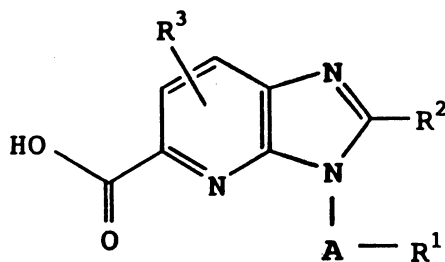


五、發明說明 (3)

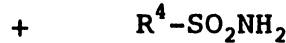
目的物 (I) 之適宜鹽為無毒而醫藥容許之習用鹽。其例有如鈉及鉀等鹼金屬鹽，如鈣及鎂等鹼土金屬鹽，如銨等無機鹼之鹽，如三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺及三乙胺等有機胺之鹽，如鹽酸，氫溴酸，硫酸及磷酸等無機酸之鹽，如甲酸，乙酸，三氟乙酸，馬來酸及酒石酸等有機羧酸之鹽，如甲磺酸，苯磺酸及對甲苯磺酸等磺酸之加成鹽，如精胺酸等鹼之鹽，及如天冬胺酸及麩胺酸等酸性胺基酸之加成鹽。

目的物 (I) 及其鹽可由如下反應式之方法製造

製法 1



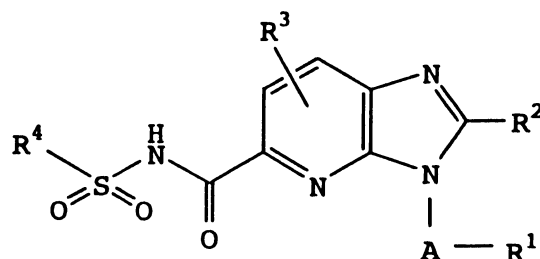
(II)



(III)

或其羧基之反應
性衍生物或其鹽

及其鹽



(I)

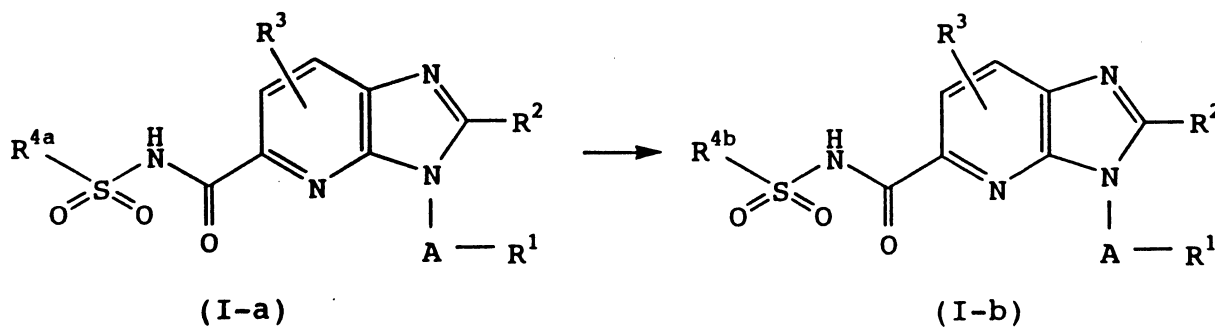
及其鹽

五、發明說明 (4)

式中各符號同前。

目的物 (I) 及其鹽也可由如下反應式製造。

製法 2

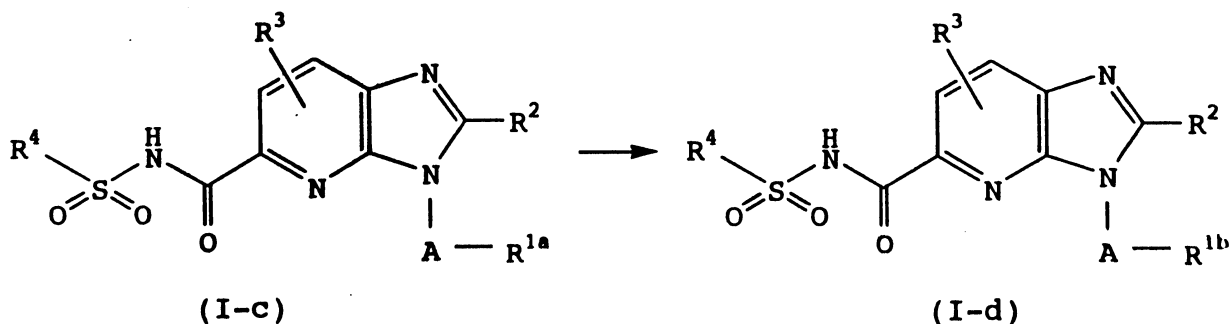


及其鹽

及其鹽

式中 R^{4a} 為有至少一個被保護羧基取代之芳基， R^{4b} 為有至少一個羧基取代之芳基，其他符號同前。

製法 3



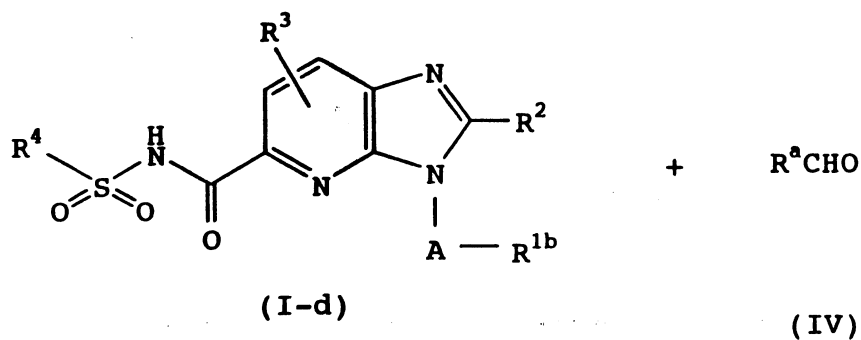
及其鹽

及其鹽

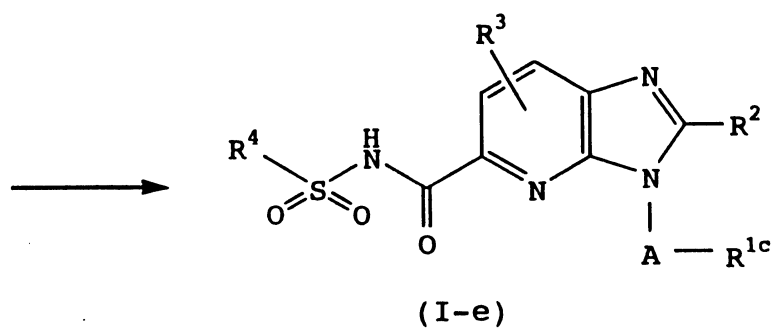
式中 R^{1a} 為芳基或雜環基取代著至少一個胺基係由至少一個被保護羧基取代， R^{1b} 為芳基或雜環基取代著至少一個未取代或單取代胺基，其他符號同前。

五、發明說明 (5)

製法 4



及其鹽

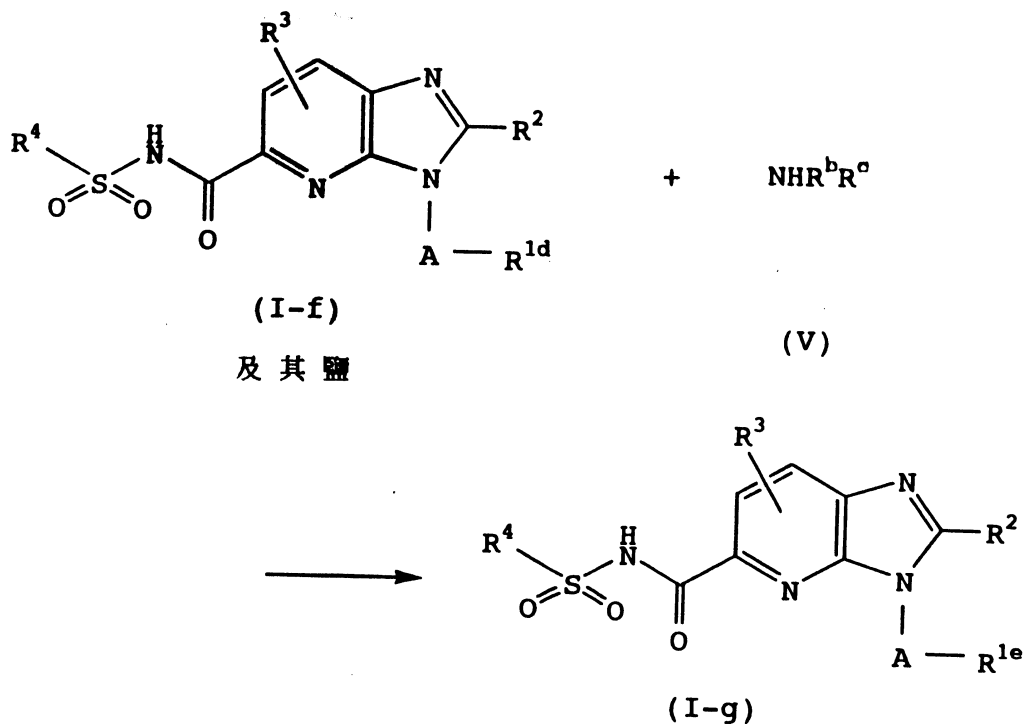


及其鹽

式中 R^a 為 H 或任意由環低烷基取代之低烷基，R^{1c} 為芳基或雜環基取代著至少一個胺基取代著至少一個任意由環低烷基取代之低烷基，其他符號同前。

五、發明說明 (6)

製法 5

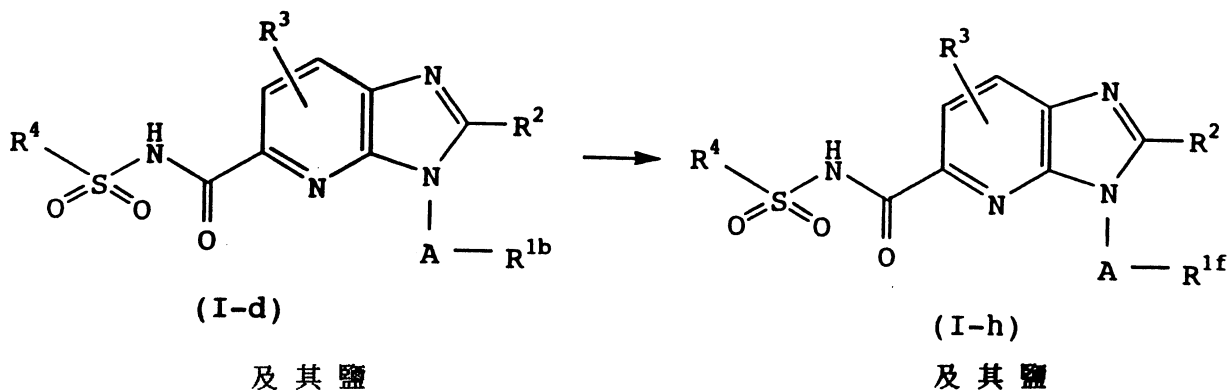


及其鹽

式中 R^{1d} 為至少一個鹵素取代之芳基或雜環基，R^b 及 R^c 各為 H，任意由環低烷基取代之低烷基，被保護羧基，醯基或低烷磺醯基，R^{1e} 為芳基或雜環基取代著至少一個胺基任意著至少一個取代基選自任意由環低烷基之低烷基，被保護羧基，醯基及低烷磺醯基，其他符號同前。

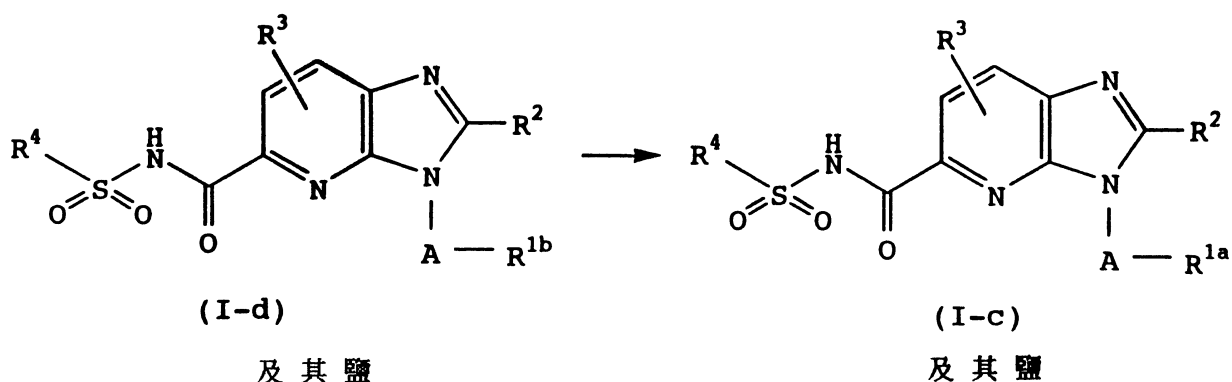
五、發明說明 (7)

製法 6



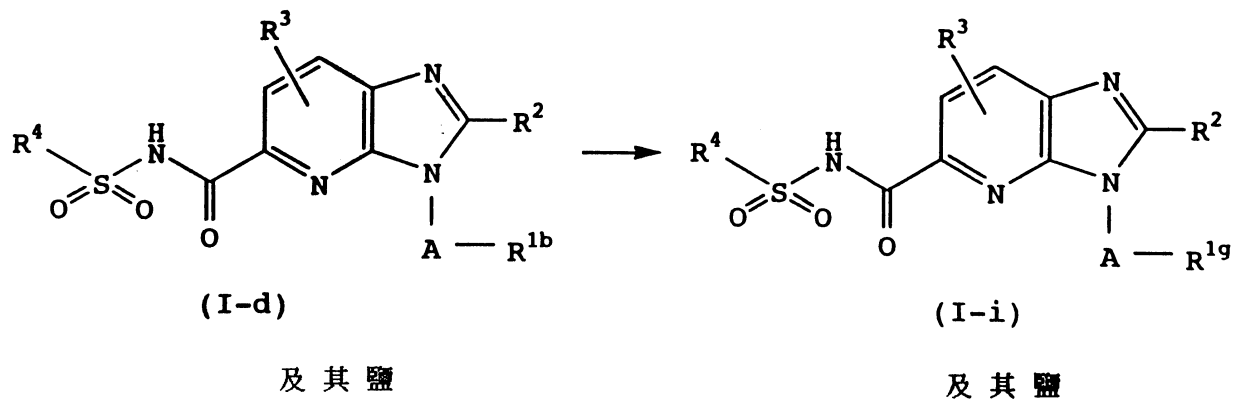
式中 R^{1f} 為芳基或雜環基取代著至少一個胺基取代著至少一個鹼基，其他符號同前。

製法 7



式中各符號同前。

製法 8



五、發明說明(8)

式中 R^{1g} 為芳基或雜環基取代著至少一個胺基取代著至少一個低烷磺鹽基，其他符號同前。

本文中各定義詳述如下。

「低」乃指 C_{1-6} ，否則另行規定。

「烷基」及「烷基部分」各宜為直或分枝烷基，例如甲基，乙基，1-丙基，異丙基，1-丁基，異丁基，第三丁基，第二丁基，1-戊基，異戊基，第二戊基，第三戊基，甲基丁基，1,1-二甲基丙基，1-己基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-1-甲基戊基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，3-乙基丁基，1,1-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1-乙基-1-甲基丙基，1-庚基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1-乙基戊基，2-乙基戊基，3-乙基戊基，4-乙基戊基，1,1-二甲基戊基，2,2-二甲基戊基，3,3-二甲基戊基，4,4-二甲基戊基，1-丙基丁基，1-辛基，1-甲基庚基，2-甲基庚基，3-甲基庚基，4-甲基庚基，5-甲基庚基，6-甲基庚基，1-乙基己基，2-乙基己基，3-乙基己基，4-乙基己基，5-乙基己基，1,1-二甲基己基，2,2-二甲基己基，3,3-二甲基己基，4,4-二甲基己基，5,5-二甲基己基，1-丙基戊基，2-丙基戊基等。其中尤宜 C_{1-6} 烷基。

「烯基」及「烯基部分」宜為直或分枝烯基，如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1,3-丁二烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基

五、發明說明¹¹)

前述未取代芳基，「烷基部分」同前，宜低烷基。烷基取代芳基之適例為甲基，二甲苯基，三甲苯基，乙苯基，丙苯基等，尤宜對甲基。

「雜環基」為飽和或不飽和之有至少一個 O，I，N 及 Se 等雜原子之雜單環或雜多環基，尤宜不飽和雜單環基，尤宜下述 (1)，(2)，(4)，(7) 及 (9) 雜環基，尤宜吡啶基，吡咯基，吡咯啉基，嘔啞啉基，噻吩基及呋喃基。

雜單環基包括：

- (1) 不飽和 3~8 員（宜 5~6 員）含 1~4 N 雜單環基，如吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡啶基，吡啶基，二氫吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，三嗪基（如 4H-1,2,4-三嗪基，1H-1,2,3-三嗪基及 2H-1,2,3-三嗪基），四嗪基（如 1H-四嗪基及 2H-四嗪基）等。
- (2) 飽和 3~8 員（宜 5~6 員）含 1~4 N 雜單環基，如吡咯啉基，咪啞啉基，哌啶基，哌嗪基等。
- (3) 飽和 3~8 員（宜 5~6 員）含 1 或 2 O 及 1~3 N 之雜單環基，如嘔啞基，異嘔啞基，嘔二啞基（如 1,2,4-嘔二啞基，1,3,4-嘔二啞及 1,2,5-嘔二啞基）等。
- (4) 飽和 3~8 員（尤宜 5~6 員）含 1 或 2 O 及 1~3 N 之雜單環基，如嘔啞啉基，噻啞啉基，嗎啉基，雪梨酮基等。
- (5) 飽和 3~8 員（宜 5~6 員）含 1 或 2 S 及 1~3 N 之雜單環基，如噻啞基，異噻啞基，噻二啞基（如 1,2,3-噻二啞基，1,2,4-噻二啞基，1,3,4-噻二啞基及 1,2,5-噻二

五、發明說明 (¹²)

唑基)，二氫噻吩基等。

(6) 飽和 3~8 員 (宜 5~6 員) 含 1 或 2 S 及 1~3 N 之雜單環基，如噻唑啉基等。

(7) 飽和 3~8 員 (宜 5~6 員) 含 1 或 2 S 之雜單環基，如噻吩基，二氫二噻因基，二氫二硫醯基等。

(8) 飽和 3~8 員 (宜 5~6 員) 含 1 或 2 O 之雜單環基，如四氫呋喃基，四氫吡喃基等。

(9) 飽和 3~8 員 (宜 5~6 員) 含 1 氧之雜單環基，如呋喃基等。

(10) 含 1 或 2, 氧之螺雜環基，如二噁螺十一基 (如 1,5-二噁螺 [5,5]十一基) 等。

(11) 不飽和 3~8 員 (宜 5~6 員) 含 1 氧及 1 或 2 硫之雜單環基，如二氫噁噻因基。

雜多環基之例包括：

(12) 飽和或不飽和 7~12 員 (宜 8~10 員) 含 1~4 N 之雜多環基 (宜雜二環) 基。

其特例包括苯并咪唑基，吲哚基，2,3-二氫苯并咪唑基，吡唑并嘧啶基 (如吡唑并 [1,5-a]嘧啶基)，四氫吡唑并嘧啶基 (如 4,5,6,7-四氫吡唑并 [1,5-a]嘧啶基)，咪唑并吡唑基 (如 4H-咪唑并 [1,2-b]吡唑基)，二氫咪唑并吡唑基 (如 2,3-二氫咪唑并 [1,2-b]吡唑基)，咪唑并吡啶基 (如咪唑并 [1,5-a]或 [1,2-a]或 [3,4-a]吡啶基，1H (或 3H) 咪唑并 [4,5-b] (或 [4,5-c]) 吡啶基)，吡咯并吡啶基 (如 1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶基)，

五、發明說明¹³)

吡啶并吡啶基 (如吡啶并 [1,5-a] (或 [2,3-a] 吡啶基, 1H (或 2H) 吡啶并 [4,3-b] 吡啶基), 苯并吡啶基 (如 1H (或 2H) - 苯并 [c] 吡啶基), 二氫苯并咪啶基, 苯并三啶基 (如苯并 [d] [1H-1,2,3] 三啶基), 吲哚啶基, 異吲哚基 (如 1H-異吲哚基), 吲哚基 (如 1H (或 2H 或 3H) - 吲哚基), 吲哚啉基, 異吲哚啉基, 嘌呤基, 喹啉基 (如 4H-喹啉啶基), 異喹啉基, 喹啉基, 鈦啶基, 萘啶基 (如 1,8-萘啶基), 喹啉基, 二氫喹啉基 (如 1,2-二氫喹啉基), 四氫喹啉基 (如 1,2,3,4-四氫喹啉基), 喹啉基, 二氫喹啉基 (如 1,4 (或 3,4-) - 二氫喹啉基), 四氫喹啉基 (如 1,2,3,4-四氫喹啉基), 啉基, 喋啶基, 吡啶并噻啶基 (如吡啶并 [2,3-d] 噻啶基), 咪啶并三啶基 (如咪啶并 [1,2-b] [1,2,4] 三啶基, 咪啶并吡啶基 (如 1H-咪啶并 [4,5-b] 吡啶基), 咪啶并噻啶 (如 3H-嘌呤及咪啶并 [1,5-a] (或 [3,4-a]) 噻啶), 咪啶并噻啶基 (如咪啶并 [2,3-b] (或 [3,4-b]) 噻啶基), 1H-1- (或 2) 噻啶基等。

(13) 飽和或不飽和 7~12 員 (宜 8~10 員) 含 1~3 氧之雜多環基 (宜雜二環) 基。

其特例包括苯并呋喃基 (如苯并 [b] (或 [c] 呋喃基), 異苯呋喃基, 呋喃并吡啶基, 烯基 (如 2H- 烯基), 基, 異基, 苯并吡啶基 (如 3-苯并吡啶基), 環戊并吡啶基 (如環戊 [b] 吡啶基), 呋喃并吡啶基 (如 2h-呋喃并 [3,2-b] 吡啶基) 等。

五、發明說明¹⁴)

(14)飽和或不飽和 7~12員 (宜 8~10員) 含 1~3 S 之雜多環基 (宜雜二環) 基。

其特例包括苯并硫苯基 (如苯并 [b] 硫苯基) , 二氫二噻伸萘基 (如 4H-1,3-二噻伸萘基) , 二噻伸萘基 (如 1,4-二噻伸萘基) 等。

(15)飽和或不飽和 7~12員 (宜 8~10員) 含 1~3 N 及 1 或 2 氧之雜多環 (宜雜二環) 基。

其特例包括二噁茂并咪唑基 (如 4H-1,3-二噁茂并 [4,5-d] 咪唑基, 苯并噁呋基 (如 4H-3,1-苯并噁呋基) , 吡啶并噁呋基 (如 5H-吡啶并 [2,3-d] 噁呋基) , 吡啶并噁唑基 (如 1H-吡啶并 [4,3-d] 噁唑基) , 呋喃并吡啶基等。

