

發明專利說明書

PD1084509(3)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97136567

※ 申請日期：97.9.24

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑并嗒吡啉衍生物

IMIDAZOPYRIDAZINE DERIVATIVES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文) (簽章) ID：

第一三共股份有限公司(第一三共株式会社)

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：(中文/英文) (簽章)

庄田隆

SHODA, TAKASHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文)

日本

Japan

B61K31/5225 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

三、發明人：（共4人）

姓 名：（中文/英文） ID：

- 1.飯村信/IIMURA, SHIN
- 2.室文人/MURO, FUMIHITO
- 3.山崎智德(山崎智德)/YAMASAKI, TOMONORI
- 4.濱田知明(浜田知明)/HAMADA, TOMOAKI

國 籍：（中文/英文）

- 1.~4.日本
Japan

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2007/9/28 特願 2007-253758

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：（共4人）

姓 名：（中文/英文） ID：

- 1.飯村信/IIMURA, SHIN
- 2.室文人/MURO, FUMIHITO
- 3.山崎智德(山崎智德)/YAMASAKI, TOMONORI
- 4.濱田知明(浜田知明)/HAMADA, TOMOAKI

國 籍：（中文/英文）

- 1.~4.日本
Japan

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2007/9/28 特願 2007-253758

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關具有新穎咪唑并[1,2-b]噻吡構造之 $\text{TNF-}\alpha$ 產生抑制劑。

【先前技術】

腫瘤壞死因子 α (Tumor Necrosis Factor-alpha、 $\text{TNF-}\alpha$) 為有報告呈示多彩生理活性作用之炎症性細胞激動素中之一。已知 $\text{TNF-}\alpha$ 之過剩產生大大地參與關節風濕等炎症性疾病及/或自體免疫疾病之發症及/或進展。

過剩產生之 $\text{TNF-}\alpha$ 所參與之疾病有關節風濕、Bechet 病、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、支氣管氣喘、敗血症、炎症性腸疾病、乾癬、血栓症、肝炎、糖尿病、慢性閉塞性肺疾病、腦梗塞等炎症性疾病及/或自體免疫疾病之報告。故呈示 $\text{TNF-}\alpha$ 產生抑制作用之藥劑可期待作為各種炎症性疾病、自體免疫疾病之治療及/或預防藥之有用性。

近年對各種炎症性疾病及/或自體免疫疾病，由具有抗 $\text{TNF-}\alpha$ 作用之生物藥劑於臨床試驗治療。結果，得知屬於可溶性 $\text{TNF-}\alpha$ 受體之融合蛋白質之 etanercept, Immunex/Wyeth，及屬於抗 $\text{TNF-}\alpha$ 嵌合體單株之人及小鼠抗體之 infliximab, Centocor，於關節風濕之治療呈示急劇有效性。且此等之生物製劑於克隆病之治療也呈示有效性(非專利文獻 1)。由此等證明 $\text{TNF-}\alpha$ 作為創藥之分子標的頗為重要。

他方面此等生物藥劑具有高臨床效果之反面，藥劑費極高，因屬於胜肽性高分子化合物而無經口吸收性，經口投與則無法發揮有效性，故必須點滴靜脈內投與或皮下投與等煩雜之投與方法。又有指摘感染症或惡性腫瘤等副作用之出現。於是殷望開發克服如此問題，且具有高臨床效果而可經口投與之具有 $\text{TNF-}\alpha$ 產生抑制作用之低分子化合物。

以往作為具有 $\text{TNF-}\alpha$ 產生抑制作用之化合物，有苯胺基嘧啶衍生物(專利文獻 1)、咪唑并[1,2-a]喹啉衍生物(非專利文獻 2)、1,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-d][1,3]嘔啉-2-酮衍生物(非專利文獻 3)、1-(吡啶-3-基)-3-(蔡-1-基)脲衍生物(非專利文獻 4)、4-苯基-5-吡啶-1,3-噻唑衍生物(非專利文獻 5)、2-苯基-3-(吡啶-4-基)-4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡咯衍生物(非專利文獻 6)等報告。

又雖有生理活性之咪唑并[1,2-b]噻啉衍生物之若干報告，但無關於 $\text{TNF-}\alpha$ 產生抑制作用之(專利文獻 2~6、非專利文獻 7~9)。

【專利文獻 1】特表 2004-523479 號公報

【專利文獻 2】國際公開第 2005/066177 號小冊

【專利文獻 3】美國專利申請公開第 2004/0067948 號說明書

【專利文獻 4】國際公開第 2007/013673 號小冊

【專利文獻 5】國際公開第 2007/025090 號小冊

【專利文獻 6】美國專利申請公開第 2007/0093490 號

說明書

【非專利文獻 1】 Exp.Opin.Invest.Drugs,Jan 9(1): 103-11(2000)

【非專利文獻 2】 J.Biol.Chem.,278(3),1450-1456(2003)

【非專利文獻 3】 Br.J.Pharmacol.,145(2),178-192(2005)

【非專利文獻 4】 J.Med.Chem.,46(22),4676-4686(2003)

【非專利文獻 5】 J.Med.Chem.,48(19),5966-5979(2005)

【非專利文獻 6】 Eur.J.Pharmacol.,506,285-295(2005)

【非專利文獻 7】 J.Med.Chem.,48(24),7604-7614(2005)

【非專利文獻 8】 J.Med.Chem.,46(20),4333-4341(2003)

【非專利文獻 9】 J.Med.Chem.,44(3),350-361(2001)

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

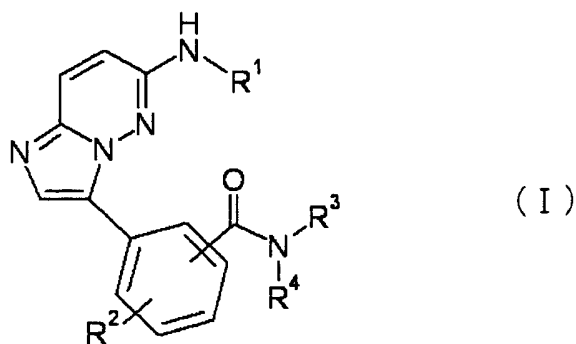
以提供於活體內模式呈示高 TNF- α 產生抑制作用，作為炎症性疾病及/或自體免疫疾病之治療劑有用且可經口投與之新穎低分子化合物為課題。

(解決課題之手段)

本發明者等為解決上述課題，致力研究之結果，發現具有咪唑并[1,2-b]嗒咩構造之新穎化合物，於小鼠活體內模式以經口投與具有降低小鼠血中 TNF- α 之作用，而作為可經口投與之炎症性疾病治療劑及/或自體免疫疾病劑之有效成分，終於完成本發明。

即本發明為提供：

[1]如下式(I)所示化合物、其鹽或彼等之溶劑合物：



[式中 R^1 為 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基，於此 X1 為單鍵、O、S、SO 或 SO₂，X2 為 C1~C6 烷基，

於該 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基可有由鹵基、C1~C6 烷氧基及鹵 C1~C6 烷氧基而成之群選擇之取代基 1~3 個取代，

R^2 為相同或不同之可有由氫原子、鹵基、羥基、羧基、胺基、C1~C6 烷胺基、胺甲醯基、C1~C6 烷胺甲醯基及 C1~C6 烷醯胺基而成之群選擇之 1 或 2 個基，

R^3 為 C1~C6 伸烷基-Y 所示基，於此

Y 為胺基、C1~C6 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基，

於該 3~6 員含氮雜環烷基可有由相同或不同之鹵基、羥基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧 C1~C6 烷氧基、羥 C1~C6 烷基及羧 C1~C6 烷基而成之群選擇之基 1~3 個取代，

R^4 為 Z1-Z2 所示基，於此

Z1 為 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基，

於該 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基之伸烷基鏈部分可有螺型 C3~C6 環烷基取代，

Z2 為胺基、C1~C6 烷醯胺基、胺甲醯基、C1~C6 烷胺甲醯基、羥基、羧基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基，

於該苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基、羥 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧基、C1~C6 烷醯基、C1~C6 烷氧羰基、C1~C6 烷胺甲醯基、胺基、C1~C6 烷胺基、C1~C6 烷醯胺基、苯基、羧苯基、C1~C6 烷氧羰苯基及苄氧基而成之群選擇之基 1~3 個取代]。

且本發明提供：

[2]R¹ 之 X1 為單鍵或 S 之 [1]記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[3]R¹ 之 X2 為有鹵基取代之 C1~C6 烷基之 [1]或 [2]記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[4]R² 為氫原子或鹵基之 [1]~[3]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[5]R³ 之 Y 為 C1~C6 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基之 [1]~[4]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[6]R³ 之 Y 為有鹵基取代之 3~6 員含氮雜環烷基之 [5]記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[7]R⁴ 之 Z1 為 C1~C6 伸烷基之 [1]~[6]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[8]R⁴ 之 Z2 為羥基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜

環基(於該苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基、羥 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧基、C1~C6 烷醯基、C1~C6 烷氧羰基、C1~C6 烷胺甲醯基、胺基、C1~C6 烷胺基、C1~C6 烷醯胺基、苯基、羧苯基、C1~C6 烷氧羰苯基及苄氧基而成之群選擇之基 1~3 個取代)之[1]~[7]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[9]R⁴之 Z2 為可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧苯基及 C1~C6 烷氧羰苯基而成之群選擇之基 1 或 2 個取代之苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基之[8]記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物。

[10]以[1]~[9]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物為有效成分含有之醫藥。

[11]用以抑制 TNF- α 之產生之[10]記載之醫藥。

[12]用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病之[10]記載之醫藥。

[13]用以預防或治療關節風濕之[10]記載之醫藥。

[14]用以製造醫藥之有效成分之[1]~[9]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物之使用。

[15]醫藥為抑制 TNF- α 之產生之醫藥之[14]記載之使用。

[16]醫藥為用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性

疾病之醫藥之[14]記載之使用。

[17]醫藥為用以預防或治療關節風濕之醫藥之[14]記載之使用。

[18]包含[1]～[9]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程之抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 之產生之方法。

[19]包含[1]～[9]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程之預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病之方法。

[20]包含[1]～[9]中任一項記載之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程之預防或治療關節風濕之方法。

[21]用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病之[1]～[9]中任一項記載之化合物或其鹽。

[22]用以預防或治療關節風濕之[1]～[9]中任一項記載之化合物或其鹽。

(發明之效果)

本發明之咪唑并[1,2-b]噻吡衍生物經口投與，則抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 之產生，故可預防及/或治療起因於 $\text{TNF-}\alpha$ 產生之各種疾病，例如關節風濕等炎症性疾病及/或自體免疫性疾病。

【實施方式】

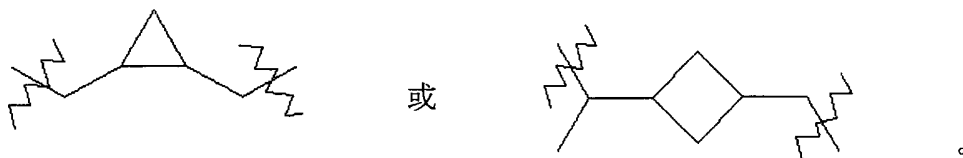
(實施發明之最佳形態)

以下說明本說明書中之取代基。

本說明書中，「鹵基」或鹵 C1~C6 烷基或鹵 C1~C6 烷氧基之「鹵基」部分為氟基、氯基、溴基或碘基。

本說明書中，「C1~C6 烷基」或 C1~C6 烷基、C1~C6 烷基甲酯基、羥 C1~C6 烷基、羧 C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基或 C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基之「C1~C6 烷基」部分為碳數 1~6 之直鏈狀或分枝鏈狀之飽和烴而成之一價之基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或第三丁基等。

本說明書中，「C1~C6 伸烷基」或 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基之「C1~C6 伸烷基」部分為碳數 1~6 之直鏈狀或分枝鏈狀之飽和烴而成之二價之基。「C1~C6 伸烷基」可為例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、異伸丙基或伸丁基等。且伸烷基鏈中之 1 個亞甲基可被碳數 3~6 之環烷基取代而形成如下式 2 價之基：



本說明書中，「C1~C6 烷氧基」或鹵 C1~C6 烷氧基、羧 C1~C6 烷氧基、C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧羰基或 C1~C6 烷氧羰苯基之「C1~C6 烷氧基」部分為由上述 C1~C6 烷基形成之 C1~C6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙氧基。

本說明書中，「C1~C6 烷酯基」或 C1~C6 烷酯胺基之「C1~C6 烷酯基」部分乃指甲酯基、或由碳數 1~5 之

直鏈狀或分枝鏈之烷基與羰基形成之基，例如甲醯基、乙醯基、正丙醯基、正丁醯基或異丁醯基。

本說明書中，「鹵 C1~C6 烷氧基」乃指有 1 或複數個上述鹵基於上述 C1~C6 烷氧基取代之基。取代之鹵基以 1~3 個較佳。有複數個鹵基取代時，彼等鹵基可相同或不同。「鹵 C1~C6 烷氧基」可為例如氟甲氧基、氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氯氟甲氧基。

本說明書中，「C1~C6 烷胺基」乃指 1 或 2 個上述 C1~C6 烷基於胺基取代之基。2 個 C1~C6 烷基取代時，彼等 C1~C6 烷基可相同或不同。「C1~C6 烷胺基」可為例如甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或甲基乙胺基。

本說明書中，「C1~C6 烷胺甲醯基」乃指 1 或 2 個上述 C1~C6 烷基於胺甲醯基取代之基。2 個 C1~C6 烷基取代時，彼等 C1~C6 烷基可相同或不同。「C1~C6 烷胺甲醯基」可為例如甲胺甲醯基、乙胺甲醯基、二甲胺甲醯基、二乙胺甲醯基或甲基乙胺甲醯基。

本說明書中，「C1~C6 烷醯胺基」乃指 1 或 2 個上述 C1~C6 烷醯基於胺基取代之基。2 個 C1~C6 烷醯基取代時，彼等 C1~C6 烷醯基可相同或不同。「C1~C6 烷醯胺基」可為例如甲醯胺基、乙醯胺基或丙醯胺基。

本說明書中，「3~6 員含氮雜環烷基」乃指作為環之構成原子含有至少 1 個氮原子之 3~6 員雜環烷基，該環

也可含有氧原子或硫原子。於環所含氮原子之數以 1 或 2 個較佳。「3~6 員含氮雜環烷基」可為例如吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、哌啉基、噁唑啶基、噻唑啶基、嗎啉基或硫嗎啉基。

本說明書中，「羧 C1~C6 烷氧基」乃指 1 或複數個羧基取代之上述 C1~C6 烷氧基。取代之羧基以 1~3 個較佳。「羧 C1~C6 烷氧基」可為例如羧甲氧基或羧乙氧基。

本說明書中，「羧 C1~C6 烷基」乃指 1 或複數個羧基取代之上述 C1~C6 烷基。取代之羧基以 1~3 個較佳。「羧 C1~C6 烷基」可為例如羧基甲基或羧基乙基。

本說明書中，「羧 C1~C6 烷基」乃指 1 或複數個羧基取代之上述 C1~C6 烷基。取代之羧基以 1~3 個較佳。「羧 C1~C6 烷基」可為例如羧甲基或羧乙基。

本說明書中，「4~10 員之單環或稠合環之雜環基」乃指作為環之構成原子含有由氮原子、氧原子及硫原子選擇之雜原子 1 或複數個之 4~10 員單環或稠合環之雜環誘導之 1 價之基。於環所含雜原子之數以 1~3 個較佳。

「4~10 員之單環或稠合環之雜環基」可為例如吡丁啶、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、哌啶、哌啉、嗎啉、硫嗎啉、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噻吩、噻唑、異噻唑、呋喃、噁唑、異噁唑、吡啶、哌啉、噻啶、吡啉、三吡啉、吡啶、苯并咪唑、苯并三唑、苯并噻唑、噻啉及異噻啉而成之群選擇之雜環之任一誘導之基。

本說明書中，「鹵 C1~C6 烷基」乃指 1 或複數個上述鹵基於上述 C1~C6 烷基取代之基。取代之鹵基以 1~3 個較佳。複數個鹵基取代時，彼等鹵基可相同或不同。「鹵 C1~C6 烷基」可為例如氟甲基、氯甲基、氟乙基、氯乙基、二氟甲基、三氟甲基或氯氟乙基。

本說明書中，「C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基」乃指 1 或複數個上述 C1~C6 烷氧基於上述 C1~C6 烷基取代之基。取代之 C1~C6 烷氧基以 1~3 個較佳。複數個 C1~C6 烷氧基取代時，彼等 C1~C6 烷氧基可相同或不同。「C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基」可為例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、異丙氧基甲基或異丙氧基甲氧基甲基。

本說明書中，「C1~C6 烷氧羰基」乃指上述 C1~C6 烷氧基取代之羰基。「C1~C6 烷氧羰基」可為例如甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基。

本說明書中，「羧苯基」乃指 1~3 個羧基取代之苯基，例如羧苯基或二羧苯基。

本說明書中，「C1~C6 烷氧基羧苯基」乃指 1~3 個上述 C1~C6 烷氧羰基取代之苯基，例如甲氧羰苯基或乙氧羰苯基。

次說明式(I)之各取代基。

R^1 為 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基，X1 為單鍵、O、S、SO 或 SO₂，X2 為 C1~C6 烷基。

