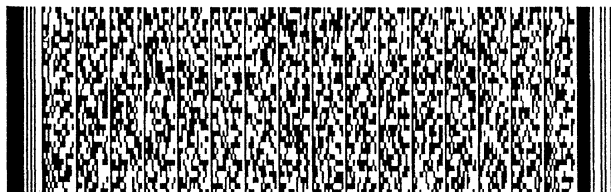


申請日期：92.7.29	IPC分類
申請案號：92/20588	C07D401/4, A61K31/4353

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200417547

一、 發明名稱	中文	化合物(三)
	英文	Compounds
二、 發明人 (共2人)	姓名 (中文)	1. 葛里柏
	姓名 (英文)	1. Francoise Jeanne GELLIBERT
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 法國蘭斯優市昆貝克街25號
	住居所 (英文)	1. Centre de Recherches, Z A de Courtaboeuf, 25 Avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis, France
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 美商史密斯克萊美占公司
	名稱或姓名 (英文)	1. SmithKline Beecham Corporation
	國籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中文)	1. 美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場1號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America
	代表人 (中文)	1. 史都爾·蘇特
	代表人 (英文)	1. Stuart R. Suter



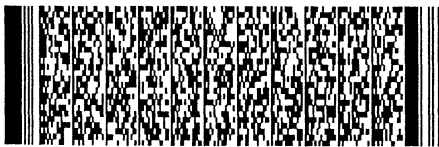
92384(9SMICOR).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共2人)	姓 名 (中文)	2. 賓迪克
	姓 名 (英文)	2. Nerina DODIC
	國 籍 (中英文)	2.
	住居所 (中 文)	2. 法國蘭斯優市昆貝克街25號
	住居所 (英 文)	2. Centre de Recherches, Z A de Courtaboeuf, 25 Avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis, France
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/07/31	0217751.7	有
英國 GB	2003/06/24	0314698.2	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明(1)

[發明所屬之技術領域]

本發明是有關於新穎的 2-苯基吡啶-4-基雜環衍生物，此為轉變成長因子，(“TGF”)- β 信號路徑，的抑制劑，特別是 smad2 或 smad3 被 TGF- β 形式 I 或似活化素激酶 (ALK)-5 受體之磷酸化反應。它們的製備方法與其在藥物上的使用，尤其是在由此路徑傳介之疾病的治療與預防。

[先前技術]

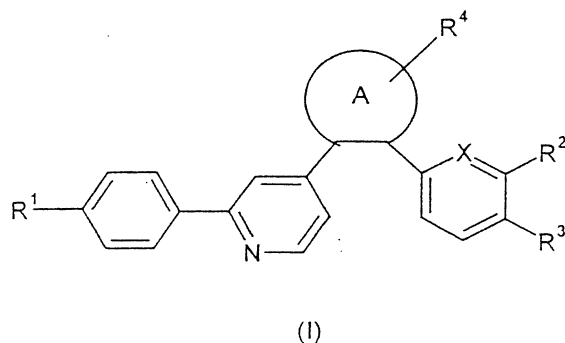
TGF- β I 為細胞介素(cytokines)家族，包括 TGF- β s，活化素，抑制素，成骨蛋白質及 Mullerian 抑制載體等之標準成員。該信號可貫穿一單一跨膜，絲胺酸/蘇胺酸激酶 (serine / threonine kinase) 受體家族。這些受體可被區分為 2 類，型式 I 或 ALK 受體與型式 II 受體。ALK 受體可自型式 II 受中區隔出來，因 ALK 受體，(a) 缺乏富含絲胺酸/蘇胺酸之細胞內的末端，(b) 擁有在型式 I 受體中同質性很高的絲胺酸/蘇胺酸激酶區間，且 (c) 共用一常見的被稱為 GS 區間(GS domain)的序列要素，由一富含甘胺酸(glycine)及絲胺酸殘基的區域所組成。GS 區間是在細胞內激酶區間的胺基終端，且對被型式 II 受體活化較具決定性。很多研究顯示，TGF- β 很顯著的需要 ALK 和型式 II 二種受體，尤其是型式 II 受體在 TGF- β 存在時，可使型式 I 受體之 TGF- β ，ALK5 的 GS 區間磷酸化。ALK5 依次使細胞質的蛋白質 smad2 及 smad3 的二個絲胺酸羧基終端磷酸化，磷酸化後的 smad 蛋白質轉移到核中，且活化基因，此對產製細胞外基質有貢獻。因此本發明優先提出的化合物是選擇其可抑制型式 I 受體與基質的產製。

令人驚訝的，目前揭露一新穎的 2-苯基吡啶-4-基雜環衍生物可作為有效的具選擇性的 ALK5 激酶的非肽抑制劑。

[發明內容]

五、發明說明(2)

根據上述本發明提供一具化學式(I)之化合物此為一種藥物可接受鹽，溶劑化物或衍生物



其中

A 為呋喃，1,4-五氧五環，噻吩，吡咯，咪唑，吡咯烷，吡喃，吡啶，嘧啶，嗎啉，哌啶，噁唑，異噁唑，噁唑啉，噁唑啶，噻唑，異噻唑，噻二唑，苯並呋喃，吲哚，異吲哚，吲唑，咪唑並吡啶，喹唑啉，喹啉，異喹啉，吡唑或三唑；

X 是 N 或 CH；

R^1 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基， $C_1 \sim 6$ 烯基， $C_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基，- NR^5R^6 ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-O(CH_2)_nOR^7$ ， $-O(CH_2)_nHet$ ， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-CO(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-SO_2R^7$ ， $-SO_2NR^5R^6$ ， $-NR^5SO_2R^7$ ， $-NR^5COR^7$ ， $-O(CH_2)_nCONR^5R^6$ ， $-NR^5CO(CH_2)_nNR^5R^6$ ，或 $-C(O)R^7$ ；

R^2 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基，鹵素，CN 或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基；

R^3 是 H 或鹵素；

R^4 是 H，鹵素，苯基， $C_1 \sim 6$ 烷基或 $-NR^5R^6$ ；

其中

R^5 和 R^6 為分別選自 H；Het； $C_3 \sim 6$ 環烷基其選擇性被 $C_1 \sim 6$ 烷基取代；或選擇性被 Het，烷氧基，CN 或 $-NR^aR^b$ (其中 R^a 與 R^b 可以相同或不同為 H 或 $C_1 \sim 6$ 烷基，或 R^a 與 R^b 可與 N 原子一起形成飽和的 4、5 或

五、發明說明(3)

6元環)取代的 $C_1 \sim 6$ 烷基取代；或 R^5 及 R^6 與 N 原子一起形成飽和或不飽和的 3、4、5、6 或 7 元環，其可含一或多個選自 N，S，O 之雜原子，且其中環上可再有一或多個選自鹵素(例如 F，Cl，Br)，CN， $-CF_3$ ， $-OH$ ， $-OCF_3$ ， $C_1 \sim 6$ 烷基及 $C_1 \sim 6$ 烷氧基之取代基；

R^7 可選自 H 或 $C_1 \sim 6$ 烷基；

Het 是一個 5 或 6 元經碳鍵連之雜環，其可為飽和，不飽和或芳香環，其可含有一個或多個選自 N，S，O 之雜原子，且可被 $C_1 \sim 6$ 烷基取代；

n 為 1 ~ 4；

但：

- a) 當 A 為噻唑(其中噻唑的 S 在同一邊作為 4-吡啶基的一半)；X 是 N； R^1 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基， $C_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，CN 或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基； R^2 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基，鹵素，CN 或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基；及 R^3 是 H 或鹵素； R^4 不為 NH_2 ；且
- b) 當 X 是 N，A 為吡啶(其中含 X 的環被接到吡啶環上 N 原子的下一個 C 原子上)，及 R^2 為 H，則 R^3 不為 H。

此處所用到的“ $C_1 \sim 6$ 烷基”項無論是其本身或為一個基團的一部份，均是指含 1 ~ 6 個碳的直鏈或支鏈飽和脂肪碳氫基，除非鏈長另有限制，包含但不限於甲基，乙基，正-丙基，異-丙基，正-丁基，2-丁基，異-丁基，叔-丁基，戊基及己基。

作為一個基團或基團之一部份的“烯基”項是指含特定碳原子數的直鏈或支鏈之單或多不飽和脂肪碳氫基，含有“烯基”基團的基團可能為 E 或 Z 型式或其混合物亦都包含於其中。

五、發明說明（4）

作為一個基團或基團之一部份的”烷氧基”項是指一烷基醚基，其中烷基的定義如上。此種烷氧基特別包括甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，正-丁氧基，異-丁氧基，2-丁氧基及叔-丁氧基。

此處所用的”全氟烷基”項包含如三氟甲基等化合物。

此處所用的”全氟烷氧基”項包含如三氟甲氧基等化合物。

鹵基或鹵素於此交替使用，意指由氯，氟，碘及溴元素衍生出之基團。

此處所用的”雜環基”項包括含 5~7 個原子的環狀基團，其環上至多有四個取自 N，S，O 雜原子且可為飽和，不飽和或芳香環。雜環基基例如呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡咯啉基，吡咯啉基，咪唑基，1,4-二氧五環基，嘔唑基，噻唑基，咪唑基，咪唑啉基，咪唑啉基，吡啶基，吡啶啉基，吡啶啉基，異嘔唑基，異噻唑基，嘔二唑基，三唑基，噻二唑基，吡喃基，吡啶，哌啶，嘔二烷基，嗎啉，二噻噁基，硫代嗎啉基，嗒咭基，嘧啶基，哌嗪基，吡嗪基，四氫噻吩基，四唑基，三唑基，氮雜草基，噁氮雜草基，噻氮雜草基，二氮雜草基，及噻唑啉基。此外雜環基包括熔融的雜環基，例如苯並咪唑，咪唑並吡啶，苯並噁嗪，苯並噻嗪，嘔唑並吡啶，苯並呋喃，喹啉，喹啉，喹噁啉，二氫喹啉，苯並噻唑，酞醯亞胺基，苯並二氮雜草基，吲哚及異吲哚。

A 較適宜為呋喃，噻吩，吡咯，咪唑，吡啶，嘧啶，噁唑，異噁唑，噻唑，異噻唑，三唑，咪唑並吡啶，吡啶或二氮二烯伍圓；其每一個均可選擇性的被一個或多個 R^4 取代基取代。

A 更適宜為咪唑並吡啶，噻唑，咪唑，或吡啶；其每一個均可選擇性的被一個或多個 R^4 取代基取代。

A 再更適宜為咪唑並吡啶，噻唑或咪唑；其每一個均可選擇性的被一個 R^4 取代基取代。

五、發明說明 (5)

A 最適宜為咪唑；其可選擇性的被一個 R^4 取代基取代。

X 較適宜為 N。

R^1 較適宜為 $C_1 \sim 6$ 烷基， $C_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基， $-NR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-O(CH_2)_nOR^7$ ， $-O(CH_2)_nHet$ ， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-SO_2R^7$ ， $-NR^5SO_2R^7$ ， $-NR^5COR^7$ ， $-O(CH_2)_nCONR^5R^6$ ， $-NR^5CO(CH_2)_nNR^5R^6$ ，或 $-C(O)R^7$ 。

R^1 更適宜為 $C_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基， $-NR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-O(CH_2)_nOR^7$ ， $-O(CH_2)_nHet$ ， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-SO_2R^7$ 或 $-O(CH_2)_nCONR^5R^6$ 。

R^2 較適宜為 H， $C_1 \sim 6$ 烷基或 F。 R^2 更適宜為 H 或甲基。 R^2 再更適宜為甲基。

R^3 較適宜為 H。

較適宜的是，當 X 為 N 時， R^2 為甲基。更適宜的是當 X 為 N 且 R^2 為甲基時， R^3 為 H。

R^4 是 H，苯基， $C_1 \sim 6$ 烷基或鹵素。更適宜的為第三-丁基，異丙基或甲基。

R^5 和 R^6 較適宜為分別選自 H；Het (較宜為四氫吡喃基)；選擇性被 $C_1 \sim 6$ 烷基取代之 $C_3 \sim 6$ 環烷基；其為可選擇性被 Het (較宜為呋喃基)，烷氧基，CN 或 $-NR^aR^b$ (其中 R^a 與 R^b 可以是相同或不同為 H 或 $C_1 \sim 6$ 烷基，或 R^a 與 R^b 可與和其連結之氮原子一起形成飽和的 4、5 或 6 元

五、發明說明(6)

環)取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基取代；或 R^5 及 R^6 與和其連結之 N 原子一起形成嗎啉，哌啶，吡咯烷或哌嗪環，其每一個均可被鹵素(例如 F, Cl, Br), CN, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$, $C_{1\sim4}$ 烷基及 $C_{1\sim4}$ 烷氧基取代。

R^5 和 R^6 更適宜為分別選自 H; Het(較宜為四氫吡喃基)或 $C_{1\sim6}$ 烷基；或 R^5 及 R^6 與和其連結之 N 原子一起形成嗎啉，哌啶，吡咯烷或哌嗪環，其每一個均可被鹵素(例如 F, Cl, Br), CN, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$, $C_{1\sim4}$ 烷基及 $C_{1\sim4}$ 烷氧基取代。

可以理解的是本發明可包括上述所列各個較適宜的基團的任何組合。

較適宜的是

A 為咪唑；

X 為 N；

R^1 為 $C_{1\sim6}$ 烷基， $C_{1\sim6}$ 烷氧基，鹵素，全氟 $C_{1\sim6}$ 烷氧基， $-NR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nOR^7$ ， $-O(CH_2)_nHet$ (較佳是咪唑基)， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-SO_2R^7$ ， $-NR^5SO_2R^7$ ， $-NR^5COR^7$ ， $-O(CH_2)_nCONR^5R^6$ ， $-NR^5CO(CH_2)_nNR^5R^6$ ，或 $-C(O)R^7$ ；

R^2 較適宜為 H， $C_{1\sim6}$ 烷基或 F；

R^3 是 H 或鹵素；

R^4 是 H，苯基， $C_{1\sim6}$ 烷基或鹵素；

R^5 和 R^6 更適宜為分別選自 H; Het(較宜為四氫吡喃基)或 $C_{1\sim6}$ 烷基；或 R^5 及 R^6 與和其連結之 N 原子一起形

五、發明說明 (7)

成嗎啉，哌啶，吡咯烷或哌嗪環，其每一個均可被鹵素(例如 F, Cl, Br), CN, -CF₃, -OH, -OCF₃, C₁~4 烷基及 C₁~4 烷氧基取代。

R⁷ 可選自 H 與 C₁~6 烷基；

Het 是一個 5 或 6 元經碳鍵連之雜環，其可為飽和，不飽和或芳香環，其可含有一個或多個選自 N, S, O 之雜原子；

n 為 1 ~ 4。

化學式(I)的化合物，特別是可用來治療或預防由 TGF-β 之過度表現所引起的不適或疾病，可選自下列：

4-{2-第三-丁基-5-[6-甲基]-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基}-2-(4-甲磺-苯基)-吡啶(例 84)；

4-{4-[4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 86)；

N-(4 氫吡喃-4-基)-4-(-{2-異丙基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺(例 96)；

4-{4-[4-(2-異丙基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 97)；

4-(4-{4-[2-異丙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-二甲基胺(例 105)；

4-(4-{4-[2-異丙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-嗎啉(例 104)；

N-(4 氫吡喃-4-基)-4-(-{2-第三-丁基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺(例 81)；

(4-{4-[2-第三-丁基-5-{6-甲基-吡啶-2-基}-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-吡咯烷(例 103)；

4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-2-[4-2-(吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶(例 108)；以及

4-{4-[4-(2-甲基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 98)；

五、發明說明(8)

與其藥物可接受鹽，溶劑化物或衍生物。

為避免疑惑，除非另有指示，”取代”意指被一個或多個指定的基團所取代。在基團可被選自多個可替換之基團的情況，所選擇的基團可為相同或不同的。

為避免疑惑，個別的這個項目意指一個以上的取代基被選自多個可能的取代物，那些取代物可為相同或不同的。

此處所指的”藥物可接受衍生物”意指化學式(I)化合物之任何藥物可接受鹽，溶劑化物，酯類，醯胺或該酯類或醯胺的鹽或溶劑化物，或任何其他能夠(直接或間接)提供化合物(I)的受體的化合物或其新陳代謝物或殘餘物，亦即，前驅藥物。根據本發明較佳的藥物可接受衍生物是任何藥物可接受鹽，溶劑化物或前驅藥物。

化學式(I)化合物之適當的藥物可接受鹽包括有酸式鹽，如鈉，鉀，鈣，鎂與四烷基銨鹽及其類似物，或與適當酸形成的單或二元鹽例如有機縮酸像醋酸，乳酸，酒石酸，蘋果酸，2-氫氧基乙磺酸，乳糖醛酸與琥珀酸；有機磺酸像是甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸與對-甲苯磺酸及無機酸如鹽酸，硫酸，磷酸與氨基磺酸及其相似物。本發明之某些化合物可自如水或有機溶劑等溶劑中結晶或再結晶。在這些情況下可能生成溶劑化物。本發明包括含化學劑量的溶劑化物包括水合物與由冷凍乾燥製程製得之含不同量水的化合物。

下文中，在本發明之各方面所定義的化合物，它們的藥物可接受鹽，它們的溶劑化物與多形體均表示為本發明之化合物。

五、發明說明(9)

本發明之化合物可能存在一個或多個互變異構型式。所有異構體或其混合物均包含於本發明之領域中。

本發明之化合物可能以光學異構物的型式存在亦即立體異構物與以所有比例之異構混合物亦即消旋混合物。本發明包括所有的這種型式尤其是純的異構物。不同的異構物可以傳統的方法自其他型式分離或分解出來，或任何異構物可以傳統的合成方法或定向或非對稱合成法取得。

因本發明的化合物可用於藥物組成物因此很容易理解到它們必須以較純的型式供應，例如至少 60%純度，較適宜的是至少 75%，更適宜是 85%，尤其是 98%純度(%為重量百分比)。不純的化合物調配可被用在藥物組成物中調配較純的型式；這些較不純的化合物調配中本發明的化合物至少需含有 1%，較宜是至少 5%及更適宜的是 10~59%。

本發明的化合物可以熟知的各種不同的方法製備。下面的反應圖式及下文中，除非另有陳述 R^1 至 R^7 ，X 與 n 均如前面所定義。這些製程更進一步構成本發明之狀況。

整個說明中，一般化學式以羅馬數字表示(I)，(II)，(III)，(IV)等等。這些通式的子集(subsets)則以(Ia)，(Ib)，(Ic)等等.....(IVa)，(IVb)，(IVc)等等表示。

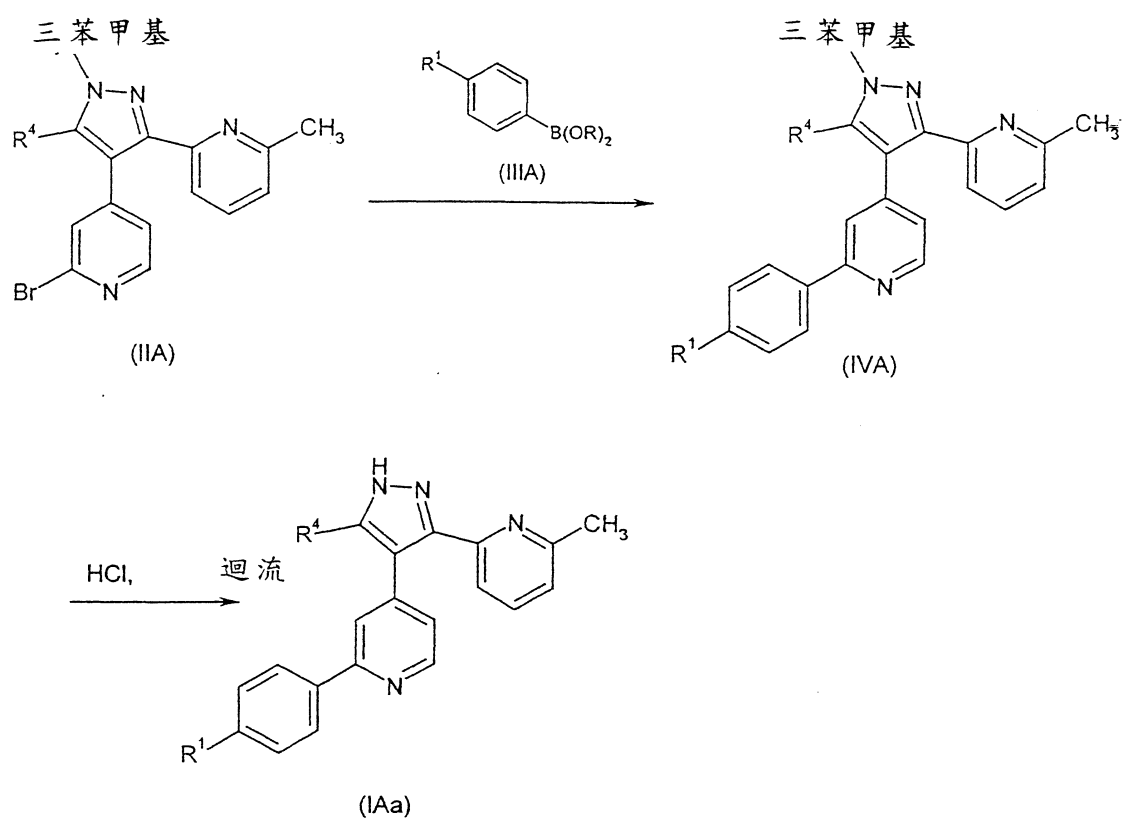
吡唑衍生物(IA)

式(Iaa)化合物可依圖式 1A 之反應由式(IIA)化合物製備而得。式(IIA)化合物與含 B 之式(IIIA)化合物於鈴木偶合(Suzuki coupling)(參考 Miyaura et al. Chem. Rev. 1995, 95:2457)條件下反應可得式(IVA)化合物。在適當的鹼例

五、發明說明 (10)

如碳酸鈉，碳酸鉀，氫氧化鉀或氫氧化鈉存在下，在鈀或鎳觸媒存在下反應會更易進行，最好在 30 分鐘至 48 小時內提昇溫度。較佳的觸媒包括有四-(三苯膦)鈀(0)，醋酸鈀(II)，二氯雙(三苯膦)鈀(II)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)及二氯雙(三苯膦)鎳(II)。式(IVA)化合物在酸性條件下(尤其是鹽酸)可被去保護得到式(IAa)化合物。

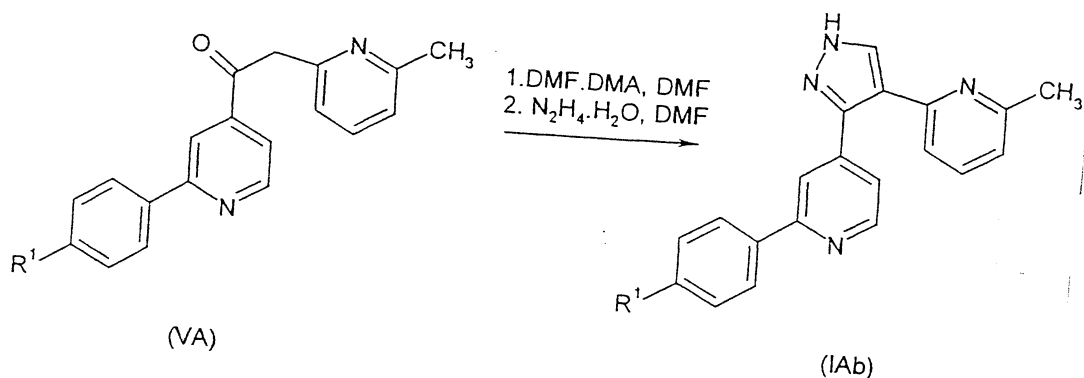
反應圖式 1A



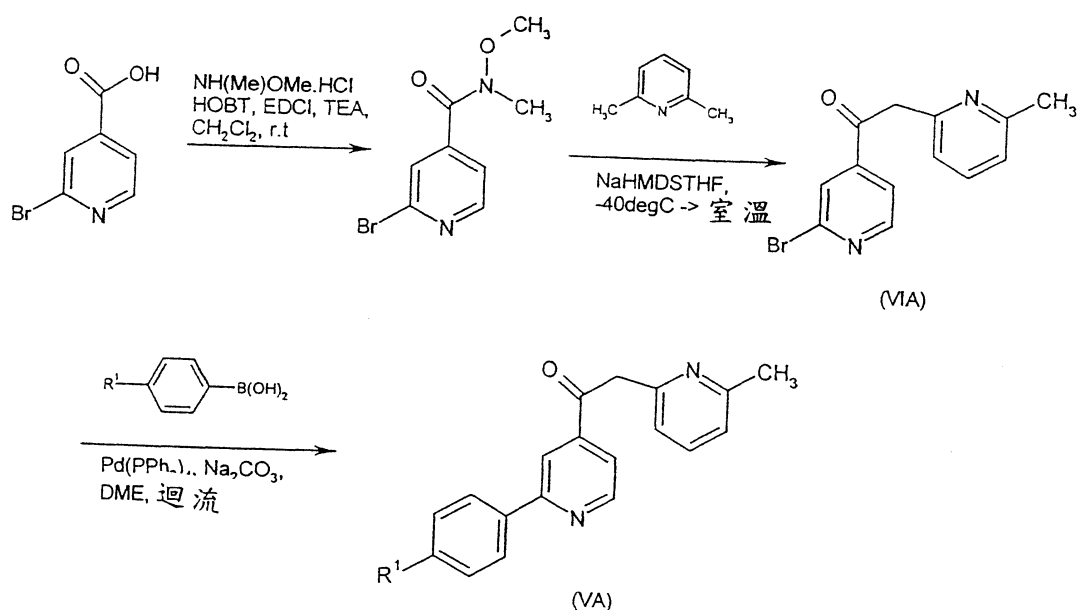
式(IAb)化合物可依圖式 2A 之反應由式(VA)化合物製備而得，式(VA)化合物與二甲基甲醯胺二甲基縮醛(dimethylformamide dimethyl aetal)及醋酸在如 DMF 之類的溶劑中於室溫下反應，再以肼(hydrazine)處理。

反應圖式 2A

五、發明說明 (11)



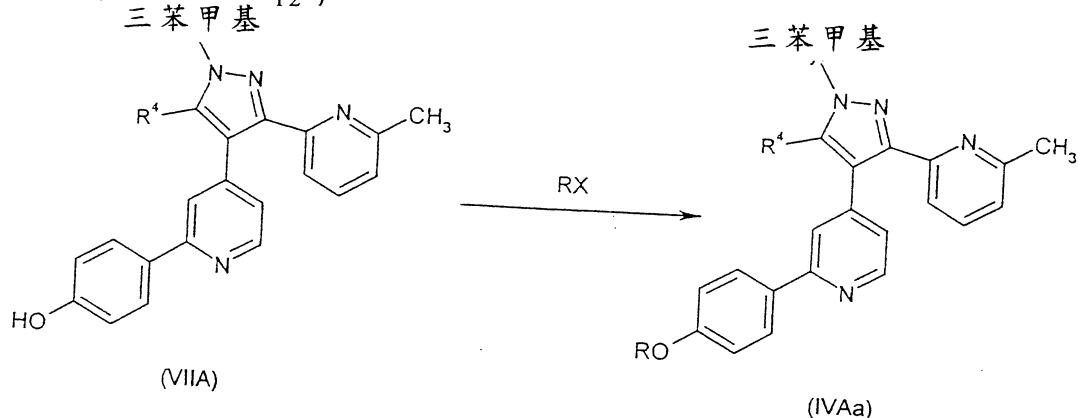
式(VA)化合物可依圖式 3A 之反應由式(VIA)化合物用鈴木偶合法(見反應圖式 1A)製備而得。式(VIA)化合物可依次由 2-溴-4-吡啶縮酸二步製得。

反應圖式 3A

式(IVaA)化合物，即式(IVA)化合物(見反應圖式 1A)其中 R^1 是 OR(其中 R 為 $C_1 \sim 6$ 烷基， $-(CH_2)_nOR^7$ ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nHet$)，可依圖式 4A 之反應由式(VIIA)化合物在鹼如碳酸鉀或氫化鈉(sodium hydride)存在下及在如 DMF 之類的溶劑中與 RX 反應而得。

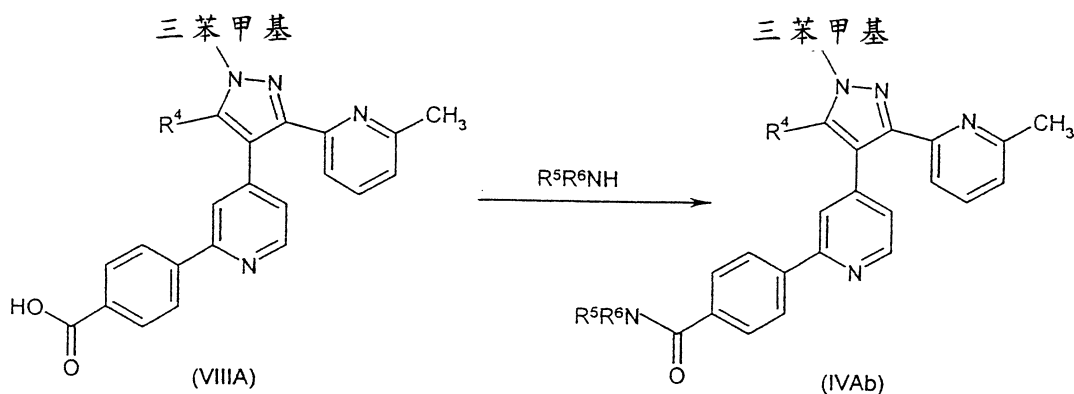
反應圖式 4A

五、發明說明(12)



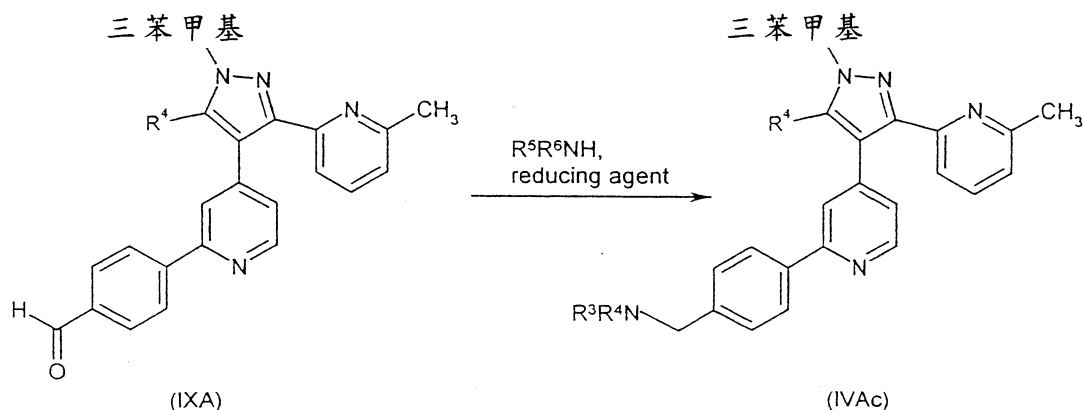
式(IVAb)化合物，即式(IVA)化合物(見反應圖式 1A)其中 R^1 為 $CONR^5R^6$ ，可依圖式 5A 之反應由式(VIIIA)化合物與 R^5R^6NH 在氫氧基苯並三唑及 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基氰胺反應而得。

反應圖式 5A



式(IVAc)化合物，即式(IVA)化合物(見反應圖式 1A)其中 R^1 是 $-CH_2NR^5R^6$ ，可依圖式 6A 之反應由式(IXA)化合物在還原劑存在下，以三乙醯氧硼氫化鈉在醋酸中為佳，及在如二氯乙烷之類的溶劑中於室溫下與 R^5R^6NH 反應而得。

反應圖式 6A



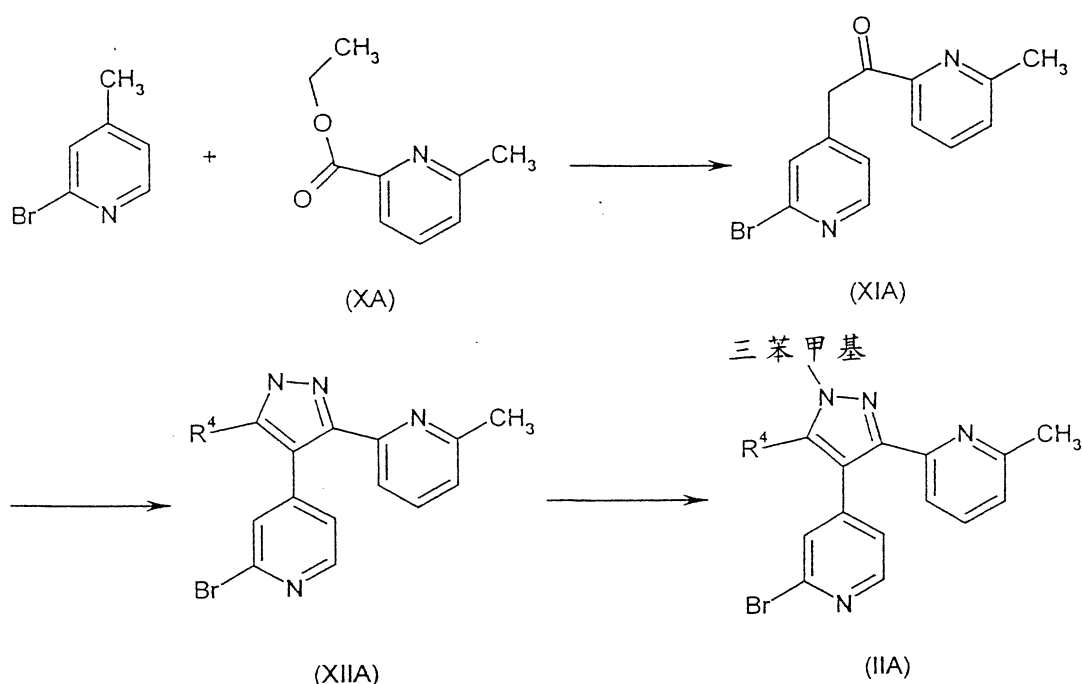
五、發明說明 (13)

式(VIIA), (VIIIA)與(IXA)化合物可由式(IIA)化合物與適當的含硼化合物依鈴木偶合反應, 於類似反應圖式 1A 所描述之條件下製備而得。

熟知技藝人士將認為式(IVAa), (IVAb)及(IVAc)化合物也可直接由式(IIA)化合物與適當的含硼化合物製備而得。

式(IIA)化合物可依據反應圖式 7A 製備而得。首先, 2-溴-4-甲基吡啶可與式(XA)化合物偶合以得到式(XIA)化合物。較適宜的條件是包含乙醯例如用溶於 THF(四氫呋喃)中之雙(三甲基矽烷)醯胺鈉或雙(三甲基矽烷)醯胺鉀於-70℃至 0℃之溫度範圍內處理。隨後式(XIA)化合物會被二甲基甲醯胺二甲基縮醛及醋酸在如 DMF 之類的溶劑中於室溫下反應, 再以聯氨處理以得到式(XIIA)化合物其中 R² 為 H。為製備式(XIIA)化合物其中 R² 為甲基, 可用 NN-二甲基乙醯胺縮醛來取代二甲基甲醯胺二甲基縮醛。式(XIIA)化合物與氯化三苯甲基反應可得式(IIA)化合物。

