-20℃)。

用於384-孔格式的標準檢測配置(20微升激酶反應，40微升偵測反應)：10微克分子$MgCl_2$；100微克分子Abl基體肽；0.1% BSA；1微升測試化合物(DMSO內)；0.4微克/毫

升Abl激酶功能區；10微克分子ATP；100毫克分子HEPES緩衝液。陽性對照含無測試化合物的DMSO。陰性對照含10微克分子星形孢菌素。在時間t=0藉由加入ATP開始進行激酶反應。激酶反應為在21℃培養30分鐘，然後將20微升激酶-Glo™試劑加入各孔以冷卻激酶反應及啟動螢光反應。在21℃培養20分鐘之後，在螢光平板判讀器內偵測其螢光。

蛋白激酶表現

利用市售套組(Invitrogen)藉由PCR利用下列引子從製備自新鮮收獲小鼠肝臟的家鼠(小白鼠)cCNA基因庫擴增用於c-Abl的開放閱讀框：

正向引子：GACAAGTGGGAAATGGAGC(序列辨識編號：2)

反向引子：CGCCTCGTTTCCCCAGCTC(序列辨識編號：3)

利用PCR純化套組(Qiagen)從PCR反應混合物純化PCR產物(預期846鹼基對)。純化DNA在室溫下與拓樸異構酶被連接5分鐘而變成pSGX3-TOPO。載體pSGX3-TOPO係一種拓樸異構酶-活化改良型的Pet26b(Novagen，威斯康辛州Madison市)，其中下列序列被插入NdeI部位：CATATGTCCCTT(序列辨識編號：4)及下列序列被插入BamHI部位：AAGGGCATCATCACCATCACCACTGATCC (序列辨識編號：5)。從Shine-Dalgarno序列通過中止部位及BamHI的形成質粒之序列為如下：AAGGAGG GATATACATATGTC

CCTT(序列辨識編號：6)[ORF]AAGGGCATCATCACCATCA CCACTGATCC (序列辨識編號：7)。利用此表現c-Abl的載體具有加入其N-端的3個胺基酸(Met Ser Leu)及加入其C-端的8個胺基酸(GluGlyHisHisHisHisHisHis)(序列辨識編號：8)。

於是可藉由從實例1之極光共表達質粒將磷酸酶次選殖入上述質粒而形成c-Abl/磷酸酶共表達質粒。以限制酵素EcoRI和NotI將極光共表達質粒和Abl非共表達質粒一起消化3小時。凝膠純化該DNA片段及在16℃從該極光質粒的磷酸酶基因與經消化c-Abl質粒被連接8小時並轉形入頭10個細胞。藉由限制酶消化分析確認該形成構造內出現的磷酸酶基因。

可共同表現編碼c-Abl和λ磷酸酶的質粒。其具有兩種獨特限制位點XbaI和NdeI的額外優點，標靶基因上游可被用於次選殖其他標靶蛋白進入此磷酸酶共表達質粒。

由改良Abl質粒製備用於Abl T315I的質粒，其係利用根據製造商建議程序及下列寡核苷酸的Quick Change突變套組(Stratagene)：

Mm05582dS4 5'-CCACCATTCTACATAATCATTGAGTTCATGA CCTATGGG-3'
(序列辨識編號：9)

Mm05582dA4 5'-CCCATAGGTCATGAACTCAATGATTATGTA GAATGGTGG-3'
(序列辨識編號：10)

依如下方法純化來自磷酸酶共表達質粒的蛋白。非共表達質粒被轉形入化學成分BL21(DE3)密碼子+RIL (Stragagene)細胞及共表達質粒被轉形入BL21(DE3)

pSA0145(一種表現λ噬菌體的溶血基因及凍結與融解時溶解的菌株(Crabtree S., Cronan JE. Jr., *J. Bacteriol.* 1984年4月；158(1)：354~6))及被植於含卡那黴素之LB瓊脂的培養皿上。經分離單一菌落被生長於半對數期及儲存於-80℃含15%甘油的LB內。此甘油儲備物被刻劃於含卡那黴素的LB瓊脂平板上及使用單一菌落接種10毫升含卡那黴素和氯黴素的LB培養基，其在振盪的30℃下被培養隔夜。使用此培養基接種含卡那黴素和氯黴素之500毫升LB的2升燒瓶，其在37℃被生長於半對數期及其誘導係藉由加入IPTG至0.5毫克分子終濃度。在誘導之後該燒瓶在振盪下於21℃被培養18小時。

依如下方法純化c-Abl T315I KD(激酶功能區)。藉由離心收集細胞，在超音波振盪下溶解於稀釋裂解液(50毫克分子Tris HCl, pH 7.5；500毫莫耳KCl；0.1% Tween 20；20毫克分子咪唑)內，及離心以除去細胞殘渣。在充填鎳的IMAC管柱上(Pharmacia，瑞典Uppsala市)純化可溶部分，及在50毫克分子Tris, pH 7.8、500毫克分子NaCl、10毫克分子甲硫胺酸、10%甘油之20至500毫莫耳咪唑梯度的天然條件下進行淋洗。然後藉由凝膠過濾法利用平衡於GF5緩衝液(100毫克分子HEPES, pH 7.5、10毫克分子甲硫胺酸、500毫克分子NaCl、5毫克分子DTT和10%甘油)內的Superdex 75製備級管柱進一步純化該蛋白。收集含純化c-Abl T315I KD激酶功能區的部分。藉由SDS丙烯醯胺凝膠上電泳法的測定證明獲得蛋白的純度為98%。純化蛋白的質譜分析顯示被單

一磷酸化者佔最大比例。然後以蝦鹼性磷酸酶(MBI Fermentas，加拿大Burlington市)在下列條件下去保護：100單位蝦鹼性磷酸酶/毫克c-Abl T315I KD、100毫克分子$MgCl_2$及250毫克分子額外NaCl。此反應在23℃進行隔夜。藉由光譜分析證明該蛋白已被去磷酸化。離心除去任何的沈澱物及藉由凝膠過濾法利用平衡於GF4緩衝液(100毫克分子HEPES, pH 7.5、10毫克分子甲硫胺酸、150毫克分子NaCl、5毫克分子DTT和10%甘油)內的Superdex 75製備級管柱從反應物分離出可溶部分。

實例3：細胞分析

MV4-11和THP細胞被培養於添加10%胎牛血清(FBS)和青黴素/鏈黴素的Iscove改良Dulbecco培養基內，Ba/F3細胞被培養於添加10% FBS、青黴素/鏈黴素和5奈克/毫升重組小白鼠IL-3的RPMI 1640內。

