

公告本

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：93127036

※ 申請日期：93.9.6.

※IPC 分類：C07D 467/04, 471/04, 417/04, A61K 31/59, 31/477, 31/422

(2006.01)

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為蛋白激酶抑制劑之組合物

COMPOSITIONS USEFUL AS INHIBITORS OF PROTEIN KINASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

肯尼斯 S 伯格

BOGER, KENNETH S.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街 130 號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS

02139-4242, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾利克斯 愛倫諾夫
ARONOV, ALEX
2. 大衛 J 勞佛
LAUFFER, DAVID J.
3. 李平
LI, PAN
4. 羅納德 C 湯林森
TOMLINSON, RONALD C.

國 籍：(中文/英文)

1. 俄羅斯 RUSSIA
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 09 月 04 日；60/500,199

2. 美國；2003 年 12 月 08 日；60/527,907

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可作為蛋白激酶抑制劑使用之化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之藥學上可接受之組合物，及使用該組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

近年來，藉由更良好地瞭解與疾病有關聯酵素及其他生質分子之結構，已大為幫助關於新穎治療劑之搜尋。一種已是廣泛研究主題之重要酵素種類，係為蛋白激酶。

蛋白激酶係構成大家族之結構上相關酵素，其係負責控制細胞內之多種訊息轉導過程（參閱 Hardie, G. 與 Hanks, S. 蛋白激酶事實書籍 I 與 II, 大學出版社, San Diego, CA: 1995）。蛋白激酶係被認為是曾經從共同祖先基因釋出，此係由於其結構與催化功能之保守所致。幾乎所有激酶均含有類似之 250-300 胺基酸催化功能部位。此等激酶可藉由其磷醯基化之受質，被分類為幾種族群（例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸 / 蘇胺酸、脂質等）。順序主體已被確認，其係一般性地相應於各此等激酶族群（參閱，例如 Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.* 1995, 9, 576-596；Knighton 等人, *Science* 1991, 253, 407-414；Hiles 等人, *Cell* 1992, 70, 419-429；Kunz 等人, *Cell* 1993, 73, 585-596；Garcia-Bustos 等人, *EMBO J.* 1994, 13, 2352-2361）。

一般而言，蛋白激酶係經由達成從核苷三磷酸至涉及發出訊息途徑之蛋白質受體之磷醯基轉移，媒介胞內發出訊息作用。此等磷醯化事件係充作分子起動 / 關閉轉換器，

其可調制或調節標的蛋白質生物學功能。此等磷醯化事件最終係回應多種胞外及其他刺激而被觸發。此種刺激之實例包括環境與化學壓力訊息(例如滲透衝擊、熱衝擊、紫外線輻射、細菌內毒素及 H_2O_2)、細胞活素(例如間白血球活素-1 (IL-1)與腫瘤壞死因子 α (TNF- α))及生長因子(例如粒性血球巨噬細胞-菌落-刺激因子(GM-CSF)與成纖維細胞生長因子(FGF))。胞外刺激可影響一或多種相關於細胞生長、潛移、分化、激素分泌、轉錄因子活化作用、肌肉收縮作用、葡萄糖新陳代謝作用、蛋白質合成控制及細胞循環調節之細胞回應。

許多疾病係與藉由蛋白激酶所媒介之事件所觸發之異常細胞回應有關聯。此等疾病包括但不限於癌症及其他增生病症因此，在醫藥化學上已有實質之努力，以找尋有效作為治療劑之蛋白激酶抑制劑。

c-Met原致癌基因係使Met受體酪胺酸激酶編碼。Met受體為190kDa糖基化二聚體複合物，由連結至145kDa β 鏈之50kDa α 鏈二硫化物所組成。 α 鏈係於胞外發現，而 β 鏈係含有跨膜與細胞溶質性功能部位。Met係被合成為先質，且係以蛋白分解方式分裂而產生成熟 α 與 β 亞單位。其顯示對訊息素與叢素之結構類似性，一種涉及細胞-細胞交互作用之配位體-受體族群。Met之配位體為肝細胞生長因子(HGF)，擴散因子族群之一個成員，且對血纖維蛋白溶酶原具有若干同系性 [Longati, P. 等人, *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. 與 Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300]。

Met係在腫瘤發生與腫瘤轉移上發揮功能。在破骨細胞系中形成Tpr-Met融合之染色體重排，會造成構成上活性之Met受體與轉變(Cooper, C.S. 等人, *Nature* 1984, 311, 29-33)。顯示經提高激酶活性之Met突變型，已被確認於乳頭狀腎癌之遺傳性與偶發性形式中(Schmidt, L. 等人, *Nat. Genet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500)。Met伴隨著其配位體HGF之表現，係為轉變性、生瘤性及轉移性(Jeffers, M. 等人, *致癌基因* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. 等人, *致癌基因* 1999, 18, 5221-5231)。HGF/Met已被証實會在頭部與頸部鱗狀細胞癌細胞中抑制無所依附(anoikis)，懸浮液所引致之程式化細胞死亡(細胞凋零)。無所依附抵抗性或固著獨立存活係為上皮細胞致癌基因轉變之正字標記(Zeng, Q. 等人, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25203-25208)。

MET係被過度表現於顯著百分比之人類癌症中，且在原發性腫瘤與轉移間之過渡期間被放大。為研究此致癌基因是否直接負責轉移性表現型之獲取，Giordano等人係利用MET之單次打擊致癌基因變型，其能夠轉變且賦予侵入與轉移性質至活體外與無毛老鼠中之非生瘤細胞內。其發現點突變在MET之訊息轉導物停泊位置中，其係增加致癌基因之轉變能力，但廢除其轉移潛力。其結論是MET致癌基因之轉移潛力係倚賴其多功能性停泊位置之性質，且影響訊息轉導之單點突變，可解離來自轉移之贅瘤轉變。Giordano, S. 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 94: 13868-13872, 1997。

c-Met係牽連各種癌症，尤其是腎。已發現c-Met原致癌基

因產物之 β -亞單位係為供肝細胞生長因子用之細胞表面受體。亦確認肝細胞生長因子受體係為 c-met 原致癌基因產物。Bottaro, D. P. 等人, *Science* 251: 802-804, 1991。

在 c-Met 與結腸直腸癌間之連鎖關係，亦已被建立。在結腸直腸癌進展期間，cMet 表現之分析顯示 50% 被分析之癌瘤試樣，相對於鄰近正常結腸黏膜，表現出 5-50 倍較高含量之 cMet mRNA 轉錄本與蛋白質。此外，當與原發性腫瘤比較時，70% 結腸直腸癌肝臟轉移係顯示 cMet 過度表現。參閱 Long 等人, Met 受體過度表現與致癌基因 Ki-ras 突變，係協力以增強活體內結腸癌細胞之生瘤性。 *Mol Cancer Res.* 2003 Mar; 1(5): 393-401; Fujisaki 等人, CD44 刺激作用會藉由整合素與 c-Met 之向上調節及整合素之活化作用，引致結腸癌細胞系對內皮細胞之整合素所媒介黏附性。 *Cancer Res.* 1999 年 9 月 1 日; 59(17): 4427-34; Hiscox 等人, HGF/SF 受體 c-met 與細胞表面黏連分子 E-卡赫林素 (cadherin) 及連環素在人類腫瘤細胞中之締合作用。 *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 年 8 月 2 日; 261(2): 406-11; Herynk 等人, c-Met 在結腸直腸癌細胞中之活化作用會導致酪胺酸-磷醯基化 β -連環素之構成締合作用。 *Clin Exp Metastasis.* 2003; 20(4): 291-300; Wielenga 等人, c-Met 與 CD44 之乙醯肝素-硫酸鹽蛋白多醣形式在結腸直腸癌中之表現。 *Am J Pathol.* 2000 Nov; 157(5): 1563-73; Di Renzo 等人, Met/HGF 受體基因在結腸直腸癌進展期間之過度表現與放大。 *Clin. Cancer Res.*, 1: 147-154, 1995; 及 Mao 等人, c-Src 藉由受體酪胺酸激酶，在具有高轉移潛力之人類結腸癌細胞中之

活化作用。致癌基因,15: 3083-3090,1997。

c-Met亦牽連神經膠質母細胞瘤。高等級惡性神經膠質瘤係為中樞神經系統之最常見癌症。儘管以手術切除術、放射療法及化學療法治療，平均整體存活係<1.5年，而少數病患存活>3年。治療失效之一項共同理由是其對放射與化學療法之天生抵抗性。

多形神經膠質母細胞瘤係為最常見且最惡性之神經膠質贅瘤。儘管極高效能治療，此等惡性神經膠質瘤係伴隨著平均壽命預期僅9個月。人類神經膠質瘤之形成與惡性進展，係為複雜過程，且涉及多重有絲分裂原與血管因子之基因突變、染色體多倍體及迷行表現型改變影響。

人類惡性神經膠質瘤係經常地表現HGF與cMet兩者，其可建立生物學重要性之自分泌循環。神經膠質瘤cMet表現係與神經膠質瘤等級有關聯，且人類腫瘤試樣之分析顯示惡性神經膠質瘤比低等級神經膠質瘤具有7-倍較高HGF含量。

神經膠質瘤係代表原發性中樞神經系統惡性病症之最常見形式，且在腫瘤中係最緊密地與HGF-cMet發出訊息異常連結。多重研究已証實人類神經膠質瘤係經常共同表現HGF與cMet，且高程度之表現係與惡性進展有關聯。HGF基因轉移至神經膠質瘤細胞系會提高生瘤性、腫瘤生長及腫瘤有關聯之血管生成。亦已証實阻斷HGF-cMet發出訊息會使此等活體內之表現型逆轉。進一步証實HGF-cMet能夠活化Akt且保護神經膠質瘤細胞系，使免於細胞凋零死亡，

於活體外與活體內。

參閱 Hirose 等人, 於高級星形細胞腫瘤中 cMet 蛋白質表現之臨床重要性。 *Neurol. Med.-Chir.* 38: 851-859, 1998; Hirose 等人, cMet 蛋白質於星形細胞腫瘤中表現之免疫組織化學檢查。 *Acta Neuropathol.* 95: 345-351, 1998; Koochekpour 等人, Met 與肝細胞生長因子於人類神經膠質瘤中之表現。 *Cancer Res.* 57: 5391-5398; Laterra 等人, HGF 表現會提高人類神經膠質母細胞瘤生瘤性與生長。 *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 235: 743-747; Moriyama 等人, 肝細胞生長因子 HGF 活化劑與 cMet 基因在活體外人類神經膠質瘤細胞中之共同表現。 *FEBS Lett.* 372: 78-82, 1995; Nabeshima 等人, cMet 之表現係與人類星形細胞腫瘤中惡性之等級有關聯: 免疫組織化學研究。 *組織病理學* 31: 436-443, 1997; Shiota 等人, 肝細胞生長因子及其受體 (cMet) 在 HGL4 神經膠質母細胞瘤細胞中之共表現。 *Lab. Investig.* 53: 511-516, 1996; Welch 等人, 在正常與惡性星形細胞中之肝細胞生長因子與受體 (cMet)。 *Anticancer Res.* 19: 1635-1640, 1999; Bowers 等人, HGF 經由 PI3-K 與 Akt-依存之途徑保護以抵抗人類神經膠質母細胞瘤細胞毒性死亡。 *Cancer Res.* 60: 4277-4283, 2000。

已証實 NK4 (HGF 拮抗劑) 對於 HGF-促進之人類乳癌生長之作用, 會造成降低腫瘤侵入性與能動性、重量及體積。再者, 於活體外侵入檢測與潛移檢測中, HGF 與人類纖維母細胞, 其係分泌生物活性 HGF, 會增加乳癌細胞 (MDA MB 231) 之侵入性與潛移。參閱, 人類乳癌在無毛老鼠

腫瘤模式中之生長與血管生成係被 HGF 拮抗劑 NK4 降低。*Carcinogenesis*, 2003 年 5 月 9 日。再者，隱藏突變地活化 cMet 之轉基因老鼠，會發展轉移性乳房癌。此等相同活化突變種能夠在無毛老鼠 NIH 3T3 異種移植物中建立腫瘤 (*PNAS*, 第 95 卷, 第 14417-14422 頁, 1998 年 11 月)。

在肝細胞中過度表現 cMet 之轉基因老鼠，會發展肝細胞癌 (HCC)，為其中 cMet 已在先前被牽連之人類腫瘤之一。轉基因之失活會導致甚至高度進展腫瘤之退化，該腫瘤顯然係藉由細胞凋零與細胞增生之停止所媒介。許多細胞係在藉由 cMet 引出之肝臟腫瘤中增生。移除來自轉基因 hMet 之刺激，會導致細胞增生之迅速停止，甚至是在已進展惡性病症之細胞中 (*細胞生物學期刊*, 第 153 卷, 2001, 第 1023-1033 頁)。

HGF/Met 發出訊息係涉及正常細胞中之細胞黏連與能動性，且在侵入生長中係扮演一項主要角色，其已被發現於大部份組織中，包括軟骨、骨頭、血管及神經元 (回顧於 Comoglio, P.M. 與 Trusolino, L. *J. Clin. Invest.* 2002, 109, 857-862)。Met 之機能障礙活化作用或增加數目，可能助長移行細胞-細胞交互作用，其會導致細胞之潛移、增生及存活，其係為腫瘤轉移之特徵。Met 之活化作用會引致並維持多種腫瘤 [Wang, R. 等人, *J. Cell. Biol.* 2001, 153, 1023-1034；Liang, T.J. 等人, *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 2872-2877；Jeffers, M. 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1998, 95, 14417-14422]，然而 Met 之喪失會抑制腫瘤細胞之生長與侵入性 [Jiang, W.G. 等人, *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 2555-2562；

Abounader, R. 等人, *FASEB J.* 2002 16, 108-110]。增加表現之 Met/HGF 係在許多轉移性腫瘤中見及，包括結腸 (Fazekas, K. 等人, *Clin. Exp. Metastasis* 2000, 18, 639-649)、乳房 (Elliott, B.E. 等人, 2002, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 91-102)、前列腺 (Knudsen, B.S. 等人, *泌尿科學* 2002, 60, 1113-1117)、肺臟 (Siegfried, J.M. 等人, *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 1915-1918)，及胃 (Amemiya, H. 等人, *腫瘤學* 2002, 63, 286-296)。

Met 在轉移中所扮演角色之進一步說明，係由 Giordano 等人証實 (2002)，其提出証據關於在上皮細胞中，於侵入生長期間，在訊息素 4D (SEMA4D; 601866) 受體、叢素 B1 (PLXNB1; 601053) 及 Met 間之串擾。SEMA4D 對 PLXNB1 之結合會刺激 MET 之酪胺酸激酶活性，而造成兩種受體之酪胺酸磷酸化作用。此作用並未被發現於缺乏 MET 表現之細胞中。Giordano, S. 等人：訊息素 4D 受體係經由與 Met 偶合，控制侵入生長。 *Nature Cell Biol.* 4: 720-724, 2002。

HGF-Met 發出訊息亦已伴隨著增加動脈粥瘤硬化之危險 (Yamamoto, Y. 等人, *J. Hypertens.* 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. 等人, *Endocr. J.* 2002, 49, 273-284) 及增加肺臟之纖維變性 (Crestani, B. 等人, *Lab. Invest.* 2002, 82, 1015-1022)。

糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 為一種絲胺酸 / 蘇胺酸蛋白激酶，由各被不同基因編碼之 α 與 β 異構重組物所組成 [Coghlan 等人, *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim 與 Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]。GSK-3 係與各種疾病有關聯，包括糖尿病、阿耳滋海默氏疾病、CNS 病症，譬如

躁狂抑鬱病症與神經變性疾病，及心肌細胞肥大[參閱，例如 WO 99/65897；WO 00/38675；Kaytor 與 Orr, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 12, 275-8 (2000)；Haq 等人, *J. Cell Biol.*, 151, 117-30 (2000)；Eldar-Finkelman, *Trends Mol. Med.*, 8, 126-32 (2002)]。此等疾病係與其中 GSK-3 扮演一項角色之某些細胞發出訊息途徑之異常運作有關聯。

已發現 GSK-3 會磷醯基化並調制多種調節蛋白質之活性。其包括糖原合成酶，其係為糖原合成所需要之速率限制酶，微管締合蛋白質 τ 、基因轉錄因子 b-連環素、轉譯引發因子 eIF-2B，以及 ATP 檸檬酸鹽裂解酶、促長素、熱衝擊因子-1、c-Jun、c-myc、c-myb、CREB 及 CEPBa。此等不同標的使 GSK-3 與細胞新陳代謝、增生、分化及發展之許多方面有關聯。

在 GSK-3 所媒介之途徑中，其係與第 II 型糖尿病之治療有關聯，胰島素所引致之發出訊息會導致細胞葡萄糖吸收與糖原合成。GSK-3 在此途徑中為胰島素所引致訊息之負調節劑。於正常情況下，胰島素之存在會造成抑制 GSK-3 所媒介之糖原合成酶之磷醯化作用與失活。GSK-3 之抑制會導致增加之糖原合成與葡萄糖吸收 [Klein 等人, *PNAS*, 93, 8455-9 (1996)；Cross 等人, *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994)；Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993)；及 Massillon 等人, *Biochem J.* 299, 123-128 (1994)；Cohen 與 Frame, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2, 769-76 (2001)]。但是，在糖尿病患者中胰島素回應係被減弱之情況下，糖原合成與葡萄糖吸收並不會增加，無視於相對較高血液胰島

素含量存在。這會導致具有急性與慢性作用之異常高血液葡萄糖含量，其最後可造成心與血管疾病、腎衰竭及失明。在此種病患中，正常胰島素所引致之 GSK-3 抑制未能發生。亦已報告 GSK-3 係被過度表現於患有第 II 型糖尿病之病人中 [WO 00/38675]。因此，GSK-3 之治療抑制劑可用於治療患有對胰島素減弱回應之糖尿病患者。

細胞凋零係與絕血性腦部傷害之病理生理學有關聯 (Li 等人, 1997; Choi 等人, 1996; Charriaut-Marlangue 等人, 1998; Graham 與 Chen, 2001; Murphy 等人, 1999; Nicotera 等人, 1999)。最近之刊物指出 GSK-3 β 之活化作用可能涉及細胞凋零機制 (Kaytor 與 Orr, 2002; Culbert 等人, 2001)。在藉由中央中樞大腦動脈堵塞 (MCAO) 所引致之絕血性中風大白鼠模式之研究中，顯示增加之 GSK-3b 表現係在絕血之後 (Wang 等人, Brain Res, 859, 381-5, 2000; Sasaki 等人, Brain, Res 23, 588-92, 2001)。成纖維細胞生長因子 (FGF) 會在大白鼠中之永久中央中樞大腦動脈堵塞 (MCO) 後，減少絕血性腦部傷害 (Fisher 等人 1995; Song 等人 2002)。事實上，在大白鼠絕血模式中証實之 FGF 神經保護作用，可藉由 GSK-3b 之 PI-3 激酶 / AKT 依存性失活所媒介 (Hashimoto 等人, 2002)。因此，於大腦絕血性事件後之 GSK-3 β 抑制，可改善絕血性腦部傷害。

GSK-3 亦與心肌梗塞形成有關聯。參閱 Jonassen 等人, Circ Res, 89: 1191, 2001 (於再灌注下，藉由胰島素投藥降低心肌梗塞，係經由 Akt 依存之發出訊息途徑所媒介); Matsui 等人, Circulation, 104: 330, 2001 (Akt 活化作用係於活體內短暫心

臟絕血後，保持心臟功能，並預防心肌細胞損傷)；Miao 等人, *J Moll Cell Cardiol* 32：2397, 2000 (在心臟中之冠內腺病毒所媒介之 Akt 基因傳輸，會在活體內絕血-再灌注損傷之後，降低總梗塞大小)；及 Fujio 等人, *Circulation*, 101：660, 2000 (Akt 發出訊息會在活體外抑制心肌細胞凋零，並在老鼠心臟中保護絕血-再灌注損傷)。

GSK-3 活性係在頭部損傷中扮演一項角色。參閱 Noshita 等人, *Neurobiol Dis*, 9：294, 2002 (Akt/PI3-激酶途徑之向上調節，對外傷性腦部傷害後之細胞存活率可為重要的)，與 Dietrich 等人, *J Neurotrauma*, 13：309, 1996 (bFGF 之外傷後投藥，係在外傷性腦部傷害之大白鼠模式中，顯著地降低受到傷害之皮質神經元&總搗碎體積)。

亦已知 GSK-3 在精神病學病症中扮演一項角色。參閱 Eldar-Finkelman, *Trends Mol Med*, 8：126, 2002；Li 等人, *Bipolar Disord*, 4：137, 2002 (LiCl 與法普酸，抗精神病、心情安定化藥物，會降低 GSK3 活性，並增加 β -連環素)，及 Lijam 等人, *Cell*, 90：895, 1997 (散亂之 KO 老鼠會顯示異常社會行為與缺損之感覺與運動開啟。涉及 WNT 途徑之細胞質蛋白質散亂，會抑制 GSK3 β 活性)。

已証實藉由鋰與法普酸之 GSK3 抑制會引致軸索改造，並改變胞突接合連接性。參閱 Kaytor & Orr, *Curr Opin Neurobiol*, 12：275, 2002 (GSK3 之向下調節會造成微管締合蛋白質： τ 、MAP1 & 2 之改變)，與 Hall 等人, *Moll Cell Neurosci*, 20：257, 2002 (鋰與法普酸會引致生長圓錐體狀結構沿著軸索形成)。

GSK-3 活性亦與阿耳滋海默氏疾病有關聯。此疾病之特徵為習知 b-澱粉狀蛋白肽之存在，與胞內神經原纖維纏結之形成。該神經原纖維纏結含有過高磷醯基化之 τ 蛋白質，其中 τ 係於異常位置上被磷醯基化。GSK-3 已被証實會在細胞與動物模式中使此等異常位置磷醯基化。再者，GSK-3 之抑制已証實會在細胞中預防 τ 之過高磷醯化作用 [Lovestone 等人, Curr. Biol., 4, 1077-86 (1994)；與 Brownlees 等人, Neuroreport 8, 3251-55 (1997)；Kaytor 與 Orr Curr. Opin. Neurobiol., 12, 275-8 (2000)]。在過度表現 GSK3 之轉基因老鼠中，發現顯著增加之 τ 過高磷醯化作用與神經元之異常形態學 [Lucas 等人, EMBO J, 20: 27-39 (2001)]。活性 GSK3 係蓄積在預纏結神經元之細胞質中，其可能會在患有 AD 之病人腦部中導致神經原纖維纏結 [Pei 等人, J Neuropathol Exp Neurol, 58, 1010-19 (1999)]。因此，GSK-3 之抑制會減緩或停止神經原纖維纏結之產生，且因此治療或降低阿耳滋海默氏疾病之嚴重性。

關於 GSK-3 在阿耳滋海默氏疾病中扮演角色之証據，已在活體外經証實。參閱 Aplin 等人, (1996), J Neurochem 67: 699；Sun 等人, (2002), Neurosci Lett 321: 61 (GSK3b 會使澱粉狀蛋白先質蛋白質 (APP) 之細胞質功能部位磷醯基化，而 GSK3b 抑制會降低經 APP 轉染細胞中之 Ab40 & Ab42 分泌)；Takashima 等人, (1998), PNAS 95: 9637；Kirschenbaum 等人, (2001), J Biol Chem. 276: 7366 (GSK3b 會與初老素 -1 複合，並使其磷醯基化，該初老素 -1 係與 γ -分泌酶活性有關聯，在 Ab 自 APP 之合成中)；Takashima 等人, (1998), Neurosci Res 31: 317 (藉由 Ab(25-35) 之

GSK3b 活化作用會加強海馬神經元中 τ 之磷醯化作用。此項觀察係提供 Ab 與由過高磷醯基化 τ 所組成之神經原纖維纏結間之連結，為 AD 之另一種病理學正字標記)；Takashima 等人，(1993), PNAS 90：7789 (GSK3b 表現或活性之阻抑，會預防皮質與海馬主要培養物之 Ab 引致之神經變性)；Suhara 等人，(2003), Neurobiol Aging. 24：437 (胞內 Ab42 係對內皮細胞有毒，其方式是干擾 Akt/GSK-3b 發出訊息依存機制之活化作用)；De Ferrari 等人，(2003) Mol Psychiatry 8：195 (鋰係保護 N2A 細胞 & 主要海馬神經元，免於 Ab 原纖維所引致之細胞毒性，並減少 b-連環素之核移位作用 / 去安定化作用)；及 Pigino 等人，J Neurosci, 23：4499, 2003 (在阿耳滋海默氏初老素-1 中之突變，可使 GSK-3 活性失調及增加，其因而損害神經元中之軸索輸送。在受感染神經元中軸索輸送之必然減少，最終可導致神經變性)。

關於 GSK-3 在阿耳滋海默氏疾病中扮演角色之証據已在活體內証實。參閱 Yamaguchi 等人，(1996), Acta Neuropathol 92：232；Pei 等人，(1999), J Neuropath Exp Neurol 58：1010 (GSK3b 免疫反應性係在 AD 腦部之容易感染區域中被提高)；Hernandez 等人，(2002), J Neurochem 83：1529 (具有症狀性 GSK3b 過度表現之轉基因老鼠，展示類似 AD 轉基因 APP 老鼠模式中之認知力不足)；De Ferrari 等人，(2003) Mol Psychiatry 8：195 (慢性鋰治療係援救因 Ab 原纖維海馬內注射所造成之神經變性與行為損害 (Morris 水混亂))；McLaurin 等人，Nature Med, 8：1263, 2002 (在 AD 之轉基因模式中使用 Ab 之免疫作用，會減少似 AD 神經

病理學與空間記憶減弱兩者)；及 Phiel 等人, (2003) Nature 423 : 435 (GSK3 會在 AD tg 老鼠中，經由 γ 分泌酶之直接抑制，調節澱粉狀蛋白- β 肽產生)。

初老素-1 與激動素-1 亦為 GSK-3 之受質，且係關於 GSK-3 在阿耳滋海默氏疾病中扮演角色之另一種機制，如最近由 Pigino, G. 等人, 神經科學期刊 (23 : 4499, 2003) 所述者。已發現 GSK3 β 會使激動素-1 輕鏈磷醯基化，其會造成激動素-1 自細胞膜結合之細胞器釋出，導致快速前進之軸索輸送降低 (Morfini 等人, 2002)。作者指出 PS1 中之突變型可使 GSK-3 活性失調及增加，其依次會減弱神經元中之軸索輸送。在受感染神經元之軸索輸送上之必然減少，最終會導致神經變性。

GSK-3 亦與肌萎縮性側索硬化 (ALS) 有關聯。參閱 Williams 與 Cleveland, 1999 (於 mSOD1 老鼠中，軸索輸送係在 ALS 之極早期階段中受阻滯)；Morfini 等人, 2002 (GSK3 使激動素輕鏈磷醯基化，並抑制前進之軸索輸送)；Warita 等人, Apoptosis, 6 : 345, 2001 (大部份脊髓運動神經元會在此 ALS 之 SOD1 tg 動物模式中顯著損失神經元前之早期與徵狀前階段下，損失對 PI3-K 與 Akt 之免疫反應性)；及 Sanchez 等人, 2001 (PI-3K 之抑制會引致藉由 GSK3 活化作用所媒介之神經突回縮)。

GSK-3 活性亦經連結至脊髓與末梢神經傷害。已証實藉由鋰與法普酸之 GSK3 抑制可引致軸索改造，並改變胞突接合連接。參閱 Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12 : 275, 2002 (GSK3 之向下調節會造成以下微管締合蛋白質之改變： τ 、MAP1 & 2)，與 Hall 等人, Moll Cell Neurosci, 20 : 257, 2002 (鋰與法

普酸會引致生長圓錐體狀結構沿著軸索形成)。亦參閱 Grothe 等人, Brain Res, 885: 172, 2000 (FGF2 會在軸索生長期間刺激 Schwann 細胞增生, 並抑制髓鞘形成); Grothe 與 Nikkhah, 2001 (FGF-2 係於神經壓碎後 5 小時內, 在近端與末梢神經殘物中被向上調節); 及 Sanchez 等人, 2001 (PI-3K 之抑制會引致藉由 GSK3 活化作用所媒介之神經突回縮)。

GSK-3 之另一種受質為 b-連環素, 其係在藉由 GSK-3 之磷酸化作用後降解。b-連環素之降低含量, 已被報告於精神分裂病患中, 且亦與相關於增加神經元細胞死亡之其他疾病有關聯 [Zhong 等人, Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima 等人, PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei 等人, J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997); 及 Smith 等人, Bio-org. Med. Chem. 11, 635-639 (2001)]。再者, b-連環素與 Tcf-4 在血管改造上, 係經由抑制血管平滑肌細胞凋零, 並促進增生而扮演雙重角色 (Wang 等人, Circ Res, 90: 340, 2002)。因此, GSK-3 係與血管原病症有關聯。亦參閱 Liu 等人, FASEB J, 16: 950, 2002 (GSK3 之活化作用會降低肝細胞生長因子, 導致經改變之內皮細胞障壁功能, 與減少之血管完整性), 與 Kim 等人, J Biol Chem, 277: 41888, 2002 (GSK3 β 活化作用會在活體內抑制血管生成, 使用 Matrigel 填充柱檢測: GSK3 β 發出訊息之抑制會加強微血管形成)。

於 GSK-3 與亨丁頓氏疾病間之關聯性已被証實。參閱 Carmichael 等人, J Biol Chem 277: 33791, 2002 (GSK3 β 抑制係經由增加 b-連環素及其有關聯轉錄途徑, 保護細胞免於聚麩氨所引致神經元與非神經元細胞死亡)。GSK3 之過度表現

會降低熱震轉錄因子-1與熱震蛋白質HSP70之活化作用 (Bijur 等人, J Biol Chem, 275: 7583, 2000), 其係在活體外HD模式中顯示降低聚(Q)聚集體與細胞死亡 (Wyttenbach 等人, Hum Mol Genet, 11: 1137, 2002)。

GSK-3 會影響 FGF-2 之含量, 且其受體係在腦部聚集體培養物髓鞘再形成大白鼠腦部之髓鞘再形成期間增加。參閱 Copelman 等人, 2000, Messersmith 等人, 2000; 及 Hinks 與 Franklin, 2000。亦已發現 FGF-2 會引致藉由牽連髓鞘再形成中之 FGF 之寡樹突膠質細胞之過程贅生物 (Oh 與 Yong, 1996; Gogate 等人, 1994), 且 FGF-2 基因療法已証實會改善實驗過敏性腦脊髓炎 (EAE) 老鼠之恢復 (Ruffini 等人, 2001)。

GSK-3 亦與毛髮生長有關聯, 因為 Wnt / β -連環素發出訊息係經証實在毛囊形態發生與分化上扮演一項主要角色 (Kishimoto 等人, Genes Dev, 14: 1181, 2000; Millar, J Invest Dermatol, 118: 216, 2002)。已發現在皮膚中具有 Wnt 發出訊息抑制劑之構成過度表現之老鼠, 未能發展毛囊。Wnt 訊息係為毛囊最初發育所需要的, 且 GSK3 係藉由抑制 β -連環素, 於構成上調節 Wnt 途徑 (Andl 等人, Dev Cell 2: 643, 2002)。短暫 Wnt 訊息係對新毛髮生長循環之開始, 提供重要最初刺激, 其方式是使 β -連環素與 TCF-調節基因轉錄在上皮毛囊先質中活化 (Van Mater 等人, Genes Dev, 17: 1219, 2003)。

由於 GSK-3 活性係與精蟲能動性有關聯, 故 GSK-3 抑制可作為男性避孕藥使用。已証實精蟲 GSK3 活性上之衰退, 係與牛和猴子副睪中之精蟲能動性發展有關聯 (Vijayaraghavan

等人, Biol Reprod, 54: 709, 1996; Smith 等人, J Androl, 20: 47, 1999)。
再者, GSK3 酪胺酸與絲胺酸 / 蘇胺酸磷醯化作用, 與牛中之不能動精蟲比較, 在能動上是很高的 (Vijayaraghavan 等人, Biol Reprod, 62: 1647, 2000)。此作用亦以人類精蟲証實 (Luconi 等人, Human Reprod, 16: 1931, 2001)。

Janus 激酶 (JAK) 係為酪胺酸激酶之族群, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2。JAK 在細胞活素發出訊息上, 係扮演一個關鍵角色。JAK 激酶族群之下游受質, 包括轉錄 (STAT) 蛋白質之訊息轉導物與活化劑。JAK/STAT 發出訊息係與許多異常免疫回應之媒介有關聯, 譬如過敏反應、氣喘, 自身免疫疾病, 譬如移植排斥、風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化及多發性硬化, 以及在固態與血液學惡性病中, 譬如白血病與淋巴瘤。在 JAK/STAT 途徑中之醫藥介入已被回顧 [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) & Seidel 等人, 致癌基因 19: 2645-2656(2000)]。

JAK1、JAK2 及 TYK2 係遍佈地表現, 而 JAK3 主要係表現於造血細胞中。JAK3 只結合至共同細胞活素受體 γ 鏈 (gc), 且係被 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 及 IL-15 活化。藉由 IL-4 與 IL-9 所引致之老鼠肥大細胞之增生與存活, 事實上已証實係依賴 JAK3- 與 gc- 發出訊息 [Suzuki 等人, Blood 96: 2172-2180 (2000)]。

經敏化肥大細胞之高親和力免疫球蛋白 (Ig) E 受體之交聯作用, 會導致預發炎介體之釋出, 包括多種影響血管細胞活素, 造成急性過敏性或立即 (類型 I) 過敏性反應 [Gordon 等人, Nature 346: 274-276 (1990) & Galli. Engl. J. Med., 328: 257-265

(1993)]。於活體外與活體內，JAK3在IgE受體所媒介肥大細胞回應中之決定性角色，已被確立 [Malaviya 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257: 807-813 (1999)]。此外，類型I過敏性反應之預防，包括藉由肥大細胞活化作用，經過JAK3之抑制，所媒介之過敏性反應，亦已被報告 [Malaviya 等人, *J. Biol. Chem.* 274: 27028-27038 (1999)]。使用JAK3抑制劑，以肥大細胞為標的，係調制活體外肥大細胞去顆粒化作用，及預防活體內IgE受體 / 抗原所媒介之過敏性反應。

最近研究描述成功地以JAK3為標的，關於免疫抑制與同種移植接受性。此研究証實在JAK3抑制劑投藥時，於Wistar Furth接受者中之水牛心臟同種移植之劑量依存之存活，這表示在移植物對宿主疾病中，調節不期望免疫回應之可能性 [Kirken, *transpl. proc.* 33: 3268-3270 (2001)]。

IL-4所媒介之STAT-磷酸化作用，係牽連作為涉及風濕性關節炎(RA)之早期與晚期階段之機制。預發炎細胞活素在RA滑膜與滑液中之向上調節，係為此疾病之特徵。已証實IL-4/STAT途徑之IL-4所媒介活化作用，係經過Janus激酶(JAK 1 & 3)媒介，且IL-4有關聯之JAK激酶係表現於RA滑膜中 [Muller-Ladner 等人, *J. Immunol.* 164: 3894-3901 (2000)]。

家族性肌萎縮性側索硬化(FALS)係為致死之神經變性病，影響約10%之ALS病患。FALS老鼠之存活率係在以JAK3專一抑制劑治療時增加。這確認JAK3在FALS上係扮演一項角色 [Trieu 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267: 22-25 (2000)]。

轉錄(STAT)蛋白質之訊息轉導物與活化劑，係藉由特別是

JAK 族群激酶活化。來自最近研究之結果，指出在 JAK/STAT 發出訊息途徑中，經由以 JAK 族群激酶為標的，以治療白血病之專一抑制劑介入之可能性 [Sudbeck 等人, Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582 (1999)]。JAK3 專一化合物係經証實會抑制 JAK3- 表現細胞系 DAUDI, RAMOS, LC1;19, NALM-6, MOLT-3 及 HL-60 之無性繁殖源生長。

在動物模式中，TEL/JAK2 融合蛋白質已引致骨髓增生病症，及在造血細胞系中，TEL/JAK2 之引進會造成 STAT1、STAT3、STAT5 之活化作用，及細胞活素獨立生長 [Schwaller 等人, EMBO J. 17: 5321-5333 (1998)]。

JAK3 與 TYK2 之抑制會消除 STAT3 之酪胺酸磷醯化作用，及抑制蕁狀霉菌病（一種皮膚 T 細胞淋巴瘤形式）之細胞生長。此等結果，在構成上活化之 JAK/STAT 途徑中，係牽連 JAK 族群激酶，其係存在於蕁狀霉菌病中 [Nielsen 等人, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 94: 6764-6769 (1997)]。同樣地，STAT3、STAT5、JAK1 及 JAK2 經証實係於構成上在其最初特徵為 LCK 過度表現之老鼠 T 細胞淋巴瘤中被活化，因此，進一步在異常細胞生長中牽連 JAK/STAT 途徑 [Yu 等人, J. Immunol. 159: 5206-5210 (1997)]。此外，IL-6 所媒介之 STAT3 活化作用，係被 Jak 之抑制劑阻斷，導致骨髓細胞瘤細胞對細胞凋零之敏化作用 [Catlett-Falcone 等人, Immunity 10: 105-115 (1999)]。

酪胺酸激酶為一種媒介胞內訊息轉導途徑之酵素。此等激酶之異常活性已被証實會助長細胞增生、致癌作用及細胞分化。因此，調制酪胺酸激酶活性之藥劑可用於預防與

治療與此等酵素有關聯之增生疾病。

Syk為酪胺酸激酶，其在FcεRI所媒介肥大細胞去顆粒化作用與嗜伊紅體活化作用中，係扮演一項重要角色。因此，Syk激酶係牽涉各種過敏性病徵，特別是氣喘。已証實Syk係經由N-末端SH2功能部位，結合至FcεRI受體之磷醯基化γ鏈，且為下游發出訊息所必須[Taylor等人, *Mol. Cell. Biol.* 1995, 15, 4149]。

嗜伊紅體細胞凋零之抑制，已被提出作為血液與組織嗜伊紅血球過多在氣喘中發展之關鍵機制。IL-5與GM-CSF在氣喘中係被向上調節，且已提出藉由抑制嗜伊紅體細胞凋零，會造成血液與組織嗜伊紅血球過多。嗜伊紅體細胞凋零之抑制，已被提出作為血液與組織嗜伊紅血球過多在氣喘中發展之關鍵機制。已報告Syk激酶係為藉由細胞活素(使用反有意義)預防嗜伊紅體細胞凋零所需要[Yousefi等人, *J. Exp. Med.* 1996, 183, 1407]。

在骨髓衍生之巨噬細胞中，Syk在FcγR依賴與獨立回應上之角色，已藉由利用得自Syk^{-/-}胚胎之胎兒肝臟細胞重製之經照射老鼠嵌合體測得。Syk缺乏之巨噬細胞，在藉由FcγR所引致之吞噬作用上有缺陷，但顯示正常吞噬作用，以回應互補[Kiefer等人, *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 4209]。亦已報告氣溶膠化之Syk反有意義會壓抑Syk表現，且介體係由巨噬細胞釋出[Stenon等人, *J. Immunology* 2000, 164, 3790]。

KDR為一種亦結合VEGF(血管內皮生長因子)之酪胺酸激酶受體，Neufeld等人, 1999, *FASEB J.*, 13, 9。VEGF之結合至

KDR 受體會導致血管生成，其係為微血管自先前存在之血管之萌發。VEGF 之高含量已發現於各種癌症中，造成腫瘤血管生成，並允許癌細胞之迅速生長。因此，壓抑 VEGF 活性係為一種抑制腫瘤生長之方式，且已証實這可藉由抑制 KDR 受體酪胺酸激酶而達成。例如，SU5416 為酪胺酸激酶之選擇性抑制劑，且據報告亦會壓抑腫瘤血管形成與多種腫瘤之生長。Fong 等人, 1999, Cancer Res. 59, 99。用於治療癌症之 KDR 酪胺酸激酶之其他抑制劑亦已被報告 (WO 98/54093、WO 99/16755、WO 00/12089)。

可藉由此種抑制劑治療之癌症實例，包括腦癌、尿生殖道癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌、肺癌、胰癌、乳癌、卡波西氏肉瘤及白血病。與異常酪胺酸激酶活性有關聯之其他疾病及症狀，包括血管疾病、自身免疫疾病、眼睛症狀及炎性疾病。

類型 III 受體酪胺酸激酶之族群，包括 Flt3、c-Kit、PDGF-受體及 c-Fms，在造血與非造血細胞之維持、生長及發展上，係扮演一項重要角色 [Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因, 2002, 21, 3314-3333，與 Reilly, JT, 英國血液學期刊, 2002, 116, 744-757]。FLT-3 與 c-Kit 係調節幹細胞 / 早期原始粒子庫之維持，以及成熟淋巴樣與髓樣細胞之發展 [Lyman, S, Jacobsen, S, 血液 1998, 91, 1101-1134]。兩種受體含有內在激酶功能部位，其係在受體之配位體所媒介二聚合作用時被活化。於活化作用時，激酶功能部位係引致受體之自磷酸化作用，以及各種細胞質蛋白質之磷酸化作用，該蛋白質係幫助會導致

生長、分化及存活之活化作用訊息傳播。FLT-3 與 c-Kit 受體發出訊息之一些下游調節劑，包括 PLC γ 、PI3-激酶、Grb-2、SHIP 及 Src 相關激酶 [Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因, 2002, 21, 3314-3333]。兩種受體酪氨酸激酶已被証實係在多種造血與非造血惡性病中扮演一項角色。會引致 FLT-3 與 c-Kit 之配位體獨立活化作用之突變型，係牽連急性骨髓性白血病 (AML)、急性淋巴球白血病 (ALL)、著色性蕁麻疹及胃腸基質腫瘤 (GIST)。此等突變型包括在激酶功能部位或內部協力複製中之單獨胺基酸改變，受體之近細胞膜區域之點突變或架構內刪除。除了使突變型活化以外，經過度表現野生型 FLT-3 或 c-Kit 之配位體依存 (自分泌或副分泌) 刺激，可助長惡性表現型 [Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因, 2002, 21, 3314-3333]。

c-fms 係使巨噬細胞菌落刺激因子受體 (M-CSF-1R) 編碼，該受體係主要表現於單細胞 / 巨噬細胞家系中 [Dai, XM 等人, 血液 2002, 99, 111-120]。MCSF-1R 及其配位體係調節巨噬細胞家系生長與分化。類似其他族群成員，MCSF-1R 含有內在激酶功能部位，其係在受體之配位體所引致二聚合作用時被活化。MCSF-1R 亦被表現於非造血細胞中，包括乳腺上皮細胞與神經元。在此受體中之突變型係潛在地連結至髓樣白血病，且其表現係與轉移性乳房、卵巢及子宮內膜癌有關聯 [Reilly, JT, 英國血液學期刊, 2002, 116, 744-757，與 Kacinski, BM, *Mol. Reprod and Devel.*, 1997, 46, 71-74]。關於 MCSF-1R 拮抗劑之另一種可能適應徵，係為骨質疏鬆症 [Teitelbaum, S, *Science*, 2000,

289, 1504-1508]。

極光體-2為一種絲胺酸 / 蘇胺酸蛋白激酶，其係牽連人類癌症，譬如結腸、乳房及其他固態腫瘤。此激酶係涉及調節細胞循環之蛋白質磷酸化事件。明確言之，極光體-2在有絲分裂期間，於控制染色體之精確分離上扮演一項角色。細胞循環之錯誤調節可能會導致細胞增生及其他異常。在人類結腸癌組織中，極光體-2蛋白質係被過度表現[Bischoff 等人, *EMBO J.*, 17, 3052-3065 (1998)；Schumacher 等人, *J. Cell Biol.*, 143, 1635-1646 (1998)；Kimura 等人, *J. Biol. Chem.*, 272, 13766-13771 (1997)]。

轉變生長因子- β (TGF- β) 活化激酶 1 (TAK-1) 係為 67kDa 泛素依賴性絲胺酸-蘇胺酸激酶，其係充作有絲分裂原活化蛋白質 (MAP) 激酶激酶激酶 (MAPKKK 或 MEKK) (Wang, C. 等人, *Nature* 2001, 412, 346-351)。

原先被描述為被 TGF- β 超族群成員所刺激 (Yamaguchi K. 等人, *Science* 1995, 270, 2008-2011)，已知 TAK-1 亦在來自許多細胞調劑劑包括預發炎細胞活素之發出訊息上發揮功能。TAK-1 對於從 IL-1 β / TLR 配位體 (Holtmann H 等人, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 3508-3516；Jiang Z 等人, *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 16713-16719) 及 TNF- α (Takaesu G. 等人, *J. Mol. Biol.* 2003, 326, 105-115) 發出訊息具關鍵性。此外，TAK-1 在 IL-18 (Wald, D. 等人, *Eur. J. Immunol.* 2001, 31, 3747-3754)、RANKL (Mizukami J. 等人, *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 992-1000) 及神經醯胺 (Shirakabe K. 等人, *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 8141-8144) 發出訊息上扮演一項角色。

經過與相應細胞表面受體之交互作用，此等配位體係刺激 TAK-1，以轉接訊息至多種途徑，譬如 IKK/NF κ B、JNK 及 p38，其係為細胞過程之重要調節劑，包括細胞凋零 (Edlund S. 等人, Mol Biol Cell. 2003, 14, 529-544)、分化 (Suzawa, M. 等人, Nat Cell Biol 2003, 5, 224-230) 及細胞循環進展 (Bradham CA 等人, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 281, G1279-89)。

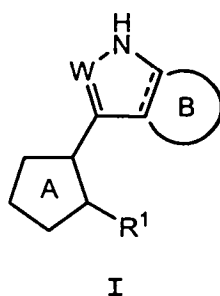
發出訊息途徑之修正可改變細胞過程，且會助長疾病。由於 TAK-1 在從許多細胞表面受體發出訊息上之中樞角色，故其可為多種疾病之重要治療標的。細胞活素 IL-1 β 與 TNF α 為在風濕性關節炎及其他炎性疾病中發炎之重要介體 (Maini RN. 與 Taylor PC. Ann. Rev. Med. 2000, 51, 207-229)。TAK-1 在此等情況中，於調節疾病有關聯之細胞回應上，可為重要的 (Hammaker DR 等人, J. Immunol. 2004, 172, 1612-1618)。TAK-1 會影響細胞纖維變性回應 (Ono K. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 307, 332-337)。其在心臟衰竭 (Zhang, D., Nat. Med. 2000, 6, 556-563)、骨質疏鬆症 (Mizukami J 等人, Mol. Cell. Biol. 2002, 22, 992-1000) 及肝細胞癌細胞之存活 (Arsura M 等人, 致癌基因 2003, 22, 412-425) 上，亦可扮演一項角色。TAK-1 發出訊息可影響神經突向外生長 (Yanagisawa M. 等人, 基因細胞 2001, 6, 1091-1099)，且涉及控制脂肪生成 (Suzawa M. 等人, Nat. Cell. Biol. 2003, 5, 224-230) 及心肌細胞分化 (Monzen K. 等人, J. Cell. Biol. 2001, 153 (4), 687-698)。

由於蛋白激酶生物學重要性之結果，故在治療上有效蛋白激酶抑制劑上，有現行之興趣。因此，仍有極大需要以

發展蛋白激酶之抑制劑，其可用於治療與蛋白激酶活化作用有關聯之各種疾病或症狀。特定言之，一般期望發展可作為 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體或 TAK-1 之抑制劑使用之化合物，特別是在目前可用於大部份與其活化作用有關聯病症之治療藥品不適當之下。

【發明內容】

目前已發現本發明化合物及其藥學上可接受之組合物係有效作為蛋白激酶之抑制劑。於某些具體實施例中，此等化合物係有效作為 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體或 TAK-1 蛋白激酶之抑制劑。此等化合物具有通式 I：



或其藥學上可接受之鹽，其中 W、環 A、環 B 及 R¹ 均如下文定義。

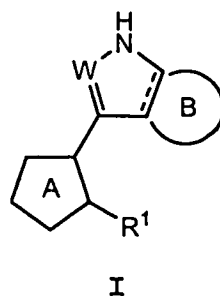
此等化合物及其藥學上可接受之組合物可用於治療或預防多種疾病、病症或症狀，包括但不限於癌症及其他增生病症。

藉本發明所提供之化合物亦可用於激酶在生物學與病理學現象上之研究；藉由此種激酶所媒介之胞內訊息轉導途徑之研究；及新穎激酶抑制劑之比較評估。

發明詳述

I. 本發明化合物之一般描述：

本發明係關於式 I 化合物：



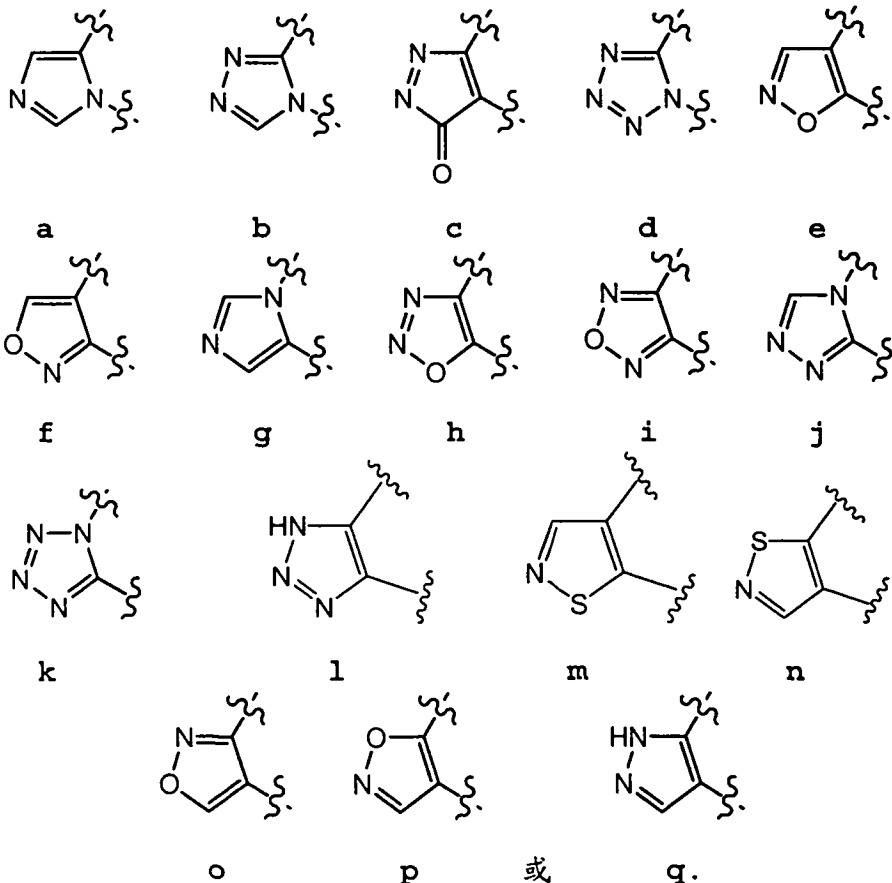
或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH 或 N；

環 B 為視情況經取代之 5-6 員雜芳基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

R¹ 為視情況經取代之 6-員芳基環，具有 0-3 個氮；且

環 A 為視情況經取代之環，選自：



於本發明之一項具體實施例中，若環A為(b)、(d)或(e)，則環B不為未具有雜原子之6-員環(意即不為苯環)，且因此不形成稠合苯并環。於另一項具體實施例中，若環A為(b)、(d)或(e)，則環B為吡啶基環(意即環B與稠合至其上之環形成氮吡啶)。於此項具體實施例之一項較佳形式中，此等氮吡啶中之氮原子係如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶環中之取向。

於本發明之另一項具體實施例中，若環A為(b)，則環A不被-SR^o取代。

2. 化合物與定義：

本發明化合物係包括一般性地於上文所述者，且進一步藉由本文中所揭示之種類、亞組及物種說明。於本文中使用時，下述定義將適用，除非另有指出。對本發明之目的而言，化學元素係根據元素週期表，CAS版本，化學與物理手冊，第75版確認。此外，有機化學之一般原理係描述於"有機化學"，Thomas Sorrell，大學科學圖書公司，Sausalito：1999；"March氏高等有機化學"，第5版：Smith, M.B. 與 March, J., John Wiley & Sons, New York：2001，其全部內容均據此併於本文供參考。

如本文中所述，本發明化合物可視情況被一或多個取代基取代，譬如一般性地於上文說明者，或如藉由本發明之特定種類、亞組及物種為例者。應明瞭的是，"視情況經取代"之措辭可與"經取代或未經取代"之措辭交換地使用。一般而言，"經取代"一詞，無論是否被"視情況"一詞置於前，係指特定結構中之氫基團被所指定取代基之基團置

換。除非另有指出，否則視情況經取代之基團可具有取代基在該基團之各可取代位置處，且當在任何特定結構中超過一個位置可被超過一個選自特定基團之取代基取代時，取代基在每個位置處可為無論是相同或不同。藉本發明所想像之取代基組合較佳為會造成安定或化學上可行化合物之形成者。於本文中使用之"安定"一詞，係指當使其接受允許其製造、偵測且較佳為其回收、純化及供本文中所揭示一或多種目的使用之條件時，不會實質上改變之化合物。於一些具體實施例中，安定化合物或化學上可行之化合物係為當被保持在40°C或較低之溫度下，於水份或其他化學反應條件不存在下，歷經至少一週時，不會實質上改變者。

於本文中使用之"脂族"或"脂族基團"術語，係意謂直鏈(意即未分枝)或分枝狀烴鏈，其係為完全飽和或含有一或多個不飽和單位，或單環狀烴或雙環狀烴，其係為完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但其不為芳族(於本文中亦稱為"碳環"、"環脂族"或"環烷基")，其對分子之其餘部份具有單一連接點。除非另有指明，否則脂族基團含有1-20個脂族碳原子。於一些具體實施例中，脂族基團含有1-10個脂族碳原子。於其他具體實施例中，脂族基團含有1-8個脂族碳原子。於又其他具體實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子，且於又再其他具體實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。於一些具體實施例中，"環脂族"(或"碳環"或"環烷基")係指單環狀C₃₋₈烴或雙環狀C₈₋₁₂烴，其係

為完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但其不為芳族，其具有對分子其餘部份之單一連接點，其中該雙環狀環系統中之任何個別環具有3-7個成員。適當脂族基團，包括但不限於線性或分枝狀、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基及其混合基團，譬如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

於本文中使用的"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"或"雜環族"術語，係意謂非芳族單環狀、雙環狀或三環狀環系統，其中一或多個環員係為獨立經選擇之雜原子。於一些具體實施例中，"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"或"雜環族"基團具有三至十四個環員，其中一或多個環員為雜原子，獨立選自氧、硫、氮或磷，且在此系統中之每一個環含有3至7個環員。

"雜原子"一詞係意謂一或多種氧、硫、氮、磷或矽(包括氧、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式，或雜環之可取代氮，例如N(譬如在3,4-二氮-2H-吡咯基中)、NH(譬如在四氮吡咯基中)或NR⁺(譬如在N-取代之四氮吡咯基中))。

於本文中使用的"不飽和"一詞，係意謂具有一或多個不飽和單位之部份基團。

於本文中使用的"烷氧基"或"硫基烷基"術語，係指如前文定義之烷基經過氧("烷氧基")或硫("硫基烷基")原子連接至主要碳鏈。

"鹵烷基"、"鹵烯基"及"鹵烷氧基"術語，係意謂視情況

被一或多個鹵原子取代之烷基、烯基或烷氧基。

"鹵素"一詞，係意謂F、Cl、Br或I。

"芳基"一詞，單獨使用或作為較大部份基團之一部份，譬如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中，係指單環狀、雙環狀及三環狀環系統，具有總共五至十四個環員，其中在此系統中之至少一個環係為芳族，且其中在此系統中之每一個環含有3至7個環員。"芳基"一詞可與"芳基環"一詞交換使用。"芳基"一詞亦指如下文定義之雜芳基環系統。

