



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201121969 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：099138273

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/06

美國

61/259,093

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)

美國

(72)發明人：張嘉仲 ZHANG, JIAZHONG (CN)；伊拉辛 帕瑞哈 N IBRAHIM, PRABHA N.

(US)；布雷莫 萊恩 BREMER, RYAN (US)；史匹維克 韋恩 SPEVAK, WAYNE

(US)；裘 哈納 CHO, HANNA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 397 頁

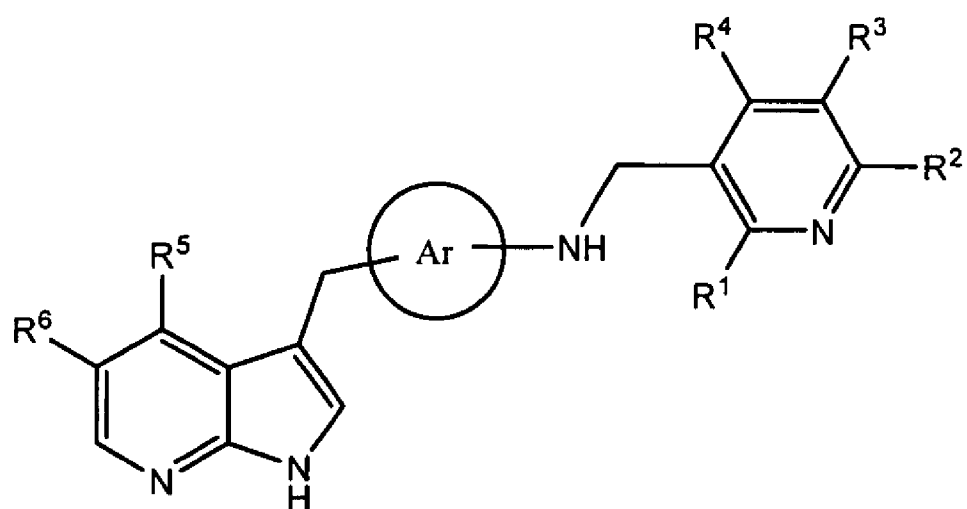
(54)名稱

用於激酶調節作用及其適應症之化合物及方法

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

本發明描述一種化合物及其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物或其形式對 Fms 蛋白激酶、或對 Fms 與 Kit 蛋白激酶、或對 Fms 與 Flt-3 蛋白激酶具有活性。亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，包括與 Fms 蛋白激酶、Kit 蛋白激酶或 Flt-3 蛋白激酶之活性相關的疾病及病狀，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、多發性硬化、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。



式 I'



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201121969 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：099138273

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/06

美國

61/259,093

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)

美國

(72)發明人：張嘉仲 ZHANG, JIAZHONG (CN)；伊拉辛 帕瑞哈 N IBRAHIM, PRABHA N.

(US)；布雷莫 萊恩 BREMER, RYAN (US)；史匹維克 韋恩 SPEVAK, WAYNE

(US)；裘 哈納 CHO, HANNA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 397 頁

(54)名稱

用於激酶調節作用及其適應症之化合物及方法

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

本發明描述一種化合物及其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物或其形式對 Fms 蛋白激酶、或對 Fms 與 Kit 蛋白激酶、或對 Fms 與 Flt-3 蛋白激酶具有活性。亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，包括與 Fms 蛋白激酶、Kit 蛋白激酶或 Flt-3 蛋白激酶之活性相關的疾病及病狀，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、多發性硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明揭示新穎化合物及其用途。在某些實施例中，所揭示之化合物為Fms激酶抑制劑。在某些實施例中，所揭示之化合物為Fms與Kit激酶抑制劑。在某些實施例中，所揭示之化合物為Fms與Flt-3激酶抑制劑。

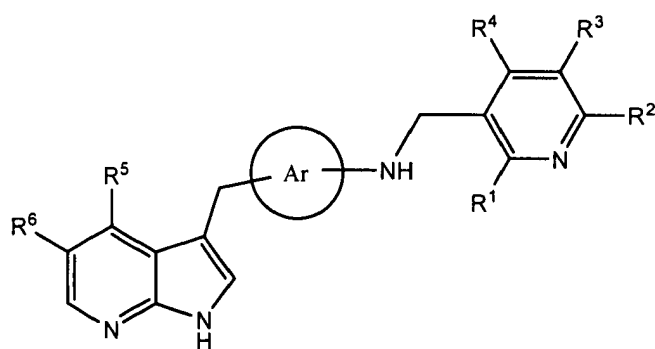
【發明內容】

在本文所揭示之某些態樣及實施例中，提供化合物及其各種鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在一些實施例中，化合物具有如下所述之式I'、式I、式II'、式II、式IIa、式III'或式III。在某些實施例中，相對於其他蛋白激酶，包括Kit及Flt-3蛋白激酶，該等化合物選擇性抑制Fms蛋白激酶。在某些實施例中，該等化合物抑制Fms蛋白激酶與Kit蛋白激酶。在某些實施例中，該等化合物抑制Fms蛋白激酶與Flt-3蛋白激酶。在某些實施例中，該等化合物抑制Fms蛋白激酶、Kit蛋白激酶及Flt-3蛋白激酶每一者。

本發明亦涵蓋使用該等化合物治療與Fms蛋白激酶、Kit蛋白激酶及Flt-3蛋白激酶之任一者的活性調節(包括此等激酶之任何突變)相關之疾病及病狀的方法。因此，提供化合物用於涉及蛋白激酶調節之治療方法的用途。在某些實施例中，該等化合物用於涉及Fms激酶、Fms與Kit激酶、Fms與Flt-3激酶、或Fms、Kit及Flt-3激酶調節的治療方法，包括治療多種適應症，包括(但不限於)類風濕性關

節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨質溶解、全身性硬化、脫髓鞘症、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群(Charcot Marie Tooth syndrome)、肌萎縮性側索硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、免疫性血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、I型糖尿病、急性疼痛、發炎疼痛、神經痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在第一態樣中，提供具有下式I'之結構的化合物，

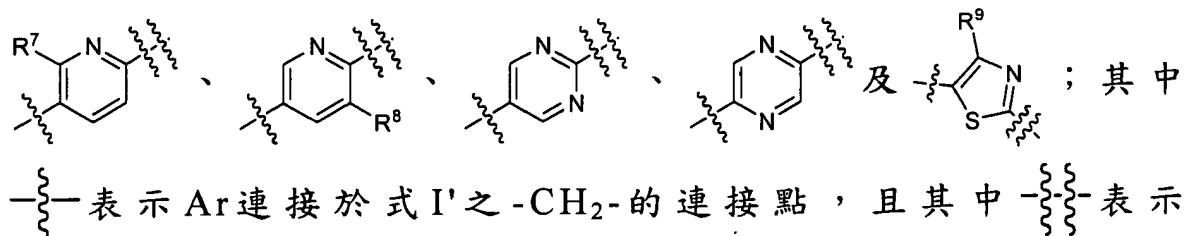


式 I'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

Ar係選自由以下組成之群：



Ar 連接於式 I' 之 $-\text{NH}-$ 的連接點；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、

鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷氧基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{40}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{42})_2$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{43}$ ，其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中至少兩者為 $-\text{H}$ 且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中一者不為氫，其中：

R^{40} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{41} 、 R^{42} 及 R^{43} 為低碳烷基；

R^5 係選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群： H 、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$

及 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為 H、鹵素或低碳烷基；

R^8 為 H、鹵素或低碳烷氧基；

R^9 為 H 或鹵素；

R^{10} 及 R^{13} 獨立地為 $-H$ 、低碳烷基、經 $-O-CH_3$ 取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

R^{12} 及 R^{15} 各自獨立地為低碳烷基，

其限制條件為該化合物不為表 1 中所闡述之彼等化合物。

在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、低碳烷氧基、鹵素、經鹵素取代之低碳烷基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{40}$ 、 $-S(O)_2-R^{41}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{42}$ 、 $-N(H)-R^{42}$ 、 $-N(R^{42})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{43}$ ，其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中至少兩者為 $-H$ 且 R^2 為 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；或 R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-H$ 且 R^4 為 $-CF_3$ ；或 R^1 及 R^4 為 $-H$ ， R^2 為 $-O-CH_3$ ，且 R^3 為 $-F$ ；或 R^2 及 R^4 為 $-H$ ， R^1 為 $-O-CH_3$ ，且 R^3 為 $-F$ ；

R^5 係選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-CN$ 、 $-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{11}$ 、 $-C(O)-O-R^{11}$ 、 $-S(O)_2-R^{12}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{12}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$ ，其中吡唑基視情

沉經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CH_3$ ；

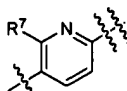
R^8 為 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 或 $-O-CH_3$ ；

R^9 為 $-H$ 或 $-Cl$ ；

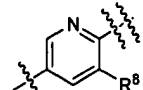
R^{10} 及 R^{13} 獨立地為 $-H$ 、低碳烷基、經 $-O-CH_3$ 取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

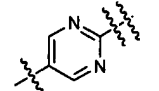
R^{12} 及 R^{15} 獨立地為低碳烷基。

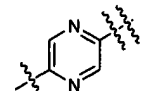
在一些實施例中，Ar為：，其中 R^7 如本文中所定義。

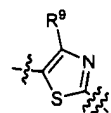
義。

在一些實施例中，Ar為：，其中 R^8 如本文中所定義。

義。

在一些實施例中，Ar為：。

在一些實施例中，Ar為：。

在一些實施例中，Ar為：，其中 R^9 如本文中所定義。

義。

在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為H且 R^2 為鹵素。在其他實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為-H且 R^4 為經鹵基取代之低碳烷基。在其他實施例中， R^1 及 R^4 為-H且 R^2 為低碳烷氧基。在一些實施例中， R^3 為鹵素。在其他實施例中， R^2 及 R^4 為-H， R^1 為低碳烷氧基且 R^3 為鹵素。在某些情況下，
i) R^1 、 R^2 及 R^3 為-H且 R^4 為 CF_3 ；或 ii) R^1 及 R^4 為-H且 R^2 為-OCH₃；或 iii) R^3 為F；或 iv) R^2 及 R^4 為-H， R^1 為OCH₃且 R^3 為F。變數 R^5 、 R^6 及Ar如本文中所定義。

在式I'化合物之一些實施例中， R^5 為-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{10} 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)-O- R^{11} 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 及-N(H)-S(O)₂- R^{12} ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；在某些情況下， R^5 為H。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I'化合物之一些實施例中， R^5 為-H。在一些實施例中， R^5 為-H且 R^6 為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I'化合物之一些實施例中， R^6 係選自由以下組成之群：H、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑

基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。在某些情況下， R^6 為鹵基、低碳烷基或經氟取代之低碳烷基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^6 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^6 為 $-\text{H}$ 且 R^5 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或苯基。在其他實施例中， R^6 為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基或經氟取代之低碳烷基。在其他實施例中， R^6 為鹵素、甲基、甲氧基、三氟甲基或 CN 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^7 為 H 、鹵素或低碳烷基。在其他實施例中， R^7 為 H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 或 $-\text{CH}_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^8 為 H 、鹵素或低碳烷氧基。在其他實施例中， R^8 為 H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 或 $-\text{OCH}_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^9 為 H 或鹵素。在其他實施例中， R^9 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{Cl}$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ；且 R^5 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ； R^5 為 $-\text{H}$ ；且 R^6 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$

、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或環丙基。
所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ；且 R^6 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ； R^6 為 $-\text{H}$ ；且 R^5 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或苯基。所有其他變數均如本文中所定義。

在 I' 化合物之一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-\text{H}$ ；且 R^4 為 $-\text{CF}_3$ ；且 R^5 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-\text{H}$ ；且 R^4 為 $-\text{CF}_3$ ； R^5 為 $-\text{H}$ ；且 R^6 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或環丙基。所有其他變數均如本文中所定義。

在 I' 化合物之一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-\text{H}$ ；且 R^4 為 $-\text{CF}_3$ ；且 R^6 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-\text{H}$ ；且 R^4 為 $-\text{CF}_3$ ； R^6 為 $-\text{H}$ ；且 R^5 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或苯基。所有其他變數均如本文中所定義。

在 I' 化合物之一些實施例中， R^1 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{O}-\text{CH}_3$ ； R^3 為 $-\text{F}$ ；且 R^5 為 $-\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{O}-\text{CH}_3$ ； R^3 為 $-\text{F}$ ； R^5 為 $-\text{H}$ ；且 R^6 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或環丙基。所有其他變數均如本文中所定義。

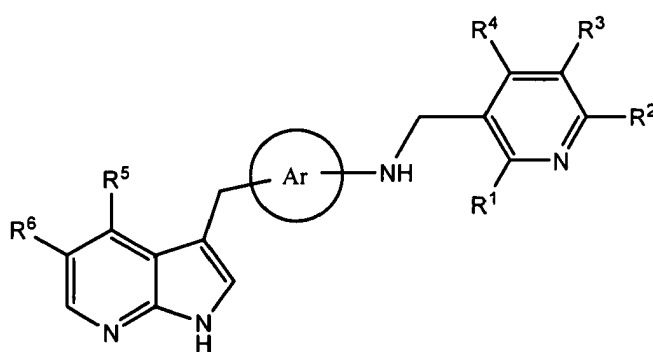
在 I' 化合物之一些實施例中， R^1 及 R^4 為 $-\text{H}$ ； R^2 為 $-\text{O}-\text{CH}_3$

； R^3 為-F；且 R^6 為-H。在一些實施例中， R^1 及 R^4 為-H； R^2 為-O-CH₃； R^3 為-F； R^6 為-H；且 R^5 為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。所有其他變數均如本文中所定義。

在 I' 化合物之一些實施例中， R^2 及 R^4 為-H； R^1 為-O-CH₃； R^3 為-F；且 R^5 為-H。在一些實施例中， R^2 及 R^4 為-H； R^1 為-O-CH₃； R^3 為-F； R^5 為-H；且 R^6 為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 I' 化合物之一些實施例中， R^2 及 R^4 為-H； R^1 為-O-CH₃； R^3 為-F；且 R^6 為-H。在一些實施例中， R^2 及 R^4 為-H； R^1 為-O-CH₃； R^3 為-F； R^6 為-H；且 R^5 為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。所有其他變數均如本文中所定義。

在另一態樣中，提供具有下式 I 之結構的化合物，

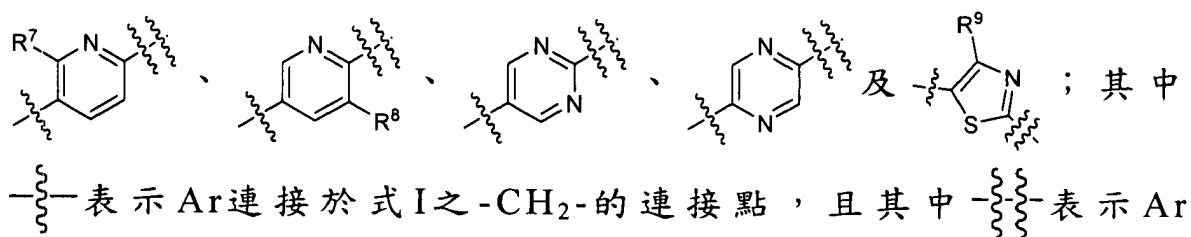


式 I

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

Ar係選自由以下組成之群：



連接於式I之-NH-的連接點；

R^1 、 R^3 及 R^4 為-H且 R^2 為-F、-Cl或-Br；或 R^1 、 R^2 及 R^3 為-H且 R^4 為- CF_3 ；或 R^1 及 R^4 為-H， R^2 為-O- CH_3 ，且 R^3 為-F；或 R^2 及 R^4 為-H， R^1 為-O- CH_3 ，且 R^3 為-F；

R^5 係選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{10} 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)-O- R^{11} 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 及-N(H)-S(O)₂- R^{12} ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 及-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為-H、-F、-Cl或- CH_3 ；

R^8 為-H、-F、- CH_3 或-O- CH_3 ；

R^9 為-H或-Cl；

R^{10} 及 R^{13} 獨立地為-H、低碳烷基、經-O-CH₃取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

R^{12} 及 R^{15} 獨立地為低碳烷基。

在式I化合物之一些實施例中， R^5 為-H。在一些實施例中， R^5 為-H且 R^6 為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。

在式I化合物之一些實施例中， R^6 為-H。在一些實施例中， R^6 為-H且 R^5 為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。

在式I化合物之一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為-H； R^2 為-F、-Cl或-Br；且 R^5 為-H。在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為-H； R^2 為-F、-Cl或-Br； R^5 為-H；且 R^6 為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。

在式I化合物之一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為-H； R^2 為-F、-Cl或-Br；且 R^6 為-H。在一些實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 為-H； R^2 為-F、-Cl或-Br； R^6 為-H；且 R^5 為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。

在式I化合物之一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為-H；且 R^4 為-CF₃；且 R^5 為-H。在一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 為-H；且 R^4 為-CF₃； R^5 為-H；且 R^6 為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、

-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。

在式I化合物之一些實施例中，R¹、R²及R³為-H；且R⁴為-CF₃；且R⁶為-H。在一些實施例中，R¹、R²及R³為-H；且R⁴為-CF₃；R⁶為-H；且R⁵為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。

在式I化合物之一些實施例中，R¹及R⁴為-H；R¹為-O-CH₃；R³為-F；且R⁵為-H。在一些實施例中，R¹及R⁴為-H；R²為-O-CH₃；R³為-F；R⁵為-H；且R⁶為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。

在式I化合物之一些實施例中，R¹及R⁴為-H；R²為-O-CH₃；R³為-F；且R⁶為-H。在一些實施例中，R¹及R⁴為-H；R²為-O-CH₃；R³為-F；R⁶為-H；且R⁵為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。

在式I化合物之一些實施例中，R²及R⁴為-H；R¹為-O-CH₃；R³為-F；且R⁵為-H。在一些實施例中，R²及R⁴為-H；R¹為-O-CH₃；R³為-F；R⁵為-H；且R⁶為-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃或環丙基。

在式I化合物之一些實施例中，R²及R⁴為-H；R¹為-O-CH₃；R³為-F；且R⁶為-H。在一些實施例中，R²及R⁴為-H；R¹為-O-CH₃；R³為-F；R⁶為-H；且R⁵為-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃或苯基。

在式I及I'化合物之一實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1497)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1498)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1499)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1500)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1501)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1502)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1403)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1504)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1505)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1506)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1508)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1509)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1510)、

(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1513)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1515)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1516)、

(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1520)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1521)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1523)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1524)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1525)、

(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1528)、

(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1529)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1531)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1533)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1535)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1536)、

[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1537)、

[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1540)、

[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1542)、

[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1543)、

[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1544)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1547)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1548)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1550)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1551)、
 (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1555)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1557)、
 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1558)、
 [3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1559)、
 (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1563)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1565)、
 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1566)、
 [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1567)、
 [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1570)、
 (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1579)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1581)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-
(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1582)、
(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1584)、
(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1586)、
(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1587)、
[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1588)、
[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1590)、
[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1592)、
[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1593)、
[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1594)、
(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1597)、
[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1598)、
(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1599)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1600)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1602)、

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1603)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺(P-1607)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1608)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1611)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1612)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1613)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1623)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1625)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1626)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1627)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1630)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1632)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1633)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1634)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1638)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1640)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1641)、

(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1642)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1648)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1649)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1650)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1654)、

3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1655)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1656)、

3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1657)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1661)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1663)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1664)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1665)、

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1670)、

N-(3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1672)、

N-(3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1673)、

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡

啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-甲烷磺醯胺
(P-1677)、

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-甲烷磺醯胺
(P-1680)、

N-(3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-甲烷磺醯胺
(P-1681)、

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1685)、

(6-氟-吡啉-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-1687)、

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1688)、

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(4-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1689)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲酸甲酯(P-1693)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲酸甲醯胺(P-1694)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲酸甲醯胺(P-1696)、

3-{6-[(6-氟-吡啉-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啉-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲酸甲醯胺(P-1697)、

3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯胺(P-1698)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1703)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1704)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1706)、

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1707)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1711)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1713)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1714)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1715)、

3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1720)、

3-{6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1721)、

3-{6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1722)、

3-{6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1726)、

(6-溴-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2002)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2042)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2152)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2153)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、

[5-(4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2170)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2171)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、
 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、
 6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、
 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及
 其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在式I及I'化合物之一些實施例中， R^7 不為氫。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之一組實施例中， R^6 與 R^7 不同時為H。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之另一組實施例中，當 R^7 為鹵素時， R^6 不為H、鹵素、雜芳基、CN或低碳烷基。在某些情況下，當 R^7 為Cl時， R^6 不為H、Cl、吡啶基、CN或 CH_3 。所有其他變數均如本文中所定義。

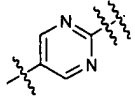
在式I及I'化合物之另一組實施例中，當 R^7 為鹵素時， R^6 不為經鹵基取代之低碳烷基。在某些情況下，當 R^7 為Cl時， R^6 不為 CF_3 。所有其他變數均如本文中所定義。

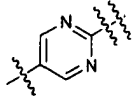
在式I及I'化合物之一組實施例中，當 R^7 為鹵素時， R^2 不為經鹵素取代之低碳烷基或低碳烷氧基。在某些情況下，當 R^7 為F時， R^2 不為 CF_3 或 $-OCH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

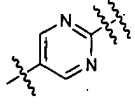
在式I及I'化合物之另一組實施例中，當 R^7 為鹵素時， R^6 不為鹵素、低碳烷氧基、氫或CN。在某些情況下，當 R^7 為-F時， R^6 不為Cl、 OCH_3 、氫或CN。在其他情況下，當 R^7 為-F時， R^3 不為F。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之一組實施例中，當 R^7 為鹵素時， R^6 不為鹵素、氫、低碳烷基、CN或低碳烷氧基。在某些情況下，當 R^7 為氫時， R^6 不為H、Cl、F、 CH_3 、CN、 $-OCH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之另一組實施例中，當 R^9 為鹵素時， R^6 不為H或鹵素。在某些情況下，當 R^9 為Cl時， R^6 不為H或Cl。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之另一組實施例中，當Ar為時， R^6 不為氫。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之另一組實施例中，當Ar為時， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不同時為氫。所有其他變數均如本文中所定義。

在式I及I'化合物之另一組實施例中，當Ar為時， R^2 不為經鹵基取代之低碳烷基，例如在一實施例中， R^2 不為 CF_3 。所有其他變數均如本文中所定義。

式I'及式I所不包括之化合物列於下表1中。

表 1

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-

三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0174)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0176)、

{6-氟-5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0179)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0186)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0187)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0188)、

3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0232)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0233)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0234)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0378)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0379)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0414)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0415)、

3-[6-(4-氟-苯甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0432)、

吡啶-3-基甲基-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡
啶-2-基]-胺(P-0094)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基
甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0215)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基
甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0219)、

(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基
甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0222)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲
基)-吡啶-2-基]-胺(P-0230)、

3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0273)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0282)、

3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0284)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0285)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-
甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0286)、

3-{6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-0287)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-
氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0324)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-
甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0331)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0332)、

(2-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0347)、

(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0370)、

(6-环戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0374)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-
三氟乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-0376)、

(5-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲
基)-吡啶-2-基]-胺(P-0400)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[6-
(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-0409)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-
三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0181)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲
基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0182)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-0164)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0173)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-0422)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0429)、

2,2-二甲基-N-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-丙醯胺(P-0384)、

甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺(P-0385)、

二甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺(P-0399)、

[4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(3-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-0200)、

[4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-0236)、

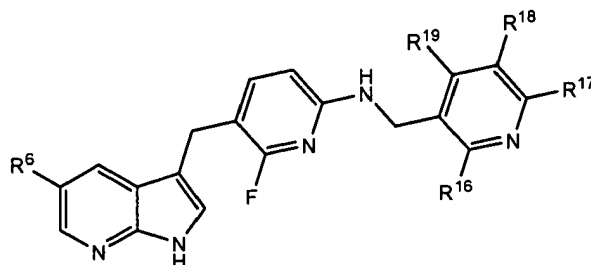
[4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0241)、

[4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0242)、

[4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0247)、及

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0207)。

在第二態樣中，本發明提供具有式II'之化合物，



式II'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群：H、

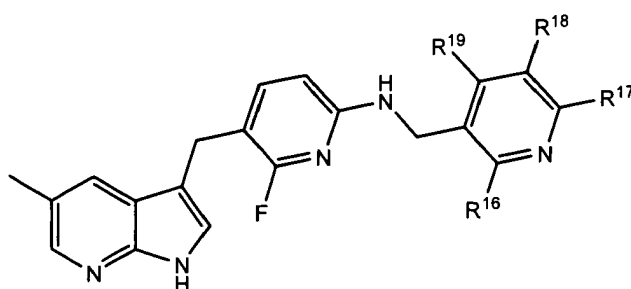
鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-S(O)₂-N(H)- R^{22} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂及-N(H)-S(O)₂- R^{23} ，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為-H；

R^{20} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基； R^{21} 為低碳烷基； R^{22} 為低碳烷基；且 R^{23} 為低碳烷基。

在式II'化合物之一些實施例中， R^6 係選自由以下組成之群：鹵素、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 及-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環

烷基取代。在某些情況下， R^6 為F、Cl、Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、-CN、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O) R^{15} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 或-N(H)-S(O)₂- R^{15} 。在其他情況下， R^6 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。所有其他變數均如本文中所定義。

在一些實施例中，提供具有下式II之結構的化合物，



式 II

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 獨立地選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-S(O)₂-N(H)- R^{22} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂及-N(H)-S(O)₂- R^{23} ，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為-H；

R^{20} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{21} 為低碳烷基；

R^{22} 為低碳烷基；及

R^{23} 為低碳烷基。

在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ ，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為 $-H$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H 、鹵素或低碳烷基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'化合物之其他實施例中， R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自 H 、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 、或經烷氧基取代之低碳烷基，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為 $-H$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為經氟取代之低碳烷基或 $-O-R^{20}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-CF_3$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變

數均如本文中所定義。

在式 II 及 II' 化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 -F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂ 或 -N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 -F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 或 -N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 -F、-Cl 或 -O- R^{20} 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 -F、-Cl 或 -O-CH₃。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 II 及 II' 化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為 H 且 R^{17} 為 -F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂ 或 -N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為 H 且 R^{17} 為 -F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 或 -N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為 H 且 R^{17} 為 -Cl、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基或 -O- R^{20} 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為 H 且 R^{17} 為 -Cl、-CF₃、-O-CH₃ 或嗎啉-4-基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 II 及 II' 化合物之一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為 H 且 R^{16} 為 -F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、

$-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為-F、 $-\text{CF}_3$ 、嗎啉-4-基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、-O-環戊基、-O-環己基或 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為-F、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、或 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷

基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、或 $-N(H)-R^{22}$ 、或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為 $-CF_3$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為H；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為H；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為H；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為H；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-F$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

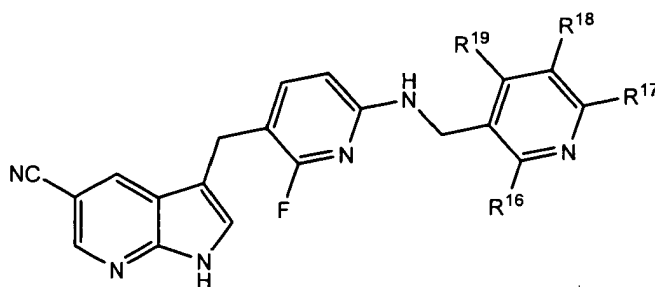
在式II及II'化合物之一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為H；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為H；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為H；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地

為 -F、-Cl、 CF_3 、-O- CH_3 或 -N(CH_3)₂。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 II 化合物之一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 -F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂ 或 -N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 -F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 、或 -N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 -F、-Cl、 CF_3 、-O- CH_3 或 -N(CH_3)₂。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 -F、-Cl 或 -O- CH_3 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 II 及 II' 化合物之一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為 -F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂ 或 -N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為 -F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 、或 -N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為 -F、-Cl、 CF_3 、-O- CH_3 或 -N(CH_3)₂。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為 H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為 - CF_3 、-O- CH_3 或 -N(CH_3)₂。所有其他變數均如本文中所定義。

在一些實施例中，提供具有下式IIa之結構的化合物，



式IIa

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ ，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為 $-H$ ；

R^{20} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{21} 為低碳烷基；

R^{22} 為低碳烷基；及

R^{23} 為低碳烷基。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$

、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ ，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為 $-H$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H 、鹵素或低碳烷基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之其他實施例中， R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自 H 、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 、或經烷氧基取代之低碳烷基，其限制條件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為 $-H$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為經氟取代之低碳烷基或 $-O-R^{20}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 為 H 且 R^{19} 為 $-CF_3$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 H 且 R^{18} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷

基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為H且 R^{18} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-O-R^{20}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{17} 及 R^{19} 為H且 R^{18} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{17} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{17} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{17} 為 $-Cl$ 、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基或 $-O-R^{20}$ 。在一些實施例中， R^{16} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{17} 為 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 或嗎啉-4-基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。在一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 或 $-N(R^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為 $-F$ 、 $-CF_3$ 、嗎啉-4-基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CF_3$ 、 $-O$ -環戊基、 $-O$ -環己基或 $-N(H)-CH_3$ 。在一

些實施例中， R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 為H且 R^{16} 為-F、-CF₃或-O-CH₃。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂或-N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 、或-N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{17} 為H；且 R^{18} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃或-N(CH₃)₂。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂或-N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、或-N(H)- R^{22} 、或-N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{18} 為H；且 R^{17} 及 R^{19} 獨立地為-CF₃或-O-CH₃。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為H；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷

基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為 H ；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為 H ；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 CF_3 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{16} 及 R^{19} 為 H ；且 R^{17} 及 R^{18} 獨立地為 $-\text{F}$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為 H ；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為 H ；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 為 H ；且 R^{16} 及 R^{19} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 CF_3 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H ；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為 H ；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些實施例中，

R^{17} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、-O- CH_3 或-N(CH_3)₂。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{18} 獨立地為-F、-Cl或-O- CH_3 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式IIa化合物之一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂或-N(H)-S(O)₂- R^{23} 。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、-O- R^{20} 、-N(H)- R^{22} 、或-N(R^{22})₂。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、-O- CH_3 或-N(CH_3)₂。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 為H；且 R^{16} 及 R^{17} 獨立地為- CF_3 、-O- CH_3 或-N(CH_3)₂。所有其他變數均如本文中所定義。

在式II及II'及IIa化合物之一實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2027)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2047)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2048)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2049)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2050)、

(2-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2051)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2052)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-胺(P-2058)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(4-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2062)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-甲氧基-吡啉-4-基甲基)-胺(P-2065)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-甲基-吡啉-4-基甲基)-胺(P-2067)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啉-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2071)、

(2,5-二甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2086)、

(3,5-二甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2087)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088)、

(3-溴-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2089)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-嗎啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2090)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2091)、

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2092)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2093)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2094)、

(5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-嘧啶-2-基)-甲基-胺(P-2095)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-2096)、

(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2097)、

(5-氟-2-甲烷磺酰基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2098)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2099)、

(5-溴-吡啉-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2100)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(3-甲基-吡啉-4-基甲基)-胺(P-2101)、

(3-氯-5-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2102)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-氟-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2103)、

(3,5-二甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2104)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(5-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2105)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-甲基-嘧啉-5-基甲基)-胺(P-2106)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(2-甲基氨基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2107)、

(3,5-雙-三氟甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2108)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-(4-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-2109)、

(2-乙氧基-吡啉-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-2110)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-

基]-(2-異丙氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2111)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2112)、

(2-環戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2113)、

(2-環己氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2114)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2115)、

(2-氯-5-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2116)、

4-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-吡啶-2-甲腈(P-2117)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2118)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2119)、

(2-氯-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2120)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2121)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2122)、

(5-氯-2-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2123)、

(4-氟-2-甲磺酰基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2124)、

(2-二甲基胺基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2125)、

(2-乙基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2126)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2127)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-異丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2128)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-5-基甲基]-胺(P-2129)、

(2-丁基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2130)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2131)、

(3-氟-5-甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2132)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2133)、

(3-氟-5-甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2134)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-胺(P-2150)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-吡啶-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2151)、

5-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2156)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2166)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-二甲基胺基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2167)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2186)、

乙烷磺酸(2-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2198)、

乙烷磺酸(4-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2199)、

乙烷磺酸(3-氟-5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2202)、

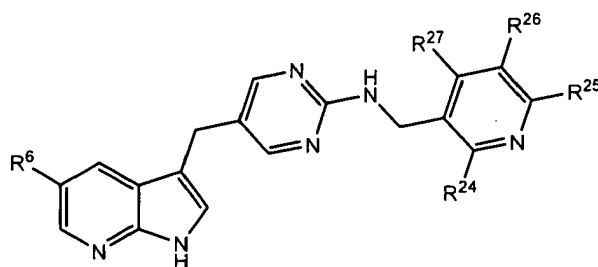
5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在第三態樣中，本發明提供具有式III'之化合物，



式 III'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

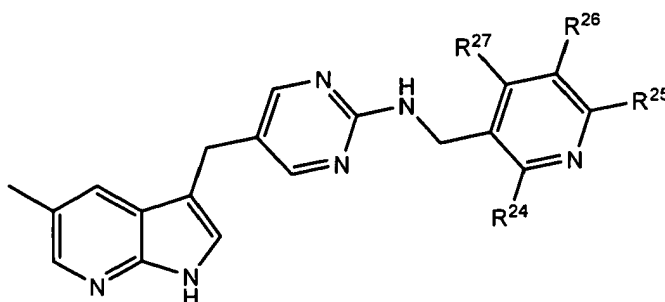
R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷各自獨立地選自由以下組成之群：-H、

鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O-R²⁸、-S(O)₂-R²⁹、-S(O)₂-N(H)-R³⁰、-N(H)-R³⁰、-N(R³⁰)₂及-N(H)-S(O)₂-R³¹，其限制條件為R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷中至少兩者為-H；R²⁸為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；R²⁹為低碳烷基；R³⁰為低碳烷基；且R³¹為低碳烷基。

在式III'化合物之一些實施例中，R⁶係選自由以下組成之群：鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經氟取代之低碳烷

基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。在式III'化合物之其他實施例中， R^6 為F、Cl、Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 。在一些實施例中， R^6 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。所有其他變數均如本文中所定義。

在一些實施例中，提供具有下式III之結構的化合物，



式 III

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{29}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{31}$ ，其限制條件為 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及

R^{27} 中至少兩者為 $-H$ ；

R^{28} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{29} 為低碳烷基；

R^{30} 為低碳烷基；且

R^{31} 為低碳烷基。

在式 III 及 III' 化合物之一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ ，其限制條件為 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 中至少兩者為 $-H$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 各自獨立地選自 H 、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 或經烷氧基取代之低碳烷基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式 III 及 III' 化合物之一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 為 H 且 R^{27} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 為 H 且 R^{27} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 為 H 且 R^{27} 為經氟取代之低碳烷基或 $-O-R^{28}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、

R^{25} 及 R^{26} 為 H 且 R^{27} 為 $-CF_3$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所述定義。

在式 III 及 III' 化合物之一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{27} 為 H 且 R^{26} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{27} 為 H 且 R^{26} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{27} 為 H 且 R^{26} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-O-R^{28}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{25} 及 R^{27} 為 H 且 R^{26} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所述定義。

在式 III 及 III' 化合物之一些實施例中， R^{24} 、 R^{26} 及 R^{27} 為 H 且 R^{25} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{26} 及 R^{27} 為 H 且 R^{25} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{26} 及 R^{27} 為 H 且 R^{25} 為 $-Cl$ 、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基或 $-O-R^{28}$ 。在一些實施例中， R^{24} 、 R^{26} 及 R^{27} 為 H 且 R^{25} 為 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 或 4-甲基-哌嗪-1-基。所有其他變數均如本文中所述定義。

在式 III 及 III' 化合物之一些實施例中， R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 為 H 且 R^{24} 為 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、

經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{29}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{31}$ 。在一些實施例中， R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 為H且 R^{24} 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 為H且 R^{24} 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、嗎啉-4-基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -環戊基、 $-\text{O}$ -環己基或 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 為H且 R^{24} 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}$ -環戊基。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{24} 及 R^{25} 為H；且 R^{26} 及 R^{27} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{29}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{25} 為H；且 R^{26} 及 R^{27} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{25} 為H；且 R^{26} 及 R^{27} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 CF_3 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{24} 及 R^{26} 為H；且 R^{25} 及 R^{27} 獨立地為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{29}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$

或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{26} 為H；且 R^{25} 及 R^{27} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{26} 為H；且 R^{25} 及 R^{27} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{26} 為H；且 R^{25} 及 R^{27} 獨立地為 $-CF_3$ 或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{24} 及 R^{27} 為H；且 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{27} 為H；且 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{27} 為H；且 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{24} 及 R^{27} 為H；且 R^{25} 及 R^{26} 獨立地為-F或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{25} 及 R^{26} 為H；且 R^{24} 及 R^{27} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{25} 及 R^{26} 為H；且 R^{24} 及 R^{27} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷

基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{25} 及 R^{26} 為H；且 R^{24} 及 R^{27} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{25} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{25} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{25} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{26} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{25} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{26} 獨立地為-F或 $-O-CH_3$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一些實施例中， R^{26} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{25} 獨立地為-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 或 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ 。在一些實施例中， R^{26} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{25} 獨立地為-F、-Cl、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 或 $-N(R^{30})_2$ 。在一些實施例中， R^{26} 及 R^{27} 為H；且 R^{24} 及 R^{25} 獨立地為-F、-Cl、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^{26} 及 R^{27} 為

H；且 R^{24} 及 R^{25} 獨立地為 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。所有其他變數均如本文中所定義。

在式III及III'化合物之一實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1569)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1570)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2069)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2072)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-基甲基-胺(P-2076)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-2077)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078)、

(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-
(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2080)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-
(6-嗎啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-
(6-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082)、

(5-乙基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2083)、

(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2084)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-
(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2085)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡
啶-4-基甲基-胺(P-2138)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2139)、

[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基甲基]-[5-(5-甲基-1H-吡咯
并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2140)、

(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2141)、

(2-乙氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2142)、

(2-環戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2148)、
 (2-環戊氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2149)、及
 其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在第四態樣中，提供如下化合物，其中化合物係選自由以下組成之群：

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1496)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1507)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1511)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1512)、

(5-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1514)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1517)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1518)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1519)、

[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-

氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1522)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1526)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1527)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1530)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1532)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1534)、

[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1538)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1539)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1541)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1545)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1546)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1549)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡

啉-2-基]-(6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1552)、
 [3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡
 啉-2-基]-(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1553)、
 (6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-1554)、
 (5-氟-吡啉-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]
 吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-1556)、
 [3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-
 2-基]-(6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1560)、
 (2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-1561)、
 [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-
 基]-(6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1562)、
 [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-
 基]-(5-氟-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1564)、
 [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-
 基]-(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1568)、
 (5-氟-吡啉-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-
 基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1580)、
 [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-
 (6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1583)、
 (5-氟-吡啉-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-
 3-基甲基)-吡啉-2-基]-胺(P-1585)、
 (2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1589)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1591)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1595)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1596)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1601)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1604)、

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1605)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1606)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1609)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1614)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1622)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1624)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1628)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1629)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1631)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1635)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1636)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1637)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1639)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1643)、

(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1645)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1647)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1651)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡

啉-2-基]-(6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1652)、
 [6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡
 啉-2-基]-(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1653)、
 3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲
 基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲腈(P-1658)、
 3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基
 甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲腈(P-1659)、
 3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲
 基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-甲腈(P-1660)、
 [5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-
 (5-氟-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1662)、
 [5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-
 (6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1666)、
 [5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-
 (6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1667)、
 [5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-吡啉-2-基]-
 (2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺(P-1668)、
 N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基甲
 基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-乙醯胺(P-1671)、
 N-(3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基
 甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-乙醯胺(P-1674)、
 N-(3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-
 基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基)-乙醯胺(P-1675)、
 N-(3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啉-3-基甲基)-胺基]-吡啉-3-基

甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1676)、
 N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1678)、
 N-(3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1682)、
 N-(3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1683)、
 N-(3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1684)、
 [6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1686)、
 [6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1690)、
 [6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1691)、
 [6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1692)、
 3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲醯胺(P-1695)、
 3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲醯胺(P-1699)、
 3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲醯胺(P-1700)、

3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯胺(P-1701)、

4-[4-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(P-1702)、

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1705)、

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1708)、

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1709)、

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1710)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1712)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1716)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1717)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1718)、

3-{6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1719)、

3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1723)、

3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1724)、

3-{6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1725)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1727)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1728)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1729)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1730)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1731)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1732)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1733)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-

基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1734)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-胺(P-2005)、

(3-氯-苯甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-胺(P-2006)、

(3-氯-4-甲基-苯甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2007)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3,4-二氟-苯甲基)-胺(P-2008)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2009)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-胺(P-2010)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-4-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2011)、

(4-氯-苯甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-甲基-胺(P-2012)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苯甲基)-胺(P-2013)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-胺(P-2014)、

[2-(3-氯-苯基)-乙基]-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基

甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2015)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-
(4-氯-苯甲基)-胺(P-2016)、

[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-
甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2017)、

[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2018)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

[2-(2-氯-苯基)-乙基]-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基
甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2020)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-
(4-氯-苯基)-乙基]-胺(P-2021)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-
(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-胺(P-2022)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-
三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2023)、

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2024)、

丁基-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-
基]-胺(P-2026)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-
2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-

2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(2-氟-苯甲基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2033)、

(2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034)、

(2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2035)、

(2-氯-苯甲基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2036)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(1-噻唑-2-基-乙基)-胺(P-2039)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045)、

[1-(4-氟-苯基)-丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基

甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2053)、

[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2055)、

[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2056)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2074)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2135)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2136)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2143)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2144)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2145)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146)、

[3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-

甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154)、
 (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
 啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2155)、
 3-{[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺
 基]-甲基}-5-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-
 甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2158)、
 (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
 啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2159)、
 (6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡
 啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2162)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-
 甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2,6-
 二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2164)、
 5-氯-N-[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-
 吡啶-2-基]-2-甲氧基-菸鹼鹽胺(P-2168)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氯-吡啶-2-
 基]-(6-三氯甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-
 氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176)、
 N-[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-
 2-基]-C-苯基-甲烷磺鹽胺(P-2181)、及
 其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

關於本文之化合物，除非明顯地相反說明，否則一種化合物或一組化合物之說明包括此(等)化合物之鹽(包括醫藥學上可接受之鹽)、此(等)化合物之調配物(包括醫藥學上可接受之調配物)、其結合物、其衍生物、其形式、其前藥及其所有立體異構體。關於如本文中所述之化合物(亦即本發明化合物)的組合物、套組、使用方法等，應瞭解(除非另有說明)，如本文中所述之化合物包括式I及I'化合物(包括其所有子實施例)、式II、II'及IIa化合物(包括其所有子實施例)、式III及III'化合物(包括其所有子實施例)、及上述第四態樣中所列之化合物。

在第五態樣中，提供治療有需要之動物個體的Fms及/或Kit及/或Flt-3蛋白激酶介導之任何疾病或病狀的方法，其中該方法包括向個體投與有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物。在某些實施例中，該方法包括向個體投與有效量之如本文中所述之化合物與一或多種針對該疾病或病狀之其他療法組合。

在第六態樣中，本發明提供治療有需要之動物個體的Fms蛋白激酶介導之疾病或病狀的方法，其中該方法包括向個體投與有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，該方法包括向個體投與有效量之如本文中所述之化合物與一或多種針對該疾病或病狀之其他療法組合。

在第七態樣中，本發明提供治療有需要之動物個體的Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀的方法，其中該方法包括

向個體投與有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，該方法包括向個體投與有效量之本文所述化合物與一或多種針對該疾病或病狀之其他療法組合。

在第八態樣中，如公認的Fms激酶活性檢定所測定，如本文中所述之化合物的 IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM。在一些實施例中，化合物具有相對於其他蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在第九態樣中，如公認的Kit激酶活性檢定所測定，如本文中所述之化合物的 IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM。在一些實施例中，該化合物具有相對於其他蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以Kit激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在第十態樣中，如本文中所述之化合物為Fms/Kit雙重抑制劑，亦即，近乎同等有效地抑制Fms激酶與Kit激酶。

在一些實施例中，如公認的Fms激酶活性檢定所測定，化合物之 IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且如公認的同等Kit激酶活性檢定所測定，該化合物之 IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，其中對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍內，亦在5至0.2範圍內。在一些實施例中，化合物具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一實施例中，Fms/Kit雙重抑制劑為選自由以下組成之群之化合物：

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1554)、
 [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1562)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003)、
 [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004)、
 [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3,4-二氟-苯基)-胺(P-2008)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苯甲基)-胺(P-2013)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-嗎啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2131)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146)、

[3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147)、

(2-環戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2148)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172)、

乙烷磺酸(2-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2198)、

乙烷磺酸(3-氟-5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2202)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在第十一態樣中，如本文中所述之化合物為Fms選擇性抑制劑，亦即相對於Kit激酶選擇性地抑制Fms激酶。在一些實施例中，如公認的Fms激酶活性檢定所測定，化合物之IC₅₀小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且在公認的同等

Kit激酶活性檢定中測定時，化合物對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 。在一些實施例中，化合物亦具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)Flt-3、CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一實施例中，Fms選擇性抑制劑為選自由以下組成之群之化合物：

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1496)、

[6-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1622)、

N-(3-{2-氯-6-[(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1669)、

N-(3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氯-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1679)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氯-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001)、

[6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028)、

[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2052)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2067)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2071)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088)、

(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2097)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2103)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2118)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2139)、

3-{[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基胺基]-甲基}-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2193)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及

其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在第十二態樣中，如本文中所述之化合物為Fms/Flt-3雙重抑制劑，亦即，近乎同等有效地抑制Fms激酶與Flt-3激酶。在一些實施例中，如公認的Fms激酶活性檢定所測定，化合物之 IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且如公認的同等Flt-3激酶活性檢定所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，其中對Flt-3激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍

內，亦在5至0.2範圍內。在一些實施例中，化合物具有相對於除Flt-3外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一些實施例中，Fms/Flt-3雙重抑制劑亦抑制Kit。在一實施例中，Fms/Flt-3雙重抑制劑為選自由以下組成之群之化合物：

(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-胺(P-2009)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041)、

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044)、

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

在一實施例中，Fms/Flt-3雙重抑制劑為選自由以下組成之群之化合物：

(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-胺(P-2009)、

(2-氟-苯基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

就本文中所提及之其他任何態樣及實施例而言，如本文所述之化合物亦抑制激酶突變(例如Fms突變體、Kit突

變體、Flt-3突變體)的影響，突變包括(但不限於)與諸如癌症之疾病病況相關的突變。

在第十三態樣中，提供組合物，其包括治療有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑，包括任兩種或兩種以上如本文中所述之化合物之組合。組合物另外可包括複數種不同藥理學活性化合物，該等化合物可包括複數種如本文中所述之化合物。在某些實施例中，組合物可包括任一種或多種如本文中所述之化合物以及一或多種有效治療相同疾病適應症的化合物。在一態樣中，組合物包括任一種或多種如本文中所述之化合物以及一或多種有效治療相同疾病適應症的化合物，其中該等化合物對該疾病適應症具有協同作用。在一實施例中，組合物包括任一種或多種如本文中所述之有效治療癌症的化合物及一或多種有效治療同一癌症之其他化合物，另外，其中該等化合物協同有效地治療癌症。

在第十四態樣中，提供調節Fms及/或Kit及/或Flt-3蛋白激酶(包括其任何突變)之活性的方法，其係藉由使蛋白激酶與有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物接觸來實施。

在第十五態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及/或Kit及/或Flt-3(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物來實施。在一實施例

中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及/或Kit(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第十六態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物來實施。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第十七態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Kit(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物來實施。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體導由Kit(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第十八態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Flt-3(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之

化合物的組合物來實施。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體的由Flt-3(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第十九態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及Flt-3(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物來實施。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及Flt-3(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第二十態樣中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及Kit(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物來實施。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體的由Fms及Kit(包括其任何突變)介導之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適用於治療該疾病之其他療法組合來實施。

在第二十一態樣中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種有效治療該

癌症之其他療法或醫學程序組合來實施。其他療法或醫學程序包括適合的抗癌療法(例如藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力學療法)或醫學程序(例如手術、放射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植)。在一實施例中，一或多種適合的抗癌療法或醫學程序係選自：化學治療劑(例如化學治療藥物)治療、放射治療(例如x射線、 γ 射線、或電子束、質子束、中子束或 α 粒子束)、高溫加熱(例如微波、超音波、射頻消融術)、疫苗療法(例如AFP基因肝細胞癌疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體GM-CSF分泌物乳癌疫苗、樹突狀細胞肽疫苗)、基因療法(例如Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺病毒載體、腺病毒5-腫瘤壞死因子 α)、光動力學療法(例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鑷(motexafin lutetium))、手術或骨髓及幹細胞移植。

在第二十二態樣中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其係藉由向個體投與有效量之包括任一種或多種如本文中所述之化合物的組合物與一或多種適合化學治療劑組合來實施。在一實施例中，一或多種適合的化學治療劑係選自：烷化劑，包括(但不限於)阿多來新(adozelesin)、六甲密胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺

(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、依託格魯(etoglucid)、福莫司汀(fotemustine)、和普蘇姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甘露舒凡(mannosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、美法倫(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、奈達鉑(nedaplatin)、尼莫司汀(nimustine)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷諾莫司汀(ranimustine)、沙鉑(satraplatin)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、三亞胺醌(triaziquone)、曲他胺(triethylenemelamine)、四硝酸特拉鉑(triplatin tetranitrate)、曲洛磷胺(trofosphamide)及烏拉莫司汀(uramustine)；抗生素，包括(但不限於)阿柔比星(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、新抑癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、伐柔比星(valrubicin)及左柔比星

(zorubicin)；抗代謝物，包括(但不限於)胺基喋呤(aminopterin)、阿紫胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡西他賓(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯伐拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他賓(gemcitabine)、羥脲(hydroxyurea)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲唑(pemetrexed)、雷替曲賽(raltitrexed)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、甲氧苄啶(trimethoprim)、三甲曲沙(trimetrexate)及阿糖腺苷(vidarabine)；免疫療法，包括(但不限於)阿來珠單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、伽里昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、普妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、90 Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)、伊皮里單抗(ipilimumab)及曲麥單抗(tremelimumab)；激素或激素拮抗劑，包括(但不限於)安美達錠(anastrozole)、雄激素(androgen)、布舍瑞林(buserelin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬

(idoxifene)、雷曲唑(letrozole)、亮丙立德(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷諾昔酚(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；紫杉烷，包括(但不限於)DJ-927、多烯紫杉醇(docetaxel)、TPI 287、拉羅他賽(larotaxel)、奧塔他賽(ortataxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、DHA-太平洋紫杉醇及特西他賽(tesetaxel)；類視色素，包括(但不限於)阿利維A酸(alitretinoin)、蓓薩羅丁(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維甲酸(tretinoin)；生物鹼，包括(但不限於)秋水仙胺(demecolcine)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)及長春瑞賓(vinorelbine)；抗血管生成劑，包括(但不限於)AE-941(GW786034，新伐司他(Neovastat))、ABT-510、2-甲氧雌甾二醇(2-methoxyestradiol)、來拉度胺(lenalidomide)及沙利竇邁(thalidomide)；拓撲異構酶抑制劑，包括(但不限於)安吡啶(amsacrine)、貝洛替康(belotecan)、艾多卡林(edotecarin)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)(亦為活性代謝物SN-38(7-乙基-10-羥基-喜樹鹼))、硫蒽酮(lucanthone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹杉瓊(pixantrone)、魯比替康(rubitecan)、替尼泊甙(teniposide)、拓朴替康(topotecan)及9-氨基喜樹鹼；激酶抑制劑，包括(但不限於)阿昔替尼

(axitinib)(AG 013736)、達沙替尼(dasatinib)(BMS 354825)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、黃皮利多(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、二磷酸莫特沙尼(motesanib diphosphate)(AMG 706)、尼羅替尼(nilotinib)(AMN107)、賽力昔布(seliciclib)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星孢菌素(7-hydroxystaurosporine))及瓦他拉尼(vatalanib)；靶向信號轉導抑制劑，包括(但不限於)硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；生物反應調節劑，包括(但不限於)咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α (interferon- α)及介白素-2(interleukin-2)；及其他化學治療劑，包括(但不限於)3-AP(3-胺基-2-甲醛硫縮胺基脲(3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone))、奧曲生坦(altrasentan)、胺魯米特(aminogluthetimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、睪內酯(testolactone)、噻唑呋啉(tiazofurin)、mTOR抑制劑(例如坦西莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、德氟莫司(deforolimus))、PI3K抑制劑(例如

BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))及法呢基轉移酶抑制劑(例如替吡法尼(tipifarnib))。治療癌症之方法較佳包括向個體投與有效量之包括任一種或多種式I或I'化合物的組合物與選自以下之化學治療劑之組合：卡西他賓、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧賽力鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春花鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- α 、介白素-2或埃羅替尼。

在第二十三態樣中，本發明提供治療有需要之個體之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與治療有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物、此化合物之前藥、此化合物或前藥之醫藥學上可接受之鹽、或此化合物或前藥之醫藥學上可接受之調配物來實施。該化合物可為單獨的或可為組合物之一部分。在一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與治療有效量之任一種或多種如本文中所述之化合物、此化合物之前藥、此化合物或前藥之醫藥學上可接受之鹽、或此化合物或前藥之醫藥學上可接受之調配物，與一或多種適用於該疾病或病狀之其他療法組合來實施。

在第二十四態樣中，本發明提供包括如本文中所述之化合物或其組合物的套組。在一些實施例中，該化合物或組合物封裝於例如小瓶、瓶、燒瓶中，再封裝於例如箱、封套或袋中；該化合物或組合物已獲美國食品與藥物管理局

(U.S. Food and Drug Administration)或類似管理機構批准用於投與哺乳動物，例如人類；該化合物或組合物已獲准用於投與患有Fms及/或Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀的哺乳動物，例如人類；本發明之套組包括有關使用及/或其他適應症的書面說明書，以說明該化合物或組合物適於或已獲准用於投與患有Fms及/或Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀的哺乳動物，例如人類；且該化合物或組合物以單位劑量或單次劑量形式封裝，例如單次劑量丸劑、膠囊或其類似劑型。

在涉及用一或多種如本文中所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明提供治療有需要之個體(例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物(sports animal)、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)、或寵物(諸如犬及貓))的由Kit介導之疾病或病狀(例如特徵為異常Kit活性(例如激酶活性)的疾病或病狀)的方法。在一些實施例中，本發明之方法可包括向罹患c-kit介導之疾病或病狀的個體或處於c-kit介導之疾病或病狀風險中的個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，Kit介導之疾病係選自由以下組成之群：惡性疾病，包括(但不限於)肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌(NSCLC)、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、雌性生殖道癌、神經外胚層起源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、腫瘤血管生成、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細

胞瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成(Schwann cell neoplasia))、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤及犬肥大細胞瘤；心血管疾病，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺動脈高壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)過敏症、過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化、發炎性腸病、移植排斥反應、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮炎；胃腸適應症，包括(但不限於)胃食道逆流病(GERD)、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括(但不限於)偏頭痛。

在涉及用一或多種如本文中所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明提供治療有需要之個體(例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)、或寵物(諸如犬及貓))的由Fms介導之疾病或病狀(例如特徵為異常Fms活性(例如激酶活性)的疾病或病狀)的方法。在一些實施例中，本發明之方法可包括向罹患Fms介導之疾病或病狀的個體或處於Fms介導之疾病或病狀風險中的個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，Fms介導之疾病係選自由以下組成之群：發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮炎、強直性脊椎炎、多發性肌炎、

皮膚炎、全身性硬化、幼年型特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病(Sjogren's disease)、蘭格罕細胞組織細胞增多病(Langerhan's cell histiocytosis; LCH)、斯蒂爾氏病(Still's disease)、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、免疫性血小板減少性紫癜(ITP)、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、川崎病(Kawasaki's Disease)、噬血細胞症候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括(但不限於)I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦質化、及骨形成及再吸收之病症，包括(但不限於)骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、帕格特氏病(Paget's disease)、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如骨髓炎)、及假體周圍或磨損碎片介導之骨質溶解；腎及泌尿生殖疾病，包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症(例如糖尿病性腎病變)、及腎臟肥大；神經系統病症，包括(但不限於)脫髓鞘病症(例如多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病；疼痛，包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎疼痛、神經痛、骨痛；惡性疾病，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒細胞性白血病

(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞瘤(例如骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腫瘤轉移至其他組織、溶骨性骨轉移、及其他慢性骨髓增生性疾病，諸如骨髓纖維化；脈管炎，包括(但不限於)膠原血管病、結節性多動脈炎、白塞病(Behcet's disease)、肉狀瘤病、家族性地中海熱、丘格氏-施特勞斯氏脈管炎(Churg-Strauss vasculitis)、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病；遺傳病症，包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤；感染性疾病適應症，包括(但不限於)與人類免疫缺乏性病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人粒細胞無形體病相關之感染；溶酶體儲積症，包括(但不限於)高雪氏病(Gaucher's disease)、法波氏病(Fabry's disease)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)；胃腸適應症，包括(但不限於)肝硬化；肺適應症，包括(但不限於)肺纖維化、急性肺損傷(例如呼吸機誘發、菸或毒素誘發之急性肺損傷)；及手術適應症，包括(但不限於)(心肺)旁路手術、血管手術及血管移植。

在涉及用一或多種如本文中所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明提供治療有需要之個體(例

如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)、或寵物(諸如犬及貓))的由Fms及Kit介導之疾病或病狀(例如特徵為異常Fms活性及Kit活性(例如激酶活性)的疾病或病狀)的方法。在一些實施例中，本發明之方法可包括向罹患Fms及Kit介導之疾病或病狀的個體或處於Fms及Kit介導之疾病或病狀風險中的個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，Fms及Kit介導之病狀係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮炎、過敏症、過敏反應、哮喘、過敏性鼻炎、強直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化、幼年型特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格罕細胞組織細胞增多病、斯蒂爾氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡、免疫性血小板減少性紫癜、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、慢性阻塞性肺病、肺氣腫、川崎病、噬血細胞症候群、多中心網狀組織細胞增生症、嗜伊紅血球增多症及蕁麻疹、I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解、骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、帕格特氏病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解、及假體周圍或磨損碎片介導之骨質溶解、子宮內膜異位、腎炎、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症及腎臟肥大、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群、肌萎縮性側索硬化、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、

阿茲海默氏病及帕金森氏病、急性疼痛、神經痛、發炎疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、多發性骨髓瘤、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒細胞性白血病、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞瘤、肺癌、睪丸癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、梅克爾細胞癌、雌性生殖道癌、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤、腫瘤血管生成、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經外胚層起源之肉瘤、骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤、色素沉著絨毛結節性滑膜炎、黑色素瘤、神經膠母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成)、肥大細胞增多症、腫瘤轉移至其他組織、溶骨性骨轉移及其他慢性骨髓增生性疾病(諸如骨髓纖維化)、膠原血管病、結節性多動脈炎、白塞病、肉狀瘤病、家族性地中海熱、丘格氏-施特勞斯氏脈管炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病、頷骨增大症、神經纖維瘤、與人類免疫缺乏性病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人粒細胞無形體病相關之感染、高雪氏病、法波氏病、尼曼匹克症、肝硬化、胃食道逆流病、食道炎及胃腸道潰瘍、肺纖維化、急性肺損傷、旁路手術、血管手術及血管移植、動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭及肺動脈高壓。