細胞存活試驗

以下列的重複試驗測定化合物。

96孔XTT檢測法：細胞(例如，BaF3 315I、M351I或E255K細胞)於96孔平板上在37℃生長於含各種濃度化合物(重複)的生長培養基內培養72小時。每孔的起始細胞數為5000~8000個細胞及體積為120微升。在72小時培養結束時，平板的各孔內加入40微升的XTT標示混合物(3'-[1-(苯胺基羰基)-3,4-四唑]雙(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸鈉水合物及電子偶合劑：PMS(*N*-甲基二苯并吡啡硫酸二甲酯的50：1溶液))。在37℃另外培養2~6小時之後，以分光光度計測定

在405奈米之校正背景650奈米的吸光度讀數。

384孔AlamarBlue檢測法：將90微升細胞懸浮液接種於以DMSO內0.5微升化合物或僅DMSO預製成的384孔平板之各孔內。起始細胞數為每孔4000個細胞。在培養72小時之後，將10微升的AlamarBlue溶液(PBS內440微克分子樹脂天青(resazurin))加入平板的各孔內。在37℃另外培養2小時之後，利用在591奈米發射之535奈米激光的TECAN平板判讀螢光儀測量其螢光。

BCR-ABL磷酸-ELISA檢測法

下表顯示一般用於BCR-ABL磷酸-ELISA(P-EKISA)檢測法的試劑。

表76：BCR-ABL磷酸-ELISA(P-EKISA)一般試劑表

描述	供應商	目錄號
RPMI 1640	Invitrogen	11875-135
10%胎牛血清、經定性、熱不活化	VWR	16777-014
人類血漿、抗凝血劑=EDTA	Bioreclamation公司	HMPLEDTA
c-Abl(Ab-3)單株抗體	VWR	80001-286
重組小白鼠介白素-3	Chemicon	IL015
密封膠黏板		
有TC蓋96孔PP 325微升圓底平板	Thompson儀器公司	932465
96孔Nunc Maxisorp平板(比色分析用)	Fisher Scientific	12-565-136
96孔白色平底板(發光分析用)	Matrix	4923
溶解緩衝液成分		
Tris-Cl pH 7.4(20毫莫耳)		
NP-40(1%)		

描述	供應商	目錄號
EDTA(5毫克分子)		
焦磷酸鈉(NaPP；5毫克分子)		
NaF(5毫克分子)		
NaCl(150毫克分子)		
蛋白酶抑制劑溶液	Sigma	P2714
PMSF(1毫克分子)		
釩酸鈉($NaVO_4$；2毫克分子)		
PBS，冰冷		
抗磷酸化酪胺酸(4G10™), HRP共軛或未共軛	Upstate	16-105或 05-321
山羊抗小鼠IgG, HRP共軛(若使用未共軛4G10™)	Upstate	12-349
BD OptEIA試劑組B	BD Bioscience	550534
塗佈緩衝液(0.1克分子碳酸鈉, pH 9.5)		
檢測稀釋液		
清洗緩衝液(0.05% Tween/PBS)		
中止液(2當量硫酸)		
基質試劑A和B		
SuperSignal ELISA Pico化學發光基質 (可取代基質試劑A和B)	Pierce	37070

檢測前細胞(以WT BCR-ABL、其他激酶、或T315I、Y253F、M351T、E255K或其他突變型BCR-ABL轉染的Ba/F_3細胞)生長於無IL-3至少1/2週。檢測前一天，細胞添加新鮮培養液而使檢測時的細胞可在對數期。已至少1/2週生長於無IL-3的Ba/F_3細胞被懸浮於RPMI 1640內而使96孔平板內的各孔含有約200,000個細胞。被分置於96孔平板內的細胞含有一系列經濃度稀釋的測試化合物。細胞通常與有或無

測試化合物在5% CO_2的37℃下培養60~120分鐘。該培養可含或不含其他添加物例如10% FCS或50%人類血漿。化合物在培養之後，加入溶解緩衝液及培養10~15分鐘；藉由離心清除溶解產物。

製備ELISA平板時，準備塗佈緩衝液(0.1克分子碳酸鈉，pH 9.5)內0.125微克/毫升濃度的市售抗-ABL抗體(例如，Ab-3、Calbiochem OP20)，及每平板置入10毫升(12.5微升100微克/毫升抗體/10毫升)。在高結合力多孔平板內，將100微升塗佈緩衝液內抗體加入各孔，及各平板覆蓋以密封墊並且在4℃下培養隔夜。

移除過量抗體及以200微升清洗緩衝液(PBS內0.05% Tween，pH 7.4)清洗3~4次。將150微升溶解產物(如上述)轉置ELISA平板。密封該平板及在室溫下培養2小時。在檢測稀釋液內製備偵測抗體(例如，HRP共軛抗-p Tyr或未共軛α-p-Y 4G10，Upstate)。在檢測稀釋液內將抗體稀釋1：1000(儲備=2微克/微升，於100微升內200微克；終濃度=2微克/毫升)及每個平板加入10毫升的經稀釋抗體。從ELISA平板移除該溶解產物，及以每孔200微升清洗緩衝液將各孔清洗4次。各孔加入100微升的偵測抗體；蓋上平板，及在室溫(21℃)培養1小時。從ELISA平板移除過量的偵測抗體，及以每孔200微升清洗緩衝液將各孔清洗4次。

需要時，將(即，用於未共軛抗-pTyr抗體)次級抗體(山羊抗兔HRP)於檢測稀釋液內稀釋1：3000(每10毫升稀釋液3.33微升)及每平板加入10毫升的經稀釋抗體。從ELISA平

板移除過量的次級抗體，及以每孔200微升清洗緩衝液將平板清洗4次。

在使用前(每平板10毫升合成溶液)立即加入基質試劑A和基質試劑B(Pierce目錄號37070 SuperSignal ELISA Pico化學發光基質)。每孔加入100微升基質，混合1分鐘，及以發光測定儀測定化學發光信號。

藉由實例1方法製備之化合物的生物活性及實例2和3所述的評估結果示於下表。表中IC_{50}測定的範圍—A：>1.0微克分子；B：1.0~0.1微克分子；C：0.1~0.01微克分子；D：<0.01微克分子；ND：未測定。

名 稱	ABL_T315I_0 P(IC_{50})	細胞BIO ABL P210WT BAF3 XTT (IC_{50})	細胞BIO ABL T315I BAF3 XTT (IC_{50})
3-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺	D	C	C
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺	D	D	D
3-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺	D	C	C
2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	D	D	D
3-胺基-6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	C	B	B
2-{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	C	B	A
5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	C	B	A
5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	D	C