"雜芳基"一詞，單獨使用或作為較大部份基團之一部份，譬如在"雜芳烷基"或"雜芳基烷氧基"中，係指單環狀、雙環狀及三環狀環系統，具有總共五至十四個環員，其中在此系統中之至少一個環係為芳族，在此系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中在此系統中之每一個環含有3至7個環員。"雜芳基"一詞可與"雜芳基環"一詞或"雜芳族"一詞交換使用。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或雜芳基(包括雜芳烷基與雜芳基烷氧基等)可含有一或多個取代基。於芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適當取代基，係選自酮基；鹵素； $-B(OH)_2$ ； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-SR^0$ ；芳基；雜芳基；1,2-亞甲二氧基；1,2-次乙二氧基； $-CO_2(C_{1-4} \text{脂族})$ ；視情況經取代之5-6員雜環；視情況被 R^0 取代之苯基；視情況被 R^0 取代之 $-O(\text{苯基})$ ；視情況被 R^0 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(\text{苯基})$ ；視情況被 R^0 取代之 $-CH=CH(\text{苯基})$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NHR^0$ ； $-N(R^0)_2$ ；

$-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$; $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ}$; $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$;
 $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$; $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$; $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$;
 $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$; $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$;
 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ}$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$; $-\text{C}(\text{NOR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{\circ}$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$;
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$; $-\text{NR}^{\circ}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; $-\text{NR}^{\circ}\text{SO}_2\text{R}^{\circ}$; $-\text{N}(\text{OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$;
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$; 或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$;

其中各獨立存在之 R° 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之 5-9 員雜芳基或雜環、苯基、 $-\text{O}(\text{苯基})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-\text{O}(5-6 \text{ 員雜環})$ 、視情況經取代之 $-\text{CO}(5-6 \text{ 員雜環})$ 或視情況經取代之 $-\text{CH}_2(5-6 \text{ 員雜環})$ ；或不管上文定義，兩個獨立存在之 R° ，於相同取代基或不同取代基上，與各 R° 基團所結合之原子一起採用，形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。

於 R° 之脂族基團上之選用取代基係選自芳基、苯基、雜芳基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)\text{苯基}$ 、鹵素、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ 、 $\text{C}_{1-4} \text{ 脂族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、視情況經取代之 $-\text{CO}(5-6 \text{ 員雜環})$ 、視情況經取代之 5-6 員雜環、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ 、 $\text{O}(\text{鹵基 } \text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ 或鹵基 $(\text{C}_{1-4} \text{ 脂族})$ ，其中 R° 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代。

脂族或雜脂族基團或非芳族雜環可含有一或多個取代基。於脂族或雜脂族基團或非芳族雜環之飽和碳上之適當取代基，係選自上文關於芳基或雜芳基之不飽和碳所列示

者，且另外包括下列： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)、雜環、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 NHR^* 、 $N(R^*)_2$ 、 CO (雜環)、 R^* 、 $NHSO_2R^*$ 或 $=NR^*$ ，其中各 R^* 係獨立選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族。

於 R^* 之脂族基團上之選用取代基，係選自5-6員雜環、雜芳基、芳基、 NH_2 、 $NHSO_2R^*$ 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族)、 $N(C_{1-4}$ 脂族) $_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族)、 CO (5-6員雜環)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族)、 O (鹵基 C_{1-4} 脂族)或鹵基(C_{1-4} 脂族)，其中 R^* 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代。

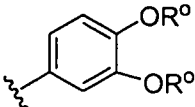
於非芳族雜環之氮上之選用取代基，係選自 $-(C_{1-6}$ 脂族) $_2$ 、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中 R^+ 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之 $-O$ (苯基)、視情況經取代之 $-CH_2$ (苯基)、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}$ (苯基)；視情況經取代之 $-CH=CH$ (苯基)；或未經取代5-6員雜芳基或雜環，具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，或不管上文定義，兩個獨立存在之 R^+ ，於相同取代基或不同取代基上，與各 R^+ 基團所結合之原子一起採用，形成5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。

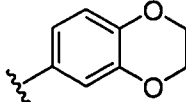
於 R^+ 之脂族基團或苯環上之選用取代基，係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族)、 $N(C_{1-4}$ 脂族) $_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族)、 O (鹵基 C_{1-4} 脂族)

或鹵基(C₁₋₄脂族)，其中R⁺之各前述C₁₋₄脂族基團為未經取代。

"亞烷基鏈"一詞係指直鏈或分枝狀碳鏈，其可為完全飽和或具有一或多個不飽和單位，並對分子之其餘部份具有兩個連接點。

如上文所詳述，於一些具體實施例中，兩個獨立存在之R⁰(或R⁺或類似本文定義之任何其他變數)，係與各變數所結合之原子一起採用，形成5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。在兩個獨立存在之R⁰(或R⁺或類似本文定義之任何其他變數)係與各變數所結合之原子一起採用時所形成環，其舉例包括但不限於下列：a)兩個獨立存在之R⁰(或R⁺或類似本文定義之任何其他變數)，其係結合至相同原子，且係與該原子一起採用以形成環，例如N(R⁰)₂，其中兩個存在之R⁰係與氮原子一起採用，以形成六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基或嗎福啉-4-基；與b)兩個獨立存在之R⁰(或R⁺或類似本文定義之任何其他變數)，其係結合至不同原子，且係與此兩個原子一起採用，以形成環，例如其中苯基係被兩個存在

之OR⁰取代 , 此兩個存在之R⁰係與彼等所結合之氧

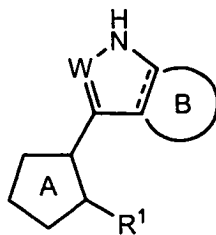
原子一起採用，以形成稠合6-員含氧環：。應明

瞭的是，多種其他環可在兩個獨立存在之R⁰(或R⁺或類似本文定義之任何其他變數)係與各變數所結合之原子一起採用時形成，且上文詳述之實例並非意欲限制。

除非另有述及，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對掌異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；例如，各不對稱中心之R與S組態、(Z)與(E)雙鍵異構物及(Z)與(E)構形異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及對掌異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物，均在本發明之範圍內。除非另有述及，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範圍內。此外，除非另有述及，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括僅於一或多個同位素上富含原子之存在上不同之化合物。例如，具有本發明結構惟氫被氘或氚置換或碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富含之碳置換之化合物，係在本發明之範圍內。此種化合物可作為例如生物學檢測中之分析工具或探測物使用。

3. 舉例化合物之描述：

本發明之一項具體實施例係關於一種化合物，其中式I化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

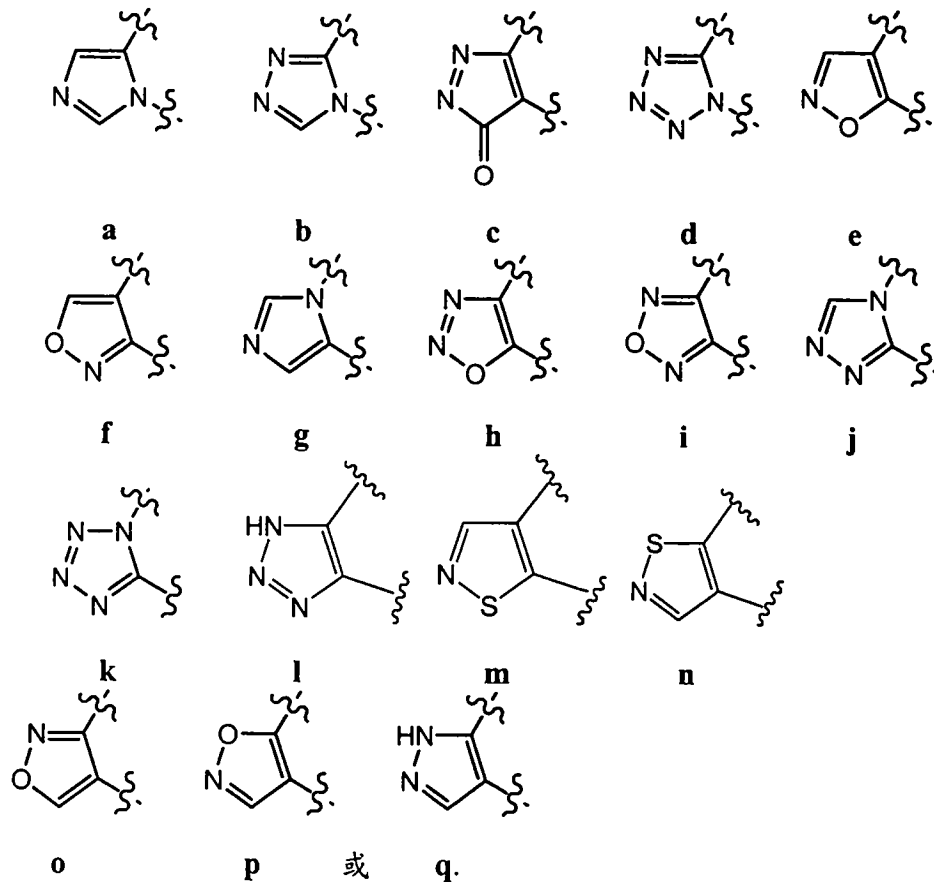
W 為 CH 或 N；

環 B 為視情況經取代之 5-6 員雜芳基環，具有 0-3 個獨

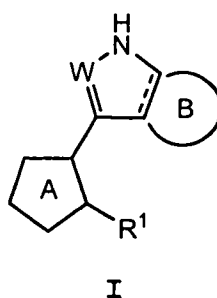
立選自氮、氧或硫之雜原子；

R^1 為視情況經取代之 6-員芳基環，具有 0-3 個氮；且

環 A 為視情況經取代之環，選自：



本發明之另一項具體實施例係關於式 I 化合物：



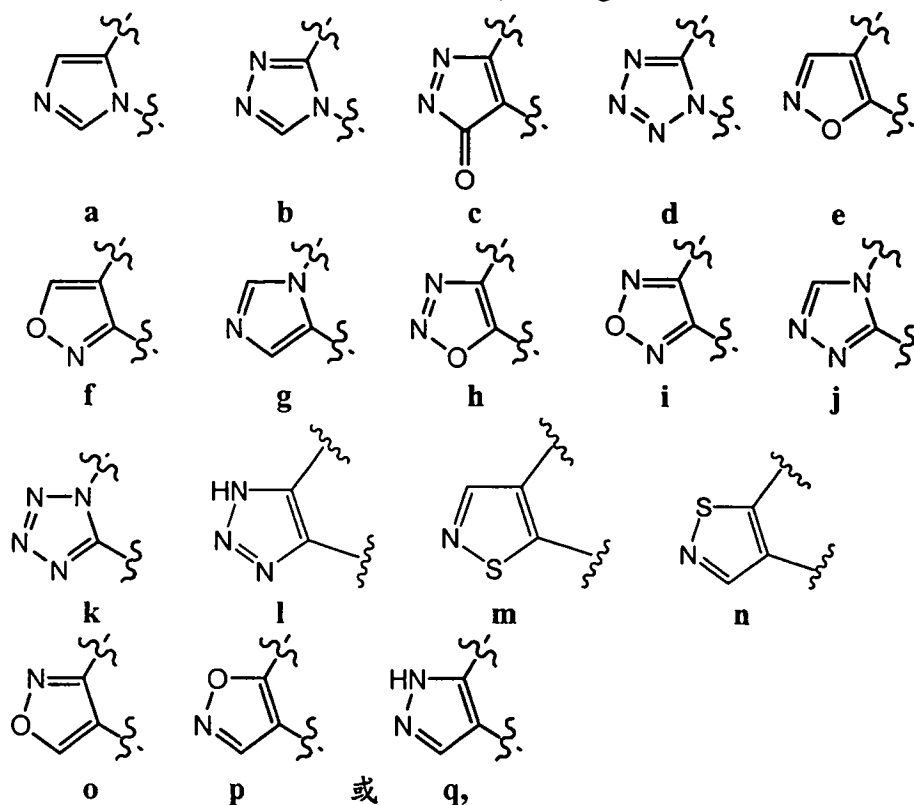
或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH、 CNH_2 或 N；

環 B 為視情況經取代之 5-6 員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

R^1 為視情況經取代之 6-員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個氮， $-(C_1-C_4 \text{ 脂族})$ -6-員芳基或雜環，具有 0-3 個氮，或視情況經取代之 C_1-C_8 脂族；

環 A 為視情況經取代之環，選自：



各芳基或雜芳基係視情況被一或多個酮基；鹵素；
 $-B(OH)_2$ ； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-SR^0$ ；芳基；雜芳基；1,2-亞甲二氧基；
 1,2-次乙二氧基； $-CO_2(C_1-4 \text{ 脂族})$ ；視情況經取代之 5-6 員雜
 環；視情況被 R^0 取代之苯基；視情況被 R^0 取代之 $-O(\text{苯基})$ ；
 視情況被 R^0 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(\text{苯基})$ ；視情況被 R^0 取代之
 $-CH=CH(\text{苯基})$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NHR^0$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ；
 $-NR^0C(S)R^0$ ； $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(S)N(R^0)_2$ ； $-NR^0CO_2R^0$ ；
 $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0NR^0CO_2R^0$ ；
 $-C(O)C(O)R^0$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ； $-CO_2R^0$ ； $-C(O)R^0$ ； $-C(S)R^0$ ；
 $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-C(S)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)R^0$ ；

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{NOR}^0)\text{R}^0$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^0$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$; $-\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 取代 ;

其中各獨立存在之 R^0 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之 5-9 員雜芳基或雜環、苯基、 $-\text{O}$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、視情況經取代之 5-6 員雜環、視情況經取代之 $-\text{O}$ (5-6 員雜環)、視情況經取代之 $-\text{CO}$ (5-6 員雜環) 或視情況經取代之 $-\text{CH}_2$ (5-6 員雜環) ;

其中 R^0 之脂族基團係視情況被芳基、苯基、雜芳基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)$ 苯基、鹵素、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{脂族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、視情況經取代之 $-\text{CO}$ (5-6 員雜環)、視情況經取代之 5-6 員雜環、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{O}$ (鹵基 $\text{C}_{1-4}\text{脂族}$) 或鹵基 $\text{C}_{1-4}\text{脂族}$ 取代，其中 R^0 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代，或

兩個 R^0 係與各結合之原子一起採用，以形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2$ (烷基)、 $=\text{NNHSO}_2$ (烷基)、雜環族環、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 NHR^* 、 $\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 CO (雜環)、 R^* 、 NHSO_2R^* 或 $=\text{NR}^*$ 取代，

其中各 R^* 係獨立選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，其中於 R^* 之脂族基團上之選用取代基，係選自 5-6 員雜環、雜芳基、芳基、 NH_2 、 NHSO_2R^* 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$

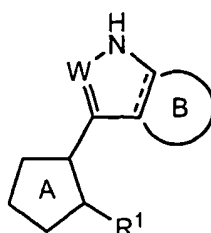
脂族)₂、鹵素、C₁₋₄脂族、OH、O(C₁₋₄脂族)、CO(5-6員雜環)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族)、O(鹵基C₁₋₄脂族)或鹵基(C₁₋₄脂族)，其中R*之各前述C₁₋₄脂族基團為未經取代；且

其中非芳族雜環之各氮係視情況被-(C₁₋₆脂族)₂、-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-CO₂R⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-C(=S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂或-NR⁺SO₂R⁺取代；

其中R⁺為氫、視情況經取代之C₁₋₆脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之-O(苯基)、視情況經取代之-CH₂(苯基)、視情況經取代之-(CH₂)₁₋₂(苯基)；視情況經取代之-CH=CH(苯基)；或未經取代5-6員雜芳基或雜環，具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，其中於R⁺之脂族基團或苯環上之選用取代基，係選自NH₂、NH(C₁₋₄脂族)、N(C₁₋₄脂族)₂、鹵素、C₁₋₄脂族、OH、O(C₁₋₄脂族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族)、O(鹵基C₁₋₄脂族)或鹵基(C₁₋₄脂族)，其中R⁺之各前述C₁₋₄脂族基團為未經取代，或

兩個R⁺係與各結合之原子一起採用，以形成5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。

本發明之另一項具體實施例係關於式I化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH、CNH₂ 或 N；

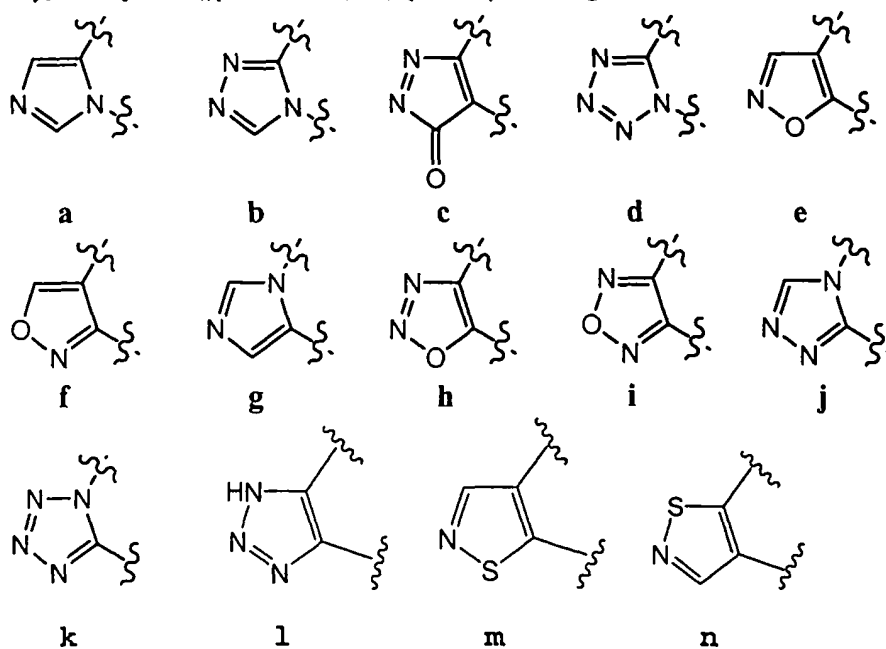
環 B 為視情況經取代之 5-6 員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子，其中環 B 係視情況被一或多個酮基、鹵素、-OH、-OR^o、-NHR^o、N(R^o)₂、5-6 員雜環、-COO(C₁₋₄ 脂族)、-B(OH)₂、-CO(5-6 員雜環)、芳基、雜芳基及 R^o 取代，

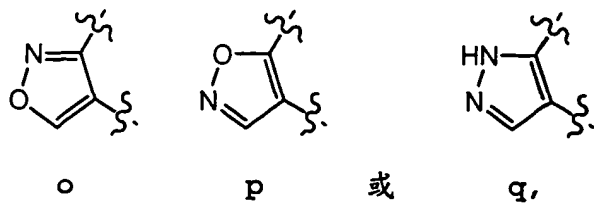
其中各 R^o 為 H 或 C₁₋₆ 脂族，獨立視情況被苯基、NH₂、NH(C₁₋₂₄ 脂族)、NH(CH₂) 苯基、N(C₁₋₄ 脂族)₂、雜芳基、-NHSO₂(C₁₋₄ 脂族)、鹵素、視情況經取代之 -CO(5-6 員雜環)、視情況經取代之 5-6 員雜環、COO 脂族及 OH 取代；

R¹ 為視情況經取代之 6- 員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個氮，(C_{1-C4} 脂族)-芳基環、C_{1-C6} 脂族，

其中 R¹ 係視情況被一或多個鹵素或 -OR^o 取代，其中各 R^o 為 C₁₋₄ 脂族；

環 A 為視情況經取代之環，選自：





其中環A係視情況被酮基、-OH、NH₂或-CH₃取代；且

各芳基或雜芳基係視情況被一或多個鹵素；-R⁰；
 -OR⁰；-SR⁰；1,2-亞甲二氧基；1,2-次乙二氧基；視情況被R⁰
 取代之苯基；視情況被R⁰取代之-O(苯基)；視情況被R⁰取代
 之-(CH₂)₁₋₂(苯基)；視情況被R⁰取代之-CH=CH(苯基)；-NO₂；
 -CN；-N(R⁰)₂；-NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰C(S)R⁰；-NR⁰C(O)N(R⁰)₂；
 -NR⁰C(S)N(R⁰)₂；-NR⁰CO₂R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)R⁰；-NR⁰NR⁰C(O)
 N(R⁰)₂；-NR⁰NR⁰CO₂R⁰；-C(O)C(O)R⁰；-C(O)CH₂C(O)R⁰；-CO₂R⁰；
 -C(O)R⁰；-C(S)R⁰；-C(O)N(R⁰)₂；-C(S)N(R⁰)₂；-OC(O)N(R⁰)₂；
 -OC(O)R⁰；-C(O)N(OR⁰)R⁰；-C(NOR⁰)R⁰；-S(O)₂R⁰；-S(O)₃R⁰；
 -SO₂N(R⁰)₂；-S(O)R⁰；-NR⁰SO₂N(R⁰)₂；-NR⁰SO₂R⁰；-N(OR⁰)R⁰；
 -C(=NH)-N(R⁰)₂；或-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁰取代；

其中各獨立存在之R⁰係選自氫、視情況經取代之C₁₋₆
 脂族、視情況經取代之5-9員雜芳基或雜環、苯基、-O(苯
 基)、-CH₂(苯基)、視情況經取代之-O(5-6員雜環)或視情況
 經取代之-CH₂(5-6員雜環)；

其中R⁰之脂族基團係視情況被NH₂、NH(C₁₋₄脂族)、
 N(C₁₋₄脂族)₂、鹵素、C₁₋₄脂族、OH、O(C₁₋₄脂族)、NO₂、
 CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族)、O(鹵基C₁₋₄脂族)或鹵基C₁₋₄脂
 族取代，其中R⁰之各前述C₁₋₄脂族基團為未經取代，或

兩個R⁰係與各結合之原子一起採用，以形成5-8-員雜

環基、芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)、雜環族環、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 NHR^* 、 $N(R^*)_2$ 、 CO (雜環)、 R^* 、 $NHSO_2R^*$ 或 $=NR^*$ 取代，

其中各 R^* 係獨立選自氮或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，其中於 R^* 之脂族基團上之選用取代基，係選自5-6員雜環、雜芳基、芳基、 NH_2 、 $NHSO_2R^*$ 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族)、 $N(C_{1-4}$ 脂族) $_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族)、 CO (5-6員雜環)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族)、 O (鹵基 C_{1-4} 脂族)或鹵基(C_{1-4} 脂族)，其中 R^* 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代；且

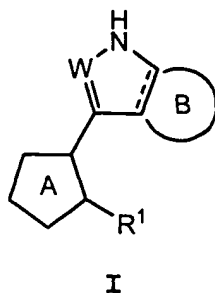
其中非芳族雜環之各氮係視情況被 $-(C_{1-6}$ 脂族) $_2$ 、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ 取代；

其中 R^+ 為氮、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之 $-O$ (苯基)、視情況經取代之 $-CH_2$ (苯基)、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}$ (苯基)；視情況經取代之 $-CH=CH$ (苯基)；或未經取代5-6員雜芳基或雜環，具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，其中於 R^+ 之脂族基團或苯環上之選用取代基，係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族)、 $N(C_{1-4}$ 脂族) $_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族)、 O (鹵基 C_{1-4} 脂族)或鹵基(C_{1-4}

脂族)，其中 R^+ 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代，或

兩個 R^+ 係與各結合之原子一起採用，以形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。

本發明之另一項具體實施例係關於式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH、 CNH_2 或 N；

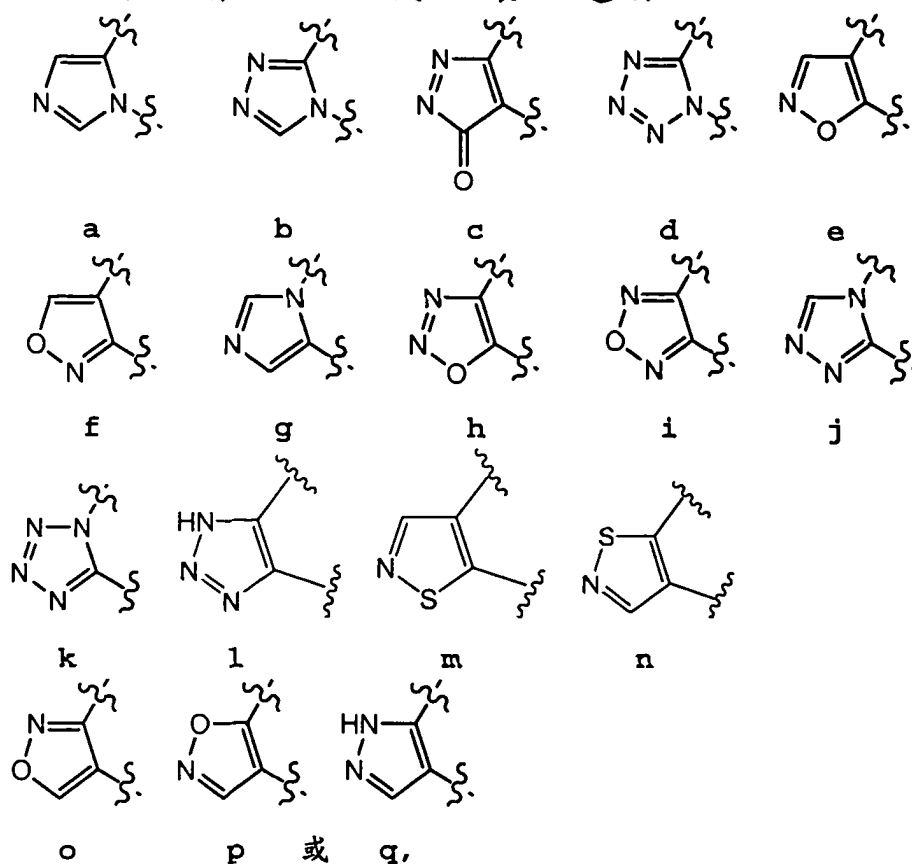
環 B 為視情況經取代之 5-6 員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子，其中環 B 係視情況被一或多個酮基、鹵素、-OH、-OR⁰、-NHR⁰、N(R⁰)₂、5-6 員雜環、-COO(C_{1-4} 脂族)、-B(OH)₂、-CO(5-6 員雜環)、芳基、雜芳基及 R⁰ 取代，

其中各 R⁰ 為 H 或 C_{1-6} 脂族，獨立視情況被苯基、NH₂、NH(CH₂)苯基、NH(C_{1-4} 脂族)、N(C_{1-4} 脂族)₂、雜芳基、COO 脂族、-NHSO₂(C_{1-4} 脂族)、鹵素、視情況經取代之 -CO(5-6 員雜環)、視情況經取代之 5-6 員雜環及 OH 取代；

R¹ 為視情況經取代之 6-員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個氮，

其中 R¹ 係視情況被一或多個鹵素或 -OR⁰ 取代，其中各 R⁰ 為 C_{1-4} 脂族；

環 A 為視情況經取代之環，選自：



其中環 A 係視情況被酮基、-OH、NH₂ 或 -CH₃ 取代；且
各芳基或雜芳基係視情況被一或多個鹵素；-R⁰；
-OR⁰；-CN；NO₂；-N(R⁰)₂；-NR⁰C(O)R⁰；-C(O)N(R⁰)₂；-S(O)₂R⁰；
或 -NR⁰SO₂R⁰ 取代；

其中各獨立存在之 R⁰ 係選自氫、視情況經取代之 C₁₋₆
脂族、視情況經取代之 6-9 員雜芳基或雜環或視情況經取代
之 -CH₂ (5-6 員雜環)；

其中 R⁰ 之脂族基團係視情況被 N(未經取代 C₁₋₄ 脂族)₂
取代；

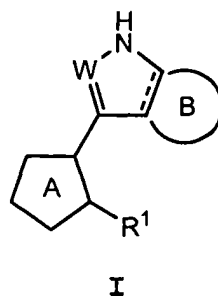
其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被
=O、雜環、NHR*、N(R*)₂、NH₂SO₂R*、CO(雜環族環)、CH₂OH、
OH 及 -R* 取代，其中各 R* 為 H 或視情況經取代之 C₁₋₆ 脂族；

其中 R^* 之脂族基團之選用取代基係選自 5-6 員雜環與芳基；且

其中非芳族雜環之各氮係視情況被 $(C_{1-6} \text{脂族})_2$ 、 $-R^+$ 、 $-C(O)R^+$ 取代；

其中 R^+ 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，其中於 R^+ 之脂族基團上之選用取代基為 CN。

本發明之另一項具體實施例係關於式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH、 CNH_2 或 N；

環 B 為視情況經取代之 5-6 員芳基或雜芳基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子，

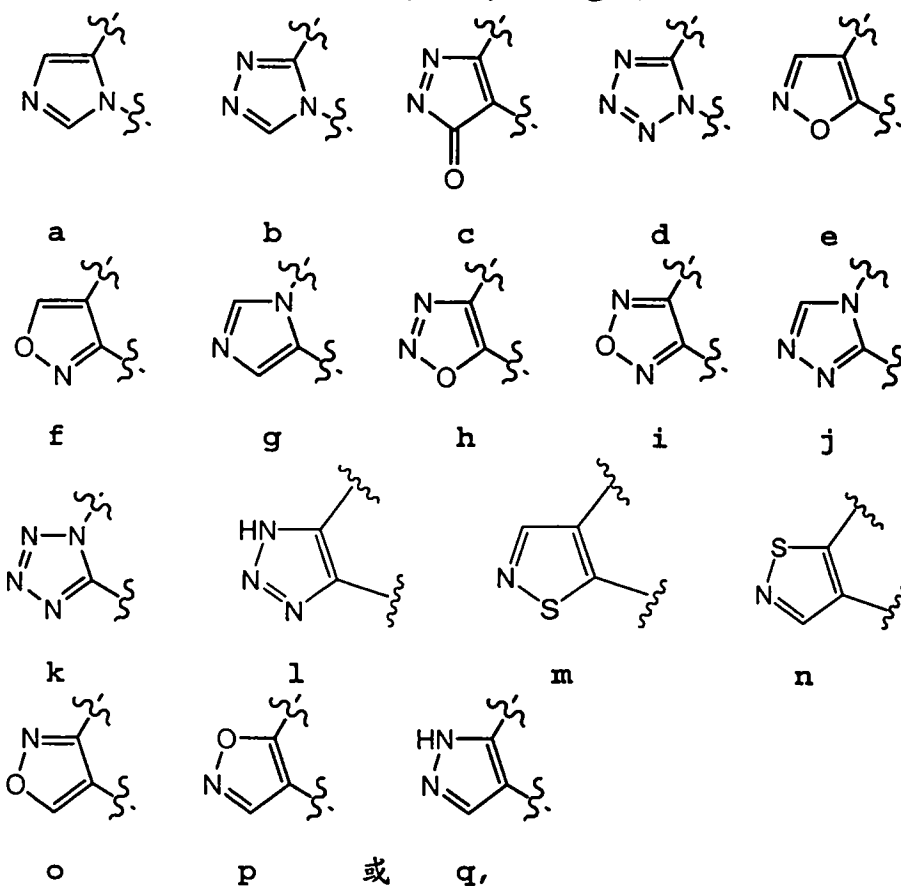
其中環 B 係視情況被一或多個酮基；氣基；溴基；氟基； $-CH_2OH$ ； $-OH$ ； $-OCH_3$ ； CH_3 ； $-NHCH_3$ ； $-NHCH_2CH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH-CH_2-$ 四氫呋喃基、四氫吡咯基；六氫吡啶基；吡啶基； $-COO(CH_3)$ ； $-B(OH)_2$ ；苯基；苄基；吡啶基；嘧啶基；咪唑基；H；環丙基；環己基；環己烯基； $-CH_2CH_3$ ； $-CH_2N(CH_3)_2$ ；被 $N(CH_3)_2$ 取代之丙炔基；乙烯基；被三唑基取代之乙烯基； $-CH_2CH_2-$ 三唑基； $NH(CH_3)$ ； $NH(CH_2)$ 苯基； $N(CH_3)_2$ ；視情況被 $-SO_2(CH_3)$ 、 $-NHSO_2(CH_3)$ 取代之咪唑并-1,2-e-吡啶基；視情況經取代之 $-CO$ (六氫吡啶基)或 $-CO$ (四氫吡咯基)，視情況經

取代之嗎福啉基或三唑基或OH取代；

R^1 為視情況經取代之6-員芳基或雜芳基環，具有0-3個氮，

其中 R^1 係視情況被一或多個鹵素或 $-OR^0$ 取代，其中各 R^0 為 C_{1-4} 脂族；

環A為視情況經取代之環，選自：



其中環A係視情況被酮基、 $-OH$ 、 NH_2 或 $-CH_3$ 取代；且各芳基或雜芳基係視情況被一或多個氟基；氯基； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-CN$ ； NO_2 ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)N(CH_3)_2-S(O)_2CH_3$ ；或 $-NHSO_2CH_3$ 取代；

其中各獨立存在之 R^0 係選自氫、 CH_3 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、視情況經取代之吡啶基、六氫吡啶基、二氮七元烷基、嗎

福啞基、視情況經取代之3,9-二氮-雙環并[4.2.1]壬烷、六氮吡啶基或四氮吡咯基或視情況經取代之 $-\text{CH}_2$ (嗎福啞基)或 $-\text{CH}_2$ (六氮吡啶基)；

其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被 $=\text{O}$ 、四氮吡咯基、 OH 、 NH 苺基、 NH_2 及 $-\text{CO}$ (六氮吡啶基)取代；且

其中非芳族雜環之各氮係視情況被 $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代。

本發明之一項具體實施例係關於式I化合物，其中W為N。

本發明之另一項具體實施例係關於式I化合物，其中W為CH。

本發明之另一項具體實施例係關於式I化合物，其中W為 CNH_2 。

根據一項具體實施例，本發明係關於式I化合物，其中環B為視情況經取代之5-員雜芳基環，具有一個氮與0-2個獨立選自氮、氧或硫之其他雜原子。

根據另一項具體實施例，式I環B為視情況經取代之苯并環。

根據另一項具體實施例，式I環B為視情況經取代之6-員雜芳基環，具有1-3個氮。

根據另一項具體實施例，式I環B為視情況經取代之吡啶并環。

根據又再另一項具體實施例，式I環B為視情況經取代之

嘧啶并環。

本發明之另一方面係關於式I化合物，其中環B為視情況經取代之吡啶并環。

本發明之另一方面係關於式I化合物，其中環B為視情況經取代之噻吡啶并環。

於本發明之一項具體實施例中，於環B上之取代基當存在時，包括一或多個酮基、鹵素、-OH、-OR⁰、-NHR⁰、N(R⁰)₂、5-6員雜環、-COO(C₁₋₄脂族)、-B(OH)₂、-CO(5-6員雜環)、芳基、雜芳基及R⁰，

其中各R⁰為H或C₁₋₆脂族，獨立視情況被苯基、NH₂、NH(C₁₋₄脂族)、NH(CH₂)苯基、N(C₁₋₄脂族)₂、雜芳基、-NHSO₂(C₁₋₄脂族)、鹵素、視情況經取代之-CO(5-6員雜環)、視情況經取代之5-6員雜環、COO脂族及OH取代。

於本發明之另一項具體實施例中，於環B上之取代基當存在時，包括一或多個酮基、鹵素、-OH、-OR⁰、-NHR⁰、N(R⁰)₂、5-6員雜環、-COO(C₁₋₄脂族)、-B(OH)₂、-CO(5-6員雜環)、芳基、雜芳基及R⁰，

其中各R⁰為H或C₁₋₆脂族，獨立視情況被苯基、NH₂、NH(CH₂)苯基、NH(C₁₋₄脂族)、N(C₁₋₄脂族)₂、雜芳基、COO脂族、-NHSO₂(C₁₋₄脂族)、鹵素、視情況經取代之-CO(5-6員雜環)、視情況經取代之5-6員雜環及OH取代。

根據本發明之另一項具體實施例，於環B上之取代基當存在時，包括一或多個酮基；氣基；溴基；氟基；-CH₂OH；-OH；-OCH₃；CH₃；-NHCH₃；-NHCH₂CH₃；-N(CH₃)₂；-NH-CH₂-

四氫呋喃基、四氫吡咯基；六氫吡啶基；吡啶基； $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；苯基；苄基；吡啶基；嘧啶基；咪唑基；H；環丙基；環己基；環己烯基； $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；被 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代之丙炔基；乙烯基；被三唑基取代之乙烯基； $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 三唑基； $\text{NH}(\text{CH}_3)$ ； $\text{NH}(\text{CH}_2)$ 苯基； $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；視情況被 $-\text{SO}_2(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_3)$ 取代之咪唑并-1,2-e-吡啶基；視情況經取代之 $-\text{CO}$ (六氫吡啶基)或 $-\text{CO}$ (四氫吡咯基)、視情況經取代之嗎福啉基或三唑基或OH。

於本發明之一項具體實施例中， R^1 為視情況經取代之6-員芳基環。於本發明之另一項具體實施例中， R^1 為視情況經取代之6-員雜芳基環，具有1、2或3個氮。

於本發明之一項具體實施例中， R^1 為 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}_6\text{脂族})$ -6-員芳基環。於本發明之另一項具體實施例中， R^1 為 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-}_6\text{脂族})$ -6-員雜芳基芳基環，具有1、2或3個氮。於本發明之另一項具體實施例中， R^1 為 $\text{N}-(\text{C}_1\text{脂族})$ -6-員雜芳基芳基環，具有1、2或3個氮。 R^1 較佳為 $\text{N}-(\text{C}_1\text{脂族})$ -6-員芳基環。

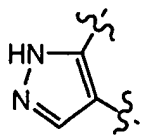
於本發明之一項具體實施例中， R^1 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-}_8$ 脂族。脂族較佳為5-, 6-, 7-, 或8-員環脂族(無論是如本文中定義經取代或未經取代)。

本發明之又另一方面係關於式I化合物，其中 R^1 為視情況經取代之苯環。於 R^1 苯環上之取代基實例當存在時，包括一或多個鹵素與 $-\text{OR}^0$ ，其中各 R^0 為 $\text{C}_1\text{-}_4$ 脂族。根據本發明之一項具體實施例，於 R^1 苯環上之取代基當存在時，包括一或多個氯基、氟基及 $-\text{OCH}_3$ 。

根據另一項具體實施例，本發明係關於式 I 化合物，其中 R^1 為視情況經取代之吡啶基或嘧啶基環。於環上之取代基實例當存在時，包括一或多個鹵素與 $-OR^0$ ，其中各 R^0 為 C_{1-4} 脂族。根據本發明之一項具體實施例，於環上之取代基當存在時，包括一或多個氯基、氟基及 $-OCH_3$ 。

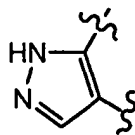
本發明之另一項具體實施例係關於式 I 化合物，其中環 A 為視情況經取代之環，選自異噁唑基、咪唑基、三唑基或四唑基。於環上之取代基實例當存在時，包括一或多個鹵素與 $-OR^0$ ，其中各 R^0 為 C_{1-4} 脂族。根據本發明之一項具體實施例，於環上之取代基當存在時，包括一或多個氯基、氟基及 $-OCH_3$ 。