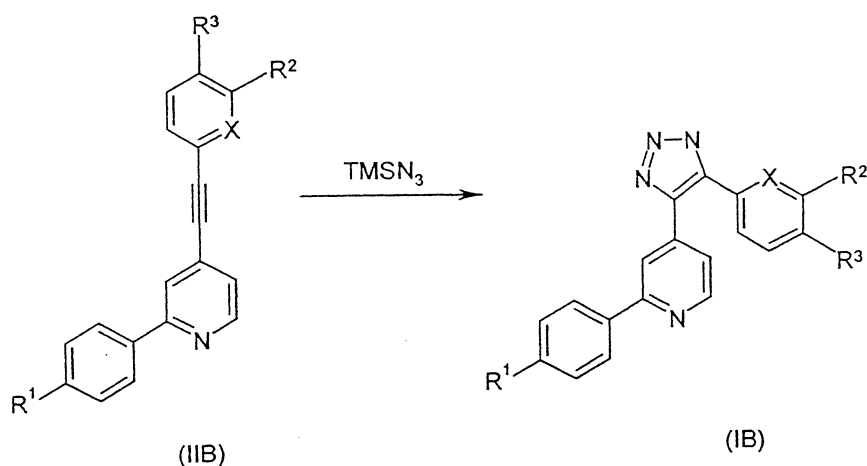
反應圖式 7A



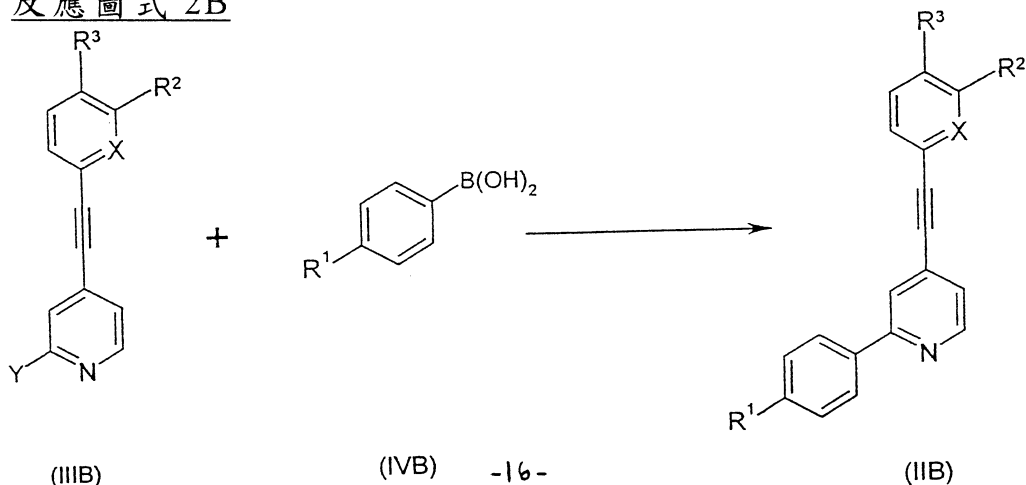
五、發明說明 (14)

三唑衍生物(1B)

式(1B)化合物可依據反應圖式 1B 由式(11B)化合物經與疊氮化物來源處理而製得。較佳的反應條件包含在適當的溶劑如二甲基甲醯胺(DMF)中升溫的條件下以三甲基矽烷疊氮化物處理式(11B)化合物。

反應圖式 1B

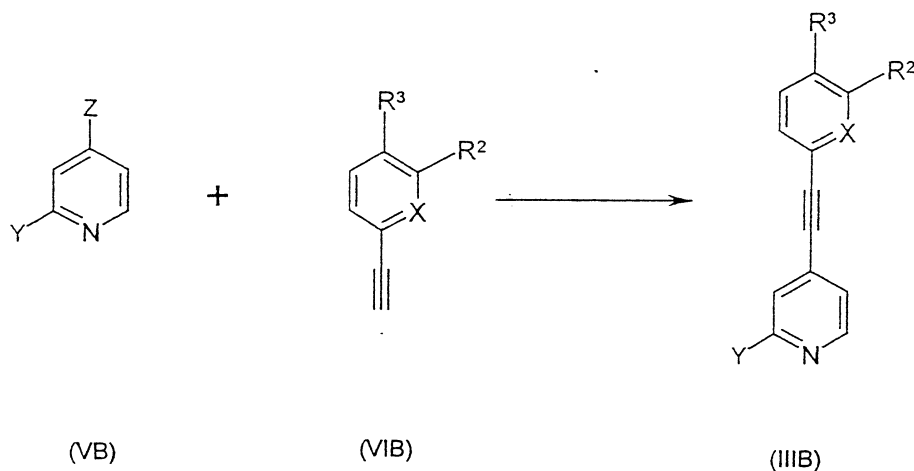
式(11B)化合物可由式(111B)化合物(其中 Y 為離去基 (leaving group) 例如鹵素較佳為氯)與式(1VB)之硼酸衍生物依反應圖式 2B 反應而得。較佳的反應條件是 Miyaura 等人所發表的 (Chem. Rev. 1995, 95 : 2457) 典型的在惰性溶劑中在鹼及鈀或鎳觸媒存在下室溫至 130°C 之間的溫度反應 30 分鐘至 48 小時。適宜的鹼包括有碳酸鈉，碳酸鉀，氫氧化鉀，氫氧化鈉。適宜的觸媒包括四(三苯膦)鈀(0)，醋酸鈀(II)，二氯雙(三苯膦)鈀(II)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)及二氯雙(三苯膦)鎳(II)。

反應圖式 2B

五、發明說明 (15)

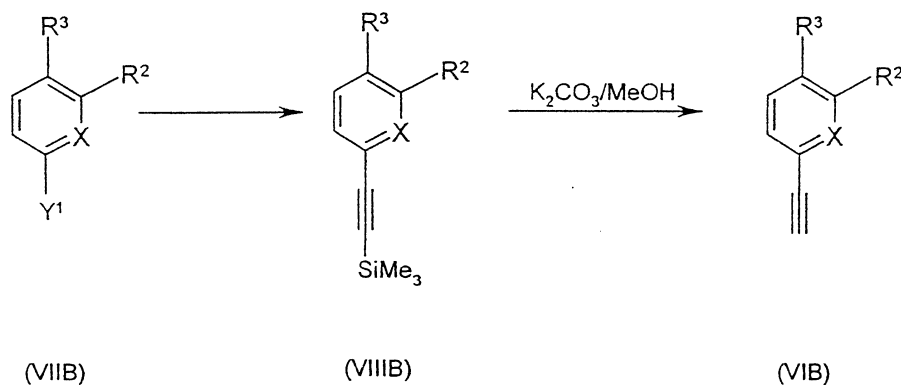
式(IIIB)化合物可依反應圖式 3 由式(VB)化合物(其中 Y 為氯且 Z 為碘)與式(VIB)化合物的 Sonagashira 偶合而製得。較佳的反應條件是在一惰性溶劑中在鹼及鈀觸媒存在下在室溫到 80°C 的溫度範圍內，反應 30 分鐘至 48 小時。較適宜的鹼包括有 TMEDA 或三乙基胺。適宜的鈀觸媒包括有四(三苯磷)鈀(0)與二氯雙(三苯磷)鈀(II)。

反應圖式 3B



式(VIB)化合物可依反應圖式 4B 製得其中式(VIIB)化合物中的 Y¹ 為離去基，較佳為溴。製備式(VIIB)化合物的較佳反應條件包含在惰性溶劑如 THF 中 TMEDA 及 CuI 存在下鈀觸媒催化下在加溫的狀態下以三甲基矽乙炔處理式(VIIB)化合物而得。三甲基矽烷基可用鹼如碳酸鉀在質子溶劑如甲醇中處理式(VIIB)化合物而去除。

反應圖式 4B

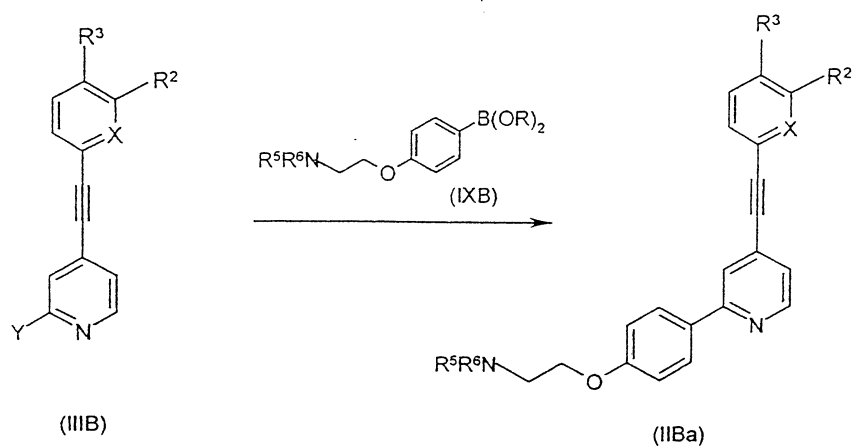


式(IIBa)化合物，亦即式(IIB)化合物其中 R¹ 為-

五、發明說明 (16)

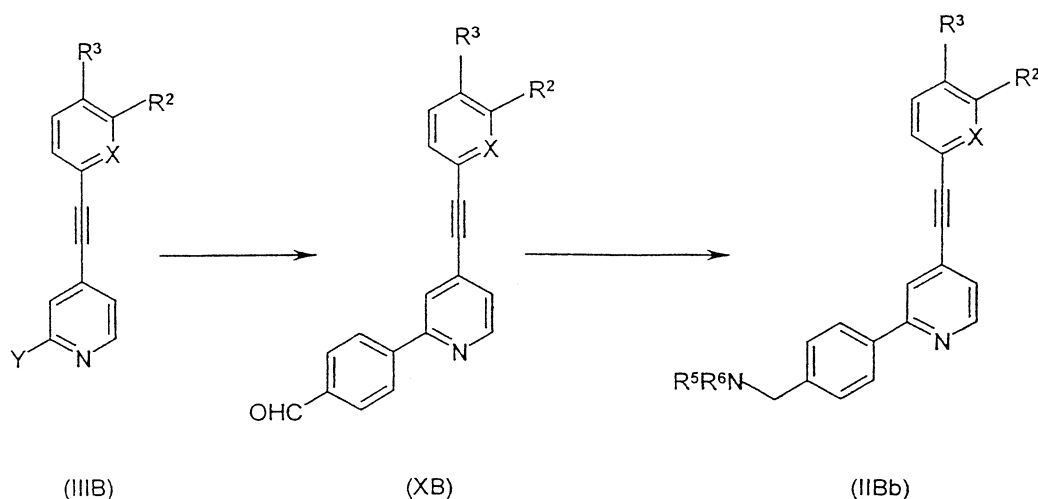
$O(CH_2)_2NR^5R^6$ ，可由式(IIIB)化合物(其中 Y 較宜為氯)依反應圖式 5B 製得。式(IIIB)化合物可與式(IXB)化合物一步反應得到式(IIBa)化合物。式(IIIB)化合物亦可先與 4-OH-苯硼酸反應，再與 $R^5R^6N(CH_2)_2Cl$ 在鹼的存在下如碳酸鉀或氫化鈉及如 DMF 之溶劑下進行烷基化反應而得。

反應圖式 5B



式(IIBb)化合物，亦即式(IIIB)化合物其中 R^1 為 $-CH_2NR^5R^6$ ，可依反應圖式 6B 製得。式(IIIB)化合物(其中 Y 較宜為氯)可與 4-甲醯苯硼酸在和反應圖式 2 類似的條件下反應而得式(XB)化合物。式(XB)化合物在室溫下在還原劑如氰硼酸鈉/醋酸中之存在下與 R^5R^6NH 反應而得式(IIBb)化合物。

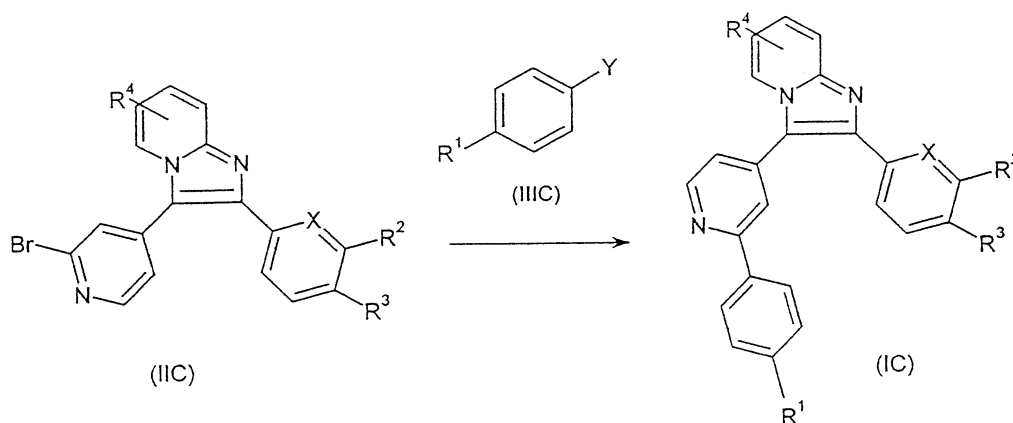
反應圖式 6B



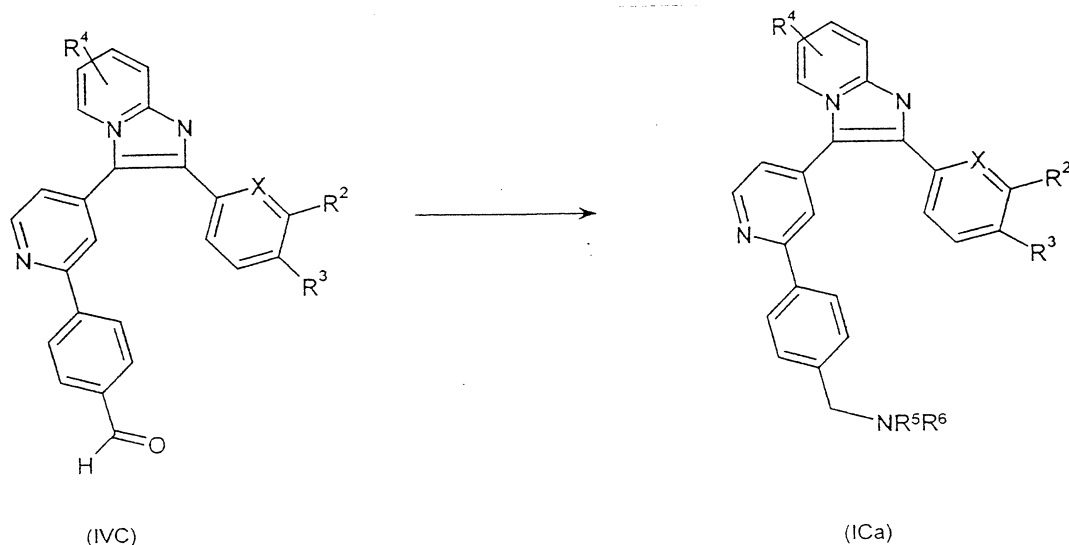
五、發明說明 (17)

咪唑並吡啶衍生物(IC)

式(IC)化合物可依反應圖式 IC 由式(IIC)化合物與式(IIIC)化合物反應而得。較適宜的反應條件包含式(IIIC)化合物其中 Y 為 $-B(OH)_2$ 或 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼環-2-基環狀衍生物在適當的鈀觸媒(較佳為 $Pd(PPh_3)_4$)與適當的鹼(較佳為碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(較佳為 12-二甲氧基乙烷)及高溫下與式(IIC)化合物行硼偶合。

反應圖式 1C

式(ICa)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為 $-CH_2NR^5R^6$ ，可依反應圖式 2C 由式(IVC)化合物還原性氨化而製得。較適當的條件是在惰性溶劑中室溫下，由式(IVC)化合物與 R^5R^6NH 在 $NaHB(OAc)_3$ 存在下反應。

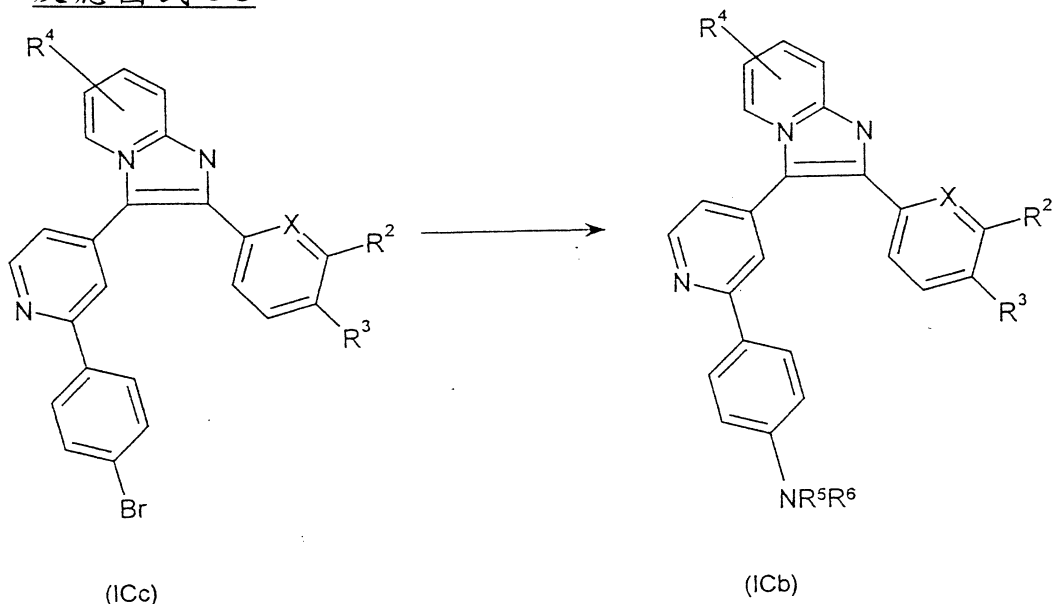
反應圖式 2C

五、發明說明 (18)

式(IIIC)化合物可自商業上取得或可由稍後之例子所描述的相似製法製得。

式(ICb)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為 $-NR^5R^6$ ，可依反應圖式 3C 由式(ICc)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為 Br，與 R^5R^6NH 在觸媒系統存在下較佳為三(二亞苄基丙酮)二鈹(0)及 2,2'-雙(二苯膦)1,1'-二萘基(Binap)在第三-丁氧基鉀在適當的溶劑如甲苯及高溫的情況下反應製得。

反應圖式 3C

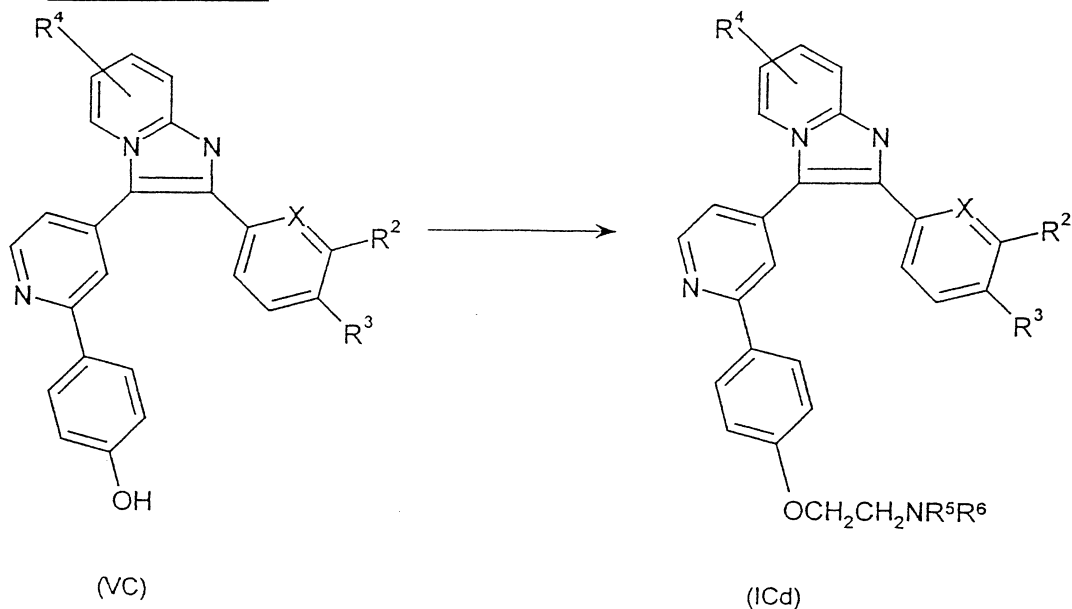


式(ICd)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為 $-OCH_2CH_2NR^5R^6$ ，可依反應圖式 4C 由式(VC)化合物與 1,2-二溴甲烷在鹼尤其是碳酸鉀在適當的溶劑中，如丙酮，在升溫的情況下反應而得。在適當的溶劑中例如 THF 在升溫情況下以 R^5R^6NH 處理後即可得式(ICd)化合物。

式(ICE)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為 $-CONR^5R^6$ ，可依反應圖式 5C 製得。式(VIC)化合物(其中 R 為甲基或乙基)首先在甲醇中加熱以氫氧化鈉皂化，接著將所得的縮酸轉化為醯胺類(ICE)。較適宜的反應條件是在室溫下於 HOBT，EDCI 存在下，在適當的鹼中如三乙基氨及適

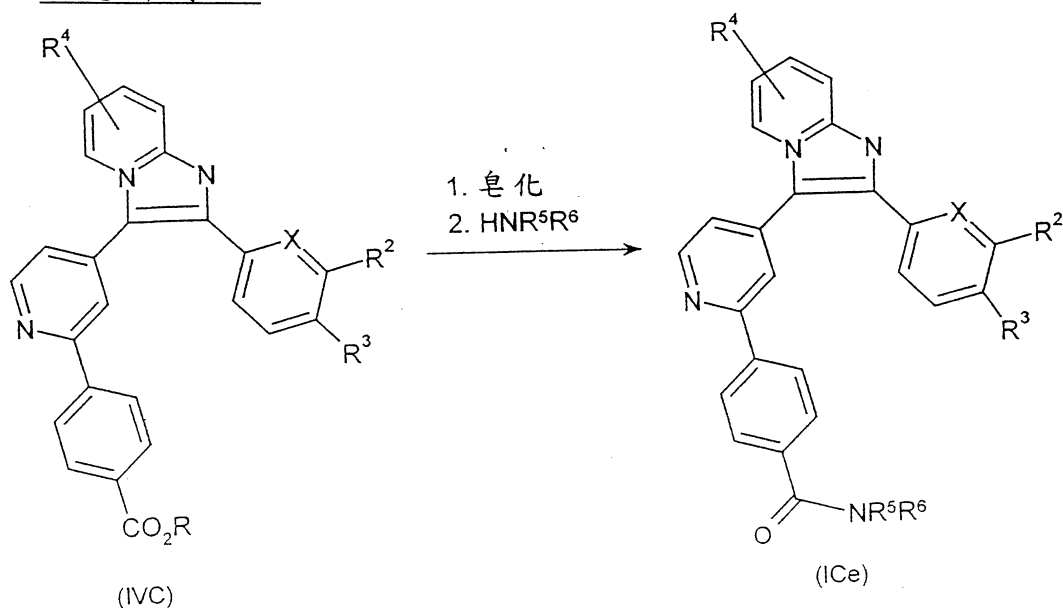
五、發明說明 (19)

反應圖式 4C



當的溶劑中如 DMF 以 R^5R^6NH 處理中間物羧酸。

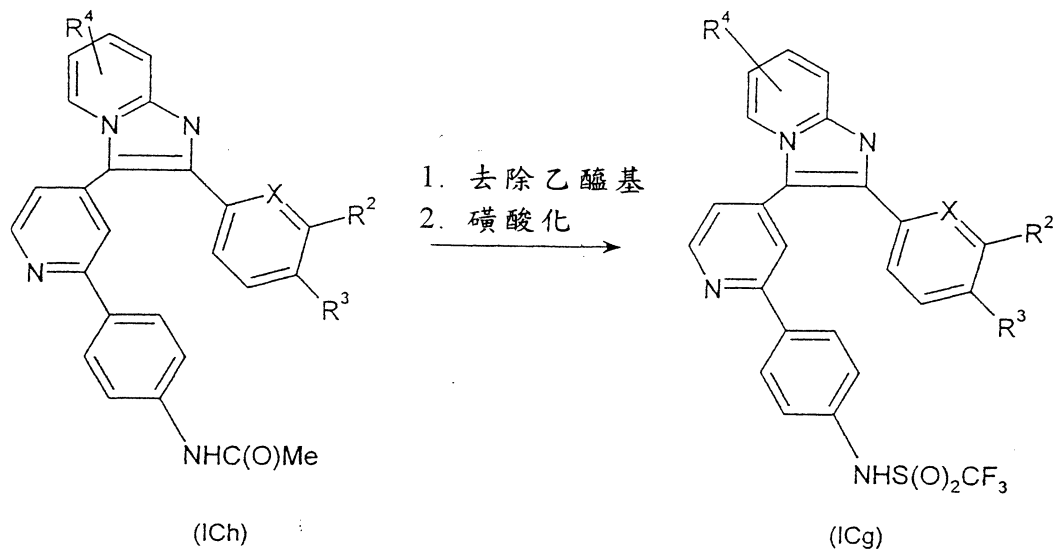
反應圖式 5C



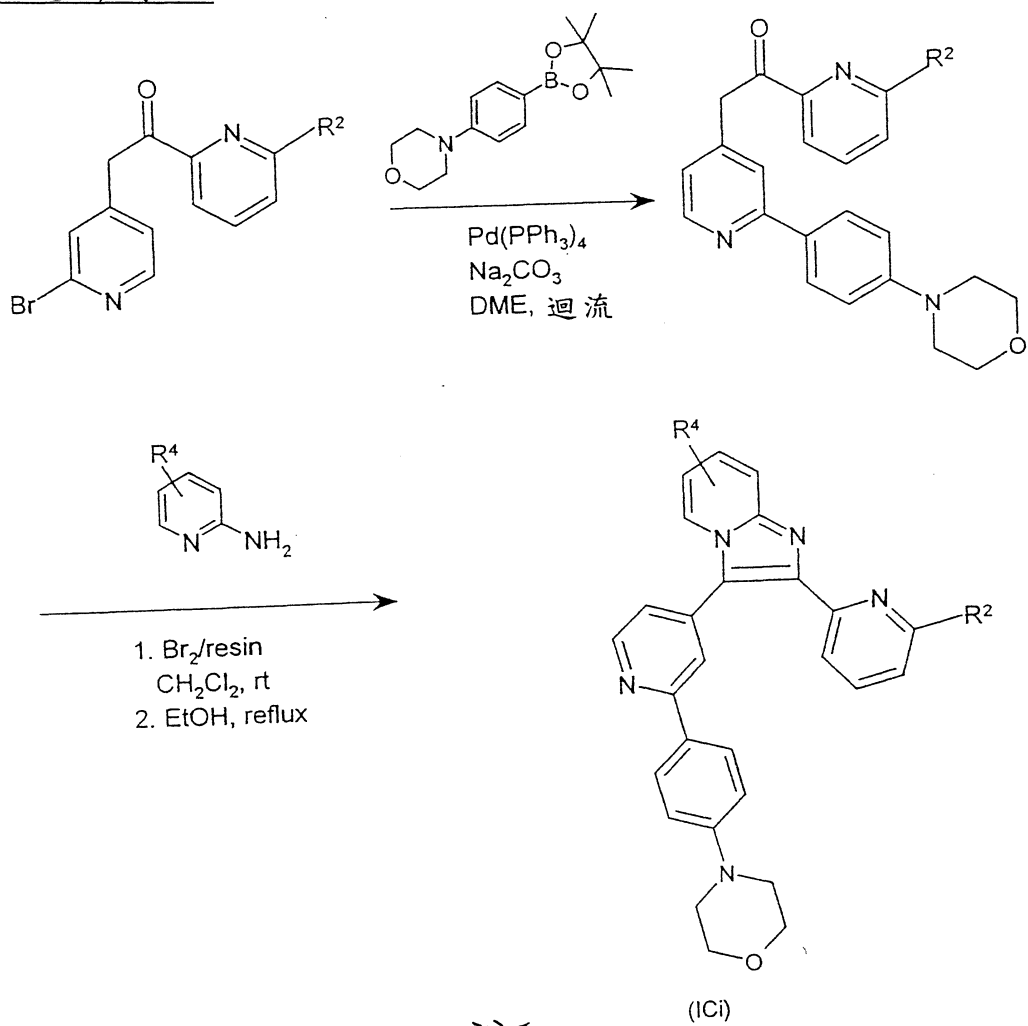
式(ICg)化合物，亦即通式(IC)化合物其中 R^1 為 $-NHSO_2CF_3$ ，可依反應圖式 6C 分二步驟製得。首先在甲醇中高溫下以氫氧化鈉處理式(ICH)化合物已去除其乙醯基。所得的氨類再於室溫下適當的溶劑如二氯甲烷中，鹼如三乙基氨存在下以 CF_3SO_2Cl 處理即可。

五、發明說明 (20)

反應圖式 6C



對熟知技藝人士而言很明顯的式(IC)化合物可在形成咪唑
反應圖式 7C

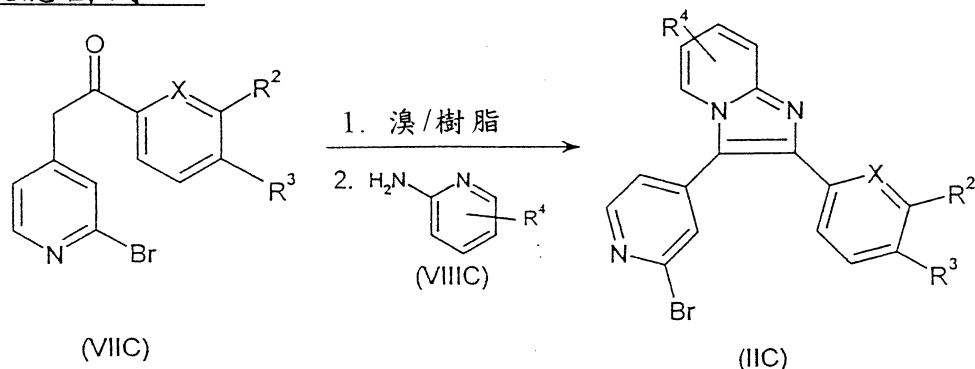


五、發明說明 (21)

並吡啶之前導入 R^1 而製得。例如，式(ICI)化合物，亦即式(IC)化合物其中 R^1 為嗎啉，X 為 N 且 R^3 為 H 可依據反應圖式 7C 而製得。

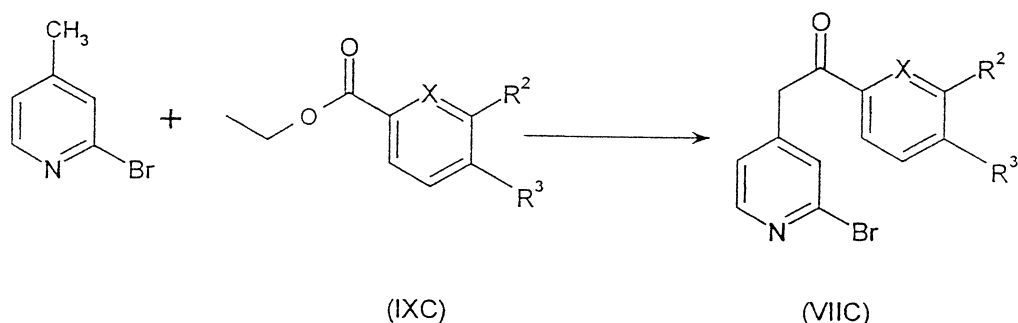
式(IIC)化合物(見圖式 1C)可依據反應圖式 8C 分二步驟製得。首先式(VIIC)化合物在室溫下於適當溶劑如二氯甲烷中與一適當的高分子支撐之溴試劑，例如高分子支撐之高溴吡啶(pyridinium perbromide)，反應。再於升溫的情況下在適當的溶劑如乙醇中以式(VIIC)化合物處理即得式(IIC)化合物。

反應圖式 8C



式(VIIC)化合物可依據反應圖式 9C 由 2-溴-4-甲基吡啶與式(IXC)化合物在適當的溶劑如 THF 中在適當的鹼如雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下 $-78^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 間反應可得。

反應圖式 9C



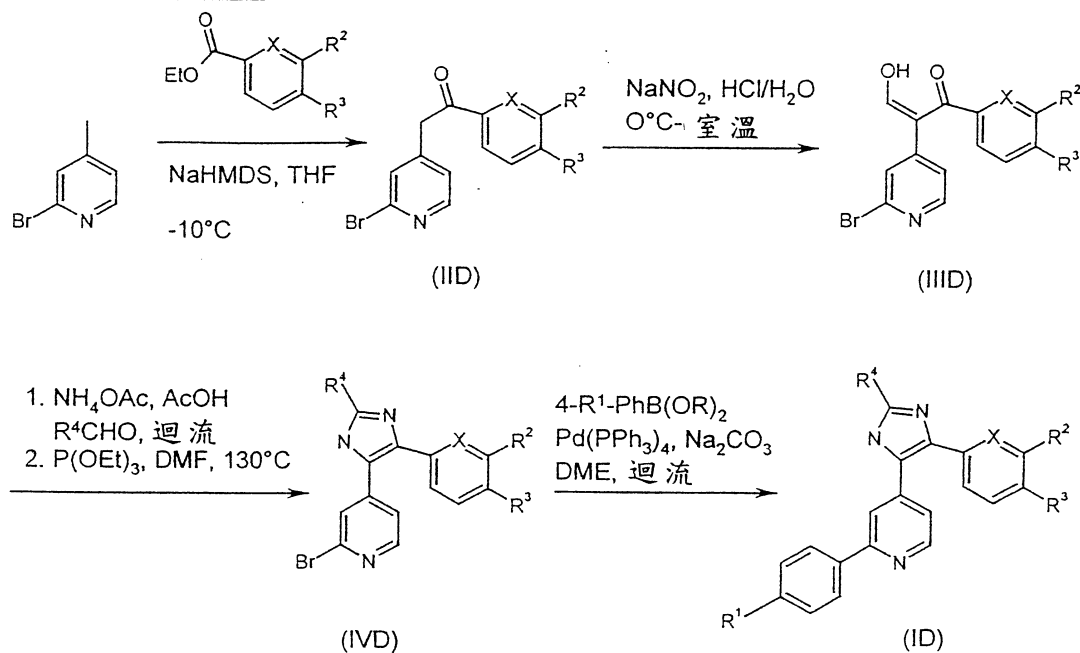
咪唑衍生物(ID)

式(ID)化合物可依據反應圖式 1D 製得。式(IID)化合物在鹽酸中以亞硝酸鈉處理可得式(IID)化合物。然後根據 US

五、發明說明 (22)

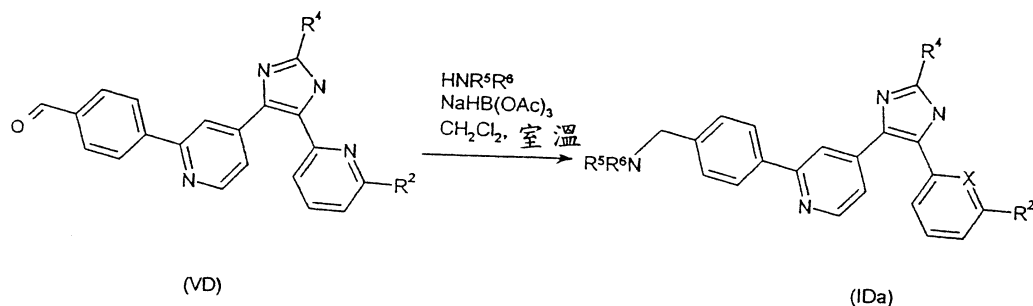
Pat. 5,656,664 提出之方法式(IIID)化合物以一適當的經取代的醛及醋酸氨處理隨後再以亞磷酸三乙酯處理即可得式(IVD)化合物。硼酸偶合可得式(ID)化合物。較佳的偶合條件是由 Miyaura 等人提出的(Chem. Rev. 1995, 95: 2457), 典型的複合反應是在惰性溶劑中在鹼及鈀或鎳觸媒的存在下在室溫至 130°C 之溫度區間內反應 30 分鐘與 48 小時。適當的鹼包括有碳酸鈉, 碳酸鉀, 氫氧化鉀, 氫氧化鈉。適當的觸媒包括四(三苯膦)鈀(0), 醋酸鈀(II), 二氯雙(三苯膦)鈀(II), 三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)及二氯雙(三苯膦)鎳(II)。