(16)飽和或不飽和 7~12員 (宜 8~10員) 含 1~3 N 及 1 或 2 S 之雜多環 (宜雜二環) 基。

其特例包括噻吩并咪唑基 (如噻吩并 [2,3-d] 咪唑基) , 噻吩并吡啶基, 二噻二吡氫茚基 (如 2,3-二噻-1,5-二吡氫茚基) 等。

(17)飽和或不飽和 7~12員 (宜 8~10員) 含 1~3 氧及 1 或 2 S 之雜多環 (宜雜二環) 基。

其特例包括噻吩并呋喃基 (如噻吩并 [2,3-呋喃基) , 等。

(18)飽和或不飽和 7~12員 (宜 8~10員) 含 1N, 1 氧及 1 S 之雜多環 (宜雜二環) 基。

其特例包括噁噻茂并吡咯基 (如 4H[1,3]噁噻茂并 [5,

五、發明說明¹⁵)

4-b]吡咯基)，等

(19)飽和或不飽和7~12員(宜8~10員)含1或2硒之雜多環(宜雜二環)基。

其特例包括苯并硒苯基(如苯并[b]或[c]硒苯基)，等。

(20)飽和或不飽和7~12員(宜8~10員)含1或2硒及1~3N之雜多環(宜雜二環)基。

其特例包括硒吡啶基(如硒[3,2-b]吡啶基)，等。

「醯基」及「醯基部分」為由胺甲醯基，脂族醯基，芳族醯基，及有雜環之醯基如雜環醯基所例示者。上述醯基之例包括胺甲醯基，C₁₋₁₀，宜C₁₋₆低烷醯基，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，2-甲基丙醯基，戊醯基，2,2-二甲基丙醯基，己醯基，3,3-二甲基丁醯基，庚醯基，辛醯基，壬醯基，癸醯基等；烷氧羰基，如甲氧羰基，第三丁氧羰基，第三戊氧羰基，庚氧羰基等；丁氧羰基；烷磺醯基，如甲磺醯基，乙磺醯基等；脂族醯基，如烷氧磺醯基(如甲氧磺醯基及乙氧磺醯基)；芳醯基，如苄醯基，甲苄醯基，萘甲醯基等；芳低烷醯基，如苯低烷醯基(如苯乙醯基，苯丙醯基，苯丁醯基，苯異丁醯基，苯戊醯基及苯己醯基)及萘低烷醯基(如萘乙醯基，萘丙醯基及萘丁醯基)，芳低烯醯基，如苯低烯醯基(如苯丙烯醯基，苯丁烯醯基，苯甲基丙烯醯基，苯戊烯醯基及苯己烯醯基)及萘低烯醯基(如萘丙烯醯基，萘丁烯醯基及萘戊烯醯基)；芳低烷氧羰

五、發明說明¹⁶)

基，如苯低烷氧羰基（如苄氧羰基）；芳氧羰基，如苯氧羰基，苄氧羰基等；如芳氧低烷酯基，如苯氧乙酯基，苯氧丙酯基等；芳胺甲酯基，如苯胺甲酯基等；芳硫胺甲酯基，如苯硫胺甲酯基等；芳乙醛酯基，如苯乙醛酯基，苄乙醛酯基等；芳族酯基，如芳磺酯基（如苯磺酯基及對甲苯磺酯基）；雜環羰基；雜環低烷酯基，如噻吩乙酯基，噻吩丙酯基，噻吩丁酯基，噻吩戊酯基，噻吩己酯基，噻唑乙酯基，四唑乙酯基等；雜環低烯酯基，如雜環丙烯酯基，雜環丁烯酯基，雜環戊烯酯基，雜環己烯酯基等；雜環乙醛酯基，如噻唑乙醛酯基，噻吩乙醛酯基等。

上述「雜環羰基」，「雜環低烷酯基」，「雜環低烯酯基」及「雜環乙醛酯基」之適宜雜環部分為有至少一個 O，S，N 等雜原子之飽和或不飽和雜單環或雜多環基，參見前述雜環基。

上述酯基部分可有 1~10 個相同或相異適當取代基，如鹵素（如 F，Cl，Br 及 I），羥基，硝基，低烷基（如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基，戊基及己基），胺基，被保護胺基，雜環低烷胺基而有上述雜環部分及低烷基部分，低烷氧基（如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，第三丁氧基，戊氧基及己氧基），羧基，被保護羧基，N,N-二低烷胺低烷基（如 N,N-二甲胺甲基，N,N-二乙胺甲基，N,N-二丙胺甲基，N,N-二甲胺乙基，N,N-二乙胺乙基，N,N-二丙胺乙基，

五、發明說明¹⁷)

N,N-二甲胺丙基，N,N-二乙胺丙基，N,N-二丙胺丙基，N,N-二丁胺甲基，N,N-二戊胺甲基及N,N-二己胺甲基），
 經亞胺低烷基（如經亞胺甲基，經亞胺乙基，經亞胺丙基，經亞胺丁基，經亞胺戊基及經亞胺己基），芳亞胺低烷基如苯亞胺低烷基（如苯亞胺甲基，苯亞胺乙基，苯亞胺丙基，苯亞胺丁基，苯亞胺戊基及苯亞胺己基），
 醯基如低烷醯基（如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基及己醯基），經低烷雜環低烷基而有上述低烷基部分及雜環部分，一（或二或三）鹵低烷基，芳胺基（如苯胺基）等。

尤宜之醯基為上述烷醯基。

醯氧基之適宜醯基部分為由上述醯基部分所例示，尤宜乙醯基。

被保護羧基之適例為酯化羧基。

「被保護羧基」宜為酯化羧基，其酯部分之適例包括低烷酯，如甲酯，乙酯，丙酯，異丙酯，丁酯，異丁酯，第三丁酯，戊酯及己酯。這些可有至少一個適當取代基，可舉出低烷醯氧低烷酯，如乙醯氧甲酯，丙醯氧甲酯，丁醯氧甲酯，戊醯氧甲酯，特戊醯氧甲酯，己醯氧甲酯，1（或2）-乙醯氧乙酯，1（或2或3）-乙醯氧丙酯，1（或2或3或4）-乙醯氧丁酯，1（或2）-丙醯氧乙酯，1（或2或3）-丙醯氧丙酯，1（或2）-丁醯氧乙酯，1（或2）-異丁醯氧乙酯，1（或2）-特戊醯氧乙酯，1（或2）-己醯氧乙酯，異丁醯氧甲酯，2-乙基丁醯

五、發明說明¹⁸)

氧甲酯，3,3-二甲基丁醯氧甲酯，1(或2)-戊醯氧乙酯，等，低烷磺醯基低烷酯(如2-甲磺醯基乙酯)，一(或二-或三)鹵低烷酯(如2-碘乙酯及2,2,2-三氯乙酯)，低烷氧羰氧低烷酯(如甲氧羰氧甲酯，乙氧羰氧甲酯，2-甲氧羰氧乙酯，1-乙氧羰氧乙酯及1-異丙氧羰氧乙酯)，亞醯基低烷酯及(5-低烷基-2-氧-1,3-二噁茂-4-基)低烷酯(如(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂-4-基)甲酯，(5-乙基-2-氧-1,3-二噁茂-4-基)甲酯及(5-丙基-2-氧-1,3-二噁茂-4-基)乙酯)；

低烯酯(如乙烯酯及烯丙酯)；

低炔酯(如乙炔酯及丙炔酯)；

任意有至少一個取代基之如一(或二或三)苯低烷酯等芳低烷酯，例如苄酯，4-甲氧苄酯，4-硝苄酯，苯乙酯，三苯甲酯，二苯甲酯，雙(甲氧苯基)甲酯，3,4-二甲氧苄酯及4-羥基-3,5-二第三丁苄酯；

任意有至少一個適當取代基之芳酯，如苯酯，4-氯苯酯，甲苯酯，第三丁苯酯，二甲苯酯，三甲苯酯及異丙苯酯；

環低烷酯(如環己酯)；醯酯等。

若上述取代基被取代，取代基數宜為1~4，否則另行規定。

目的物(I)之適例為式(I)中R¹為吡啶基任意有至少一個取代基選自(1)芳基，(2)雜環基，(3)鹵素，(4)鹵低烷基，(5)任意由環低烷基取代之低烷氧基，(6)胺基任意

五、發明說明(20)

4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)苯基，2-氯-4-(甲胺基)苯基，2-氯-4-(乙基甲胺基)苯基，2-氯-4-(甲-(1-丙基)胺基)苯基，4-(1-丁基)甲胺基-2-氯苯基，2-氯-4-(二甲胺基)苯基，2-氯-4-(乙基甲胺基)苯基，2-氯-4-(1-丁基)甲胺基)苯基，2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苯基，2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苯基，4-溴-2-氯苯基，3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基，2-氯-4-(2-呋喃基)苯基，2-氯-4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)苯基，2-氯-4-(N-第三丁氧羰基)-N-乙胺基)苯基，2-氯-4-(N-(特戊醯基)-N-甲胺基)苯基，2-氯-4-(乙胺基)苯基，2-氯-4-(二乙胺基)苯基，2-氯-4-(1-戊基乙胺基)苯基，2,6-二氯-3-吡啶基，2-氯-4-(環己基甲氧基)苯基，2-氯-4-(1-吡咯基)苯基，(2,4-二氯-5-硝基)苯基，(2,3-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苯基，(4-N-(1-丁磺醯基)-N-甲胺基)-2-氯苯基，2-氯-4-(N-甲基-N-(1-丙氧羰基)胺基)苯基，2-氯-4-(N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基)苯基，4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基，2-氯-4-(乙氧羰胺基)苯基，2-氯-4-(N-戊醯胺基)苯基，4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)-2-氯苯基，2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苯基，

R²：甲基，乙基，乙氧基，

R³：氫，甲基，

R⁴：(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基，1-戊基，1-丁基，4-甲苯基，1-丙胺基，1-丁胺基，(E)-2-(苯基)乙烯基，

- 22 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽²¹⁾

5-溴-2-噻吩基，5-氯-2-噻吩基，4-乙氧羰苯基，4-羧苯基，4-乙醯氧丁基，

R⁵：N-(第三丁氧羰基)-N-甲基，2-呋喃基，N-(乙氧羰基)-N-甲胺基，N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基，1-吡咯基，N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基，N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基，N-(第三丁氧羰基)胺基，乙氧羰胺基，

A：亞甲基，

X：氯。

適宜目的物(I)如下：

3-(氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(E)-[2-(4-吡啶基)乙烯]磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-[(4-乙醯氧丁烷)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-乙氧羰基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-羧基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

五、發明說明(22)

-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-((1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺

五、發明說明⁽²³⁾

甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-((E)-(2-苯乙烯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-((1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺

五、發明說明(24)

醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-

五、發明說明⁽²⁵⁾

戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-((1-丁基)甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(二甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-((1-丁基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

五、發明說明(26)

3-(2-氯-4-(乙基胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(1-丙基胺磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(氯-4-(甲基(特戊醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

五、發明說明(27)

3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N,N-二乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N-乙基-N-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)

五、發明說明(28)

磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-丙胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2,4-二氯-5-硝苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2,4-二氯-5-硝苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

五、發明說明²⁹)

3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(1-丁磺醯基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(1-丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-戊醯胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(E)

五、發明說明³⁰)

-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-異丙氧羰基)

胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(

(E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-

甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)

-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(1-丙氧羰基)胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-

戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(異丙氧羰基)胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-

戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(4-(N-第三丁氧羰基)-2-

氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-2-甲

基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-丁磺醯基胺

甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-

1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺

醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

五、發明說明(32)

3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(E)-2-苯基乙烯磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-

五、發明說明 (33)

甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并
[4,5-b]吡啶，

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-
甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶，

3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-
甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-
甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并
[4,5-b]吡啶，

3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-
甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶，

3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基
胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)
磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯
基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，

3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺
醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，

3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基
苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，

5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基

五、發明說明 (⁴³)

拌 1 小時後，再冷卻至 -60°C ，滴加 4-甲醯基吡啶 2.74 ml，在室溫攪拌 5 小時，放置過夜，在冰冷下漸次加水 250 ml，以乙酸乙酯萃取 4 次，合併以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，得 N-第三丁基-2-羥基-2-(4-吡啶基)乙磺醯胺 7.02 克，褐色油。

MASS(ESI): m/z 259(M+1)。

製備例 1-2

混合 N-第三丁基-2-羥基-2-(4-吡啶基)乙磺醯胺 6.62 克，乙酐 13.2 ml 及吡啶 26.4 ml，在室溫攪拌 1.5 小時後，加 1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 9.58 ml，在 100°C 油浴攪拌 40 分後，減壓濃縮，溶在乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨，水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，在矽膠柱層析（正己烷：乙酸乙酯 = 1:1），得 (E)-N-第三丁基-2-(4-吡啶基)乙磺醯胺 3.91 克，淡黃色固體。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(9H, s), 6.99(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.68(2H, d, $J=6\text{Hz}$)。

MASS(ESI): m/z 241(M+1)。

製備例 1-3

(E)-N-第三丁基-2-(4-吡啶基)乙磺醯胺 3.8 克溶在三氟乙酸 38 ml，在 50°C 攪拌 4 小時後，減壓蒸乾，溶在三氟乙酸 19 ml，在 50°C 油浴攪拌 45 分後，減壓蒸乾，分配於氯仿：甲醇 (9:1)，及飽和重碳酸鈉水。水層以氯仿：甲醇 (9:1) 萃取 2 次，以乙酸乙酯萃取一次。水層以氯

五、發明說明(44)

鈉飽和，以乙酸乙酯萃取4次而合併以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，以乙醚粉化，得(E)-2-(4-吡啶基)乙磺醯胺2.34克，淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 7.27(2H, s), 7.31(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.67(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.63(2H, d, $J=6\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 183(M-1).

製備例 2-1

二異丙胺 3.7ml 溶在四氫呋喃 18ml，在氮大氣 $-62 \sim -48^\circ\text{C}$ 以 5 分滴加 1.6M 1-丁基鋰/正己烷溶液 15ml，在冰冷下攪拌 30 分後，在 $-63 \sim -59^\circ\text{C}$ 以 5 分滴加 N-第三丁基甲磺醯胺 3.63 克在四氫呋喃 12ml 之溶液。在冰冷下攪拌 1 小時後，再冷卻至 -60°C ，滴加 1-溴-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙烷 3.35ml，在室溫攪拌過夜後，分配在乙酸乙酯及飽和食鹽水。有機層以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，在矽膠柱層析(正己烷:乙酸乙酯=9:1)，得 N-第三丁基-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁磺醯胺 618mg，淡黃色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.07(6H, s), 0.89(9H, s), 1.38(9H, s), 1.64(2H, m), 1.90(2H, m), 3.08(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.05(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 322(M-1).

製備例 2-2

N-第三丁基-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁磺醯胺 515mg 溶在四氫呋喃 2.0ml，加 1N 氟化四丁基銨/四氫呋喃 3.2ml 溶液，放置 2 小時後，分配在四氫呋喃飽和氯化鈉之 1N 鹽酸。水層以四氫呋喃萃取 2 次，合併以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，得 N-第三丁基-4-經丁磺醯胺之粗

五、發明說明 (⁴⁵)

產物 1.17 克，淡黃色油。此不再精製而供下一反應。

製備例 2-3

將上一粗產物 1.17 克溶在吡啶 3.0 ml，加乙酐 1.5 ml，在室溫放置 1 小時後，減壓蒸乾，分配在乙酸乙酯與 1N HCl。有機層以水及飽和食鹽水各洗一次，以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，得 N-第三丁基-4-乙醯氧丁磺醯胺 425 mg，淡黃色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.38(9H, s), 1.78(2H, m), 1.90(2H, m), 2.05(3H, s), 3.08(2H, t, J=6Hz), 4.10(2H, t, J=6Hz), 4.05(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 322(M-1).

製備例 2-4

N-第三丁基-4-乙醯氧丁磺醯胺 425 mg 溶在三氟乙酸 4.3 ml，在室溫攪拌 4 小時後，減壓蒸乾，在矽膠柱層析(氣仿：甲醇=49:1)，得 4-乙醯氧丁磺醯胺 347 mg，褐色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.80(2H, m), 1.96(2H, m), 2.08(3H, s), 3.16(2H, t, J=6Hz), 4.11(2H, t, J=6Hz), 4.77(2H, br s).

MASS(ESI): m/z 194(M-1).

製備例 3-1

肆(三苯膦)鈦 213 mg 懸浮於甲苯 7 ml，在室溫加 2-氯-4-碘甲苯 2.33 克，在室溫攪拌 30 分後，加苯硼酸 1.35 克/乙醇 2 ml 及 2M 碳酸鈉水 9.25 ml，加熱回流 3 小時後，冷卻而分離有機層，以水層以己烷 4 ml 萃取。合併有機層，以飽和重碳酸鈉水 4 ml 及飽和食鹽水(4 ml)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥而過濾，濃縮至 2.11 克，加己烷 10 ml 及矽石 4 克，在室溫攪拌 1 小時後，濾除矽膠而蒸乾，得

五、發明說明 (⁴⁶)

2-氯-4-苯基甲苯，淡褐色油 (1.86克，99.4%)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.40(3H, s), 7.23-7.60(8H, m).

製備例 3-2

仿後述製備例 4-2，從 2-氯-4-苯基甲苯 3.6克得 2-氯-4-苯基苄基溴，無色結晶 3.22克。

¹H-NMR(CDCl₃): 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).

m.p. 73-74°C.

製備例 3-3

仿後述製備例 4-5，從 2-(乙醯胺基)-6-溴-3-硝吡啶 1.0克及 2-氯-4-苯基苄基溴 1.1克，得 6-溴-2-[N-(2-氯-4-苯基苄基)乙醯胺基]-3-硝吡啶 1.6克，非晶質。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.25(3H, br s), 5.42(2H, br s), 7.32-7.70(9H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 458(M-1).

製備例 3-4

2-[N-乙醯基-N-(2-氯-4-苯基苄基)]胺基-6-溴-3-硝吡啶 3.56克，溶在乙酸 7.1ml及乙醇 34ml，在室溫氮大氣下加鐵粉 1.73克，加熱回流 1 小時後，冷卻而加二氯甲烷：甲醇 = 5:1(17.5ml)，在室溫攪拌 15分後，濾經矽藻土，以二氯甲烷 7ml洗 10次。將濾液濃縮而與甲苯共沸蒸餾，加二氯甲烷 17.5ml及飽和重碳酸鈉水 20ml，在室溫攪拌 10分後，濾經矽藻土，以二氯甲烷 7ml洗 10次。分離有機層而以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，濃縮成無色固體 3.39克。將此懸浮於甲醇 17ml，於室溫加熱攪拌 30分。濾集結晶，以甲醇 3.4ml

五、發明說明⁽⁴⁷⁾

洗 4 次，在 50℃ 減壓乾燥 2 小時，得 5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡黃色結晶(2.8克，87.8%)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.55(7H, m), 7.68(1H, s), 7.92(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 414(M-1).

製備例 3-5

仿製備例 12-2，從 5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 822mg，得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 504mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.60(3H, s), 4.00(3H, s), 5.73(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.54(6H, m), 7.67(1H, br s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 392(M+1).

m.p. 200 - 201°C.

製備例 3-6

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 500mg，得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 403mg，無色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.55(3H, m), 7.65(2H, br d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 376(M-1).

m.p. 238 - 243°C.

製備例 4-1

五、發明說明 (⁴⁸)

乙 酞 430mg 及 吡 啶 416mg 投 入 3-氯-4-甲 酚 500mg 之 乙 酞 5.0ml 溶 液 中，在 室 溫 攪 拌 2 小 時 後，以 1N 鹽 酸 洗 1 次，以 飽 和 食 鹽 水 洗 2 次，以 硫 酸 鎂 乾 燥，減 壓 蒸 乾，得 4-乙 酞 氧 基-2-氯 甲 苯，淡 黃 色 油 645mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.30(3H, s), 2.36(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8,2Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz)。

製 備 例 4-2

4-乙 酞 氧 基-2-氯 甲 苯 13.4克 溶 在 四 氯 化 碳 134ml，加 N-溴 丁 二 酞 亞 胺 12.9克 及 2,2'-偶 氮 雙 (4-甲 氧 基-2,4-二 甲 基 戊 腈) 1.12克。加 熱 回 流 2.5小 時 後，減 壓 蒸 乾，加 己 烷 270ml，在 室 溫 攪 拌 10分 後，濾 除 不 溶 物，以 己 烷 洗 淨。合 併 濾 液 及 洗 液，以 飽 和 重 碳 酸 鈉 水 洗 3 次，以 飽 和 食 鹽 水 洗 1 次，以 硫 酸 鎂 乾 燥，減 壓 蒸 乾，從 己 烷 結 晶，得 4-乙 酞 氧 基-2-氯 苄 基 溴，無 色 結 晶 11.3克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.30(3H, s), 4.58(2H, s), 7.02(1H, dd, J=8,2Hz), 7.18(1H, d, J=2Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz)。

製 備 例 4-3

2,6-二 溴-3-硝 吡 啶 5.00克 懸 浮 於 乙 醇 10ml，在 室 溫 加 鈹 /乙 醇 (6.8M, 15ml)，在 封 閉 容 器 室 溫 攪 拌 19小 時 後，加 水 25ml，濾 集 沈 澱，以 乙 醇 洗 淨，懸 浮 於 乙 醇 55ml，加 熱，放 冷，濾 集 沈 澱，得 2-胺 基-6-溴-3-硝 吡 啶，黃 色 粉 末 3.19克。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 6.89(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 8.25(2H, br s)。

MASS(ESI): m/e 216,218(M-H)⁻。

- 50 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴⁹)

製備例 4-4

2-胺基-6-溴-3-硝吡啶 23.9克懸浮於乙酸 48ml, 加乙醇 48ml 及硫酸 2.9ml, 加熱 65°C 40分, 變均勻即析出產物, 冷卻後, 注入冷水 480ml 中, 攪拌 30分。濾集沈澱而水洗後, 懸浮於乙醚 60ml 而濾集, 得 2-(乙醯胺基)-6-溴-3-硝吡啶, 淡黃色粉末 27.2克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.54(3H s), 7.33(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, d, J=8Hz), 9.95(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 258, 260(M-H)⁻.

製備例 4-5

2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 203mg 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 2.34ml, 在冰冷下加 NaH(60%, 34.3mg), 攪拌 1 小時後, 加 4-乙醯氧基-2-氯苄基溴 288mg, 在冰冷下 30分及室溫 1 小時之攪拌後, 在冰冷下加乙酸乙酯 350ml 及水 700ml。分取有機層, 以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾而濃縮, 精製以矽膠柱層析(己烷/乙酸乙酯=4/1~3/1), 減壓濃縮, 得 2-[N-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)乙醯胺基]-6-溴-3-硝吡啶, 油狀 256mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.22(3H, br s), 2.29(3H, s), 5.37(2H, br s), 7.02(1H, dd, J=1,8Hz), 7.19(1H, br s), 7.50(1H, br s), 7.64(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

製備例 4-6

2-[N-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)乙醯胺基]-6-溴-3-硝吡啶 1.28克溶在乙醇 13ml, 加乙酸 1.5ml 及還原鐵粉 646mg, 在 110°C 加熱回流 15小時。放冷後, 加氯仿/甲醇=10/1(15ml), 在冰冷下攪拌, 濾除不溶物而濃縮, 飽和

五、發明說明(50)

以重碳酸鈉水 5ml 及氯仿/甲醇 = 10/1 (15ml) 鹼化後，濾除不溶物，反復以氯仿/甲醇 = 5/1 ~ 2/1 ~ 1/1 溶離。濾液之有機層以飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而濃縮，所得結晶乙酸乙酯 8ml，加熱而在室溫攪拌。濾集結晶，減壓乾燥，得 5-溴-3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 1.04 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 5.40(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66(1H, dd, $J=1,8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 4-7

仿製備例 12-2，從 5-溴-3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 400mg，得 3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡灰色結晶 272mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 3.86(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=8,2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.00(1H, br s).