在涉及用一或多種如本文中所述之化合物治療疾病或病

狀的態樣及實施例中，本發明提供治療有需要之個體(例如哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)、或寵物(諸如犬及貓))的由Fms及Flt-3介導之疾病或病狀(例如特徵為異常Fms活性及Flt-3活性(例如激酶活性)的疾病或病狀)的方法。在一些實施例中，本發明之方法可包括向罹患Fms及Flt-3介導之疾病或病狀的個體或處於Fms及Flt-3介導之疾病或病狀風險中的個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物。在一實施例中，Fms及Flt-3介導之病狀為急性骨髓性白血病。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨質溶解、全身性硬化、脫髓鞘病症、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群、肌萎縮性側索硬化、阿茲海默氏病、帕金森氏病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫性血小板減少性紫癜、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、I型糖尿病、急性疼痛、發炎疼痛、神經痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠

母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患選自由類風濕性關節炎、胃腸基質腫瘤、黑色素瘤及神經纖維瘤組成之群之疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中，其中化合物為Kit抑制劑，亦即如公認的Kit激酶活性檢定所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中：多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變及腎臟肥大，其中化合物為Fms選擇性抑制劑，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且在公認的同等Kit激酶活性檢定中測定時，對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ；在一些實施例

中，化合物亦具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)Flt-3、CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患選自由多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病及帕金森氏病組成之群的疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中，其中化合物為Fms選擇性抑制劑，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且在公認的同等Kit激酶活性檢定中測定時，對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，且其中化合物有效穿過血腦障壁；在一些實施例中，化合物亦具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)Flt-3、CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的

態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物¹，該個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中：類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變及腎臟肥大，其中化合物為Fms選擇性抑制劑，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且在公認的同等Kit激酶活性檢定中測定時，對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，且其中化合物不能有效地穿過血腦障壁；在一些實施例中，化合物亦具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)Flt-3、CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患選自由以下組成之群的疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中：轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節

炎及多發性硬化，其中化合物為Fms/Kit雙重抑制劑，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且如公認的同等Kit激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，其中對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍內，亦在5至0.2範圍內；在一些實施例中，化合物亦具有相對於除Kit外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在涉及用一或多種本文所述之化合物治療疾病或病狀的態樣及實施例中，本發明之方法可包括向有需要之個體投與有效量之一或多種如本文中所述之化合物，該個體罹患急性骨髓性白血病或處於急性骨髓性白血病風險中，其中化合物為Fms/Flt-3雙重抑制劑，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且如公認的同等Flt-3激酶活性檢定所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，其中對Flt-3激酶之 IC_{50} 除以對Fms

激酶之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍內，亦在5至0.2範圍內；在一些實施例中，化合物亦具有相對於除Flt-3外之蛋白激酶的選擇性，使得同等評估之對另一種激酶的 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率 >20 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 ，其中其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

在第二十五態樣中，一或多種如本文中所述之化合物或組合物可用於製備供治療Kit介導之疾病或病狀的藥物，該疾病或病狀選自由以下組成之群：惡性疾病，包括(但不限於)肥大細胞瘤、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、梅克爾細胞癌、雌性生殖道癌、神經外胚層起源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤、腫瘤血管生成、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成)、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤及犬肥大細胞瘤；心血管疾病，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺動脈高壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)過敏症、過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化、發炎性腸病、移植排斥反應、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮炎；胃腸適應症，包括(但不限於)胃食道逆流疾病、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎

及視網膜炎；及神經適應症，包括(但不限於)偏頭痛。本發明另外提供一或多種如本文中所述之化合物或組合物，其用於治療如本文中所述之由Kit介導之疾病或病狀。

在第二十六態樣中，一或多種如本文中所述之化合物可用於製備供治療Fms介導之疾病或病狀的藥物，該疾病或病狀選自由以下組成之群：發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮炎、強直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化、幼年型特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格罕細胞組織細胞增多病(LCH)、斯蒂爾氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、免疫性血小板減少性紫癜(ITP)、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、川崎病、噬血細胞症候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括(但不限於)I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦質化、及骨形成及再吸收之病症，包括(但不限於)骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、帕格特氏病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如骨髓炎)及假體周圍或磨損碎片介導之骨質溶解；腎及泌尿生殖疾病，包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症(例如糖尿病性腎病變)及腎臟肥大；神經系統病症，包括

(但不限於)脫髓鞘病症(例如多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病；疼痛，包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎疼痛、神經痛、骨痛；惡性疾病，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒細胞性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞瘤(例如骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腫瘤轉移至其他組織、溶骨性骨轉移、及其他慢性骨髓增生性疾病，諸如骨髓纖維化；脈管炎，包括(但不限於)膠原血管病、結節性多動脈炎、白塞病、肉狀瘤病、家族性地中海熱、丘格氏-施特勞斯氏脈管炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病；遺傳病症，包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤；感染性疾病適應症，包括(但不限於)與人類免疫缺乏性病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人粒細胞無形體病相關之感染；溶酶體儲積症，包括(但不限於)高雪氏病、法波氏病、尼曼匹克症；胃腸適應症，包括(但不限於)肝硬化；肺適應症，包括(但不限於)肺纖維化、急性肺損傷(例如呼吸機誘發、菸或毒素誘

發之急性肺損傷)；及手術適應症，包括(但不限於)(心肺)旁路手術、血管手術及血管移植。本發明另外提供一或多種如本文中所述之化合物或組合物，其用於治療如本文中所述之Fms介導之疾病或病狀。

在第二十七態樣中，一或多種如本文中所述之化合物可用於製備供治療Fms介導及Kit介導之疾病或病狀的藥物，該疾病或病狀選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮炎、過敏症、過敏反應、哮喘、過敏性鼻炎、強直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化、幼年型特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格罕細胞組織細胞增多病、斯蒂爾氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡、免疫性血小板減少性紫癜、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、慢性阻塞性肺病、肺氣腫、川崎病、噬血細胞症候群、多中心網狀組織細胞增生症、嗜伊紅血球增多症及蕁麻疹、I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解、骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、帕格特氏病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解及假體周圍或磨損碎片介導之骨質溶解、子宮內膜異位、腎炎、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症及腎臟肥大、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群、肌萎縮性側索硬化、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病、急性疼痛、神經痛、發炎疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、多發性

骨髓瘤、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒細胞性白血病、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞腫瘤、肺癌、睪丸癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、梅克爾細胞癌、雌性生殖道癌、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤、腫瘤血管生成、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經外胚層起源之肉瘤、骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤、色素沉著絨毛結節性滑膜炎、黑色素瘤、神經膠母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成)、肥大細胞增多症、腫瘤轉移至其他組織、溶骨性骨轉移及其他慢性骨髓增生性疾病(諸如骨髓纖維化)、膠原血管病、結節性多動脈炎、白塞病、肉狀瘤病、家族性地中海熱、丘格氏-施特勞斯氏脈管炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病、頷骨增大症、神經纖維瘤、與人類免疫缺乏性病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人粒細胞無形體病相關之感染、高雪氏病、法波氏病、尼曼匹克症、肝硬化、胃食道逆流病、食道炎及胃腸道潰瘍、肺纖維化、急性肺損傷、旁路手術、血管手術及血管移植、動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭及肺動脈高壓。本發明另外提供一或多種如本文中所述之化合物或組合物，其用於治療如本文中所述之Fms介導及Kit介導之疾病或病狀。

在第二十八態樣中，一或多種如本文中所述之化合物可用於製備供治療選自由以下組成之群之疾病或病狀的藥物：類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、假體周圍骨質溶解、全身性硬化、脫髓鞘病症、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯氏症候群、肌萎縮性側索硬化、阿茲海默氏病、帕金森氏病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、免疫性血小板減少性紫癜、自體移植之骨髓製備、移植排斥反應、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、I型糖尿病、急性疼痛、發炎疼痛、神經痛、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、溶骨性骨轉移、腦轉移、胃腸基質腫瘤及巨細胞瘤。

在第二十九態樣中，一或多種如本文中所述之作為Kit抑制劑的化合物可用於製備供治療類風濕性關節炎、胃腸基質腫瘤、黑色素瘤或神經纖維瘤的藥物。

在第三十態樣中，一或多種如本文中所述之作為Fms選擇性抑制劑的化合物可用於製備供治療以下疾病之藥物：多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。

在第三十一態樣中，一或多種如本文中所述之作為可有效穿過血腦障壁之Fms選擇性抑制劑的化合物可用於製備

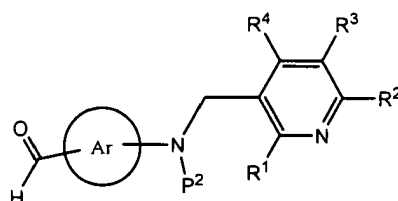
供治療多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病或帕金森氏病之藥物。

在第三十二態樣中，一或多種如本文中所述之作為不能有效穿過血腦障壁之Fms選擇性抑制劑的化合物可用於製備供治療以下疾病之藥物：類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。

在第三十三態樣中，一或多種如本文中所述之作為Fms/Kit雙重抑制劑的化合物可用於製備供治療以下疾病之藥物：轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化。

在第三十四態樣中，一或多種如本文中所述之作為Fms/Flt-3雙重抑制劑的化合物可用於製備供治療急性骨髓性白血病之藥物。

在第三十五態樣中，本發明提供式V之中間化合物，



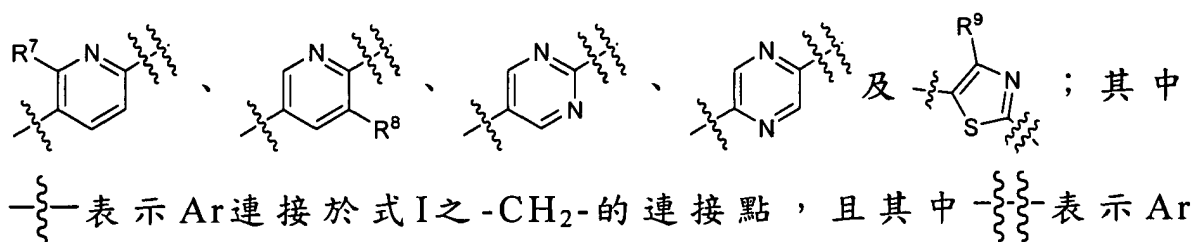
式V

或其立體異構體，

其中：

P^2 為胺基保護基；

Ar 係選自由以下組成之群：



連接於式 I 之 $-\text{NH}-$ 之連接點；

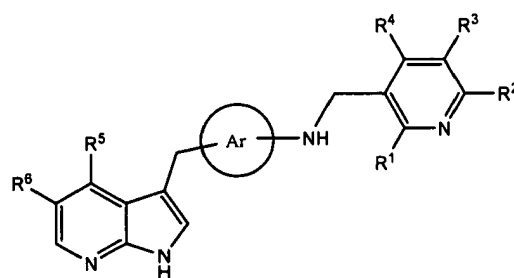
R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、

鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、經烷氧
 基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{40}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{42})_2$
 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{43}$ ，其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4
 中至少兩者為 $-\text{H}$ 且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中一者不為氫，
 其中：

R^{40} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代
 之低碳烷基、或環烷基；

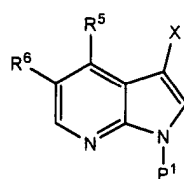
R^{41} 、 R^{42} 及 R^{43} 為低碳烷基。在一些實施例中，變數 Ar、
 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文中所定義。

在第三十六態樣中，本發明提供製備式 I' 化合物之方
 法：



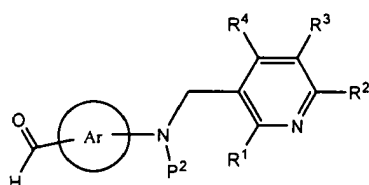
式 I'。

該方法包括使式IV化合物：



式IV

與式V化合物：



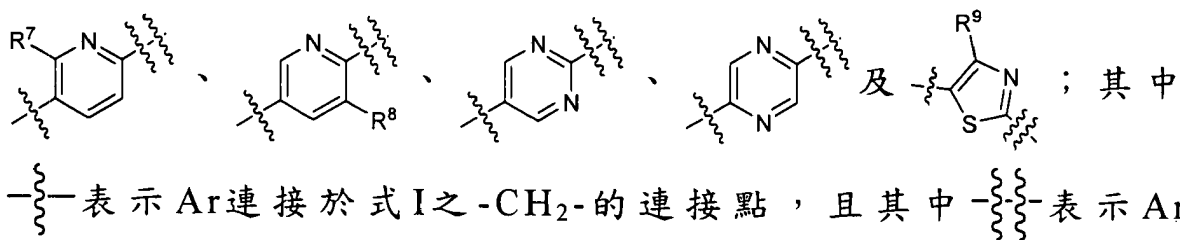
式V

在足以形成式I化合物之條件下接觸，其中：

P¹及P²各自獨立地為胺基保護基；

X為H或鹵素；

Ar係選自由以下組成之群：



連接於式I之-NH-的連接點；

R¹、R²、R³及R⁴各自獨立地選自由以下組成之群：-H、

低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、經烷氧基取代之

低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O-R⁴⁰、-S(O)₂-R⁴¹、

-S(O)₂-N(H)-R⁴²、-N(H)-R⁴²、-N(R⁴²)₂及-N(H)-S(O)₂-R⁴³，

其限制條件為R¹、R²、R³及R⁴中至少兩者為-H且

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中一者不為氫，其中：

R^{40} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{41} 、 R^{42} 及 R^{43} 為低碳烷基；

R^5 係選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-CN$ 、 $-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{11}$ 、 $-C(O)-O-R^{11}$ 、 $-S(O)_2-R^{12}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{12}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群： H 、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為 H 、鹵素或低碳烷基；

R^8 為 H 、鹵素、低碳烷基或低碳烷氧基；

R^9 為 H 或鹵素；

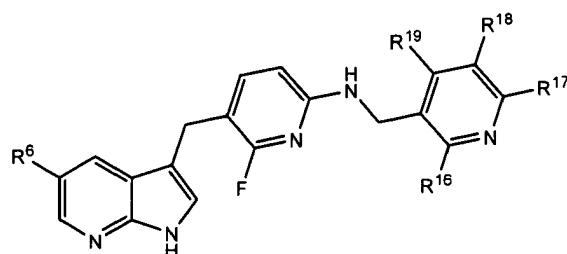
R^{10} 及 R^{13} 獨立地為 $-H$ 、低碳烷基、經 $-O-CH_3$ 取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

R^{12} 及 R^{15} 各自獨立地為低碳烷基，其限制條件為化合物不

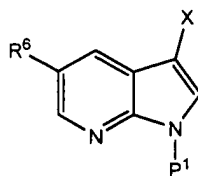
為表 1 中所闡述之彼等化合物。P¹及 P²為如本文中所述之胺基保護基。在一實施例中，P²為第三丁氧羰基。在另一實施例中，P¹為苯磺醯基。在一實施例中，接觸係藉由使式 IV 化合物與式 V 化合物在強鹼(諸如鹼金屬氫氧化物)存在下反應來進行。例示性鹼金屬氫氧化物包括 NaOH、KOH 及 LiOH。在另一實施例中，接觸包括形成式 IV 化合物之格林納試劑(Grignard reagent)及另外使式 IV 化合物之格林納試劑與式 V 化合物反應。在另一實施例中，接觸包括使式 IV 化合物與式 V 化合物在鈹錯合物存在下反應。在一些實施例中，變數 R⁵及 R⁶如上文任何實施例中針對式 I 化合物所定義。在一些實施例中，變數 R¹、R²、R³及 R⁴如上文任何實施例中針對式 I 化合物所定義。

在一些實施例中，本發明提供製備式 II' 化合物之方法：



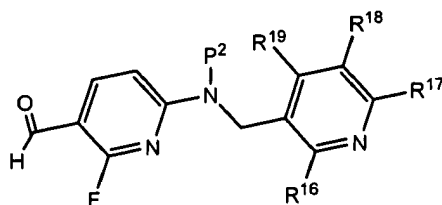
式 II'。

該方法包括使式 VI 化合物：



式 VI

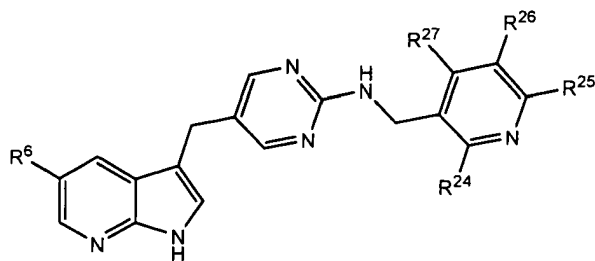
與式 VII 化合物：



式 VII

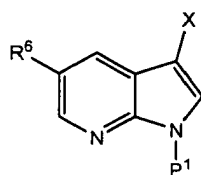
在足以形成式 II' 化合物的條件下接觸，其中 P^1 及 P^2 各自獨立地為胺基保護基；X 為 H 或鹵素； R^6 係選自由以下組成之群：H、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自 H、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 或經烷氧基取代之低碳烷基。在一實施例中， R^6 為低碳烷基。在另一實施例中， R^6 為 CH_3 或 CN 。在另一實施例中， R^6 為甲基、乙基或丙基。 P^1 及 P^2 為如本文中所述之胺基保護基。在一實施例中， P^2 為第三丁氧羰基。在另一實施例中， P^1 為苯磺醯基。在一實施例中，接觸係藉由使式 VI 化合物與式 VII 化合物在強鹼（諸如鹼金屬氫氧化物）存在下反應來進行。例示性鹼金屬氫氧化物包括 $NaOH$ 、 KOH 及 $LiOH$ 。在另一實施例中，接觸包括形成式 VI 化合物之格林納試劑及另外使式 VI 化合物之格林納試劑與式 VII 化合物反應。

在一些實施例中，本發明提供製備式 III' 化合物之方法：



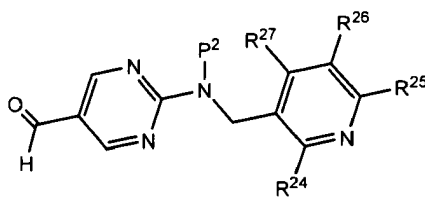
式 III'。

該方法包括使式 VI 化合物：



式 VI

與式 VII 化合物：



式 VIII

在足以形成式 II' 化合物之條件下接觸，其中 P^1 及 P^2 各自獨立地為胺基保護基；X 為 H 或鹵素； R^6 係選自由以下組成之群：H、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自 H、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 或經烷氧基取代之低碳烷基。在一實

施例中， R^6 為低碳烷基。在另一實施例中， R^6 為 CH_3 或 CN 。在另一實施例中， R^6 為甲基、乙基或丙基。 P^1 及 P^2 為如本文中所述之胺基保護基。在一實施例中， P^2 為第三丁氧羰基。在另一實施例中， P^1 為苯磺醯基。在一實施例中，接觸係藉由使式VI化合物與式VIII化合物在強鹼(諸如鹼金屬氫氧化物)存在下反應來進行。例示性鹼金屬氫氧化物包括 $NaOH$ 、 KOH 及 $LiOH$ 。在另一實施例中，接觸包括形成式VI化合物之格林納試劑及另外使式VI化合物之格林納試劑與式VII化合物反應。

其他態樣及實施例根據以下實施方式及申請專利範圍將明顯易知。

【實施方式】

除非另有明確說明，否則如本文中所使用，應用以下定義。

除非明確相反地說明，否則本文所述式中(所提供之結構中，或與結構相關之變數的定義中)指定的所有原子均意欲包括其任何同位素。應瞭解，任何指定原子之同位素可基本上依其天然出現之比率存在，或可使用熟習此項技術者已知之合成方法，針對一或多種同位素增加一或多個特定原子。因此，氫包括例如 ^1H 、 ^2H 、 ^3H ；碳包括例如 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C ；氧包括例如 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O ；氮包括例如 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N ；硫包括例如 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{37}S 、 ^{38}S ；氟包括例如 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F ；氯包括例如 ^{35}Cl 、 ^{36}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{38}Cl 、 ^{39}Cl ；及其類似物。

「鹵素」或「鹵基」係指所有鹵素，亦即，氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

單獨或組合中之「低碳烷基」意謂含有1至6個碳原子(除非特別定義)之烷烴衍生基團，包括直鏈烷基或分支鏈烷基。在多個實施例中，低碳烷基為含有1至6個、1至4個或1至2個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基及其類似基團。除非另外說明，否則低碳烷基可如本文中所述獨立地經一或多個、較佳1、2、3、4或5個、亦佳1、2或3個取代基取代，其中該等取代基如所說明。此外，可在任何可得原子上取代，從而產生穩定化合物。舉例而言，「經鹵基取代之低碳烷基」表示低碳烷基經一或多個鹵原子取代，其中低碳烷基較佳經1、2、3、4或5個鹵原子取代，亦佳經1、2或3個鹵原子取代。此外，可在任何可得原子上取代，從而產生穩定化合物。舉例而言，「經氟取代之低碳烷基」表示低碳烷基經一或多個氟原子取代，諸如全氟烷基，其中低碳烷基較佳經1、2、3、4或5個氟原子取代，亦佳經1、2或3個氟原子取代。例示性氟取代之低碳烷基包括(但不限於) CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 及其類似基團。應瞭解，取代為化學上可行之取代且可在任何可得原子上取代，從而得到穩定化合物。

「低碳烷氧基」係指如本文中所定義之低碳烷基經由氧原子連接於分子其餘部分。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正庚

氧基及其類似基團，以及其異構體。

單獨或組合中之「低碳烯基」意謂含有2至6個碳原子(除非特別定義)及至少1個、較佳1至3個、更佳1至2個、最佳1個碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴。碳碳雙鍵可含於直鏈或分支鏈部分內。直鏈或分支鏈低碳烯基為化學上可行之基團且連接於任何可得點處，從而得到穩定化合物。低碳烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基及其類似基團。

單獨或組合中的「低碳炔基」意謂含有2至6個碳原子(除非特別定義)且含有至少1個、較佳1個碳碳三鍵之直鏈或分支鏈烴。直鏈或分支鏈低碳炔基為化學上可行之基團且連接於可供任何可得點處，從而得到穩定化合物。炔基實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基及其類似基團。

「環烷基」係指每環具有3至10個、亦可3至8個、更佳3至6個環成員之飽和或不飽和非芳族單環、二環或三環碳環系統，諸如環丙基、環戊基、環己基、金剛烷基及其類似基團。

「雜環烷基」係指具有5至10個原子且環中1至3個碳原子經雜原子O、S或N置換之飽和或不飽和非芳族環烷基，且視情況與苯或具有5-6個環成員之雜芳基稠合。雜環烷基亦欲包括氧化之S或N，諸如亞磺基、磺基及三級環氮之N-氧化物。雜環烷基亦欲包括其中環碳可經側氧基取代之化合物，亦即環碳為羰基，諸如內酯及內酰胺。雜環烷基環之連接點位於碳或氮原子，以便環保持穩定。雜環

烷基實例包括(但不限於)N-嗎啉基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、哌啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌嗪基、二氫苯并呋喃基及二氫吲哚基。

「環烷基胺基」表示基團 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 及 R^b 與氮組合形成5至7員雜環烷基，其中該雜環烷基可在環內含有其他雜原子，諸如O、N或S，且亦可經低碳烷基進一步取代。5至7員雜環烷基之實例包括(但不限於)哌啶、哌嗪、4-甲基哌嗪、嗎啉及硫代嗎啉。應瞭解，當環烷基胺基為其他部分上之取代基時，此等基團為化學上可行之基團且連接於任何可得原子，從而提供穩定化合物。

如本文中所使用，「保護基」係指一種原子基團，其連接於分子中之活性基團時可遮蔽、減少或防止該活性基團之反應性。保護基之實例可見於T.W. Greene及P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 2006年第4版)，Beaucage及Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992)，以及Harrison及Harrison等人，Compendium of Synthetic Organic Methods，第1-8卷(John Wiley and Sons. 1971-1996)。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苄氧羰基(CBZ)、第三丁氧羰基(Boc)、三甲基矽烷基(TMS)、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基(SES)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧羰基(FMOC)、硝基-羧基、萘氧基羰基(NVOC)、三異丙基矽烷基(TIPS)、苯磺醯基及其類似基團(亦參見Boyle, A. L.(編者)，CURRENT

PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, 第1卷, 2000)。

如本文中所使用,「離去基」具有與其在合成有機化學中通常相關之含義,亦即能夠經親核體置換之原子或基團,且包括鹵基(諸如氯、溴及碘)、烷烴磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、烷基羰氧基(例如乙醯氧基)、芳基羰氧基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基、芳氧基(例如2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羥基胺基及其類似基團。

如本文中所使用,術語「治療」、「療法」及類似術語係指以有效預防、緩解或改善疾病或病狀之一或多種症狀(亦即適應症)及/或延長所治療個體之存活期的量投與物質,例如任一種或多種如本文中所述之化合物。

如本文中所使用,術語「Fms及/或Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀」係指一種疾病或病狀,其中Fms蛋白激酶(包括其任何突變)、Kit蛋白激酶(包括其任何突變)或Fms與Kit蛋白激酶(包括其任何突變)的生物功能影響該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀,及/或其中調節Fms及/或Kit蛋白激酶可改變該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀。Fms及/或Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀包括調節可產生治療益處之疾病或病狀,例如其中用Fms及/或Kit蛋白激酶抑制劑(包括一或多種本文中所述之化合物)治療可向罹患該疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中之個體提供治療益處。

如本文中所使用，術語「Fms蛋白激酶介導之疾病或病狀」、「c-fms介導之疾病或病狀」及其類似術語係指一種疾病或病狀，其中Fms蛋白激酶(包括其任何突變)之生物功能影響該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀，及/或其中調節Fms蛋白激酶可改變該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀。Fms蛋白激酶介導之疾病或病狀包括Fms抑制可產生治療益處之疾病或病狀，例如其中用Fms抑制劑(包括一或多種本文中所述之化合物)治療可向罹患該疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中之個體提供治療益處。

如本文中所使用，術語「Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀」、「c-kit介導之疾病或病狀」及其類似術語係指一種疾病或病狀，其中Kit蛋白激酶(包括其任何突變)之生物功能影響該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀，及/或其中調節Kit蛋白激酶可改變該疾病或病狀之發展、病程及/或症狀。Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀包括Kit抑制可產生治療益處之疾病或病狀，例如其中用Kit抑制劑(包括一或多種本文中所述之化合物)治療可向罹患該疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險中之個體提供治療益處。

如本文中所使用，術語「Fms/Kit雙重抑制劑」係指抑制Fms與Kit蛋白激酶之化合物，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM且如公認的同等Kit激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於

5 nM或小於1 nM之化合物，其中各自的活性近乎等效。若對Kit激酶活性之 IC_{50} 除以對Fms激酶活性之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍內，亦在5至0.2範圍內，則化合物視為近乎等效的。此等化合物可有效治療Fms蛋白激酶介導之疾病或病狀與Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀中之任一者或兩者。此等化合物較佳(但不必定)具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，亦即當與另一種蛋白激酶相比時，對其他激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} >20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100。化合物較佳具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。應瞭解，儘管Fms/Kit雙重抑制劑可用於治療由Fms蛋白激酶介導之任何疾病或病狀，但Fms與Kit之雙重抑制可提供治療某些疾病或病狀之有益作用，該等疾病或病狀包括(但不限於)轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化。

如本文中所使用，術語「Fms/Flt-3雙重抑制劑」係指抑制Fms與Flt-3蛋白激酶之化合物，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM且如公認的同等Flt-3激酶活性檢定中所測定， IC_{50} 小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、

小於5 nM或小於1 nM之化合物，其中各自的活性近乎等效。若對Flt-3激酶活性之 IC_{50} 除以對Fms激酶活性之 IC_{50} 的比率在20至0.05範圍內，亦在10至0.1範圍內，亦在5至0.2範圍內，則化合物視為近乎等效的。此等化合物可有效治療Fms蛋白激酶介導之疾病或病狀與Flt-3蛋白激酶介導之疾病或病狀中之任一者或兩者。此等化合物較佳(但不必定)具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，亦即當與另一種蛋白激酶相比時，對其他激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} >20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100。化合物較佳具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。應瞭解，儘管Fms/Flt-3雙重抑制劑可用於治療Fms蛋白激酶介導之任何疾病或病狀，但Fms與Flt-3之雙重抑制可提供治療某些疾病或病狀(包括(但不限於)急性骨髓性白血病)之有益作用。

如本文中所使用，術語「Fms選擇性抑制劑」係指相對於Kit激酶，選擇性地抑制Fms激酶之化合物，亦即如公認的Fms激酶活性檢定中所測定， IC_5 小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，且當在公認的同等Kit激酶活性檢定中測定時，對Kit激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 IC_{50} 的比率>20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100的化合物。此等化合物可有效治療Fms蛋白激酶介導

之疾病或病狀，而不影響Kit蛋白激酶。此等化合物較佳(但不必定)具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，亦即當與另一種蛋白激酶相比時，對其他激酶之 IC_{50} 除以對Fms激酶之 $IC_{50}>20$ 、亦 >30 、亦 >40 、亦 >50 、亦 >60 、亦 >70 、亦 >80 、亦 >90 、亦 >100 。化合物較佳具有相對於其他蛋白激酶之選擇性，其他蛋白激酶包括(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。應瞭解，儘管Fms選擇性抑制劑可用於治療Fms蛋白激酶介導之任何疾病或病狀，但Fms選擇性可提供治療某些疾病或病狀之有益作用，該等疾病或病狀包括(但不限於)類風濕性關節炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、骨關節炎、腎炎、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。

如本文中所使用，術語「血腦障壁」係指循環系統中防止多種物質(包括某些小分子藥物)進入中樞神經系統(CNS)之物理障壁。意欲與CNS中之分子標靶相互作用的藥物須穿過血腦障壁以達到其預定標靶。相反地，周邊作用劑不應穿過血腦障壁以避免任何CNS相關副作用。化合物穿透血腦障壁之能力可表述為血腦障壁穿透率或化合物於腦中與血液中之穩態濃度的比率。實驗上血腦障壁穿透率可藉由活體內方法量測。可使用各種方法量測自血液輸送至腦組織之化合物分率，包括腦血分配指數、腦灌注指數、腦吸收指數、及腦內微量透析。然而，此等活體內方法費力且實質上通量低。實際上，通常在進行活體內驗證前，使用電子雜交(in silico)計算方法預測血腦障壁穿透

率。迄今已建立之血腦障壁模型大部分係依據如下假定：大部分化合物藉由被動擴散輸送穿越血腦障壁。在所有物理化學特性中，極性表面積(PSA)顯示與被動擴散之化合物之血腦障壁穿透率最相關。實驗證據表明，極性表面積為100或大於100之化合物穿過血腦障壁的機率通常較低。極性表面積可使用已公開之算法，利用化合物結構輕易算得(Ertl等人，J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717)。應瞭解，儘管Fms選擇性抑制劑可用於治療Fms蛋白激酶介導之任何疾病或病狀，但有效穿過血腦障壁之化合物可提供治療某些疾病或病狀之有益作用，該等疾病或病狀包括(但不限於)多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病及帕金森氏病；而不能有效穿過血腦障壁之化合物可提供治療某些疾病或病狀之有益作用，該等疾病或病狀包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。

如本文中所使用，術語「固體形式」係指適於投與預定動物個體以達成治療目的之醫藥活性化合物的固體製劑(亦即，既不為氣體，亦不為液體之製劑)。固體形式包括該化合物之任何複合物，諸如鹽、共結晶或非晶形複合物，以及任何多晶型物。固體形式可為實質上晶體、半晶體或實質上非晶形。固體形式可直接投與，或用於製備具有改良之醫藥特性的適合組合物。舉例而言，固體形式可用於包含至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的調配

物中。

如本文中所使用，術語「實質上晶體」物質涵蓋結晶度大於約90%之物質；且「晶體」物質涵蓋結晶度大於約98%之物質。

如本文中所使用，術語「實質上非晶形」物質涵蓋結晶度不超過約10%之物質；且「非晶形」物質涵蓋結晶度不超過約2%之物質。

如本文中所使用，術語「半晶體」物質涵蓋結晶度大於10%、但不超過90%之物質；「半晶體」物質較佳涵蓋結晶度大於20%、但不超過80%之物質。在本發明之一態樣中，可製備化合物之固體形式之混合物，例如非晶形與結晶固體形式之混合物，以例如提供「半晶體」固體形式。此種「半晶體」固體形式可藉由此項技術中已知之方法製備，例如藉由將非晶形固體形式與晶體固體形式以所需比率混合。在有些情況下，化合物與酸或鹼混合形成非晶形複合物；半晶體固體可藉由使化合物組分用量超過化合物與酸或鹼在非晶形複合物中之化學計量來製備，藉此產生一定量之非晶形複合物(根據其化學計量)及過量的結晶形態化合物。用於製備複合物之過量化合物之量可加以調節以在所得固體形式之混合物中提供所需比率之非晶形複合物與晶體化合物。舉例而言，在酸或鹼與化合物之非晶形複合物具有1:1化學計量之情況下，利用2:1莫耳比之化合物與酸或鹼製備該複合物，將得到50%非晶形複合物與50%晶體化合物之固體形式。此種固體形式之混合物可例

如藉由提供具有改良之生物醫藥特性的非晶形組分以及晶體組分而有利地用作藥品。非晶形組分更容易為生物所利用，而晶體組分具有延遲之生物利用。此種混合物可提供快速暴露與延長暴露於活性化合物。

如本文中所使用，術語「複合物」係指醫藥活性化合物與另一種分子物質組合，形成或產生一種新的呈固體形式之化學物質。在有些情況下，複合物可為鹽，亦即其中該另一種分子物質向化合物之酸/鹼基團提供酸/鹼相對離子，從而產生酸:鹼相互作用，形成典型鹽。儘管此等鹽形式通常為實質上晶體，但其亦可為部分晶體、實質上非晶形、或非晶形形態。在有些情況下，該另一種分子物質與醫藥活性化合物組合形成非鹽共晶體，亦即化合物與分子物質不經由典型的酸:鹼相互作用方式相互作用，而是仍形成實質上晶體結構。共晶體亦可由化合物之鹽與另一種分子物質形成。在有些情況下，該複合物為實質上非晶形複合物，其可含有類似鹽之酸:鹼相互作用，但不形成典型鹽晶體，而是形成實質上非晶形固體，亦即X射線粉末繞射圖案未展現尖鋒(例如展現無定形暈環)的固體。

如本文中所使用，術語「化學計量」係指兩種或兩種以上反應物組合形成複合物之莫耳比，例如酸或鹼與化合物形成非晶形複合物之莫耳比。舉例而言，產生非晶形固體形式的酸或鹼與化合物之1:1混合物(亦即，每莫耳化合物1莫耳酸或鹼)具有1:1化學計量。

如本文中所使用，術語「組合物」係指一種適於投與預

定個體以達成治療目的之醫藥製劑，其含有至少一種醫藥活性化合物，包括其任何固體形式。組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之組分(諸如適合載劑或賦形劑)以提供改良之化合物調配物。

如本文中所使用，術語「個體」係指用如本文中所述之化合物治療的活生物體，包括(但不限於)任何哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)或寵物(諸如犬及貓)。

如本文中所使用，術語「生物醫藥特性」係指本發明化合物或複合物之藥物動力學作用，包括化合物在投與個體後的溶解、吸收及分佈。因此，本發明化合物之某些固體形式(諸如本發明化合物之非晶形複合物)意欲改良活性化合物之溶解及吸收，此通常反映在改良之 C_{max} (亦即，投藥後達成的血漿中最大濃度)及改良之AUC(亦即，投藥後相對於時間的藥物血漿濃度曲線下面積)上。

術語「醫藥學上可接受」表示指定物質之性質不會使合理謹慎的執醫者考慮到所治療之疾病或病狀及各別投藥途徑而避免向患者投與該物質。舉例而言，例如對於可注射劑，通常需要此類物質為基本上無菌的。

本發明之某些化合物可呈非溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。「水合物」係指由水分子與溶質分子或離子組合形成之複合物。「溶劑合物」係指由溶劑分子與溶質分子或離子組合形成之複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑合物意欲包括水合

物。溶劑之一些實例包括(但不限於)甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷及水。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且涵蓋於本發明範疇內。本發明之某些化合物可呈多種晶體或非晶形形態存在。一般而言，所有物理形式均為本發明所涵蓋的等效使用形式且意欲在本發明範疇內。

在本發明上下文中，術語「治療有效」或「有效量」表示物質或物質之量可有效預防、緩解或改善疾病或醫學病狀之一或多種症狀及/或延長所治療個體之存活期。

在本發明上下文中，術語「協同有效」或「協同效應」表示兩種或兩種以上治療有效化合物在組合使用時，使改善之治療效果大於根據各種化合物單獨使用之效果所預期的相加效果。

「檢定」意謂創造實驗條件及收集與實驗條件之特定結果有關的資料。舉例而言，酶可根據其作用於可偵測受質的能力檢定。化合物可根據其結合於特定標靶分子或分子的能力檢定。

如本文中所使用，術語「調節」係指改變生物活性，特別是與諸如蛋白激酶之特定生物分子相關之生物活性的作用。舉例而言，特定生物分子之抑制劑可藉由降低該生物分子(諸如酶)之活性來調節該生物分子(例如酶)之活性。此活性通常根據作為例如酶之抑制劑的化合物之抑制濃度(IC_{50})來表示。

在使用、測試或篩檢作為或可能作為調節劑之化合物的

情形下，術語「接觸」意謂促使該(等)化合物充分接近特定分子、複合物、細胞、組織、生物體或其他特定物質，以便化合物與其他特定物質之間可發生潛在結合相互作用及/或化學反應。

「疼痛」或「疼痛病狀」可為急性及/或慢性疼痛，包括(不限於)蛛網膜炎；關節炎(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、痛風)；背痛(例如坐骨神經痛、椎間盤破裂、脊椎滑脫、神經根病變)；灼痛；癌痛；痛經；頭痛(例如偏頭痛、從集性頭痛、緊張性頭痛)；頭及面部疼痛(例如頭顱神經痛、三叉神經痛)；痛覺過敏；病態痛覺；發炎疼痛(例如與大腸急躁症、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏症、膀胱炎相關之疼痛、由細菌、真菌或病毒感染所致之疼痛)；癥痕瘤或癥痕組織形成；產痛或分娩痛；肌肉疼痛(例如多發性肌炎、皮肌炎、包涵體肌炎、重複壓力損傷(例如書寫痙攣、腕隧道症候群、腱炎、腱鞘炎)所致之肌肉疼痛)；肌筋膜疼痛症候群(例如肌肉纖維疼痛)；神經痛(例如糖尿病性神經病變、灼性神經痛、包縛性神經病變、臂叢神經根性撕脫傷、枕神經痛、痛風、反射性交感神經營養不良症候群、幻肢痛或截肢後疼痛、帶狀疱疹後遺神經痛、中樞性疼痛症候群，或由外傷(例如神經損傷)、疾病(例如糖尿病、多發性硬化、格林-巴利症候群(Guillan-Barre Syndrome)、重症肌無力、神經退化性疾病(諸如帕金森氏病、阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化，或癌症治療)所致之神經疼痛；與皮

膚病(例如帶狀疱疹、單純性疱疹、皮膚腫瘤、囊腫、神經纖維瘤)相關之疼痛；運動性損傷(例如切口、扭傷、拉傷、擦傷、脫臼、骨折、脊索、頭)；脊柱狹窄症；手術疼痛；觸覺性異常疼痛；顫下頷病症；血管病或損傷(例如脈管炎、冠狀動脈病、再灌注損傷(例如局部缺血、中風或心肌梗塞後))；其他特定器官或組織疼痛(例如眼痛、角膜痛、骨痛、心臟痛、內臟痛(例如腎、膽囊、胃腸)、關節痛、牙痛、骨盆敏感、骨盆疼痛、腎絞痛、尿失禁)；其他疾病相關疼痛(例如鎌狀細胞性貧血、AIDS、帶狀疱疹、牛皮癬、子宮內膜異位、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、矽肺病、肺肉狀瘤病、食道炎、燒心、胃食道逆流病、胃及十二指腸潰瘍、功能性消化不良、骨吸收疾病、骨質疏鬆症、腦型瘡、細菌性腦膜炎)；或移植物抗宿主排斥反應或同種異體移植排斥反應所致之疼痛。

激酶標靶及適應症

蛋白激酶在多種生物學路徑之生物化學信號傳播中起關鍵作用。已有描述之激酶超過500種，且有特定激酶與多種疾病或病狀(亦即適應症)，包括例如(不限於)癌症、心血管疾病、發炎疾病、神經疾病及其他疾病相關。因此，激酶代表小分子治療介入之重要控制點。本發明所涵蓋之特定標靶蛋白激酶(亦即Fms激酶及Kit激酶)已描述於此項技術中，包括(不限於)如美國專利申請案第11/473,347號(亦參見PCT公開案WO 2007002433)中所述(該案中關於此等激酶標靶的揭示內容以引用的方式併入本文中)以及以

下：

Fms：標靶激酶Fms(亦即貓科麥克唐納肉瘤(feline McDonough sarcoma))為最初自貓科肉瘤病毒之蘇珊麥克唐納病毒株(Susan McDonough strain)分離之基因家族成員。Fms為由染色體5q33.2-q33.3編碼之108.0 kDa跨膜酪胺酸激酶(符號：CSF1R)。跨膜受體Fms之結構包含兩個Ig樣域、IgC2樣域、兩個額外Ig樣域、TM域及TK域。

Fms為巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)之受體，且為單核細胞性-巨噬細胞系之生長及分化之關鍵。M-CSF結合於Fms之胞外域後，受體進行二聚且使細胞質酪胺酸殘基進行反向自體磷酸化。

M-CSF首先由Robinson及同事(Blood. 1969, 33:396-9)描述，其為控制巨噬細胞之產生、分化及功能的細胞因子。M-CSF刺激祖細胞分化為成熟單核細胞且延長單核細胞之存活期。此外，M-CSF增強單核細胞及巨噬細胞中其他因子的細胞毒性、超氧化物產生、吞噬作用、趨化性及次級細胞因子產生。此等其他因子之實例包括球細胞群落刺激因子(G-CSF)、白介素-6(IL-6)及白介素-8(IL-8)。M-CSF刺激造血作用，促進破骨細胞祖細胞之分化及增殖，且對脂質代謝具有深刻的影響。此外，M-CSF在妊娠中具有重要作用。在生理學上，大量M-CSF在胎盤中產生，且咸信M-CSF在滋養母細胞分化中起主要作用(Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109-22)。早期妊娠之高血清M-CSF含量可參與負責維持妊娠之免疫機制(Flanagan及Lader, Curr

Opin Hematol. 1998, 5:181-5)。

Fms之異常表現及/或活化與急性骨髓性白血病AML相關(Ridge等人, Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377-1380)。

咸信密碼子301處之突變會引起不依賴於配位體之贅生轉化及受體之組成性酪胺酸激酶活性。密碼子969處之酪胺酸殘基顯示與負調節活性相關, 其可因胺基酸取代而瓦解。因此, Fms突變在慢性骨髓單核細胞性白血病(20%)及在M4型AML(23%)中最盛行, 兩者之特徵均為單核細胞的分化。

與AML相關之病狀為慢性骨髓性白血病(CML)。在CML之骨髓母細胞急症(BC)期間, 超過80%之患者中出現非隨機性額外染色體異常。然而, 已有報告指出此等細胞遺傳學變化比CML-BC之臨床徵象早發生數月至數年, 表示可能還有其他生物學事件參與CML急性轉化之多步過程。已顯示生長因子之自體分泌生產發生於若干血液學惡性疾病中, 尤其是AML中。Specchia等人[Br J Haematol. 1992年3月; 80 (3):310-6]已證明, IL-1 β 基因表現在骨髓母細胞急症中幾乎所有的CML病例中, 且大部分病例顯示M-CSF基因之組成性表現。許多在Specchia等人研究中之相同患者顯示同時共同表現Fms。白血病細胞暴露於佛波醇豆蔻酸乙酸酯(phorbol myristate acetate; PMA)之後, 所研究之患者中有五分之三顯示釋放M-CSF蛋白; 然而在此等患者中未偵測到明顯的白介素-3(IL-3)、粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)或粒細胞群落刺激因子(G-CSF)。此顯

示AML及CML中存在不同的生長因子分泌模式，且可能有不同的分子事件參與控制白血病增生。

觀測到發炎期間組織中主要巨噬細胞生長因子M-CSF之產生增加 (Le Meur 等人，J. Leukocyte Biology. 2002; 72:530-537)，說明Fms在某些疾病之角色。舉例而言，COPD之特徵為不完全可逆之呼吸氣流限制。呼吸氣流限制一般為進行性且與肺對有害顆粒或氣體的異常發炎反應相關。在氣管、柔膜組織及肺血管結構中觀測到COPD之慢性發炎。發炎細胞群體係由嗜中性白血球、巨噬細胞及T淋巴細胞以及一些患者中嗜伊紅血球組成。假定巨噬細胞在COPD發炎中起配合作用，其係藉由釋放諸如TNF- α 、IL-8及LTB₄之能夠損壞肺結構及/或維持嗜中性白血球發炎的介體來發揮作用。

此外，M-CSF/fms信號傳導為形成破骨細胞及破骨細胞前驅細胞存活的關鍵。舉例而言，絕經期之雌激素減少引起M-CSF增加，因此增加破骨細胞數目及骨吸收，從而導致骨折及骨質疏鬆症之風險增加。因此，阻斷此信號為抑制骨吸收之標靶 (Teitelbaum, Science. 2000; 289:1504; Rohan, Science. 2000; 289:1508)。

動脈粥樣硬化為一種血管壁之發炎疾病，其與顯著的罹病率及死亡率相關。Fms抑制對治療及預防動脈粥樣硬化之作用視若干觀測而定 (Libby, Nature. 2002; 420:868-874)。首先，存在於動脈內膜中之單核細胞可增強清道夫受體之表現且使所修飾之脂蛋白內在化。所得負載脂質之

巨噬細胞發展成作為動脈粥樣硬化病變之特徵的泡沫細胞。動脈粥樣瘤中之巨噬細胞分泌與病變進展相關之細胞因子及生長因子。另外，巨噬細胞在內膜中複製。經由Fms，M-CSF激活單核細胞轉變為負載脂質之巨噬細胞且增強清道夫受體A之表現。實際上，動脈粥樣硬化斑過度表現作為動脈粥樣硬化進展之關鍵的M-CSF。已發現，缺乏M-CSF之小鼠經歷的動脈粥樣硬化不如具有正常M-CSF之小鼠嚴重(Rajavashisth等人，J. Clin. Invest. 1998; 101:2702-2710；Qiao等人，Am. J. Path. 1997; 150:1687-1699)。因此，Fms抑制劑中斷M-CSF信號傳導，從而危及單核細胞進展為巨噬細胞泡沫細胞，危及巨噬細胞存活及複製、及參與病變進展之細胞因子信號傳導。

M-CSF及Fms在肺氣腫中之作用似乎包括經由控制基質金屬蛋白酶調節彈性蛋白酶代謝。M-CSF具有活體內調節肺泡巨噬細胞(AM)之積累及功能的作用(Shibata等人，Blood 2001, 98：第2845-2852頁)。骨質石化(Op/Op)小鼠不含可偵測之M-CSF且顯示巨噬細胞數目之不同組織特異性減少。因此，假設在Op/Op小鼠中由於缺乏M-CSF，所以AM數目減少且AM功能改變。Shibata等人發現，與在年齡匹配之同窩對照小鼠中的研究結果相比，20日齡Op/Op小鼠之肺切片中所鑑別的肺巨噬細胞數目減少，但4月齡以上之Op/Op小鼠則不然。與對照小鼠相比，幼年Op/Op小鼠中由支氣管肺泡灌洗(BAL)所恢復之AM數目亦減少，但成年Op/Op小鼠則不然。重要的是，Op/Op小鼠之AM自發釋

放之基質金屬蛋白酶(MMP)的量高於對照小鼠之AM。與MMP之釋放增加一致的是，Op/Op小鼠具有異常的彈性蛋白沈積且自發地出現肺氣腫，不過無分子或細胞證據證明肺部發炎。因此，M-CSF調節巨噬細胞中之金屬彈性蛋白酶活性可控制彈性蛋白纖維在肺或血管中之降解。

由於腫瘤細胞產生破骨細胞生成因子(包括M-CSF)，因此轉移性癌細胞可導致骨破壞，隨之而來骨折、疼痛、畸形及高鈣血症(Clohisey等人，Clin. Orthop. 2000, 373: 104-14)。M-CSF結合於Fms產物可刺激破骨細胞形成及溶骨活性(Kodama等人，J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72；Feng等人，Endocrinology 2002, 143: 4868-74)。因此，在Fms層面上抑制破骨細胞活性可為改善骨轉移提供強有力的標靶。Fms亦為改善轉移性乳癌之標靶(Lawicki等人，Clin Chim Acta. 2006年9月，371(1-2):112-6；Wyckoff等人，Cancer Res. 2007年3月1日 67(6):2649-56)。

腎炎為腎臟發炎。其可能由於細菌感染腎臟或腎臟暴露於毒素所致。然而，腎炎更通常由異常免疫反應形成，異常免疫反應可發生於例如抗體攻擊腎臟本身或抗原附著於腎細胞時，或體內其他處所形成之抗原抗體複合物附著於腎細胞時。一些類型之腎炎涉及白血球滲入腎組織及抗體沈積。在其他類型之腎炎中，發炎可由無白血球或抗體存在下之組織腫脹或結疤組成。此外，腎炎可發生在腎中任何地方。關於腎小球，腎小球之進行性損傷會導致尿產生量減少及代謝廢物積累於血液中。腎小球損傷嚴重時，發

炎細胞及受損腎小球細胞積累，擠壓腎小球內之毛細血管且干擾過濾。可能出現結疤，導致腎功能減弱及尿產生量減少。在有些情況下，微血栓可能形成於小血管中，進一步降低腎功能。不太常見地，腎炎涉及腎小管間質組織；此發炎稱作腎小管間質腎炎。當發炎損傷腎小管及腎小管間質組織時，腎臟可能變得無法濃縮尿、自體內排除(分泌)代謝廢物，或平衡鈉及其他電解質(諸如鉀)之分泌。當腎小管及腎小管間質組織受損時，通常出現腎臟衰竭。因此，抑制Fms由於調節包含疾病病因學之發炎反應而可為腎炎之治療介入提供標靶。

狼瘡性腎炎(亦即全身性紅斑狼瘡(SLE)中之腎損害)為一種預後不良之常見疾病現象。實驗資料證明狼瘡性腎炎存在至少三種潛在重疊之免疫致病機制。首先，主要由DNA及抗DNA組成之循環免疫複合物沈積於腎臟中。由此引起之補體活化及嗜中性白血球之趨化性可導致局部發炎過程。第二，抗原與抗體複合物之原位形成可能類似地引起補體活化及白血球介導之損傷。第三，針對特異性細胞標靶之抗體可能導致腎損傷。在患有抗磷脂抗體症候群之SLE患者中觀測到另一種機制。伴隨針對帶負電之磷脂-蛋白質複合物的抗體(例如生物學假陽性VDRL、抗心磷脂抗體及狼瘡抗凝劑)發生的凝固性過高引起腎小球血栓形成。正常診斷發現，系膜性狼瘡性腎炎伴有輕度蛋白尿，但通常不存在高血壓或異常尿沈積。病灶及擴散增生性狼瘡性腎小球性腎炎通常與腎存活之最壞預後相關且可伴有

腎病症候群、顯著高血壓及異常尿沈積。膜性狼瘡性腎炎通常呈現中度至高度蛋白尿，但一般尿沈積正常，無高血壓。系膜性狼瘡性腎病變通常與優良預後相關，而增生性狼瘡性腎病變(特別是擴散變化形式)之特徵通常為高血壓、紅血球管型及腎功能明顯惡化。無高血壓、活躍尿沈積或血補體顯著減少之腎病症候群表明狼瘡性腎病之膜性變化形式。膜性腎病變通常與良好預後及腎功能之相對維持相關。然而，在持久性腎病範圍蛋白尿存在下，膜性狼瘡性腎病變實際上會引起腎功能喪失及末期腎病(ESRD)。因此，抑制Fms由於調節包含疾病病因學之發炎反應而可為狼瘡之治療介入提供標靶。

巨噬細胞積累為多種形式之腎小球性腎炎中的突出特徵。在人類及實驗腎小球性腎炎中，腎臟內巨噬細胞之局部增生已有描述，且可能具有增強發炎反應之重要作用。Isbel等人(Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1638-1647)檢查出局部巨噬細胞增生與腎表現M-CSF之間的關係。發現在人類腎小球性腎炎中腎小球及腎小管間質M-CSF表現上調，此在增生性形式之疾病中最為顯著。因為此與局部巨噬細胞增生相關，所以其表明，腎M-CSF產生增強在調節人類腎小球性腎炎之局部巨噬細胞增生中起重要作用。在腎發炎模型(UUO-單側輸尿管阻塞)中，抗Fms抗體治療可減少巨噬細胞積累(Le Meur等人，J Leukocyte Biology, 2002, 72: 530-537)。因此，抑制Fms可為腎小球性腎炎之治療介入提供標靶。

抗胰島素症及肥胖症為II型糖尿病之標誌，且抗胰島素症與腹部內臟脂肪積累之間存在強烈相關性(Bjorntrop, Diabetes Metab. Res. Rev., 1999, 15: 427-441)。當前證據指出，積累於脂肪組織中的巨噬細胞釋放出TNF- α 及其他引起脂肪細胞變化(過度生長、脂肪分解、胰島素敏感性降低)且亦促進周圍組織中之胰島素抗性的因子。因此，2型糖尿病中之巨噬細胞積累對於疾病進展而言為重要的。因此，抑制Fms可潛在地防止抗胰島素症及高血糖症之發展。

類似地，觀測到主要巨噬細胞生長因子M-CSF在發炎期間在組織中之產生增加，表明Fms在諸如發炎疾病之疾病中的作用。更特定而言，因為發現在該疾病狀態中M-CSF之含量高，所以調節Fms活性可改善與M-CSF含量增加相關之疾病。

Fms抑制劑可適用於治療發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮炎、強直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化、幼年型特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏病、蘭格罕細胞組織細胞增多病(LCH)、斯蒂爾氏病、發炎性大腸症候群、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、移植排斥反應、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、川崎病、噬血細胞症候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症及動脈粥樣硬化；代謝失調，包括(但不限於)I型糖尿病、II型糖尿病、

抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解；骨結構、礦質化、及骨形成及再吸收之病症，包括(但不限於)骨質疏鬆症、骨營養不良、骨折風險增加、帕格特氏病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如骨髓炎)及假體周圍或磨損碎片介導之骨質溶解；腎及泌尿生殖疾病，包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症(例如糖尿病性腎病變)及腎臟肥大；中樞神經系統病症，包括(但不限於)多發性硬化、肌萎縮性側索硬化(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病；發炎及慢性疼痛，包括(但不限於)骨痛；惡性疾病，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、腱鞘巨細胞瘤(TGCT)、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管生成、黑色素瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腫瘤轉移至其他組織、及其他慢性骨髓增生性疾病，諸如骨髓纖維化；脈管炎，包括(但不限於)膠原血管病、結節性多動脈炎、白塞病、肉狀瘤病、家族性地中海熱、丘格氏-施特勞斯氏脈管炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病；遺傳病

症，包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤；感染性疾病適應症，包括(但不限於)與人類免疫缺乏性病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人粒細胞無形體病相關之感染；溶酶體儲積症，包括(但不限於)高雪氏病、法波氏病、尼曼匹克症；胃腸適應症，包括(但不限於)肝硬化；肺適應症，包括(但不限於)肺纖維化、急性肺損傷(例如呼吸機誘發、菸或毒素誘發之急性肺損傷)；及手術適應症，包括(但不限於)(心肺)旁路手術、血管手術及血管移植。

Kit：標靶激酶Kit(亦即貓科哈代-朱克曼4肉瘤病毒癌基因(feline Hardy-Zuckerman 4 sarcoma viral oncogene))為由染色體4q12編碼之109.9 kDa跨膜酪胺酸激酶(符號：KIT)。受體蛋白酪胺酸激酶(RPTK)調節可控制細胞生長及增生之關鍵信號轉導級聯。幹細胞因子(SCF)受體Kit為III型跨膜RPTK，其包括五個細胞外免疫球蛋白(IG)域、單跨膜域、及由激酶插入區段分隔之分裂細胞質激酶域。Kit在黑素細胞、肥大細胞、生殖細胞及造血細胞之發育中起重要作用。

幹細胞因子(SCF)為由S1基因座所編碼之蛋白質，且根據鑑別其所利用之生物學特性，其亦稱作kit配位體(KL)及肥大細胞生長因子(MGF)(Tsujiura, Pathol Int 1996, 46:933-938; Loveland等人, J. Endocrinol 1997, 153:337-344; Vliagoftis等人, Clin Immunol 1997, 100:435-440; Broudy, Blood 1997, 90:1345-1364; Pignon, Dermatol Cell

Ther 1997, 39:114-116 ; 及 Lyman 等人 , Blood 1998, 91:1101-1134中評論)。本文中縮寫SCF係指Kit配位體。

SCF以跨膜蛋白形式合成，視編碼外顯子6之mRNA之替代性剪接而定，其分子量為220或248道爾頓(Dalton)。較大蛋白質可經蛋白質水解分裂成非共價二聚之可溶性糖基化蛋白質。SCF之可溶性形式與膜結合形式均可結合且活化Kit。舉例而言，在皮膚中，SCF主要由纖維母細胞、角質化細胞及內皮細胞表現，從而調節表現Kit之黑素細胞及肥大細胞的活性。在骨中，骨髓基質細胞表現SCF且調節表現Kit之幹細胞的造血作用。在胃腸道中，小腸上皮細胞表現SCF且影響Cajal之間質細胞及上皮內淋巴細胞。在睪丸中，塞爾托利細胞(sertoli cells)及粒層細胞表現SCF，從而藉由與生殖細胞上之Kit相互作用來調節精子生成。

根據OMIM，自Kit之信號傳導對於原始生殖細胞活體內與活體外生長為必需的。已在其他細胞類型中鑑別KIT信號傳導路徑之多種下游效應物，但此等分子控制原始生殖細胞存活及增生的方式尚不知曉。缺乏輕易地操縱此等細胞中基因表現之有效方法已阻礙對在原始生殖細胞中起作用之KIT效應物的測定。De Miguel等人(2002)已克服此問題，其係藉由測試逆轉錄病毒介導之基因轉殖操縱哺乳動物生殖細胞中之基因表現的能效來實施。發現原始生殖細胞可成功地用多種類型的逆轉錄病毒感染。其使用此方法證明AKT1在調節原始生殖細胞生長中之重要作用(OMIM