反應圖式 1D



式(IDa)化合物, 即式(ID)化合物中 X 為 N , R^1 為 $-\text{CH}_2\text{N R}^5\text{R}^6$ 且 R^3 為 H , 可依據反應圖式 2D 由式(VD)化合物製得。

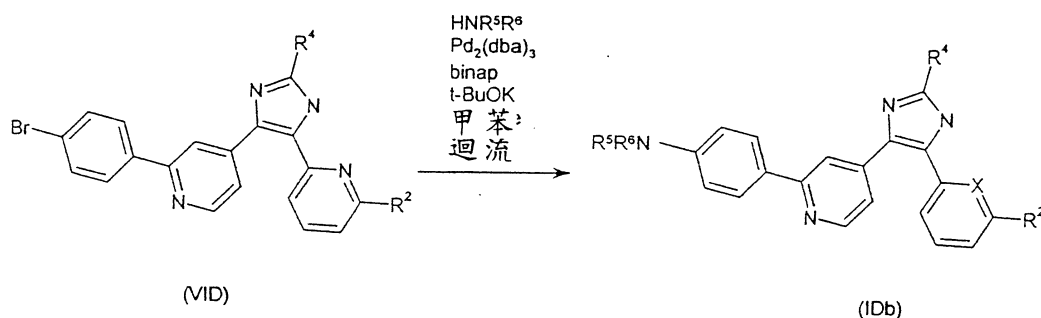
反應圖式 2D



五、發明說明 (23)

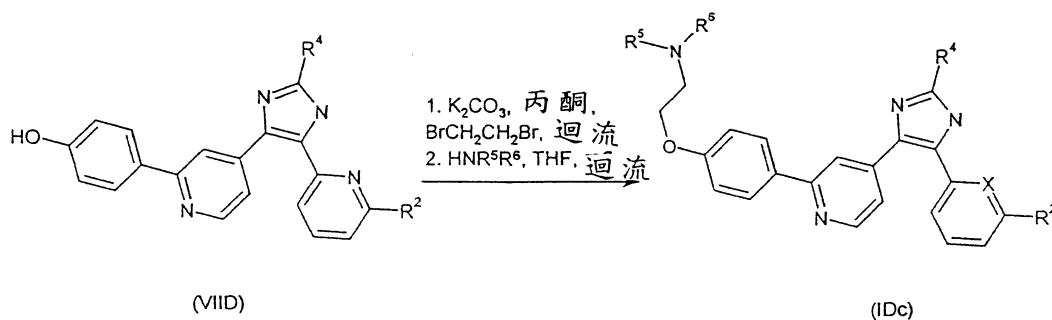
式(IDb)化合物，即式(ID)化合物中 X 為 N， R^1 為 $-NR^5R^6$ 且 R^3 為 H，可依據反應圖式 3D 由式(VID)化合物和 $HN R^5R^6$ 在觸媒系統較佳為三(二亞苺基丙酮)二鈦(0)及 2,2'-雙(二苺磷)1,1'-二苺基(Binap)存在下在第三-丁氧基鉀在適當的溶劑如甲苯及高溫的情況下反應製得。

反應圖式 3D



式(IDc)化合物，即式(ID)化合物中 X 為 N， R^1 為 $-OCH_2CH_2NR^5R^6$ 且 R^3 為 H，可依據反應圖式 4D 由式(VIID)化合物和 1,2-二溴甲烷在鹼較佳為碳酸鉀存在下在適當的溶劑如 THF 中高溫的情況下反應。再於適當的溶劑如 THF 中高溫下以 $HN R^5R^6$ 處理可得式(IDc)化合物。

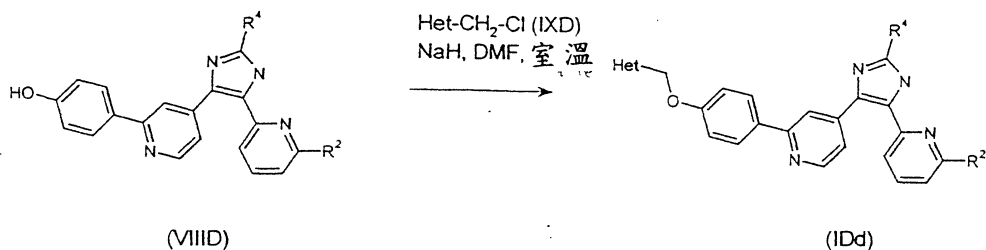
反應圖式 4D



式(IDd)化合物，即式(ID)化合物中 X 為 N， R^1 為 $-OCH_2-Het$ 且 R^3 為 H，可依據反應圖式 5D 由式(VIID)化合物和式(IXD)化合物在鹼(較佳為氫化鈉)存在下在適當的溶劑如 DMF 中室溫下反應製得。

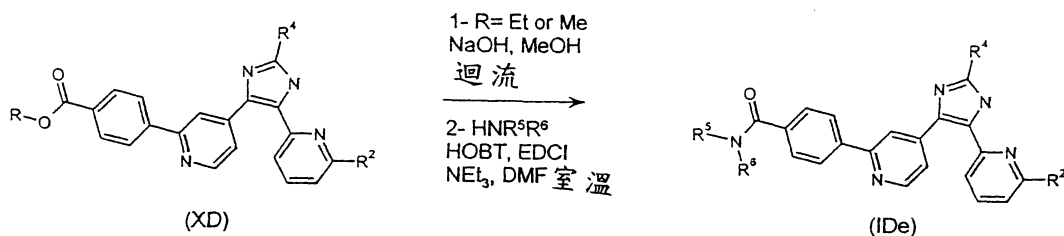
反應圖式 5D

五、發明說明 (24)



式(IDe)化合物，即式(ID)化合物中 X 為 N， R^1 為 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 且 R^3 為 H，可依據反應圖式 6D 製得。由式(XD)化合物(其中 R 為甲基或乙基)於甲醇溶劑中加熱且加入氫氧化鈉皂化，接著再將所得的羧酸轉化為醯胺(IDe)。較佳的處理條件包含於室溫下適當的溶劑如 DMF 中在 HOBT，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基羰胺鹽酸鹽(EDCI)及一適當鹼如三乙基胺存在下以 HNR^5R^6 處理中間體羧酸。

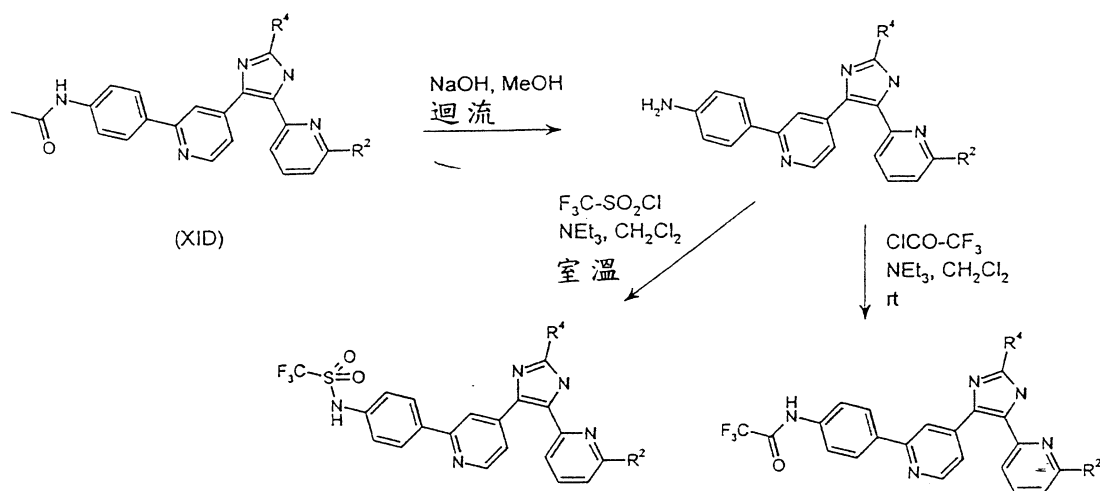
反應圖式 6D



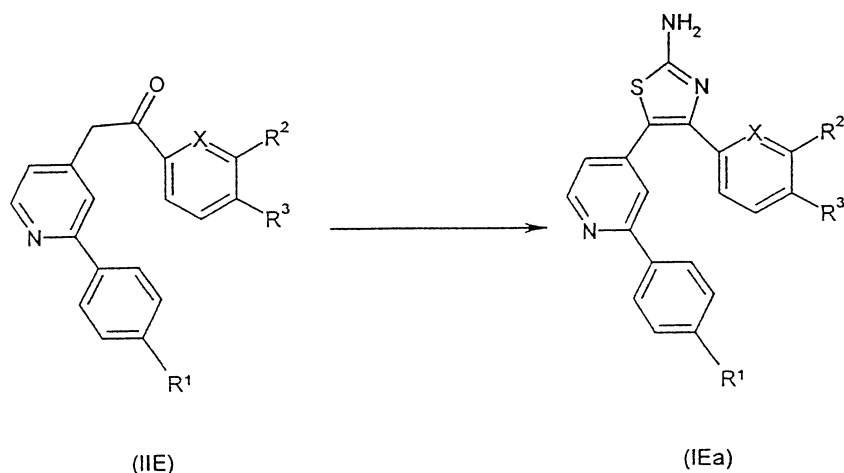
式(ID)化合物其中 X 為 N， R^1 為 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{NHCOCF}_3$ ，可依據反應圖式 7D 製得。首先在甲醇中升溫的情況下以氫化鈉處理式(XID)化合物。然後所得的氮於室溫下適當的溶劑如二氯甲烷中最好在鹼如三乙基胺的存在下以 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 或 CF_3COCl 處理即可。

反應圖式 7D

五、發明說明 (25)

胺基噻唑衍生物(IE)

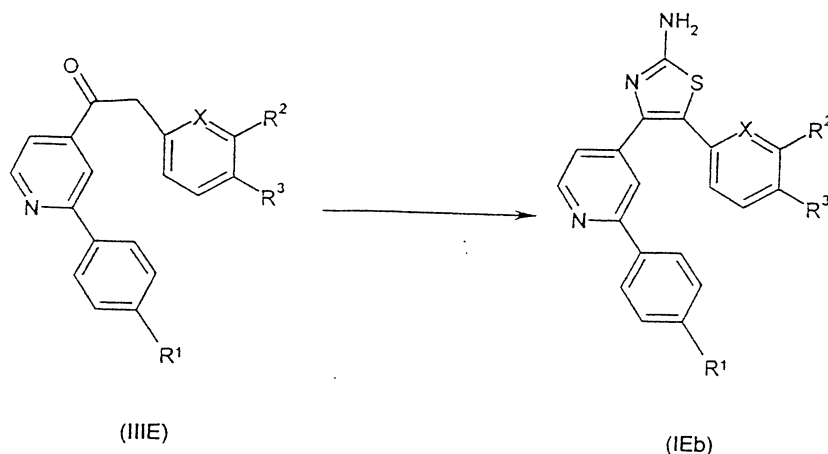
式(IEa)化合物，即式(IE)化合物中 A 為 S，B 為 N 且 R⁴ 為 NH₂，可由式(IIIE)化合物和一適當的高分子支撐的溴試劑，如高分子支撐之高溴吡啶反應，隨即再於室溫的溶劑如乙醇中，最好是高溫的情況下以硫脲處理(見反應圖式 1E)。

反應圖式 1E

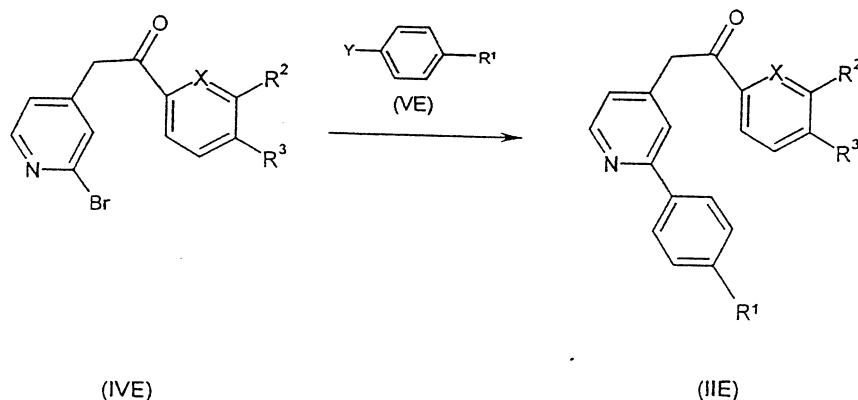
式(IEb)化合物，即式(IE)化合物中 A 為 N，B 為 S 且 R⁴ 為 NH₂，可由式(IIIE)化合物在類似反應圖式 1E 的條件下製得(見反應圖式 2E)。

反應圖式 2E

五、發明說明 (26)



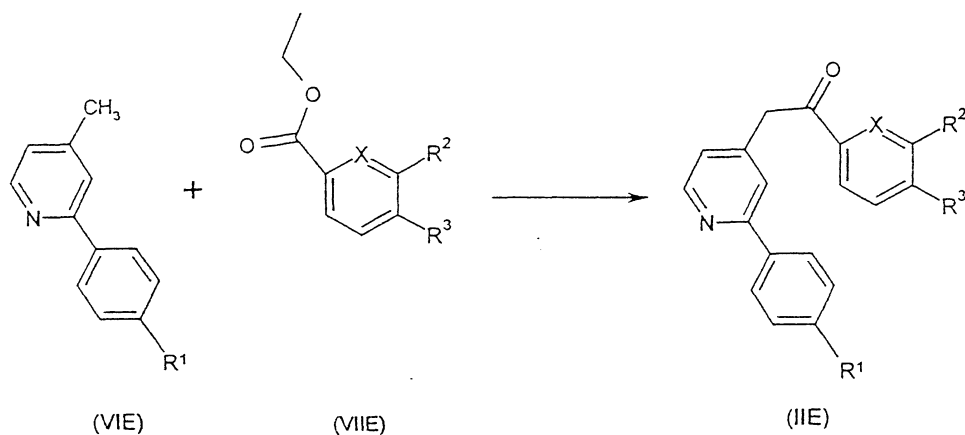
式(IIIE)化合物可由式(IVE)化合物和式(VE)化合物其中 Y 為含硼的含水物如 $-B(OH)_2$ 或 4,4,5,5-四甲基-1,3,2 二氧硼環-二基依據反應圖式 3E 反應而得。此反應較佳的反應條件是在適當溶劑如 DME 中高溫情況下用一適當觸媒如四(三苯膦)鈀(0)，在適當的鹼如碳酸鈉存在下進行

反應圖式 3E

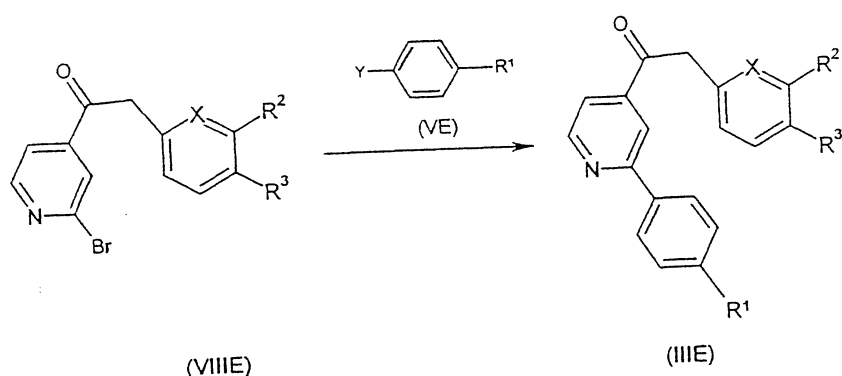
另外式(IIE)化合物可由式(VIE)化合物和式(VIIE)化合物依據反應圖式 4E 反應而得較佳的反應條件是(VIE)和雙-(三甲基矽烷)醯胺在適當的溶劑如 THF 中低溫下，最好是 $-78^{\circ}C$ 反應。

反應圖式 4E

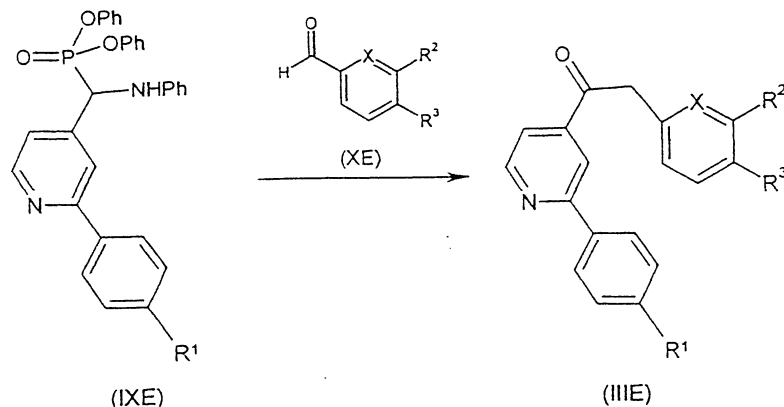
五、發明說明 (27)



式(IIIE)化合物可依據反應圖式 5E 由式(VIIIE)化合物和式(VE)化合物(其中 Y 如反應圖式 3E 所定義)以類似反應圖式 3E 之反應條件製。

反應圖式 5E

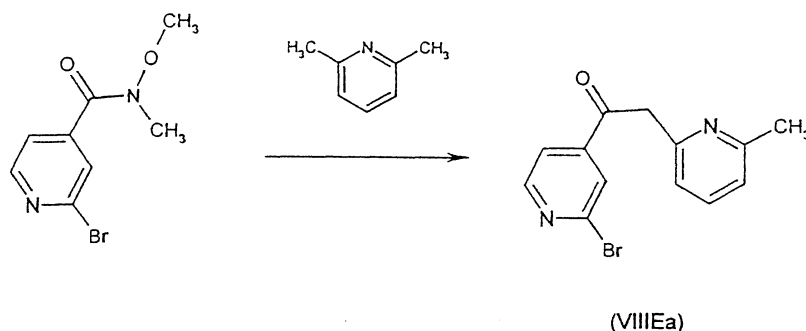
式(IIIE)化合物的另一種製法可依據反應圖式 6E 由式(IXE)化合物和式(XE)化合物於適當的溶劑如 THF 及異丙醇中在適當鹼如碳酸鈉的存在及室溫下反應而得。

反應圖式 6E

五、發明說明 (28)

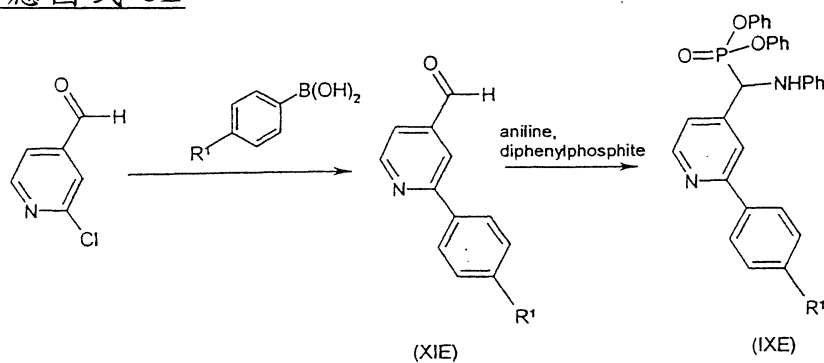
式(VIII Ea)化合物，即式(VIII E)化合物(見反應圖式 5E)中 X 為 N， R^2 為甲基且 R^3 為 H，可依據反應圖式 7E 製得。較佳的反應條件是在低溫下 2,6-二甲基吡啶與一強鹼如正-丁基鋰或雙(三甲基矽烷)醯胺鈉反應，再加入 2-溴-N-甲氧基-N-甲基-4-吡啶甲醯胺

反應圖式 7E



式(IX E)化合物可依反應圖式 8E 分二步驟製得。第一步的較佳反應條件類似反應圖式 3E 所描述。第二步的較佳反應條件是在室溫下適當的溶劑如異丙醇中以苯胺及亞磷酸二苯與式(XI E)化合物反應。

反應圖式 8E



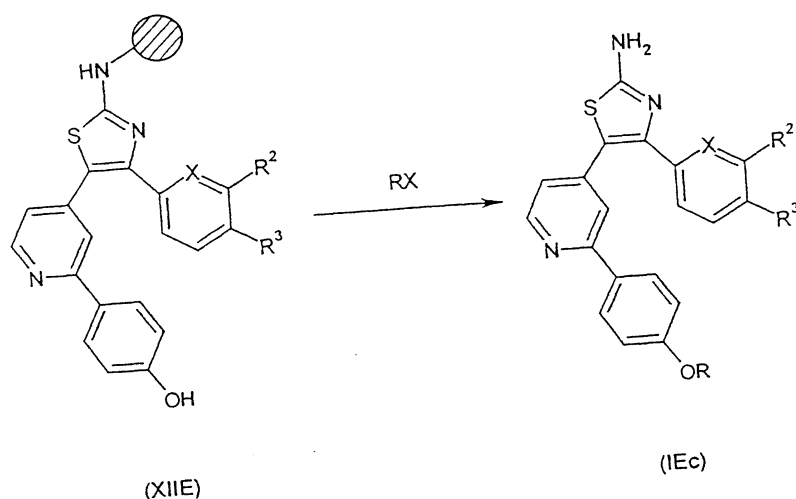
通式(IE)化合物亦可由固體支撐之化學法製得。。

式(IEc)化合物，即式(IE)化合物中 A 為 S，B 為 N， R^1 為 -OR(其中 R 為 $-(CH_2)_n$ -Het 或 $CH_2COR^5R^6$)且 R^4 為 NH_2 ，可依據反應圖式 9E 由固體支撐的式(XIIE)化合物和 RX(其中 X 為適當的離去基如氯)反應接著再於酸性條件下自固體支撐物上裂解。以 RX 處理(XIIE)的較佳條件是在升溫下適當溶劑如 DMSO 中在鹼如碳酸鉀存在下進行。較佳

五、發明說明 (29)

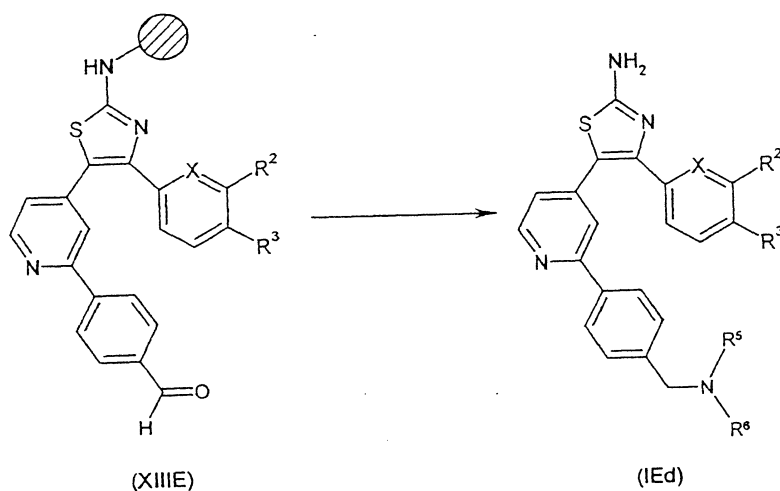
的裂解反應條件是在室溫下適當的溶劑如二氯甲烷中以三氟乙酸處理。

反應圖式 9E



式(IEd)化合物，即式(IE)化合物中 A 為 S，B 為 N，R¹ 為 -CH₂NR⁵R⁶ 且 R⁴ 為 NH₂，可依據反應圖式 10E 由固體支撐的式(XIIIE)化合物製得。以 HN R⁵R⁶ 處理(XIIIE)的較佳條件是在高溫下在三甲基鄰甲酸酯中且加入還原劑，如氫硼氫化鈉在醋酸中。適當溶劑如 DMSO 中在鹼如碳酸鉀存在下進行。在二氯甲烷中以三氟乙酸自固體支撐物裂解可得式(IEd)化合物。

反應圖式 10E

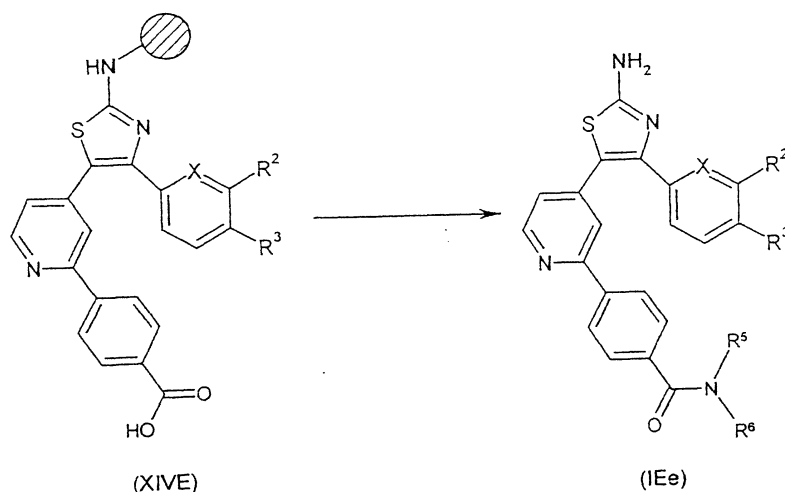


式(IEe)化合物，即式(IE)化合物中 A 為 S，B 為 N，R¹ 為 -

五、發明說明 (30)

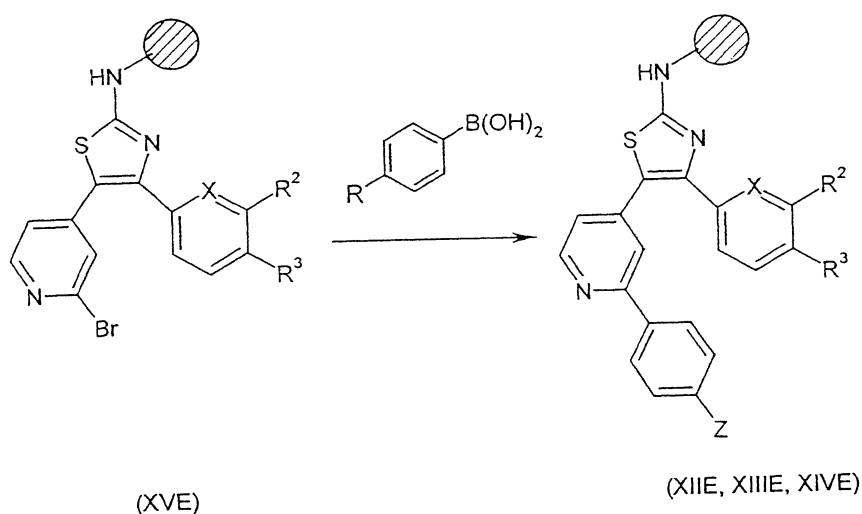
CONR⁵R⁶ 且 R⁴ 為 NH₂，可依據反應圖式 11E 由固體支撐的式(XIVE)化合物製得。以 HN R⁵R⁶ 處理(XIVE)的較佳條件是在羧基苯三氮唑及二異丙基氰胺。在二氯甲烷中以三氟乙酸自固體支撐物裂解可得式(IEe)化合物。

反應圖式 11E



式(XIIE)，(XIIIE)及(XIVE)化合物可依據反應圖式 12E 由式(XVE)化合物與適當的芳香烴硼酸(XVIE)，其中 Z 分別為 -OH，-CHO 或 -CO₂H 反應。

反應圖式 12E

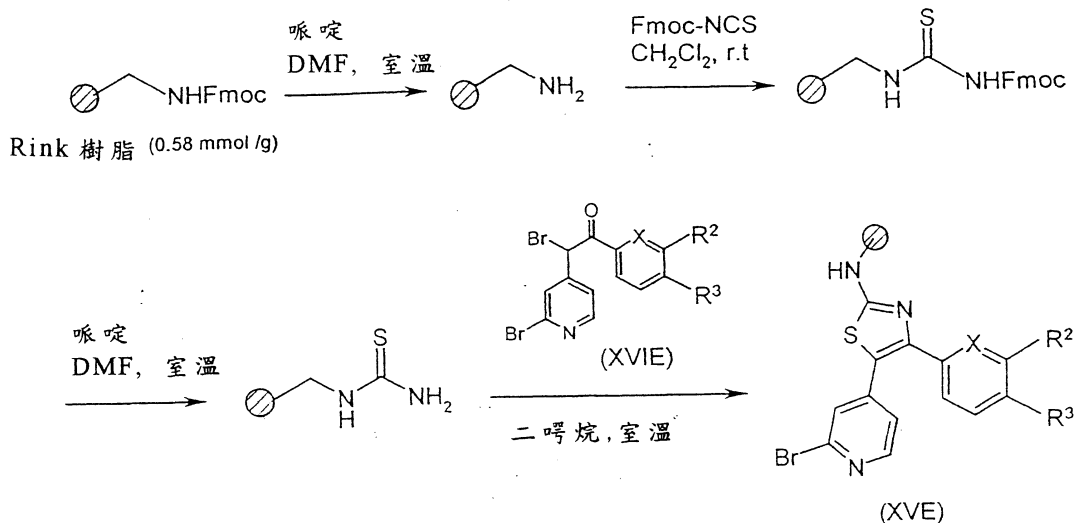


式(XVE)化合物可依據反應圖示 13E 由固相合成法製備而得。式(XVIE)化合物可用適當的高分子支撐的溴試劑，如高分子支撐的高溴吡啶，處理式(IVE)化合物(見反應圖式

五、發明說明 (31)

3E)而製得。使用文獻(Kearney P. C., J. Org. Chem., (1988), 63, 196)中所描述的一般條件以式(XVI)化合物之二噁烷溶液處理鍵結在樹脂上的硫脲可得式(XV)化合物。

反應圖式 13E



式(I)化合物之製備的更進一步的細節可在見於後面的實施例中。

本發明中的化合物可被單獨製備或為化合物庫，其包含至少 2 個，例如 5 至 1000 個化合物，且更適合為 10 到 100 個化合物。本發明之化合物庫可用結合'分化及混合'方式或用熟知技藝之程序的液相或固相多重平行合成法製得。因此根據近一步的思考本發明可提供包含至少 2 個本發明化合物之化合物庫。

TGF- β 1 主軸的活化與細胞外基質的擴充對慢性腎臟病與血管疾病的發展與蔓延是很早且持續的貢獻者。Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. 更進一步，TGF- β 1 在纖維黏連蛋白及血纖維蛋白溶原活化體抑制體-1，鞏膜儲存的成分的合成中扮演一個角色，貫穿 smad3 被 TGF- β 1 受體 ALK5 磷酸化的作用。Zhang Y., et al., Nature, 1998; 394(6699), 909-13; Usui T., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9.

在腎臟及心血管系統的蔓延性纖維症是受苦和死亡的主要

五、發明說明 (32)

原因且為健康照護之成本的最重要的貢獻者。TGF- β 1 和許多腎臟纖維失序有關。Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. 在嚴重的長期的血管球性腎炎 Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2), 154-63, 糖尿病的腎病 Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818, 移植之排斥, HIV 腎病與血管緊縮引起的腎病 Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92 中 TGF- β 1 會升高。在這些疾病中 TGF- β 1 表現的程度和細胞外基質的產製一致。三項證明可提示 TGF- β 1 和基質之產製間的關係。首先, 在體外試驗中正常的血管球 mesangial 細胞及非腎臟的細胞可被感應而製造細胞外基質蛋白質且被外在的 TGF- β 1 抑制蛋白質酵素活性。第二, 對抗 TGF- β 1 之中和抗體可避免細胞外基質在腎老鼠之體內累積。第三, TGF- β 1 基因轉移老鼠或體內 TGF- β 1 基因轉移感染到正常老鼠的腎臟會造成快速血管球硬化之發展。Kopp J. B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991-1003. 因此, TGF- β 1 活性的抑制可在治療慢性腎臟疾病中看出。

TGF- β 1 與其受體在損傷的血管中會增加且在氣球血管成形術後新內膜形成會顯現出。Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3), 193-200. 此外 TGF- β 1 是平滑肌("SMC")體外轉移的潛在興奮劑且 SMC 在動脈壁轉移是動脈硬化發病的主要貢獻者。再者, 在相對於總膽固醇之內皮細胞生成物的多元分析中, TGF- β 受體 ALK5 和總膽固醇有關。(P<0.001) Blann A. D., et al, Atherosclerosis, 1996; 120(1-2), 221-6. 更進一步, 由人體動脈硬化病變衍生出的 SMC 會有遞增的 ALK5 / TGF- β 型式 II 受體比例。因為 TGF- β 1 在纖維增生血管病變中過度表現, 受體細胞被允許以一緩慢但不受控制的形式成長, 另一方面, 過度產製細胞基質成分。McCaffrey T. A. et al, Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 在發生活性基質合成的動脈硬化病變中會被免疫化成非泡沫的巨噬細胞, 假設相對於一個 TGF- β -依存性機構中, 非泡沫

五、發明說明 (33)

的巨噬細胞可參與調節動脈硬化改造中的基質基因表現。因此在動脈硬化及血管狹窄中亦可見 TGF- β 1 抑制 ALK5 的行動。

TGF- β 1 在創傷修復中亦可見。對 TGF- β 1 之中和性抗體可被用於許多模式來說明，受傷後藉由癒合程序中過度癒痕的形成，TGF- β 1 的抑制對回復功能是有益的。例如 TGF- β 1 與 TGF- β 2 之中和性抗體及由降低許多單核細胞與巨噬細胞以及在鼠類中皮膚減少皮膚 fibronectin 及膠原的沉積來減少癒痕的形成及改進新表皮的細胞構造 Shah M., J. Cell. Sci., 1995, 108, 985-1002。再者，TGF- β 1 抗體在兔子中亦可改進角膜受傷的癒合 Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998, 17, 736-747，且促進老鼠中胃潰瘍的傷口愈合 Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175。這些數據強烈的暗示在許多組織中限制 TGF- β 1 的活性是有益的且伴隨有 TGF- β 1 之慢性上升之任何疾病可自抑制 smad2 與 smad3 傳訊途徑獲益。

TGF- β 亦和腹膜的黏結有關 Saed G. M. et al, Wound Repair Regeneration, 1990 Nov-Dec, 7(6), 504-510。因此 ALK5 的抑制在外科程序中防止腹膜及皮下纖維病變的黏結是有利的。

TGF- β 亦和皮膚的光老化(photoaging)有關(見 Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees JJ.，光老化及皮膚慢性老化, Archives of Dermatology, 138(11) : 1462-1470, 2002 Nov. 及 Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH.。"紫外線 B 輻射在以局部的維生素 A 酸調整無毛老鼠皮膚中會穩太增加員將及聚合素的 mRNA 層次"，Archives if Dermatological Research, 290(3) : 137-144, 1998 Mar.)