製備例 4-8

仿製備例 14-6，從 3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 560mg 及甲基碘 359mg，得 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，金色結晶 536mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.77(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.66(2H, s), 6.97(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 346($M+1$).

五、發明說明 (⁵¹)

製備例 4-9

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 78mg，得 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 83mg，淡黃色粉末。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.50(3H, s), 3.55(3H, s), 5.53(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/e 330(M-H)⁻.

製備例 5-1

仿製備例 14-6，從 3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 560mg 及 乙基碘 395mg，得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，薄黃色結晶 578mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.98(2H, q, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.64(2H, s), 6.96(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 360(M+1).

製備例 5-2

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 376mg，得 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色結晶 380mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s), 2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

製備例 6-1

五、發明說明(52)

仿製備例 14-6，從 3-[2-氯-4-經苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 240mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 220mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.70-1.85(2H, m), 2.53(3H, s), 3.86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.63(2H, s), 6.96(1H, br s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 MASS(ESI): m/z 374(M+1).

製備例 6-2

仿製備例 14-7，從 3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 247mg，得 3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色結晶 205mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.62-1.76(2H, m), 2.51(3H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 358(M-1).

製備例 7-1

仿製備例 14-6，從 3-(2-氯-4-經苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 687mg 及 2-碘丙烷 528mg，得 3-(2-氯-4-異丙氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，薄黃色結晶 635mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 4.48(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 MASS(ESI): m/z 374(M+1).

五、發明說明(53)

製備例 7-2

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 67mg，得 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 66mg，淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.23(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 4.60(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.11(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 MASS(ESI): m/e 358(M-H) $^-$.

製備例 8-1

仿製備例 14-6，從 3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 800mg 及 1-碘丁烷 666mg，得 3-(4-(1-丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，薄綠色結晶 778mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.52(2H, m), 1.68-1.80(2H, m), 2.53(3H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.64(2H, s), 6.96(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 MASS(ESI): m/z 388(M+1).

製備例 8-2

仿製備例 14-7，從 3-(4-(1-丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 90mg，得 3-(4-(1-丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 90mg，淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.90(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.48(2H, m), 1.57-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 MASS(ESI): m/e 372(M-H) $^-$.

五、發明說明⁵⁴)

製備例 9-1

仿製備例 14-6，從 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 420mg，得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 247mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, brt, J=7Hz), 1.29-1.48(4H, m), 1.69-1.81(2H, m), 2.53(3H, s), 3.89(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.63(2H, s), 6.96(1H, br s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 402(M+1).

製備例 9-2

仿製備例 14-7，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 247mg，得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色結晶 208mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.41(6H, m), 1.61-1.72(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 386(M-1).

製備例 10-1

仿製備例 14-6，從 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 240mg，得 3-[2-氯-4-(環戊基甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 83mg，無色非晶質。

五、發明說明 (55)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22-1.41(3H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.53(3H, s), 3.77(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.64(2H, s), 6.97(1H, br s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 414($M+1$).

製備例 10-2

仿製備例 14-7, 從 3-[2-氯-4-(環戊基甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 82mg, 得 3-[2-氯-4-(環戊基甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色結晶 72mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24-1.41(3H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.64(3H, s), 3.79(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 398($M-1$).

製備例 11-1

混合 2-胺基-6-溴-3-硝吡啶 4.5克, 丙酮 12.2ml, 丙酸 12.2ml 及濃硫酸 101mg, 在 65°C 油浴攪拌 30 分, 放置過夜後, 冰冷下加水 122ml, 在同溫攪拌 30 分。濾集沈澱而水洗後, 懸浮於異丙醚 20ml, 在室溫攪拌 30 分。將沈澱攪拌, 以異丙醚洗淨, 得 6-溴-3-硝基-2-(丙醯胺基)吡啶 5.59克, 淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.27(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.78(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.86(1H, br. s).

MASS(ESI): m/z 275($M+1$).

製備例 11-2

仿製備例 4-5, 從 6-溴-3-硝基-2-(丙醯胺基)吡啶 5.59

五、發明說明(⁵⁶)

克及 4-乙 醯 氧 基 -2-氯 苄 基 溴 8.06 克，得 2-[N-(4-乙 醯 氧 基 -2-氯 苄 基)丙 醯 胺 基]-6-溴 -3-硝 吡 啶，淡 黃 色 粉 末 7.06 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.13(3H, t, J=6Hz), 2.29(3H, s), 2.42(2H, br s), 5.34(2H, br s), 7.02(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.17(1H, br s), 7.50(1H, br s), 7.63(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 458(M+1).

製 備 例 11-3

仿 製 備 例 4-6，從 2-[N-(4-乙 醯 氧 基 -2-氯 苄 基)丙 醯 胺 基]-6-溴 -3-硝 吡 啶 695mg，得 5-溴 -3-(2-氯 -4-羥 苄 基)-2-乙 基 -3H-咪 唑 并 [4,5-b]吡 啶，無 色 結 晶 440mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.76(2H, q, J=7Hz), 5.40(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 6.65(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.90(1H, d, J=1Hz), 7.45(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 366,368(M+1).

製 備 例 11-4

仿 製 備 例 14-6，從 5-溴 3-(2-氯 -4-羥 苄 基)-2-乙 基 -3H-咪 唑 并 [4,5-b]吡 啶 1.1 克 及 乙 基 碘 936mg，得 5-溴 -3-(2-氯 -4-乙 氧 苄 基)-2-乙 基 -3H-咪 唑 并 [4,5-b]吡 啶，薄 黃 色 結 晶 928mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.75(2H, q, J=7Hz), 3.98(2H, q, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.65(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95(1H, d, J=1Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 394,396(M+1).

製 備 例 11-5

仿 製 備 例 12-2，從 5-溴 3-(2-氯 -4-乙 氧 苄 基)-2-乙 基

五、發明說明⁽⁵⁷⁾

-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 908mg, 得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色結晶 697mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.37-1.42(6H, m), 2.80(2H, q, J=7Hz), 3.91-4.02(5H, m), 5.62(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.63(1H, dd, J=1,8Hz), 6.95(1H, d, J=1Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 374(M+1).

製備例 11-6

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 407mg, 得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色結晶 369mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.29(3H, t, J=7Hz), 2.81(2H, q, J=7Hz), 4.01(2H, q, J=7Hz), 5.55(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=1,8Hz), 7.12(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 358(M-1).

製備例 12-1

仿製備例 14-6, 從 5-溴-3-(2-氯-4-羥苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.1 克及 (1-丙基)碘 663mg, 得 5-溴-3-(2-氯-4-(1-丙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 薄黃色結晶 1.10 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.01(3H, t, J=7Hz), 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.71-1.85(2H, m), 2.75(2H, q, J=7Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.65(1H, dd, J=1,8Hz), 6.96(1H, d, J=1Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 408,410(M+1).

五、發明說明 (⁵⁹)

製備例 13-1

仿製備例 14-6，從 5-溴-3-(2-氯-4-羥苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.1 克及 (1-戊基)碘 772mg，得 5-溴-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 789mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.48(7H, m), 1.66-1.82(2H, m), 2.75(2H, q, J=7Hz), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.65(1H, dd, J=1,8Hz), 6.95(1H, d, J=1Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 436,438(M+1).

製備例 13-2

仿製備例 12-2，從 5-溴-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 772mg，得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 537mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.85-0.98(3H, m), 1.29-1.49(7H, m), 1.68-1.82(2H, m), 2.80(2H, q, J=7Hz), 3.90(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53-6.66(2H, m), 6.95(1H, d, J=1Hz), 8.05-8.16(2H, m).

MASS(ESI): m/z 416(M+1).

製備例 13-3

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 525mg，得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色結晶 428mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(7H, m), 1.70-1.82(2H, m), 2.90(2H, q, J=7Hz), 3.91(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.00(1H, d, J=1Hz), 8.15-8.25(2H, m).

MASS(ESI): m/z 400(M-1).

裝

訂

線

五、發明說明(60)

製備例 14-1

令 2,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 4.29克溶在氯仿 43ml, 在室溫加間氯過苯甲酸(80%, 7.55克), 加熱回流 1 小時。放冷至室溫, 直接在矽膠柱層析(氯仿/甲醇=9/1), 用乙酸乙酯來粉化, 得 2,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-氧化物, 褐色粉末 4.61克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 2.52(3H, s), 6.93(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

製備例 14-2

混合 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-氧化物 4.45克, 氯仿 4.5ml 及 氧氯化磷 25.4ml, 在 80°C 攪拌 3 小時後, 減壓蒸乾, 注入冰 75克中, 在冰冷下以氨水中。在室溫攪拌 30分後, 濾集固體而水洗, 得 5-氯-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 灰色粉末 3.66克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.49(3H, s), 2.52(3H, s), 7.08(1H, s).

製備例 14-3

仿製備例 16-3, 從 5-氯-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 500mg, 得 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯(264mg, 46.7%)無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.56(6H, s), 3.87(3H, s), 7.78(1H, s).

MASS(ESI): m/z 206($M+1$).

製備例 14-4

混合 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 2.70克, 4-乙醯氧基-2-氯苄基溴 4.85克, 磷酸鉀 2.73

五、發明說明 (61)

克及 N,N-二甲基甲醯胺 27ml, 在室溫攪拌 5 小時, 放置過夜後, 分配於乙酸乙酯與飽和食鹽水。濾集沈澱而以乙酸乙酯洗淨, 得 3-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 6.0 克, 淡褐色粉末。合併母液及洗液, 分離有機層, 以硫酸鎂乾燥, 減壓蒸乾, 以乙醚粉化, 得第二批 (680mg), 淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.24(3H, s), 2.53(3H, s), 2.63(3H, s), 3.84(3H, s), 5.56(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.46(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, s).

MASS(ESI): m/z 388(M+1).

製備例 14-5

混合 3-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 6.5 克, 濃硫酸 3.0ml 及甲醇 60ml, 加熱回流 1.5 小時後, 以氯仿 60ml 稀釋, 在冰冷下漸漸加飽和重碳酸鈉水。分離有機層, 以硫酸鎂乾燥, 減壓蒸乾, 以乙醚洗淨, 得 3-(2-氯-4-羥苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 3.81 克, 淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 3.86(3H, s), 5.46(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.91(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, s), 9.99(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 346(M+1).

製備例 14-6

混合 3-(2-氯-4-羥苄基)-2,7-二甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 500mg, 1-碘丙烷 295mg, 碳酸鉀 300mg

五、發明說明⁽⁶²⁾

及 N,N-二甲基甲醯胺 5.4ml, 在 60°C 攪拌 3 小時後, 分配在乙酸乙酯及水。有機層以水洗 2 次, 以飽和食鹽水洗 1 次, 以硫酸鎂乾燥, 減壓蒸乾, 以乙醚粉化, 得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 490mg 淡黃色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.01(3H, t, J=6Hz), 1.78(2H, m), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.86(2H, t, J=6Hz), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.97(1H, s).

MASS(ESI): m/z 388(M+1).

製備例 14-7

將 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 475mg 懸浮於 1,4-二噁烷, 加 NaOH 1N 水溶液, 加熱 60°C 而攪拌 30 分後, 氣冷而滴加 1N 鹽酸來調為 pH4, 加水 25ml 而在室溫攪拌。濾集結晶, 在 60°C 減壓乾燥, 加乙腈 3ml, 加熱而在室溫攪拌, 濾集結晶, 在 60°C 減壓乾燥, 得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 薄黃色結晶 426mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.71-1.85(2H, m), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.88(2H, t, J=7Hz), 5.50(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.99(1H, d, J=1Hz), 8.03(1H, s).

MASS(ESI): m/z 374(M+1).

製備例 15-1

仿製備例 14-6, 從 3-[2-氯-4-經苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.05 克及 1-碘戊烷

五、發明說明(63)

662mg, 得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色固體 1.17克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.47(4H, m), 1.69-1.81(2H, m), 2.53(3H, s), 2.72(3H, s), 3.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.56-6.67(2H, m), 6.96(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.97(1H, s).

MASS(ESI): m/z 416(M+1).

製備例 15-2

仿製備例 14-7, 從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.15克, 得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色結晶 1.02克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.43(4H, m), 1.62-1.74(2H, m), 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.86(1H, s).

MASS(ESI): m/z 400(M-1).

製備例 16-1

將 2-胺基-6-溴-3-硝吡啶 21.8克懸浮於乙醇 220ml-水 22ml, 在室溫加鐵粉 39.0克, 加濃鹽酸 0.8ml, 漸漸攪拌加熱來啓始反應, 加熱回流 2 小時後, 乘熱濾除不溶物, 減壓蒸除溶劑。所得固體中加水 200ml 及活性碳, 加熱而乘熱濾除不溶物, 減壓蒸除水, 得 2,3-二胺基-6-溴吡啶 9.00克綠褐色粉末。次加乙醇 100ml-水 100ml, 加熱溶解, 濾除不溶物, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析

五、發明說明(64)

(己烷/乙酸乙酯=1/3)，再得目的物8.25克，黑色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 4.78(2H, br s), 5.80(2H, br s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/e 188,190($M+H$) $^+$.

製備例 16-2

2,3-二胺基-6-溴吡啶8.16克及正乙酸三乙酯12.0ml混合於乙酸41ml，加熱回流29小時。放冷後，減壓蒸除溶劑，所得粗產物10克溶在足量二氯甲烷，加無水碳酸鉀及活性碳，在室溫攪拌，濾除不溶物，蒸除溶劑，得5-溴-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶7.59克，淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$). MASS(ESI): m/e 212,214($M+H$) $^+$.

製備例 16-3

乙酸鈣1.18克，1,3-雙(二苯磷基)丙烷2.31克及5-溴-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶3.72克，加入壓熱器，而加N,N-二甲基甲醯胺18.6ml，甲醇14.9ml及三乙胺5.4ml，在85°C，10大氣壓CO大氣下攪拌14小時後，放冷而蒸除溶劑，加甲醇60ml，加熱而濾除不溶物，濃縮而得2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯2.95克，白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.82(3H, s), 4.05(3H, s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/e 192($M+H$) $^+$.

製備例 16-4

3-氯-4-甲基苯胺100.0克溶在四氫呋喃500ml，加二

五、發明說明⁽⁶⁵⁾

碳酸二第三丁酯 200.0 克，加熱回流 3 小時後，減壓濃縮，溶在乙酸乙酯 1300ml，先後以 10% 檸檬酸水 500ml，飽和重碳酸鈉水 500ml 及飽和食鹽水 500ml 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，加己烷 300ml。濾集結晶，得 N-(第三丁氧基)-3-氯-4-甲基苯胺 150.4 克，無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.53(9H, s), 2.31(3H, s), 6.40(1H, s), 7.05-7.13(2H, m), 7.48(1H, s).

製備例 16-5

N-(第三丁氧基)-3-氯-4-甲基苯胺 60.4 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 300ml，在冰冷下以 10 分漸漸加 60% NaH 10.4 克。在室溫攪拌 30 分，在冰冷下以 15 分滴加甲基碘 38.8 克，在室溫攪拌 2 小時後，減壓濃縮，加水 500ml，以乙酸乙酯 500ml 萃取，先後以水 500ml，飽和重碳酸鈉 500ml 及飽和食鹽水 500ml 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析(己烷:乙酸乙酯=9:1)，減壓濃縮，得 N-(第三丁氧基)-3-氯-N,N-二甲基苯胺，淡黃色油 62.7 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.46(9H, s), 2.34(3H, s), 3.26(3H, s), 7.04(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, d, J=2Hz).

製備例 16-6

N-(第三丁氧基)-3-氯-N,N-二甲基苯胺 62.6 克溶在四氯化碳 310ml，加 N-溴丁二醯亞胺 52.3 克及 2,2'-偶氮雙(4-甲氧基-2,4-二甲基戊腈 3.77 克，在 55°C 2 小時及 75°C 1 小時之攪拌後，加己烷 500ml，在冰冷下攪拌 1

五、發明說明(66)

小時後，過濾而減壓濃縮，以乙酸乙酯 310ml 稀釋，先後以飽和重碳酸鈉水 500ml 及飽和食鹽水 500ml 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，得 4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-N-甲基-3-氯苯胺，褐色油 75.6 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.48(9H, s), 3.25(3H, s), 4.57(2H, s), 7.17(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.33(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 16-7

仿製備例 18-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 10.0 克及 4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-N-甲基-3-氯苯胺 23.6 克，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 7.14 克，無色結晶，及 1-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 8.0 克，淡褐色粉末。

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.45(9H, s), 2.55(3H, s), 3.22(3H, s), 4.00(3H, s), 5.65(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.39(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.47(9H, s), 2.67(3H, s), 3.24(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.45(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 16-8

仿製備例 14-7，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺

五、發明說明⁽⁶⁷⁾

基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯10.0克，得3-(4-(N-第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸7.14克，無色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.47(9H, s), 2.64(3H, s), 3.24(3H, s), 5.57(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.43(1H, d, J=2Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, d, J=8Hz).

製備例 17-1

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯234mg溶在二氯甲烷3ml，加4N鹽酸(乙酸乙酯溶液)2ml，在室溫攪拌1小時後，減壓濃縮，加乙酸乙酯。濾集結晶，加熱減壓濃縮，得3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽215mg，淡紅色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.67(3H, s), 3.91(3H, s), 5.56(2H, s), 6.56(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.78-6.82(2H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz).

製備例 17-2

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽169mg懸浮於甲醇2ml，加戊醛70mg及氰硼氫化鈉51mg。在室溫攪拌4小時後，加1N鹽酸，攪拌1小時後，加飽和重碳酸鈉水來中和，以乙酸乙酯萃取，先後以飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析(氯仿: 甲醇=100:1)，減壓濃縮，得3-(2-氯-4-(1-戊基)胺基)

五、發明說明⁽⁶⁸⁾

苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 179mg
，淡黃色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.42(4H, m), 1.46-1.57(2H, m), 2.56(3H, s), 2.88(3H, s), 3.23(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 6.39(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.62-6.67(2H, m), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

製備例 17-3

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(甲基(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 150mg，得 3-(2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，淡黃色粉末 180mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.55(6H, m), 2.61(3H, s), 2.87(3H, s), 3.22(2H, br s), 5.48(2H, s), 6.40(1H, br s), 6.62(2H, br s), 8.10(2H, br s).

製備例 18-1

3-氯-4-甲基苯胺 7.48克溶在甲醇 35ml，在冰冷下加環己烷甲醛 5.33克及氰硼氫化鈉 3.78克，在室溫攪拌。1 小時後，濃縮而加水及飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併有機層，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在矽膠柱層析(己烷/乙酸乙酯=5/1)，得 3-氯-N-環己基甲基-4-甲基苯胺，淡黃色油 9.64克。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86-1.35(5H, m), 1.45-1.89(6H, m), 2.23(3H, s), 2.90(2H, d, J=7Hz), 3.63(1H, br s), 6.40(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.59(1H, d, J=2Hz), 6.97(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/e 238(M+H)⁺.

製備例 18-2

仿製備例 16-4，從 3-氯-N-環己基甲基-4-甲基苯胺

五、發明說明⁽⁶⁹⁾

9.63克及二碳酸二第三丁酯，將N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-環己基甲基-4-甲基苯胺13.68克，淡黃色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.82-1.27(5H, m), 1.34-1.78(6H, m), 1.43(9H, s), 2.35(3H, s), 3.46(2H, d, J=7Hz), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, s).

製備例 18-3

仿製備例，從N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-環己基甲基-4-甲基苯胺13.60克，得4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-(環己基甲基)苯胺，淡黃色油16.83克。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.80-1.77(11H, m), 1.44(9H, s), 3.49(2H, d, J=7Hz), 4.58(2H, s), 7.10(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.27(1H, d, J=2Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz).

製備例 18-4

2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯954mg懸浮於N,N-二甲基甲醯胺9.6ml，在冰冷下加NaH(70%在礦油，203mg)，攪拌30分後，加4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-(環己基甲基)苯2.07克，在室溫攪拌過夜後，倒入水中，以乙酸乙酯萃取2次，合併而先後以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在矽膠柱層析(氯仿/乙酸乙酯=2/1)，得白色及淡黃色粉狀二種異構物：3-(4-(N-(第三丁氧羰基)N-(環己基甲基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯495mg，及1-(4-(N-(第三丁氧羰基)N-(環己基甲基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯827mg。

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)N-(環己基甲基)胺基)-2-氯苄

五、發明說明 (70)

基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.77-1.76(11H, m), 1.43(9H, s), 2.54(3H, s), 3.46(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.33(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/e 527($M+H$) $^+$.

1-(4-(N-(第三丁氧羰基)N-(環己基甲基)胺基)-2-氯苄

基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80-1.78(11H, m), 1.43(9H, s), 2.66(3H, s), 3.47(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.38(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/e 527($M+H$) $^+$.

製備例 18-5

仿製備例 42, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)N-(環己基甲基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 384 mg, 得 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 260 mg, 白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82-1.90(11H, m), 2.55(3H, s), 2.89(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.57(2H, s), 6.30(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/e 427($M+H$) $^+$.

製備例 18-6

仿製備例 17-2, 從 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 255 mg

五、發明說明 (⁷¹)

，得 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 230mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.80-1.32(6H, m), 1.52-1.80(5H, m), 2.56(3H, s), 2.90(3H, s), 3.06(2H, d, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.58(2H, s), 6.37(1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.63(1H, d, J=9Hz), 6.63(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/e 441(M+H)⁺.

製備例 18-7

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 221mg，得 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 219mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.80-1.30(6H, m), 1.46-1.82(5H, m), 2.66(3H, s), 2.92(3H, s), 3.08(2H, d, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.41(1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.65(1H, d, J=2Hz), 6.67(1H, d, J=9Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/e 425(M-H)⁻.

製備例 19-1

4-溴-2-氯苄醇 3.56克及無水三乙胺 3ml 溶在無水二氯甲烷 36ml，在氮大氣冰冷下滴加甲磺醯氯 1.4ml，攪拌 1 小時後，以水，飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而濃縮，得 4-溴-2-氯-1-(甲磺醯氧甲基)苯，淡褐色固體 4.77克。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.03(3H, s), 5.29(2H, s), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI): m/e 298(M-1).

五、發明說明 (72)

製備例 19-2

仿製備例 4-5，從 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 550mg，及 4-溴-2-氯-1-(甲磺醯氧甲基)苯 963mg，得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 950mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 19-3

仿製備例 14-7，從 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 950mg，得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色結晶 870mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=1\text{Hz}$).

製備例 20-1

仿製備例 18-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 500mg 及 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶 662mg，得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 399mg，淡褐色固體，及 1-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 245mg，褐色固體。

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (⁷³)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.56(3H, s), 3.97(3H, s), 5.84(2H, s), 7.98(1H, br s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.51(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 385(M+1).

1-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.72(3H, s), 4.02(3H, s), 5.62(2H, s), 7.62(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, br s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.60(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 385(M+1).

製備例 20-2

仿製備例 14-7, 從 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 395mg, 得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色固體 271mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.51(3H, s), 3.97(3H, s), 5.89(2H, s), 7.98(1H, br s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.60(1H, d, J=1Hz), 8.73(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 369(M-1).