MIM編號：164920: 04/17/2006)。

Kit之異常表現及/或活化與多種病理狀態相關。舉例而言，Kit參與贅生病理之證據包括其與白血病及肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、以及胃腸道及中樞神經系統之一些癌症有關。此外，已表明Kit在神經外胚層起源之雌性生殖道肉瘤之癌發生及與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成中起作用。發現肥大細胞參與改變腫瘤微環境及增強腫瘤生長(Yang等人，J Clin Invest. 2003, 112:1851-1861；Viskochil, J Clin Invest. 2003, 112:1791-1793)。Kit抑制劑亦可用於靶向黑色素瘤(Smalley等人，Histol Histopathol. 2009年5月，24(5):643-50)、胃腸基質腫瘤(Demetri, GD, Semin Oncol. 2001年10月，28(5增刊17):19-26)、神經纖維瘤(Yang等人，Cell, 2008年10月31日，135(3):437-48)及多發性硬化(Secor等人，J Exp Med. 2000年3月6日，191(5):813-22)。

Kit抑制劑可適用於治療惡性疾病，包括(但不限於)肥大細胞瘤、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌(NSCLC)、睪丸癌、胰臟癌、乳癌、梅克爾細胞癌、雌性生殖道癌、神經外胚層起源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、腫瘤血管生成、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關之許旺氏細胞瘤形成)、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞增多症、黑色素瘤、及犬肥大細胞腫瘤；心血管疾病，包括(但不限於)動

脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭、肺動脈高壓及肺纖維化；發炎及自體免疫適應症，包括(但不限於)過敏症、過敏反應、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化、發炎性大腸症候群、移植排斥反應、嗜伊紅血球增多症、蕁麻疹及皮炎；胃腸適應症，包括(但不限於)胃食道逆流病(GERD)、食道炎及胃腸道潰瘍；眼科適應症，包括(但不限於)葡萄膜炎及視網膜炎；及神經適應症，包括(但不限於)偏頭痛。

Flt3：標靶激酶Flt3(亦即Fms樣酪胺酸激酶3)為由染色體13q12編碼之112.8 kDa跨膜酪胺酸激酶(符號：FLT3)。根據OMIM，Rosnet等人(Genomics 1991, 9: 380-385)分離出上述第3類受體之新成員。其證明酪胺酸激酶家族之此基因(稱FLT3)與該群組之其他成員具有高度序列相似性。淋巴造血幹細胞用作實質上所有血細胞之儲庫，但在人類或鼠類骨髓細胞中僅佔約0.01%。分離及擴增此群體之能力可在癌症及遺傳性疾病之骨髓移植中具有臨床應用。Small等人(Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91: 459-463)已自CD34+造血幹細胞富集庫選殖幹細胞酪胺酸激酶1(鼠類Flk2/Flt3之人類同源物)之cDNA。此cDNA編碼具有993個胺基酸且與鼠類同源物具有85%一致性及92%相似性之蛋白質。STK1與FLT3一致，為包括KIT、FMS及血小板衍生長因子受體之III型受體酪胺酸激酶家族的成員。人類血液及骨髓中之STK1表現限於CD34+細胞(由幹細胞/祖細胞極大富集之群體)。針對STK1序列之反義寡核苷酸抑制造

血群落形成，在長期骨髓培養中最為強烈。資料表明，STK1可充當造血幹細胞及/或祖細胞上之生長因子受體(OMIM MIM編號：136351: 03/03/2005)。

Levis等人描述，已在20%至30%的急性骨髓性白血病(AML)患者中發現受體酪胺酸激酶FLT3之內部串聯重複(ITD)突變。此等突變組成性地活化受體且似乎與不良預後相關。在其研究中，劑量反應細胞毒性檢定係用AG1295(一種對AML患者之初級母細胞上之FLT3具有活性之酪胺酸激酶抑制劑)進行，且發現AG1295尤其對含有FLT3/ITD突變之AML母細胞具有細胞毒性。其提出，此等突變促進白血病過程且FLT3受體代表AML之治療標靶(Levis等人，Blood 2001, 98:885-887)。Flt3抑制劑可適用於治療急性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、急性淋巴母細胞性白血病。

激酶活性檢定

針對激酶活性之多種不同檢定可用於檢定活性調節劑及/或測定調節劑對特定激酶或一組激酶之特異性。除下文實例中所提及之檢定外，一般技術者可輕易地鑑別可使用之其他檢定且可修改檢定以用於特定應用。舉例而言，許多關於激酶之論文描述可使用之檢定。

其他替代檢定可採用結合測定。舉例而言，此類檢定可以螢光共振能量傳遞(FRET)格式，或使用AlphaScreen(擴增發光近接均質檢定)格式，藉由改變連接於抗生蛋白鏈菌素或磷光體特異性抗體之供體及受體試劑來設計。

有機合成技術

此項技術中存在多種有助於建構潛在調節劑之有機合成技術。此等有機合成方法中有多種已詳述於熟習此項技術者所使用之標準參考文獻來源中。此類參考文獻之一實例為1994年3月，**Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure**, New York, McGraw Hill。因此，熟習有機化學合成技術者可輕易利用適用於合成具有激酶功能之潛在調節劑的技術。

替代化合物形式或衍生物

本文中所涵蓋之化合物係參考通式與特定化合物加以描述。此外，本發明之化合物可呈多種不同形式或衍生物存在，此等形式或衍生物皆在本發明範疇內。替代形式或衍生物包括例如(a)前藥，及活性代謝物；(b)互變異構體、異構體(包括立體異構體及區位異構體)、及外消旋混合物；(c)醫藥學上可接受之鹽；及(d)固體形式，包括不同晶體形態、多晶型或非晶形固體，包括其水合物及溶劑合物，及其他形式。

(a)前藥及代謝物

除本文中所述之本發明式及化合物外，本發明亦包括前藥(通常為醫藥學上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝物)及其醫藥學上可接受之鹽。

前藥為在生理條件下代謝時或藉由溶劑分解轉化時，產生所要活性化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。前藥包括(不限於)活性化合物之酯、醯胺、胺基甲酸酯、碳

酸酯、鹽脲、溶劑合物或水合物。通常，前藥無活性，或活性比活性化合物小，但可提供一或多種有利的處理、投藥及/或代謝特性。舉例而言，一些前藥為活性化合物之酯；在代謝期間，酯基分裂得到活性藥物。酯包括例如羧酸基團之酯，或硫醇、醇或苯酚基團之S-鹽基或O-鹽基衍生物。在本發明上下文中，一常見實例為羧酸之烷基酯。前藥亦可包括化合物之-NH基團經鹽基化的變體，諸如如本文中所述之化合物之吡咯并[2,3-d]嘓啶環之7位或1H-吡咯并[2,3-b]嘓啶環之1位，其中鹽基分裂得到無-NH基團之活性藥物。一些前藥經酶活化，得到活性化合物，或化合物可經進一步化學反應，得到活性化合物。前藥可由前藥形式一步產生活性形式，或可具有一或多個中間物形式，該等中間物形式本身可具有活性或可無活性。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*，第31-32章 (Wermuth編，Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述，前藥在概念上可分成兩個不完全類別：生物前驅體前藥及載體前藥。一般而言，生物前驅體前藥為無活性或活性比相應活性藥物化合物低之化合物，其含有一或多個保護基且藉由代謝或溶劑分解而轉化為活性形式。活性藥物形式與所釋放之任何代謝產物均應具有可接受之低毒性。通常，活性藥物化合物之形成包括如下類型之一的代謝過程或反應：

氧化反應：氧化反應例如為(不限於)以下反應：諸如醇、羰基及酸官能基之氧化、脂族碳之羥基化、脂環族碳

原子之羥基化、芳族碳原子之氧化、碳碳雙鍵之氧化、含氮官能基之氧化、矽、磷、砷及硫之氧化、氧化N-脫烷基化、氧化O-及S-脫烷基化、氧化脫胺以及其他氧化反應。

還原反應：還原反應例如為(不限於)以下反應：諸如羰基官能基之還原、醇官能基及碳碳雙鍵之還原、含氮官能基之還原及其他還原反應。

氧化態不變之反應：氧化態不變之反應例如為(不限於)以下反應：諸如酯及醚之水解、碳氮單鍵之水解分裂、非芳族雜環之水解分裂、複鍵之水合及脫水、由脫水反應產生之新的原子鍵聯、水解脫鹵、鹵化氫分子移除、及其他此等反應。

載體前藥為含有例如改善吸收及/或侷限傳遞至作用位點之輸送部分的藥物化合物。對於此類載體前藥而言，理想地，藥物部分與輸送部分之間的鍵為共價鍵，前藥無活性或活性比藥物化合物小，前藥及任何釋放之輸送部分呈可接受之非毒性。對於輸送部分意欲增強吸收之前藥而言，輸送部分之釋放通常為迅速的。在其他情況下，需要使用提供緩慢釋放之部分，例如某些聚合物或如環糊精之其他部分。(參見例如 Cheng 等人，美國專利公開案第 20040077595 號，申請案第 10/656,838 號，其以引用的方式併入本文中)。對於口服藥物而言，此等載體前藥通常為有利的。在有些情況下，輸送部分提供藥物之靶向傳遞，例如藥物可與抗體或抗體片段結合。載體前藥可例如用於改良一或多種以下特性：增強親脂性、延長藥理學作用之

持續時間、增加位點特異性、減少毒性及有害反應、及/或改善藥物調配(例如穩定性、水溶性、抑制不良感官或生理化學特性)。舉例而言，親脂性可藉由使羥基與親脂性羧酸進行酯化反應或使羧酸基團與醇(例如脂族醇)進行酯化反應來增強。Wermuth，同上文。

代謝物(例如活性代謝物)與如上所述之前藥(例如生物前驅體前藥)部分重疊。因此，此等代謝物為藥理學活性化合物或為進一步代謝產生藥理學活性化合物(其為個體體內代謝過程所產生的衍生物)之化合物。其中，活性代謝物為此等藥理學活性衍生物化合物。對於前藥而言，前藥化合物通常無活性或活性比代謝產物低。對於活性代謝物而言，母體化合物可為活性化合物或可為無活性前藥。舉例而言，在一些化合物中，一或多個烷氧基可代謝為羥基，同時保持藥理學活性，及/或羧基可酯化，例如葡萄糖醛酸反應。在有些情況下，可存在一種以上代謝物，其中中間代謝物進一步代謝得到活性代謝物。舉例而言，在有些情況下，代謝葡萄糖醛酸反應所產生之衍生物化合物可無活性或活性低，且可進一步代謝得到活性代謝物。

化合物之代謝物可使用此項技術中已知之常規技術鑑別，且其活性可使用諸如本文中所述之測試測定。參見例如 Bertolini 等人，1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016；Shan 等人，1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757；Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230；Wermuth，同上文。

(b)互變異構體、立體異構體及區位異構體

應瞭解，一些化合物可展現互變異構現象。在此等情況下，本文中所提供之化學式僅明確描述可能互變異構形式之一種。因此應瞭解，本文中所提供之化學式意欲代表所述化合物之任何互變異構形式且不僅僅限於化學式圖所描繪之特定互變異構形式。

同樣，本發明之一些化合物可呈立體異構體形式存在，亦即共價鍵結之原子的原子連接方式相同，但原子之空間取向不同。舉例而言，化合物可為光學立體異構體，其含有一或多個對掌性中心，因此可呈兩種或兩種以上立體異構形式(例如對映異構體或非對映異構體)存在。因此，此等化合物可呈單一立體異構體(亦即基本上不含其他立體異構體)、外消旋體、及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物形式存在。如另一實例，立體異構體包括幾何異構體，諸如雙鍵之相鄰碳原子上的取代基採取順式或反式取向。所有此等單一立體異構體、外消旋體及其混合物意欲在本發明範疇內。除非有相反說明，否則所有此等立體異構形式包括於本文中所提供之化學式中。

在一些實施例中，本發明之對掌性化合物呈含有至少80%單一異構體(60%對映異構體過量(「e.e.」)或非對映異構體過量(「d.e.」))、或至少85%(70% e.e. 或 d.e.)、90%(80% e.e. 或 d.e.)、95%(90% e.e. 或 d.e.)、97.5%(95% e.e. 或 d.e.)或99%(98% e.e. 或 d.e.)單一異構體的形式。如熟習此項技術者通常所瞭解，具有一個對掌性中心之光學純化合物為基本上由兩種可能對映異構體之一組成的化合物

(亦即呈對映異構純)，且具有一個以上對掌性中心之光學純化合物為呈非對映異構純與對映異構純之化合物。在一些實施例中，化合物呈光學純形式存在，此光學純形式藉由此項技術中已知之方法製備及/或分離，例如再結晶技術、對掌性合成技術(包括利用光學純起始物質合成)及使用對掌性管柱之層析分離。

(c)醫藥學上可接受之鹽

除非有相反說明，否則本文中化合物之說明包括此化合物之醫藥學上可接受之鹽。因此，本文中所述之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式，或可調配為醫藥學上可接受之鹽。所涵蓋之醫藥學上可接受之鹽形式包括(不限於)單鹽、雙鹽、參鹽、肆鹽等形式。醫藥學上可接受之鹽在其所投與之量及濃度下呈非毒性。此等鹽之製備可因改變化合物之物理特性但不妨礙其發揮生理作用而有利於藥理學使用。物理特性之有用改變包括降低熔點以利於經黏膜投藥，及增強溶解性以利於投與較高濃度之藥物。本發明之化合物可具有足夠的酸官能基、足夠的鹼官能基或兩種官能基，因此可與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之鹽。

醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如含有以下之酸加成鹽：氯化物、溴化物、碘化物、鹽酸鹽、乙酸鹽、苯乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、2-苯氧基苯甲酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸

鹽、碳酸氫鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、麩胺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、甲基順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、異菸酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥荼酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、正磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、2-磷酸甘油酸鹽、3-磷酸甘油酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、丙酸鹽、苯丙酸鹽、丙炔酸鹽、丙酮酸鹽、奎尼酸鹽、水楊酸鹽、4-胺基水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、辛二酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽(亦即乙磺酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(亦即羥乙基磺酸鹽)、甲烷磺酸鹽(例如甲磺酸鹽)、荼-1-磺酸鹽、荼-2-磺酸鹽(亦即荼磺酸鹽)、丙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(亦即甲苯磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽。此等醫藥學上可接受之酸加成鹽可使用適當的相應酸製備。

當存在酸官能基(諸如羧酸或苯酚)時，醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，諸如含有以下之鹼加成鹽：苜星青黴素(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、乙

醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、第三丁胺、二環己基胺、乙二胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、葡甲胺、羥基乙基吡咯啉、哌啉、嗎啉、哌嗪、普魯卡因、鋁、鈣、銅、鐵、鋰、鎂、錳、鉀、鈉、鋅、銨、及單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺(例如二乙胺)、或衍生自胺基酸(諸如L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及L-精胺酸)之鹽。舉例而言，參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第19版，Mack Publishing Co., Easton, PA，第2卷，第1457頁，1995。此等醫藥學上可接受之鹼加成鹽可使用適當的相應鹼製備。

醫藥學上可接受之鹽可藉由標準技術製備。舉例而言，化合物之游離鹼形式可溶於諸如含有適當酸之水溶液或水-醇溶液之適合溶劑中，接著藉由蒸發該溶液來分離。在另一實例中，可藉由使游離鹼與酸在有機溶劑中反應來製備鹽。若特定化合物為酸，則所要醫藥學上可接受之鹽可藉由任何適合方法製備，例如用適當無機鹼或有機鹼處理游離酸。

(d)其他化合物形式

熟習此項技術者應瞭解，在藥劑為固體之情況下，化合物及鹽可呈不同晶體或多晶型形態存在，或可調配為共晶體，或可呈非晶型形態，或可為其任何組合(例如部分晶體、部分非晶形、或多晶型物之混合物)，所有此等形態均意欲在本發明及特定化學式之範疇內。儘管鹽係由酸/鹼加成而形成，亦即相關化合物之游離鹼或游離酸分別與相應加成鹼或加成酸進行酸/鹼反應，導致離子電荷相互

作用，但共晶體為在中性化合物之間形成，產生該化合物與晶體結構相同之另一分子物質的新化學物質。

在有些情況下，本發明之化合物與酸或鹼複合，包括鹼加成鹽，諸如銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁胺、哌嗪、葡甲胺；酸加成鹽，諸如乙酸鹽、乙醯水楊酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及胺基酸，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。本發明化合物與酸或鹼組合時，較佳形成非晶形複合物，而非結晶物質，諸如典型鹽或共晶體。在有些情況下，其他加工有利於複合物之非晶形形態，諸如對與酸或鹼混合之母體化合物進行噴霧乾燥、機械化學方法(諸如輥壓)或微波照射。此等方法亦可包括添加離子及/或非離子聚合物系統，包括(但不限於)羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯(HPMCAS)及甲基丙烯酸共聚物(例如 Eudragit® L100-55)，此可進一步穩定複合物之非晶形性質。此等非晶形複合物提供若干優點。舉例而言，相對於游離鹼降低熔融溫度可利於其他加工，諸如熱熔擠壓，以進一步改良化合物之生物醫藥特性。此外，非晶形複合物易碎，從而提供改良之壓縮性以便將固體裝載於膠囊中

或製成錠劑形式。

另外，化學式意欲涵蓋所鑑別結構之水合形式或溶劑化形式以及未水合或未溶劑化形式。舉例而言，所指示之化合物包括水合形式與非水合形式。溶劑合物之其他實例包括該等結構與適合溶劑之組合，該等溶劑為諸如異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。

調配及投藥

該等方法及化合物通常用於治療人類個體。然而，其亦可用於治療其他動物個體之相似或相同適應症。本文所述之化合物可藉由不同途徑投與，包括注射(亦即非經腸，包括靜脈內、腹膜內、皮下及肌肉內)、經口、經皮、經黏膜、直腸或吸入。此等劑型應容許化合物到達標靶細胞。其他因素為此項技術中熟知，且包括延遲化合物或組合物發揮其作用之考慮因素，諸如毒性及劑型。技術及調配物通常可見於Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(該文獻以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，組合物將包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑、錯合劑、增溶劑及界面活性劑，可選擇利於藉由特定途徑投與化合物的載體或賦形劑。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖(諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各類澱粉、纖維素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米粒子及其

類似物。載劑亦包括生理學上相容之液體作為溶劑或用於懸浮液，包括例如注射用水(WFI)之無菌溶液、生理食鹽水溶液、右旋糖溶液、漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及其類似物。賦形劑亦可包括例如膠體二氧化矽、矽膠、滑石、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉狀纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、苯甲酸钠、碳酸鈣、碳酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸反丁烯二酸鈉、syloid、stearowet C、氧化鎂、澱粉、乙醇酸澱粉鈉、單硬脂酸甘油酯、二山梨醇酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化植物油、氫化棉籽油、蓖麻籽油礦物油、聚乙二醇(例如PEG 4000-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多庫酯鈉(sodium docusate)、環糊精(例如2-羥丙基- δ -環糊精)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)、西曲溴銨(cetrimide)、TPGS(d - α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯)、十二烷基硫酸鎂、十二烷基硫酸鈉、聚乙二醇醚、聚乙二醇之二脂肪酸酯、或聚氧伸烷基脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇酯Tween[®])、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如由諸如油酸、硬脂酸或棕櫚酸之脂肪酸所產生的脫水山梨糖醇脂肪酸酯)、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖、乳糖、

乳糖單水合物或噴霧乾燥型乳糖、蔗糖、果糖、磷酸鈣、磷酸氫二鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、葡萄糖結合劑、葡聚糖、糊精、右旋糖、醋酸纖維素、麥芽糊精、聚二甲矽氧烷、聚葡萄糖、殼聚糖、明膠、HPMC(羥丙基甲基纖維素)、HPC(羥丙基纖維素)、羥乙基纖維素及其類似物。

在一些實施例中，可使用口服。經口使用之醫藥製劑可調配成習知口服劑型，諸如膠囊、錠劑及液體製劑，諸如糖漿、酏劑及濃縮滴劑。本文中所述之化合物可與固體賦形劑組合，視情況研磨所得混合物且在必要時添加適合助劑後加工顆粒之混合物，以獲得例如錠劑、包衣錠劑、硬膠囊、軟膠囊、溶液(例如水溶液、醇溶液或油性溶液)及其類似物。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、葡萄糖、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、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙炔吡咯啉酮(PVP：聚維酮)；油性賦形劑，包括植物油及動物油，諸如葵花油、橄欖油或鱈魚肝油。口服調配物亦可含有崩解劑，諸如交聯聚乙炔吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉；潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；增塑劑，諸如甘油或山梨糖醇；甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)；天然或人工調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃味調料；或染料或顏料，其可用於鑑別或表徵不同劑量或組合。亦提供具有適合包衣之糖衣丸核。為達成此目的，可使用濃糖

溶液，其視情況可含有例如阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波姆凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液、及適合有機溶劑或溶劑混合物。

可口服之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入型膠囊(「明膠膠囊」)以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。配合插入型膠囊可含有活性成分與以下各物混合：填充劑，諸如乳糖；黏合劑，諸如澱粉；及/或潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；及視情況選用之穩定劑。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。

在一些實施例中，可使用注射(非經腸投藥)，例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下注射。用於注射之本文中所述化合物可於無菌液體溶液中調配，較佳於生理學上相容之緩衝液或溶液中調配，諸如生理食鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液。分散液亦可於非水性溶液中製備，諸如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三醋精及植物油。溶液亦可含有防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物。此外，化合物可調配成固體形式，包括例如凍乾形式，且使用前再溶解或懸浮。

在一些實施例中，可使用經黏膜、局部或經皮投藥。在本文中所述之化合物的此等調配物中，使用適於滲透障壁之滲透劑。此等滲透劑為此項技術中通常已知，且對於經

黏膜投藥，包括例如膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。此外，可使用清潔劑以利於滲透。經黏膜投藥可例如經由鼻噴霧劑或栓劑(直腸或陰道)。用於局部投與之本文中所述化合物的組合物可藉由選擇此項技術中已知之適當載劑來調配成油、乳膏、洗劑、軟膏及其類似形式。適合載劑包括植物油或礦物油、白凡士林(白色軟石蠟)、分支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(大於C₁₂)。在一些實施例中，選擇可溶解活性成分之載劑。亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑，以及必要時，賦予顏色或香味之試劑。局部施用之乳膏較佳用礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配：將溶於少量溶劑(例如油)中之活性成分混合於該混合物中。另外，藉由經皮方式投藥可包含經皮貼片或敷料，諸如浸有活性成分及視情況選用之一或多種如此項技術中已知之載劑或稀釋劑的繃帶。為以經皮傳遞系統之形式投與，在整個給藥方案中應連續而非間歇地投與劑量。

在一些實施例中，化合物作為吸入劑投與。本文中所述之化合物可調配為乾燥粉末或適合溶液、懸浮液或氣霧劑。粉末及溶液可用此項技術中已知之適合添加劑調配。舉例而言，粉末可包括適合粉末基質，諸如乳糖或澱粉，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑，諸如酸、鹼及緩衝鹽。此等溶液或懸浮液可經由噴霧器、泵、霧化器或噴灑器及其類似物吸入來投與。本文中所述之化合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙

酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、布地奈德 (budesonide) 及糠酸莫米他松 (mometasone furoate)； β 促效劑，諸如舒喘寧 (albuterol)、沙美特羅 (salmeterol) 及福莫特羅 (formoterol)；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴銨 (ipratropium bromide) 或噻托銨 (tiotropium)；血管擴張劑，諸如曲普汀那 (treprostinal) 及伊洛前列素 (iloprost)；酵素，諸如脫氧核糖核酸酶 (DNAase)；治療性蛋白質；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單股或雙股 DNA 或 RNA、siRNA；抗生素，諸如托普黴素 (tobramycin)；毒蕈鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞因子拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉；奈多羅鈉 (nedocril sodium)；及咳樂鈉 (sodium cromoglycate)。

各種化合物之投與量可依據標準程序，考量諸如化合物活性 (例如化合物對標靶之 IC_{50} 的活體外活性，或動物功效模型中之活體內活性)、動物模型中之藥物動力學結果 (例如生物半衰期或生物可用性)、個體之年齡、體型及體重、及與個體相關之病症的因素來確定。此等因素及其他因素的重要作用為一般技術者所熟知。一般而言，劑量範圍為所治療個體之每公斤體重約 0.01 至 50 mg，亦可為所治療個體之每公斤體重約 0.1 至 20 mg。可使用多個劑量。

本文所述之化合物亦可與用於治療相同疾病之其他療法組合使用。此組合使用包括在不同時間投與化合物與一或多種其他治療劑，或共投與化合物與一或多種其他療

法。在一些實施例中，可藉由一般技術者熟知之方法，修改組合使用之一或多種本發明化合物或其他治療劑的劑量，例如相對於單獨使用之化合物或療法劑量減少。

應瞭解，組合使用包括使用其他療法、藥物、醫學程序等，其中其他療法或程序可在與本文中所述之化合物不同的時間投與(例如在短時間內，諸如在數小時(例如1、2、3、4-24小時)內，或在較長時間(例如1-2天、2-4天、4-7天、1-4週)內)，或在與本文中所述之化合物相同的時間投與。組合使用亦包括使用一次投與或不常投與之療法或醫學程序(諸如手術)，以及在其他療法或程序之前或之後的短時間或較長時間內投與的本文中所述之化合物。在一些實施例中，本發明提供將本文中所述之化合物及一或多種其他藥物治療劑藉由不同投藥途徑或藉由相同投藥途徑傳遞。針對任何投藥途徑的組合使用包括將本文中所述之化合物與一或多種其他藥物治療劑一起於任何調配物中，包括兩種化合物以化學方式連接以使得各自在投與時仍維持其治療活性之調配物，藉由相同投藥途徑傳遞。在一態樣中，其他藥物療法可與本文中所述之化合物共投與。藉由共投與之組合使用包括投與共調配物或以化學方式連接之化合物的調配物，或將兩種或兩種以上化合物於各別調配物中，藉由相同或不同途徑，彼此在短時間內(例如在1小時、2小時、3小時、直至24小時內)投與。各別調配物之共投與包括經由一個裝置(例如同一吸入裝置、同一注射器等)傳遞來共投與，或彼此在短時間內自各別裝置投

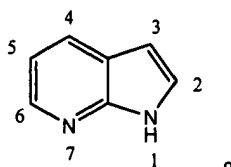
與。本文中所述之化合物與一或多種其他藥物療法之共調配物藉由相同途徑傳遞可包括將各物質一起製備以便其可藉由一個裝置投與，包括在一種調配物中組合的各別化合物，或經改質以使得其以化學方式連接、但仍維持其生物活性之化合物。此等以化學方式連接之化合物可具有實質上維持於活體內的鍵，或該鍵可活體內斷裂，從而分離兩種活性組分。

實例

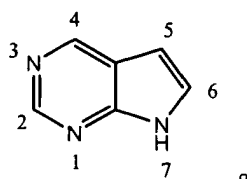
與本發明相關之實例描述如下。在大多數情況下，可使用替代技術。該等實例意欲為說明性的，且不限制或約束本發明之範疇。在一些實例中，指示一種化合物之質譜結果因分子中原子之同位素分佈而可能具有一個以上值，諸如具有溴或氯取代基之化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

除非另有具體說明，否則以下實例中所用之化學式列舉及R基團列舉與本申請案其他章節中之此列舉無關。此等實例中所用之試劑及溶劑可輕易地用如此項技術中所知之適當替代物取代，且產物可輕易地藉由此項技術中已知之方法來分離，包括(但不限於)萃取、結晶及層析法。

以下實例中1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之環編號如下：



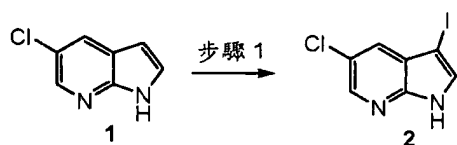
以下實例中 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之環編號如下：



實例 1：合成 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2。

5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2 由 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 1 一步製成，如流程 1 所示。

流程 1



步驟 1：製備 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2)：

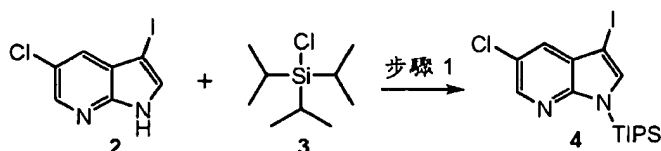
在氮氣下，經 20 分鐘向 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1，15.00 g，98.31 mmol) 於 300 mL 二氯甲烷中之溶液中緩慢添加吡啶 (7.951 mL，98.31 mmol) 及一氯化碘 (110 mL，1.0 M 二氯甲烷溶液，110 mmol)。反應物在室溫下攪拌 2 小時，接著用 100 mL 1 M 硫代硫酸鈉五水合物水溶液淬滅。分離各層，藉由過濾自水層收集固體，且與有機層合併。水層用乙酸乙酯萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，接著在真空下濃縮。所得固體用含 20% 乙酸乙酯之己烷洗滌，得到所要化合物。5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶類似地由 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備。

實例 2：合成 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶 4。

5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 4 由 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2 一步製成，如流程 2 所示。

流程 2

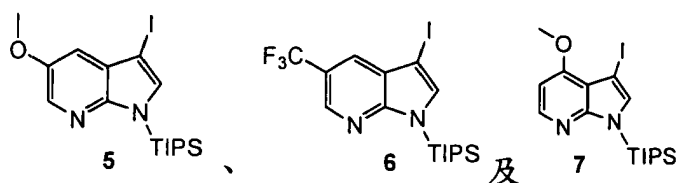


步驟 1：製備 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (4)：

向含 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2, 16.50 g, 59.25 mmol) 之 250.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中添加氫化鈉 (3.10 g, 60%，於礦物油中, 77.5 mmol)。反應物在室溫下攪拌 90 分鐘，接著緩慢添加三異丙基氯矽烷 (3, 13.00 mL, 61.36 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中 20-100% 乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物 (4, 10.0 g)。5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶類似地由 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備。

3-碘-5-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 5、3-碘-5-三氟甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶 **6**，及 3-碘-4-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 **7**



類似於流程 2 之方案製備，其中分別用 3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶、3-碘-5-三氟甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶及 3-碘-4-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶置換 5-氯-3-碘-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 **2**。MS (ESI) $[M+H]^+ = 431.2$ (化合物 **5**) 及 469.4 (化合物 **6**)。

實例 3：合成 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 **9**。

3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 **9** 由 5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 **8** 一步製成，如流程 3 所示。

流程 3



步驟 1：製備 3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (**9**)：

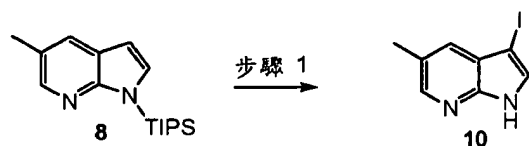
5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (**8**，1.1 g，3.8 mmol) 與 10 mL 二氯甲烷合併於圓底燒瓶中且攪拌

10分鐘。添加N-碘代丁二醯亞胺(1.0 g, 4.6 mmol)於5 mL 二氯甲烷中之漿液且在室溫下攪拌隔夜。反應用硫代硫酸鈉(20 mL, 1 M水溶液)淬滅且水層用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀之所要化合物(**9**, 1.2 g, 75%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 415.08$ 。

實例 4：合成 3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**10**。

3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**10**由5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**8**一步製成，如流程4所示。

流程 4



步驟 1：製備 3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**10**)：

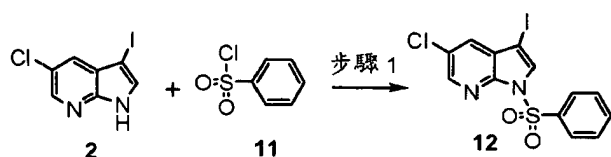
向5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**8**, 1 g, 2.0 mmol)於10 mL四氫呋喃中之溶液中添加5 mL含碘(0.43 g, 1.7 mmol)之四氫呋喃。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著用20 mL 1 M硫代硫酸鈉水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併有機層且用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在

真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所要化合物(10，20 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=258.70$ 。

實例 5：合成 1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 12。

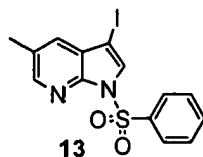
1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 12 由 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2 及 苯磺醯氯 11 一步製成，如流程 5 所示。

流程 5



步驟 1- 製備 1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (12)

向 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2，5.00 g，18.0 mmol) 於 80.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中緩慢添加氫化鈉 (1.1 g，60%，於礦物油中，27.0 mmol)。在 0℃ 下逐滴添加 苯磺醯氯 (11，2.40 mL，18.8 mmol) 於 10.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌 15 小時，接著傾注入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得固體用含 5% 乙酸乙酯之己烷洗滌，藉由過濾分離，且乾燥，得到所要化合物 (12，5.9 g)。¹H NMR 與化合物結構一致。1-苯磺醯基-3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 13

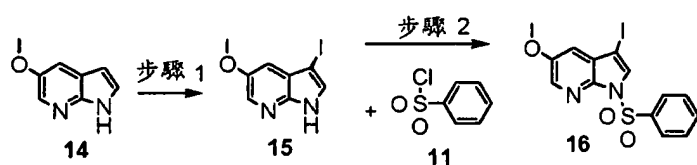


類似於此方案製備，其中用3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**10**置換5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**2**。1-苯磺酰基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶類似地由5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備。

實例6：合成1-苯磺酰基-3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶16**。**

1-苯磺酰基-3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**16**由5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**14**兩步製成，如流程6所示。

流程6



步驟1：製備3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15)：

在氮氣下，在-40℃下，向5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**14**，300 mg，2.0 mmol)於30 mL二氯甲烷中之溶液中添加一氯化碘(3 mL，1.0 M二氯甲烷溶液，3.0 mmol)。反應物在室溫下攪拌，接著用10 mL 1 M硫代硫酸鈉五水合物水溶液淬滅。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。合併有機層且用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，用活性碳脫色，過濾且在真空下濃縮濾液。所得固體用含20%乙酸乙

酯之己烷洗滌，得到所要化合物(**15**，371 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=275.03$ 。

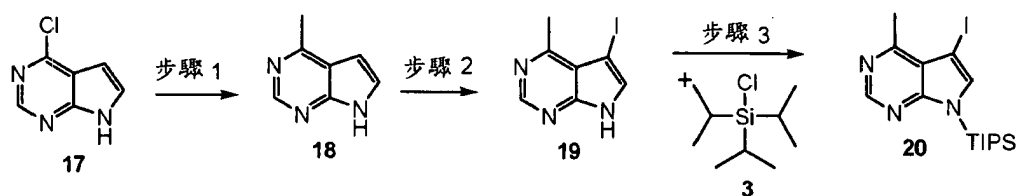
步驟2：製備1-苯磺醯基-3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**16**)：

在氮氣下，向3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**15**，4.30 g，15.7 mmol)於53.6 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加氫化鈉(0.690 g，60%，於礦物油中，17.2 mmol)。10分鐘後，添加苯磺醯氯(**11**，2.20 mL，17.2 mmol)且反應物於水浴中冷卻。反應物傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液藉由矽膠管柱層析法，用己烷中30-100%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(**16**，4.60 g)。

實例7：合成5-碘-4-甲基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶**20**。

5-碘-4-甲基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶**20**由4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶**17**兩步製成，如流程7所示。

流程7



步驟1：製備4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**18**)：

在氮氣下，向含4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**17**，5.03

g, 32.8 mmol)之100 mL甲苯中，添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)與二氯甲烷1:1錯合物(0.627 g, 0.328 mmol)。攪拌10分鐘後，緩慢添加溴化甲基鎂(62.9 mL, 3.00 M乙醚溶液, 189 mmol)。反應物在55℃下加熱隔夜，接著冷卻至-70至-80℃，且藉由逐滴添加氯化銨來淬滅。接著添加1 N鹽酸且藉由添加飽和碳酸氫鈉將pH值調節至7-8。用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機層用飽和氯化銨及鹽水洗滌，接著用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及二氯甲烷溶離，接著用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈棕褐色固體狀之所要化合物(18)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 134$ 。

步驟2：製備5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(19)：

向含4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(18, 0.634 g, 4.76 mmol)之50 mL二氯甲烷中添加N-碘代丁二醯亞胺(1.3 g, 5.7 mmol)，且反應物在室溫下攪拌45分鐘。反應物在真空下濃縮，接著添加乙酸乙酯且用1 N硫代硫酸鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(19, 0.94 g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 260.26$ 。

步驟3：製備5-碘-4-甲基-7-三異丙基矽烷基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(20)：

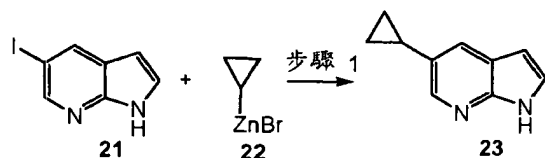
在氮氣下，向含5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

(**19**, 323.6 mg, 1.25 mmol)之 8 mL 四氫呋喃中添加氫化鈉 (57.41 mg, 60%, 於礦物油中, 1.44 mmol)。反應物在室溫下攪拌 10 分鐘, 接著添加三異丙基氯矽烷 (**3**, 0.304 mL, 1.44 mmol)。反應物在室溫下攪拌 2 小時, 接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮, 得到所要化合物。

實例 8：合成 5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **23。**

5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **23** 由 5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **21** 一步製成, 如流程 8 所示。

流程 8



步驟 1：製備 5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (23**)：**

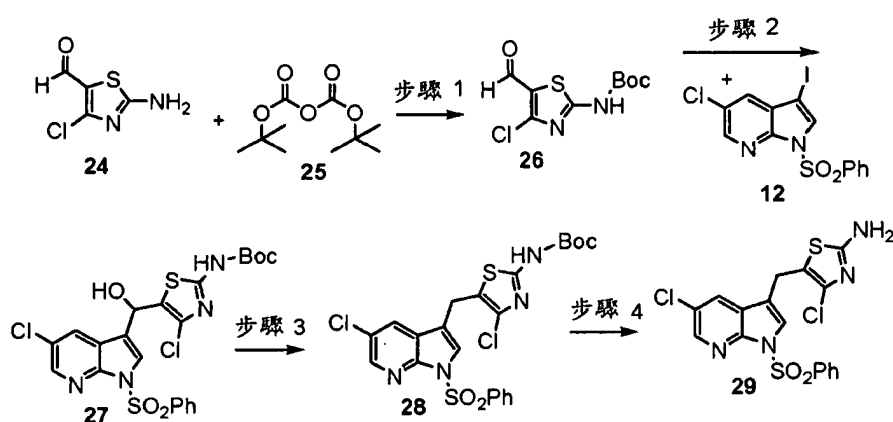
5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**21**, 0.343 g, 1.40 mmol)、溴化環丙基鋅 (**22**, 12.6 mL, 0.500 M 四氫呋喃溶液, 6.32 mmol) 及氯化[1,3-雙(二苯膦基)丙烷]-鎳(II) (76.2 mg, 0.14 mmol) 及 5.37 mL 1,4-二噁烷合併於反應容器中。反應物在 100°C 下加熱隔夜, 接著添加甲醇且反應物在真空下濃縮。乙酸乙酯及水添加至殘餘物中, 接著經由矽藻土床過濾且矽藻土床用乙酸乙酯洗滌。分離濾液且水層用乙酸乙酯萃取。合併有機層且用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下

濃縮，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+ = 159.0$ 。

實例 9：合成中間物 5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基胺 29

5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基胺 29 由 2-胺基-4-氯-噻唑-5-甲醛 24 四步合成，如流程 9 所示。

流程 9



步驟 1：合成 (4-氯-5-甲醯基-噻唑-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (26)：

向含 2-胺基-4-氯-噻唑-5-甲醛 (24, 5.00 g, 0.0308 mol) 之 122 mL 四氫呋喃中添加二碳酸二-第三丁酯 (25, 7.38 g, 0.0338 mol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (0.35 g, 0.0029 mol)。反應物在 58°C 下攪拌 2 小時，接著在真空下濃縮且經由矽膠管柱層析法，用己烷中 20-80% 乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之所要化合物 (26, 7.0 g, 87%)。

步驟 2：合成 5-[(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

3-基)-羥基-甲基]-4-氯-噻唑-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (27) :

在-45℃下，在氮氣下，經10分鐘向1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(12, 4.40 g, 10.5 mmol)於30.0 mL四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂溶液(5.4 mL, 2.0 M四氫呋喃溶液)。反應物經30分鐘升溫至-25℃，接著冷卻至-65℃，隨後添加去除質子化之冷(4-氯-5-甲醯基-噻唑-2-基)-胺基甲酸第三丁酯，其係藉由在-78℃下，在氮氣下向含(4-氯-5-甲醯基-噻唑-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(26, 2.51 g, 9.55 mmol)之23.0 mL四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂(5.0 mL, 2.0 M四氫呋喃溶液)來當場製備。反應物經2小時升溫至室溫，接著傾注入氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中25-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(27, 3.70 g, 60.3%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 554.2$ 。

步驟3：合成[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(28)：

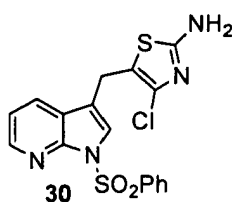
向含5-[(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-4-氯-噻唑-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(27, 0.200 g, 0.32 mmol)之15.0 mL二氯甲烷中添加三乙基矽烷(0.600 mL, 376 mmol)及三氟乙酸(0.300 mL, 3.89 mmol)。反應物在室溫下攪拌3小時，接著濃縮，傾注入碳

酸鉀水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中25-100%乙酸乙酯溶離來純化，得到所要化合物(28，0.155 g，88.7%)。MS (ESI) $[M+H]^+=538.9$ 。

步驟4：合成5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基胺(29)：

向含[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(28，4.30 g，7.97 mmol)之70.0 mL二氯甲烷中添加氯化氫溶液(42.0 mL，4.00 M 1,4-二噁烷溶液)。反應物在室溫下攪拌2天，接著濃縮，且用乙醚及乙酸乙酯濕磨，得到所要化合物(29，2.60 g，74.2%)。MS (ESI) $[M+H]^+=439.0$ 。

5-(1-苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-4-氯-噻唑-2-基胺 30



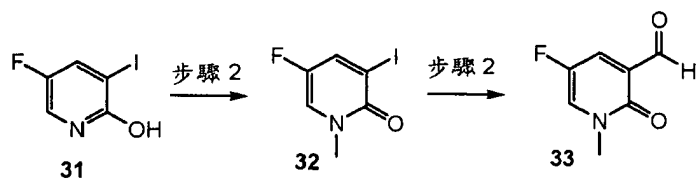
依據流程9之方案製備，其中在步驟2中用1-苯磺醯基-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶取代1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶12。MS (ESI) $[M+H]^+=404.4$ 。

實例10：合成醛試劑。

用於製備化合物之醛試劑根據以下方案製備。

5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-甲醛 **33** 由 5-氟-3-碘-吡啶-2-醇 **31** 兩步製成，如流程 10a 所示。

流程 10a



步驟 1：製備 5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (**32**)：

含 5-氟-3-碘-吡啶-2-醇 (**31**，200 g，838 mmol) 之 3000 mL 丙酮於冰水浴中冷卻。添加碳酸鉍 (354 g，1088 mmol)，接著經 30 分鐘逐滴添加碘甲烷 (58.1 mL，929 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。反應物在真空下濃縮且所得物質分配於乙酸乙酯與水之間。分離水層且 3 N 鹽酸調節至 pH 3-4，接著用乙酸乙酯萃取。合併之有機層在真空下濃縮，得到呈灰白色固體狀之所要化合物 (**32**，150 g，593 mmol，70.8%)。

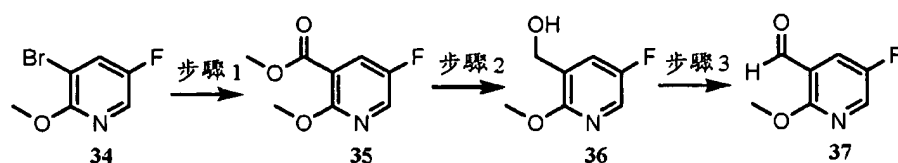
步驟 2：製備 5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-甲醛 (**33**)：

將 5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (**32**，120.5 g，476 mmol) 溶於 2381 mL 四氫呋喃中且於乾冰丙酮浴中冷卻至 -40°C。逐滴添加氯化異丙基鎂 (310 mL，619 mmol) 且攪拌混合物 30 分鐘。接著添加 92 mL N,N-二甲基甲醯胺，且混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由添加 200 mL 10% 鹽酸水溶液淬滅反應，接著在真空下濃縮。所得物質藉由矽

膠管柱層析法，用100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之所要化合物(33, 35 g, 226 mmol, 47.4%)。

5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛 37 由 3-溴-5-氟-2-甲氧基-吡啶 34 三步製成，如流程 10b 所示。

流程 10b



步驟 1：製備 5-氟-2-甲氧基-菸酸甲酯 (35)：

在 2 L 帕爾高壓容器 (Parr bomb) 中，將 3-溴-5-氟-2-甲氧基-吡啶 (34, 14 g, 68.0 mmol)、三乙胺 (19.10 mL, 136 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈹(II) (1.443 g, 1.767 mmol) 與 300 mL 甲醇合併且在 100°C 下、在 100 psi 之一氧化碳下加熱隔夜。反應物在真空下濃縮，將殘餘物溶於二氯甲烷中，且通過矽石塞，用乙酸乙酯溶離，得到呈白色固體狀之所要化合物 (35, 10 g, 54.0 mmol, 79%)。

步驟 2：製備 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇 (36)：

在 -78°C 下，向含 5-氟-2-甲氧基-菸酸甲酯 (35, 10 g, 54.0 mmol) 之 200 mL 四氫呋喃中逐滴添加氫化鋁鋰 (81 mL, 1 M 四氫呋喃溶液, 81 mmol) 且攪拌數小時。依序逐滴添加 3 mL 水、3 mL 15% 氫氧化鈉水溶液及 10 mL 水來淬滅反應，接著添加 200 mL 甲基第三丁基醚。濾出固體且濾

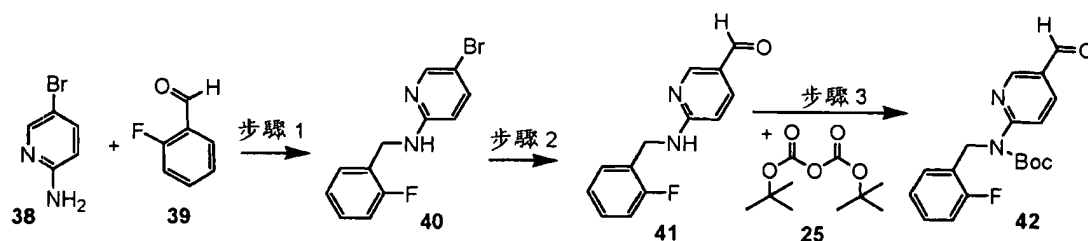
液在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所要化合物(36，8 g，50.9 mmol，94%)。

步驟3：製備5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37)：

向含(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇(36，8 g，50.9 mmol)之300 mL乙酸乙酯中添加氧化錳(IV)(39.8 g，458 mmol)且混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾，且矽藻土床用乙酸乙酯沖洗。濾液在真空下濃縮，接著通過矽石塞，用庚烷中50%乙酸乙酯溶離，得到呈淡黃色固體狀之所要化合物(37，4.5 g，29.0 mmol，57.0%產率)。

(2-氟-苯甲基)-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯42由5-溴-吡啶-2-基胺38及2-氟-苯甲醛39三步製成，如流程10c所示。

流程10c



步驟1：製備(5-溴-吡啶-2-基)-(2-氟-苯甲基)-胺(40)：

在圓底燒瓶中，將5-溴-吡啶-2-基胺(38，4.05 g，23.4 mmol)與70.0 mL乙腈、2-氟-苯甲醛(39，2.45 mL，23.4 mmol)、三乙基矽烷(20.0 mL，125 mmol)及三氟乙酸(10.0 mL，130 mmol)合併。反應物在80℃下攪拌3小時。反應物

傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-60%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(40, 5.0 g)。

步驟2：製備6-(2-氟-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛(41)：

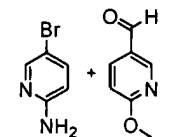
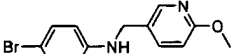
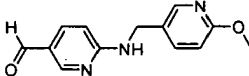
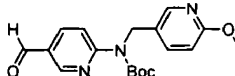
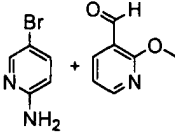
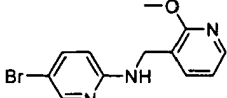
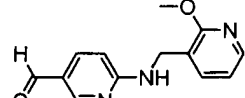
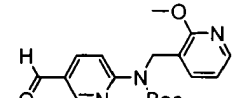
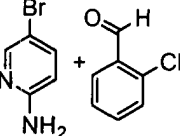
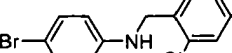
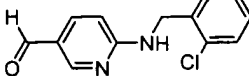
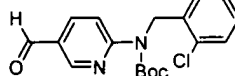
在圓底燒瓶中，在-78℃下，在氮氣下，將(5-溴-吡啶-2-基)-(2-氟-苯甲基)-胺(40, 3.90 g, 13.9 mmol)與60.0 mL四氫呋喃合併，且經5分鐘添加第三丁基鋰(5.57 mL, 2.50 M己烷溶液)。30分鐘後，經5分鐘再添加第三丁基鋰(17.1 mL, 1.7 M己烷溶液)。25分鐘後，添加N,N-二甲基甲醯胺(2.6 mL, 34 mmol)，且混合物在-78℃下攪拌70分鐘，接著升溫至室溫，維持1小時。反應物傾注入氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機部分用硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到所要化合物(41, 3.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：製備(2-氟-苯甲基)-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(42)：

向含6-(2-氟-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛(41, 3.00 g, 13.0 mmol)之57.2 mL四氫呋喃中添加二碳酸二-第三丁酯(25, 4.26 g, 19.5 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(0.16 g, 1.3 mmol)及三乙胺(3.6 mL, 26 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機部分用硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠

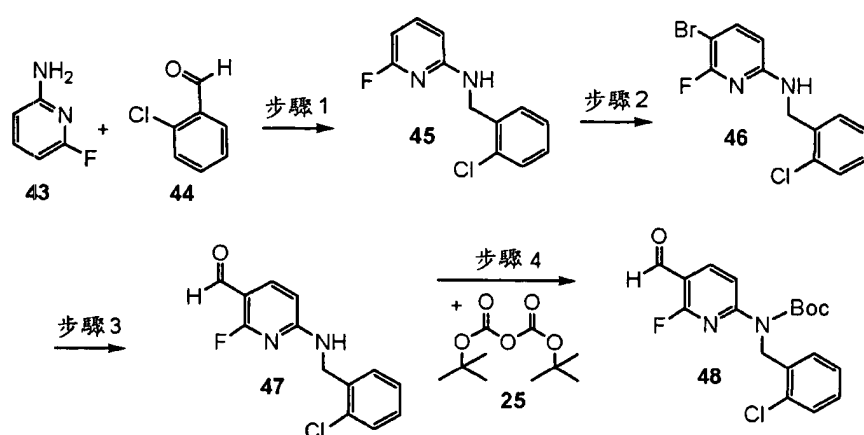
管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(41, 3.50 g)。

類似於流程10c之方案製備其他醛，如下表中所示，其中步驟1、步驟2及步驟3反應物分別提供於第1、2及3行中，所得經Boc保護之醛提供於第4行中。反應條件類似於針對流程10c所述之反應條件，且可針對各步驟稍加更改，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。舉例而言(但不限於)，對於步驟2而言，第一次添加第三丁基鋰可置換為添加含正丁基鋰之戊烷或含氯化異丙基鎂之四氫呋喃；對於步驟3而言，三乙胺可置換為N,N-二異丙基乙胺，或使用二氯甲烷作為溶劑。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

步驟1	步驟2	步驟3	最終醛
			
			
			

(2-氯-苯甲基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 **48** 由 6-氟-吡啶-2-基胺 **43** 及 2-氯-苯甲醛 **44** 四步製成，如流程 10d 所示。

流程 10d



步驟 1：製備 (2-氯-苯甲基)-(6-氟-吡啶-2-基)-胺 (**45**)：

向含 6-氟-吡啶-2-基胺 (**43**，2.47 g，22.0 mmol) 之 60.0 mL 乙腈中添加 2-氯-苯甲醛 (**44**，3.09 g，22.0 mmol)、三乙基矽烷 (14.0 mL，87.6 mmol) 及三氟乙酸 (7.00 mL，90.9 mmol)。反應物在 80°C 下攪拌 4 小時，接著在真空下移除溶劑，且殘餘物與碳酸鉀水溶液合併並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到所要化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) $[M+H]^+ = 272.1$ 。

步驟 2：製備 (5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(2-氯-苯甲基)-胺 (**46**)：

在室溫下，向含 (2-氯-苯甲基)-(6-氟-吡啶-2-基)-胺 (**45**，4.70 g，19.8 mmol) 之 100.0 mL 乙腈中緩慢添加含 N-

溴代丁二醯亞胺(3.53 g, 19.8 mmol)之20.0 mL乙腈。反應物在室溫下攪拌4小時，接著傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質用含乙酸乙酯之己烷洗滌，得到所要化合物(46, 5.0 g)。

步驟3：製備6-(2-氯-苯甲基胺基)-2-氯-吡啶-3-甲醛(47)：

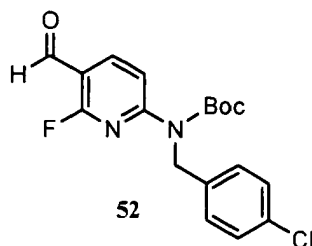
在-78°C下，在氮氣下，經10分鐘向含(5-溴-6-氯-吡啶-2-基)-(2-氯-苯甲基)-胺(46, 1.85 g, 5.86 mmol)之25.0 mL四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂(3.00 mL, 2.00 M四氫呋喃溶液, 6.00 mmol)。50分鐘後，經5分鐘添加第三丁基鋰(7.80 mL, 1.70 M己烷溶液, 13.3 mmol)。20分鐘後，添加N,N-二甲基甲醯胺(1.09 mL, 14.0 mmol)且反應混合物在-78°C下攪拌20分鐘，接著經30分鐘達至室溫。反應混合物傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中35%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(47, 1.45 g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 265.4$ 。

步驟4-製備(2-氯-苯甲基)-(6-氯-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(48)：

向含6-(2-氯-苯甲基胺基)-2-氯-吡啶-3-甲醛(47, 1.45 g, 5.48 mmol)之31.4 mL四氫呋喃中添加二碳酸二-第三丁酯(25, 1.79 g, 8.22 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(78.6 mg, 0.643 mmol)。反應物在室溫下攪拌3小時，接著在真

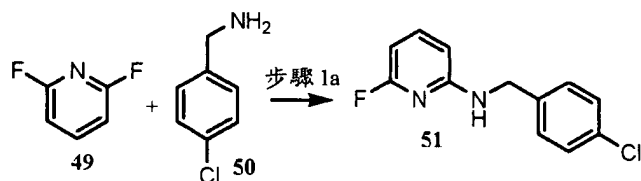
空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中15-35%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到呈無色油狀之所要化合物(48，1.60 g)。

(4-氯-苯甲基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 52



類似於流程10d之方案製備，其中第一步驟作如下修改：使2,6-二氟-吡啶 49與4-氯-苯甲基胺 50根據以下步驟1a反應。

程10d步驟1a

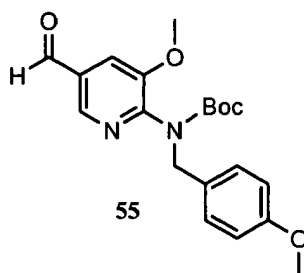


步驟1：製備(4-氯-苯甲基)-(6-氟-吡啶-2-基)-胺(51)：

向含2,6-二氟-吡啶(49，3.80 g，33.0 mmol)之20.0 mL N-甲基吡咯啉酮中添加4-氯-苯甲基胺(50，5.6 mL，46.0 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(10.0 mL，57.4 mmol)。反應物在90℃下攪拌隔夜，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中25%乙酸乙酯溶離來純

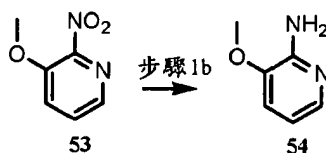
化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，且所得物質用乙酸乙酯/己烷洗滌，得到呈白色固體狀之所要化合物(51, 5.30 g)。

在流程10d之步驟1中用於製備(5-甲醯基-3-甲氧基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯55



之3-甲氧基-吡啶-2-基胺54係藉由以下步驟1b由3-甲氧基-2-硝基-吡啶53一步製成。

流程10d步驟1b

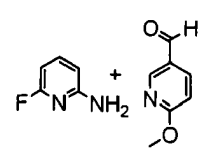
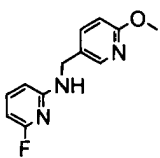
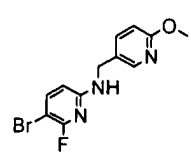
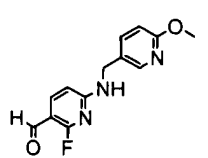
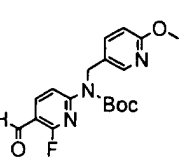
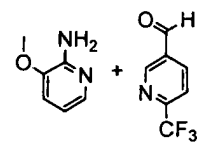
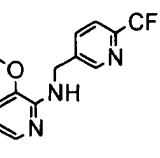
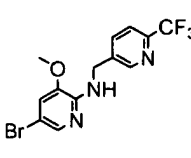
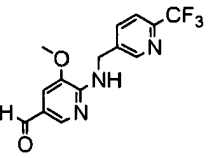
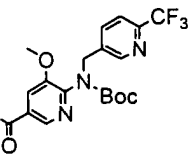
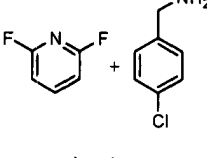
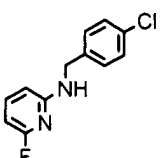
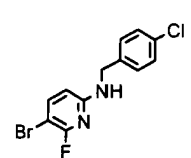
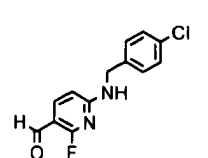
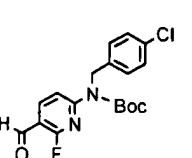
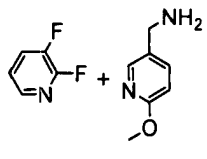
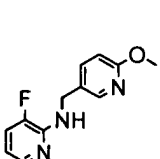
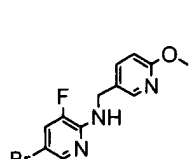
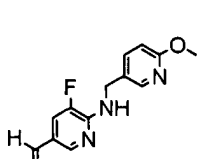
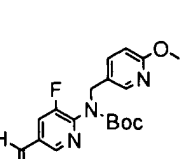