因此根據更進一步的觀念，本發明提供在前述所定義的化

五、發明說明 (34)

合物使用在治療或預防由 ALK5 抑制的疾病或狀態之藥劑的製備。

適宜的由 ALK5 抑制的疾病或狀態可選擇如下：慢性腎臟病，嚴重腎臟病，傷口癒合，關節炎，骨質疏鬆，腎臟病，充血性心臟衰竭，潰瘍(包括糖尿病潰瘍，慢性潰瘍，胃潰瘍，及十二指腸潰瘍)，眼睛的失調，角膜受傷，糖尿病腎臟病，受傷神經功能，阿茲海默症，動脈硬化，腹膜及皮下黏著，纖維病變占主要成份的任何疾病，包括，但不限制腎臟纖維病變，肺纖維病變，及肝纖維病變，例如，B 肝病毒(HBV)，C 肝病毒(HCV)，酒精引發性肝炎，色素性肝硬變，初級膽肝硬化，血狹窄，腹膜後的纖維病變，腸系膜纖維病變，子宮內膜異位，癥瘕，癌症，異常骨質功能，炎性的失調，皮膚的癥痕及光老化。

更適宜的由 ALK5 抑制的疾病或狀態是纖維病變。較佳為腎臟纖維病變。

本發明的化合物可與其他治療用的藥劑結合後服用，例如肝病的抗病毒藥劑，或與抗腎臟病之 ACE 抑制劑或血管收縮 II 受體結合後使用。

本發明化合物可根據一般技藝之傳統程序結合本發明化合物與標準的藥劑載體或稀釋劑製成一般的用藥形式以供服用。這些程序可包括混合，造粒及壓縮或溶解此成分作為適當的成品。

本發明之藥物組合物可為任何途徑服用之形式且包含口服接合形式對哺乳動物包括人類之局部或非經腸的服用形式。

此組合可製成任何途徑服用的形式。此組合物可形成片

五、發明說明 (35)

劑，膠囊，粉狀，粒狀，錠劑，乳劑或液狀成品，例如口服或無菌的非經腸的溶液或懸浮液。

目前本發明的局部使用形式可為例如軟膏，乳劑或乳液，眼膏及眼或耳滴，含浸的敷料及噴霧劑，且可包含適當的一般的添加劑如防腐劑，溶劑以幫助藥物滲透及膏劑或乳劑中的潤滑劑。

此形式亦可包含可相容的一般性的載體，例如乳膏或軟膏的基劑及乳液中的乙醇或十八烯-[9]-醇。這些載體可站配方中的1%至約98%。較常用的是約80%。

口服用之片劑及膠囊可以以單位劑量的表現形式且可包含一般的賦形劑如結合劑，例如糖漿，阿拉伯膠，明膠，山梨醇，西黃耆膠，聚乙烯吡咯酮，纖維，例如乳糖，蔗糖，玉蜀黍-澱粉，磷酸鈣，山梨醇或胺基醋酸；片劑潤滑劑，例如硬脂酸鎂，滑石粉，聚乙烯乙二醇或氧化矽；藥片分解素，例如馬鈴薯澱粉；或可接受的濕式藥劑例如十二烷基硫酸鈉。片劑可依據一般藥物技術中熟知的方法進行包覆。口服成品可以下列形式，例如，液狀或油性懸浮物，溶液，乳狀，糖漿狀或特效藥，或可作為乾性產品再摻水或其他使用過的溶液。這種液狀產品可包含一般的添加劑，如懸浮劑，例如山梨醇，甲基纖維素，葡萄糖漿，明膠，莖基乙基纖維素，碳酸甲基纖維素，硬脂酸鋁膠或氫化的食用脂肪，乳化劑，例如蛋黃素，花楸糖，單油酸鹽，或阿拉伯膠；非水溶劑(包含食用油)，例如杏仁油，油酯例如甘油，丙二醇，或乙醇；防腐劑例如對經基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸，且如有需要，一般的調味劑及調色劑。

栓劑可包含一般的栓劑基劑，亦即可可脂或其他甘油類。

對非腸胃用投予，可利用化合物及無菌溶液，最佳為水，

五、發明說明 (36)

製成液狀單位劑量形式。依據使用的溶劑及濃度，此化合物可懸浮或溶解在溶液中。在製備溶劑中化合物可溶解在水中作為針劑且在裝入適當的瓶子或壺腹狀玻璃管且密封之前要過濾。

有益地，藥劑如局部麻醉劑，防腐劑及緩衝劑可被溶解在溶液中。為增進其穩定性此組合物在充入試樣瓶中且真空下脫水後可冷凍保存之。乾的親水性的粉末隨後封入試樣瓶中且伴隨一瓶水在使用前可用來與粉末摻混以作注射用。非經腸的懸浮物實際上用相同的製法除了化合物是懸浮在溶液中來取代溶解且無菌化亦不能靠過濾來完成。此化合物在懸浮在無菌液之前可以暴露在環氧乙烷中以無菌化。有益地介面活性劑或濕式藥劑可包含於組合物中可幫助化合物的均勻分散。根據使用的方法組合物可包含 0.1 %重量百分比，最佳為 10-60%重量百分比的活性物質。其中組合物包含用藥單位，每一單位最好含有 50 -500 mg 的活性成分。此用量用於治療成年人最好是每天 100 到 3000 mg，例如每天 1500 mg，根據使用的途徑與頻率而定。此用量相當於每天 1.5 至 50 mg/kg。適合的用量是每天 5 至 20 mg/kg。

由熟知技藝可知本發明知化合物最適宜的用量是由待治療的狀態的本質與程度，形式，服用的途徑與位置，及待治療的特殊哺乳動物來決定，且此最適量可決定於一般技術。由熟知技藝亦知最適當的治療途徑，亦即每天所給予的本發明化合物在數天的劑量可用熟知技藝之一般治療途徑來確認。

無毒性效應說明本發明之化合物可在上述之用量範圍被服用。

所有的刊物，包括，但不限制於，專利及在本說明中引用的專利申請案，於此併作參考猶如每一個別刊物被特別且

五、發明說明 (37)

清楚的說明及完全併於此供作參考。

本發明包括下面更进一步的觀念。較具體化的描述前述觀念來延伸進一步的觀念：

- i) 一藥物組合物包含本發明化合物及藥物可接受之載體或稀釋劑；
- ii) 本發明之化合物可用為藥物；
- iii) 選自在哺乳動物中，慢性腎臟病，嚴重腎臟病，傷口癒合，關節炎，骨質疏鬆，腎臟病，充血性心臟衰竭，潰瘍(包括糖尿病潰瘍，慢性潰瘍，胃潰瘍，及十二指腸潰瘍)，眼睛的失調，角膜受傷，糖尿病腎臟病，受傷神經功能，阿茲海默症，動脈硬化，腹膜及皮下黏著，纖維病變占主要成份的任何疾病，包括，但不限制腎臟纖維病變，肺纖維病變，及肝纖維病變，例如，B 肝病毒(HBV)，C 肝病毒(HCV)，酒精引發性肝炎，色素性肝硬變，初級膽肝硬化，血狹窄，腹膜後的纖維病變，腸系膜纖維病變，子宮內膜異位，癥瘕，癌症，異常骨質功能，炎性的失調，皮膚的癥痕及光老化之失調的治療或預防方法，其中包含此種治療所需之服用方法，及本發明化合物之有效用量；與
- iv) 本發明化合物與一 ACE 抑制劑或一血管收縮素 II 受體拮抗劑之組合物。

根據更進一步的觀念，本發明提供一式(I)化合物，一藥物可接受鹽，溶劑化物或衍生物，其中，

X 是 N 或 CH；

A 為呋喃，1,4-五氧五環，噻吩，吡咯，咪唑，吡咯烷，吡喃，吡啶，嘧啶，嗎啉，哌啶，噁唑，異噁唑，嘧啶，嘧啶，噻唑，異噻唑，噻二唑，苯並呋喃，吲哚，異吲哚，吲唑，咪唑並吡啶，喹唑啉，喹啉，異喹啉，吡唑或三唑；

五、發明說明（38）

R^1 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基， $C_1 \sim 6$ 烯基， $C_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基，全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基，- NR^5R^6 ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-O(CH_2)_nOR^5$ ， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-CO(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-SO_2R^5$ ， $-SO_2NR^5R^6$ ， $-NR^5SO_2R^5$ 及 $-NR^5COR^5$ ；
 R^2 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基，鹵素，CN 或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基；
 R^3 是 H 或鹵素；
 R^4 是 H，鹵素，苯基， $C_1 \sim 6$ 烷基或 $-NR^5R^6$ ；
 R^5 和 R^6 為分別選自 H 或 $C_1 \sim 6$ 烷基 $C_1 \sim 6$ 烷基；或 R^a 與 R^b 可與一或多個選自 N，S，O 之雜原子結合為飽和或不飽和的 3、4、5、6 或 7 元環，且其中環上可再有一或多個選自鹵素(例如 F，Cl，Br)，CN， $-CF_3$ ， $-OH$ ， $-OCF_3$ ， $C_1 \sim 6$ 烷基及 $C_1 \sim 6$ 烷氧基之取代基；且

n 為 1 ~ 4；
但：

- a) 當 A 為噻唑(其中噻唑的 S 在同一邊作為 4-吡啶基的一半)；X 是 N； R^1 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基，鹵素，CN 或全 F 取代 $C_1 \sim 6$ 烷基或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷氧基； R^2 是 H， $C_1 \sim 6$ 烷基，鹵素，CN 或全氟 $C_1 \sim 6$ 烷基；及 R^3 是 H 或鹵素； R^4 不為 NH_2 ；且
- b) 當 X 是 N，A 為吡唑(其中含 X 的環被接到吡唑環上 N 原子的下一個 C 原子上)，及 R^2 為 H 而 R^3 不為 H。

[實施方式]

下列實施例說明本發明。

縮寫

Binap	2,2'-雙(二苯磷)-1,1'-二奈基
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CuI	碘化銅

五、發明說明 (39)

DCE	二氯乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMF.DMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMSO	二甲亞砜
EDCI	1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基羰基鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	氧化二乙基
EtOH	乙醇
Et ₃ N	三乙基氮
Fmoc-NCS	氟甲基碳酸異硫氰酸酯
HOBT	羥基苯噻唑
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KMnO ₄	過錳酸鉀
LiAlH ₄	氫化鋁鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaH	氫化鈉
NaHB(OAc) ₃	三醋酸氫硼化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHMDS	二甲基矽烷醯胺鈉
NaNO ₂	亞硝酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)

五、發明說明 (40)

Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯膦)鈀(0)
PTSA	對-甲苯磺酸
TEA	三乙基胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	N,N,N',N'-四甲基乙基二氮
TMS	三甲基矽烷基
TMSN3	三甲基矽烷疊氮化物
t-BuOK	第三-丁氧基鉀

中間物 1：2-氯-4-碘-吡啶

在冷卻到 0℃ 之 4-氯基-2-氯-吡啶(8.09 克, 63 毫莫耳, 1 當量)水溶液(150 毫升)中加入 98%之濃鹽酸。一含亞硝酸鈉(5.65 克, 82 毫莫耳, 1.3 當量)溶於水(50 毫升)中之溶液在 -10℃ 下緩緩加入且混合物在此溫度下攪拌 40 分鐘。一碘化鉀(12.55 克, 75.6 毫莫耳, 1.2 當量)溶於水(50 毫升)中之溶液加入其中, 且此混合物在 0℃ 下攪拌隔夜。在以氫氧化鈉(35%)處理並以乙酸乙酯萃取後, 所有有機相混合並以硫酸鈉乾燥之。溶劑可在減壓下去除且剩餘物於矽膠上進行層析純化(沖提液: 二氯甲烷隨後二氯甲烷/甲醇 99: 1)即可得標題化合物為一橘色固體(9.5 克, 63%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.99(1H, d), 7.68(1H, s), 7.52(1H, d); (GC-MS) m/z: 239。

中間物 2：2-甲基-6-三甲基矽烷乙炔基-吡啶

在 2-溴-4-甲基-吡啶(25 克, 0.15 莫耳)溶於乾燥的 THF (200 毫升)中在氮氣下加入 TMEDA(200 毫升)及 TMS-乙炔(100 毫升, 過量)。此混合物在氮氣下除氣 10 分鐘然後加入四(三苯膦)鈀(0)(3.7 毫莫耳, 4.3 克)及碘化銅(14.7 毫莫耳, 2.8 克)且此混合物要在 60℃ 下加熱 18 小時。將反應混合物濃縮且殘餘物在乙酸乙酯/水中層析。有機相以硫

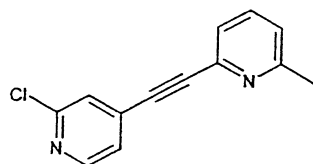
五、發明說明 (41)

酸鈉乾燥並過濾。溶劑可在真空下蒸發可得粗產物此可再經矽膠上進行層析純化(二氯甲烷)即可得標題化合物為一黑色油狀物(18.4 克, 65%); H^1 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.58-7.49(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.10(d, 1H), 2.56(s, 3H), 0.28(s, 9H)。

中間物 3: 2-乙炔基-6-甲基-吡啶

在含中間物 2 (18.4 克, 0.097 莫耳)溶於甲醇(100 毫升)中加入碳酸鉀(4 當量, 0.39 莫耳, 53.7 克)且反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應混合物去除溶劑且殘餘物在乙酸乙酯/水中層析。有機相以硫酸鈉乾燥, 過濾且在建壓下蒸發溶劑即可得標題化合物為一棕色油狀物(8.75 克, 77%); H^1 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.45-7.34(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.98(d, 1H), 2.97(s, 1H), 2.4(s, 3H)。

中間物 4: 6-甲基-2-[(2-氯-吡啶-4-基)-乙炔基]-吡啶

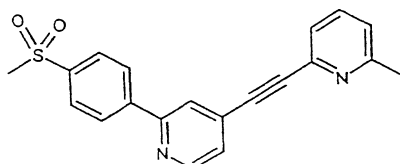


在含中間物 1(1.85 克, 7.74 毫莫耳)溶於乾燥的 THF(40 毫升)中在氮氣下加入 TMEDA(20 毫升)及中間物 3(1.1 當量, 1 克, 8.51 毫莫耳)。此混合物在氮氣下除氣 10 分鐘, 加入四(三苯膦)鈀(0)(0.537 克, 0.464 毫莫耳)及碘化銅(0.177 克, 0.928 毫莫耳)且此混合物要在 60°C 下加熱 4 小時。將反應混合物倒入飽和的氯化氨溶液中且以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉乾燥並過濾。溶劑可在減壓下蒸發且殘餘物可於矽膠上進行層析純化(二氯甲烷/乙酸乙酯 90:10)即可得標題化合物為一米黃色固體(1.54 克, 86.4%); H^1 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.29(d, 1H), 7.52(t, 1H), 7.39(s, 1H), 7.34-7.24(m, 2H), 7.10(d, 1H),

五、發明說明 (42)

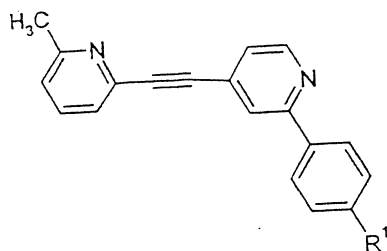
2.50(s, 3H)。

中間物 5：2-[(2-(4-甲基磺醯苯)-吡啶-4-基)-乙炔基]-6-甲基-吡啶



在含中間物 4(1 克，4.37 毫莫耳)，4-甲基磺醯苯硼酸(1.14 克，5.7 毫莫耳)，四(三苯膦)鉀(0)(0.118 克，0.1 毫莫耳)及 2M 碳酸鈉水溶液(8.6 毫升，17.2 毫莫耳)在甲苯(30 毫升)及乙醇(10 毫升)中在氮氣下攪拌迴流 6 小時。此混合物加水水解，以乙酸乙酯萃取且結合用水洗並於硫酸鈉乾燥。溶劑可在減壓下蒸發且粗產物可於矽膠上進行層析純化(二氯甲烷/甲醇 98：2)即可得標題化合物為一黃色油狀物(1.54 克，86.4%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm：8.66(d, 1H), 8.14(d, 2H), 7.98(d, 2H), 7.90(s, 1H), 7.56(t, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.12(d, 1H), 3.03(s, 3H), 2.50(s, 3H)；[APCI MS] m/z 349 (MH^+)。

下列式(IIBc)化合物是使用適當的硼酸衍生物以類似中間物 5 所敘述的方法製備(見表 1)。



(IIBc)

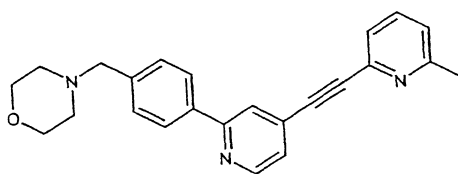
表 1

中間物	R1	自中間物	物性數據
6	甲氧基	4	APCI MS m/z 301 (MH^+)
7	四氫吡喃-4-基氨基羰	4, 33	APCI MS m/z 398

五、發明說明 (43)

	基		(MH ⁺)
8	羥基	4	APCI MS m/z 287 (MH ⁺)
9	乙基	4	APCI MS m/z 299 (MH ⁺)
10	氯	4	APCI MS m/z 306 (MH ⁺)
11	三氟甲氧基	4	APCI MS m/z 355 (MH ⁺)
12	2-(吡咯烷)乙基	4, 29	APCI MS m/z 384 (MH ⁺)
13	氟	4	APCI MS m/z 289 (MH ⁺)
14	甲醯基	4	APCI MS m/z 299 (MH ⁺)

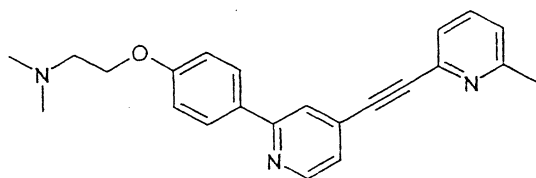
中間物 15：4-{4-[4-(6-甲基-吡啶-2-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-苯甲基}-嗎啉



在含中間物 14(0.45 克，1.5 毫莫耳)在二氯乙烷(40 毫升)中加入嗎啉(0.9 克，6 毫莫耳)，三醋酸基氫硼化鈉(1.2 克，6 毫莫耳)及乙酸(0.27 克，4 毫莫耳)。混合物在室溫下攪拌 6 小時然後倒入冰中且以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相於硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮即可得標題化合物為一黃色油狀物(0.55 克)；[APCI MS] m/z 370 (MH⁺)。

中間物 16：N,N-二甲基-2-[(4-{4-(6-甲基-吡啶-2-基-乙炔基)-吡啶-2-基}苯基)-氧基)乙胺

五、發明說明 (44)



在含中間物 8(0.572 克，2 毫莫耳)在丙酮(20 毫升)中加入 2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(0.374 克，2.6 毫莫耳)及碳酸鈉(0.822 克，6 毫莫耳)且此混合物在迴流下攪拌隔夜。此反應混合物過濾並在減壓下濃縮。殘餘物倒入水中且以 CH_2Cl_2 萃取。有機相於硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮即可得標題化合物為一棕色油狀物(0.7 克，98%)；[APCI MS] m/z 358 (MH^+)。

中間物 17：3-氯-4-氟-苯甲酸乙酯

在 3-氯-4-氟-苯甲酸(11.75 克，67.3 毫莫耳)的乙醇溶液中加入 PTSA (1.2 克)並將混合物加熱迴流 2 天。此混合物冷卻後到入水中且水相以 1 N 的氫氧化鈉溶液鹼化。產物以 CH_2Cl_2 萃取且有機相於硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮即可得標題化合物為一油狀物(13.08 克，96%)；[APCI MS] m/z 203 (MH^+)。

中間物 18：3,4-二氟-苯甲酸乙酯

3,4-二氟-苯甲酸(11 克，69.57 毫莫耳)進行如中間物 1 所述的反應即可得標題化合物為一油狀物(11.78 克，91%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm：7.84(m, 2H), 7.22(m, 1H), 4.37(q, 2H), 1.38(t, 3H)。

中間物 19：6-甲基-吡啶-2-羧酸乙酯

6-甲基-吡啶-2-羧酸(25 克，182.3 毫莫耳)進行如中間物 1 所述的反應即可得標題化合物為一油狀物(22.9 克，76.13%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm：7.95(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.35(d, 1H), 4.5(q, 2H), 2.7(s, 3H), 1.45(t, 3H)。

五、發明說明 (45)

中間物 20：6-氟-吡啶-2-羧酸

在 2-氟-6-甲基-吡啶(2.5 克，22.5 毫莫耳)的水(170 毫升)溶液中一份一份的加入過錳酸鉀 (2 克，12.65 毫莫耳)並將混合物加熱迴流。然後一份一份的加入過錳酸鉀(8 克，50.63 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 3 小時。冷卻後，將沉澱物過濾並將濾液以鹽酸溶液酸化而後在減壓下濃縮。剩餘物以熱的乙醇研磨，將固體過濾且濾液在減壓下濃縮到乾。可得標題化合物為一白色固體(1.7 克，53%)；m.p. 137°C。

中間物 21：6-氟-吡啶-2-羧酸異丙酯

中間物 20(1 克，7.09 毫莫耳)一份一份的加到亞硫醯氯(3 毫升)並將混合物加熱迴流 3 小時然後在減壓下濃縮。將異丙醇(3 毫升)加入剩餘物中且將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘然後在減壓下濃縮。剩餘物用飽和的碳酸鈉水溶液處理，用乙酸乙酯萃取，有機相於硫酸鈉下乾燥並在減壓下濃縮。可得標題化合物為一乳狀油(1.2 克，93%)；[APCI MS] m/z 184 (MH⁺)。

中間物 22：1-甲基-4-羥甲基-咪唑

1-甲基-咪唑-4-羧酸(11.4 克，90 毫莫耳)在 THF(500 毫升)之懸浮液在 0°C 下逐滴加入氫化鋁鋰(在 THF 中之 1M 溶液 117 毫升，117 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌隔夜再於 50°C 下攪拌 1 小時。冷卻後加入 3 毫升的水在加硫酸鈉，並將剩餘的沉澱物以硅藻土板過濾。將濾液在減壓下濃縮可得標題化合物為一固體(8 克，78.95%)；H¹ NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25(s, 1H), 6.7(s, 1H), 5.25(m, 1H), 4.4(s, 2H), 3.45(s, 3H)。

中間物 23：1-甲基-4-氯甲基-咪唑鹽酸鹽

在中間物 22(5 克，44.64 毫莫耳)在 CH₂Cl₂(10 毫升)之溶液在 0°C 下逐滴加入亞硫醯氯(50 毫升)然後將混合物在室溫下攪拌隔夜再於迴流溫度下攪拌 3 小時。混合物於減壓

五、發明說明 (46)

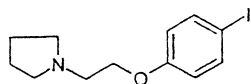
下濃縮，且加入二乙基醚。所得的沉澱物經過濾乾燥即得標題化合物為一棕色固體(4 克，53.81%)； H^1 NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) δ ppm: 9.25(s, 1H), 7.8(s, 1H), 4.95(s, 2H), 3.9(s, 3H)。

中間物 24: 4-(嗎啉-4-基)-溴苯

將 4-苯基嗎啉(18 克，110.4 毫莫耳)的乙醇(400 毫升)之溶液中在冰浴中冷卻，逐滴加入溴(5.95 毫升，115.9 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。混合物倒入水中且於此溶液中加入 1 N 的氫氧化鈉溶液鹼化。所得沉澱物經過濾，水洗及乾燥。自二異丙醚中結晶可得白色晶體產物(15 克 56.13%)；m.p. 126-128°C。

中間物 25: 1-乙基-4-(4-溴苯基)-哌嗪

將 1-乙基-4-苯哌嗪(18 克，95 毫莫耳)的乙醇(600 毫升)溶液中在冰浴中冷卻，逐滴加入溴(5.1 毫升，99 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。混合物倒入水中且於此溶液中加入 1 N 的氫氧化鈉溶液鹼化。再以 CH_2Cl_2 萃取後，有機相於硫酸鈉中乾燥且於減壓下濃縮。剩餘物可於矽膠上以二氯甲烷/甲醇(9/1)沖提進行層析純化。可得標題化合物為一固體(21 克，82.4%)；[APCI MS] m/z 270 (MH^+)。

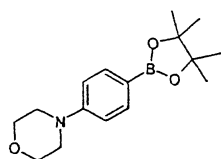
中間物 26: 4-(2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基)-碘苯

將 4-碘酚(6 克，27.3 毫莫耳)的丙酮(200 毫升)溶液中加入碳酸鉍(22.2 克，68.4 毫莫耳)及 N-(2-氯乙基)-吡咯烷鹽酸鹽(7 克，41 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 4 小時。冷卻後，混合物倒入水中，且以 CH_2Cl_2 萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥且於減壓下濃縮可得標題化合物為一紅色油狀物

五、發明說明 (47)

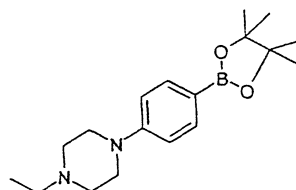
(8 克, 92.53%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm :
7.5(d, 2H), 6.65(d, 2H), 4(t, 2H), 2.8(t, 2H), 2.55(m, 4H),
1.75(m, 4H)。

中間物 27: N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-
苯基]-嗎啶



在中間物 24(20 克, 82.64 毫莫耳)的二氧陸園(200 毫升)溶液中加入 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園(13.2 克, 99.17 毫莫耳), 二氯雙(三苯膦)鉀(II) (3 克, 4.13 毫莫耳)及三乙基胺(34.5 毫升, 247.93 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 4 小時然後倒入水中。再以 CH_2Cl_2 萃取後。有機相於硫酸鈉中乾燥且於減壓下濃縮。剩餘物可於矽膠上進行層析純化(二氯甲烷)可得標題化合物為一橘色油狀物(19.98 克, 83.94%); [APCI MS] m/z 289.07 (MH^+)。

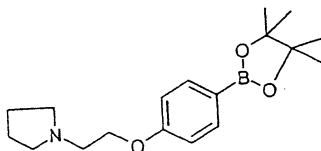
中間物 28: 1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-
基)-苯基]-哌嗪



在中間物 25(3 克, 11 毫莫耳)的二氧陸園(100 毫升)溶液中加入 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園(1.8 克, 12 毫莫耳), 二氯雙(三苯膦)鉀(II) (0.392 克, 0.57 毫莫耳)及三乙基胺(4.65 毫升, 33 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 12 小時。冷卻後, 將混合物倒入水中且以 CH_2Cl_2 萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥且於減壓下濃縮可得一剩餘物。剩餘物可於矽膠上以二氯甲烷/甲醇(9/1)沖提進行層析純化。可得標題化合物為一棕色油狀物(2 克, 55.48%); m.p. 130-134°C。

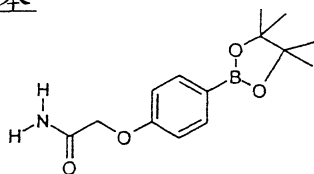
五、發明說明 (48)

中間物 29：1-[2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基]-4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯



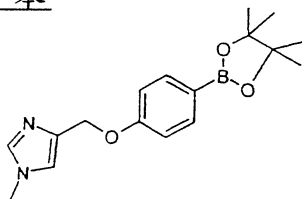
在中間物 26(8 克，25.24 毫莫耳)及 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園(4 毫升，27.6 毫莫耳)進行如中間物 27 所述的反應可得標題化合物為一固體(8 克，99.99%)；m.p. 160-164 °C。

中間物 30：1-[氨基羧基甲氧基]-4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯



在 4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯(5 克，22.7 毫莫耳)的丙酮(80 毫升)溶液中加入碳酸鉍(10.37 克，32 毫莫耳)及乙醯胺溴(4.39 克 32 毫莫耳)且將混合物在 70°C 下加熱 3 小時。冷卻後，將混合物在減壓下濃縮且以水處理並用 CH₂Cl₂ 萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥並濃縮。再和二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一固體(4 克，63.54%)；m.p. 166-168°C。

中間物 31：1-[(1-甲基-咪唑-4-基)-甲氧基]-4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯

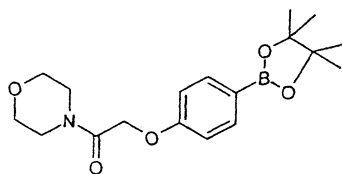


4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯(1 克，4.54 毫莫耳)和中間物 22(1.88 克，11.4 毫莫耳)進行如中間物 29 所述的反應，在經矽膠層析後(二氯乙烷/甲醇，95/5)，可

五、發明說明 (49)

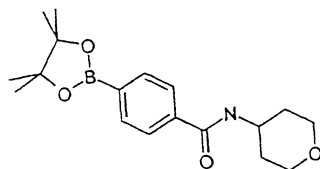
得標題化合物為一淡黃色油狀物(0.5 克, 35%); H^1 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.6(d, 2H), 7.3(s, 1H), 6.8(m, 3H), 4.9(s, 2H), 3.5(s, 3H), 1.2(s, 12H)。

中間物 32: 1-[(嗎啉-4-基)羰基甲氧基]-4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯



在 4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯(6.6 克, 30 毫莫耳)的 CH_3CN 溶液中加入碳酸鉀(12.42 克, 90 毫莫耳)及 N-(氯乙醯)-嗎啉(4.89 克 30 毫莫耳)且將混合物在迴硫溫度下加熱 3 小時。冷卻後, 將混合物在減壓下濃縮, 且剩餘物以水處理並用 EtOAc 萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥並濃縮。再和己烷研磨後, 可得標題化合物為一灰色固體(9.5 克, 91%); m.p. $112^\circ C$; [APCI MS] m/z 348 (MH^+)。

中間物 33: 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-N-(四氫吡喃-4-基)苯甲醯胺

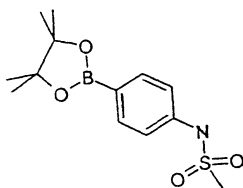


在 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-苯甲酸(70.16 克, 0.28 莫耳)以 $SOCl_2$ (2 vol.)處理且此反應混合物在迴硫溫度下攪拌 2 小時。在蒸發後, 剩餘物以甲苯稀釋並倒入在 $10^\circ C$ 下的四氫-吡喃-4-基胺(34.34 克, 0.339 莫耳)及三乙基胺(79 毫升, 0.57 莫耳)的 CH_2Cl_2 溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 2 天且加入水以得到一沉澱物其可過濾後以 EtOAc 清洗。在經以二氯乙烷/甲醇(95/5)沖提之亮光

五、發明說明 (50)

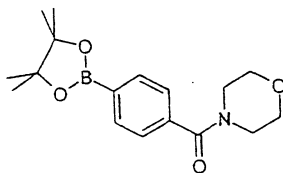
層析純化後，可得標題化合物為一固體(17.02 克，18%)；
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.85(d, 2H), 7.72(d, 2H), 5.98(m, 1H), 4.20(s, 1H), 3.99(m, 2H), 3.55(t, 2H), 2.01(d, 2H), 1.57(m, 2H), 1.35(s, 12H)。

中間物 34：N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-
苯基]甲磺醯胺



在 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-苯胺
 (Aldrich, 5 克, 22.8 毫莫耳)的 CH_2Cl_2 (20 毫升)溶液中加入
 氫氧化鈉(2.3 克, 27.4 毫莫耳)及甲磺醯氯(13.2 毫升,
 171 毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌 6 天。加入水且
 將產物以 CH_2Cl_2 萃取。有機相在硫酸鈉下乾燥，並在減
 壓下濃縮。自二乙醚中結晶可得標題化合物為一白色粉末
 (2.52 克, 37%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 7.78(d, 2H), 7.18(d, 2H), 6.69(m, 1H), 3.02(s, 3H), 1.33(s,
 12H)。

中間物 35：N-[(4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-
苯)羰基]-嗎啉

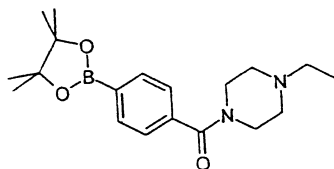


在 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-苯甲酸(5 克，
 20.15 毫莫耳)的 CH_2Cl_2 /DMF(20 毫升/5 毫升)溶液中加入
 嗎啉(2.1 毫升, 24.2 毫莫耳)，HOBt(3.3 克 24.2 毫莫
 耳)，EDCI(4.65 克 24.2 毫莫耳)及三乙基胺(4.2 毫升，

五、發明說明 (51)

30.2 毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌 3 天。加入水且將產物以 CH_2Cl_2 萃取。有機相在硫酸鈉下乾燥，並在減壓下濃縮。與二異丙醚研磨後可得標題化合物為一白色固體(4.21 克，66%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.8(d, 2H), 7.4(d, 2H), 3.7(m, 4H), 3.55(m, 2H), 3.35(m, 2H), 1.3(s, 12H)。

中間物 36：1-乙基-4-[(4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼園-2-基)-苯)羰基]-哌嗪



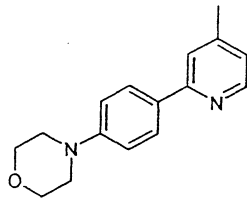
4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基]-苯甲酸(8.24 克，33.22 毫莫耳)和 N-乙基哌嗪(5.1 毫升，39.87 毫莫耳)進行如中間物 34 所述的反應，在經矽膠層析後(二氯乙烷/甲醇，95/5)，可得標題化合物為一淡黃色油狀物(9.64 克，84%)；[APCI MS] m/z 345(MH^+)。

中間物 37：2-(4-溴苯基)-4-甲基-吡啶

2-溴-4-甲基吡啶(10 克，58.14 毫莫耳)溶解在甲苯(100 毫升)中且在氮氣下加入四(三苯膦)鉀(0) (5 毫莫耳%，3.36 克)並除氣。緩緩加入碳酸鈉水溶液(2 M, 2 eq)並攪拌 10 分鐘。逐滴加入 4-溴苯硼酸(Lancaster, , 14 克 1.2 當量)的酒精溶液且將混合物在迴流溫度下加熱隔夜然後再倒入水中。再以 CH_2Cl_2 萃取後，有機相在硫酸鈉下乾燥，並在減壓下濃縮。所得剩餘物經矽膠層析(二氯乙烷/環己烷 6/4 然後 8/2 然後純二氯乙烷)純化。自戊烷結晶後可得標題化合物為一白色結晶(6.3 克，43.7%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.5(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.56(d, 2H), 7.5(s, 1H), 7.05(m, 1H), 2.4(s, 3H)。

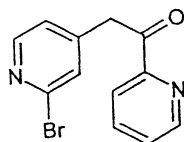
五、發明說明 (52)

中間物 38：2-[(4-嗎啉-4-基)苯基]-4-甲基-吡啶



中間物 37(2.66 克，10.72 毫莫耳)的甲苯(50 毫升)溶液中加入嗎啉(1.12 毫升，1.2 當量，12.9 毫莫耳)， $\text{Pd}_2(\text{dba}_2)_3$ (0.49 克，0.05 當量，0.53 毫莫耳)，Binap(1 克，0.15 當量，1.6 毫莫耳)及第三-丁氧基鉀(1.44 克，1.4 當量，15 毫莫耳)且將混合物在迴流溫度下加熱 2 小時然後再倒入水中。再以 CH_2Cl_2 萃取後，有機相在硫酸鈉下乾燥，並在減壓下濃縮。所得剩餘物經矽膠層析(二氯乙烷/甲醇自 99:1 到 99:5 梯度)純化。可得標題化合物為一黃色固體(2.6 克，95.43%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.5(d, 1H), 7.95(d, 2H), 7.5(s, 1H), 7(m, 3H), 3.9(m, 4H), 3.3(m, 4H), 2.4(s, 3H)。

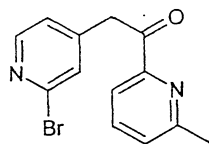
中間物 39：2-[2-溴-吡啶-4-基]-1-吡啶-2-基-乙酮



在 2-溴-4-甲基吡啶(27 克，157 毫莫耳)的無水 THF(270 毫升)溶液中加入乙酸皮冠林酯(28.5 毫升，188.7 毫莫耳)。將所得混合物在氬氣下冷卻到 -78°C 且在 -78°C 下逐滴加入含雙(三甲基矽烷)醯胺鈉的 THF(345 毫升，345 毫莫耳)溶液。所得反應混合物可回溫到室溫且接著攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸去並將固體剩餘物與二乙醚研磨，過濾並以二乙醚清洗。然後將固體以飽和氯化銨溶液稀釋並將水相以 EtOAc 萃取。有機相在硫酸鈉下乾燥並濃縮。所得橘色粉末以戊烷清洗可得標題化合物為一黃色固體(33.97 克)；m.p. 111.2°C 。

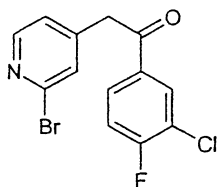
五、發明說明 (53)

中間物 40：2-[2-溴-吡啶-4-基]-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酮



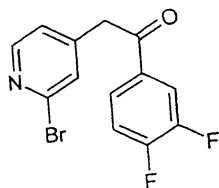
在 2-溴-4-甲基吡啶(5 克，29 毫莫耳)的無水 THF(70 毫升)溶液中，在 -30°C 氮氣下逐滴加入含雙(三甲基矽烷)鹽胺鈉 2 M 的 THF 溶液。此混合物在 -30°C 下攪拌 1 小時然後加入中間物 19(4.82 克，32.3 毫莫耳，1.1 當量)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。加入二乙醚將沉澱的固體過濾並以二乙醚清洗。然後將固體以飽和氯化銨溶液稀釋並將水相以 EtOAc 萃取。有機相在硫酸鈉下乾燥並濃縮。所得橘色粉末以戊烷清洗可得標題化合物為一黃色固體(5.84 克，70%)；[APCI MS] m/z 292(MH^+)。