製備例 21-1

6-溴-2-[N-(2-氯-4-苯基苄基)乙醯胺基]-3-硝吡啶 15.4克溶在二噁烷 150ml, 在室溫加 1N NaOH 43.5ml 而加熱 50℃ 後, 攪拌 3 小時, 冰冷而以 1N 鹽酸中和, 加水 300ml, 濾集結晶, 減壓乾燥, 得 6-溴-2-[N-(2-氯-4-苯基苄基)胺基]-3-硝吡啶 13.8克, 黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 4.94(2H, d, J=5Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.61(6H, m), 7.63(1H, d, J=1Hz), 8.23(1H, d, J=8Hz), 8.76(1H, br s).

製備例 21-2

6-溴-2-[N-(2-氯-4-苯基苄基)胺基]-3-硝吡啶 13.5克溶在乙酸 27ml 及乙酸 81ml, 在室溫氮大氣下加鐵粉

五、發明說明 (74)

7.2克，加熱回流。2小時後，予以冷卻，濾經矽藻土，以乙酸乙酯洗淨，濃縮而與甲苯共沸蒸餾2次後，加乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉水。在室溫攪拌10分後，濾經矽藻土，以乙酸乙酯洗淨，分離有機層，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，濃縮而在400ml矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=5:1~3:1~2:1)，得3-胺基-6-溴-2-[N-(2-氯-4-苯基苄基)胺基]吡啶10.6克，黑色膠。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.14(2H, br s), 4.75(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.49(4H, m), 7.51-7.64(4H, m).

MASS(ESI): m/z 388(M+1).

製備例 21-3

混合3-胺基-6-溴-2-(N-(2-氯-4-苯基苄基)胺基)吡啶1.85克，四乙氧基甲烷4.3克及乙酸18.5ml，在室溫一夜及70℃7小時之攪拌後，減壓蒸乾，加甲苯而減壓濃縮，溶在乙酸乙酯，以飽和重碳酸鈉水洗2次，以飽和食鹽水洗1次，以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，在矽膠柱層析(正己烷： $^\circ\text{C}$ =乙酸乙酯=9:1)，得5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶之單一產品55mg，及與副產品之混合物977mg，各呈淡褐色非晶質。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.43(3H, t, J=7Hz), 4.60(2H, q, J=7Hz), 5.41(2H, s), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.25-7.67(9H).

MASS(ESI): m/z 444(M+H).

製備例 21-4

5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶57mg溶在N,N-二甲基甲醯胺1.3ml及第三丁醇

五、發明說明 (75)

1.0 ml, 而先後加三乙胺 30.1 mg, 1,3-雙(二苯磷基)丙烷 17 mg 及乙酸鈣(II) 9.3 mg 在 10 大氣壓 CO 及 85°C 下攪拌 48 小時後, 濾除不溶物, 以氯仿洗淨。合併濾液及洗液, 減壓蒸乾, 經薄層析(氯仿:甲醇=19:1), 得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 43 mg, 褐色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.52(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.72(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.72(7H), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 22-1

仿製備例 4-5, 從 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300 mg 及 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶 370 mg, 得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色固體 487 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 2.74(3H, s), 3.96(3H, s), 5.82(2H, s), 7.95(1H, br s), 7.98(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.51(1H, br s).

製備例 22-2

仿製備例 14-7, 從 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450 mg, 得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色固體 398 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 2.62(3H, s), 5.86(2H, s), 7.83(1H, br s), 8.60(1H, br s), 8.74(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 383(M-1).

五、發明說明(76)

製備例 23-1

氫化鋁鋰 1.78克懸浮於乾四氫呋喃 10ml，在內溫不超過 10℃ 之冰冷下加 2,6-二氯菸鹼酸，在冰冷下攪拌 1 小時後，滴加 28% 氨水至泡沫消失後，加甲醇，在室溫攪拌 3 小時，濾經矽藻土，濃縮而在 200ml 矽膠柱層析（氯仿：乙酸乙酯 = 8:1），得 2,6-二氯-3-羥甲基吡啶，無色結晶 2.89 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.11(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.77(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 176(M-1).

製備例 23-2

仿製備例 19-1，從 2,6-二氯-3-羥甲基吡啶 900mg，得 2,6-二氯-3-(甲磺醯氧甲基)吡啶，淡褐色油 1.3 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.11(3H, s), 5.31(2H, s), 7.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 23-3

仿製備例 18-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 700mg 及 2,6-二氯-3-(甲磺醯氧甲基)吡啶 1.03 克，得 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 684mg，及 1-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，褐色固體 297mg。

3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (77)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 351(M+1).

1-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 351(M+1).

製備例 23-4

仿製備例 14-7, 從 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 665mg, 無色固體 578mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.56(3H, s), 5.60(2H, s), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 335(M-1).

製備例 24-1

仿製備例 14-6, 從 5-溴-3-(2-氯-4-羥苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 790mg 及 (溴甲基)環己烷 763mg, 得 5-溴-3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 886mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94-1.90(14H, m), 2.75(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.69(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.65(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS(ESI): m/z 462, 464(M+1).

製備例 24-2

仿製備例 12-2, 從 5-溴-3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)

五、發明說明(78)

苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 760mg, 得 3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色結晶 549mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94-1.34(6H, m), 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.65-1.87(5H, m), 2.80(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.69(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS(ESI): m/z 442(M+1).

製備例 24-3

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 532mg, 得 3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色結晶 453mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94-1.38(6H, m), 1.44(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.64-1.88(5H, m), 2.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.71(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.16-8.24(2H, m).

MS(ESI): m/z 426(M-1).

製備例 25-1

仿製備例 14-4, 從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 150mg 及 2-氯-4-碘苄基溴 780mg, 得 3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 163mg 及 1-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 108mg, 各為淡褐色粉末。

3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

五、發明說明(79)

1-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 25-2

肆(三苯磷)鉀(0)262mg懸浮於N,N-二甲基甲醯胺20ml, 在室溫氮大氣下加3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯2.00克, 呋喃-2-硼酸608mg及碳酸鉀1.88克。加熱80°C 12小時後, 冰冷而加水。濾集沈澱而水洗, 乾燥而150ml 矽膠柱層析(氯仿:乙酸乙酯=10:1~5:1~3:1, 得淡褐色固體1.66克。從甲醇結晶, 得3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色結晶。1.58g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.47(1H, m), 6.63-6.27(2H, m), 7.38(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
MASS(ESI): m/z 382(M+1).

製備例 25-3

仿製備例 14-7, 從3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯1.57克, 得3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色固體1.44克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.47(1H, m), 6.63-6.27(2H, m), 7.38(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=1\text{Hz}$).
MASS(ESI): m/z 369(M-1).

五、發明說明⁽⁸⁰⁾

製備例 26-1

仿製備例 16-5，從 N-(第三丁氧羰基)-3-氯-4-甲基苯胺 10.0 克及乙基碘 7.10 克，得 N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-乙基-4-甲基苯胺 11.8 克，得淡黃色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.13(3H, t, J=7Hz), 1.44(9H, s), 2.35(3H, s), 3.64(2H, q, J=7Hz), 6.98(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.16-7.20(2H, m).

製備例 26-2

仿製備例 16-6，從 N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-乙基-4-甲基苯胺 11.7 克，得 4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-乙基苯胺 14.1 克，褐色油，此不經精製供下一反應。

製備例 26-3

仿製備例 14-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 950 mg 及 4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-乙基苯胺 2.25 克，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 534 mg，淡橙色結晶，及 1-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 701 mg，淡橙色粉末。

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 1.13(3H, t, J=7Hz), 1.44(9H, s), 2.54(3H, s), 3.63(3H, q, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.34(1H, d, J=2Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

五、發明說明⁽⁸¹⁾

1-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 1.14(3H, t, J=7Hz), 1.44(9H, s), 2.66(3H, s), 3.64(2H, q, J=7Hz), 4.02(3H, s), 5.42(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.39(1H, d, J=2Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

製備例 26-4

仿製備例 14-7, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 514mg, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 535mg, 淡黃色粉末。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.37(9H, s), 2.52(3H, s), 3.59(2H, q, J=7Hz), 5.61(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.49(1H, d, J=2Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

製備例 27-1

仿製備例 4-5, 從 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 800mg 及 4-溴甲基-N-(第三丁氧羰基)-3-氯-N-甲基苯胺 1.96克, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.26克, 淡黃色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.45(9H, s), 2.54(3H, s), 2.73(3H, s), 3.21(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.39(1H, d, J=2Hz), 7.97(1H, s).

MASS(ESI): m/z 459(M+H)⁺.

五、發明說明(82)

製備例 27-2

仿製備例 14-7，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 900mg，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 805mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.38(9H, s), 2.51(3H, s), 2.63(3H, s), 3.15(3H, s), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.87(1H, s).

MASS(ESI): m/z 443(M-H) $^-$.

製備例 28-1

仿製備例 4-5，從 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 400mg 及 4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基溴 816mg，得 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 846mg，褐色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.13(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.44(9H, s), 2.54(3H, s), 2.74(3H, s), 3.62(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.97(1H, s).

製備例 28-2

仿製備例 14-7，從 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 828mg，得 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

五、發明說明(⁸³)

酸 658mg, 褐色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.15(3H, t, J=6Hz), 1.44(9H, s), 2.62(3H, s), 2.76(3H, s), 3.65(2H, q, J=6Hz), 5.55(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.39(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, s).

MASS(ESI): m/z 459(M).

製備例 29-1

仿製備例 19-1, 從 2-氯-4-硝苄醇 2.5克及甲磺醯氯 1.68克, 得 2-氯-1-甲磺醯氧甲基-4-硝苯 3.56克。褐色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.79(1H, s).

製備例 29-2

仿製備例 18-4, 從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 2.00克及 2-氯-1-甲磺醯氧甲基-4-硝苯 3.06克, 得 3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.02克, 白色結晶, 及 1-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 330mg, 淡褐色結晶。

3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.55(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, s).

1-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.51(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.39(1H, d, J=2Hz).

五、發明說明 (⁸⁴)

製備例 29-3

將 3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 705mg 懸浮於乙醇 6ml，加還原鐵 655mg 及乙酸 2.11ml，加熱回流 3 小時後，濾經矽藻土，減壓濃縮，以飽和重碳酸鈉水使鹼化後，以乙酸乙酯萃取，先後以飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而減壓濃縮，得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 608mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.53(3H, s), 3.75(2H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.40(1H, dd, J=2,8Hz), 6.54(1H, dd, J=1,8Hz), 6.72(1H, d, J=1Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

製備例 29-4

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.00 克溶在乙酸 5.0ml，加 2,5-二甲氧基四氫呋喃 420mg，加熱回流 2 小時後，減壓濃縮，在矽膠柱層析(氯仿:乙酸乙酯=3:1)，減壓濃縮，加乙酸乙酯 10.0ml。加熱後，放冷而濾集結晶，得 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 641mg，無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.58(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.34(2H, t, J=2Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 7.03(2H, t, J=2Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.49(1H, d, J=2Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 381(M+H)⁺.

製備例 29-5

五、發明說明 (⁸⁵)

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450mg，得 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 426mg，淡黃色粉末。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.55(3H, s), 5.63(2H, s), 6.26(2H, t, J=2Hz), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.41(2H, t, J=2Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 365(M-H)⁻.

製備例 30-1

仿製備例 14-4，從 2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 3.00克及 2-氯-4-碘苄基溴 7.00克，得 3-(2-氯-4-碘苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 6.42克，白色粉末。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.51(3H, s), 2.63(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 7.95(1H, s).

製備例 30-2

仿製備例 25-2，從 3-[(2-氯-4-碘)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 2.00克及 呋喃-2-硼酸 608mg，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 1.58克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.54(3H, s), 2.74(3H, s), 3.99(3H, s), 5.66(2H, s), 6.46(1H, m), 6.61(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.46(1H, d, J=1Hz), 7.74(1H, d, J=1Hz), 7.98(1H, s).

MASS(ESI): m/z 395(M+1).

製備例 30-3

五、發明說明⁽⁸⁶⁾

仿製備例 14-7，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.17 克，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色固體 1.07 克。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.52(3H, s), 2.64(3H, s), 5.61(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 7.54(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.77(1H, d, J=1Hz), 7.85-7.90(2H, m).

MASS(ESI): m/z 380(M-1).

製備例 31-1

2,4-二氯苄醛 3.5 克溶在硫酸 15ml，在冰冷不超過 10℃ 以 15 分滴加發煙硝酸，在冰冷下攪拌 1 小時後，倒入冰 50 克中。水層以乙酸乙酯萃取，而以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而濃縮，得淡黃色結晶 4.39 克。此由異丙醚再結晶，得 2,4-二氯-5-硝苄醛，淡黃色結晶 3.50 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 7.73(1H, s), 8.44(1H, s)。

製備例 31-2

2,4-二氯-5-硝苄醛 2.0 克溶在乙醇 20ml，在冰冷下加硼氫化鈉 688mg。1 小時後，加水而以乙酸乙酯萃取，以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而濃縮，得淡黃色固體 2.07 克。此在 80ml 矽膠柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 10:1 ~ 5:1)，得 2,4-二氯-5-硝苄醇，淡黃色結晶 1.97 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.08(1H, t, J=5Hz), 4.82(2H, d, J=5Hz), 7.57(1H, s), 8.15(1H, s)

五、發明說明⁽⁸⁷⁾

製備例 31-3

仿製備例 19-1，從 2,4-二氯-5-硝基苄醇 1.96 克，得 2,4-二氯-1-甲磺醯氧甲基-5-硝基苄基，無色油 2.75 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.14(3H, s), 5.33(2H, s), 7.67(1H, s), 8.08(1H, s)。

製備例 31-4

仿製備例 14-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.69 克，得 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色結晶 2.19 克，及 1-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡黃色非晶質 473 mg。

3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 5.64(2H, s), 7.57(1H, s), 6.68(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)。

MASS(ESI): m/z 395(M+1)。

1-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.68(3H, s), 4.03(3H, s), 5.46(2H, s), 7.11(1H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz)。

MASS(ESI): m/z 395(M+1)。

製備例 31-5

仿製備例 14-7，從 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450 mg，得 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色固體 382 mg。

五、發明說明 (⁸⁸)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.57(3H, s), 2.64(3H, s), 5.66(2H, s), 7.58(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, s).

MASS(ESI): m/z 381(M-1).

製備例 32-1

仿製備例 29-3, 從 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 1.5 克, 得 3-[(5-胺基-2,4-二氯)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色結晶 1.25 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.51(3H, s), 3.94(3H, s), 4.23(2H, br s), 5.47(2H, s), 6.02(1H, s), 7.25(1H, s), 7.26(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 365(M+1).

製備例 32-2

3-[(5-胺基-2,4-二氯)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 500mg 溶在甲酸 5ml, 在室溫加 37% 福馬林 1.03ml, 加熱回流。30 分後, 濃縮而加氯仿及飽和重碳酸鈉水。分離有機層, 水層以氯仿萃取, 合併有機層, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾而濃縮, 在 50ml 矽膠柱層析(氯仿: 乙酸乙酯=5:1), 得 3-[(2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基))苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色固體 489mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.58(6H, s), 2.62(3H, s), 4.01(3H, s), 5.60(2H, s), 6.70(1H, s), 7.41(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 393(M+1).

製備例 32-3

仿製備例 14-7, 從 3-[(2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基))苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 470

五、發明說明⁽⁸⁹⁾

mg, 得 3-[(2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基))苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色固體, 410mg。

克, 及 1-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色非晶質 473mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.54(6H, s), 2.59(3H, s), 5.56(2H, s), 6.76(1H, s), 7.60(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)。

MASS(ESI): m/z 377(M-1)。

製備例 33-1

混合 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg, 二碳酸二第三丁酯 476mg, 吡啶 143mg, 4-二甲胺基吡啶 22mg 及 四氫呋喃 1.5ml, 加熱回流 2 小時後, 分配在乙酸乙酯及水。分離有機層, 以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析(氯仿), 得 3-[4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 420mg, 淡黃色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.42(18H, s), 2.50(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.92(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.29(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)。

製備例 33-2

3-(4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 391mg, 溶在 1,4-二噁烷 4ml, 加 1N NaOH 3.7ml, 在室溫攪拌 2 日。在 80℃ 攪拌 2 小時後, 以 1N 鹽酸調為 pH4, 加水 40ml, 濾集結晶, 得 3-(4-(N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 261mg, 淡黃色

五、發明說明(90)

結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.46(9H, s), 2.50(3H, s), 5.54(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.61(1H, s).

製備例 34-1

仿後述例 65, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg, 得 3-(2-氯-4-(2-氧羰胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 315mg, 淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 4.21(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 403($M+1$).

製備例 34-2

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(乙氧羰胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 312mg, 得 3-(2-氯-4-(乙氧羰胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 319mg, 淡黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 4.22(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 387($M-1$).

製備例 35-1

3-(4-胺基-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300ml 溶在二氯甲烷 3.0ml, 加三乙胺 110mg, 在冰冷下加戊醯氯 115mg, 在室溫攪拌 30 分, 在室溫攪拌 7 小時後, 加水而以氯仿萃取 2 次。合併有機層,

五、發明說明⁽⁹¹⁾

以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾而減壓濃縮，加己烷而濾集結晶，減壓乾燥，得 3-(2-氯-4-(N-戊醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，薄黃色結晶 328mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.42(2H, m), 1.62-1.73(2H, m), 2.34(2H, t, J=7Hz), 2.52(3H, s), 3.99(3H, s), 5.54(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 7.07(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.87(1H, d, J=1Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 415(M+1).

製備例 35-2

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(N-戊醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg，得 3-(2-氯-4-(N-戊醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]-5-羧酸，金色結晶，236mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.37(2H, m), 1.49-1.61(2H, m), 2.28(2H, t, J=7Hz), 2.51(3H, s), 5.56(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, dd, J=1, 8Hz), 8.00(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 399(M-1).

製備例 36-1

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg 溶在二氯甲烷 3.0ml，加吡啶 143mg，在冰冷下加 1-丁磺醯氯 153mg 而攪拌 5 分鐘，在室溫攪拌 7 小時。加水而以氯仿萃取 2 次，合併以飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，加甲醇而濾集結晶，減壓蒸乾，得 3-(4-(N-(1-丁

五、發明說明⁽⁹²⁾

磺醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，褐黃色結晶 287mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.35-1.49(2H, m), 1.74-1.86(2H, m), 2.53(3H, s), 3.10-3.17(2H, m), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.31(1H, d, J=1Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 451(M+1).

製備例 36-2

仿製備例 14-7，從 3-(4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 265mg，得 3-(4-N-(1-丁磺醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，褐黃色結晶 235mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.81(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.40(2H, m), 1.54-1.66(2H, m), 3.07-3.15(2H, m), 3.57(3H, s), 5.56(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.34(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 435(M-1).

製備例 37-1

仿製備例 35-1，從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg 及第三丁基乙醯氯 128mg，得 3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，薄黃色結晶 346g。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.06(9H, s), 2.20(2H, s), 2.49(3H, s), 3.99(3H, s), 5.53(2H, s), 6.35(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.95(1H, d, J=1Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 429(M+1).

五、發明說明(⁹³)

製備例 37-2

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 320mg，得 3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，薄黃色結晶 346mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.99(9H, s), 2.16(2H, s), 3.57(3H, s), 5.56(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=1, 8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=1Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 415(M+1).

製備例 38-1

仿製備例 4-5，從 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 1.00 克及 4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基溴 2.10 克，得 2-(N-乙醯基-N-(4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-6-溴-3-硝吡啶 2.30 克，淡黃色非晶質。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.42(18H, s), 2.19(3H, br. s), 5.38(2H, br. s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, br. s), 7.49(1H, br. s), 7.62(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

製備例 38-2

仿製備例 4-6，從 2-(N-乙醯基-N-(4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)胺基)-6-溴-3-硝吡啶 2.01 克，得 3-(4-(N,N-雙(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-5-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶之粗產物 2.01 克，淡黃色油。

製備例 38-3

將上一粗產物 1.90 克溶在 1,4-二噁烷 14ml，加 1N NaOH

五、發明說明⁹⁴)

7.0 ml, 加熱回流 8 小時後, 放冷, 中和, 在室溫攪拌 30 分。濾集沈澱而水洗, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-5-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.45 克, 淡灰色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.50(9H, s), 2.47(3H, s), 5.50(2H, s), 6.49(1H, br. s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, br. s), 7.83(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 452(M+1).

製備例 38-4

仿製備例 12-2, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-5-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 500 mg, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 621 mg, 淡黃色非晶質。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.50(9H, s), 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, br. s), 6.91(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.72(1H, br. s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 431(M+1).

製備例 38-5

仿製備例 17-1, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 539 mg, 得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽, 淡黃色結晶 415 mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.62(3H, s), 3.89(3H, s), 5.55(2H, s), 6.65-6.79(2H, m), 7.06(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz).

五、發明說明 (⁹⁵)

製備例 38-6

仿後述例 65，從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽 390mg 及 氯磷酸異丙酯 173mg，得 3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 310mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.28(6H, d, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 4.95-5.05(1H, m), 5.62(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, dd, J=8Hz), 7.70(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 417(M+1).

製備例 39

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(N-異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg，得 3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，淡黃色結晶 178mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.23(6H, d, J=7Hz), 2.50(3H, overlapped with DMSO-d₆), 4.80-4.94(1H, m), 5.55(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.71(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

製備例 40-1

混合 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽 418mg，吡啶 396mg 及 四氫呋喃 4.2ml，在冰冷下滴加 氯磷酸乙酯 0.115ml，在室溫攪拌 6 小時後，分配在乙酸乙酯及水。有機相以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，以乙醚粉化，得 3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-

五、發明說明 (⁹⁶)

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 340mg, 白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(3H, t, J=6Hz), 2.56(3H, s), 3.26(3H, s), 4.00(3H, s), 4.18(2H, q, J=6Hz), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.40(1H, d, J=2Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 417(M+1).

製備例 40-2

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 335mg, 得 3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 287mg, 白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.26(3H, t, J=6Hz), 2.65(3H, s), 3.26(3H, s), 4.19(2H, q, J=6Hz), 5.57(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz).

製備例 41-1

仿後述例 117, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 300mg 及異氰酸正丙酯 93mg, 得 3-(2-氯-4-(3-(正丙基)脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 黃色固體 220mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.58(2H, m), 2.49(3H, s), 3.15-3.25(2H, m), 3.97(3H, s), 5.49(2H, s), 5.92(1H, d, J=8Hz), 6.84(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.32(1H, d, J=1Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 416(M+1).

製備例 41-2

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(3-(正丙基)脲基)苄基)

五、發明說明(⁹⁷)

-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 215mg, 得 3-(2-氯-4-(3-(正丙基)脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 黃色結晶 136mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.85(3H, t, J=7Hz), 1.35-1.50(2H, m), 2.50(3H, overlapped with DMSO-d₆), 2.96-3.07(2H, m), 5.53(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 400(M-1).