X1 以單鍵或 S 較佳。

X₂ 以 C₁~C₄ 烷基較佳，甲基或乙基更佳。

於該 C₁~C₆ 伸烷基-X₁-X₂ 所示基可有由鹵基、C₁~C₆ 烷氧基及鹵 C₁~C₆ 烷氧基而成之群選擇之取代基 1~3 個，宜 1 或 2 個取代。該 C₁~C₆ 伸烷基-X₁-X₂ 所示基之取代基以鹵基較佳，氟基更佳。

C₁~C₆ 伸烷基-X₁-X₂ 所示基以鹵基取代之直鏈伸丙基、直鏈伸丁基或直鏈伸戊基較佳。

R² 為相同或不同之由氫原子、鹵基、羥基、羧基、胺基、C₁~C₃ 烷胺基、胺甲醯基、C₁~C₆ 烷胺甲醯基及 C₁~C₆ 烷醯胺基而成之群選擇之 1 或 2 個基。

R² 以氫原子或鹵基較佳，氟基或氯基更佳。

R³ 為 C₁~C₆ 伸烷基-Y 所示基，Y 為胺基，C₁~C₆ 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基。

Y 以 C₁~C₆ 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基較佳。

於該 3~6 員含氮雜環烷基可有相同或不同之由鹵基、羥基、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷氧基、鹵 C₁~C₆ 烷氧基、羧 C₁~C₆ 烷氧基、羥 C₁~C₆ 烷基及羧 C₁~C₆ 烷基而成之群選擇之基 1~3 個，宜 1 或 2 個取代。該 3~6 員含氮雜環烷基之取代基以鹵基、羥基、C₁~C₆ 烷氧基、鹵 C₁~C₆ 烷氧基、羧 C₁~C₆ 烷基較佳，鹵基更佳。

R⁴ 為 Z₁-Z₂ 所示基。

Z₁ 為 C₁~C₆ 伸烷基或 C₁~C₆ 伸烷基-O-C₁~C₆ 伸烷基所示基。於該 C₁~C₆ 伸烷基或 C₁~C₆ 伸烷基-O-C₁~C₆ 伸烷基所示基之伸烷基鏈部分可有螺型 C₃~C₆ 環烷

基相同或不同之 1 或 2 個取代。該 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基之伸烷基鏈中之 1 個亞甲基可有碳數 3~6 之環烷基取代。

於該 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基之伸烷基鏈部分以螺型取代之 C3~C6 環烷基以環丙基或環丁基較佳。

Z1 以 C1~C6 伸烷基較佳，亞甲基或伸乙基更佳。

Z2 為胺基、C1~C6 烷醯胺基、胺甲醯基、C1~C6 烷胺甲醯基、羥基、羧基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基。

Z2 以羥基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基較佳，苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基更佳。

於該苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基可有相同或不同之由鹵基、C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧基、C1~C6 烷醯基、C1~C6 烷氧羰基、C1~C6 烷胺甲醯基、胺基、C1~C6 烷胺基、C1~C6 烷醯胺基、苯基、羧苯基、C1~C6 烷氧羰苯基及苄氧基而成之群選擇之基 1~3 個，宜 1 或 2 個取代。

苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基之取代基以鹵基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧苯基或 C1~C6 烷氧羰苯基較佳。

且式(I)之化合物以實施例 1~20 之任一記載之化合物，其鹽或彼等之溶劑合物較佳。

本發明之式(I)所示化合物有胺基等鹼性基時，依所望而作成醫藥容許鹽。如此鹽可為例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等低烷磺酸鹽；苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等芳磺酸鹽；甲酸、乙酸、蘋果酸、富馬酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等有機酸鹽；及鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽；以氫鹵酸鹽及有機酸鹽較佳。

本發明之式(I)所示化合物有羧基等酸性基時，可形成一般鹼附加鹽。醫藥容許鹽可為例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；銨鹽等無機鹽；二苄胺鹽、嗎啉鹽、苯基甘胺酸烷酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、環己胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等有機胺鹽等。

本發明之式(I)所示化合物或其鹽為也有以游離體或溶劑合物存在。溶劑合物只要為醫藥容許者，則無特限，具體而言，以水合物、乙醇合物等較佳。又式(I)所示本發明化合物中若有氮原子存在時，也可成N-氧化物體、此等溶劑合物及N-氧化物體成包括於本發明之範圍。

本發明之式(I)所示化合物、其鹽或彼等之溶劑合物依取代基之種類或組合而可有順體、反體等幾何異構物、

互變異構物或 d 體、l 體等光學異構物等各種異構物存在，但本發明之化合物若無特限時，包含彼等全部異構物、立體異構物及任一比率之此等異構物及立體異構物混合物。

又本發明也包含活體內於生理條件下由酵素或胃酸等反應而變換為本發明醫藥組成物之有效成分化合物(I)之化合物，也即引起酵素水解等而變化為化合物(I)之化合物或由胃酸等引起水解等而變化為化合物(I)之「醫藥容許之前藥化合物」也包含於本發明。

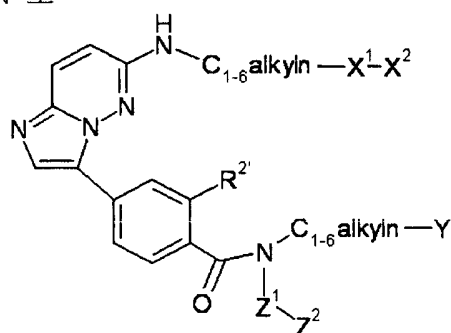
上述前藥於化合物(I)有胺基存在時，可為其胺基被醯基化、烷基化、磷酸化之化合物(例如其胺基被二十醯基化、丙胺醯基化、戊胺羧基化、(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲氧羧基化、四氫呋喃基化、吡咯啉甲基化、特戊醯氧甲基化、第三丁基化之化合物等)等，若於化合物(I)有羥基存在時，可為其羥基被醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如其羥基被乙醯基化、十六醯基化、丙醯基化、特戊醯基化、丁二醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化、二甲胺基甲基羧基化之化合物等)等。又若於化合物(I)有羧基存在時，可為其羧基被酯化、醯胺化之化合物(例如其羧基被乙酯化、苯酯化、羧甲酯化、二甲胺基甲酯化、特戊醯氧甲酯化、乙氧羧氧基乙酯化、醯胺化或甲基醯胺化之化合物等)等。

本發明之化合物之前藥可依公知之方法由化合物(I)製造。又本發明之化合物之前藥也包括可以如廣川書店

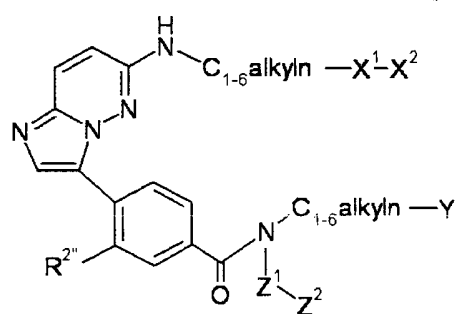
1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷分子設計 163 頁～198 頁記載之生理條件變化為化合物(I)者。

本發明之式(I)所示化合物之具體例可為例如下述化合物表(式(I-1)或(I-2))記載之化合物。此等化合物可依下述[製法 1]、[製法 2]或實施例記載之方法合成。

式(I-1)、式(I-2)及化合物表中，「C₁₋₆alkyl_n」為 C₁～C₆ 伸烷基、「Pyrld-1-yl」為吡咯啉-1-基、「Pyrld-2-yl」為吡咯啉-2-基、「Py」為吡啶基、「Ph」為苯基、「MeO」為甲氧基、「Pipe」為哌啶-2-基、「Morp」為嗎啉-3-基、「TriFMeO」為三氟甲氧基、「CarbMeO」為羧甲氧基。

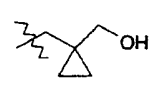
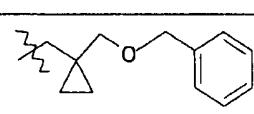


(I-1)

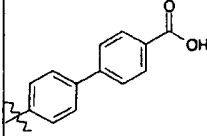
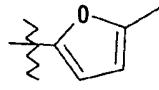
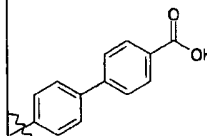
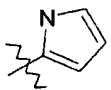
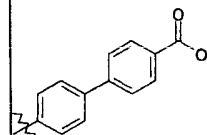
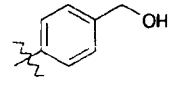


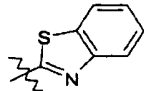
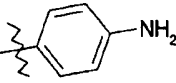
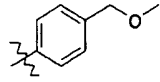
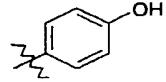
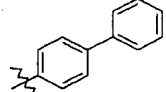
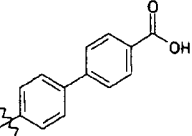
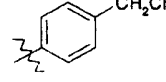
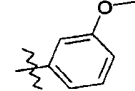
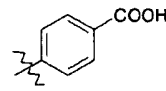
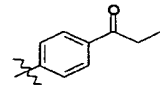
(I-2)

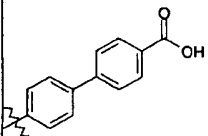
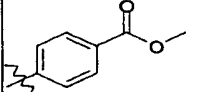
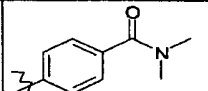
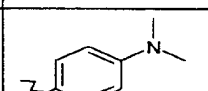
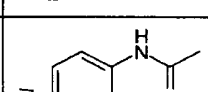
【表 1】

	一般式	R ¹			R ² 或 R ^{2'}	R ³		R ⁴	
		C ₁₋₆ alkyln	X ¹	X ²		C ₁₋₆ alkyln	Y	Z ¹	Z ²
A1	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A2	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A3	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-MeO-Ph
A4	I-1	(CH ₂) ₄ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A5	I-1	(CH ₂) ₄ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A6	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	3-F-2-Py
A7	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			F	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	3-F-2-Py
A8	I-2	CH ₂ CH ₂ F			OH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A9	I-2	(CH ₂) ₂ CH ₂ F			COOH	CH(CH ₃)CH ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A10	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			NH ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A11	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			N(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A12	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			CONH ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A13	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			CONHC H ₃	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A14	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			CON(C H ₃) ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A15	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			NHCOC H ₃	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A16	I-2	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			NHCOC H ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂	Pipe	CH ₂	4-Cl-Ph
A17	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₃	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A18	I-1	CH(CH ₃)CH ₂ F			H	(CH ₂) ₄	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A19	I-1	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	NH ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A20	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	3-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A21	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	4-OH-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A22	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	4-MeO-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A23	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	3-MeO-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A24	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl		
A25	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl		
A26	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂ -O-CH ₂	Ph
A27	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂ -O-(CH ₂) ₂	4-Cl-Ph
A28	I-1	(CH ₂) ₄ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	CONH ₂
A29	I-1	(CH ₂) ₅ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	CONHCH ₃
A30	I-1	(CH ₂) ₆ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	COOH

A31	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A32	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A33	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A34	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A35	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A36	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	4-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	
A37	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	4-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	
A38	I-1	(CH ₂) ₃ CH ₂ F			H	(CH ₂) ₂	4-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	
A39	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A40	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A41	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A42	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-MeO-Ph
A43	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	CH ₂	4-MeO-Ph
A44	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	4-MeO-Ph
A45	I-1	(CH ₂) ₃	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-COOH-Ph
A46	I-1	(CH ₂) ₃	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A47	I-1	(CH ₂) ₃	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph
A48	I-1	(CH ₂) ₃	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A49	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	3-F-2-Py
A50	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	CH ₂	4-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	

A51	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	CH ₂	4-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	
A52	I-1	CH ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	2-Cl-Ph
A53	I-2	CH ₂	S	CH ₂ C H ₃	OH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A54	I-2	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	COOH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A55	I-2	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	NH ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A56	I-2	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	N(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A57	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	F	CH ₂	3-F-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A58	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	4-CH ₂ OH-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A59	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₂ C H ₃	H	(CH ₂) ₃	4-CH ₂ COOH-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A60	I-1	(CH ₂) ₂	S	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₂	4-TriFMeO-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A61	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	4-CarbMeO-Pyrid-2-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A62	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A63	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH(CH ₃)	
A64	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Morp	CH(CH ₃)	
A65	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Morp	CH ₂ -O-CH ₂	Ph
A66	I-1	(CH ₂) ₂	S	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pipe	CH ₂ -O-(CH ₂) ₂	4-Cl-Ph
A67	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	2-Cl-Ph
A68	I-2	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	OH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A69	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A70	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	

A71	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A72	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A73	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A74	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A75	I-1	(CH ₂) ₂	O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	
A76	I-1	(CH ₂) ₂	SO	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A77	I-2	(CH ₂) ₂	SO	CH ₃	OH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A78	I-2	(CH ₂) ₂	SO	CH ₃	COOH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A79	I-2	(CH ₂) ₂	SO	CH ₃	NH ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A80	I-2	(CH ₂) ₃	SO	CH ₃	N(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A81	I-1	(CH ₂) ₃	SO	CH ₃	H	CH ₂	N(CH ₃) ₂	CH ₂	
A82	I-1	(CH ₂) ₃	SO	CH(CH ₃) ₂	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	CH ₂	
A83	I-1	(CH ₂) ₄	SO	CH ₃	H	(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₂	
A84	I-1	(CH ₂) ₄	SO	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂	
A85	I-1	(CH ₂) ₄	SO	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	NH ₂	CH ₂	
A86	I-1	(CH ₂) ₂	SO ₂	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A87	I-2	(CH ₂) ₂	SO ₂	CH ₃	OH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A88	I-2	(CH ₂) ₂	SO ₂	CH ₃	COOH	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A89	I-2	(CH ₂) ₂	SO ₂	CH ₃	NH ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph
A90	I-2	(CH ₂) ₃	SO ₂	CH ₃	N(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂	Pyrid-1-yl	CH ₂	4-Cl-Ph

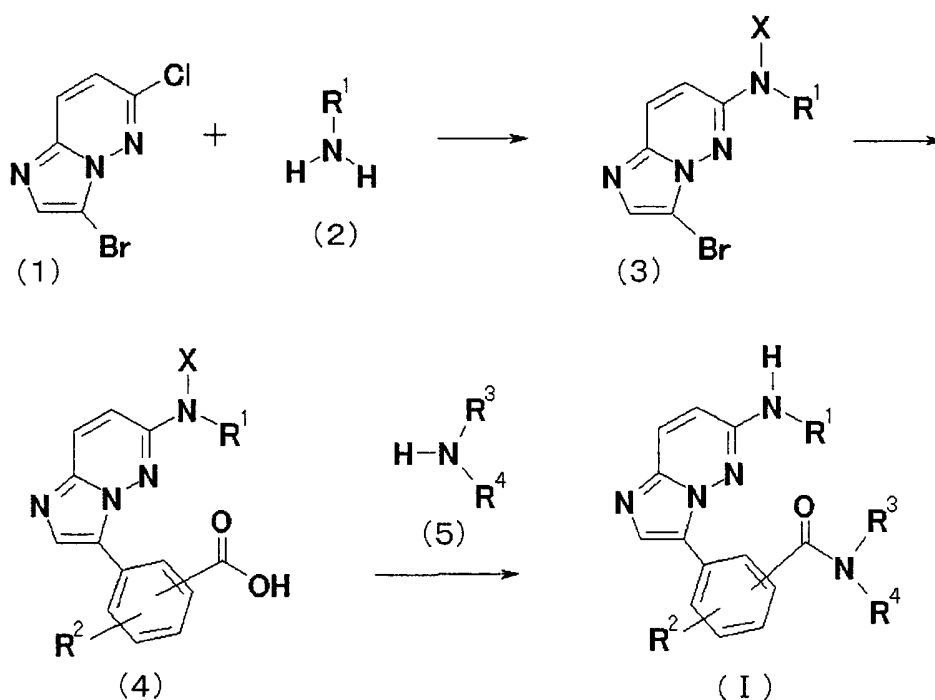
A91	I-1	$(\text{CH}_2)_3$	SO_2	CH_3	H	CH_2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_2	
A92	I-1	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	SO_2	CH_3	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_2	
A93	I-1	$(\text{CH}_2)_4$	SO_2	CH_3	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_2	
A94	I-1	$(\text{CH}_2)_4$	SO_2	CH_3	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	CH_2	
A95	I-1	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$	SO_2	CH_3	H	$(\text{CH}_2)_2$	NH_2	CH_2	

茲就式(I)所示化合物之製法記述。但製法不限於下述方法。

式(I)所示化合物及其製造中間體可利用下述種種公知之反應來製造。其時，於原料或中間體之階段，以適當保護基來保護官能基之情況。如此官能基可為例如羥基、羧基、胺基等、保護基之種類，及彼等保護基之導入和去除之條件可參考例如於 Protective Groups in Organic Synthesis(T.W.Green and P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006)記載者。

本發明之化合物(I)可依下述[製法 1]製造。

[製法 1]



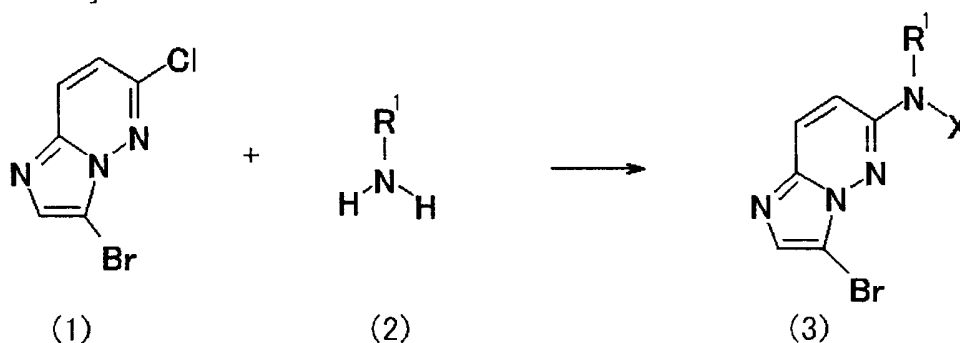
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 同前述。 X 為氫原子或一般保護基。)