{3-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇	C	A	A
2-{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺	B	ND	ND
5-溴-3-碘-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶	A	ND	ND
5-溴-2H,7H-6-氧-2,3-二氮-二苯并[cd,h]天藍油烴	A	ND	ND
5-溴-2H,7H-6-氧-2,3-二氮-二苯并[cd,h]天藍油烴	B	ND	ND
2-羥基-2-{5-[4-甲氧基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	C	C
2-{5-[4-甲氧基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺	D	B	C
方法32的苯并噁吩衍生物A	C	A	A
5-溴-3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶	B	A	A
5-溴-4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶	C	ND	ND
2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	C	C
6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	C	C
2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	C	C
2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲磺醯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	C
3-胺基-6-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	D	C
{5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇	D	D	C
6-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	B	A
{5-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇	C	A	A
3-(2-甲氧苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺	B	ND	ND

2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氧-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-三氟甲基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	D	C	C
{2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮	D	B	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-羥基吖丁啶-1-基)甲酮	D	B	B
6-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	B	B
{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}環丙基甲醇	D	B	B
{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)甲醇	D	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-噁唑-2-基甲醇	D	B	B
2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	C	C
5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺	C	A	A
2-羥基-2-{5-[4-羥基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	C	A	A
{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-二甲胺基吡咯烷-1-基)甲酮	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基乙醯胺	D	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧基-5-三氟甲苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氰-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	D	A	A

2-胺基-5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	D	C
2-{5-[4-胺基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(4-異丙基嘧啶-5-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	B	ND	ND
2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	C	B
2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-乙基-*N*-甲基菸鹼醯胺	D	B	B
{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇	D	B	B
2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	B	ND	ND
6-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸甲基醯胺	C	A	A
2-{[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺基}乙醇	C	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	C	A	A
5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	A
2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(5-氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	D	D
2-{2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	C
5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	B	A	A
2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
5-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	C	A	A

{5-[4-氯-3-(氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-氟吡啶-2-基)甲醇	D	B	B
2-羥基-2-{5-[3-(2-甲氧苯基)-4-甲胺基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)]-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮	D	B	B
[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-(3-氟吡啶-2-基)甲醇	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N,N*-二甲基-2-氧-乙醯胺	C	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	D	D
2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	C	B	B
6-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	B	ND	ND
3-胺基-6-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	B	B
2-[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基胺基]乙醇	B	ND	ND
6-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2-甲胺基吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	C	A	A
5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B

[5-溴-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基]甲胺	C	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
5-[4-氯-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	B	A	A
2-{5-[4-氯-3-(2-甲氧吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	C	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-羥基吖丁啶-1-基)甲酮	D	B	B
5-[4-氯-3-(2-甲磺醯苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	A	A
{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(3-二甲胺基吡咯烷-1-基)甲酮	D	B	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-羥甲基吡咯烷-1-基)甲酮	D	B	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}嗎啉-4-基甲酮	D	C	C
2-{5-[4-氯-3-(3-甲氧吡啶-4-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	A	A
2-[5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-5-基)吡啶-3-基]-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-甲氧吡啶-3-基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	C	C
2-胺基-5-[4-氯-3-(4,5-二氟-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺	D	C	C
2-{5-[4-乙基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N,N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
5-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-甲基菸鹼醯胺	C	A	A
6-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啡-2-甲酸二甲基醯胺	D	A	A
{3-[4-氯-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]苯基}噁唑-2-基甲醇	D	A	A

2-{5-[4-二甲胺基-3-(2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	B	ND	ND
2-胺基-5-[4-氯-3-(2-氯-5-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	B	B
2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氰-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	C	ND	ND
2-胺基-5-[4-氯-3-(4-氯-2-甲氧苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	C	C
5-(4-氯-3-苯基-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺	D	A	A
2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]-*N*-乙基-*N*-甲基菸鹼醯胺	D	C	C
2-{5-[4-氯-3-(2,3-二氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-2-羥基-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	D	B	B
{2-胺基-5-[4-氯-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-基}-(2-羥甲基吡咯烷-1-基)甲酮	D	B	B

此處雖然已列舉和描述本發明的較佳具體實施例，熟習本領域之技術者將瞭解此類具體實施例僅提供作為實例之用途。熟習本領域之技術者將可作出各種的改變、變化、和替代而不偏離本發明的範圍。應瞭解本發明之具體例所描述的各種替代物可運用於本發明的實作上。下列申請專利範圍係界定本發明的範圍，因而涵蓋該申請專利範圍內的方法和構造及其同等物。

【圖式簡單說明】

第1圖為根據ABL表現子Ia(序列辨識編號：11)的野生型ABL編號。

【主要元件符號說明】

(無)

序 列 表

<110> SGX製藥公司
Blaney, Jeffrey M.
Gosberg, Andreas
Gradl, Stefan N
Hopkins, Stephanie
Sprengeler, Paul
Steensma, Ruo W.
Hirst, Gavin
Uy, Johnny

<120> 作為激酶調節劑的經取代的吡咯并吡啶及吡唑并吡啶

<130> 20268-720.201

<150> 60/940,589
<151> 2007-05-29

<160> 11

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-ABl基體肽

<400> 1

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 正向引子

<400> 2
gacaagtggg aaatggagc 19

<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 反向引子

<400> 3
cgcctcgttt ccccagctc 19

<210> 4
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-序列插入載體 pSGX3-TOPO 的 NdeI 位點

<400> 4
catatgtccc tt 12

<210> 5
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-序列插入載體 pSGX3-TOPO 的 BamHI 位點

<400> 5
aagggcatca tcaccatcac cactgatcc 29

<210> 6
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建- ORF 的部分合成質粒序列上游

<400> 6
aaggaggaga tatacatatg tccctt 26

<210> 7

<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-ORF 的部分合成質粒序列下游

<400> 7
aagggcatca tcaccatcac cactgatcc 29

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-加入表達 c-Abl 之 C-端的胺基酸

<400> 8

Glu Gly His His His His His His
1 5

<210> 9
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-用於修飾 Abl 質粒的 Mm05582dS4 寡核苷酸

<400> 9
ccaccattct acataatcat tgagttcatg acctatggg 39

<210> 10
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建-用於修飾 Abl 質粒的 Mm05582dA4 寡核苷酸