製備例 42-1

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450mg 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 5ml, 加 1-(3-二甲胺基)丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 391mg, 1-羥苯并三唑 276mg 及 4-溴丁酸 318mg, 在室溫攪拌 6 小時後, 在冰冷下加水 50ml, 濾集結晶, 減壓蒸乾, 得 3-(4-(((4-溴丁醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 436mg, 淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD): 2.10-2.20(2H, m), 2.53(2H, t, J=7Hz), 3.63(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

製備例 42-2

3-(4-(((4-溴丁醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 425g 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 5ml, 加碳酸鉀 245mg, 60°C 攪拌 2 小時後, 冰冷下加水, 以乙酸乙酯萃取, 先後以水, 飽和重碳酸鈉水及

五、發明說明(⁹⁸)

飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，加乙醇 10 ml 而加熱。放冷後，濾集結晶，加熱減壓蒸乾，得 3-(2-氯-4-(2-氧四氫-1H-吡咯-1-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 235 mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.11-2.22(2H, m), 2.54(3H, s), 2.61(2H, t, J=7Hz), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

製備例 42-3

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-(2-氧四氫-1H-吡咯-1-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 215 mg，得 3-(2-氯-4-(2-氧四氫-1H-吡咯-1-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 194 mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.98-2.09(2H, m), 2.47-2.52(5H, m), 3.78(2H, t, J=7Hz), 5.60(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.13(1H, d, J=8Hz)

製備例 43-1

仿例 65，從 3-(4-胺基-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450 mg 及 氯磺酸 2-氯乙酯 253 mg，得 3-(2-氯-4-((2-氯乙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 471 mg，黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.59(3H, s), 3.70(2H, t, J=7Hz), 3.98(3H, s), 4.41(2H, t, J=7Hz), 5.60(2H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.64(1H, d, J=2Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz)。

製備例 43-2

五、發明說明(99)

3-(2-氯-4-((2-氯乙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 240mg 溶在甲醇 3ml, 在室溫加 28% 甲醇鈉 159mg 甲醇溶液, 在 60°C 攪拌 2 小時後, 在冰冷下以 1N 鹽酸中和, 加飽和重碳酸鈉水, 以氯仿萃取, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸乾, 加乙酸乙酯 5ml 而加熱, 放冷後, 濾集結晶, 加熱減壓蒸乾, 得 3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 121mg, 黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.98-4.03(5H, m), 4.49(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.66(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 43-3

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 277mg, 得 3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸與 3-(2-氯-4-((2-羥乙基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯之混的物, 淡黃色粉末。

製備例 44-1

將癸煙硝酸 26ml 冷卻至 -35°C 而攪拌, 在 -35 ~ -25°C 加 4-乙醯胺基-2-氯苯甲酸甲酯 6.5 克, 攪拌 3 小時後, 冰冷而攪拌加水 260ml。濾集結晶而水洗, 風乾而在 100 克矽膠柱層析, 得 4-乙醯胺基-2-氯-5-硝苯甲酸

五、發明說明 (100)

甲酯，薄黃色結晶 5.32 克及 4-乙醯胺基-2-氯-3-硝苯甲酸甲酯，黃色固體約 1.7 克 (225)。

4-乙醯胺基-2-氯-5-硝苯甲酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.34(3H, s), 3.96(3H, s), 8.83(1H, s), 9.06(1H, s).
MS(ESI): m/z 271(M-1).

4-乙醯胺基-2-氯-3-硝苯甲酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.23(3H, s), 3.96(3H, s), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.36(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 271(M-1).

製備例 44-2

仿製備例 16-5，從 4-(N-乙醯胺基)-2-氯-3-硝苯甲酸甲酯 1.67 克，得 4-(N-乙醯基-N-甲胺基)-2-氯-3-硝苯甲酸甲酯，淡黃色結晶，1.41 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.88(3H, s), 3.17(3H, s), 4.00(3H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz).

製備例 44-3

仿製備例 4-6，從 4-(N-乙醯基-N-甲胺基)-2-氯-3-硝苯甲酸甲酯 1.39 克，得 4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯，無色固體 1.09 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 3.76(3H, s), 3.96(3H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 239(M+1).

製備例 44-4

4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯 1.07 克溶在無水四氫呋喃 11ml，在室溫分添硼氫化鋰 198mg，加熱 60℃ 攪拌 2 小時。以 1 小時之間隔 3 次添加硼氫化鋰

五、發明說明 (¹⁰¹)

99mg後，冰冷而以1N鹽酸調為pH2，在室溫攪拌30分後，加氯仿。濾集結晶，得4-氯-5-羥甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑，無色結晶487mg。濾液以氯仿：甲醇=5:1萃取6次，合併以無水硫酸鎂乾燥，過濾而濃縮，從異丙醚結晶，得目的物無色結晶471mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.54(3H, s), 3.73(3H, s), 4.66(2H, d, J=5Hz), 5.26(1H, d, J=5Hz), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 211(M+1).

製備例 44-5

仿製備例19-1，4-氯-5-羥甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑885mg，得4-氯-5-氯甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑，淡黃色固體1.20克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.75(3H, s), 3.78(3H, s), 4.87(2H, s), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz).
MASS(ESI): m/z 229(M+1).

製備例 44-6

仿製備例18-4，從2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯720mg及4-氯-5-氯甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑949mg，得3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色固體465mg，及2-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，無色固體510mg。

3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲

五、發明說明 (102)

基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51(3H, s), 2.66(3H, s), 3.70(3H, s), 4.01(3H, s), 5.85(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 384(M+1).

2-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲

基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 2.69(3H, s), 3.72(3H, s), 4.02(3H, s), 5.60(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 384(M+1).

製備例 44-7

仿製備例 14-7, 從上 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 450mg, 得 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色結晶 370mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 2.59(3H, s), 3.72(3H, s), 5.75(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 368(M-1).

製備例 45-1

仿製備例 16-5, 從 4-乙醯胺基-2-氯-5-硝苯甲酸甲酯 1.5 克, 得 4-(N-乙醯基-N-甲胺基)-2-氯-5-硝苯甲酸甲酯, 淡黃色結晶 1.19 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.87(3/2H, s), 2.26(3/2H, s), 3.22(3/2H, s), 3.46(3/2H, s), 3.98(3/2H, s), 4.01(3/2H, s), 7.43(1/2H, s), 7.53(1/2H, s), 8.51(1/2H, s), 8.56(1/2H, s).

MS(ESI): m/z 287(M+1).

五、發明說明 (¹⁰³)

製備例 45-2

仿製備例 4-6，從 4-(N-乙醯基-N-甲胺基)-2-氯-5-硝基甲酸甲酯 489mg，得 6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯，無色結晶 380mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.62(3H, s), 3.72(3H, s), 3.95(3H, s), 7.36(1H, s), 8.18(1H, s).

MASS(ESI): m/z 239(M+1).

製備例 45-3

仿製備例 23-1，從 6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯 370mg，得 6-氯-5-羥甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑，無色結晶 150mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.60(3H, s), 3.70(3H, s), 4.85(2H, s), 7.30(1H, s), 7.75(1H, s).

MASS(ESI): m/z 211(M+1).

製備例 45-4

仿製備例 19-1，從 6-氯-5-羥甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑 140mg，得 6-氯-5-氯甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑，黃色油 150mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.66(3H, s), 3.74(3H, s), 4.83(2H, s), 7.38(1H, s), 7.79(1H, s).

MASS(ESI): m/z 229(M+1).

製備例 45-5

仿製備例 18-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 110mg 及 6-氯-5-氯甲基-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑 138mg，得 3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯淡

五、發明說明 (¹⁰⁴)

黃色結晶 135 mg, 及 1-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯黃色油。

3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.51(3H, s), 2.52(3H, s), 3.69(3H, s), 3.97(3H, s), 5.76(2H, s), 6.85(1H, s), 7.37(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 384(M+1).

製備例 45-6

仿製備例 14-7, 從 3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲 85 mg, 得 3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 淡黃色結晶 70 mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.56(3H, s), 2.73(3H, s), 3.90(3H, s), 5.76(2H, s), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, s). MS(ESI): m/z 370(M+1).

製備例 46-1

仿製備例 49-1, 從 2,3,5-三氯吡啶 20 克, 得 3,5-二氯吡啶-2-羧酸甲酯, 淡黃色油 13.4 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.44(1H, t, J=7Hz), 4.48(2H, d, J=7Hz), 7.84(1H, d, J=1Hz), 8.54(1H, d, J=1Hz).

製備例 46-2

仿製備例 31-2, 從 3,5-二氯-吡啶-2-羧酸乙酯 2.0 克, 得 3,5-二氯-2-(經甲基)吡啶, 無色固體 1.43 克。

五、發明說明 (105)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.97(1H, t, J=5Hz), 4.78(2H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=1Hz), 8.47(1H, d, J=1Hz).

製備例 46-3

仿製備例 19-1, 從 3,5-二氯-2-(羥甲基)吡啶 700mg, 得 3,5-二氯-2-(甲磺醯氧甲基)吡啶, 淡黃色固體 1.01 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.13(3H, s), 5.44(2H, s), 7.79(1H, d, J=1Hz), 8.51(1H, d, J=1Hz).

製備例 46-4

仿製備例 18-4, 從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 586mg 及 3,5-二氯-2-(甲磺醯氧甲基)吡啶 1.01 克, 得 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色結晶 476mg, 及 1-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 褐色非晶質 193mg。

3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.97(3H, s), 5.74(2H, s), 7.77(1H, br s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI): m/z 351(M+1).

1-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.71(3H, s), 4.00(3H, s), 5.51(2H, s), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, br s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 351(M+1).

製備例 46-5

五、發明說明 (¹⁰⁶)

仿製備例 14-7，從 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 460mg，得 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，淡褐色結晶 346mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.50(3H, s), 5.78(2H, s), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.35-8.40(2H, m).

MASS(ESI): m/z 335(M-1).

製備例 47-1

仿製備例 18-4，從 2,7-二甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 150mg 及 3,5-二氯-2-(甲磺醯氧甲基)吡啶 225mg，得 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 237mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.54(3H, s), 2.73(3H, s), 3.96(3H, s), 5.73(2H, s), 7.75(1H, d, J=1Hz), 7.94(1H, s), 8.21(1H, d, J=1Hz).

製備例 47-2

仿製備例 14-7，從 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 234mg，得 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 207mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.68(3H, s), 2.75(3H, s), 5.64(2H, s), 7.80(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, s), 8.26(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 352(M+1).

製備例 48-1

從 6-胺基-5-硝基苯酸 18.2 克，得 6-胺基-5-硝基苯酸乙酯 9.2 克，黃色結晶。

五、發明說明 (¹⁰⁷)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.41(3H, t, J=7Hz), 4.40(2H, q, J=7Hz), 8.95(1H, d, J=2Hz), 9.01(1H, s).

MASS(ESI): m/z 210(M-1)

製備例 48-2

仿製備例 31-2, 從 2-氯-6-苯基菸鹼酸甲酯 2.5 克, 得 2-氯-3-(羥甲基)-6-苯基吡啶, 無色固體 2.22 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.04(1H, t, J=5Hz), 4.83(2H, d, J=5Hz), 7.39-7.53(3H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 7.96-8.04(2H, m).

製備例 48-3

仿製備例 19-1, 從 2-氯-3-(羥甲基)-6-苯基吡啶 879 mg, 得 2-氯-3-(甲磺醯氧甲基)-6-苯基吡啶, 無色固體 1.10 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.11(3H, s), 5.37(2H, s), 7.41-7.54(3H, m), 7.74(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz), 7.97-8.05(2H, m).

製備例 48-4

仿製備例 18-4, 從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 700 mg 及 2-氯-3-(甲磺醯氧甲基)-6-苯基吡啶 1.20 克, 得 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 無色結晶 603 mg, 及 1-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色結晶 400 mg。

3-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.63(3H, s), 4.00(3H, s), 5.71(2H, s), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.39-7.52(3H, m), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.91-8.00(2H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 393(M+1).

五、發明說明 (¹⁰⁸)

1-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.69(3H, s), 4.03(3H, s), 5.48(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.41-7.52(3H, m), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.94-8.00(2H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 393(M+1).

製備例 48-5

仿製備例 14-7, 從 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 580mg, 得 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并-5-羧酸, 無色結晶 523mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.59(3H, s), 5.66(2H, s), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.43-7.54(3H, m), 7.87(1H, d, J=8Hz), 7.97-8.05(2H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 377(M-1).

製備例 49-1

5,6-二氯菸鹼酸 5.1 克懸浮於第三丁醇 50ml, 在氮大氣下加三乙胺 2.7 克及二苯疊氮化磷 7.3 克而加熱 80℃。8 小時後, 冷卻而加水及乙酸乙酯, 以水, 飽和重碳酸鈉水及飽和食鹽水洗 3 次。有機層以無水硫酸鎂乾燥, 將濾液濃縮, 在 30ml 矽膠柱驟層析(己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 ~ 2:1), 得 3-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-5,6-二氯吡啶, 無色固體 6.49 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.53(9H, s), 6.58(1H, br s), 8.10(1H, d, J=1Hz), 8.25(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 263(M+1).

製備例 49-2

五、發明說明 (¹¹⁰)

(甲磺醯氧甲基)吡啶 5.04 克。得 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡褐色固體 1.45 克，及 1-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡黃色結晶 400 mg。

3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 1.51(9H, s), 2.48(3H, s), 3.95(3H, s), 5.66(2H, s), 7.52(1H, br s), 7.74(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 432(M+1).

1-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 1.50(9H, s), 2.72(3H, s), 3.99(3H, s), 5.48(2H, s), 7.01(1H, br s), 7.67(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=1Hz), 8.29(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 432(M+1).

製備例 49-6

仿製備例 14-7，從 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 400 mg，得 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，無色固體 384 mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.46(9H, s), 2.48(3H, s), 3.57(3H, s), 5.70(2H, s), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, br s), 8.22(1H, d, J=2Hz), 9.82(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 416(M-1).

五、發明說明 (111)

製備例 50-1

仿製備例 17-1，從 3-((5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯三鹽酸鹽，淡橙色結晶 1.02 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.68(3H, s), 3.89(3H, s), 5.67(2H, s), 7.13(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS(ESI): m/z 332(M+1).

製備例 50-2

仿例 65，從 3-((5-胺基-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[1,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯三鹽酸鹽 500 ml 及氯碳酸乙酯 245 mg，得 3-((5-(N-(乙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡黃色結晶 326 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 3.94(3H, s), 4.26(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.64(2H, s), 7.71(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, s).

MS(ESI): m/z 404(M+1).

製備例 50-3

仿製備例 14-7，從 3-((5-(N-(乙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 326 mg，得 3-((5-(N-(乙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，淡黃色結晶 240 mg。

五、發明說明 (¹¹²)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.23(3H, t, J=7Hz), 2.48(3H, s), 4.14(2H, q, J=7Hz), 5.71(2H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, s), 8.26(1H, s).

MS(ESI): m/z 390(M+1).

製備例 51-1

仿例 65, 從 3-((5-胺基-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯三鹽酸鹽 500mg 及氯碳酸異丙酯 277mg, 得 3-((5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 淡黃色結晶 406mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.30(6H, d, J=7Hz), 2.49(3H, s), 3.94(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 5.66(2H, s), 7.76(1H, d, J=1Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, s).

MS(ESI): m/z 418(M+1).

製備例 51-2

仿製備例 14-7, 從及氯碳酸乙酯 245mg, 得 3-((5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 397mg, 得 3-((5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 淡黃色結晶 270mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.24(6H, d, J=7Hz), 2.48(3H, s), 4.81-4.95(1H, m), 5.71(2H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, s), 8.26(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 404(M+1).

製備例 52-1

仿製備例 31-2, 從 2,4-二氯吡啶-5-羧酸甲酯 3 克, 得 2,4-二氯-5-羧基吡啶, 無色結晶 1.5 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 4.82(2H, d, J=5Hz), 7.39(1H, s), 8.48(1H, s).

五、發明說明 (¹¹³)

製備例 52-2

仿製備例 19-1，從 2,4-二氯-5-羥甲基吡啶 660mg，得 5-氯甲基-2,4-二氯吡啶，黃色油 725mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 4.66(2H, s), 7.44(1H, s), 8.44(1H, s)。

製備例 52-3

仿製備例 18-4，從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 650mg 及 5-氯甲基-2,4-二氯吡啶 723mg，得 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，淡黃色結晶 640mg，及 1-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯，黃色油。

3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.62(3H, s), 4.00(3H, s), 5.65(2H, s), 7.45(1H, s), 7.93(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)。

MS(ESI): m/z 351(M+1)。

製備例 52-4

仿製備例 14-7，從 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 500mg，得 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸，淡黃色結晶 385mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.68(3H, s), 5.59(2H, s), 7.50(1H, s), 7.84(1H, s), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz)。

MS(ESI): m/z 335(M-1)。

製備例 53-1

仿製備例 14-6，從 3-氯-4-甲酚 10.0克，得 2-氯-4-(1

五、發明說明 (¹¹⁴)

-戊氧基)甲苯 16.3 克，淡褐色油。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93 (3H, t, J=6Hz), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 2.29(3H, s), 3.90(2H, t, J=6Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.90(1H, d, J=2Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz).

製備例 53-2

製備例 4-2，從 2-氯-4-(1-戊氧基)甲苯 16.2 克，得 2-氯-4-(1-戊氧基)苄基溴 21.9 克，淡黃色固體。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93 (3H, t, J=6Hz), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 3.93(2H, t, J=6Hz), 4.58(2H, s), 6.77(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz).

製備例 53-3

仿製備例 4-5，從 2-(乙醯胺)-6-溴-3-硝吡啶 5.0 克及 2-氯-4-(1-戊氧基)苄基溴 8.97 克，得 2-{N-乙醯基-N-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]胺基}-6-溴-3-硝吡啶 8.84 克，淡黃色固體。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93 (3H, t, J=6Hz), 1.30-1.48(4H, m), 1.77(2H, m), 2.23(3H, br.s), 3.91(2H, t, J=6Hz), 5.29(2H, br.s), 6.74-6.95(2H, m), 7.38-7.52(2H, m), 8.08(1H, d, J=8Hz).

製備例 53-4

仿製備例 4-6，從 2-{N-乙醯基-N-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]胺基}-6-溴-3-硝吡啶 1.38 克，得 5-溴-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 820 mg，淡褐色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92 (3H, t, J=7Hz), 1.28-1.49(4H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.48(3H, s), 3.90(2H, t, J=6Hz), 5.49(2H, s), 6.58(1H, d, J=9Hz), 6.66(1H, dd, J=9, 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 422, 424(M+1).

五、發明說明 (115)

製備例 54-1

仿例 65，從 3-氯-4-甲基苯胺 158 克，得 3-氯-N-(乙氧羰基)-4-甲基苯胺 227 克，灰色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.32(3H, s), 4.23(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.50(1H, br.s), 7.13(2H, s), 7.46(1H, s)

製備例 54-2

仿製備例 16-5，從 3-氯-N-(乙氧羰基)-4-甲基苯胺 1 克，得 3-氯-N-(乙氧羰基)-N,4-二甲基苯胺 1 克，無色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.35(3H, s), 3.27(3H, s), 4.17(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

MASS(ESI):m/z 228 ($M+1$).

製備例 54-3

仿製備例 4-2，從 3-氯-N-(己氧羰基)-N,4-二甲基苯胺 1.0 克，得粗製之 4-溴甲基-3-氯-N-(乙氧羰基)-N-甲基苯胺 1.49 克，褐色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.29(3H, s), 4.20(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.58(2H, s), 7.18(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 54-4

仿製備例 4-5，從 2-(乙醯胺基)-6-溴-3-硝吡啶 13.2 克及 4-溴甲基-3-氯-N-(乙氧羰基)-N-甲基苯胺 26.8 克，得 6-溴-2-(N-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)乙醯胺基)-3-硝吡啶 20.8 克，褐色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.20(3H, br.s), 3.29(3H, s), 4.20(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.34(2H, br.s), 7.10-7.65(4H, m), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

五、發明說明 (116)

製備例 54-5

仿製備例 3-4，從 6-溴-2-(N-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)乙醯胺基)-3-硝吡啶 20.8 克，得 5-溴-3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 15.5 克，淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 3.29(3H, s), 4.19(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.35-7.45(2H, m), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 55-1

仿例 65，從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯二鹽酸鹽 175mg 及 氯甲酸苄酯 107mg，得 3-(4-(N-苄氧羰基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 159mg，黃色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 3.28(3H, s), 4.00(3H, s), 5.16(2H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.27-7.44(6H, m), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI):m/z 479 (M+1).

製備例 55-2

仿製備例 14-7，從 3-(4-(N-(苄氧羰基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 207mg，，得 3-(4-(N-(苄氧羰基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 132mg，白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 3.30(3H, s), 5.17(2H, s), 5.57(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.45(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI):m/e 463 (M-H) $^-$.

五、發明說明 (¹¹⁸)

例 3

仿例 1，從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 1.00 克及 (4-乙氧羰基)磺醯胺 910 mg，得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-乙氧羰基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶，無色結晶 1.01 克。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.68(3H, s), 4.39(2H, q, J=7Hz), 5.62(2H, s), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.37-7.53(4H, m), 7.59(2H, J=1,8Hz), 7.74(1H, J=1Hz), 8.05-8.22(6H, m).

MS(ESI): m/z 587(M-1).

例 4

仿製備例 14-7，從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-乙氧羰基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 867 mg，從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-羧基苄基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶，無色結晶 809 mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.51(3H, overlapped with DMSO-d₆), 5.88(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.36-7.51(3H, m), 7.57(1H, J=1,8Hz), 7.70(2H, J=1,8Hz), 7.85-7.95(2H, m), 8.10-8.20(5H, m).

MS(ESI): m/z 559(M-1).

例 5

仿例 1，從 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 180 mg 及 1-戊磺醯胺 123 mg，得 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶，無色結晶 178 mg。

五、發明說明(119)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.50(4H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.66(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.80(3H, s), 5.51(2H, s), 6.74-6.83(2H, m), 7.01(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 465($M+1$).

m.p. 188-189°C.

例 6

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 80mg 及 1-丁磺醯胺 50mg, 得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 62mg.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.41-1.55(2H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.66(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 3.80(3H, s), 5.51(2H, s), 6.74-6.83(2H, m), 7.01(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 451($M+1$).

m.p. 175-177°C.

例 7

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 175mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 135mg, 得 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 202mg.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.82(3H, s), 5.52(2H, s), 6.80(2H, s), 7.03(1H, s), 7.34(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01-8.09(4H, m).

MASS(ESI): m/z 483($M-1$).

m.p. 206-208°C.

五、發明說明 (¹²⁰)

例 8

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 174mg 及 1-戊磺醯胺 115mg，得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 47mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.52(4H, m), 1.40(3H, t, J=7Hz), 1.81-1.96(2H, m), 2.65(3H, s), 3.45-3.62(2H, m), 4.01(2H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.68-6.82(2H, m), 6.99(1H, d, J=2Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.85(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 477(M-H)⁻.

m.p. 165-166°C.

例 9

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 174mg 及 1-丁磺醯胺 104mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 70mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.58(2H, m), 1.40(3H, t, J=7Hz), 1.77-1.94(2H, m), 2.65(3H, s), 3.49-3.62(2H, m), 4.01(2H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.69-6.82(2H, m), 6.99(1H, d, J=2Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.85(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 463(M-H)⁻.

m.p. 151-152°C.

例 10

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg 及 N-(1-丙基)磺醯胺 132mg，得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-((1-丙胺基磺醯基)

五、發明說明 (¹²¹)

胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 128 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.40(3H, t, J=7Hz), 1.53-1.67(2H, m), 2.65(3H, s), 3.03(2H, q, J=7Hz), 4.02(2H, q, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 464(M-1).

m.p. 152-155°C.

例 11

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 300 mg 及 N-(1-丁基)磺醯胺 132 mg，得 5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 188 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.45(5H, m), 1.50-1.61(2H, m), 2.65(3H, s), 3.06(2H, q, J=7Hz), 4.01(2H, q, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 478(M-1).

m.p. 175-177°C.

例 12

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 185 mg 及 1-戊磺醯胺 112 mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 169 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.50(4H, m), 1.73-1.95(4H, m), 2.65(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.76(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 491(M-1).

m.p. 131-134°C.