本發明之化合物(I)為由化合物(1)和胺(2)之親核取代反應，和必要時導入一般保護基來製造化合物(3)，由化合物(3)製造係為羧酸衍生物之化合物(4)，將化合物(4)和胺體(5)縮合，必要時脫保護來製造。

次詳細說明[製法 1]之各工程。

[製法 1-1]中，由化合物(1)和胺(2)之親核取代反應製造化合物(3)之方法說明如下。

[製法 1-1]



(式中 R^1 及 X 同前述)。

化合物(3)爲令化合物(1)於鹼之存在下，以化學量論之胺(2)處理，可依親核取代反應，必要時導入一般保護基來製造。本反應作爲鹼，可用過剩量胺(2)，也可使用反應溶劑。胺(2)可用市售或依公知方法製造者。

所用鹼可爲例如三乙胺、二異丙基乙胺等有機胺系鹼。鹼之使用量以對化合物(1)爲 2~10 倍莫耳當量之範圍較佳。

胺(2)之使用量，於使用鹼時可爲 1~2 莫耳當量，不使用鹼時以對化合物(1)爲 2~30 倍莫耳當量之範圍較佳。

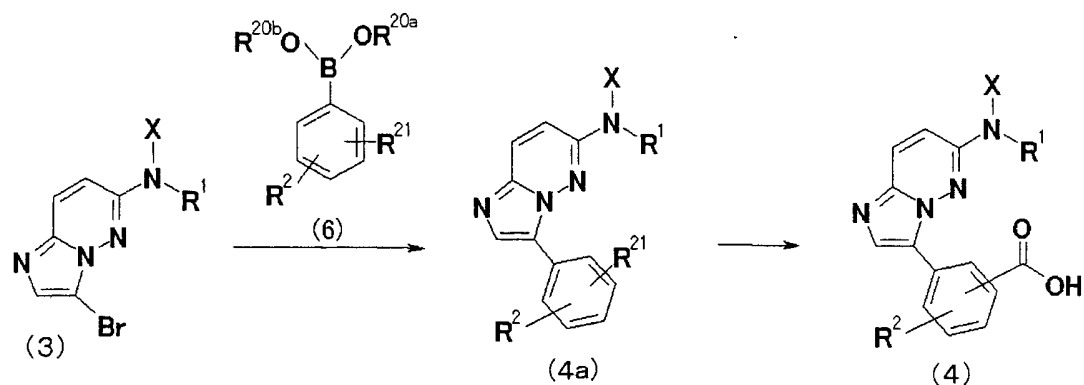
所用溶劑只要不阻礙反應而能某程度溶解出發物質則無特限，例如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮等醯胺系溶劑、二甲亞砜(DMSO)等亞砜系溶劑等，以 DMF、DMSO 等較佳。

反應溫度以 80~160℃ 之範圍較佳。反應時間以 1~24 小時較佳。

合成 R¹ 爲有鹵基取代之 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基之化合物(3)時，可令具有於適當位置有羥基之 R¹ 之胺(2)與化合物(1)反應，令適當保護基 X 導入氮原子上後，使用鹵化劑(二乙胺基三氟化硫等)等氟化試藥來氟化，而合成化合物(3)。

[製法 1-2]中，製造化合物(4)之方法說明如下。

[製法 1-2]



(式中 R^{20a} 及 R^{20b} 為相同或不同之氫原子或 C1~C6 烷基，或 R^{20a} 及 R^{20b} 為一體化形成 C1~C6 伸烷基， R^{21} 為羧基、甲醯基或 C1~C6 烷氧羰基， R^1 、 R^2 及 X 同前述)。

係為羧酸衍生物之化合物(4)為由化合物(3)與有機硼酸衍生物(6)之偶合反應來製造化合物(4a)後，令化合物(4a)，(i)於 R^{21} 為甲醯基時予以氧化，(ii) R^{21} 為 C1~C6 烷氧羰基時予以水解來製造。

化合物(4a)可令化合物(3)於金屬觸媒及鹼之存在下，與有機硼酸衍生物(6)之偶合反應來製造。於本偶合反應，為促進反應也可使用適切之添加劑。有機硼酸衍生物(6)可為市售或依公知之方法製造，有機硼酸衍生物(6)之製法及偶合反應之參考文獻為「Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483」。

有機硼酸衍生物(6)之使用量，以化合物(3)之 1~2 倍莫耳當量之範圍較佳。

金屬觸媒以鈀觸媒較佳，例如 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)/二氯甲烷錯體(1:1)，或二氯雙(三苯膦)鈀(II)及肆(三苯膦)鈀(0)等。金屬觸媒之使用量，以對化合物(3)為 0.01~0.2 倍莫耳當量之範圍較佳。

鹼可爲例如磷酸三鉀(水合物)、碳酸鉀、碳酸銨等無機鹼類、磷酸三鉀(水合物)及碳酸鉀等較佳。鹼之使用量爲以對化合物(3)爲0.2~10倍莫耳當量之範圍較佳。

添加劑可爲1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(dppf)、三苯膦等有機磷化合物，添加劑之使用量，以對化合物(3)爲0.05~0.2莫耳當量之範圍較佳。

偶合反應之溶劑只要不阻礙反應而能某程度溶解出發物質則無特限，例如1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等乙醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮等醯胺系溶劑、甲苯、苯等烴系溶劑、甲醇、乙醇等醇系溶劑；以乙腈、水等極性溶劑等較佳，此等溶劑也可使用二種以上之混合溶劑。

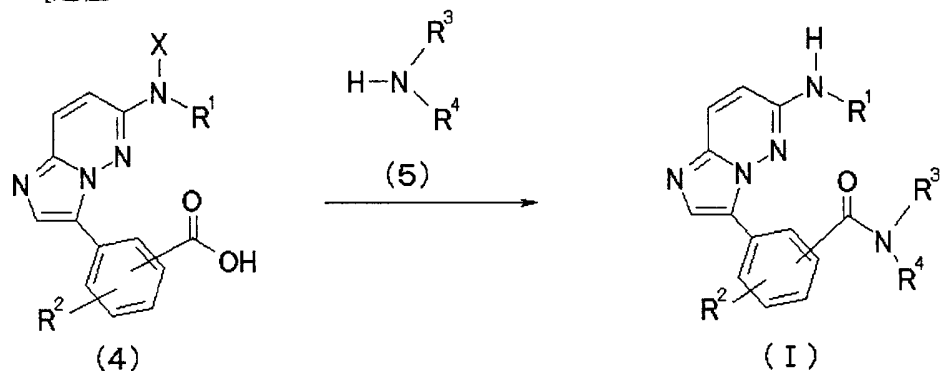
反應溫度可爲50℃~溶劑之沸點之範圍，以70~150℃之範圍較佳。反應時間以1~50小時較佳。

化合物(4)可令係爲醛衍生物之化合物(4a)(也即 R^{21} 爲甲醯基時)氧化來製造。氧化反應以使用例如亞氯酸鈉等之氧化較佳，反應條件之參考文獻可爲實驗化學講座(第四版，Vol.22.日本化學會編，丸善公司)「有機合成 IV：酸·胺基酸·胜肽，P1~P6」等。又化合物(4)可令係爲C1~C6烷酯衍生物之化合物(4a)(也即 R^{21} 爲C1~C6烷氧羰基時)水解來製造。水解反應以公知之鹼水解較佳，參考文獻可爲實驗化學講座(第四版，Vol.22.日本化學會編，丸善公司)「有機合成 IV：酸·胺基酸·胜肽，P6~P11」等。

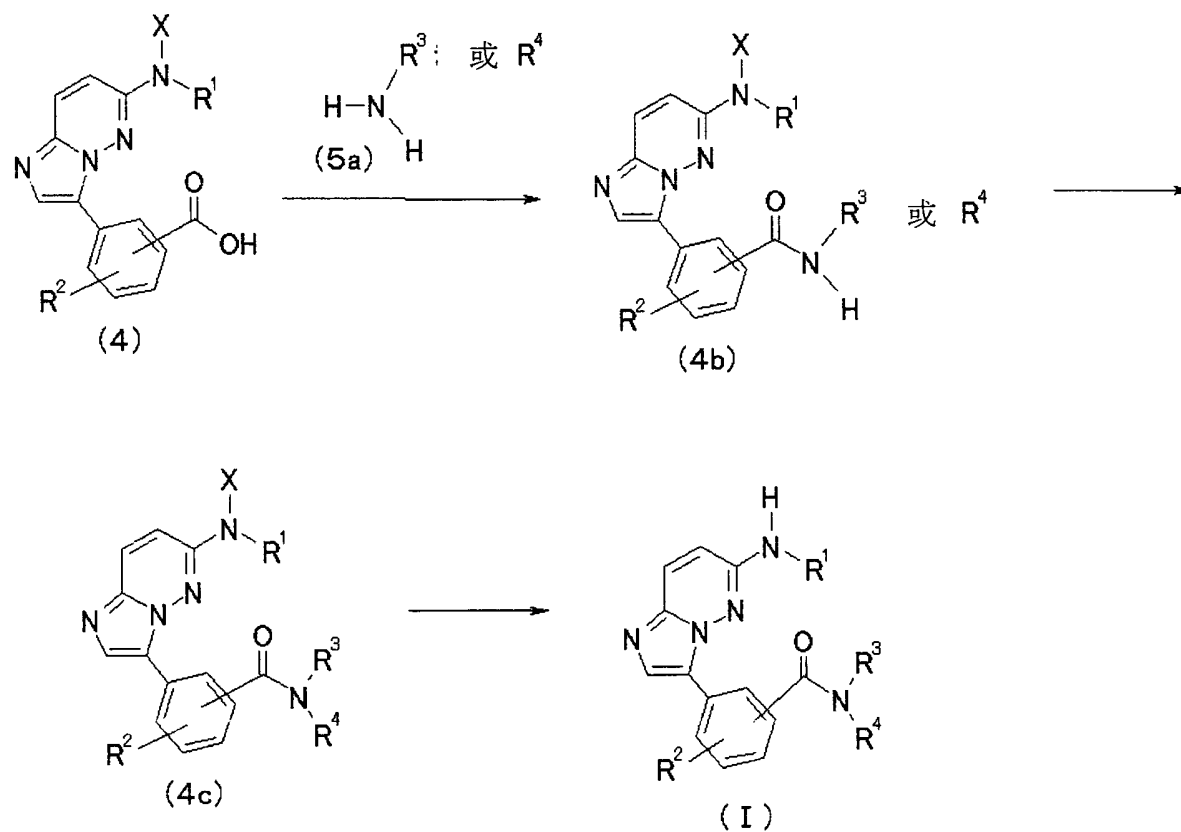
[製法 1-3]中，說明由化合物(4)與胺體(5)之縮合反應來製造化合物(I)之方法。化合物(I)可依[途徑 1]或[途徑 2]製造。

[製法 1-3]

[途徑 1]



[途徑 2]



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 X 同前述)。

化合物(I)可如[途徑 1]所示，令化合物(4)於縮合劑之

存在下，與胺體(5)縮合來製造。本縮合反應為促進反應，可於鹼及/或添加劑之存在下施行。胺體(5)為市售，或可依後述方法製造。

胺體(5)之使用量，以對化合物(4)為 0.6～4.0 倍莫耳當量之範圍較佳。

縮合劑可為例如 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化亞胺鹽酸鹽(EDC)、苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)磷六氟磷酸酯(BOP)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基氮化嗎啉(DMTMM)及其同類物等，以 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化亞胺鹽酸鹽(EDC)、苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)磷六氟磷酸酯(BOP)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯及 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基氮化嗎啉(DMTMM)較佳。縮合劑之使用量，以對化合物(4)為 0.8～3 倍莫耳當量之範圍較佳。

反應溶劑只要不阻礙反應而能某程度溶解出發物質則無特限，例如 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮等醯胺系溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵化烴系溶劑、二乙基乙醚、四氫呋喃等乙醚系溶劑，以甲苯、苯等烴系溶劑等較佳，此等之溶劑也可以二種以上之混合溶劑使用。

添加劑可為例如 1-羥基苯并三唑(HOBt)等。使用添加劑時之使用量，以對化合物(4)為 0.1～1 倍莫耳當量之範圍較佳。

鹼以例如三乙胺、二異丙基乙胺等有機胺系鹼類等較

佳。用鹼場合之使用量，以對化合物(4)為 1~8 倍莫耳當量之範圍較佳。

反應溫度以 0℃ ~ 溶劑之沸點之範圍較佳。反應時間通常為 1 小時 ~ 4 日之程度。

胺體(5)之使用量，以對化合物(4)為 0.6~4.0 倍莫耳當量之範圍較佳。

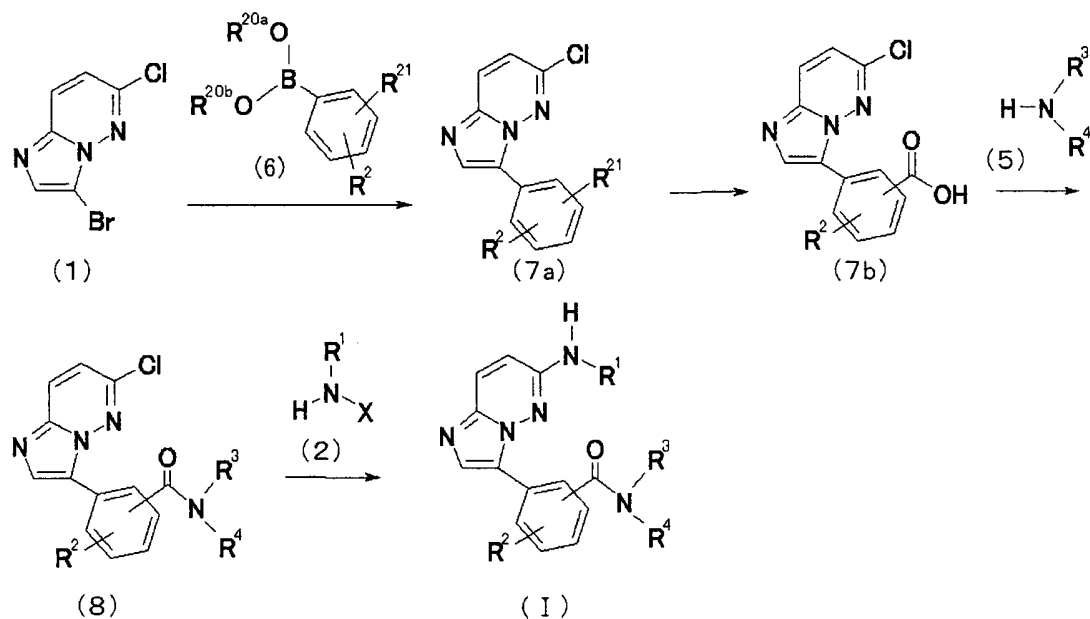
又如[途徑 2]所示，化合物(I)可令化合物(4)於縮合劑之存在下，與胺體(5a)縮合成化合物(4b)，更導入 R³ 或 R⁴ 而得化合物(4c)，必要時去除保護基來製造。本縮合反應為促進反應，也可於鹼及/或添加劑之存在下施行。胺體(5a)為市售，或可依公知之方法製造。

本製法所得化合物(I)之 R³ 及 R⁴ 上有官能基時，該官能基也可被保護，該保護基之去除可如前述使用一般泛用之方法。且其官能基可依一般方法施行烷基化或醯基化等化學的修飾，導入種種取代基。

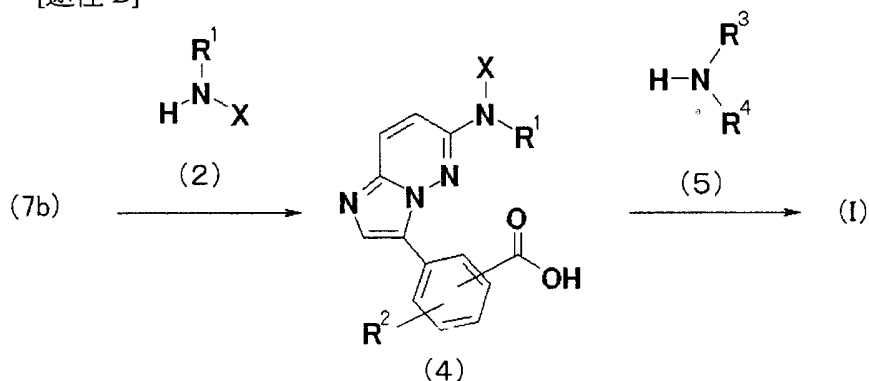
本發明之化合物(I)乃如下述[製法 2]所示，也可依[途徑 A]或[途徑 B]製造。

[製法 2]

[途徑 A]



[途徑 B]



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21} 及 X 同前述)。

[途徑 A]

式(I)之化合物可由化合物(1)和有機硼酸衍生物(6)，用[製法 1-2]所示偶合反應製造化合物(7a)，由化合物(7a)用[製法 1-2]所示方法製造係為羧酸衍生物之化合物(7b)，令化合物(7b)和胺體(5)用[製法 1-3]所示縮合反應來製造化合物(8)，由化合物(8)和胺(2)用[製法 1-1]所示親核取代反應來製造。