中間物 41：2-(2-溴-吡啶-4-基)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-乙酮



在 2-溴-4-甲基吡啶(9.2 克，53.5 毫莫耳)和中間物 17(13 克 64.2 毫莫耳)進行中間物 39 所描述的反應可得標題化合物為一橘色固體(17.6 克，98%)；[APCI MS] m/z 330(MH^+)。

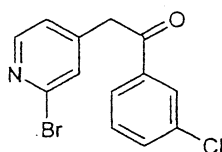
中間物 42：2-(2-溴-吡啶-4-基)-1-(3,4-二氟-苯基)-乙酮



五、發明說明 (54)

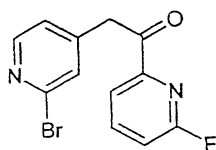
在 2-溴-4-甲基吡啶(9.056 克, 52.64 毫莫耳)和中間物 18(11.75 克 63.17 毫莫耳)進行中間物 39 所描述的反應可得標題化合物為一固體(14.54 克, 88.5%); [APCI MS] m/z 314(MH^+)。

中間物 43: 2-(2-溴-吡啶-4-基)-1-(3-氯-苯基)-乙酮



在 2-溴-4-甲基吡啶(7.75 克, 45.1 毫莫耳)和甲基-3-氯苯酯(10 克 58.6 毫莫耳)進行中間物 39 所描述的反應可得標題化合物為一橘色粉末(13.02 克, 93%); H^1 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.34(d, 1H), 7.95(m, 2H), 7.84(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.13(d, 1H), 4.24(s, 2H)。

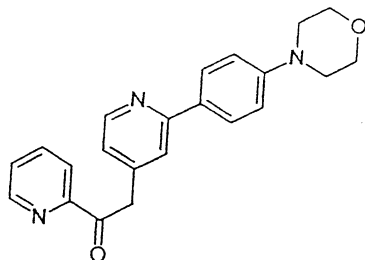
中間物 44: 2-[2-溴-吡啶-4-基]-1-(6-氟-吡啶-2-基)-乙酮



在 2-溴-4-甲基吡啶(2.85 克, 15 毫莫耳)的無水 THF(50 毫升)溶液中, 在 $-30^\circ C$ 下逐滴加入含 NaHMD (2 M 的 THF 溶液, 15 毫升, 30 毫莫耳)且將此混合物在 $-30^\circ C$ 下攪拌 2 小時。加入中間物 20(2.74 克, 15 毫莫耳)的 THF(50 毫升)溶液且將此混合物在 $-30^\circ C$ 下攪拌 1 小時後倒入水中。在以 EtOAc 萃取後, 有機相在硫酸鈉下乾燥並再減壓下濃縮。剩餘物經矽膠層析(二氯乙烷/甲醇 99:1)純化。可得標題化合物為一黃色固體(1.6 克, 36%); [APCI MS] m/z 295(MH^+)。

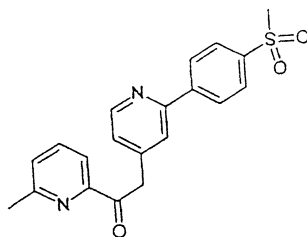
五、發明說明 (55)

中間物 45：2-[2-(4-(嗎啉-4-基)苯基)-吡啶-4-基]-1-吡啶-2-基-乙酮



在中間物 38(2.6 克，10.24 毫莫耳)的無水 THF(100 毫升)溶液中，在氬氣下逐滴加入含雙(三甲基矽烷)醯胺鈉 1 M 的 THF 溶液(22.52 毫升，2.2 當量，22.53 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 0.5 小時。然後逐滴加入含乙酸甲吡啶酯(1.66 毫升，1.2 當量，12.3 毫莫耳)的無水 THF 溶液然後將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。在減壓下蒸去溶劑且以二異丙醚將固體沉澱出來。自飽和氯化銨溶液中取出棕色固體且在減壓下濃縮以剩下剩餘物此可經矽膠層析(二氯乙烷然後二氯乙烷/甲醇自 99:1 至 97:3 梯度)純化。可得標題化合物為一橘色固體(1.42 克，38.64%)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.7(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.9(d, 2H), 7.8(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.95(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.85(m, 4H), 3.2(m, 4H)。

中間物 46：2-[2-(4-(甲磺基)苯基)-吡啶-4-基]-1-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮



在中間物 40(2 克，6.87 毫莫耳)的 DME(80 毫升)溶液中加入 4-(甲磺基)苯硼酸(2.1 克，10.31 毫莫耳)，四(三苯磷)鈹(0)(0.4 克，0.35 毫莫耳)及碳酸鈉(2 M 溶液，22 毫升)並將混合物加熱迴流隔夜然後倒入水中。在以二氯甲烷萃

五、發明說明 (56)

取後，有機相於硫酸鈉下乾燥，並在減壓下濃縮。剩餘物經矽膠層析以二氯乙烷/甲醇(95:5)沖提純化。可得標題化合物為一黃色油狀物(1.1克，43.73%)；[APCI MS] m/z 367(MH⁺)。

下列式(II Ea)化合物可用適當的硼酸衍生物(見表二)依類似中間物 46 所描述的方法製備。

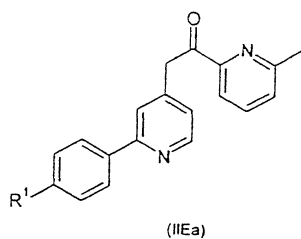
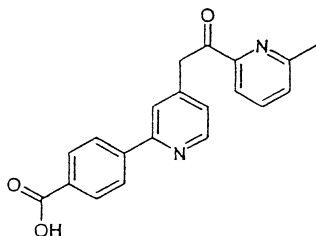


表 2

中間物	R ¹	物性數據
47	4-乙基哌嗪-1-基	[APCI MS] m/z 387(MH ⁺)
48	嗎啉-4-基	[APCI MS] m/z 374(MH ⁺)
49	甲氧基羰基	[APCI MS] m/z 347(MH ⁺)
50	甲醯基	[APCI MS] m/z 317(MH ⁺)
51	甲氧基	[APCI MS] m/z 319(MH ⁺)
52	三氟甲氧基	m.p. 76-78°C
53	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	[APCI MS] m/z 402(MH ⁺)
54	胺基羰基甲氧基	m.p. 144-146°C
55	(1-甲基-咪唑-4-基)甲氧基	[APCI MS] m/z 399(MH ⁺)

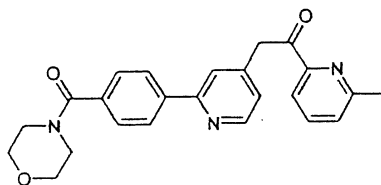
五、發明說明 (57)

中間物 56：2-[2-(4-(羧基)-苯基)-吡啶-4-基]-1-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮



在中間物 49(1.2 克，3.47 毫莫耳)的甲醇(100 毫升)溶液中加入氫氧化鈉(1 N 溶液，5 毫升，5.2 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 48 小時。冷卻後，加入 1 N 鹽酸溶液(5 毫升)並將沉澱物過濾乾燥。可得標題化合物為一黃色固體(0.8 克，69.5%)；[APCI MS] m/z 333(MH⁺)。

中間物 57：2-[2-(4-((嗎啉-4-基)羰基)-苯基)-吡啶-4-基]-1-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮

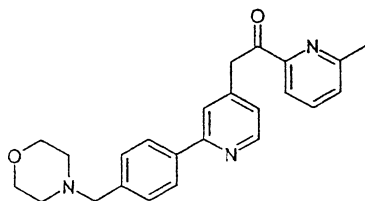


在中間物 56(0.8 克，2.41 毫莫耳)的二氯甲烷(50 毫升)溶液中加入嗎啉(0.32 毫升，3.61 毫莫耳)，HOBT (0.49 克，3.61 毫莫耳)，EDCI (0.63 克，3.61 毫莫耳)，三乙基胺(0.84 克，6 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 24 小時後到入水中。在以二氯甲烷萃取後，有機相於硫酸鈉下乾燥，並在減壓下濃縮。冷卻後，加入 1 N 鹽酸溶液(5 毫升)並將沉澱物過濾乾燥。剩餘物經以二氯乙烷/甲醇(9:1)沖提之矽膠層析純化。可得標題化合物為一橘色油狀物(0.8 克，85.35%)；[APCI MS] m/z 390(MH⁺)。

中間物 58：2-{2-[4-((四氫吡喃-4-基)-氨基羰基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮

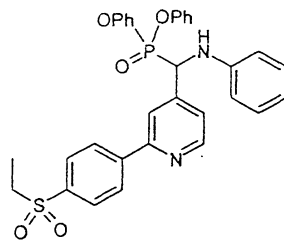
Cc1cc(C(=O)Cc2cc(C(=O)Nc3ccccc3C4OCCO4)cc2)nc(C)c1

中間物 59：2-[2-(4-((嗎啉-4-基)甲基)-苯)-吡啶-4-基]-1-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮



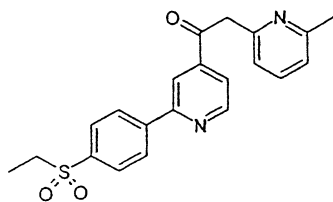
中間物 60：[(2-(4-(乙磺基苯基)-吡啶-4-基)-(苯基氨基)-甲基)-磷酸二苯酯]

五、發明說明 (59)



在 2-氯-吡啶-4-甲醛(1 克, 7.06 毫莫耳)的 DME(50 毫升)溶液中加入 4-(乙磺基)苯硼酸(1.97 克, 9.18 毫莫耳), 四(三苯磷)鉀(0) (0.816 克, 0.7 毫莫耳)及碳酸鈉(2 M 溶液, 7 毫升)並將混合物加熱迴流隔夜然後倒入水中。在以二氯甲烷萃取後, 有機相於硫酸鈉下乾燥, 並在減壓下濃縮。剩餘物經矽膠層析以二氯乙烷/甲醇(99:1)沖提純化後可得 2-(4-乙磺基)-吡啶-4-甲醛為一黃色油狀物(1.94 克, 98%)。在 2-(4-乙磺基)-吡啶-4-甲醛(1.94 克, 7.06 毫莫耳)之異丙醇溶液中加入苯胺(0.772 毫升, 8.47 毫莫耳)及亞磷酸二苯(1.91 毫升, 9.9 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 18 小時後在減壓下濃縮。剩餘物以水處理並以二氯甲烷萃取後, 有機相在硫酸鈉下乾燥並濃縮。在經矽膠(二氯甲烷)層析後可得標題化合物為一黃色油狀物(1.45 克, 35.13%); [APCI MS] m/z 585(MH^+)。

中間物 61: 1-[2-(4-乙磺基苯基)-吡啶-4-基]-2-(6-甲基吡啶-2-基)-乙酮

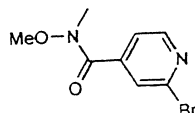


在中間物 60(1.45 克, 2.48 毫莫耳)的 THF/iPrOH 溶液中加入 6-甲基-吡啶-2-甲醛(0.251 克, 2.07 毫莫耳)及碳酸鉀(1.35 克, 4.14 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 18 小時後以碳酸氫鈉溶液中和之。在減壓下濃縮後, 剩餘物以水處理並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥, 並在減壓下濃縮。在經矽膠(二氯甲烷/MeOH, 99:1)層析後,

五、發明說明 (60)

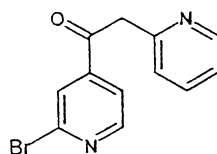
可得標題化合物為一黃色油狀物(0.321 克, 34.02%);
[APCI MS] m/z 381(MH^+)。

中間物 62: 2-溴 N-甲氧基-N-甲基-4-吡啶甲醯胺



在 2-溴-4 吡啶縮酸(23.5 克, 116 毫莫耳)的二氯甲烷(600 毫升)溶液中在氮氣下加入 HOBT (17.3 克, 128 毫莫耳), EDCI (24.5 克, 128 毫莫耳), 三乙基胺(46.85 克, 464 毫莫耳)及 N,O-二甲基氫氧基胺鹽酸鹽(17.02 克, 175 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時後在水及二氯甲烷中分佈。有機相於硫酸鈉下乾燥, 過濾並在減壓下濃縮可得標題化合物為一白色固體(17 克, 59.64%); [APCI MS] m/z 246(MH^+)。

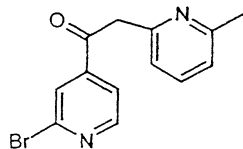
中間物 63: 1-[2-溴-吡啶-4-基]-2-[吡啶-2-基]-乙酮



在 6-甲基吡啶(2.79 克, 30 毫莫耳)的無水 THF 溶液中在氮氣下冷卻到 -80°C , 逐滴加入 NaHMDS(1 M THF 溶液, 36 毫升, 36 毫莫耳)並將混合物在 -80°C 攪拌 1 小時。一含中間物 62(7.35 克, 30 毫莫耳)之無水 THF(10 毫升)溶液逐滴加入並將混合物在室溫下攪拌隔夜後在減壓下濃縮, 剩餘物以己烷處理並將所得之沉澱物過濾。固體以飽和的氯化銨溶液稀釋且水相以 EtOAc 萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥並濃縮。在經矽膠(二氯甲烷/MeOH, 98:2)層析後, 可得標題化合物為一黃色固體(4.1 克, 49.34%); m.p. 96°C 。

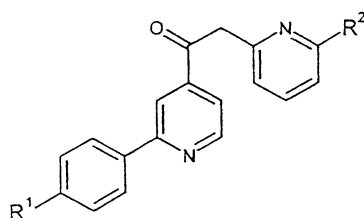
五、發明說明 (61)

中間物 64：1-[2-溴-吡啶-4-基]-2-[6-甲基-吡啶-2-基]-乙酮



將 2,6-二甲基吡啶(4.28 克；40 毫莫耳)在氮氣下溶於無水 THF(100 毫升)中且將溶液冷卻到 -30°C 。在 -30°C 下加入 2.5M 之正丁基鋰溶於己烷溶液(16 毫升；40 毫莫耳)，然後在冷卻到 -30 至 -40°C 之前，將此混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。在 -40°C 下加入一中間物 62(4.9 克；20 毫莫耳)溶於無水 THF(20 毫升)之溶液且反應攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨水溶液此混合物並以 EtOAc 萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥，過濾並在減壓下蒸發。剩餘物於矽膠 60 上層析(二氯甲烷/甲醇，99/1)純化可得標題化合物為一黃色固體(3.42 克，58%)；m.p. 126°C ；[MS APCI] m/z：292(MH^+)。

下列式(IIIEa)化合物可使用所示的起始物(見表 3)依類似中間物 46 所描述的方法製備。



(IIIEa)

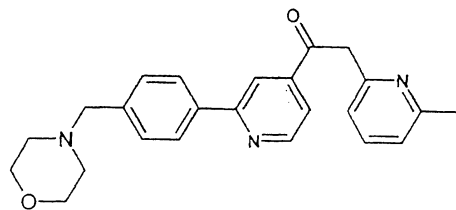
表 3

中間物	R1	R2	自中間物	物性數據
65	(四氫吡喃-4-基)氨基羰基	H	63 + 33	APCI MS m/z 402(MH^+)
66	嗎啉-4-基	H	63 + 27	APCI MS m/z 360(MH^+)
67	氯	CH_3	64	APCI MS m/z 323(MH^+)
68	四氟甲氧基	CH_3	64	APCI MS m/z

五、發明說明 (62)

				373(MH ⁺)
69	(嗎啉-4-基)羰基	CH ₃	64 + 35	APCI MS m/z 402(MH ⁺)
70	(4-乙基哌嗪-1-基)羰基	CH ₃	64 + 36	APCI MS m/z 429(MH ⁺)
71	(四氫吡喃-4-基)氨基羰基	CH ₃	64 + 33	APCI MS m/z 416(MH ⁺)
72	嗎啉-4-基	CH ₃	64 + 27	APCI MS m/z 374(MH ⁺)
73	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	CH ₃	64 + 29	APCI MS m/z 402(MH ⁺)
74	氨基羰基甲氧基	CH ₃	64 + 30	APCI MS m/z 362(MH ⁺)
75	(嗎啉-4-基)羰基甲氧基	CH ₃	64 + 32	APCI MS m/z 432(MH ⁺)
76	甲醯基	CH ₃	64	APCI MS m/z 317(MH ⁺)

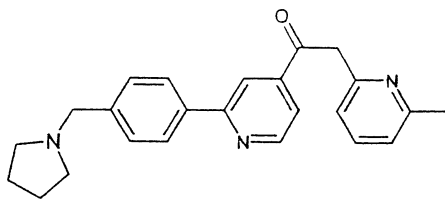
中間物 77：2-(6-甲基吡啶-2-基)-1-[2-(4-((嗎啉-4-基)甲基)-苯基)-吡啶-4-基]-乙酮



在含中間物 76(0.984 克；3 毫莫耳)的 1,2-二氯乙烷(40 毫升)中且加入嗎啉(0.34 克；3.9 毫莫耳)，三乙醯硼氫化鈉(0.826 克；3.9 毫莫耳)及醋酸(0.216 克；3.6 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌 3 小時然後倒入水中。在以二氯甲烷萃取後，有機相於硫酸鈉中乾燥並在減壓下濃縮。可得標題化合物為一油狀物體(1.1 克，91%)；[APCI MS] m/z：388(MH⁺)。

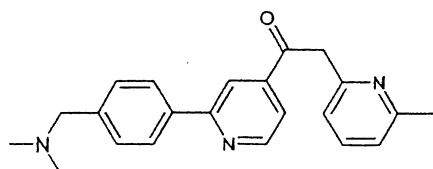
中間物 78：2-(6-甲基吡啶-2-基)-1-[2-(4-((吡咯烷-1-基)甲基)-苯基)-吡啶-4-基]-乙酮

五、發明說明 (63)



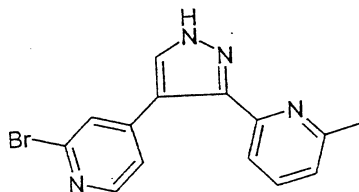
中間物 76(0.7 克；2.2 毫莫耳)與吡咯烷(0.203 克；2.8 毫莫耳)依中間物 76 所述的方法進行反應，在矽膠層析(二氯甲烷/甲醇，9：1)後可得標題化合物為一黃色膠狀物體(0.5 克，60.84%)； [APCI MS] m/z ：372(MH^+)。

中間物 79：2-(6-甲基吡啶-2-基)-1-[2-(4-((二甲基氨基)甲基)-苯基)-吡啶-4-基]-乙酮



中間物 76(0.7 克；2.2 毫莫耳)與二甲基氨(THF 之 2 M 溶液，1.4 毫升；2.86 毫莫耳)依中間物 76 所述的方法進行反應，在矽膠層析(二氯甲烷/甲醇，9：1)後可得標題化合物為一黃色膠狀物體(0.4 克，52.34%)； [APCI MS] m/z ：346(MH^+)。

中間物 80：2-溴-4-(3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶

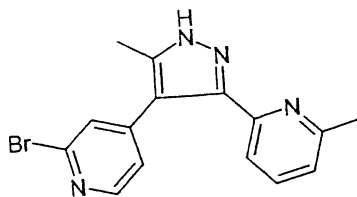


含中間物 40(5.84 克；20 毫莫耳)的 DMF(20 毫升)溶液在氮氣下以冰醋酸(2.4 當量；2.76 毫升)處理 2 分鐘。逐滴加入 DMF.DMA(1.5 當量；4 毫升)且此混合物在室溫下及氮氣下攪拌 1 小時。在室溫下逐滴加入含一水分子之聯氨(7.5 當量；91 毫升；1.876 莫耳)並將所得混合物在 50°C 下加熱 3 小時。將混合物倒入水(300 毫升)中並以二

五、發明說明 (64)

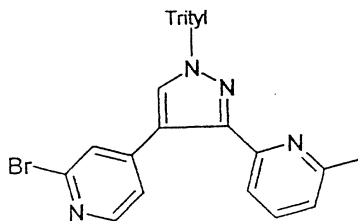
氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥並過濾。溶劑在減壓下濃縮並在矽膠層析(二氯甲烷/甲醇, 98:2)純化後。可得標題化合物為一黃色油狀物體(3.07 克, 49%); [APCI MS] m/z : 315(MH^+)。

中間物 81: 2-溴-4-[5-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-哌啶-4-基]-吡啶



中間物 40(2 克; 6.9 毫莫耳)與 N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙醛(1.38 克; 10 毫莫耳)依中間物 80 所述的方法進行反應可得標題化合物為一棕色固體(0.9 克, %); [APCI MS] m/z : 328(MH^+)。

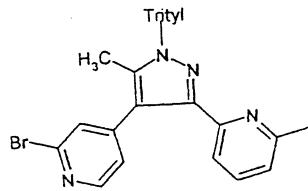
中間物 82: 2-溴-4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶



含中間物 80(3.07 克; 9.8 毫莫耳)及氯化三苯甲基(1.5 當量; 4.1 克; 14.7 毫莫耳)與碳酸鉀(3 當量; 2.76 毫升)在丙酮(100 毫升)中反應。反應混合物隨後加熱攪拌迴流 24 小時。反應混合物過濾, 將濾液濃縮然後於二氯甲烷和水溶液中分布。有機相於硫酸鈉中乾燥並過濾。剩餘的粗物質在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(98:2)沖提層析純化後。可得標題化合物為二種異構物的混合物為一黃色固體(4.9 克, 90%); [APCI MS] m/z : 558(MH^+)。

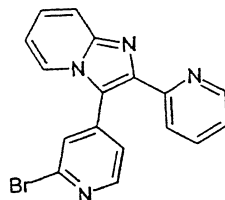
中間物 83: 2-溴-4-[5-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶

五、發明說明 (65)



中間物 81(0.9 克, 2.74 毫莫耳)與氯化三苯甲基 (0.84 克, 3 毫莫耳)依中間物 82 所述的方法進行反應可得標題化合物為二異構物的混合物為一白色粉末(1.5 克, 95.87%); [APCI MS] m/z: 329(MH⁺ 三苯甲基漏失)。

中間物 84: 3-(2-溴-吡啶-4-基)-2-(吡啶-2 基)-咪唑[1,2-a]吡啶



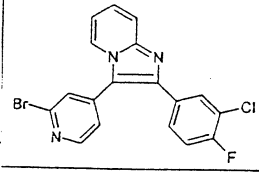
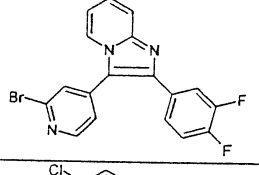
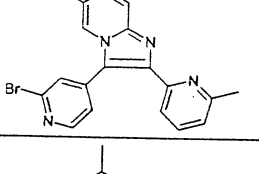
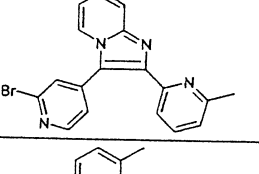
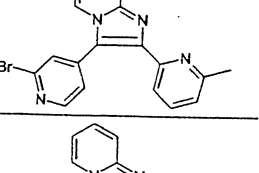
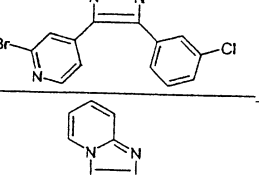
在含中間物 39(5 克, 18.05 毫莫耳)的二氯甲烷(30 毫升)溶液中加入高分子支撐之溴化物(11.28 克, 18.05 毫莫耳)並將此懸浮液在室溫下攪拌 5 小時。過濾去除樹脂濾液直接加到 2-胺基吡啶(3.4 克, 36.06 毫莫耳)並以乙醇清洗樹脂數次。將濾液加熱迴流 18 小時, 冷卻然後濃縮。剩餘物以水處理並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥並在減壓下蒸發自二異丙醚中沉澱可得標題化合物為一棕色粉末(3.05 克, 48%); [APCI MS] m/z: 227(MH⁺)。

下列中間物(見表四)可用所示的起始物質依類似中間物 84 所描述的方法製備。

表 4

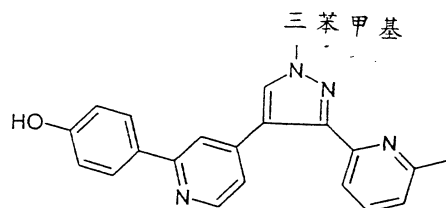
中間物	結構	自中間物	物性數據
85		40	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ: 8.47(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.8(m, 2H), 7.7(d, 1H), 7.6(t, 1H), 7.47(d, 1H), 7.29(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.85(t, 1H),

五、發明說明 (66)

			2.39(s, 3H)
86		41	[APCI MS] m/z : 404(MH ⁺)
87		42	[APCI MS] m/z : 386(MH ⁺)
88		40	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.5(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.82(s, 2H), 7.65(t, 1H), 7.45(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.08(d, 1H), 2.39(s, 3H)
89		40	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.43(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.82(s, 2H), 7.78(d, 1H), 7.6(t, 1H), 7.44(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.70(d, 1H), 2.43(s, 3H), 2.43(s, 3H)
90		40	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.55(d, 1H), 8(d, 1H), 7.85(d, 2H), 7.8(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.45(d, 1H), 7.1(m, 2H), 6.8(t, 1H), 2.7(s, 3H), 2.4(s, 3H)
91		43	[APCI MS] m/z : 384(MH ⁺)
92		44	[APCI MS] m/z : 369(MH ⁺)

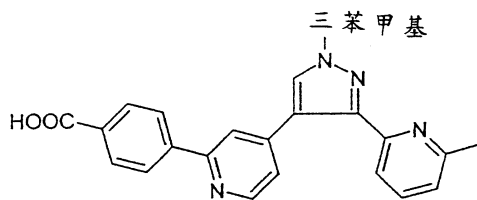
中間物 93 : 4-{4-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-酚

五、發明說明 (67)



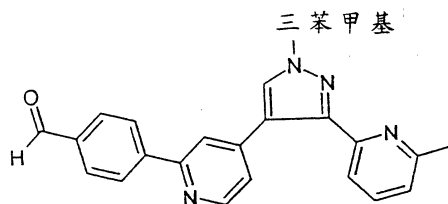
在含中間物 82(2 克, 3.6 毫莫耳)的 DMF(36 毫升)與水(18 毫升)之混合溶液中加入四三苯磷鉀(0.2 克), 碳酸鈉(0.99 克)與 4-氫氧基苯硼酸, 頻哪醇(pinacol)酯(1.4 當量 1.15 克 4.32 毫莫耳)並將所得之混合溶液在加熱迴流隔夜。將冷卻的混合物倒入水中並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉中乾燥並過濾。在真空中蒸發溶劑可得粗油其在經矽膠層析(二氯甲烷/甲醇, 95:5)純化可得標題化合物為一白色固體(1.7 克, 83%)其中含微量 2-三苯甲基異構物; [APCI MS] m/z: 571(MH⁺)。

中間物 94: 4-{4-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-苯甲酸



中間物 82(1 克, 1.8 毫莫耳)與 4-羧基苯硼酸 (0.36 克, 2.52 毫莫耳)偶合並依中間物 93 所述的方法處理可得標題化合物為一含有少量 2-三苯甲基異構物的白色固體(600 毫克, 61%); [APCI MS] m/z: 599(MH⁺)。

中間物 95: 4-{4-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-苯甲醛

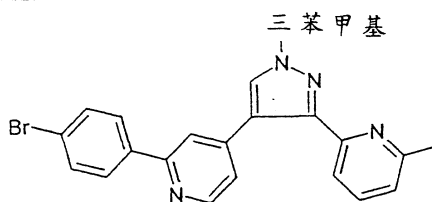


中間物 82(1 克, 1.8 毫莫耳)與 4-甲醯苯硼酸 (0.35 克,

五、發明說明 (68)

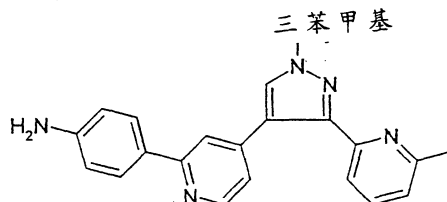
2.3 毫莫耳)偶合並依中間物 93 所述的方法處理可得標題化合物為一含有少量 2-三苯甲基異構物的灰色固體(1 克, 96%); [APCI MS] m/z : 583(MH^+)。

中間物 96: 2-(4-溴苯基)-4-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1-(三苯甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶



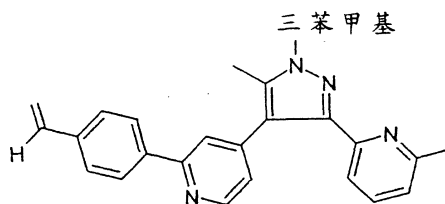
中間物 82(2 克, 3.6 毫莫耳)與 4-溴苯硼酸 (0.755 克, 3.78 毫莫耳)偶合並依中間物 93 所述的方法處理可得標題化合物為一含有少量 2-三苯甲基異構物的白色固體(2.1 克, 92%); [APCI MS] m/z : 633/635(MH^+)。

中間物 97: (4-{4-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1-(三苯甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-苯基)胺



中間物 82(1 克, 1.8 毫莫耳)與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼園-2-基)苯胺(0.512 克, 2.3 毫莫耳)偶合並依中間物 93 所述的方法處理可得標題化合物為一含有少量 2-三苯甲基異構物的黃色固體(2.1 克, 92%); [APCI MS] m/z : 570(MH^+)。

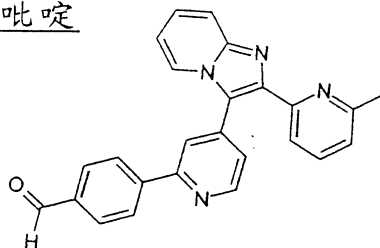
中間物 98: 4-{4-[5-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1-(三苯甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-苯甲醛



五、發明說明 (69)

中間物 83(1.5 克, 2.62 毫莫耳)與 4-甲醯苯硼酸(0.48 克, 3.2 毫莫耳)偶合並依中間物 93 所述的方法處理可得標題化合物為一含有少量 2-三苯甲基異構物的黃色油狀物(1.6 克, 定量的); [APCI MS] m/z : 355(MH^+ , trityl 漏失)。

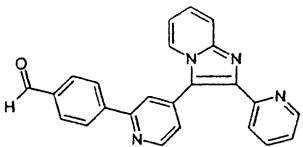
中間物 99: 3-(2-(4-甲醯-苯基)-吡啶-4-基)-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-咪唑並[1,2-a]吡啶



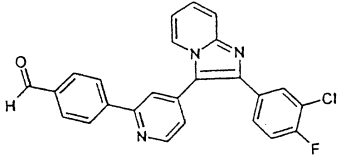
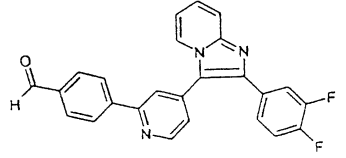
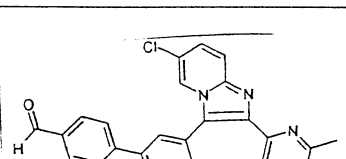
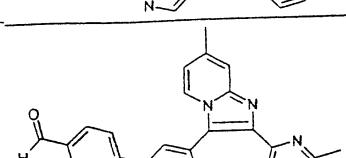
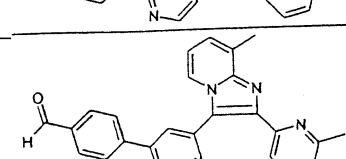
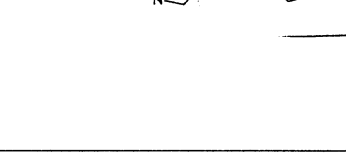
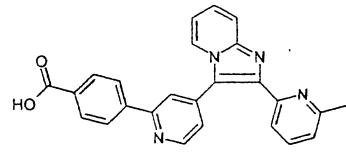
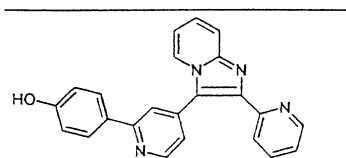
在含中間物 85(500 毫克, 1.37 毫莫耳)的 DME(50 毫升)溶液中以四三苯膦鉀(158 毫克, 10 毫莫耳%)處理並在室溫下攪拌 30 分鐘。將碳酸鈉(2 M)(4.2 毫升)加到此混合物中隨後再加 4-甲醯苯硼酸(267 毫克, 1.78 毫莫耳)。所得之混合溶液在加熱迴流隔夜。將冷卻的混合物倒入冰水中並以二氯甲烷萃取。有機相以水洗, 於硫酸鈉中乾燥並過濾。在真空中蒸發溶劑可得粗油其在經矽膠層析(二氯甲烷/甲醇, 95:5)純化可得標題化合物為一乳霜固體(310 毫克, 58%); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 10.08(s, 1H), 8.86(d, 1H), 8.10-8.20(m, 4H), 7.98(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.61(t, 1H), 7.51(m, 1H), 7.30(t, 1H), 7.04(d, 1H), 6.85(t, 1H), 2.31(s, 3H)。

下列中間物(見表 5)可用類似中間物 99 所描述的方法製備。

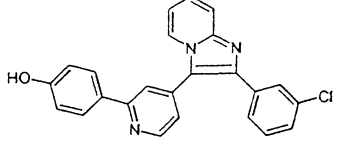
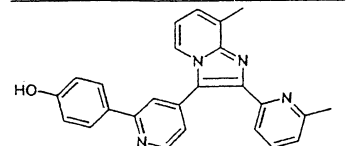
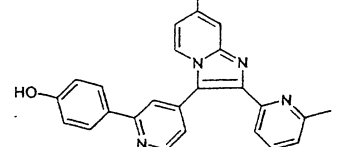
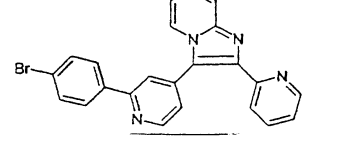
表 5

中間物	結構	自中間物	物性數據
100		84	[APCI MS] m/z : 337(MH^+)

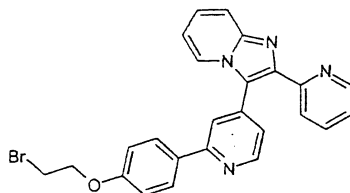
五、發明說明 (70)

101		86	[APCI MS] m/z : 428(MH ⁺)
102		87	[APCI MS] m/z : 412(MH ⁺)
103		88	[APCI MS] m/z : 425(MH ⁺)
104		89	[APCI MS] m/z : 405(MH ⁺)
105		90	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 10.1(s, 1H), 8.9(d, 1H), 8.2(d, 2H), 8.15(s, 1H), 8.1(d, 1H), 8(d, 2H), 7.85(d, 1H), 7.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.8(t, 1H), 2.8(s, 3H), 2.4(s, 3H)
106		85	[APCI MS] m/z : 407(MH ⁺)
107		84	[APCI MS] m/z : 365(MH ⁺)
108		85	[APCI MS] m/z : 379(MH ⁺)
109		91	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ ,

五、發明說明 (71)

			ppm) δ : 9.05(s, 1H), 8.55(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.6(m, 3H), 7.5(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.1(m, 4H), 6.7(m, 3H)
110		90	[APCI MS] m/z : 393(MH ⁺)
111		89	[APCI MS] m/z : 393(MH ⁺)
112		84	[APCI MS] m/z : 428(MH ⁺)

中間物 113 : 3-{2-[4-(2-溴-乙氧基)-苯基]-吡啶-4-基}-2-吡啶-2-基-咪唑並[1,2-a]吡啶

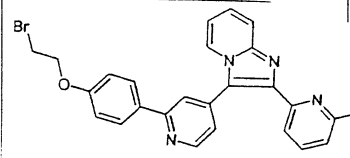
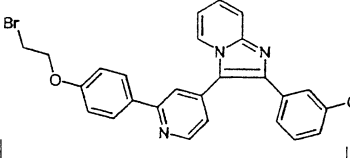
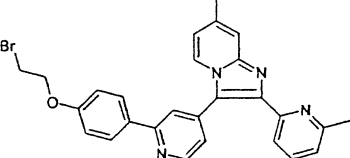
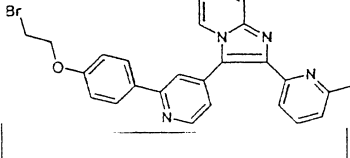