五、發明說明(¹²²)

例 13

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 190mg 及 1-丁磺醯胺 106mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 177mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.41-1.57(2H, m), 1.73-1.93(4H, m), 2.65(3H, s), 3.53-3.60(2H, m), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.76(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 477(M-1).

m.p. 153-154°C.

例 14

仿例 1，從 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg 及 1-戊磺醯胺 107mg，得 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 140mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.50(4H, m), 1.32(6H, d, J=7Hz), 1.83-1.95(2H, m), 2.65(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 4.52(1H, sept, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 491(M-1).

m.p. 130-133°C.

例 15

仿例 1，從 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 1-丁磺醯胺 103mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲

五、發明說明 (^{1 2 3})

基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 119 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.32(6H, d, J=7Hz), 1.42-1.60(2H, m), 1.80-1.94(2H, m) 2.65(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 4.53(1H, sept, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, d, J=1Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 477(M-1).

m.p. 138-141°C.

例 16

仿例 1，從 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 155 mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 111 mg，得 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 161 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.34(6H, d, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 4.54(1H, sept, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 7.01(1H, s), 7.34(2H, d, J=8Hz), 8.00-8.10(4H, m).

MASS(ESI): m/z 511(M-1).

m.p. 202-204°C.

例 17

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220 mg 及 1-戊磺醯胺 133 mg，得 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 210 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.26-1.57(6H, m), 1.70-1.95(4H, m), 2.65(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 505(M-1).

m.p. 133-136°C.

五、發明說明(¹²⁴)

例 18

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg 及 1-丁磺醯胺 121mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 196mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.58(4H, m), 1.70-1.93(4H, m), 2.65(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.76(2H, s), 7.00(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 491(M-1).

m.p. 144-145°C.

例 19

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 137mg，得 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 185mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.97(3H, t, J=7Hz), 1.41-1.57(2H, m), 1.70-1.84(2H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.96(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.34(2H, d, J=8Hz), 8.00-8.10(4H, m).

MASS(ESI): m/z 525(M-1).

m.p. 150-153°C.

例 20

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 117mg，得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 211mg。

五、發明說明 (¹²⁵)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.85-0.92(6H, m), 1.25-1.50(8H, m), 1.70-1.95(4H, m), 2.65(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 521(M+1).

m.p. 128-131°C.

例 21

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg 及 1-丁磺醯胺 117mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 207mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.62(6H, m), 1.70-1.93(4H, m), 2.65(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 6.99(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 507(M+1).

m.p. 145-146°C.

例 22

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (E)-(2-苯乙烯)磺醯胺 142mg，得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-((E)-(2-苯乙烯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 226mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.71-1.83(2H, m), 2.64(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.68-6.79(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 7.16(1H, d, J=15Hz), 7.36-7.48(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.82(1H, d, J=15Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 551(M-1).

m.p. 180-182°C.

五、發明說明 (¹²⁶)

例 23

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg 及 5-溴噻吩-2-磺醯胺 206mg，得 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 175mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.73-1.85(2H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.74-6.83(2H, m), 7.01(1H, d, J=1Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=5Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 611(M-1).

m.p. 156-157°C.

例 24

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg 及 5-氯噻吩-2-磺醯胺 168mg，得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 188mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.73-1.85(2H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.74-6.84(2H, m), 6.95(1H, d, J=5Hz), 7.00(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=5Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 565(M-1).

m.p. 154-155°C.

例 25

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明(127)

咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220 mg 及 N-(1-丙基)磺醯胺 118 mg, 得 5-((1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 193 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, J=7Hz), 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.49(4H, m), 1.53-1.84(4H, m), 2.64(3H, s), 3.03(2H, q, J=7Hz), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.74(2H, s), 7.00(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 506(M-1).

m.p. 155-158°C.

例 26

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200 mg 及 N-(1-丁基)磺醯胺 118 mg, 得 5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 202 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.84-0.97(6H, m), 1.29-1.61(8H, m), 1.70-1.83(2H, m), 2.64(3H, s), 3.05(2H, q, J=7Hz), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.74(2H, s), 7.00(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 520(M-1).

m.p. 136-138°C.

例 27

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 164 mg 及 1-戊磺醯胺 97 mg, 得 3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 160 mg,

五、發明說明 (¹²⁸)

白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.97(14H, m), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 2.65(3H, s), 3.49-3.63(2H, m), 3.81(2H, d, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.86(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 531(M-H)⁻.

m.p. 160-161°C.

例 28

仿例 1，從 3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 126mg 及 1-丁磺醯胺 68mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 123mg，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.95(12H, m), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 2.65(3H, s), 3.50-3.63(2H, m), 3.81(2H, d, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.86(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 517(M-H)⁻.

m.p. 180-181°C.

例 29

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 185mg 及 1-戊磺醯胺 117mg，得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 175mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.50(10H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.91(2H, q, J=7Hz), 3.50-3.60(2H, m), 4.00(2H, q, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.67-6.75(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 8.11-8.21(2H, m).

MASS(ESI): m/z 491(M-1).

五、發明說明(129)

例 30

仿例 1，從 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 121mg，得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 196mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.37-1.47(6H, m), 2.42(3H, s), 2.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.03(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=1,8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.34(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.10(4H, m).
 $\text{MASS}(\text{ESI})$: m/z 511(M-1).

例 31

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 121mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 238mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.51(7H, m), 1.72-1.95(4H, m), 2.95(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.50-3.60(2H, m), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=1,8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.11-8.21(2H, m).
 $\text{MASS}(\text{ESI})$: m/z 505(M-1).

例 32

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 117mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 199mg。

五、發明說明 (¹³⁰)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.43(3H, t, J=7Hz), 1.80(2H, tq, J=7, 7Hz), 2.42(3H, s), 2.90(2H, q, J=7Hz), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 6.76(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.02(1H, d, J=1Hz), 7.34(2H, d, J=8Hz), 8.00-8.10(4H, m).

MASS(ESI): m/z 525(M-1).

例 33

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 1-戊磺醯胺 102mg, 得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 187mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.84-0.97(6H, m), 1.27-1.50(11H, m), 1.70-1.95(4H, m), 2.92(2H, q, J=7Hz), 3.50-3.60(2H, m), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.65-6.75(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 8.14(1H, d, J=7Hz), 8.24(1H, d, J=7Hz).

MASS(ESI): m/z 533(M-1).

例 34

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 160mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 102mg, 得 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 180mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(7H, m), 1.72-1.85(2H, m), 2.42(3H, s), 2.90(2H, q, J=7Hz), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 6.75(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.01(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 8.00-8.10(4H, m).

MASS(ESI): m/z 553(M-1).

例 35

五、發明說明 (¹³¹)

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 205mg 及 1-戊磺醯胺 124mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.26-1.50(4H, m), 1.72-1.95(4H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.68-6.76(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 7.99(1H, s).

MASS(ESI): m/z 505(M-1).

m.p. 161-162°C.

例 36

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 169mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.56(2H, m), 1.72-1.93(4H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, br s), 7.99(1H, s), 9.88(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 491(M-1).

m.p. 164-166°C.

例 37

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 137mg，得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]

五、發明說明(¹³²)

吡啶，無色結晶 222 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.75-1.87(2H, m), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.70-6.80(2H, m), 7.01(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 525(M-1).

m.p. 168-170°C.

例 38

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200 mg，得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 198 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.83-0.97(6H, m), 1.26-1.49(8H, m), 1.70-1.94(4H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 3.91(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.71(2H, s), 6.99(1H, br s), 7.99(1H, br s), 9.88(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 533(M-1).

m.p. 149-150°C.

例 39

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200 mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 177 mg，無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86-1.00(6H), 1.30-1.56(6H), 1.70-1.93(4H), 2.64(3H, s), 2.74(3H, s), 3.55(2H, t, J=6Hz), 3.93(2H, t, J=6Hz), 5.49(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, s), 7.99(1H, s), 9.87(1H, br s).

MASS(ESI): m/z.

m.p. 156-158°C.

五、發明說明 (¹³³)

例 40

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg，得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 231mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.71-1.84(2H, m), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.69-6.79(2H, m), 6.78(2H, s), 7.01(1H, br s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.14(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 553(M-1).

m.p. 173-174°C.

例 41

仿例 1，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 1.89克及 1-戊磺醯胺 1.00克，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 2.16克，白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.53(4H, m), 1.46(9H, s), 1.82-1.97(2H, m), 2.63(3H, s), 3.25(3H, s), 3.50-3.62(2H, m), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.46(1H, d, J=2Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.84(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 562(M-H)⁺.

m.p. 160-161°C.

例 42

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-

五、發明說明 (¹³⁴)

甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1.91克溶在二氯甲烷19ml, 在冰冷下加三氟乙酸14.5ml
攪拌1小時後, 蒸除溶劑, 加甲醇19ml再溶解後, 加
水9.5ml, 在冰冷下滴加1N NaOH來調為約pH4。濾集沈
澱, 減壓蒸乾, 得3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-
5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶1.53
克, 白色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.52(4H, m), 1.79-1.97(2H, m), 2.68(3H, s), 2.81(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 3.92(1H, br s), 5.45(2H, s), 6.46(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.63(1H, d, J=2Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 9.86(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 462(M-H)⁻.

m.p. 185-186°C.

例 43

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶232mg懸浮於四氫呋喃
1.2ml-甲醇1.2ml, 在室溫加乙醛106mg, 氰硼氫化鈉
65mg及乙酸60mg, 攪拌2小時後, 加乙醛80mg, 攪拌2
小時, 以氯仿/甲醇(10/1)10ml稀釋, 先後以水, 1N鹽
酸及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑,
從丙酮-水再結晶, 得3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-
2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡
啶197mg, 白色粉末。

五、發明說明 (135)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.11(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.53(4H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.69(3H, s), 2.90(3H, s), 3.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.49-3.63(2H, m), 5.46(2H, s), 6.54(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.91(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 490(M-H) $^-$.

m.p. 148-149°C.

例 44

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 208mg 及 丙醛 267mg, 得 3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 204mg, 白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26-1.68(6H, m), 1.80-1.97(2H, m), 2.69(3H, s), 2.92(3H, s), 3.17-3.30(2H, m), 3.48-3.62(2H, m), 5.46(2H, s), 6.51(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 504(M-H) $^-$.

m.p. 129-130°C.

例 45

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 206mg 及 丁醛 305mg, 得 3-(4-((1-丁基)甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 144mg, 白色粉末。

五、發明說明 (¹³⁶)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.65(8H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.68(3H, s), 2.91(3H, s), 3.22-3.34(2H, m), 3.49-3.62(2H, m), 5.46(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.67(1H, d, J=2Hz), 6.80(1H, d, J=9Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 9.92(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 518(M-H)⁻.

m.p. 129-130°C.

例 46

仿例 1，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 1.90 克，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 2.61 克，無色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.48(9H, s), 2.44(3H, s), 2.62(3H, s), 3.28(3H, s), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=2Hz), 8.03-8.10(4H, m), 10.10(1H, s).

MASS(ESI): m/z 582(M-H)⁻.

例 47

仿例 42，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 2.30 克，得 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.84 克，無色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.85(3H, s), 3.96(1H, br), 5.45(2H, s), 6.50(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.66(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.05(4H, m), 10.14(1H, s).

MASS(ESI): m/z 482(M-H)⁻.

m.p. 210-212°C.

五、發明說明 (¹³⁷)

例 48

仿例 43，從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220 mg 及 37% 甲醛水溶液 184 mg，得 3-(2-氯-4-(二甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 55 mg，無色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.97(6H, s), 5.47(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.74(1H, d, J=2Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.05(4H, m), 10.17(1H, s).

MASS(ESI): m/e 596(M-H)⁻.

m.p. 218-220°C.

例 49

仿例 43，從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220 mg 及 乙醛 200 mg，得 3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 176 mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.13(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.92(3H, s), 3.39(2H, q, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.57(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.06(4H, m), 10.19(1H, s).

MASS(ESI): m/z 511(M-H)⁻.

m.p. 205-207°C.

例 50

仿例 43，從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220 mg

五、發明說明(¹³⁸)

及丙醛 343mg, 得 3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 197mg, 淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.54-1.67(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.94(3H, s), 3.27(2H, t, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.55(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.69(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.06(4H, m), 10.19(1H, s).

MASS(ESI): m/z 524(M-H)⁻.

m.p. 178-180°C.

例 51

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220mg 及丁醛 426mg, 得 3-(2-氯-4-((1-丁基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 207mg, 淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.40(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.94(3H, s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.54(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.69(1H, d, J=2Hz), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.05(4H, m), 10.19(1H, s).

MASS(ESI): m/z 538(M-H)⁻.

m.p. 129-132°C.

例 52

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 1-戊磺醯胺 306mg, 得 3-(2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]

五、發明說明 (139)

吡啶 137 mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.47(8H, m), 1.47-1.60(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.68(3H, s), 2.92(3H, s), 3.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 6.50(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92(1H, s).

MASS(ESI): m/z 532(M-H) $^-$.

m.p. 83-85°C.

例 53

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 106 mg 及 1-戊磺醯胺 60 mg, 得 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 105 mg, 白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80-2.00(17H, m), 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.69(3H, s), 2.93(3H, s), 3.09(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.49-3.64(2H, m), 5.47(2H, s), 6.48(1H, dd, $J=9$ and 2Hz), 6.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 558(M-H) $^-$.

m.p. 169-170°C.

例 54

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 99 mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 62 mg, 得 3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 101 mg, 白色粉末。

五、發明說明 (140)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.83-1.34(6H, m), 1.60-1.82(5H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.96(3H, s), 3.12(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.47(2H, s), 6.52(1H, dd, $J=9$ and 2Hz), 6.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97-8.10(4H, m), 10.20(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 578(M-H) $^-$.

m.p. 194-195 $^\circ\text{C}$.

例 55

仿例 1，從 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 160mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 104mg，得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 161mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.59(3H, s), 2.68(3H, s), 5.50(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.38(3H, m), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.90(1H, br s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 547(M-1).

m.p. 206-208 $^\circ\text{C}$.

例 56

3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 400mg 溶在甲苯 5ml，在氮大氣下先後加第三丁酸鈉 98mg，N-甲基乙胺 216mg，(R)-(+) -2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-雙苯 3.4mg 及參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) 1.7mg，在 100 $^\circ\text{C}$ 攪拌 24 小時，減壓濃縮，加水而以 1N 鹽酸調為 pH7，以氯仿：甲醇 = 4:1 萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，加乙醇 5.0ml 而加熱。放冷後，濾集結晶，溶

五、發明說明 (141)

在 N,N-二甲基甲醯胺 1.8 ml 而在 80°C 油浴漸漸加水 1.2 ml。放冷後，濾集結晶，加熱減壓乾燥，得 3-(2-氯-4-(乙基胺胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 79 mg，淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.14(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 2.92(3H, s), 3.39(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 6.55(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.20(1H, s).
 MASS(ESI): m/z 524(M-H) $^-$.

m.p. 212-215°C.

例 57

仿例 1，從 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 130 mg 及 1-戊磺醯胺 80 mg，得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色固體 108 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26-1.49(4H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.69(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.76(2H, s), 8.05(1H, br s), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.58(1H, br s), 9.88(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 502(M-1).

m.p. 169-170°C.

例 58

仿例 1，從 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 130 mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 90 mg，得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶

五、發明說明 (¹⁴²)

基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色固體 271mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 5.77(2H, s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 8.01-8.11(4H, m), 8.59(1H, br s), 10.16(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 524(M+1).

m.p. 231-232°C.

例 59

仿例 1，得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡褐色粉末 26mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.85(3H, t, J=6Hz), 1.20-1.45(4H), 1.54(3H, t, J=7Hz), 1.85(2H, m), 3.52(2H, t, J=6Hz), 4.74(2H, q, J=7Hz), 5.45(2H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.50(4H), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=1Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 539(M).

例 60

仿例 1，從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 N-(1-丙基)磺醯胺 110mg，得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 209mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.48-1.64(2H, m), 2.68(3H, s), 2.94-3.05(2H, m), 5.30(1H, br s), 5.63(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.50(4H, m), 7.55(2H, br d, J=8Hz), 7.71(1H, br s), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 9.95(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 496(M-1).

m.p. 208-209°C.

五、發明說明 (¹⁴³)

例 61

仿例 1，得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 對-甲苯磺醯胺 120mg，得 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色固體 173mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 2.67(3H, s), 5.74(2H, s), 7.32(2H, br d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.00-8.08(3H, m), 8.58(1H, br s), 10.16(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 536(M-1).

m.p. 211-212°C.

例 62

仿例 1，從 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 1-戊磺醯胺 121mg，得 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色固體 167mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.26-1.50(4H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.64(3H, s), 3.51-3.61(2H, m), 5.56(2H, s), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 9.73(1H, br s).

m.p. 233-234°C.

例 63

仿例 1，從 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 對-甲苯磺醯胺 137mg，得 3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(

五、發明說明 (144)

4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

無色固體 165mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.43(3H, s), 2.63(3H, s), 5.57(2H, s), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, br s).
m.p. 226-227°C.

例 64

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 188mg 懸浮於二氯甲烷 1.9ml，在室溫加吡啶 58mg 及特戊醯氯 65mg。攪拌 2 小日後，以氯仿稀釋，先後以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。所得粗結晶加乙醇，蒸除乙醇，從丙酮-水再結晶，得 3-(2-氯-4-(甲基(特戊醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 199mg，白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.09(9H, s), 1.25-1.52(4H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.63(3H, s), 3.23(3H, s), 3.52-3.62(2H, m), 5.61(2H, s), 6.68(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=9$ and 2Hz), 7.39(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.82(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 546(M-H) $^-$.

m.p. 207-208°C.

例 65

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 278mg 懸浮於二氯甲烷 3ml，冰冷下加吡啶 148mg 及氯碳酸乙酯 129mg，攪拌 24

五、發明說明 (145)

小時，蒸除溶劑，在矽膠柱層析(乙酸乙酯)，從乙酸乙酯-己烷再結晶，得3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶126mg，白色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.52(4H, m), 1.27(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.83-1.98(2H, m), 2.65(3H, s), 3.30(3H, s), 3.50-3.62(2H, m), 4.19(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.46(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.82(1H, br s).

MASS(ESI): m/e 534(M-H) $^-$.

m.p. 149-150°C.

例 66

仿例1，從3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸200mg及1-丁磺醯胺102mg，得5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶147ml。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87-0.99(6H, m), 1.30-1.58(9H, m), 1.70-1.93(4H, m), 2.91(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.50-3.60(2H, m), 3.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.65-6.75(2H, m), 7.00(1H, s), 8.11-8.22(2H, m).

MS(ESI): m/z 519(M-1).

m.p. 140-142°C.

例 67

仿例1，從3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸200mg及1-丁磺醯胺96.2mg，得5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶184mg。

五、發明說明 (¹⁴⁶)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 0.99-1.56(11H, m), 1.65-1.94(7H, m), 2.92(2H, q, J=7Hz), 3.52-3.60(2H, m), 3.72(2H, d, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.65-75(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 545(M-1).

m.p. 145-146°C.

例 68

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 106mg，得 3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 183mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 0.95-1.50(13H, m), 1.63-1.95(7H, m), 2.92(2H, q, J=7Hz), 3.52-3.60(2H, m), 3.72(2H, d, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.65-75(2H, m), 7.00(1H, d, J=1Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 559(M-1).

m.p. 137-139°C.

例 69

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-丁磺醯胺 112mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 206mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.90(3H, t, J=8Hz), 1.36-1.52(2H, m), 1.76-1.89(2H, m), 2.66(3H, s), 3.49-3.59(2H, m), 5.58(2H, s), 6.49(1H, m), 6.70(1H, d, J=5Hz), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.78(1H, d, J=1Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.83(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 485(M-1).

m.p. 208-209°C.

五、發明說明 (¹⁴⁷)

例 70

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 120mg，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 199mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.22-1.45(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.66(3H, s), 3.49-3.56(2H, m), 5.59(2H, s), 6.49(1H, m), 6.70(1H, d, J=5Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.77(1H, d, J=1Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.83(1H, br s).
MASS(ESI): m/z 499(M-1).

m.p. 184-185°C.

例 71

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 對-甲苯磺醯胺 140mg，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 205mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.39(3H, s), 2.65(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, m), 6.73(1H, d, J=5Hz), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.50-7.56(2H, m), 7.79(1H, d, J=1Hz), 7.99(2H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 10.09(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 519(M-1).

m.p. 207-208°C.

例 72

仿例 1，從 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg

五、發明說明 (¹⁴⁸)

及 1-戊磺醯胺 100 mg, 得 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色固體 167 mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.16(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.53(13H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.62(3H, s), 3.66(3H, q, J=7Hz), 5.57(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=1Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.85(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 576(M-1).

m.p. 131-132°C.

例 73

仿例 1, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 519 mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 300 mg, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 631 mg, 淡黃色粉末。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.17(3H, t, J=7Hz), 1.46(9H, s), 2.42(3H, s), 2.61(3H, s), 3.68(2H, q, J=7Hz), 5.57(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.43(1H, d, J=2Hz), 8.04-8.12(4H, m), 10.13(1H, s).

MASS(ESI): m/z 596(M-H)⁻.

m.p. 205-207°C.

例 74

仿例 42, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 587 mg, 得 3-(2-氯-4-(乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并

五、發明說明 (149)

[4,5-b]吡啶 349mg, 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.26(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 3.17(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.80(1H, br s), 5.45(2H, s), 6.49(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98-8.17(4H, m), 10.13(1H, s).

MASS(ESI): m/z 496(M-H) $^-$.

m.p. 235-237°C.

例 75

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 155mg 及乙醛 137mg, 得 3-(2-氯-4-(N,N-二乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 125mg, 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.66(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.68(3H, s), 3.34(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 6.52(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99-8.07(4H, m), 10.20(1H, s).

MASS(ESI): m/z 524(M-H) $^-$.

m.p. 185-187°C.

例 76

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 210mg 及戊醛 726mg, 得 3-(2-氯-4-(N-乙基-N-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 80mg, 無色結晶。

五、發明說明 (¹⁵⁰)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.91(3H, t, J=7Hz), 0.15(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.40(4H, m), 1.54-1.64(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 3.22(2H, t, J=7Hz), 3.34(2H, q, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.49(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.66(1H, d, J=2Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.07(4H, m), 10.21(1H, s).

MASS(ESI): m/z 566(M-H)⁻.

m.p. 162-164°C.

例 77

仿例 1，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 102mg，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 185mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.50(4H, m), 1.46(9H, s), 1.83-1.95(2H, m), 2.62(3H, s), 2.74(3H, s), 3.25(3H, s), 3.56(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.44(1H, d, J=2Hz), 8.02(1H, s), 9.87(1H, s).

MASS(ESI): m/z 576(M-H)⁻.

m.p. 193-194°C.

例 78

仿例 1，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 587mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 339mg，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 625mg，淡黃色結晶。

五、發明說明 (151)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.47(9H, s), 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 3.26(3H, s), 5.54(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 8.05(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.13(1H, s).

MASS(ESI): m/z 596(M-H) $^-$.

m.p. 194-196°C.

例 79

仿例 42, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 420mg, 得 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 300mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.65(3H, s), 2.84(3H, s), 3.95(1H, br s), 5.43(2H, s), 6.48(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.15(1H, s).

MASS(ESI): m/z 496(M-H) $^-$.

例 80

仿例 43, 從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 286mg 及 丙醛 1.00 克, 得 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-丙胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 274mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.54-1.66(2H, m), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 2.94(3H, s), 3.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 6.53(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 538(M-H) $^-$.

m.p. 194-195°C.