於另一項具體實施例中，若環 A 為視情況經取代之環 q：



，則 q 係被鹵基、 NO_2 、OPCN 取代。於另一項具體實施例中，q 為未經取代。

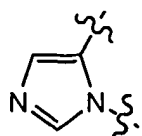
或者，若環 A 為視情況經取代之環 q：



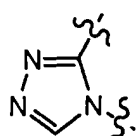
，則 R^1 為視

情況經取代之 6-員芳基環，具有 0 個氮。於又另一項替代具體實施例中，芳基環具有 3 個氮。

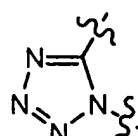
又再另一項具體實施例係關於式 I 化合物，其中環 A 係選自下列環：



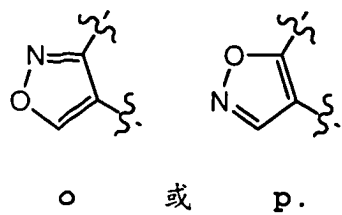
a



b

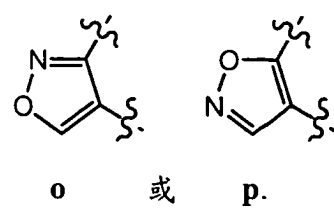


d



根據另一項具體實施例，環A為異呔唑基。

根據又另一項具體實施例，環A係選自：

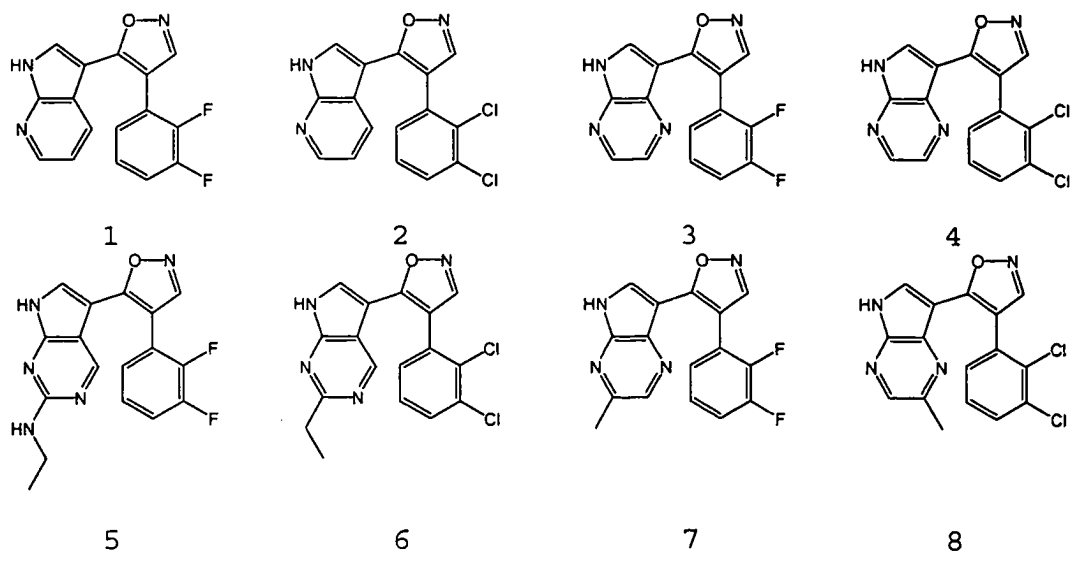


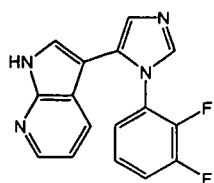
根據一項具體實施例，本發明係關於式I化合物，其中環A為未經取代。

根據另一項具體實施例，本發明係關於式I化合物，其中環A係視情況被一或多個酮基、-OH、-NH₂或-CH₃取代。

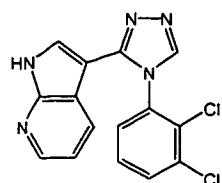
舉例之式I結構係列示於下文表1中。

表1. 式I化合物之實例：

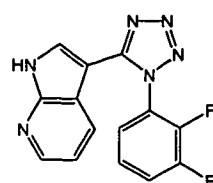




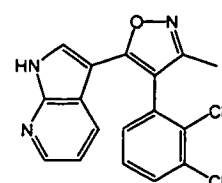
9



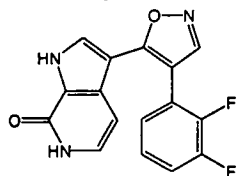
10



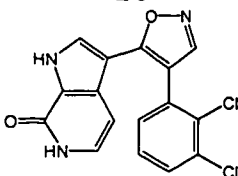
11



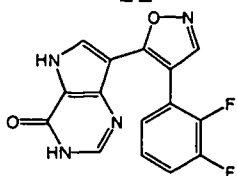
12



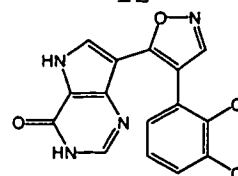
13



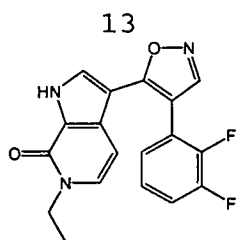
14



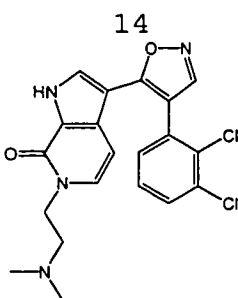
15



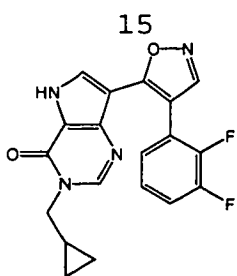
16



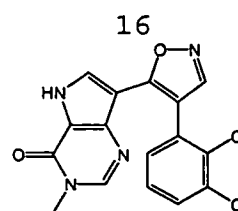
17



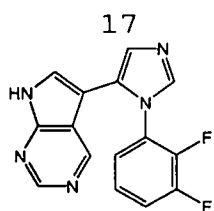
18



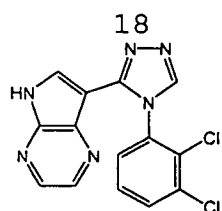
19



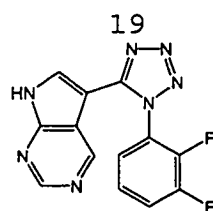
20



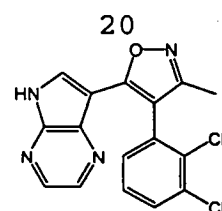
21



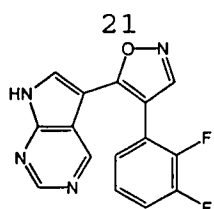
22



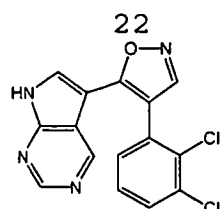
23



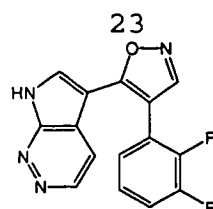
24



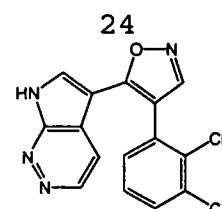
25



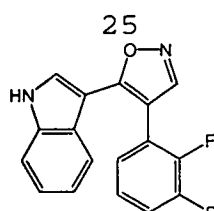
26



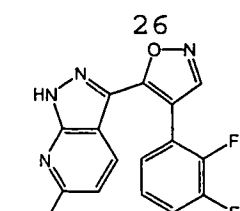
27



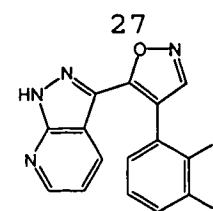
28



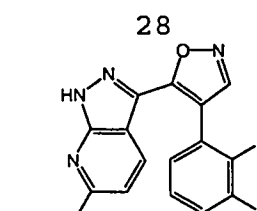
29



30



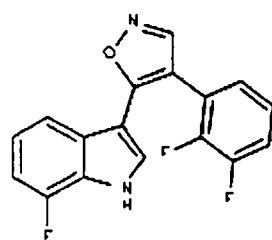
31



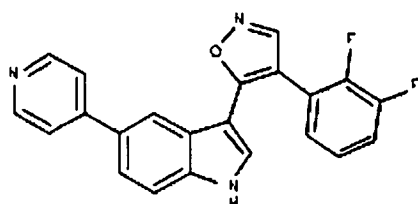
32

化合物

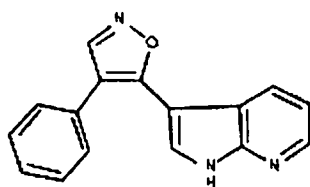
化合物 #



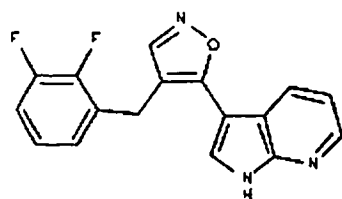
33



34



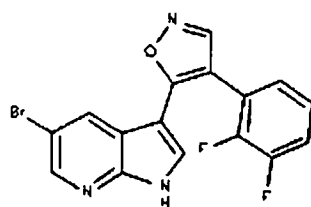
35



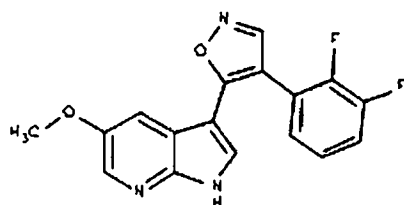
36

化合物

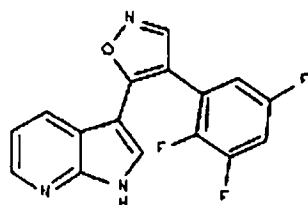
化合物 #



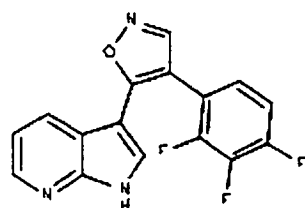
37



38



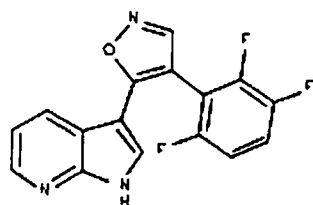
39



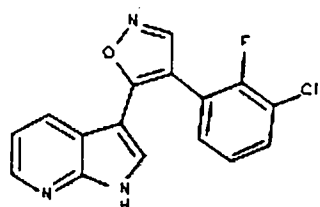
40

化合物

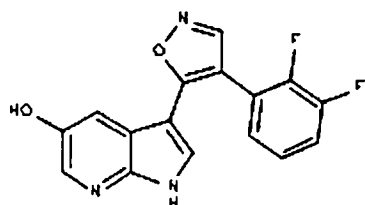
化合物 #



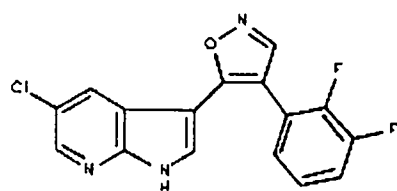
41



42



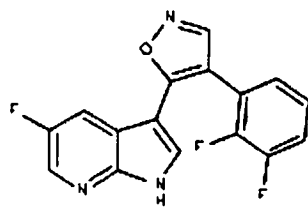
43



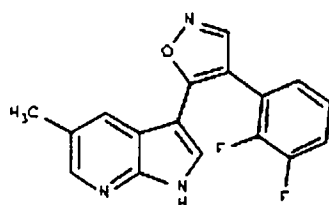
44

化合物

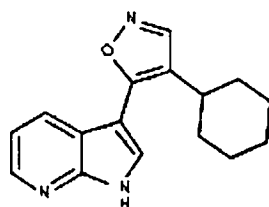
化合物 #



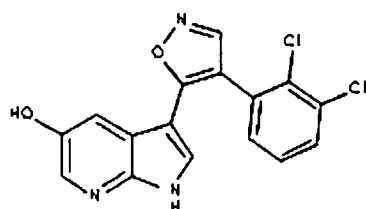
45



46



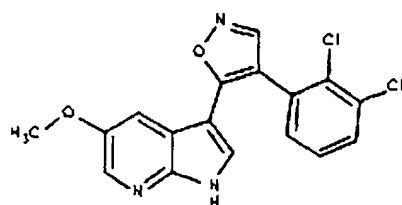
47



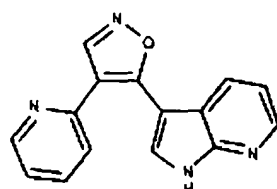
48

化合物

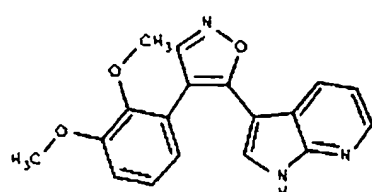
化合物 #



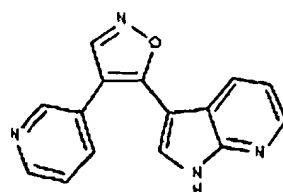
49



50



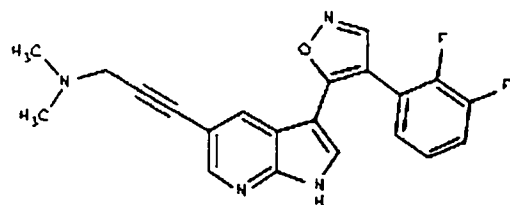
51



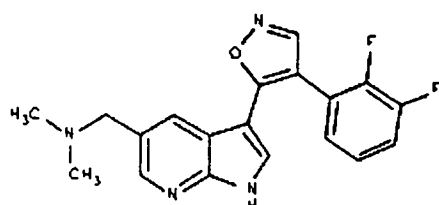
52

化合物

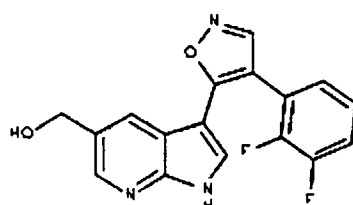
化合物 #



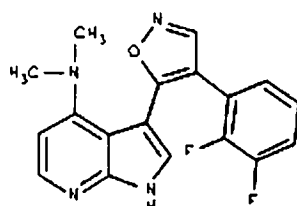
53



54



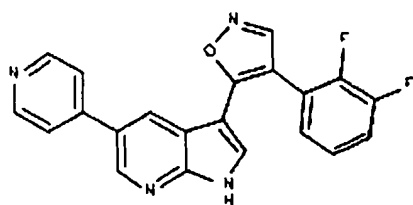
55



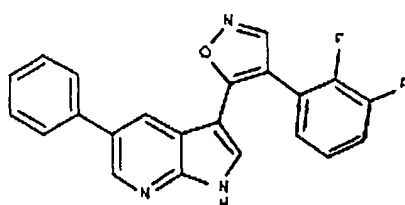
56

化合物

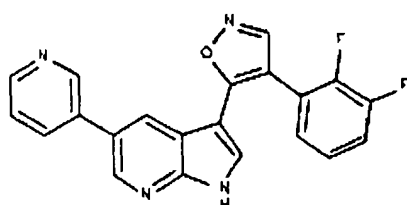
化合物 #



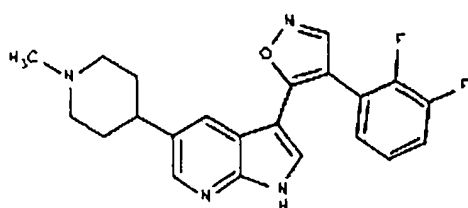
57



58



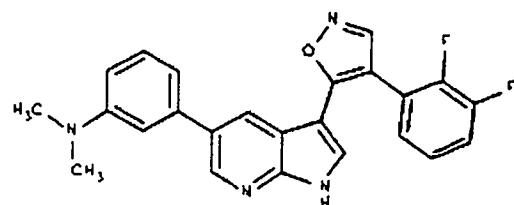
59



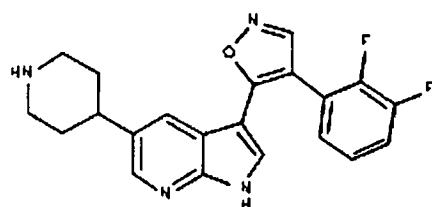
60

化合物

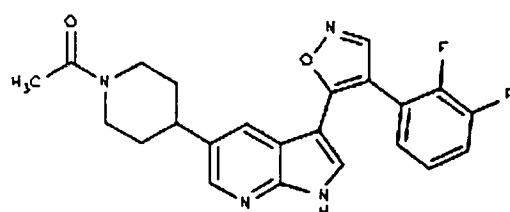
化合物 #



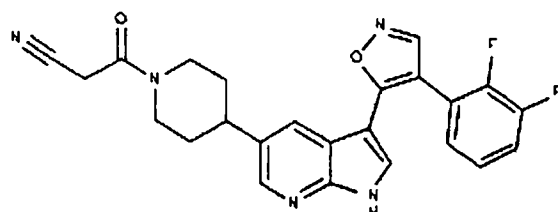
61



62



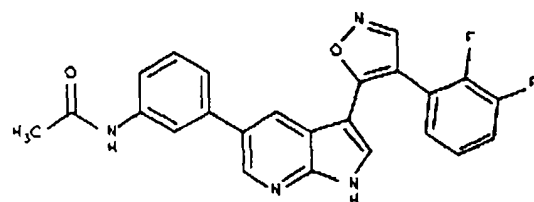
63



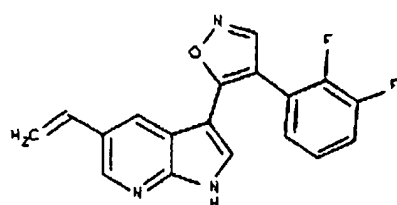
64

化合物

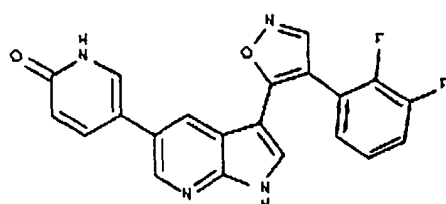
化合物 #



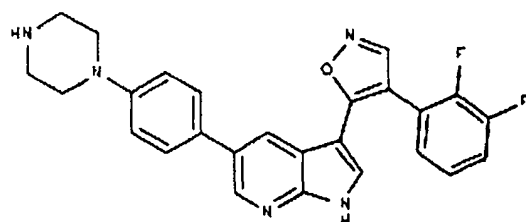
65



66



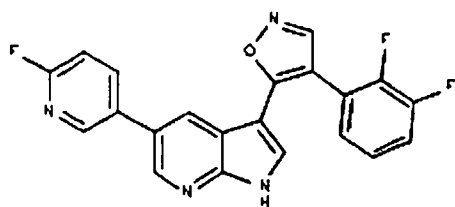
67



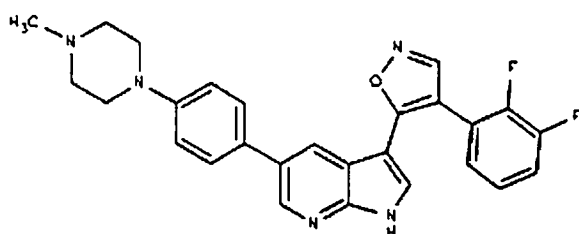
68

化合物

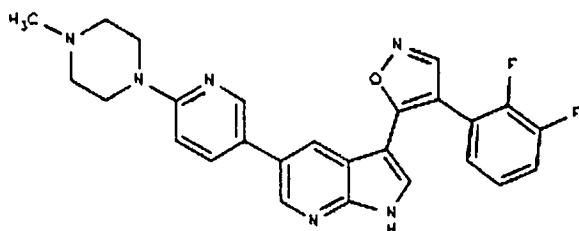
化合物 #



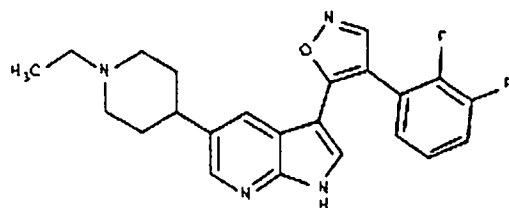
69



70



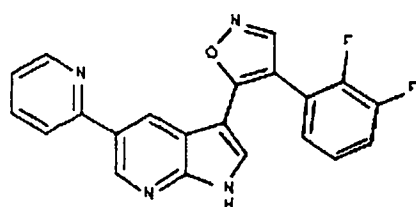
71



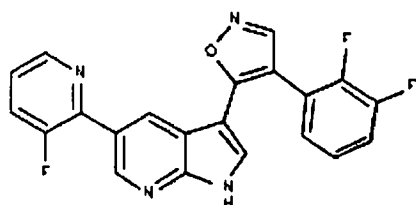
72

化合物

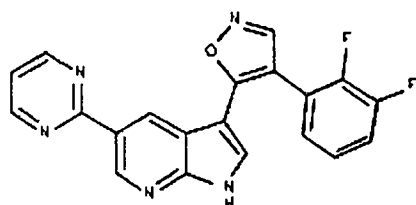
化合物 #



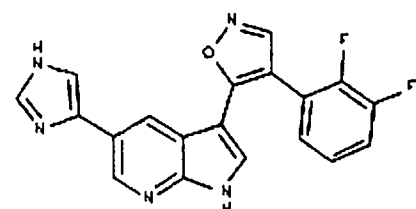
73



74



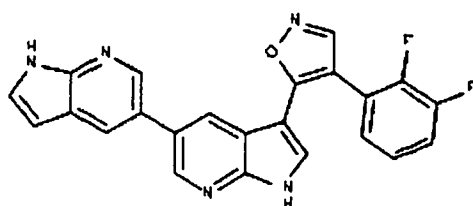
75



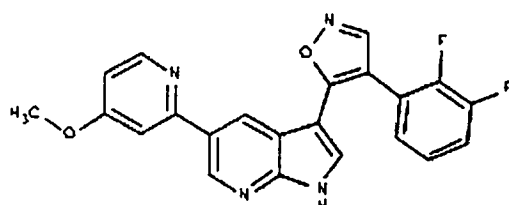
76

化合物

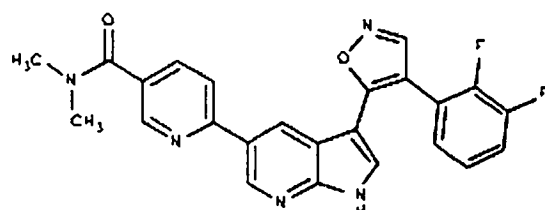
化合物 #



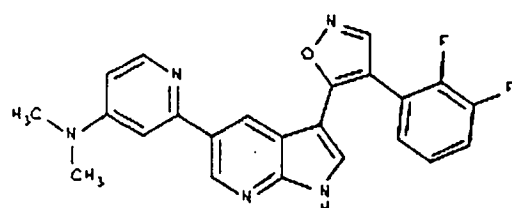
77



78



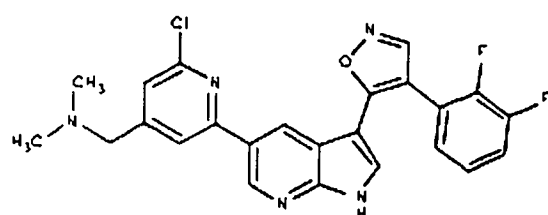
79



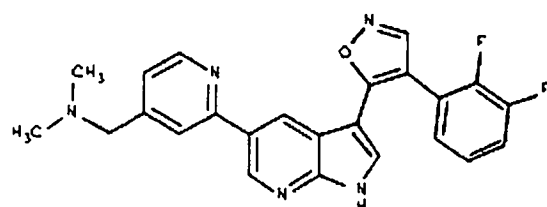
80

化合物

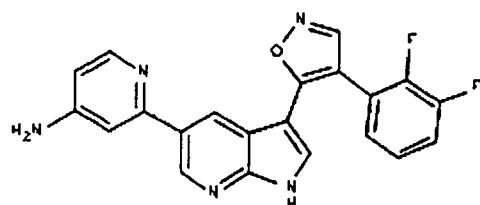
化合物 #



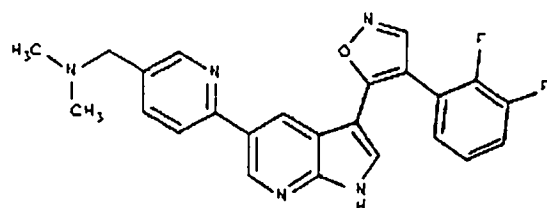
81



82



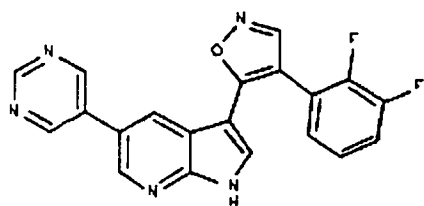
83



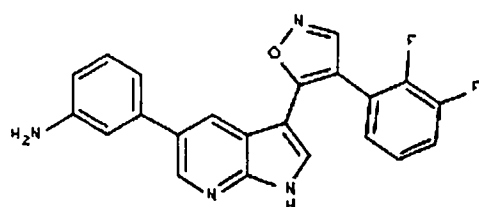
84

化合物

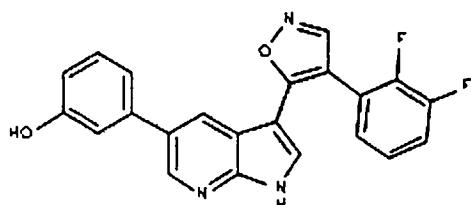
化合物 #



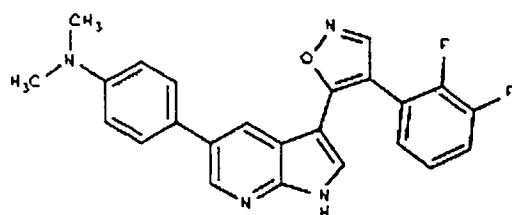
85



86



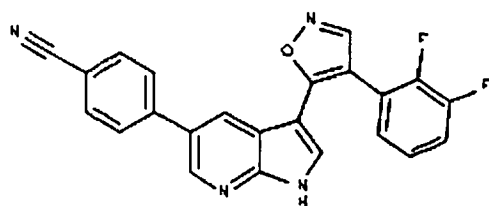
87



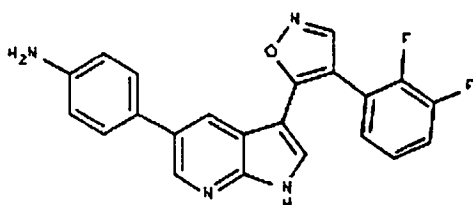
88

化合物

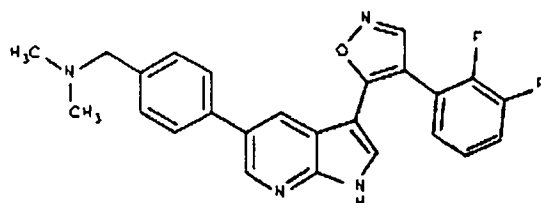
化合物 #



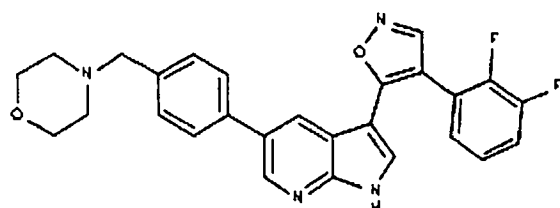
89



90



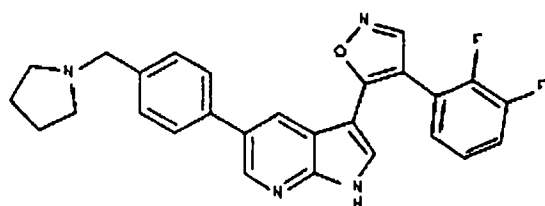
91



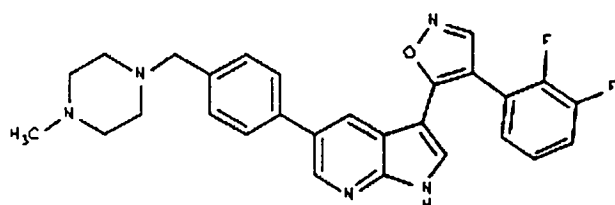
92

化合物

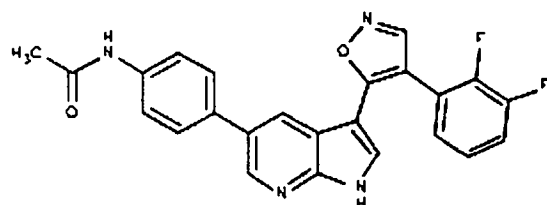
化合物 #



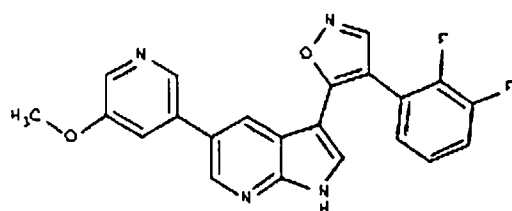
93



94



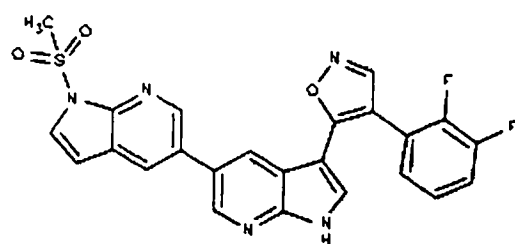
95



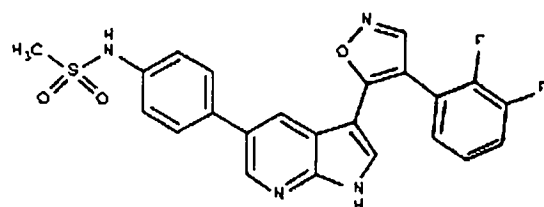
96

化合物

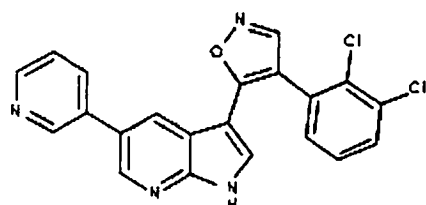
化合物 #



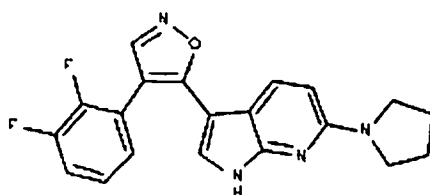
97



98



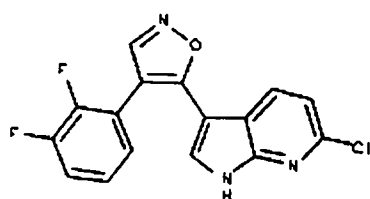
99



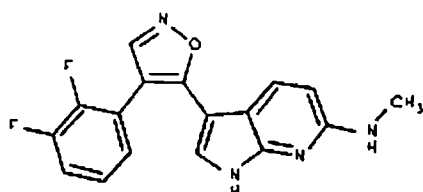
100

化合物

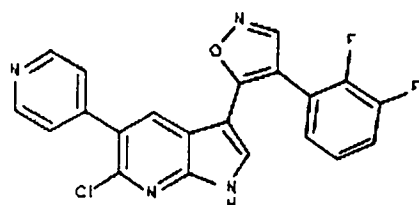
化合物 #



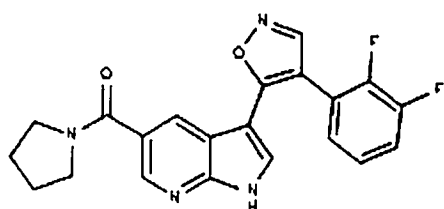
101



102



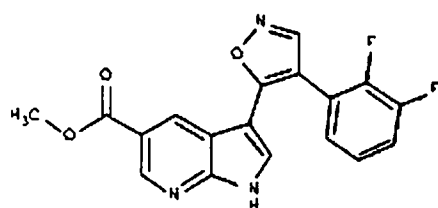
103



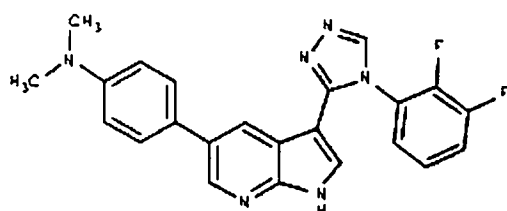
104

化合物

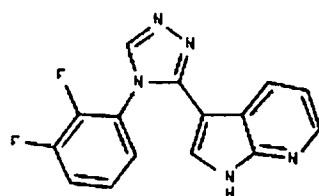
化合物 #



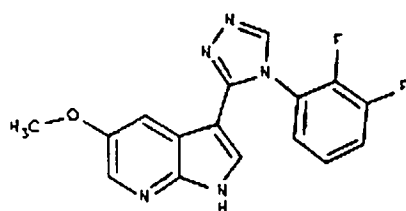
105



106



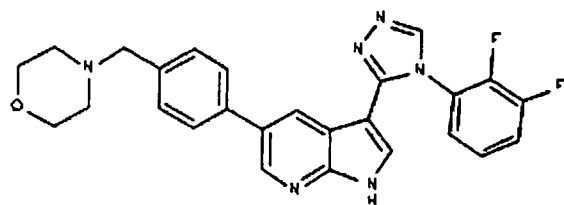
107



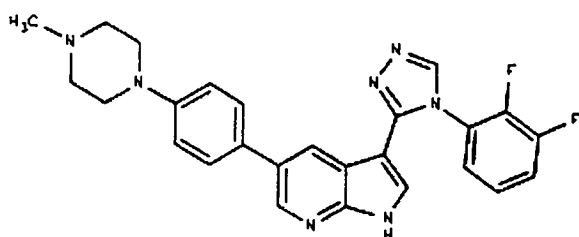
108

化合物

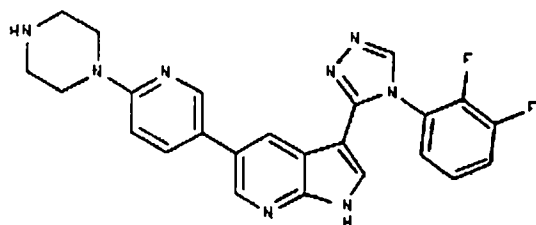
化合物 #



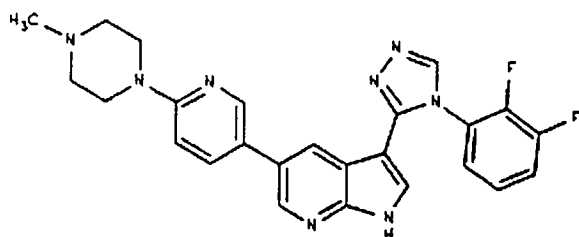
109



110



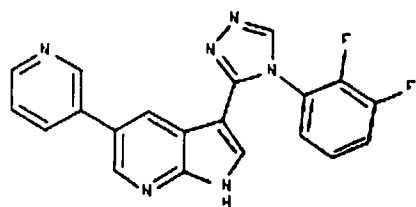
111



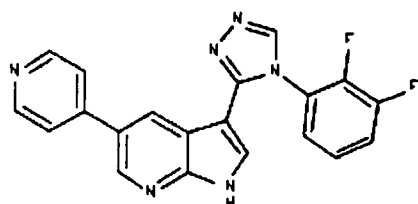
112

化合物

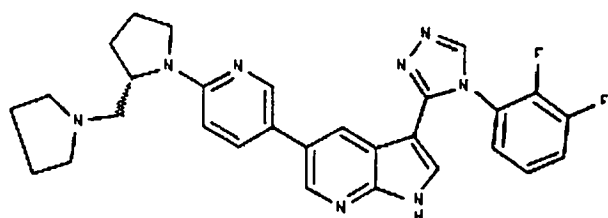
化合物 #



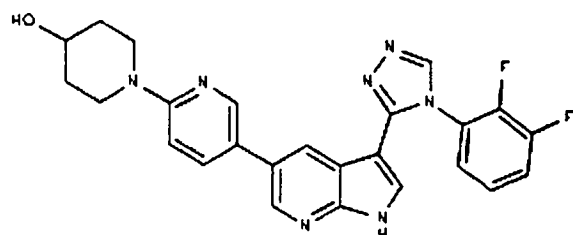
113



114



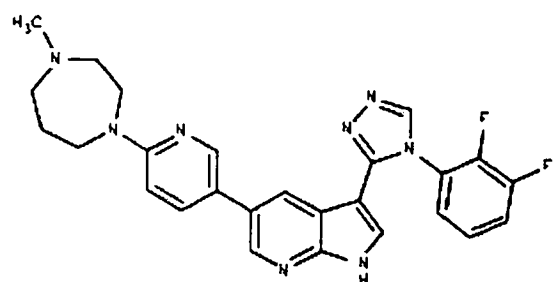
115



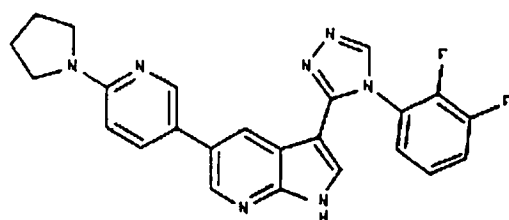
116

化合物

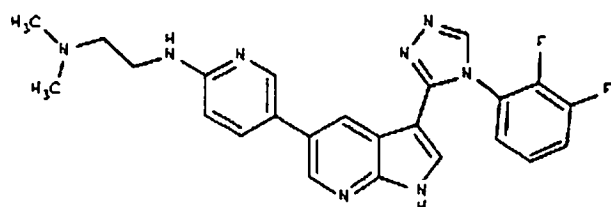
化合物 #



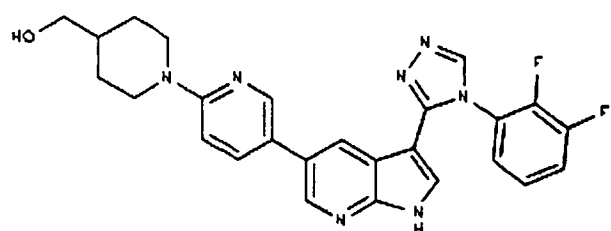
117



118



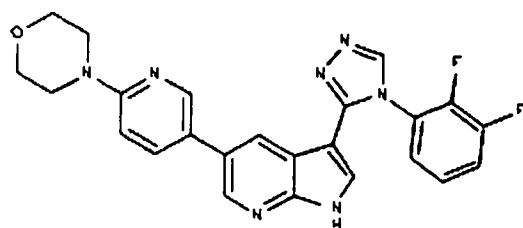
119



120

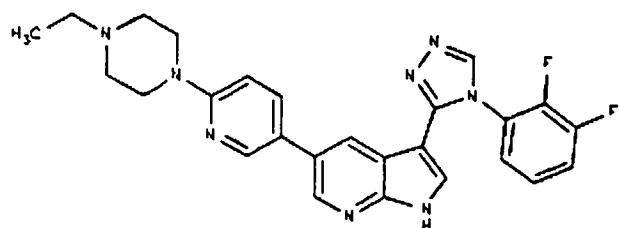
化合物

化合物 #

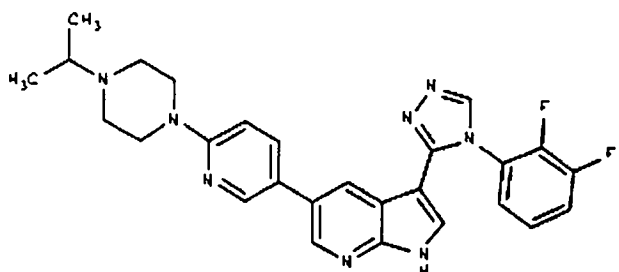


化合物

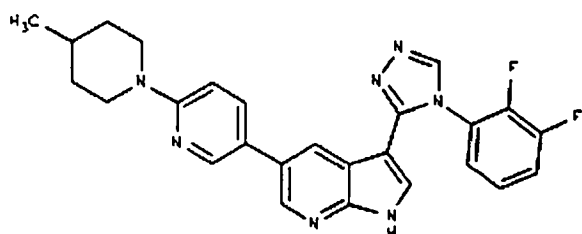
化合物 #



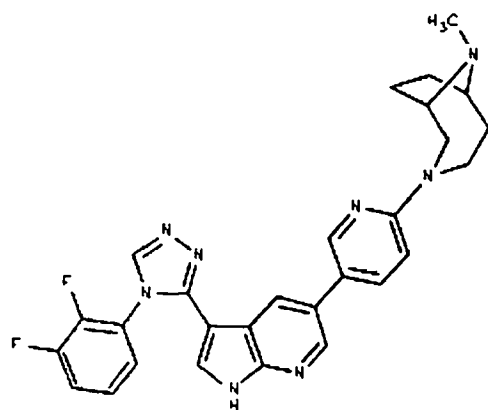
125



126



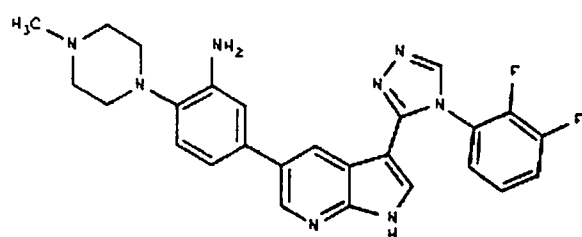
127



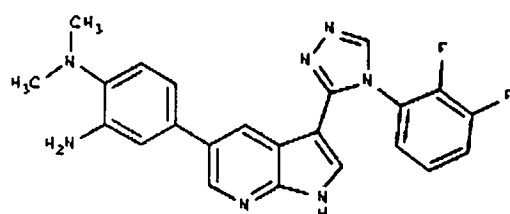
128

化合物

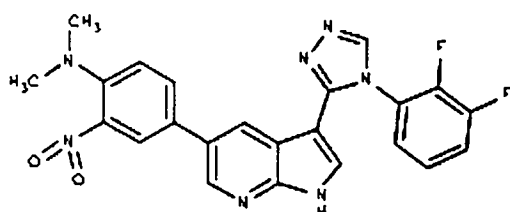
化合物 #



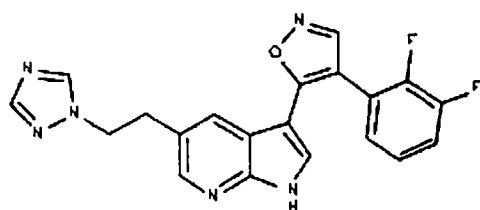
129



130



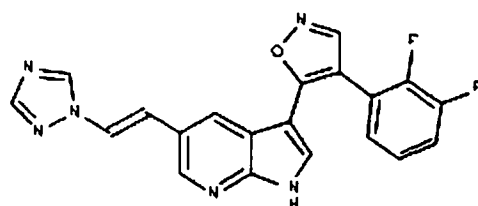
131



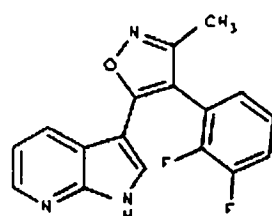
132

化合物

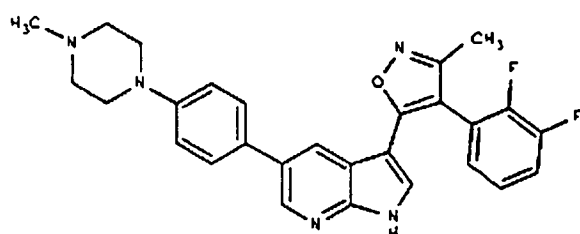
化合物 #



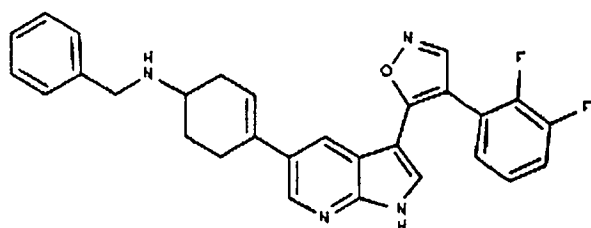
133



134



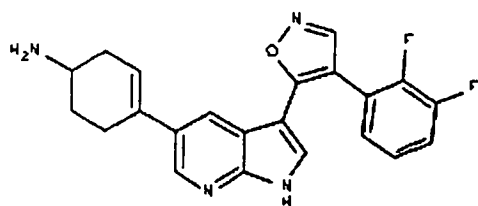
135



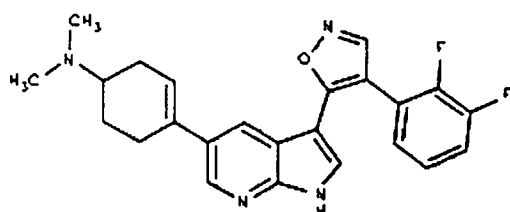
136

化合物

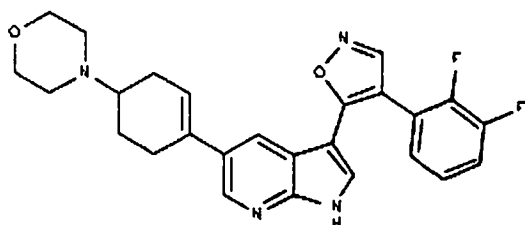
化合物 #



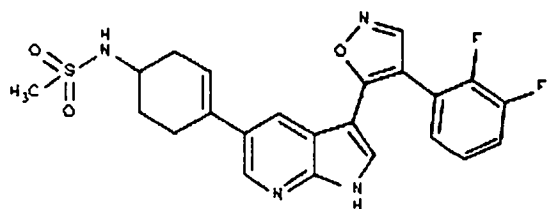
137



138



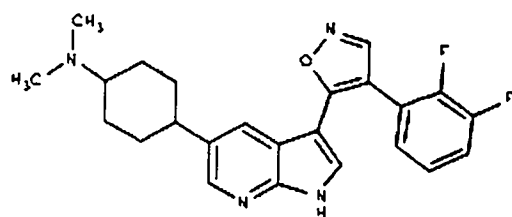
139



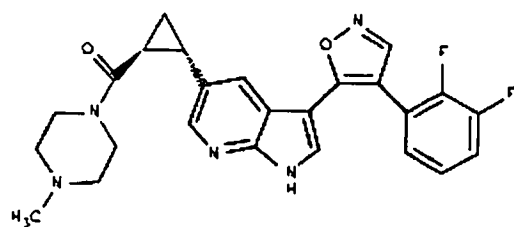
140

化合物

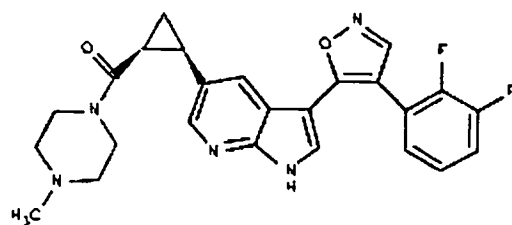
化合物 #



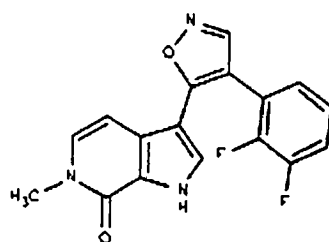
141



142



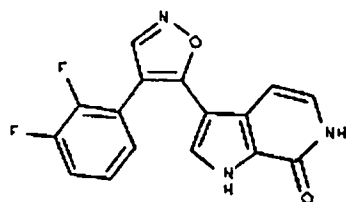
143



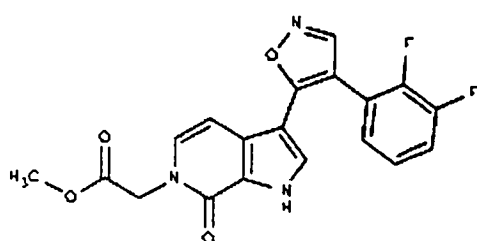
144

化合物

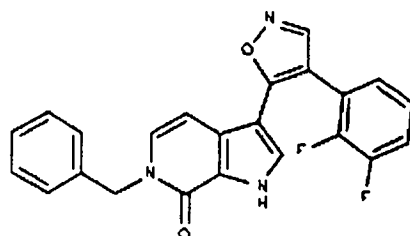
化合物 #



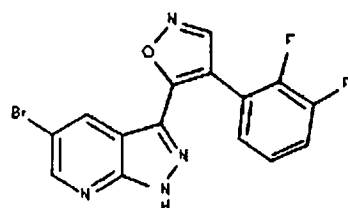
145



146



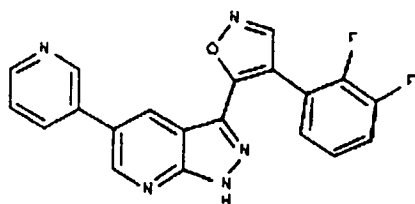
147



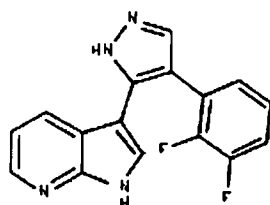
148

化合物

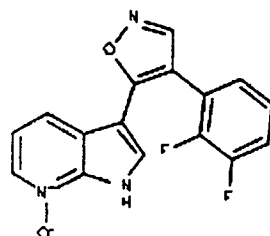
化合物 #



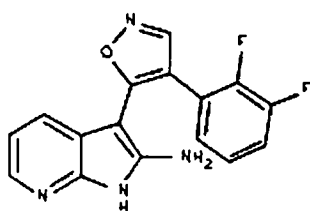
149



150



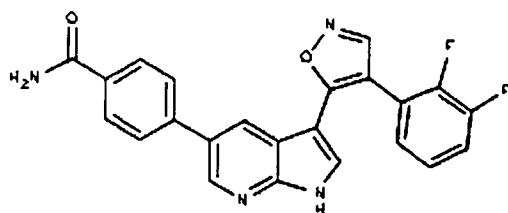
151



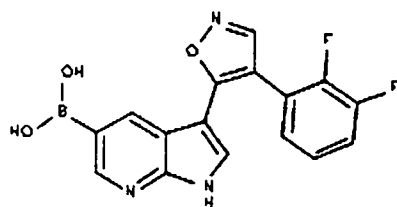
152

化合物

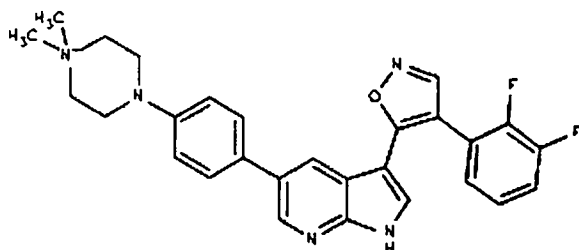
化合物 #



153



154

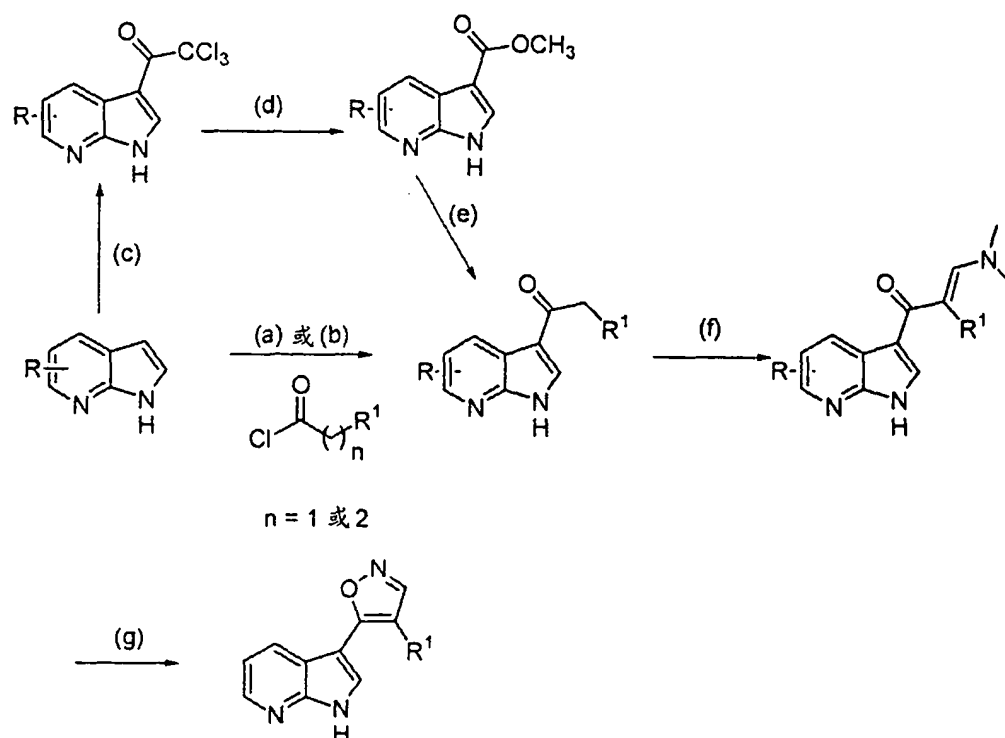


155

4. 一般合成操作法：

本發明化合物可一般性地藉由熟諳此藝者已知關於類似化合物之方法製成，如藉由下文一般圖式與隨後之製備實例所示。

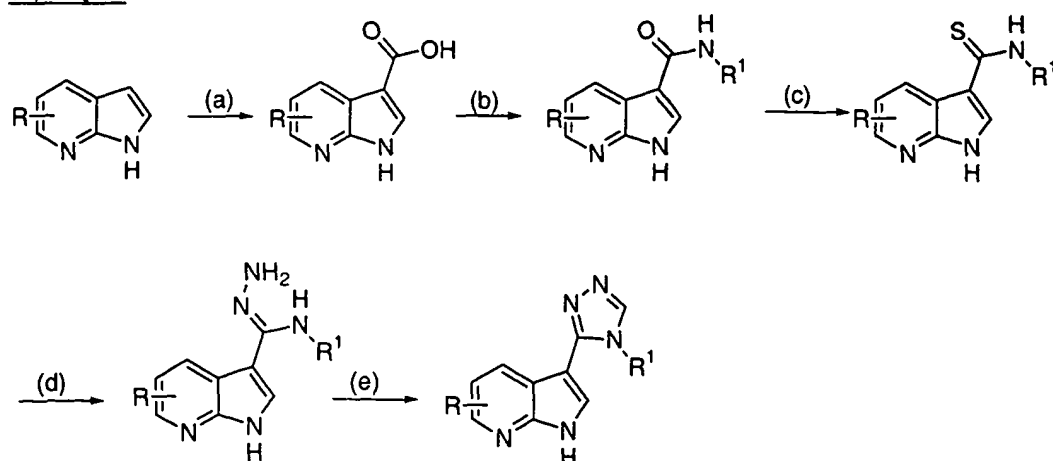
圖式 I



試劑與條件：(a) AlCl_3 , DCM；(b) AlCl_3 , CS_2 , 50°C ；(c) 氯化三氯乙醯, AlCl_3 , DCM；(d) 甲醇, Et_3N ；(e) (i) LHMDs, 芳基-醋酸, THF, -78°C , 1 小時, (ii) 回流；(f) Bredereck 氏試劑, THF；(g) *i*. 脛胺鹽酸鹽, NaHCO_3 , THF 回流, *ii*. TsOH , THF 回流。

上文圖式 I 係說明當環 A 為異呋唑基時，用於製備本發明化合物之一般合成途徑。

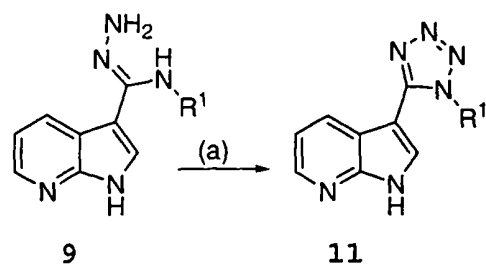
圖式 II



試劑與條件：(a) POCl_3 , DMF, Jones 氏試劑；(b) R^1NH_2 , CDI, DMA；(c) Lawesson 氏試劑；(d) 胼；(e) $\text{CH}(\text{OEt})_3$ 。

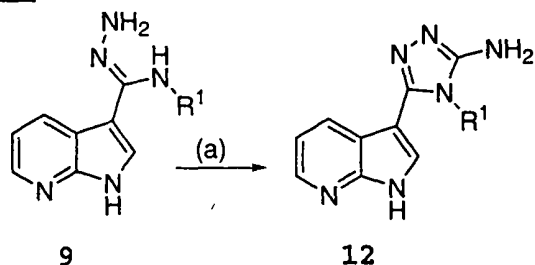
上文圖式 II 係說明當環 A 為三唑基環 (b) 時，用於製備本發明化合物之一般合成途徑。

圖式 III



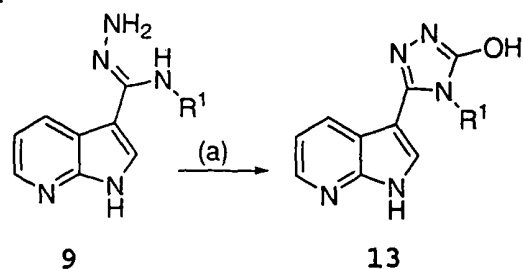
上文圖式 III 係說明當環 A 為四唑環 (d) 時，自如上文圖式 II 製成之化合物 9 與 NaNO_2 製備本發明化合物之一般合成途徑。

圖式 IV



上文圖式 IV 係說明當環 A 為被 $-\text{NH}_2$ 取代之三唑環 (b) 時，自化合物 9 與胼製備本發明化合物之一般合成途徑。

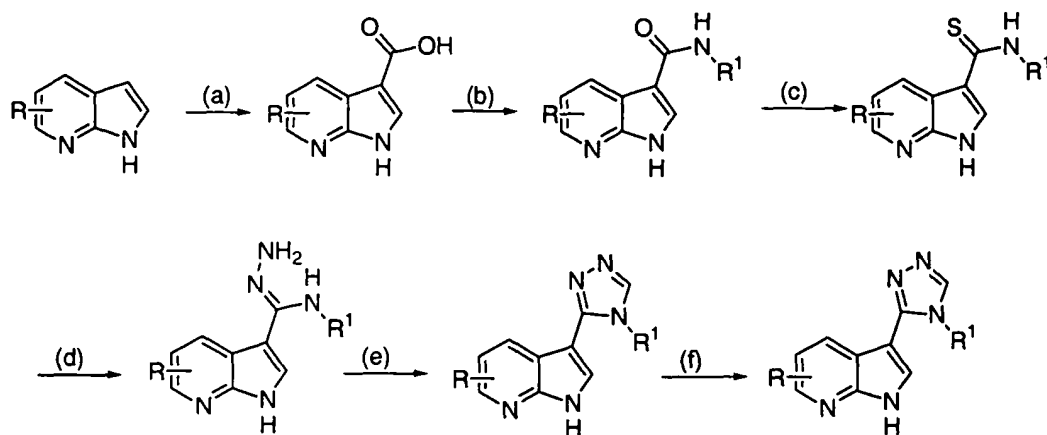
圖式 V



上文圖式 V 係說明當環 A 為被 $-\text{OH}$ 取代之三唑環 (b) 時，自

化合物 9 與 CDI 製備本發明化合物之一般合成途徑。

圖式 VI



試劑與條件：(a) (i) 氯化三氯乙醯， AlCl_3 ， CH_2Cl_2 ，(ii) Et_3N ， H_2O ，RT；(b) (i) 氯化草醯，DMF (觸媒)， CH_2Cl_2 ，(ii) Ar-NH_2 ， Et_3N ， CH_2Cl_2 ；(c) Lawesson 氏試劑，甲苯，回流；(d) 肼， EtOH & CH_2Cl_2 ；(e) 原甲酸三乙酯， HCO_2H ；(f) Suzuki 偶合。

步驟 (f) 係涉及 Suzuki 偶合。選用步驟 (f) 可用以製備具有各種 R 基團之化合物。條件可如熟練執行者所已知經修正。例如，若 R 為溴基或碘基，則可使用於偶合反應中之試劑，包括 R-B(OR)_2 、 $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 及 DMF。若 R 為 B(OH)_2 ，則試劑包括 Ar-X (其中 $\text{X} = \text{Br, I, OTf}$)、 $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 及 DMF。正如所明瞭者，若所要之最後產物為其中 R 為溴基、碘基或 B(OR)_2 者，則不使用步驟 (f)。

雖然某些舉例之具體實施例係描繪與描述於上文與此處，但應明瞭的是，本發明化合物可根據上文一般性描述之方法，使用適當起始物質，藉由一般熟諳此藝者一般可採用之方法製成。

5. 用途、配方及投藥

本文中所述之化合物與組合物係一般性地用於抑制一或多種酵素之蛋白激酶活性。關於激酶結構、功能及其在疾病或疾病徵候上之角色之進一步訊息，可在蛋白激酶資源網站上取得 (<http://kinases.sdsc.edu/html/index.shtml>)。

藉由本文中所述化合物與組合物抑制且本文中所述方法可用以抵抗之激酶，其實例包括但不限於 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 TAK-1 及此等激酶之所有亞型 (例如極光體-2)。因此，本發明之化合物與組合物亦特別適合用於治療涉及一或多種前文所提及激酶之疾病與疾病徵候。

在本發明中被利用作為 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 抑制劑之化合物，其活性可在活體外、活體內或細胞系中檢測。活體外檢測包括以下檢測，其係測定無論是經活化之 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 之磷酸化活性或 ATPase 活性之抑制。替代活體外檢測係定量抑制劑結合至 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 之能力。抑制劑結合可在結合、單離抑制劑 / c-Met、抑制劑 / GSK3、抑制劑 / JAK、抑制劑 / SYK、抑制劑 / KDR、抑制劑 / FLT-3、抑制劑 / c-Kit、抑制劑 / 極光體及 / 或抑制劑 / TAK-1 複合物之前，藉由放射性標識該抑制劑，並測定放射性標識結合之量，進行度量。或者，抑制劑結合可藉由進行競爭實驗而測定，其中係將新穎抑制劑與結合至已知放射配位體之 c-Met、GSK3、JAK、SYK、

KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 一起培養。關於檢測在本發明中被利用作為 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶之抑制劑之化合物之詳細條件，係敘述於下文實例中。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種組合物，其包含本發明化合物或其藥學上可接受之衍生物，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。化合物在本發明組合物中之量，係致使在生物試樣中或在病患中有效而可測得地抑制蛋白激酶，特別是 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶。本發明組合物較佳係經調配，以對需要此種組合物之病患投藥。本發明組合物最佳係經調配，以對病患口服投藥。

於本文中使用之"病患"一詞，係意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

"藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑"一詞，係指不會破壞用以調配之化合物之藥理學活性之無毒性載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物之藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂，血清蛋白質，譬如人類血清白蛋白，緩衝物質，譬如磷酸鹽，甘胺酸、花楸酸、花楸酸鉀、飽和植物脂肪酸類之部份甘油酯混合物、水、鹽或電解質，譬如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽，膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基四氫吡咯酮、纖維素系物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟類、聚

乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合體、聚乙二醇及羊毛脂。

於本文中使用的"可測得地抑制"一詞，係意謂在包含該組合物與 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶之試樣，與該組合物不存在而包含 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶之相當試樣之間，在 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 活性中之可度量改變。

於本文中使用的"JAK"一詞，可與"JAK 激酶"及"JAK 族群激酶"術語交換使用。於某些具體實施例中，JAK 係指 JAK3 激酶。

"藥學上可接受之衍生物"係意謂本發明化合物之任何無毒性鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，在投予接受者時，能夠無論是直接或間接提供本發明化合物或其具抑制活性之新陳代謝產物或殘留物。

於本文中使用的"其具抑制活性之新陳代謝產物或殘留物"一詞，係意謂其新陳代謝產物或殘留物亦為 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR 激酶、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 之抑制劑。

本發明化合物之藥學上可接受之鹽類，包括衍生自藥學上可接受之無機與有機酸及鹼者。適當酸鹽之實例包括醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、

乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、第三戊酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。其他酸類，譬如草酸，雖然本身並非藥學上可接受的，但可被採用於製備可作為中間物之鹽，用於獲得本發明化合物及其藥學上可接受之酸加成鹽類。

衍生自適當鹼之鹽，包括鹼金屬(例如鈉與鉀)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦設想到於本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級化作用。水或油可溶性或可分散性產物，可藉由此種四級化作用獲得。

本發明之組合物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰部、陰道或經由植入儲器投藥。於本文中使用之"非經腸"一詞，包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或灌注技術。此等組合物較佳係以口服、腹膜腔內或靜脈內方式投藥。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技藝中已知之技術，使用適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接

受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。

對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二-甘油酯。脂肪酸類，譬如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備可注射劑，其係為天然藥學上可接受之油類，譬如橄欖油或蓖麻油，尤其是呈其聚氧乙基化變型。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，譬如羧甲基纖維素，或常用於調配藥學上可接受之劑量形式包括乳化液與懸浮液之類似分散劑。常用於製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑量形式之其他常用界面活性劑，譬如 Tween、Span，及其他乳化劑或生物利用率增強劑，亦可用於調配目的。

本發明之藥學上可接受之組合物，可以任何口服上可接受之劑量形式經口投予，包括但不限於膠囊、片劑、含水懸浮液或溶液。在供口服使用之片劑情況中，常用載劑包括乳糖與玉米澱粉。典型上亦添加潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式供口服投藥，可使用之稀釋劑包括乳糖與乾燥之玉米澱粉。當需要含水懸浮液以供口服使用時，係將活性成份與乳化及懸浮劑合併。若需要，亦可添加某些增甜、矯味或著色劑。

或者，本發明之藥學上可接受組合物，可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。其可經由將藥劑與適當無刺激性賦形劑

混合而製成，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將熔解於直腸中，以釋出藥物。此種物質包括可可豆脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之藥學上可接受組合物，亦可以局部方式投藥，尤其是當治療標的包括可容易地藉由局部塗敷接近之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下方腸道之疾病。適當局部配方係容易地針對各此等區域或器官製成。

供下方腸道用之局部塗敷，可以直腸栓劑配方(參閱上文)或以適當灌腸劑配方達成。亦可使用局部經皮貼藥。

對局部應用而言，藥學上可接受之組合物可被調配在適當軟膏中，其含有被懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性成份。供本發明化合物局部投藥用之載劑，包括但不限於礦油、液體石蠟油、白色石蠟油、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化用蠟及水。或者，可將藥學上可接受之組合物調配在適當洗劑或乳膏中，其含有被懸浮或溶於一或多種藥學上可接受載劑中之活性成份。適當載劑包括但不限於礦油、單硬脂酸花楸聚糖酯、聚花楸酸酯 60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二醇、苜醇及水。

對眼科用途而言，藥學上可接受之組合物可被調配成在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳為在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之溶液，無論是使用或未使用防腐劑，譬如氯化苜烷氧銨。或者，對眼科用途而言，藥學上可接受之組合物可被調配在軟膏中，譬如石蠟油。

本發明之藥學上可接受組合物，亦可藉由鼻氣溶膠或吸

入投藥。此種組合物係根據醫藥調配技藝中所習知之技術製成，且可被製成在鹽水中之溶液，採用苧醇或其他適當防腐劑、為加強生物利用率之吸收促進劑、氟碳類及 / 或其他習用促溶或分散劑。

最佳係將本發明之藥學上可接受組合物調配，以供口服投藥。

可與載劑物質合併以產生呈單一劑量形式組合物之本發明化合物之量，係依待治療之宿主、特定投藥模式而改變。較佳應將組合物調配，以致使在 0.01-100 毫克 / 公斤體重 / 天間之抑制劑劑量，可被投予接受此等組合物之病患。

亦應明瞭的是，供任何特定病患用之特定劑量與治療服用法，係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷，以及被治療特定疾病之嚴重性。本發明化合物在組合物中之量，亦將依組合物中之特定化合物而定。

根據一項具體實施例，本發明係關於在生物試樣中抑制蛋白激酶活性之方法，其包括使該生物試樣與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

根據另一項具體實施例，本發明係關於在生物試樣中抑制 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶活性之方法，其包括使該生物試樣與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

於本文中使用的 "生物試樣" 一詞，係包括但不限於細胞

培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

抑制蛋白激酶，或在生物試樣中之蛋白激酶，選自 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶之活性，可用於熟諳此藝者已知之多種目的。此種目的之實例，包括但不限於輸血、器官移植、生物試樣儲存及生物學檢測。

本發明之另一項具體實施例，係關於一種在病患中抑制蛋白激酶活性之方法，其包括對該病患投予本發明化合物或包含該化合物之組合物之步驟。

根據另一項具體實施例，本發明係關於一種在病患中抑制 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體及 / 或 TAK-1 激酶活性之方法，其包括對該病患投予本發明化合物或包含該化合物之組合物之步驟。

於本文中使用的 "cMET 所媒介之疾病" 或 "cMET 所媒介之症狀" 術語，係意謂其中 cMET 已知扮演一項角色之任何疾病狀態或其他有害症狀。"cMET 所媒介之疾病" 或 "cMET 所媒介之症狀" 術語，亦意謂係藉由以 cMET 抑制劑治療而緩和之疾病或症狀。此種症狀係包括但不限於動脈粥瘤硬化、肺纖維變性、神經膠質母細胞瘤、胃瘤，或癌症，選自腎、結腸、乳房、前列腺、肝臟、胰或肺癌。

根據一項具體實施例，本發明係關於一種在有需要之病患中治療或減輕腎、結腸、乳房、前列腺或肺癌、動脈粥

瘤硬化或肺纖維變性之嚴重性之方法，其包括對該病患投予本發明之化合物或其組合物。

根據另一項具體實施例，本發明係關於一種在有需要之病患中治療或減輕腎癌之嚴重性之方法，其包括對該病患投予本發明之化合物或其組合物。

本發明之另一方面係關於一種在有需要之病患中抑制腫瘤轉移之方法，其包括對該病患投予本發明之化合物或其組合物。

於本文中使用的"GSK3-所媒介疾病"或"症狀"一詞，係意謂其中已知 GSK3 扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。因此，本發明之另一項具體實施例係關於治療或減輕一或多種其中已知 GSK3 扮演一項角色之疾病之嚴重性。明確言之，本發明係關於一種治療或減輕疾病或症狀嚴重性之方法，該疾病或症狀係選自自身免疫性疾病、炎症性疾病、新陳代謝病症、精神病學病症、糖尿病、血管原病症、牛膽酸病、神經病或神經變性病症、脊髓損傷、青光眼、禿髮或心與血管疾病，其中該方法包括對有需要之病患投予根據本發明之組合物。

根據另一項具體實施例，本發明係關於一種治療或減輕疾病或症狀嚴重性之方法，該疾病或症狀係選自過敏反應、氣喘、糖尿病、阿耳滋海默氏疾病、亨丁頓氏疾病、巴金森氏病、與 AIDS 有關聯之癡呆症、肌萎縮性側索硬化 (ALS, Lou Gehrig 氏疾病)、多發性硬化 (MS)、由於頭部外傷所致之損傷、精神分裂症、焦慮、兩極病症、牛膽酸病、脊

髓或末梢神經損傷、心肌梗塞、心肌細胞肥大、青光眼、注意力不足病症(ADD)、抑鬱、睡眠病症、再灌注 / 絕血、中風、血管原病症或禿髮，其中該方法包括對有需要之病患投予本發明化合物或其組合物。

根據較佳具體實施例，本發明之方法係關於治療或減輕中風之嚴重性。

根據另一項較佳具體實施例，本發明之方法係關於治療或減輕神經變性或神經病症之嚴重性。

本發明之另一方面係關於一種在男性病患中降低精蟲能動性之方法，其包括對該病患投予本發明化合物或其組合物。

於其他具體實施例中，本發明係關於一種在有需要之病患中提高糖原合成及 / 或降低血液葡萄糖含量之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之包含式I化合物之組合物。此方法特別可用於糖尿病患者。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕JAK所媒介疾病或症狀嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的"JAK所媒介疾病"一詞，係意謂其中已知JAK族群激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。因此，本發明之另一項具體實施例係關於治療或減輕其中已知LCK扮演一項角色之一或多種疾病之嚴重性。明確言之，本發明係關於一種治療或減輕疾病或症狀嚴重性之方法，該疾病或症狀係選自免疫回應，譬如過敏性或類型I