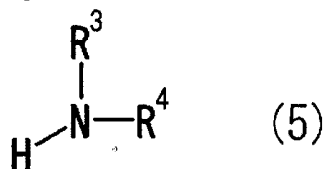
[途徑 B]

又式(I)之化合物，可以係為羧酸衍生物之化合物(7b)

與胺(2)之親核取代反應製造化合物(4)後，由化合物(4)與[製法 1-3]所示胺體(5)之縮合反應製造。

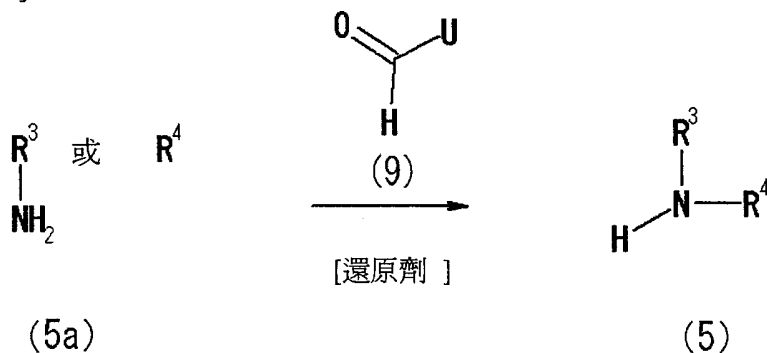
於此化合物(8)或化合物(I)之 R^3 或 R^4 上有胺基等官能基時，該胺基等官能基可被保護，該保護基之去除可用如前述一般泛用之方法。更其胺基等官能基可依一般方法施行烷基化或醯基化等，而變換為有被取代之官能基。

於[製法 1]及[製法 2]使用之胺體(5)為市售或可用下述[製法 A-1]或[製法 A-2]所示方法製造。



[式中 R^3 及 R^4 同前述]

[製法 A-1]



(式中 R^3 及 R^4 同前述。U 為由反應生成之胺體(5)可成為 R^3 或 R^4 之取代基，必要時可由一般保護基保護、還原反應之後予以脫保護，將成為 U 中存在之無保護之官能基修飾來製造胺體(5)。)

胺體(5)可由胺體(5a)或其鹽與醛體(9)，於還原劑之存在下處理之依還原性胺基化反應來製造。上述胺體(5a)或

其鹽及還原性胺基化反應所用醛體(9)為市售，或可依公知之方法製造。還原性胺基化反應之參考文獻可為實驗化學講座(第四版，Vol.20.日本化學會編，丸善公司)「有機合成 II：醇·胺，P300～P302」等。

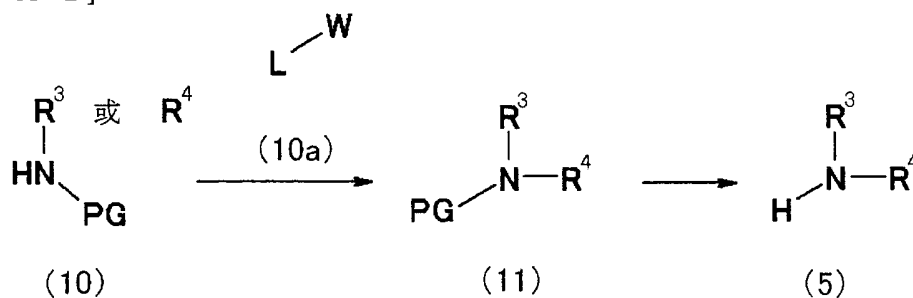
胺體(5a)或其鹽之使用量以對化合物(9)為 0.1～4 倍莫耳當量之範圍較佳。

還原劑以金屬氫化物等較佳，例如以氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉、三乙醯氧基氫硼化鈉等較佳。還原劑之使用量以對化合物(9)為 0.2～4 倍莫耳當量之範圍較佳。

反應溶劑只要不阻礙反應而能某程度溶解出發物質則無特限，例如甲苯、二甲苯、苯、庚烷、己烷等烴系溶劑、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等鹵化烴系溶劑、二乙基乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等乙醚系溶劑、甲醇、乙醇等醇系溶劑，特以 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮等醯胺系溶劑、二甲亞砜等亞砜系溶劑、乙腈、水、乙酸等極性溶劑等較佳，此等溶劑也可以二種以上之混合溶劑使用。

反應溫度為 0℃～溶劑之沸點之範圍，以 20℃～80℃之範圍較佳。反應時間通常為 1 小時～3 日程度。

[製法 A-2]



(式中 PG 為保護基， R^3 及 R^4 同前述。L 為脫離基，W 為可因導入於胺體(10)而成為 R^3 或 R^4 之取代基，或導入後，將預先導入於 W 之保護基脫保護，或脫保護而生成之官能基修飾，而成為 R^3 或 R^4 之取代基。)

胺體(5)為可令被保護胺體(10)於一般泛用之鹼存在下施行以烷基化劑(10a)處理之烷基化反應，必要時施行上述官能基變換來合成化合物(11)，將所得化合物(11)脫保護來製造。烷基化反應之參考文獻可為實驗化學講座(第四版，Vol.20.日本化學會編，丸善公司)「有機合成 II：醇·胺，P284～P288」等。又上述胺體(10)為市售，或可依公知之方法製造。

烷基化所用鹼以例如三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶等有機胺系鹼或碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉等無機鹼較佳。鹼之使用量可為對胺體(10)為 1～30 當量之範圍，宜 1～10 當量之範圍。反應時間通常為 1～48 小時程度。

烷基化劑可用市售或依公知之方法製造之化合物(10a)。

脫離基 L 可為例如鹵基、C1～C6 烷磺醯氧基，可有取代基之苯磺醯氧基等，特以溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、苯磺醯氧基或對甲苯磺醯氧基等較佳。

烷基化之反應溶劑只要不阻礙反應而能某程度溶解出發物質則無特限，例如氯仿、二氯甲烷等鹵化烴系溶劑、甲苯、苯等烴系溶劑、乙醚、四氫呋喃等乙醚系溶劑

、甲醇、乙醇等醇系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺等醯胺系溶劑，特以乙腈、水等極性溶劑等較佳，此等溶劑也可以二種以上之混合溶劑使用。

反應溫度可為 -20°C ~ 溶劑之沸點之範圍，以室溫 ~ 80°C 之範圍較佳。反應時間通常為 1 ~ 48 小時程度。

依上述方法製造之本發明之化合物(I)可由公知之方法，例如萃取、沈澱、層析、分別再結晶、再結晶等來單離、精製。

又若本發明之化合物(I)或製造之中間體有不對稱碳時，有光學異構物存在。此等之光學異構物可依與適切之鹽再結晶之分別再結晶(鹽分割)或柱層析等常法單離、精製各異構物。由消旋體分割光學異構物之方法之參考文獻可為 J.Jacques 等之「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」。

如前所述、TNF- α 產生抑制劑為可作為關節風濕等各種炎症性疾病或自體免疫疾病等治療藥。

炎症性疾病可為例如關節風濕、風濕性脊椎炎、骨關節炎、氣喘、支氣管炎、過敏性鼻炎、慢性閉塞性肺疾病、囊胞性纖維症、炎症性腸疾病、過敏性腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、克隆病、多發性硬化症等。

自體免疫性疾病可為例如膠原病、全身性紅斑性狼瘡、關節風濕、脊椎炎、骨關節症、痛風、敗血症、敗血症休克(septic shock)、毒性休克症候群、異位性皮膚炎、

接觸皮膚炎、多發性硬化症、Bechet 病、腎變病症候群、腎小管腎炎、腎小球腎炎、休格連症候群、紅斑性狼瘡、惡病質、鞏皮症、多發性肌炎、乾癬、炎症性腸疾病、克隆病、混合型結合組織病、慢性閉鎖性肺病、滯留性心停止、肺纖維症、原發性粘液水腫、愛迪生病、再生不良性貧血、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性血小板減少症、自體免疫性糖尿病、胰島素抵抗性(insulin resistance)、葡萄膜炎、抗受體病、重症肌無力症、甲狀腺中毒症、甲狀腺炎、橋本病、病毒感染、AIDS 等。

式(I)所示本發明之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物於哺乳動物(特為人)投與時，可全身或局部、經口或非經口投與。

本發明之醫藥可依投與方法而選擇適當之形態，可依通常使用之各種製劑之調製法來製造。

經口用之醫藥之形態可為錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、水劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑、酏劑等。此等形態之醫藥之調製可由作為添加劑通常使用之賦形劑、結合劑、崩壞劑、滑劑、膨潤劑、膨潤補助劑、被覆劑，可塑劑、安定劑、防腐劑、抗氧化劑、著色劑、溶解補助劑、懸浮化劑、乳化劑、甘味劑、保存劑、緩衝劑、稀釋劑、濕潤劑等依必要而適宜選擇使用，而依常法施行。

非經口用之醫藥之形態可為注射劑、軟膏劑、凝膠劑

、霜劑、濕布劑、貼附劑、噴霧劑、吸入劑、噴劑、點眼劑、點鼻劑、座劑、吸入劑等。此等形態之醫藥之調製可由作為添加劑通常使用之安定化劑、防腐劑、溶解補助劑、保濕劑、保存劑、抗氧化劑、著香劑、凝膠化劑、中和劑、溶解補助劑、緩衝劑、等張劑、界面活性劑、著色劑、緩衝化劑、增粘劑、濕潤劑、充填劑、吸收促進劑、懸浮化劑、結合劑等依必要而適宜選擇使用，而依常法施行。

本發明之醫藥可為將式(I)所示化合物、其鹽或彼等之溶劑合物、與免疫抑制劑、免疫抑制所用抗體、排斥反應治療藥、抗生物質、非類固醇性抗炎症藥(NSAIDs)及類固醇藥選擇之 1 種或 2 種以上組合成醫藥。此醫藥為將式(I)所示本發明之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，與其他藥劑 1 種或 2 種以上作為組合併用劑來投與，式(I)所示本發明之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物為於 1 製劑中兩成分可為配合之合劑，也可以各別之製劑投與。各別投與時，各製劑可為同時投與，也可隔時投與。各製劑之投與方法為可相同或不同。此等之醫藥為式(I)所示化合物、其鹽或彼等之溶劑合物、與免疫抑制劑、免疫抑制所用抗體、排斥反應治療藥、抗生物質、非類固醇性抗炎症藥(NSAIDs)及類固醇藥選擇之 1 種或 2 種以上等其他藥劑組合之套組。

更具體而言、作為免疫抑制劑、免疫抑制所用抗體、排斥反應治療藥可為例如環孢素 A、tacrolimus(FK506)、

Sirolimus(rapamycin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、咪唑立賓(Mizoribine)、胺甲喋呤(Methotrexate)、Mycophenolate Mofetil、癌得星(Cyclophosphamide)、Everolimus、脫氫皮醇、甲基脫氫皮醇、原克隆(Orthoclone)OKT3、抗人淋巴球蛋白、Deoxyspergualin等。

抗生物質可為例如 Cefuroxime 鈉、Meropenem 三水合物、硫酸 Netilmicin、硫酸 Sisomicin、ceftibuten、PA-1806、IB-367、Tobramycin、PA-1420、doxorubicin、硫酸 Astromicin、鹽酸 cefetamet pivoxil 等。

非類固醇性抗炎症藥(NSAIDs)可為例如阿司匹靈、柳酸、diclofenac、吲哚美達新、ibuprofen、ketoprofen、loxoprofen、naproxen、Piroxicam、Meroximac、aceclofenac、Actarit、diacerein、Etodolac、Celecoxib、Lumiracoxib 等。

類固醇藥可為例如丙酸 Clobetasol、乙酸 Diflorasone、Fluocinonide、呋喃羧酸 Mometasone、二丙酸 Betamethasone、丁酸丙酸 Betamethasone、戊酸 Betamethasone、Difluprednate、budesonide、戊酸 Diflucortolone、Amcinonide、Halcinonide、地塞米松(dexamethasone)、丙酸地塞米松、戊酸地塞米松、乙酸地塞米松、乙酸氫化可體松、丁酸氫化可體松、丁酸丙酸氫化可體松、丙酸 Deprodone、戊酸乙酸脫氫皮醇(prednisolone)、Fluocinolone、丙酸 beclomethasone、Triamcinolone acetonide、特戊酸 Flumethasone、丙酸

Alclometasone、丁酸 Clobetasone、脫氫皮醇、丙酸 beclomethasone、Fludroxycortide、乙酸可體松、氫化可體松、磷酸氫化可體松鈉、丁二酸氫化可體松鈉、乙酸 Fludro 可體松、乙酸脫氫皮醇、丁二酸脫氫皮醇鈉、丁基乙酸脫氫皮醇、磷酸脫氫皮醇鈉、乙酸 Halopredone、甲基脫氫皮醇、乙酸甲基脫氫皮醇、丁二酸甲基脫氫皮醇鈉、triamcinolone、乙酸 triamcinolone、磷酸地塞米松鈉、十六酸地塞米松、乙酸 paramethasone、Betamethasone、丙酸 Futicasone、Flunisolide、ST-126P、Ciclesonide、地塞米松十六酸酯、Mometasone 呋喃羧酸酯、Prasterone 磺酸酯、Algestone、甲基脫氫皮醇蘇喋酸酯、甲基脫氫皮醇鈉丁二酸酯等。

式(I)所示本發明之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物之投與量依症狀、年齡、體重、組合投與之藥劑之種類和投與量等而異、通常依化合物(I)換算量以成人一人一回 0.001mg~1000mg 之範圍，全身或局部以經口或非經口投與一日一回~數回，或一日以 1 小時~24 小時之範圍持續投與靜脈內較佳。

含有本發明化合物之醫藥依化合物對成人每人 1 日投與 1 回，以適當間隔反復較佳。投與量為 0.01mg~2000mg 之範圍，宜 0.1mg~1000mg 之範圍，更宜 1mg~500mg。

且本發明不損及本發明之效果之範圍，必要時可併用關節風濕藥、抗乾癬藥、支氣管擴張藥、抗支氣管氣喘

藥或抗糖尿病藥。

本發明也包括以投與本發明化合物或其鹽為特徵之前述疾病之防止方法及/或治療方法。

且本發明也包括前述製造前述醫藥之本發明之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物之使用。

【實施例】

次舉實施例詳細說明本發明，但本發明範圍不限於此。

紅外線光譜(IR)使用日本 Bunko FT/IR-6100 型 A、S.T. 日本 Durascope(Diamond/KRS-5)、日立 270-30 分光儀或堀場 FT-720(S.T.日本 Durascope(Diamond/KRS-5)、依 KBr 打錠法、或 KCl 錠劑法測定。核磁共振譜(NMR)使用 JEOL JNM-EX400 或 JNM-ECX400P 來測定、若無特別表示時乃指質子 NMR(^1H -NMR)、內部標準使用四甲基矽烷。又 ^1H -NMR 中多重度為 s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quartet、m=multiplet，及 br s=broad singlet。柱層析所用矽膠為 E-Merck 公司之 Kiesel-gel 60(粒徑 0.060-0.200mm)。又薄層層析(TLC)之板使用 E-Merck 公司製之 Kieselgel60 F254。

又本實施例使用如下簡稱。

【表 2】

Boc	第三丁氧羰基
Boc ₂ O	二胺甲酸二第三丁酯
CDCl ₃	重氯仿
CD ₃ OD	重甲醇
DMSO-d ₆	二甲亞砜-d ₆
DMTMM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基氮化嗎啉
DMA P	4-(N,N-二甲胺基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TLC	薄膜層析
HPLC	高速液體層析

[參考例 1] 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗪

(工程 1) 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗪

將溴乙醛二乙基縮醛(260ml, 1.73mol)、47%溴化氫水(65ml)及水(65ml)之混合物，加熱回流下攪拌 2 小時。反應混合液於室溫冷卻後，注入於 1,2-二甲氧基乙烷(2000ml)。於混合液加碳酸氫鈉(粉末)來中和。生成之不溶物用矽藻土來濾除。於濾液加 3-胺基-6-氯嗒嗪(107g, 0.826mol)，於室溫攪拌 3 日。反應液減壓濃縮至約半量。生成之沈澱物以吸引過濾來濾取，將此以 1,2-二甲氧基乙烷及乙醚洗淨，得結晶性粉末。將所得結晶性粉末投入飽和碳酸氫鈉水溶液(1200ml)，激烈攪拌至停止發泡。將沈澱物減壓下過濾來濾取，以飽和碳酸氫鈉水溶

液及水洗淨。所得固形物減壓乾燥而得標題化合物 (94 g, 74%)。

NMR(CDC13) δ : 7.06(1H, d, J=9.3 Hz), 7.79(1H, d, J=1.2 Hz), 7.92(1H, d, J=9.3 Hz), 7.95(1H, br s).