在含中間物 107(0.38 克, 1.04 毫莫耳)的丙酮(20 毫升)溶液中加入碳酸鉍(0.68 克, 2.08 毫莫耳)及 1,2-二溴乙烷(0.9 毫升, 10.4 毫莫耳)且將混合物加熱迴流 2 天。冷卻後將反應過濾且將溶劑於真空中去除。在經矽膠層析(二氯甲烷/甲醇, 90:10)純化, 可得標題化合物為一黃色膠狀物(140 毫克, 28%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 8.78(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.93(m, 4H), 7.72(t, 2H), 7.34(m, 2H), 7.17(m, 1H), 7.00(d, 2H), 6.83(t, 1H), 4.33(t, 2H), 3.65(t, 3H)。

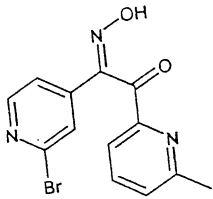
下列中間物(見表 6)可依類似中間物 113 所描述的方法製備。

五、發明說明 (72)

表 6

中間物	結構	自中間物	物性數據
114		108	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.75(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.93(m, 3H), 7.71(t, 2H), 7.56(t, 2H), 7.35(d, 1H), 7.26(m, 1H), 7.00(m, 3H), 6.82(t, 1H), 4.33(t, 2H), 3.65(t, 2H), 2.37(s, 3H)。
115		109	[APCI MS] m/z : 505(MH^+)
116		111	[APCI MS] m/z : 500(MH^+)
117		110	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.75(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.9(d, H), 7.7(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.00(m, 2H), 6.9(d, 2H), 6.75(t, 1H), 4.35(t, 2H), 3.65(t, 2H), 2.75(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

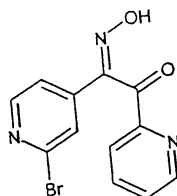
中間物 118 : 2-羥基亞胺-2-[2-溴-吡啶-4-基]-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酮



五、發明說明 (73)

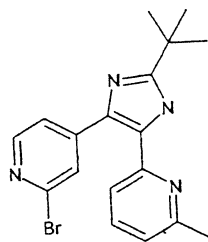
中間物 40(20 克, 68.7 毫莫耳)的 18%鹽酸水溶液(360 毫升)溶液以乾冰浴冷卻到 0°C。與此溶液中加入亞硝酸鈉(5.6 克, 82.44 毫莫耳), 添加的過程中反應溫度維持在 0°C。完全加完之後移除乾冰浴使反應回溫並於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以 35%NaOH 水溶液鹼化。所得沉澱物過濾, 水洗並乾燥可得標題化合物(二種異構物之混合)為一粉紅色固體(20.53 克, 93%)。此化合物可用在下一步驟不需純化; [APCI MS] m/z: 505(MH⁺)。

中間物 119: 2-羥基亞胺-2-[2-溴-吡啶-4-基]-1-(吡啶-2-基)-乙酮



標題化合物可得自中間物 39 以中間物 118 所述之方法為一固體(36 克, 98%); m.p. 200°C; [APCI MS] m/z: 505(MH⁺)。

中間物 120: 2-第三-丁基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-(2-溴-吡啶-4-基)-咪唑



中間物 118(6 克, 18.7 毫莫耳)溶解在醋酸(50 毫升)中並以醋酸鉍(4.33 克, 56.1 毫莫耳)及特戊醛(2.7 克, 37.4 毫莫耳)處理。所得化合物加熱迴流 1 小時, 然後冷卻到室溫並濃縮。剩餘物溶解在水中並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥並在減壓下蒸發到乾可得 2-叔-丁基-4-(6-甲基-吡啶-2-基-N-1-羥基-5-(2-溴-吡啶-4-基)-咪唑; (6.31 克, 87%)。2-第三-丁基-4-(6-甲基-吡啶-2-基-N-1-羥基-5-(2-溴-吡啶-4-基)-咪唑(6.31 克, 16.21 毫莫耳)

五、發明說明 (74)

毫莫耳)溶解於 DMF(60 毫升)中以三乙基亞磷酸酯(2.87 毫升 16.21 毫莫耳)處理並將所得混合物在 130°C 下加熱 5 小時。為完全反應加入三乙基亞磷酸酯(0.2 當量)並將混合物在 130°C 下攪拌 18 小時。反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。有機層用水洗，在硫酸鈉下乾燥並在減壓下濃縮。粗油可用異丙醚沉澱而得標題化合物為一棕色固體(3.88 克，65%)；m.p. 200°C；[APCI MS] m/z：372(MH⁺)。

下列式(IVDa)化合物可用所示的起始物(見表 7)依類似中間物 120 所描述的方法製備。

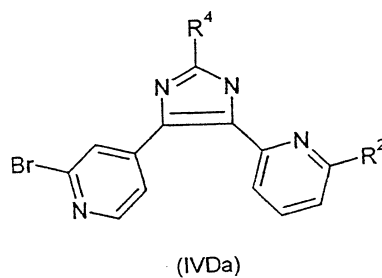
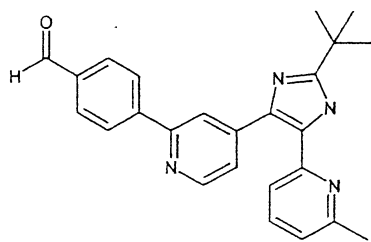


表 7

中間物	R2	R4	自中間物	物性數據
121	H	第三-丁基	119	[APCI MS] m/z：358(MH ⁺)
122	甲基	異-丙基	118	[APCI MS] m/z：358(MH ⁺)
123	H	異-丙基	119	[APCI MS] m/z：343/345(MH ⁺)
124	甲基	甲基	118	[APCI MS] m/z：330(MH ⁺)

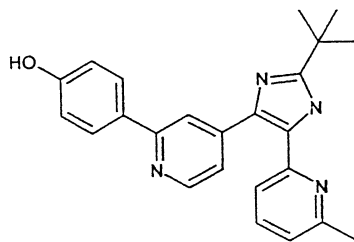
中間物 125：4-{4-[2-第三-丁基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲醛

五、發明說明 (75)



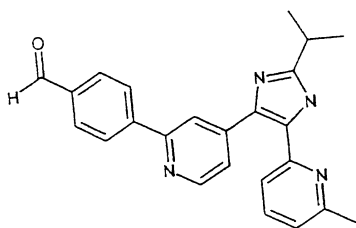
中間物 120(2 克, 5.4 毫莫耳)與 4-甲醯苯硼酸(1.13, 克 7.56 毫莫耳)依中間物 99 所述之方法反應可得標題化合物為一黃色固體(2.37 克, 定量的); [APCI MS] m/z: 397(MH⁺)。

中間物 126: 4-{4-[2-第三-丁基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-酚



中間物 120(2.5 克, 6.7 毫莫耳)與 4-氫氧基苯硼酸(1.3 克 9.38 毫莫耳)依中間物 99 所述之方法反應可得標題化合物為一棕色固體(1.57 克, 61%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8.37(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.30(t, H), 7.20-7.10(m, 2H), 6.83(d, 1H), 6.60(d, 1H), 3.85-3.23(brd, 4H), 2.27(s, 3H), 1.27(s, 9H); [APCI MS] m/z: 385(MH⁺)。

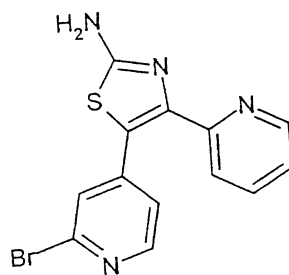
中間物 127: 4-{4-[2-異丙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲醛



五、發明說明 (76)

中間物 122(2.05 克, 5.74 毫莫耳)與 4-甲醯苯硼酸(1.2 克 8.04 毫莫耳)依中間物 99 所述之方法反應可得標題化合物為一淡黃色固體(1.22 克, 56%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 9.90(s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.02(d, 2H), 7.79(d, 2H), 7.47-7.16(m, 3H), 6.87(d, 1H), 3.12-2.95(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.25(d, 6H); [APCI MS] m/z: 383(MH^+)。

中間物 128: 高分子支撐 5-(2-溴-4-吡啶)-4-(2-吡啶基)-1,3-噻唑-2-胺



步驟 1: Rink Argopore 樹脂(12 克, 0.58 毫莫耳/克支撐物)放入縮胺酸肽容器中並以二氯甲烷清洗(3×100 毫升)。然後樹脂以吡啶之 20%DMF 溶液(3×40 毫升)處理 10 分鐘在以 DMF(3×100 毫升)與二氯甲烷(3×100 毫升)清洗後, 樹脂再於氫氣, 室溫下以 Fmoc-NCS(0.2 M)於二氯甲烷之溶液(170 毫升)處理 1 小時。樹脂再以 DMF(3×100 毫升), EtOH(3×100 毫升)與 CH_2Cl_2 (3×100 毫升)清洗後於 20%之吡啶溶於 DMF 溶液中攪拌 10 分鐘再於 DMF(3×100 毫升)與 CH_2Cl_2 (3×100 毫升)清洗後可得與樹脂鍵結之硫脲。

步驟 2

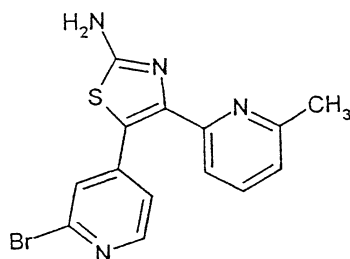
在中間物 39(8.5 克, 29 毫莫耳)之二噁烷溶液中在氫氣下加入高分子支撐之高溴吡啶(1.8 毫莫耳, 16 克)。此懸浮液在氫氣室溫下震盪隔夜。過濾移除樹脂並以二噁烷(25 毫升)清洗以得 2-溴-2-(2-溴-4-吡啶)-1-(2-吡啶)乙酮此可用於下一步的二噁烷溶液中不需純化。

步驟 3 步驟 1 的產物與步驟 2 的產物(0.18 M)於二噁烷中在室溫氫氣下攪拌 4 小時。樹脂以二噁烷清洗(3×100

五、發明說明 (77)

毫升)。進行以來自步驟 2 之產物(0.18M 之二噁烷溶液, 175 毫升)的第二次曝光。樹脂以 DMF(3×100 毫升), EtOH(3×100 毫升)與 CH₂Cl₂ (3×100 毫升)清洗後於氮氣流下乾燥隔夜。所得的 2 毫克樹脂以 20%之 TFA 的二氯甲烷溶液剝離可得標題化合物其以 LC-MS 定性(純度 > 96%); [APCI MS] m/z: 333, 335, 336(MH⁺)。

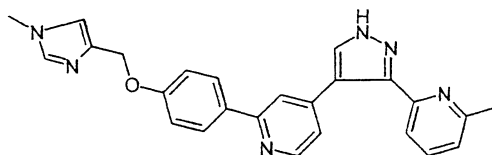
中間物 129: 聚合物支撐之 5-(2-溴-4-吡啶)-4-(6-甲基-2-吡啶)-1,3-噻唑-2-胺



中間物 129 可自中間物 40 起始以類似中間物 128 之方式製得。在步驟 3 之後, 所得樹脂之 2 毫克與 TFA20%的二氯甲烷溶液結合可得標題化合物以 LC-MS 鑑定(純度 > 96%); [APCI MS] m/z: 347/ 349/ 350 (MH⁺)。

吡唑實施例

實施例 1: 2-{4-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲氧基]苯基}-4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-哌唑-4-基]吡啶

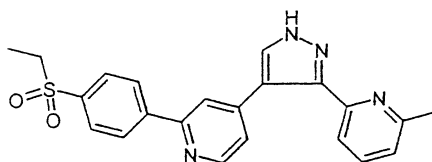


在冰冷的中間物 93(4 克, 7 毫莫耳)的 DMF(80 毫升)溶液中一部分一部分加入氫化鈉(0.6 克, 3 當量, 21 毫莫耳)然後將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。加入中間物 22(1.6 克, 10 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌隔夜後倒入水中並以二氯甲烷萃取。有機層於硫酸鈉下乾燥並過濾。在真空中蒸發溶劑可得一粗油其可經矽膠層析(CH₂Cl₂/MeOH

五、發明說明 (78)

97:3)以得到油狀的 trityl 化合物(3 克)。此化合物可溶解在甲醇(60 毫升)及 HCl(1 N, 40 毫升)中且此溶液加熱迴流 2 小時然後於真空中濃縮。剩餘物溶解於水中並以 CH₂Cl₂ 清洗。水層以 NaOH(1N)鹼化並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機萃取物以水清洗並於硫酸鈉下乾燥，過濾蒸發可得一固體其可於乙醇中結晶以得標題化合物為一白色結晶(1.1 克, 37%); m.p. 191°C; TOF MS ES⁺ C₂₅H₂₂N₆O 正確的質量計算: 423.1933 (MH⁺)。測試值: 423.1928 (MH⁺)。

實施例 2: 2-[4-(乙磺基)苯]-4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]吡啶



在中間物 82(0.5 克, 0.9 毫莫耳)的 DME(18 毫升)與水(9 毫升)的混合溶液中加入 4-(乙磺基)苯硼酸(1.3 當量, 0.25 克, 1.17 毫莫耳), 四(三苯磷)鈾(0)(0.05 克)及碳酸鈉(0.28 克, 3 當量, 2.69 毫莫耳)並將混合物在加熱迴流隔夜。冷卻之混合物倒入冰中並以二氯甲烷萃取。有機層以水洗, 於硫酸鈉下乾燥並過濾。在真空中蒸發溶劑可得一油狀物其可溶解在甲醇(30 毫升)及 HCl(1 N, 20 毫升)中。此溶液加熱迴流 3 小時然後於減壓中濃縮。剩餘物溶解於水中並以 CH₂Cl₂ 清洗。水層以 NaOH(1N)鹼化並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機萃取物以水清洗並於硫酸鈉下乾燥, 過濾且於減壓下蒸發。在經矽膠層析(CH₂Cl₂/MeOH 95:5)且於 DMF 中結晶後可得標題化合物為一白色結晶(166 毫克, 45.7%); m.p. 244°C; [APCI MS] m/z: 405 (MH⁺)。

下列式(IAb)化合物可以類似實施例 2 之方法用所示的起始物製得(見表 9)

五、發明說明 (79)

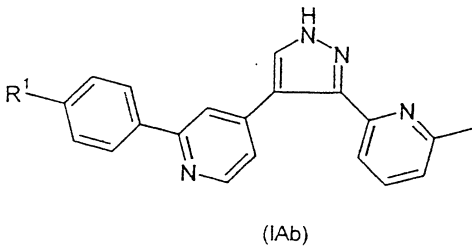
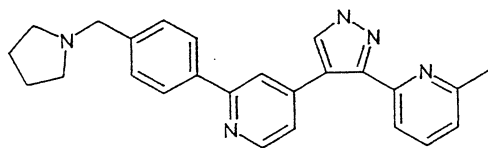


表 9

實施例	R1	自中間體	物性數據
3	CN	82	TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₅ N ₅ 準確的質量計算：338.1406 (MH ⁺)。測試值：338.1408 (MH ⁺)；m.p. 198℃
4	三氟甲氧基	82	TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₄ O 準確的質量計算：397.1276 (MH ⁺)。測試值：397.1269 (MH ⁺)；m.p. 131℃
5	Cl	82	TOF MS ES ⁺ C ₂₀ H ₁₅ Cl N ₄ 準確的質量計算：347.1063 (MH ⁺)。測試值：347.1057 (MH ⁺)；m.p. 190℃
6	甲氧基	82	TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O 準確的質量計算：343.1600 (MH ⁺)。測試值：343.1600 (MH ⁺)
7	甲烷磺醯基	82	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.59(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47-7.29(m, 3H), 7.24- 7.18(m, 2H), 7.03(d, 1H), 3.59- 3.5(m, 2H), 3.45(brt, 2H), 3.25(s, 3H), 2.56 (brt, 3H), 2.60-2.47(m, 4H), 2.5(s, 3H)

實施例 8：4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-[4-吡咯烷-1-基甲基]苯基吡啶

五、發明說明 (80)



在中間物 95(0.29 克, 0.5 毫莫耳)及吡咯烷(4 當量, 0.142 克)的無水二氯乙烷(20 毫升)中加入醋酸(1.5 當量, 0.05 克)接著加入三乙醯硼氫化鈉(2 當量, 0.224 克)。將混合物在室溫下攪拌隔夜, 以水稀釋, 以二氯甲烷萃取並於硫酸鈉中乾燥。在減壓下蒸發溶劑所得產物以 MeOH/HCl 1 N (3: 2, 50 毫升)混合物在迴流溫度下處理 3 小時。反應混合物濃縮到乾可得一剩餘物其可溶於水中並以 CH₂Cl₂ 清洗。水層以 NaOH(1N)鹼化並以 CH₂Cl₂ 萃取並於硫酸鈉中乾燥。濃縮到乾可得一固體其可自二氯甲烷/己烷之混合物中沉澱出來可得標題化合物(0.095 克, 48%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8.62(d, 1H), 7.88(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.50-7.39(m, 3H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.05(d, 1H), 3.76(brs, 2H), 2.79-2.56(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.91-1.75(m, 4H); TOF MS ES⁺ C₂₅H₂₅N₅ 準確的質量計算: 396.2188 (MH⁺)。測試值: 396.2174 (MH⁺)。

下列式(IAa)化合物可依類似實施例 8 之方法用所示的起始物製得(見表 10)

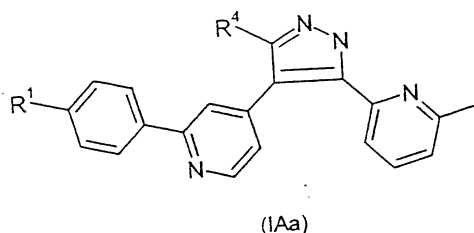


表 10

實施例	R1	R4	自中間物	物性數據
9	(嗎啉-4-基)甲基	H	95	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O 準確的質量計算: 412.2137 (MH ⁺)。測試值: 412.2150 (MH ⁺); ¹ H NMR

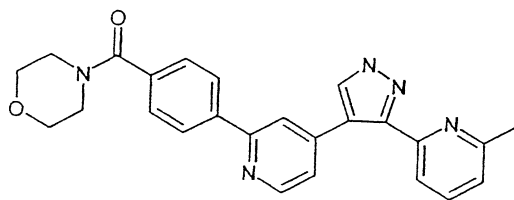
五、發明說明 (81)

				(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.7(d, 1H), 7.98(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.58-7.41(m, 3H), 7.37-7.3(m, 2H), 7.14(d, 1H), 3.89- 3.7(m, 4H), 3.62(brs, 2H), 2.62(s, 3H), 2.6-2.47(m, 4H)
10	(N-甲基-2-甲氧基乙基胺)甲基	H	95	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.59(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47-7.29(m, 3H), 7.24- 7.18(m, 2H), 7.03(d, 1H), 3.59- 3.5(m, 2H), 3.45(brt, 2H), 3.25(s, 3H), 2.56 (brt, 3H), 2.60-2.47(m, 4H), 2.5(s, 3H)
11	(4-甲氧基-哌啶-1-基)甲基	H	95	TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O 準確的質量計算 : 440.2450 (MH ⁺)。測試值 : 440.2438 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.64(d, 1H), 7.88(d, 2H), 7.76(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.44-7.35(m, 2H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.09(d, 1H), 3.61- 3.5(m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.26-3.14(m, 1H), 2.81-2.66(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.3-2.08(m, 2H), 2.01-1.82(m, 2H), 1.69-1.52(m, 2H)
12	(嗎啉-4-基)甲基	甲基	98	[APCI MS] m/z : 426 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.66(d, 1H), 7.86(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.44-7.30(m, 3H), 7.15-7.11(m, 1H), 7.03-6.89(m, 2H), 3.74-3.6(m, 4H), 3.51(brs, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.4-2.34(m, 4H), 2.25(s, 3H)

實施例 13 : 4-(4-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-哌啶-4-基]吡啶-2-基}苯甲醯基)嗎啉

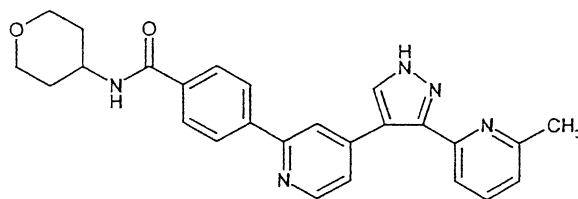
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (82)



在中間物 94(0.2 克, 0.34 毫莫耳, 1 當量)的二氯乙烷(50 毫升)溶液中加入嗎啉(0.35 克, 0.4 毫莫耳), HOBT(0.59 克, 1.3 當量), EDCI(0.83 克, 1.3 當量)及三乙基胺(0.04 克, 2.3 當量)並將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應水解並以二氯甲烷萃取。溶劑於減壓下去除。剩餘物以 MeOH/HCl 1 N (3:2, 30 毫升)混合物在迴流溫度下處理 1 小時。在減壓下去除溶劑後, 剩餘物溶於水中並以 CH₂Cl₂ 清洗。水層以 NaOH(1N)鹼化並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相乾燥, 過濾, 並蒸發到乾可得一粗固體其可自二氯甲烷/己烷之混合物中沉澱出來可得標題化合物 (0.075 克, 52%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8.63(d, 1H), 7.95(d, 2H), 7.76(s, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.27(d, 2H), 7.12-7.10(m, 1H), 3.50-3.32(m, 8H), 2.51(brs, 3H); TOF MS ES⁺ C₂₅H₂₃N₅O₂ 準確的質量計算: 426.1930 (MH⁺)。測試值: 426.1931 (MH⁺)。

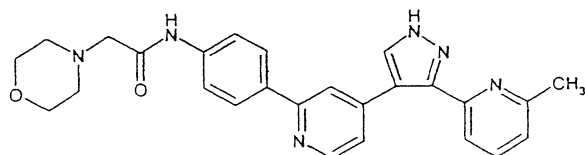
實施例 14: 4-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-呋唑-4-基]吡啶-2-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲醯胺



中間物 94(0.4 克, 0.67 毫莫耳)及 4-胺基四氫吡喃(0.081 克, 0.8 毫莫耳)依實施例 13 所述之方法反應可得標題化合物(0.2 克, 68%); m.p. 148°C; TOF MS ES⁺ C₂₆H₂₅N₅O₂ 準確的質量計算: 440.2086 (MH⁺)。測試值: 440.2060 (MH⁺)。

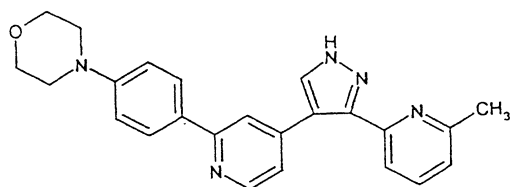
五、發明說明 (83)

實施例 15：N-(4-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-呋唑-4-基]吡啶-2-基}苯基)-2-嗎啉-4-基乙醯胺



中間物 97(0.38 克，0.67 毫莫耳)及 4-嗎啉基醋酸鹽酸鹽(0.156 克，0.86 毫莫耳)依實施例 13 所述之方法反應可得標題化合物唯一非白色固體(0.115 克，38%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ：9.10(s, 1H), 8.58(d, 1H), 7.87(d, 2H), 7.70(s, 2H), 7.59(d, 2H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.10-6.97(m, 1H), 3.71(t, 4H), 3.08(s, 3H), 2.56(t, 4H), 2.50(s, 3H)；TOF MS ES⁺ C₂₆H₂₆N₆O₂ 準確的質量計算：455.2195 (MH⁺)。測試值：455.2195 (MH⁺)。

實施例 16：4-(4-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-呋唑-4-基]吡啶-2-基}苯基)嗎啉



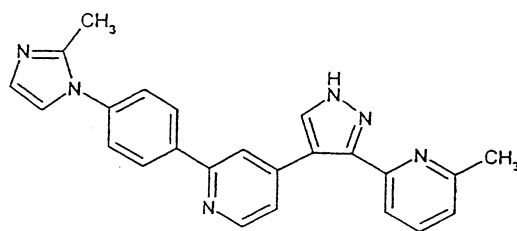
步驟 1：在中間物 96(0.663 克，1 毫莫耳)的甲苯(10 毫升)溶液中加入嗎啉(0.348 克，0.4 毫莫耳，4 當量)，Pd₂(dba)₃ (0.045 克，0.049 毫莫耳，0.05 當量)，binap(0.062 克，0.1 毫莫耳，0.1 當量)及 t-BuOK (0.134 克，1.4 毫莫耳，1.4 當量)並將反應混合物迴流 5 小時。將反應混合物倒入冰中並以 EtOAc 萃取。有機相以水洗並於硫酸鈉中乾燥。濃縮到乾可得一粗產物可經矽膠層析(CH₂Cl₂/CH₃OH 98：2)純化後得 4-(4-{4-[3-(6-甲基-2-吡啶)-1-(三苯甲基)-1H-呋唑-4-基]-2-吡啶基}苯基)嗎啉。

步驟 2：4-(4-{4-[3-(6-甲基-2-吡啶)-1-(三苯甲基)-1H-呋

五、發明說明 (84)

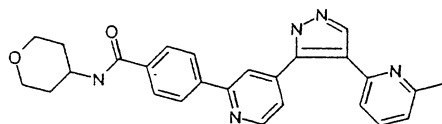
唑-4-基]-2-吡啶基}苯)嗎啉以一 MeOH/HCl 1 N (3 : 2 , 50 毫升)混合物在迴流溫度下處理 2 小時。將反應混合物到入水中並以 CH₂Cl₂ 萃取。水層以 NaOH(1N)鹼化並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相以水洗，乾燥，並蒸發到乾可得一粗產物其可自二氯甲烷/己烷之混合物中沉澱出來可得標題化合物唯一黃色固體 (0.31 克，78%)；TOF MS ES⁺ C₂₄H₂₃N₅O 準確的質量計算：398.1981 (MH⁺)。測試值：398.1961 (MH⁺)。

實施例 17：2-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-哌唑-4-基]吡啶



中間物 96(0.308 克，0.5 毫莫耳)及 2-甲基-1H-咪唑(0.82 克，1 毫莫耳)依實施例 16 所述之方法反應可得標題化合物唯一白色固體(0.013 克，6%)；m.p. 128°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ：8.64(d, 1H), 8.02(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.48(t, 1H), 7.37-7.2(m, 4H), 7.19(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.99(d, 2H), 2.52(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

實施例 18：3-[2-(4-((四氫吡喃-4-基)氨基羰基)苯基)吡啶-4-基]-4-[6-甲基吡啶-2-基]-1H-哌唑



在中間物 71(0.6 克，1.44 毫莫耳)的 DMF(10 毫升)及醋酸(0.2 毫升 3.47 毫莫耳)之溶液中加入 DMF.DMA(0.258

五、發明說明 (85)

克，2.16 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。加入聯氨水合物(3 毫升)且將混合物於室溫下攪拌隔夜，然後在 40°C 下加熱 2 小時並倒入水中。水相以 CH_2Cl_2 萃取，有機相在硫酸鈉中乾燥並於減壓下濃縮。剩餘物以矽膠層析純化以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/2)沖提。自 EtOAc 中再結晶後，可得標題化合物唯一白色結晶(0.013 克，6%)；m.p. 170°C；TOF MS ES^+ $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 準確的質量計算：440.2086 (MH+)。測試值：440.2065 (MH+)。

下列式(IAb)化合物可依類似實施例 18 之方法用所示的起始物製得(見表 11)

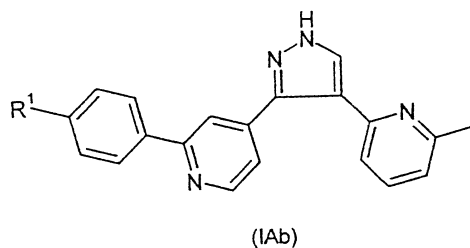


表 11

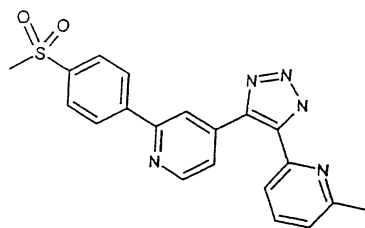
實施例	R1	自中間物	物性數據
19	(4-乙基哌嗪-1-基)羰基	70	TOF MS ES^+ $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ 準確的質量計算：453.2403 (MH+)。測試值：453.2394 (MH+)；m.p. 126°C
20	嗎啉-4-基	72	TOF MS ES^+ $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 準確的質量計算：398.1981 (MH+)。測試值：398.1955 (MH+)；m.p. 210°C
21	(嗎啉-4-基)甲基	77	TOF MS ES^+ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 準確的質量計算：412.2137 (MH+)。測試值：412.2120 (MH+)；m.p. 128°C
22	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	73	TOF MS ES^+ $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ 準確的質量計算：426.2294 (MH+)。測試值：426.2254 (MH+)；m.p. 96°C
23	(嗎啉-4-	75	TOF MS ES^+ $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ 準確的質

五、發明說明 (86)

基)羰基 甲氧基	量計算：456.2036(MH+)。測試 值：456.2012 (MH+)； m.p. 170°C
-------------	--

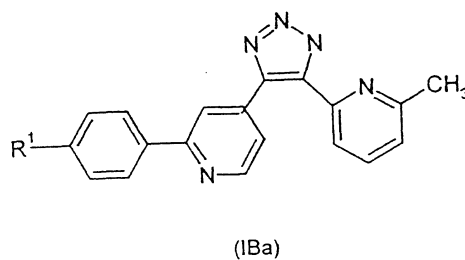
噻唑實施例

實施例 24：2-(4-甲磺苯基)-4-(5-(6-甲基)-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]-噻唑-4-基)吡啶



在中間物 5(700 毫克，2 毫莫耳)的無水 DMF(13 毫升)溶液中加入疊氮三甲基矽烷(930 毫克，8 毫莫耳)並將混合物在 100°C 下攪拌隔夜。反應混合物加水水解並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相以水洗，於硫酸鈉中乾燥並過濾。將溶劑在真空中蒸發可得一粗產物其可經矽膠層析(甲苯/異丙基胺，95：5)純化。此粗油於 CH₂Cl₂/己烷中沉澱可得標題化合物為一黃色粉末(260 毫克，33.2%)，在 150°C 膠化；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ：8.70(d, 1H), 8.28(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.15(d, 1H), 3.00(s, 3H), 2.50(s, 3H)，未見 NH 塞唑；TOF MS ES⁺ C₂₀H₁₇N₅O₂S 準確的質量計算：392.1181 (MH⁺)。測試值：392.1218 (MH⁺)。

下列式(IBa)化合物可依類似實施例 24 之方法用所示的起始物製得(見表 12)



五、發明說明 (87)

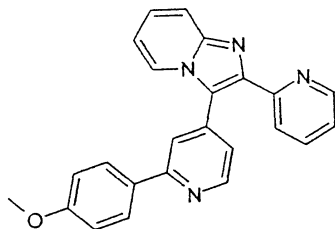
表 12

實施例	R1	自中間物	物性數據
25	甲氧基	6	TOF MS ES ⁺ C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O 準確的質量計算：344.1511 (MH ⁺)。測試值：344.1506 (MH ⁺)
26	2-(N,N-二甲基胺)-乙氧基	16	TOF MS ES ⁺ C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O 準確的質量計算：401.2090 (MH ⁺)。測試值：401.2063 (MH ⁺)；m.p. 143°C
27	嗎啉甲基	15	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O 準確的質量計算：413.2090 (MH ⁺)。測試值：413.2110 (MH ⁺)；m.p. 110°C
28	乙基	9	[APCI MS] m/z：342 (MH ⁺)；TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₉ N ₅ 準確的質量計算：342.1718 (MH ⁺)。測試值：342.1716 (MH ⁺)
29	四氫吡喃-4-基胺基羰基	7	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O 準確的質量計算：441.2039 (MH ⁺)。測試值：441.2032 (MH ⁺)
30	氯	10	TOF MS ES ⁺ C ₁₉ H ₁₄ Cl N ₅ 準確的質量計算：348.1016 (MH ⁺)。測試值：348.1000 (MH ⁺)；m.p. 144°C
31	三氟甲氧基	11	TOF MS ES ⁺ C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₅ O 準確的質量計算：398.1229 (MH ⁺)。測試值：398.1194 (MH ⁺)；m.p. 128°C
32	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	12	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O 準確的質量計算：427.2246 (MH ⁺)。測試值：427.2277 (MH ⁺)
33	氟	13	TOF MS ES ⁺ C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ 準確的質量計算：332.1311 (MH ⁺)。測試值：332.1345 (MH ⁺)

咪唑實施例

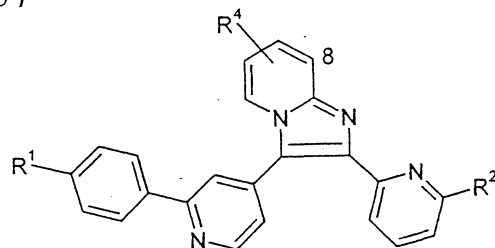
五、發明說明 (88)

實施例 34：3-[2-(4-甲氧基苯基)-吡啶-4-基]-2-吡啶-2-基-咪唑並[1,2-a]-吡啶



在中間物 84(500 毫克，1.42 毫莫耳)的甲苯(10 毫升)溶液中以四(三苯磷)鉀(0)(165 毫克，10 毫莫耳%)處理並在室溫下攪拌 30 分鐘。加入碳酸鈉 (2 M) (0.6 毫升)於反應混合物中，隨後加入 4-甲氧基苯硼酸(282 毫克，1.3 當量，1.85 毫莫耳)。所得混合物加熱迴流隔夜。有機相以水洗，於硫酸鈉中乾燥並過濾。將溶劑在真空中蒸發可得一粗油狀物其可經矽膠層析(二氯甲烷/甲醇，90：10)純化並與二氯甲烷/戊烷研磨。可得標題化合物為一乳霜粉末(68 毫克，13%)，m.p. 222°C；TOF MS ES⁺ C₂₄H₁₈N₄O 準確的質量計算：379.1559 (MH⁺)。測試值：379.1540 (MH⁺)。

下列式(ICj)化合物可依類似實施例 34 之方法用所示的起始物製得(見表 13)



(ICj)

表 13

實施例	R ¹	R ⁴	R ²	自中間物	物性數據
35	甲氧基	H	甲基	85	[APCI MS] m/z : 393 (MH ⁺) ; m.p. 174°C
36	三氟甲氧基	H	甲基	85	[APCI MS] m/z : 447 (MH ⁺) ; m.p. 120°C

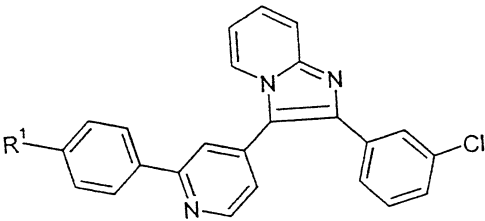
五、發明說明 (89)

37	氰基	H	甲基	85	[APCI MS] m/z : 388 (MH ⁺) ; m.p. 214°C
38	甲磺基	H	H	84	[APCI MS] m/z : 427 (MH ⁺) ; m.p. 242-244°C
39	甲磺基	H	甲基	85	[APCI MS] m/z : 441 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.85(d, 1H), 8.2(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.09(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.58(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.3(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.85(t, 1H), 3.09(s, 3H), 2.31(s, 3H)
40	甲磺基	8-甲 基	甲基	90	[APCI MS] m/z : 455 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 8.85(d, 1H), 8.2(d, 2H), 8.05(m, 3H), 7.85(d, 1H), 7.5(m, 3H), 7.1(m, 2H), 6.8(t, 1H), 3.1(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.35(s, 3H)
41	乙醯基	H	H	84	[APCI MS] m/z : 391 (MH ⁺) ; m.p. 214°C
42	甲基羰基 胺基	H	H	84	[APCI MS] m/z : 406 (MH ⁺) ; m.p. 133°C
43	甲基羰基 胺基	H	甲基	85	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O 準確 的質量計算 : 420.1824 (MH ⁺)。測試值 : 420.1808 (MH ⁺) ; m.p. 257°C
44	(四氫吡 喃-4-基) 胺基羰基	H	H	84+33	[APCI MS] m/z : 476 (MH ⁺) ; m.p. 179°C
45	(四氫吡 喃-4-基)	H	甲基	85+33	[APCI MS] m/z : 490 (MH ⁺) ; m.p. 128°C