過敏性反應，氣喘，自身免疫疾病，譬如移植排斥、移植物對宿主疾病、風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化及多發性硬化，神經變性病，譬如家族性肌萎縮性側索硬化 (FALS)，以及在固體與血液學惡性病上，譬如白血病與淋巴瘤，其中該方法包括對有需要之病患投予根據本發明之組合物。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕 SYK 所媒介疾病或症狀之嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的 "SYK 所媒介疾病" 一詞，係意謂其中 SYK 族群激酶已知扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。因此，本發明之另一項具體實施例係關於治療或減輕其中 SYK 已知扮演一項角色之一或多種疾病之嚴重性。明確言之，本發明係關於一種治療或減輕疾病或症狀嚴重性之方法，該病症係選自過敏性病，尤其是氣喘。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕 KDR 所媒介疾病或症狀之嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的 "KDR 所媒介疾病" 一詞，係意謂其中已知 KDR 族群激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。因此，本發明之另一項具體實施例係關於治療或減輕其中已知 KDR 扮演一項角色之一或多種疾病之嚴重性。明確言之，本發明係關於一種治療或減輕疾病或症狀嚴重性之方法，該疾病或症狀係選自癌症，譬如腦癌、尿生殖道

癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌、肺癌、胰癌、乳癌、卡波西氏肉瘤及白血病；子宮內膜組織異位形成、良性前列腺增生；血管疾病，譬如再狹窄與動脈粥瘤硬化；自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎與牛皮癬；眼睛症狀，譬如增生或血管生成視網膜病與斑點變性；及炎症性疾病，譬如接觸性皮炎、氣喘及遲發過敏性反應。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕FLT-3所媒介疾病或症狀之嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用了之"FLT-3所媒介疾病"一詞，係意謂其中已知FLT-3族群激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括但不限於造血病症，特別是急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病(APL)及急性淋巴球白血病(ALL)。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕FMS所媒介疾病或症狀之嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用了之"FMS所媒介疾病"一詞，係意謂其中已知FMS族群激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括但不限於癌症(包括但不限於卵巢、子宮內膜及乳癌)、炎症病症及高血壓。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕c-KIT所媒介疾病或症狀嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的 "c-KIT 所媒介疾病" 一詞，係意謂其中已知 c-KIT 族群激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括但不限於 AML、慢性骨髓性白血病 (CML)、著色性蕁麻疹、造形大細胞淋巴瘤、ALL、胃腸基質腫瘤 (GIST)、T-細胞淋巴瘤、腺樣膽囊癌、血管肉瘤、子宮內膜癌、小細胞肺癌、前列腺癌、卵巢癌、乳房癌、甲狀腺癌、惡性黑色素瘤及結腸癌。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕 AUR 所媒介疾病或症狀嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的 "AUR 所媒介疾病" 或 "AUR 所媒介症狀" 術語，係意謂其中已知 AUR 蛋白激酶扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。此種症狀係包括但不限於過敏性病，尤其是氣喘。

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種在病患中治療或減輕 TAK-1 所媒介疾病或症狀嚴重性之方法，其包括對該病患投予根據本發明組合物之步驟。

於本文中使用的 "TAK-1 所媒介症狀" 一詞，係意謂其中已知 TAK-1 扮演一項角色之任何疾病或其他有害症狀。"TAK-1 所媒介疾病" 或 "TAK-1 所媒介症狀" 術語，亦意謂經由以 TAK 抑制劑治療而緩和之疾病或症狀。此種症狀係包括但不限於自身免疫、炎性、增生與過高增生疾病，風濕性關節炎、心臟衰竭、骨質疏鬆症、肝癌、神經突向外生長、脂肪生成及心肌細胞分化。

依待治療之特定症狀或疾病而定，通常被投予以治療該症狀之其他治療劑，亦可存在於本發明之組合物中。於本文中使用的通常被投予以治療特定疾病或症狀之其他治療劑，係被稱為"適用於被治療之疾病或症狀"。

例如，化學治療劑或其他抗增生劑可與本發明化合物合併，以治療增生性疾病與癌症。已知化學治療劑之實例，包括但不限於GleevecTM、亞德里亞霉素、地塞米松、長春新鹼、環磷醯胺、氟脲嘧啶、拓波提肯(topotecan)、紅豆杉醇、干擾素及鉑衍生物。

亦可與本發明抑制劑合併之其他藥劑實例，包括但不限於：阿耳滋海默氏疾病用之治療藥品，譬如Aricept[®]與Exelon[®]；巴金森氏病用之治療藥品，譬如L-多巴/卡比多巴、恩塔卡朋(entacapone)、洛賓若(ropinrole)、普拉米佩索(pramipexole)、溴麥角環肽、伯郭內酯(pergolide)、三己吩弟(trihexephendyl)及金剛胺；治療多發性硬化(MS)之藥劑，譬如 β 干擾素(例如Avonex[®]與Rebif[®])、Copaxone[®]及絲裂黃酮(mitoxantrone)；氣喘用之治療藥品，譬如舒喘寧(albuterol)與Singulair[®]；治療精神分裂症之藥劑，譬如吉普瑞克沙(zyprexa)、利司伯達(risperdal)、色奎爾(seroquel)及鹵哌啶酮；消炎劑，譬如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硝基咪唑硫嘌呤、環磷醯胺及硫酸沙吡(sulfasalazine)；免疫調節與免疫抑制劑，譬如環孢素、塔可利馬斯(tacrolimus)、雷帕霉素、分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硝基咪唑硫嘌呤及硫酸沙

吡(sulfasalazine); 神經營養因子, 譬如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗抽搐劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole), 及抗巴金森氏病劑; 治療心與血管疾病之藥劑, 譬如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及制菌素; 治療肝病之藥劑, 譬如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑; 治療血液病症之藥劑, 譬如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子; 及治療免疫不全病症之藥劑, 譬如 γ 球蛋白。

此等其他藥劑可與含該化合物之組合物個別投藥, 作為多重劑量服法之一部份。或者, 此等藥劑可為單一劑量形式之一部份, 與本發明化合物一起混合在單一組合物中。若以多重劑量服用法之一部份投藥, 則兩種活性劑可同時、相繼或在一段時間內(彼此通常在五小時內)提供。

可與載劑物質合併以產生單一劑量形式之此化合物與其他治療劑兩者(在包含如上述之其他治療劑之組合物中)之量, 係依待治療之宿主及特定投藥模式而改變。本發明之組合物較佳應經調配, 以致可投予劑量在0.01-100毫克/公斤體重/天之間之式I化合物。

在包含其他治療劑之組合物中, 該其他治療劑與本發明化合物可增效地發生作用。因此, 其他治療劑在此種組合物中之量, 將低於僅利用該治療劑之單一療法中所需要之量。在此種組合物中, 可投予劑量在0.01-100微克/公斤體重/天之間之其他治療劑。

存在於本發明組合物中之其他治療劑之量, 係不超過正

常情況下在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中所投予之量。其他治療劑在目前所揭示組合物中之量，較佳將涵蓋通常存在於包含該藥劑作為唯一具治療活性劑之組合物中之量之約50%至100%。

亦可將本發明化合物或其醫藥組合物摻入組合物中，用於塗覆可植入之醫療裝置，譬如假器、人造瓣膜、血管移植植物、支架及導管。例如，血管支架已被用以克服再狹窄(血管壁於傷害後之再變窄)。但是，使用支架或其他可植入裝置之病患，係冒著血塊形成或血小板活化之危險。此等不想要之作用可經由以包含激酶抑制劑之藥學上可接受之組合物預塗覆該裝置，而被預防或減輕。適當塗層與經塗覆可植入裝置之一般製備法，係描述於美國專利6,099,562；5,886,026；及5,304,121中。塗層典型上為生物可相容聚合材料，譬如水凝膠聚合體、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯酯及其混合物。此塗層可視情況進一步被氟矽酮、多醣、聚乙二醇、磷脂或其組合之適當頂塗層覆蓋，以在組合物中賦予受控釋出特性。以本發明化合物塗覆之可植入裝置，係為本發明之另一項具體實施例。

為使本文中所述之本發明可更充分被瞭解，故提出下述實例。應明瞭的是，此等實例僅供說明目的用而非欲被解釋為以任何方式限制本發明。

【實施方式】

合成實例

於本文中使用的" R_t (分鐘)"一詞，係指與化合物有關聯之 HPLC 滯留時間，以分鐘表示。除非另有指出，否則用以獲得所報告滯留時間之 HPLC 方法，係如下述：

管柱：YMC Pro C18 S-5 120A 管柱，2.0 x 50 毫米

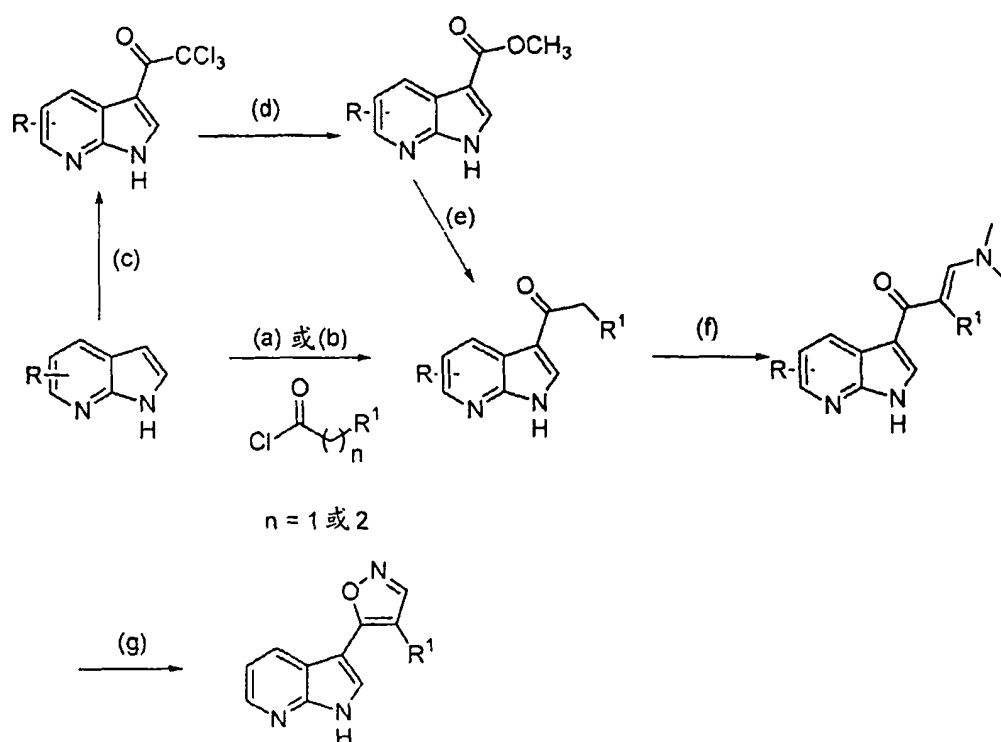
梯度液：10-90% 乙腈+水(0.1% 甲酸)

流率：1.0 毫升 / 分鐘

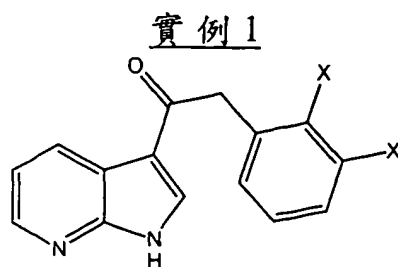
偵測：225 毫微米

氮吲哚之製備

一般方法 A：



試劑與條件：(a) AlCl_3 , DCM；(b) AlCl_3 , CS_2 , 50°C ；(c) 氯化三氯乙醯, AlCl_3 , DCM；(d) 甲醇, Et_3N ；(e) (i) LHMDS, 芳基-醋酸, THF, -78°C , 1 小時 (ii) 回流；(f) Bredereck 氏試劑, THF；(g) *i.* 脛胺鹽酸鹽, NaHCO_3 , THF, 回流, *ii.* TsOH , THF, 回流。



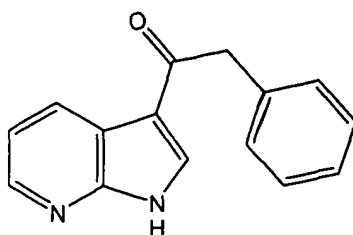
2-(2,3-二氯-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮：

方法 A：(X=F)

於二氯甲烷中之 7-氮吲哚 (1 克，8.5 毫莫耳) 與 AlCl_3 (1.2 克，9.0 毫莫耳) 內，在 0°C 下，添加氯化二氯甲烷中之 (2,3-二氯-苯基)-乙醯 [藉由以氯化草醯 (0.90 毫升) 處理 (2,3-二氯-苯基)-醋酸 (1.5 毫克，8.72 毫莫耳) 而製成]。於室溫下攪拌 2 小時後，將溶液倒入冰水中，並以二氯甲烷萃取，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得 300 毫克 (13% 產率) 標題化合物，使用之而無需純化。LCMS $R_t = 3.00$ 分鐘， MH^+ 273.1, M^- 271.1.

方法 B：(X=Cl)

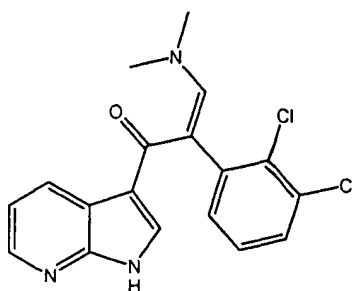
於二硫化碳中之 7-氮吲哚 (173 毫克，1.46 毫莫耳)、 AlCl_3 (1.34 克，11 毫莫耳) 內，在 50°C 下，逐滴添加 CS_2 中之氯化 (2,3-二氯-苯基)-乙醯 [藉由以氯化草醯 (0.14 毫升) 處理 (2,3-二氯-苯基)-醋酸 (300 毫克，1.46 毫莫耳) 而製成]。於加熱 3 小時後，將溶液倒入水中，並以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，獲得 303 毫克 (68% 產率) 標題化合物，使用之而無需純化。LCMS： $R_t = 3.88$ 分鐘； m/e 305.1 ($\text{M}+\text{H}$), 303.1 ($\text{M}-\text{H}$).



2-苯基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮

方法 A 之修正：於 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.0 克，8.46 毫莫耳) 與 AlCl_3 (3.4 克，25.50 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (20 毫升) 中之混合物內，在室溫下，添加氯化苄乙醯 (3.27 克，21.15 毫莫耳)。然後，將溶液於室溫 (RT) 下攪拌 4 小時。將混合物倒入冰水中，並以二氯甲烷 (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。接著，使殘留物溶於 MeOH (20 毫升) 中，並在室溫下，以 6N NaOH (5 毫升) 處理 2 小時。蒸發大部份溶劑，以 6N HCl 使殘留物酸化，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉急驟式管柱純化，而得所要之產物 (1.3 克，65%)。MS (ES-)：m/e = 235.2 (M-H)；LC / 方法 A / 2.86 分鐘。

實例 2

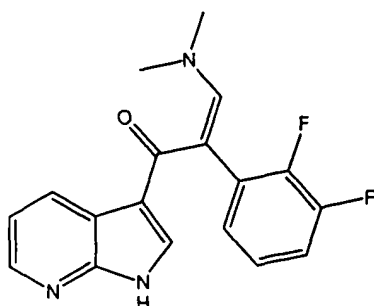


2-(2,3-二氯-苯基)-3-二甲胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮

於 THF 50 毫升中之 2-(2,3-二氯-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (303 毫克，0.991 毫莫耳) 內，添加 Brederick 氏試

劑 (952 毫克, 2.99 毫莫耳), 並將溶液加熱至回流過夜。濃縮獲得標題化合物, 使用之而無需純化。LCMS: $R_t=2.64$ 分鐘.; m/e 360.1 (M+H).

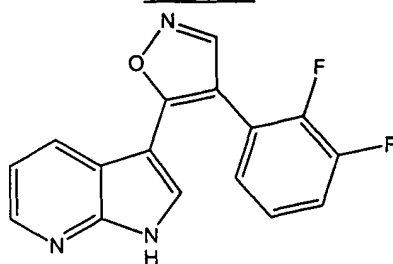
實例 3



2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮

於 THF 40 毫升中之 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (125 毫克, 0.726 毫莫耳) 內, 添加 Brederick 氏試劑 (379 毫克, 2.18 毫莫耳), 並將溶液於回流下加熱過夜。濃縮獲得標題化合物, 使用之而無需純化。LCMS: $R_t=2.30$ 分鐘.; m/e 328.2 (M+H), 326.2 (M-H).

實例 4

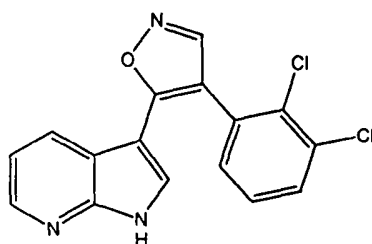


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1)

於 THF 100 毫升中之 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮 (358 毫克, 0.997 毫莫耳) 內, 添加羥胺鹽酸鹽 (76 毫克, 1.0 毫莫耳) 與 NaHCO_3 (84 毫克, 1.0 毫

莫耳)，並使反應混合物回流4小時。於紅色溶液中，添加對-甲苯磺酸(189毫克，0.99毫莫耳)，並將溶液再加熱2小時。將反應物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉急驟式層析純化(二氯甲烷中之0至6%甲醇)，而得標題化合物(157毫克，48%產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (1H, bs), 8.85 (1H, s), 8.34-8.32 (1H, d), 7.89-7.87 (1H, d), 7.76-7.75 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, dd), 7.36-7.33 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m) 7.18-7.15 (1H, m). LC/MS: R_t = 3.64 分鐘.; m/e 298.1 (M+H), 296.1 (M-H).

實例 5



3-[4-(2,3-二氯-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2)

於 THF 75 毫升中之 2-(2,3-二氯-苯基)-3-二甲胺基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酸酯(238 毫克，0.727 毫莫耳)內，添加羥胺鹽酸鹽(56 毫克，0.80 毫莫耳)與 NaHCO_3 (67 毫克，0.80 毫莫耳)，並使反應混合物回流4小時。於紅色溶液中，添加對-甲苯磺酸(152 毫克，0.80 毫莫耳)，並將溶液再加熱2小時。將反應物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。藉急驟式層析純化(二氯甲烷中之0至6%甲醇)，而得標題化合物(77 毫克，36%產率)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (1H, bs), 8.80 (1H, s), 8.33-8.32

(1H, dd), 7.94-7.93 (1H, dd), 7.77-7.75 (1H, dd), 7.52-7.50 (1H, dd), 7.49-7.48 (1H, d), 7.47-7.44 (1H, m) 7.19-7.16 (1H, dd).

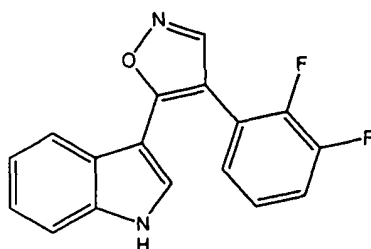
LC/MS: $R_t = 2.36$ 分鐘; m/e 330.09 (M+H), 328.05 (M-H).

關於異呋唑環形成之各種方法係加以應用:

1. 羥胺鹽酸鹽 (5 當量), 醋酸鈉 (6 當量), 乙醇, 回流。
2. (a) 羥胺鹽酸鹽, NaHCO_3 , THF, 回流; (b) 對-甲苯磺酸, THF, 回流。
3. 羥胺鹽酸鹽, K_2CO_3 , 乙醇, 回流。

下述實例 6-21 係藉由上述方法製成 (實例 1-5)。許多起始之 5-取代 7-氮吡啶衍生物係藉由類似如文獻中所述之方法 (Heterocycles 1999, 50 (2), 1065; Tetrahedron Letters 1998, 39, 5355) 製成。

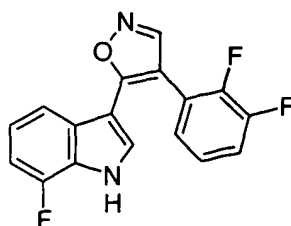
實例 6



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-1H-吡啶 (29)

$M^+ 297.1$; $M^- 295.2$; $R_t = 4.06$ 分鐘; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.10 (t, 1H). LC/MS: R_t 4.06 分鐘; m/e 297.1 (M+H), 295.2 (M-H).

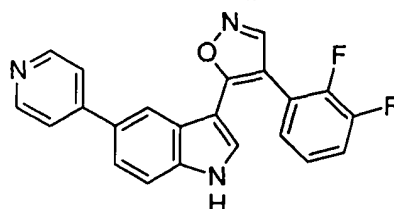
實例 7



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-7-氟基-1H-吲哚 (33)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.37 (1H, bs), 8.85 (1H, s), 7.655-7.650 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, q), 7.39-7.37 (1H, d), 7.34-7.28 (2H, cm), 7.09-7.06 (2H, m). LC/MS : Rt 4.24 分鐘 ; m/z 315.06 (M+H), 313.17 (M-H).

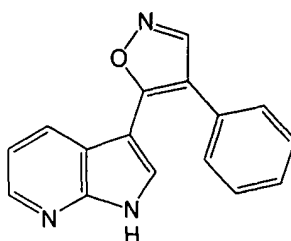
實例 8



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-吡啶-4-基-1H-吲哚 (34)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 2H) LC/MS : Rt 2.3 分鐘 ; m/z 374.0 (M+H), 372.1 (M-H).

實例 9



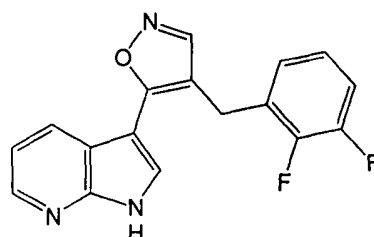
3-[4-苯基-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吲哚 (35)

於 2-苯基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吲哚-3-基)-乙酮 (200 毫克, 0.85 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之溶液內, 添加第三-丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺 (Bredereck 氏試劑) (440 毫克, 2.52 毫

莫耳)。將溶液於60°C下加熱3小時，並蒸發乾燥。使所形成之殘留物溶於乙醇(5毫升)中。然後，於此乙醇溶液中，添加羥胺鹽酸鹽(300毫克，4.32毫莫耳)與醋酸鈉(420毫克，5.12毫莫耳)。將混合物於回流下加熱10小時，冷卻，並倒入NaHCO₃水溶液中。藉過濾收集粗產物，並以水洗滌。藉Gilson HPLC純化後，以粉末獲得純產物(130毫克，0.50毫莫耳，59%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H). LC/MS : Rt 3.19 分鐘 ; m/e 262.2 (M+H), 260.2 (M-H)

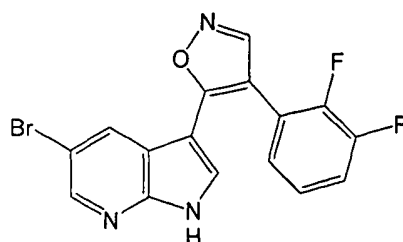
實例 10



3-[4-(2,3-二氟-苄基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (36)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.40 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.14 (s, 2H). LC/MS : Rt 3.55 分鐘 ; m/e 312.2 (M+H), 310.2 (M-H).

實例 11

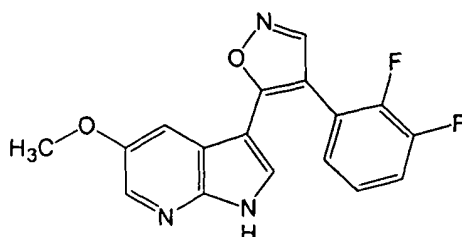


5-溴基-3-[4-(2,3-二氟-苄基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

(37)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 2H). LC/MS : Rt 4.00 分鐘 ; m/e 376 (M+H), 374 (M-H).

實例 12

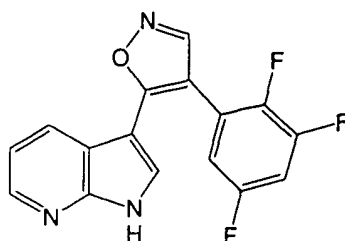


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (38)

氯化鋁、氯化 2,3-二氟苯基乙醯及 5-甲氧基-7-氮吡啶之 Friedel-Craft 反應，係於 0°C 下進行。其餘程序係按關於實例 2-5 所述進行。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.31 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.5 分鐘 ; m/e 328 (M+H), 326.1 (M-H).

實例 13

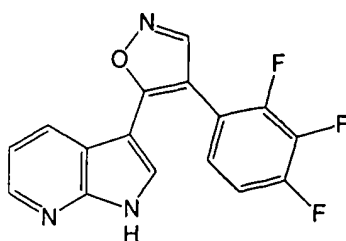


3-[4-(2,3,5-三氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (39)

^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (m, 2H),

7.24 (m, 1H). LC/MS : Rt 3.5 分鐘 ; m/e 328 (M+H), 326.1 (M-H).

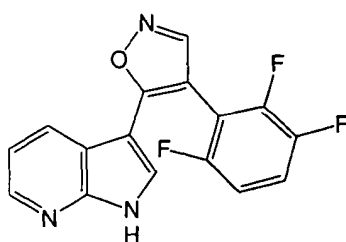
實例 14



3-[4-(2,3,4-三氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (40)

^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H) 8.36 (m, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H) 7.20 (m, 1H). LC/MS : Rt 3.4 分鐘 ; m/e 316 (M+H), 314.1 (M-H).

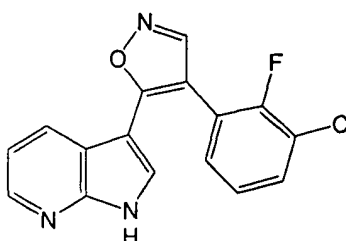
實例 15



3-[4-(2,3,6-三氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (41)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.32 (dddd, 1H), 7.21 (dd, 1H). LC/MS : Rt 3.38 分鐘 ; m/e 316 (M+H), 314.1 (M-H).

實例 16

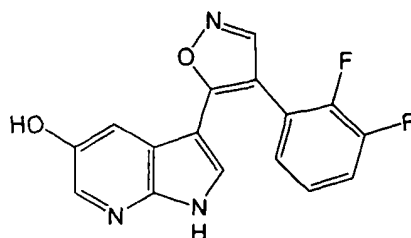


3-[4-(3-氯基-2-氟苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (42)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d,

1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H). LC/MS : Rt 3.37 分鐘 ; m/e 314 (M+H), 312 (M-H).

實例 17

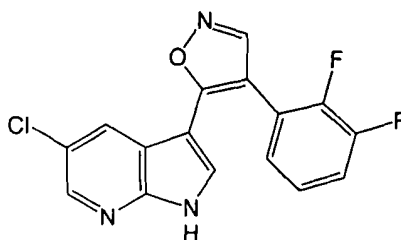


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呿唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇 (43)

5-羥基衍生物係於室溫下，藉由氯化鋁、氯化2,3-二氟苯基乙醯及5-甲氧基-7-氮吡啶之Friedel-Craft反應獲得。其餘程序係按關於實例2-5中所述進行，而產生標題產物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 (s, 1H), 9.40 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (m, 3H). LC/MS : Rt 2.98 分鐘 ; m/e 314 (M+H), 312.1 (M-H).

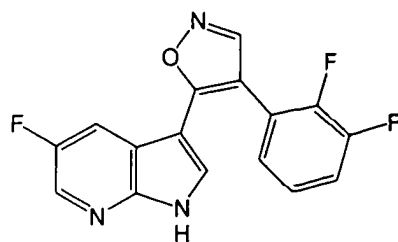
實例 18



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呿唑-5-基]-5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (44)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.54 (1H, m), 7.37-7.28 (m, 2H).
LC/MS : Rt 4.00 分鐘 ; m/e 331.9 (M+H), 330 (M-H).

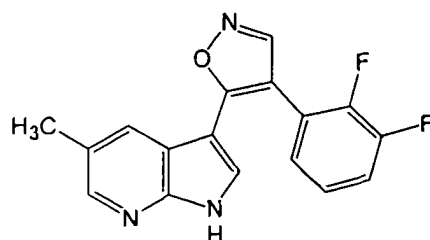
實例 19



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(45)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.59 (1H, s) ; 8.87 (1H, s) ; 8.34 (1H, s) ; 7.87, (1H, d) ; 7.61-7.59 (1H, m) ; 7.54-7.45 (1H, m) ; 7.39-7.1 (2H, m) ; 2.43 (3H, s). LC/MS : Rt 3.69 分鐘 ; m/e 316.2 (M+H), 314.1 (M-H).

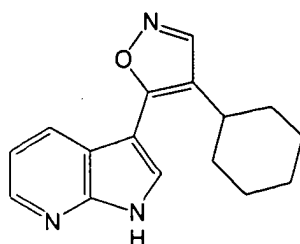
實例 20



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(46)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.24 (1H, bs), 8.83 (1H, s), 8.184-8.180 (1H, d), 7.68-7.67 (2H, m), 7.52-7.51 (1H, cm), 7.35-7.29 (2H, cm), 2.38 (3H, s). LC/MS : Rt 3.6 分鐘 ; m/e 312.0 (M+H), 310.1 (M-H).

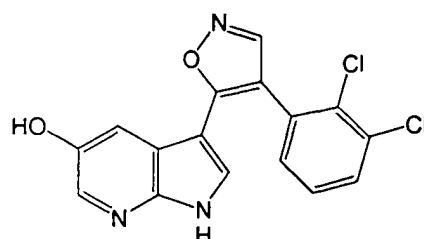
實例 21



3-(4-環己基-異噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(47)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.90-1.72 (複雜, 5H), 1.50-1.24 (複雜, 5H). LC/MS : Rt 3.49 分鐘 ; m/e 268.2 (M+H), 266.25 (M-H).

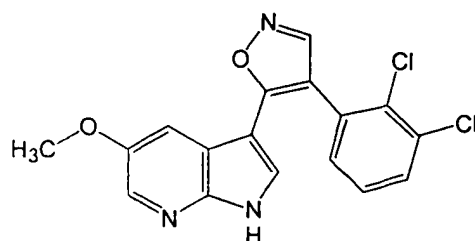
實例 22



3-[4-(2,3-二氯-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇(48)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.01 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H). LC/MS : Rt 3.3 分鐘 ; 345.9 (M+H), 344 (M-H).

實例 23



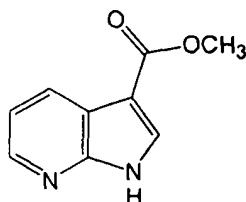
3-[4-(2,3-二氯-苯基)-異噁唑-5-基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(49)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.69 (s,

3H). LC/MS: Rt 3.9 分鐘; m/e 359.9 (M+H), 358 (M-H).

3-(4-吡啶-2-基-異噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之製備, 實例 24 (50)

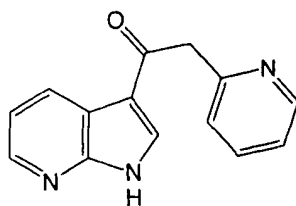
實例 24



步驟 A: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

2,2,2-三氯基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮係使用方法 G 中所述之程序製成。於此三氯基酮(350 毫克, 1.33 毫莫耳)在 MeOH (10 毫升)中之溶液內, 在室溫下, 添加三乙胺(2 毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 小時。於真空下蒸發溶劑, 以水洗滌殘留物, 並使粗產物在泵上乾燥, 以供直接利用(200 毫克, 1.13 毫莫耳, 85%)。MS (ES+): m/e= 177.1 (M+H); LC: 2.2 分鐘。

實例 25

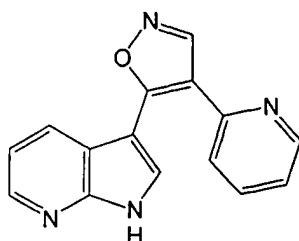


步驟 B: 2-吡啶-2-基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮

於 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(200 毫克, 1.13 毫莫耳)與 2-吡啶基-醋酸鹽酸鹽(440 毫克, 2.53 毫莫耳)在無水 THF (10 毫升)中之溶液內, 在 -78°C 下, 添加 LiHMDS (1.0 M, 在 THF 中, 10 毫升, 10.0 毫莫耳)。將溶液於 -78°C 下攪拌 30 分鐘,

並溫熱至室溫。於室溫下再攪拌 30 分鐘後，將反應混合物在回流下加熱 14 小時。然後，蒸發溶劑，使殘留物溶於醋酸乙酯 (50 毫升) 中，並以 NaHCO_3 水溶液洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物直接供下一反應使用。

實例 26

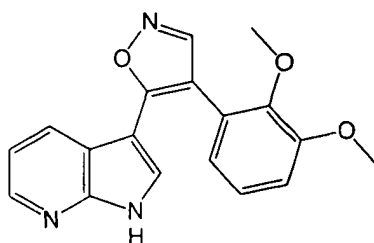


3-(4-吡啶-2-基-異噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (50)

使用所述之異噁唑形成程序，使上文所得之殘留物轉化成 3-(4-吡啶-2-基-異噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (31 毫克，0.12 毫莫耳)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.49 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.93 (dt, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.26 (dd, 1H)

實例 27

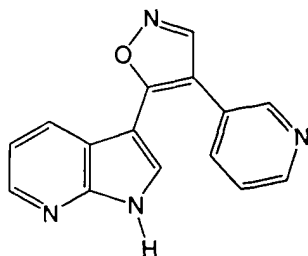


3-[4-(2,3-二甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (51) 係藉由關於實例 24 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30

(dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.90 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.14 分鐘 ; m/e 322.2 (M+H), 320.2 (M-H)

實例 28



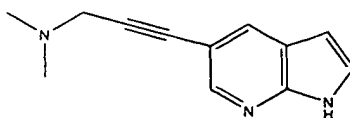
3-(4-吡啶-3-基-異噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (52) 係藉由關於實例 24 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H). LC/MS : Rt 1.55 分鐘 ; m/e 263.2 (M+H), 261.2 (M-H).

(3-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-丙-2-炔基)-二甲基-胺實例 30 (53) 之製備

步驟 A :

實例 29



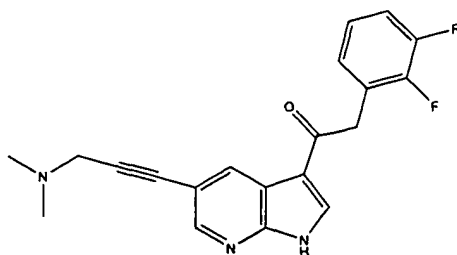
二甲基-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丙-2-炔基]-胺 :

於螺旋頂部管件中，添加 8.1 毫克 (0.0425 毫莫耳) CuI、18 毫克 (0.0256 毫莫耳) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 及 207 毫克 (0.8483 毫莫耳) 5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。將乾燥固體以 1 毫升無水 DMF 稀釋，並使 N_2 氣流起泡經過此溶液 10 分鐘，然後添加 182.6 微升 (1.7 毫莫耳) 二甲基-丙-2-炔基-胺，並將反應物於室溫下，

在密封管中攪拌過夜。將反應物以 10 毫升 DCM 稀釋，並以飽和氯化銨溶液洗滌。分離有機層，並以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，產生粗製物質 189 毫克。MS 顯示 M^+ 離子 200.05，其係確認上述結構。將粗製物質帶至下一步驟。

步驟 B：

實例 30

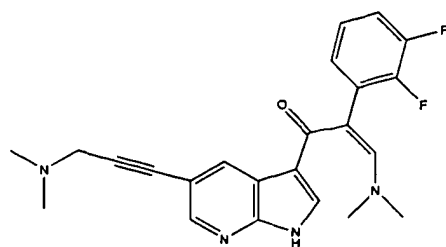


2-(2,3-二氟-苯基)-1-[5-(3-二甲胺基-丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙酮：

將 189 毫克粗製二甲基-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丙-2-炔基]-胺，在具有 AlCl_3 (4 當量) 之 5 毫升 DCM 中，攪拌 30 分鐘。添加二當量氯化(2,3-二氟-苯基)-乙醯，並將反應物在密封管中攪拌過夜。LC/MS 顯示反應已完成，並於標準條件下處理。正常相管柱層析，產生 101 毫克 2-(2,3-二氟-苯基)-1-[5-(3-二甲胺基-丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙酮，具有歷經兩個步驟之產率為 33%。LC/MS 滯留時間 1.83 分鐘。
 M^+ 354.17, M^- 352.1

步驟 C：

實例 31

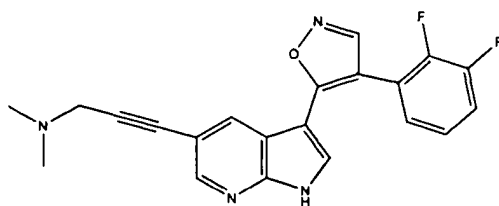


2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-[5-(3-二甲胺基-丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-丙烯酮：

程序係如前文所述。將粗製物質帶至下一步驟。LC/MS 滯留時間 1.99 分鐘。M⁺ 409.18.

步驟 D：

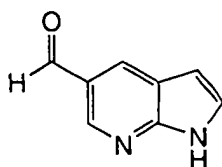
實例 32



(3-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-丙-2-炔基)-二甲基-胺 (53)

程序係如前文所述。藉逆相管柱層析純化，產生 20 毫克 (18.7% 產率，歷經兩個步驟)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 12.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.4 (s, 2H) ppm ; MS (FIA) 379.35 (M+H) ; HPLC 2.16 分鐘 . LC/MS: Rt 2.16 分鐘 ; m/e 379.35 (M+H), 377.3 (M-H).
{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基甲基}-二甲基-胺實例 35 (54) 之製備

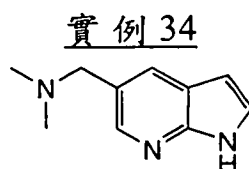
實例 33



步驟 A：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-羧甲 醛

於 THF (200 毫升) 中之 5-溴基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (1.5 克，7.61 毫莫耳) 內，在 -78°C 及氮氣下，添加正-丁基鋰 (2.5 M，在己烷中，15.2 毫莫耳，6.1 毫升)，並將反應溶液以高架馬達攪拌。1 小時後，以甲酸甲酯 (4.56 克，76 毫莫耳) 使所形成之橘色凝膠淬滅，並使反應溶液慢慢溫熱至 23°C 。將溶液倒入水中，並以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，而得 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-羧甲 醛 (0.68 克，61% 產率)，為黃色固體。

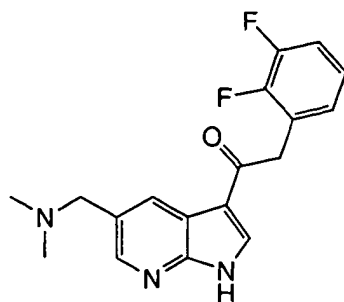
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 12.17 (1H, bs), 10.09 (1H, s), 8.77-8.76 (1H, d), 8.49-8.48 (1H, d), 7.65-7.64 (1H, d), 6.68-6.67 (1H, d). LC/MS : Rt 2.18 分鐘 ; m/e 146.9 (M+H), 144.9 (M-H).



步驟 B：二甲基-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基 甲基)-胺

於甲醇 (10 毫升) 中之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-羧甲 醛 (114 毫克，0.78 毫莫耳) 內，添加二甲胺鹽酸鹽 (127 毫克，1.56 毫莫耳)、NaOH (31.2 毫克，0.78 毫莫耳)、氰基硼氫化鈉 (49 毫克，0.78 毫莫耳)，並將溶液在氮氣下攪拌 12 小時。倒入水 (50 毫升) 中，以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，提供二甲基-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基 甲基)-胺 (44 毫克，33% 產率)，使用之而無需純化。MS : m/e 176.1 (M+H).

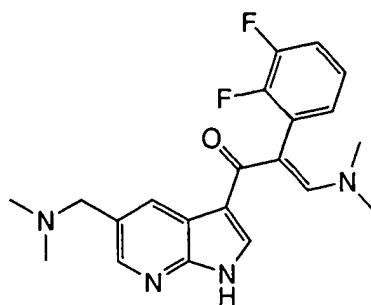
實例 35



步驟 C：2-(2,3-二氟-苯基)-1-(5-二甲胺基甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮

將二甲基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)-胺(44毫克，0.25毫莫耳)與 AlCl_3 (167毫克，1.25毫莫耳) 在二氯甲烷(10毫升)中攪拌0.5小時。於此混合物中，添加氯化(2,3-二氟-苯基)-乙醯(96毫克，0.50毫莫耳)，並將反應溶液攪拌4小時。以甲醇(20毫升)與水(20毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)。急驟式層析(二氯甲烷 / 甲醇)，提供2-(2,3-二氟-苯基)-1-(5-二甲胺基甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮(20毫克，24%產率)。LCMS $\text{tr} = 1.64$ 分鐘， m/z $\text{MH}^+ 330.1$, $\text{M}^- 328.2$

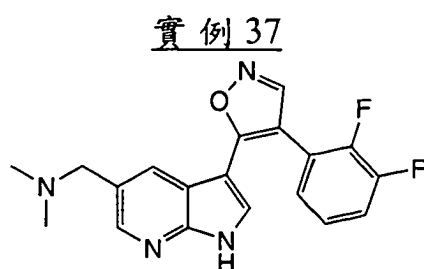
實例 36



步驟 D：2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(5-二甲胺基甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烯酮

於 THF (5 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(5-二甲胺基甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮(20毫克，0.061毫莫耳)內，

添加 Brederick 氏試劑 (53 毫克, 0.31 毫莫耳), 並將反應物在密封管中加熱至 80°C 過夜。於減壓真空下濃縮, 獲得標題化合物紅色油, 將其以所獲得者使用。LC/MS: Rt 1.60 分鐘; m/e 385.2 (M+H), 358.2 (-27), 356.3 (M-H)



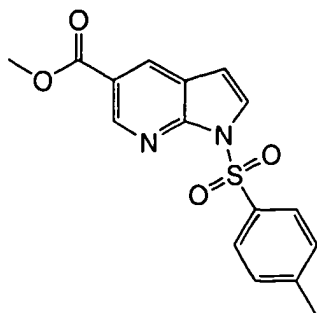
步驟 E: {3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基甲基}-二甲基-胺 (54)

於乙醇 (5 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(5-二甲胺基甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烯酮 (23 毫克, 0.61 毫莫耳) 內, 添加醋酸鈉 (30 毫克, 0.37 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (21 毫克, 0.30 毫莫耳), 並將混合物在密封管中加熱至 80°C。14 小時後, 使溶液冷卻, 以醋酸乙酯稀釋, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄)。濃縮獲得琥珀色油。預備之逆相層析, 獲得 4.5 毫克 (21% 產率)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.60 (1H, bs), 9.65 (1H, vbs (TFA)), 8.80 (1H, s), 8.422-8.419 (1H, d), 8.382-8.361 (1H, d), 7.778-7.771 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, cm), 7.38-7.28 (2H, cm), 4.46-4.44 (2H, d), 2.76-2.71 (6H, d). LC/MS: Rt 1.98 分鐘; m/e 355.2 (M+H), 353.31 (M-H).

{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-
 甲醇實例 41 (55) 之製備

實例 38

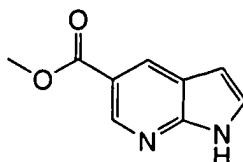


步驟 A：1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-羧 酸 甲 酯

於 N_2 滌氣下，將 5-溴基-1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (1.0 克，2.8 毫莫耳)、 Et_3N (0.75 毫升，5.4 毫莫耳)、 $Pd(OAc)_2$ (64 毫克，0.28 毫莫耳)、 Ph_3P (0.45 克，1.7 毫莫耳) 及 $MeOH$ (5.0 毫升，120 毫莫耳) 裝填在 20 毫升 DMF 中。將容器以 CO 滌氣 5 分鐘，並與具有 CO 氣瓶之冷凝器管件一起固定。將反應物加熱至 $100^\circ C$ 下，歷經 6 小時，並藉 TLC 監控 (r_f 5-溴基-1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 = 0.72， r_f 1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-羧 酸 甲 酯 = 0.43， CH_2Cl_2)。6 小時後，將反應物自熱移除，以水稀釋至 100 毫升，並以 $EtOAc$ (100 毫升) 萃取。分離液相，並將有機物以另外之水 (2x100 毫升) 及鹽水 (1x100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中乾燥。使所形成之黃色粉末於短矽膠充填柱上，以 CH_2Cl_2 純化，直到回收所有物質為止。產量 0.94 克，白色粉末。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

實例 39

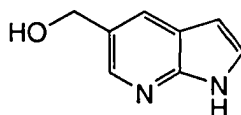


步驟 B：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-羧酸 甲酯

將 1-(甲 苯 -4-磺 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-羧 酸 甲 酯 (5.4 克，16 毫 莫 耳) 在 MeOH (100 毫 升) 與 MeOH 中 之 NaOMe (20 毫 升，25% 重 量，過 量) 內 之 懸 浮 液，於 65°C 下 加 熱 1 小 時。使 所 形 成 之 物 質 自 MeOH 濃 縮，以 H₂O (100 毫 升) 稀 釋，並 以 1N HCl 調 整 pH 值 至 6。以 EtOAc (100 毫 升) 使 水 溶 液 進 行 分 液 處 理，並 使 有 機 萃 液 以 Na₂SO₄ 脫 水 乾 燥，及 在 真 空 中 乾 燥。使 殘 留 物 於 矽 膠 上 以 急 驟 式 層 析 純 化，自 99: 1 CH₂Cl₂: MeOH 至 92: 8 CH₂Cl₂: MeOH 溶 離。產 量 1.8 克，米 黃 色 粉 末。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.7 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.0 (s, 3H).

實 例 40



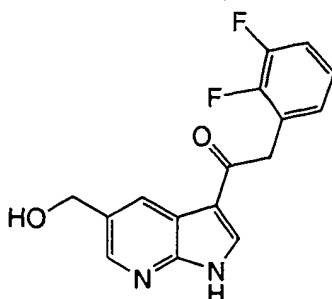
步驟 C：(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-甲 醇

於 THF 中 之 1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-羧 酸 甲 酯 (75 毫 克，0.394 毫 莫 耳) 內，在 0°C 下，添 加 氫 化 鋰 鋁 (45 毫 克，1.18 毫 莫 耳)，並 使 反 應 混 合 物 慢 慢 溫 熱 至 環 境 溫 度。使 反 應 物 回 流 12 小 時，使 其 冷 卻，並 以 水 使 反 應 淬 滅。以 醋 酸 乙 酯 萃 取，以 鹽 水 洗 滌，脫 水 乾 燥 (Na₂SO₄)，而 得 (1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-基)-甲 醇 (57 毫 克，98% 產 率)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.50 (1H, bs), 8.166-8.163 (1H, d),

7.862-7.860 (1H, d), 7.43-7.42 (1H, d), 6.41-6.40 (1H, d). 5.10-5.08 (1H, t), 4.58-4.57 (2H, d). FIA MS, m/z MH+ 149.1.

實例 41

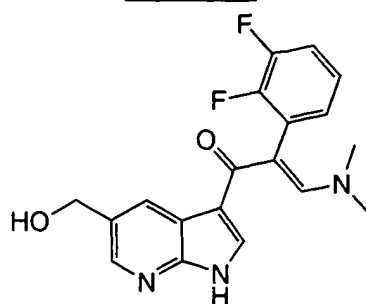


步驟 D：2-(2,3-二氟-苯基)-1-(5-羥甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮

將(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲醇(57毫克，0.39毫莫耳)與 AlCl_3 (160毫克，1.15毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中攪拌0.5小時。於此混合物中，添加氯化(2,3-二氟-苯基)-乙醯(219毫克，1.15毫莫耳)，並將反應溶液攪拌14小時。以甲醇(10毫升)與水(10毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)。這獲得(2,3-二氟-苯基)-醋酸3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基(LCMS t_r = 4.04分鐘, m/z MH+ 457.0 M- 455.1)，使其溶於甲醇(5毫升)中，並以1N NaOH(1毫升)處理，及攪拌3小時。以醋酸乙酯稀釋，並以10% NaHSO_4 將pH值調整至7。濃縮獲得標題化合物，為灰白色固體(93毫克，80%產率)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (1H, bs), 8.63 (1H, s), 8.41-8.40 (1H, d), 8.29-8.28 (1H, d), 7.34530 (1H, m), 7.20-7.15 (2H, cm), 5.23-5.20 (1H, q) 4.60-4.53 (2H, d), 4.39-4.38 (2H, s). LC/MS : RT 2.55分鐘 ; m/e 303.1 (M+H), 301.2 (M-H).

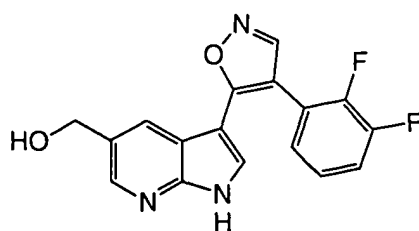
實例 42



步驟 E：2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(5-羥甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮

於 THF (15 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(5-羥甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (93 毫克, 0.31 毫莫耳) 內, 添加 Brederick 氏試劑 (500 微升, 2.4 毫莫耳), 並將反應物加熱至 80°C 過夜。於減壓真空下濃縮, 獲得標題化合物紅色油, 將其以所獲得者使用。LC/MS: Rt 2.72 分鐘; m/e 359.1 (M+H), 356.2 (M-H).

實例 43



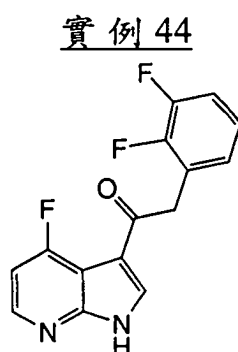
步驟 F：{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-甲醇 (55)

於四氫呋喃 (20 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(5-羥甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮 (110 毫克, 0.31 毫莫耳) 內, 添加碳酸氫鈉 (39 毫克, 0.46 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (32 毫克, 0.46 毫莫耳), 並將混合物加熱至 80°C。5 小時後, 添加對-甲苯磺酸 (催化量), 並將反應混合物再加熱

14 小時。使溶液冷卻，以醋酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)。濃縮獲得琥珀色油。預備之逆相層析，提供 {3-[4-(2-氟苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-甲醇 (3.0 毫克，3% 產率)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.30 (1H, bs), 8.40 (1H, s), 8.295-8.292 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.685-7.680 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, cm), 7.38-7.16 (2H, cm), 7.06 (1H, t), 4.57 (2H, s). LC/MS : Rt 2.81 分鐘 ; m/e 328.1 (M+H), 326.2 (M-H).

{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基}-二甲基-胺實例 44 (56) 之製備：

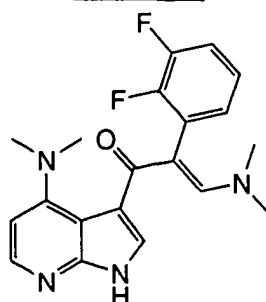


2-(2,3-二氟-苯基)-1-(4-氟基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-乙酮

將 4-氟基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (230 毫克，1.69 毫莫耳) (Org. Lett. 2003, 5(26), 5023) 與 AlCl_3 (678, 5.1 毫莫耳) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中攪拌 0.5 小時。於此混合物中，添加氯化 2,3-二氟-苯基)-乙鹽 (644 毫克，3.38 毫莫耳)，並將反應溶液攪拌 14 小時。以甲醇 (50 毫升) 與水 (50 毫升) 使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥 (Na_2SO_4)。急驟式層析 (二氯甲烷 / 甲醇)，提供 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(4-氟基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-乙酮 (448 毫克，91% 產率)。LC/MS : Rt 3.16 分鐘 ; m/e

287.1 (M+H), 285.2 (M-H).

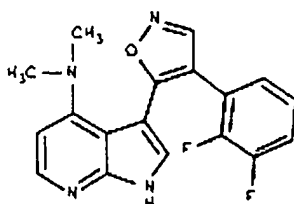
實例 45



2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(4-二甲胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮

於 THF (50 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(4-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (428 毫克, 1.15 毫莫耳) 內, 添加 Brederick 氏試劑 (1.6 毫升, 7.7 毫莫耳), 並將反應物加熱至 80°C 過夜。於減壓真空下濃縮紅色油, 以所獲得之 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(4-二甲胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮與 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(4-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮之混合物 (1:1) 使用, LC/MS: Rt 1.75 分鐘; m/e 371.0 (M+H), 342.2 (M-27) 與 Rt 2.58 分鐘; m/e 346.0 (M+H), 344.0 (M-H)。

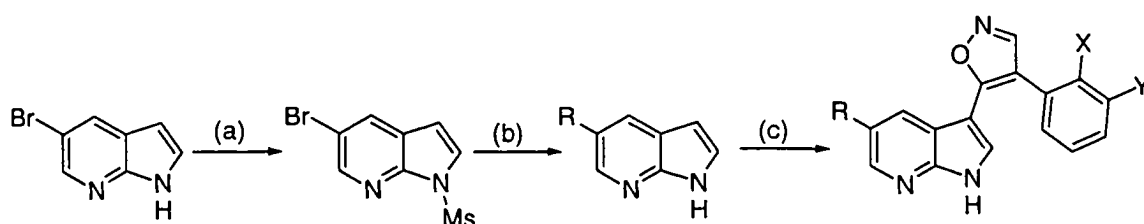
實例 46



{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-二甲基-胺 (56)

於四氫呔喃 (20 毫升) 中之 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(4-二甲胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮與 2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-(4-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-丙烯酮混合物 (1:1) (110 毫克, 0.31 毫莫耳) 內, 添加碳酸氫鈉 (39 毫克, 0.46 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (32 毫克, 0.46 毫莫耳), 並將混合物加熱至 80°C。5 小時後, 添加對-甲苯磺酸 (催化量), 並將反應混合物再加熱 4 小時。使溶液冷卻, 以醋酸乙酯稀釋, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄)。濃縮獲得琥珀色油。預備之逆相層析, 提供 {3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-二甲基-胺 (3.0 毫克, 3% 產率)。HNMR (DMSO): 13.3-12.9 (1H, vbs), 9.02 (1H, s), 8.13-8.12 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.44-7.39 (1H, m), 7.23-7.13 (2H, cm), 6.71-6.70 (1H, d), 2.81 (6H, s). LC/MS Rt 2.1 分鐘; m/e 341.0 (M+H), 339.1 (M-H)

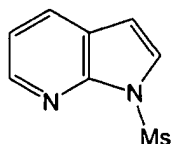
一般方法 B:



試劑與條件: (a) (i) NaH, THF, RT, (ii) 氯化甲烷磺醯; (b) R-B(OR)₂, 2M Na₂CO₃, PdCl₂(dppf), DMF; (c) (i) 經取代之氯化苯乙醯, AlCl₃, CH₂Cl₂, (ii) Bredereck 氏試劑, THF, 回流, (iii) H₂NOHHCl, NaOAc, THF, 回流。

3-[4-(2,3-二氫-苯基)-異呔唑-5-基]-5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶實例 47 (57) 之製備

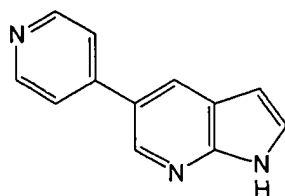
實例 47



步驟 A：5-溴基-1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於 5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(600 毫克，3.06 毫莫耳)在無水 THF (30 毫升)中之溶液內，在室溫下，添加 NaH (246 毫克，6.12 毫莫耳)。於添加氯化甲烷磺醯(540 毫克，4.80 毫莫耳)之前，將此懸浮液攪拌 30 分鐘。將溶液於室溫下再攪拌 30 分鐘，並倒入水(50 毫升)中。將水溶液以醋酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取，使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，並過濾，於真空下蒸發濾液，而得白色固體(780 毫克，93%)。將此粗產物直接用於下一反應。LC/MS: Rt 3.26 分鐘；(m/e= 275.0, 276.9 (M+H, M+2+H)).