(工程 2) 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻吩

將 6-氯咪唑并[1,2-b]噻吩 (74 g, 482 mmol) 溶解於冰乙酸 (500 ml)，於此溶液室溫攪拌下將溴 (32 ml, 625 mmol) 滴下 2 小時。滴下終了後，反應混合液於室溫攪拌 14 小時。將生成之沈澱物吸引濾取，以冰乙酸及乙醚洗淨，得結晶性粉末。更將濾液減壓濃縮，所得沈澱物吸引濾取，將此以冰乙酸及乙醚洗淨，得結晶性粉末。所得結晶性粉末溶解於二氯甲烷 (1000 ml)，將此以 1N 氫氧化鈉水溶液 (1000 ml) 洗淨。分離二氯甲烷層，以無水硫酸鈉乾燥。不溶物過濾後，將濾液減壓濃縮。所得固形物懸浮於己烷 / 乙酸乙酯混合液 (10 : 1)，減壓濾取，得標題化合物 (103 g, 92%)。

NMR(CDC13) δ : 7.12(1H, d, J=8.8 Hz), 7.79(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.8 Hz)。

[實施例 1] N-(4-氯苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺 (化合物表之 A39)

(工程 1) N-(4-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙胺

於 4-氯苄醛 (703 mg, 5 mmol)、1-(2-胺乙基)吡咯啉 (0.76 ml, 6.0 mmol) 及二氯甲烷 (20 ml) 之混合液，冰冷下

加乙酸 (0.34ml, 6mmol) 及氰基氫硼化鈉 (1.59g, 7.5mmol)，氮氣流下，於室溫攪拌 24 小時。於反應混合物加飽和碳酸氫鈉水溶液，1 小時之攪拌後，以氯仿萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得標題化合物 (1.1g, 93%)。

(工程 2) 3-溴-N-[2-(甲硫基)乙基]咪唑并[1,2-b]噻吩-6-胺

於 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻吩 (3.70g, 15.9mmol) 加 2-甲硫基乙胺 (1.48ml, 15.9mmol) 及 TEA (5.54ml, 39.7mmol)，於 110°C 封管中加熱 24 小時。於室溫冷卻後，反應混合物加水。所得混合物以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，於其殘渣加水 (100ml)。濾取析出之固體，其固體以水 (100ml)、乙醚 (50ml) 之順序洗淨。於 80°C 減壓乾燥後，得標題化合物 (2.28g, 7.94mmol) 茶褐色粉末。更由以水及乙醚洗淨際之濾液減壓蒸除乙醚，所得混合物以氯仿/2-丙醇 = 3/1 萃取 2 回，所得有機層以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留物予以矽膠層析 (己烷/乙酸乙酯)，減壓濃縮而得標題化合物 (1.32g, 4.60mmol) 黃色粉末 (全產率 79%)。

(工程 3) (3-溴咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基)[2-(甲硫基)乙基]胺甲酸第三丁酯

將 3-溴-N-[2-(甲硫基)乙基]咪唑并[1,2-b]噻吩-6-胺 (3.59g, 12.5mmol) 溶解於 DMF (38ml)，加 Boc₂O (5.50g, 25.2mmol)、TEA (7.0ml, 50.2mmol)，及 DMAP (770mg, 6.30

mmol)後，於 60℃ 攪拌 2 小時。冷卻為室溫後，減壓濃縮，於所得濃縮殘渣加水 (30ml)。所得混合物以乙酸乙酯萃取，所得有機層以水 3 回，以飽和食鹽水 1 回之洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留物予以矽膠層析 (己烷 / 乙酸乙酯)，減壓濃縮而得茶褐色油狀物質 (4.23 g, 10.9 mmol, 87%)。

(工程 4) 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并 [1,2-b] 嗒吡 -3-基] 苯甲酸

將 (3-溴咪唑并 [1,2-b] 嗒吡 -6-基)[2-(甲硫基)乙基]胺甲酸第三丁酯 (2.05 g, 5.29 mmol)、4-羧苯基硼酸 (1.32 g, 7.94 mmol)、二氯雙(三苯膦)鈹(II) (186 mg, 0.265 mmol) 及 2M 碳酸鉀水溶液 / 1,4-二噁烷混合液 (21.2 ml / 32.0 ml) 之混合液，氮氣流下，於 90℃ 攪拌 5 小時。將反應液冷卻為室溫後，減壓蒸除 1,4-二噁烷。於殘留物加乙醚而攪拌後，乙醚層以分液去除後，於殘留之水溶液加飽和檸檬酸水溶液作成酸性，於室溫攪拌 2 小時。濾取析出之固體後，以水洗淨。所得固形物溶解於氯仿 / 甲醇 (5 : 1)，以無水硫酸鈉和少量矽膠乾燥後，過濾而將濾液減壓濃縮，得標題化合物 (2.33 g, 100%)。

(工程 5) N-(4-氯苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并 [1,2-b] 嗒吡 -3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基) 苄醯胺

於 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并 [1,2-b] 嗒吡 -3-基] 苯甲酸 (300 mg, 0.700 mmol)、N-(4-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙胺 (200 mg, 0.840 mmol) 及 DMF (10 ml) 之混

合液，加 EDC(202mg, 1.05mmol)、HOBt(94.0mg, 0.700mmol)及 TEA(0.098ml, 0.700mmol)，於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物減壓濃縮，殘渣溶解於氯仿，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾而將濾液減壓濃縮。於所得殘渣之二氯甲烷(3ml)溶液加三氟乙酸(3ml)，而攪拌 2 小時。反應混合物減壓濃縮，將濃縮殘渣以分取 HPLC(柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5，移動相：乙腈/水/甲酸)精製。於目的劃份加飽和碳酸氫鈉水溶液作成鹼性，減壓蒸除乙腈後，於水溶液加氯仿來萃取。氯仿層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液減壓濃縮，得標題化合物(171mg, 43%)。

[實施例 2] N-(4-氯苄基)-N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺(化合物表之 A40)

(工程 1) N'-(4-氯苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 4-氯苄醛(703mg, 用 5.00mmol)和 N,N-二甲基乙二胺(0.656ml, 6.00mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物(999mg, 93%)。

(工程 2) N-(4-氯苄基)-N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺

用 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(300mg, 0.700mmol)和 N'-(4-氯苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(179mg, 0.840mmol)，仿

實施例 1 之工程 5 操作，得標題化合物 (164mg, 43%)。

[實施例 3] N-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺 (化合物表之 A41)

(工程 1) N'-(4-氯苄基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺

用 4-氯苄醛 (703mg, 5.00mmol) 和 N,N-二乙基乙二胺 (0.697ml, 6.00mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物 (1.20g, 99%)。

(工程 2) N-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺

用 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸 (300mg, 0.700mmol) 和 N'-(4-氯苄基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺 (202mg, 0.840mmol)，仿實施例 1 之工程 5 操作，得標題化合物 (147mg, 37%)。

[實施例 4] N-(4-甲氧苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺 (化合物表之 A42)

(工程 1) N'-(4-甲氧苄基)-2-吡咯啉-1-基乙胺

用 4-甲氧基苄醛 (0.609ml, 5.00mmol) 和 1-(2-胺乙基)吡咯啉 (0.760ml, 6.00mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物 (1.02g, 87%)。

(工程 2) N-(4-甲氧苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺

將 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并

[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(300mg,0.700mmol)和 N'-(4-甲氧苄基)-2-吡咯啶-1-基乙胺(197mg, 0.840mmol), 仿實施例 1 之工程 5 操作, 得標題化合物(170mg,42%)。

[實施例 5]N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-(4-甲氧苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺(化合物表之 A43)

(工程 1)N'-(4-甲氧苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺

用 4-甲氧基苄醛(0.609ml,5.00mmol)和 N,N-二甲基乙二胺(0.656ml,6.00mmol), 仿實施例 1 之工程 1 操作, 得標題化合物(1.04g,99%)。

(工程 2)N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-(4-甲氧苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺

用 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(300mg,0.700mmol)和 N'-(4-甲氧苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(175mg,0.840mmol), 仿實施例 1 之工程 5 操作, 得標題化合物(169mg,44%)。

[實施例 6]N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(4-甲氧苄基)-4-[6-[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺 2 鹽酸鹽(化合物表之 A44)

(工程 1)N,N-二乙基-N'-(4-甲氧苄基)乙烷-1,2-二胺

用 4-甲氧基苄醛(0.609ml,5.00mmol)和 N,N-二乙基乙二胺(0.697ml,6.00mmol), 仿實施例 1 之工程 1 操作, 得標題化合物(1.17g,99%)。

(工程 2)N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(4-甲氧苄基)-4-[6-

[[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺
2 鹽酸鹽

用 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(300mg,0.700mmol)和 N,N-二乙基-N'-(4-甲氧苄基)乙烷-1,2-二胺(199mg,0.840mmol)，仿實施例 1 之工程 5 操作，於所得濃縮殘渣加 0.5N 鹽酸(乙醇溶液)，減壓濃縮而得標題化合物(184mg,39%)。

[實施例 7]4-[[[4-[6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯基](2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸 0.75 甲酸鹽(化合物表之 A45)

(工程 1)4-[[[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯

用 4-甲醯基苯甲酸甲酯(820mg,5.00mmol)和 1-(2-胺乙基)吡咯啶(0.760ml,6.00mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物(1.23g,93%)。

(工程 2)3-溴-N-[3-(甲硫基)丙基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺

用 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻吡(5.81g,25.0mmol)和 3-甲硫基丙胺(2.80ml,25.0mmol)，仿實施例 1 之工程 2 操作，得標題化合物(7.22g,24.0mmol)無色粉末(全產率 96%)。

(工程 3)(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)[3-(甲硫基)丙基]胺甲酸第三丁酯

用 3-溴-N-[3-(甲硫基)丙基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺(7.22g,24.0mmol)，仿實施例 1 之工程 3 操作，得茶褐色

油狀之標題化合物 (8.44g, 21.0mmol, 88%)。

(工程 4) 4-(6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯甲酸

用 (3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)[3-(甲硫基)丙基]胺甲酸第三丁酯 (2.69g, 6.70mmol) 和 4-(二羥氧硼基)苯甲酸 (2.91g, 17.5mmol)，仿實施例 1 之工程 4 操作，得標題化合物 (2.53g, 5.72mmol, 85%) 茶褐色粉末。

(工程 5) 4-[[[4-[6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苄醯基](2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯

於 4-[6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸 (110mg, 0.250mmol)、4-[[[(2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯 (79mg, 0.300mmol) 及 DMF (2ml) 之混合液，加 EDC (72mg, 0.375mmol)、HOBt (34mg, 0.250mmol) 及 TEA (0.035ml, 0.250mmol)，於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物減壓濃縮，殘渣溶解於氯仿，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾而將濾液減壓濃縮。所得殘渣以分取 TLC (MERCK, Silica-gel 60 F254, 1mm 厚，氯仿：甲醇 = 100：5) 精製後，減壓濃縮，得標題化合物 (187mg, 100%)。

(工程 6) 4-[[[4-[6-[[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苄醯基](2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸 0.75 甲酸鹽

於 4-[[[4-[6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苄醯基](2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(187mg,0.250mmol)及甲醇(6ml)之混合液，加 1N 氫氧化鈉水溶液(2ml)，於室溫攪拌 24 小時。於反應混合物加 1N 鹽酸水溶液來中和後，減壓濃縮。於濃縮殘渣之氯仿(4ml)懸浮液，加三氟乙酸(4ml)而攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮，濃縮殘渣以分取 HPLC(柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5，移動相：乙腈/水/甲酸)精製。於目的劃份加 5%碳酸氫鈉水溶液作成中性，將乙腈減壓濃縮後，於濃縮殘渣加氯仿及甲醇來萃取約 10 回。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。所得固形物以己烷洗淨，得標題化合物(33.3mg,21%)。

[實施例 8]N-(4-氯苄基)-N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-(6-[[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苄醯胺 2.0 鹽酸鹽(化合物表之 A46)

將 N'-(4-氯苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(199mg,0.936mmol)溶解於 DMF(5.4ml)，加 4-(6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)苯甲酸(350mg,0.791mmol)、TEA(350 μ l,2.51mmol)及 DMTMM(351mg,1.20mmol)。於室溫攪拌 64 小時後，於反應混合液加水(15ml)，其混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以水 2 回，以飽和食鹽水 1 回之洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。不溶物過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留

物予以矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇, 及氯仿/甲醇), 減壓濃縮而得黃色油狀物質(458mg)。所得油狀物質溶解於二氯甲烷(4.1ml), 於 0℃ 加三氟乙酸(1.9ml)而攪拌 5 分。昇溫至室溫而攪拌 2.5 小時後, 將反應混合物減壓濃縮, 於其濃縮殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液(15ml)。所得混合物以氯仿/2-丙醇=3:1 萃取 3 回, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 將濾液減壓濃縮, 其殘留物以分取高速液體層析(柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5, 移動相: 乙腈/水/甲酸)精製, 所得劃份減壓濃縮。於所得濃縮殘渣加 0.5N 鹽酸(乙醇溶液), 減壓濃縮而得標題化合物(193mg, 0.292 mmol, 37%)淡黃色粉末。

[實施例 9] N-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-(6-[[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苄醯胺 1.83 鹽酸鹽(化合物表之 A47)

用 N'-(4-氯苄基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺(211mg, 0.876 mmol)和 4-(6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)苯甲酸(329mg, 0.743 mmol), 仿實施例 8 操作, 得標題化合物(270mg, 0.404 mmol, 54%)無色粉末。

[實施例 10] N-(4-氯苄基)-4-(6-[[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺 1.8 鹽酸鹽(化合物表之 A48)

用 N-(4-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙胺(221mg, 0.926 mmol)和 4-(6-[(第三丁氧羰基)[3-(甲硫基)丙基]胺基]咪唑并

[1,2-b]噻吡-3-基)苯甲酸(348mg,0.786mmol)，仿實施例 8 操作，得標題化合物(203mg,0.303mmol,39%)無色粉末。

[實施例 11]N-(4-氯苄基)-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺(化合物表之 A1)

(工程 1)4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)胺基]-1-丁醇
用參考例 1 記載之 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻吡(5g,21.5mmol)和 4-胺基-1-丁醇(2.9ml,32mmol)，仿實施例 1 之工程 2 操作，得標題化合物(4.6g,75%)。

(工程 2)3-溴-N-(4-甲氧苄基)-N-[4-[(4-甲氧苄基)氧基]丁基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺

於 4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)胺基]-1-丁醇(6.8g,23.8mmol)加 DMF(125ml)，於冰冷下加氫化鈉(2.5g,57mmol)，攪拌 30 分。加 4-甲氧苄基氯(7.9ml,57mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於冰冷下加甲醇(15ml)，減壓濃縮，加乙酸乙酯和飽和食鹽水而攪拌分液。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水碳酸鈉乾燥。不溶物過濾後，將濾液減壓濃縮，予以驟矽膠層析，將由己烷：乙酸乙酯=1：99 溶出部所得劃份減壓濃縮，得標題化合物(11.3g,90%)。

(工程 3)4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)(4-甲氧苄基)胺基]丁-1-醇

將 3-溴-N-(4-甲氧苄基)-N-[4-[(4-甲氧苄基)氧基]丁基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺(1.28g,2.44mmol)溶解於甲醇

(26ml)，於其溶液加水(2.9ml)。所得混合物於 0℃ 加硝酸二鉍銻(IV)(4.03g,7.35mmol)。於 0℃ 攪拌 5 分後，昇溫至室溫而攪拌 30 分。將反應混合物減壓濃縮，加水(20ml)，以二氯甲烷萃取 2 回。更於水層加飽和碳酸氫鈉水溶液(30ml)後，以二氯甲烷萃取 2 回，將此等之有機層合併以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液減壓濃縮，所得殘留物以矽膠層析(氯仿/甲醇)精製，得標題化合物(452mg,1.12mmol,46%)黃色油狀物。

(工程 4)4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒咩-6-基)-(4-甲氧苄基)胺基]甲磺酸丁酯

將 4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒咩-6-基)-(4-甲氧苄基)胺基]丁-1-醇(1.41g,3.48mmol) 溶解於吡啶(14ml)，於 0℃ 加甲磺醯氯(0.54ml,6.96mmol)，攪拌 1 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘渣以驟柱層析(Biotage 40S，溶出溶劑，氯仿：甲醇=100：0~95：5)精製，得標題化合物(1.48g,88%)淡黃色油狀物。

(工程 5)(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒咩-6-基)-(4-氟丁基)-(4-甲氧苄基)胺

將 4-[(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒咩-6-基)-(4-甲氧苄基)胺基]甲磺酸丁酯(2.27g,4.70mmol) 溶解於四氫呋喃(40ml)，加四丁基氟化鉍(1M 四氫呋喃溶液,14.10ml,14.10mmol)，加熱回流 1 小時。反應液冷卻至室溫後，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸

鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘渣以驟柱層析(Biotage 40S，溶出溶劑，正己烷：乙酸乙酯=95：5～30：70)精製，得標題化合物(1.58g,82%)淡黃色油狀物。

(工程 6)(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-(4-氟丁基)胺

將(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-(4-氟丁基)-(4-甲氧苄基)胺(1.58g,3.88mmol)溶解於三氟乙酸(15ml)，於室溫攪拌2小時。於反應液徐徐注入飽和碳酸氫鈉水來作成鹼性，以二氯甲烷萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘渣以驟柱層析(Biotage 40S，溶出溶劑，氯仿：甲醇=100：0～95：5)精製，得標題化合物(1.05g,94%)淡黃色固體。

(工程 7)(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯

用(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-(4-氟丁基)胺(1.05g,3.66mmol)，仿實施例1之工程3操作，得標題化合物(1.42g,100%)淡褐色油狀物。

(工程 8)4-[6-[(第三丁氧羰基)(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸

用(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯(168mg,0.434mmol)和4-(二羥氧硼基)苯甲酸(189mg,1.14mmol)，仿實施例1之工程4操作，得標題化合物(163mg,0.380mmol,88%)淡黃色粉末。