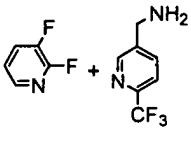
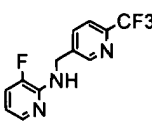
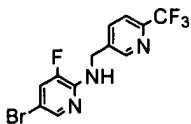
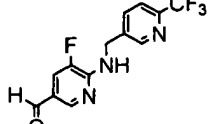
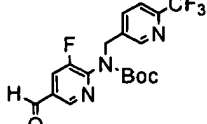
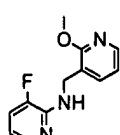
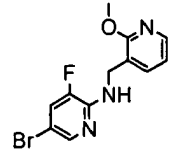
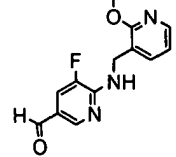
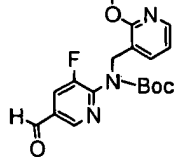
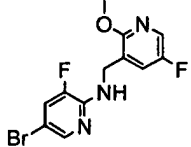
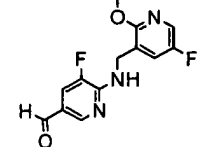
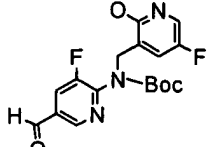
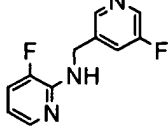
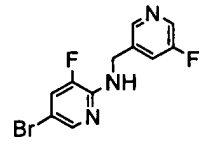
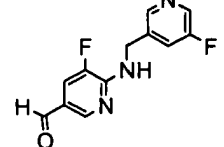
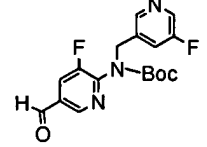
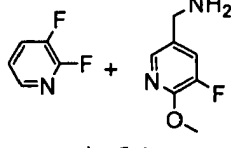
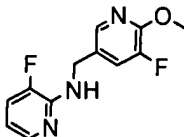
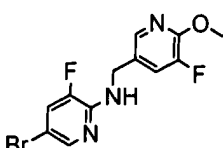
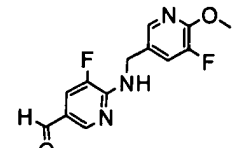
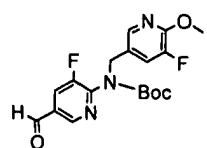
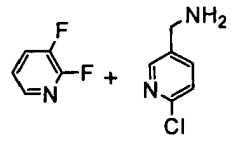
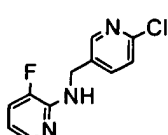
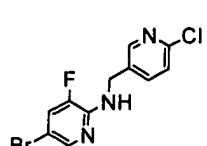
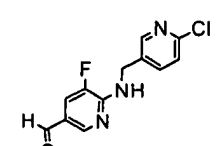
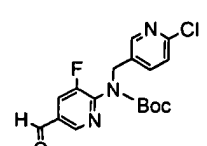
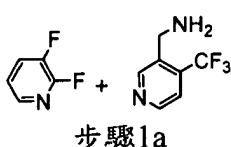
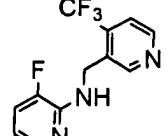
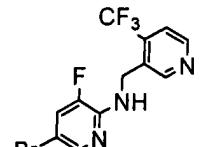
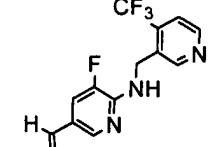
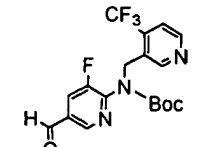
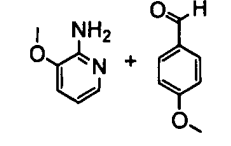
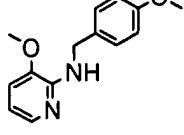
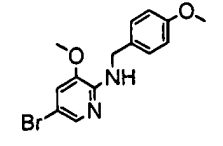
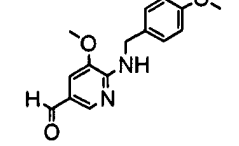
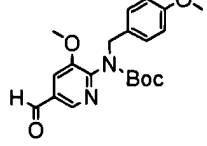
步驟1：製備3-甲氧基-吡啶-2-基胺(54)：

將含3-甲氧基-2-硝基-吡啶(53, 7.00 g, 45.4 mmol)之100 mL甲醇脫氣且添加鈀(0.7 g, 20%)。反應物在氫氣球下在室溫下攪拌一天。反應物經由矽藻土過濾且濾液在真空下濃縮，得到所要化合物(54, 5.555 g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 25.3$ 。

類似於流程10d之方案製備其他醛，如下表中所示，其中步驟1(或1a)、步驟2、步驟3及步驟4反應物分別提供於

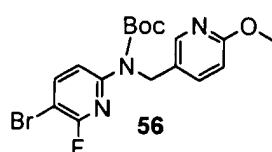
第1、2、3及4行中，所得經Boc保護之醛提供於第5行中。步驟1a之使用如第1行中所示。反應條件類似於針對流程10d所述之反應條件，且可針對各步驟稍加更改，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。舉例而言(但不限於)，步驟1a不使用N,N-二異丙基乙胺；對於步驟3而言，添加氯化異丙基鎂置換為含正丁基鋰之己烷；對於步驟4而言，反應物中包括三乙胺且使用二氯甲烷作為溶劑。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

步驟1	步驟2	步驟3	步驟4	最終醛
				
				
 步驟1a				
 步驟1a				

 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				
 步驟 1a				

(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基

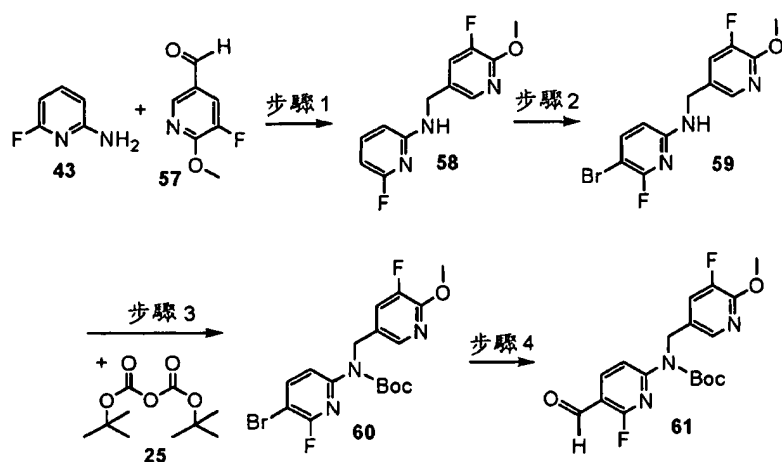
甲酸第三丁酯 **56**



由此表之第一條目的步驟2產物製備，接著類似於流程10d
步驟4之方案經Boc保護。

(6-氟-5-甲氧基-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基
基)-胺基甲酸第三丁酯 **61** 由 6-氟-吡啶-2-基胺 **43** 及 5-氟-6-
甲氧基-吡啶-3-甲醛 **57** 四步製成，如流程10e所示。

流程 10e



步驟1：製備(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(6-氟-吡啶-2-
基)-胺(**58**)：

向含 6-氟-吡啶-2-基胺(**43**，1.50 g，13.4 mmol)之 52.9 mL 乙腈中添加 5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-甲醛(**57**，2.00 g，12.9 mmol)、三乙基矽烷(10.6 mL，66.3 mmol)及三氟乙酸(5.3 mL，69.0 mmol)。反應物在 80℃ 下攪拌隔夜，接著在真空下濃縮，與水合併且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中 15-100% 乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所要化合物(**58**，3.21 g)。

步驟2：製備(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(59)：

在室溫下，向含(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(6-氟-吡啶-2-基)-胺(58，3.21 g，12.8 mmol)之100 mL乙腈中緩慢添加含N-溴代丁二醯亞胺(2.30 g，12.9 mmol)之30 mL乙腈。反應物在室溫下攪拌4小時，接著傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(59，3.60 g)。

步驟3：製備(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(60)：

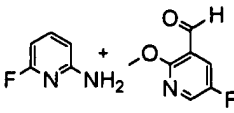
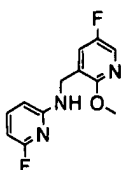
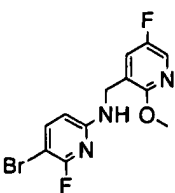
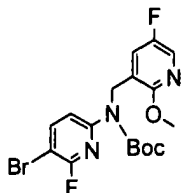
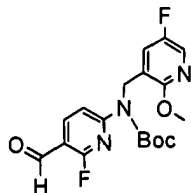
向含(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(59，2.70 g，8.18 mmol)之58.7 mL四氫呋喃中添加二碳酸二-第三丁酯(25，2.2 g，9.9 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(0.29 g，2.4 mmol)。反應物在室溫下攪拌90分鐘，接著在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈無色油狀之所要化合物(60，3.0 g)。

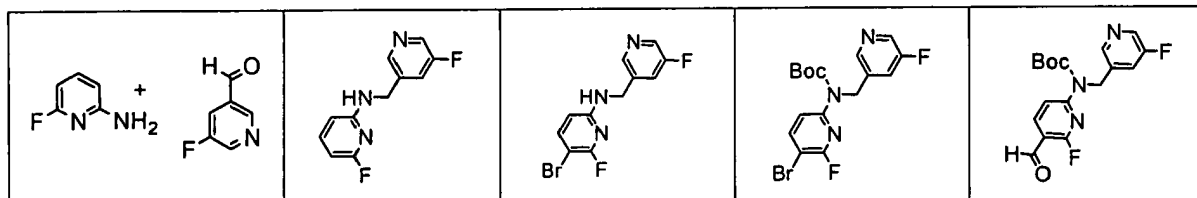
步驟4：製備(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(61)：

在-35℃下，在氮氣下，向含(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(60，2.90 g，6.74 mmol)之25.0 mL四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂

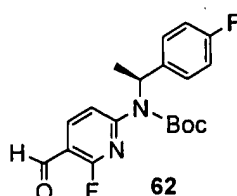
(3.54 mL, 2.00 M 四氫呋喃溶液, 7.08 mmol) 且經 1 小時使反應物達至 0°C。反應物冷卻至 -45°C 且添加 N,N-二甲基甲醯胺 (1.0 mL, 13.0 mmol)。反應物經 2 小時升溫至室溫, 接著傾注入氯化銨水溶液中, 且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中 20% 乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮, 得到所要化合物 (61, 1.80 g)。

類似於流程 10e 之方案製備其他醛, 如下表中所示, 其中步驟 1、步驟 2、步驟 3 及步驟 4 反應物分別提供於第 1、2、3 及 4 行中, 所得經 Boc 保護之醛提供於第 5 行中。在有些情況下, 所要化合物為步驟 3 後所分離之經 Boc 保護之溴代化合物, 其用於隨後反應中。反應條件類似於針對流程 10e 所述之反應條件, 且可針對各步驟稍加更改, 例如如熟習此項技術者可輕易利用, 可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。舉例而言 (不限於), 步驟 2 係在氮氣下進行; 步驟 3 包括 N,N-二異丙基乙胺。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR 光譜法以及質譜分析表徵。

步驟1	步驟2	步驟3	步驟4	最終醛
				

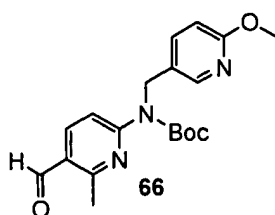


(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-胺
基甲酸第三丁酯 **62**



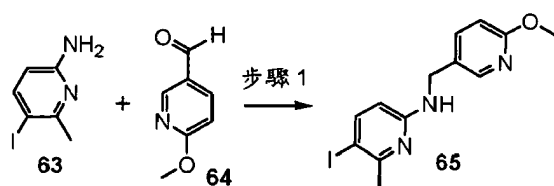
類似於流程 10d 步驟 1a、接著流程 10e 步驟 2-4 之方案，由 2,6-二氟-吡啶 **49** 及 (S)-1-(4-氟-苯基)-乙胺製備。步驟 3 亦包括 N,N-二異丙基乙胺，以及隨後添加二碳酸二-第三丁酯及 N,N-二異丙基乙胺。

(5-甲醯基-6-甲基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲
基)-胺基甲酸第三丁酯 **66**



類似於流程 10e 步驟 3 及 4 之方案，由 (5-碘-6-甲基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 **65** 反應製備，其中步驟 3 包括 N,N-二異丙基乙胺。(5-碘-6-甲基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 **65** 由 5-碘-6-甲基-吡啶-2-基胺 **63** 及 6-甲氧基-吡啶-3-甲醛 **64** 一步製成，如流程 10f 所示。

流程 10f

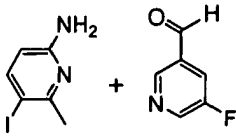
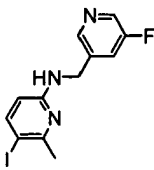
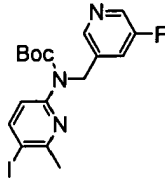
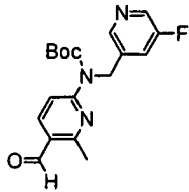
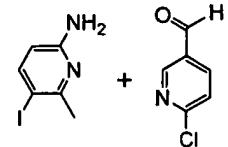
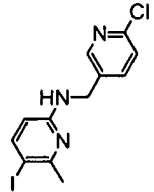
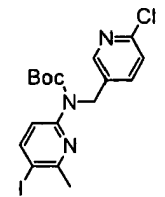
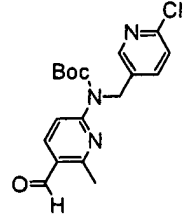
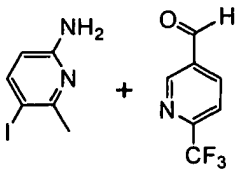
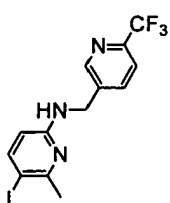
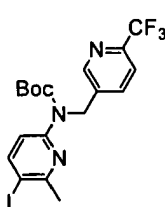
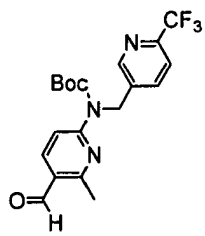
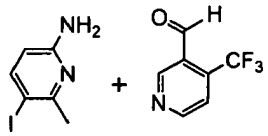
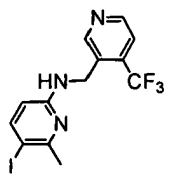
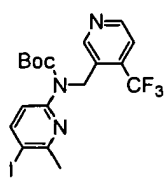
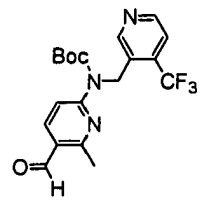
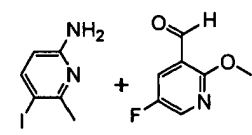
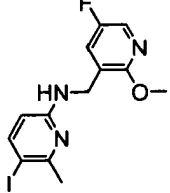
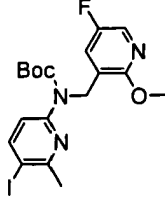
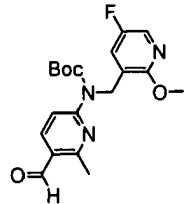
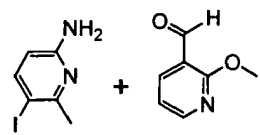
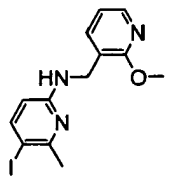
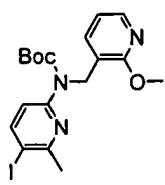
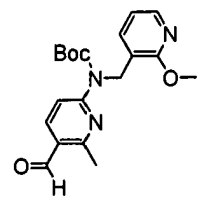
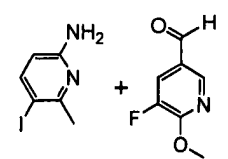
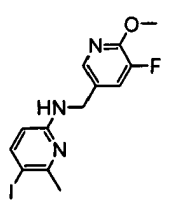
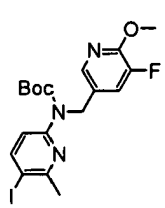
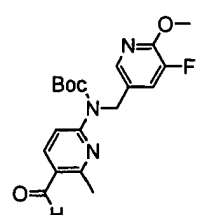


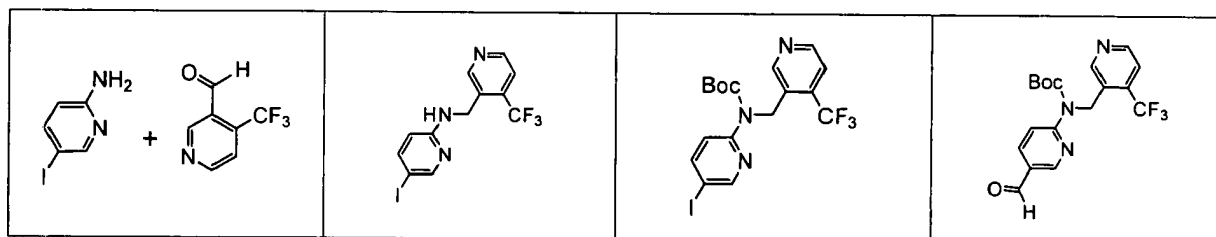
步驟1：製備(5-碘-6-甲基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(65)：

在圓底燒瓶中，將5-碘-6-甲基-吡啶-2-基胺(63，1.7 g，7.3 mmol)及6-甲氧基-吡啶-3-甲醛(64，1.1 g，8.0 mmol)與三氟乙酸(2.80 mL，36.3 mmol)、三乙基矽烷(5.80 mL，36.3 mmol)及50 mL乙腈合併。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著加熱至回流，維持6小時。反應物在真空下濃縮，與碳酸鉀水溶液合併且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠急驟管柱層析法，用己烷中10-100%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(65，1.80 g)。MS (ESI)[M+H]⁺=356.80。

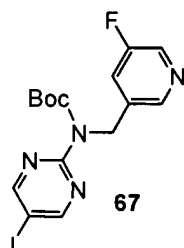
類似於流程10f、隨後流程10e步驟2及3之方案製備其他醛，如下表中所示，其中步驟1(流程10f)、步驟3及步驟4反應物分別提供於第1、2及3行中，所得經Boc保護之醛提供於第5行中。反應條件類似於針對流程10e及10f所述之反應條件，且可針對各步驟稍加更改，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反

應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。

步驟1	步驟3	步驟4	最終醛
			
			
			
			
			
			
			



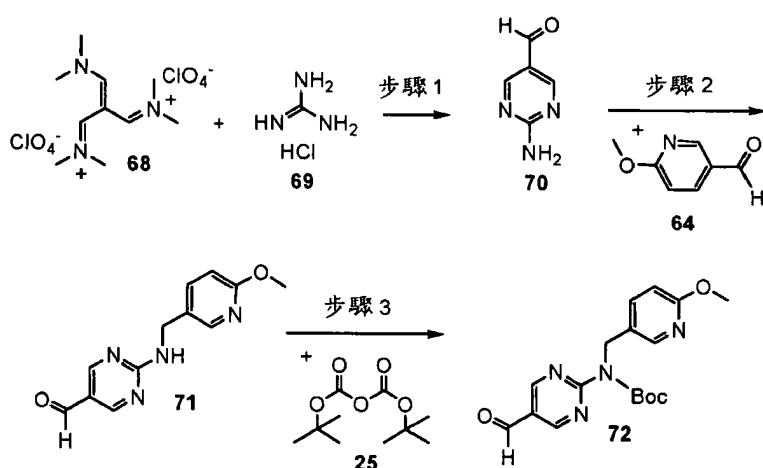
(5-氟-吡啶-3-基甲基)-(5-碘-嘧啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 **67**



類似於流程 10f，用 5-碘-嘧啶-2-基胺置換 5-碘-6-甲基-吡啶-2-基胺 **63** 且用 5-氟-吡啶-3-甲醛置換 6-甲氧基-吡啶-3-甲醛 **64** 且例如依據類似於流程 10e 步驟 3 之方案用 Boc 保護氮製備。

(5-甲氧基-嘧啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯 **72** 由維拉米定鹽(vinamidinium salt) **68** 及鹽酸胍 **69** 三步製成，如流程 10g 所示。

流程 10g



步驟2：製備2-胺基-嘧啶-5-甲醛(70)：

將維拉米定鹽(68, 158 g, 413 mmol)及鹽酸胍(69, 63.3 g, 455 mmol)溶於527 mL乙腈中且在冰/水浴上冷卻。逐滴添加氫氧化鈉(66.1 mL, 50% w/w, 827 mmol), 保持溫度低於25°C。反應物升溫至25°C且攪拌4小時, 接著用水稀釋且過濾, 用乙醇/庚烷洗提, 接著用庚烷濕磨。所得固體在真空下乾燥, 得到所要化合物(70, 37 g, 301 mmol, 72.7%產率)。

步驟2：製備2-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-嘧啶-5-甲醛(71)：

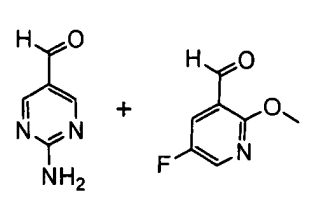
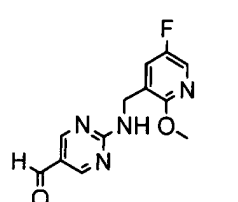
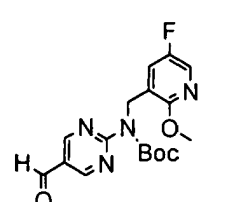
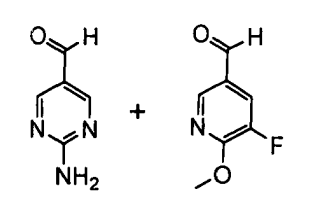
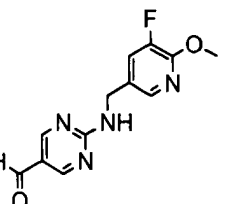
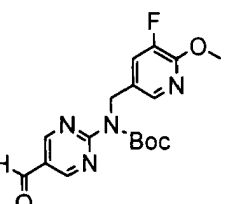
在圓底燒瓶中, 將2-胺基-嘧啶-5-甲醛(70, 0.750 g, 6.09 mmol)、6-甲氧基-吡啶-3-甲醛(64, 1.67 g, 12.2 mmol)、三氟乙酸(2.5 mL, 32.0 mmol)及三乙基矽烷(5.00 mL, 31.3 mmol)與10 mL乙腈合併。反應物在室溫下攪拌隔夜, 接著在真空下濃縮且與碳酸鉀水溶液合併且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠急驟管柱層析法, 用己烷中15-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮, 得到所要化合物。

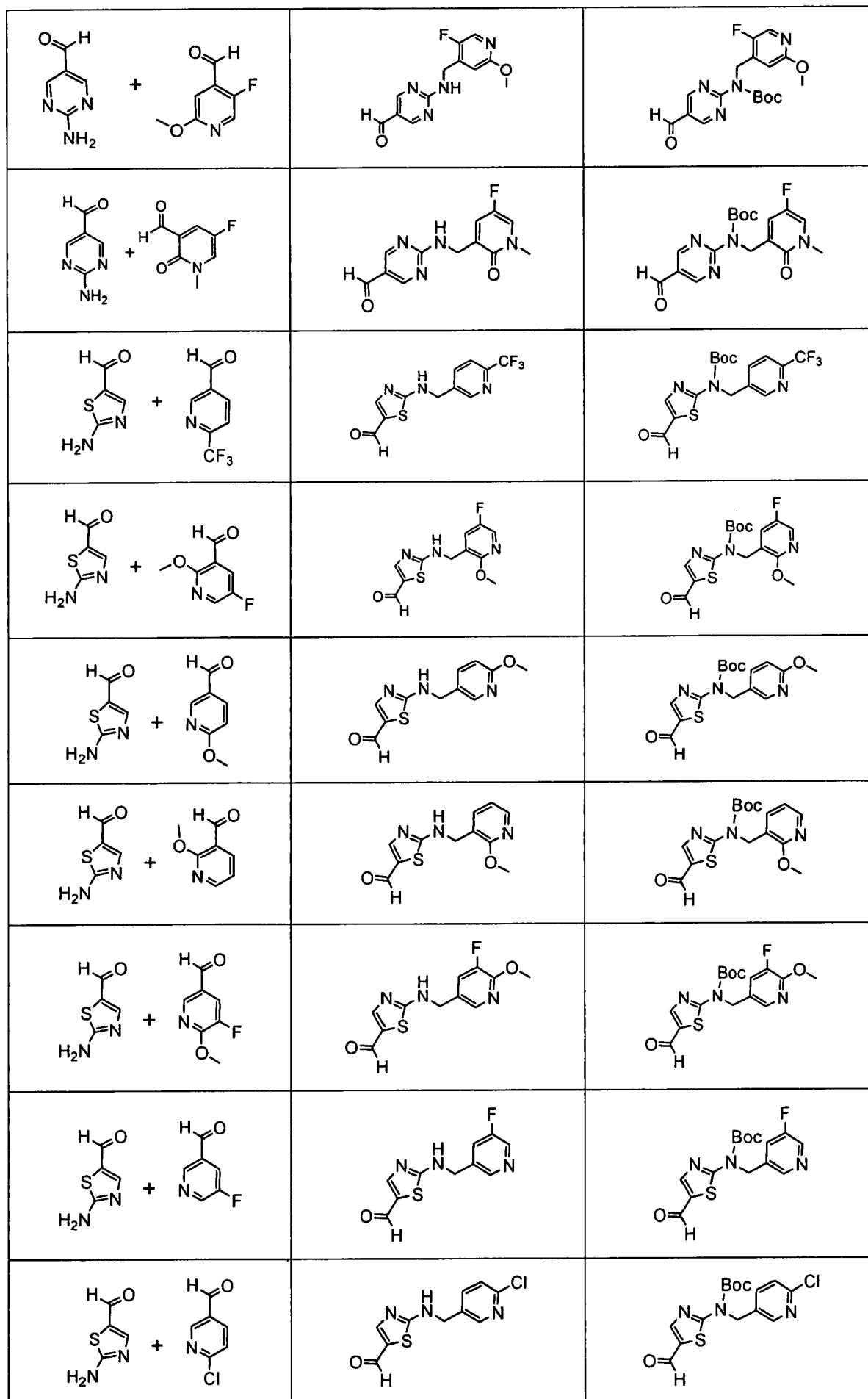
步驟3：製備(5-甲醯基-嘧啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(72)：

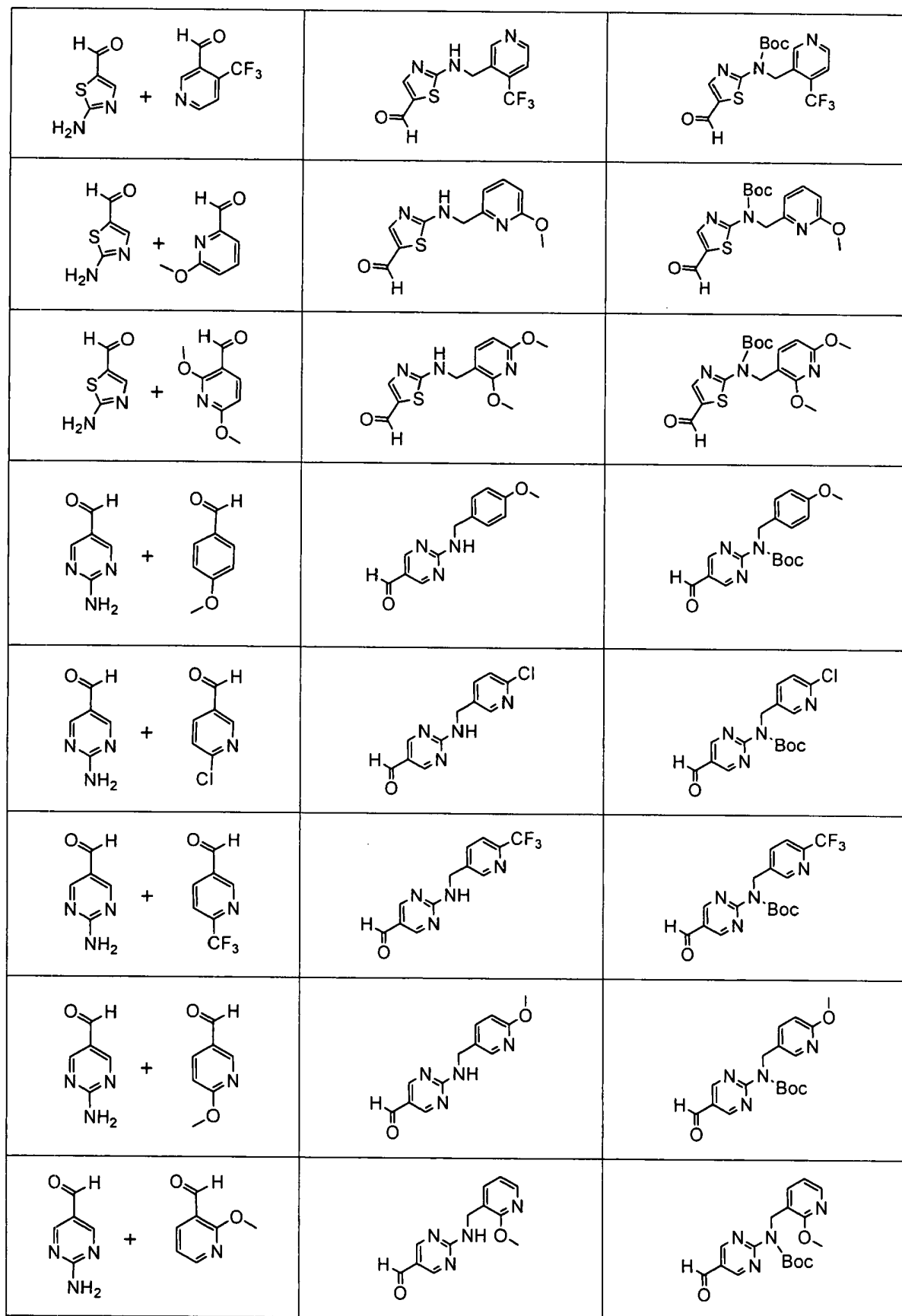
向含2-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-嘧啶-5-甲醛(71, 0.462 g, 1.89 mmol)之15 mL四氫呋喃中添加N,N-二異丙基乙胺(0.72 mL, 4.2 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.02

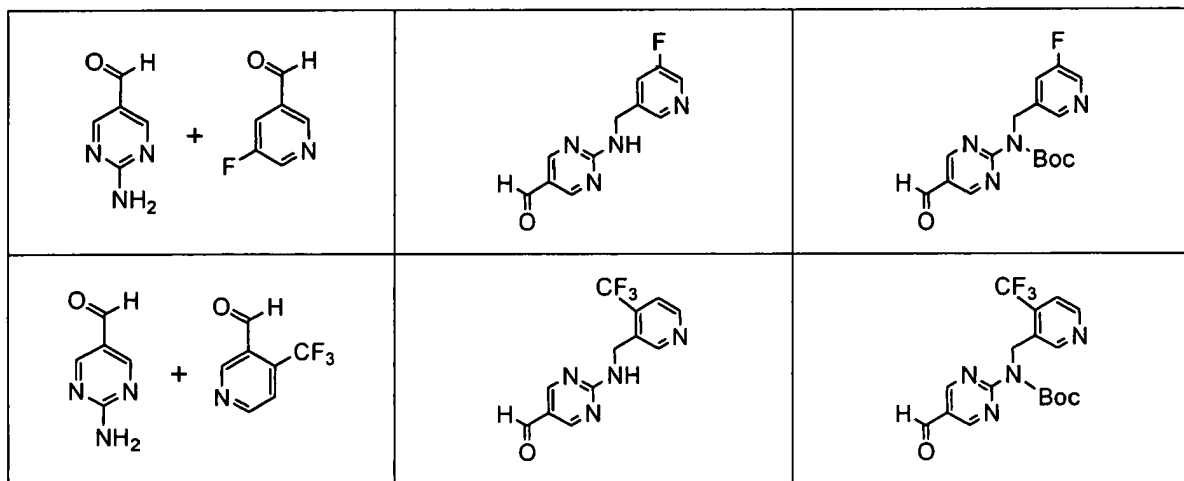
g, 0.2 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(25, 0.45 g, 2.1 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層在真空下濃縮且所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。 ^1H NMR與化合物結構一致。

類似於流程10g之方案製備其他醛，如下表中所示，其中步驟1及步驟2反應物分別提供於第1及2行中，所得經Boc保護之醛提供於第3行中。反應條件類似於針對流程10g所述之反應條件，且可針對各步驟稍加更改，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。舉例而言(不限於)，步驟2之反應中不包括N,N-二異丙基乙胺。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

步驟1	步驟2	最終醛
		
		

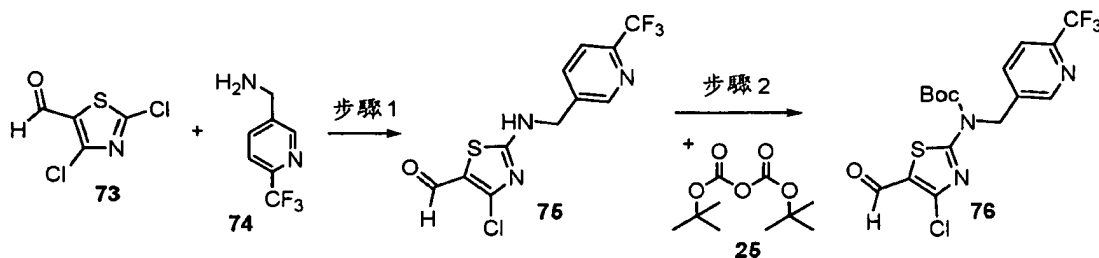






(4-氯-5-甲醯基-噻唑-2-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯 **76** 由 2,4-二氯-噻唑-5-甲醛 **73** 及 C-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲胺 **74** 兩步製成，如流程 10h 所示。

流程 10h



步驟 1：製備 4-氯-2-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-噻唑-5-甲醛 (**75**)：

在室溫下，向 C-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲胺 (**74**，1.0 g，5.7 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (2.0 mL，11 mmol) 於 100 mL 四氫呋喃中之溶液中逐滴添加含 2,4-二氯-噻唑-5-甲醛 (**73**，1.1 g，6.2 mmol) 之 10 mL 四氫呋喃。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物傾注入冰水中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中乙

酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(75, 1.2 g, 66%)。MS (ESI)=[M+H]⁺=322.11。

步驟2：製備(4-氯-5-甲醯基-噻唑-2-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(76)：

將4-氯-2-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-噻唑-5-甲醯(75, 1.2 g, 3.7 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(25, 0.98 g, 4.5 mol)、4-二甲基胺基吡啶(0.09 g, 0.7 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.96 g, 7.5 mmol)與170 mL二氯甲烷合併且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物傾注入冰水中，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之所要化合物(76, 1.5 g, 95%)。

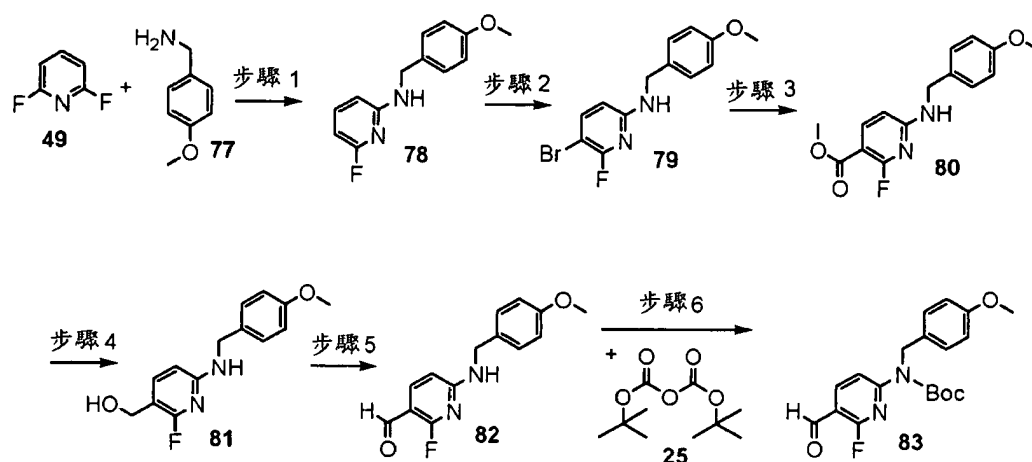
類似於流程10h之方案製備其他醛，如下表中所示，其中步驟1及步驟2反應物分別提供於第1及2行中，所得經Boc保護之醛提供於第3行中。反應條件類似於針對流程10h所述之反應條件，且可針對各步驟稍加更改，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件或其他反應參數。下表中之化合物係用¹H及¹³C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

步驟1	步驟2	最終醛

(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 **83** 由 2,6-二氟-吡啶 **49** 六步製成，如流程 10i 所

示。

流程 10i



步驟1：製備(6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(78)：

向含2,6-二氟-吡啶(49, 100 g, 869 mmol)之500 mL N-甲基吡咯啉酮中添加4-甲氧基-苯甲基胺(77, 136 mL, 1.043 mol)及N,N-二異丙基乙胺(304 mL, 1.738 mol)。反應物在90℃下攪拌隔夜，接著傾注入8 L水中。沈澱物藉由過濾收集且用水洗滌，接著溶解於乙酸乙酯中且用水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質用庚烷濕磨且藉由過濾收集，得到所要化合物(78, 151 g, 650 mmol, 74.8%產率)。

步驟2：製備(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(79)：

在氮氣下，向含(6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(78, 151 g, 650 mmol)之4 L乙腈中分多份添加N-溴代丁二醯亞胺(116 g, 650 mmol)。反應2小時之後，在真空下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯中，接著傾注入硫化硫

酸鈉水溶液中。有機層用溫水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質自庚烷中結晶，得到所要化合物(79, 172 g, 553 mmol, 85%產率)。

步驟3：製備2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-菸酸甲酯(80)：

在2 L帕爾燒瓶中，向含(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺(79, 85 g, 273 mmol)之1.5 L甲醇中添加三乙胺(77 mL, 546 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)(5.80 g, 7.10 mmol)。反應物在100°C下、在100 psi之一氧化碳下加熱隔夜。反應物冷卻並經由矽藻土過濾，且濾液在真空下濃縮。將所得物質溶於二氯甲烷中且通過矽膠柱，用乙酸乙酯溶離。在真空下移除溶劑，得到呈桃紅色固體狀之所要化合物(80, 70 g, 241 mmol, 88%產率)。

步驟4：製備[2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇(81)：

向含2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-菸酸甲酯(80, 70 g, 241 mmol)之350 mL四氫呋喃中逐滴添加氫化鋁鋰(362 mL, 1 M四氫呋喃溶液, 362 mmol)，同時冷卻。反應物在室溫下攪拌2小時，接著藉由依序逐滴添加14 mL水、14 mL 15%氫氧化鈉水溶液及42 mL水來淬滅。添加甲基第三丁基醚(500 mL)且藉由過濾移除固體。濾液在真空下濃縮且所得固體溶於二氯甲烷中，通過矽膠柱且用庚烷中50-100%乙酸乙酯溶離。在真空下移除溶劑，得到呈灰白色

固體狀之所要化合物(**81**, 63 g, 240 mmol, 100%產率)。

步驟5：製備2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛(**82**)：

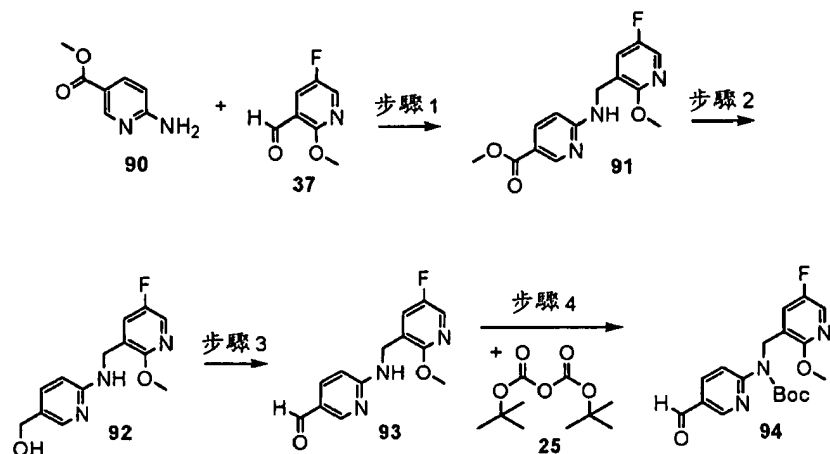
向含[2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-基]-甲醇(**81**, 63 g, 240 mmol)之1.25 L乙酸乙酯中添加氧化錳(IV)(210 g, 2.416 mol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著經由矽藻土過濾且矽藻土用乙酸乙酯沖洗。合併之濾液在真空下濃縮，且所得固體用庚烷濕磨並藉由過濾收集，得到呈白色固體狀之所要化合物(**82**, 62 g, 238 mmol, 99%產率)。

步驟6：製備(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(**83**)：

將2-氟-6-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-3-甲醛(**82**, 62 g, 238 mmol)、600 mL第三丁醇、二碳酸二-第三丁酯(**25**, 83 mL, 357 mmol)及二甲基胺基吡啶(2.91 g, 23.82 mmol)合併於圓底燒瓶中。反應物在30℃下攪拌隔夜，接著在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中0-20%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(**83**, 54 g, 150 mmol, 62.9%產率)。

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯**94**由6-胺基-菸酸甲酯**90**及5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛**37**四步製成，如流程10k所示。

流程10k



步驟1：製備6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-菸酸甲酯(91)：

在圓底燒瓶中，將6-胺基-菸酸甲酯(90，0.678 g，4.46 mmol)與5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37，0.532 g，3.43 mmol)、10.6 mL乙腈、三氟乙酸(1.32 mL，17.1 mmol)及三乙基矽烷(3.29 mL，20.6 mmol)合併。反應物加熱至回流，維持3小時，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(91，832 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 292.4$ 。

步驟2：製備{6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基}-甲醇(92)：

在 -40°C 下，在氮氣下，向含6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-菸酸甲酯(91，0.825 g，2.83 mmol)之11 mL四氫呋喃中添加四氫鋁酸鋰(5.66 mL，1.0 M四氫呋喃溶液，5.66 mmol)。反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應物傾注入1 M氫氧化鈉水溶液中，接著用1 M鹽酸水溶液中

和。固體經由矽藻土濾出，矽藻土用乙酸乙酯及四氫呋喃洗滌。分離之水層用乙酸乙酯萃取且合併所有有機層，用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(92, 357 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=264.4$ 。

步驟3：製備6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-甲醛(93)：

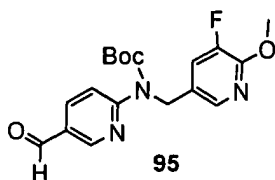
向溶於8 mL四氫呋喃中之{6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基}-甲醇(92, 0.353 g, 1.34 mmol)中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Maritn periodinane)(0.626 g, 1.47 mmol)且反應物在室溫下攪拌1小時。將反應物傾注入飽和硫代亞硫酸鈉水溶液中且水層用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+=262.3$ 。

步驟4：製備(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(94)：

向溶於4.72 mL四氫呋喃中之6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-甲醛(93, 0.310 g, 1.19 mmol)中添加4-二甲基胺基吡啶(14.5 mg, 0.119 mmol)，隨後添加二碳酸二-第三丁酯(25, 0.285 g, 1.30 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管

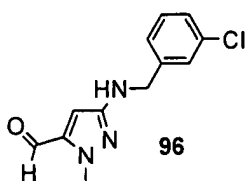
柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(**94**，301 mg)。

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-
胺基甲酸第三丁酯 **95**



類似於流程10k之方案製備，其中在步驟1中用5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-甲醛置換5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛**37**。

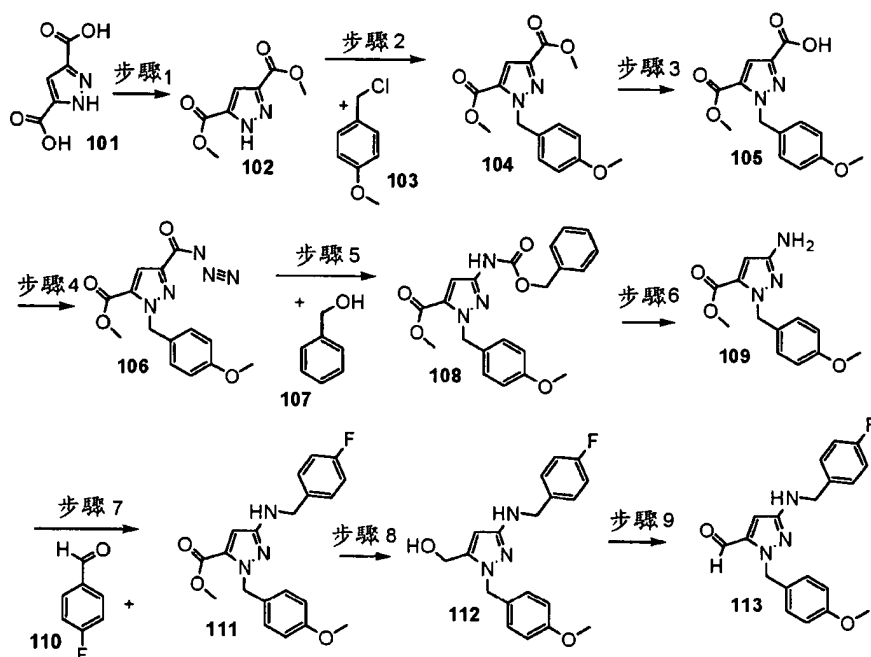
5-(3-氯-苯甲基胺基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲醛 **96**



類似於流程10k步驟1-2及流程10i步驟3之方案製備，其中在步驟1中用5-胺基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯置換6-胺基-菸酸甲酯**90**且用3-氯-苯甲醛置換5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛**37**。

5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲醛 **113**由1H-吡唑-3,5-二甲酸**101**九步製成，如流程10n所示。

流程 10n



步驟1：製備1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(102)：

在圓底燒瓶中，將1H-吡唑-3,5-二甲酸水合物(101，21.1 g，121 mmol)與350 mL甲醇合併且添加10 mL鹽酸。反應物在回流下攪拌隔夜且次日在室溫下攪拌。反應物在真空下濃縮且固體用乙酸乙酯及己烷洗滌，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+ = 185$ 。

步驟2：製備1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(104)：

在圓底燒瓶中，將1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(102，15.0 g，81.4 mmol)與1500 mL丙酮及碳酸鉀(15 g，110 mmol)合併。添加1-氯甲基-4-甲氧基-苯(103，10.0 mL，73.8 mmol)且反應物在60°C下攪拌隔夜。將混合物分入兩個燒瓶中且繼續攪拌5小時。反應物在真空下濃縮，且固

體用冷水洗滌並在真空下乾燥，得到所要化合物(104，20.48 g)。¹H NMR與化合物結構一致。

步驟3：製備1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-甲酯(105)：

在圓底燒瓶中，將1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(104，28.5 g，93.6 mmol)與100 mL水及20 mL 1,4-二噁烷合併。添加硫酸(5.5 mL，100 mmol)及2.0 mL水且反應物在60-70℃下攪拌2天。反應物在真空下濃縮，直至沈澱物形成。藉由過濾收集固體且用冷水洗滌若干次，得到所要化合物。¹H NMR與化合物結構一致。

步驟4：製備5-疊氮羰基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(106)：

在圓底燒瓶中，將1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-甲酯(105，5.48 g，18.9 mmol)與20 mL甲苯及亞硫酸氯(6 mL，80 mmol)合併。反應物在回流下加熱40分鐘，接著自甲苯中濃縮2次且所得固體在真空下乾燥。溶於30.0 mL丙酮中且添加含疊氮化鈉(3.8 g，58 mmol)之10.0 mL水並攪拌1分鐘。將反應物傾注入250 mL冰水中且緩慢攪拌。所得沈澱物藉由過濾收集且在真空下乾燥，得到所要化合物。

步驟5：製備5-苯甲氧羰基胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(108)：

在圓底燒瓶中，將5-疊氮羰基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(106，5.6 g，18.0 mmol)與30 mL甲苯合

併且添加苯甲醇(107, 1.91 mL, 18.5 mmol), 且反應物在回流下加熱1小時。反應物在真空下濃縮且所得物質用甲醇洗滌2次, 得到呈白色固體狀之所要化合物。¹H NMR與化合物結構一致。

步驟6: 製備5-胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(109):

在圓底燒瓶中, 在氮氣下, 將5-苯甲氧羰基胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(108, 2.3 g, 5.8 mmol)與30 mL甲醇及10 mL四氫呋喃合併, 且添加10%鈀/碳(0.23 g, 13.0 mmol)。反應物在1個大氣壓之氮氣下攪拌2小時。過濾反應物且濾液在真空下濃縮, 得到所要化合物(109, 1.4 g)。

步驟7: 製備5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(111):

在圓底燒瓶中, 將5-胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯(109, 1.4 g, 5.4 mmol)與4-氟-苯甲醛(110, 0.565 mL, 5.36 mmol)、三氟乙酸(2.06 mL, 26.8 mmol)、三乙基矽烷(4.28 mL, 26.8 mmol)及50 mL乙腈合併。反應物在室溫下攪拌15分鐘, 接著在真空下濃縮, 與碳酸鉀水溶液合併且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。殘餘物自乙酸乙酯與己烷之混合物中再結晶, 得到所要化合物(111, 1.6 g)。¹H NMR與化合物結構一致。

步驟8: 製備[5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-

2H-吡啶-3-基]-甲醇(112)：

在圓底燒瓶中，將5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡啶-3-甲酸甲酯(111, 1.6 g, 4.3 mmol)與100 mL四氫呋喃合併且冷卻至-40℃。添加四氫鋁酸鋰(4.8 mL, 1.0 M四氫呋喃溶液, 4.8 mmol)且反應物升溫至10℃。反應物用十水合硫酸鈉淬滅，接著攪拌2小時，經由矽藻土過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質用乙酸乙酯及己烷洗滌且將固體乾燥，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+=342.30$ 。

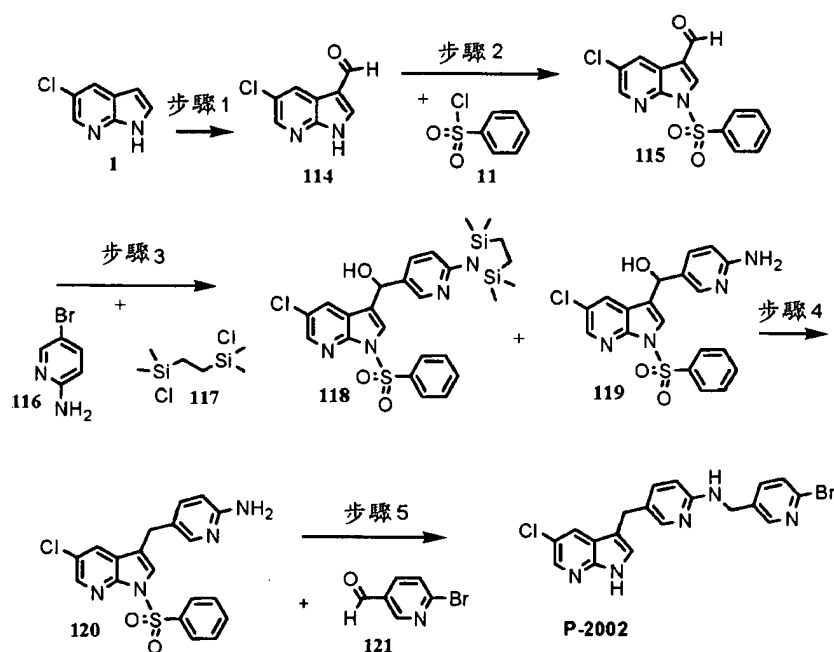
步驟9：製備5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡啶-3-甲醛(113)：

在圓底燒瓶中，將[5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡啶-3-基]-甲醇(112, 1.6 g, 4.2 mmol)與300 mL二氯甲烷及氧化錳(IV)(0.61 g, 7.0 mmol)合併且在氮氣下攪拌隔夜。反應物經由矽藻土過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中10-100%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(113, 1.4 g)。¹H NMR與化合物結構一致。

實例11：合成(6-溴-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺P-2002。

(6-溴-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺P-2002由5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1五步製成，如流程11所示。

流程 11



步驟 1：製備 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(114)：

在圓底燒瓶中，將 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1，10.0 g，65.5 mmol)與六亞甲基四胺(11.9 g，85.2 mmol)、乙酸(28.3 mL，0.498 mol)及 56.7 mL 水合併。反應物在回流下加熱隔夜，接著添加 200 mL 水。30 分鐘之後，藉由過濾收集固體物質且乾燥，得到所要化合物(114，7.0 g)。

步驟 2：製備 1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(115)：

向含 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(114，3.60 g，19.9 mmol)之 100 mL 二氯甲烷中添加氫氧化鉀(50 mL，9 M 水溶液，0.45 mol)、四丁基硫酸氫銨(400 mg，1.0 mmol)及苯磺醯氯(11，2.9 mL，23.0 mmol)。反應物在室溫下攪拌 3 小時，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有

機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質用乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體狀之所要化合物(115，2.3 g)。

步驟3：製備(1-苯磺醯基-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-[6-(2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮雜二矽環戊烷-1-基)-吡啶-3-基]-甲醇(118)及(6-胺基-吡啶-3-基)-(1-苯磺醯基-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-甲醇(119)：

在圓底燒瓶中，在-78℃下，在氮氣下，將2-胺基-5-溴吡啶(116，3.10 g，17.9 mmol)與80.0 mL四氫呋喃合併且緩慢添加正丁基鋰(7.10 mL，2.50 M己烷溶液，17.8 mmol)。30分鐘之後，緩慢添加含1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(117，3.90 g，18.1 mmol)之20 mL四氫呋喃，且經1小時使反應物達至室溫。反應物冷卻至-78℃且再添加正丁基鋰(7.10 mL，2.50 M己烷溶液，17.8 mmol)。反應物在-78℃下攪拌30分鐘且經1小時升溫至室溫。反應物冷卻至-78℃且再緩慢添加正丁基鋰(7.50 mL，2.50 M己烷溶液，18.8 mmol)。1小時之後，添加含1-苯磺醯基-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲醛(115，1.90 g，5.92 mmol)之30 mL四氫呋喃，且反應物在-78℃下攪拌2小時，接著經1小時升溫至室溫。將反應物傾注入水中，用乙酸乙酯萃取，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中2-20%甲醇溶離來純化，得到化合物(118，1.7 g)與化合物(119，1.25 g)之混合物。MS (ESI) $[M+H]^+=554.4$ (118) 且 $[M-H]^+$

=415.2(119)。

步驟4：製備5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(120)：

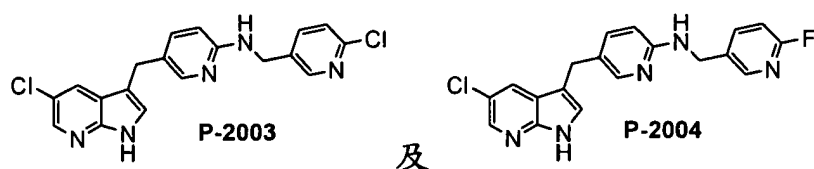
向含(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[6-(2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮雜二矽環戊烷-1-基)-吡啶-3-基]-甲醇與(6-胺基-吡啶-3-基)-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(118、119，1.70/1.25 g混合物，2.41 mmol)之25.0毫升二氯甲烷中添加三乙基矽烷(3.00 mL，18.8 mmol)及三氟乙酸(1.50 mL，19.5 mmol)且反應物在室溫下攪拌隔夜。反應物在真空下濃縮，與碳酸鉀水溶液合併且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化，得到所要化合物(120，0.70 g)。

步驟5：製備(6-溴-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2002)：

向含5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(120，80.0 mg，0.200 mmol)之2.00 mL乙醇及0.10 mL乙酸中添加6-溴-吡啶-3-甲醛(121，100.0 mg，0.538 mmol)及二氧化矽支撐之氰基硼氫化物(0.50 g，1.21 mmol/g)。反應物在微波中110℃下加熱25分鐘。添加氫氧化鈉(2.0 mL，6.0 M水溶液)且反應物在微波中100℃下加熱10分鐘，接著傾注入氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在

真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(P-2002, 26.6 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=427.7, 429.7$ 。

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-2003 及 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2004

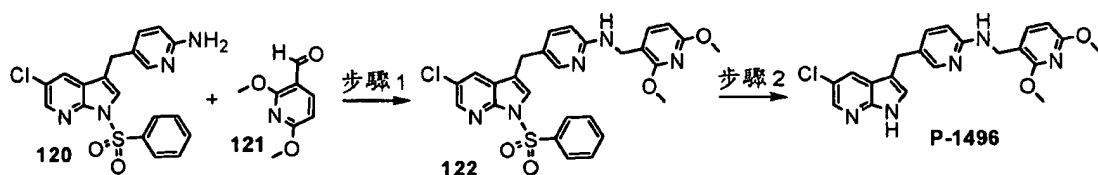


類似於流程11之方案製備，其中分別用6-氯-吡啶-3-甲醛及6-氯-吡啶-3-甲醛置換6-溴-吡啶-3-甲醛121。MS (ESI) $[M+H]^+=383.9, 385.9$ (P-2003)及 $367.9, 368.9$ (P-2004)。

實例12：合成[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 P-1496。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 P-1496 由 5-(1-苯磺酰基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 120 及 2,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛 121 兩步製成，如流程12所示。

流程12



步驟1：製備[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(122)：

向含5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(120, 60.0 mg, 0.150 mmol)之2.00 mL乙醇及0.1 mL乙酸中添加2,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛(121, 120 mg, 0.75 mmol)及二氧化矽支撐之氰基硼氫化物(0.40 g, 0.484 mmol)。反應物在300瓦(Watt)微波下加熱至100℃，維持18分鐘，接著傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化。將適當溶離份合併且在真空下濃縮，得到所要化合物(122, 60 mg)。

步驟2：製備[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1496)：

向含[5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(122, 60 mg, 0.11 mmol)之10.0 mL甲醇中添加氫氧化鉀(0.20 g, 3.6 mmol)。反應物在60℃下攪拌4小時，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(P-1496, 26.1 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=410.0$ 。

其他化合物可依據流程12之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。舉例而言(不限於)，在步驟2中使用三水合氟化四丁基銨置換氫氧化鉀。視情況用適合醛取代2,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛**121**且視情況用適合的經1-苯磺醯基保護之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶取代5-(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺**120**來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1498)，

(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1502)，

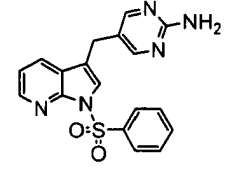
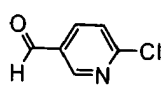
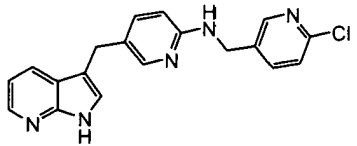
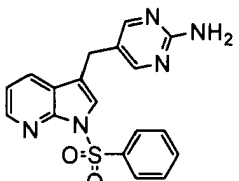
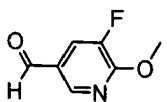
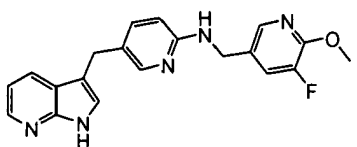
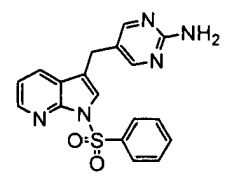
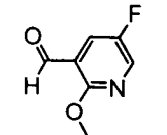
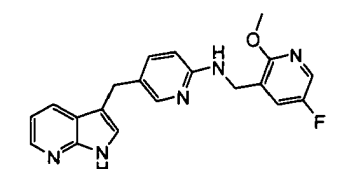
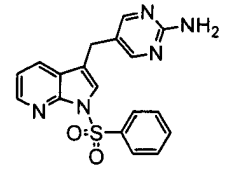
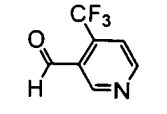
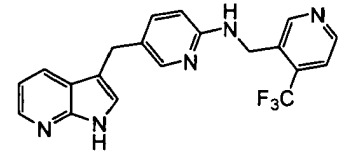
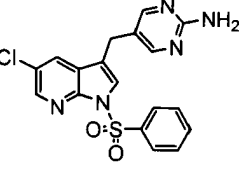
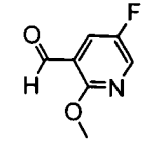
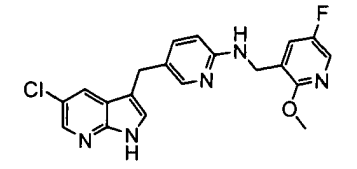
(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1503)，