<400> 10
cccataggtc atgaactcaa tgattatgta gaatggtgg 39

<210> 11
<211> 1130
<212> PRT
<213> 現代人

<400> 11

Met Leu Glu Ile Cys Leu Lys Leu Val Gly Cys Lys Ser Lys Lys Gly
1 5 10 15

Leu Ser Ser Ser Ser Ser Cys Tyr Leu Glu Glu Ala Leu Gln Arg Pro
20 25 30

Val Ala Ser Asp Phe Glu Pro Gln Gly Leu Ser Glu Ala Ala Arg Trp
35 40 45

Asn Ser Lys Glu Asn Leu Leu Ala Gly Pro Ser Glu Asn Asp Pro Asn
50 55 60

Leu Phe Val Ala Leu Tyr Asp Phe Val Ala Ser Gly Asp Asn Thr Leu
65 70 75 80

Ser Ile Thr Lys Gly Glu Lys Leu Arg Val Leu Gly Tyr Asn His Asn
85 90 95

Gly Glu Trp Cys Glu Ala Gln Thr Lys Asn Gly Gln Gly Trp Val Pro
100 105 110

Ser Asn Tyr Ile Thr Pro Val Asn Ser Leu Glu Lys His Ser Trp Tyr
115 120 125

His Gly Pro Val Ser Arg Asn Ala Ala Glu Tyr Leu Leu Ser Ser Gly
130 135 140

Ile Asn Gly Ser Phe Leu Val Arg Glu Ser Glu Ser Ser Pro Gly Gln
145 150 155 160

Arg Ser Ile Ser Leu Arg Tyr Glu Gly Arg Val Tyr His Tyr Arg Ile
165 170 175

```
Asn Thr Ala Ser Asp Gly Lys Leu Tyr Val Ser Ser Glu Ser Arg Phe
            180                 185                 190

Asn Thr Leu Ala Glu Leu Val His His His Ser Thr Val Ala Asp Gly
        195                 200                 205

Leu Ile Thr Thr Leu His Tyr Pro Ala Pro Lys Arg Asn Lys Pro Thr
    210                 215                 220

Val Tyr Gly Val Ser Pro Asn Tyr Asp Lys Trp Glu Met Glu Arg Thr
225                 230                 235                 240

Asp Ile Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly Glu Val
                245                 250                 255

Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val Lys Thr
            260                 265                 270

Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu Phe Leu Lys Glu Ala Ala
        275                 280                 285

Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val
    290                 295                 300

Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Thr Tyr
305                 310                 315                 320

Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn
                325                 330                 335

Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu
            340                 345                 350

Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
        355                 360                 365
```

```
Cys Leu Val Gly Glu Asn His Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu
    370                 375                 380

Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys
385                 390                 395                 400

Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe
                405                 410                 415

Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
            420                 425                 430

Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val
        435                 440                 445

Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys
    450                 455                 460

Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro
465                 470                 475                 480

Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met
                485                 490                 495

Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys
            500                 505                 510

Gln Gly Val Arg Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu Gln Ala Pro Glu Leu
        515                 520                 525

Pro Thr Lys Thr Arg Thr Ser Arg Arg Ala Ala Glu His Arg Asp Thr
    530                 535                 540

Thr Asp Val Pro Glu Met Pro His Ser Lys Gly Gln Gly Glu Ser Asp
545                 550                 555                 560
```

```
Pro Leu Asp His Glu Pro Ala Val Ser Pro Leu Leu Pro Arg Lys Glu
                565                 570                 575

Arg Gly Pro Pro Glu Gly Gly Leu Asn Glu Asp Glu Arg Leu Leu Pro
            580                 585                 590

Lys Asp Lys Lys Thr Asn Leu Phe Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys
        595                 600                 605

Lys Thr Ala Pro Thr Pro Pro Lys Arg Ser Ser Ser Phe Arg Glu Met
    610                 615                 620

Asp Gly Gln Pro Glu Arg Arg Gly Ala Gly Glu Glu Glu Gly Arg Asp
625                 630                 635                 640

Ile Ser Asn Gly Ala Leu Ala Phe Thr Pro Leu Asp Thr Ala Asp Pro
                645                 650                 655

Ala Lys Ser Pro Lys Pro Ser Asn Gly Ala Gly Val Pro Asn Gly Ala
            660                 665                 670

Leu Arg Glu Ser Gly Gly Ser Gly Phe Arg Ser Pro His Leu Trp Lys
        675                 680                 685

Lys Ser Ser Thr Leu Thr Ser Ser Arg Leu Ala Thr Gly Glu Glu Glu
    690                 695                 700

Gly Gly Gly Ser Ser Ser Lys Arg Phe Leu Arg Ser Cys Ser Ala Ser
705                 710                 715                 720

Cys Val Pro His Gly Ala Lys Asp Thr Glu Trp Arg Ser Val Thr Leu
                725                 730                 735

Pro Arg Asp Leu Gln Ser Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ser Ser Thr Phe
            740                 745                 750

Gly Gly His Lys Ser Glu Lys Pro Ala Leu Pro Arg Lys Arg Ala Gly
```

```
        755                 760                 765

Glu Asn Arg Ser Asp Gln Val Thr Arg Gly Thr Val Thr Pro Pro Pro
    770                 775                 780

Arg Leu Val Lys Lys Asn Glu Glu Ala Ala Asp Glu Val Phe Lys Asp
785                 790                 795                 800

Ile Met Glu Ser Ser Pro Gly Ser Ser Pro Pro Asn Leu Thr Pro Lys
                805                 810                 815

Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ala Pro Ala Ser Gly Leu Pro His
            820                 825                 830

Lys Glu Glu Ala Glu Lys Gly Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ala Ala Ala
        835                 840                 845

Glu Pro Val Thr Pro Thr Ser Lys Ala Gly Ser Gly Ala Pro Gly Gly
    850                 855                 860

Thr Ser Lys Gly Pro Ala Glu Glu Ser Arg Val Arg Arg His Lys His
865                 870                 875                 880

Ser Ser Glu Ser Pro Gly Arg Asp Lys Gly Lys Leu Ser Arg Leu Lys
                885                 890                 895

Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Ala Ser Ala Gly Lys Ala Gly Gly
            900                 905                 910

Lys Pro Ser Gln Ser Pro Ser Gln Glu Ala Ala Gly Glu Ala Val Leu
        915                 920                 925

Gly Ala Lys Thr Lys Ala Thr Ser Leu Val Asp Ala Val Asn Ser Asp
    930                 935                 940

Ala Ala Lys Pro Ser Gln Pro Gly Glu Gly Leu Lys Lys Pro Val Leu
945                 950                 955                 960
```

Pro Ala Thr Pro Lys Pro Gln Ser Ala Lys Pro Ser Gly Thr Pro Ile
965 970 975

Ser Pro Ala Pro Val Pro Ser Thr Leu Pro Ser Ala Ser Ser Ala Leu
980 985 990

Ala Gly Asp Gln Pro Ser Ser Thr Ala Phe Ile Pro Leu Ile Ser Thr
995 1000 1005

Arg Val Ser Leu Arg Lys Thr Arg Gln Pro Pro Glu Arg Ile Ala
1010 1015 1020

Ser Gly Ala Ile Thr Lys Gly Val Val Leu Asp Ser Thr Glu Ala
1025 1030 1035

Leu Cys Leu Ala Ile Ser Arg Asn Ser Glu Gln Met Ala Ser His
1040 1045 1050

Ser Ala Val Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Tyr Thr Phe Cys Val
1055 1060 1065