(工程 9)[3-[4-[(4-氯苄基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺]甲醯

基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯

用 4-[6-[第三丁氧羰基-(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸(200mg,0.47mmol)和(4-氯苄基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺(278mg,1.17mmol)，仿實施例 7 之工程 5 操作，得標題化合物(0.31g,100%)淡黃色油狀物。

(工程 10)N-(4-氯苄基)-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺

將[3-[4-[(4-氯苄基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯(310mg,0.48mmol)溶解於二氯甲烷(4ml)，加三氟乙酸(4ml)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液加飽和碳酸氫鈉水作成弱鹼性，以氯仿萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘渣以驟柱層析(Biotage 25S，溶出溶劑，氯仿：甲醇=100：0~85：15)精製，得標題化合物(215mg,82%)淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 12]N-(4-氯苄基)-N-(2-二乙胺乙基)-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苄醯胺(化合物表之 A2)

(工程 1)[3-[4-[(4-氯苄基)-(2-二乙胺乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯

用實施例 11 記載之 4-[6-[第三丁氧羰基-(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸(200mg,0.47mmol)和(4-氯苄基)-(2-二乙胺乙基)胺(225mg,0.93mmol)，仿實施例 7

之工程 5 操作，得標題化合物(298mg,98%)淡黃色油狀物。

(工程 2)N-(4-氯苄基)-N-(2-二乙胺乙基)-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苄醯胺

用[3-[4-[(4-氯苄基)-(2-二乙胺乙基)胺甲醯基]苄基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-(4-氟丁基)胺甲酸第三丁酯(298mg,0.46mmol)，仿實施例 11 之工程 10 操作，得標題化合物(197mg,78%)淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 13]4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺(化合物表之 A3)

(工程 1)4-氟丁基-[3-[4-[(4-甲氧苄基)-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺甲醯基]苄基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]胺甲酸第三丁酯

用實施例 11 記載之 4-[6-[第三丁氧羰基-(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸(150mg,0.35mmol)和(4-甲氧苄基)-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺(205mg,0.88mmol)，仿實施例 7 之工程 5 操作，得標題化合物(189mg,84%)淡黃色油狀物。

(工程 2)4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺

用 4-氟丁基-[3-[4-[(4-甲氧苄基)-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺甲醯基]苄基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]胺甲酸第三丁酯(189mg,0.29mmol)，仿實施例 11 之工程 10 操作，得標題

化合物 (149mg, 93%) 淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 14] N-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-[6-[(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺 2.0 鹽酸鹽 (化合物表之 A4)

(工程 1) 5-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)胺基]戊-1-醇

用參考例 1 記載之 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻吡 (7.85g, 33.8mmol) 和 5-胺基-1-戊醇 (13.93g, 135mmol)，仿實施例 1 之工程 2 操作，得標題化合物 (9.80g, 32.8mmol, 97%) 淡黃色粉末。

(工程 2) 3-溴-N-(4-甲氧苄基)-N-[5-[(4-甲氧苄基)氧基]戊基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺

用 5-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)胺基]戊-1-醇 (9.79g, 32.7mmol)，仿實施例 11 之工程 2 操作，得標題化合物 (16.86g, 31.25mmol, 96%) 茶褐色油狀物質。

(工程 3) 5-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)(4-甲氧苄基)胺基]戊-1-醇

用 3-溴-N-(4-甲氧苄基)-N-[5-[(4-甲氧苄基)氧基]戊基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺 (16.86g, 31.25mmol)，仿實施例 11 之工程 3 操作，得標題化合物 (7.10g, 16.9mmol, 54%) 茶褐色油狀物質。

(工程 4) (3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)(5-氟戊基)胺甲酸第三丁酯

將 5-[(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)(4-甲氧苄基)胺基]戊-1-醇 (7.10g, 16.9mmol) 溶解於四氫呋喃 (150ml)，加分

子篩 4 Å (9.06g)、對甲苯磺醯氟 (4.44g, 25.5mmol)，及四丁基氟化銨之 1.0M 四氫呋喃溶液 (85ml)，於 85℃ 加熱回流 1.5 小時。其間隔 30 分再添加對甲苯磺醯氟 3 回 (4.49g、4.50g、4.45g)。於室溫冷卻後，於反應混合液加飽和碳酸氫鈉水溶液 (200ml) 及水 (80ml)，其混合物以二氯甲烷萃取 3 回。所得有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留物予以矽膠層析 (己烷 / 乙酸乙酯，及氯仿 / 甲醇)，減壓濃縮，得茶褐色油狀物質 (2.88g)。於所得油狀物質加三氟乙酸 (30ml)，於室溫攪拌 30 分。將反應混合物減壓濃縮後，加飽和碳酸氫鈉水溶液 (70ml)。所得混合物以二氯甲烷萃取 2 回，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留物予以矽膠層析 (氯仿 / 甲醇)，減壓濃縮，得茶褐色油狀物質 (2.23g)。所得油狀物質溶解於 DMF (5.9ml)，加 Boc₂O (3.26g, 14.9mmol)、TEA (4.2ml, 30.1mmol)，及 DMAP (461mg, 3.77mmol) 後，於 60℃ 攪拌 2 小時。於室溫冷卻後，減壓濃縮，於所得濃縮殘渣加水 (50ml)。所得混合物以乙酸乙酯萃取，以水洗淨 2 回，以飽和食鹽水洗淨 1 回，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，所得殘留物予以矽膠層析 (己烷 / 乙酸乙酯)，減壓濃縮，得茶褐色油狀物質 (2.20g)。所得油狀物質以分取高速液體層析 (柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈 / 水 / 甲酸) 精製，得標題化合物 (1.27g, 3.16mmol, 19%) 淡黃色油狀物質。

(工程 5)4-[6-[(第三丁氧羰基)(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸

用(3-溴咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基)(5-氟戊基)胺甲酸第三丁酯(1.27g,3.16mmol)和4-(二羥氧硼基)苯甲酸(1.39g,8.38mmol)，仿實施例1之工程4操作，得標題化合物(1.22g,2.76mmol,87%)灰色粉末。

(工程 6)N-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-4-[6-[(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯胺 2.0 鹽酸鹽

用 N'-(4-氯苄基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺(264mg,1.10mmol)和4-[6-[(第三丁氧羰基)(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(401mg,0.906mmol)，仿實施例8操作，得標題化合物(407mg,0.604mmol,67%)白色泡狀物質。

[實施例 15]N-(4-氯苄基)-4-[6-[(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺(化合物表之 A5)

用實施例1記載之N-(4-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙胺(260mg,1.09mmol)和4-[6-[(第三丁氧羰基)(5-氟戊基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(400mg,0.904mmol)，仿實施例1之工程5操作，得標題化合物(249mg,0.432mmol,48%)淡黃色泡狀物質。

[實施例 16]4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)苄醯胺(化合物表之 A6)

(工程 1)(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺

用 3-氟吡啶-2-甲醛 (1.00g, 7.99mmol) 和 1-(2-胺乙基)吡咯啶 (1.22ml, 9.59mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物 (1.07g, 60%) 淡褐色油狀物。

(工程 2)(4-氟丁基)-[3-[4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-胺甲酸第三丁酯

用 4-[6-[第三丁氧羰基-(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯甲酸 (161mg, 0.38mmol) 和 (3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺 (168mg, 0.75mmol)，仿實施例 7 之工程 5 操作，得標題化合物 (187mg, 79%) 淡黃色油狀物。

(工程 3)4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺

用 (4-氟丁基)-[3-[4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-胺甲酸第三丁酯 (187mg, 0.30mmol)，仿實施例 11 之工程 10 操作，得標題化合物 (151mg, 96%) 淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 17]N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-4-[6-(2-甲硫基乙胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺 (化合物表之 A49)

(工程 1)[3-[4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-(2-甲硫基)-胺甲酸第三丁酯

用 4-[6-[第三丁氧羰基-(2-甲硫烷基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(208mg,0.49mmol)和(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺(217mg,0.97mmol)，仿實施例 7 之工程 5 操作，得標題化合物(293mg,95%)淡黃色油狀物。

(工程 2)N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-4-[6-(2-甲硫烷基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺

用[3-[4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基]-(2-甲硫烷基)-胺甲酸第三丁酯(293mg,0.46mmol)，仿實施例 11 之工程 10 操作，得標題化合物(115mg,47%)淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 18]2-氟-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺(化合物表之 A7)

(工程 1)(4-氟丁基)-[3-[3-氟-4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基]-胺甲酸第三丁酯

用 4-[6-[第三丁氧羰基-(4-氟丁基)胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-2-氟苯甲酸(199mg,0.45mmol)和(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺(199mg,0.89mmol)，仿實施例 7 之工程 5 操作，得標題化合物(290mg,100%)淡黃色油狀物。

(工程 2)2-氟-4-[6-(4-氟丁胺基)咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]-N-(3-氟吡啶-2-基甲基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苄醯胺

用(4-氟丁基)-[3-[3-氟-4-[(3-氟吡啶-2-基甲基)-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺甲醯基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-基]-胺甲酸第三丁酯(290mg,0.45mmol)，仿實施例 11 之工程 10 操作，得標題化合物(219mg,89%)淡黃色非晶質狀固體。

[實施例 19]4'-[[[(2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基]甲基][4-[6-[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苄醯基]胺基]甲基]聯苯基-4-羧酸甲酯(化合物表之 A50)

(工程 1)(2S,4R)-4-氟-2-[[[(甲磺醯基)氧基]甲基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

於(2S,4R)-4-氟-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(31.6g,0.14mol)、TEA(41ml,294mmol)及二氯甲烷(300ml)之混合液，於 0℃ 加甲磺醯氯(17ml,220mmol)，於室溫攪拌 18 小時。反應液加水，以二氯甲烷萃取。萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得標題化合物(43g,100%)。

(工程 2)(2S,4R)-2-(疊氮甲基)-4-氟吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

於(2S,4R)-4-氟-2-[[[(甲磺醯基)氧基]甲基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.5g,8.4mmol)及 DMF(30ml)之混合液，加疊氮化鈉(2.73g,42mmol)，於 70℃ 攪拌 24 小時。反應液冷卻為室溫後，加水而以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。所得殘渣予以驟矽膠層析，將由己烷：乙酸乙酯=4：1 溶出部所得劃份減壓濃縮，得標題化合物(1.3g,63%)

(工程 3)(2S,4R)-2-(胺基甲基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

於(2S,4R)-2-(疊氮甲基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.3g,5.3mmol)之乙醇(50ml)溶液，加 5% 鈰碳(300mg)，於氬雰圍下(1 氣壓)，室溫攪拌 24 小時。濾除觸媒後，將濾液減壓濃縮，得標題化合物(1.2g,100%)。

(工程 4)(2S,4R)-4-氟-2-[[[4'-(甲氧羰基)聯苯基-4-基]甲基]胺基]甲基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

用(2S,4R)-2-(胺基甲基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(454mg,2.08mmol)和市售之 4'-甲醯基[1,1'-聯苯基]-4-羧酸甲酯(500mg,2.08mmol)，仿實施例 1 之工程 1 操作，得標題化合物(343mg,37%)。

(工程 5)4'-[[[(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]甲基][4-[6-[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯基]胺基]甲基]聯苯基-4-羧酸甲酯

用(2S,4R)-4-氟-2-[[[4'-(甲氧羰基)聯苯基-4-基]甲基]胺基]甲基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(168mg,0.38mmol)和實施例 1 之工程 4 記載之 4-[6-[(第三丁氧羰基)[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苯甲酸(171mg,0.38mmol)，仿實施例 1 之工程 5 操作，得標題化合物(53mg,21%)。

[實施例 20]4'-[[[(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]甲基][4-[6-[2-(甲硫基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基]苄醯基

]胺基]甲基]聯苯基-4-羧酸(化合物表之 A51)

將 4'-[[[[(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基)甲基][4-[6-[2-(甲基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苺醯基]胺基]甲基]聯苯基-4-羧酸甲酯(53mg,0.08mmol)溶解於 THF(5ml)和 甲醇(5ml)之混合溶劑，加 1N 氫氧化鈉水溶液(5ml)，於室溫攪拌 12 小時。將反應溶液減壓濃縮，加水(10ml)，於冰冷下加 1N 鹽酸水溶液來中和，以二氯甲烷萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥，濾除不溶物，將濾液減壓濃縮。所得殘渣以二氯甲烷和己烷來固化，濾取無色固體之標題化合物(29mg,56%)。

以下列示各實施例化合物之機器數據。

【表 3】

實施例	NMR	I R
1 工程1	NMR (CDCl ₃) δ : 1.72-1.79(4H, m), 2.49-2.52(4H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.71-2.74(2H, m), 3.78(2H, s), 7.24-7.30(4H, m).	
1 工程2	NMR (CDCl ₃) δ : 2.18(3H, s), 2.85(2H, t, J=6.4Hz), 3.67(2H, dt, J=6.4, 6.1Hz), 4.85-4.97(1H, m), 6.47(1H, d, J=9.6Hz), 7.48(1H, s), 7.60(1H, d, J=9.6Hz).	
1 工程3	NMR (CDCl ₃) δ : 1.55(9H, s), 2.20(3H, s), 2.90-2.97(2H, m), 4.12-4.18(2H, m), 7.55(1H, d, J=10.09Hz), 7.69(1H, s), 7.80(1H, d, J=9.63Hz).	
1 工程4	NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.50(9H, s), 2.07(3H, s), 2.83-2.90(2H, m), 4.04-4.11(2H, m), 7.58(1H, d, J=9.77Hz), 8.05(2H, d, J=8.54Hz), 8.16(1H, d, J=9.77Hz), 8.24(2H, d, J=8.54Hz), 8.33(1H, s).	
1 工程5	NMR (CDCl ₃) δ : 1.64-1.85(4H, m), 2.13(3H, s), 2.27-2.43(2H, m), 2.52-2.69(3H, m), 2.84(3H, t, J=6.2Hz), 3.36-3.50(1H, m), 3.57-3.70(3H, m), 4.73(2H, d, J=42.6Hz), 4.95(1H, t, J=5.5Hz), 6.51(1H, d, J=9.6Hz), 7.16(1H, s), 7.29-7.37(3H, m), 7.53(2H, d, J=8.3Hz), 7.69(1H, d, J=9.6Hz), 7.83(1H, s), 8.13(2H, d, J=4.6Hz).	IR (KBr) cm ⁻¹ : 3268, 3044, 2961, 2915, 2791, 1624, 1577, 1491, 1293, 1172, 837, 807.
2 工程1	NMR (CDCl ₃) δ : 2.20(6H, s), 2.42(2H, t, J=6.19Hz), 2.67(2H, t, J=5.96Hz), 3.77(2H, s), 7.23-7.32(5H, m).	
2 工程2	NMR (CDCl ₃) δ : 1.99-2.47(11H, m), 2.52-2.69(1H, m), 2.84(2H, t, J=6.42Hz), 3.25-3.45(1H, m), 3.47-3.68(3H, m), 4.72(2H, d, J=49.06Hz), 4.95(1H, t, J=5.50Hz), 6.50(1H, d, J=9.63Hz), 7.16(1H, s), 7.31-7.38(3H, m), 7.52(2H, d, J=8.25Hz), 7.69(1H, d, J=9.63Hz), 7.83(1H, s), 8.13(2H, s).	IR (KBr) cm ⁻¹ : 3287, 3044, 2940, 2820, 2769, 1625, 1577, 1491, 1293, 1171, 837, 806.
3 工程1	NMR (CDCl ₃) δ : 1.00(6H, t, J=7.03Hz), 2.50(5H, q, J=7.03Hz), 2.56(2H, t, J=6.19Hz), 2.65(2H, t, J=5.96Hz), 3.77(2H, s), 7.23-7.31(4H, m).	
3 工程2	NMR (CDCl ₃) δ : 0.82-1.10(6H, m), 2.13(3H, s), 2.29-2.37(2H, m), 2.45-2.60(3H, m), 2.72-2.78(1H, m), 2.84(2H, t, J=6.19Hz), 3.29-3.37(1H, m), 3.49-3.57(1H, m), 3.62(2H, q, J=5.96Hz), 4.74(2H, d, J=42.64Hz), 4.94(1H, t, J=5.73Hz), 6.50(1H, d, J=9.63Hz), 7.15(1H, s), 7.32-7.36(3H, m), 7.53(2H, s), 7.69(1H, d, J=9.63Hz), 7.83(1H, s), 8.13(2H, s).	IR (KBr) cm ⁻¹ : 3295, 3046, 2966, 2917, 2807, 1612, 1577, 1491, 1293, 1171, 837, 807.
4 工程1	NMR (CDCl ₃) δ : 1.76-1.80(4H, m), 2.51-2.55(4H, m), 2.65(2H, t, J=6.19Hz), 2.76(2H, t, J=6.19Hz), 3.78(2H, d, J=16.96Hz), 3.80(3H, s), 6.86(2H, d, J=8.71Hz), 7.24(2H, d, J=8.71Hz).	
4 工程2	NMR (CDCl ₃) δ : 1.64-1.88(4H, m), 2.03-2.19(3H, m), 2.27-2.41(2H, m), 2.53-2.71(3H, m), 2.75-2.90(3H, m), 3.32-3.44(1H, m), 3.57-3.68(3H, m), 3.81(3H, s), 4.58-4.82(2H, m), 5.00(1H, t, J=5.49Hz), 6.50(1H, d, J=9.52Hz), 6.89(2H, d, J=8.54Hz), 7.06-7.18(1H, m), 7.23-7.36(1H, m), 7.54(2H, d, J=8.06Hz), 7.68(1H, d, J=9.52Hz), 7.83(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.06Hz).	IR (KBr) cm ⁻¹ : 3296, 3067, 2958, 2930, 2796, 1611, 1579, 1294, 1245, 1174, 837, 813.
5 工程1	NMR (CDCl ₃) δ : 2.19(6H, s), 2.42(2H, t, J=6.19Hz), 2.68(2H, t, J=6.19Hz), 3.74(2H, s), 3.80(3H, s), 6.84-6.87(2H, m), 7.22-7.25(2H, m).	
5 工程2	NMR (CDCl ₃) δ : 2.12(3H, s), 2.20-2.45(6H, m), 2.54-2.66(1H, m), 2.83(2H, t, J=6.35Hz), 3.28-3.39(1H, m), 3.53-3.65(3H, m), 3.81(3H, s), 4.55-4.82(2H, m), 5.09(1H, t, J=5.49Hz), 6.50(1H, d, J=9.77Hz), 6.89(2H, d, J=8.06Hz), 7.13(1H, s), 7.31(1H, s), 7.54(2H, d, J=8.06Hz), 7.67(1H, d, J=9.77Hz), 7.82(1H, s), 8.13(2H, d, J=7.08Hz).	IR (KBr) cm ⁻¹ : 3298, 3067, 2939, 2832, 2773, 1612, 1579, 1294, 1246, 1174, 1034, 837, 814.
6	NMR (CDCl ₃) δ : 1.00(6H, t, J=7.11Hz), 2.50(4H, q, J=7.11Hz), 2.57(2H, t, J=6.4	