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1504)，及

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1505)。

下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟1中使用的經1-苯磺醯基保護之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(第2行)及醛化合物(第3行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質

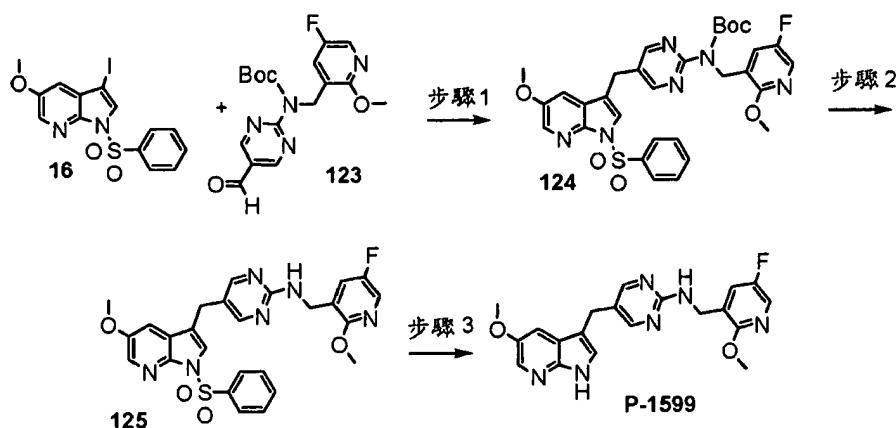
譜提供於第5行中。

化合物 編號	1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶	醛結構	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1498				
P-1502				
P-1503				
P-1504				
P-1505				

實例 13：合成 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-胺 P-1599。

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-胺 P-1599 由 1-苯磺醯基-3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 16 及 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5-甲醯基-嘓啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 123 三步製成，如流程 13 所示。

流程 13



步驟1：製備{5-[(1-苯磺醯基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-嘧啶-2-基}-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(124)：

在 -50°C 下，向 1-苯磺醯基-3-碘-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(16，1當量)於 4.0 mL 四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂(2.0 M 四氫呋喃溶液，1當量)。反應物經 70 分鐘升溫至 5°C ，接著冷卻至 -45°C ，且添加含(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5-甲醯基-嘧啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(123，0.78當量)之 2.0 mL 四氫呋喃。反應物經 1 小時升溫至室溫，接著傾注入氯化銨水溶液中，且用乙醚萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中 20-100% 乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

步驟2：製備[5-(1-苯磺醯基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-

胺(125)：

向含{5-[(1-苯磺醯基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-嘧啶-2-基}-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(124, 1當量)之10.0 mL乙腈中添加三乙基矽烷(15.6當量)及三氟乙酸(16.9當量)。反應物在80°C下加熱2小時，接著傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到所要化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：製備(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1599)：

向含[5-(1-苯磺醯基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(125, 1當量)之15.0 mL四氫呋喃中添加三水合氟化四丁基銨(2當量)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之所要化合物。

其他化合物可依據流程13之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。藉由在步驟1中使用適合Boc保護醛置換(5-氟-

2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(5--嘧啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 123 來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR 光譜法以及質譜分析表徵。

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1600),

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1601),

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1602),

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1603),

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1604),

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1605),

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1606),

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2203), 及

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈 (P-2204)。

下表指示為得到所要化合物(第3行)而在步驟1中使用之醛化合物(第2行)。化合物編號提供於第1行中, 且所觀測之質譜提供於第4行中。

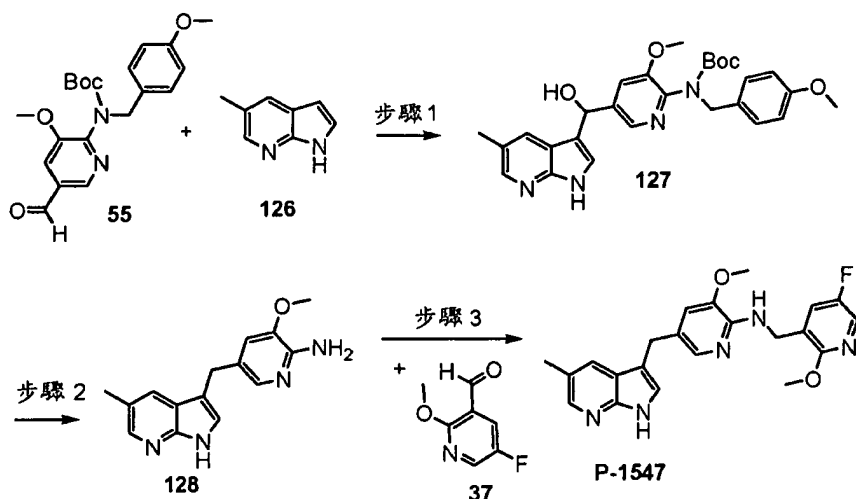
化合物 編號	醛	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1600			
P-1601			
P-1602			
P-1603			
P-1604			
P-1605			
P-1606			

實例 14：合成 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-1547。

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-1547 由

(5-甲醯基-3-甲氧基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 **55** 及 5-甲基-1H-[2,3-b]吡啶 **126** 三步製成，如流程 14 所示。

流程 14



步驟 1：製備 {5-[羥基-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-3-甲氧基-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (**127**)：

在小瓶中，將 5-甲基-1H-[2,3-b]吡啶 (**126**，1 當量) 與 (5-甲醯基-3-甲氧基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (**55**，1.1 當量)、5 mL 甲醇及氫氧化鉀 (3 當量) 合併。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著添加 1 N 鹽酸水溶液且混合物用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

步驟 2：製備 3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基甲基)-吡啶-2-基胺(128)：

在圓底燒瓶中，將{5-[羥基-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-3-甲氧基-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(127，1當量)與100 mL乙腈、三乙基矽烷(18當量)及三氟乙酸(18當量)合併。反應物在回流下加熱24小時，接著在真空下濃縮。所得物質溶於40 mL三氟乙酸中且在室溫下攪拌18小時。在真空下濃縮且與水及碳酸氫鈉合併，接著用乙酸乙酯萃取。有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，接著用硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

步驟3：製備(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1547)：

向含3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(128，1當量)之2 mL乙腈中添加5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37，1當量)、三乙基矽烷(5當量)及三氟乙酸(6.9當量)。反應物在80℃下加熱18小時，接著在真空下濃縮，且與碳酸鉀水溶液混合並用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

其他化合物可依據流程14之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。藉由在步驟3中使用適合醛取代5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛37來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1548)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1549)、

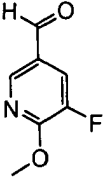
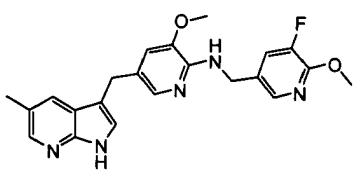
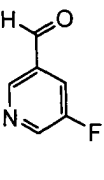
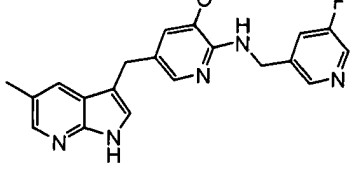
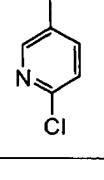
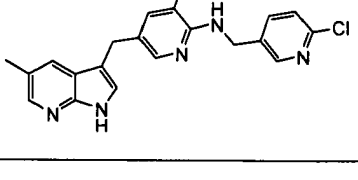
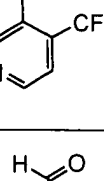
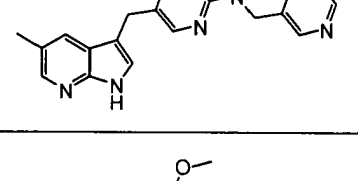
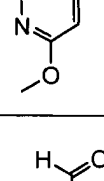
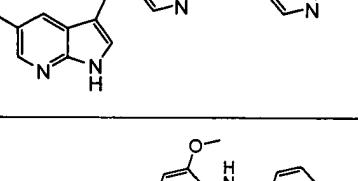
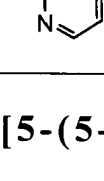
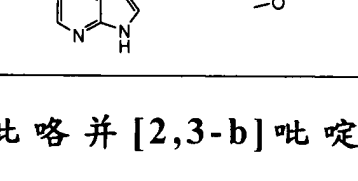
(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1550)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1551)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1552)、及

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1553)。

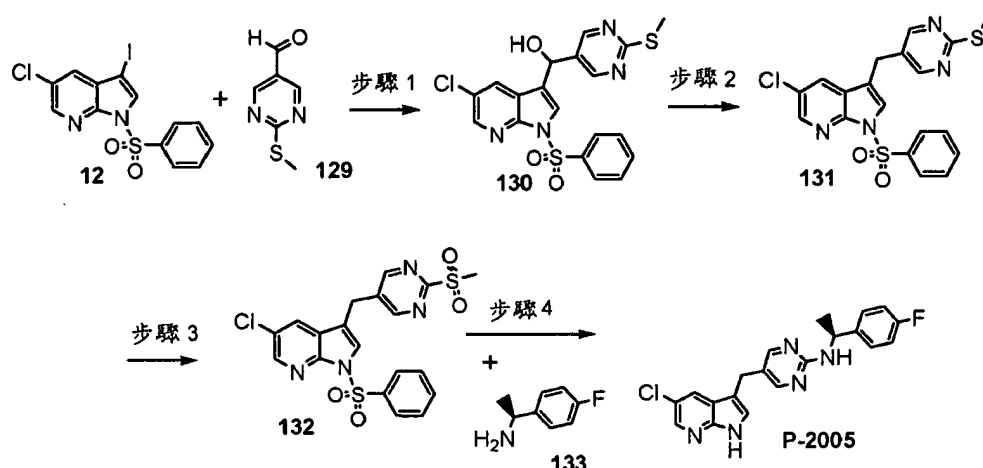
下表指示為得到所要化合物(第3行)而在步驟3中使用之醛化合物(第2行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質譜提供於第4行中。

化合物 編號	醛	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1548			
P-1549			
P-1550			
P-1551			
P-1552			
P-1553			

實例 15：合成 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-胺 P-2005。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘓啶-2-基]-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-胺 P-2005 由 1-苯磺酰基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 12 及 2-甲基硫基-嘓啶-5-甲醛 129 四步製成，如流程 15 所示。

流程 15



步驟1：製備(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-甲醇(130)：

在 -40°C ，在氮氣下，向1-苯磺醯基-5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(12，8.40 g，20.1 mmol)於96.3 mL四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂(10.1 mL，2.0 M四氫呋喃溶液，20.3 mmol)。反應物經60分鐘升溫至 5°C ，接著冷卻至 -40°C ，隨後添加含2-甲基硫基-嘧啶-5-甲醛(129，2.50 g，16.2 mmol)之15.0 mL四氫呋喃。反應物經2小時升溫至 10°C ，接著傾注入氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中40-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之所要化合物(130，4.0 g)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=447.2$ 。

步驟2：製備1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(131)：

向含(1-苯磺醯基-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-甲醇(**130**, 4.70 g, 10.5 mmol)之120.0 mL乙腈中添加三乙基矽烷(22.0 mL, 138 mmol)及三氟乙酸(11.0 mL, 143 mmol)。反應物在80℃下攪拌3小時, 接著在真空下濃縮且與碳酸鉀水溶液混合且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑, 得到所要化合物(**131**, 2.90 g)。

步驟3: 製備1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**132**):

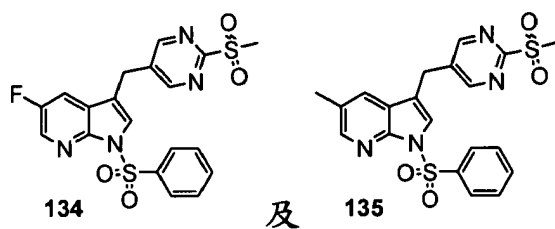
向含1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**131**, 4.40 g, 10.2 mmol)之100.0 mL二氯甲烷中添加間氯過氧苯甲酸(最大77%, 4.90 g, 21.9 mmol)。反應物在0℃下攪拌40分鐘, 接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑, 得到所要化合物(**132**, 3.76 g)。MS (ESI) $[M+H]^+=463.0$ 。

步驟4: 製備[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-胺(**P-2005**):

在微波小瓶中, 將1-苯磺醯基-5-氯-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**132**, 12 mg, 0.026

mmol)與 600 μL N-甲基吡咯啉酮及(S)-1-(4-氟-苯基)-乙胺 (133, 25.2 mg, 0.18 mmol)混合。反應物在微波中 200°C 下照射 40 分鐘，接著添加氫氧化鉀 (500 μL , 4.00 M 水溶液)且反應物在微波中 90°C 下照射 10 分鐘。藉由添加 120 μL 乙酸來中和反應物，在真空下移除溶劑，且所得物質溶於 400 μL 二甲亞碸中，以便藉由 HPLC 純化。所要化合物在 Phenomenex C18 管柱 (50 mm $\times$ 10 mm ID) 上純化，其中流動相 A 為含 0.1% 三氟乙酸之水，流動相 B 為含 0.1% 三氟乙酸之乙腈，20-100% B 經 16 分鐘，流速為 6 mL/min。收集適當溶離份且溶劑在真空下移除，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+=381.9$ 。

1-苯磺醯基-5-氟-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啉-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉 134 及 1-苯磺醯基-3-(2-甲烷磺醯基-嘓啉-5-基甲基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉 135



類似地依據流程 15 步驟 1-3 之方案製備，其中在步驟 1 中分別用 1-苯磺醯基-5-氟-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉或 1-苯磺醯基-3-碘-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉置換 1-苯磺醯基-5-氟-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉 12。依據流程 15 步驟 4 之方案使用此等物製備其他化合物。在有些情況下，對於 5-氟取代之化合物，在另一步驟中，藉由與三水合氟化四丁基

鉍於四氫呋喃中反應來移除苯磺醯基保護基。

其他化合物可依據流程15步驟4之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。藉由用適合胺取代(S)-1-(4-氟-苯基)-乙胺**133**且視情況用1-苯磺醯基-5-氟-3-(2-甲烷磺醯基-噻啉-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉**134**或1-苯磺醯基-3-(2-甲烷磺醯基-噻啉-5-基甲基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉**135**取代1-苯磺醯基-5-氟-3-(2-甲烷磺醯基-噻啉-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉**132**來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用¹H及¹³C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

(3-氟-4-甲基-苯甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-噻啉-2-基]-胺(P-2007)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-噻啉-2-基]-(3,4-二氟-苯甲基)-胺(P-2008)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-噻啉-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2009)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-噻啉-2-基]-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-胺(P-2010)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-噻啉-2-基]-(3-氟-4-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2011)，

(4-氟-苯甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基甲基)-

嘧啶-2-基]-甲基-胺(P-2012)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苯甲基)-胺(P-2013)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-胺(P-2014)，

[2-(3-氟-苯基)-乙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2015)，

[2-(2-氟-苯基)-乙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2020)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-胺(P-2021)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-胺(P-2022)，

丁基-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2026)，

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(1-噻唑-2-基-乙基)-胺(P-2039)，

[1-(4-氟-苯基)-丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2053)，

[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2055)，

[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2056)，

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2069),

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2074),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-基甲基-胺(P-2076),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-2077),

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078),

(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2080),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-嗎啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082),

(5-乙基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2083),

(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2084),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2085),

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡

啖-4-基甲基-胺(P-2138)，

(2-甲氧基-吡啖-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2139)，

[[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啖-3-基甲基]-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2140)，

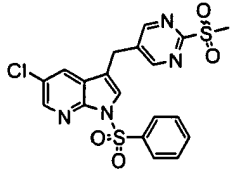
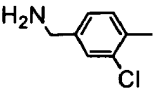
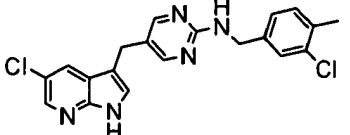
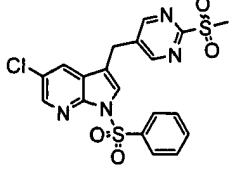
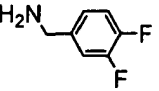
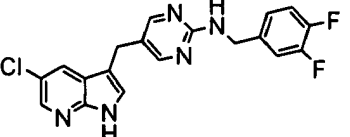
(2-甲基-吡啖-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2141)，

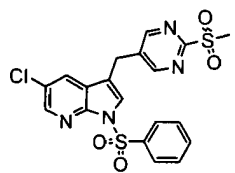
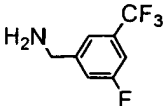
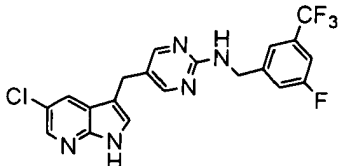
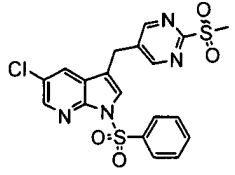
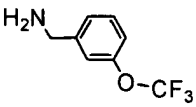
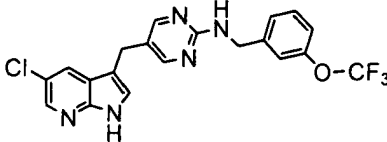
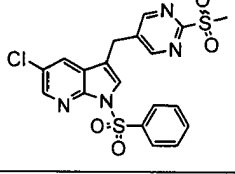
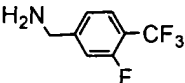
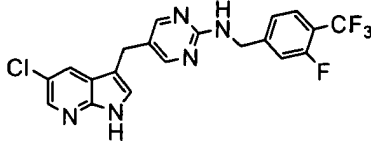
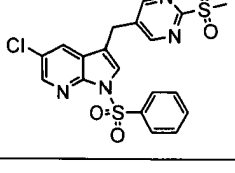
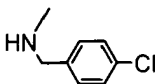
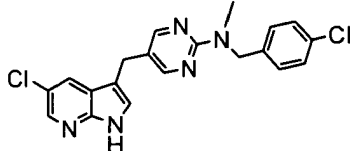
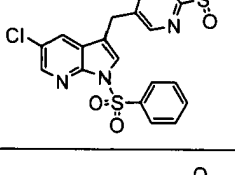
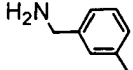
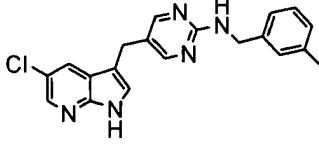
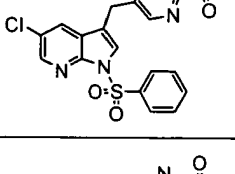
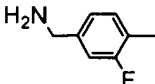
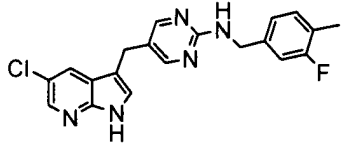
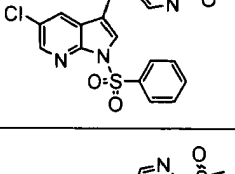
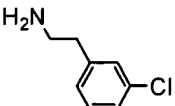
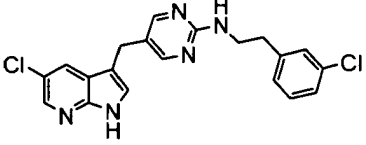
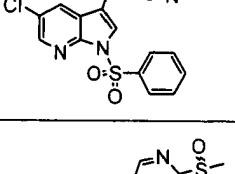
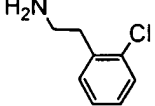
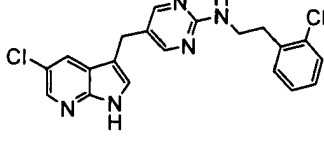
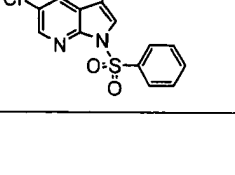
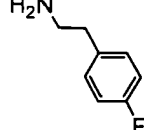
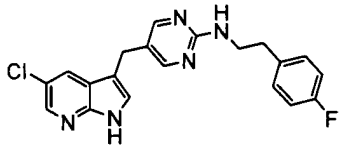
(2-乙氧基-吡啖-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2142)，

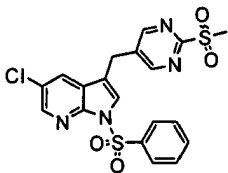
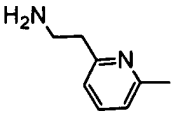
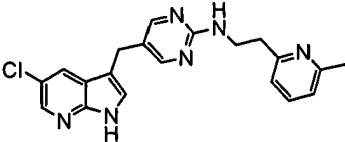
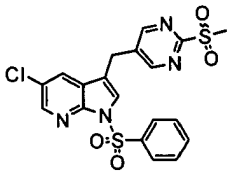
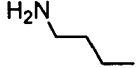
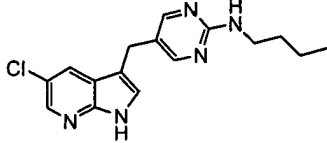
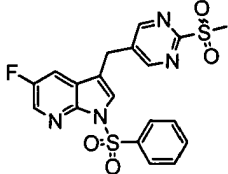
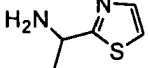
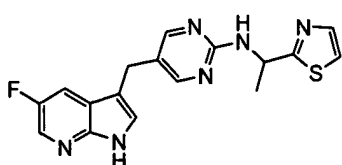
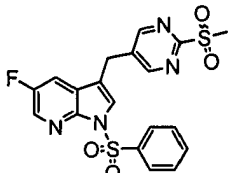
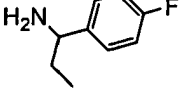
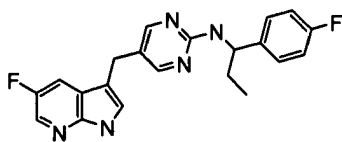
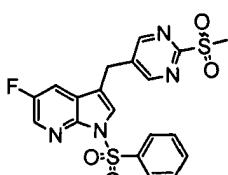
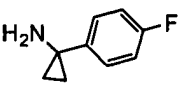
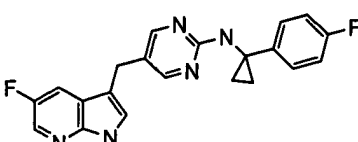
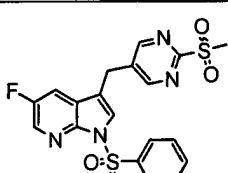
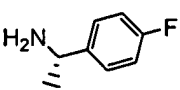
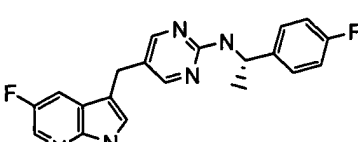
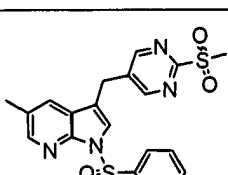
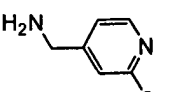
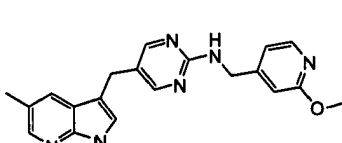
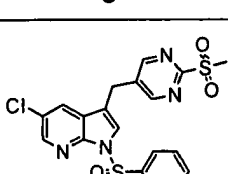
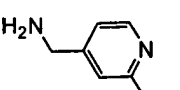
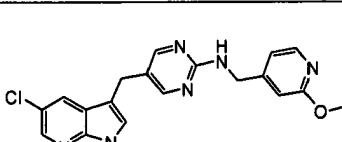
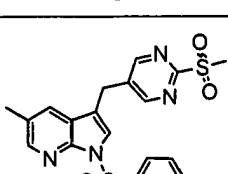
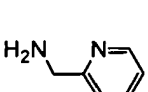
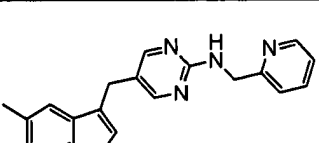
(2-環戊氧基-吡啖-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2148)，及

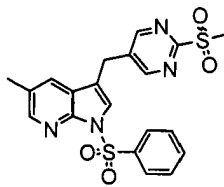
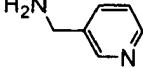
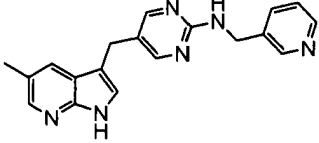
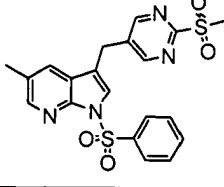
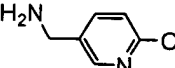
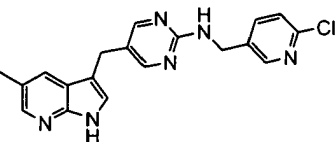
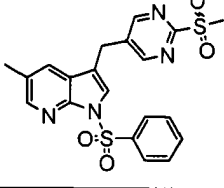
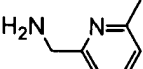
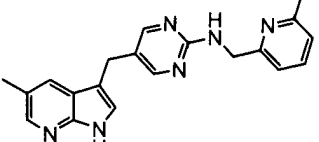
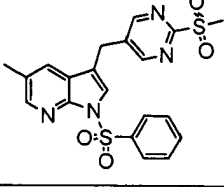
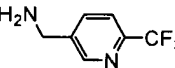
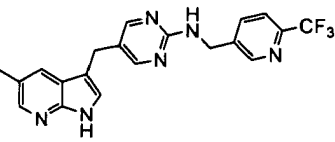
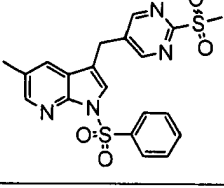
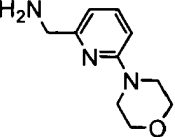
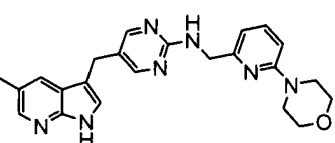
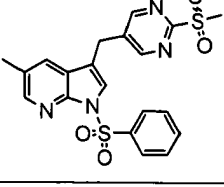
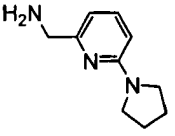
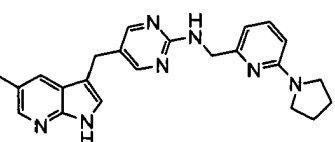
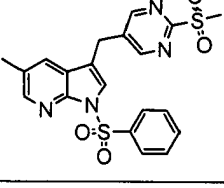
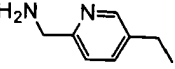
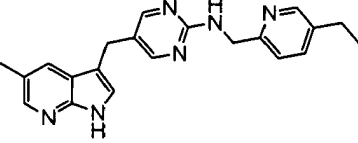
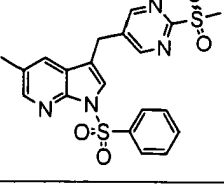
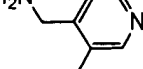
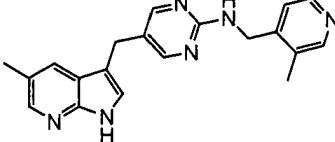
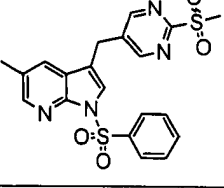
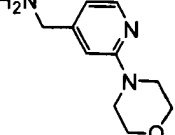
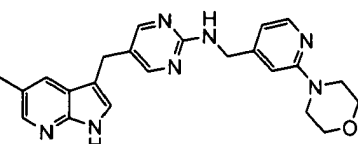
(2-環戊氧基-吡啖-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-基甲基)-嘧啖-2-基]-胺(P-2149)。

下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟4中使用之1H-吡咯并[2,3-b]吡啖(第2行)及胺化合物(第3行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質譜提供於第5行中。

化合物 編號	1H-吡咯并[2,3-b] 吡啖	胺結構	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-2007				397.9
P-2008				386.3

P-2009				436.3
P-2010				434.3
P-2011				435.9
P-2012				
P-2013				364.3
P-2014				381.9
P-2015				397.9
P-2020				397.9 399.95
P-2021				384.0

P-2022				379.4
P-2026				
P-2039				
P-2053				
P-2055				377.9
P-2056				366.0
P-2069				
P-2074				380.9
P-2076				

P-2077				
P-2078				365.1
P-2079				345.1
P-2080				
P-2081				416.3
P-2082				400.3
P-2083				
P-2084				
P-2085				

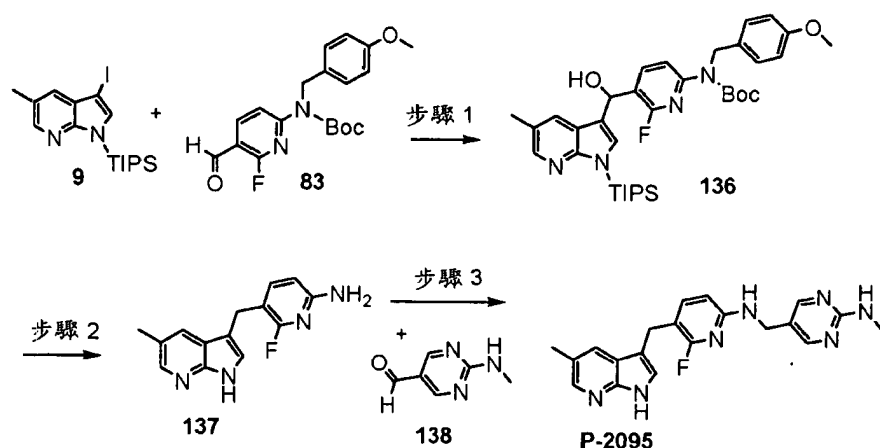
P-2138				
P-2139				361.5
P-2140				
P-2141				
P-2142				
P-2148				415.5
P-2149				

實例 16：合成 (5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-嘧啶-2-基)-甲基-胺 P-2095

(5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-嘧啶-2-基)-甲基-胺 P-2095 由 3-碘-5-甲

基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶9及(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯83三步製成，如流程16所示。

流程 16



步驟1：製備{6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(136)：

在-20℃下，在氮氣下，向含3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9，40 g，97.0 mmol)之400 mL四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂(54.8 mL，2 M四氫呋喃溶液，110 mmol)且反應物經30分鐘升溫至0℃。反應物冷卻至-40℃且添加含(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(83，15.81 g，43.9 mmol)之四氫呋喃。反應物經1小時升溫至0℃，接著用鹽水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中0-40%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶

劑，得到所要化合物(136，21 g，32.4 mmol，73.8%產率)。

步驟2：製備6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(137)：

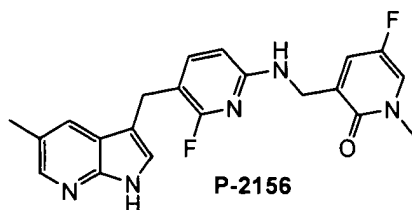
向含{6-氟-5-[羥基-(5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(136，21 g，32.4 mmol)之500 mL乙腈中添加三乙基矽烷(51.7 mL，324 mmol)及三氟乙酸(24.93 mL，324 mmol)。反應物在50℃下攪拌若干小時，在真空下移除溶劑，且殘餘物溶解於250 mL二氯甲烷中且添加250 mL三氟乙酸。混合物在回流下攪拌若干小時，接著在真空下濃縮。殘餘物溶解於乙酸乙酯中且傾注入碳酸鉀水溶液中。分離有機層，在真空下濃縮且藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中0-5%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(137，5.2 g，20.29 mmol，62.7%產率)。

步驟3：製備(5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-嘧啶-2-基)-甲基-胺(P-2095)：

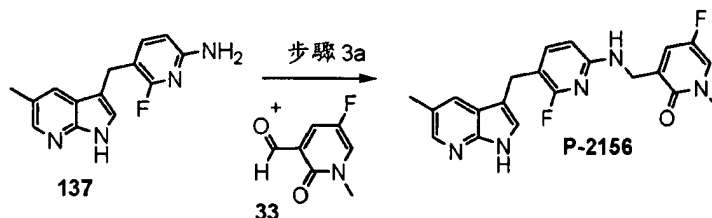
在2 mL微波小瓶中，將6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(137，9.72 mg，0.04 mmol)及2-甲基胺基-嘧啶-5-甲醛(138，11.0 mg，0.08 mmol)溶於600 μ l 95:5乙醇:乙酸中，且添加二氧化矽支撐之氟基硼氫化物(50 mg，1 mmol/g，0.05 mmol)。反應物在微波中

160℃下照射10分鐘。將小瓶離心以使二氧化矽凝聚且上清液藉由吸移入另一小瓶中來移除。殘餘二氧化矽用500 μL乙醇沖洗，離心且將上清液添加至第一上清液中。在真空下移除溶劑且將所得物質溶於400 μL二甲亞碸中以便藉由HPLC純化。樣品在Phenomenex C18管柱(50 mm×10 mm ID)上純化，其中流動相A為含0.1%三氟乙酸之水，流動相B為有0.1%三氟乙酸之乙腈，20-100% B經16分鐘，流速為6 mL/min。收集適當溶離份且溶劑在真空下移除，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+=378.3$ 。

5-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 **P-2156**



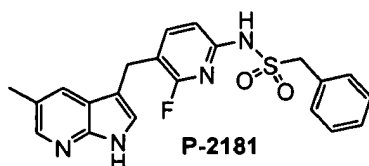
類似於流程16之方案製備，其中步驟3置換為以下步驟3a：



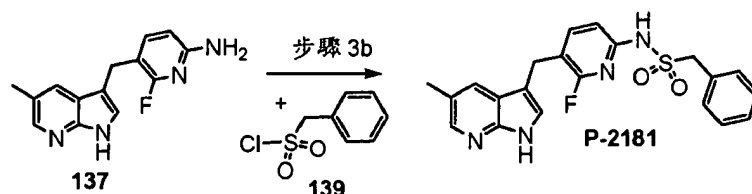
步驟3a：製備5-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (**P-2156**)：

向含 6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺 (**137**, 3.99 g, 15.59 mmol) 及 5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-甲醛 (**33**, 2.66 g, 17.15 mmol) 之 50 mL 乙腈中添加三乙基矽烷 (9.96 mL, 62.4 mmol) 及三氟乙酸 (4.80 mL, 62.4 mmol)。反應物在 80°C 下攪拌若干小時，接著在真空下濃縮，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並傾注入碳酸鉀水溶液中。分離有機層，在真空下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中 0-5% 甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，且殘餘物用甲醇濕磨，得到所要化合物 (**P-2156**, 3.1 g, 7.84 mmol, 50.3% 產率)。

N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-C-苯基-甲烷磺醯胺 **P-2181**



類似於流程 16 之方案製備，其中步驟 3 置換為以下步驟 3b：



步驟 3b：製備 N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-C-苯基-甲烷磺醯胺 (**P-2181**)：

在小瓶中，將6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(**137**，157 mg，0.614 mmol)與4 mL二氯甲烷及吡啶(149 μ L，1.84 mmol)混合且於冰水浴中冷卻至0°C。添加苯基-甲烷磺醯氯(**139**，0.234 g，1.23 mmol)且反應物在0°C下攪拌1小時，接著升溫至室溫且攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中0-10%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之所要化合物(**P-2181**，39 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=411.1$ 。

其他化合物可依據流程16(可用步驟3a取代步驟3)之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟1中用適合1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶取代3-碘-5-甲基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**9**；視情況在步驟1中用(5-甲醯基-嘧啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯置換(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯**83**；且視情況在步驟3中用適合醛置換2-甲基胺基-嘧啶-5-甲醛**138**來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1569)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1570)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1611)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1612)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1613)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1614)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1647)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1648)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1649)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1650)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1651)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1652)、

[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1653)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064)、

(2,5-二甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2086)、

(3,5-二甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2087)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088)、

(3-溴-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2089)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-嗎啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2090)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2091)、

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2092)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2093)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2094)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-2096)、

(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2097)、

(5-氟-2-甲烷磺酰基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2098)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2099)、

(5-溴-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2100)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2101)、

(3-氟-5-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2102)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2103)、

(3,5-Di甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2104)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2105)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2106)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基氨基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2107)、

(3,5-雙-三氟甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2108)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2109)、

(2-乙氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2110)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-異丙氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2111)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2112)、

(2-環戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2113)、

(2-環己氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2114)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2115)、

(2-氯-5-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2116)、

4-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-甲腈(P-2117)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2118)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2119)、

(2-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2120)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2121)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2122)、

(5-氟-2-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2123)、

(4-氟-2-甲烷磺酰基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2124)、

(2-二甲基氨基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2125)、

(2-乙基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2126)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2127)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-異丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2128)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2129)、

(2-丁基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2130)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2131)、

(3-氟-5-甲基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2132)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2133)、

(3-氟-5-甲氧基-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2134)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-胺(P-2150)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2151)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2166)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-二甲基胺基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2167)、

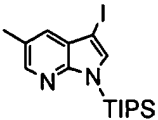
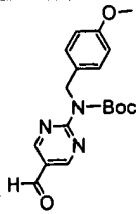
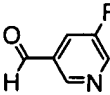
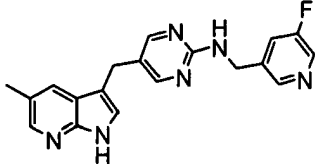
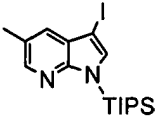
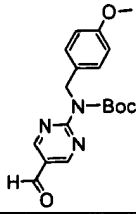
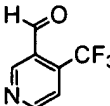
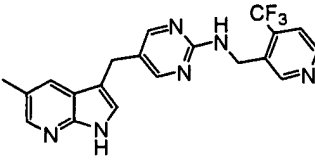
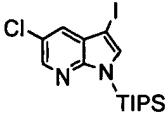
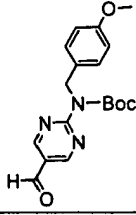
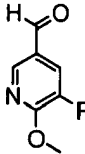
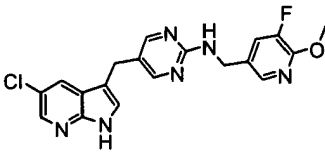
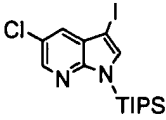
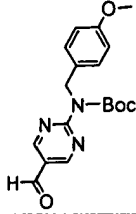
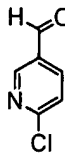
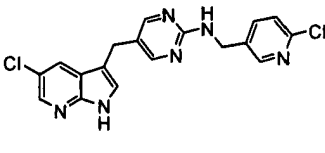
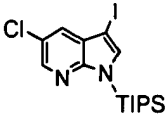
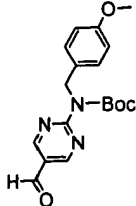
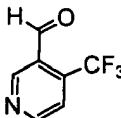
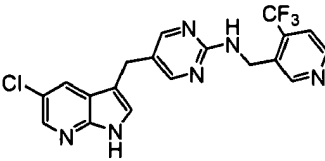
[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2186)、

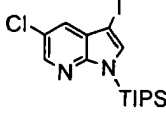
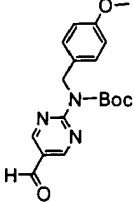
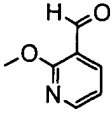
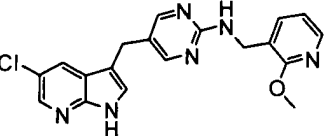
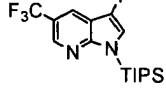
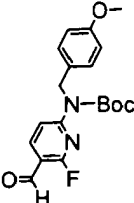
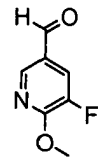
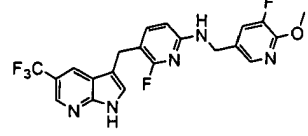
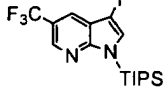
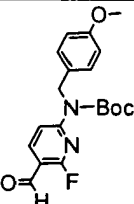
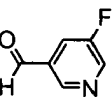
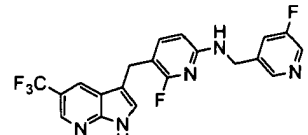
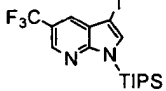
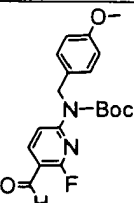
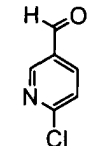
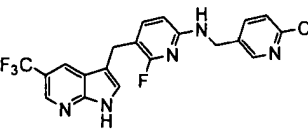
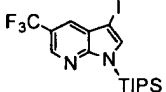
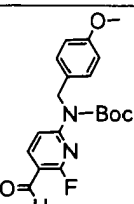
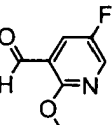
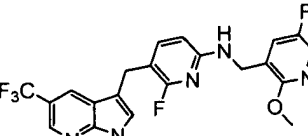
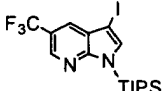
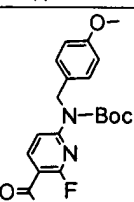
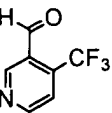
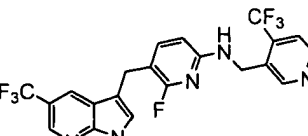
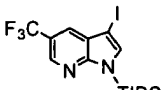
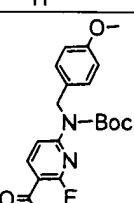
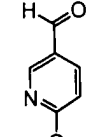
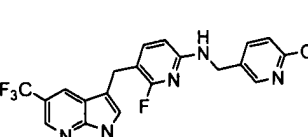
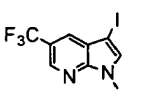
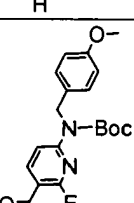
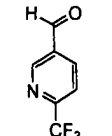
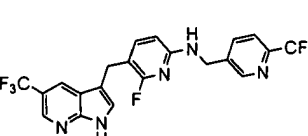
乙烷磺酸(2-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2198)、

乙烷磺酸(4-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

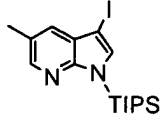
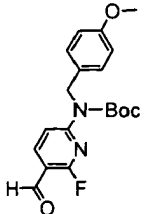
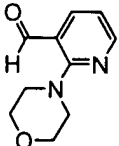
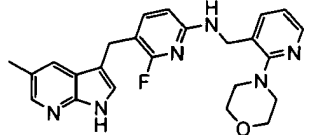
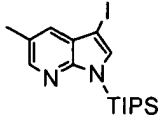
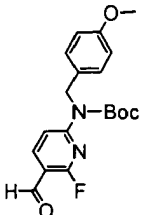
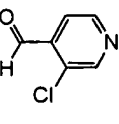
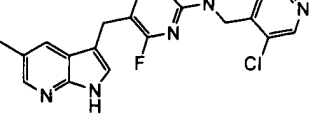
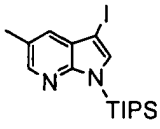
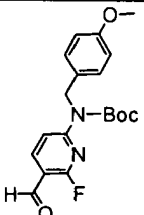
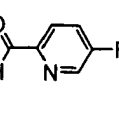
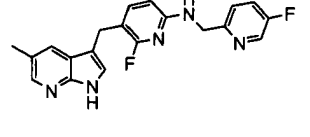
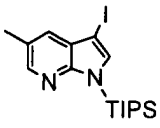
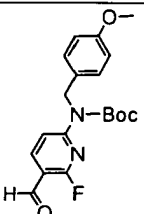
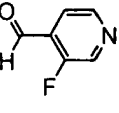
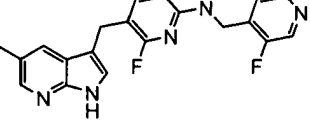
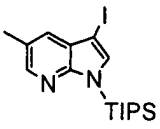
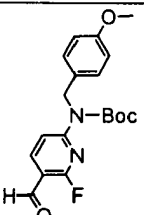
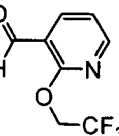
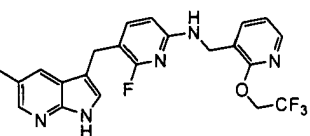
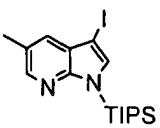
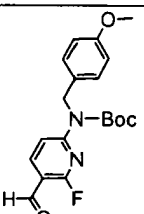
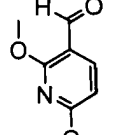
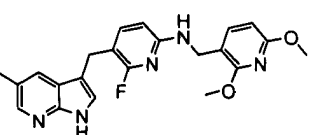
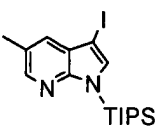
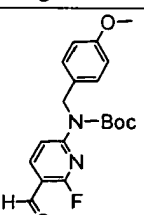
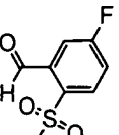
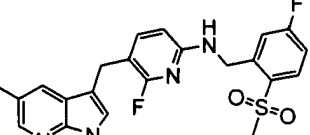
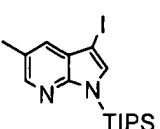
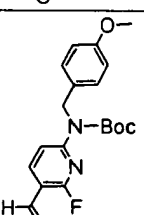
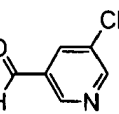
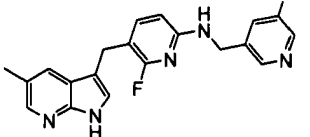
3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2199)、及
乙烷磺酸(3-氟-5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-
3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2202)。

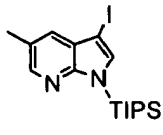
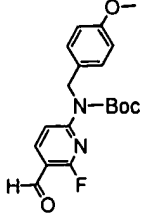
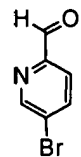
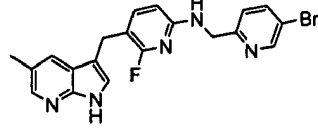
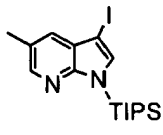
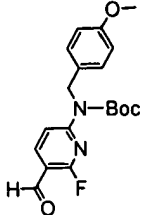
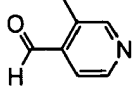
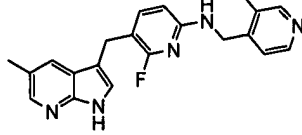
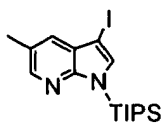
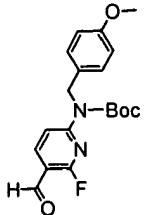
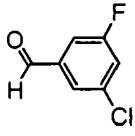
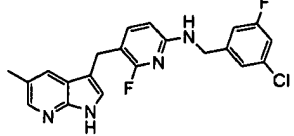
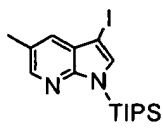
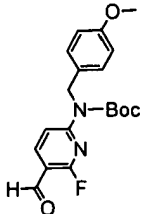
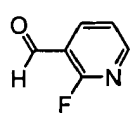
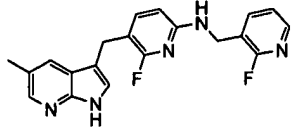
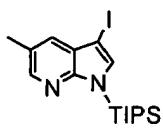
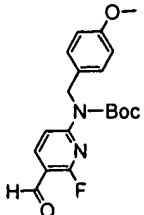
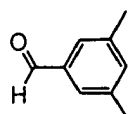
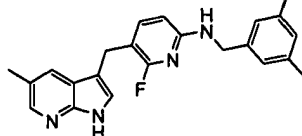
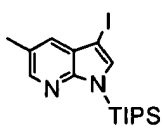
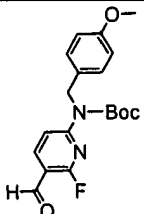
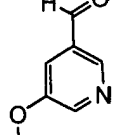
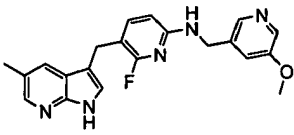
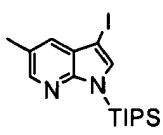
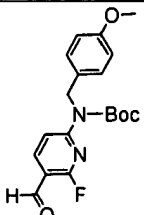
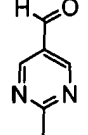
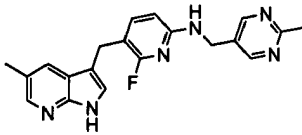
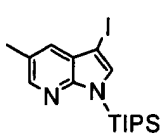
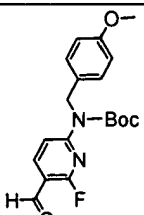
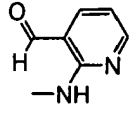
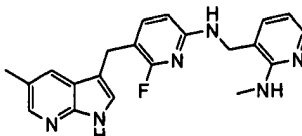
下表指示為得到所要化合物(第5行)而在步驟1中使用之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(第2行)及經Boc保護之醛(第3行)、及在步驟3(或3a, 若指示於第1行中)中使用之醛化合物(第4行)。化合物編號提供於第1行中, 且所觀測之質譜提供於第6行中。

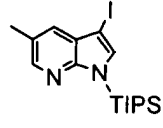
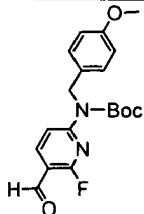
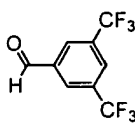
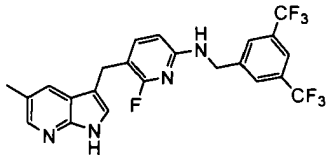
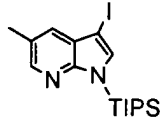
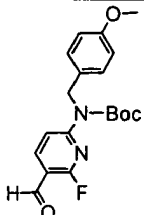
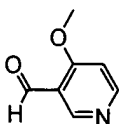
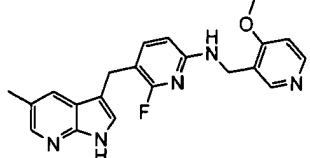
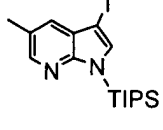
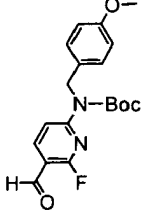
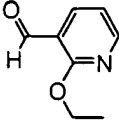
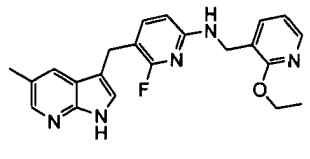
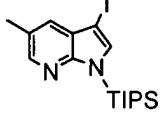
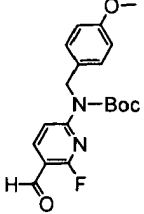
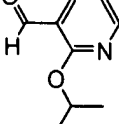
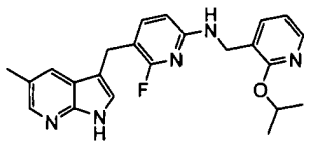
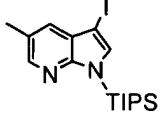
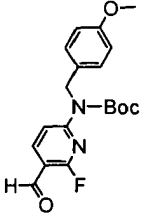
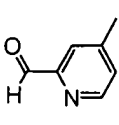
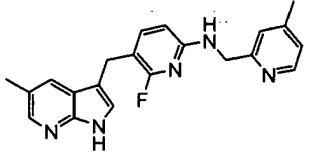
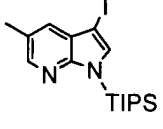
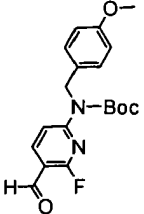
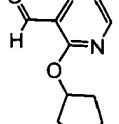
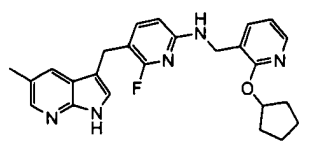
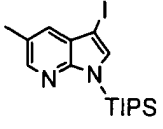
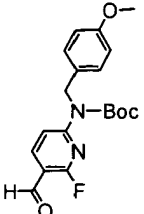
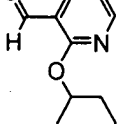
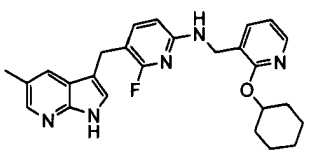
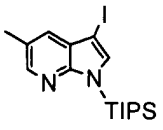
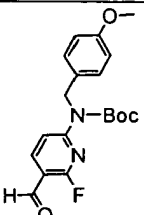
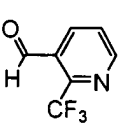
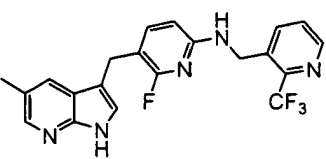
化合物 編號	吡咯并[2,3- b]吡啶	Boc醛	步驟3醛	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1569					
P-1570					
P-1611					
P-1612					
P-1613					

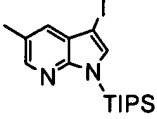
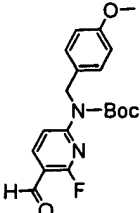
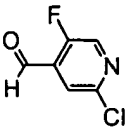
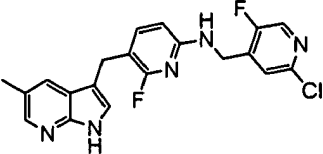
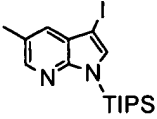
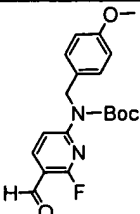
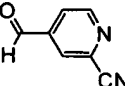
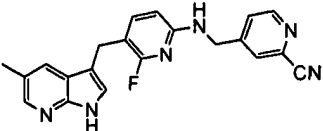
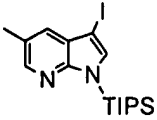
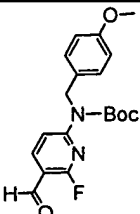
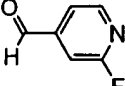
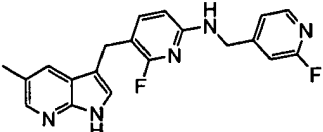
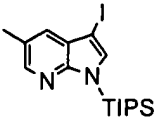
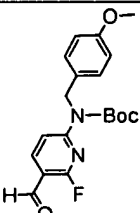
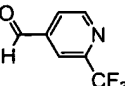
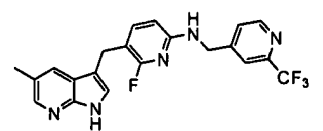
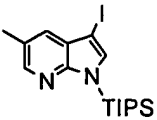
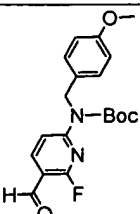
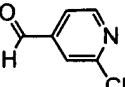
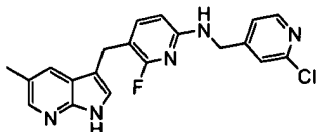
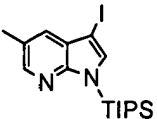
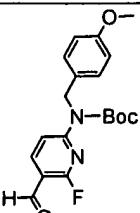
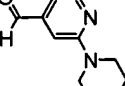
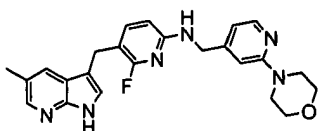
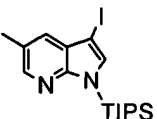
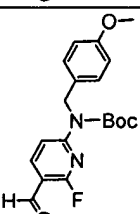
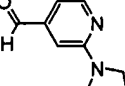
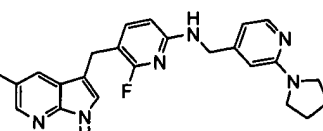
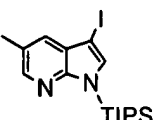
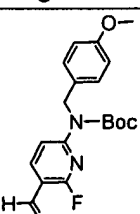
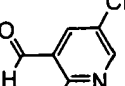
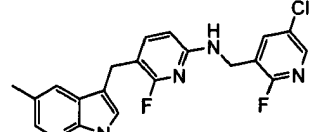
P-1614					
P-1646 (3a)					450.0
P-1647 (3a)					
P-1648 (3a)					
P-1649 (3a)					450.1
P-1650 (3a)					
P-1651 (3a)					
P-1652 (3a)					

P-1653 (3a)					
P-2049 (3a)					396.0
P-2061					379.0
P-2064					398.9
P-2086					
P-2087					
P-2088					382.3
P-2089					

P-2090					433.1
P-2092					382.3
P-2093					
P-2094					366.3
P-2096					
P-2097					408.3
P-2098					443.1
P-2099					382.3

P-2100					
P-2101					
P-2102					
P-2103					366.3
P-2104					
P-2105					378.3
P-2106					
P-2107					

P-2108					
P-2109					378.3
P-2110					
P-2111					
P-2112					
P-2113					
P-2114					
P-2115					416.3

P-2116					
P-2117					
P-2118					366.3
P-2119					416.3
P-2120					382.3
P-2121					
P-2122					
P-2123					

P-2124					
P-2125					
P-2126					
P-2127					
P-2128					
P-2129					
P-2130					
P-2131					362.3

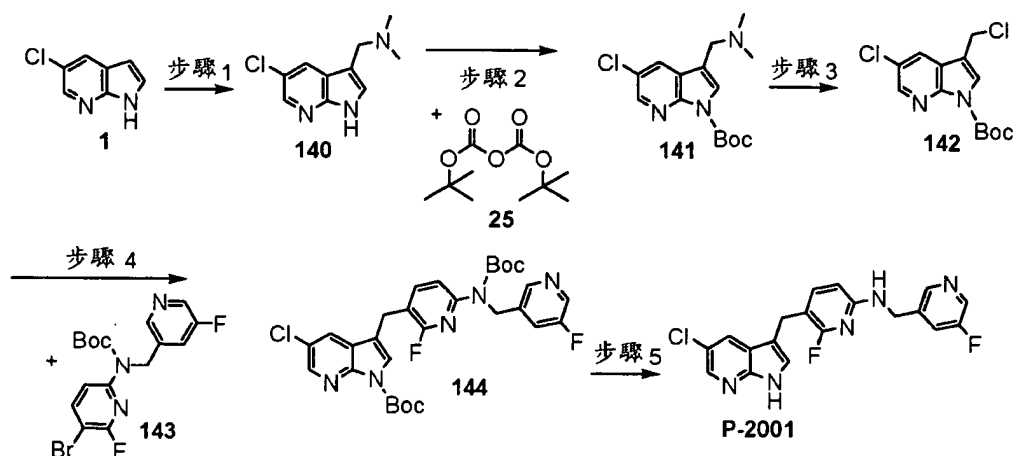
P-2132					
P-2133					
P-2134					395.1
P-2150					
P-2151					
P-2166 (步驟3a)					446.2
P-2167 (步驟3a)					459.1
P-2186 (步驟3a)					446.4

P-2198 (步驟3a)					454.0
P-2199 (步驟3a)					472.0
P-2202 (步驟3a)					472.1

實例 17：合成 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氯-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2001。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氯-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2001 由 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 1 五步製成，如流程 17 所示。

流程 17



步驟 1：製備 (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-二甲基-胺 (**140**)：

向含5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1**, 8.00 g, 0.0524 mol)之250 mL異丙醇中, 添加鹽酸二甲胺(4.79 g, 0.0587 mol)及甲醛(1.77 g, 0.0589 mol)。反應物在室溫下攪拌隔夜, 隨後回流4小時。濃縮反應物, 傾注入水中, 且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液, 得到粗化合物(**140**, 10.0 g, 91%), 其直接用於下一步驟。