Ser Tyr Val Asp Ser Ile Gln Gln Met Arg Asn Lys Phe Ala Phe
1070 1075 1080

Arg Glu Ala Ile Asn Lys Leu Glu Asn Asn Leu Arg Glu Leu Gln
1085 1090 1095

Ile Cys Pro Ala Thr Ala Gly Ser Gly Pro Ala Ala Thr Gln Asp
1100 1105 1110

Phe Ser Lys Leu Leu Ser Ser Val Lys Glu Ile Ser Asp Ile Val
1115 1120 1125

Gln Arg
1130

五、中文發明摘要：

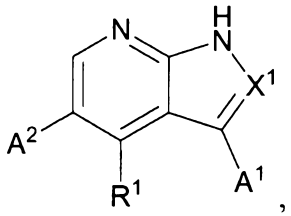
此處提供經取代吡咯并吡啶雜環及經取代吡唑并吡啶雜環，含該雜環的醫藥組成物以及利用該雜環於疾病治療的方法。此處揭示的雜環具有激酶調節劑的功能及具有治療疾病例如癌症、過敏、氣喘、炎症、阻塞性氣管疾病、自體免疫疾病、代謝性疾病、感染、CNS疾病、腦腫瘤、肥胖、氣喘、血液學疾病、退化性神經疾病、心血管疾病，或伴隨血管增生、新血管形成或血管形成的實用性。

六、英文發明摘要：

Provided herein are substituted pyrrolopyridine heterocycles and substituted pyrazolopyridine heterocycles, pharmaceutical compositions comprising said heterocycles and methods of using said heterocycles in the treatment of disease. The heterocycles disclosed herein function as kinase modulators and have utility in the treatment of diseases such as cancer, allergy, asthma, inflammation, obstructive airway disease, autoimmune diseases, metabolic disease, infection, CNS disease, brain tumor, obesity, asthma, hematological disorder, degenerative neural disease, cardiovascular disease, or disease associated with angiogenesis, neovascularization, or vasculogenesis.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式的化合物：



或鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物；其中：

A^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烯烴、經取代或未經取代炔烴、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2\ NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數和Z為O、S或NR^8；其條件為當A^1為$-S(O)_mR^7$時，m非為2以及其條件為A^1非-C(O)H、$-C(O)NH_2$，或-C(O)NHMe；

X^1為獨立的$-CR^2-$或-N-；

A^2為獨立的硝基、羥基、鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烯烴、經取代或未經取代炔烴、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷

基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜芳烷基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_j S(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；及Z為O、S或NR^8；其條件為當A^1為甲基，A^2非為雜芳基或-C(O)苯基；

R^1為獨立的鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^3$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；其中各j為從0至6的獨立整數；以及m為從0至2的獨立整數；及Z為O、S或NR^8；或

R^1和A^1共同形成經取代或未經取代6-至9-員環烷基，或經取代或未經取代6-至12-員雜環烷基；

R^2為獨立的氫、溴、氯、氟、氰基、硝基、經取代

或未經取代烷基，或經取代或未經取代鹵烷基；

R^3為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、或經取代或未經取代雜芳基；

R^4、R^5、R^6和R^7各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-NR^9R^{10}、經取代或未經取代烷基-$CONR^9R^{10}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代芳烷基、經取代或未經取代雜芳烷基；或

R^4和R^5與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^8為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；

R^9和R^{10}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^9和R^{10}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的任何基分別選擇性地獨立被1至3個基所取代，各基獨立地選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、烷基、雜烷基、氧基、-O-烷基和-S-烷基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

A^1為各選擇性地被1至5個R^{11}基所取代的芳基或雜芳基；各R^{11}係獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、全氟烷基、雙氟甲基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(=Z)R^{12}$、$-(CH_2)_jOR^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)R^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)OR^{12}$、$-(CH_2)_jNR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{16}$、$-(CH_2)_jNR^{15}S(O)_2R^{16}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{13}R^{14}$；其中各j係獨立地為從0至6的整數；及m係獨立地為從0至2的整數；以及Z為O、S或NR^{17}；

R^{12}為獨立的氫、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取

代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{18}R^{19}$、經取代或未經取代烷基-$CONR^{18}R^{19}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^{13}和R^{14}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^{17}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；

R^{18}和R^{19}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^{18}和R^{19}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及

其中R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}的任何基分別選擇性地獨立被1至3個基所取代，各基獨立地選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基雙烷基、

氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

A^2為各選擇性地被1至5個$-(CR^{20}R^{21})_nR^{22}$基所取代的芳基或雜芳基；

n為從0至2的整數；

R^{20}、R^{21}和R^{22}各為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(Z)R^{23}$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$；其中各j係獨立地為從0至6的整數；m係獨立地為從0至2的整數；以及Z為O、S或NR^{28}；或

R^{20}和R^{21}共同形成氧基，或

R^{21}和R^{22}相互連接形成經取代或未經取代環烷基或經取代或未經取代雜環烷基；

R^{23}為獨立的氫、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取

代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^{24}、R^{25}、R^{26}和R^{27}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-$CONR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^{28}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；

R^{29}和R^{30}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^{29}和R^{30}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及

其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}和R^{30}的任何基分別選擇性地獨立被1至3個基所取代，各基獨立地選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、

胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基。

4. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中：

A^2為各選擇性地被1至5個$-(CR^{20}R^{21})_nR^{22}$基所取代的芳基或雜芳基；

n為從0至2的整數；

R^{20}、R^{21}和R^{22}各為獨立的氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-(CH_2)_jC(Z)R^{23}$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$；其中各j係獨立地為從0至6的整數；m係獨立地為從0至2的整數；以及Z為O、S或NR^{28}；或

R^{20}和R^{21}共同形成氧基，或

R^{21}和R^{22}相互連接形成經取代或未經取代環烷基或經取代或未經取代雜環烷基；

R^{23}為獨立的氫、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取

代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；

R^{24}、R^{25}、R^{26}和R^{27}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-$CONR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；

R^{28}為獨立的氫、經取代或未經取代烷基，或經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基，或經取代或未經取代環烷基；

R^{29}和R^{30}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；或

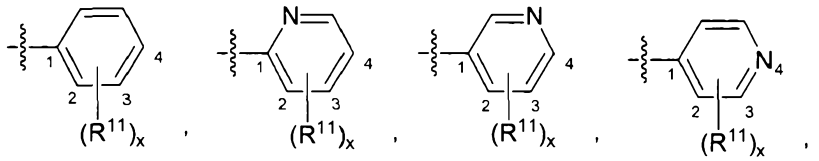
R^{29}和R^{30}與其連接的氮原子共同形成經取代或未經取代3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-員雜芳基；以及

其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}和R^{30}的任何基分別選擇性地獨立被1至3個基所取代，各基獨立地選自鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、

胺基雙烷基、氰基、硝基、鹵烷基、雜烷基、氧基、烷基、-O-烷基和-S-烷基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中A^1為經取代6-員芳基、經取代6-員雜芳基，或經取代5-員雜芳基。

6. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中A^1為：



其中x係獨立地為從1至3的整數。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中兩個R^{11}基被結合形成一經取代或未經取代環，該環具有兩者所連接之碳原子；其中該經取代或未經取代環為經取代或未經取代雜環烷基或經取代或未經取代雜芳基。

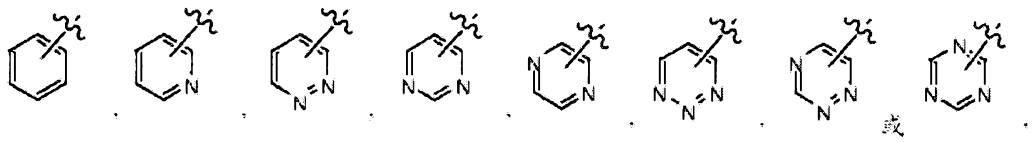
8. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代(C_1~C_6)烷基，或未經取代(C_1~C_6)鹵烷基。

10. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中x為1或2以及R^{11}

係連接於位置2或位置3。

11. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中A^2為：



其中上述任何基各獨立選擇性地被1至5個- R^{22}基所取代。

12. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中：

R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)NR^{24}R^{25}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)NR^{24}R^{25}$；其中$R^{23}$、$R^{24}$和$R^{25}$各為獨立的氫、$(C_1\sim C_6)$烷氧基，或$(C_1\sim C_6)$烷基；或$R^{24}$和$R^{25}$與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基。

13. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中R^{22}為$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)R^{23}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)R^{23}$；其中$R^{23}$為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

14. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中：

n為1；

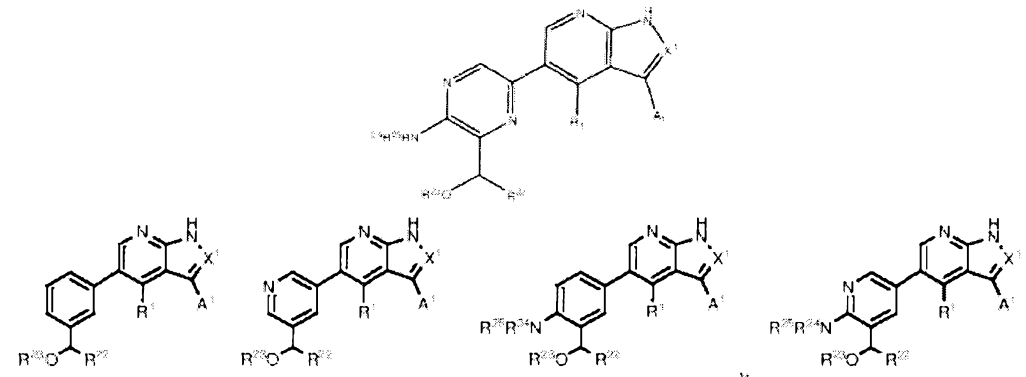
R^{20}為氫；以及

R^{21}為$-OR^{23}$，其中R^{23}為氫或經取代或未經取代烷基。

15. 如申請專利範圍第14項之化合物，其中：

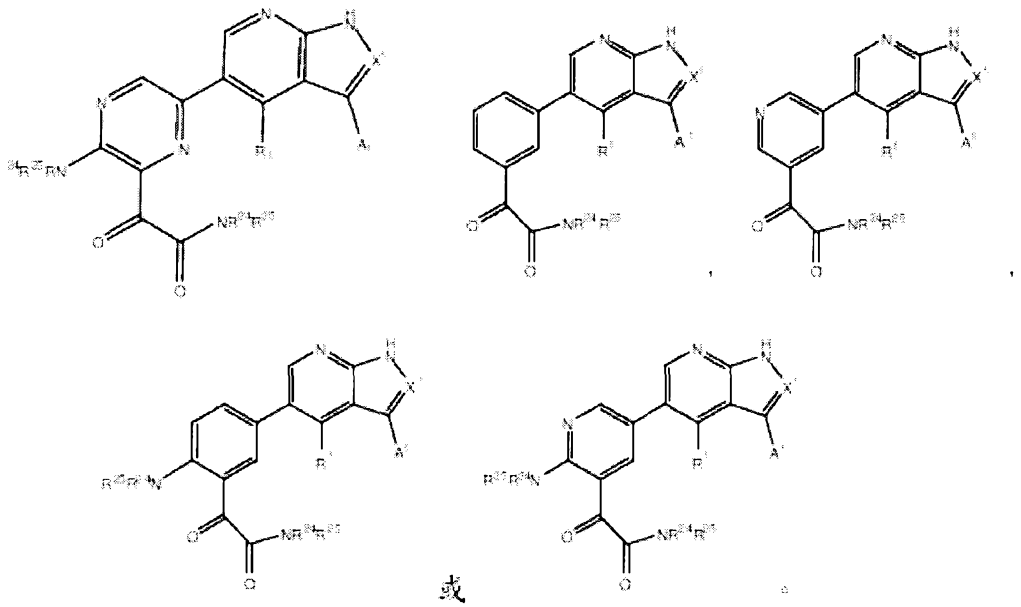
R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、$-OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$或$-C(O)NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基$-NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基$-C(O)NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式：