工程1	2H), 2.68(2H, t, J=6.42Hz), 3.74(2H, s), 3.80(3H, s), 6.84-6.87(2H, m), 7.22-7.25(2H, m).	
6 工程2	NMR(DMSO-d ₆) δ : 0.92-1.26(6H, m), 2.04(3H, s), 2.46-2.51(4H, m), 2.67-2.76(2H, m), 2.82-2.92(1H, m), 3.06-3.18(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.64-3.71(2H, m), 3.73(3H, s), 4.48-4.73(2H, m), 6.92(2H, d, J=8.06Hz), 7.15(2H, d, J=8.06Hz), 7.26(1H, d, J=9.77Hz), 7.66(2H, d, J=7.81Hz), 8.06(1H, d, J=9.77Hz), 8.11-8.16(1H, m), 8.20(2H, d, J=7.81Hz), 8.49(1H, s).	IR(KCl pellet method) cm ⁻¹ : 3393, 3241, 3065, 2977, 2657, 1611, 1511, 1245, 1027, 824.
7 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.79-1.83(4H, m), 2.57-2.61(4H, m), 2.69(2H, t, J=5.96Hz), 2.77(2H, t, J=5.96Hz), 3.87(2H, s), 3.91(3H, s), 7.41(2H, d, J=8.25Hz), 7.99(2H, d, J=8.25Hz).	
7 工程2	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.85-1.93(2H, m), 2.07(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.34Hz), 3.30-3.39(2H, m), 6.69(1H, d, J=9.63Hz), 7.18(1H, t, J=5.27Hz), 7.47(1H, s), 7.69(1H, d, J=9.63Hz).	
7 工程3	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 2.05-2.17(2H, m), 2.13(3H, s), 2.61(2H, t, J=7.34Hz), 4.01-4.07(2H, m), 7.53(1H, d, J=9.63Hz), 7.69(1H, s), 7.80(1H, d, J=10.09Hz).	
7 工程4	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.48(9H, s), 1.95-2.07(2H, m), 2.01(3H, s), 2.56(2H, t, J=7.11Hz), 3.91-3.99(2H, m), 7.54(1H, d, J=10.09Hz), 8.05(2H, d, J=8.71Hz), 8.15(1H, d, J=9.63Hz), 8.20(2H, d, J=8.25Hz), 8.30(1H, s).	
7 工程5	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 1.63-1.84(3H, m), 2.00-2.10(4H, m), 2.22-2.86(6H, m), 3.35-3.72(6H, m), 3.93(3H, s), 3.98-4.06(2H, m), 4.71-4.93(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.40-7.47(1H, m), 7.50(1H, d, J=10.09Hz), 7.58(2H, d, J=7.34Hz), 7.89(1H, d, J=9.63Hz), 7.97-8.10(5H, m).	
7 工程6	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.54-1.79(4H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.04(3H, s), 2.15-2.29(2H, m), 2.55-2.65(4H, m), 3.17-3.57(6H, m), 4.66-4.88(2H, m), 6.71(1H, d, J=9.77Hz), 7.15-7.19(1H, m), 7.33-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=9.77Hz), 7.95(3H, d, J=8.06 Hz), 8.30(2H, s).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3264, 3057, 2966, 2915, 1607, 1559, 1496, 1386, 1298, 1175, 836, 780.
8	NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ : 1.85-1.95(2H, m), 2.04(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.34Hz), 2.77(6H, br s), 3.34(2H, t, J=6.88Hz), 3.36-3.43(2H, m), 3.74(2H, t, J=6.42Hz), 4.65(2H, s), 7.15(1H, d, J=9.63Hz), 7.28(2H, d, J=6.42Hz), 7.40(2H, d, J=8.71Hz), 7.65(2H, d, J=8.25Hz), 7.96(1H, d, J=9.63Hz), 8.21(2H, d, J=8.25Hz), 8.30(1H, s), 10.81(1H, br s).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3240, 3065, 2915, 2670, 1606, 1505, 1466, 1426, 1406, 824, 805, 765.
9	NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ : 1.14-1.28(6H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.04(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.11Hz), 3.01-3.16(4H, m), 3.19-3.29(2H, m), 3.36-3.42(2H, m), 3.76(2H, t, J=7.34Hz), 4.66(2H, s), 7.17(1H, d, J=9.63Hz), 7.31(2H, d, J=7.34Hz), 7.41(2H, d, J=8.25Hz), 7.63(2H, d, J=8.71Hz), 7.97(1H, d, J=9.63Hz), 8.22(2H, d, J=8.25Hz), 8.32(1H, s), 10.74(1H, br s).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3231, 3063, 2915, 2658, 1606, 1505, 1466, 1427, 1406, 1356, 824, 766.
10	NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ : 1.81-2.02(6H, m), 2.04(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.11Hz), 2.87-3.07(2H, m), 3.31-3.43(6H, m), 3.73(2H, t, J=6.42Hz), 4.66(2H, s), 7.16(1H, d, J=10.09Hz), 7.28(2H, d, J=8.25Hz), 7.40(2H, d, J=8.25Hz), 7.66(2H, d, J=8.25Hz), 7.96(1H, d, J=9.63Hz), 8.21(2H, d, J=8.25Hz), 8.31(1H, s), 11.08(1H, br s).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3231, 3062, 2916, 2670, 1606, 1505, 1462, 1426, 1406, 1356, 825, 766.
11 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.5(1H, br s), 1.7-1.8(2H, m), 1.8-1.8(2H, m), 3.5(2H, q, J=6.0 Hz), 3.8(2H, dd, J=10.8, 6.2Hz), 4.6(1H, s), 6.4(1H, d, J=9.6Hz), 7.5(1H, s), 7.6(1H, d, J=9.6Hz).	
11 工程2	NMR(CDCl ₃) δ : 1.62-1.82(4H, m), 3.50(2H, t, J=6.3Hz), 3.57(2H, t, J=7.3Hz), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 4.43(2H, s), 4.67(2H, s), 6.65(1H, d, J=10.0Hz), 6.83-	

	6.88(4H, m), 7.23(2H, d, J=2.4Hz), 7.25(2H, d, J=2.4Hz), 7.49(1H, s), 7.56(1H, d, J=9.8Hz).	
11 工程3	NMR(CDCl ₃) δ : 1.58-1.68(2H, m), 1.74-1.84(2H, m), 3.62(2H, t, J=7.56Hz), 3.72(2H, t, J=6.34Hz), 3.79(3H, s), 4.68(2H, s), 6.69(1H, d, J=10.00Hz), 6.84-6.89(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.51(1H, s), 7.62(1H, d, J=9.76Hz).	
11 工程4	NMR(CDCl ₃) δ : 1.82-1.86(4H, m), 3.00(3H, s), 3.61-3.67(2H, m), 3.80(3H, s), 4.29-4.31(2H, m), 4.66(2H, s), 6.67(1H, d, J=10.1Hz), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.51(1H, s), 7.61(1H, d, J=10.1Hz).	
11 工程5	NMR(CDCl ₃) δ : 1.71-1.87(4H, m), 3.63(2H, t, J=7.1Hz), 3.80(3H, s), 4.45(1H, t, J=5.7Hz), 4.57(1H, t, J=5.3Hz), 4.68(2H, s), 6.66(1H, d, J=9.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, s), 7.60(1H, d, J=10.1Hz).	
11 工程6	NMR(CDCl ₃) δ : 1.79-1.91(4H, m), 3.50(2H, q, J=6.3Hz), 4.44-4.49(2H, m), 4.60(1H, t, J=5.5Hz), 6.43(1H, d, J=9.6Hz), 7.48(1H, s), 7.59(1H, d, J=9.6Hz).	
11 工程7	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 1.74-1.96(4H, m), 4.00(2H, t, J=7.3Hz), 4.45(1H, t, J=6.0Hz), 4.57(1H, t, J=6.0Hz), 7.52(1H, d, J=9.6Hz), 7.69(1H, s), 7.80(1H, d, J=10.1Hz).	
11 工程8	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.48(9H, s), 1.62-1.89(4H, m), 3.90(2H, t, J=7.34Hz), 4.48(2H, dt, J=47.38, 5.85Hz), 7.55(1H, d, J=10.09Hz), 8.05(2H, d, J=8.71Hz), 8.17(1H, d, J=10.09Hz), 8.26(2H, d, J=8.25Hz), 8.35(1H, s).	
11 工程9	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 1.65-1.94(8H, m), 2.21-2.82(6H, m), 3.34-3.63(2H, m), 3.91-3.99(2H, m), 4.39(1H, m), 4.51(1H, m), 4.63-4.83(2H, m), 7.26-7.27(1H, m), 7.34(3H, d, J=7.3Hz), 7.50(1H, d, J=9.6Hz), 7.55(2H, d, J=8.3Hz), 7.89(1H, d, J=10.1Hz), 8.01(1H, s), 8.05(2H, br s).	
11 工程10	NMR(DMSO-d ₆ , 70°C) δ : 1.60-1.62(4H, m), 1.70-1.84(4H, m), 2.29-2.33(4H, m), 2.57(2H, t, J=6.7Hz), 3.32-3.41(4H, m), 4.40-4.43(1H, m), 4.53(1H, t, J=6.0Hz), 4.67(2H, s), 6.71(1H, d, J=9.6Hz), 6.96(1H, t, J=5.3Hz), 7.33-7.35(2H, m), 7.39-7.41(2H, m), 7.48(2H, d, J=8.3Hz), 7.71(1H, d, J=9.6Hz), 7.89(1H, s), 8.24(2H, d, J=8.3Hz).	IR(KBr)cm ⁻¹ : 3250, 2954, 2784, 1626, 1588, 1493, 1471, 1405, 1177, 833, 816.
12 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 0.81-1.08(6H, m), 1.54(9H, s), 1.68-1.79(2H, m), 1.88-1.92(2H, m), 2.28-2.56(6H, m), 3.29-3.32(1H, m), 3.50-3.53(1H, m), 3.95-3.97(2H, m), 4.39-4.50(2H, m), 4.68-4.80(2H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.33-7.35(3H, m), 7.48-7.55(3H, m), 7.89(1H, d, J=9.6Hz), 8.01-8.05(3H, m).	
12 工程2	NMR(DMSO-d ₆ , 70°C) δ : 0.85-0.92(6H, m), 1.70-1.84(4H, m), 2.31-2.51(6H, m), 3.30-3.36(4H, m), 4.41(1H, t, J=5.7Hz), 4.53(1H, t, J=6.0Hz), 4.66(2H, s), 6.71(1H, d, J=9.6Hz), 6.96(1H, t, J=5.3Hz), 7.31-7.35(2H, m), 7.39-7.42(2H, m), 7.48(2H, d, J=8.3Hz), 7.71(1H, d, J=9.6Hz), 7.89(1H, s), 8.24(2H, d, J=8.7Hz).	IR(KBr)cm ⁻¹ : 3247, 2967, 1634, 1587, 1493, 1471, 1422, 1175, 833, 817.
13 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 1.70-1.94(8H, m), 2.29-2.79(6H, m), 3.36-3.65(2H, m), 3.81(3H, s), 3.94-3.97(2H, m), 4.39-4.51(2H, m), 4.60-4.76(2H, m), 6.87(2H, dd, J=17.9, 8.4Hz), 7.12-7.24(2H, m), 7.49(1H, d, J=9.8Hz), 7.56(2H, d, J=8.1Hz), 7.89(1H, d, J=9.8Hz), 8.01(1H, s), 8.04-8.06(2H, m).	
13 工程2	NMR(DMSO-d ₆ , 70°C) δ : 1.62-1.64(4H, m), 1.74-1.84(4H, m), 2.34-2.58(6H, m), 3.34-3.36(4H, m), 3.75(3H, s), 4.37-4.42(1H, m), 4.54(1H, t, J=5.7Hz), 4.60(2H, s), 6.71(1H, d, J=9.6Hz), 6.86-6.97(3H, m), 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.71(1H, d, J=9.6Hz), 7.90(1H, s), 8.24(2H, d, J=8.2Hz).	IR(KBr)cm ⁻¹ : 3250, 2945, 1625, 1586, 1512, 1493, 1471, 1248, 1176, 835, 818.
14 工程1	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.34-1.53(4H, m), 1.56-1.66(2H, m), 3.22-3.29(2H, m), 3.38-3.45(2H, m), 4.37(1H, t, J=5.27Hz), 6.69(1H, d, J=9.63Hz), 7.11(1H, t, J=5.04Hz), 7.46(1H, s), 7.67(1H, d, J=9.63Hz).	

14 工程2	NMR(CDCl ₃) δ : 1.38-1.49(2H, m), 1.61-1.74(4H, m), 3.45(2H, t, J=6.19Hz), 3.54(2H, t, J=7.57Hz), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 4.42(2H, s), 4.66(2H, s), 6.64(1H, d, J=10.09Hz), 6.83-6.89(4H, m), 7.22-7.26(4H, m), 7.49(1H, s), 7.58(1H, d, J=10.09Hz).	
14 工程3	NMR(CD ₃ OD) δ : 1.40-1.51(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 1.69-1.81(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.42Hz), 3.69(2H, t, J=7.57Hz), 3.76(3H, s), 4.81(2H, s), 6.86-6.93(2H, m), 7.26-7.34(2H, m), 7.48(1H, d, J=10.09Hz), 7.93(1H, d, J=10.09Hz), 8.03(1H, s).	
14 工程4	NMR(CDCl ₃) δ : 1.46-1.56(2H, m), 1.53(9H, s), 1.68-1.89(4H, m), 3.96(2H, t, J=7.34Hz), 4.46(2H, dt, J=47.23, 5.96Hz), 7.51(1H, d, J=9.63Hz), 7.68(1H, s), 7.79(1H, d, J=10.09Hz).	
14 工程5	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.38-1.49(2H, m), 1.48(9H, s), 1.58-1.82(4H, m), 3.87(2H, t, J=7.20Hz), 4.42(2H, dt, J=47.53, 6.04Hz), 7.54(1H, d, J=9.77Hz), 8.04(2H, d, J=8.30Hz), 8.16(1H, d, J=9.77Hz), 8.24(2H, d, J=8.30Hz), 8.33(1H, s).	
14 工程6	NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ : 1.12-1.30(6H, m), 1.41-1.51(2H, m), 1.60-1.76(4H, m), 3.01-3.17(4H, m), 3.20-3.31(2H, m), 3.31(2H, t, J=7.11Hz), 3.76(2H, t, J=7.11Hz), 4.42(2H, dt, J=47.53, 6.19Hz), 4.66(2H, s), 7.18(1H, d, J=9.63Hz), 7.25-7.35(2H, m), 7.41(2H, d, J=8.25Hz), 7.62(2H, d, J=8.71Hz), 7.97(1H, d, J=9.63Hz), 8.21(2H, d, J=8.25Hz), 8.31(1H, s), 10.82(1H, br s).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3232, 3062, 2940, 2656, 1606, 1506, 1466, 1434, 1406, 825.
15	NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ : 1.43-1.53(2H, m), 1.56-1.78(8H, m), 2.26-2.37(4H, m), 2.57(2H, t, J=6.65Hz), 3.31(2H, dd, J=12.38, 6.88Hz), 3.39(2H, t, J=6.65Hz), 4.43(2H, dt, J=47.53, 6.19Hz), 4.67(2H, s), 6.71(1H, d, J=9.63Hz), 6.88(1H, t, J=5.27Hz), 7.31-7.37(2H, m), 7.37-7.42(2H, m), 7.48(2H, d, J=8.25Hz), 7.70(1H, d, J=9.63Hz), 7.88(1H, s), 8.23(2H, d, J=8.25Hz).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3308, 2957, 2872, 2792, 1612, 1579, 1492, 1462, 1432, 1294.
16 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.72-1.81(4H, m), 2.09(1H, br s), 2.47-2.51(4H, m), 2.64(2H, t, J=6.4Hz), 2.80(2H, t, J=6.6Hz), 4.01(2H, d, J=2.3Hz), 7.17-7.22(1H, m), 7.33-7.37(1H, m), 8.38(1H, td, J=3.0, 1.5Hz).	
16 工程2	NMR(CDCl ₃) δ : 1.54(9H, s), 1.65-1.80(6H, m), 1.89-1.93(2H, m), 2.29-2.81(6H, m), 3.53-3.65(2H, m), 3.93-3.98(2H, m), 4.40-4.51(2H, m), 4.83-5.04(2H, m), 7.21-7.27(1H, m), 7.33-7.40(1H, m), 7.49(1H, d, J=9.6Hz), 7.64(2H, d, J=7.3Hz), 7.89(1H, d, J=9.6Hz), 7.98-8.08(3H, m), 8.44(1H, br s).	
16 工程3	NMR(DMSO-d ₆ , 70°C) δ : 1.66-1.83(8H, m), 2.40-2.72(6H, m), 3.34(2H, q, J=6.3Hz), 3.52(2H, br s), 4.42(1H, t, J=5.7Hz), 4.53(1H, t, J=6.0Hz), 4.83(2H, s), 6.71(1H, d, J=9.6Hz), 6.96(1H, t, J=5.5Hz), 7.39-7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.7Hz), 7.64(1H, t, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=9.6Hz), 7.88(1H, s), 8.21(2H, d, J=8.3Hz), 8.44(1H, td, J=3.0, 1.5Hz).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3252, 2954, 1641, 1588, 1495, 1444, 1175, 835, 813.
17 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.55(9H, s), 1.70-1.78(4H, m), 2.07(3H, s), 2.34(2H, br s), 2.61-2.88(6H, m), 3.54-3.67(2H, m), 4.12(2H, br s), 4.83-5.04(2H, m), 7.23-7.27(1H, m), 7.35(1H, br s), 7.52(1H, d, J=9.6Hz), 7.65(2H, d, J=7.3Hz), 7.89(1H, d, J=9.6Hz), 7.97-8.06(3H, m), 8.44(1H, br s).	
17 工程2	NMR(DMSO-d ₆ , 70°C) δ : 1.64(4H, br s), 2.10(3H, s), 2.40(4H, br s), 2.66(2H, br s), 2.76(2H, t, J=7.1Hz), 3.48-3.55(4H, m), 4.83(2H, s), 6.73(1H, d, J=9.6Hz), 7.10(1H, s), 7.39-7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, t, J=9.4Hz), 7.73(1H, d, J=9.6Hz), 7.89(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.3Hz), 8.44(1H, d, J=4.6Hz).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 3251, 2959, 1622, 1494, 1445, 1293, 1170, 799.
18 工程1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.55(9H, s), 1.65-1.84(6H, m), 1.92-1.95(2H, m), 2.32(2H, s), 2.55-2.78(4H, m), 3.45(1H, t, J=7.1Hz), 3.72(1H, br s), 3.98(2H, q, J=7.1Hz), 4.42(1H, q, J=5.5Hz), 4.54(1H, q, J=5.5Hz), 4.77(1H, s), 5.08(1H, s), 7.22-7.43	