步驟2: 製備5-氯-3-二甲基胺基甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**141**)

向含(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-二甲基-胺(**140**, 5.00 g, 23.8 mmol)之60.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中, 添加氫化鈉(1.05 g, 60%, 於礦物油中, 26.2 mmol)。10分鐘之後, 添加二碳酸二-第三丁酯(**25**, 6.24 g, 28.6 mmol)且反應物在室溫下攪拌隔夜, 接著傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用二氯甲烷中5%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮, 得到呈白色固體狀之所要化合物(**141**, 5.20 g)。

步驟3: 製備5-氯-3-氯甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**142**)

在氮氣下, 向含5-氯-3-二甲基胺基甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**141**, 4.20 g, 13.6 mmol)之100 mL甲苯中添加氯甲酸乙酯(1.48 mL, 15.5 mmol)。反應物在室溫下攪拌2小時, 接著在真空下濃縮, 且與水合併並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空

下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中25%乙酸乙酯溶離來純化，得到所要化合物(142，1.60 g)。

步驟4：製備3-{6-[第三丁氧羰基-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-5-氟-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(144)：

在-25℃下，在氮氣下，向含(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(143，0.600 g，1.50 mmol)之10.0 mL四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂(0.730 mL，2.0 M四氫呋喃溶液，1.46 mmol)且反應物經1小時達至5℃。接著反應物冷卻至-35℃，且添加CuCN·2LiCl(2.0 mL，0.75 M四氫呋喃溶液，1.5 mmol)。5分鐘之後，添加含5-氟-3-氟甲基-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(142，0.300 g，0.996 mmol)之4.0 mL四氫呋喃且反應物經1小時達至室溫。將反應物傾注入稀氮溶液中且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(144，130 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=586.2$ 。

步驟5：製備[5-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001)：

向含3-{6-[第三丁氧羰基-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-5-氟-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(144，0.280 g，0.478 mmol)之10.0 mL二氯甲烷中添加

三氟乙酸(1.00 mL, 13.0 mmol)且反應物在室溫下攪拌隔夜。將此與類似進行之另一反應匯合且在真空下濃縮。所得物質與碳酸鉀水溶液及乙酸乙酯合併且混合。分離水層且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑，得到所要化合物(P-2001, 99 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=386.0$ 。

製備3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)

向5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(125 mg, 0.27 mmol)中添加2 mL N,N-二甲基乙醯胺。藉由氫氣鼓泡使混合物懸浮液脫氣。在氫氣下，在室溫下，向此懸浮液中添加鋅(5 mg, 0.08 mmol)、11,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(6 mg, 0.01 mmol)、氯化鋅(0.01 ml, 0.19 mmol)及參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(7 mg, 0.01 mmol)。混合物加熱至120℃，維持2小時且冷卻至室溫。反應混合物用乙酸乙酯及水(+飽和氯化鈉)萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥。在真空下移除揮發物。殘餘物懸浮於乙腈中且超音波處理45分鐘。藉由過濾收集沈澱物且用乙腈洗滌。獲得棕褐色固體(98 mg, 88.8%產率)。LC-MS顯示一個主峰，純度為98.6%。藉由¹H-NMR(DMSO-d₆)確定產物結構。MS (ESI) $[M+H]^+=406.9$ 。

其他化合物可依據流程17之方案製備，其中可更改條

件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟1中用適合的5位經取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶置換5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1且視情況在步驟4中用適合的N經保護之溴代(或其他適合鹵基)化合物置換(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯143來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用¹H及¹³C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1654)、

3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1655)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1656)、

3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1657)、

3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1658)、

3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1659)、

3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-1660)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2027)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176)、

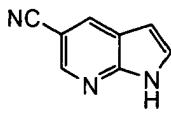
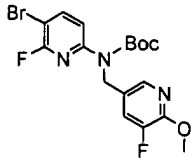
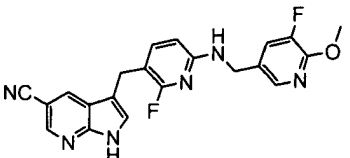
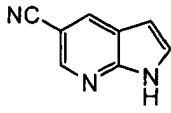
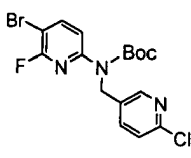
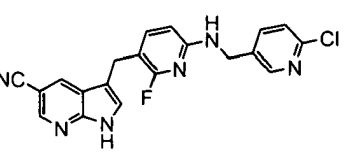
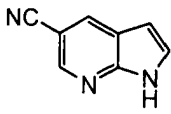
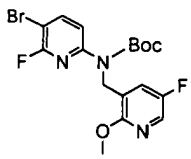
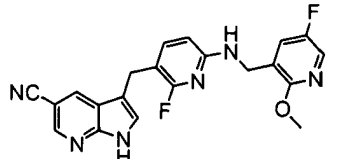
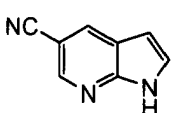
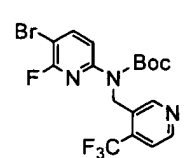
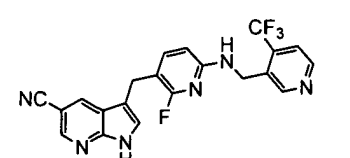
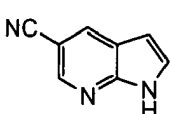
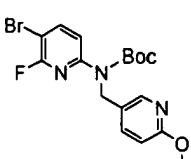
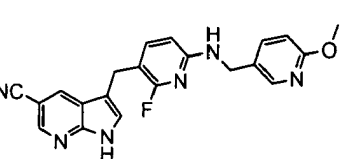
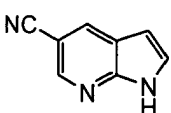
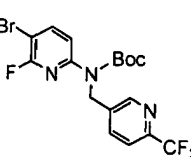
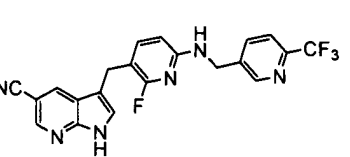
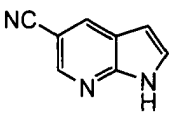
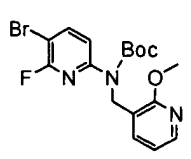
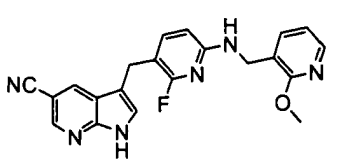
5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

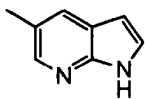
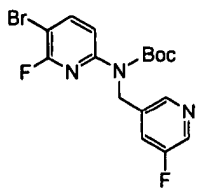
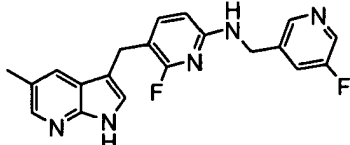
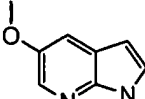
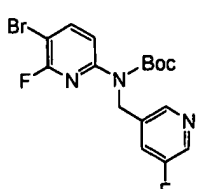
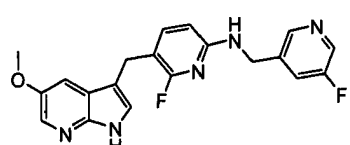
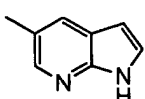
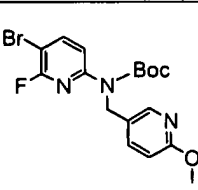
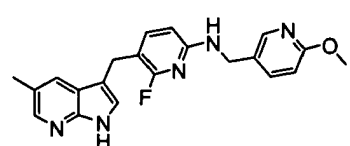
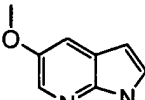
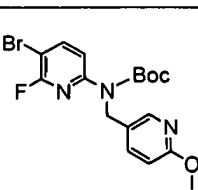
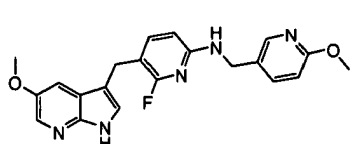
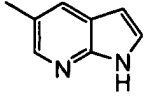
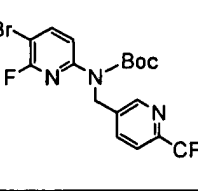
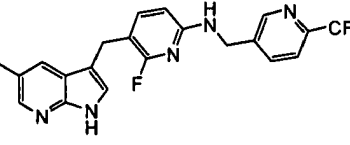
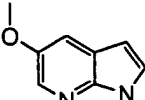
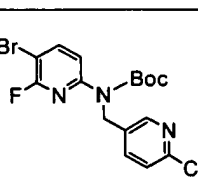
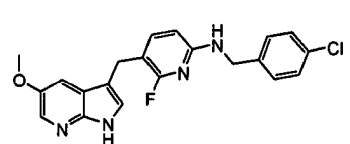
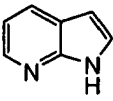
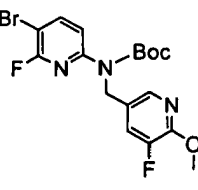
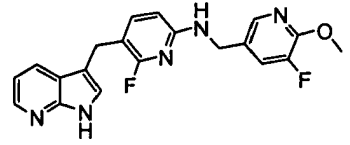
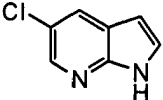
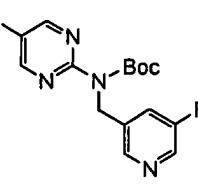
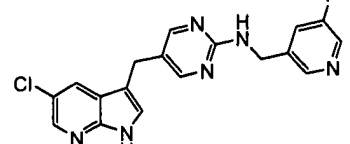
3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、及

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)。

下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟1中使用之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶化合物(第2行)及步驟4中使用之經鹵素取代之化合物(第3行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質譜提供於第5行中。

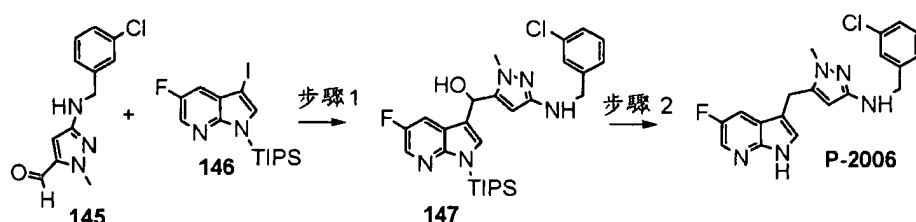
化合物編號	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	鹵素化合物	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1654				
P-1655				
P-1656				407.2
P-1657				
P-1658				
P-1659				
P-1660				

P-2027				366.0
P-2028				381.9
P-2029				378.0
P-2030				394.2
P-2031				381.9
P-2032				396.9
P-2041				
P-2176				369.1

實例 18：合成 (3-氯-苯甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-胺 P-2006。

(3-氯-苯甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-胺 **P-2006** 由 5-(3-氯-苯甲基胺基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲醛 **145** 及 5-氟-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **146** 兩步製成，如流程 18 所示。

流程 18



步驟 1：製備[5-(3-氯-苯甲基胺基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-(5-氟-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(**147**)：

將 5-氟-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**146**，0.33 g，0.79 mmol) 與 1.5 mL 四氫呋喃合併於圓底燒瓶中且冷卻至 -20°C 。逐滴添加氯化異丙基鎂(400 μL ，2.0 M 四氫呋喃溶液，0.8 mmol) 且攪拌反應物並達至 -5°C 。反應物冷卻至 -20°C 且添加含 5-(3-氯-苯甲基胺基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲醛(**145**，0.090 g，0.36 mmol) 之四氫呋喃，並攪拌反應物且達至 0°C 。反應物在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋且先後用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。分離有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液藉由矽膠急驟管柱層析法，用己烷中 5-80% 乙酸乙酯之梯度溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。MS (ESI)

$[M+H]^+=542.7, 543.95$ 。

步驟2：製備(3-氯-苯甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-胺(P-2006)：

向含[5-(3-氯-苯甲基氨基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-(5-氯-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(147, 0.070 g, 0.13 mmol)之4 mL二氯甲烷中添加三乙基矽烷(0.210 mL, 1.31 mmol)及三氟乙酸(0.100 mL, 1.30 mmol)且反應物在室溫下攪拌隔夜。反應物在真空下濃縮，接著添加乙酸乙酯，接著先後用1 M碳酸鉀水溶液洗滌及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液藉由矽膠急驟管柱層析法，用二氯甲烷中2-20%甲醇之梯度溶離來純化。合併適當溶離份並在真空下濃縮，且所得固體用含乙酸乙酯之己烷洗滌，得到所要化合物。

以下化合物係依據流程18之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。以下化合物藉由 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法及質譜分析表徵。

6-氯-N-[(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)，及

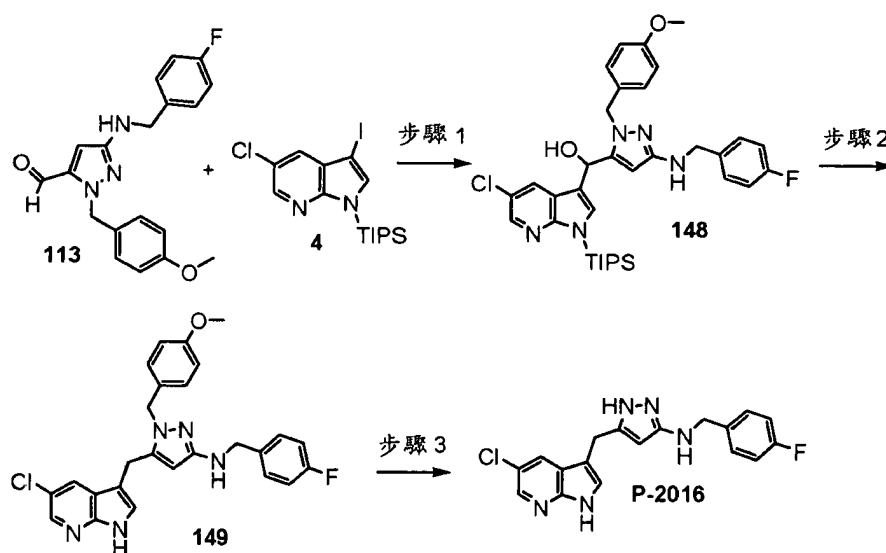
6-氯-N-[(5-氯-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)。

實例19：合成[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-

1H-吡唑-3-基]-(4-氟-苯甲基)-胺 P-2016。

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-(4-氟-苯甲基)-胺 P-2016 由 5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-甲醛 113 及 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 4 三步製成，如流程 19 所示。

流程 19



步驟 1：製備(5-氯-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(148)：

在圓底燒瓶中，將 5-氯-3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4，1.7 g，3.9 mmol)與 1.3 mL 四氫呋喃合併且冷卻至 -20°C 。逐滴添加氯化異丙基鎂(2.0 mL，2 M 四氫呋喃溶液，4.0 mmol)且在 -5°C 下攪拌反應物。反應物冷卻至 -20°C ，並添加含 5-(4-氟-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯

甲基)-2H-吡啶-3-甲醛(113, 0.622 g, 1.83 mmol)之 2 mL 四氫呋喃且在 0°C 下攪拌反應物。反應物在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋且用碳酸氫鈉及鹽水洗滌。有機層用硫酸鈉乾燥且藉由矽膠管柱層析法，用己烷中 5-80% 乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。MS (ESI) $[M+H]^+ = 648.38$ 及 649.74 。

步驟 2：製備 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-(4-氯-苯甲基)-胺 (149)：

在石英小瓶中，將 (5-氯-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[5-(4-氯-苯甲基胺基)-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡啶-3-基]-甲醇 (148, 0.328 g, 0.506 mmol) 與 20 mL 二氯甲烷合併，添加三乙基矽烷 (0.4 mL, 2.0 mmol)，隨後添加三氟乙酸 (0.2 mL, 2.0 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著在真空下濃縮且添加乙酸乙酯。用 1 M 碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，且藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中 2-20% 甲醇溶離來純化。合併適當溶離份並在真空下濃縮，且固體進一步用乙酸乙酯及己烷洗滌，得到所要化合物。 ^1H NMR 與化合物結構一致。

步驟 3：製備 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-(4-氯-苯甲基)-胺 (P-2016)：

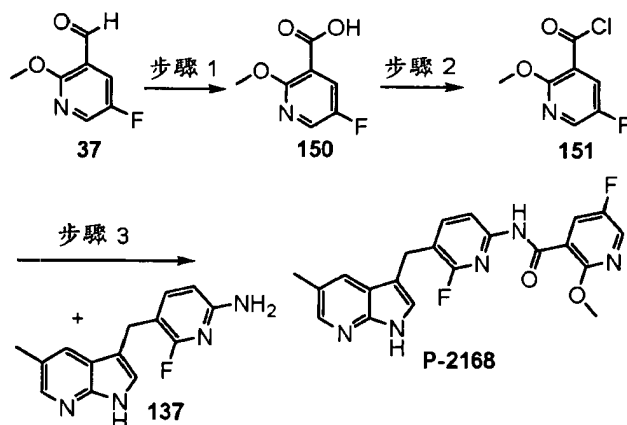
在圓底燒瓶中，將 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-(4-氯-苯甲基)-胺 (149, 0.060 g, 0.13 mmol) 溶於 5 mL 三氟乙酸 (60 mmol)

中且反應物在70℃下加熱隔夜。反應物冷卻至室溫，接著在真空下濃縮且添加乙酸乙酯。用1 M碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，且藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中2-20%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份並在真空下濃縮，且固體進一步用乙酸乙酯及己烷洗滌，得到所要化合物。¹H NMR與化合物結構一致。MS (ESI) $[M+H]^+=356.85$ 。

實例 20：合成5-氟-N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-2-甲氧基-菸醯胺P-2168。

5-氟-N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-2-甲氧基-菸醯胺P-2168由5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛37三步製成，如流程20所示。

流程 20



步驟2：製備5-氟-2-甲氧基-菸酸(150)：

在圓底燒瓶中，將5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37，0.500 g，3.22 mmol)與亞氯酸鈉(0.6734 g，5.957 mmol)、30 mL 1,4-二噁烷、10 mL水及胺基磺酸(2.39 g，24.6

mmol)合併。反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著傾注入100 mL水中且用100 mL乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到所要化合物(150, 512 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：製備5-氟-2-甲氧基-菸鹼氣(151)：

在圓底燒瓶中，將5-氟-2-甲氧基-菸酸(150, 250 mg, 1.46 mmol)與亞硫鹼氣(3.00 mL, 41.1 mmol)合併且懸浮液在室溫下攪拌3小時。反應物在真空下濃縮至乾，得到所要化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

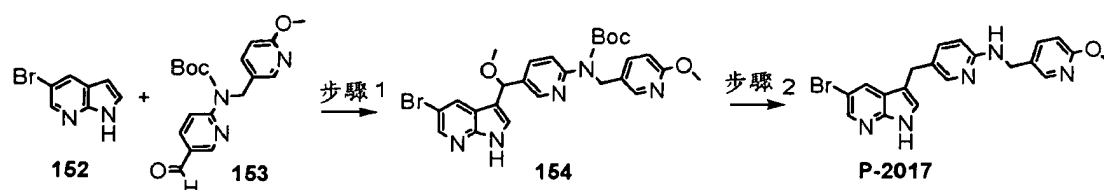
步驟3：製備5-氟-N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-2-甲氧基-菸鹼胺(P-2168)：

在反應燒瓶中，將6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(137, 100 mg, 0.3902 mmol)與5-氟-2-甲氧基-菸鹼氣(151, 81.37 mg, 0.4292 mmol)、3.00 mL四氫呋喃及吡啶(0.06312 mL, 0.7804 mmol)合併。反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾注入1 N鹽酸水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中1-5%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(P-2168, 100 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=409.9$ 。

實例 21：合成 [5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2017。

[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2017 由 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **152** 及 (5-甲酰基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯 **153** 兩步製成，如流程 21 所示。

流程 21



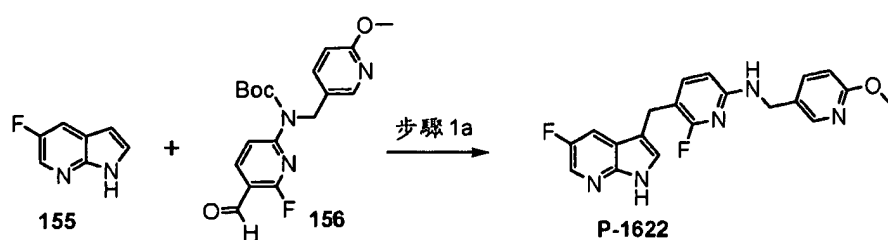
步驟 1：製備 {5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲氧基-甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (**154**)：

在氮氣下，向含 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**152**，0.622 g，3.16 mmol) 之 50.0 mL 甲醇中添加 (5-甲酰基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (**153**，1.05 g，3.06 mmol) 及氫氧化鉀 (1.50 g，26.7 mmol) 且反應物在室溫下攪拌隔夜。將反應物傾注入水中，用乙酸乙酯萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中 20-100% 乙酸乙酯之梯度溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物 (**154**，0.35 g)。{5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯亦用此程序形成且可類似於以下步驟分離及反應以形成所要產物。

步驟2：製備[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2017)：

向含{5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲氧基-甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(154, 0.35 g, 0.63 mmol)之20.0 mL乙腈中添加三乙基矽烷(1.0 mL, 6.3 mmol)及三氟乙酸(0.50 mL, 6.5 mmol)且反應物在80℃下攪拌4小時。反應物在真空下濃縮，且與碳酸鉀水溶液合併並用乙酸乙酯萃取。過濾有機層且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(P-2017, 165.1 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=423.8, 425.8$ 。

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺P-1622類似於流程21，以如下單個步驟1a反應來製備。



步驟1a：製備[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1622)：

在圓底燒瓶中，將5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(155, 0.115 g, 0.845 mmol)與(6-氟-5-甲氧基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(156, 0.397 g,

1.10 mmol)、2.60 mL 乙腈、三氟乙酸(0.325 mL, 4.22 mmol)及三乙基矽烷(0.810 mL, 5.07 mmol)合併且反應物加熱至回流, 維持3小時。反應物傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮, 得到所要化合物(P-1622, 28 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 382.1$ 。

其他化合物可依據流程21(或單個步驟1a)之方案製備, 其中可更改條件, 例如如熟習此項技術者可輕易利用, 可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。在步驟1中視情況使用適合1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**152**且視情況使用適合醛代替(5-甲醯基-吡啶-2-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯**153**來製備化合物。此外, 步驟1中所形成之甲氧基或羥基中間物之任一者或兩者在第二步驟中反應。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1506)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1507)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基

甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1508)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1509)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1510)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1511)、

[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1512)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1528)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1529)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1530)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1531)、

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1583)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1584)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1585)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1586)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1587)、

[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1588)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1589)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1590)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1591)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1592)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1593)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1594)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1595)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1596)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1623)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1624)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1625)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1626)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1627)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1628)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1629)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1638)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1639)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1640)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1641)、

(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1642)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1643)、

(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1645)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1661)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1662)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1663)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1664)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1665)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1666)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1668)、

3-{6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1719)、

3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1720)、

3-{6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲

基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1721)、

3-{6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1722)、

3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1723)、

3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1724)、

3-{6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1725)、

3-{6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(P-1726)、

[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2018)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

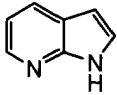
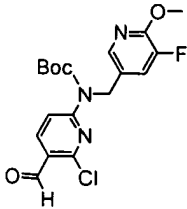
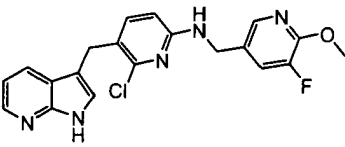
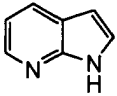
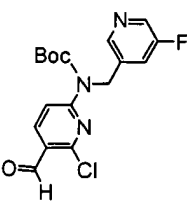
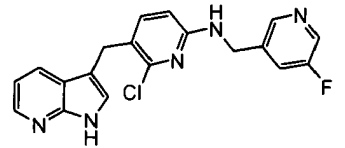
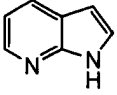
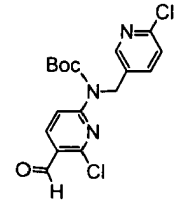
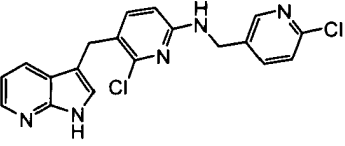
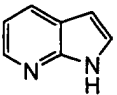
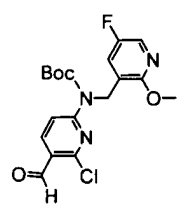
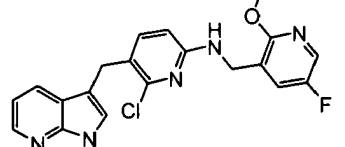
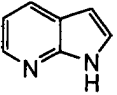
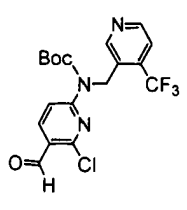
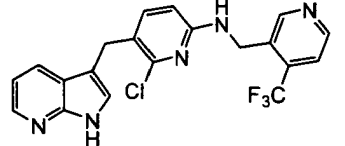
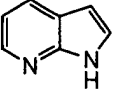
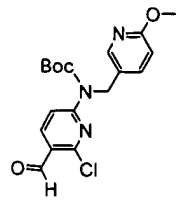
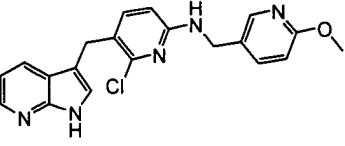
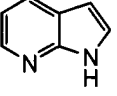
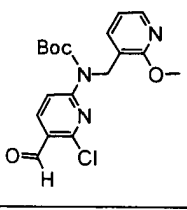
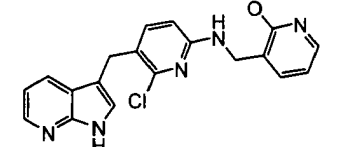
[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2023)、

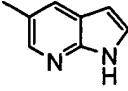
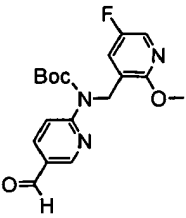
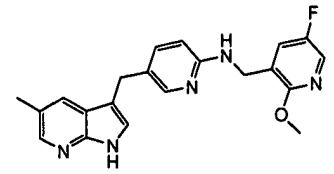
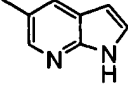
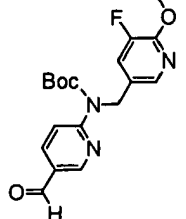
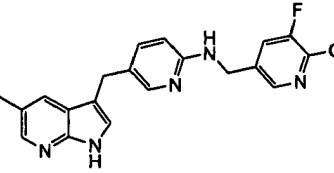
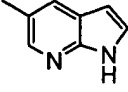
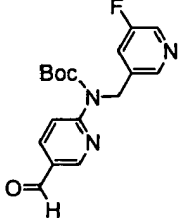
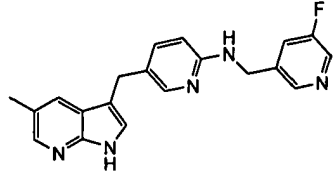
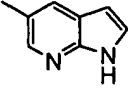
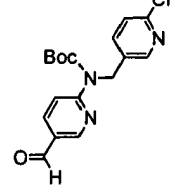
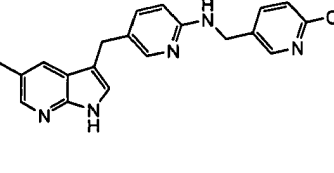
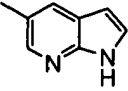
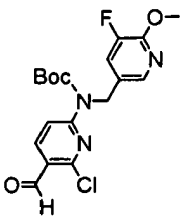
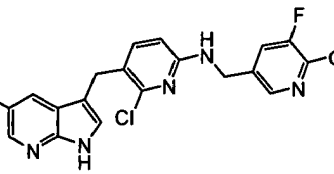
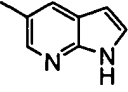
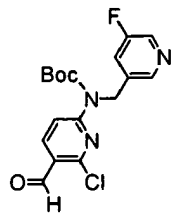
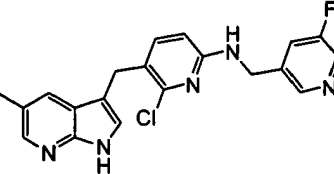
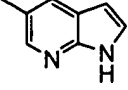
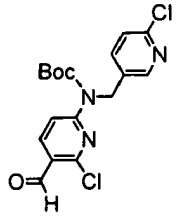
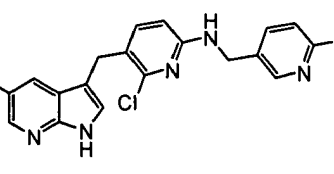
(2-氟-苯甲基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2033)、及

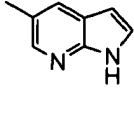
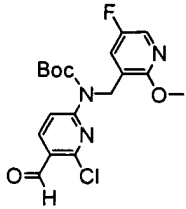
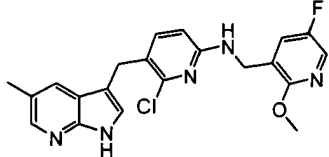
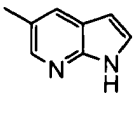
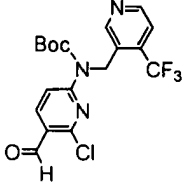
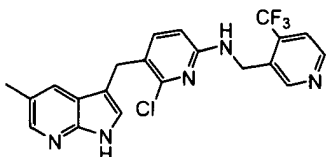
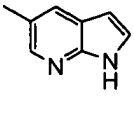
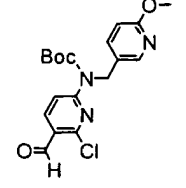
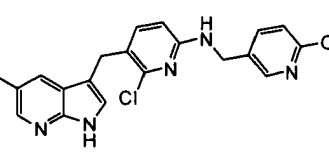
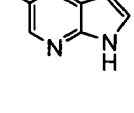
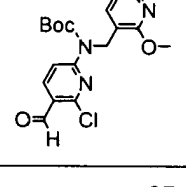
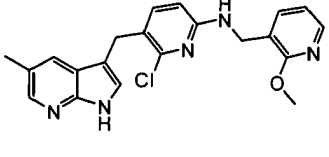
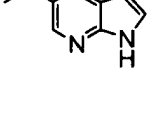
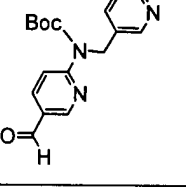
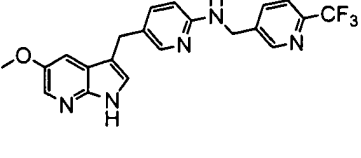
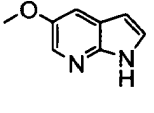
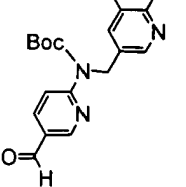
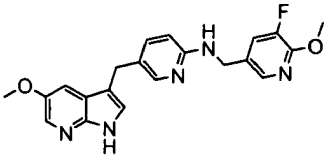
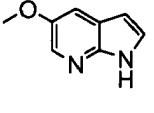
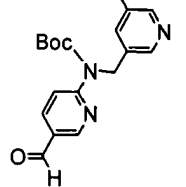
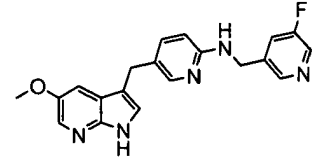
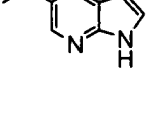
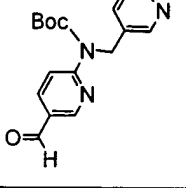
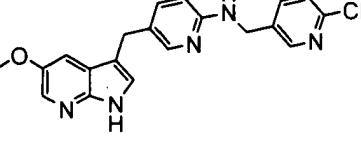
[5-(4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2170)。

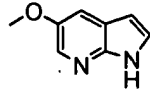
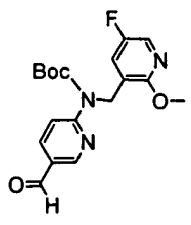
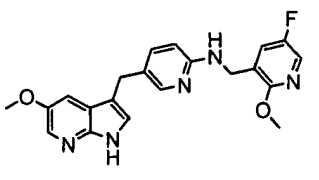
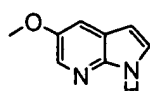
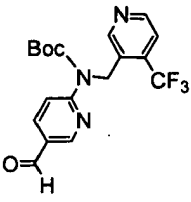
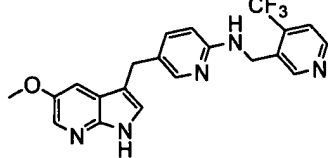
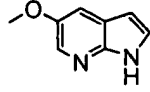
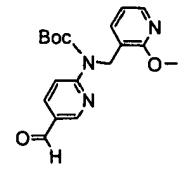
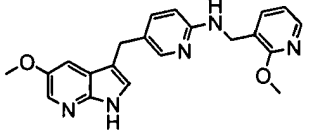
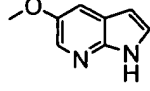
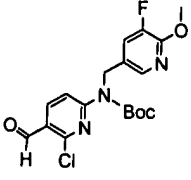
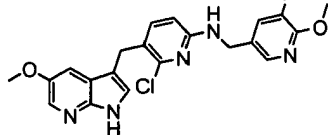
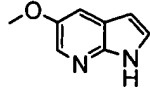
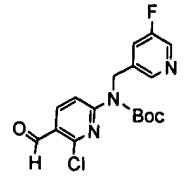
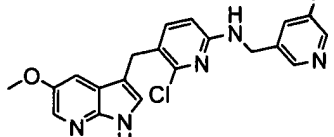
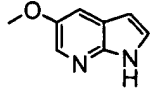
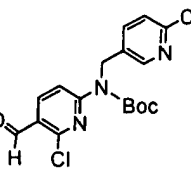
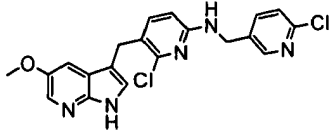
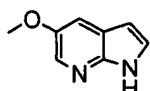
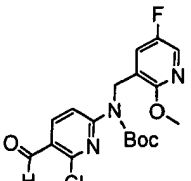
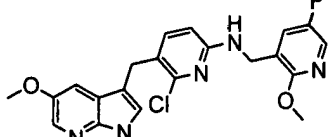
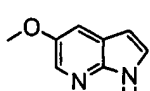
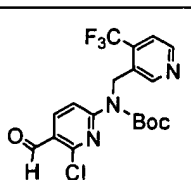
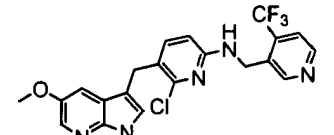
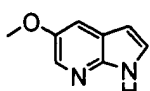
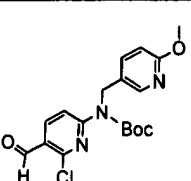
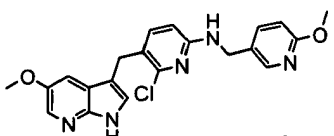
下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟1中使用之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶化合物(第2行)及醛化合物(第3行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質譜提供於第5行

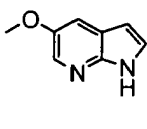
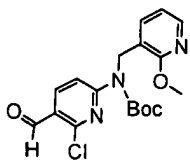
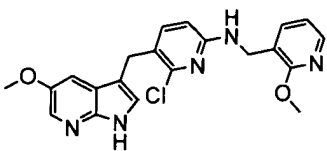
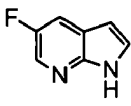
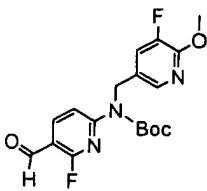
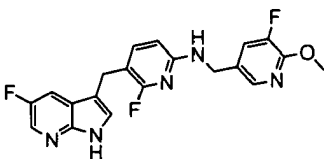
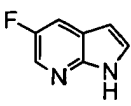
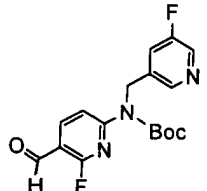
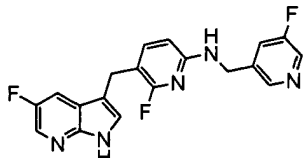
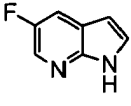
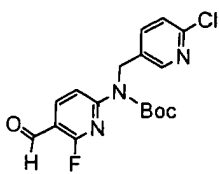
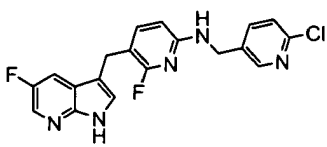
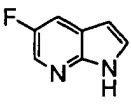
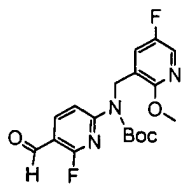
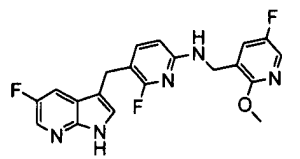
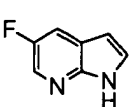
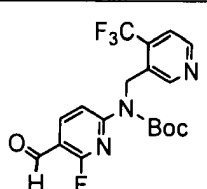
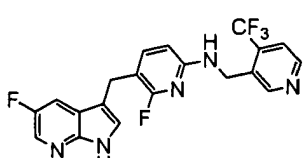
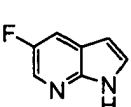
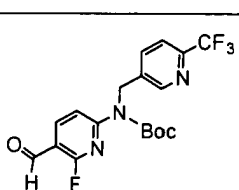
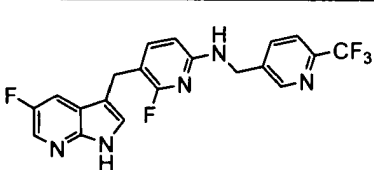
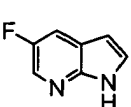
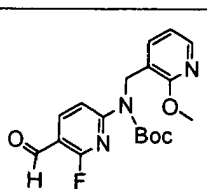
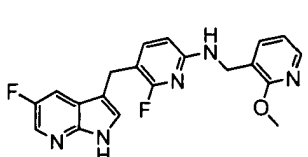
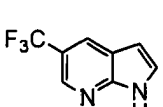
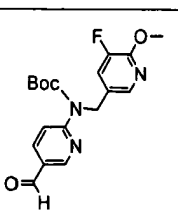
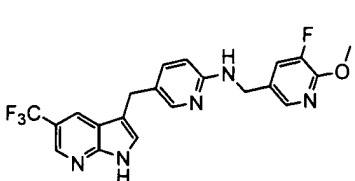
中。

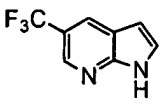
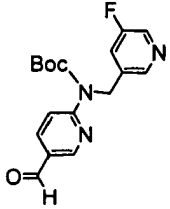
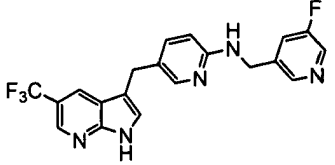
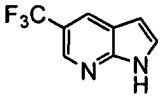
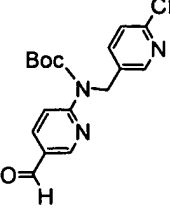
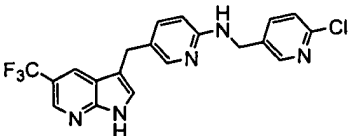
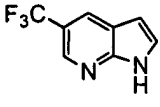
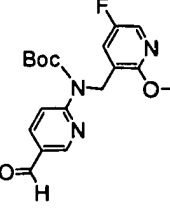
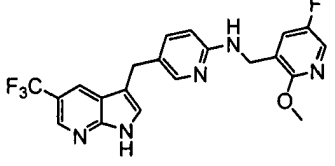
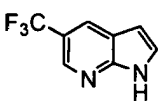
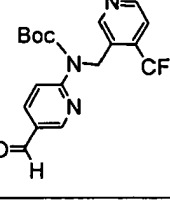
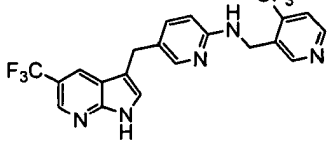
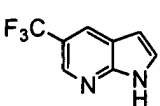
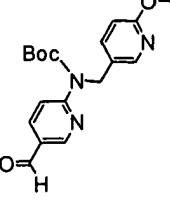
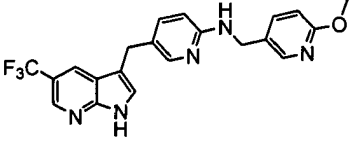
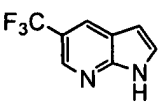
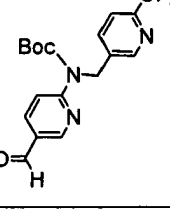
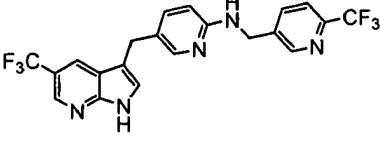
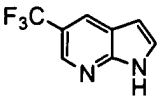
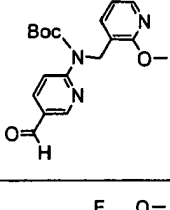
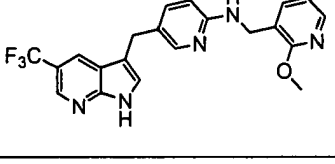
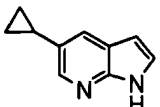
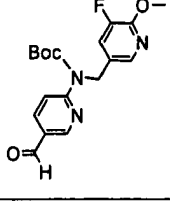
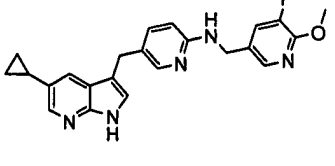
化合物 編號	1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	醛	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1506				
P-1507				
P-1508				
P-1509				
P-1510				
P-1511				
P-1512				

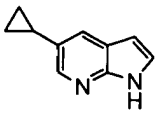
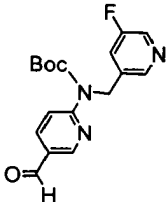
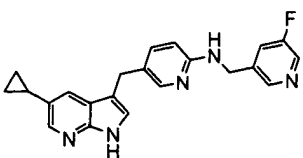
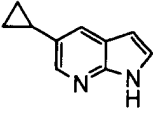
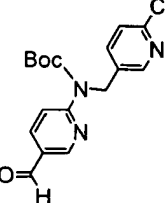
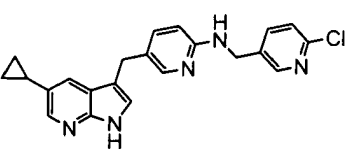
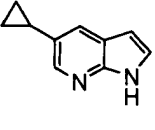
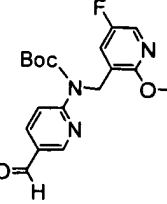
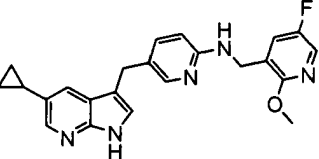
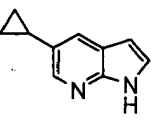
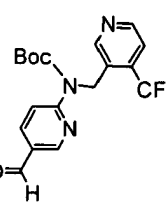
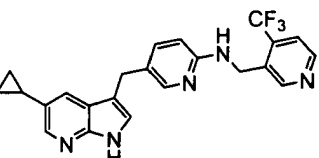
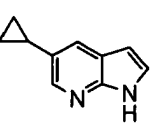
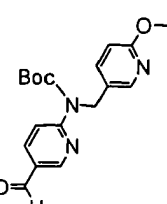
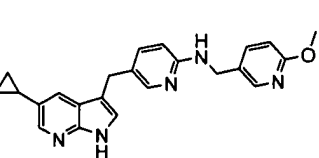
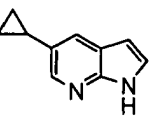
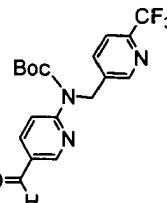
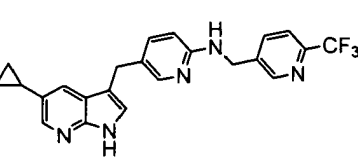
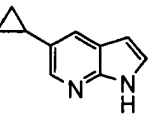
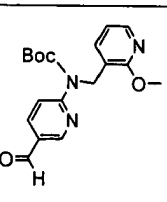
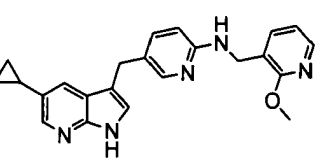
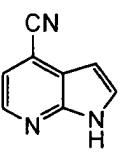
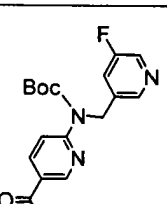
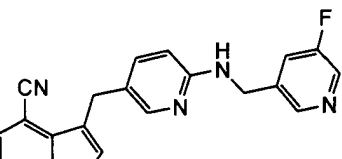
P-1528				
P-1529				
P-1530				
P-1531				
P-1540				
P-1541				
P-1542				

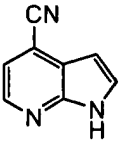
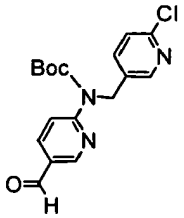
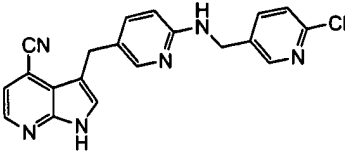
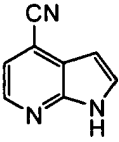
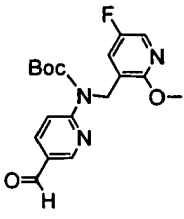
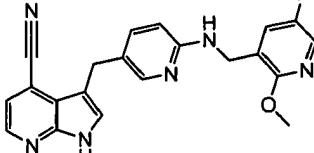
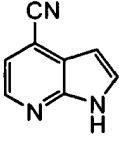
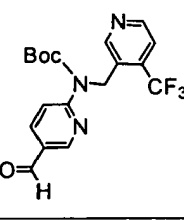
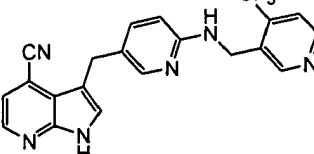
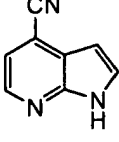
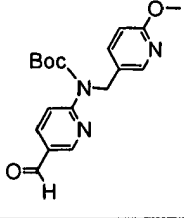
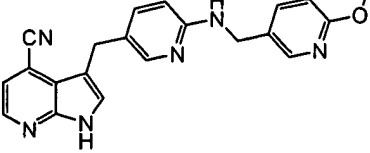
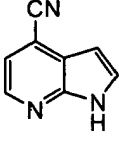
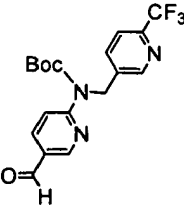
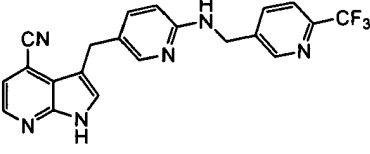
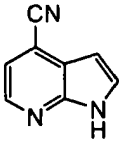
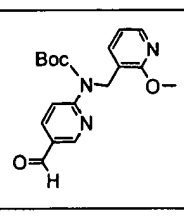
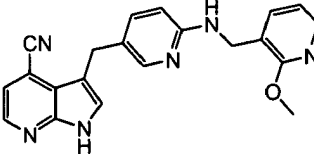
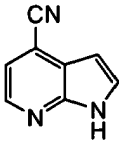
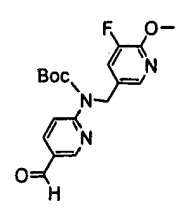
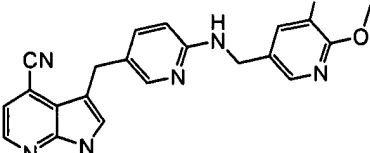
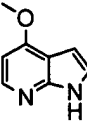
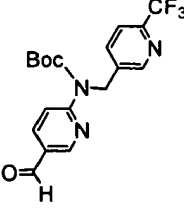
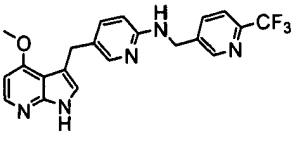
P-1543				
P-1544				
P-1545				
P-1546				
P-1583				
P-1584				
P-1585				
P-1586				

P-1587				
P-1588				
P-1589				
P-1590				
P-1591				
P-1592				
P-1593				
P-1594				
P-1595				

P-1596				
P-1623				
P-1624				
P-1625				
P-1626				
P-1627				
P-1628				
P-1629				
P-1638				

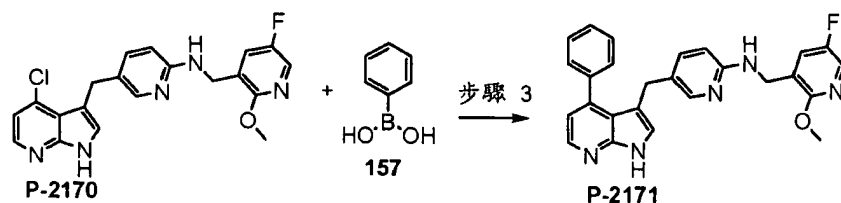
P-1639				
P-1640				
P-1641				
P-1642				
P-1643				
P-1644				452.0
P-1645				
P-1661				

P-1662				
P-1663				
P-1664				
P-1665				
P-1666				
P-1667				
P-1668				
P-1719				

P-1720				
P-1721				
P-1722				
P-1723				
P-1724				
P-1725				
P-1726				
P-2018				

P-2019				398.4
P-2023				
P-2033				363.5
P-2170				

[5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 P-2170 依據以下步驟 3 之方案進一步反應得到 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-2171。



步驟 3：製備 5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2171)：

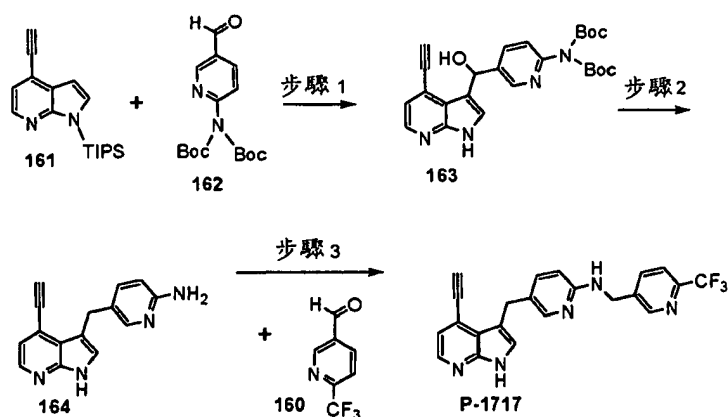
將 [5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2170, 1當量)、苯基
 酞酸(**157**, 1.5當量)及肆(三苯膦)鉀(0)(催化劑)與0.33 mL
 碳酸鉀水溶液(1.00 M, 3當量)及0.34 mL乙腈合併。所得
 混合物在微波中120℃下加熱10分鐘, 隨後在130℃下加熱
 55分鐘。混合物用乙酸乙酯及水稀釋, 且分離水層並用乙
 酸乙酯萃取。合併有機層且用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥,
 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析
 法, 用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在
 真空下濃縮, 得到所要化合物。

**實例22: 合成[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲
 基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺P-1717。**

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-
 基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺P-1717由4-乙炔基-1-
 三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**161**及(5-甲醯基-吡
 啶-2-基)-二胺基甲酸第三丁酯**162**三步製成, 如流程22所
 示。

流程22



步驟1：製備{5-[(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-吡啶-2-基}-二氨基甲酸第三丁酯(163)：

在圓底燒瓶中，將4-乙炔基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(161，0.321 g，1.08 mmol)與(5-甲醯基-吡啶-2-基)-二氨基甲酸第三丁酯(162，0.416 g，1.29 mmol)、2.1 mL甲醇及氫氧化鉀(0.302 g，5.38 mmol)合併且在室溫下攪拌24小時。反應物用0.1 N鹽酸水溶液中中和，接著用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(163，229 mg)。MS (ESI) $[M-H^+]^- = 337.2$ 。

步驟2：製備5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(164)：

在圓底燒瓶中，將{5-[(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-吡啶-2-基}-二氨基甲酸第三丁酯(163，0.225 g，0.484 mmol)與三氟乙酸(0.70 mL，9.1 mmol)、三乙基矽烷(1.8 mL，11.0 mmol)及5.2 mL乙腈合併且反應物加熱至回流，維持6小時。反應物傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(164，57 mg)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 248.9$ 。

步驟3：製備[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1717)：

在圓底燒瓶中，將5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺(164，0.055 g，0.22 mmol)與6-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(160，50.4 mg，0.288 mmol)、0.682 mL 乙腈、三氟乙酸(0.0853 mL，1.11 mmol)及三乙基矽烷(0.212 mL，1.33 mmol)合併且反應物加熱至回流，維持3小時。反應物傾注入水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用甲醇及二氯甲烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(P-1717，9.3 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=408.5$ 。

其他化合物可依據流程22之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟3中用適合醛置換6-三氟甲基-吡啶-3-甲醛160來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1711)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1712)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1713)、

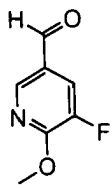
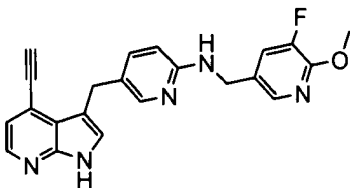
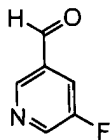
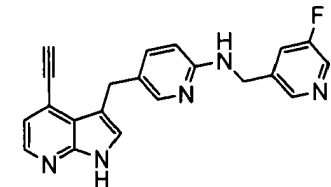
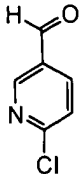
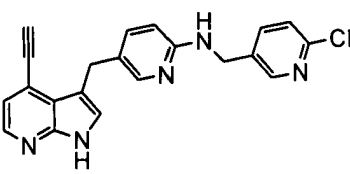
[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1714)、

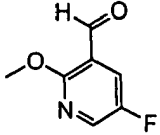
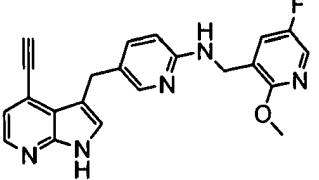
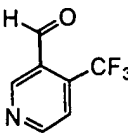
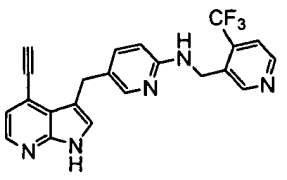
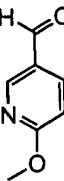
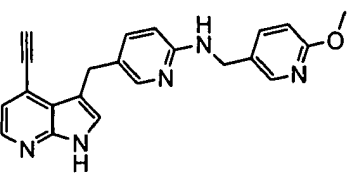
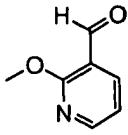
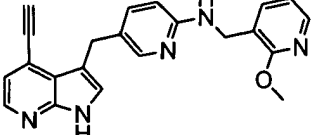
[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1715)、

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1716)、及

[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1718)。

下表指示為得到所要化合物(第3行)而在步驟3中使用之
醛化合物(第2行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測
之質譜提供於第4行中。

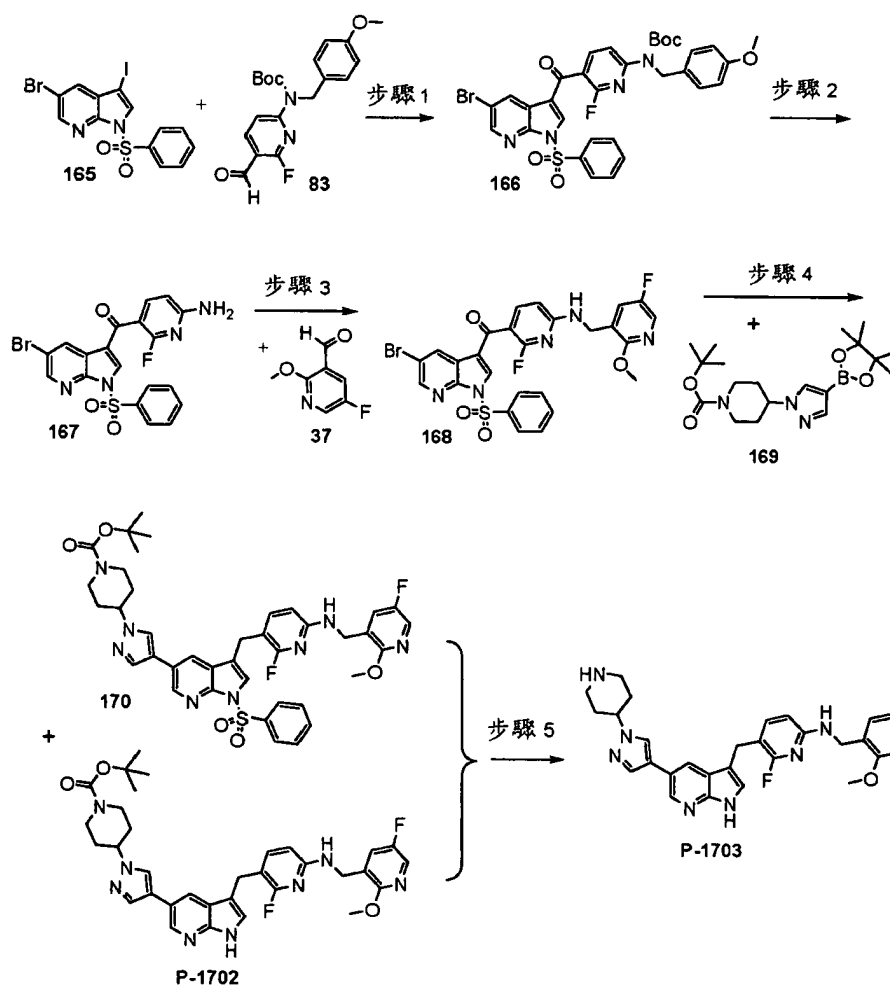
化合物 編號	醛	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1711			
P-1712			
P-1713			

P-1714			
P-1715			
P-1716			
P-1718			

實例 23：合成 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 P-1703。

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 P-1703 由 1-苯磺酰基-5-溴-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 165 及 (6-氟-5-甲酰基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 83 五步製成，如流程 23 所示。

流程 23



步驟1：製備{5-[(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(166)：

在-50℃下，在氮氣下，向1-苯磺醯基-5-溴-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(165，1.00 g，2.16 mmol)於7 mL四氫呋喃中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂(1.18 mL，2.35 mmol)。反應物經70分鐘升溫至5℃，接著冷卻至-45℃且添加含(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(83，0.678 g，1.88 mmol)之3.0 mL四氫呋

喃。反應物經2-3小時升溫至室溫。反應物與1 N檸檬酸水溶液混合且用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所要化合物(166, 1.155 g)。MS (ESI) $[M+H]^+=696.4$ 及698.3。

步驟2：製備5-(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基胺(167)：

在圓底燒瓶中，將{5-[(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-6-氟-吡啶-2-基}-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(166, 1.15 g, 1.65 mmol)與50 mL 1,2-二氯乙烷、三氟乙酸(0.635 mL, 8.24 mmol)及三乙基矽烷(1.32 mL, 8.24 mmol)合併。反應物在回流下加熱20小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶於10 mL三氟乙酸中且在室溫下攪拌18小時，接著在真空下濃縮且與碳酸氫鈉水溶液合併，並用乙酸乙酯萃取。有機層用碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(167, 403 mg)。MS (ESI) $[M-H]^-=460.8$ 及462.8。