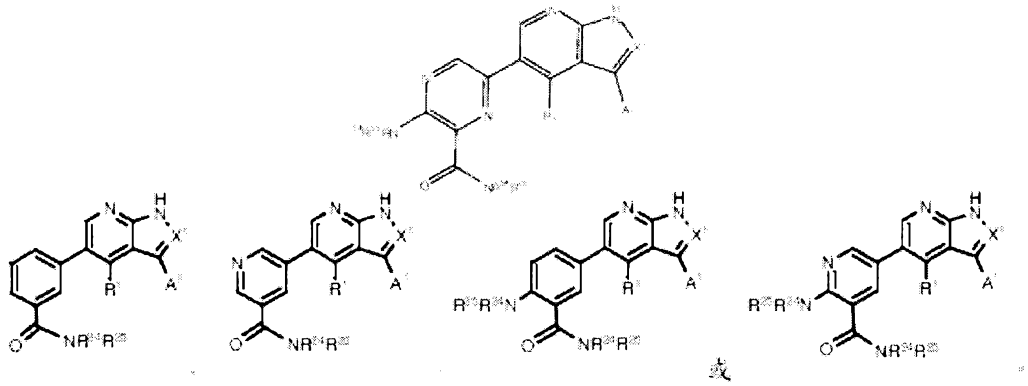
或

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式：



或

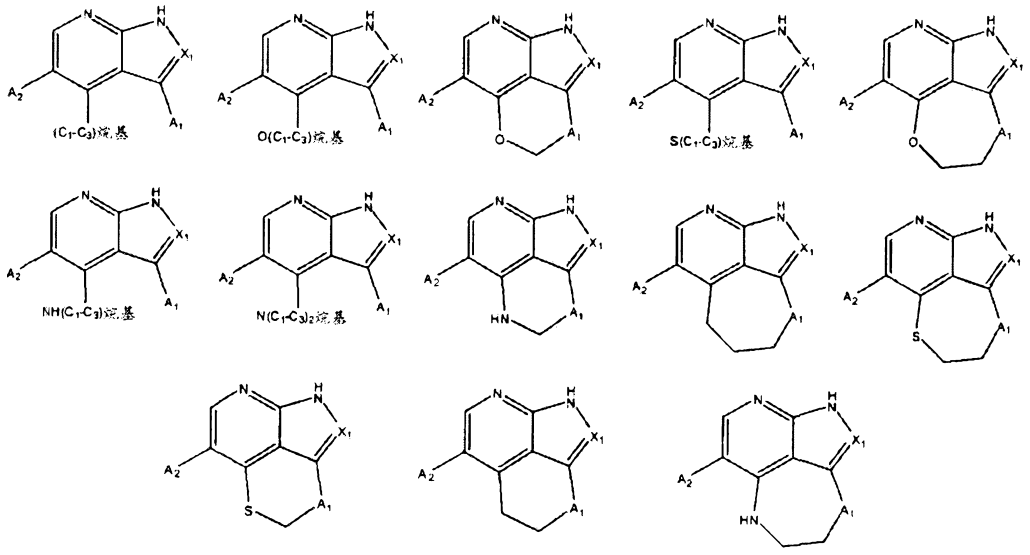
18. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式：

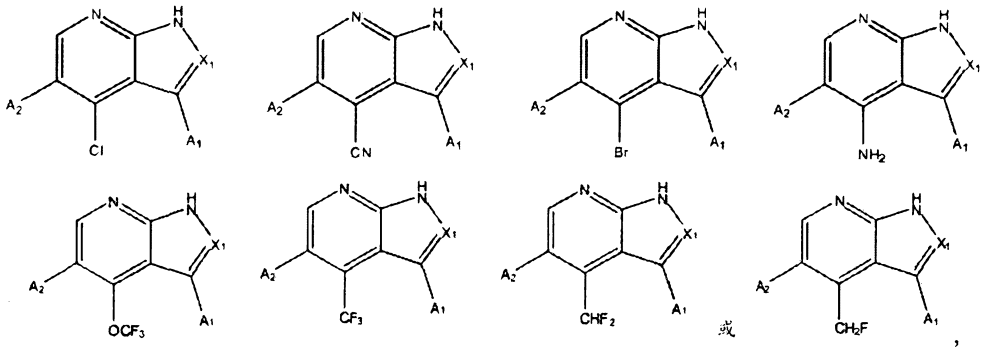


或

19. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中R^1為氯、-(C_0~C_3)烷基CN-(C_1~C_3)烷基、-(C_1~C_3)鹵烷基、-(C_1~C_3)烯烴、-(C_1~C_3)炔烴、-(C_0~C_3)NH_2、-(C_0~C_3)OH、-(C_0~C_3)SH、-(C_0~C_3)NH(C_1~C_3)烷基、-(C_0~C_3)N(C_1~C_3)$_2$烷基、-(C_0~C_3)O(C_1~C_3)烷基、-(C_0~C_3)S(C_1~C_3)烷基、-(C_0~C_3)NH(C_1~C_3)鹵烷基、-(C_0~C_3)N(C_1~C_3)$_2$鹵烷基、-(C_0~C_3)O(C_1~C_3)鹵烷基、-(C_0~C_3)S(C_1~C_3)鹵烷基。

20. 如申請專利範圍第4項之化合物，其具有式：

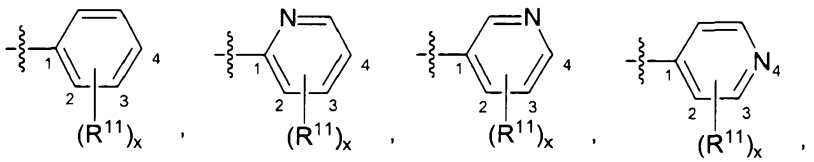




其中各S選擇性地被一或兩個氧原子所取代。

21. 如申請專利範圍第19或20項之化合物，其中A^1為經取代6-員芳基、經取代6-員雜芳基，或經取代5-員雜芳基。

22. 如申請專利範圍第21項之化合物，其中A^1為：



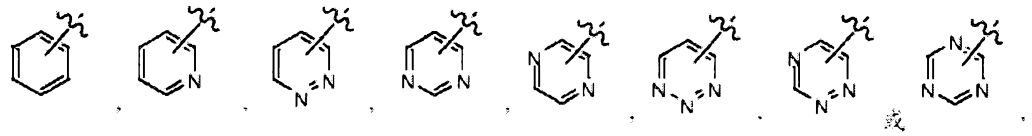
其中x係獨立地為從1至3的整數。

23. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中兩個R^{11}基被結合形成一經取代或未經取代環，該環具有兩者所連接之碳原子；其中該經取代或未經取代環為經取代或未經取代雜環烷基或經取代或未經取代雜芳基。

24. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中R^{11}為獨立的鹵素、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

25. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代$(C_1\sim C_6)$烷基，或未經取代$(C_1\sim C_6)$鹵烷基。

26. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中A^2為：



其中上述任何基各獨立選擇性地被1至5個- R^{22}基所取代。

27. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中：

R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)NR^{24}R^{25}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)NR^{24}R^{25}$；其中$R^{23}$、$R^{24}$和$R^{25}$各為獨立的氫、$(C_1\sim C_6)$烷氧基，或$(C_1\sim C_6)$烷基；或$R^{24}$和$R^{25}$與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基。

28. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中

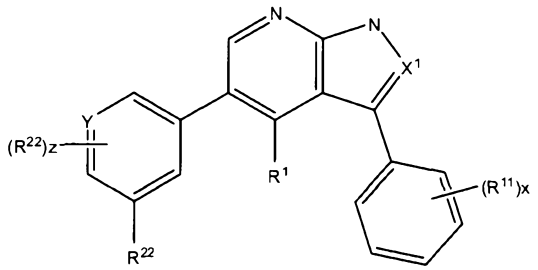
R^{22}為$-(C_0\sim C_3)OR^{23}$、$-(C_0\sim C_3)C(O)C(O)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)R^{23}$、$-(C_0\sim C_3)CH(OH)C(O)R^{23}$，或$-(C_0\sim C_3)C(O)R^{23}$；其中$R^{23}$為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

29. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中：

R^{22}為獨立的經取代或未經取代雜環烷基、經取代

或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、-OR^{23}、-$NR^{24}R^{25}$或-$C(O)NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代烷基-$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基-$C(O)NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