	(2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.71-7.83 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.41 (1H, t, J=5.7 Hz).	
18 工程 2	NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.56-1.80 (8H, m), 2.21 (2H, br s), 2.42-2.67 (4H, m), 3.31-3.39 (3H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 4.56 (1H, td, J=5.8, 2.5 Hz), 4.70 (1H, s), 4.93 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=9.6, 5.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.35-7.47 (2H, m), 7.63-7.74 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=9.6, 5.5 Hz), 7.97-8.12 (2H, m), 8.25 (1H, t, J=12.2 Hz), 8.44 (1H, dd, J=4.9, 1.4 Hz).	IR(KBr) cm ⁻¹ : 2960, 1622, 1579, 1493, 1447, 1297, 878, 809.
19 工程 1	NMR(CDCl ₃) δ : 1.5 (9H, s), 2.1-2.3 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 3.0 (3H, s), 3.3-3.5 (1H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 4.1-4.4 (2H, m), 4.8-4.4 (1H, m), 5.2 (1H, d, J=52.7 Hz).	
19 工程 2	NMR(CDCl ₃) δ : 1.5 (9H, s), 2.0-2.2 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 3.3 (1H, dd, J=35.3, 13.2 Hz), 3.4 (1H, dd, J=36.8, 13.0 Hz), 3.7-4.2 (3H, m), 5.2 (1H, d, J=52.7 Hz).	
19 工程 3	NMR(CDCl ₃) δ : 1.0-1.3 (2H, m), 1.5 (9H, s), 1.9-2.2 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.7-3.1 (2H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 4.2-3.8 (2H, m), 5.1 (1H, d, J=52.7 Hz).	
19 工程 4	NMR(CDCl ₃) δ : 1.4 (9H, d, J=17.4 Hz), 2.0-2.3 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.0 (1H, s), 3.4 (1H, ddd, J=36.7, 13.3, 3.2 Hz), 3.9 (3H, t, J=17.2 Hz), 3.9 (3H, s), 4.0-4.2 (1H, m), 5.1 (1H, d, J=53.2 Hz), 7.4 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.6 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.7 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.1 (2H, d, J=8.7 Hz).	
19 工程 5	NMR(CDCl ₃) δ : 1.2-1.3 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.4-3.8 (4H, m), 3.9 (3H, s), 4.7-5.1 (2H, m), 5.2 (1H, d, J=61.4 Hz), 6.7 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.0 (1H, brs), 8.0 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.3 (2H, brs).	
20	NMR(DMSO-d ₆) δ : 2.0-2.4 (5H, m), 2.6-3.1 (4H, m), 3.5-3.9 (6H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 4.9-5.4 (1H, m), 6.8 (1H, dd, J=9.6, 6.0 Hz), 7.7-7.2 (9H, m), 7.8 (1H, dd, J=9.6, 4.6 Hz), 7.9 (2H, t, J= .6 Hz), 8.0 (1H, s), 8.3 (2H, d, J=8.3 Hz).	

(製劑例)

(製劑例 1) 散劑

將實施例 1 之化合物 5g、乳糖 895g 及玉米澱粉 100g 以混合機混合，得散劑。

(製劑例 2) 顆粒劑

將實施例 5 之化合物 5g、乳糖 895g 及低取代度羥丙基纖維素 100g 混合後，加 10%羥丙基纖維素水溶液 300g 來捏合。將此用擠壓造粒機來造粒，乾燥而得顆粒劑。

(製劑例 3) 錠劑

將實施例 12 之化合物 5g、乳糖 90g、玉米澱粉 34g、結晶纖維素 20g 及硬脂酸鎂 1g 以混合機混合後，以錠劑

機打錠，得錠劑。

[試驗例 1] 被驗物質之試管內驗：由 LPS 誘導小鼠末梢全血細胞之 TNF- α 游離之抑制作用試驗

將 6 週齡之 BALB/c 小鼠以乙醚麻醉，抗凝固劑用肝素，由下大靜脈採血。於血液 10 μ L 加 Turkic 染色液(半吡科技公司)90 μ L 來溶解紅血球，測定白血球數。小鼠全血以 RPMI-1640 培養基稀釋，將白血球數調整為 250,000 個/mL。

將 DMSO 溶液(對照群)和被檢物質溶解於 DMSO 之被檢物質溶液(被檢物質添加群)於 96 穴板各分注 20 μ L/穴(DMSO 終濃度 0.3%)，如上所述，將小鼠全血以 RPMI-1640 培養基稀釋來調整之溶液以 160 μ L/穴添加。更添加 LPS 溶液 20 μ L/穴(終濃度 1 μ g/mL；大腸桿菌.O111：B4，Calbiochem)，於 37℃ 放置 4 小時。將 96-穴板予以離心(2000rpm，5 分)，回收所得上清 150 μ L，由 ELISA[小鼠 TNF(Mono/Mono)ELISA set，BD 生技公司]，定量產生之 TNF- α 量。

由對照群之 TNF- α 量與被檢物質添加群之 TNF- α 量之比求出被檢物質之抑制活性(%)，算出被檢物質之 50%抑制濃度[IC₅₀(μ M)]。結果如下表所示。

【表 4】

被檢物質	IC ₅₀ (μ M)
實施例 1	3.0
實施例 2	2.4
實施例 4	1.8
實施例 6	0.94
實施例 8	1.30
實施例 15	2.50

本試驗之結果，得知本發明之化合物依 LPS 誘導而抑制由小鼠末梢全血細胞之 TNF- α 之游離。

[試驗例 2]被驗物質之小鼠活體內試驗：依 LPS 誘導之 TNF- α 產生之抑制作用試驗

將 7~8 週齡之雄性 Balb/c 小鼠分為對照群和被檢物質投與群。於對照群小鼠將 0.5% 甲基纖維素溶液 (w/v%) 經口投與 10mL/kg，於被檢物質投與群小鼠則將懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液 (w/v%) 之被檢物質溶液 (10mg/mL)，而經口投與 10mL/kg。0.5% 甲基纖維素溶液或被檢物質溶液投與後 30 分後，將生理食鹽水每 1mL 含有 0.02mg 之 LPS 之溶液由尾靜脈以 10mL/kg 靜脈內投與。LPS 投與之 1 小時後，於乙醚麻醉下，由下大靜脈用肝素作為抗凝固劑來採血。將採集之血液離心 (3000rpm，4℃，30 分)，而上層作為血漿回收。將血漿之一部分以添附於套組之稀釋用溶液稀釋 10 倍，以 ELISA 套組 (小鼠 TNF ELISA KIT、QUANTIKINETM R&D 系統公司) 測定 TNF- α 量。

阻礙率(%)爲以由對照群之 $\text{TNF-}\alpha$ 產生量與被檢物質添加群之 $\text{TNF-}\alpha$ 產生量之比求出。

【表 5】

被檢物質	阻礙率(%)
實施例 6	45

本試驗之結果，得知本發明之化合物於小鼠模式中依 LPS 誘導而抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 產生。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

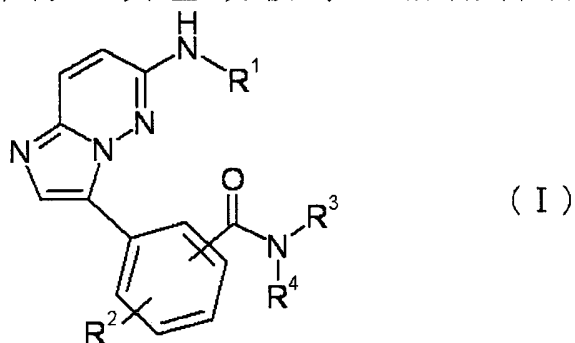
五、中文發明摘要：

【 課 題 】

提供呈示 TNF- α 產生抑制作用，作為炎症性疾病及/或自體免疫疾病之治療劑有用，而可經口投與之新穎低分子化合物。

【 解 決 手 段 】

如下式(I)化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，



[式中 R^1 為伸烷基-X1-X2 所示基，X1 為單鍵等，X2 為 C1~C6 烷基， R^2 為氫原子等， R^3 為伸烷基-Y 所示基，Y 為胺基等， R^4 為 Z1-Z2 所示基，Z1 為伸烷基或伸烷基-O-伸烷基所示基，Z2 為胺基等]。

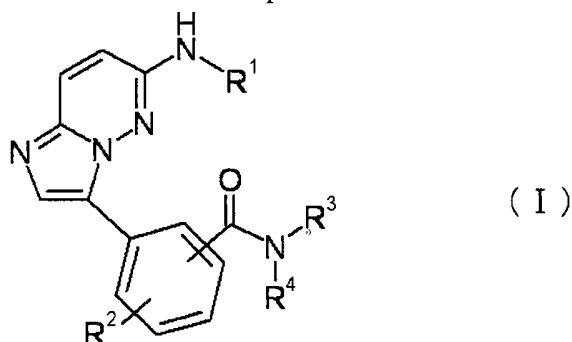
六、英文發明摘要：

[subject]

The present invention provide a novel low molecular compound with TNF- α production inhibiting activity, useful as the therapeutic agent for an inflammatory disease and / or an autoimmune disease and having the oral administration possibility..

[solution]

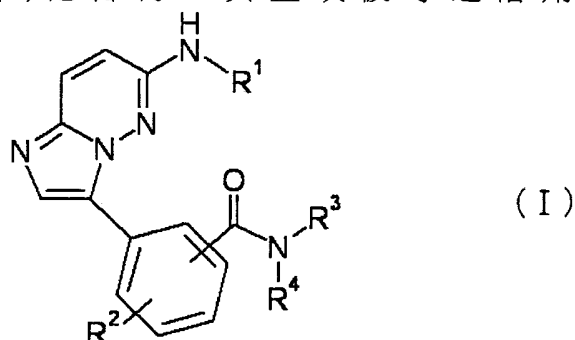
The present invention relates to a compound of the following formula(I)



[wherein R¹ represents a group of the formula - X1-X2, X1 represents a single bond etc. ; X2 represents a C1-C6 alkyl group, R² represents a hydrogen atom etc., R³ represents a group of the formula alkylene - Y, Y represents an amino group etc., R⁴ represents a group of the formula - Z1-Z2, Z1 represents an alkylene group or a group of the formula alkylene - O-alkylene, Z2 represents an amino group etc.,], the salt or the solvate thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，



[式中

R^1 為 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基，於此 X1 為單鍵、O、S、SO 或 SO₂，X2 為 C1~C6 烷基，於該 C1~C6 伸烷基-X1-X2 所示基可有由鹵基、C1~C6 烷氧基及鹵 C1~C6 烷氧基而成之群選擇之取代基 1~3 個取代，

R^2 可相同或不同而為由氫原子、鹵基、羥基、羧基、胺基、C1~C6 烷胺基、胺甲醯基、C1~C6 烷胺甲醯基及 C1~C6 烷醯胺基而成之群選擇之 1 或 2 個基，

R^3 為 C1~C6 伸烷基-Y 所示基，於此 Y 為胺基、C1~C6 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基，於該 3~6 員含氮雜環烷基可有由相同或不同之鹵基、羥基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧 C1~C6 烷氧基、羥 C1~C6 烷基及羧 C1~C6 烷基而成之群選擇之基 1~3 個取代，

R^4 為 Z1-Z2 所示基，於此 Z1 為 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基，於該 C1~C6 伸烷基或 C1~C6 伸烷基-O-C1~C6 伸烷基所示基之伸烷基鏈部

分可有相同或不同之螺型 C3~C6 環烷基 1 或 2 個取代，

Z2 為胺基、C1~C6 烷醯胺基、胺甲醯基、C1~C6 烷胺甲醯基、羥基、羧基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基，

於該苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基、羥 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧基、C1~C6 烷醯基、C1~C6 烷氧羰基、C1~C6 烷胺甲醯基、胺基、C1~C6 烷胺基、C1~C6 烷醯胺基、苯基、羧苯基、C1~C6 烷氧羰苯基及苄氧基而成之群選擇之基 1~3 個取代]。

- 2.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R¹之 X1 為單鍵或 S。
- 3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R¹之 X2 為有鹵基取代之 C1~C6 烷基。
- 4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R²為氫原子或鹵基。
- 5.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R³之 Y 為 C1~C6 烷胺基或 3~6 員含氮雜環烷基。
- 6.如申請專利範圍第 5 項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R³之 Y 為有鹵基取代之 3~6 員含氮雜環烷基。
- 7.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R⁴之 Z1 為 C1~C6 伸烷基。

- 8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R^4 之 Z2 為羥基、苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基(於該苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷基、鹵 C1~C6 烷基、羥 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基 C1~C6 烷基、羥基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧基、C1~C6 烷醯基、C1~C6 烷氧羰基、C1~C6 烷胺甲醯基、胺基、C1~C6 烷胺基、C1~C6 烷醯胺基、苯基、羧苯基、C1~C6 烷氧羰苯基及苄氧基而成之群選擇之基 1~3 個取代)。
- 9.如申請專利範圍第 8 項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物，其中 R^4 之 Z2 為可有由相同或不同之鹵基、C1~C6 烷氧基、鹵 C1~C6 烷氧基、羧苯基及 C1~C6 烷氧羰苯基而成之群選擇之基 1 或 2 個取代之苯基或 4~10 員之單環或稠合環之雜環基。
- 10.一種醫藥，其係含有如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物為有效成分。
- 11.如申請專利範圍第 10 項之醫藥，其係用以抑制 TNF- α 之產生。
- 12.如申請專利範圍第 10 項之醫藥，其係用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病。
- 13.如申請專利範圍第 10 項之醫藥，其係用以預防或治療關節風濕。
- 14.一種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其

鹽或彼等之溶劑合物之使用，其係用以製造醫藥之有效成分。

15.如申請專利範圍第 14 項之使用，其中醫藥為抑制 TNF- α 之產生之醫藥。

16.如申請專利範圍第 14 項之使用，其中醫藥為用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病之醫藥。

17.如申請專利範圍第 14 項之使用，其中醫藥為用以預防或治療關節風濕之醫藥。

18.一種之抑制 TNF- α 之產生之方法，其係包含將如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程。

19.一種預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病之方法，其係包含將如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程。

20.一種預防或治療關節風濕之方法，其係包含將如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其鹽或彼等之溶劑合物有效量投與哺乳動物之工程。

21.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物或其鹽，用以預防或治療炎症性疾病及/或自體免疫性疾病。

22.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物或其鹽，用以預防或治療關節風濕。

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