五、發明說明 (152)

例 81

仿例 1，從 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg，得 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 185mg，淡褐色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.15(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.35(4H, m), 1.45(9H, s), 1.89(2H, m), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.55(2H, m), 3.66(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 9.85(1H, br. s).

MASS(ESI): m/z 592(M).

m.p. 190-191°C.

例 82

仿例 1，從 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 220mg，得 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 170mg，淡褐色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.17(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.45(9H, s), 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 2.69(3H, s), 3.68(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 8.05(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.12(1H, br. s).

MASS(ESI): m/z 612(M).

m.p. 163-165°C.

例 83

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明 (153)

咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-戊磺醯胺 124mg，
得 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基
胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 198mg，無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.45(4H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.68(3H, s), 3.54(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 6.35(2H, t, $J=2\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(2H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.81(1H, s).

MASS(ESI): m/z 498(M-H) $^-$.

m.p. 171-172°C.

例 84

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 140mg，得 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 222mg，無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 2.67(3H, s), 5.58(2H, s), 6.38(2H, t, $J=2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(2H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.24-7.30(3H, m), 7.54(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.94-7.98(2H, m), 8.04-8.09(2H, m), 10.05(1H, s).

MASS(ESI): m/z 518(M-H) $^-$.

m.p. 178-180°C.

例 85

3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 50mg 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 0.25ml，在 80°C 滴加 1N NaOH 0.2ml。隨即中

五、發明說明 (154)

止加熱，在室溫攪拌1小時後，濾集結晶，以N,N-二甲基甲醯胺：水=5:4(0.5ml)洗3次，以水0.5ml洗3次，在50℃減壓乾燥5小時，得3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，無色結晶40mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, J=7Hz), 0.95-1.90(17H, m), 2.34(3H, s), 2.55(2H, br t, J=7Hz), 3.67-3.70(2H, m), 5.41-5.61(2H, m), 6.30(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 545(M-Na)⁻.

m.p. >250°C.

結果：

3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽顯然比3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶改善口服吸收性，此事實由C_{max}在老鼠大2~3倍，在狗大約16倍來證實。

例 86

仿例1，從3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸200mg及1-戊磺醯胺120mg，得3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶212mg。

五、發明說明 (155)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.85(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.22-1.46(4H, m), 1.77-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.48-3.56(2H, m), 5.56(2H, s), 6.48(1H, m), 6.70(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43-7.50(2H, m), 7.77(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 9.86(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 513(M-1).

m.p. 177-178°C.

例 87

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及對-甲苯磺醯胺 140mg，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 212mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.39(3H, s), 2.64(3H, s), 2.67(3H, s), 5.56(2H, s), 6.50(1H, m), 6.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47-7.54(2H, m), 7.78(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.89(1H, s), 7.99(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.12(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 533(M-1).

m.p. 189-190°C.

例 88

仿例 1，從 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 1-丁磺醯胺 112mg，得 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 213mg。

五、發明說明 (156)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.36-1.51(2H, m), 1.75-1.89(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.49-3.58(2H, m), 5.56(2H, s), 6.48(1H, m), 6.70(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44-7.50(2H, m), 7.77(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 9.86(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 499(M-1).

m.p. 231-233°C.

例 89

仿例 1，從 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg 及 1-戊磺醯胺 101mg，得 3-(2,4-二氯-5-硝基苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 59mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.24-1.50(4H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.65(3H, s), 3.53-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.21(1H, s), 7.77(1H, s), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.74(1H, br s).
MASS(ESI): m/z 514(M-1).

例 90

仿例 1，從 3-[(2,4-二氯-5-硝基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 170mg 及 4-甲基苯磺醯胺 115mg，得 3-(2,4-二氯-5-硝基苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 205mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.43(3H, s), 2.62(3H, s), 5.61(2H, s), 7.23(1H, s), 7.34(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.09(1H, br s).
MASS(ESI): m/z 534(M-1).

例 91

仿例 1，從 3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 190mg 及 1-戊磺醯

五、發明說明 (157)

胺 114mg, 得 3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 174mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.27-1.50(4H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.59(6H, s), 2.63(3H, s), 3.52-3.62(2H, m), 5.54(2H, s), 6.33(1H, s), 7.47(1H, s), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.90(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 510(M-1).

例 92

仿例 1, 從 3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 190mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 129mg, 得 3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 213mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.43(3H, s), 2.57(6H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.34(1H, s), 7.35(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 8.04-8.15(4H, m), 10.17(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 530(M-1).

例 93

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220mg 溶在二氯甲烷 200ML, 加吡啶 196mg 及 1-丁磺醯氯 453mg, 加熱回流 12 小時後, 減壓濃縮, 以水及 1N 鹽酸調為 pH4, 以氯仿萃取, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠薄層層析(氯仿: 甲醇 = 19:1), 加乙醇 5ml。濾集結晶, 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 1ml, 在 80°C 油浴

五、發明說明 (¹⁵⁸)

加水 0.85 ml。放冷後，濾集結晶，得 3-(4-N-(1-丁磺醯基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 38 mg，淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.37-1.50(2H, m), 1.74-1.85(2H, m), 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 3.02(2H, t, J=7Hz), 3.35(3H, s), 5.57(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=2Hz), 8.04-8.12(4H, m), 10.05(1H, s).

MASS(ESI): m/z 602(M-H)⁻.

m.p. 158-159°C.

例 94

仿例 85，從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 233 mg，得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，無色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.83(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.32(4H, m), 1.38(9H, s), 1.52-1.64(2H, m), 2.46(3H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.15(3H, s), 5.56(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.54(1H, d, J=2Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz)

MASS(ESI): m/z 562(M-H)⁻.

m.p. 231-233°C.

例 95

仿例 65，從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 299 mg 及 氯碳酸 1-丙酯 87 mg，得 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(1-丙氧羰

五、發明說明 (159)

基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 175mg, 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.48(4H, m), 1.60-1.72(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.64(3H, s), 3.30(3H, s), 3.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.84(1H, s).

MASS(ESI): m/z 548(M-H) $^-$.

m.p. 169-170°C.

例 96

仿例 65, 從 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 299mg 及 氯磺酸異丙酯 87mg, 得 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 173mg, 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.31-1.48(4H, m), 1.84-1.95(2H, m), 2.64(3H, s), 3.29(3H, s), 3.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.90-5.03(1H, m), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.84(1H, s).

MASS(ESI): m/z 548(M-H) $^-$.

m.p. 151-152°C.

例 97

仿例 1, 從 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 234mg 及 1-戊磺醯胺 127mg, 得 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄

五、發明說明 (160)

基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 217mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.48(4H, m), 1.50(9H, s), 1.83-1.94(2H, m), 2.64(3H, s), 3.55(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.58(1H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.79(1H, s).

MASS(ESI): m/z 548(M-H) $^-$.

m.p. 222-224°C.

例 98

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(乙氧羰胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 250mg 及 1-戊磺醯胺 146mg, 得 3-(2-氯-4-(乙氧羰胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 薄黃色結晶 191mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.50(4H, m), 1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.81-1.95(2H, m), 2.65(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 4.22(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
MASS(ESI): m/z 520(M-1).

例 99

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(N-戊胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 128mg, 得 3-(2-氯-4-(N-戊胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 薄黃色結晶 196mg。

五、發明說明 (¹⁶¹)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.33-1.48(2H, m), 1.65-1.77(2H, m), 2.37(2H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.29(2H, m), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.95-8.09(4H, m).

MASS(ESI): m/z 552(M-1).

例 100

仿例 1，從 3-(4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 118mg，得 3-(4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)-2-氯苄基)-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄褐黃色結晶 201mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.37-1.51(2H, m), 1.75-1.89(2H, m), 2.43(3H, s), 2.65(3H, s), 3.11-3.20(2H, m), 5.52(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=1Hz), 8.00-8.12(4H, m).

MASS(ESI): m/z 588(M-1).

例 101

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 240mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 149mg，得 3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，薄黃色結晶 204mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.10(9H, s), 2.23(2H, s), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 6.83(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.28(2H, m), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.95-8.09(4H, m).

MASS(ESI): m/z 566(M-1).

五、發明說明 (¹⁶²)

例 102

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 79mg 及 (E)-1-戊烯-1-基磺醯胺 44mg，得 3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 39mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.29(6H, d, J=7Hz), 1.47-1.63(2H, m), 2.22-2.33(2H, m), 2.64(3H, s), 4.95-5.05(1H, m), 5.52(2H, s), 6.58(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.05-7.20(2H, m), 7.75(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 532(M-1).

m.p. 187-189°C.

例 103

仿例 1，從 3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 79mg 及 1-丁磺醯胺 40mg，得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 53mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.29(6H, d, J=7Hz), 1.40-1.56(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.65(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 4.95-5.05(1H, m), 5.52(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.75(1H, s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 520(M-1).

m.p. 181-182°C.

例 104

3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明 (163)

咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 150mg 溶在乾 N,N-二甲基甲醯胺 1.5ml, 加羰基二咪唑 91mg, 在室溫攪拌 1.5 小時後, 加 1-戊烯-1-基磺醯胺鈉鹽 96mg。在室溫攪拌 7 小時後, 在冰冷下滴加 1N 鹽酸來調為 pH4。加水 1.5ml, 在超音波洗 15 分後, 攪拌 15 分。濾集沈澱, 水洗而懸浮於乙醇 0.5ml, 在油浴加熱, 在室溫攪拌 30 分。濾集沈澱, 以乙醇洗淨, 從 N,N-二甲基甲醯胺及水再結晶, 得 3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 165mg, 無色結晶。

m.p. : 165-166°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.95(3H, t, J=6Hz), 1.27(3H, t, J=6Hz), 1.55(2H, m), 2.29(2H, q, J=6Hz), 2.65(3H, s), 3.30(3H, s), 4.19(2H, q, J=6Hz), 5.55(2H, s), 6.56-6.66(2H), 7.07-7.20(2H), 7.46(1H, d, J=2Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 9.91(1H, br. s).

MS(ESI): m/z 535(M+1)

例 105

仿例 1, 3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 128mg, 得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 110mg, 無色結晶。

m.p. : 169-170°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.95(3H, t, J=6Hz), 1.26(3H, t, J=6Hz), 1.49(2H, m), 1.88(2H, m), 2.65(3H, s), 3.30(3H, s), 3.58(2H, t, J=6Hz), 4.19(2H, q, J=6Hz), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.46(1H, d, J=2Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.82(1H, br. s).

MS(ESI): m/z 523(M+1)

-165-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(¹⁶⁴)

例 106

仿例 42, 3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 390mg, 得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 284mg, 淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.67(3H, s), 3.56(2H, t, J=7Hz), 3.83(2H, s), 5.45(2H, s), 6.53(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.72-6.75(2H, m), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 9.84(1H, s)

例 107

仿例 65, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 130mg 及 氯磺酸正丙酯 39mg, 得 3-(4-N-(1-丙氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 125mg, 無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, t, J=7Hz), 0.97(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.48(4H, m), 1.64-1.76(2H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.65(3H, s), 3.55(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, t, J=7Hz), 5.52(2H, s), 6.74(1H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.75(1H, d, J=2Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 9.78(1H, s)

Mass(ESI): m/z 534(M-H)⁻

m.p. 215-216°C

例 108

仿例 65, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 130mg 及 氯磺酸

五、發明說明 (165)

異丙酯 39mg, 得 3-(4-N-(異丙氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 120mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.29(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.46(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.65(3H, s), 3.55(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.94-5.06(1H, m), 5.52(2H, s), 6.67(1H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.78(1H, s)

Mass(ESI): m/z 534(M-H) $^-$

m.p. 198-199°C

例 109

仿例 1, 3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 300mg 及 1-丁磺醯胺 148mg, 得 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 270mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42-1.55(2H, m), 1.50(9H, s), 1.81-1.92(2H, m), 2.65(3H, s), 3.56(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.59(1H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.78(1H, s)

Mass(ESI): m/z 534(M-H) $^-$

m.p. 229-230°C

例 110

仿例 42, 從 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 207mg, 得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-(1-丁磺醯基胺甲

五、發明說明 (166)

醯基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 124mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.43-1.56(2H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.67(3H, s), 3.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.83(2H, s), 5.45(2H, s), 6.52(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.73-6.76(2H, m), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.82(1H, s)

例 111

仿例 65, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 102mg 及 氯碳酸乙酯 28mg, 得 3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 100mg, 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD})$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42-1.55(2H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.53(1H, s), 2.66(3H, s), 3.56(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.21(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 506(M-H) $^-$

m.p. 236-237°C

例 112

仿例 1, 3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 300mg 及 (E)-1-戊烯-1-基磺醯胺 161mg, 得 3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 181mg, 淡黃色結晶。

五、發明說明 (167)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.51(9H, s), 1.50-1.60(2H, m), 2.28(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 5.51(2H, s), 6.56-6.62(2H, m), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.08-7.19(1H, m), 7.76(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.87(1H, s)

Mass(ESI): m/z 546(M-H) $^-$

m.p. 215-216°C

例 113

仿例 42, 3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 253mg, 得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 170mg, 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.48-1.60(2H, m), 2.28(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.66(3H, s), 3.84(2H, s), 5.45(2H, s), 6.52(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.09-7.19(1H, m), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92(1H, s)

例 114

仿例 65, 從 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 130mg 及 氯碳酸乙酯 35mg, 得 3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 122mg, 無色結晶。

五、發明說明 (168)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.48-1.60(2H, m), 2.28(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 4.23(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.58(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.72(1H, s), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.19(2H, m), 7.74(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.86(1H, s)

Mass(ESI): m/z 518(M-H) $^-$

m.p. 233-234°C

例 115

仿例 104 , 3-(4-(N-第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 164 mg, 得 3-(4-(N-第三丁氧羰基)-N-甲胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 190 mg, 無色結晶。

m.p. : 154-155°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.55(2H, m), 2.28(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 3.25(3H, s), 5.55(2H, s), 6.55-6.65(2H), 7.07-7.22(2H), 7.46(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.91(1H, br. s).

MS(ESI): m/z 561(M-1)

例 116

仿例 1 , 從 3-(2-氯-4-(3-(1-丙基)脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 130 mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 83 mg, 得 3-(2-氯-4-(3-(1-丙基)脲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 薄黃色結晶 126 mg。

五、發明說明 (¹⁶⁹)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.36-1.50(2H, m), 2.39(3H, s), 2.47(3H, s), 2.99-3.10(2H, m), 5.73(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.84-7.97(4H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 553(M-1)

m.p. 263-265°C

例 117

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 300mg 懸浮於甲苯 6ml, 在室溫加異氰酸正丙酯 264mg, 在 90°C 攪拌 5 小時後, 減壓濃縮, 加乙醇 6ml 而加熱。放冷後, 濾集結晶, 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 3.5ml, 在 80°C 油浴漸漸加熱水 4.0ml。攪拌 1 小時後, 放冷而濾集結晶, 加熱減壓乾燥, 得 3-(4-(1-甲基-3-(1-丙基)脲基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 309mg, 無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.54(2H, m), 2.43(3H, s), 2.63(3H, s), 3.17(2H, q, J=7Hz), 3.27(3H, s), 4.46(1H, t, J=7Hz), 5.58(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz), 8.03-8.14(4H, m), 10.12(1H, s)

Mass(ESI): m/z 567(M-H)⁻.

m.p. 190-191°C

例 118

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(2-氧四氫-1H-吡咯-1-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 173mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 115mg, 得 3-(2-氯-4-(2-氧-1-吡咯啉基)

五、發明說明 (¹⁷⁰)

苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 194mg, 淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.13-2.24(2H, m), 2.42(3H, s), 2.60-2.65(5H, m), 3.87(2H, t, J=7Hz), 5.55(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.45(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.96(1H, d, J=2Hz), 8.01-8.08(4H, m), 10.07(1H, s)

Mass(ESI): m/z 536(M-H)⁻.

m.p. 242-243°C

例 119

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸及 3-(2-氯-4-(2-羥乙基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯之混合物, 及 (4-甲基苯)磺醯胺 282mg, 得 3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 158mg, 淡黃色結晶, 及 3-(2-氯-4-(((2-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯氧基)乙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 37mg, 黃色粉末。

3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啉-3-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 4.09(2H, t, J=7Hz), 4.51(2H, t, J=7Hz), 5.54(2H, s), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.47(3H, m), 7.89(1H, d, J=2Hz), 8.00-8.07(4H, m), 10.03(1H, s)

Mass(ESI): m/z 538(M-H)⁻.

m.p. 243-245°C

五、發明說明(171)

3-(2-氯-4-(((2-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯氧基)乙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 2.43(3H, s), 2.67(3H, s), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.21(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.47(2H, s), 6.48(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.37(4H, m), 7.85(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98-8.05(4H, m)
 Mass(ESI): m/z 709(M-H)⁻

例 120

仿例 1，從 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 100mg 及 1-戊磺醯胺 245mg，得 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 69mg，淡黃色結晶。

m.p. 229-231°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.49(4H, m), 1.79-1.93(2H, m), 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 3.49-3.59(2H, m), 3.74(3H, s), 5.71(2H, s), 6.96(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.70(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 501(M-1)

例 121

仿例 1，從 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 100mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 278mg，得 3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 76mg，淡黃色結晶。

五、發明說明 (¹⁷²)

m.p. >250°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 2.67(3H, s), 3.76(3H, s), 5.72(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.95-8.04(4H, m), 10.00(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 521(M-1).

例 122

仿例 1，從 3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 60mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 42mg，得 3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 22mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.41(3H, s), 2.56(3H, s), 2.59(3H, s), 3.74(3H, s), 5.68(2H, s), 6.88(1H, s), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.48(1H, s), 8.01(2H, d, J=8Hz), 8.05(2H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 521(M-1).

m.p. 279-280°C.

例 123

仿例 1，從 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 160mg 及 1-戊磺醯胺 108mg，得 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 165mg。

m.p. 155-156°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.50(4H, m), 1.82-1.96(2H, m), 2.70(3H, s), 3.51-3.61(2H, m), 5.67(2H, s), 7.82(1H, d, J=1Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=1Hz), 9.93(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 468(M-1).

五、發明說明 (¹⁷³)

例 124

仿例 1，從 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 160mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 122mg，得 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色固體 175mg。

m.p. 197-199°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.43(3H, s), 2.67(3H, s), 5.67(2H, s), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 7.99-8.09(4H, m), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.20(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 488(M-1).

例 125

仿例 1，從 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 102mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 75mg，得 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 114mg，無色結晶。

m.p. 235-236°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.41(3H, s), 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 5.64(2H, s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=1Hz), 7.86(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 503(M-1).

例 126

仿例 1，從 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 102mg 及 (E)-2-苯乙烯磺醯胺 75mg，得 3-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)2,7-

五、發明說明 (174)

二甲基-5-(((E)-2-苯乙烯磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 113mg, 無色結晶。

m.p. 219-220°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.67(3H, s), 2.70(3H, s), 5.64(2H, s), 7.14(1H, d, J=16Hz), 7.36-7.57(5H), 7.76-7.84(2H), 7.95(1H, s), 8.28(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 515(M-1).

例 127

仿例 1, 從 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 1-戊磺醯胺 108mg, 得 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 206mg。

m.p. 224-225°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.85(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.45(4H, m), 1.86-1.90(2H, m), 2.70(3H, s), 3.49-3.57(2H, m), 5.61(2H, s), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.40-7.51(3H, m), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.96-8.04(2H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.22(1H, d, J=8Hz), 9.76(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 510(M-1).

例 128

仿例 1, 從 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 122mg, 得 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 210mg。

五、發明說明 (¹⁷⁵)

m.p. 236-238°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.38(3H, s), 2.69(3H, s), 5.61(2H, s), 7.21-7.28(3H, m), 7.43-7.53(3H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz), 7.94-8.14(6H, m), 10.04(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 530(M-1).

例 129

仿例 1，從 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 128mg 及 1-戊磺醯胺 70mg，得 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 126mg。

m.p. 193-194°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.50(4H, m), 1.51(9H, s), 1.84-1.96(2H, m), 2.72(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 5.63(2H, s), 6.65(1H, br s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 8.09-8.15(2H, m), 8.25(1H, br s), 9.55(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 549(M-1).

例 130

仿例 104，從 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 128mg 及 (E)-1-戊烯-1-基磺醯胺鈉鹽 79mg，得 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡褐色結晶 133mg。

五、發明說明 (¹⁷⁶)

m.p. 202-204°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.47-1.61(11H, m), 2.23-2.33(2H, m), 2.70(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, d, J=15Hz), 6.67(1H, br s), 7.15(1H, dt, J=15, 7Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.08-8.13(2H, m), 8.26(1H, br s), 10.03(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 547(M-1).

例 131

仿例 1，從 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 128mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 79mg，得 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡褐色結晶 119mg。

m.p. 163-165°C

¹H-NMR(CDCl₃): 1.52(9H, s), 2.42(3H, s), 2.71(3H, s), 5.63(2H, s), 6.67(1H, br s), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.96-8.09(4H, m), 8.13(1H, d, J=1Hz), 8.30(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 569(M-1).

例 132

仿例 1，從 3-[3-氯(5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 78mg 及 1-戊磺醯胺 47mg，得 3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 75mg。

五、發明說明 (177)

m.p. 232-233°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.50(7H, m), 1.83-1.96(2H, m), 2.72(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 4.24(2H, q, J=7Hz), 5.63(2H, s), 6.84(1H, br s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=2Hz), 8.24(1H, br s), 9.92(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 521(M-1).

例 133

仿例 104，從 3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 78mg 及 (E)-1-戊烯-1-基磺醯胺鈉鹽 53mg，得 3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 84mg。

m.p. 236-239°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.32(3H, t, J=7Hz), 1.54(2H, q, J=7Hz), 2.22-2.33(2H, m), 2.71(3H, s), 4.24(2H, q, J=7Hz), 5.63(2H, s), 6.58(1H, d, J=15Hz), 6.86(1H, br s), 7.14(1H, dt, J=15, 7Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=2Hz), 8.24(1H, br s), 10.01(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 519(M-1).

例 134

仿例 1，從 3-[3-氯(5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 78mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 53mg，得 3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 71mg。

五、發明說明 (¹⁷⁸)

m.p. 244-246°C

¹H-NMR(CDCl₃): 1.32(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.71(3H, s), 4.25(2H, q, J=7Hz), 5.64(2H, s), 6.87(1H, br s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.96-8.08(4H, m), 8.19(1H, d, J=2Hz), 8.26(1H, br s).
MASS(ESI): m/z 541(M-1).

例 135

仿例 1，從 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 90mg 及 1-戊磺醯胺 51mg，得 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，無色結晶 82mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.79(3H, t, J=7Hz), 1.16-1.40(4H, m), 1.24(6H, d, J=7Hz), 1.62-1.75(2H, m), 2.45(3H, s), 3.46-3.56(2H, m), 4.82-4.95(1H, m), 5.90(2H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.11-8.18(2H, m), 8.28(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 535(M-1).

m.p. 228-230°C.

例 136

仿例 104，從 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 90mg 及 (E)-1-戊烯-1-基磺醯胺鈉鹽 57mg，得 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡黃色結晶 101mg。

五、發明說明 (¹⁷⁹)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.24(6H, d, J=7Hz), 1.37-1.51(2H, m), 2.20-2.30(2H, m), 2.43(3H, s), 4.84-4.95(1H, m), 5.90(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.85-6.98(1H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.13(2H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI): m/z 533(M-1).

m.p. 242-244°C.