實例 48

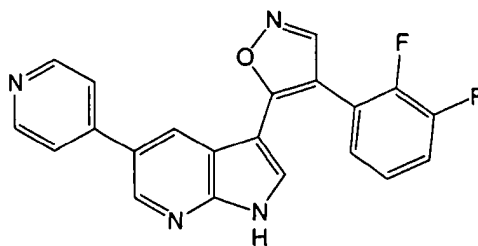


步驟 B：5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於 5-溴基-1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(140 毫克，0.51 毫莫耳)與 4-吡啶基二羥基硼烷(125 毫克，1.02 毫莫耳)在 DMF (4 毫升)中之溶液內，添加 Na_2CO_3 水溶液(2M，1.3 毫升，2.6 毫莫耳)。然後，於此懸浮液中，在 N_2 大氣下，添加 PdCl_2

(dppf)(20 毫克， 0.025 毫莫耳)。接著，將燒瓶以中隔覆蓋，於 80°C 下加熱 9 小時，並倒入水中。藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，並再溶解於 MeOH (10 毫升) 中。於此甲醇溶液中，添加 6N NaOH 溶液 (2 毫升)，並將所形成之鹼性反應混合物在 50°C 下加熱 3 小時。蒸發 MeOH 後，以 6N HCl 使含水殘留物酸化至 pH=2。濾出沉澱物，並以 2N HCl 洗滌。然後，以飽和 NaHCO₃ 溶液中中和酸性濾液。藉過濾收集粗產物，以水洗滌，並於泵上乾燥，以供直接利用 (60 毫克， 0.31 毫莫耳)。LC/MS: Rt 1.96 分鐘； m/e 196.1 (M+H).

實例 49

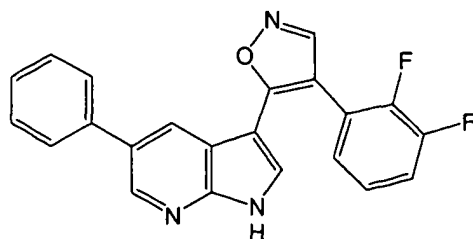


步驟 C: 3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-吡啶-4-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (57)

利用方法 A，使 5-吡啶-4-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (60 毫克， 0.31 毫莫耳) 轉化成 3-(4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基)-5-吡啶-4-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (60 毫克， 0.16 毫莫耳)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.65 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), (自由態鹼). LC/MS: Rt 2.5 分鐘； m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

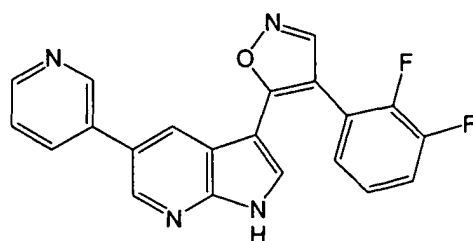
實例 50



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
(58)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.53 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.34 (m, 3H). LC/MS : Rt 4.2 分鐘 ; m/e 374 (M+H), 372.1 (M-H).

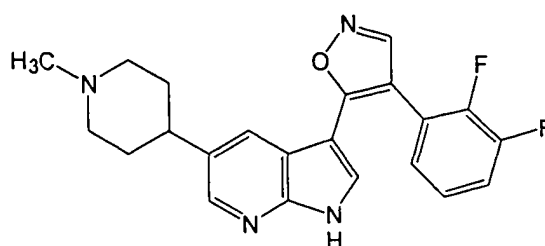
實例 51



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (59)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 1H. LC/MS : Rt 2.5 分鐘 ; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

實例 52

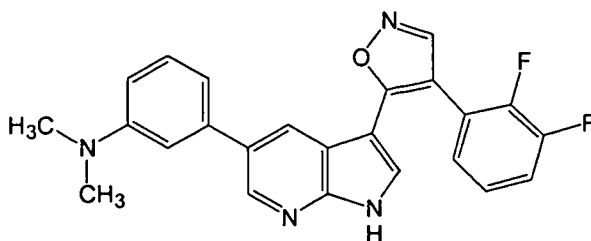


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-1H-

吡咯并 [2,3-b]吡啶 (60)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.40 (s, 1H), 9.55 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.84 (m, 2H).
LC/MS : Rt 2.1 分鐘 ; m/e 395 (M+H), 393 (M-H).

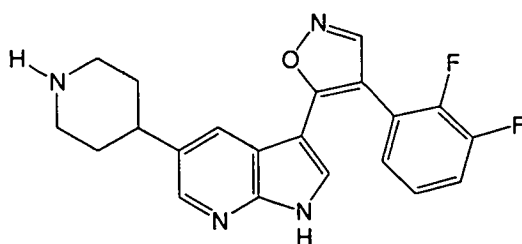
實例 53



(3-[3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基]-苄基)-二甲基-胺 (61)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (m, 2H), 2.96 (s, 6H). LC/MS : Rt 3.4 分鐘 ; m/e 417 (M+H), 415 (M-H).

實例 54



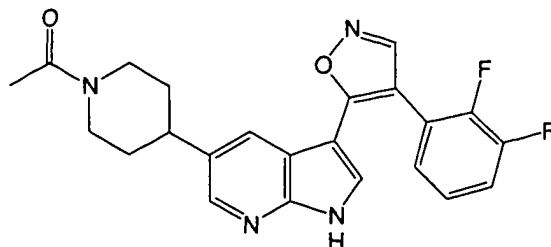
3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5,6-氫吡啶-4-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (62)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (br, d, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (m, 1H),

7.33 (m, 2H), 3.40 (br, d, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.93 (br, d, 2H), 1.78 (m, 2H).

LC/MS : Rt 2.1 分鐘 ; m/e 381 (M+H), 379 (M-H).

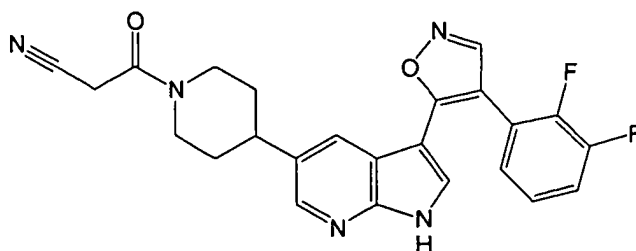
實例 55



1-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-六氫吡啶-1-基)-乙酮 (63)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.51 (d, br, 1H), 3.90 (d, br, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.85 (tt, 1H), 2.51 (td, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.71 (t, br, 2H), 1.46-1.25 (m, 2H). LC/MS : Rt 3.0 分鐘 ; m/e 423 (M+H), 421 (M-H).

實例 56

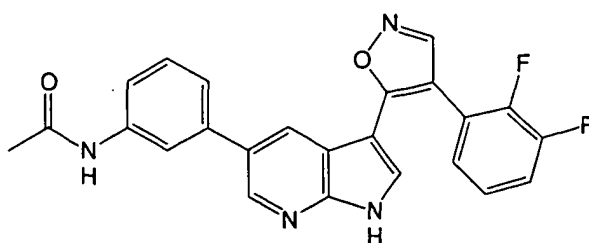


3-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-六氫吡啶-1-基)-3-酮基-丙腈 (64)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.48 (d, br, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.78 (d, br, 1H), 3.15 (td, 1H), 2.88 (tt, 1H), 2.69 (td, 1H), 1.75 (d, br, 2H), 1.56 (qd, 1H), 1.35 (qd, 1H). LC/MS : Rt 3.2 分鐘 ; m/e 448

(M+H), 446 (M-H).

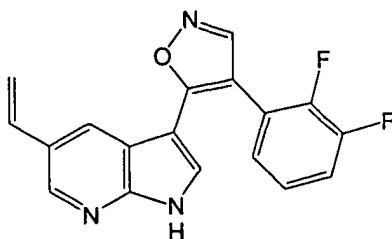
實例 57



N-(3-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-乙醯胺 (65)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d, 重疊, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.09 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.5 分鐘 ; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

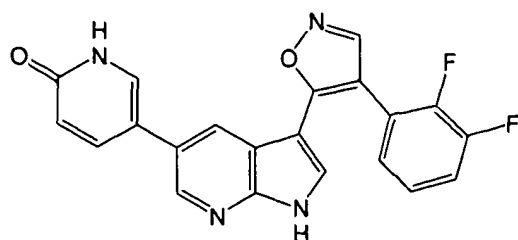
實例 58



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (66)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 11.0$, 17.5 Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H). LC/MS : Rt 3.8 分鐘 ; m/e 324 (M+H), 322 (M-H).

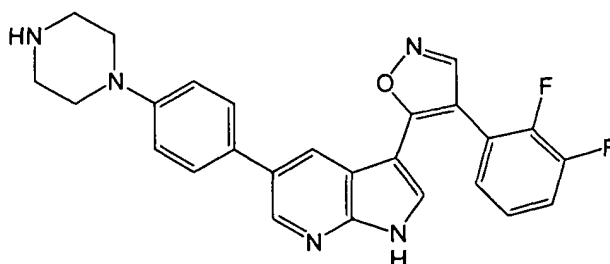
實例 59



5-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-吡啶-2-酮 (67)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H). LC/MS: Rt 2.8 分鐘 ; m/e 391 (M+H), 389 (M-H).

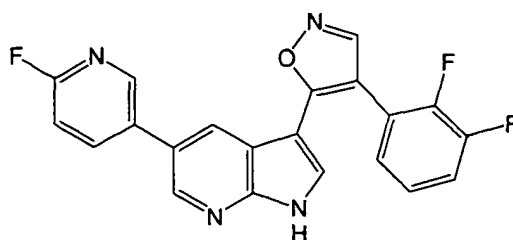
實例 60



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (68)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (br, 2H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.43 (br, 4H), 3.25 (br, 4H), 2.32 (s, 4.1H). LC/MS: Rt 2.4 分鐘 ; m/e 458.2 (M+H), 456.2 (M-H).

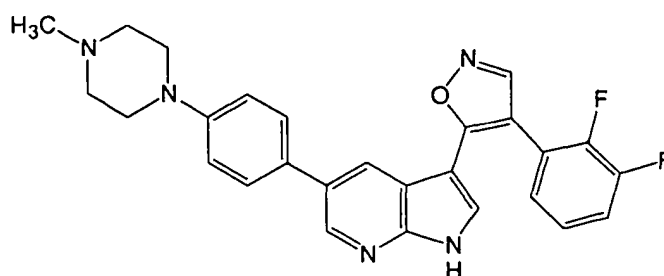
實例 61



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-(6-氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (69)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (dt, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 2.37 (s, 2.8H). LC/MS : Rt 3.8 分鐘 ; m/e 393.1 (M+H), 391.2 (M-H).

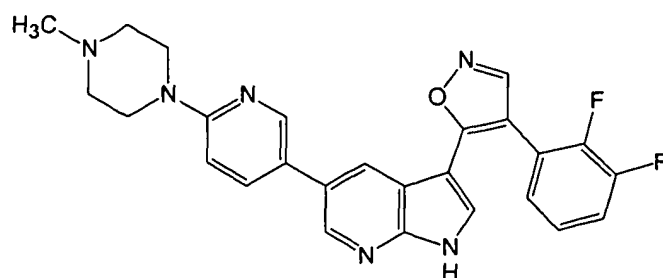
實例 62



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶甲磺酸鹽 (70)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : DMSO- d_6 : 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.20-3.02 (br, 4H), 2.72 (br, 4H), 2.30 (s, 6H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 472.2 (M+H), 470.4 (M-H).

實例 63

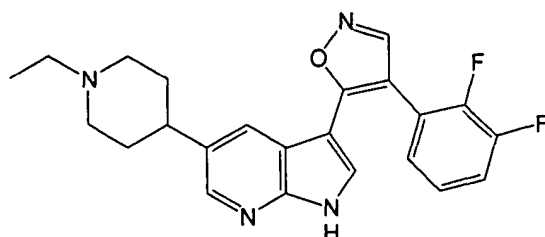


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (71)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.50 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.80 (br, 4H), 3.15 (br, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.31 (s, 2.8H).

LC/MS : Rt 2.2 分鐘 ; m/e 473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

實例 64

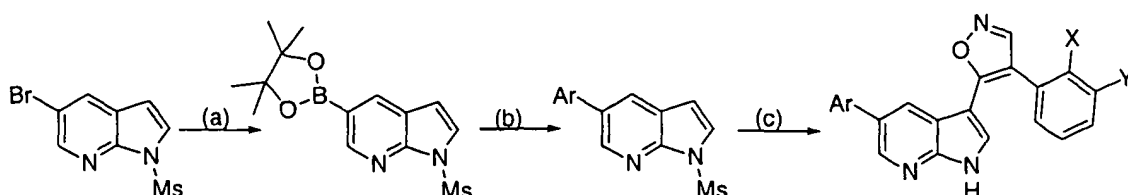


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (72)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD $_3$ OD) δ : 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.63 (d, br, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (d, br, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.38 (t, 3H).

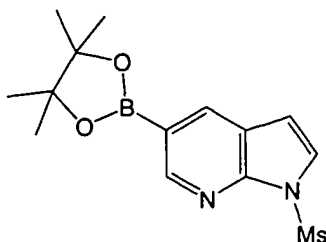
LC/MS : Rt 2.1 分鐘 ; m/e 409.4 (M+H), 407.4 (M-H).

一般方法 C :



試劑與條件：(a) 雙(品啞可基)二硼，KOAc, PdCl₂(dppf), 二氧陸園，80°C；(b) Ar-Br 或 Ar-I, 2M Na₂CO₃, PdCl₂(dppf), DMF, 80°C；(c) (i) 經取代之氯化苯乙醯，AlCl₃, CH₂Cl₂, (ii) Bredereck 氏試劑，THF, 回流，(iii) H₂NOHHCl, NaOAc, THF, 回流。

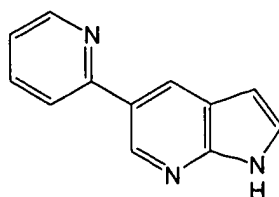
實例 65



1-甲烷磺醯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於 5-溴基-1-甲烷磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.40 克，5.1 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼 (1.42 克，5.6 毫莫耳) 及 KOAc (15.3 毫莫耳) 在二氧陸園 (30 毫升) 中之溶液內，在 N₂ 大氣下，添加 PdCl₂(dppf) (250 毫克，0.31 毫莫耳)。將溶液於 80°C 下加熱 3 小時。藉蒸發移除溶劑，使殘留物溶於己烷 (50 毫升) 中，並藉過濾收集沉澱物。使用粗製褐色固體，而無需純化。MS (ES⁺): m/e = 241.0 (M+H-C₄H₇); LC: 2.33 分鐘。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.62 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H) ppm.

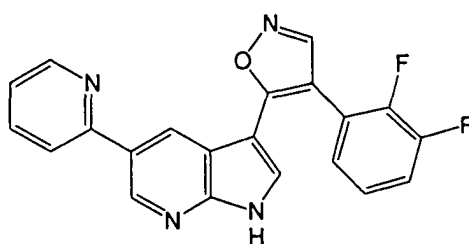
實例 66



5-吡啶-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於 1-甲 烷 磺 鹽 基 -5-(4,4,5,5-四 甲 基 -[1,3,2]-二 氧 硼 伍 圓 -2-基)-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (300 毫 克 , 0.93 毫 莫 耳) 與 2-溴 基 吡 啶 (150 毫 克 , 0.95 毫 莫 耳) 在 DMF (3 毫 升) 中 之 溶 液 內 , 添 加 Na_2CO_3 水 溶 液 (2M , 1.9 毫 升 , 3.8 毫 莫 耳) 。 然 後 , 於 此 懸 浮 液 中 , 在 N_2 大 氣 下 , 添 加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (60 毫 克 , 0.075 毫 莫 耳) 。 接 著 , 將 燒 瓶 以 中 隔 覆 蓋 , 於 80°C 下 加 熱 9 小 時 , 並 倒 入 水 (30 毫 升) 中 。 以 醋 酸 乙 酯 (3 x 30 毫 升) 萃 取 水 溶 液 。 使 合 併 之 有 機 層 以 Na_2SO_4 脫 水 乾 燥 , 過 濾 , 及 蒸 發 。 使 所 形 成 之 殘 留 物 溶 於 MeOH (10 毫 升) 中 , 並 在 50°C 下 , 以 6N NaOH 溶 液 (2 毫 升) 處 理 3 小 時 。 於 MeOH 蒸 發 後 , 以 6N HCl 使 含 水 殘 留 物 酸 化 至 $\text{pH}=8$ 。 藉 過 濾 收 集 沉 澱 物 , 以 水 洗 滌 , 並 於 泵 上 乾 燥 , 以 供 直 接 利 用 (100 毫 克 灰 白 色 固 體 , 0.51 毫 莫 耳) 。
MS (ES⁺) : $m/e=196.1$ (M+H) ; LC : 2.04 分 鐘 .

實 例 67



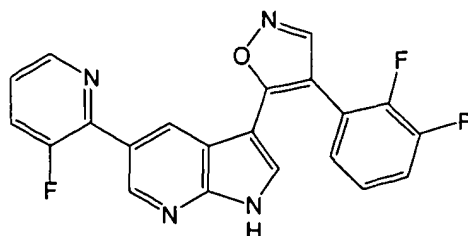
3-(4-(2,3-二 氟 -苯 基)-異 噁 唑 -5-基)-5-吡 啶 -2-基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 (73)

利 用 方 法 A , 使 5-吡 啶 -2-基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (100 毫 克 , 0.51 毫 莫 耳) 轉 化 成 3-[4-(2,3-二 氟 -苯 基)-異 噁 唑 -5-基]-5-吡 啶 -2-基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (50 毫 克 , 0.13 毫 莫 耳) 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d,

1H), 8.34 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.0 分鐘 ; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

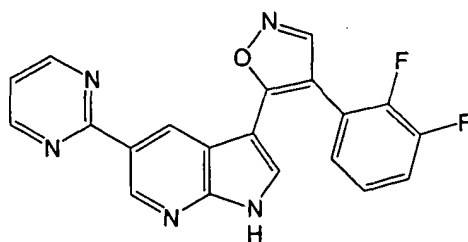
實例 68



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-5-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (74)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.60 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H). LC/MS : Rt 3.7 分鐘 ; m/e 392.9 (M+H), 391 (M-H).

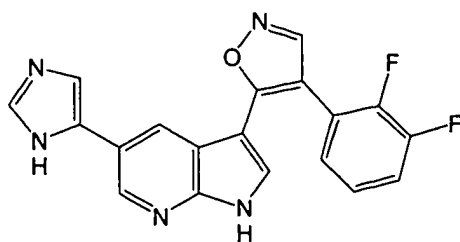
實例 69



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-5-咪唑-2-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (75)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.63 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (q, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (q, 1H). LC/MS : Rt 3.5 分鐘 ; m/e 375.9 (M+H), 374 (M-H).

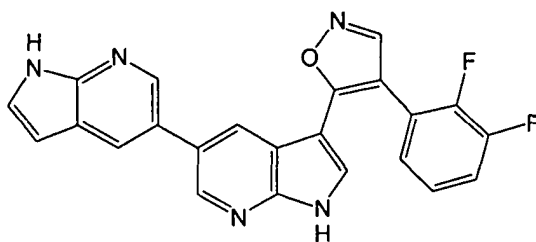
實例 70



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(3H-咪唑-4-基)-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶 (76)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.65 (br, 1H), 12.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 1H). LC/MS: Rt 2.1 分鐘; m/e 364 (M+H), 362.1 (M-H).

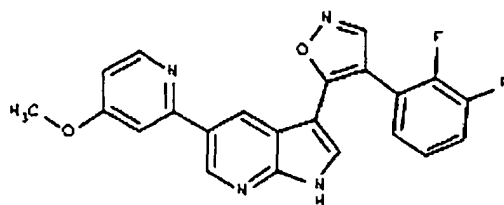
實例 71



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H,1'H-[5,5']雙[吡咯并[2,3-b]
吡啶基](77)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H)

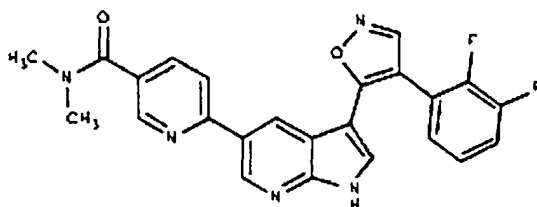
實例 72



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-5-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (78)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (q, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.5 分鐘 ; m/e 405 (M+H), 403.1 (M-H).

實例 73

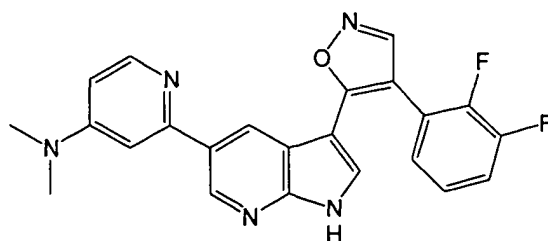


6-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-N,N-二甲基-菸鹼醯胺 (79)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.0$, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.1 分鐘 ;

m/e 446 (M+H), 444.1 (M-H).

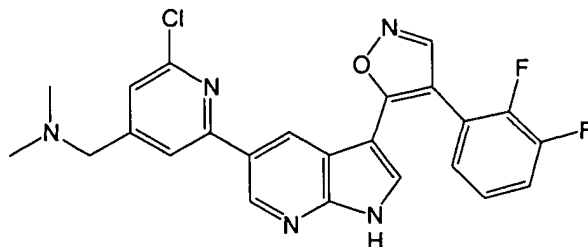
實例 74



(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-4-基)-二甲基-胺 (80)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.24 (s, 6H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 418 (M+H), 416 (M-H).

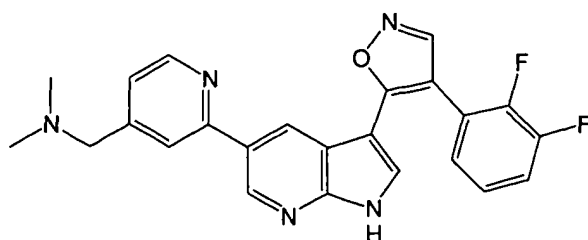
實例 75



(2-氯基-6-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-4-基甲基)-二甲基-胺 (81)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD $_3$ OD) δ : 9.05 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 2.97 (s, 6H). LC/MS : Rt 2.6 分鐘 ; m/e 466 (M+H), 464.1 (M-H).

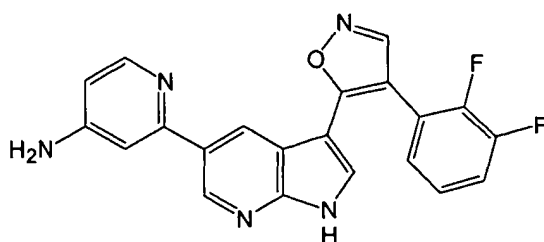
實例 76



(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-4-基甲基)-二甲基-胺 (82)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 9.81 (br, s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (br, 1H), 8.63 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.28 (複雜, 4H), 4.15 (br, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.31 (s, 2.7H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 432.3 (M+H), 430.3 (M-H).

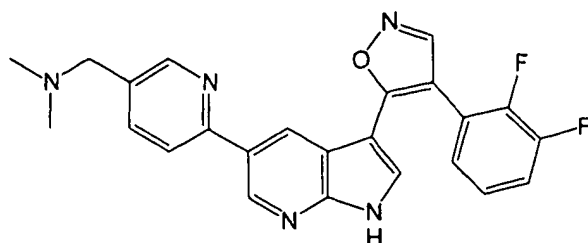
實例 77



2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-4-基胺 (83)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.45 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.17 (d, br, 1H), 8.13 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.53 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.33 (q, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 2.32 (s, 3.5H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 390.2 (M+H), 388.3 (M-H).

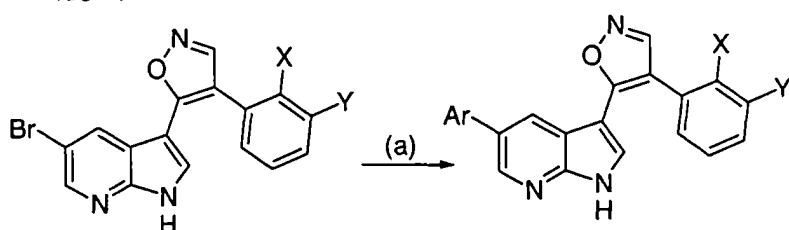
實例 78



(6-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-3-基甲基)-二甲基-胺(84)

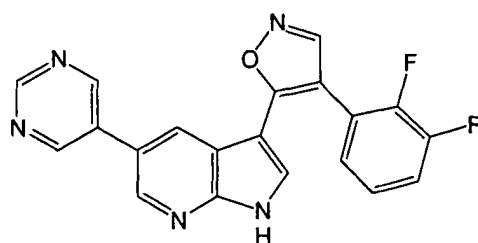
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.34 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.2 分鐘 ; m/e 432.2 (M+H), 430.3 (M-H).

一般方法 D :



試劑與條件 : (a) R-B(OR)_2 , 2M Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF.

實例 79



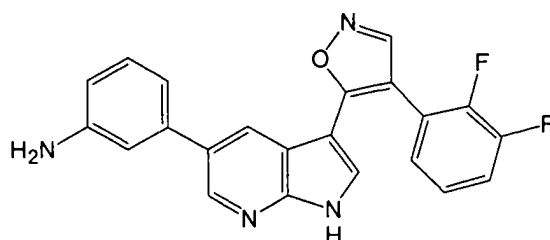
3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(85)

於 5-溴基-3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(藉由方法 A 製成, 50 毫克, 0.13 毫莫耳)與 5-嘧啶二羥基硼烷(33 毫克, 0.27 毫莫耳)在 DME(1 毫升)中之溶液內, 添加飽和 NaHCO_3 (1.2 M, 0.54 毫升, 0.65 毫莫耳)與三-第三-丁基膦(27 毫克, 0.13 毫莫耳)。將此懸浮液於 N_2 大氣下攪拌, 同時添加觸媒 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 毫克, 0.006 毫莫耳)。然後,

將反應混合物於 80°C 下加熱 5 小時，並以醋酸乙酯稀釋。藉過濾移除無機鹽，蒸發濾液，並藉 HPLC 純化，而得所要之產物，為灰白色固體 (5.0 毫克，0.013 毫莫耳，10%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.62 (br, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H) ppm. LC/MS: Rt 3.1 分鐘; m/e 375.9 (M+H), 374.1 (M-H).

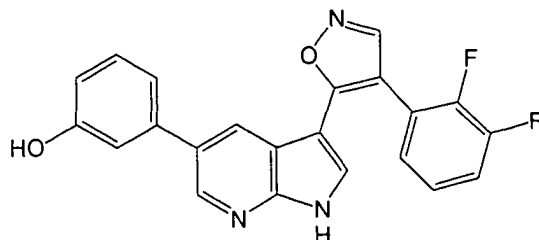
實例 80



3-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯胺 (86)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, br, 1H), 6.98 (d, br, 1H). LC/MS: Rt 2.8 分鐘; m/e 389 (M+H), 387.1 (M-H).

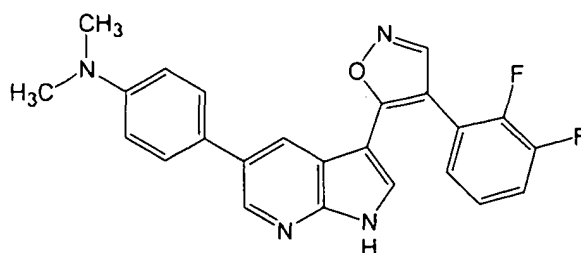
實例 81



3-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-酚 (87)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H). LC/MS : Rt 3.6 分鐘 ; m/e 389.9 (M+H), 388 (M-H).

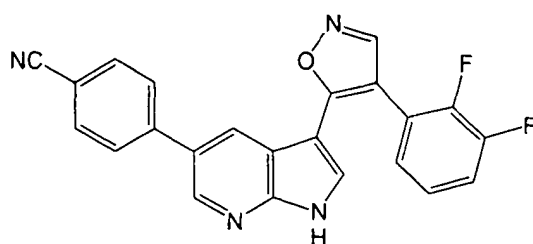
實例 82



4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-二甲基-胺 (88)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.43 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H) 6.92 (d, 2H), 2.98 (s, 6H). LC/MS : Rt 3.4 分鐘 ; M/E 417 (M+H), 415 (M-H).

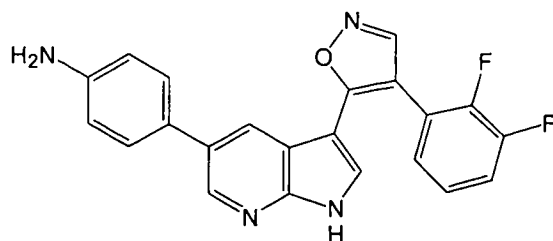
實例 83



4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲腈 (89)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H). LC/MS : Rt 4.1 分鐘 ; m/e 398.9 (M+H), 397 (M-H).

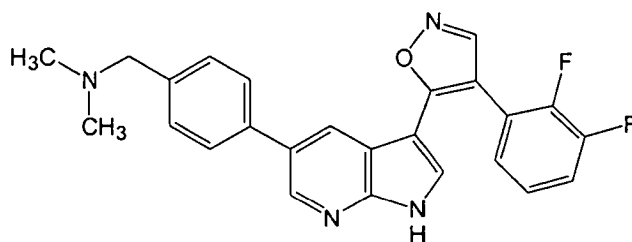
實例 84



4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯胺 (90)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (d, 重疊, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (d, 2H).
LC/MS : Rt 2.7 分鐘 ; m/e 389 (M+H), 387 (M-H).

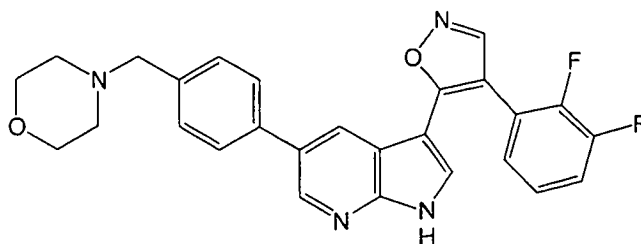
實例 85



(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苄基)-二甲基-胺 (91)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 9.82 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.79 (s, 6H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

實例 86

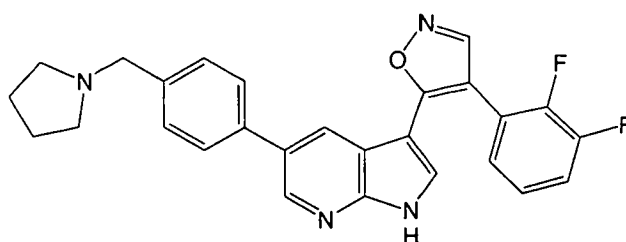


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(92)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 9.95 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.99 (d, br, 2H), 3.65 (t, br, 2H), 3.32 (d, br, 2H), 3.17 (t, br, 2H). LC/MS : Rt 2.4 分鐘 ; m/e 473 (M+H), 471 (M-H).

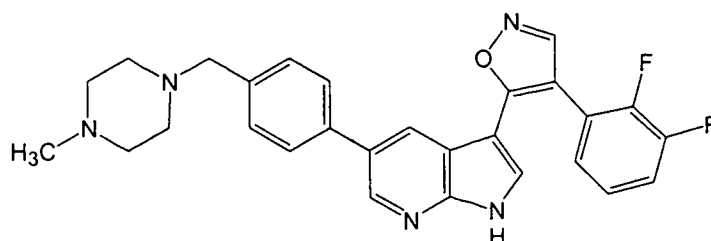
實例 87



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(93)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.45 (m, br, 4H), 1.71 (m, br, 4H). LC/MS : Rt 2.5 分鐘 ; 457 (M+H), 455 (M-H).

實例 88

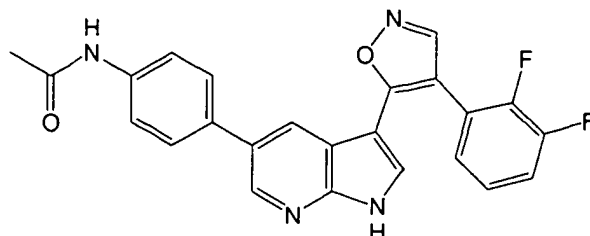


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(94)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36

(m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.58-2.99 (複雜, 8H), 2.84 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.2 分鐘 ; m/e 486 (M+H), 484 (M-H).

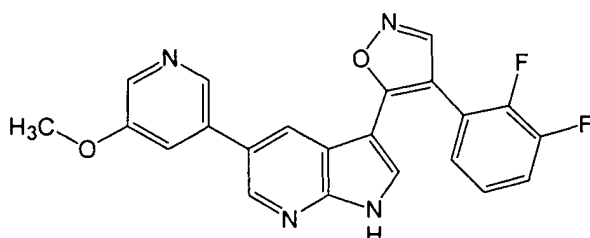
實例 89



N-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-乙醯胺 (95)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.4 分鐘 ; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

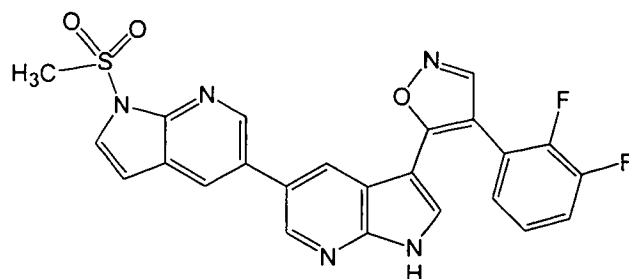
實例 90



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (96)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.9 分鐘 ; m/e 405 (M+H), 403 (M-H).

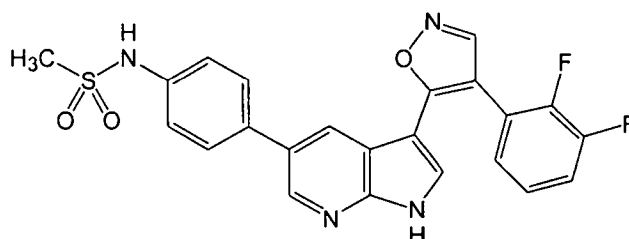
實例 91



3'-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1-甲烷磺醯基-1H,1'H-[5,5']雙
[吡咯并[2,3-b]吡啶基](97)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.77 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.9 分鐘 ; m/e 491.9 (M+H), 490 (M-H).

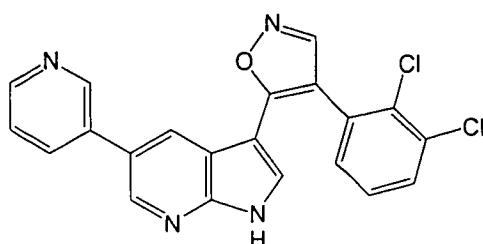
實例 92



N-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-
基}-苯基)-甲烷磺醯胺(98)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 3.05 (s, 3H).
LC/MS : Rt 3.7 分鐘 ; m/e 466.90 (M+H), 465.0 (M-H).

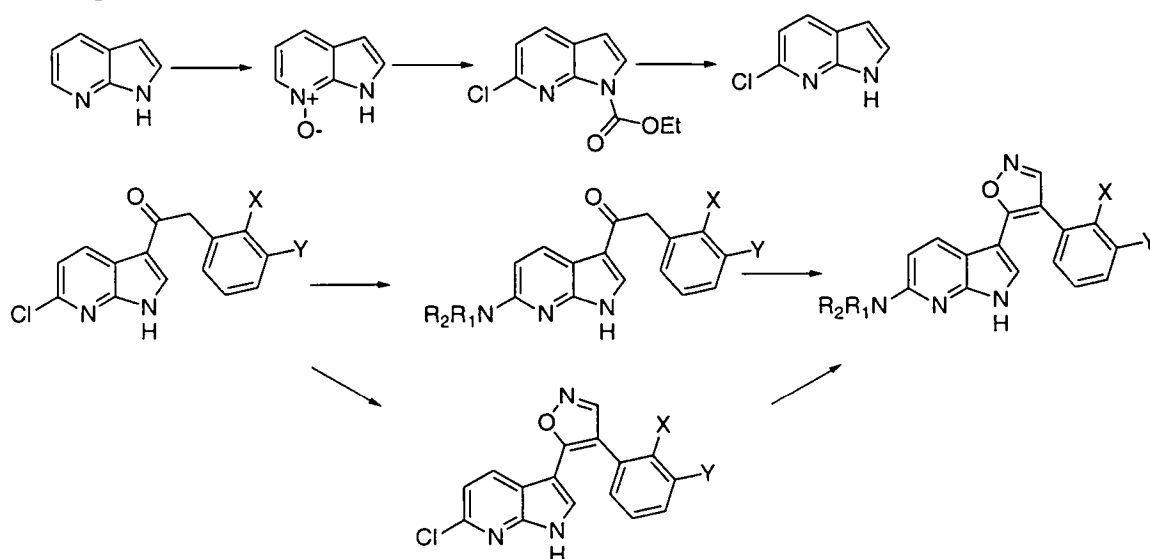
實例 93



3-[4-(2,3-二氯-苯基)-異噁唑-5-基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (99)

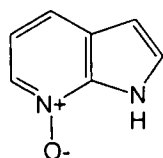
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H). LC/MS : Rt 2.9 分鐘 ; m/e 406.8 (M+H), 405 (M-H).

一般方法 E :



3-[4-(2,3-二氯-苯基)-異噁唑-5-基]-6-四氫吡咯-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶實例 97 (100) 之製備

實例 94



步驟 A : 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物

於 7-氮吡啶 (2.0 克, 16.93 毫莫耳) 在無水 DME (60 毫升) 中之溶液內, 添加 m-CPBA (70%) (6.3 克, 25.55 毫莫耳)。將所形成之黃色溶液於室溫下攪拌 2 小時, 在此段時間內, 產物沉澱

析出。使混合物冷卻，並藉過濾分離淡黃色產物，及以醚洗滌。以飽和 K_2CO_3 溶液使此黃色固體在水中之懸浮液(60 毫升)鹼化至 pH 9。然後，使溶液在冷藏室中冷卻度過週末。藉過濾收集白色沉澱物，並使濾液蒸發一半，及再一次冷卻，以重複結晶化程序。將沉澱物合併，並於泵上乾燥，以供下一反應用(1.5 克，11.2 毫莫耳，66%)。MS (ES+): $m/e=135.1$ (M+H); LC: 1.37 分鐘。

實例 95

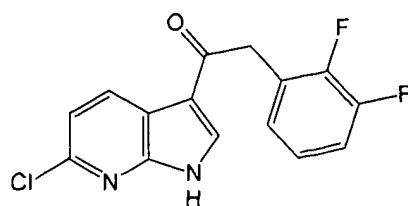
步驟 B: 6-氯-吡咯并 [2,3-b]吡啶-1-羧酸乙酯

於 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 7-氧化物(500 毫克，3.73 毫莫耳)與 HMDS(600 毫克，3.72 毫莫耳)在無水 THF 中之溶液內，在室溫下，逐滴添加氯甲酸乙酯(1.0 克，9.21 毫莫耳)。將此溶液於室溫下攪拌 1 小時，並蒸發。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以飽和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌。於蒸發後，使粗產物藉急驟式管柱純化，而得無色油(600 毫克，72%)。MS (ES+): $m/e=225.1$ (M+H); LC: 3.29 分鐘。

實例 96

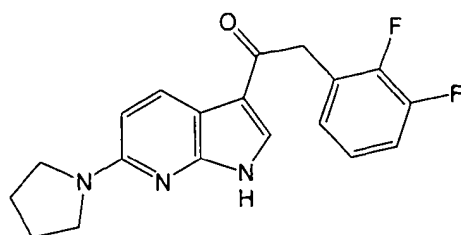
步驟 C: 6-氯基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶

於 6-氯-吡咯并 [2,3-b]吡啶-1-羧酸乙酯(400 毫克，1.78 毫莫耳)在 MeOH(35 毫升)中之溶液內，添加 1N NaOH(13 毫升)。將此溶液於室溫下攪拌 6 小時，並蒸發溶劑。以飽和 $NaHCO_3$ 使殘留物中和，並藉過濾收集所形成之沉澱物。以水洗滌後，使固體於泵上乾燥，以供直接利用(260 毫克，1.71 毫莫耳，96%)。MS (ES+): $m/e=153.1$ (M+H); LC: 2.85 分鐘。

實例 97

步驟 D：1-(6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮

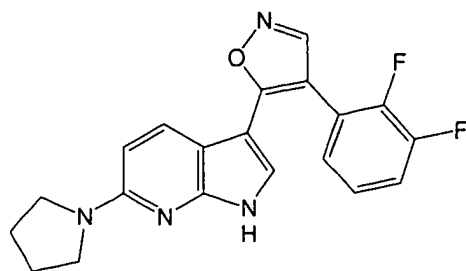
使用 Friedal-Crafts 反應，按方法 A 中所述，使 6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (250 毫克，1.64 毫莫耳) 轉化成 1-(6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮。

實例 98

步驟 E：2-(2,3-二氟-苯基)-1-(6-四氫吡咯-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮

將 1-(6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮 (100 毫克，0.29 毫莫耳) 與四氫吡咯 (1 毫升) 在 NMP (2 毫升) 中之溶液，在密封管中，以 220°C 微波加熱 15 分鐘。將溶液倒入水中，並添加 0.5N HCl，以使產物沉澱。藉過濾收集粗產物，以水洗滌，並於泵上乾燥，以供直接利用 (80 毫克，0.23 毫莫耳，79%)。MS (ES⁺): m/e = 342.2 (M+H); LC: 2.92 分鐘。

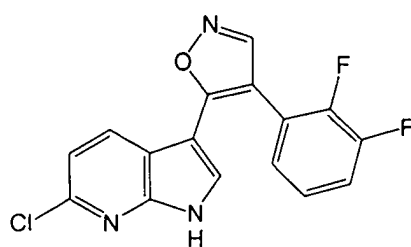
實例 99



步驟 F：3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-6-四氫吡咯-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (100)

利用方法 A 中所述之異噁唑形成程序，使 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(6-四氫吡咯-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (80 毫克，0.23 毫莫耳) 轉化成 3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-6-四氫吡咯-1-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (22 毫克，0.06 毫莫耳，26%)。MS ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.45 (brs, 4H), 1.95 (brs, 4H). LC/MS: Rt 3.14 分鐘；m/e 367.2 (M+H), 365.4 (M-H).

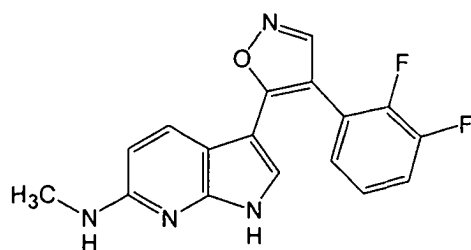
實例 100



6-氯基-3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (101)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (q, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, 1H). LC/MS : Rt 4.09 分鐘；m/e 332.1 (M+H), 330.1 (M-H).

實例 101

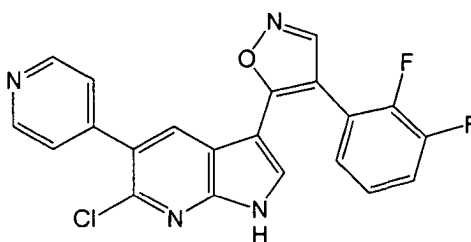


{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基}-
甲基-胺 (102)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.69 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 2.81 (s, 3H).

LC/MS : Rt 2.7 分鐘 ; m/e 327.2 (M+H), 325.2 (M-H).

實例 102

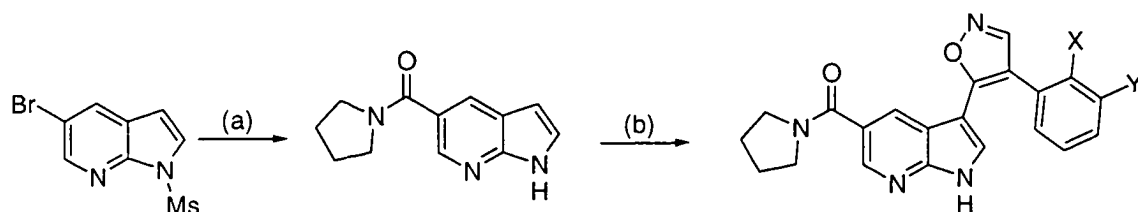


6-氯基-3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-吡啶-4-基-1H-吡咯
并[2,3-b]吡啶 (103)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H).

LC/MS : Rt 2.68 分鐘 ; m/e 408.9 (M+H), 407 (M-H).

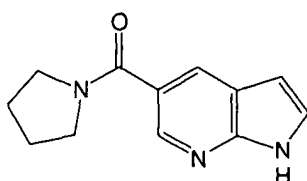
一般方法 F :



試劑與條件 : (a) 四氫吡咯, CO, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF, 80°C ; (b) (i) 經取代之氯化苯乙醯, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , (ii) Bredereck 氏試劑, THF,

回流, (iii) H_2NOHCl , NaOAc , THF, 回流。

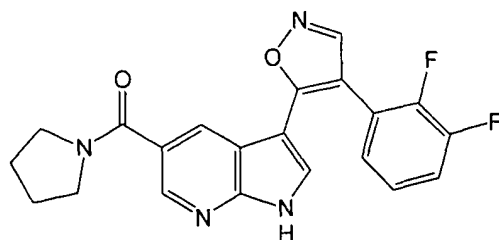
實例 103



四氫吡咯-1-基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲酮

於 5-溴基-1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (300 毫克, 1.1 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (55 毫克, 0.07 毫莫耳) 及四氫吡咯 (2 毫升) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物內, 添加 CO 氣瓶。以真空使系統脫氣兩次, 然後加熱至 80°C , 歷經 6 小時。使溶液冷卻, 並倒入水中。將水溶液以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取, 使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並藉真空蒸發移除溶劑。將粗產物以 MeOH 中之 6N NaOH 處理 2 小時。藉蒸發移除 MeOH。以 6N HCl 使水溶液中中和至 pH 8, 並以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並藉真空蒸發移除溶劑, 獲得黃色固體 (80 毫克, 0.37 毫莫耳, 34%), 將其直接使用於下一步驟。MS (ES⁺): $m/e = 216.1$ (M+H); LC: 2.18 分鐘。

實例 104



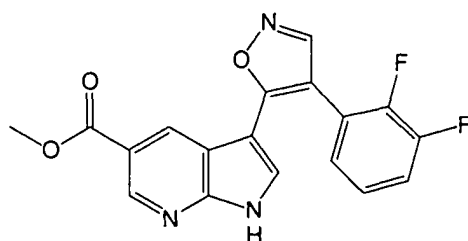
{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮 (104)

利用方法 A, 使四氫吡咯-1-基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-

甲酮(80 毫克, 0.37 毫莫耳)轉化成 {3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮(20.0 毫克, 0.05 毫莫耳, 14%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 /CD $_3$ OD) δ : 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.32 (br, 2H), 1.85 (br, 4H). LC/MS : Rt 3.2 分鐘 ; m/e 395 (M+H), 393 (M-H).

實例 105



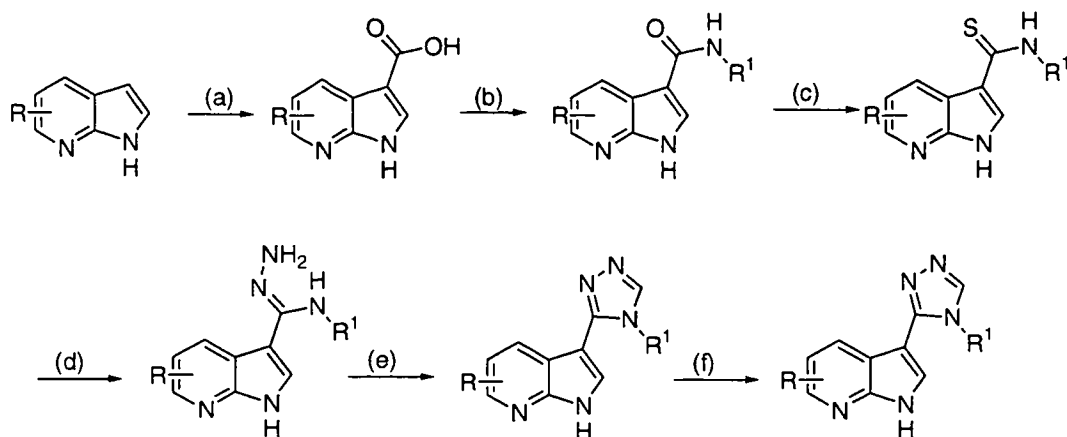
3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (105)

藉由類似羰基化作用步驟製成，但在甲醇中進行，而得標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).
LC/MS : Rt 3.6 分鐘 ; m/e 356 (M+H), 354 (M-H).

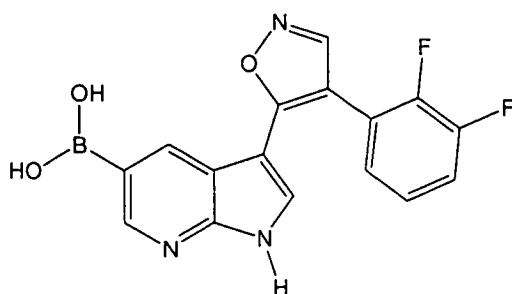
三唑基-氮吡啶之製備

一般方法 G :



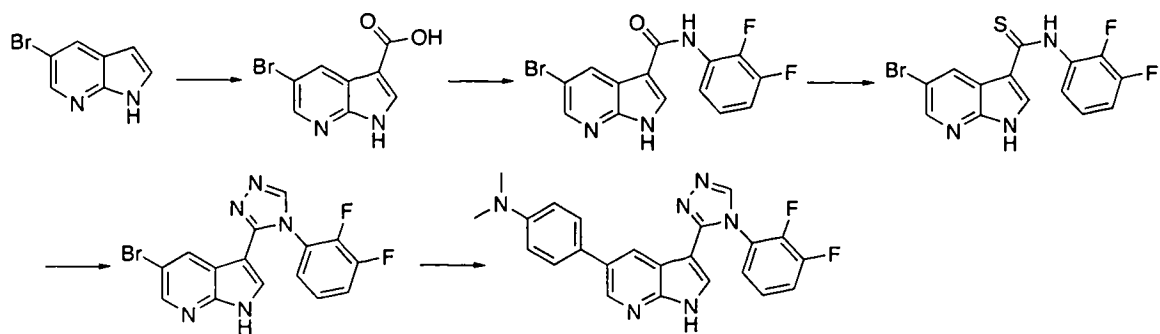
試劑與條件：(a) (i) 氯化三氯乙醯, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , (ii) Et_3N , H_2O , RT；(b) (i) 氯化草醯, DMF (觸媒), CH_2Cl_2 , (ii) Ar-NH_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 ；(c) Lawesson 氏試劑, 甲苯, 回流；(d) 肼, EtOH & CH_2Cl_2 ；(e) 原甲酸三乙酯, HCO_2H ；選用步驟 (f) Suzuki 偶合；當 $\text{R} = \text{Br}$ 或 I 時： R-B(OR)_2 , $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF；當 $\text{R} = \text{B(OH)}_2$ 時： Ar-X (其中 $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$), $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF

實例 106

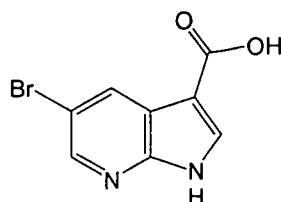


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-二羧基硼烷 (158)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H). LC/MS : Rt 2.8 分鐘 ; m/z 341.9 ($\text{M}+\text{H}$), 340.1 ($\text{M}-\text{H}$).



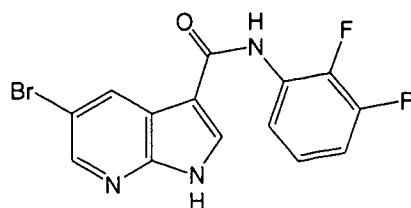
實例 107



5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

於 5-溴基-7-氮吲哚 (2.0 克，10.1 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之溶液內，添加 AlCl_3 (6.8 克，51.0 毫莫耳)。將此懸浮液於室溫下攪拌 10 分鐘，並慢慢添加氯化三氯乙醯 (2.8 克，15.40 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜，然後倒入冰水中。以 DCM 將水溶液萃取三次，並將有機層合併，及蒸發。使粗製固體溶於 THF (50 毫升) 中，並在室溫下，以水 (25 毫升) 與三乙胺 (5 毫升) 處理 6 小時。然後藉蒸發移除溶劑，並將所形成之固體倒入 1N HCl 溶液中。藉過濾收集粗產物，並以水洗滌。於泵上乾燥過夜後，獲得白色固體 (2.4 克，9.96 毫莫耳)。MS (ES⁺): $m/e = 241.0$ (M+H); LC: 2.7 分鐘。

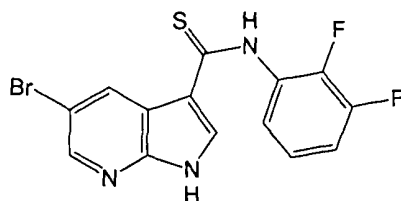
實例 108



5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2,3-二氟-苯基)-醯胺

於 5-溴基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -3-羧酸 (950 毫克，3.94 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 與 DMF (0.1 毫升) 中之懸浮液內，慢慢添加氯化草醯 (600 毫克，4.72 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 1 小時。然後，於此懸浮液中，添加 2,3-二氟苯基胺 (610 毫克，4.72 毫莫耳) 與三乙胺 (800 毫克，7.91 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液。使反應物於室溫下再保持 2 小時。接著，蒸發溶劑，將殘留物以水洗滌，並乾燥，以供直接利用。MS (ES⁺): m/e = 352 (M+H); LC: 3.5 分鐘。

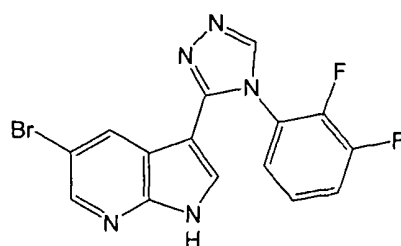
實例 109



5-溴基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -3-碳硫代酸 (2,3-二氟-苯基)-醯胺

於 5-溴基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -3-羧酸 (2,3-二氟-苯基)-醯胺 (300 毫克，0.85 毫莫耳) 在甲苯 (6 毫升) 中之溶液內，添加 Lawesson 氏試劑 (210 毫克，0.52 毫莫耳)。將此懸浮液於回流下加熱 14 小時。藉蒸發移除溶劑，並使殘留物於泵上乾燥，以供下一反應用。MS (ES⁺): m/e = 368 (M+H); LC: 3.6 分鐘。

實例 110



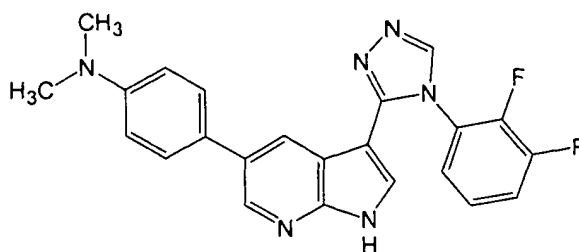
5-溴基 -3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑 -3-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶

使得自上文之粗製物質溶於乙醇(5毫升)與DCM(5毫升)之共溶劑中。於室溫下添加胼(2毫升)。將此溶液於室溫下攪拌4小時，並蒸發。將殘留物倒入NaHCO₃水溶液中，過濾，以水洗滌，及乾燥。使粗產物溶於原甲酸三乙酯(5毫升)中。於此溶液中，在0°C下，添加HCOOH(1毫升)。使反應物溫熱至室溫，並保持過夜。藉蒸發移除溶劑，使殘留物溶於醋酸乙酯(50毫升)中，並以NaHCO₃水溶液洗滌。以NaSO₄脫水乾燥後，蒸發溶劑，而得所要之三唑，為黃色固體(120毫克，0.32毫莫耳)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.75 (q, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.07 (d, 1H)

LC/MS : Rt 2.8 分鐘 ; m/e 377.1 (M+H).