五、發明說明 (90)

	胺基羰基				
47	(嗎啉-4-基)羰基	8-甲基	甲基	90+35	[APCI MS] m/z : 490 (MH ⁺)
48	(4-乙基哌嗪-1-基)羰基	8-甲基	甲基	90+36	TOF MS ES ⁺ C ₃₂ H ₃₂ N ₆ O 準確的質量計算 : 517.2715 (MH ⁺)。測試值 : 517.2751 (MH ⁺) ; m.p. 212°C
49	(嗎啉-4-基)羰基	H	氟	92+35	TOF MS ES ⁺ C ₂₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ 準確的質量計算 : 480.1836 (MH ⁺)。測試值 : 480.1756 (MH ⁺) ; m.p. 191°C

下列式(IC_k)化合物可依類似實施例 34 之方法用所示的起始物製得(見表 14)



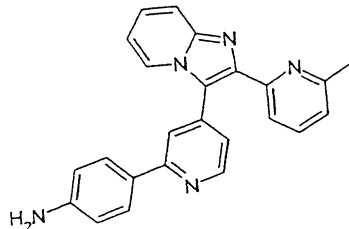
(IC_k)

表 14

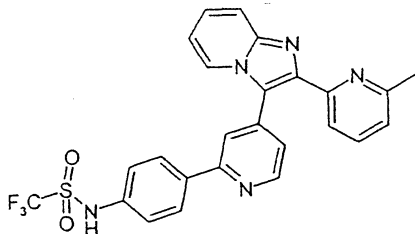
實施例	R ¹	自中間物	物性數據
50	甲磺基胺基	91+34	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S 準確的質量計算 : 475.0995 (MH ⁺)。測試值 : 475.0975 (MH ⁺) ; m.p. 60°C (變成膠狀)
51	(四氫吡喃-4-基)胺基羰基	91+33	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ : 7.85(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.65-7.55(m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.2(m, 1H), 6(d, 1H), 4.2(m, 1H), 4 (m, 2H), 3.5(m, 2H), 2 (m, 2H), 1.6 (m, 2H) ; m.p. 234°C

實施例 52 : 2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-胺基-苯基]-吡

五、發明說明 (91)

啉-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶

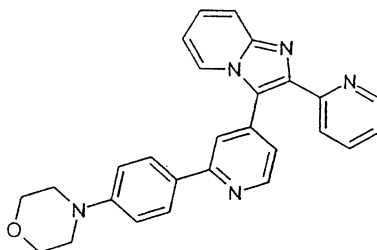
實施例 43(2.3 克, 5.48 毫莫耳)的甲醇(50 毫升)溶液與 1N 鹽酸(50 毫升)在室溫下攪拌 18 小時後以 1N 氫氧化鈉溶液鹼化。在以二氯甲烷萃取後, 有機相於硫酸鈉中乾燥並在減壓下濃縮。可得標題化合物為一黃色固體(0.79 克, 38%), [APCI MS] m/z : 378 (MH^+); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 8.7(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.85(m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.25(m, 2H), 7 (d, 1H), 6.8(t, 1H), 6.7 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。

實施例 53: 2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-(三氟甲磺醯胺基)-苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶

實施例 52(390 毫克, 1.03 毫莫耳)的二氯甲烷(10 毫升)溶液中加入三氟甲磺酸酐(0.2 毫升, 8.55 毫莫耳)及三乙基胺(0.17 毫升, 1.24 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 3 天後倒入水中。在以二氯甲烷萃取後, 有機相於硫酸鈉中乾燥並在減壓下濃縮。剩餘物以矽膠層析純化, 以二氯甲烷/甲醇, 9:1)沖提。可得標題化合物為一黃色發泡體(178 毫克, 33.8%); m.p. 135°C; TOF MS ES^+ $C_{25}H_{18}F_3N_5O_2S$ 準確的質量計算: 510.1212 (MH^+)。測試值: 510.1229 (MH^+); 。

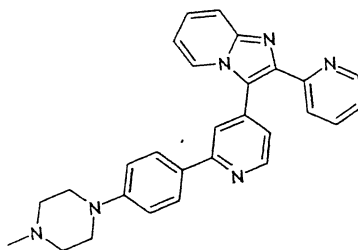
五、發明說明 (92)

實施例 54：3-[2-(4-(嗎啉-4-基)苯基)-吡啶-4-基]-2-吡啶-2-基-咪唑並[1,2-a]-吡啶



中間物 112(400 毫克，0.93 毫莫耳)，嗎啉(1.2 當量，0.1 毫升，1.1 毫莫耳)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 當量，43 毫克，0.05 毫莫耳)，BINAP (0.15 當量，88 毫克，0.14 毫莫耳)及第三-丁氧基鉀在甲苯(50 毫升)中的混合物加熱迴流 2 小時。在以二氯甲烷稀釋後，有機相以水洗並乾燥(硫酸鈉)。溶劑在並在減壓下去除且所得剩餘物以矽膠層析以二氯甲烷/甲醇(98：2，95：5 然後 93：7)沖提純化。所得之油狀物自二氯甲烷/戊烷中結晶可得標題化合物為一黃色固體(140 毫克，35%)；m.p. 145°C(變成膠狀)；TOF MS ES^+ $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 準確的質量計算：434.1981 (MH⁺)。測試值：434.1993 (MH⁺)。

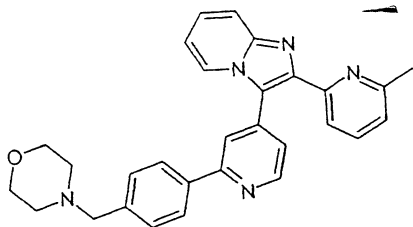
實施例 55：3-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-吡啶-4-基}-2-吡啶-2-基-咪唑並[1,2-a]-吡啶



中間物 112(400 毫克，0.93 毫莫耳)與 N-甲基哌嗪(1.2 當量，0.125 毫升，1.13 毫莫耳)偶合且如實施例 54 所述之方法處理，在經於二氯甲烷/二異丙醚中結晶後，可得標題化合物為一乳霜狀結晶(70 毫克，17%)；m.p. 150°C(變成膠狀)；[APCI MS] m/z：447 (MH⁺)。

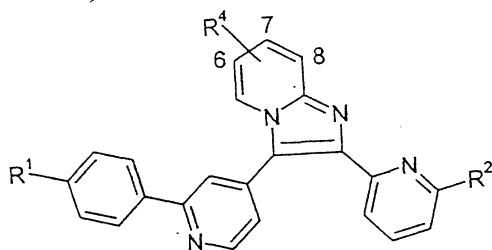
五、發明說明 (93)

實施例 56：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-[2-(4-(嗎啉-4-基甲基)-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑並[1,2-a]-吡啶



中間物 99(310 毫克，0.79 毫莫耳)與嗎啉(1.5 當量，0.1 毫升，1.2 毫莫耳)之乾的二氯乙烷溶液中(30 毫升)加入三乙醯硼氫化鈉(1.5 當量，253 毫克，1.2 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。混合物以 1 N 氫氧化鈉鹼化，水層以二氯甲烷萃取並在硫酸鈉下乾燥。所得之剩餘產物自乙酸乙酯中再結晶可得標題化合物為一白色粉末(194 毫克，53%)；m.p. 156°C；[APCI MS] m/z：462 (MH⁺)。

下列式(ICj)化合物可依類似實施例 56 之方法用所示的起始物製得(見表 15)



(ICj)

表 15

實施例	R ¹	R ⁴	R ²	自中間物	物性數據
57	(嗎啉-4-基)-甲基	H	H	100	[APCI MS] m/z：448 (MH ⁺)；m.p. 80°C (裂解)
58	(嗎啉-4-基)-甲基	6-氯	甲基	103	[APCI MS] m/z：496 (MH ⁺)；m.p. 157°C
59	(嗎啉-4-基)-甲基	7-甲基	甲基	104	TOF MS ES ⁺ C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O 準確的質量計算：476.2450 (MH ⁺)。測試值：

五、發明說明 (94)

					476.2445 (MH ⁺) ; m.p. 188°C
60	(吡咯啉-1-基)-甲基	6-氯	甲基	103	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₂₆ ClN ₅ 準確的質量計算： 480.1955 (MH ⁺)。測試 值：480.1900 (MH ⁺) ; m.p. 134°C
61	(嗎啉-4-基)-甲基	8-甲基	甲基	105	[APCI MS] m/z : 476 (MH ⁺) ; m.p. 122°C
62	(吡洛啉-1-基)-甲基	8-甲基	甲基	105	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₃ , ppm) δ : 8.95(d, 1H), 8.45(m, 2H), 8.2 (d, 2H), 7.95(t, 1H), 7.8(d, 2H), 7.75(m, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.25(t, 1H), 4.4(m, 2H), 3.3(m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.5(s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.9 (m, 2H) ; m.p. 197°C

下列式(ICm)化合物可依類似實施例 56 之方法用所示的起始物製得(見表 16)

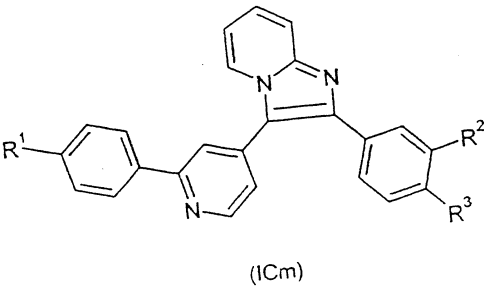


表 16

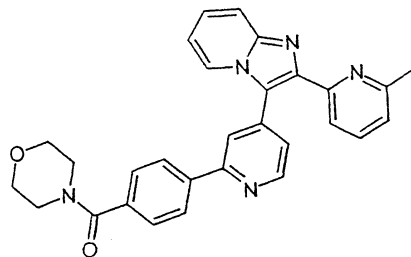
實施例	R ¹	R ²	R ³	自中間物	物性數據
63	(嗎啉-4-基)-甲基	氯基	氯基	101	[APCI MS] m/z : 499 (MH ⁺) ; m.p. 189°C

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (95)

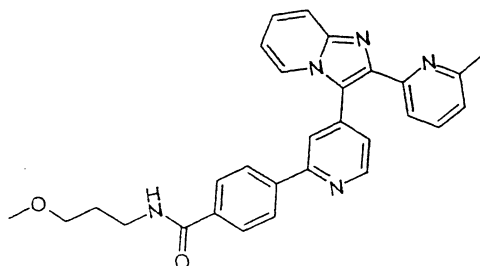
64	(吡咯烷-1-基)-甲基	氟基	氟基	102	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₄ 準確的質量計算：467.2047 (MH ⁺)。測試值：467.2063 (MH ⁺)；m.p. 155°C
65	(嗎啉-4-基)-甲基	氟基	氟基	102	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₄ O 準確的質量計算：483.1996 (MH ⁺)。測試值：483.2030 (MH ⁺)；m.p. 205°C

實施例 66：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-((嗎啉-4-基)羰基)-苯基]-吡啶-4-基]-咪唑並[1,2-a]-吡啶}



在中間物 106(500 毫克，1.23 毫莫耳)的 DMF(30 毫升)溶液中加入嗎啉(0.13 毫升，1.48 毫莫耳)，HOBT (200 毫克，1.48 毫莫耳)，EDCI (283 毫克，1.48 毫莫耳)及三乙基胺(0.2 毫升，1.48 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌隔夜後以二氯甲烷稀釋。有機相以 1 N 氫氧化鈉清洗，然後水洗，於硫酸鈉下乾燥，並於減壓下濃縮。剩餘物於矽膠中層析純化，以二氯甲烷/甲醇(95：5)沖提。在與二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一淡黃色固體(147 毫克，25.13%)；m.p. 110°C；[APCI MS] m/z：476 (MH⁺)。

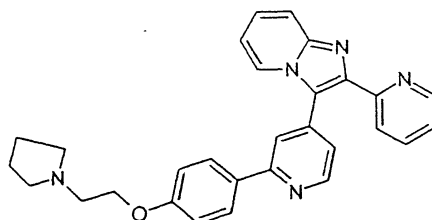
實施例 67：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-((3-甲氧基丙基胺基)羰基)-苯基]-吡啶-4-基]-咪唑並[1,2-a]-吡啶}



五、發明說明 (96)

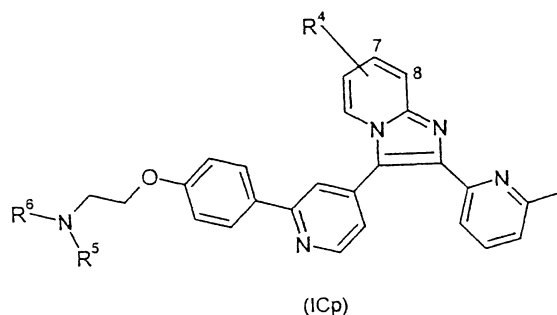
中間物 106 (400 毫克, 0.98 毫莫耳) 與 3-甲氧基丙基胺 (0.11 毫升, 1.18 毫莫耳) 偶合並以如實施例 66 所述之方法處理, 在經與二氯甲烷/戊烷研磨後, 可得標題化合物為一淡黃色固體 (210 毫克 44.69%); m.p. 165°C; [APCI MS] m/z: 478 (MH⁺)。

實施例 68: 2-(吡啶-2-基)-3-{2-[4-((2-吡咯烷-1 基)乙氧基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶



中間物 113 (140 毫克, 0.3 毫莫耳) 與吡咯烷 (0.75 毫升 9 毫莫耳) 的乙醇 (5 毫升) 溶液加熱迴流 6 天。冷卻後, 加入水產物並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥, 過濾並於減壓下去除溶劑。所得剩餘物於矽膠中層析純化, 以二氯甲烷/甲醇/三乙基胺 (80/20/1%) 沖提。可得標題化合物為一棕色膠狀物 (13 毫克, 10%); [APCI MS] m/z: 462 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₃, ppm) δ: 8.75(d, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.9(m, 3H), 7.85(s, 1H), 7.7(m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.2(m, 1H), 7(d, 2H), 6.85(t, 1H), 4.2 (t, 2H), 3(t, 2H), 2.75(m, 4H), 1.85 (m, 4H)。

下列式 (ICp) 化合物可依類似實施例 68 之方法用所示的起始物製得 (見表 17)



五、發明說明 (97)

表 17

實施 例	R ⁶ R ⁵ N	R ⁴	自中間 物	物性數據
69	二甲基 胺基	H	114	[APCI MS] m/z : 450 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d ₃ , ppm) δ : 8.8(d, 1H), 8.2(d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.75(m, 2H), 7.6(t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3(m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.9(t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3(t, 2H), 2.55(s, 6H), 2.4 (s, 3H)
70	吡咯烷- 1-基	7-甲基	116	TOF MS ES ⁺ C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O 準確的質量計算 : 490.2607 (MH ⁺)。測試值 : 490.2600 (MH ⁺) ; m.p. 163°C
71	嗎啉-4- 基	7-甲基	116	TOF MS ES ⁺ C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₂ 準確的質量計算 : 506.2556 (MH ⁺)。測試值 : 506.2556 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d ₃ , ppm) δ : 8.8(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.9 (m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.6(t, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.35(d, 1H), 7 (m, 3H), 6.7(d, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.8(m, 4H), 2.85(t, 2H), 2.6(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.4 (s, 3H)
72	吡咯烷- 1-基	8-甲基	117	[APCI MS] m/z : 490 (MH ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d ₃ , ppm) δ : 8.75(d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.05(m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.7(t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.05(t, 2H), 2.9(m, 4H), 2.7(s, 3H), 2.4(s, 3H), 1.95 (m, 4H)

下列式(ICq)化合物可依類似實施例 68 之方法用所示的起始物製得(見表 18)

五、發明說明 (98)

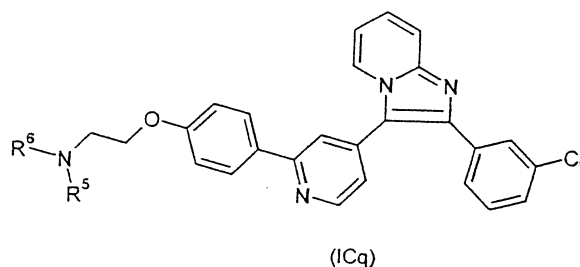
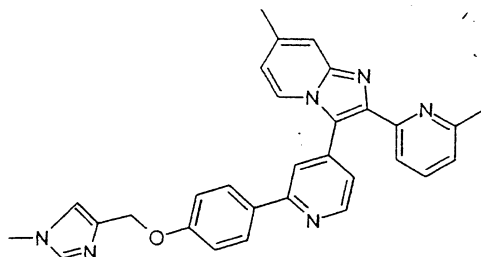


表 18

實施例	R ⁶ R ⁵ N	自中間物	物性數據
73	二甲基胺基	115	TOF MS ES ⁺ C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O 準確的質量計算：469.1795 (MH ⁺)。測試值：469.1723 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d ₃ , ppm) δ：8.8(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8(s, 1H), 7.7(m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25(m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7(d, 2H), 6.85 (t, 1H), 4.35(t, 2H), 3.25(t, 2H), 2.7 (s, 6H)
74	吡咯烷-1-基	115	TOF MS ES ⁺ C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ O 準確的質量計算：495.1952 (MH ⁺)。測試值：495.1957 (MH ⁺)；m.p. 298°C

實施例 75：7-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-((1-甲基-咪唑-4-基)甲氧基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶

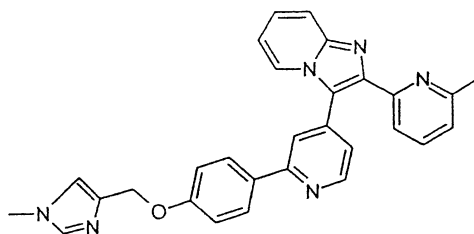


在中間物 111 (400 毫克，1.02 毫莫耳)的 DMF(20 毫升)溶液中一部份一部分加入氫化鈉(60%在礦油中，101 毫克，2.55 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。加入中間物 22(173 毫克，1.32 毫莫耳)並將混合物在 60 下加熱 3 天後倒入水中。在以二氯甲烷萃取後，有機相於硫酸鈉下

五、發明說明 (99)

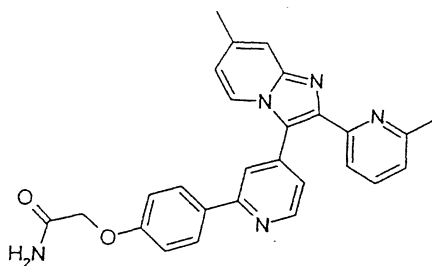
乾燥並於減壓下濃縮。所得剩餘物於矽膠中層析純化，以二氯甲烷/甲醇(90/10)沖提。在與二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一黃色固體(130 毫克，26%)；m.p. 217°C；TOF MS ES⁺ C₃₀H₂₆N₆O 準確的質量計算：487.2246 (MH⁺)。測試值：487.2247 (MH⁺)。

實施例 76：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-((1-甲基-咪唑-4-基)甲氧基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶



在中間物 108 (400 毫克，1.06 毫莫耳)與中間物 22(212 毫克，1.27 毫莫耳)偶合並以如實施 75 所述之方法處理，在與二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一白色固體(200 毫克，40%)；m.p. 120°C；[APCI MS] m/z：473 (MH⁺)。

實施例 77：7-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4(胺基羰基甲氧基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶

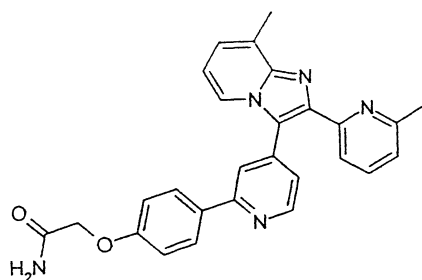


在中間物 111 (500 毫克，1.27 毫莫耳)的丙酮(25 毫升)溶液中加入碳酸鉍(623 毫克，1.91 毫莫耳)及溴化乙醯胺(246 毫克，1.91 毫莫耳)並將混合物加熱迴流 48 小時後到入水中。在以二氯甲烷萃取後，有機相於硫酸鈉下乾燥並於減壓下濃縮。所得剩餘物於矽膠中層析純化，以二氯甲烷/甲醇(95/5)沖提。在與戊烷/乙酸乙酯研磨後，可得標題

五、發明說明 (100)

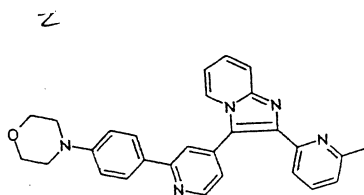
化合物為一淡黃色固體(133 毫克，23%)；m.p. 213°C；
[APCI MS] m/z：450 (MH⁺)。

實施例 78：8-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4(胺基羧基
甲氧基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶



在中間物 110 (500 毫克，1.27 毫莫耳)與溴化乙醯胺(264 毫克，1.19 毫莫耳)偶合並以如實施 77 所述之方法處理，在與二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一乳霜狀固體(80 毫克，14%)；m.p. 183°C；[APCI MS] m/z：450 (MH⁺)。

實施例 79：2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-(嗎啉-4 基)苯
基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶

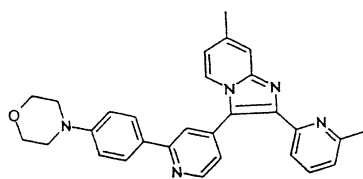


在中間物 48 (3 克，8.04 毫莫耳)的二氯甲烷(80 毫升)溶液中加入聚合物支撐之溴化物(5.03 克，8.04 毫莫耳)並將懸浮液在室溫下攪拌 3 小時。過濾去除樹脂，濾液直接加入 2-胺基-吡啶(1.51 克，16.08 毫莫耳)，樹脂以乙醇清洗數次。剩餘物以水處理並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥，過濾並於減壓下濃縮。剩餘物於矽膠中層析純化(二氯甲烷/甲醇，98/2 然後 95/5)可得一油狀物其可自二異丙醚中研磨結晶。可得標題化合物為一乳霜狀結晶(1.2

五、發明說明 (101)

克，33.38%)；m.p. 190°C；TOF MS ES⁺ C₂₈H₂₅N₅O 準確的質量計算：448.2137 (MH⁺)。測試值：448.2081 (MH⁺)。

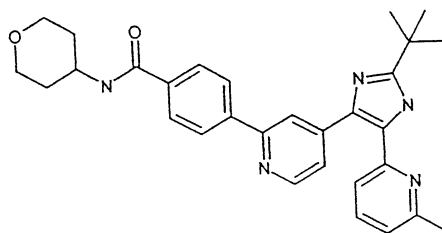
實施例 80：7-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-3-{2-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-吡啶-4-基}-咪唑並[1,2-a]-吡啶



在中間物 48 (1.27 克，3.4 毫莫耳)反應如實施 79 所述，在與二異丙醚研磨後，可得標題化合物為一乳霜狀結晶 (0.6 克，38.22%)；m.p. 208°C；TOF MS ES⁺ C₂₉H₂₇N₅O 準確的質量計算：462.2294 (MH⁺)。測試值：462.2263 (MH⁺)。

咪唑實施例

實施例 81：N-(四氫吡喃-4-基)-4-(4-{2-第三-丁基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺



在中間物 120 (0.95 克，2.56 毫莫耳)的 DMF(30 毫升)與水 (15 毫升)混合溶液中加入中間物 33(0.93 克，2.81 毫莫耳)，四(三苯磷)鉀(0) (0.1 克，0.086 毫莫耳)及碳酸鈉(2 M 溶液，5 毫升)並將混合物加熱迴流隔夜後倒入水中。在以二氯甲烷萃取後。有機相於硫酸鈉下乾燥並於減壓下濃縮。剩餘物自 EtOAc 中再結晶後可得標題化合物為一

五、發明說明 (102)

黃色結晶(0.77 克，55.36%)；m.p. 174℃；TOF MS ES⁺ C₃₀H₃₃N₅O₂ 準確的質量計算：496.2712 (MH⁺)。測試值：496.2662 (MH⁺)。

下列式(IDf)化合物可依類似實施例 81 之方法用所示的起始物製得(見表 19)

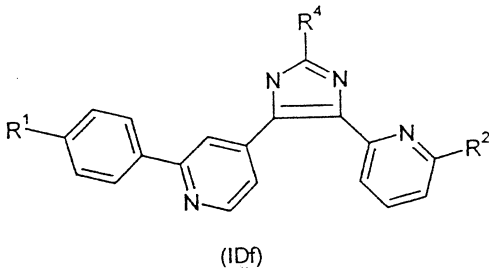


表 19

實施例	R ¹	R ⁴	R ²	自中間物	物性數據
82	(四氫吡喃-4-基)-胺基羰基	第三-丁基	H	122+33	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₂ 準確的質量計算：482.2556 (MH ⁺)。測試值：482.2577 (MH ⁺)；m.p. 182℃
83	甲氧基	第三-丁基	H	121	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O 準確的質量計算：385.2028 (MH ⁺)。測試值：385.2026 (MH ⁺)；m.p. 143℃
84	甲磺基	第三-丁基	甲基	120	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S 準確的質量計算：447.1855 (MH ⁺)。測試值：447.1905 (MH ⁺)；m.p. 144℃
85	氯	第三-丁基	甲基	120	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ 準確的質量計算：403.1689 (MH ⁺)。測試值：403.1689 (MH ⁺)；m.p. 122℃
86	嗎啉-4-	第三-	甲基	120+27	TOF MS ES ⁺ C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O 準確的

五、發明說明 (103)

	基	丁基			質量計算：454.2607 (MH+)。測試值：454.2576 (MH+)；m.p. 238°C
87	三氟甲氧基	第三-丁基	甲基	120	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O 準確的質量計算：453.1902 (MH+)。測試值：453.1902 (MH+)；m.p. 179°C
88	(嗎啉-4-基)羰基	第三-丁基	甲基	120+35	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₂ 準確的質量計算：482.2556 (MH+)。測試值：482.2556 (MH+)；m.p. 180°C
89	(4-乙基-哌嗪-1-基)羰基	第三-丁基	甲基	120+36	TOF MS ES ⁺ C ₃₁ H ₃₆ N ₆ O 準確的質量計算：509.3029 (MH+)。測試值：509.3025 (MH+)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ: 8.53(d, 1H), 7.93 -7.84(m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.18(d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.85-3.23 (brd, 4H), 2.53-2.21 (m, 9H), 1.31(s, 9H), 0.99 (brs, 3H)
90	嗎啉-4-基	第三-丁基	H	121+27	TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O 準確的質量計算：440.2450 (MH+)。測試值：440.2401 (MH+)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ: 9.92(brs, 1H), 8.47(d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81(d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.27(d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.8(d, 2H), 3.7 (brt, 4H), 3.06 (brt, 4H), 1.30 (s, 9H)
91	4-乙基-哌嗪-1-基	第三-丁基	H	121+28	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₄ N ₆ 準確的質量計算：467.2923 (MH+)。測試值：467.2880 (MH+)；m.p. 190-

五、發明說明 (104)

					192°C
92	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	第三-丁基	H	121+29	TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O 準確的質量計算：468.2763(MH ⁺)。測試值：468.2729 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：10.02(brs, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43(d, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.96(d, 2H), 4.18 (brt, 2H), 2.95(brt, 2H), 2.68(brs, 4H), 1.82 (brs, 4H), 1.45(s, 9H)
93	4-乙基-哌嗪-1-基	第三-丁基	甲基	120+28	TOF MS ES ⁺ C ₃₀ H ₃₆ N ₆ 準確的質量計算：481.3080(MH ⁺)。測試值：481.3092 (MH ⁺)；m.p. 210°C
94	甲磺基	異-丙基	H	123	TOF MS ES ⁺ C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ S 準確的質量計算：419.1542(MH ⁺)。測試值：419.1543 (MH ⁺)；m.p. 134°C
95	甲磺基	異-丙基	甲基	122	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S 準確的質量計算：433.1698(MH ⁺)。測試值：433.1654 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.62(d, 1H), 8.14(d, 2H), 8.09(s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.31(d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.16-3.04(m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.29(d, 6H)
96	四氫吡喃-4-基)胺基羰基	異-丙基	甲基	122+33	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₂ 準確的質量計算：482.2556(MH ⁺)。測試值：482.2509 (MH ⁺)；m.p. 233°C

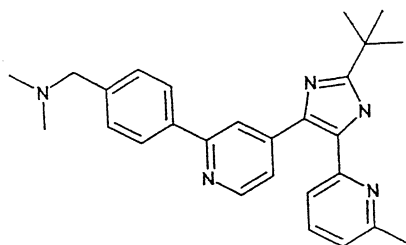
五、發明說明 (105)

97	嗎啉-4-基	異丙基	甲基	122+27	TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O 準確的質量計算：440.2450(MH ⁺)。測試值：440.2419 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：10.52(brs, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.00-6.87 (m, 3H), 6.80(d, 2H), 3.83 (brt, 4H), 3.20(brt, 4H), 3.17-3.06(m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35(d, 6H)
98	嗎啉-4-基	甲基	甲基	124+27	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O 準確的質量計算：412.2137(MH ⁺)。測試值：412.2173 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.65(d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.04(d, 1H), 6.97(d, 2H), 3.89 (brt, 4H), 3.26(brt, 4H), 2.59(s, 3H), 2.56 (s, 4H), 未見 NH 咪唑
99	(嗎啉-4-基)羰基	甲基	甲基	124+35	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ 準確的質量計算：440.2086(MH ⁺)。測試值：440.2144 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.72(d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.63-7.41 (m, 5H), 7.08(d, 1H), 3.94-3.62 (m, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.60(s, 3H), 未見 NH 咪唑
100	嗎啉-4-基	異丙基	H	123+27	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O 準確的質量計算：425.2294(MH ⁺)。測試值：425.2295 (MH ⁺)；m.p. 160°C (變成膠狀)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.57(d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.92 (s, 1H),

五、發明說明 (106)

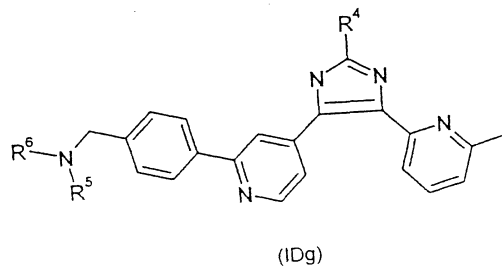
					7.87 (d, 2H), 7.49(brd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.15-7.02(m, 1H), 6.90(d, 2H), 3.80 (brt, 4H), 3.16(brt, 4H), 3.14-3.04(m, 1H), 1.34 (d, 6H), 未見 NH 咪唑
--	--	--	--	--	---

實施例 101：(4-{4-[2-第三-丁基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4 基]-吡啶-2-基}-苯基)-二甲基-胺



在中間物 125 (0.8 克，2.02 毫莫耳)的二氯甲烷(50 毫升)溶液中加入二甲基胺(2 M 甲醇溶液，1.1 毫升，2.22 毫莫耳)及三乙醯硼氫化鈉(0.856 克，4.04 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物倒入飽和的碳酸氫鈉溶液中並以二氯甲烷萃取。有機相於硫酸鈉下乾燥，並於減壓下濃縮。在經矽膠層析(二氯甲烷/甲醇，98：2 然後 85：15)及自 EtOAc 中再結晶後，可得標題化合物為一白色固體(0.109 克，12.6%)；m.p. 187°C；TOF MS ES⁺ C₂₇H₃₁N₅ 準確的質量計算：426.2657 (MH⁺)。測試值：426.2680 (MH⁺)。

下列式(IDg)化合物可依類似實施例 101 之方法用所示的起始物製得(見表 20)

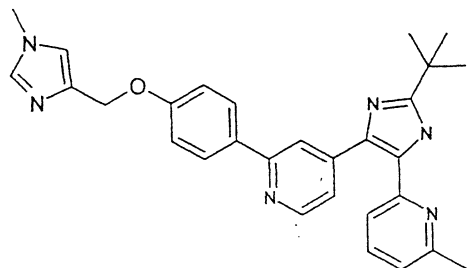


五、發明說明 (107)

表 20

實施例	R ¹	R ⁴	自中間物	物性數據
102	嗎啉-4-基	第三-丁基	125	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O 準確的質量計算：468.2763(MH ⁺)。測試值：468.2764 (MH ⁺)； ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ：8.77(d, 1H), 8.13(s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.65-7.41 (m, 5H), 7.09(d, 1H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.69-3.62(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 1.56(s, 9H),未見 NH 咪唑
103	吡咯烷-1-基	第三-丁基	125	TOF MS ES ⁺ C ₂₉ H ₃₃ N ₅ 準確的質量計算：452.2814 (MH ⁺)。測試值：452.2814 (MH ⁺)；m.p. 148℃
104	嗎啉-4-基	異-丙基	127	TOF MS ES ⁺ C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O 準確的質量計算：454.2607 (MH ⁺)。測試值：454.2607 (MH ⁺)；m.p. 141℃
105	二甲基胺基	異-丙基	127	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₃ N ₅ 準確的質量計算：412.2501 (MH ⁺)。測試值：412.2523 (MH ⁺)；m.p. 135℃

實施例 106：4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基)-2-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4 基甲氧基)-苯基]-吡啶

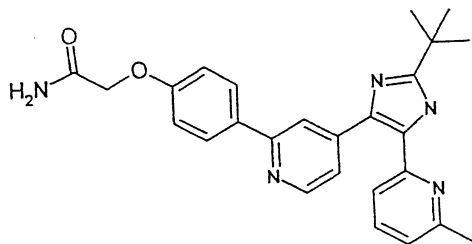


在中間物 126 (0.49 克，1.27 毫莫耳)的 DMF(20 毫升)溶液中一份一份加入氫化鈉(60%在礦油中，0.152 克，3.81 毫

五、發明說明 (108)

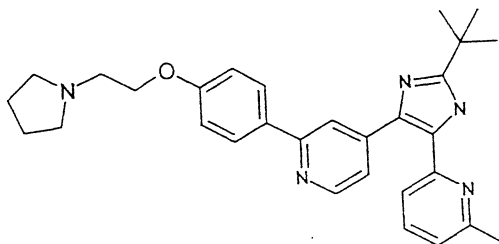
莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。加入中間物 22 (0.3 克, 1.8 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌 18 小時後倒入水中。在以 EtOAc 萃取後。有機相以 1 N 氫氧化鈉溶液及水洗, 於硫酸鈉下乾燥, 並於減壓下濃縮。在經戊烷沉澱後, 可得標題化合物為一非白色固體(0.305 克, 50%); 在 128°C 下膠化; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.51(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.40-7.28(m, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.56(s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.32(s, 9H); TOF MS ES^+ $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ 準確的質量計算: 479.2559 (MH $^+$)。測試值: 479.2549 (MH $^+$)。

實施例 107: 2-{4-[4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基)-吡啶-2-基]-苯氧基}-乙醯胺



中間物 126 (0.5 克, 1.3 毫莫耳)與 2-溴乙醯胺(0.197 克, 1.43 毫莫耳)依實施例 106 所述的方法反應可得標題化合物為一白色固體(0.347 克, 60.45%); m.p. 210 °C; TOF MS ES^+ $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 準確的質量計算: 442.2243 (MH $^+$)。測試值: 442.2221 (MH $^+$)。

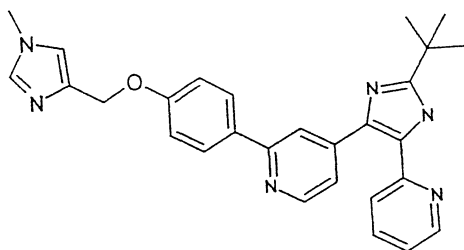
實施例 108: 4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶



五、發明說明 (109)