步驟3：製備[5-(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(168)：

向含5-(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲

基)-6-氟-吡啶-2-基胺(167, 0.342 g, 0.741 mmol)之10 mL 乙腈中添加5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37, 0.118 g, 0.763 mmol)、三乙基矽烷(0.529 mL, 3.71 mmol)及三氟乙酸(0.286 mL, 3.71 mmol)。反應物在80℃下加熱4小時，接著在真空下濃縮且與碳酸鉀水溶液合併，並用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到呈灰白色固體狀之所要化合物(168, 367 mg)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 599.6$ 及 601.6 。

步驟4：製備4-[4-(1-苯磺醯基-3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(170)及4-[4-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(P-1702)：

在微波小瓶中，將[5-(1-苯磺醯基-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(168, 218 mg, 0.363 mmol)及4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(169, 205 mg, 0.545 mmol)合併且添加2.22 mL乙腈及碳酸鉀(1.11 mL, 1.0 M水溶液, 1.11 mmol)。接著將[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)(27 mg, 0.037 mmol)添加至反應混合物中且在微波中160℃下加熱5分鐘。添加

水且混合物用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法，用乙酸乙酯及己烷溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物(170，137 mg)及(P-1702，66 mg)。170 MS (ESI) $[M+H]^+=770.7$ 。P-1702 MS (ESI) $[M+H]^+=631.1$ 。

步驟5：製備(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1703)：

在小瓶中，將4-[4-(1-苯磺醯基-3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(170，0.137 g，0.178 mmol)溶於氫氧化鉀(0.392 g，6.99 mmol)於7.0 mL甲醇中之溶液中且反應物在50℃下加熱3小時。添加1 M檸檬酸水溶液，接著反應物用乙酸乙酯萃取。有機層用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮。將4-[4-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(P-1702，56 mg，0.0888 mmol)與其合併且添加10 mL二氯甲烷及三氟乙酸(0.50 mL，6.5 mmol)，接著在室溫下攪拌2小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，直至pH值為約8，接著在真空下濃縮且添加乙酸乙酯及水。分離有機層且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，接著用硫酸鎂乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到

呈黃色固體狀之所要化合物(P-1703, 74 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+=631.1$ 。

其他化合物可依據流程23之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟3中用適合醛置換5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛37來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1704)，

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1705)，

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺(P-1706)，

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1707)，

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺

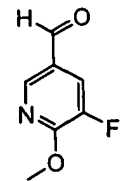
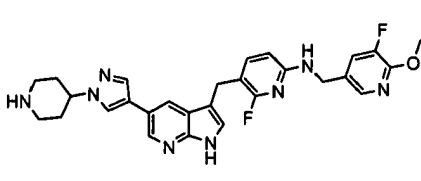
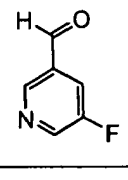
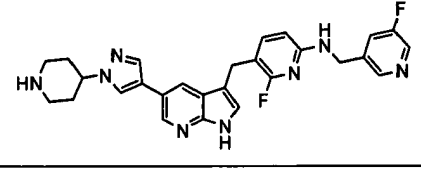
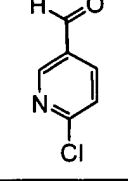
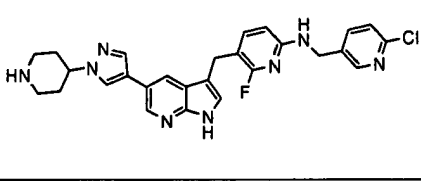
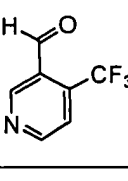
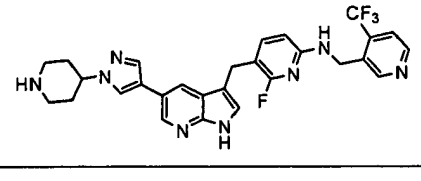
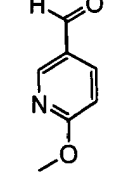
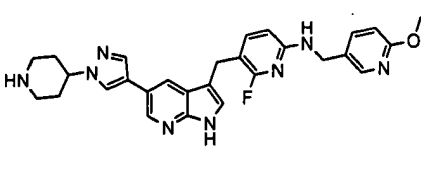
(P-1708),

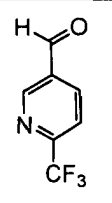
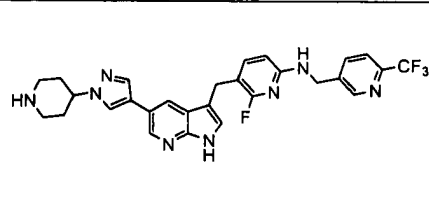
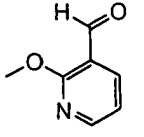
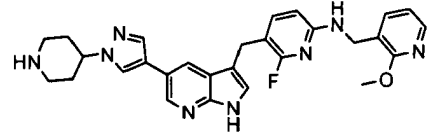
{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-

胺 (P-1709), 及

{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1710)。

下表指示為得到所要化合物(第3行)而在步驟3中使用之醛化合物(第2行)。化合物編號提供於第1行中, 且所觀測之質譜提供於第4行中。

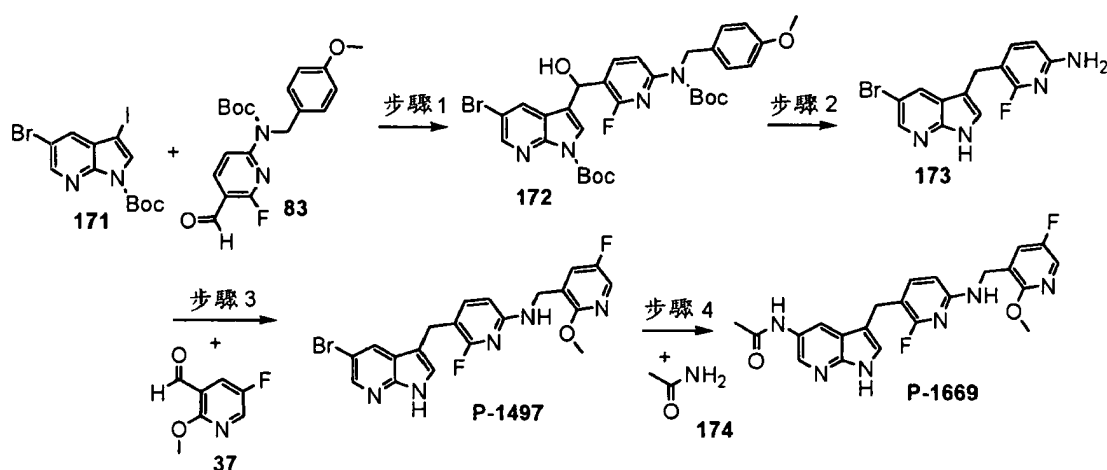
化合物 編號	醛	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1704			
P-1705			
P-1706			
P-1707			
P-1708			

P-1709			
P-1710			

實例 24：合成 N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺 P-1669。

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺 P-1669 由 5-溴-3-碘-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯 171 及 (6-氟-5-甲氧基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯 83 四步製成，如流程 24 所示。

流程 24



步驟 1：製備 5-溴-3-({6-[第三丁氧羰基-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基}-羥基-甲基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯 (172)：

在 -20°C 下，在氮氣下，向含 5-溴-3-碘-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(171, 1當量)之 500 mL 四氫呋喃中添加氯化異丙基鎂(1.2當量)。反應物經 30 分鐘升溫至 0°C ，接著冷卻至 -40°C ，隨後添加(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基甲酸第三丁酯(83, 0.8當量)。反應物經 1 小時升溫至 0°C ，接著用鹽水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層在真空下濃縮，得到所要化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2：製備 5-(5-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基胺(173)：

向含 5-溴-3-({6-[第三丁氧羰基-(4-甲氧基-苯甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基}-羥基-甲基)-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁酯(172, 1當量)之 451 mL 乙腈中添加三乙基矽烷(10當量)及三氟乙酸(10當量)。反應物在 80°C 下攪拌若干小時，接著在真空下濃縮。所得物質溶解於 250 mL 二氯甲烷中且添加 250 mL 三氟乙酸，接著在回流下攪拌若干小時。反應物在真空下濃縮，且所得物質溶解於乙酸乙酯中並藉由添加飽和碳酸鉀水溶液來萃取。有機層在真空下濃縮且所得物質藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中 0-5% 甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

步驟 3：製備[5-(5-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(*P*-1497)：

向 5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基胺(173, 1當量)及 5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(37, 1當量)中添加三乙基矽烷(4當量)及三氟乙酸(4當量)。反應物在 80℃ 下攪拌若干小時, 接著在真空下濃縮。所得物質溶解於乙酸乙酯中且藉由添加碳酸鉀水溶液來萃取。有機層在真空下濃縮, 接著用二氯甲烷濕磨, 得到所要化合物。

步驟 4: 製備 *N*-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(*P*-1669):

在可密封小瓶中, 將 [5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(*P*-1497, 1當量)溶於 25 mL 二噁烷中。添加碳酸銨(2.1當量)、碘化銅(I)(1.5當量)、乙醯胺(174, 22當量)及 *N,N'*-二甲基乙二胺(17當量)。密封小瓶且在 100℃ 下加熱隔夜。反應物添加至乙酸乙酯及鹽水中且萃取。有機層在真空下濃縮, 且所得物質溶於二氯甲烷中並藉由矽膠管柱層析法, 用二氯甲烷中 0-10% 甲醇溶離來純化。濃縮適當溶離份, 且將物質溶於四氫呋喃中, 以在 C18 逆相管柱上, 用 0-100% 甲醇(含 10% 四氫呋喃)/水溶離來進一步純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮。所得物質用甲基第三丁基醚濕磨且過濾, 先後用甲基第三丁基醚洗滌及庚烷洗滌。固體在真空下乾燥, 得到所要化合物。

其他化合物可依據流程 24 之方案製備, 其中可更改條件, 例如如熟習此項技術者可輕易利用, 可使用替代溶

劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟3中用適合醛置換5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛**37**且視情況在步驟4中用甲烷磺醯胺置換乙醯胺**174**來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1670**),

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1671**),

N-(3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1672**),

N-(3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1673**),

N-(3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1674**),

N-(3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1675**),

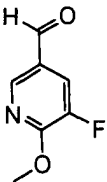
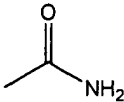
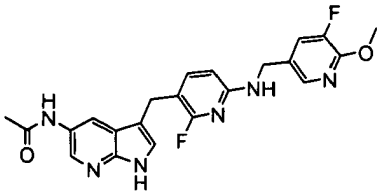
N-(3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(**P-1676**),

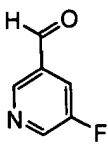
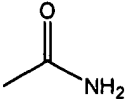
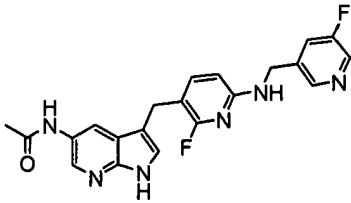
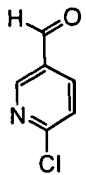
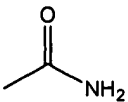
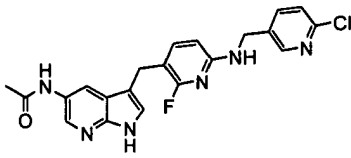
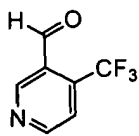
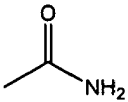
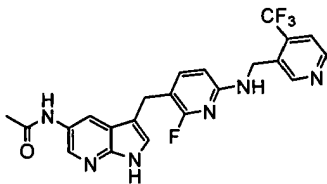
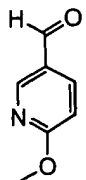
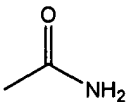
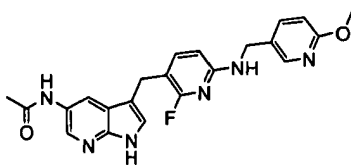
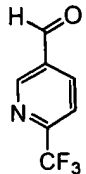
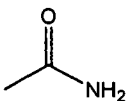
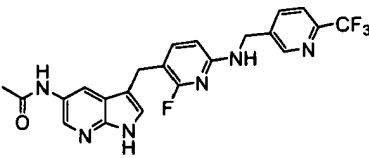
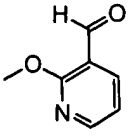
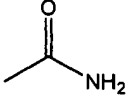
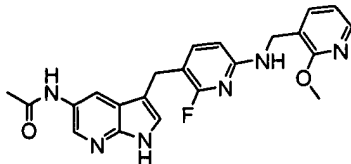
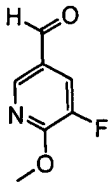
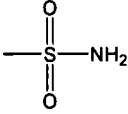
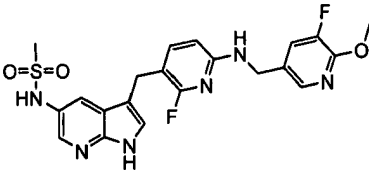
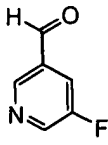
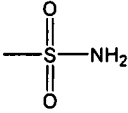
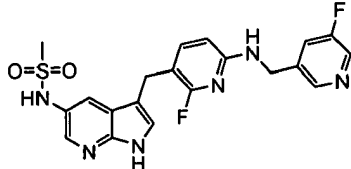
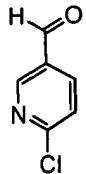
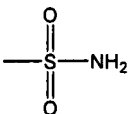
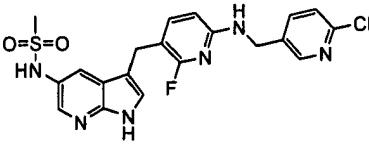
N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(**P-1677**),

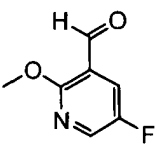
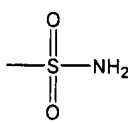
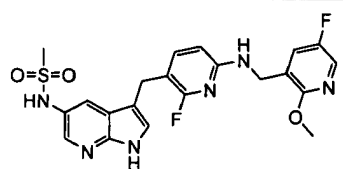
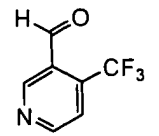
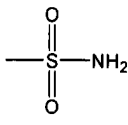
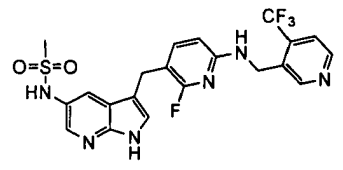
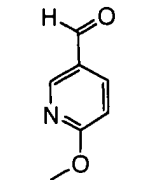
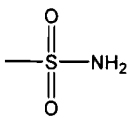
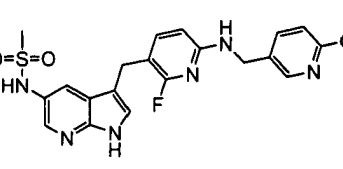
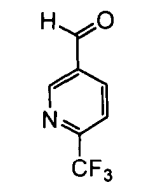
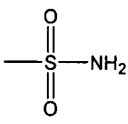
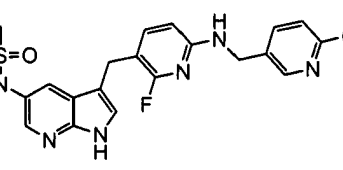
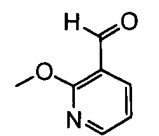
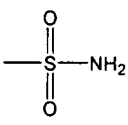
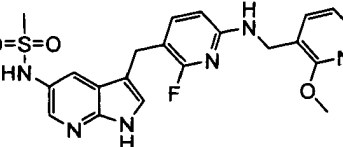
N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲

基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1678),
 N-(3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氯-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1679),
 N-(3-{2-氯-6-[(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1680),
 N-(3-{2-氯-6-[(4-三氯甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1681),
 N-(3-{2-氯-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1682),
 N-(3-{2-氯-6-[(6-三氯甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1683), 及
 N-(3-{2-氯-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1684)。

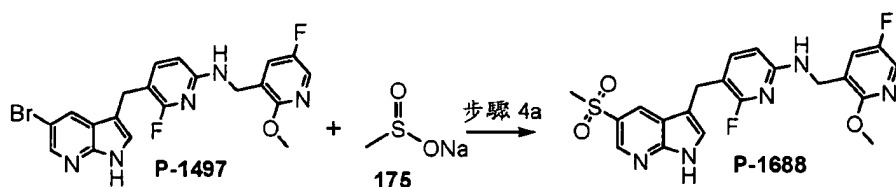
下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟3中使用之醛化合物(第2行)及在步驟4中使用之乙醯胺或甲烷磺醯胺(第3行)。化合物編號提供於第1行中, 且所觀測之質譜提供於第5行中。

化合物 編號	醛	步驟4	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1670				

P-1671				
P-1672				
P-1673				
P-1674				
P-1675				
P-1676				
P-1677				
P-1678				
P-1679				

P-1680				
P-1681				
P-1682				
P-1683				
P-1684				

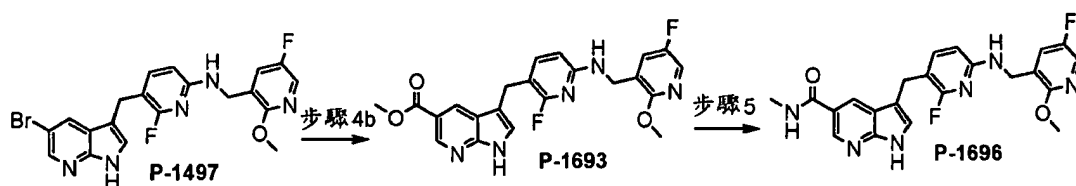
[6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 **P-1688** 藉由以下步驟4a由[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 **P-1497** 製備。



步驟4a：製備[6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (**P-1688**)：

在可密封小瓶中，將[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1497, 1當量)溶於5 mL二甲亞砜中。添加碘化銅(I)(0.2當量)、L-脯氨酸(0.2當量)、甲烷亞磺酸鈉(175, 1.2當量)及氫氧化鈉(0.2當量)。將小瓶密封且在100℃下加熱隔夜，接著再添加碘化銅(I)(0.2當量)、L-脯氨酸(0.2當量)、甲烷亞磺酸鈉(1.2當量)及氫氧化鈉(0.2當量)，且將反應物密封並在120℃下加熱隔夜。反應物添加至乙酸乙酯及鹽水中且萃取。有機層在真空下濃縮，且將所得物質溶於四氫呋喃中，以在C18逆相管柱上，用0-100%甲醇(含10%四氫呋喃)/水溶離來進一步純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮。所得物質用甲基第三丁基醚濕磨且過濾，先後用甲基第三丁基醚及庚烷洗滌。固體在真空下乾燥，得到所要化合物。

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺P-1696藉由以下步驟4b及5由[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺P-1497製備。



步驟4b：製備3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-

胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (P-1693) :

在2 L帕爾高壓反應容器中，將[5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1497, 1當量)、三乙胺(2當量)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(0.03當量)與300 ml甲醇合併。反應物在100°C下、在100 psi之一氧化碳下加熱隔夜。反應混合物在真空下濃縮，溶解於乙酸乙酯中且用水洗滌。有機層在真空下濃縮，將殘餘物溶於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷中0-10%甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮，得到所要化合物。

步驟5：製備3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1696)：

在可密封小瓶中，3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯(P-1693, 1當量)用甲胺(2 N甲醇溶液, 15當量)製成漿液，密封且在50°C下加熱隔夜。再添加甲胺(2 N甲醇溶液, 15當量)且在50°C下加熱隔夜。反應物在真空下濃縮，將殘餘物溶於四氫呋喃中，以在C18逆相管柱上，用0-100%甲醇(含10%四氫呋喃)/水溶離來進一步純化。合併適當溶離份且在真空下濃縮。所得物質用乙酸乙酯/庚烷濕磨且過濾，用庚烷洗滌。固體在真空下乾燥，得到所要化合物。

其他化合物可依據流程24之方案，使用步驟4a或步驟4b及步驟5製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。視情況在步驟3中用適合醛置換5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛37來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用¹H及¹³C NMR光譜法以及質譜分析表徵。

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1685)，

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1686)，

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1687)，

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1689)，

[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1690)，

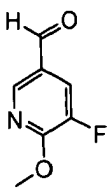
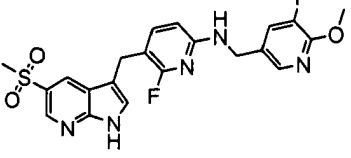
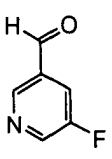
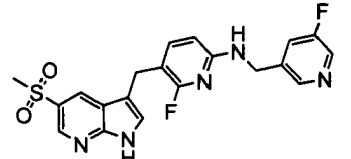
[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1691)，

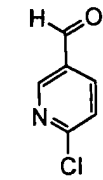
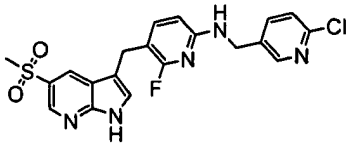
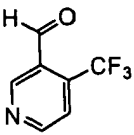
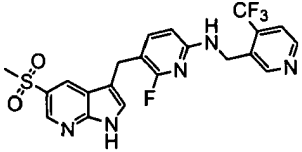
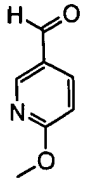
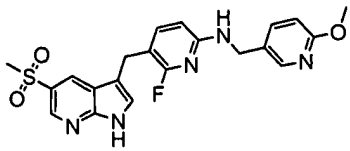
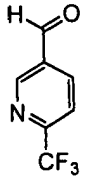
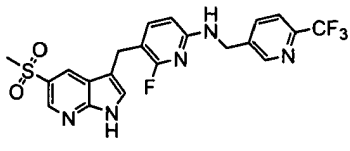
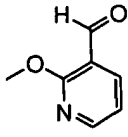
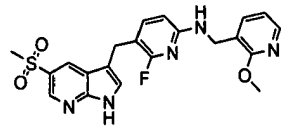
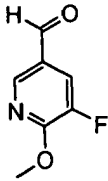
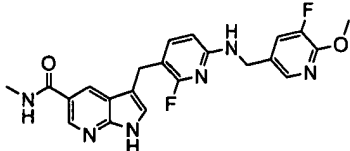
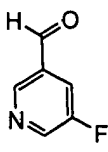
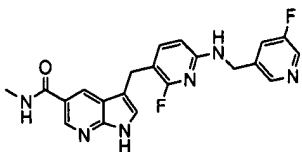
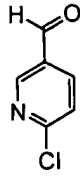
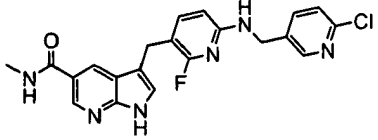
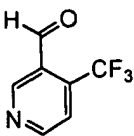
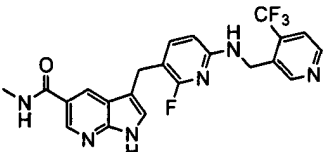
[6-氟-5-(5-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1692)，

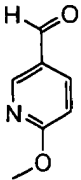
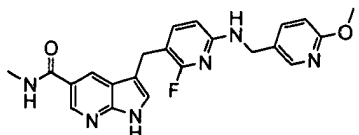
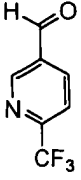
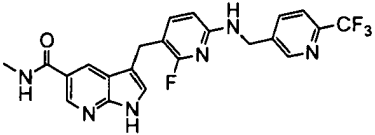
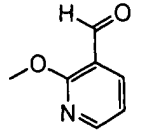
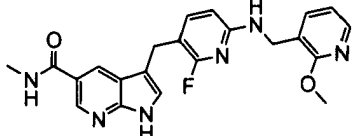
3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1694)，

3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1695),
 3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1697),
 3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1698),
 3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1699),
 3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1700), 及
 3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基醯胺(P-1701)。

下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟3中使用之醛化合物(第2行)及在步驟4中使用之步驟4a或步驟4b/5(第3行)。化合物編號提供於第1行中, 且所觀測之質譜提供於第5行中。

化合物編號	醛	所用步驟	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1685		4a		
P-1686		4a		

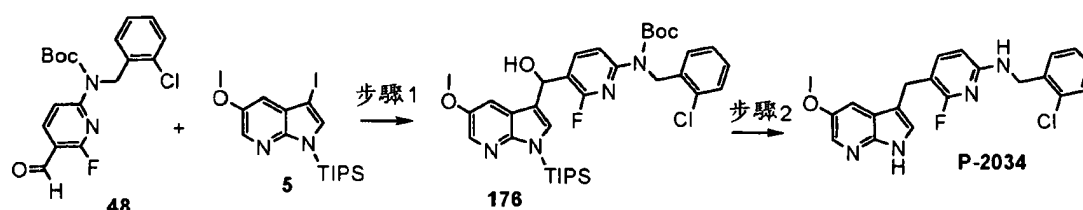
P-1687		4a		
P-1689		4a		
P-1690		4a		
P-1691		4a		
P-1692		4a		
P-1694		4b/5		
P-1695		4b/5		
P-1697		4b/5		
P-1698		4b/5		

P-1699		4b/5		
P-1700		4b/5		
P-1701		4b/5		

實例 25：合成 (2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-2034。

(2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 P-2034 由 (2-氯-苯甲基)-(6-氟-5-甲氧基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 48 及 3-碘-5-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 5 兩步製成，如流程 25 所示。

流程 25



步驟 1：製備 (2-氯-苯甲基)-{6-氟-5-[羥基-(5-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯 (176)：

在氮氣下，在 -50℃ 下，向含 3-碘-5-甲氧基-1-三異丙基

矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5**, 0.49 g, 1.14 mmol)之6.8 mL四氫呋喃中緩慢添加氯化異丙基鎂(0.569 mL, 2.0 M四氫呋喃溶液, 1.14 mmol)。反應物經70分鐘升溫至5°C, 接著冷卻至-60°C且添加含(2-氯-苯甲基)-(6-氟-5-甲醯基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(**48**, 0.23 g, 0.63 mmol)之30.0 mL四氫呋喃。反應物經1小時升溫至室溫, 接著傾注入氯化銨水溶液中, 且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑, 得到呈白色固體狀之所要化合物(**176**, 0.400 g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 669.4$ 。

步驟2: 製備(2-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(**P-2034**):

向含(2-氯-苯甲基)-{6-氟-5-[羥基-(5-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁酯(**176**, 400 mg, 0.598 mmol)之20.0 mL二氯甲烷中添加三乙基矽烷(2.00 mL, 12.5 mmol)及三氟乙酸(1.00 mL, 13.0 mmol)。反應物在室溫下攪拌4小時, 接著傾注入碳酸鉀水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濾液在真空下濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析法, 用己烷中20-100%乙酸乙酯溶離來純化。合併適當溶離份且在真空下移除溶劑, 得到呈白色固體狀之所要化合物(**P-2034**, 60.7 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 397.1$ 。

其他化合物可依據流程 25 之方案製備，其中可更改條件，例如如熟習此項技術者可輕易利用，可使用替代溶劑、試劑、反應時間、溫度、處理條件及其類似反應參數更改任何溶劑、反應時間、試劑、溫度、處理條件或其他反應參數。在步驟 1 中使用適合之 3-碘-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替 3-碘-5-甲氧基-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 5 且使用適合之醛代替 (2-氯-苯甲基)-(6-氟-5-甲氧基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 48 來製備化合物。使用此程序製備以下化合物。下表中之化合物係用 ^1H 及 ^{13}C NMR 光譜法以及質譜分析表徵。

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1499)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1500)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1501)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1513)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1514)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1515)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1516)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1517)、

[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1518)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1519)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1520)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1521)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1522)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1523)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1524)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1525)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1526)、

[4-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1527)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1532)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1533)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1534)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1535)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1536)、

[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1537)、

[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1538)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1539)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1554)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1555)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1556)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1557)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1558)、

[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1559)、

[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1560)、

(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1561)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1562)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1563)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1564)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1565)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1566)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1567)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1568)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1579)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1580)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1581)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1582)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1597)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1598)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺(P-1607)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1608)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1609)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1630)、

(5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1631)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1632)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1633)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1634)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1635)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1636)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1637)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1727)、

(6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1728)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1729)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1730)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1731)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1732)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1733)、

[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1734)、

(2-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2035)、

(2-氯-苯甲基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2036)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2042)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050)、

(2-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2051)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2052)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-胺(P-2058)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2065)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2067)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2071)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2072)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2135)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2136)、

[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2143)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2144)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2145)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146)、

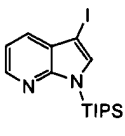
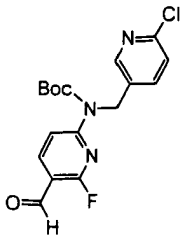
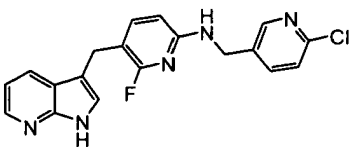
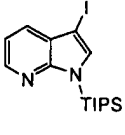
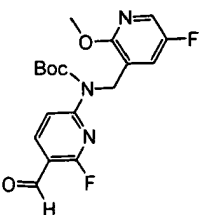
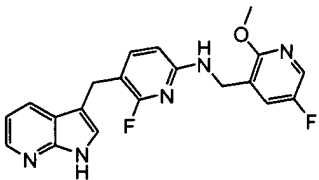
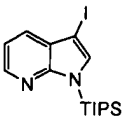
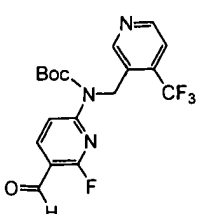
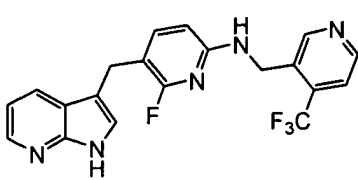
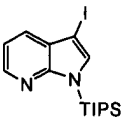
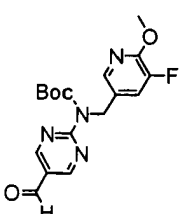
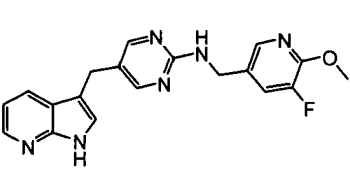
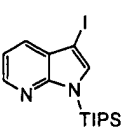
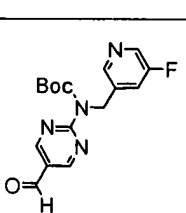
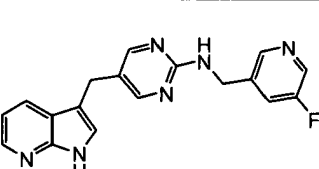
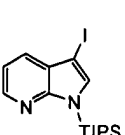
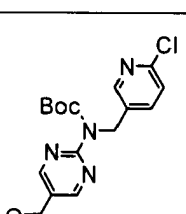
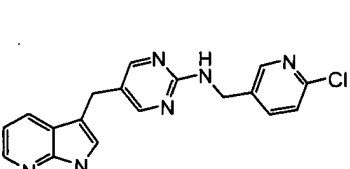
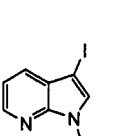
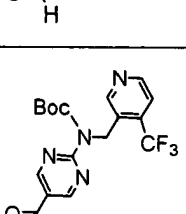
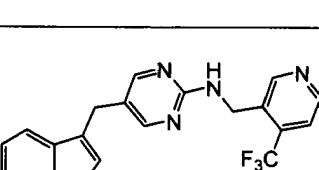
[3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2152)、

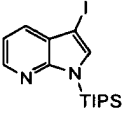
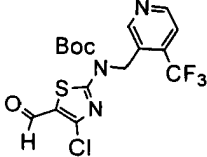
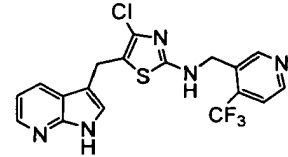
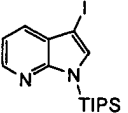
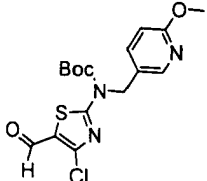
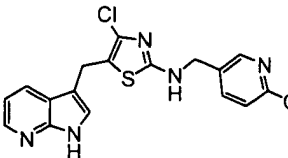
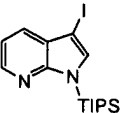
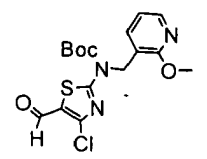
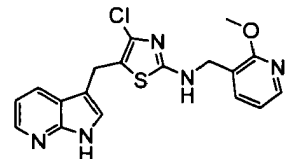
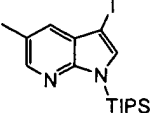
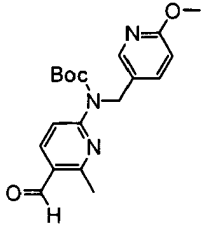
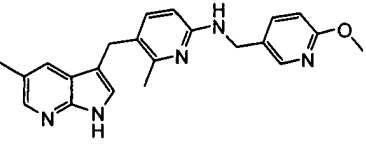
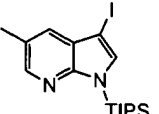
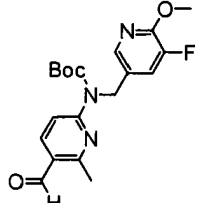
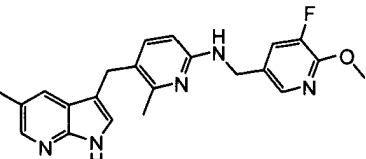
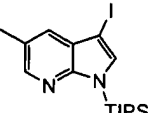
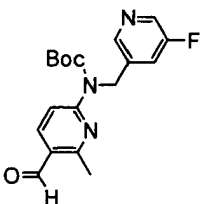
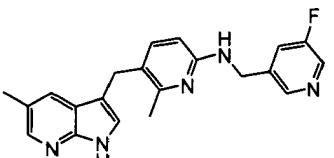
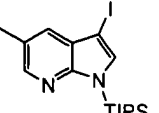
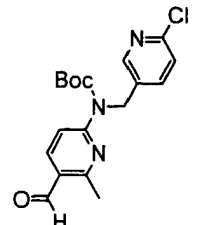
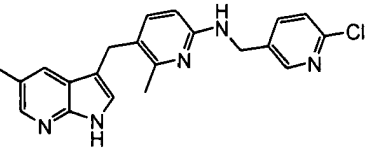
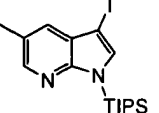
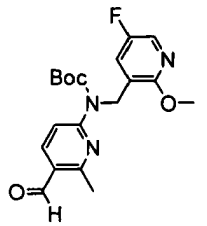
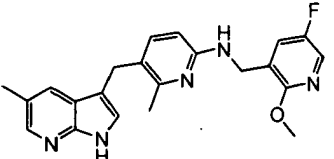
(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2153)、

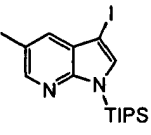
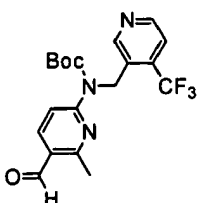
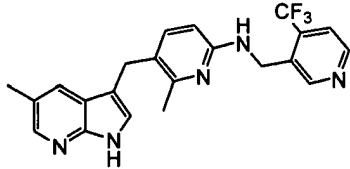
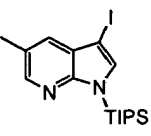
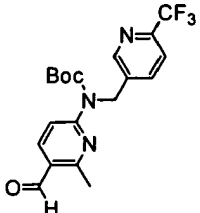
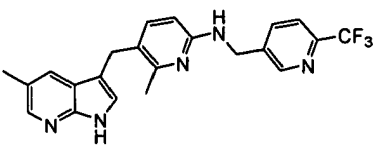
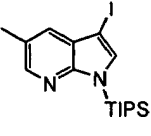
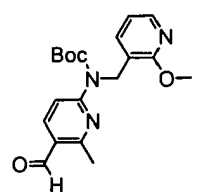
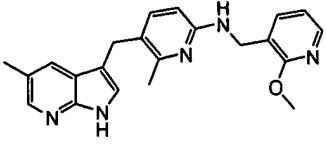
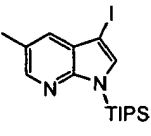
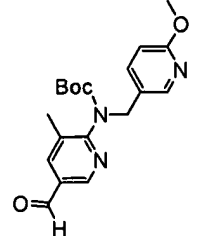
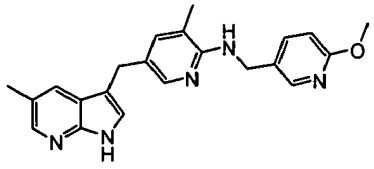
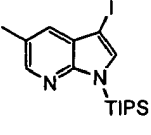
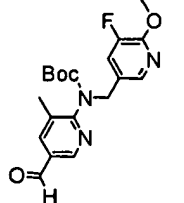
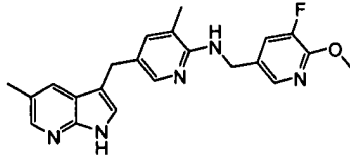
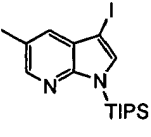
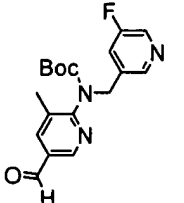
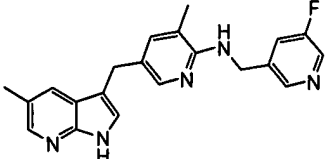
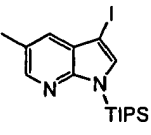
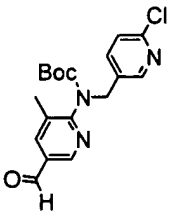
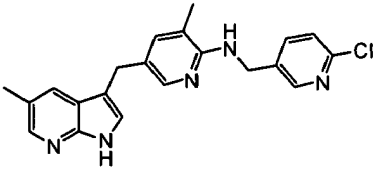
[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154)、
 (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2155)、
 3-{[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基胺基]-甲基}-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2158)、
 (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2159)、
 (6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2162)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2164)、
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、及
 [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172)。

下表指示為得到所要化合物(第4行)而在步驟1中使用之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶化合物(第2行)及醛化合物(第3行)。化合物編號提供於第1行中，且所觀測之質譜提供於第5行中。

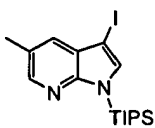
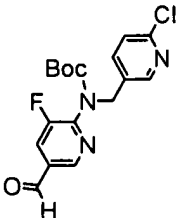
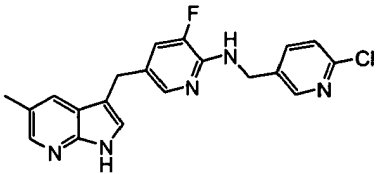
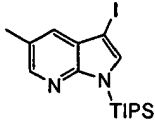
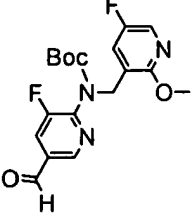
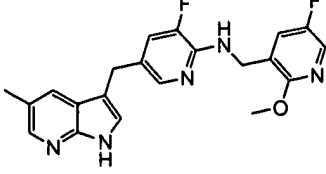
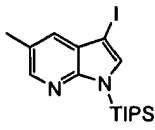
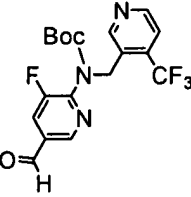
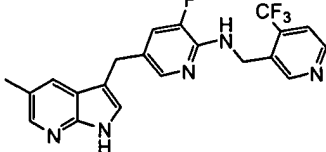
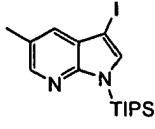
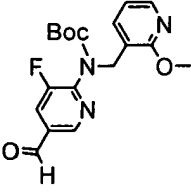
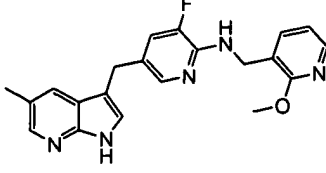
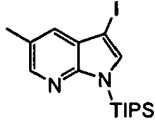
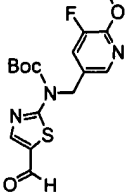
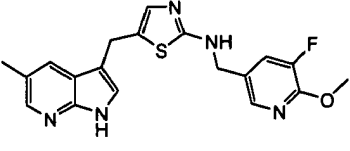
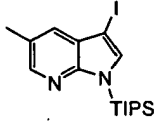
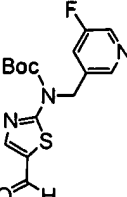
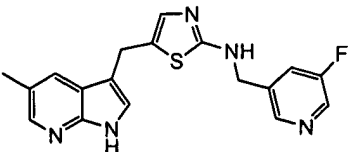
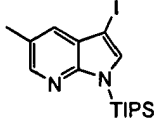
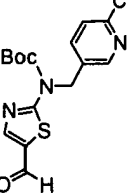
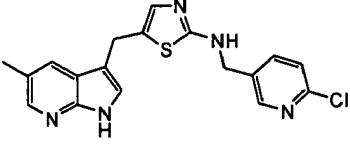
化合物 編號	1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶	醛	化合物結構	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1499				
P-1500				
P-1501				
P-1513				
P-1514				
P-1515				
P-1516				

P-1517				
P-1518				
P-1519				
P-1520				
P-1521				
P-1522				
P-1523				
P-1524				

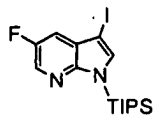
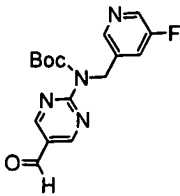
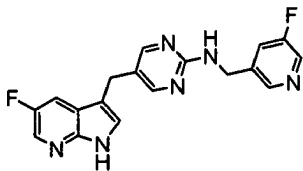
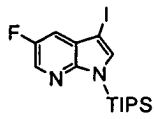
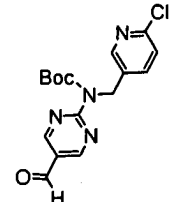
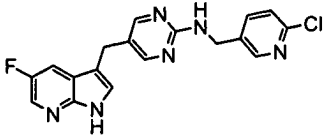
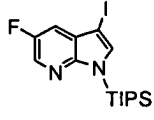
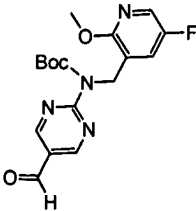
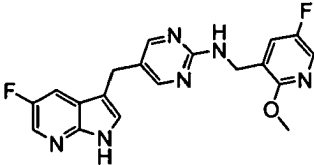
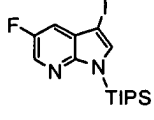
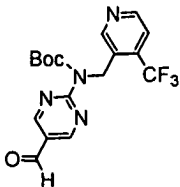
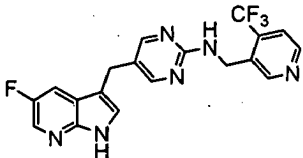
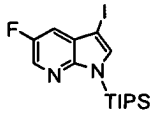
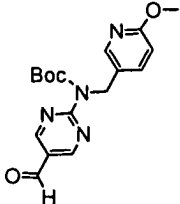
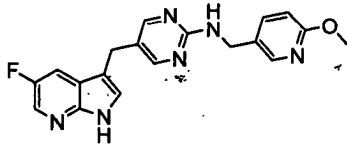
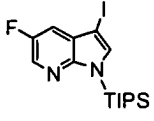
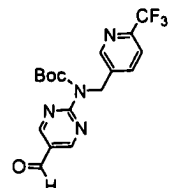
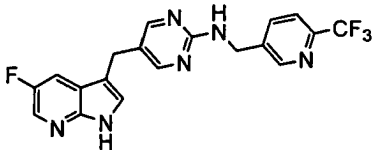
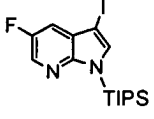
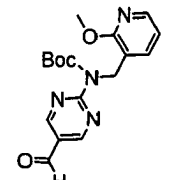
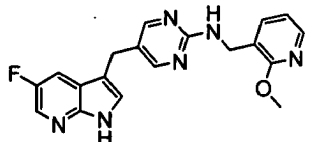
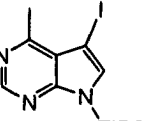
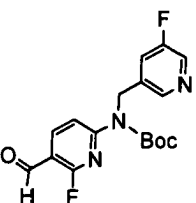
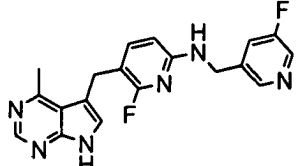
P-1525				
P-1526				
P-1527				
P-1532				
P-1533				
P-1534				
P-1535				
P-1536				

P-1537				
P-1538				
P-1539				
P-1554				374.4
P-1555				
P-1556				
P-1557				

P-1558				
P-1559				
P-1560				
P-1561				
P-1562				378.0
P-1563				
P-1564				

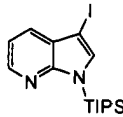
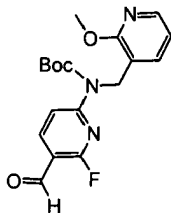
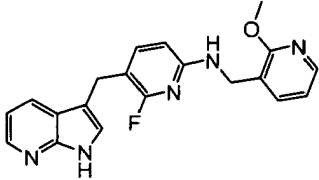
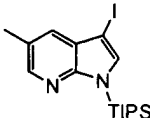
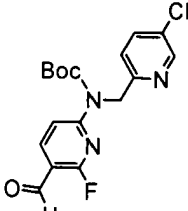
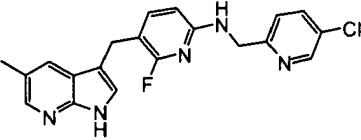
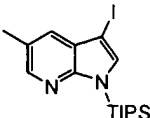
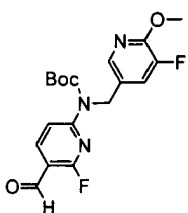
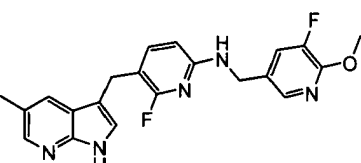
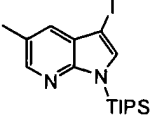
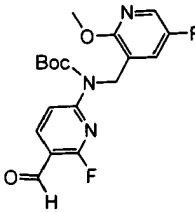
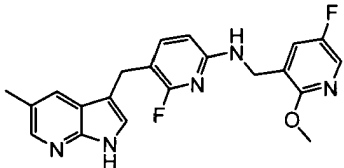
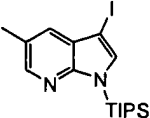
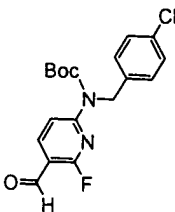
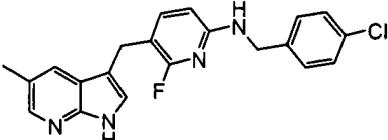
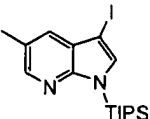
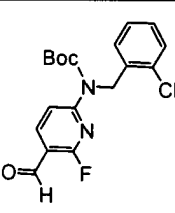
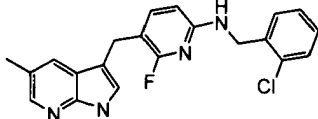
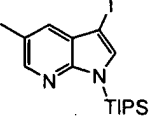
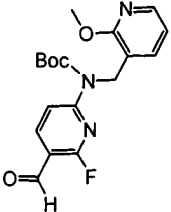
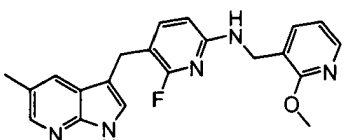
P-1565				
P-1566				
P-1567				
P-1568				
P-1579				
P-1580				
P-1581				

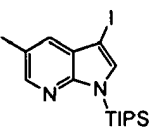
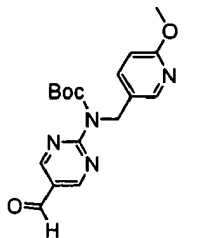
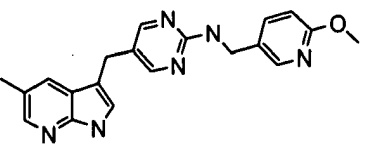
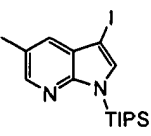
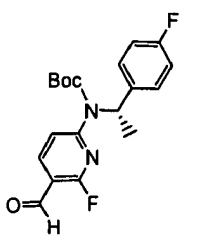
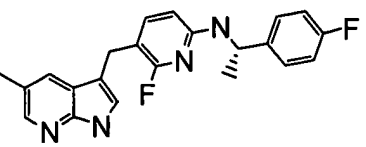
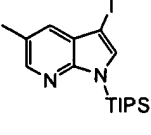
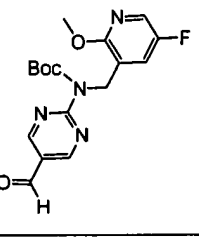
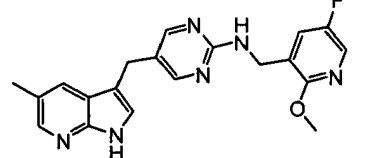
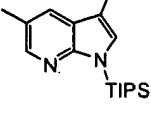
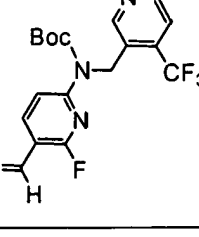
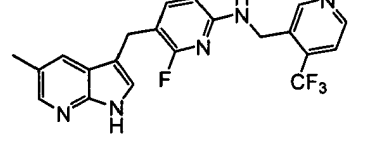
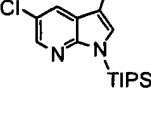
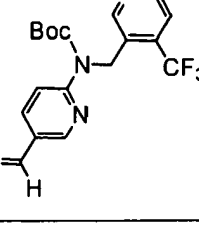
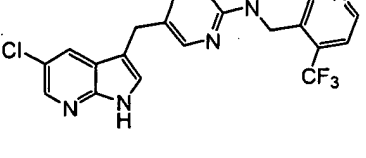
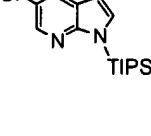
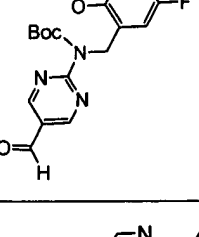
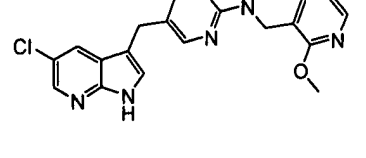
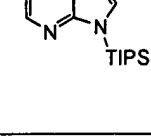
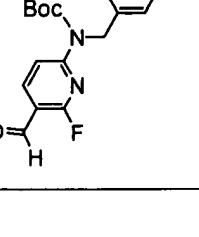
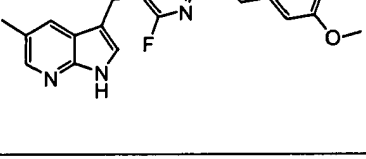
P-1582				
P-1597				
P-1598				
P-1607				
P-1608				
P-1609				
P-1630				

P-1631				
P-1632				
P-1633				
P-1634				
P-1635				
P-1636				
P-1637				
P-1727				

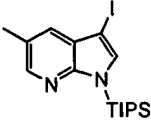
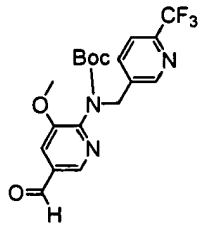
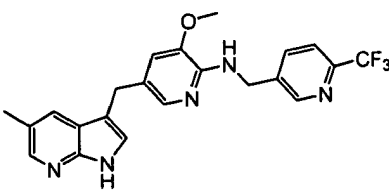
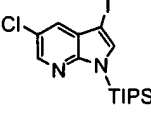
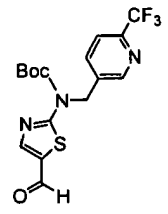
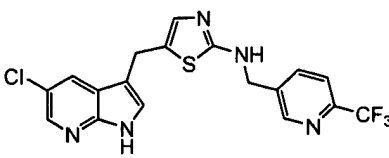
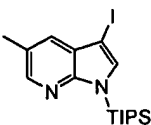
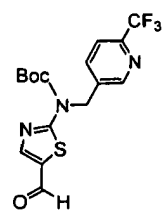
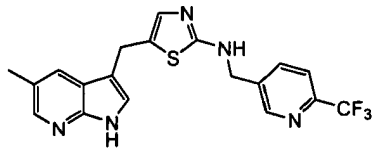
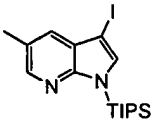
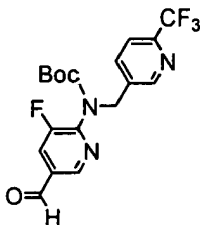
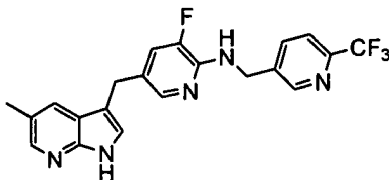
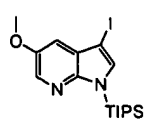
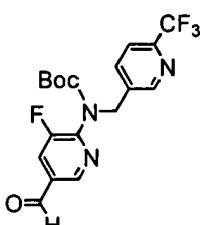
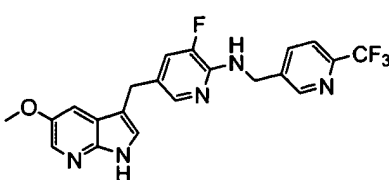
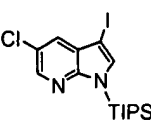
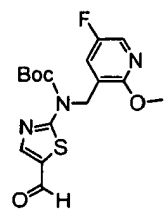
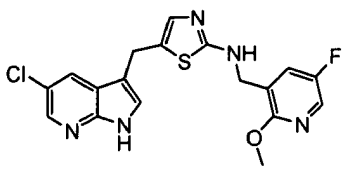
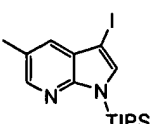
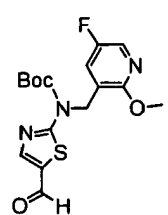
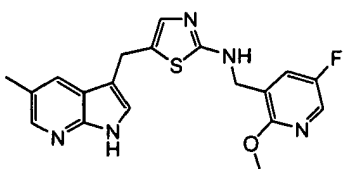
P-1728				
P-1729				
P-1730				
P-1731				
P-1732				
P-1733				
P-1734				
P-2035				397.0

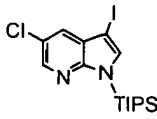
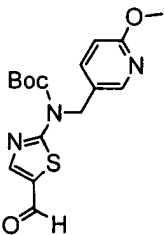
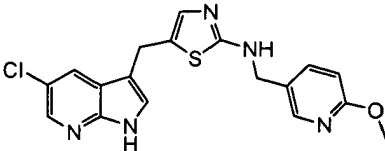
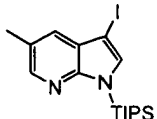
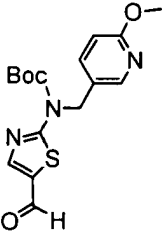
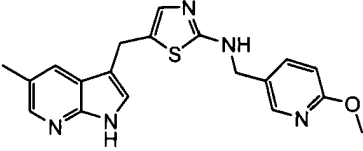
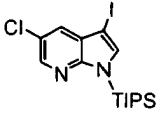
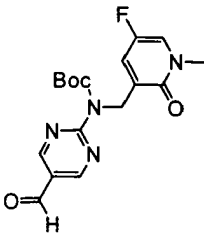
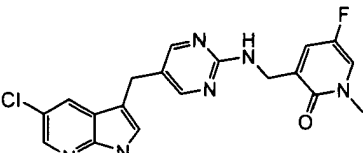
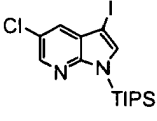
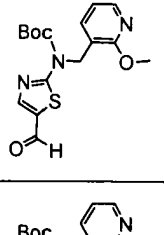
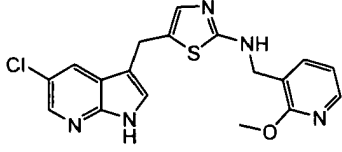
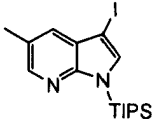
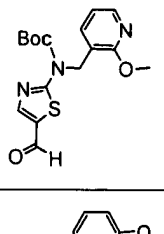
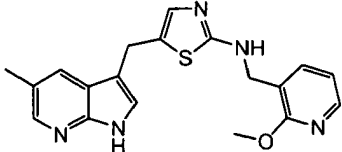
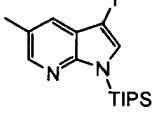
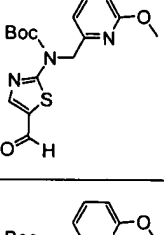
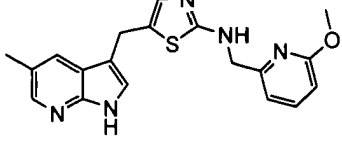
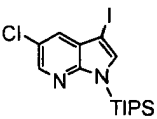
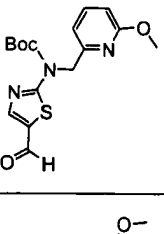
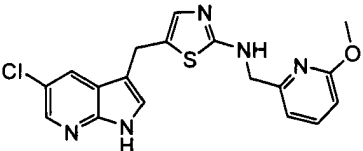
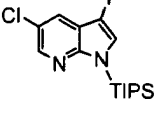
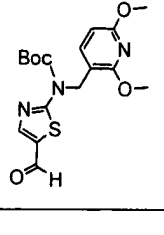
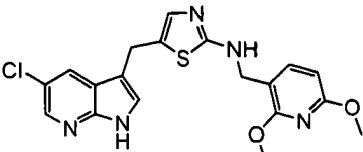
P-2036				379.1
P-2037				397.1
P-2038				380.8
P-2040				
P-2042				
P-2043				393.4
P-2044				368.0

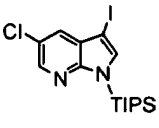
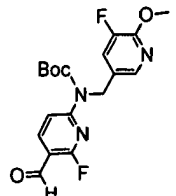
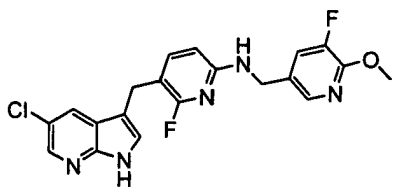
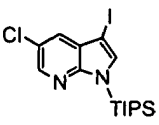
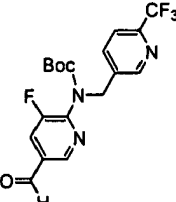
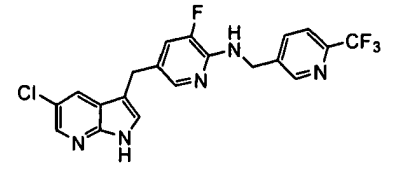
P-2045				364.0
P-2047				
P-2048				396.0
P-2049				396.0
P-2050				
P-2051				
P-2052				378.0

P-2057				360.95
P-2058				
P-2061				379.0
P-2062				416.0
P-2063				418.1
P-2064				398.9
P-2065				

P-2067				361.85
P-2070				398.2
P-2071				396.2
P-2072				379.0
P-2073				379.0
P-2075				381.9
P-2135				365.3
P-2136				395.3