實例 111



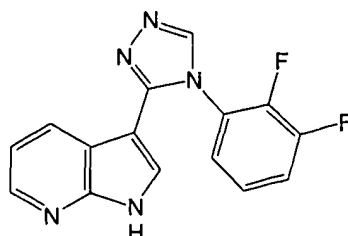
(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-二甲基-胺 (106)

利用如方法D中所述之Suzuki程序，使上文所獲得之粗產物(50毫克，0.13毫莫耳)轉化成(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-二甲基-胺(19毫克，0.05毫莫耳)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.60 (s,

1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.08 (m, br, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.33 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.2 分鐘 ; m/e 417.3 (M+H), 415.3 (M-H).

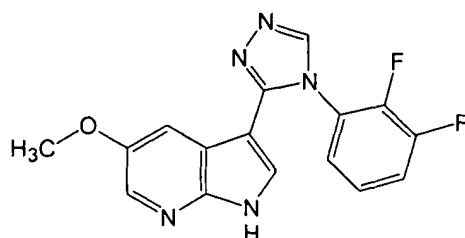
實例 112



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (107)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H). LC/MS : Rt 2.06 分鐘 ; m/e 298.2 (M+H), 296.2 (M-H).

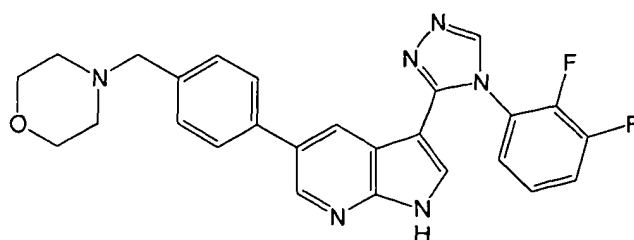
實例 113



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (108)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (s, 3H). LC/MS : Rt 2.35 分鐘 ; m/e 328 (M+H), 326 (M-H).

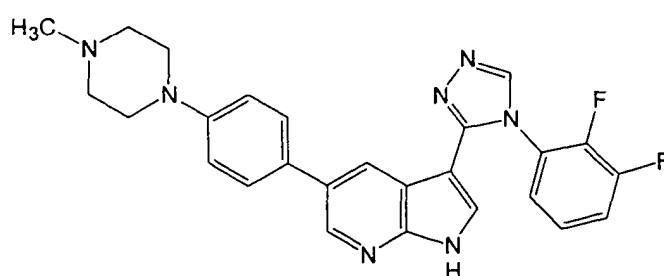
實例 114



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (109)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.20 (s, 1H), 9.82 (br, s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.35 (2H, 被水覆蓋), 3.17 (br, 2H), 2.28 (s, 3H). LC/MS : Rt 1.80 分鐘 ; m/e 473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

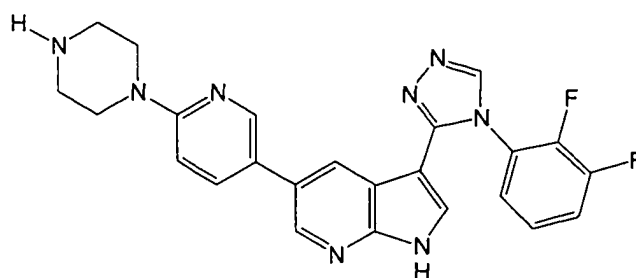
實例 115



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (110)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 (s, 1H), 9.64 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.20 (q, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.89 (d, 3H), 2.33 (s, 3.8H). LC/MS : Rt 1.8 分鐘 ; m/e 472.3 (M+H), 470.4 (M-H).

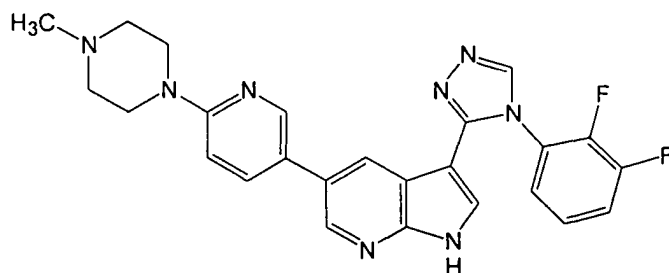
實例 116



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(6,6-二甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (111)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 3.45 (m, 8H), 2.35 (s, 8H). LC/MS : Rt 1.5 分鐘 ; m/e 459.3 (M+H), 457.4 (M-H).

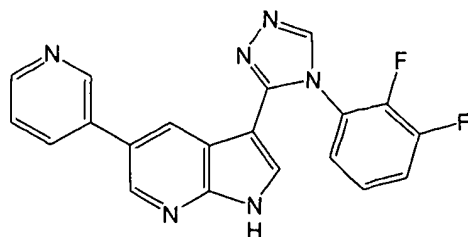
實例 117



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(4-甲基-6H-吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (112)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.15 (s, 1H), 9.62 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.35-3.00 (mbr, 8H), 2.68 (br, 3H), 2.30 (s, 2.1H). LC/MS : Rt 1.6 分鐘 ; m/e 473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

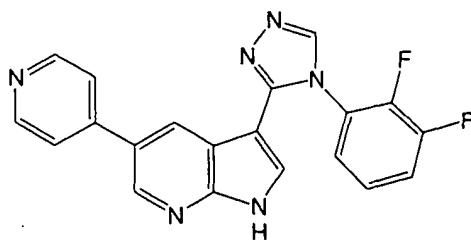
實例 118



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶 (113)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (m, 3H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.32 (s, 4H). LC/MS: Rt 1.6 分鐘 ; m/e 375.2 (M+H), 373.2 (M-H).

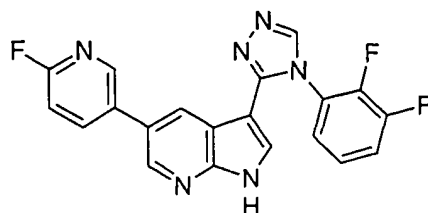
實例 119



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吡啶-4-基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶 (114)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.49 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.92 (m, 3H), 8.41 (d, 2H), 7.75 (q, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.31 (s, 3.5H). LC/MS : Rt 1.5 分鐘 ; m/e 375.2 (M+H), 373.2 (M-H).

實例 120

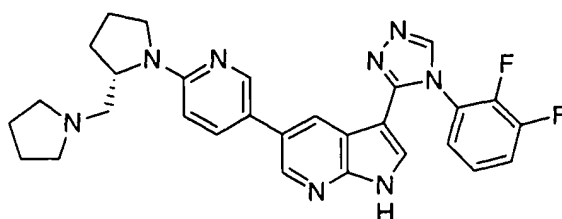


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(6-氟-吡啶-3-基)-1H-

吡咯并 [2,3-Bb]-吡啶

所獲得者為黃色固體 (產率 75%)。MS: m/e 393.3 (M+1); LC: Rt 2.7 分鐘

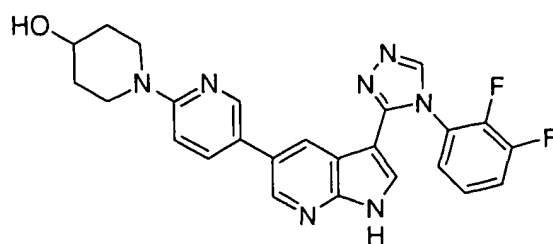
實例 121



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(2-四氫吡咯-1-基甲基)-四氫吡咯-1-基]-吡啶-3-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (115)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (br, 2H), 2.65-2.55 (被 DMSO 覆蓋, 4H), 2.10-1.90 (複雜, 4H), 1.70 (m, 4H). LC/MS : Rt 2.00 分鐘 ; m/e 527.30 (M+H).

實例 122

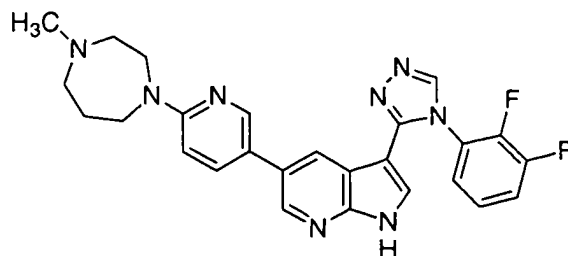


5'-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基}-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']雙吡啶基-4-醇 (116)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.06 (d, br, 2H), 3.73 (m,

br, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.81 (d, br, 2H), 1.39 (dt, br, 2H). LC/MS : Rt 1.80 分鐘 ; m/e 474.30 (M+H).

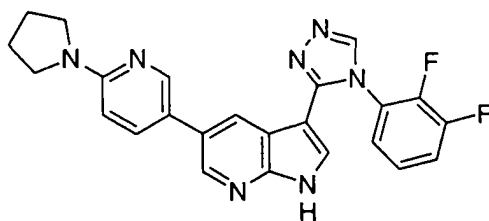
實例 123



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(4-甲基-[1,4]二氮七圈烷-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (117)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.63 (dd, 2H), 2.48 (被 DMSO 覆蓋, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (m, 2H). LC/MS : Rt 1.40 分鐘 ; m/e 487.40 (M+H).

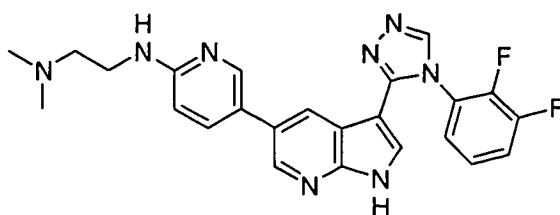
實例 124



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(6-四氫吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (118)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.44 (tbr, 4H), 1.97 (tbr, 4H). LC/MS : Rt 2.0 分鐘 ; m/e 444.3 (M+H).

實例 125

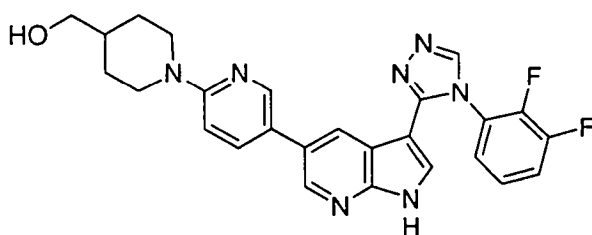


N'-(5-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 (119)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.17 (s, 1H), 9.72 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.88 (s, 6H).

LC/MS : Rt 1.3 分鐘 ; m/e 461.3 (M+H).

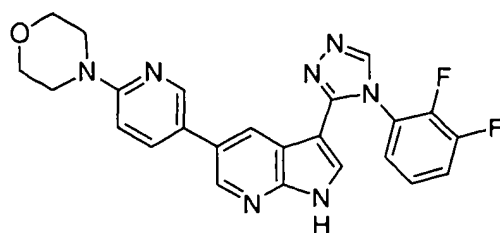
實例 126



(5'-(3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']雙吡啶基-4-基)-甲醇 (120)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (br, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.34 (m, 3H), 3.31 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.80 (d, br, 2H), 1.74 (br, 1H), 1.30 (m, 2H). LC/MS : Rt 1.90 分鐘 ; m/e 488.3 (M+H).

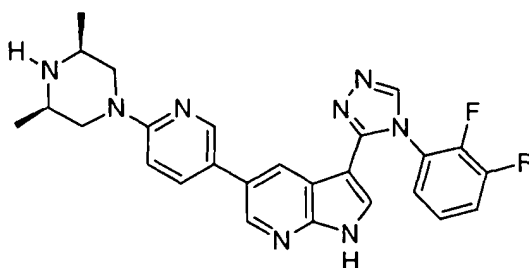
實例 127



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (121)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.60 (t, 4H). LC/MS : Rt 2.00 分鐘 ; m/e 460.3 (M+H).

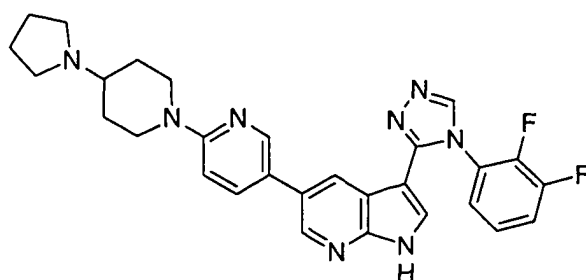
實例 128



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (122)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.20 (s, 1H), 9.12 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.38 (br, 2H), 2.85 (dd, 2H), 1.31 (d, 6H). LC/MS : Rt 1.70 分鐘 ; m/e 487.3 (M+H).

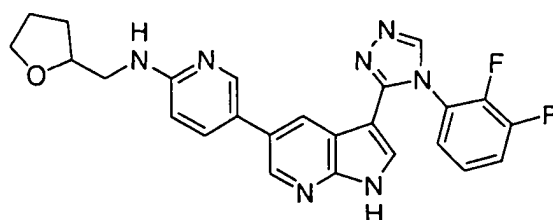
實例 129



5'-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-4-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶 (123)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.16 (s, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.55 (m, br, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.11 (m, br, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.05 (m, br, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.59 (m, 2H). LC/MS : Rt 1.40 分鐘 ; m/e 527.3 (M+H).

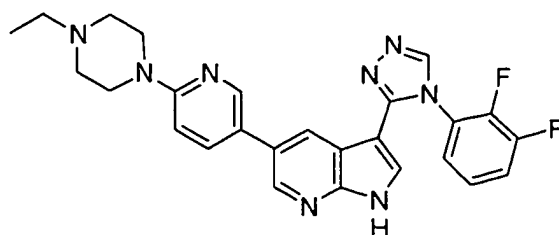
實例 130



(5-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-2-基)-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺 (124)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, br, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.14 (d, br, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.61 (m, 1H). LC/MS : Rt 1.90 分鐘 ; m/e 474.3 (M+H).

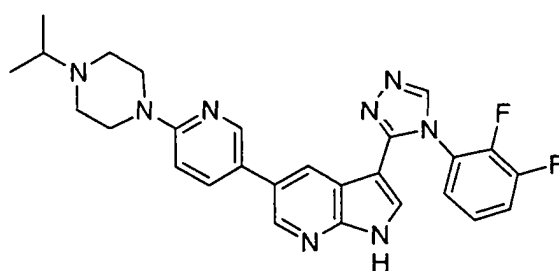
實例 131



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (125)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.17 (s, 1H), 9.62 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.50 (d, br, 2H), 3.61 (d, br, 2H), 3.21 (m, br, 4H), 3.09 (q, 2H), 1.27 (t, 3H). LC/MS : Rt 1.7 分鐘 ; m/z 487.3 (M+H), 485.4 (M-H)

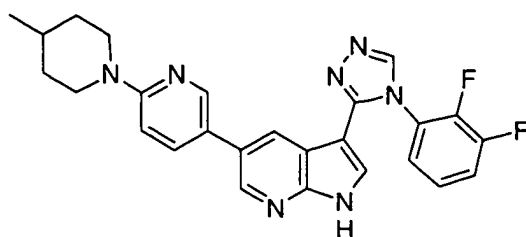
實例 132



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-[6-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (126)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.16 (s, 1H), 9.45 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.57 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.53 (d, br, 2H), 3.57 (d, br, 2H), 3.16 (m, 5H), 1.30 (d, 6H). LC/MS : Rt 1.70 分鐘 ; m/z 501.3 (M+H), 499.4 (M-H).

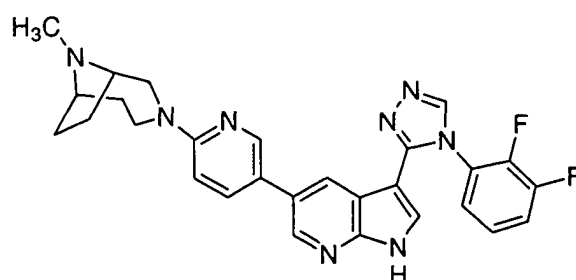
實例 133



5'-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基 (127)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, br, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, br, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.27 (d, br, 2H), 3.09 (t, br, 2H), 1.76 (d, br, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.93 (d, 3H). LC/MS : Rt 2.30 分鐘 ; m/z 472.3 (M+H), 470.4 (M-H)

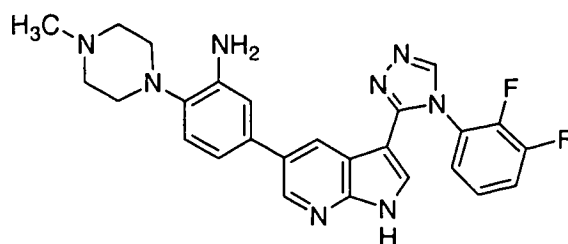
實例 134



3-(5-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-2-基)-9-甲基-3,9-二氫-雙環并[4.2.1]壬烷 (128)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.13 (s, 1H), 9.75 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (d, br, 2H), 4.10 (br, 1H), 3.98 (m, br, 2H), 3.65 (dd, br, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.42-1.90 (複雜, 8H). LC/MS : Rt 1.60 分鐘 ; 513.3 (M+H), 511.4 (M-H).

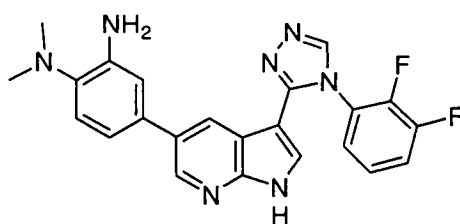
實例 135



5-{3-[4-(2,3-二氟-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯胺 (129)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.12 (s, 1H), 9.88 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.56 (d, br, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.50 (s, 3H). LC/MS : Rt 1.70 分鐘 ; m/e 487.3 (M+H).

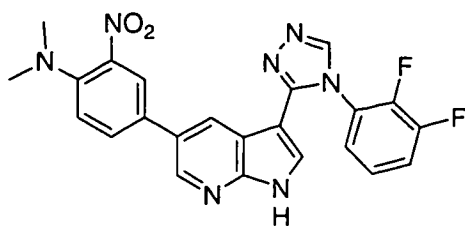
實例 136



4-{3-[4-(2,3-二氟-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}- N^1,N^1 -二甲基-苯-1,2-二胺 (130)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.18 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.01 (s, 6H). LC/MS : Rt 1.90 分鐘 ; m/e 432.3 (M+H).

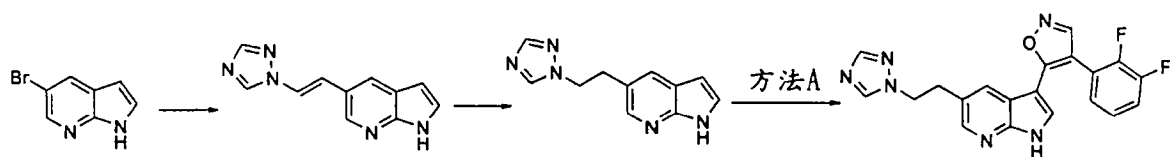
實例 137



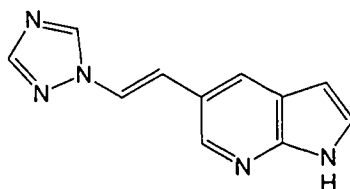
(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-硝基-苯基)-二甲基-胺 (131)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.89 (s, 6H). LC/MS : Rt 3.30 分鐘 ; m/e 462.3 (M+H).

一般方法 H :



實例 138

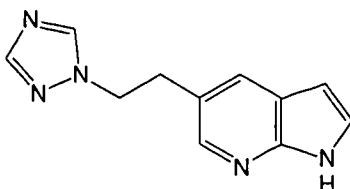


5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使 5-溴-氮吡啶 (1 克, 5.1 毫莫耳)、1-乙基三唑 (600 毫克, 6.3 毫莫耳) 及三乙胺 (5 毫升) 之混合物溶於 DMF (25 毫升) 中。將溶液以 N_2 氣體處理, 並添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (250 毫克, 0.3 毫莫耳)。將反應物加熱, 並於 120°C 下攪拌 16 小時, 及在真空下蒸發。將殘留 DMF 溶液倒入水中, 過濾, 以醚洗滌固體。於泵上乾燥過夜後, 將粗製固體直接用於下一反應

(800 毫克，3.8 毫莫耳)。MS (ES⁺): m/e = 212.1 (M+H); LC: 2.2 分鐘。

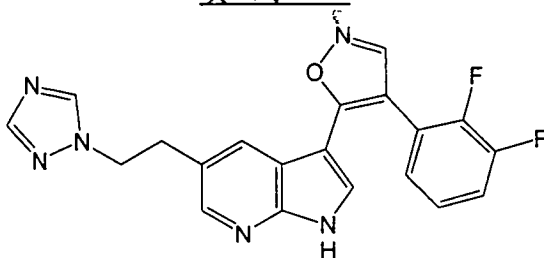
實例 139



5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

使得自上文之粗製物質(300 毫克，1.42 毫莫耳)溶於 MeOH (15 毫升)中。於 Pd/C (10%，50 毫克)存在下，將溶液以氫氣瓶處理 4 小時。經過矽藻土藉過濾移除觸媒，蒸發溶劑，並使殘留物(200 毫克，0.94 毫莫耳)於泵上乾燥，以供下一利用。MS (ES⁺): m/e = 214.1 (M+H); LC: 0.5 分鐘。

實例 140



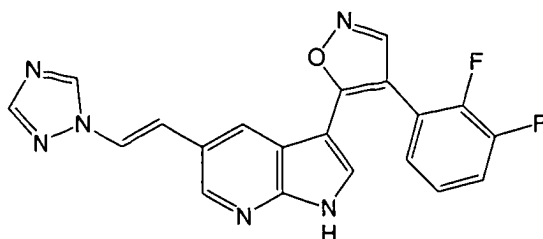
3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (132)

使用方法 A，使上文所獲得之粗產物(200 毫克，0.94 毫莫耳)轉化成 3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(108 毫克，0.27 毫莫耳)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, 重疊, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.25 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.25 Hz, 2H). LC/MS: Rt

3.1 分鐘 ; 393 (M+H), 391.1 (M-H).

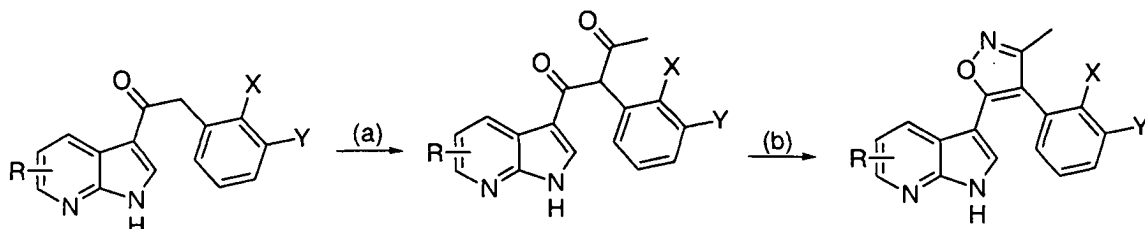
實例 141



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (133)

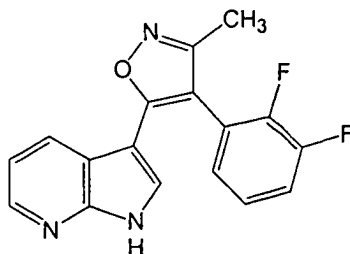
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (m, 重疊, 2H). LC/MS : Rt 3.4 分鐘 ; m/e 390.9 (M+H), 389.1 (M-H).

一般方法 I :



試劑與條件 : (a) (i) LHMDs, THF, -78°C , (ii) 氯化乙醯 ; (b) 羥胺鹽酸鹽, EtOH, 回流。

實例 142

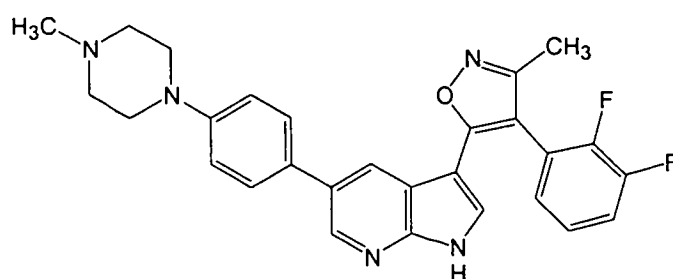


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (134)

於 2-(2,3-二氟-苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙酮 (200 毫克, 0.73 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之溶液內, 在 -78°C 下, 添加 LiHDMS (1.0 M, 在 THF 中, 2.2 毫升, 2.2 毫莫耳)。將混合物於此溫度下攪拌 1.5 小時, 並添加氯化乙鹽 (170 毫克, 2.2 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 並再持續攪拌 2 小時。然後, 將溶液以醋酸乙酯稀釋, 並以 1N HCl 洗滌。於蒸發後, 使粗產物藉急驟式管柱純化, 而得所要之產物, 將其以乙醇 (10 毫升) 中之 $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (100 毫克, 1.44 毫莫耳), 在回流下處理 4 小時, 獲得 3-[4-(2,3-二氟-苯基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (45 毫克, 0.14 毫莫耳), 為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.29 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H). LC/MS : Rt 3.3 分鐘 ; m/e 312.1 (M+H), 310.1 (M-H).

實例 143

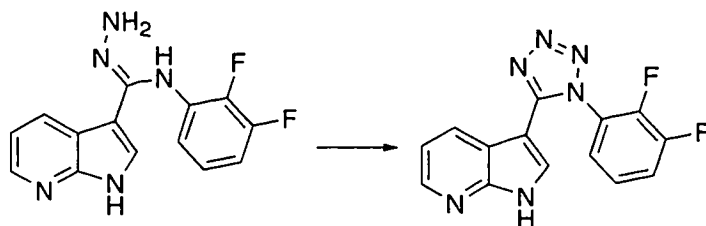


3-[4-(2,3-二氟-苯基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-5-[4-(4-甲基-六氟吡啶-1-基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (135)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.40 (s, 1H), 9.58 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.89 (s, 3H),

2.31 (s, 4H), 2.21 (s, 3H). LC/MS: Rt 2.4 分鐘; 486.3 (M+H), 484.4 (M-H).

一般方法 J:

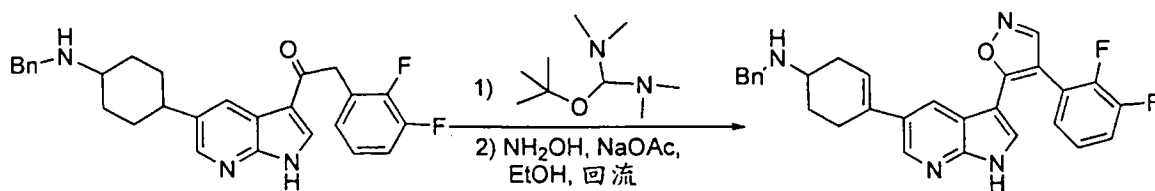


實例 144

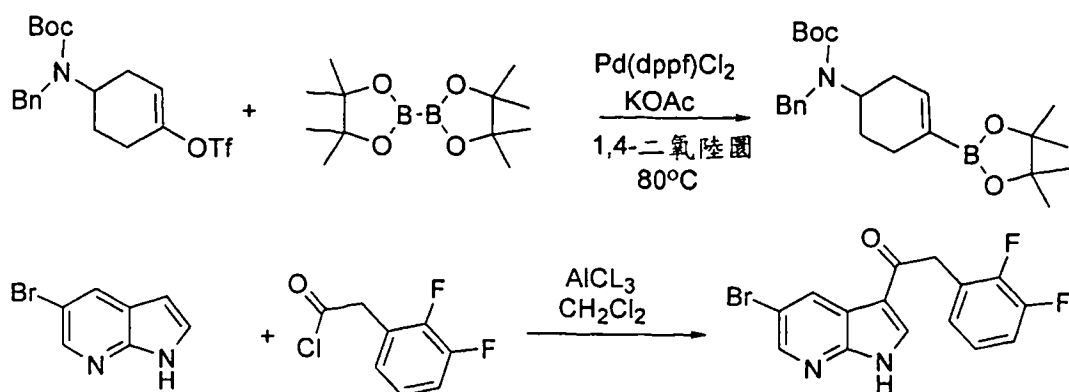
3-[1-(2,3-二氟-苯基)-1H-四唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(11)

使 N-(2,3-二氟-苯基)-N'-胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧甲脒 (利用方法 G 中所述程序製成)(20 毫克, 0.07 毫莫耳) 溶於 2N HCl (2 毫升) 中。於 0°C 下, 添加 NaNO₂ (6 毫克) 在水 (1 毫升) 中之溶液。將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 並以 6N NaOH 中和。藉過濾收集沉澱物, 並使粗產物藉 HPLC 純化, 而得白色固體 (12 毫克, 0.04 毫莫耳)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.47 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H).
LC/MS: Rt 3.00 分鐘; m/e 299 (M+H), 297.1 (M-H).

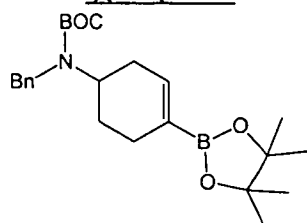


苄基-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-胺(11)之製備



苄基-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-胺實例 127 (136) 之製備

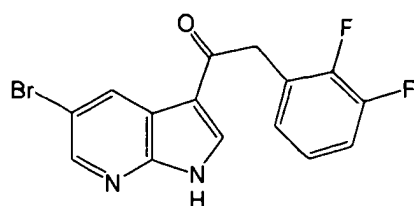
實例 145



步驟 A：苄基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈-2-基)-環己-3-烯基]-胺甲酸第三-丁酯

使三氟甲烷磺酸 4-[苄基(第三-丁氧羰基)胺基]環己烯酯 (1.66 克, 3.81 毫莫耳, 根據 *Tetrahedron* 53 (1997) 1391-1402 製成)、雙(品啉可基)二硼 (1.06 克, 4.17 毫莫耳)、KOAc (1.11 克, 11.3 毫莫耳) 及 PdCl₂(dppf) (155 毫克, 0.19 毫莫耳) 在二氧陸圈 (20 毫升) 中之混合物, 於室溫下脫氣, 在 N₂ 及 80°C 下攪拌 15 小時, 然後濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中, 並以水洗滌。藉急驟式層析 (FC) 純化 (己烷 / EtOAc 50 : 2 至 50 : 5), 獲得標題產物 (1.04 克), 66.1% 產率。FIA-MS: m/e = 414.3 (M+1).

實例 146

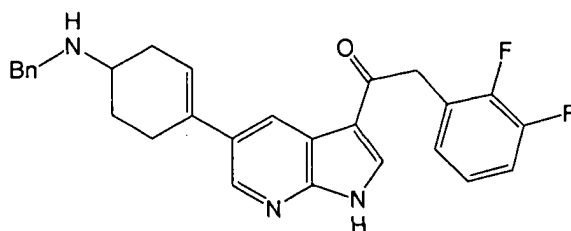


步驟 B：1-(5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮

於 0°C 下，將 CH₂Cl₂ (150 毫升) 中之氯化 2,3-二氟苯基乙醯 (58.1 毫莫耳) 添加至 5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (8.0 克，40.6 毫莫耳) 與 AlCl₃ (46 克，345 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中之懸浮液內。於添加後，移除冷卻浴，並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。以冰浴使反應物冷卻，並將甲醇 (100 毫升) 添加至反應混合物中，同時保持溫度低於 30°C。蒸發反應混合物，並使殘留物懸浮於水中。藉真空過濾收集固體，以水與己烷洗滌，而得標題化合物 (14.03 克)，98% 產率。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.93 (寬廣 s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 4.16 (s, 2H).

實例 147



步驟 C：1-[5-(4-苄胺基-環己基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮

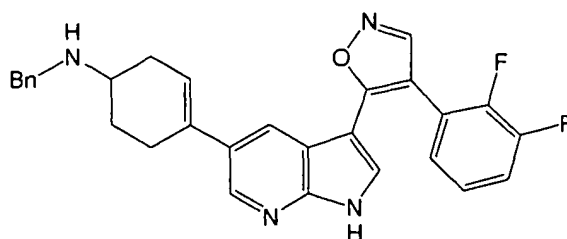
使苄基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧-硼伍園-2-基)-環己-3-烯基]-胺甲酸第三-丁酯 (820 毫克，1.98 毫莫耳，得自 a) 與 1-(5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮

(702 毫克，2.0 毫莫耳，得自 b)、Pd(dppf)Cl₂ (163 毫克，0.2 毫莫耳)、2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (2 毫升，4 毫莫耳) 在 DMF (15 毫升) 中之混合物脫氣，並於 80°C 及 N₂ 下加熱 3 天。濃縮混合物。

使殘留物懸浮於 CH₂Cl₂ 中，以飽和 NH₄Cl 洗滌。藉急驟式層析純化，獲得苄基-(4-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-胺甲基酸第三-丁酯 (545 毫克)。FIA-MS m/e = 558.3 (M+H), 556.3 (M-H)。

使上述胺甲基酸第三-丁酯溶液 (306 毫克，0.54 毫莫耳) 溶於 CH₂Cl₂ (1 毫升) 中，以 TFA (3 毫升) 處理 1 小時。蒸發反應物，並將固體殘留物以醚與己烷研製，及過濾，而得最後所要之產物，為白色固體 (402 毫克)，80% 總產率。FIA-MS m/e = 458.2 (M+H), 456.3 (M-H)。

實例 148



步驟 D：苄基-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-胺 (136)

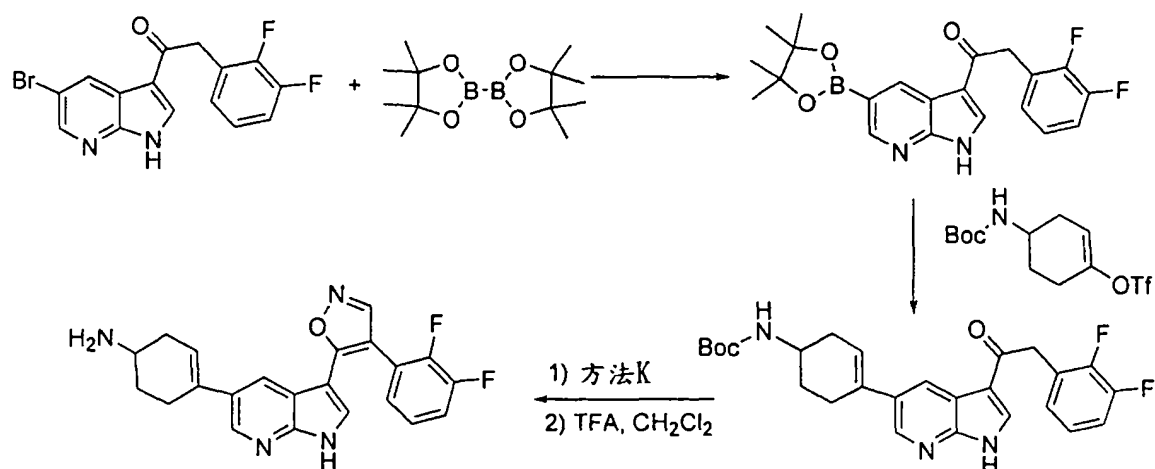
將 1-[5-(4-苄胺基-環己基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮 (150 毫克，0.27 毫莫耳，製備：參閱下文) 與第三-丁氧基雙(二甲胺基)甲烷 (0.27 毫升，1.0 毫莫耳，Brederck 氏試劑) 在 THF (5 毫升) 中之混合物，於 60°C 下加熱 2 小時。使反應混合物濃縮，並於高真空下乾燥 0.5 小時。使

殘留物溶於乙醇(10毫升)中，與羥胺氯化氫(94毫克，1.35毫莫耳)及醋酸鈉(1.62毫莫耳)一起回流2.5小時。使混合物濃縮，並懸浮於飽和 NaHCO_3 中，及過濾。使固體進一步藉層析純化，獲得50毫克所要之產物，38.4%產率。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.41 (s, NH), 8.86 (s, 1H), 8.85 (m, 2H, NH_2), 8.45 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.32 (m, 2H), 5.98 (寬廣 s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 1.79 (m, 1H). LC/MS : Rt 2.62 分鐘 ; m/e 483.3 (M+H), 481.3 (M-H).

實例 149

4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基胺(137)



將 1-(5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮(1.053克，3毫莫耳)與雙(品啞可基)二硼(840毫克，3.3毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (62毫克，0.15毫莫耳)及 KOAc (882毫克，9.0毫莫耳)在1,4-二氧陸圓(18毫升)中之懸浮液，於 80°C 及氬氣下加熱3小時，然後濃縮。使殘留物懸浮於水中，並過濾，獲得1.15克2-(2,3-二氟-苯基)-1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙酮，96%產率。

LC-MS : $m/e = 399.3$ (M+H), 397.3 (M-H).

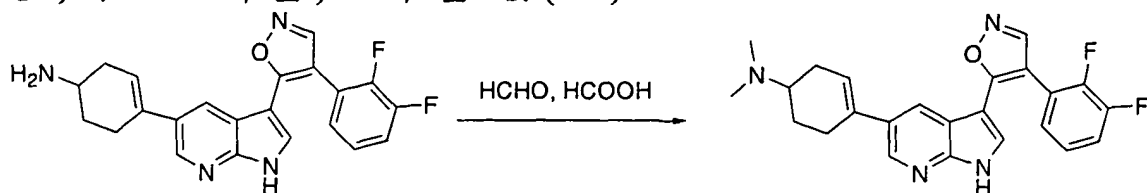
於上述二羥基硼烷酯(1.0克, 2.5毫莫耳)、三氟-甲烷磺酸 4-第三-丁氧羰基胺基-環己-1-烯基酯(690毫克, 2.0毫莫耳, 製自(4-酮基-環己基)-胺甲基酸第三-丁酯(Heterocycles 58 (2002) 471-504)在DMF(15毫升)與DMSO(6毫升)混合溶劑中之溶液內, 添加2.0M Na_2CO_3 水溶液(2毫升, 4毫莫耳)與 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 。使混合物脫氣, 並於 80°C 及氫氣下加熱72小時, 然後在高真空下濃縮, 移除DMF。使殘留物懸浮於 NaHCO_3 水溶液中, 接著過濾。使固體以FC純化, 而得(4-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-胺甲基酸第三-丁酯, 為白色固體(530毫克), 56%產率, LC-MS : $m/e = 468.4$ (M+H), 466.4 (M-H). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 13.41 (寬廣 s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.56 (寬廣 s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (寬廣 s, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

將上述胺甲基酸酯(330毫克, 0.7毫莫耳)以Bredeck氏試劑處理, 接著以羥胺氯化氫(根據一般方法K), 然後以TFA處理, 獲得300毫克最後產物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.42 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (寬廣 s, 3H, NH_3), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H) LC/MS : R_t 2.10 分鐘 ; m/e 393.3 (M+H), 391.4 (M-H).

實例 150

(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-二甲基-胺(138)

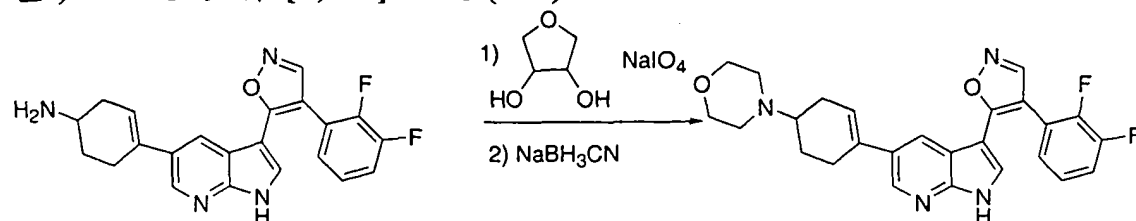


將 4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基胺(47.8 毫克, 0.12 毫莫耳)、37% 甲醛(0.5 毫升)及甲酸(1 毫升)中之混合物, 於 80°C 下加熱 10 小時。使混合物濃縮, 並藉 HPLC 純化, 獲得 17.3 毫克二胺產物, 34.5% 產率。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.43 (s, 1H, NH), 9.48 (s, 1H, MsOH), 8.86 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 2.7-2.4 (m, 4H), 2.31 (s, 3H, MsOH), 2.22 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). LC/MS : Rt 2.22 分鐘 ; m/e 421.4 (M+H), 419.4 (M-H).

實例 151

3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-5-(4-嗎福啉-4-基-環己-1-烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(139)



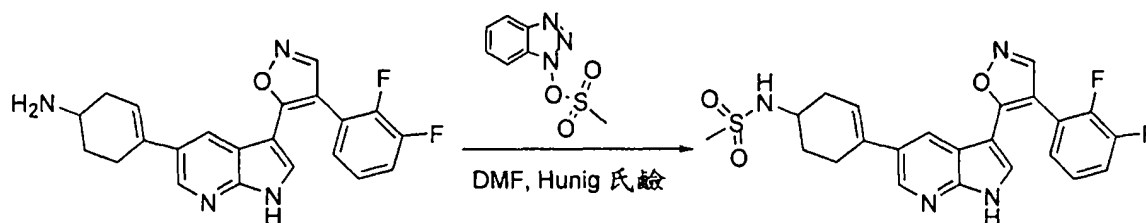
將 1,4-脫水赤絲藻醇(208 毫克, 2 毫莫耳)在水中之溶液, 以過碘酸鈉(400 毫克, 4 毫莫耳)處理 12 小時, 轉移至 4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基胺(50 毫克, 0.12 毫莫耳)在甲醇(5 毫升)中之溶液內。

以氰基硼氫化鈉處理所形成之溶液。於反應完成後，添加 TFA，並使混合物濃縮，及藉 HPLC 純化，而得嗎福啉產物 (20 毫克)，36% 產率。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.43 (s, 1H, NH), 9.63 (寬廣 s, MsOH), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (q, 1H), 7.34 (q, 1H), 7.29 (q, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.56-3.48 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H, MsOH), 1.75 (ddd, 1H). LC/MS : Rt 2.22 分鐘 ; m/e 463.4 (M+H), 461.4 (M-H).

實例 152

N-(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基)-甲烷磺醯胺 (140)



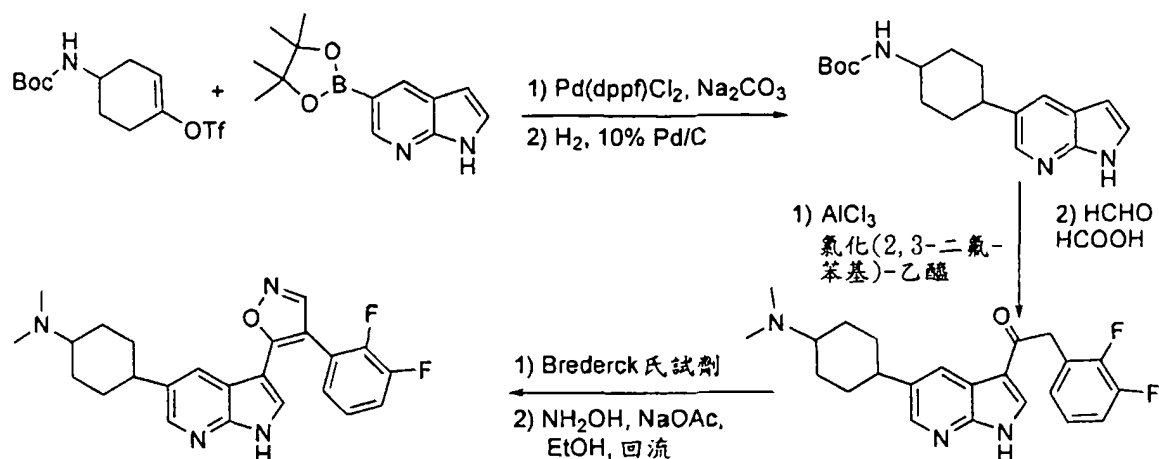
於 4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己-3-烯基胺 (47 毫克，0.12 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內，添加甲烷磺酸苯并三唑-1-基酯 (27 毫克，0.13 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (10 滴)，並攪拌 1 小時。添加 TFA，並使反應混合物藉 HPLC 純化，獲得甲烷磺醯胺 (25.9 毫克)，46% 產率。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.42 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.09 (寬廣 s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.7-2.4 (m, 3H), 2.39 (s, 3H,

MsOH), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.66 (m, 1H). LC/MS: Rt 3.38 分鐘;
m/e 471.3 (M+H), 469.3 (M-H).

實例 153

(4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環己基)-二甲胺 (141)



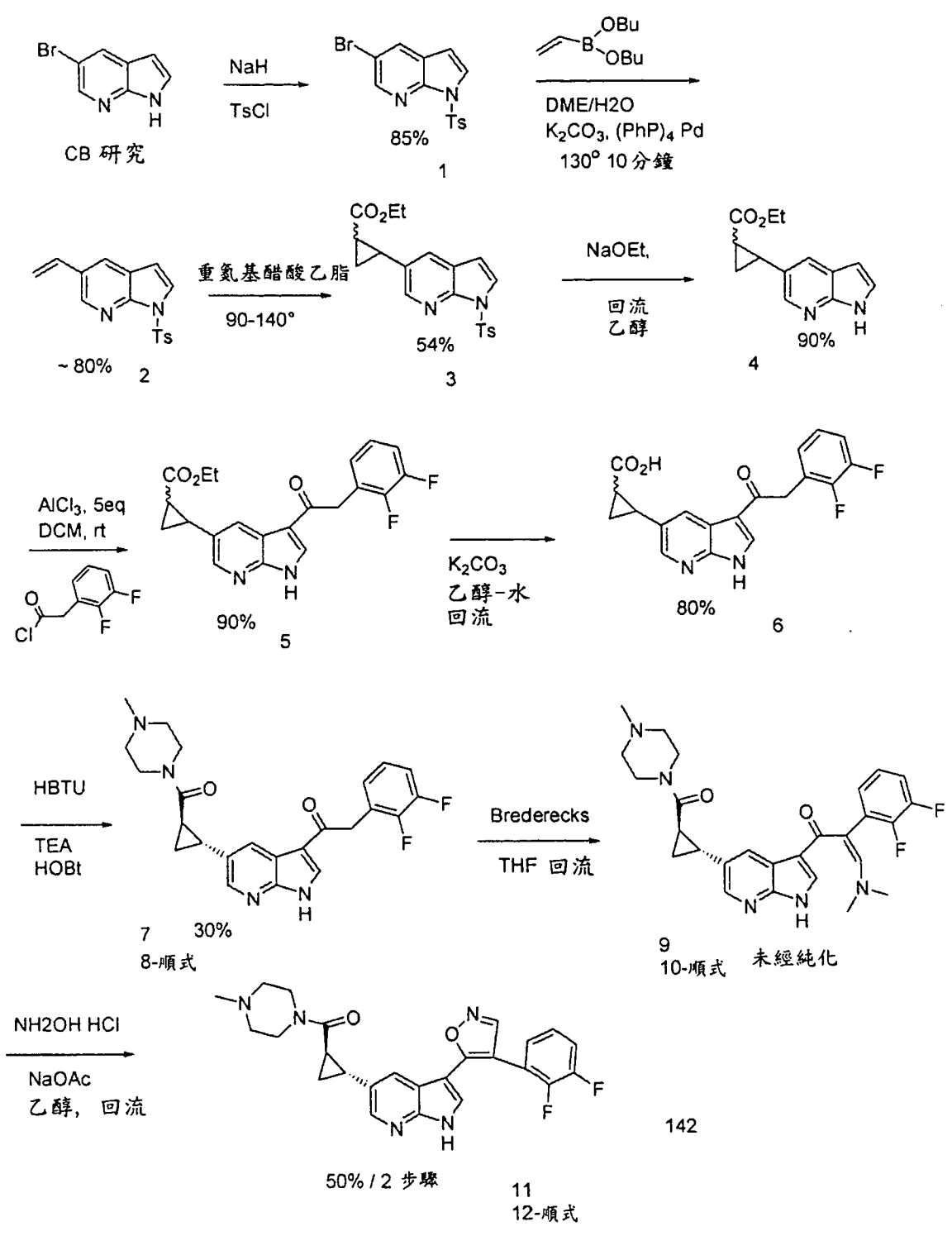
將三氟-甲烷磺酸 4-第三-丁氧羰基胺基-環己-1-烯基酯 (730 毫克, 20 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (490 毫克, 20 毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂ (80 毫克) 及 2.0M Na₂CO₃ (3 毫升, 6 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之混合物, 於 80°C 及 N₂ 下加熱 3 小時, 然後濃縮。使殘留物懸浮於水中, 過濾, 並藉 FC 純化固體, 而得 [4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-環己-3-烯基]-胺甲酸第三-丁酯 (600 毫克), 96% 產率。FIA-MS: m/e = 314.05 (M+H)。使上述環己烯 (300 毫克) 與 10% Pd/C (200 毫克) 在 EtOAc 與 MeOH 1:1 混合溶劑 (30 毫升) 中之懸浮液, 於 50 psi H₂ 下振盪 20 小時。過濾獲得 [4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-環己基]-胺甲酸第三-丁酯 (280 毫克)。FIA-MS: m/e = 316.3 (M+H)。

於 0°C 下，將氯化 2,3-二氟苯基乙鹽 (1.0 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中之溶液，逐滴添加至 [4-(1H-吡咯并 [2,3-]吡啶-5-基)-環己基]-胺甲基酸第三-丁酯 (280 毫克，0.88 毫莫耳) 與 AlCl_3 (612 毫克，4.6 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (15 毫升) 中之混合物內。於添加後，將反應物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。將甲醇 (5 毫升) 添加至反應物中。1 小時後，蒸發反應物，並藉急驟式層析純化所形成之殘留物，而得 1-[5-(4-胺基-環己基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酮 (229 毫克)，70.5% 產率。LC-MS: $m/e = 370.3$ (M+H), 368.4 (M-H). 將上述環己胺 (220 毫克，0.60 毫莫耳) 以 37% 甲醛 (2 毫升) 與甲酸 (4 毫升)，於 80°C 下處理 15 小時後，藉 FC 獲得純 2-(2,3-二氟-苯基)-1-[5-(4-二甲胺基-環己基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-乙酮 (167 毫克)，70.1% 產率。LC-MS: m/e : 398.4 (M+H), 396.4 (M-H).

最後所要之產物 (4-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基}-環己基)-二甲基-胺，係根據方法 K，經由以 Brederick 氏試劑，接著以羥胺處理 2-(2,3-二氟-苯基)-1-[5-(4-二甲胺基-環己基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-乙酮 (200 毫克，0.5 毫莫耳) 而製成，12.5% 產率。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.33 (s, 1H, NH), 9.39 (寬廣 s, OH), 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). LC/MS: Rt 2.10 分鐘; m/e 423.4 (M+H), 421.5 (M-H).

關於I-142與I-143之圖式



實例 154

關於5-環丙基氮吡啶化合物之實驗：

2：

1-(甲苯-4-磺醯基)-5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：

將 5-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (300 毫克，0.85 毫莫耳)、乙烯基二羥基硼烷二丁基酯 (184 毫克，1.0 毫莫耳)、碳酸鉀 (420 毫克，3.0 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ，在管片中，於氮氣下，在 3 毫升 DME 與 1 毫升水中合併，並於微波反應器中加熱至 130°C ，歷經 10 分鐘。然後分離有機層，並蒸發。使殘留物藉矽膠層析純化 (溶離劑：二氯甲烷)，提供 215 毫克 (85%) 1-(甲苯-4-磺醯基)-5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。MS ES+ 299.0.