中間物 126 (0.4 克, 1.04 毫莫耳) 與 1-(2-氯乙基)吡咯烷鹽酸鹽 (0.354 克, 2.08 毫莫耳) 依實施例 106 所述的方法反應可得標題化合物為一非白色固體 (0.12 克, 24%); m.p. 168 °C; TOF MS ES⁺ C₃₀H₃₅N₅O 準確的質量計算: 482.2920 (MH⁺)。測試值: 482.2931 (MH⁺)。

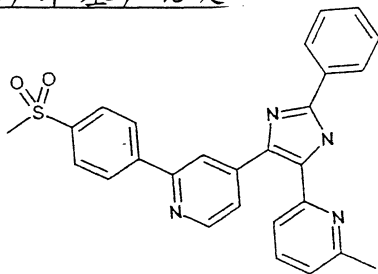
實施例 109: 4-(2-第三-丁基-5-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基)-2-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4 基甲氧基)-苯基]-吡啶



在中間物 83 (0.26 克, 0.67 毫莫耳) 的二氯甲烷 (40 毫升) 溶液中加入三溴硼 (2.1 毫升, 2.1 毫莫耳, 3.2 當量 1 M 的二氯甲烷溶液)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物揮發並以氫氧化鈉 (1 N) 中和, 剩餘混合物加熱到 60 °C 攪拌 1 小時。冷卻到室溫後, 此混合物以 CH₂Cl₂ 萃取。水相以 HCl (1 N) 酸化並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相以碳酸氫鈉溶液清洗, 於硫酸鈉下乾燥, 並於減壓下濃縮可得 4-(4-{2-第三-丁基-5-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基}-吡啶-2-基)-酚其不須純化即可用於下一步驟。— 4-(4-{2-第三-丁基-5-吡啶-2-基-1H-咪唑-4 基}-吡啶-2-基)-酚 (0.14 克, 0.37 毫莫耳) 的丙酮碳酸鉀 (0.156 克, 1.1 毫莫耳) 溶液與中間物 22 (0.094 克, 0.56 毫莫耳) 加熱迴流 2 天。反應混合物過濾並於減壓下去除溶劑。剩餘物倒入水中並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機相以水洗, 於硫酸鈉下乾燥, 並於減壓下濃縮。粗產物經矽膠層析純化 (甲苯/異丙基胺 90:10) 後, 可得標題化合物為一黃色固體 (0.04 克, 23.3%); m.p. 156 °C; TOF MS ES⁺ C₂₈H₂₈N₆O 準確的質量計算: 465.2403 (MH⁺)。測試值: 465.2395 (MH⁺)。

實施例 110: 4-{2-苯基-5-[6-甲基]-吡啶-2-基-1H-咪唑-4

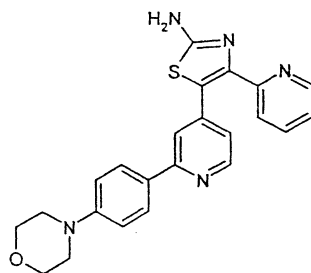
五、發明說明 (110)

基}-2-(4-甲磺基)-苯基)-吡啶

中間物 118 (6.5 克，20.3 毫莫耳)與苯甲醛(4.3 毫升，40.6 毫莫耳)依實施例 119 所述之方法反應可得 2-苯基-4-(吡啶-2-基)-5-(2-溴-吡啶-4-基)-咪唑(4.5 克)其可用於下一步驟中不須純化。2-苯基-4-(吡啶-2-基)-5-(2-溴-吡啶-4-基)-咪唑(0.6 克，1.53 毫莫耳)與 4-(甲磺基)苯硼酸(0.338 克，1.69 毫莫耳)依實施例 81 所述之方法反應可得標題化合物為一黃色粉末(0.14 克，19.63%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8.67(d, 1H), 8.13-8.12(m, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.68-7.26(m, 8H), 7.02 (d, 1H), 3.02(s, 3H), 2.54 (s, 3H); TOF MS ES⁺ C₂₇H₂₂N₄O₂S 準確的質量計算: 467.1542 (MH⁺)。測試值: 467.1542 (MH⁺)。

胺基噻唑實施例

實施例 111: 5-{2-[4-(嗎啉-4-基)苯基]吡啶-4-基}-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2 胺



在中間物 45 (0.4 克，1.11 毫莫耳)的二氯甲烷(20 毫升)溶液中加入聚合物支撐之高溴砒啶(0.62 克，1 當量，1.11 毫莫耳)並將懸浮物震盪 50 分鐘。過濾除去樹脂，濾液直接加入硫脲(0.25 克，3 當量，3.33 毫莫耳)並以乙醇清洗樹脂數次。濾液加熱迴硫隔夜，冷卻並濃縮。剩餘物以氫氧化鈉水溶液鹼化，並以二氯甲烷萃取。有機相以水洗，於硫酸鈉下乾燥，並於減壓下濃縮。在經矽膠層析純化

五、發明說明 (111)

(二氯甲烷/甲醇 95：5 然後 90：10)並自乙酸乙酯中結晶後，可得標題化合物為一乳霜狀結晶(108 毫克，23.35%)；m.p. 156℃；[APCI MS] m/z 416 (MH+)。

下列式(IEf)化合物可依類似實施例 111 之方法用所示的起始物製得(見表 21)

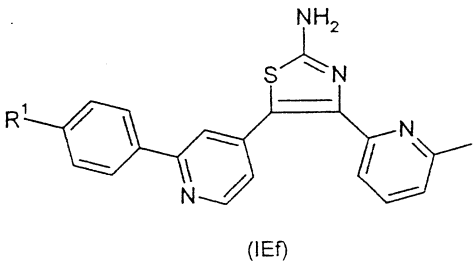


表 21

實施例	R ¹	自中間物	物性數據
112	甲磺基	46	TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ 準確的質量計算：423.0949 (MH+)。測試值：423.0945 (MH+)；m.p. 236-238℃
113	4-乙基 哌嗪-1-基	47	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₈ N ₆ S 準確的質量計算：457.2174 (MH+)。測試值：457.2213 (MH+)；m.p. 230-232℃
114	嗎啉-4-基	48	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ N ₅ OS 準確的質量計算：430.1701 (MH+)。測試值：430.1698 (MH+)；m.p. 250-252℃
115	(嗎啉-4-基)羰基	57	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：458.1651 (MH+)。測試值：458.1602 (MH+)；m.p. 158-160℃
116	(四氫吡喃-4-基)胺基羰	58	[APCI MS] m/z 472 (MH+)；m.p. 230-232℃

五、發明說明 (112)

	基			
117	(嗎啉-4-基)甲基	59	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ OS 準確的質量計算：443.1860 (MH ⁺)。測試值：443.1800 (MH ⁺)；m.p. 190-192 °C	
118	甲氧基	51	[APCI MS] m/z 375 (MH ⁺)；m.p. 188-190 °C	
119	三氟甲氧基	52	[APCI MS] m/z 429 (MH ⁺)；m.p. 222-224 °C	
120	胺基羰基甲氧基	54	[APCI MS] m/z 418 (MH ⁺)；m.p. 152-154 °C	裝
121	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	53	[APCI MS] m/z 458 (MH ⁺)；m.p. 176-178 °C	
122	(1-甲基-咪唑-4-基)甲氧基	55	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：458.1651 (MH ⁺)。測試值：458.1602 (MH ⁺)；m.p. 158-160 °C	訂 線

下列式(IEg)化合物可依類似實施例 111 之方法用所示的起始物製得(見表 22)

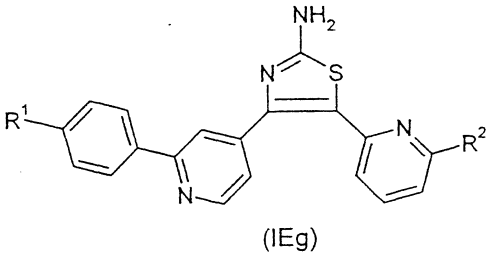


表 22

實施例	R ¹	R ²	自中間物	物性數據
123	(四氫吡喃-4-基)	H	65	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：458.1651 (MH ⁺)。測試

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (113)

	胺基羰基			值：458.1637 (MH+)；m.p. 268 °C
124	嗎啉-4-基	H	66	TOF MS ES ⁺ C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O S 準確的質量計算：416.1545 (MH+)。測試值：416.1504 (MH+)；m.p. 276 °C
125	氯	甲基	67	TOF MS ES ⁺ C ₂₀ H ₁₅ Cl N ₄ S 準確的質量計算：379.0784 (MH+)。測試值：379.0772 (MH+)；m.p. 222 °C
126	三氟甲氧基	甲基	68	TOF MS ES ⁺ C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₄ OS 準確的質量計算：429.0997 (MH+)。測試值：429.0958 (MH+)；m.p. 232 °C
127	乙砒基	甲基	61	TOF MS ES ⁺ C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ 準確的質量計算：437.1106 (MH+)。測試值：437.1106 (MH+)；m.p. 219 °C
128	(四氫吡喃-4-基)胺基羰基	甲基	71	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：472.1807 (MH+)。測試值：472.1815 (MH+)；m.p. 283 °C
129	(嗎啉-4-基)羰基	甲基	69	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：458.1651 (MH+)。測試值：458.1610 (MH+)；m.p. 246 °C
130	(4-乙基哌嗪-1-基)羰基	甲基	70	TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₂₈ N ₆ O S 準確的質量計算：485.2123 (MH+)。測試值：485.2128 (MH+)；m.p. 224 °C
131	(嗎啉-4-基)甲基	甲基	77	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ OS 準確的質量計算：444.1858 (MH+)。測試值：444.1862 (MH+)；m.p. 236 °C
132	嗎啉-4-基	甲基	72	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ N ₅ OS 準確的質量計算：430.1701 (MH+)。測試值：430.1648 (MH+)；m.p. 246 °C
133	2-(吡咯烷-1-基)	甲基	73	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₇ N ₅ OS 準確的質量計算：458.2014 (MH+)。測試

五、發明說明 (114)

	乙氧基			值：458.1063 (MH ⁺)；m.p. 150 °C
134	胺基羰基甲氧基	甲基	74	TOF MS ES ⁺ C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₁ S 準確的質量計算：418.1338 (MH ⁺)。測試值：418.1289 (MH ⁺)；m.p. 191 °C
135	(嗎啉-4-基)羰基甲氧基	甲基	75	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S 準確的質量計算：488.1756 (MH ⁺)。測試值：488.1700 (MH ⁺)；m.p. 172 °C
136	(吡咯烷-1-基)甲基	甲基	78	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ S 準確的質量計算：428.1909 (MH ⁺)。測試值：428.1861 (MH ⁺)；m.p. 200 °C
137	(二甲基胺基)甲基	甲基	79	TOF MS ES ⁺ C ₂₃ H ₂₃ N ₅ S 準確的質量計算：402.1752 (MH ⁺)。測試值：402.1707 (MH ⁺)；m.p. 210 °C

實施例 138-140

步驟 1：中間物 128 支撐在樹脂(1 克)秤到一縮胺酸肽容器中。加入 4-甲醯苯硼酸(870 毫克，5.8 毫莫耳，10 當量)，Pd(PPh₃)₄ (134 毫克，0.16 毫莫耳，0.2 當量)及碳酸鈉(615 毫克，5.8 毫莫耳，2 M)並於甲苯/乙醇(8：2，20 毫升)中懸浮。反應器中沖入氬氣 5 分鐘，並將混合物於 90°C 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，水(3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。

步驟 2：步驟 1 之產物放置在一含有 NHR⁵R⁶ (5.8 毫莫耳，10 當量)之三乙基原甲酸酯溶液(5.4 毫升)的縮胺酸肽容器中。反應器中沖入氬氣 5 分鐘，並將混合物於 60°C 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。樹脂以含 20%TFA 之二氯甲烷溶液處理並在減壓下去除溶劑。剩餘物以 HPLC 層析純化(水/乙晴梯度)可得如表 23 所示之式(IEh)產物。

五、發明說明 (115)

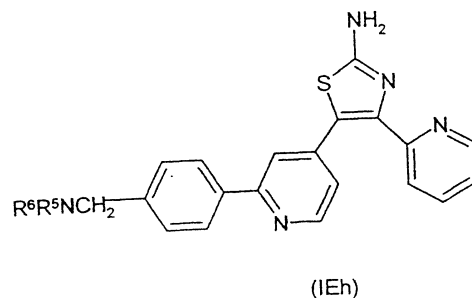


表 23

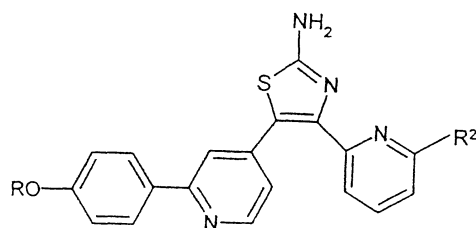
實施例	R ⁵	R ⁶	物性數據
138	H	異丙基	[APCI MS] m/z 403 (MH ⁺)
139		-(CH ₂) ₄ -	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ N ₅ S 準確的質量計算：414.1752 (MH ⁺)。測試值：414.1766 (MH ⁺)
140	H	環丁基	TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ N ₅ S 準確的質量計算：414.1752 (MH ⁺)。測試值：414.1766 (MH ⁺)

實施例 141-144

步驟 1：中間物 128 或 129 支撐在樹脂(1 克)秤到一縮胺酸胺容器中。加入 4-氫氧基苯硼酸(800 毫克，5.8 毫莫耳，10 當量)，Pd(PPh₃)₄ (134 毫克，0.16 毫莫耳，0.2 當量)及碳酸鈉(615 毫克，5.8 毫莫耳，2 M)並於甲苯/乙醇(8：2，20 毫升)中懸浮。反應器中沖入氫氣 5 分鐘，並將混合物於 90℃ 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，水(3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。

步驟 2：步驟 1 之產物放置在一含有 R-Cl (5.8 毫莫耳，10 當量)之 DMSO 溶液(10 毫升)的縮胺酸胺容器中。然後加入一含碳酸鉀 (802 克，5.8 毫莫耳，10 當量)的 DMSO(5 毫升)溶液。反應器中沖入氫氣 5 分鐘，並將混合物於 90℃ 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。樹脂以含 20%TFA 之二氯甲烷溶液處理並在減壓下去除溶劑。剩餘物以 HPLC 層析純化(水/乙晴梯度)可得如表 24 所示之式(IEj)產物。

五、發明說明 (116)



(IEj)

表 24

實施例	R	R ²	自中間物	物性數據
141		甲基	55	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：456.1494 (MH ⁺)。測試值：456.1457 (MH ⁺)
142		H	54	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：456.1494 (MH ⁺)。測試值：456.1545 (MH ⁺)
143		甲基	55	TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S 準確的質量計算：488.1756 (MH ⁺)。測試值：488.1792 (MH ⁺)
144		H	54	TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ S 準確的質量計算：474.1600 (MH ⁺)。測試值：474.1552 (MH ⁺)

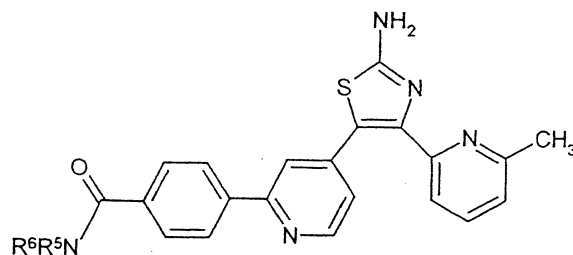
實施例 145-156

步驟 1：中間物 129 支撐在樹脂(1 克)秤到一縮胺酸肽容器中。加入 4-甲氧基羧基苯硼酸(1.05 克，5.8 毫莫耳，10 當量)，Pd(PPh₃)₄ (0.134 克，0.16 毫莫耳，0.2 當量)及碳酸鈉水溶液(615 毫克，5.8 毫莫耳，2 M)並於甲苯/乙醇(8：2，20 毫升)中懸浮。反應器中沖入氫氣 5 分鐘，並將混合物於 90℃ 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，水(3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。將樹脂加到氫氧化鈉之二噁烷溶液中。反應混合物在 50℃ 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，

五、發明說明 (117)

乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。

步驟 2：步驟 1 之產物放置在一含有 NHR^5R^6 (5.8 毫莫耳，10 當量)之 DMF 溶液(5 毫升)的縮胺酸肽容器中。然後加入一含 HOBT (1.18 克，8.7 毫莫耳，15 當量)及 EDCI (1.36 毫升，8.7 毫莫耳，15 當量)的 DMF (5 毫升)溶液。反應器中沖入氬氣 5 分鐘，並將混合物於 70°C 下攪拌 16 小時。樹脂以 DMF (3×10 毫升)，乙醇(3×10 毫升)及二氯甲烷(3×10 毫升)清洗。樹脂以含 20%TFA 之二氯甲烷溶液處理並在減壓下去除溶劑。剩餘物以 HPLC 層析純化(水/乙腈度)可得如表 25 所示之式(IEk)產物。

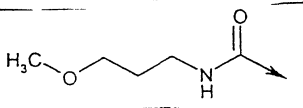
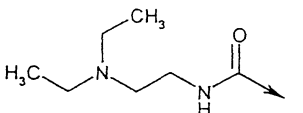
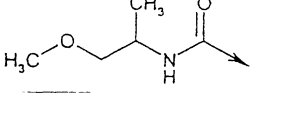
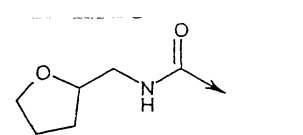
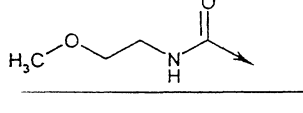
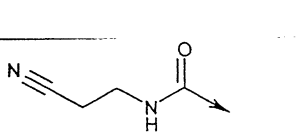
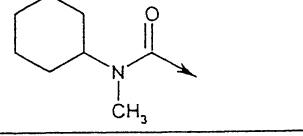
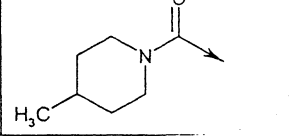


(IEk)

表 25

實施例	$\text{R}^5\text{R}^6\text{NCO}-$	物性數據
145		TOF MS ES^+ $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$ 準確的質量計算：485.2123 (MH ⁺)。測試值：485.2123 (MH ⁺)
146		TOF MS ES^+ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$ 準確的質量計算：487.2280 (MH ⁺)。測試值：487.2267 (MH ⁺)
147		TOF MS ES^+ $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$ 準確的質量計算：499.2280 (MH ⁺)。測試值：499.2277 (MH ⁺)
148		TOF MS ES^+ $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$ 準確的質量計算：485.2123 (MH ⁺)。測試值：485.2094 (MH ⁺)
149		TOF MS ES^+ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 準確的

五、發明說明 (118)

149		質量計算：460.1807 (MH ⁺)。測試值：460.1810 (MH ⁺)
150		TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂ S 準確的質量計算：487.2280 (MH ⁺)。測試值：487.2260 (MH ⁺)
151		TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：460.1807 (MH ⁺)。測試值：460.1799 (MH ⁺)
152		TOF MS ES ⁺ C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：472.1807 (MH ⁺)。測試值：472.1798 (MH ⁺)
153		TOF MS ES ⁺ C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：466.1651 (MH ⁺)。測試值：466.1633 (MH ⁺)
154		TOF MS ES ⁺ C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 準確的質量計算：455.1654 (MH ⁺)。測試值：455.1626 (MH ⁺)
155		TOF MS ES ⁺ C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：484.2171 (MH ⁺)。測試值：484.2133 (MH ⁺)
156		TOF MS ES ⁺ C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₂ S 準確的質量計算：470.2014 (MH ⁺)。測試值：470.1964 (MH ⁺)

生物學

本發明之生化活性可經由下列試驗來評估：

試驗 1 (細胞轉譯試驗)

本發明之化合物在抑制 TGF-β 傳訊之潛力可用，例如，下列之體外試驗來描述。

本試驗是在 HepG2 與連結到螢光素酶(螢火蟲)報導之基因的 PAI-1 啟動子(已知為一強烈的 TGF-β 反應啟動子)穩定

五、發明說明 (119)

的轉化中完成。此化合物是依其曝露在 TGF- β 下抑制細胞中螢光素酶之活性的能力來選擇。此外，細胞可以與不受 TGF- β 感應啟動子驅使且可作為毒性控制之第二螢光素酶 (Renilla) 轉染。

在含 200 μ l 之含血清的培養基中，使用多重滴裝置，在每孔 35000 個細胞的濃度下以經安定轉染之細胞林接種 96 管狀微盤。這些盤放置在細胞培養器中。

18 至 24 小時後(第二天)，啟動細胞培養程序。細胞以 TGF- β 及濃度範圍在 50 nM 至 10 μ M (DMSO 最終濃度 1%) 之候選化合物培養。在此試驗中所用的 TGF- β (rhTGF- β) 之最終濃度為 1 ng/L。在 TGF- β 加入之前，細胞以候選化合物培養 15-30 分鐘。本試驗反應最終的體積為 150 μ l。每一孔中只含有一種化合物且其對 PAI-1 啟動子之效應被監視中。

第 11 與 12 欄作為控制組。第 11 欄含有 8 個孔其中細胞是在 TGF- β 存在下培養並無候選化合物。第 11 欄是用來決定“參考 TGF- β 誘導的螢火蟲螢光素酶值”相對於在本試驗之管(定量抑制活性用)中所測試之值。在第 A12 至 D12 孔中，細胞在介質中成長而無 TGF- β 。由這些位置所獲得的螢火蟲螢光素酶值是代表“基本的螢火蟲螢光素酶活性”。在 E12 至 H12 孔中，細胞在 TGF- β 與 500 μ M CPO (環戊烯酮，Sigma)，一種細胞毒性化合物，存在中培養。在螢火蟲及螢光素酶活性(於第 11 欄獲得者約在 50% 左右)降低下毒性會顯現出來。

在 18 至 24 小時(第三天)，開始螢光素酶定量程序。下列反應在使用取自雙螢光素酶試驗組 (Dual Luciferase Assay Kit, Promega) 獲得的試劑中完成。細胞清洗並以添加 10 μ l 非活性溶化緩衝劑溶化之 (Promega)。接著攪拌 (15 至 30 分鐘) 這些盤的螢光素酶活性可自雙注射器發光儀 (BMG lumistar) 讀取。為此，連續注入 50 μ l 的螢光素酶試劑及 50 μ l “Stop & Glo” 緩衝劑以定量二種螢光素酶之活性。由此量測所獲得的數據被處理並以適當軟體分析之。自 A11 至 H11 孔(第 11 欄只含)中獲得之平均螢光素酶活

五、發明說明 (120)

性值被認為代表 100%且自 A12 至 D12 孔(細胞只在介質中)中所獲得的值可得一基線(0%)。對每個試驗的化合物，均可由圖表決定之 IC_{50} 值建立其濃度感應曲線。

試驗 2 (ALK5 螢光極化試驗)

和螢光核接合之磷酸轉換促進酶抑制劑可被用為螢光性的配體可監控其他化合物的競爭鍵結以得激酶。由鍵結之配體釋出到溶液中而引起的平面極光去極化之增加可測試為極性/各向異性值。此說明書詳述綠標配體若丹明在使用重組 GST-ALK 5 (剩餘物 198-503)之試驗中的使用。

試驗緩衝成分：62.5 mM Hepes pH 7.5 (Sigma H-4034)，1 mM DTT (Sigma D-0632)，12.5 mM $MgCl_2$ (Sigma M-9272)，1.25 mM CHAPS (Sigma C-3023)。

說明：固體化合物原料溶解於 100% DMSO 中以得 1 mM 濃度並轉移到第 1 欄，96 孔之第 A 至 H 列，U 形底，聚丙烯板(Costar #3365)以製得化合物板。這些化合物連續被稀釋(3 倍 100% DMSO 中)跨越板子到第 11 欄以對每個測試化合物產生 11 種濃度。第 12 欄只有 DMSO。以 Rapidplate™-96 將 1 μ l 樣品自每個孔中轉移到 96-孔，黑色，U 形底，未處理盤中以產生試驗盤。

ALK5 加到含有上述化合物之試驗緩衝劑及 1 nM 的若丹明綠標配位基中因此 ALK5 之最終濃度為以酵素滴定之活性位置為基準的 10 nM。酵素/配體試劑(39 μ l)加到前述製備之試驗板中的每一孔。一控制組化合物(1 μ l)加到第 12 欄，第 E 到 H 列以得低的控制值。這些盤可立即於 LJI Acquest 螢光讀取機(分子元件序號 AQ1048)中分別讀取激發，放射及 485 nm，530 nm 及 505 nm 之二色性濾光器。每個管的螢光極化可由讀取機計算然後輸入曲線配式軟體中以建立濃度感應曲線。正規化的感應(normalization)可由高控制組(第 12 欄，A-D 列，1 μ l DMSO)與低控制組

五、發明說明 (121)

(第 12 欄，E-H 列，1 μ l 控制化合物)之相對關係決定。然後可計算每個化合物的 IC_{50} 。

以上述試驗所有本發明之實施例顯示 ALK5 受體調節劑活性(具 IC_{50} 值在 1 至 200 nM 範圍中)及 TGF- β 細胞活性(具 IC_{50} 值在 0.001 至 10 μ M 範圍中)。

4-{4-[4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}嗎啉(實施例 86)顯示 ALK5 受體調節體活性為 34 nM 且 TGF- β 細胞活性為 183 nM。

N-(四氫吡喃-4-基)-4-(4-{2-異丙基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺(實施例 96)顯示 ALK5 受體調節體活性為 25nM 且 TGF- β 細胞活性為 < 14 nM。

[圖式簡單說明]

無

四、中文發明摘要(發明之名稱： 化合物(三))

本發明是有關一新穎之 2-苯基吡啶-4-基雜環其為轉變成長因子, (“TGF”)- β 信號路徑, 的抑制劑, 特別是藉由 TGF- β 形式 I 或似活化激酶 (“ALK”)-5 受體之 smad2 或 smad3 的磷酸化反應, 它們的製備方法與其在醫學上的使用, 特別是藉此路徑傳介之在疾病的治療與預防。

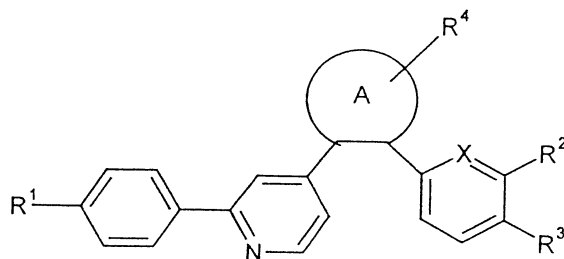
英文發明摘要(發明之名稱： Compounds)

This invention relates to novel 2-phenylpyridine-4-yl heterocyclcyl derivatives which are inhibitors of the transforming growth factor, (“TGF”)- β signaling pathway, in particular, the phosphorylation of smad2 or smad3 by the TGF- β type I or activin-like kinase (“ALK”)-5 receptor, methods for their preparation and their use in medicine, specifically in the treatment and prevention of disease state mediated by this pathway.

六、申請專利範圍

申請專利範圍

1. 一式(I)化合物，一種藥物可接受鹽，溶劑化物或衍生物



(I)

其中

其中

A 為呋喃，1,4-五氧五環，噻吩，吡咯，咪唑，吡咯烷，吡喃，吡啶，嘧啶，嗎啉，哌啶，噁唑，異噁唑，嘮唑啉，嘮唑啶，噻唑，異噻唑，噻二唑，苯並呋喃，吲哚，異吲哚，吡唑，咪唑並吡啶，喹唑啉，喹啉，異喹啉，吡唑或三唑；

X 是 N 或 CH；

R¹ 是 H，C₁~₆ 烷基，C₁~₆ 烯基，C₁~₆ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 C₁~₆ 烷基，全氟 C₁~₆ 烷氧基，-NR⁵R⁶，-(CH₂)_nNR⁵R⁶，-O(CH₂)_nOR⁷，-O(CH₂)_nHet，-O(CH₂)_nNR⁵R⁶，-CONR⁵R⁶，-CO(CH₂)_nNR⁵R⁶，-SO₂R⁷，-SO₂NR⁵R⁶，-NR⁵SO₂R⁷，-NR⁵COR⁷，-O(CH₂)_nCONR⁵R⁶，-NR⁵CO(CH₂)_nNR⁵R⁶，或 -C(O)R⁷；

R² 是 H，C₁~₆ 烷基，鹵素，CN 或全氟 C₁~₆ 烷基；

R³ 是 H 或鹵素；

R⁴ 是 H，鹵素，苯基，C₁~₆ 烷基或 -NR⁵R⁶；

其中

R⁵ 和 R⁶ 為分別選自 H；Het；選擇性被 C₁~₆ 烷基取代之 C₃~₆ 環烷基；或為選擇性被 Het，烷氧基，CN 或 -NR^aR^b (其中 R^a 與 R^b 可以相同或不同為 H 或 C₁~

六、申請專利範圍

$_6$ 烷基，或 R^a 與 R^b 可與 N 原子一起形成飽和的 4、5 或 6 元環)取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基取代；或 R^5 及 R^6 與 N 原子一起形成飽和或不飽和的 3、4、5、6 或 7 元環，其可含一或多個選自 N，S，O 之雜原子，且其中環上可再有一或多個選自鹵素(例如 F，Cl，Br)，CN， $-CF_3$ ， $-OH$ ， $-OCF_3$ ， $C_{1\sim6}$ 烷基及 $C_{1\sim6}$ 烷氧基之取代基；

R^7 可選自 H 或 $C_{1\sim6}$ 烷基；

Het 是一個 5 或 6 元經碳鍵連之雜環，其可為飽和，不飽和或芳香環，其可含有一個或多個選自 N，S，O 之雜原子，且可被 $C_{1\sim6}$ 烷基取代；

n 為 1 ~ 4；

但：

- a) 當 A 為噻唑(其中噻唑的 S 在同一邊作為 4-吡啶基的一半)；X 是 N； R^1 是 H， $C_{1\sim6}$ 烷基， $C_{1\sim6}$ 烷氧基，鹵素，CN 或全氟 $C_{1\sim6}$ 烷基或全氟 $C_{1\sim6}$ 烷氧基； R^2 是 H， $C_{1\sim6}$ 烷基，鹵素，CN 或全氟 $C_{1\sim6}$ 烷基；及 R^3 是 H 或鹵素； R^4 不為 NH_2 ；且
- b) 當 X 是 N，A 為吡唑 (其中含 X 的環被接到吡唑環上 N 原子的下一個 C 原子上)，及 R^2 為 H，則 R^3 不為 H。

2. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 A 為咪唑可選擇性的被 R^4 取代基所取代。

3. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 X 為 N。

4. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 R^1 是 $C_{1\sim6}$ 烷基， $C_{1\sim6}$ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 $C_{1\sim6}$ 烷氧基， $-NR^5R^6$ ， $-(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-O(CH_2)_nOR^7$ ， $-O(CH_2)_nHet$ ， $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-SO_2R^7$ ， $-NR^5SO_2R^7$ ， $-NR^5COR^7$ ， $-O(CH_2)_nCONR^5R^6$ ，-

六、申請專利範圍

$\text{NR}^5\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ；

5. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 R^2 是 H， $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基或氟。
6. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 R^2 是 H。
7. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 R^4 是 H，苯基， $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基或鹵素。
8. 根據任一前述申請專利範圍之化合物，其中 R^5 和 R^6 為分別選自 H；Het；選擇性被 $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基取代之 $\text{C}_3 \sim 6$ 環烷基；其可選擇性被 Het(較宜為呋喃基)，烷氧基，CN 或 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (其中 R^a 與 R^b 可以是相同或不同為 H 或 $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基，或 R^a 與 R^b 可與和其連結之氮原子一起形成飽和的 4、5 或 6 元環)取代的 $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基取代；或 R^5 及 R^6 與和其連結之 N 原子一起形成嗎啉，哌啶，吡咯烷或哌嗪環，其每一個均可被鹵素(例如 F，Cl，Br)，CN， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OH}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $\text{C}_1 \sim 4$ 烷基及 $\text{C}_1 \sim 4$ 烷氧基取代。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中
 X 是 N；
 R^1 是 $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基， $\text{C}_1 \sim 6$ 烷氧基，鹵素，CN，全氟 $\text{C}_1 \sim 6$ 烷氧基， $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ， $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ ， $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ ， $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ， $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ， $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ ， $-\text{R}^5\text{COR}^7$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^5\text{R}^6$ ， $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ；
 R^2 是 H， $\text{C}_1 \sim 6$ 烷基或 F；
 R^3 是 H 或鹵素；

六、申請專利範圍

R^4 是 H，苯基， $C_1 \sim 6$ 烷基或鹵素；

其中

R^5 和 R^6 為分別選自 H；Het 或 $C_1 \sim 6$ 烷基；或 R^5 及 R^6 與和其連結之 N 原子一起形成嗎啉，哌啶，吡咯烷或哌嗪環，其每一個均可被鹵素(例如 F，Cl，Br)，CN， $-CF_3$ ， $-OH$ ， $-OCF_3$ ， $C_1 \sim 4$ 烷基及 $C_1 \sim 4$ 烷氧基取代。

R^7 可選自 H 或 $C_1 \sim 6$ 烷基；

Het 是一個 5 或 6 元經碳鍵連之雜環，其可為飽和，不飽和或芳香環，其可含有一個或多個選自 N，S，O 之雜原子；

n 為 1 ~ 4；

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物可選自下列：

4-{2-第三-丁基-5-[6-甲基]-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基}-2-(4-甲磺-苯基)-吡啶(例 84)；

4-{4-[4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 86)；

N-(4 氫吡喃-4-基)-4-(-{2-異丙基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺(例 96)；

4-{4-[4-(2-異丙基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 97)；

4-(4-{4-[2-異丙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-二甲基胺(例 105)；

4-(4-{4-[2-異丙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-嗎啉(例 104)；

N-(4 氫吡喃-4-基)-4-(-{2-第三-丁基-5-[6-甲基-吡啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-吡啶-2-基)-苯甲醯胺(例 81)；

(4-{4-[2-第三-丁基-5-{6-甲基-吡啶-2-基}-1H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}-苯甲基)-吡咯烷(例 103)；

4-(2-第三-丁基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-2-

六、申請專利範圍

[4-2-(吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶(例 108)；以及

4-{4-[4-(2-甲基-5-{6-甲基}-吡啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基]-苯基}-嗎啉(例 98)；

與其藥物可接受鹽，溶劑化物及其衍生物。

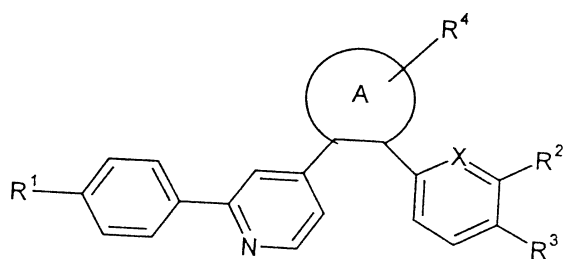
11. 一藥物組合物，包含任一前述申請專利範圍所定義的化合物及藥物可接受的載體或稀釋劑。
12. 申請專利範圍第 1-10 項所定義之化合物在治療或預防哺乳類動物中因 ALK5 受體引起之失序之藥劑之製造上的應用。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之應用，其中的失序可選自慢性腎臟病，嚴重型腎臟病，傷口癒合，關節炎，骨質疏鬆，腎臟病，充血性心臟衰竭，潰瘍，眼睛的失調，角膜受傷，糖尿病腎臟病，受傷神經功能，阿茲海默症，動脈硬化，腹膜及皮下黏著，纖維病變占主要成份的任何疾病，包括，但不限制腎臟纖維病變，肺纖維病變，及肝纖維病變[例如，B 肝病毒(HBV)，C 肝病毒(HCV)，酒精引發性肝炎，腹膜後的纖維病變，腸系膜纖維病變，色素性肝硬變，初級膽肝硬化，子宮內膜異位，癥瘕，血狹症。
14. 根據專利申請範圍第 13 項之使用其中的失序是指腎臟纖維病變。
15. 申請專利範圍第 1-10 項之任何一個化合物，其可用作藥劑。

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)