P-2143				
P-2144				
P-2145				
P-2146				416.0
P-2147				431.9
P-2152				
P-2153				

P-2154				385.9
P-2155				365.9
P-2157				
P-2158				385.9
P-2159				365.9
P-2162				
P-2163				385.9
P-2164				415.9

P-2165				416.0
P-2172				435.8

實例 26：化合物形式及調配物

本文所揭示之化合物可製成其他形式，諸如多晶型物、鹽形式及複合物。此等固體形式可進一步改良生物醫藥特性，且可進一步調配，以增強生物醫藥特性。舉例而言，本發明之化合物形成酸加成鹽，諸如鹽酸鹽或甲苯磺酸鹽，或與諸如檸檬酸之多質子酸形成複合物，較佳其中該複合物實質上呈非晶形。此種非晶形複合物亦可藉由添加諸如 HPMCAS 之聚合物來處理，使非晶形進一步穩定。此製程亦可包括原料之噴霧乾燥。將化合物溶於 400-500 mL 丙酮中且在攪拌及加熱下添加至 1 當量的溶於乙醇中之檸檬酸中。將溶液噴霧乾燥，得到乾燥複合物。經由添加化合物/檸檬酸鹽複合物至聚合物中，例如使用 HPMCAS 或 Eudragit® L100-55 與泊洛沙姆 407 之混合物，用等比率之丙酮/乙醇，調配其他物質。在一個樣品中，合併各組分的重量比為 40-50% 化合物、15-25% 檸檬酸、25-35% Eudragit® L100-55 及 1-10% 泊洛沙姆 407。在一個樣品中，合併各組分的重量比為 40-50% 化合物、15-25% 檸檬酸及 30-40% HPMCAS。所得複合物或複合物調配物之非晶形

性質可藉由X射線粉末繞射(XRPD)、紅外光譜法及差示掃描熱量測定來確定。舉例而言，使用ShimadzuXRD-6000 X射線粉末繞射儀，使用Cu K α 輻射。管電壓及安培數分別設定為40 kV及40 mA。發散度及散射狹縫設定為1°且接收狹縫設定為0.15 mm。繞射輻射藉由NaI閃爍偵測器偵測。使用3°/min(0.4 sec/0.02°步進)自2.5°至40° 2 θ 進行 θ -2 θ 連續掃描。分析矽標準物，以檢查儀器校正。收集資料且使用XRD-6100/7000 v.5.0分析。製備樣品，將其置放於具有矽插入件之鋁固持器中，以供分析。使用DSC以證明複合物缺乏轉變特徵且在任何游離鹼結晶轉變之前已完全熔融，進一步說明此等複合物呈非晶形。

實例27：化合物特性

雖然該等化合物對Fms、Flt-3及Kit激酶任一者之抑制活性對其治療疾病之活性而言具有重要意義，但本文中所述之化合物亦顯示宜用作醫藥之有利特性。在有些情況下，相對於Kit及其他激酶之Fms選擇性提供治療某些疾病之較佳活性，諸如類風濕性關節炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、骨關節炎、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。在有些情況下，化合物之Fms選擇性與化合物不能穿過血腦障壁之性質相組合，提供較佳治療某些疾病之活性，諸如骨關節炎、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變或腎臟肥大。在有些情況下，化合物之Fms選擇性與化合物能夠有效穿過血腦障壁之性質相組

合，提供治療某些疾病之較佳活性，諸如類風濕性關節炎、阿茲海默氏病或帕金森氏病。在有些情況下，Fms/Kit雙重活性提供治療某些疾病之較佳活性，諸如轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎或多發性硬化。在有些情況下，Fms/Flt-3雙重活性提供治療某些疾病之較佳活性，諸如急性骨髓性白血病。除在生物化學檢定與基於細胞之檢定中顯示針對Fms、Kit、Flt-3或至少Fms與Kit或至少Fms與Flt-3的激酶抑制活性外，化合物具有改良之溶解性、改良之藥物動力學特性、及低Cyp抑制。該等化合物用以下檢定或熟習此項技術者可利用之類似檢定評估。

生物化學檢定與基於細胞之活性的檢定為此項技術中已知，例如美國專利申請公開案第2009/0076046號，該案中有關此等檢定之揭示內容以引用的方式併入本文中。在一個檢定中，測定關於c-Kit激酶活性抑制之生物化學活性IC₅₀值，其中量測與化合物濃度有關之肽受質磷酸化抑制。將待測試之化合物溶於DMSO中，濃度為20 mM。取30 μ L於120 μ L DMSO(4 mM)中稀釋且添加1 μ L至檢定板中。接著1:2連續稀釋(50 μ L至100 μ L DMSO)，總共8個點。製備板，以使得各種激酶反應物為於1x激酶緩衝液(25 mM HEPES pH 7.5、2 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、0.01% Tween-20、1 mM DTT、0.01% BSA)、5% DMSO及100 μ M ATP中20 μ L。受質為30 nM生物素-(E4Y)₁₀

(Millipore)。C-kit激酶(獲自 Millipore(#14-559)或如美國專利申請公開案第2009/0076046號中所述製備，該案中關於此檢定之揭示內容以引用的方式併入本文中)為每個樣品0.75 ng。激酶反應物在室溫下培育1小時之後，添加5 μ L含供體珠粒(塗佈抗生蛋白鏈菌素之珠粒(Perkin Elmer Life Science)，最終濃度為10 μ g/mL)之終止緩衝液(25 mM Hepes pH 7.5、100 mM EDTA、0.01% BSA)，將樣品混合且在室溫下培育20分鐘，隨後添加5 μ L含受體珠粒(塗佈PY20之珠粒(Perkin Elmer Life Science)，最終濃度為10 μ g/mL)之終止緩衝液。樣品在室溫下培育60分鐘且在Envision讀取器上讀取每孔信號。磷酸化受質引起PY20抗體結合及供體與受體珠粒締合，因此信號與激酶活性相關。信號相對於化合物濃度用以測定IC₅₀。

在一個檢定中，測定關於Fms激酶活性抑制之生物化學活性IC₅₀值，其中量測與化合物濃度有關之肽受質磷酸化抑制。將溶於DMSO(1 μ L)中之待測試化合物添加至白色384孔板(Costar #3705)中。製備Fms激酶(Invitrogen #PV3249)、生物素-(E4Y)₁₀受質(Upstate Biotech，目錄號12-440)及ATP(Sigma，目錄號A-3377)於25 mM Hepes pH 7.5、0.5 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、2 mM DTT、0.01% BSA及0.01% Tween-20中之工作儲備液。所有組分均添加至384孔板中，得到20 μ L體積中1奈克/孔Fms、30 nM生物素-(E4Y)₁₀(Upstate Biotechnology)及100 μ M ATP之最終濃度。每一樣品均在5% DMSO下。板接著在30°C下培育20分

鐘。臨使用前，製備獲自 AlphaScreen PY20 偵測套組 (PerkinElmer，目錄號 676601M) 之供體及受體珠粒於 25 mM Hepes pH 7.5、pH 7.4、100 mM EDTA、0.01% BSA 中的工作儲備液。為終止反應，在暗處揭開培養板且向各孔中添加 5 μ L 供體珠粒溶液 (抗生蛋白鏈菌素珠粒)。在室溫下培育板 20 分鐘。接著向各孔中添加五微升受體珠粒溶液 (塗佈 PY20 之珠粒)。各珠粒之最終濃度為 10 μ g/mL。在室溫下培育板 60 分鐘。在 Envision 讀取器上記錄螢光信號。磷酸化受質引起 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒締合，因此信號與激酶活性相關。信號相對於化合物濃度用以測定 IC₅₀。

在一個檢定中，測定關於 Flt-3 激酶活性抑制之生物化學活性 IC₅₀ 值，其中量測與化合物濃度有關之肽受質磷酸化抑制。將溶於 DMSO (1 μ L) 中之待測試化合物添加至白色 384 孔板 (Costar #3705) 中。製備 Flt-3 激酶 (Invitrogen)、生物素-(E4Y)₁₀ 受質 (Upstate Biotech，目錄號 12-440) 及 ATP (Sigma，目錄號 A-3377) 於 25 mM Hepes pH 7.5、5 mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、1 mM DTT 及 0.01% Tween-20 中的工作儲備液。所有組分均添加至 384 孔板中，得到 20 μ L 體積中 1 奈克/孔 Flt-3、30 nM 生物素-(E4Y)₁₀ 及 100 μ M ATP 之最終濃度。每一樣品均在 5% DMSO 下。接著在室溫下培育板 1 小時。臨使用前，製備獲自 AlphaScreen PY20 偵測套組 (PerkinElmer，目錄號 676601M) 之供體及受體珠粒於 25 mM Hepes pH 7.5、pH 7.4、100 mM EDTA、0.3% BSA 中

的工作儲備液。為終止反應，在暗處揭開培養板且向各孔中添加 5 μ L 供體珠粒溶液(抗生蛋白鏈菌素珠粒)。在室溫下培育板 20 分鐘。接著向各孔中添加五微升受體珠粒溶液(塗佈 PY20 之珠粒)。各珠粒之最終濃度為 10 μ g/mL。在室溫下培育板 60 分鐘。在 Envision 讀取器上記錄螢光信號。磷酸化受質引起 PY20 抗體結合及供體與受體珠粒締合，因此信號與激酶活性相關。信號相對於化合物濃度用以測定 IC₅₀。

用各種基於細胞之檢定評估化合物。舉例而言，使用 BCR-FMS/BaF3、BCR-KIT/BaF3、M-NFS-60、M-07e 及 BAC1.2F5 細胞增殖檢定評估 Fms 或 Kit 之抑制活性，且使用 MV-4-11 細胞增殖檢定評估 Flt-3 之抑制活性。試劑及檢定條件如下：

BCR-FMS/BaF3 及 BCR-KIT/BaF3 細胞：

維持於 RPMI 中，RPMI 含有 10% FBS、1% PenStrep、1% NEAA 及 1% L-麩醯胺酸，補充有 1 mg/ml G418 及 5% WEHI-CM(或重組鼠類 IL-3)。

匯合細胞依每 3-4 天 1:50 至 1:100 分裂。

M-NFS-60 細胞(ATCC #CRL-1838)：

維持於 RPMI 中，RPMI 含有 10% FBS、1% Hepes、1% 丙酮酸鈉及 0.45% 葡萄糖，補充有 62 ng/ml 鼠類 M-CSF。

匯合細胞依每 3-4 天 1:20 分裂。

M-07e 細胞(DSMZ #ACC 104)：

維持於 IMDM 中，IMDM 含有 10% FBS，補充有 200

ng/ml 人類 SCF 或 75 ng/ μ L SCF(R & D Systems 255-SC)。

匯合細胞依每3-4天1:5至1:10分裂。

BAC1.2F5細胞：

維持於 α -MEM中， α -MEM含有10%新生小牛血清(Invitrogen #26010-074)，補充有36 ng/ml鼠類M-CSF。

匯合細胞依每3-4天1:4分裂。

MV-4-11細胞：

維持於伊科氏改良之杜貝克氏培養基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium)中，該培養基含有10% FBS。

匯合細胞依每3-4天1:4分裂。

第1天，計算細胞數目，接著於錐形管中以1000 rpm離心5分鐘。移除上清液且細胞如下再懸浮：

BCR-FMS/BaF3及BCR-KIT/BaF3：再懸浮於生長培養基+1 mg/mL G418(無WEHI/IL-3)中，達 2×10^5 個細胞/毫升。

M-NFS-60：再懸浮於生長培養基+62 ng/mL鼠類M-CSF中，達 5×10^5 個細胞/毫升。

M-07e：再懸浮於生長培養基+200 ng/mL鼠類SCF中，達 5×10^5 個細胞/毫升。

BAC1.2F5：再懸浮於生長培養基+36 ng/mL鼠類M-CSF中，達 1.4×10^5 個細胞/毫升。

MV-4-11：再懸浮於生長培養基+10% FBS中，達 5×10^5 個細胞/毫升。

細胞接種(50 μ L)於96孔盤(Corning 3610)之各孔中且在37°C下5% CO₂中培育隔夜，細胞接種直至如下之最終細胞濃度：

BCR-FMS/BaF3及BCR-KIT/BaF3：10,000個細胞/孔。

M-NFS-60：25,000個細胞/孔。

M-07e：25,000個細胞/孔。

BAC1.2F5：7,000個細胞/孔。

MV-4-11：25,000個細胞/孔。

第2天，化合物在5 mM之最大濃度下1:3連續稀釋，總共8個點滴定，以DMSO為對照物。將1 μ L各稀釋點之等分樣品添加至249 μ L生長培養基中且將50 μ L添加至含有細胞之孔中，對於最大濃度點，得到10 μ M化合物。細胞在37°C下5% CO₂中培育3天。

第5天，使ATPlite一步螢光檢定系統(Perkin Elmer # 6016739)以及細胞培養物達到室溫。將ATPlite添加至如下各孔中：

BCR-FMS/BaF3及BCR-KIT/BaF3：25微升/孔。

M-NFS-60：25微升/孔。

M-07e：40微升/孔。

BAC1.2F5：50微升/孔。

MV-4-11：40微升/孔。

細胞在室溫下培育10分鐘，接著在Safire讀取器上讀取螢光。所測螢光與細胞數目直接相關，因此使用與化合物濃度有關之讀數測定IC₅₀值。

此外，破骨細胞分化檢定用於評估Fms抑制劑治療諸如骨關節炎之骨病的功效。第0天，將破骨細胞培養基BulletKit(Lonza目錄號PT-8001，含有培養基、FBS、L-麩醯胺酸、PenStrep、RANKL及M-CSF)培養基解凍且將套組中之FBS、L-麩醯胺酸及PenStrep添加至100 mL破骨細胞前驅物基礎培養基中，得到破骨細胞前驅物生長培養基(OPGM)。其升溫至37°C。將冷凍於冷凍小瓶中之破骨細胞前驅細胞(Lonza目錄號2T-110)升溫至37°C且轉移至50 mL錐形管中。冷凍小瓶用OPGM沖洗且在旋流下逐滴添加至細胞錐形管中，接著藉由添加OPGM將體積調節至20-30 mL。細胞在室溫下以200×g離心15分鐘且將幾乎約3 mL的上清液移入新錐形管中。將細胞懸浮於殘餘上清液中且在旋流下藉由逐滴添加OPGM將體積調節至10-15 mL。細胞在室溫下以200×g離心15分鐘且移除幾乎約1 mL的上清液。細胞再懸浮於殘餘上清液中，計數，且用適量OPGM調節體積，得到約 1×10^5 個細胞/毫升。向96孔板之各孔中添加0.1 mL細胞等分樣品。待測試之化合物於DMSO中製備(8點1:3連續稀釋)，以便以2.5 mM之高濃度接種。向96孔V形底聚丙烯板中添加各化合物稀釋液之1 μ L等分樣品且將0.124 mL OPGM添加至化合物中。接著將50 μ L含化合物之OPGM添加至96孔板中之破骨細胞前驅細胞中(得到5 μ M之最高測試濃度)。將BulletKit中之RANKL(2 μ g)於1 mL OPGM中復原，接著渦旋且短暫離心。向6 mL OPGM中添加792 μ L RANKL等分樣品且向低對照孔中添加50

μL 。接著將 BulletKit 中之 $76.6 \mu\text{L}$ M-CSF ($10 \mu\text{g/mL}$) 添加至剩餘 5.8 mL OPGM/RANKL 溶液 (4X RANKL/M-CSF/OPGM) 中。向其餘孔中添加 $50 \mu\text{L}$ 此等分樣品，且剩餘等分樣品在 4°C 下儲存以便日後使用。在 37°C 下培育板 6 天，接著將剩餘 OPGM/RANKL/M-CSF 溶液升溫至 37°C 。剩餘約 $198 \mu\text{L}$ 與 6 mL OPGM 合併。自破骨細胞孔中吸出培養基且向低對照孔中添加 $100 \mu\text{L}$ RANKL/OPGM。將剩餘 RANKL/OPGM 與約 $18.5 \mu\text{L}$ 剩餘 M-CSF 合併。將來自第 0 天之剩餘 4X RANKL/M-CSF/OPGM 稀釋至 1X 且與新鮮製備之溶液合併。向各破骨細胞孔中添加 0.1 mL 此等分樣品且在 37°C 下培育 1 天。將酸性磷酸酶套組 (Cayman Chemical 目錄號 10008051) 升溫至室溫。檢定緩衝液取 5 mL 用 45 mL 水稀釋。對於各板而言，將兩個受質錠劑溶於 4.5 mL 檢定緩衝液中，渦旋混合以粉碎錠劑。終止溶液取 12 mL 用 36 mL 水稀釋。在組織培養通風櫃中，將 $20 \mu\text{L}$ 各破骨細胞孔上清液轉移至 96 孔板中。向各孔中添加 $30 \mu\text{L}$ 受質溶液等分樣品且在 37°C 下培育 20 分鐘，接著向各孔中添加 $100 \mu\text{L}$ 終止溶液。在 Safire 讀板器上，在 405 nm 下讀取各孔吸光度。吸光度讀數相對於濃度作圖，得到各化合物之 IC_{50} 。

下表說明所示之本發明例示性化合物的 Fms 及 Kit 生物化學抑制活性及選擇性 ($\text{Kit IC}_{50}/\text{Fms IC}_{50}$) 及基於 BCR-FMS/BaF3 及 BCR-KIT/BaF3 細胞之抑制活性選擇性 ($\text{Kit IC}_{50}/\text{Fms IC}_{50}$)：

化合物 編號	生物化學活性(IC ₅₀ μM)			BCR/BaF3(IC ₅₀ μM)		
	Fms	Kit	選擇性	Fms	Kit	選擇性
P-1496	<0.1			<0.1	>0.1	>20
P-1554	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-1562	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-1622	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-1669				<0.1	>0.1	>20
P-1679	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2001	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2003	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2004	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2008	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2013	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2019	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2028	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2029	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2030	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2031	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2032	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2037	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2038	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2043	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2045	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2048	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2049	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2052	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2057	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2061	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2062	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2063	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2064	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2067	<0.1	>0.1	>20			
P-2070	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2071	<0.1	>0.1	>20	>0.1	>0.1	>20
P-2073	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20

P-2075	<0.1	>0.1	>20			
P-2078	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2079	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2081	<0.1	<0.1	<20	>0.1	>0.1	<20
P-2082	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2088	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2097	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2103	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2118	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2131	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2139	<0.1	>0.1	>20	>0.1	>0.1	<20
P-2146	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2147	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2148	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2154	<0.1	<0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2157	>0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	>20
P-2163	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2165	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2172	<0.1	<0.1	<20	<0.1	<0.1	<20
P-2176	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2193	<0.1	>0.1	>20	<0.1	>0.1	>20
P-2198	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20
P-2202	<0.1	>0.1	<20	<0.1	>0.1	<20

下表說明所示作為Fms/Flt-3近乎等效抑制劑之本發明例示性化合物的Fms及Flt-3生物化學抑制活性及基於BCR-FMS/BaF3及MV-4-11細胞之抑制活性：

化合物 編號	生物化學抑制活性(IC ₅₀ μM)		基於細胞之抑制活性(IC ₅₀ μM)	
	Fms	Flt-3	BCR/BaF3 (Fms)	MV-4-11 (Flt-3)
P-1644	<0.1	<0.1	<0.1	
P-1646	<0.1	<0.1	<0.1	
P-2003	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1
P-2004	<0.1	<0.1	<0.1	

P-2009	<0.1	<0.1	<0.1	
P-2019	<0.1	<0.1	<0.1	
P-2029	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2030	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2031	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2032	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2034	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1
P-2037	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1
P-2038	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2044	<0.1	>0.1	<0.1	<0.1
P-2048	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1
P-2057	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
P-2165	<0.1	<0.1	<0.1	>0.1

在破骨細胞分化檢定中，化合物 P-1554、P-2001、P-2003、P-2004、P-2019、P-2028、P-2029、P-2030、P-2031、P-2032、P-2037、P-2038、P-2045、P-2048、P-2049、P-2052、P-2057、P-2061、P-2063、P-2064、P-2070、P-2146、P-2147、P-2157、P-2165、P-2176 及 P-2193 顯示低於 0.1 μM 之 IC_{50} 。

作為相對溶解度之指標，評估化合物於水溶液中之濁度。為評估化合物在不同生理代謝區(諸如胃、腸及血液)中之可能特性，使用一系列具有不同 pH 值之水性緩衝液。因此，各化合物於四種不同的生理學相關緩衝液中稀釋且利用分光光度法量測溶液濁度。化合物藉由形成足夠不溶性懸浮液以產生在三種波長(490 nm、535 nm 及 650 nm)下超過 0.01 之平均光學密度而顯示混濁之濃度用於界定該緩衝液中的化合物溶解度極限。

化合物溶於二甲亞砷中，濃度為 25 mM，接著於 96 孔板

中 1:1 連續稀釋，用純二甲亞碲稀釋 10 次，每一列之最後一個孔為二甲亞碲空白。向檢定板各孔中添加 99 μL 適當緩衝液，且向緩衝液中添加 1 μL 各樣品稀釋液，於具有不同 pH 值之水溶液中達成一系列之最後全部濃度。所用緩衝液為模擬胃液 (SGF-pH 1.5)、0.5 M NaCl, pH 1.5；模擬腸液 (SIF-pH 4.5 及 pH 6.8)、0.05 M NaH_2PO_4 , pH 4.5 及 6.8；及 Hepes 緩衝液 (HEPES-pH 7.4) 10 mM HEPES、150 mM NaCl, pH 7.4。亦評估對照化合物 芑、雌三醇及鹽酸普萘洛爾 (propranolol HCl)。將板離心，接著混合 1 分鐘，且使用可讀取可見區中之波長 (490、535 及 650 nm) 的 Tecan Safire II，在每孔四個位置處讀取吸光度，從而反映所存在之濁度。各孔中各波長下之平均光學密度相對於化合物濃度作圖，且各波長下曲線與 0.01 之臨限 O.D. 相交處的濃度報導為端點濁度檢定結果。三種波長之平均值用於比較化合物之濁度。若臨限濃度 $< 31.3 \mu\text{M}$ ，則化合物視為具有低溶解度，若臨限濃度為 $31.3 \mu\text{M}$ 至 $250 \mu\text{M}$ ，則化合物視為具有中等溶解度，且若臨限濃度 $> 250 \mu\text{M}$ ，則化合物視為具有高溶解度。

下表說明所示之本發明例示性化合物基於各 pH 下濁度臨限濃度之相對溶解度 (L=低，M=中等，H=高)：

化合物 編號	濁度臨限值(L、M、H)			
	1.4	4.5	6.8	7.4
P-1554	H	H	M	M
P-1562	H	H	M	M
P-1622	H	M	M	M

P-1669	M	M	M	M
P-1679	M	L	L	L
P-2001	M	L	L	L
P-2003	H	M	L	L
P-2004	H	M	M	M
P-2019	H	M	M	L
P-2028	H	M	M	M
P-2029	H	M	M	M
P-2030	H	M	M	L
P-2031	M	L	L	L
P-2032	M	L	L	L
P-2037	M	L	L	L
P-2038	H	L	L	L
P-2043	H	M	M	M
P-2045	H	M	M	M
P-2048	M	L	L	L
P-2049	M	L	L	L
P-2052	H	L	L	L
P-2057	H	L	L	M
P-2061	H	M	M	L
P-2062	H	L	L	L
P-2064	H	M	L	L
P-2067	H	H	H	H
P-2071	M	L	L	L
P-2073	H	M	M	M
P-2075	H	M	L	M
P-2146	H	M	M	L
P-2165	L	L	L	L
P-2172	H	L	L	L
P-2193		L		
P-2198	M	L	L	L

CYP(細胞色素P450)酶為存在於肝中的主要藥物代謝酶。測定化合物對CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、

CYP2D6、CYP3A4(BFC)及CYP3A4(BQ)每一者之CYP酶活性抑制(IC_{50})，其中抑制已知受質之代謝會引起代謝產物之螢光減少。監測與化合物濃度相關之產物螢光。

將化合物溶於DMSO中，達100 mM之濃度。取1 μ L於82 μ L乙腈中稀釋。接著將11 μ L此溶液等分樣品添加至204 μ L輔因子混合物(1.3% NADPH再生系統溶液A、1.04% NADPH再生系統溶液B(購自BD Biosciences)、5%乙腈及0.05% DMSO)中。接著1:1連續稀釋(160 μ L相對於160 μ L輔因子混合物)，總共10個點。將此最後混合物之10 μ L等分樣品分配於384孔檢定板中且在37°C下培育10分鐘。將酶與受質混合物(10 μ L；0.5 pmol CYP1A2/5 μ M CEC；1.0 pmol CYP2C9/75 μ M MFC；0.5 pmol CYP2C19/25 μ M CEC；1.5 pmol CYP2D6/1.5 μ M AMMC；1.0 pmol CYP3A4/50 μ M BFC；或1.0 pmol CYP3A4/40 μ M BQ)添加至此等檢定板中。檢定板在37°C下培育(CYP1A2-15分鐘；CYP2C9-45分鐘；CYP2C19、2D6及3A4-30分鐘)且用Tecan Safire 2讀板器讀數(CYP1A2、2C19及3A4 409激發波長/460發射波長；CYP2C9及2D6 409激發波長/530發射波長)。信號相對於化合物濃度用以測定 IC_{50} 。用於此檢定之酶及受質獲自BD Biosciences。雖然活體內測定CYP效應牽涉到其他因子，但化合物較佳具有5 μ M以上之 IC_{50} 值，更佳具有10 μ M以上之 IC_{50} 值。

下表說明所示之本發明例示性化合物的Cyp抑制：

化合物 編號	Cyp IC ₅₀ (μM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-1562	>10	>10	<5	>10	5-10	5-10
P-1622	>10	<5	5-10	>10	5-10	5-10
P-1669	>10	>10	<5	>10	5-10	
P-1679	>10	<5	<5	>10	>10	
P-2001	>10	<5	5-10	>10	5-10	5-10
P-2003	>10	5-10	<5	>10	5-10	>10
P-2004	>10	5-10	<5	5-10	<5	5-10
P-2019	>10	5-10	<5	<5	<5	>10
P-2028	>10	>10	<5	>10	<5	<5
P-2029	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2030	>10	<5	<5	>10	5-10	>10
P-2031	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2032	5-10	<5	<5	>10	>10	>10
P-2037	>10	<5	<5	>10	5-10	>10
P-2038	>10	>10	5-10	>10	>10	>10
P-2043	>10	>10	5-10	>10	>10	5-10
P-2045	>10	5-10	>10	>10	5-10	>10
P-2048	>10	>10	>10	>10	>10	>10
P-2049	>10	5-10	5-10	>10	5-10	>10
P-2052	>10	>10	5-10	>10	5-10	5-10
P-2057	>10	5-10	5-10	>10	>10	>10
P-2061	>10	>10	5-10	>10	>10	5-10
P-2062	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2063	>10	5-10	>10	>10	5-10	5-10
P-2064	>10	>10	5-10	>10	>10	>10
P-2067	>10	<5	<5	>10	<5	>10
P-2071	>10	>10	5-10	>10	5-10	5-10
P-2073	>10	>10	<5	>10	5-10	>10
P-2075	5-10	<5	<5	>10	<5	5-10
P-2078	>10	>10	<5	>10	<5	>10
P-2079	>10	5-10	5-10	>10	<5	5-10
P-2081	>10	<5	<5	>10	<5	5-10
P-2082	>10	<5	<5	>10	<5	<5

P-2088	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2097	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2103	>10	<5	<5	>10	5-10	5-10
P-2118	>10	<5	5-10	>10	5-10	>10
P-2131	>10	5-10	<5	>10	<5	>10
P-2139	>10	>10	5-10	>10	5-10	>10
P-2146	>10	<5	5-10	>10	>10	>10
P-2147	>10	<5	>10	>10	5-10	5-10
P-2157	>10	>10	>10	>10	5-10	>10
P-2165	>10	>10	>10	>10	>10	>10
P-2172	>10	<5	5-10	>10	>10	
P-2193	>10	>10	>10	>10	>10	>10
P-2198	>10	<5	5-10	>10	<5	

評估化合物(包括其任何固體形式或調配物)在雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)或雄性米格魯犬(Beagle dogs)中的藥物動力學特性。每日經由手術植入之頸靜脈導管靜脈內注射或藉由經口管飼(口服)向大鼠給予化合物。各化合物於二甲亞碸中製備為20 mg/ml儲備溶液，對於靜脈內或口服調配物而言，進一步稀釋以得到所要濃度之給藥儲備液。對於靜脈內給藥，給藥儲備液於Solutol®:乙醇:水之1:1:8混合物中稀釋。對於口服給藥，給藥儲備液於1%甲基纖維素中稀釋。以卡匣格式(或各化合物、其固體形式或其調配物個別地操作)，將靜脈內給藥之各化合物稀釋至0.5 mg/ml且口服給藥之各化合物稀釋至0.4 mg/ml，且分別以1 mg/kg(2 mL/kg)或2 mg/kg(5 mL/kg)給予。對於靜脈內給藥之動物，在每天給藥後第5、15、30及60分鐘以及第4、8及24小時用肝素鈣抗凝劑收集尾靜脈血樣。對於口服給藥之動物，在每天給藥後第30分鐘、第

1、2、4、8及24小時用肝素鋰抗凝劑收集尾靜脈血樣。犬每日給予50 mg/ml適合調配物之口服膠囊。在每天給藥後第30分鐘、第1、2、4、8及24小時用肝素鋰抗凝劑收集頭靜脈血樣。所有樣品均加工成血漿且冷凍以便隨後藉由LC/MS/MS分析各化合物。對呈函數關係之血漿含量與時間作圖以評估AUC($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)。本發明之化合物相對於先前所述之化合物較佳顯示改良之藥物動力學特性，亦即相對於先前所述之化合物，其AUC、C_{max}及半衰期中一或多者之值實質上更高。

可類似地評估對化合物滲入腦中之分析。各化合物於二甲亞砜中製備為100 mg/ml儲備溶液，且對照化合物阿替洛爾 (atenolol) 為100 mg/ml且安替比林 (antipyrine) 為50 mg/ml。以卡匣格式，將多達三種測試化合物與阿替洛爾及安替比林一起各取180 μL 合併，且添加至17.1 mL 1%甲基纖維素中。該等化合物呈懸浮液形式，以單次劑量(每公斤體重10 mL)藉由經口管飼投與兩組CD大鼠(8-9週齡，每組n=3)，另一組大鼠僅給予媒劑。一組經化合物處理之大鼠在給藥後2小時處死，另一組大鼠在給藥後6小時處死。血漿以肝素鋰收集，且收集腦，切成左右半球，稱重並急驟冷凍。藉由使用具有5K MW截止膜之96孔平衡透析裝置(The Nest Group, Inc.)，根據供應商方案平衡透析來評估腦勻漿(30%)及血漿樣品，其中樣品位於透析膜一側且等體積之1X PBS位於另一側。裝置在37°C下板式旋轉器(The Nest Group, Inc.)上培育隔夜。藉由LC/MS/MS分析兩

側之化合物濃度以計算質量平衡回收率。位於PBS一側之濃度係使用針對各化合物所產生之標準曲線計算。PBS濃度為游離化合物濃度，而生物樣品一側提供血漿或腦中之濃度。

複合物之其他特徵可用於證實改良之特性，諸如以類似方式製備之實質上非晶形檸檬酸鹽複合物或其調配物在無酶之模擬胃液(SGF)中及在模擬腸液(SIF)中之固有溶解速率與化合物之結晶形式或其類似調配物相似。將一粒測試樣品溶於適當流體中，且在254 nm(SGF)或310 nm(SIF)下量測與時間有關之UV吸光度並作圖。

實例28：活體內模型系統測試

活體內測試可選用適合動物模型系統。舉例而言，對於多發性硬化，通常使用齧齒類動物實驗性過敏腦脊髓炎(EAE)系統。此系統描述於例如 Steinman, 1996, Cell 85:299-302及 Secor等人，2000, J Exp. Med 5:813-821中，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。對於類風濕性關節炎(RA)，可使用類風濕性關節炎(RA)之II型膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)小動物模型進行測試。此模型描述於例如 Wooley等人，Current Rheumatology Reviews, 2008, 4: 277-287中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

類似地，可使用其他模型系統評估本文中所述之化合物。多種本文中所述之化合物，包括式I、I'、II、II'、IIa、III及III'化合物(例如 P-1496、P-1622、P-1669、P-1679、P-2001、P-2028、P-2029、P-2030、P-2038、

P-2043、P-2045、P-2048、P-2049、P-2052、P-2057、P-2061、P-2062、P-2063、P-2064、P-2067、P-2070、P-2071、P-2073、P-2075、P-2078、P-2088、P-2097、P-2103、P-2118、P-2139、P-2157、P-2165、P-2176、P-2193、P-1554、P-1562、P-2003、P-2004、P-2008、P-2013、P-2019、P-2031、P-2032、P-2037、P-2079、P-2081、P-2082、P-2131、P-2146、P-2147、P-2148、P-2154、P-2163、P-2172、P-2198、P-2202、P-1644、P-1646、P-1667、P-2003、P-2004、P-2009、P-2019、P-2029、P-2030、P-2031、P-2032、P-2034、P-2037、P-2038、P-2040、P-2041、P-2044、P-2047、P-2048、P-2050、P-2057及P-2065；[發明內容]第38、79、94、102、103及104段中所揭示之化合物；及實例中所述之化合物)，或其組合物、其水合物或溶劑合物，於小鼠中測試其治療如本文中所述之各種疾病及病狀的情況。

膠原蛋白誘發之類風濕性關節炎(RA)小鼠模型。

方法：皮內注射膠原蛋白-CFA，隨後在第21天藉由腹膜內(ip)注射進行膠原蛋白強化，在多種小鼠品系中，尤其此研究中所用之DBA/1基因型中，誘發類風濕性關節炎(Brand等人，2004；Wooley等人，1981)。使用每爪0-4之量表，藉由臨床評分來量化疾病且記錄。評分記錄各足趾及關節之腫脹及發紅程度且不使用個別前爪或後爪時達到頂點。每個動物的分數累加，得到滿分16，說明動物避免使用所有爪。首次免疫後第21日平衡各組的疾病評分，此

時，所有動物之平均臨床分數為2.5。處理21天，每日以如下給藥組經口給藥：媒劑，以及10 mg/kg、20 mg/kg及50 mg/kg本發明化合物。

結果

經口投與本發明化合物以劑量依賴性方式抑制鼠類CIA模型之臨床疾病發展，其中在所有測試劑量(10、20及50 mg/kg qd)下均具有顯著反應。對關節之組織病理學分析顯示，本發明化合物之處理可抑制發炎、骨吸收、軟骨損傷及血管翳形成。本發明化合物之作用機制由關節中巨噬細胞及破骨細胞之分數降低來確定。

每日經口投與本文所述之Fms激酶抑制劑顯示，在所有測試劑量(10、20及50 mg/kg)下，見效均比媒劑對照快，如臨床評分降低，反映肢體腫脹及發紅減輕所證明。此臨床益處由發炎、軟骨損傷、血管翳形成及骨破壞之組織病理學分數降低來確定。關節組織中巨噬細胞與破骨細胞之分數均降低，此證實本文所述之化合物的作用方式係藉由抑制作為此等細胞系之增生及分化關鍵的Fms受體酪胺酸激酶進行。在給藥後2小時時間點獲得之給藥組的血漿濃度顯示明顯的劑量比例反應。

本說明書中所引用之全部專利及其他參考文獻代表熟習本發明所屬技術者之技能水準，且以全文引用的方式併入本文中，包括任何表及圖，其併入程度如同各參考文獻以全文引用的方式個別地併入一般。

熟習此項技術者易瞭解，本發明非常適於實現所提及之

目標及優點，以及其中所固有之目標及優點。本文中描述作為本發明較佳實施例之代表的方法、變更及組合物具例示性且不希望其限制本發明之範疇。熟習此項技術者可想到之其變化及其他用途涵蓋於本發明精神內，由申請專利範圍之範疇限定。

本文中說明性描述之本發明適合在本文中未特定揭示之任一個或多個要素、任一個或多個限制不存在下實施。因此，舉例而言，在本文之各情形下，術語「包含」、「基本上由...組成」及「由...組成」任一者可用其他兩個術語中之任一者置換。因此，對於使用術語之一的本發明實施例，本發明亦包括此等術語之一經此等術語之另一者置換的另一實施例。在各實施例中，術語具有其確定之含義。因此，舉例而言，一個實施例可涵蓋一種「包含」一系列步驟之方法，另一實施例涵蓋一種「基本上由相同步驟組成」之方法，且第三實施例涵蓋一種「由相同步驟組成」之方法。已使用之術語及表述用作說明性術語而非限制性術語，且在使用此等術語及表述時不希望排除所示及所述特徵或其部分之任何等效物，而且應瞭解，各種修改可在所主張之本發明範疇內。因此，應瞭解，雖然本發明已藉由較佳實施例及視情況存在之特徵加以具體揭示，但本文中所揭示之概念的修改及變化可由熟習此項技術者實施，且此等修改及變化視為在如隨附申請專利範圍所限定之本發明範疇內。

此外，在本發明之特徵或態樣依據馬庫西群組(Markush

group)或其他替代性分組法描述的情況下，熟習此項技術者應瞭解，本發明亦藉此依據馬庫西群組或其他群組之任何個別成員或成員亞群描述。

此外，除非有相反說明，否則在實施例提供各種數值之情況下，其他實施例係藉由將任兩個不同值作為範圍之端點來描述。此等範圍亦在本發明之範疇內。

因此，其他實施例在本發明之範圍內及以下申請專利範圍內。

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： **99138273**

※ 申請日： **99. 11. -5**

※IPC 分類：~~C07D~~ **A61K^{31/437}**

一、發明名稱：(中文/英文)

用於激酶調節作用及其適應症之化合物及方法

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND
INDICATIONS THEREFOR

二、中文發明摘要：

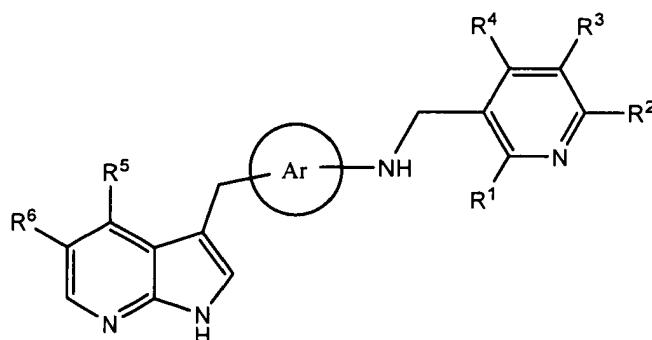
本發明描述一種化合物及其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其結合物、其衍生物或其形式對Fms蛋白激酶、或對Fms與Kit蛋白激酶、或對Fms與Flt-3蛋白激酶具有活性。亦描述使用其治療疾病及病狀之方法，包括與Fms蛋白激酶、Kit蛋白激酶或Flt-3蛋白激酶之活性相關的疾病及病狀，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、多發性硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變、腎臟肥大、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、神經纖維瘤、腦轉移及胃腸基質腫瘤。

三、英文發明摘要：

Compounds and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, or forms thereof are active on Fms protein kinase, or on Fms and Kit protein kinase, or on Fms and Flt-3 protein kinase. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including diseases and conditions associated with activity of Fms protein kinase, Kit protein kinase, or Flt-3 protein kinase including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, glomerulonephritis, interstitial nephritis, Lupus nephritis, tubular necrosis, diabetic nephropathy, renal hypertrophy, acute myeloid leukemia, melanoma, multiple myeloma, metastatic breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, neurofibromatosis, brain metastases, and gastrointestinal stromal tumors.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式 I' 之化學結構的化合物，

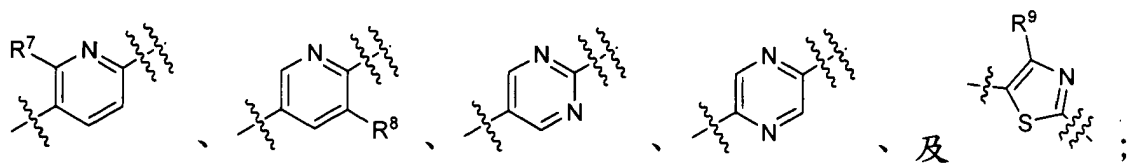


式 I'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

Ar係選自由以下組成之群：



其中  表示 Ar 連接於式 I 之 $-\text{CH}_2-$ 之連接點，且其中  表示 Ar 連接於式 I 之 $-\text{NH}-$ 之連接點；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷氧基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{40}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{42})_2$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{43}$ ，其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中至少兩者為 $-\text{H}$ 且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中一者不為氫，其中：

R^{40} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧

基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{41} 、 R^{42} 及 R^{43} 為低碳烷基；

R^5 係選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、-CN、-O- R^{10} 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)-O- R^{11} 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 及-N(H)-S(O)₂- R^{12} ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群：H、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 及-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為H、鹵素或低碳烷基；

R^8 為H、鹵素或低碳烷氧基；

R^9 為H或鹵素；

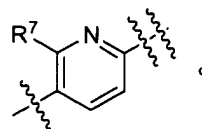
R^{10} 及 R^{13} 獨立地為-H、低碳烷基、經-O-CH₃取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

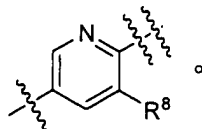
R^{12} 及 R^{15} 各自獨立地為低碳烷基，

其限制條件為該化合物不為表1中所闡述之化合物。

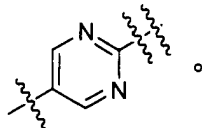
2. 如請求項1之化合物，其中Ar為



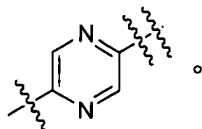
3. 如請求項1之化合物，其中Ar為



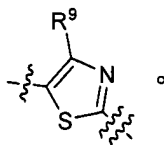
4. 如請求項1之化合物，其中Ar為



5. 如請求項1之化合物，其中Ar為



6. 如請求項1之化合物，其中Ar為



7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中：

i) R^1 、 R^3 及 R^4 為H且 R^2 為鹵素；或

ii) R^1 、 R^2 及 R^3 為-H且 R^4 為經鹵基取代之低碳烷基；或

iii) R^1 及 R^4 為-H且 R^2 為低碳烷氧基；或

iv) R^3 為鹵素；或

v) R^2 及 R^4 為-H， R^1 為低碳烷氧基且 R^3 為鹵素。

8. 如請求項7之化合物，其中

i) R^1 、 R^2 及 R^3 為-H且 R^4 為 CF_3 ；或

ii) R^1 及 R^4 為-H且 R^2 為 $-OCH_3$ ；或

iii) R^3 為F；或

iv) R^2 及 R^4 為-H， R^1 為 OCH_3 且 R^3 為F。

9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、 $-CN$ 、 $-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{11}$ 、 $-C(O)-O-R^{11}$ 、 $-S(O)_2-R^{12}$

、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$ ，

其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。

10. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中 R^6 係選自由以下組成之群： H 、鹵基、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 、及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。

11. 如請求項10之化合物，其中 R^6 為鹵基、低碳烷基或經氟取代之低碳烷基。

12. 如請求項1、2及7至9中任一項之化合物，其中 R^7 為 H 、鹵素或低碳烷基。

13. 如請求項12之化合物，其中 R^7 為 H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 或 $-\text{CH}_3$ 。

14. 如請求項1、3及7至9中任一項之化合物，其中 R^8 為 H 、鹵素或低碳烷氧基。

15. 如請求項14之化合物，其中 R^8 為 H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 或 $-\text{OCH}_3$ 。

16. 如請求項1、4及7至9之化合物，其中 R^9 為 H 或鹵素。

17. 如請求項16之化合物，其中 R^9 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{Cl}$ 。

18. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 、 R^3 及 R^4 為 $-\text{H}$ ，且 R^2 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ；或 R^1 、 R^2 及 R^3 為 $-\text{H}$ 且 R^4 為 $-\text{CF}_3$ ；或 R^1 及 R^4 為 $-\text{H}$ ， R^2 為 $-\text{O}-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{F}$ ；或 R^2 及 R^4 為 $-\text{H}$ ， R^1 為 $-\text{O}-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{F}$ ；

R^5 係選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、-CN、-O- R^{10} 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)-O- R^{11} 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 及 -N(H)-S(O)₂- R^{12} ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡啶基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 及 -N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡啶基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為 -H、-F、-Cl 或 -CH₃；

R^8 為 -H、-F、-CH₃ 或 -O-CH₃；

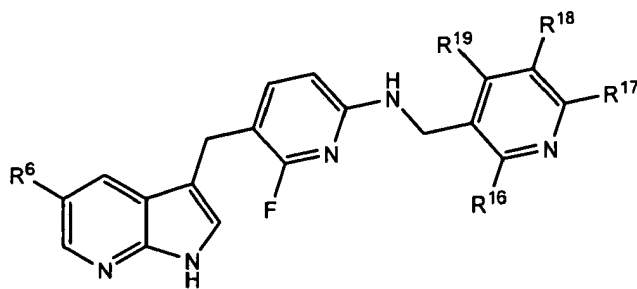
R^9 為 -H 或 -Cl；

R^{10} 及 R^{13} 獨立地為 -H、低碳烷基、經 -O-CH₃ 取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

R^{12} 及 R^{15} 各自獨立地為低碳烷基。

19. 如請求項 1 之化合物，其具有式 II'，



式 II'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群：

H、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之
低碳烷基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺
基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-S(O)₂-N(H)- R^{22} 、
-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂及-N(H)-S(O)₂- R^{23} ，其限制條
件為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 中至少兩者為-H；

R^{20} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取
代之低碳烷基、或環烷基；

R^{21} 為低碳烷基；

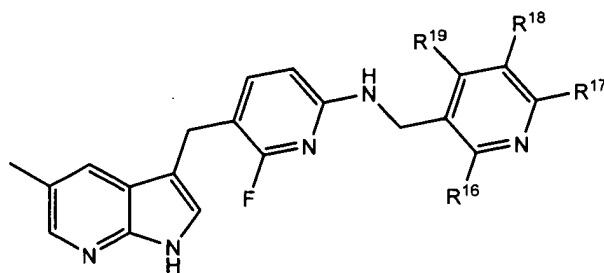
R^{22} 為低碳烷基；且

R^{23} 為低碳烷基。

20. 如請求項19之化合物，其中 R^6 係選自由以下組成之群：鹵
素、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔
基、環烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14}
、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15}
、及-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或
雜環烷基取代。

21. 如請求項20之化合物，其中 R^6 為F、Cl、Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、-CN、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O) R^{15} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O) $_2$ - R^{15} 、-S(O) $_2$ -N(H)- R^{14} 或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{15} 。

22. 如請求項19之化合物，其具有式II，

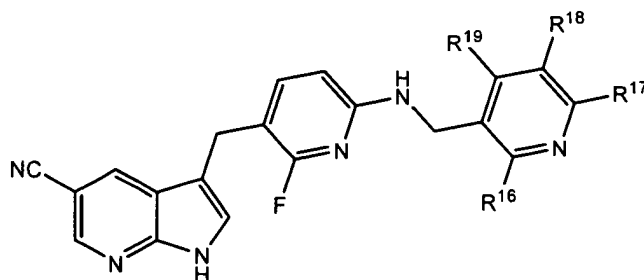


式II。

23. 如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群：-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O) $_2$ - R^{21} 、-S(O) $_2$ -N(H)- R^{22} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22}) $_2$ 、及-N(H)-S(O) $_2$ - R^{23} 。

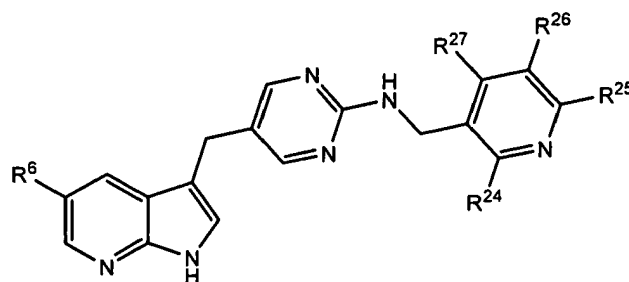
24. 如請求項23之化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自H、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、-OR ^{20} 或經烷氧基取代之低碳烷基。

25. 如請求項19之化合物，其具有式IIa，



式IIa。

26. 如請求項 25 之化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 。
27. 如請求項 26 之化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地選自 H 、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-OR^{20}$ 或經烷氧基取代之低碳烷基。
28. 如請求項 1 之化合物，其具有式 III'，



式 III'

或其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體，

其中：

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-CN$ 、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 及 $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ ，其限制條件為 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 中至少兩者為 $-H$ ；

R^{28} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{29} 為低碳烷基；

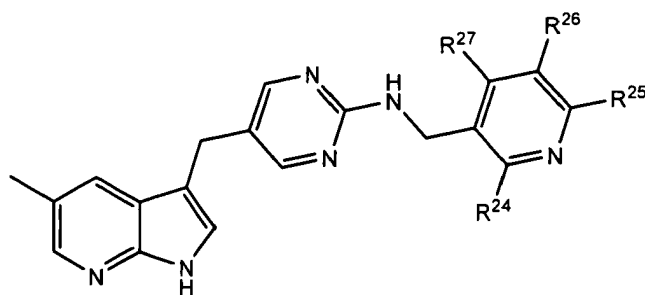
R^{30} 為低碳烷基；且

R^{31} 為低碳烷基。

29. 如請求項28之化合物，其中 R^6 係選自由以下組成之群：鹵素、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-R^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{15}$ 、及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代。

30. 如請求項29之化合物，其中 R^6 為F、Cl、Br、低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{14}$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$ 。

31. 如請求項28之化合物，其具有式III，



式 III。

32. 如請求項28至31中任一項之化合物，其中 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 各自獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、

低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、低碳烷氧基、經甲氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。

33. 如請求項32之化合物，其中 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 各自獨立地選自H、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、經鹵基取代之低碳烷基、 $-\text{OR}^{20}$ 或經烷氧基取代之低碳烷基。

34. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1496)、

[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1622)、

N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙醯胺(P-1669)、

N-(3-{6-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺醯胺(P-1679)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043)、

[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2052)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2067)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-
 (4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070)、
 (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯
 并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2071)、
 (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073)、
 [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-
 基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-
 3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078)、
 (6-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]
 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088)、
 (2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯
 并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2097)、
 [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-
 2-基]-(2-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2103)、
 [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-
 2-基]-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2118)、
 (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]
 吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2139)、
 3-{[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基
 胺基]-甲基}-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157)、
 [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-
 基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176)、

3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2193)、

5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203)、

3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基胺基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204)、

6-氟-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205)、

6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206)、及

其鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

35. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1554)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1562)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-

(3,4-二氟-苯甲基)-胺(P-2008)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苯甲基)-胺(P-2013)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-嗎啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2131)、

[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146)、

[3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147)、

(2-環戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2148)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氯-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172)、

乙烷磺酸(2-{[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2198)、

乙烷磺酸(3-氯-5-{[6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-苯基)-醯胺(P-2202)、及

其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

36. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644)、

(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氯-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646)、

[5-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667)、

(6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苯甲基)-胺(P-2009)、

[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029)、

[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030)、

[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032)、

(2-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034)、

(4-氟-苯甲基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037)、

[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041)、

(5-氟-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044)、

(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047)、

(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048)、

(4-氯-苯甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050)、

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057)、

[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165)、及

其任何鹽、前藥、互變異構體或立體異構體。

37. 一種組合物，其包含如請求項1至36中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

38. 一種套組，其包含如請求項1至36中任一項之化合物或如請求項37之組合物。

39. 一種如請求項1至36中任一項之化合物，其係用作藥物。

40. 一種治療罹患疾病或病狀或處於其風險中之個體的方法，該方法包含向有需要之該個體投與有效量之如請求項1至36中任一項之化合物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性

腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變及腎臟肥大、轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤及急性骨髓性白血病。

41. 如請求項40之方法，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變及腎臟肥大。

42. 如請求項40之方法，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎及多發性硬化。

43. 如請求項40之方法，其中該疾病或病狀為急性骨髓性白血病。

44. 一種治療罹患疾病或病狀或處於其風險中之個體的方法，該方法包含向有需要之該個體投與有效量之如請求項34之化合物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：多發性硬化、神經膠母細胞瘤、阿茲海默氏病、帕金森氏病、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、腎小球性腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病性腎病變及腎臟肥大。

45. 一種治療罹患疾病或病狀或處於其風險中之個體的方法

法，該方法包含向有需要之該個體投與有效量之如請求項35之化合物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：轉移性乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、腦轉移、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、類風濕性關節炎、及多發性硬化。

46. 一種治療罹患疾病或病狀或處於風險中之個體的方法，該方法包含向有需要之該個體投與有效量之如請求項36之化合物，其中該疾病或病狀為急性骨髓性白血病。

47. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至36中任一項之化合物及另一藥物，其中該另一藥物係選自：

i) 烷化劑，其係選自阿多來新(adozelesin)、六甲密胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estrामustine)、福莫司汀(fotemustine)、和普蘇姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、美法倫(melphalan)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲奧舒凡(treosulfan)；

ii) 抗生素，其係選自博來黴素(bleomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新抑癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)、及普卡黴素(plicamycin)；抗代謝物，包括(但不限於)阿紫胞苷(azacitidine)、卡西他賓(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯伐拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、替加氟(ftorafur)、吉西他賓(gemcitabine)、羥脲(hydroxyurea)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲唑(pemetrexed)、雷替曲賽(raltitrexed)、硫鳥嘌呤(thioguanine)及三甲曲沙(trimetrexate)；

iii) 免疫治療劑，其係選自阿來珠單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、伽里昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、普妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及90 Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)；激素或激素拮抗劑，

包括(但不限於)安美達錠(anastrozole)、雄激素(androgen)、布舍瑞林(buserelin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、雷曲唑(letrozole)、亮丙立德(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷諾昔酚(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、及托瑞米芬(toremifene)；

iv) 紫杉烷，其係選自 DJ-927、多烯紫杉醇(docetaxel)、TPI 287、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及 DHA-太平洋紫杉醇；

v) 類視色素，其係選自阿利維 A 酸(alitretinoin)、蓓薩羅丁(bexarotene)、芬維 A 胺(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維甲酸(tretinoin)；

vi) 生物鹼，其係選自依託泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊甙(teniposide)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞賓(vinorelbine)；

vii) 抗血管生成劑，其係選自 AE-941(GW786034，新伐司他(Neovastat))、ABT-510、2-甲氧基雌甾二醇(2-methoxyestradiol)、來拉度胺(lenalidomide)及沙利竇邁(thalidomide)；

viii) 拓撲異構酶抑制劑，其係選自安吡啶(amsacrine)、艾多卡林(edotecarin)、依沙替康

(exatecan)、伊立替康(irinotecan)(亦為活性代謝物SN-38(7-乙基-10-羥基-喜樹鹼))、魯比替康(rubitecan)、拓朴替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼；

ix) 激酶抑制劑，其係選自埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、黃皮利多(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星孢菌素(7-hydroxystaurosporine))及瓦他拉尼(vatalanib)；

x) 靶向信號轉導抑制劑，其係選自硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；

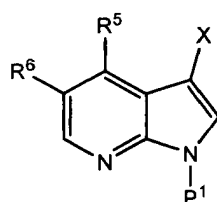
xi) 生物反應調節劑，其係選自咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α (interferon- α)及介白素-2(interleukin-2)；及

xii) 化學治療劑，其係選自3-AP(3-胺基-2-甲醛硫縮胺基脲(3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone))、奧曲生坦(altrasentan)、胺魯米特(aminogluthethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸

(sulindac)、睪內酯(testolactone)、噻唑呋啉(tiazofurin)、mTOR抑制劑(例如坦西莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、德氟莫司(deforolimus))、PI3K抑制劑(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))及法呢基轉移酶抑制劑(例如替吡法尼(tipifarnib))。

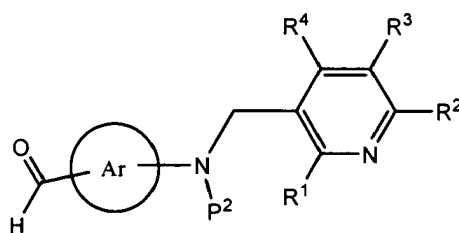
48. 一種製備如請求項1之式I化合物的方法，該方法包含：

使式IV化合物：



式IV

與式V化合物：



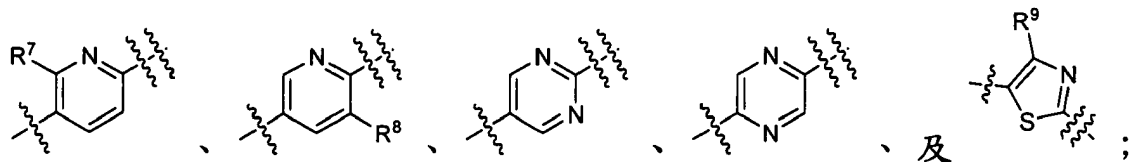
式V

在足以形成式I化合物之條件下接觸，其中：

P¹及P²各自獨立地為胺基保護基；

X為H或鹵素；

Ar係選自由以下組成之群：



其中  表示 Ar 連接於式 I 之 $-\text{CH}_2-$ 的連接點，且其中  表示 Ar 連接於式 I 之 $-\text{NH}-$ 的連接點；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、經烷氧基取代之低碳烷基、環烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-R^{40}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-R^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-R^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{42})_2$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{43}$ ，其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中至少兩者為 $-\text{H}$ 且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中一者不為氫，其中：

R^{40} 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基、經甲氧基取代之低碳烷基、或環烷基；

R^{41} 、 R^{42} 及 R^{43} 為低碳烷基；

R^5 係選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-R^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{12}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^6 係選自由以下組成之群： H 、鹵素、低碳烷基、經鹵素取代之烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、苯基、吡唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-R^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{14}$

、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 及 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ ，其中吡唑基視情況經低碳烷基或雜環烷基取代；

R^7 為H、鹵素或低碳烷基；

R^8 為H、鹵素、低碳烷基或低碳烷氧基；

R^9 為H或鹵素；

R^{10} 及 R^{13} 獨立地為-H、低碳烷基、經 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 取代之低碳烷基、經二烷基胺取代之低碳烷基、或經雜環烷基取代之低碳烷基；

R^{11} 及 R^{14} 獨立地為氫或低碳烷基；且

R^{12} 及 R^{15} 各自獨立地為低碳烷基。

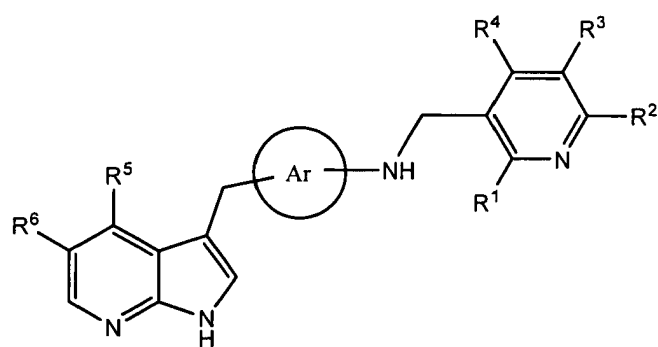
49. 一種如請求項34之化合物的用途，其係用於選擇性調節Fms激酶活性。
50. 一種如請求項35之化合物的用途，其係用於調節Fms/Kit激酶活性。
51. 一種如請求項36之化合物的用途，其係用於調節Fms/Flt激酶活性。
52. 一種組合物，其包含如請求項34至36中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I'