3：

2-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-環丙烷羧酸乙酯：

將 1-(甲苯-4-磺醯基)-5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (200 毫克，0.67 毫莫耳) 與重氮醋酸乙酯 (730 微升，7.0 毫莫耳) 在 3 毫升二甲苯中合併，並加熱至 95°C ，歷經 30 分鐘，然後至 115°C ，歷經 4 小時。於真空下蒸發溶劑，並使殘留物藉矽膠層析純化 (溶離劑：二氯甲烷)，提供 140 毫克 (50%) 2-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-環丙烷羧酸乙酯，為順式與反式異構物之混合物。MS ES+ 385.3

4：

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-環丙烷羧酸乙酯：

將 2-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-環丙烷羧酸乙酯 (153 毫克，0.4 毫莫耳) 添加至 2 毫升乙醇中，並添加乙醇鈉溶液 (~2.68M，300 微升，0.8 毫莫耳)。將混合物加

熱至 70°C，歷經 3 小時。使混合物冷卻至室溫，並添加數毫升飽和氯化銨溶液。以二氯甲烷萃取混合物，並蒸發有機層，提供 85 毫克基本上純之 2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-環丙烷羧酸乙酯，使用之而無需進一步純化。MS ES+ 231.1

5:

2-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-環丙烷羧酸乙酯

其係使用類似此文件先前所述之程序，製自 2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-環丙烷羧酸乙酯。MS ES+ 385.2

6:

2-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-環丙烷羧酸

使 2-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-環丙烷羧酸乙酯 (130 毫克，0.33 毫莫耳) 溶於 1 毫升乙醇與 1 毫升 10% 碳酸鉀溶液中。將混合物加熱至回流，歷經 ~16 小時。然後，以 6N HCl 使反應物酸化至 pH ~4-5，並以二氯甲烷萃取。將基本上純之 2-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-環丙烷羧酸使用於下一步驟，無需進一步純化。MS ES+ 357

7(反式)與 8(順式):

2-(2,3-二氟-苯基)-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基}-乙酮

將 2-{3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基}-環丙烷羧酸 (93 毫克，0.26 毫莫耳) 與 DIEA (67 毫克，0.52 毫莫

耳)及 HBTU (113 毫克, 0.3 毫莫耳)在 1 毫升 DMF 中合併, 並於室溫下攪拌~15 分鐘。添加 N,N-甲基六氫吡啶 (26 毫克, 0.26 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌 4 小時。於真空下蒸發 DMF, 添加水, 並以二氯甲烷萃取此懸浮液。於真空下蒸發溶劑, 並使殘留物藉矽膠層析純化 (溶離劑: 5% 甲醇 / DCM), 提供反式 -2-(2,3-二氟-苯基)-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-乙酮 (35 毫克, Rf 0.5) 與順式異構物 (16 毫克, Rf 0.3)。

9:

反式 -2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酮

反式 -2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酮係使用類似此文件先前所述之程序, 製自反式 -2-(2,3-二氟-苯基)-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-乙酮。將其單離, 但並未純化, 且直接轉化成其相應之異喹啉。

10:

順式 -2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酮

順式 -2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酮係使用類似此文件先前所述之程序, 製自順式 -2-(2,3-二氟-苯基)-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-

基}-乙酮。將其單離，但並未純化，且直接轉化成其相應之異噁唑。

11：

反式-(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(142)

反式-(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(142)係使用類似此文件先前所述之程序，製自反式-2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酸酯。使其藉預備之HPLC純化，並以TFA鹽單離。LC/MS：Rt 2.29分鐘；m/e 464.2 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ：8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.8-4.4 (m, 2H), 3.6-3.0 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

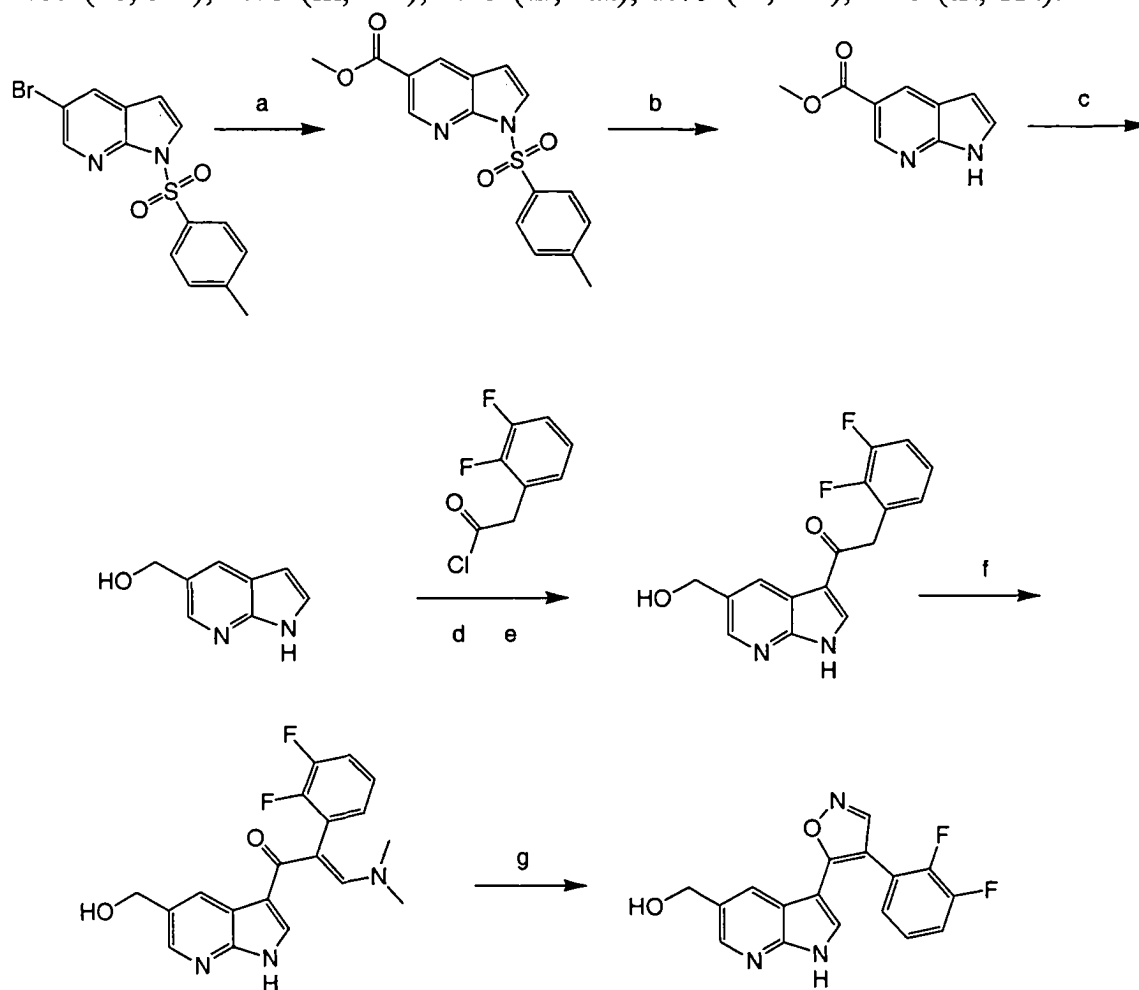
12：

順式-(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(143)

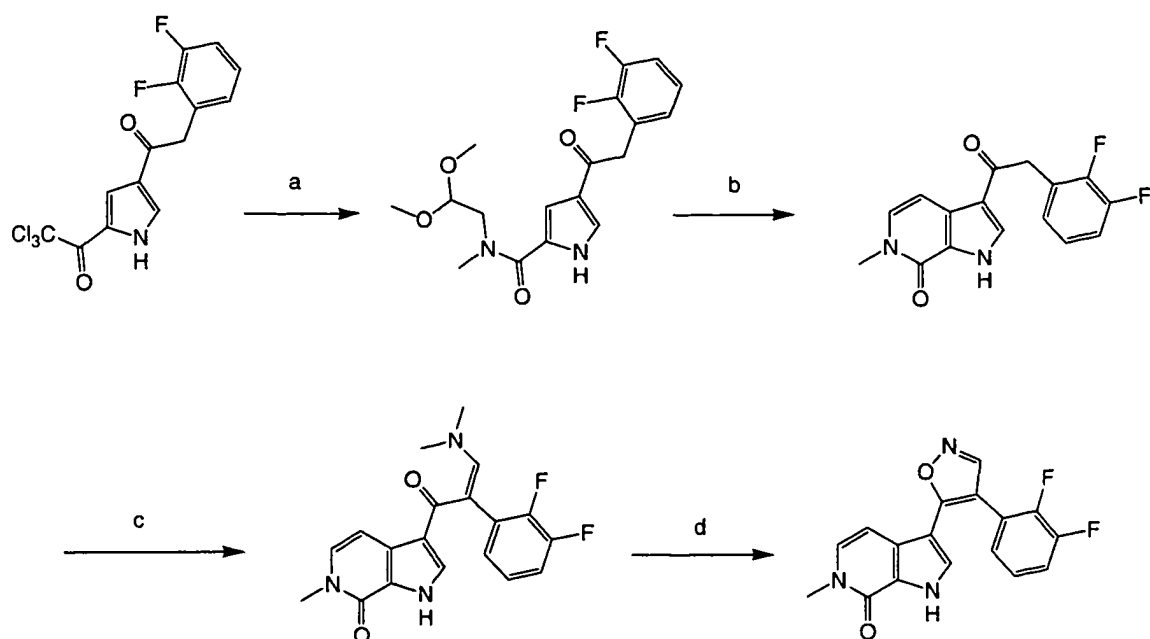
順式-(2-{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-環丙基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(143)係使用類似此文件先前所述之程序，製自順式-2-(2,3-二氟-苯基)-3-二甲胺基-1-{5-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-丙烯酸酯。使其藉預備之HPLC純化，並以TFA鹽單離。LC/MS：Rt 2.24分鐘；m/e 464.2 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ：8.65 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.05 (bs,

1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.0-4.0 (m, 2H), 3.6-3.0 (m, 6H), 2.85 (bs, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

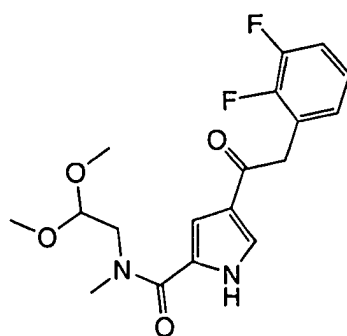


a) CO , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ph_3P , MeOH , TEA , DMF ; b) NaOMe/MeOH c) LAH , THF 70°C ; d) AlCl_3 , 二氯甲烷; e) 1N NaOH , 甲醇; f) Bredereck 氏試劑, THF , 80°C ; g) NH_2OH , HCl , NaCO_3 , THF , 80°C



a) 1) (2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-胺, 80°C, 乙腈; b) Et₂O, POCl₃;
 c) Brederick 氏試劑, THF, 80°C; d) NH₂OH, HCl, NaCO₃, THF, 80°C
 3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]
 吡啶-7-酮之製備

實例 155



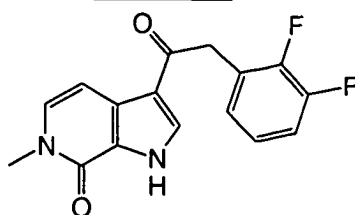
步驟 A: 4-[(2,3-二氟-苯基)-乙炔基]-1H-吡咯-2-羧酸 (2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-酯胺

將 2,2,2-三氯基-1-{4-[(2,3-二氟-苯基)-乙炔基]-1H-吡咯-2-基}-乙酮 (300 毫克, 0.82 毫莫耳) 與 (2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-胺 (116 微升, 0.900 毫莫耳), 在乙腈中加熱 5 小時。蒸發獲得 299 毫克 (99%) 4-[(2,3-二氟-苯基)-乙炔基]-1H-吡咯-2-羧酸 (2,2-

二甲氧基-乙基)-甲基-醯胺。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.1-9.9 (1H, vbs), 7.02-6.96 (5H, cm), 4.51 (1H, s), 4.05 (2H, s) 3.59 (3H, bs), 3.39-3.36 (6H, s). LC/MS : Rt 3.13 分鐘 ; m/e 367.26 (M+H), 365.34 (M-H).

實例 156

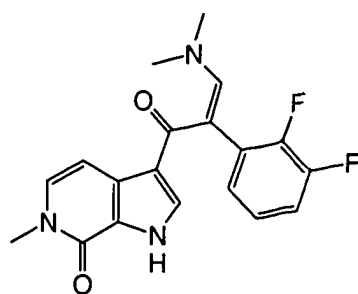


步驟 B : 3-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

於二氧陸園 (50 毫升) 中之 4-[(2,3-二氟-苯基)-乙醯基]-1H-吡咯-2-羧酸 (2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-醯胺 (200 毫克, 0.55 毫莫耳) 內, 在 0°C 下, 添加 POCl_3 (50 微升, 0.55 毫莫耳)。將反應溶液加熱至 60°C , 並攪拌 14 小時。以水使反應淬滅, 並以醋酸乙酯萃取, 脫水乾燥 (Na_2SO_4)。急驟式層析 (二氯甲烷 / 甲醇), 獲得 67 毫克 (41% 產率) 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.8 (1H, bs), 8.34-8.33 (1H, d), 7.66-7.65 (1H, m) 7.36-7.32 (2H, cm), 7.16-7.15 (2H, m), 6.94-6.92 (1H, d), 4.35 (2H, s) 3.52 (3H, bs). LC/MS : 2.61 分鐘 ; m/e 303.2 (M+H), 301.2 (M-H).

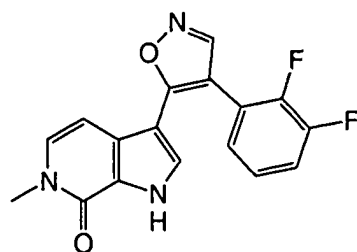
實例 157



步驟 C：3-[3-二甲胺基-2-(2,3-二氟-苯基)-丙烯醯基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

於 THF (20 毫升) 中之 3-[(2-氟苯基)-乙醯基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (67 毫克, 0.22 毫莫耳) 內, 添加 Brederick 氏試劑 (183 微升, 0.89 毫莫耳), 並將反應物加熱至 80°C 過夜。於減壓真空下濃縮紅色油, 將其以所獲得者使用。
LC/MS: Rt 2.32 分鐘; m/e 330.3 (M^+ -27), M^- 256.3 (M -27) 與 Rt 2.60 m/e M -329.3 (m -27).

實例 158



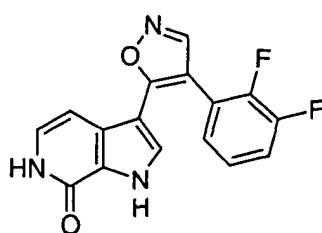
3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異噁唑-5-基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (144)

於四氫呋喃 (20 毫升) 中之 3-[3-二甲胺基-2-(2-氟苯基)-丙烯醯基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (79 毫克, 0.22 毫莫耳) 內, 添加碳酸氫鈉 (19 毫克, 0.27 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (23 毫克, 0.27 毫莫耳), 並將混合物加熱至 80°C。5 小時後, 添加對-甲苯磺酸 (催化量), 並將反應混合物再加熱 1 小時。使溶液冷卻, 以醋酸乙酯稀釋, 以鹽水洗滌, 脫水

乾燥 (Na₂SO₄)。濃縮獲得琥珀色油。預備之逆相層析，提供 3-[4-(2-氟苯基)-異呋唑-5-基]-6-甲基-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (18.6 毫克，25% 產率)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.37 (1H, bs), 8.85 (1H, s), 7.655-7.650 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, q), 7.39-7.37 (1H, d), 7.34-7.28 (2H, cm), 7.09-7.06 (2H, m). LC/MS : Rt 3.21 分鐘 ; m/e 328.1 (M+H), 326.2 (M-H).

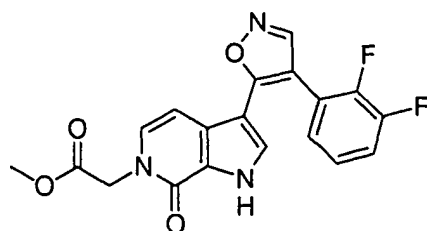
實例 159



3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (145)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.65 (s, 0.75H), 12.31 (s, 0.25H), 11.17 (br, 0.75H), 11.09 (br, 0.25H), 9.23 (s, 0.25H), 8.82 (0.75H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.68 (d, 0.25H), 6.42 (d, 0.75H) LC/MS : Rt 3.06 分鐘 ; m/z 314.1 (M+H), 312.2 (M-H)

實例 160

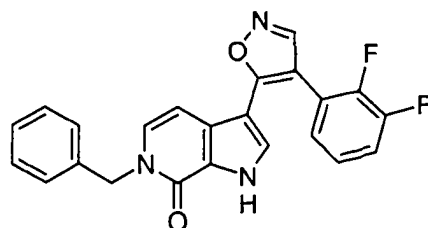


{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呋唑-5-基]-7-酮基-1,7-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基}-醋酸甲酯 (146)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.73 (1H, bs), 8.84 (1H, s), 7.51-

7.49 (H, cm), 7.464-7.468 (1H, d), 7.35-7.28 (2H, cm), 7.27-7.26 (1H, d), 6.47-6.46 (1H, d), 4.80 (2H, s), 3.68 (3H, s). LC/MS: Rt 3.21 分鐘; m/z 385.91 (M+H), 384.05 (M-H)

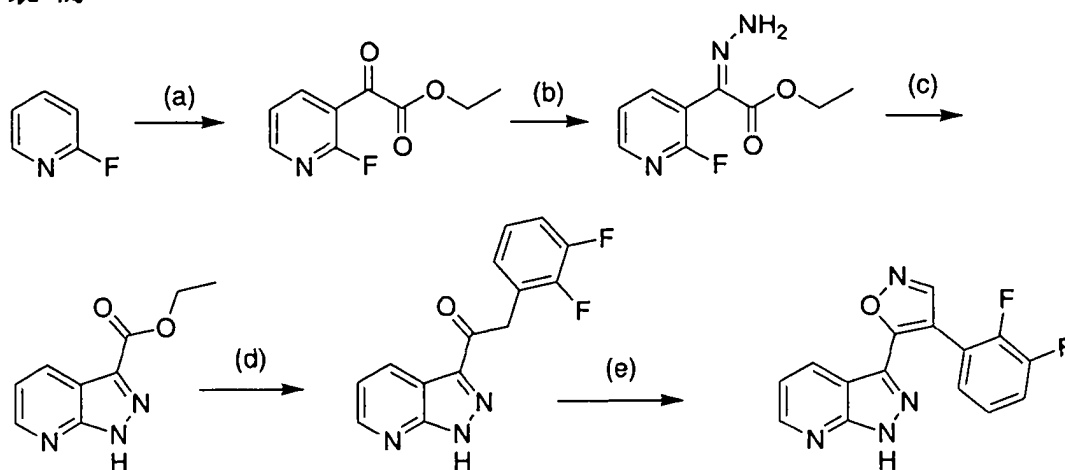
實例 161



6-苄基-3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1,6-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (147)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (1H, bs), 8.83 (1H, s), 7.53-7.47 (H, m), 7.44-7.43 (1H, d), 7.37-7.35 (1H, d), 7.34-7.24 (7H, cm), 6.49-6.47 (1H, d), 5.20 (1H, s). LC/MS: Rt 4.0 分鐘; m/z 403.9 (M+H), 402.1 (M-H)

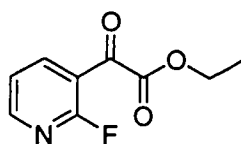
製備 31



試劑與條件: (a) (i) LHMDs, THF -78°C , (ii) 草酸二乙酯; (b) H_2NNH_2 , $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, CH_2Cl_2 ; (c) NMP, 微波 (250°C , 5 分鐘); (d) LHMDs, 2,3-二氟醋酸, THF, 0°C ; (e) (i) Bredereck 氏試劑, THF, 回流, (ii) 羥胺鹽酸鹽, NaOAc, THF, 回流。

3-(4-(2,3-二氟苯基)異呔唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(31)

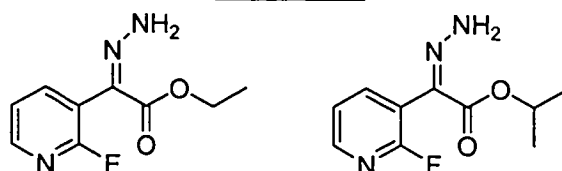
實例 162



步驟 A：2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-酮基醋酸乙酯

於2-氟基吡啶(1.0 毫升，11.6 毫莫耳)在 THF (30 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 及氮氣下，添加鋰二異丙基胺在 THF / 庚烷 / 乙苯中之溶液。將所形成之溶液攪拌 1.5 小時，然後經由注射器逐滴添加草酸二乙酯(1.89 毫升，13.9 毫莫耳)。30 分鐘後，以 EtOAc 稀釋所形成之溶液，並以飽和 NH_4Cl ，接著以水洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，並於真空下濃縮，而得油狀物。層析(20% 至 30% EtOAc：己烷)，獲得 0.68 克(30% 產率)2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-酮基醋酸乙酯，為油狀物。

實例 163

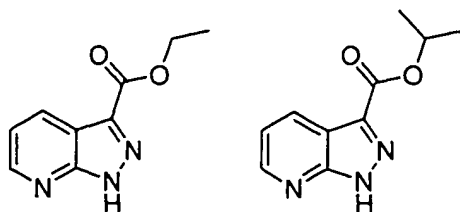


步驟 B：(Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞肼基醋酸乙酯與 (Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞肼基醋酸異丙酯

於2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-酮基醋酸乙酯(1.8 克，9.14 毫莫耳)在二氯甲烷(25 毫升)中之溶液內，添加異丙醇鈦(5.45 毫升，18.3 毫莫耳)與肼(0.89 毫升，18.3 毫莫耳)。將所形成之黃色溶液於室溫下攪拌 2.5 小時，接著添加水(2 毫升)。2.5 小時後，經過矽藻土過濾此懸浮液，並以二氯甲烷洗滌。濃縮

溶劑，獲得 1.29 克 (Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞胼基醋酸乙酯 (LC-MS Rt 1.5 分鐘 ES+ (212)) 與 (Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞胼基醋酸異丙酯 (LC-MS Rt 2.0 分鐘 ES+ (226)) 之 1 : 2 混合物，為蠟狀固體。

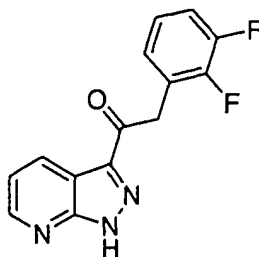
實例 164



步驟 C：1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

將 (Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞胼基醋酸乙酯與 (Z)-2-(2-氟基吡啶-3-基)-2-亞胼基醋酸異丙酯之 1 : 2 混合物在 NMP (12 毫升) 中之溶液 (1.01 克，4.96 毫莫耳)，區分至三個 5 毫升微波容器中，然後於 250°C 下加熱 5 分鐘。將反應物合併，以 EtOAc 稀釋，並以水、飽和氯化鈉洗滌，接著脫水乾燥 (MgSO₄)，及濃縮至乾涸。層析 (SiO₂，4 : 1 至 1 : 1 EtOAc : 己烷)，獲得 0.59 克 (65% 產率) 1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (LC-MS Rt 2.1 分鐘 ES+ (192.1), ES- (190.1)) 與 1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-3-羧酸異丙酯 (LC-MS Rt 2.4 分鐘 ES+ (206.1), ES- (204.2)) 之 2 : 1 混合物，為粉紅色固體。

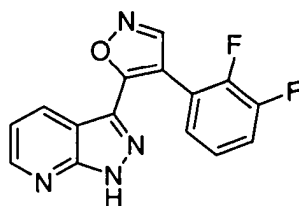
實例 165



步驟 D：2-(2,3-二氟苯基)-1-(1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-3-基)乙酮

於2,3-二氟苯基醋酸(236毫克, 1.4毫莫耳)在THF中之溶液內, 在0°C下, 添加鋰雙-三甲基矽烷基胺在THF中之3.85毫升(3.85毫莫耳)溶液。然後, 將所形成之溶液添加至1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯與1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸異丙酯之2:1混合物(104毫克, 0.55毫莫耳)在THF中之溶液內。將所形成之混合物於75°C下加熱3小時。藉TLC與HPLC監控反應進展, 並以飽和NH₄Cl使反應淬滅, 以EtOAc稀釋, 且以飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 並濃縮, 而得137毫克(91%產率)2-(2,3-二氟苯基)-1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)乙酮。LC-MS Rt= 3.3分鐘 ES+ (274.0) ES-(272.1)

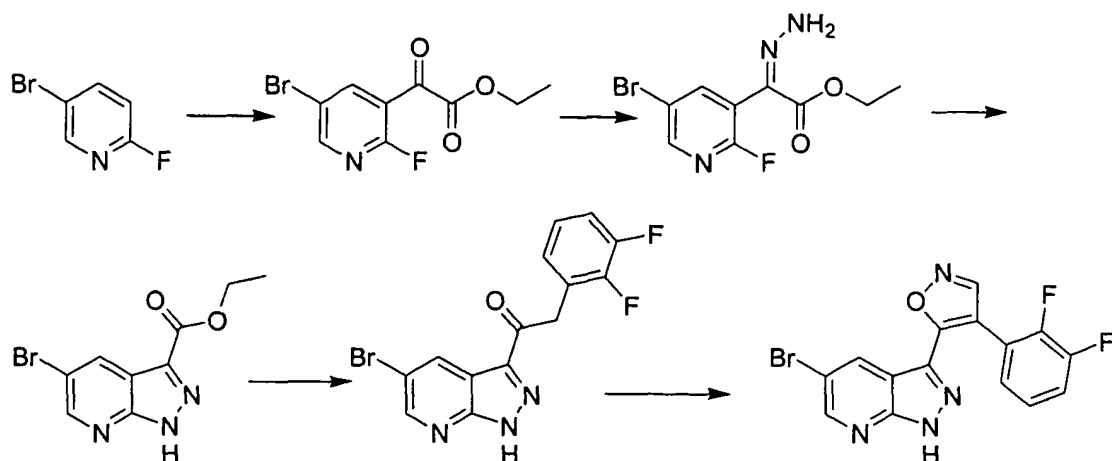
實例 166



3-(4-(2,3-二氟苯基)異呔唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(31)之製備

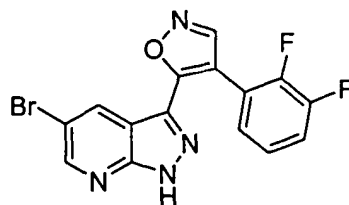
使2-(2,3-二氟苯基)-1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)乙酮(137毫克, 0.5毫莫耳)根據BREDERECKS方法進行反應, 而得112毫克(40%產率)3-(4-(2,3-二氟苯基)異呔唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.46 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H) 及 7.22 (bm, 1H); ¹H NMR (丙酮-d₆) δ : 8.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H) 8.66 (dd, J = 1.5 與 4.5 Hz, 1H) 8.48 (dd, J = 1.5 與 8.2 Hz, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.39 (m, 2H) 7.28 (m, 1H). LC/MS Rt 3.30分鐘; m/e 299 (M+H), 297 (M-H)



試劑與條件：(a) (i) LHMDs, THF -78°C , (ii) 草酸二乙酯；(b) H_2NNH_2 , $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, CH_2Cl_2 ；(c) NMP, 微波 (250°C , 5 分鐘)；(d) LHMDs, 2,3-二氟醋酸, THF, 0°C ；(e) (i) Brederick 氏試劑, THF, 回流, (ii) 肼胺鹽酸鹽, NaOAc, THF, 回流。

實例 167

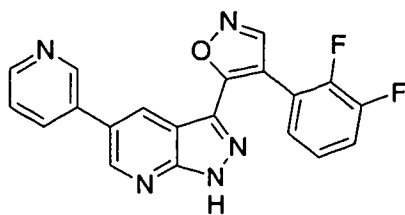


5-溴基-3-(4-(2,3-二氟苯基)異噁唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (149)

5-溴基-3-(4-(2,3-二氟苯基)異噁唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶係根據關於 3-(4-(2,3-二氟苯基)異噁唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶製備所述之方法，以 5-溴基-2-氟基吡啶開始而製成。

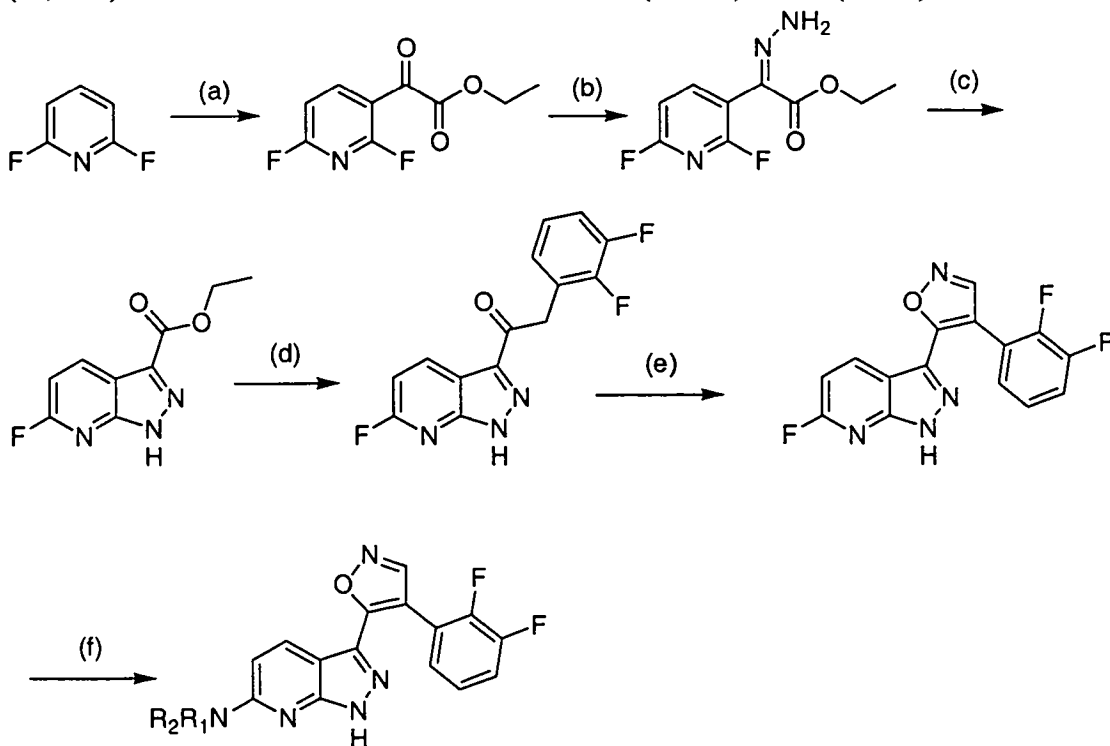
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.52 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.55-7.50 (m, 2H) 及 7.34-7.30 ppm (m, 1H). LC/MS Rt 4.0 分鐘； m/e 377 (M+H) 375 (M-H)

實例 168



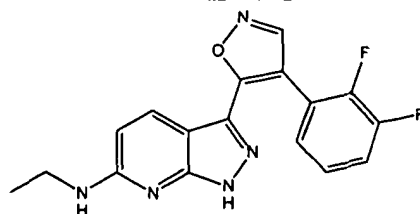
3-(4-(2,3-二氟苯基)異呔唑-5-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 (150)

3-(4-(2,3-二氟苯基)異呔唑-5-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶係根據 **Suzuki** 偶合方法製成，獲得 3.8 毫克 (13% 產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 14.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.05 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 4.63 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H) 及 7.35-7.31 ppm (m, 1H). LC/MS Rt 2.5 分鐘 ; m/e 376 (M+H), 374 (M-H)



試劑與條件 : (a) (i) LHMDs, THF -78 °C , (ii) 草酸二乙酯 ; (b) H₂NNH₂, (i-PrO)₄Ti, CH₂Cl₂ ; (c) NMP, 微波 (250 °C , 5 分鐘) ; (d) LHMDs, 2,3-二氟醋酸, THF, 0 °C ; (e) (i) Bredereck 氏試劑, THF, 回流, (ii) 脛胺鹽酸鹽, NaOAc, THF, 回流 ; (f) HNR₁R₂, NMP。

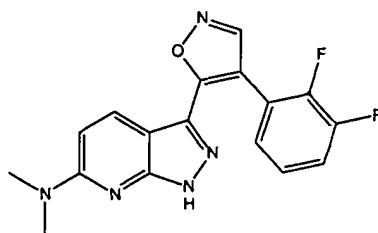
實例 169



{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-
乙基-胺 (30) :

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ : 1.2 (t, 3H), 3.5 (q, 2H, 重疊, d-溶劑), 6.6 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.7 (s, 1H). LC/MS : Rt 3.3 分鐘 ; m/e 342 (M+H), 340.2 (M-H).

實例 170



{3-[4-(2,3-二氟-苯基)-異呔唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基}-
二甲基-胺 (32) :

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ : 3.2 (s, 6H), 6.8 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.7 (s, 1H). LC/MS : Rt 3.6 分鐘 ; m/e 342 (M+H), 340.1 (M-H)

實例 171

關於 c-Met 抑制之 K_i 測定

化合物係使用標準偶合酵素系統 (Fox 等人, *Protein Sci.* 1998, 7, 2249), 篩檢其抑制 c-Met 激酶活性之能力。反應係在含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 300 μM NADH, 1 mM DTT 及 1.5% DMSO 之溶液中進行。在檢測中之最後受質

濃度為 200 μM ATP (Sigma 化學公司, St Louis, MO) 與 10 μM 聚 GluTyr (Sigma 化學公司, St. Louis)。反應係於 30°C 及 80 nM c-Met 下進行。偶合酵素系統成份之最後濃度為 2.5 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, 300 μM NADH, 30 微克 / 毫升丙酮酸激酶及 10 微克 / 毫升乳酸脫氫酶。

製備含有上文列示之所有試劑, 惟 ATP 與本發明待測化合物除外之檢測儲備緩衝溶液。將檢測儲備緩衝溶液 (175 微升) 在 96 井板中, 與 5 微升本發明之待測化合物, 在最後濃度跨越 0.006 μM 至 12.5 μM 下, 於 30°C 下, 培養 10 分鐘。典型上, 係經由以本發明待測化合物之 DMSO 在子代板中製備連續稀釋液 (得自 10 mM 化合物儲備液), 進行 12 點滴定。藉由添加 20 微升 ATP (最後濃度 200 μM) 引發反應。反應速率係使用分子裝置 Spectramax 板讀取器 (Sunnyvale, CA), 於 30°C 下歷經 10 分鐘而獲得。K_i 值係由速率數據作為抑制劑濃度之函數而測得。

發現本發明化合物係為 c-Met 之抑制劑。化合物 1, 2, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 48, 49, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 105, 106, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 149, 153, 154 及 155 具有 K_i 值 < 0.2 μM 。化合物 31, 35, 39, 41, 45, 55, 103, 104, 108, 111, 132, 134, 143, 144 及 148 具有 K_i 值 0.2 μM - < 1.0 μM 。化合物 11, 29, 30, 32, 36, 47, 51, 52, 54, 56, 80, 100, 101, 107, 143, 145, 146, 147, 151 及 152 具有 K_i 值 1.0 μM - 12.5

μM 。

實例 172

GSK-3 抑制檢測：

本發明化合物係使用標準偶合酵素系統 (Fox 等人, Protein Sci. 1998, 7, 2249)，篩檢其抑制 GSK-3 β (AA 1-420) 活性之能力。反應係在含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 300 μM NADH, 1 mM DTT 及 1.5% DMSO 之溶液中進行。在檢測中之最後受質濃度為 20 μM ATP (Sigma 化學公司 (St Louis, MO)) 與 300 μM 肽 (美國肽公司 (Sunnyvale, CA))。反應係於 30°C 與 20 nM GSK-3b 下進行。偶合酵素系統成份之最後濃度為 2.5 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, 300 μM NADH, 30 微克 / 毫升丙酮酸激酶及 10 微克 / 毫升乳酸脫氫酶。

製備含有上文列示之所有試劑，惟 ATP 與本發明待測化合物除外之檢測儲備緩衝溶液。將檢測儲備緩衝溶液 (175 微升) 在 96 井板中，與 5 微升本發明之待測化合物，在最後濃度跨越 0.002 μM 至 30 μM 下，於 30°C 下，培養 10 分鐘。典型上，係經由以本發明待測化合物之 DMSO 在子代板中製備連續稀釋液 (得自 10 mM 化合物儲備液)，進行 12 點滴定。藉由添加 20 微升 ATP (最後濃度 20 μM) 引發反應。反應速率係使用分子裝置 Spectramax 板讀取器 (Sunnyvale, CA)，於 30°C 下歷經 10 分鐘而獲得。K_i 值係由速率數據作為抑制劑濃度之函數而測得。

發現本發明化合物會抑制 GSK3。

化合物 63, 64, 67, 68, 69, 70, 72, 82, 86, 90, 97, 98, 99, 106, 109, 113,

114, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 149 及 155 具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物 36, 37, 38, 43, 44, 49, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 71, 76, 77, 78, 79, 81, 83, 84, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 105, 110, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 134, 136, 142 及 145 具有 K_i 值 $0.2 - < 1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 1, 2, 29, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 52, 55, 75, 80, 85, 87, 91, 95, 102, 103, 104, 108, 111, 143, 148, 150, 151, 153 及 154 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

實例 173

JAK3 抑制檢測

JAK3 之化合物抑制係藉由 G.R. Brown 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 第 10 卷, 第 575-579 頁所述之方法, 以下述方式檢測。於先前在 4°C 下以聚 (Glu, Ala, Tyr) 6 : 3 : 1 塗覆, 然後以磷酸鹽緩衝之鹽水 0.05% 與 Tween (PBST) 洗滌之 Maxisorb 板中, 添加 $2 \mu\text{M}$ ATP, 5 mM MgCl_2 及化合物在 DMSO 中之溶液。以 JAK 酵素使反應開始, 並將板在 30°C 下培養 60 分鐘。接著以 PBST 洗滌板, 添加 100 微升 HRP- 共軛之 4G10 抗體, 並將板於 30°C 下培養 90 分鐘。將板以 PBST 再一次洗滌, 添加 100 微升 TMB 溶液, 並使板在 30°C 下再培養 30 分鐘。添加硫酸 (100 微升, 1M), 使反應停止, 且板係在 450 毫微米下讀取, 以獲得供分析之光學密度, 以測定 IC_{50} 值。

發現本發明之化合物會抑制 JAK3。化合物 37, 38, 41, 43, 48, 49, 57, 58, 59, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 73, 75, 76, 77, 79, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 105, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 153, 154 及 155 具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物 1, 2, 35, 39, 42, 44, 46, 47, 51,

53, 56, 61, 63, 64, 69, 74, 78, 81, 85, 97, 106, 109, 110, 116, 118, 124, 129, 130, 134, 141, 142, 145 及 149 具有 K_i 值 $0.2 - < 1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 31, 34, 36, 40, 45, 50, 52, 55, 60, 62, 72, 80, 102, 103, 104, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 131, 132, 143, 144, 150 及 152 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

實例 174

SYK 酶檢測

化合物係使用標準偶合酵素檢測法 (Fox 等人, *Protein Sci.* 1998, 7, 2249), 篩檢其抑制 SYK 之能力。反應係在 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT 及 1.5% DMSO 中進行。在檢測中之最後受質濃度為 $200 \mu\text{M}$ ATP (Sigma 化學公司) 與 $4 \mu\text{M}$ 聚 Gly-Tyr 肽 (Sigma 化學公司)。檢測係於 30°C 及 200 nM SYK 下進行。偶合酵素系統成份之最後濃度為 2.5 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, $300 \mu\text{M}$ NADH, 30 微克 / 毫升丙酮酸激酶及 10 微克 / 毫升乳酸脫氫酶。

製備含有上文列示所有試劑, 惟 SYK、DTT 及吾人感興趣之本發明待測化合物除外之檢測儲備緩衝溶液。將 56 微升待測反應物放置在 96 井板中, 接著添加含有本發明待測化合物之 1 微升 2 mM DMSO 儲備液 (最後化合物濃度 $30 \mu\text{M}$)。將板於 30°C 下預培養 ~10 分鐘, 並藉由添加 10 微升酵素 (最後濃度 25 nM) 引發反應。反應速率係使用 BioRad Ultramark 板讀取器 (Hercules, CA), 於 30°C 下歷經 5 分鐘讀取時間而獲得, 且本發明化合物之 K_i 值係根據標準方法測定。

發現本發明化合物會抑制 SYK。化合物 1, 43, 67, 68, 70, 77,

86, 90, 99, 135 及 155 具有 K_i 值 $0.2 - <1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 29, 35, 37, 38, 41, 42, 44, 61, 65, 71, 73, 76, 82, 84, 88, 91, 93, 98, 106, 133 及 134 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

實例 175

KDR 酶檢測

化合物係使用標準偶合酵素檢測 (Fox 等人, Protein Sci., (1998) 7, 2249), 篩檢其抑制 KDR 之能力。檢測係在 200 mM HEPES 7.5, 10 mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 1 mM DTT 及 1.5% DMSO 之混合物中進行。在檢測中之最後受質濃度為 $300 \mu\text{M}$ ATP (Sigma 化學公司) 與 $10 \mu\text{M}$ 聚 E4Y (Sigma)。檢測係於 37°C 及 30 nM KDR 下進行。偶合酵素系統成份之最後濃度為 2.5 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, $200 \mu\text{M}$ NADH, 30 微克 / 毫升丙酮酸激酶及 10 微克 / 毫升乳酸脫氫酶。

製備含有上文列示之所有試劑, 惟 ATP 與吾人感興趣之待測化合物除外之檢測儲備緩衝溶液。將 177 微升儲備溶液放置在 96 井板中, 接著添加含有待測化合物之 3 微升 2 mM DMSO 儲備液 (最後化合物濃度 $30 \mu\text{M}$)。將此板於 37°C 下預培養約 10 分鐘, 並藉由添加 20 微升 ATP (最後濃度 $300 \mu\text{M}$) 引發反應。反應速率係使用分子裝置板讀取器 (Sunnyvale, CA), 於 37°C 下歷經 5 分鐘讀取時間而獲得。將相對於含有檢測混合物與 DMSO 而未使用待測化合物之標準井, 顯示大於 50% 抑制之化合物進行滴定, 以測定所測得之 IC_{50} 值。

發現本發明之化合物會抑制 KDR。化合物 48, 49, 58, 65, 66,

67, 68, 69, 70, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 133, 137, 138, 140, 149, 154 及 155 具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物 2, 35, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 53, 55, 56, 57, 59, 61, 75, 76, 87, 91, 92, 95, 104, 105, 106, 109, 110, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 135, 136, 139, 142, 148, 150 及 153 具有 K_i 值 $0.2 - < 1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 1, 31, 36, 39, 41, 47, 51, 62, 63, 64, 73, 74, 85, 86, 102, 111, 115, 132, 134 及 141 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

實例 176

FLT-3 之抑制

化合物係使用輻射過濾結合檢測法，篩檢其抑制 FLT-3 活性之能力。此項檢測係監測 ^{33}P 摻入基質聚 (Glu, Tyr) 4 : 1 (pE4Y) 中。反應係在含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.01 % BSA 及 2.5 % DMSO 之溶液中進行。在檢測中之最後受質濃度為 $90 \mu\text{M}$ ATP 與 0.5 毫克 / 毫升 pE4Y (皆得自 Sigma 化學公司 (St Louis, MO))。化合物之最後濃度通常介於 0.01 與 $5 \mu\text{M}$ 之間。典型上，係經由從待測化合物之 10 mM DMSO 儲備液製備連續稀釋液，進行 12 點滴定。反應係在室溫下進行。

製備兩種檢測溶液。溶液 1 含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 毫克 / 毫升 pE4Y 及 $180 \mu\text{M}$ ATP (各反應物含有 $0.3 \mu\text{Ci} [\gamma\text{-}^{33}\text{P}] \text{ATP}$)。溶液 2 含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0.02 % BSA 及 3 nM FLT-3。檢測係於 96 井板上操作，其方式是將 50 微升各溶液 1 與 2.5 毫升待測化合物混合。以溶液 2 引發反應。在室溫下

培養 20 分鐘後，以含有 0.4 mM ATP 之 50 微升 20% TCA 使反應停止。然後，將全部反應體積轉移至濾板，並藉由得自 TOMTEC 之採集器 9600 (Hamden, CT)，以 5% TCA 洗滌。 ^{33}P 摻入 pE4y 中之量，係藉由 Packard TopCount 微板閃爍計數器 (Meriden, CT) 分析。使用 Prism 軟體使數據吻合，以獲得 IC_{50} 或 K_i 。

發現本發明化合物會抑制 FLT。化合物 38, 57, 59, 65, 68, 70, 71, 76, 77, 79, 82, 84, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 98, 99, 105, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 142, 149, 153 及 155 具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物 1, 43, 46, 47, 48, 49, 53, 58, 61, 62, 63, 64, 66, 69, 73, 75, 78, 81, 85, 96, 103, 106, 109, 110, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 136, 141, 143 及 154 具有 K_i 值 $0.2 - < 1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 2, 31, 34, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 56, 60, 72, 74, 80, 83, 102, 104, 108, 111, 144 及 152 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

實例 177

FMS 之抑制

化合物係使用輻射過濾結合檢測，篩檢其抑制 FMS 活性之能力。此項檢測係監測 ^{33}P 併入基質聚 (Glu, Tyr) 4: 1 (pE4Y) 中。反應係在含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.01% BSA 及 2.5% DMSO 之溶液中進行。在檢測中之最後受質濃度為 $90 \mu\text{M}$ ATP 與 0.5 毫克 / 毫升 pE4Y (Sigma 化學公司, St Louis, MO)。化合物之最後濃度通常係介於 0.01 與 $5 \mu\text{M}$ 之間。典型上，係經由從待測化合物之 10 mM DMSO 儲備液製備連續稀釋液，進行 12 點滴定。反應係在室溫下進行。

製備兩種檢測溶液。溶液 1 含有 100 mM HEPES (pH 7.5),

10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl , 1 毫克 / 毫升 pE4Y 及 180 μM ATP (各反應物含有 0.3 μCi [γ - ^{33}P]ATP)。溶液 2 含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl , 2 mM DTT, 0.02 % BSA 及 3 nM FMS。檢測係於 96 井板上，經由將 50 微升各溶液與 2.5 毫升待測化合物混合而進行。以溶液 2 引發反應。在室溫下培養 20 分鐘後，以含有 0.4 mM ATP 之 50 微升 20% TCA 使反應停止。然後，將全部反應體積轉移至濾板，並藉由得自 TOMTEC 之採集器 9600 (Hamden, CT)，以 5% TCA 洗滌。 ^{33}P 併入 pE4Y 中之量，係藉由 Packard TopCount 微板閃爍計數器 (Meriden, CT) 分析。將數據使用 Prism 軟體吻合，以獲得 IC_{50} 或 K_i 。

實例 178

c-KIT 之抑制

化合物係使用輻射過濾結合檢測，篩檢其抑制 c-KIT 活性之能力。此項檢測係監測 ^{33}P 摻入基質聚 (Glu, Tyr) 4: 1 (pE4Y) 中。反應係在含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl , 1 mM DTT, 0.01% BSA 及 2.5% DMSO 之溶液中進行。在檢測中之最後受質濃度為 700 μM ATP 與 0.5 毫克 / 毫升 pE4Y (兩者皆得自 Sigma 化學公司 (St Louis, MO))。化合物之最後濃度通常係介於 0.01 與 5 μM 之間。典型上，係經由從待測化合物之 10 mM DMSO 儲備液製備連續稀釋液，進行 12 點滴定。反應係在室溫下進行。

製備兩種檢測溶液。溶液 1 含有 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl , 1 毫克 / 毫升 pE4Y 及 1.4 mM ATP (各反應物含有 0.5 μCi [γ - ^{33}P]ATP)。溶液 2 含有 100 mM HEPES

(pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0.02 % BSA 及 25 nM c-KIT。檢測係於 96 井板上，經由將 33 微升溶液 1 與 1.65 微升待測化合物混合而進行。以 33 微升溶液 2 引發反應。在室溫下培養 20 分鐘後，以含有 0.2 mM ATP 之 50 微升 10% TCA 使反應停止。然後，將全部反應體積轉移至濾板，並藉由得自 TOMTEC 之採集器 9600 (Hamden, CT)，以 5% TCA 洗滌。³³P 摻入 pE4y 中之量，係藉由 Packard TopCount 微板閃爍計數器 (Meriden, CT) 分析。將數據使用 Prism 軟體吻合，以獲得 IC₅₀ 或 K_i。

發現本發明之化合物會抑制 c-KIT。化合物 1, 38, 43, 49, 53, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 99, 105, 106, 109, 110, 114, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 149, 153 及 155 具有 K_i 值 < 0.2 μM。化合物 40, 46, 48, 55, 60, 62, 108, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 及 144 具有 K_i 值 0.2 - < 1.0 μM。

實例 179

AUR-2 之抑制

化合物係使用標準偶合酵素檢測法 (Fox 等人, (1998) *Protein Sci.* 7, 2249)，以下述方式，篩檢其抑制極光體-2 之能力。於含有 0.1 M HEPES 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM 丙酮酸磷酸烯醇酯, 300 mM NADH, 30 毫克 / 毫升丙酮酸激酶, 10 毫克 / 毫升乳酸脫氫酶, 40 mM ATP 及 800 μM 肽 (LRRASLG, 美國肽, Sunnyvale, CA)) 之檢測儲備緩衝溶液中，添加本發明化合物之 DMSO 溶液，達最後濃度為 30 μM。使所

形成之混合物於30°C下培養10分鐘。藉由添加10微升極光體-2儲備溶液引發反應，在檢測中獲得最後濃度70 nM。反應速率係經由監測340毫微米下之吸光率，於30°C下歷經5分鐘讀取時間，使用BioRad Ultramark板讀取器(Hercules, CA)而獲得。 K_i 值係由速率數據作為抑制劑濃度之函數而測得。

發現本發明之化合物會抑制AUR-2。化合物37, 44, 49, 57, 59, 65, 68, 70, 71, 76, 86, 87, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99及153具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物1, 2, 38, 42, 43, 46, 47, 48, 58, 75, 82, 83, 91, 134及145具有 K_i 值 $0.2 - <1.0 \mu\text{M}$ 。

實例 180

TAK-1 抑制檢測

化合物係使用輻射過濾結合檢測，篩檢其抑制TAK1A激酶活性之能力。反應係在含有緩衝劑A(100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl_2), 25 mM NaCl, 2 mM DTT及1.5% DMSO之溶液中進行。在檢測中之最後受質濃度為50 μM ATP(未經標識之ATP(Sigma化學公司, St Louis, MO)與 ^{33}P 標識之ATP(Perkin Elmer生命科學, Boston, MA)之混合物，最後比活性為50 Ci/莫耳)，及12 μM 牛髓磷脂鹼性蛋白質(MBP, Vertex醫藥, Cambridge, MA)。反應係於環境溫度($\sim 20^\circ\text{C}$)下，使用20 nM TAK1A-TAB融合蛋白質進行。在此等條件下，反應程度係與歷經2小時期間之時間呈線性。

將本發明待測化合物(1微升，在DMSO中)與ATP及緩衝劑A，於最後體積47微升中，在96井板中合併。典型上，係經由以本發明待測化合物之DMSO在子代板中製備連續稀

釋液(得自 10 mM 化合物儲備液)，進行 6 點滴定，以達跨越 0.046 μM 至 3.73 μM 之最後濃度。藉由添加包含 TAK1A-TAB 耦合(藉由 Sugita, T. 等人，在 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002, 297, 1277-1281 中所述)、MBP、緩衝劑 A、NaCl 及 DTT 之 20 微升酵素儲備溶液引發反應。使反應於環境溫度下進行兩小時，然後，以 10% 三氯醋酸中之等體積 10 mM 未經標識之 ATP 使反應淬滅。將 110 微升液份之已淬滅反應物轉移至 Multiscreen PH 濾板(Millipore, Billerica, MA)，並使其在環境溫度下培養過夜(典型上為 16-20 小時)。在培養之後，使用經修正之 Biotek Elx405 板洗滌器，將濾板以 3 x 50 微升液份之 5% 三氯醋酸洗滌。將 70 微升液份 Microscint 20 閃爍流體(Perkin Elmer)添加至各井中，接著將板密封，並於 TopCount NXT 微板閃爍計數器(Perkin Elmer)上讀取。 K_i 值係由速率數據作為抑制劑濃度之函數而測得。

發現本發明之化合物會抑制 TAK-1。化合物 68, 70, 71, 110, 135, 136, 137, 138, 140 及 155 具有 K_i 值 $< 0.2 \mu\text{M}$ 。化合物 48, 49, 53, 61, 69, 77, 78, 79, 84, 97, 98, 99, 106, 109, 115, 116, 117, 118, 133, 139, 141 及 142 具有 K_i 值 $0.2 - < 1.0 \mu\text{M}$ 。化合物 46, 62, 72, 111, 112, 113, 114 及 119 具有 K_i 值 $1.0 - 12.5 \mu\text{M}$ 。

雖然吾人已提出許多本發明之具體實施例，但顯而易見的是，本發明之基本實例可經改變，以提供利用本發明化合物與方法之其他具體實施例。因此，應明瞭的是，本發明之範圍係欲被隨文所附之申請專利範圍，而非被已以實例方式表示之特殊具體實施例所界定。

五、中文發明摘要：

本發明係關於可作為蛋白激酶抑制劑使用之化合物。本發明亦提供包含該化合物之藥學上可接受之組合物，及使用該組合物治療各種疾病、症狀或病症之方法。

六、英文發明摘要：

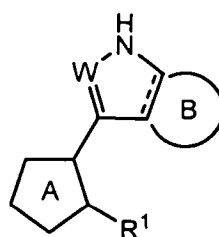
The present invention relates to compounds useful of inhibitors of protein kinases. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders.

七、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：

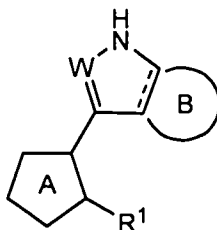
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 CH 或 N，其中 H 可視情況以 NH_2 替換；

環 B 為視情況經取代之 6 員芳基環，具有 0-3 個氮；

R^1 為視情況經取代之苯基、吡啶基或嘧啶基環；

其中該環 B 或 R^1 之視情況取代基係選自 1-3 個 R^3 基團，其中個別之 R^3 係獨立為酮基；鹵素； $-\text{B}(\text{OH})_2$ ； $-\text{R}^0$ ； $-\text{OR}^0$ ； $-\text{SR}^0$ ；1,2-亞甲二氧基；1,2-次乙二氧基； $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ ；視情況經 R^0 取代之 5-6 員雜環；視情況被 R^0 取代之苯基；視情況被 R^0 取代之 $-\text{O}(\text{苯基})$ ；視情況被 R^0 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{苯基})$ ；視情況被 R^0 取代之 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{苯基})$ ； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{NHR}^0$ ； $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{NR}^0\text{C}(\text{S})\text{R}^0$ ； $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{NR}^0\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ ； $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{CO}_2\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$ ； $-\text{C}(\text{NOR}^0)\text{R}^0$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$ ； $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^0$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ ； $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ； $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ； $-\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$ ； $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^0)_2$ ；或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ ；

其中各獨立存在之 R^0 係選自氫、 C_{1-6} 脂族、5-9 員雜芳基

或雜環、苯基、 $-O(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、5員雜環；

其中個別之 R^0 係視情況被 J 取代，其中 J 係為芳基、苯基、雜芳基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)$ 苯基、鹵素、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $-\text{CO}(5-6\text{員雜環})$ 、5-6 員雜環、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基 } \text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 或鹵基 ($\text{C}_{1-4}\text{脂族}$)，或

兩個 R^0 係與各結合之原子一起形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，其具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被 R^3 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{烷基})$ 、或 $=\text{NR}^*$ 取代，

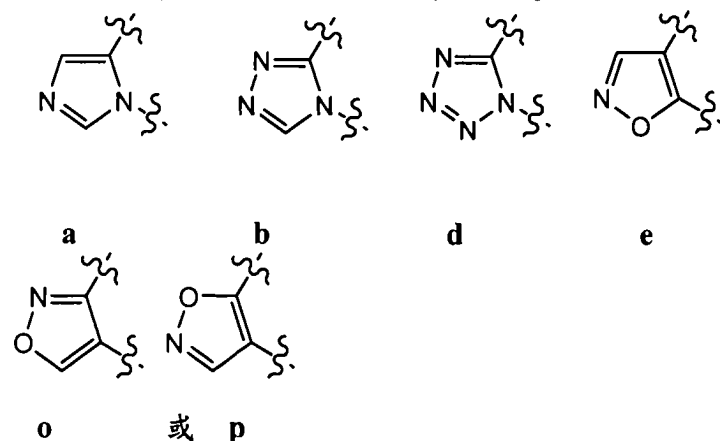
其中各 R^* 係獨立選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，其中於 R^* 之脂族基團上之選用取代基，係選自 5-6 員雜環、雜芳基、芳基、 NH_2 、 NHSO_2R^* 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{CO}(5-6\text{員雜環})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{O}(\text{鹵基 } \text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 或鹵基 ($\text{C}_{1-4}\text{脂族}$)，其中 R^* 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代；且

其中非芳族雜環之各氮係視情況被 $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族})_2$ 、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ 取代；

其中 R^+ 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之 $-O(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{苯基})$ ；視情況經取代之 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{苯基})$ ；或未經取代 5-6 員雜芳基或雜環，其具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，其中於 R^+ 之脂族基團或苯環上之選用取代基係選自 NH_2 、 $\text{NH}(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $\text{N}(C_{1-4} \text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $\text{O}(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $\text{O}(\text{鹵基 } C_{1-4} \text{脂族})$ 或鹵基 (C_{1-4} 脂族)，其中 R^+ 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代，或

兩個 R^+ 係與各結合之原子一起形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，其具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；且

環 A 為視情況經取代之環，選自：



其中該環 A 之視情況取代基係選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_3$ 。

2. 如請求項 1 之化合物：

其中：

W 為 CH 、 CNH_2 或 N ；

環 B 係視情況被一或多個酮基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NHR}^0$ 、

$N(R^0)_2$ 、5-6 員雜環、 $-COO(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO(5-6 \text{員雜環})$ 、芳基、雜芳基及 R^0 取代，

其中各獨立存在之 R^0 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之 5-9 員雜芳基或雜環、苯基、 $-O(\text{苯基})$ 、 $-CH_2(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-O(5-6 \text{員雜環})$ 或視情況經取代之 $-CH_2(5-6 \text{員雜環})$ ；

其中 R^0 之脂族基團係視情況被 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $O(\text{鹵基 } C_{1-4} \text{脂族})$ 或鹵基 C_{1-4} 脂族取代，其中 R^0 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代，或

兩個 R^0 係與各結合之原子一起採用，以形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子；

其中各脂族或雜脂族基團或非芳族雜環係視情況被 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{烷基})$ 、 $=NNHSO_2(\text{烷基})$ 、雜環族環、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 NHR^* 、 $N(R^*)_2$ 、 $CO(\text{雜環})$ 、 R^* 、 $NHSO_2R^*$ 或 $=NR^*$ 取代，

其中各 R^* 係獨立選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，其中於 R^* 之脂族基團上之選用取代基，係選自 5-6 員雜環、雜芳基、芳基、 NH_2 、 $NHSO_2R^*$ 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $CO(5-6 \text{員雜環})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $O(\text{鹵基 } C_{1-4} \text{脂族})$ 或鹵基 $(C_{1-4} \text{脂族})$ ，其中 R^* 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代；且

其中非芳族雜環之各氮係視情況被 $-(C_{1-6} \text{脂族})_2$ 、 $-R^+$ 、

$-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ 取代；

其中 R^+ 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之 $-O(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-CH_2(\text{苯基})$ 、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}(\text{苯基})$ ；視情況經取代之 $-CH=CH(\text{苯基})$ ；或未經取代 5-6 員雜芳基或雜環，具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，其中於 R^+ 之脂族基團或苯環上之選用取代基，係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $O(\text{鹵基 } C_{1-4} \text{脂族})$ 或鹵基 ($C_{1-4} \text{脂族}$)，其中 R^+ 之各前述 C_{1-4} 脂族基團為未經取代，或

兩個 R^+ 係與各結合之原子一起採用，以形成 5-8-員雜環基、芳基或雜芳基環或 3-8-員環烷基環，具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。

3. 如請求項 2 之化合物：

其中：

R^1 係視情況被一或多個鹵素或 $-OR^0$ 取代，其中各 R^0 為 C_{1-4} 脂族。

4. 如請求項 1 之化合物：

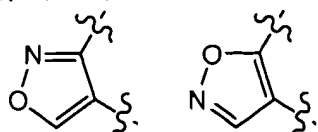
其中：

環 B 係視情況被一或多個酮基；氟基；溴基；氯基； $-CH_2OH$ ； $-OH$ ； $-OCH_3$ ； CH_3 ； $-NHCH_3$ ； $-NHCH_2CH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH-CH_2$ -四氫呋喃基；四氫吡咯基；六氫吡啶基；吡啶基；

-COO(CH₃)；-B(OH)₂；苯基；苄基；吡啶基；嘧啶基；咪唑基；H；環丙基；環己基；環己烯基；-CH₂CH₃；-CH₂N(CH₃)₂；被N(CH₃)₂取代之丙炔基；乙烯基；被三唑基取代之乙烯基；-CH₂CH₂-三唑基；NH(CH₃)；NH(CH₂)苯基；N(CH₃)₂；視情況被-SO₂(CH₃)、-NHSO₂(CH₃)取代之咪唑并-1,2-e-吡啶基；-CO(六氫吡嗪基)；-CO(四氫吡咯基)；嗎福啉基或三唑基取代。

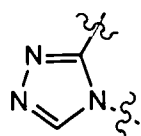
5. 如請求項1之化合物，其中環B為視情況經取代之6-員雜芳基環，具有1-3個氮。
6. 如請求項5之化合物，其中環B為視情況經取代之吡啶并環。
7. 如請求項5之化合物，其中環B為視情況經取代之嘧啶并環。
8. 如請求項5之化合物，其中環B為視情況經取代之吡嗪并環。
9. 如請求項6之化合物，其中該吡啶并環和與其稠合之環形成一7-氮雜吲哚環。
10. 如請求項2之化合物，其中環B為視情況經取代之苯環。
11. 如請求項1之化合物，其中R¹為視情況經取代之苯環。
12. 如請求項11之化合物，其中該苯環係經一或多個氯、氟或-OCH₃取代。

13. 如請求項1之化合物，其中環A係選自：



o 或 p。

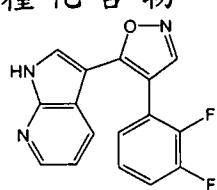
14. 如請求項1之化合物，其中環A係為：



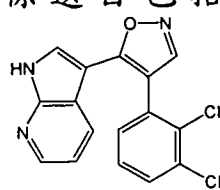
b.