30. 如申請專利範圍第4項之化合物，其具有式：



其中：

X^1為N或CH；

Y為N或CH；

各R^{11}為獨立的鹵素、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基，或經取代或未經取代雜烷基；其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代雜烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基；及x為介於1和3的全整數；以及

各R^{22}為經取代或未經取代鹵烷基、經取代或未經取代烷基、-$(C_0\sim C_3)OR^{23}$、-$NR^{24}R^{25}$、-$(C_0\sim C_3)C(O)C(O)$

$NR^{24}R^{25}$、-$(C_0$~$C_3)$CH(OH)C(O)$NR^{24}R^{25}$，或-$(C_0$~$C_3)$C(O)$NR^{24}R^{25}$；

R^{23}、R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、$(C_1$~$C_6)$烷氧基，或$(C_1$~$C_6)$烷基；或R^{24}和R^{25}與其連接的氮原子環化形成3-至7-員雜環烷基，或經取代或未經取代5-至6-員雜芳基；以及z為介於0和2的全整數。

31. 如申請專利範圍第30項之化合物，其中R^1為氯、-$(C_0$~$C_3)$烷基CN-$(C_1$~$C_3)$烷基、-$(C_1$~$C_3)$鹵烷基、-$(C_1$~$C_3)$烯烴、-$(C_1$~$C_3)$炔烴、-$(C_0$~$C_3)NH_2$、-$(C_0$~$C_3)$OH、-$(C_0$~$C_3)$SH、-$(C_0$~$C_3)$NH$(C_1$~$C_3)$烷基、-$(C_0$~$C_3)$N$(C_1$~$C_3)_2$烷基、-$(C_0$~$C_3)$O$(C_1$~$C_3)$烷基、-$(C_0$~$C_3)$S$(C_1$~$C_3)$烷基、-$(C_0$~$C_3)$NH$(C_1$~$C_3)$鹵烷基、-$(C_0$~$C_3)$N$(C_1$~$C_3)_2$鹵烷基、-$(C_0$~$C_3)$O$(C_1$~$C_3)$鹵烷基、-$(C_0$~$C_3)$S$(C_1$~$C_3)$鹵烷基。

32. 如申請專利範圍第31項之化合物，其中各R^{22}係獨立地為-$(C_0$~$C_3)O$$R^{23}$、-$(C_0$~$C_3)$C(O)C(O)$R^{23}$、-$(C_0$~$C_3)$CH(OH)$R^{23}$、-$(C_0$~$C_3)$CH(OH)C(O)$R^{23}$，或-$(C_0$~$C_3)$C(O)$R^{23}$；其中$R^{23}$為經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代芳基，或經取代或未經取代雜芳基。

33. 如申請專利範圍第31項之化合物，其中各R^{22}係獨立的為經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、-OR^{23}、-$NR^{24}R^{25}$或-C(O)$NR^{24}R^{25}$；其中R^{24}和R^{25}各為獨立的氫、經取代或未經取代烷基、經取代或未經取

代烷基 -$NR^{29}R^{30}$、經取代或未經取代烷基 -$C(O)NR^{29}R^{30}$，其中R^{29}和R^{30}各為獨立的氫或經取代或未經取代烷基。

34. 如申請專利範圍第30項之化合物，其中R^{12}、R^{13}和R^{14}各為獨立的氫、未經取代(C_1~C_6)烷基，或未經取代(C_1~C_6)鹵烷基。

35. 一種調節蛋白激酶活性的方法，其包含使該蛋白激酶接觸如申請專利範圍第1項的化合物。

36. 如申請專利範圍第35項之方法，其中該蛋白激酶為Abelson酪胺酸激酶、Ron受體酪胺酸激酶、Met受體酪胺酸激酶、類Fms酪胺酸激酶-3、極光激酶、p21-活化激酶-4或3-磷酸肌醇依賴性激酶-1和Janus激酶家族。

37. 如申請專利範圍第36項之方法，其中該蛋白激酶為具有一或多個選自由M244V、L248V、G250E、G250A、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K、E255V、D276G、F311L、T315I、T315N、T315A、F317V、F317L、M343T、M351T、E355G、F359A、F359V、V379I、F382L、L387M、H396P、H396R、S417Y、E459K和F486S所構成群組之突變的Bcr-Abl激酶。

38. 如申請專利範圍第37項之方法，其中該蛋白激酶具有T315I突變。

39. 一種用於治療需此類治療之生物體之癌症的方法，該方法包含將治療有效量之如申請專利範圍第1項的化合物投予至該生物體。

40. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1項的化合物。

第 1 圖


```
1    MLEICLKLVGCKSKKGLSSSSSCYLEEALQRPVASDFEPQGLSEAARWNS  50
51   KENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASGDNTLSITKGEKLRVLGYNHNGEWC  100
101  EAQTKNGQGWVPSNYITPVNSLEKHSWYHGPVSRNAAEYLLSSGINGSFL  150
151  VRESESSPGQRSISLRYEGRVYHYRINTASDGKLYVSSESRFNTLAELVH  200
201  HHSTVADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGG  250
251  GQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQ  300
301  LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVVLLYMATQISSA  350
351  MEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAK  400
401  FPIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYE  450
451  LLEKDYRMERPEGCPEKVYELMRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQES  500
501  SISDEVEKELGKQGVRGAVSTLLQAPELPTKTRTSRRAAEHRDTTDVPEM  550
551  PHSKGQGESDPLDHEPAVSPLLPRKERGPPEGGLNEDERLLPKDKKTNLF  600
601  SALIKKKKKTAPTPPKRSSSFREMDGQPERRGAGEEEGRDISNGALAFTP  650
651  LDTADPAKSPKPSNGAGVPNGALRESGGSGFRSPHLWKKSSTLTSSRLAT  700
701  GEEEGGGSSSKRFLRSCSASCVPHGAKDTEWRSVTLPRDLQSTGRQFDSS  750
751  TFGGHKSEKPALPRKRAGENRSDQVTRGTVTPPPRLVKKNEEAADEVFKD  800
801  IMESSPGSSPPNLTPKPLRRQVTVAPASGLPHKEEAEKGSALGTPAAAEP  850
851  VTPTSKAGSGAPGGTSKGPAEESRVRRHKHSSESPGRDKGKLSRLKPAPP  900
901  PPPAASAGKAGGKPSQSPSQEAAGEAVLGAKTKATSLVDAVNSDAAKPSQ  950
951  PGEGLKKPVLPATPKPQSAKPSGTPISPAPVPSTLPSASSALAGDQPSST  1000
1001 AFIPLISTRVSLRKTRQPPERIASGAITKGVVLDSTEALCLAISRNSEQM  1050
1051 ASHSAVLEAGKNLYTFCVSYVDSIQQMRNKFAFREAINKLENNLRELQIC  1100
1101 PATAGSGPAATQDFSKLLSSVKEISDIVQR  1130
```

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。 (無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)