15. 如請求項1之化合物，其中W為CH。

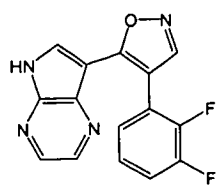
16. 一種化合物，其係選自包括：



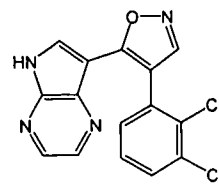
1



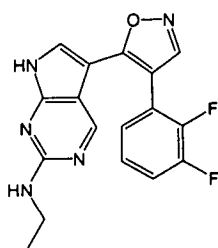
2



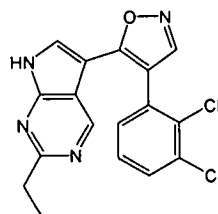
3



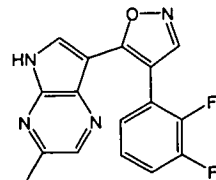
4



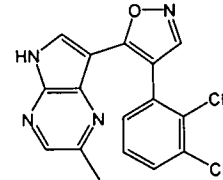
5



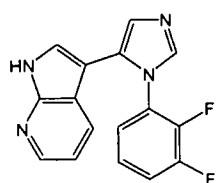
6



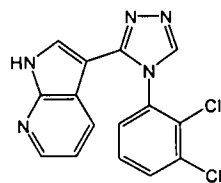
7



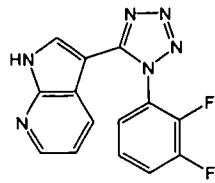
8



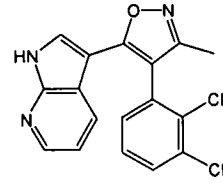
9



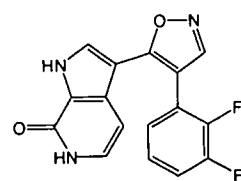
10



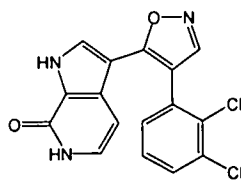
11



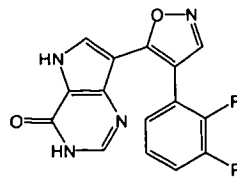
12



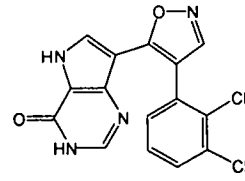
13



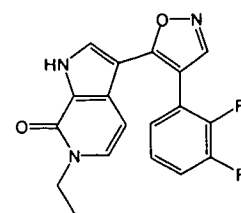
14



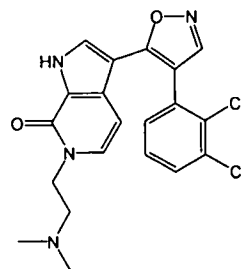
15



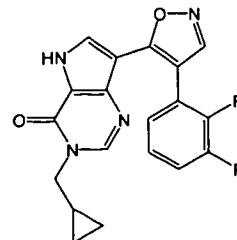
16



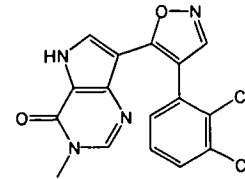
17



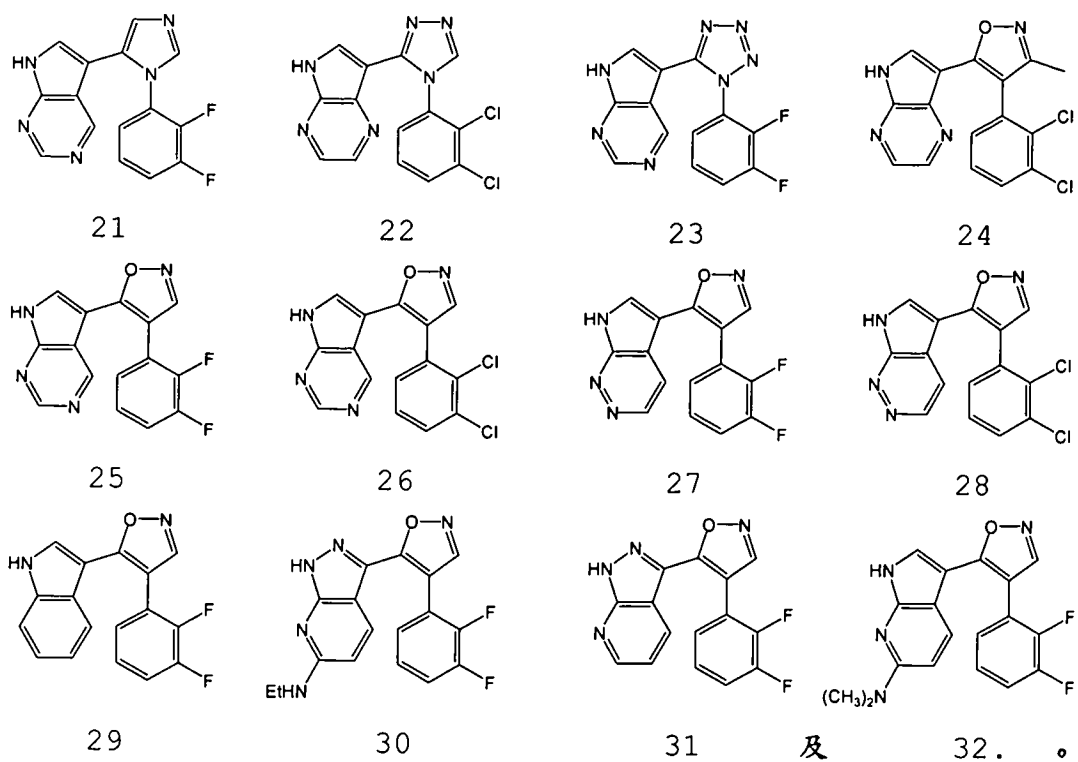
18



19



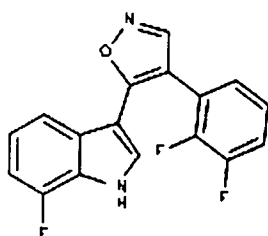
20



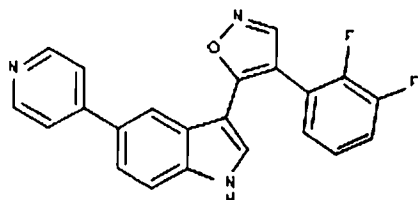
17. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

化合物

化合物號碼



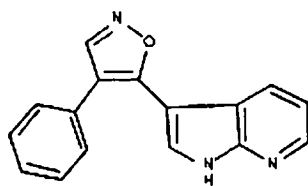
33



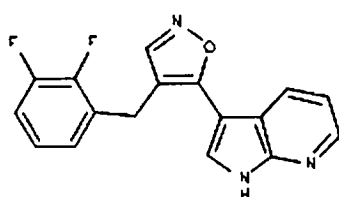
34

化合物

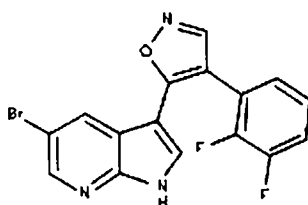
化合物號碼



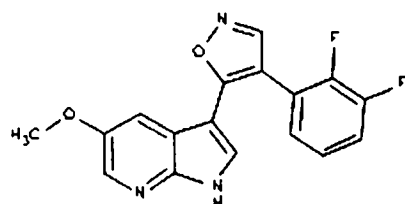
35



36



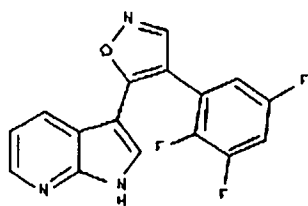
37



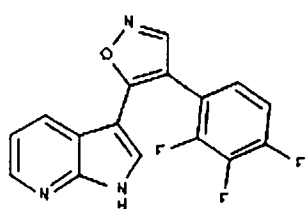
38

化合物

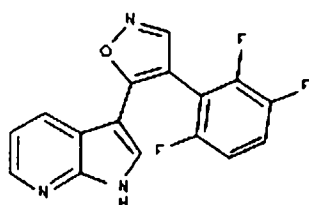
化合物號碼



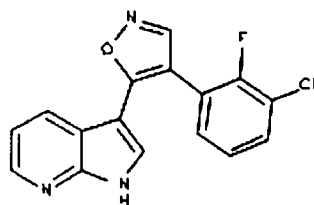
39



40



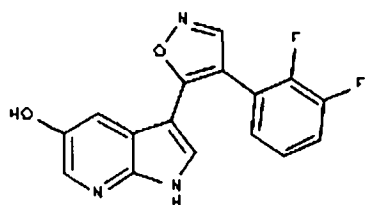
41



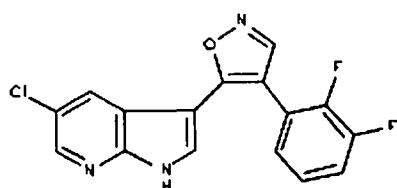
42

化合物

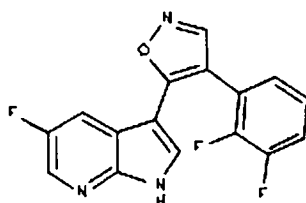
化合物號碼



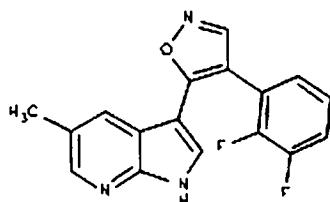
43



44



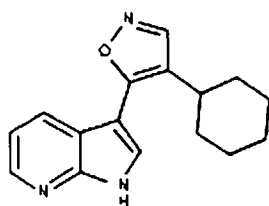
45



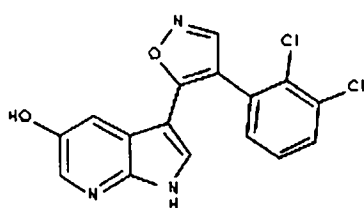
46

化合物

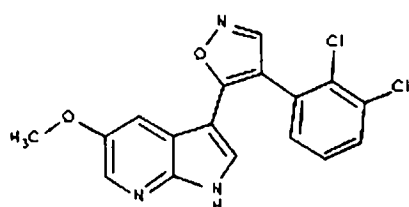
化合物號碼



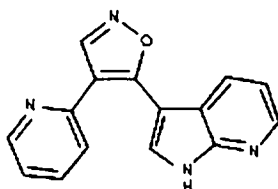
47



48



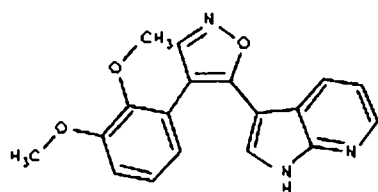
49



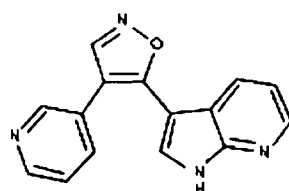
50

化合物

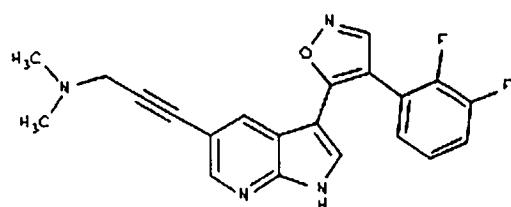
化合物號碼



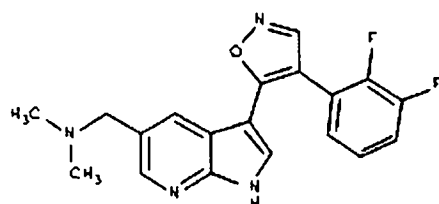
51



52



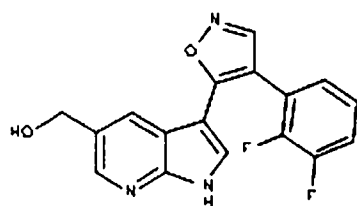
53



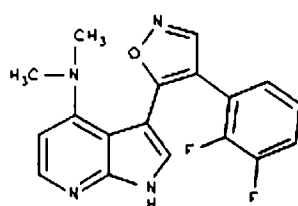
54

化合物

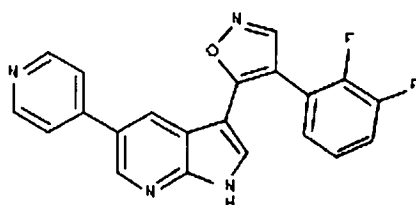
化合物號碼



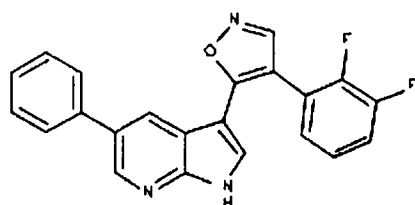
55



56



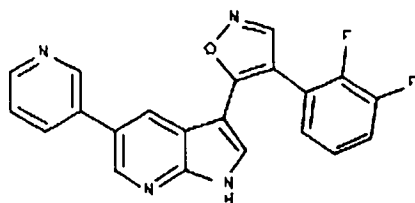
57



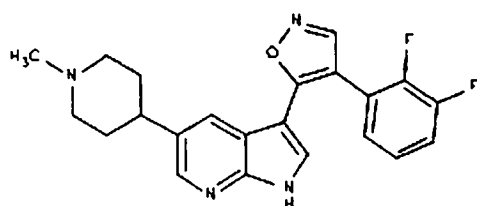
58

化合物

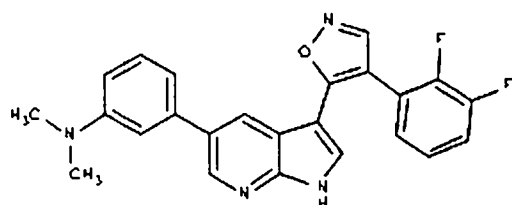
化合物號碼



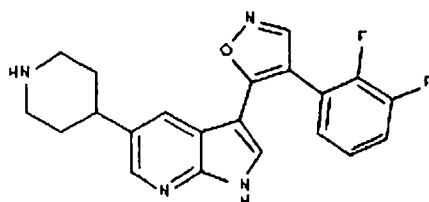
59



60



61

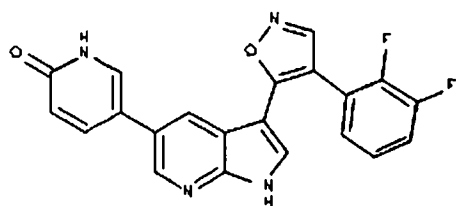


62

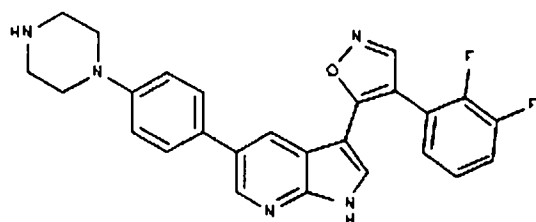
- 16 -

化合物

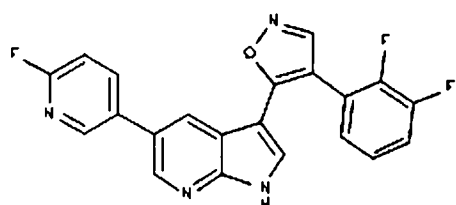
化合物號碼



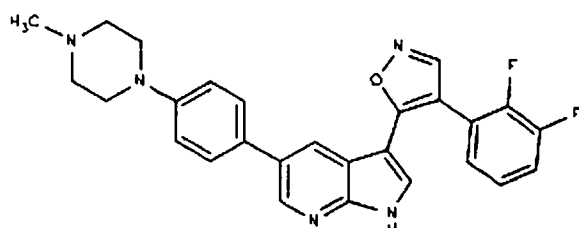
67



68



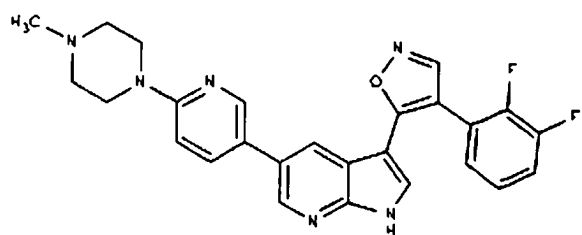
69



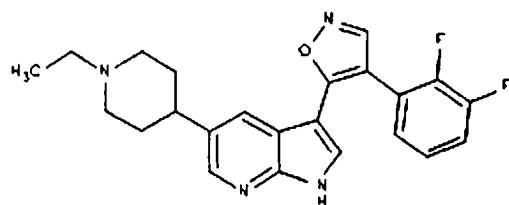
70

化合物

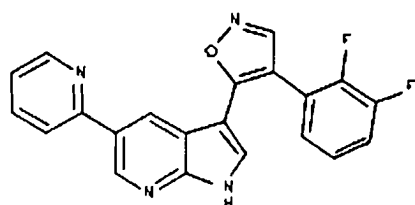
化合物號碼



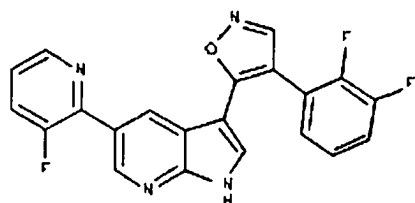
71



72



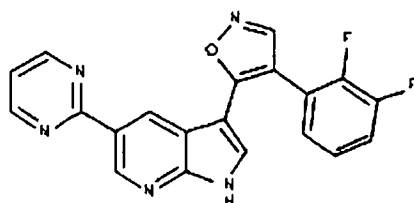
73



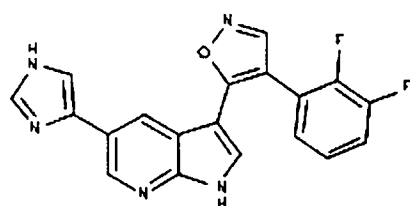
74

化合物

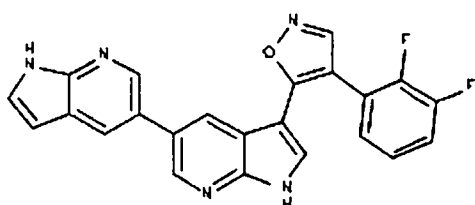
化合物號碼



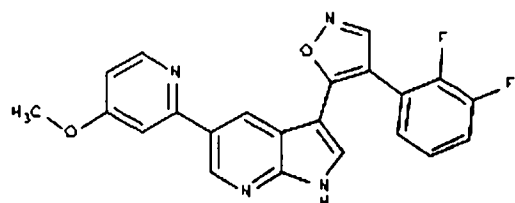
75



76



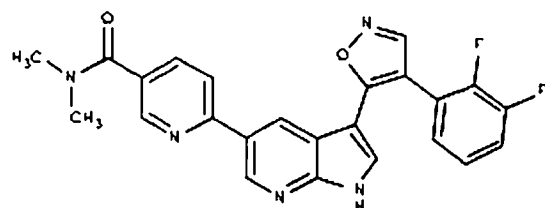
77



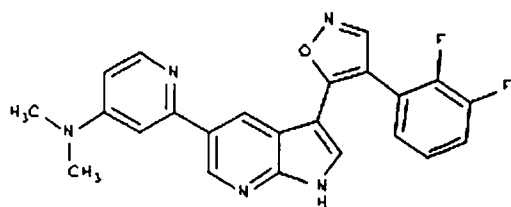
78

化合物

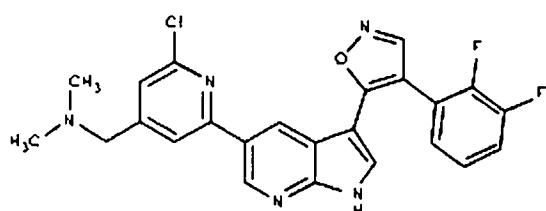
化合物號碼



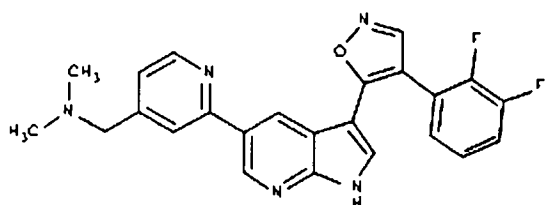
79



80



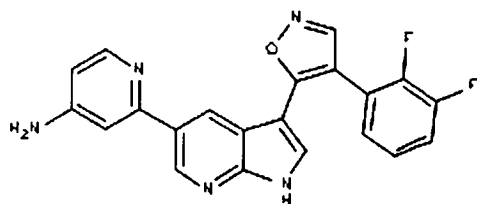
81



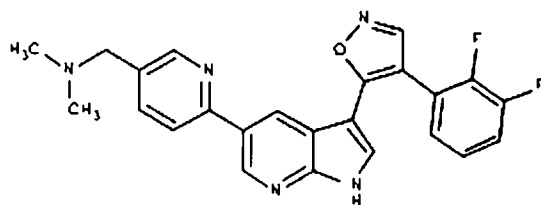
82

化合物

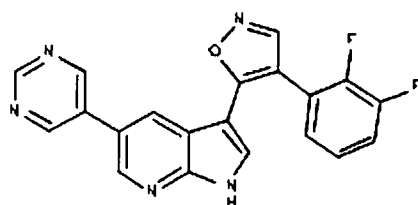
化合物號碼



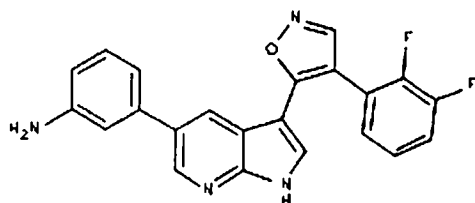
83



84



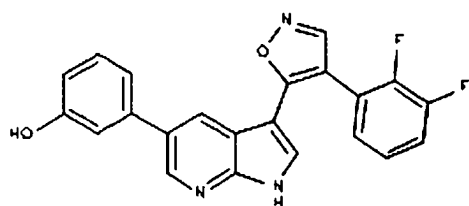
85



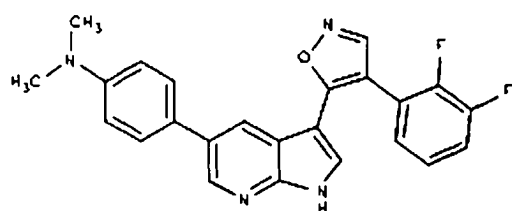
86

化合物

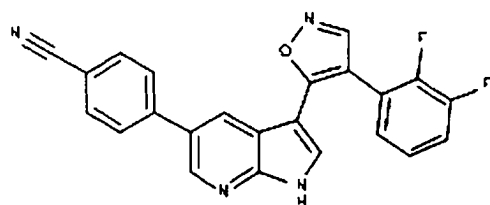
化合物號碼



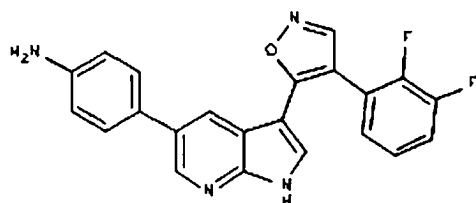
87



88



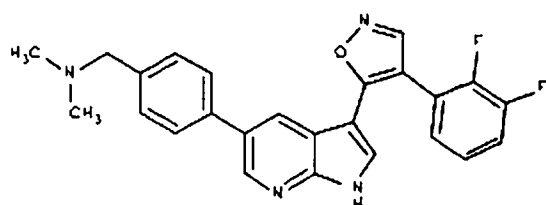
89



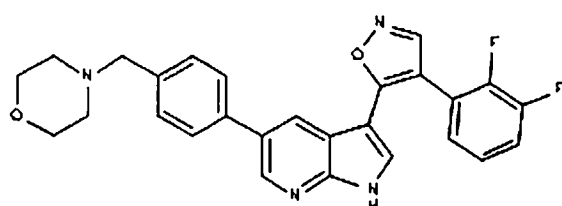
90

化合物

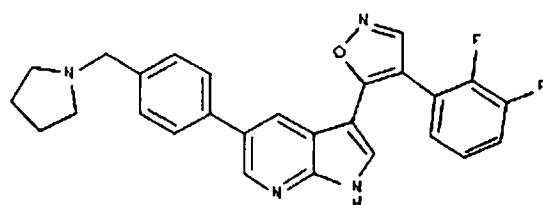
化合物號碼



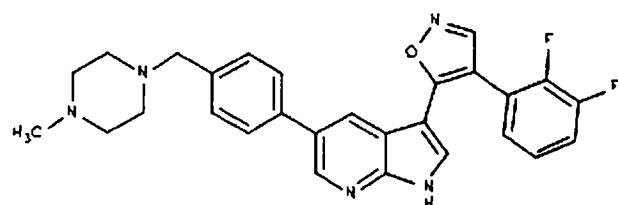
91



92



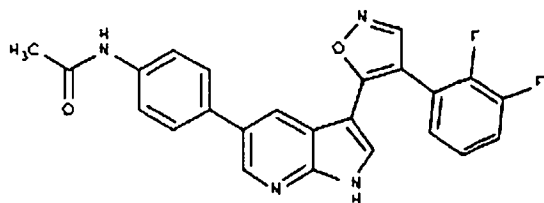
93



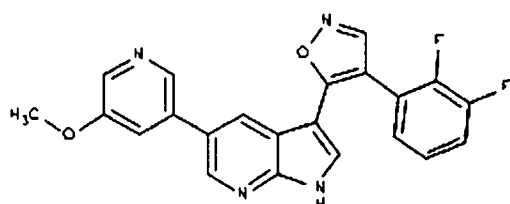
94

化合物

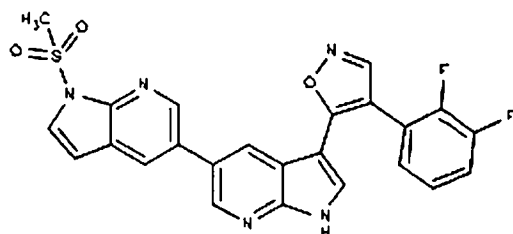
化合物號碼



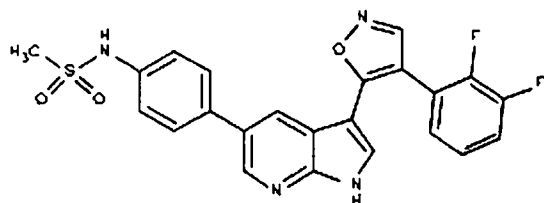
95



96



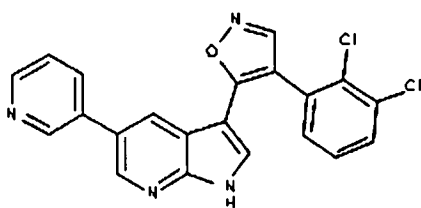
97



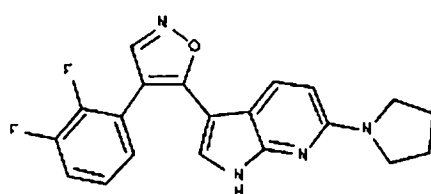
98

化合物

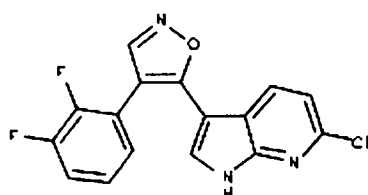
化合物號碼



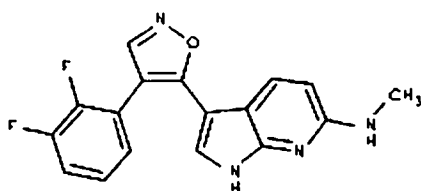
99



100



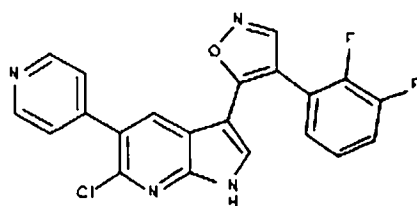
101



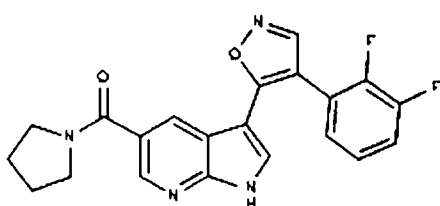
102

化合物

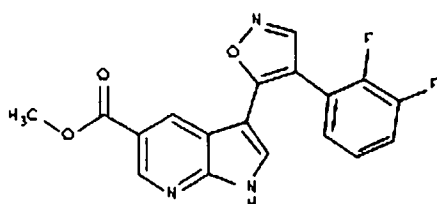
化合物號碼



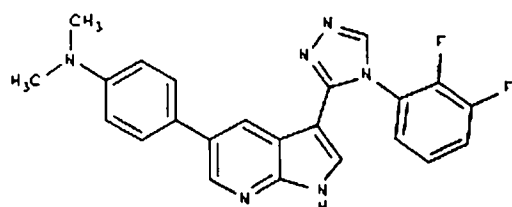
103



104



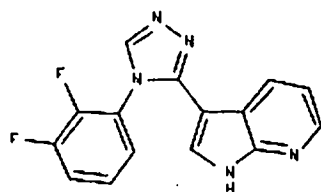
105



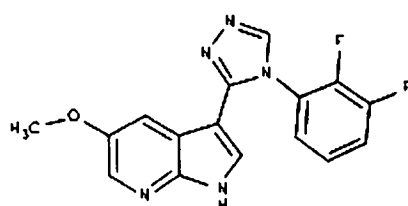
106

化合物

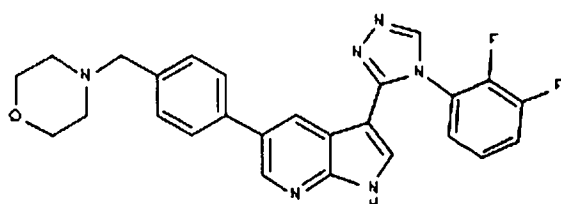
化合物號碼



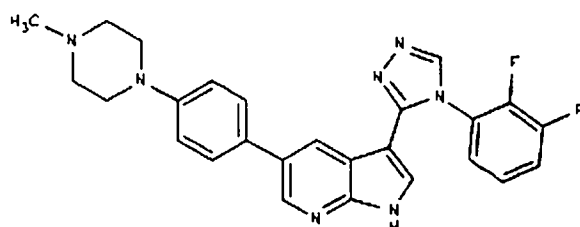
107



108



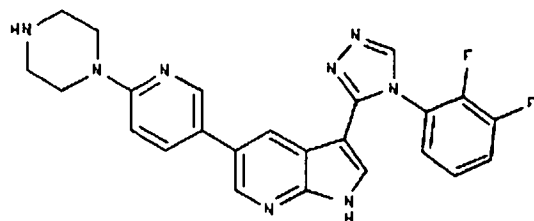
109



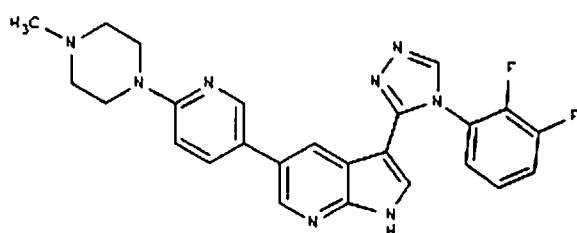
110

化合物

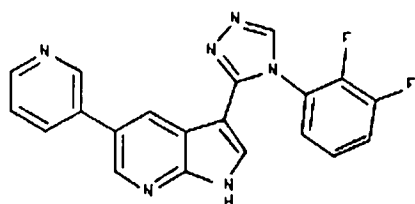
化合物號碼



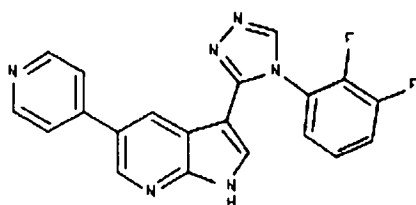
111



112



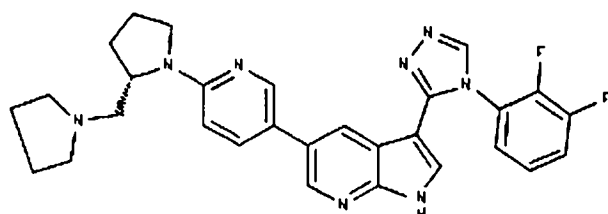
113



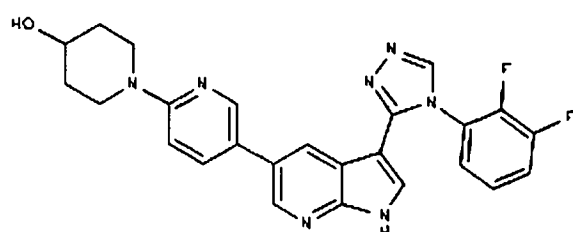
114

化合物

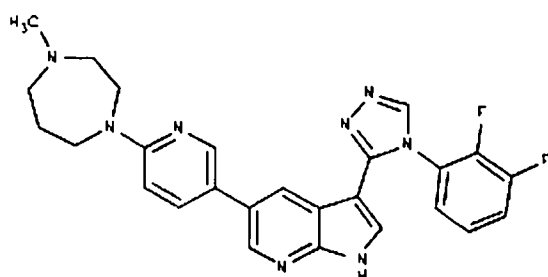
化合物號碼



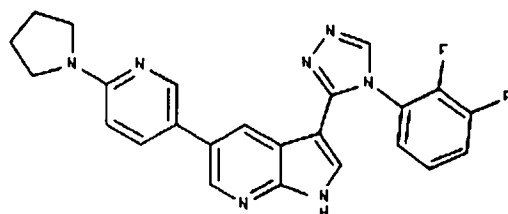
115



116



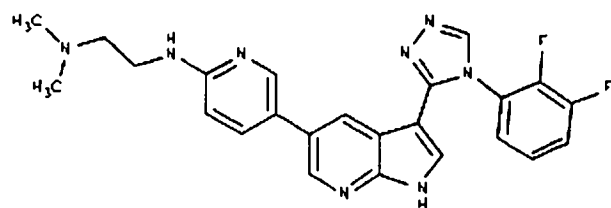
117



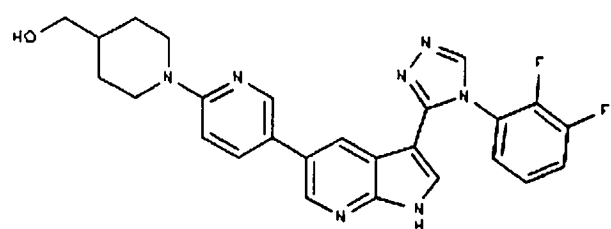
118

化合物

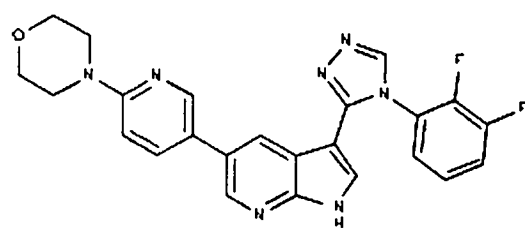
化合物號碼



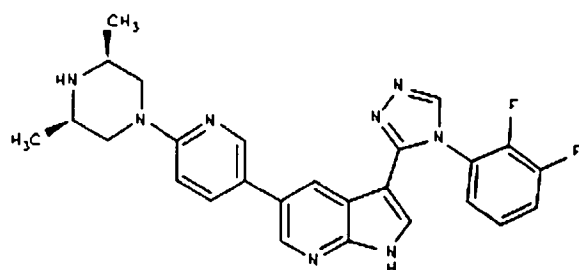
119



120



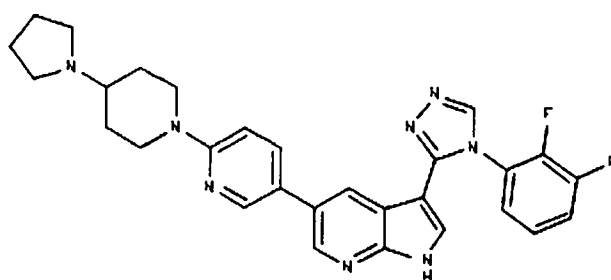
121



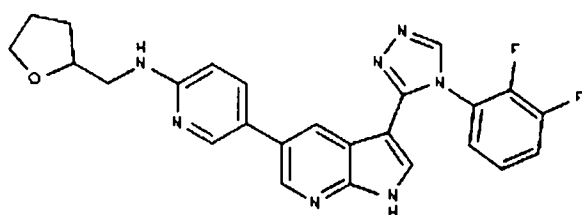
122

化合物

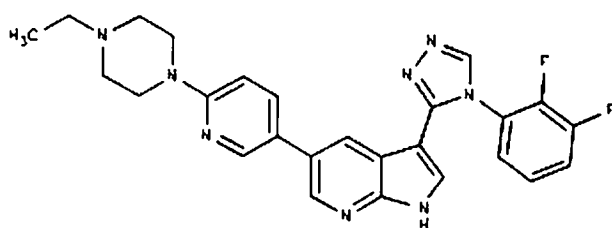
化合物號碼



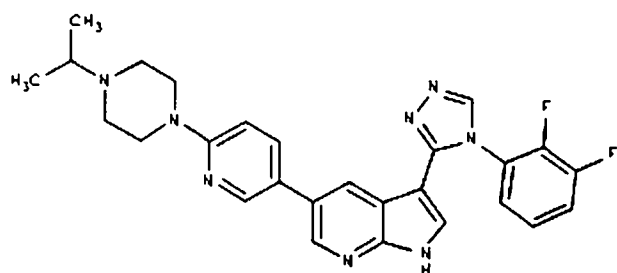
123



124



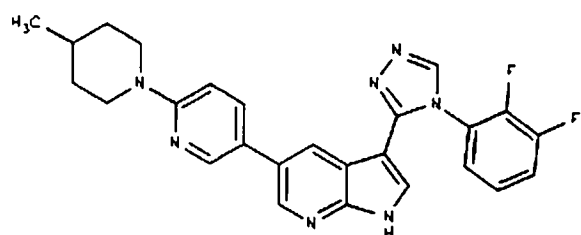
125



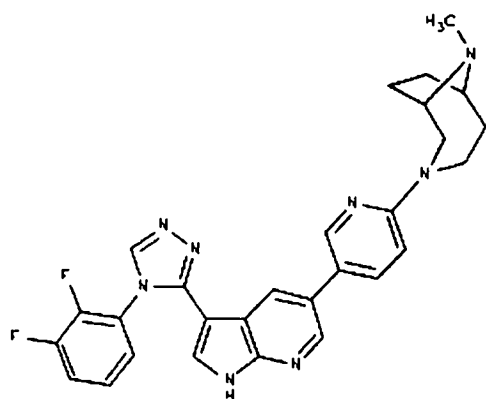
126

化合物

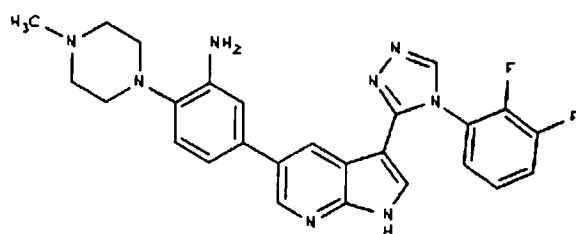
化合物號碼



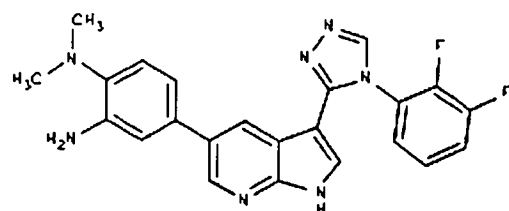
127



128



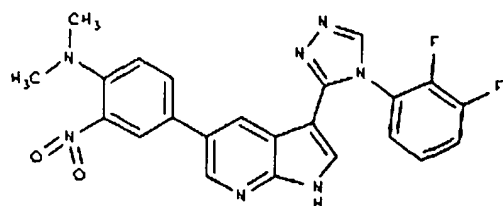
129



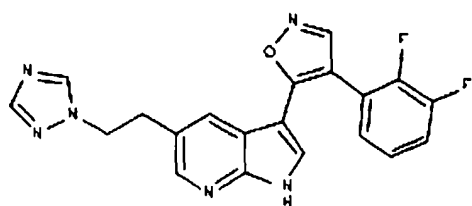
130

化合物

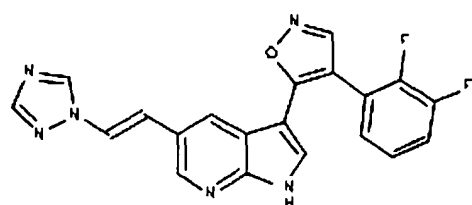
化合物號碼



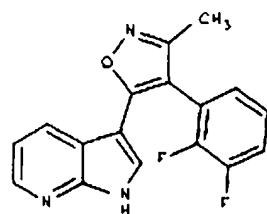
131



132



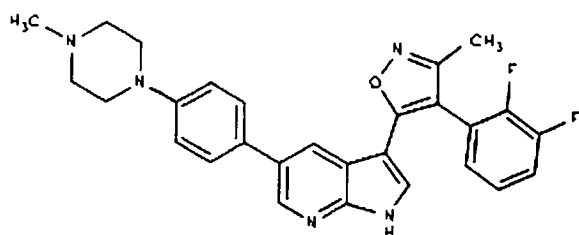
133



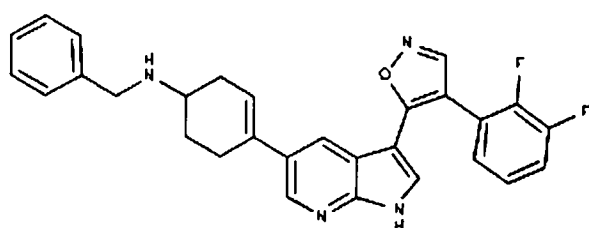
134

化合物

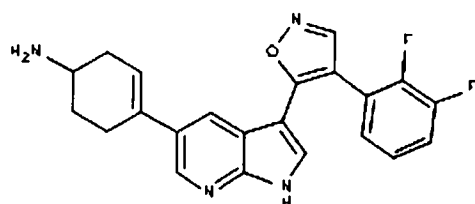
化合物號碼



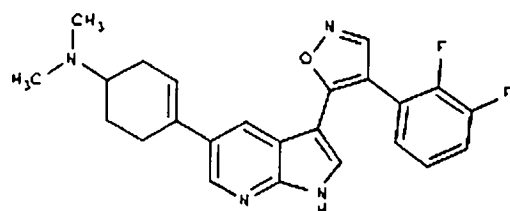
135



136



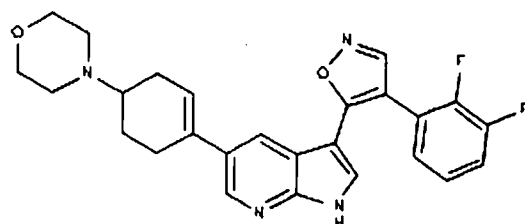
137



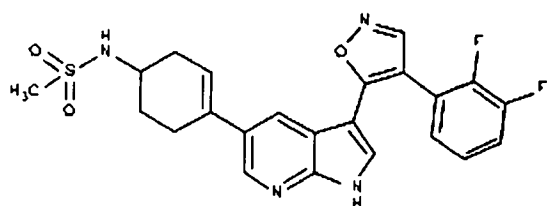
138

化合物

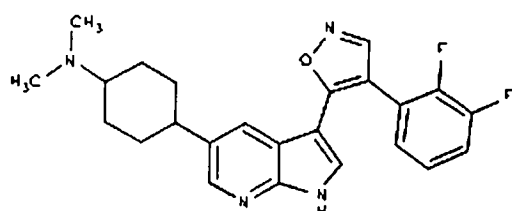
化合物號碼



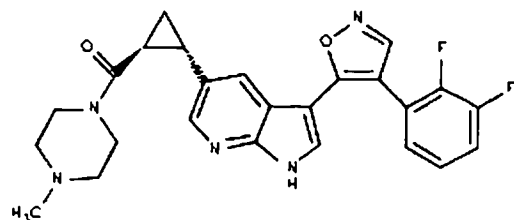
139



140



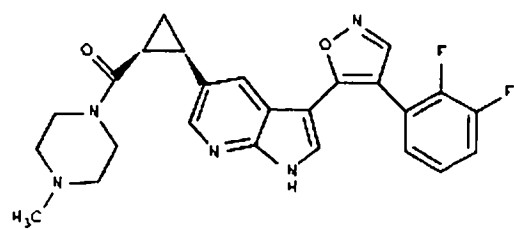
141



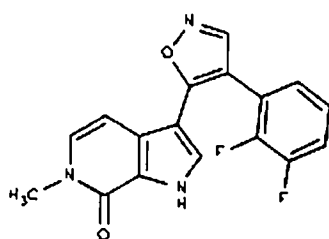
142

化合物

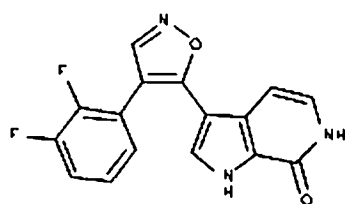
化合物號碼



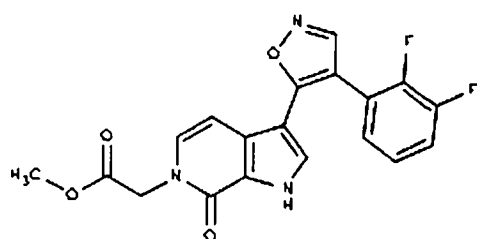
143



144



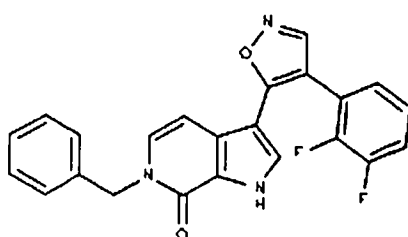
145



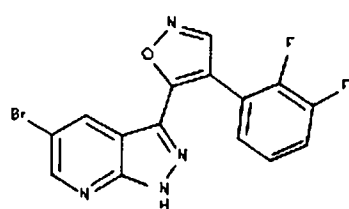
146

化合物

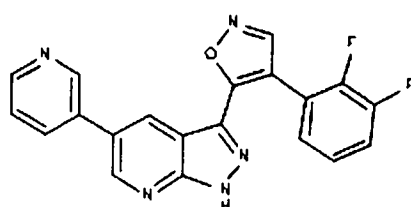
化合物號碼



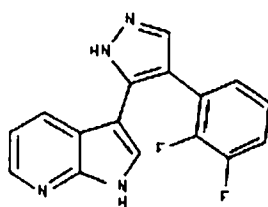
147



148



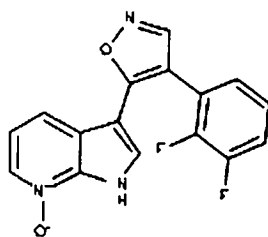
149



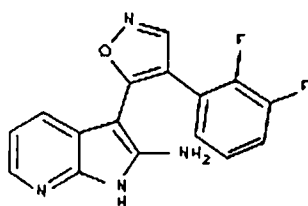
150

化合物

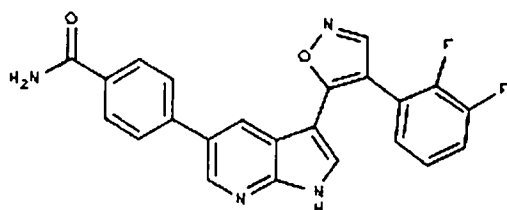
化合物號碼



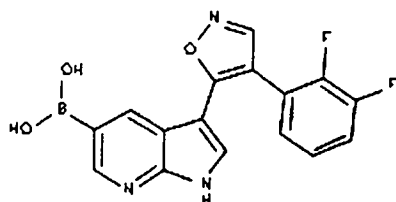
151



152



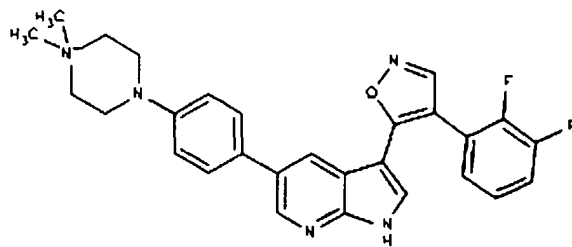
153



154及

化合物

化合物號碼



155.

18. 一種組合物，其包含有效量之如請求項1之化合物，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
19. 如請求項18之組合物，其中該化合物係呈足以可測得地抑制 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體或 TAK-1 蛋白激酶活性之量。
20. 如請求項18之組合物，其另外包含治療劑，其係選自化學治療或抗增生劑、消炎劑、免疫調制或免疫抑制劑、神經營養因子、治療心血管疾病之藥劑、治療破壞性骨質病症之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑或治療免疫不全病症之藥劑。
21. 一種於生物試樣中抑制 c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、極光體或 TAK-1 激酶活性之方法，此方法包括使該生物試樣接觸：
 - a) 如請求項18之組合物；或
 - b) 如請求項1之化合物。
22. 一種如請求項18之組合物之用途，其係用於製備在有需要之病患中治療或減輕癌症或增生病症嚴重性之藥物。

23. 如請求項 22 之用途，其中該組合物包含另一種治療劑，該治療劑係選自化學治療或抗增生劑。
24. 一種如請求項 18 之組合物之用途，其係用於製備在有需要之病患中治療或減輕腎癌嚴重性之藥物。
25. 一種如請求項 18 之組合物之用途，其係用於製備在有需要之病患中治療或減輕疾病或症狀嚴重性之藥物，該疾病或症狀係選自神經膠質母細胞瘤、胃癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、胰癌或肺癌。
26. 如請求項 25 之用途，其中該疾病或症狀為神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸癌或肝癌。
27. 一種如請求項 18 之組合物之用途，其係用於製備在病患中抑制腫瘤轉移之藥物。
28. 一種如請求項 18 之組合物之用途，其係用於製備在有需要之病患中治療氣喘之藥物。
29. 一種如請求項 18 之組合物之用途，其係用於製備治療或減輕疾病或症狀嚴重性之藥物，該疾病或症狀係選自過敏性病徵、增生病徵、自身免疫病徵、與器官移植有關聯之症狀、炎性病徵、免疫學上所媒介之病徵、病毒疾病或破壞性骨質病徵。
30. 如請求項 29 之用途，其中該組合物進一步包括另一種治療劑，該治療劑係選自化學治療或抗增生劑、阿耳滋海默氏疾病之治療藥品、巴金森氏病之治療藥品、治療多發性硬化 (MS) 之藥劑、氣喘之治療藥品、治療精神分裂症之藥劑、消炎劑、免疫調制或免疫抑制劑、神經營養因子、治

療心血管疾病之藥劑、治療破壞性骨質病症之藥劑、治療肝病之藥劑、治療血液病症之藥劑及治療免疫不全病症之藥劑，其中該另一種治療劑係適於被治療之疾病。

31. 如請求項 29 之用途，其中疾病或症狀為癌症。

32. 如請求項 31 之用途，其中癌症係選自包括乳房、卵巢、子宮頸、前列腺、睪丸、尿生殖道、食道、喉、神經膠質母細胞瘤、神經胚細胞瘤、胃、皮膚、角質棘皮瘤、肺臟、表皮樣癌、大細胞癌、小細胞癌、肺臟腺癌、骨頭、結腸、腺瘤、胰臟、腺癌、甲狀腺、毛囊癌、未鑒別之癌、乳頭癌、生殖細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌與膽道、腎臟癌、髓樣病症、淋巴樣病症、霍奇金(Hodgkin)氏症、有毛細胞、面頰腔與咽(口腔)、唇部、舌部、口部、咽、小腸、結腸-直腸、大腸、直腸、腦部與中樞神經系統及白血病。

33. 如請求項 29 之用途，其中疾病或症狀係選自自身免疫疾病、炎性疾病、代謝、神經病與神經變性疾病、心血管疾病、過敏反應、氣喘、糖尿病、阿耳滋海默氏疾病、亨丁頓氏疾病、巴金森氏病、與 AIDS 有關聯之癡呆症、肌萎縮性側索硬化(AML, Lou Gehrig 氏疾病)、多發性硬化(MS)、精神分裂症、心肌細胞肥大、再灌注 / 絕血及禿髮。

34. 如請求項 29 之用途，其中疾病或症狀係選自癌症、阿耳滋海默氏疾病、再狹窄、血管生成、絲球體性腎炎、巨細胞病毒、HIV、疱疹、牛皮癬、動脈粥瘤硬化、禿髮及自身免疫性疾病。

- 35.如請求項29之用途，其中疾病或症狀係選自血鈣過高症、骨質疏鬆症、骨關節炎、癌症、骨質轉移及柏哲德氏病。
- 36.如請求項29之用途，其中疾病或症狀係選自免疫回應、過敏性或類型I過敏性反應與氣喘、自身免疫疾病、移植排斥、移植物對宿主疾病、風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、神經變性病、家族性肌萎縮性側索硬化(FALS)、固體與血液學惡性病、白血病及淋巴瘤。
- 37.如請求項29之用途，其中疾病或症狀係選自造血病症、急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病(APL)及急性淋巴球白血病(ALL)。
- 38.如請求項29之用途，其中疾病或症狀為過敏性病。
- 39.如請求項38之用途，其中疾病或症狀為氣喘。