例 137

仿例 1, 從 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 80mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 51mg, 得 3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 無色結晶 68mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.31(6H, d, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.71(3H, s), 4.98-5.09(1H, m), 5.64(2H, s), 7.34(2H, d, J=8Hz), 8.00(2H, d, J=1Hz), 8.05(2H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=1Hz), 8.29(1H, s).

MS(ESI): m/z 555(M-1).

m.p. 229-231°C

例 138

仿例 1, 從 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 190mg 及 1-戊磺醯胺 128mg, 得 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 淡黃色結晶 182mg。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.50(4H, m), 1.83-1.95(2H, m), 2.65(3H, s), 3.53-3.60(2H, m), 5.60(2H, s), 7.53(1H, s), 7.74(1H, s), 8.16(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz).

MS(ESI): m/z 468(M-1).

m.p. 161-163°C

五、發明說明(180)

例 139

仿例 1，從 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 180mg 及 (4-甲基苯)磺醯胺 137mg，得 3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，淡黃色結晶 195mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.39(3H, s), 2.56(3H, s), 5.83(2H, s), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 7.94(2H, s), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, s).

MS(ESI): m/z 488(M-1).

m.p. 248-250°C.

例 140

仿例 85，從 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 170mg，得 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，無色結晶 133mg。

m.p. 175-178°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.83(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.18-1.46(4H, m), 1.50-1.64(2H, m), 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 2.99-3.09(2H, m), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.46(4H, m), 7.51-7.60(2H, m), 7.78(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.85(1H, s).

MASS(ESI): m/z 547(M-Na-1).

例 141

仿例 85，從 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 77

五、發明說明 (181)

mg, 得 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽, 無色結晶 78mg。

m.p. : >250°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.82(3H, t, J=8Hz), 1.27-1.36(4H, m), 1.50-1.65(2H, m), 2.48(3H, s), 2.99-3.09(2H, m), 5.59(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=4Hz), 7.43(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=4Hz), 7.86(1H, d, J=8H, z), 7.94(1H, d, J=8Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 549(M-Na-1).

例 142

仿例 85, 從 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 85mg, 得 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽, 無色結晶 77mg。

m.p. >250°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.30-2.44(3H, s), 2.57(3H, s), 5.55(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz), 7.15(2H, d, J=8Hz), 7.36(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.39-7.47(3H, m), 7.51-7.60(2H, m), 7.70(2H, d, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=1Hz), 7.84(1H, s).

MASS(ESI): m/z 567(M-Na-1).

例 143

仿例 85, 從 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 134mg, 得 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-

五、發明說明(182)

(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，無色結晶 105mg。

m.p. >250°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.49(3H, s), 2.58(3H, s), 5.59(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=4Hz), 7.27(1H, d, J=4Hz), 7.34-7.54(4H, m), 7.65(2H, d, J=8Hz), 7.82-7.86(2H, m).

MASS(ESI): m/z 615(M-Na-1).

例 144(FR239401)

3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 220mg 溶在 80°C N,N-二甲基甲醯胺 1.5ml, 在同溫滴加 1N NaOH 0.7ml, 在室溫攪拌 1.5 小時後, 濾集結晶, 以 N,N-二甲基甲醯胺: 水 = 2:1 之混液 1.5ml 及水 0.5ml 洗淨, 得 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽 199mg, 無色結晶。

m.p. :308-310°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.20-1.42(4H, m), 1.67(2H, m), 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 3.92(2H, t, J=6Hz), 5.46(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.10(1H, d, J=2Hz), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz).

例 145

仿例 1, 從 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 177mg, 得 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 210mg,

公告本

72年3月21日 修正
補充

申請日期	88.12.2
案 號	88121089
類 別	G7D 47/64, A61K 31/437, A61P 3/06

(以上各欄由本局填註)

577889

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新型名稱	中 文	具有降低血糖活性或 PDE-V 抑制活性之磺醯胺化合物 (92 年 3 月 21 日修正頁)
	英 文	SULFONAMIDE COMPOUND HAVING HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OR PDE-V INHIBITORY ACTIVITY
二、發明 創作人	姓 名	1. 茅切 浩 2. 阿部義人 3. 濱島 仁 4. 澤田 仁 5. 石橋直樹
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本 5. 日本
	住、居所	1. 大阪府吹田市青葉丘南 7-11 2. 茨城縣つくば市(筑波市)松代 4 丁目 21-2-1-501 3. 京都府京都市西京區桂坤町 26-20 4. 茨城縣つくば市(筑波市)松代 2 丁目 25-10 5. 茨城縣つくば市(筑波市)松代 2 丁目 25-10
三、申請人	姓 名 (名稱)	藤澤藥品工業股份有限公司 (藤澤藥品工業株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪市中央區道修町 3 丁目 4 番 7 號
	代 表 人 姓 名	青木初夫

申請日期	
案 號	
類 別	

修正
補充
本S²年³月⁴日

(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 創作人	姓 名	6. 瀨 戶 井 宏 行 7. 奧 照 夫 8. 山 崎 則 次 9. 井 本 隆 文 10. 平 邑 隆 弘 6-10 皆 屬 日 本
	國 籍	
	住、居所	6. 茨 城 縣 つ く ば 市 (筑 波 市) 並 木 4-13-1 7. 大 阪 府 高 槻 市 天 神 町 2-4-1-504 8. 兵 庫 縣 姫 路 市 飾 磨 區 構 1049-32 9. 新 潟 縣 新 井 市 新 井 30-2-5 10. 新 潟 縣 新 井 市 高 柳 687-1-207
三、申請人	姓 名 (名 稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事 務 所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6	
修正	B6
補充	本92年3月21日

本案已向：

日本國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權

- ① 1998年 12月 4日 特願平 10-346175號
- ② 1998年 12月 24日 特願平 10-367540號
- ③ 1999年 8月 9日 特願平 11-259283號

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

修正
補充 本92年3月21日

發明技術領域

本發明係關於一種新穎磺醯胺化合物。特言之，本發明係關於一種新穎磺醯胺化合物及其鹽，其具降低血糖活性或 PDE-V 抑制活性。此外，本發明係關於一種方法以製備上述磺醯胺化合物及其鹽。本發明亦關於一種含上述磺醯胺化合物或其鹽為活性成份之醫藥組成物。

發明背景

上述本發明磺醯胺化合物及其製藥容許鹽可作為醫藥製劑以防治如葡萄糖抗性失控異常，糖尿病（Ⅱ型糖尿病），妊娠糖尿病，糖尿病併發症（如糖尿病性壞疽，糖尿病性關節炎，糖尿病性骨病，糖尿病性血管球硬化，腎性糖尿病，糖尿病性皮膚炎，神經性糖尿病，糖尿病性白內障，糖尿病性視網膜炎等），胰島素抗性（如胰島素受器異常，Rabson-Mendenhall 症，leprechaunism，Kobberlig-Dynnigan 症，Seip 症，Lawrence 症，Cushing 症，肢端肥大症等），多囊性卵巢症，高脂症，動脈硬化，心動脈異常（狹心症，心衰竭等），高血糖症（具糖代謝異常特徵如餵食異常），胰炎，骨質疏鬆症，高血尿酸症，腹炎，表皮細胞分化不正常相關疾病；及基於 cGMP-PDE（尤其 PDE-v）抑制，平滑肌鬆弛，支氣管舒張，血管舒張，平滑肌細胞抑制，過敏抑制等作用，而可用以防治狹心症，高血壓，充血性心衰竭，腎小球病（如糖尿病性腎小球硬化），腸管異常（如由 FK506，環孢菌素等引起之腎病），腎衰竭，動脈硬化，血管狹窄（經皮動脈成形術後），周

修正

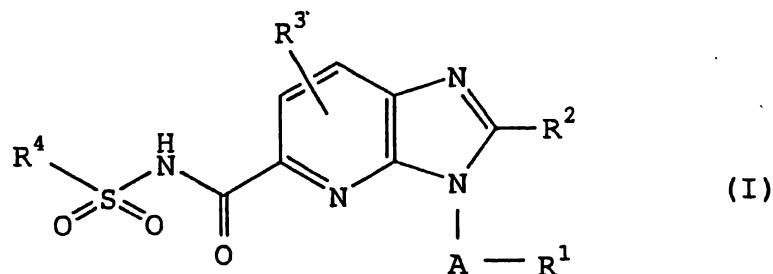
補充

本92年3月24日

五、發明說明(2)

邊血管病，腦中風，慢性可逆閉塞(如枝氣管炎，包括慢性氣喘及過敏性氣喘之氣喘)，自體免疫，過敏性鼻炎，蕁麻疹，青光眼，受損腸蠕動病(如刺激性腸症候群)，陽萎(如器質性陽萎，心理性陽萎等)，腎炎，癌症惡病質或PTCA後再狹窄，惡病質(如由於癌症，肺結核，內分泌病及AIDS等慢性病中因脂溶性，肌崩解，貧血，水腫，厭食症等引起體重降低等)。

本發明之新穎磺醯胺化合物呈如下式(I)



式中 R^1 為芳基或雜環基有至少一個取代基選自：(1)芳基，(2)任意有氧基或鹵素取代之雜環基，(3)鹵素，(4)鹵低烷雜環基，(5)任意有環低烷基取代之低烷氧基，(6)胺基而任意有至少一個取代基選自任意由環低烷基取代之低烷基，被保護羧基，醯基低烷胺甲醯基及低烷磺醯基，(7)硝基，及(8)任意由芳基取代之低炔基，

R^2 為低烷基或低烷氧基，

R^3 為氫或低烷基，

R^4 為任意由芳基或雜環基取代之低烯基，任意由羧基或被保護羧基取代之芳基，任意由醯氧基取代之低烷基，任意由低烷基取代之胺基，或任意由鹵素取代之雜環基，

A 為低伸烷基。

[以下簡稱目的物(I)]。

修正
補充

本92年3月21日

五、發明說明（9）

，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，5-己烯基等。其中宜 C_{2-6} 烯基，尤宜乙烯基。

「環低烷基」為 C_{3-10} 環烷基，宜 C_{3-7} 者，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基及環庚基，尤宜環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

低伸烷基之適例為亞甲基，伸乙基，伸丙基，伸丁基，伸戊基，伸己基等，宜 C_{1-4} 伸烷基，尤宜亞甲基。

低炔基之適例為直或分枝炔基，如乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，2-甲基-3-丁炔基，1,1-二甲基-2-丁炔基，1-己炔基，5-己炔基等。其中宜 C_{2-6} 炔基，尤宜乙炔基。

低烷氧基為 C_{1-6} 直或分枝烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，1-丙氧基，異丙氧基，1-丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，1-戊氧基，異戊氧基，第二戊氧基，第三戊氧基，2-甲基丁氧基，1-己氧基，異己氧基，第三己氧基，第二己氧基，2-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，1-乙基丁氧基，2-乙基丁氧基，1,1-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，3,3-二甲基丁氧基，1-乙基-1-甲基丙氧基等。

尤宜 C_{1-5} 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，1-丙氧基，異丙氧基，1-丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，1-戊氧基等。

「低烷磺醯基」為被前述低烷基取代之磺醯基。宜

五、發明說明（10）

C₁₋₄ 者。尤宜 1-丁磺醯基。

修正
補充

本92年3月2日

鹵素為 F , Cl, Br 及 I。

「鹵低烷基」為直或分枝 C₁₋₆ 烷基而取代著 F , Cl, Br 或 I , 尤宜直或分枝 C₁₋₆ 烷基而取代著 F , Cl 或溴。例如
 氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 二氯甲基, 三氯
 甲基, 溴甲基, 二溴甲基, 三溴甲基, 1-氟乙基, 1-氯乙
 基, 1-溴乙基, 2-氟乙基, 2-氯乙基, 2-溴乙基, 1,2-二
 氟乙基, 1,2-二氯乙基, 1,2-二溴乙基, 2,2,2-三氟乙基,
 七氟乙基, 1-氟丙基, 1-氯丙基, 1-溴丙基, 2-氟丙基,
 2-氯丙基, 2-溴丙基, 3-氟丙基, 3-氯丙基, 3-溴丙基,
 1,2-二氟丙基, 1,2-二氯丙基, 1,2-二溴丙基, 2,3-二氟
 丙基, 2,3-二氯丙基, 2,3-二溴丙基, 3,3,3-三氟丙基,
 2,2,3,3,3-五氟丙基, 2-氟丁基, 2-氯丁基, 2-溴丁基,
 4-氟丁基, 4-氯丁基, 4-溴丁基, 4,4,4-三氟丁基,
 2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基, 過-氟丁基, 2-氟戊基, 2-氯戊
 基, 2-溴戊基, 5-氟戊基, 5-氯戊基, 5-溴戊基, 過-氟戊
 基, 2-氟己基, 2-氯己基, , 2-溴己基, 6-氟己基, 6-氯
 己基, 6-溴己基, 過-氟己基等。

低烷胺甲醯基之適宜烷基為前述低烷基。

本文中芳基為未取代芳基或被烷基取代之芳基。未取代
 芳基之適例為 C₆₋₁₀ 芳基, 如苯基, 萘基及并環戊二烯基。
 其中宜苯基及萘基。

「烷基取代芳基」係指至少一個烷基取代之芳基。烷基
 取代基之數宜 1~4。「烷基取代芳基」之芳基部分同

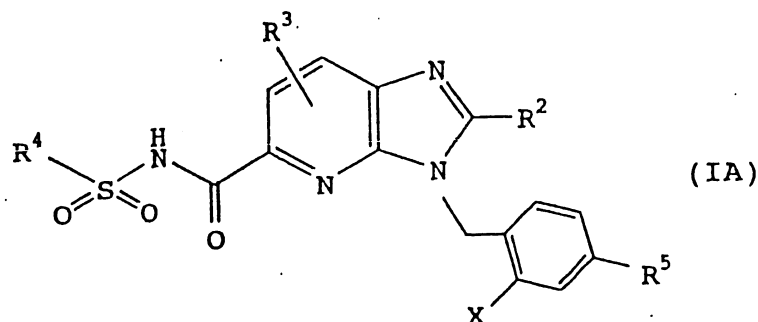
修正
補充

本 2 年 3 月 1 日

五、發明說明 (19)

有至少一個取代基選自環低烷基，及被保護羧基，醯基及低烷磺醯基，(7) 硝，及 (8) 任意有芳基取代之低炔基，及其鹽。

目的物中其特佳化合物為如下式 (IA) 化合物及其鹽：



式中 R^2 為低烷基或低烷氧基，

R^3 為 H 或低烷基，

R^4 為任意有芳基或雜環基取代之低烯基，任意有羧基或被保護羧基取代之芳基，任意有醯氧基取代之低烷基，任意有低烷基取代之胺基，或任意有鹵素取代之雜環基，

R^5 為吡咯基，呋喃基，或有任意有低烷基取代之被保護羧基取代之胺基，

X 為鹵素。

特佳基如下：

R^1 : 3-氯-4-聯苯基，2-氯-4-甲氧苯基，2-氯-4-乙氧苯基，2-氯-4-(1-丙氧基)苯基，2-氯-4-異丙氧苯基，2-氯-4-(1-丁氧基)苯基，2-氯-4-(1-戊氧基)苯基，2-氯-4-(環戊甲基)氧基)苯基，2-氯-4-乙氧苯基，2-氯-

修正

補充

2022年3月2日

五、發明說明(31)

3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(3-(1-丙基)脲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(1-甲基-3-(1-丙基)脲基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(2-氧-1-吡咯啶基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啶-3-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(((2-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯氧基)乙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[(4-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-((6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

修正

補充

本92年3月21日

五、發明說明 (34)

苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯
 基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-
 戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，及
 3-(4-(N-(苄氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-
 戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

製備目的化合物(I)之方法詳述如下。

製法 1:

目的化合物(I)或其鹽可令化合物(II)或其鹽與化合物
 (III)或其在羧基之反應衍生物或其鹽反應而製得。

化合物(II)，化合物(III)及其在羧基之反應衍生物如化
 合物(I)所例示者。

化合物(II)在羧基之適當反應衍生物含醯鹵，酐（如分
 子外酐，分子內酐及混合酐），活化醯胺，活化酯等。反
 應衍生物之適例含醯氯，醯基疊氮，與如已取代磷酸（如
 二烷磷酸，苯磷酸，二苯磷酸，二苄磷酸，鹵化磷酸等），
 二烷亞磷酸，亞硫酸，硫代硫酸，硫酸，磺酸（如甲磺酸，
 乙磺酸等），脂族羧酸（如乙酸，丙酸，丁酸，異丁酸，
 特戊酸，戊酸，異戊酸，2-乙基丁酸，三氯乙酸等），芳
 族羧酸（如苄酸等）等酸之混合酐；對稱酐；與咪唑，4-
 取代咪唑，二甲吡唑，三唑或四唑之活化醯胺；活化酯
 （如氰甲酯，甲氧甲酯，二甲亞胺甲基 $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ 酯，

修正
補充 本92年3月21日

五、發明說明 (35)

乙烯酯，炔丙酯，對-硝苯酯，2,4-二硝苯酯，三氯苯酯，五氯苯酯，甲磺醯苯酯，苯偶氮苯酯，苯硫酯，對-硝苯硫酯，對-甲苯酚硫酯，羧甲硫酯，吡喃硫酯，吡啶酯，哌啶酯及8-喹啉硫酯等)；與N-羥基化合物(如N,N-二甲羥胺，N-羥丁二醯亞胺及1-羥基-1H-苯駢三唑等)之酯等。此反應衍生物可視所用化合物(II)之種類而選用。

反應於習用溶劑如水，醇〔如甲醇及乙醇等〕，丙酮，二噁烷，乙腈，氯仿，二氯甲烷，二氯乙烷，四氫呋喃，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲醯胺及吡啶，或任何對反應無不良影響之有機溶劑下進行。此習用溶劑可單獨或混合使用。

反應中當使用化合物(II)為自由酸或其鹽形式，反應宜於存在習用縮合劑下進行，如N,N'-二環己基碳化二亞胺，N-環己基-N'-嗎啉乙基碳化二亞胺，N-環己基-N'-(4-二乙胺環己基)碳化二亞胺，N,N'-二乙基碳化二亞胺，N,N'-二異丙基碳化二亞胺，N-乙基-N'-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺，N,N'-羰雙(2-甲咪唑基)，五亞甲烯酮-N-環己亞胺，二苯烯酮-N-環己亞胺，乙氧乙炔，1-烷氧基-1-氯乙炔，三烷膦，聚磷酸乙酯，聚磷酸異丙酯，氧氯亞磷(磷醯氯)，三氯亞磷，磷醯疊氮二苯酯，氯磷酸二苯酯，二苯膦氯，磺醯氯，草醯氯，鹵甲酸低烷酯(如氯甲酸乙酯，氯甲酸異丙酯)，三苯膦，2-乙基-7-羥苯駢異噁唑鹽，2-乙基-5-(間-磺酸苯基)異噁唑氫氧分子外鹽，1-(對-氯苯磺醯氧

修正

本92年3月21日

補充

五、發明說明 (36)

基)-6-氯-1H-苯駢三唑，及由 N,N-二甲基甲醯胺與磺醯氯，光氣，氯甲酸三氯甲酯，氧氯亞磷等反應所得所謂 Vilsmeier 試劑等。

反應可於存在無機鹼或有機鹼下進行，如鹼金屬重碳酸鹽，三低烷胺，吡啶，4-甲胺吡啶，N-低烷嗎啉，N,N-二低烷苯胺（如 N,N-二甲苳胺），N,N-二低烷苳胺等。

反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱下進行。

製法 2

目的物 (I - b) 及其鹽可令化合物 (I - a) 或其鹽消去羧基保護來製造。

化合物 (I - a) 及 (I - b) 之適宜鹽如化合物 (I) 所示。

此反應宜依如水解等常法施行。

水解宜在鹼或包括路易士酸等酸之存在下施行。鹼之適例包括無機及有機鹼，如鹼金屬（如鋰，鈉，鉀等），鹼土金屬（鎂，鈣等），及其氫氧化物、碳酸鹽及重碳酸鹽，三烷胺（如二甲胺，三乙胺等），甲基吡啶，1,5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1,4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷，1,8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯等。適宜酸包括有機酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氯乙酸，三氟乙酸等），無機酸（如鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸等）及路易士酸（三溴化硼等）。

反應一般在溶劑，如水，醇（如甲醇，乙醇等），二甲苯，二乙二醇一甲醚，二氯甲烷，四氫呋喃，其混液等，或對反應無不良影響之任意溶劑中施行。液體鹼或

修正
補充 本92年3月21日

五、發明說明 (37)

酸也可當作溶劑。反應溫度無特定，一般在冷卻至加熱下反應。

製法 3

化合物 (I - a) 及其鹽可由化合物 (I - c) 或其鹽消去胺基保護基而得。

化合物 (I - c) 及 (I - d) 之適宜鹽如化合物 (I) 所示。

此反應可仿製法 2，故反應之方法及條件（如溶劑，溫度等）可參照製法 2。

製法 4

目的化合物 (I - e) 或其鹽加化合物 (IV) 至化合物 (I - d) 或其鹽而製得。化合物 (I - d) 及 (I - e) 之適宜鹽如化合物 (I) 所示。

由還原反應之方法含化學還原及觸媒還原。

化學還原所用適當還原劑含金屬〔如錫，鋅及鐵〕，或金屬化合物之組合〔如氯化鉻及酸鉻〕，有機酸或無機酸〔如甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，對甲苯磺酸，氫氯酸及氫溴酸〕上述金屬及／或金屬化合物與鹼（如氨，氯化銨，NaOH 等），金屬氫化合物，如氫化鋁化合物（如氫化鋁鋰，氫化鋁鈉，氫化鋁，氫化三甲氧基鋁，氫化三第三丁氧基鋁等），硼氫化物（如硼氫化鈉，硼氫化鋰，氰硼氫化鈉，硼氫化四甲銨，硼烷，二硼烷等）等，磷化合物（三氯化磷，三溴化磷，三苯膦，三乙膦等）等。觸媒還原所用適當觸媒習用為鉑觸媒〔如鉑板，海綿鉑，

修正

補充

本92年3月21日

五、發明說明 (38)

鉑黑，膠狀鉑，鉑氧化物及鉑線〕，鈀觸媒〔如海綿鉑，鈀黑，鈀氧化物，鈀碳，膠狀鈀，Pd-硫酸鋇及d-碳酸鋇〕，鎳觸媒〔如還原鎳及阮來鎳〕，鈷觸媒〔如還原鈷及阮來鈷〕，鐵觸媒〔如還原鐵及阮來鐵〕，酮觸媒〔如還原酮，阮來酮及烏曼酮〕等。

還原於存在對反應無不良影響之習用溶劑下進行如水，醇(如甲醇，乙醇，丙醇等)，乙腈液體鹼或酸如乙醚，二噁烷，N,N-二甲基甲醯胺，四氫呋喃，液體鹼或酸，及其混液下進行。液體鹼或酸亦可作為溶劑。反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱下進行。

製法 5

目的物(I - g)及其鹽可用化合物(V)取代化合物(I - f)之鹵素而得。化合物(I - f)及(I - g)之適宜鹽如化合物(I)所示。

反應宜於存在如第三丁酸鈉及上述無機或有機鹼下進行。反應宜於存在如三(二亞苄基丙酮)二鉑(0)，(R)-(+) - BINAP[2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-二A基]等之觸媒下進行。

反應溫度無嚴定，一般於室溫至加熱下進行，反應亦可於存在如甲苯且對反應無不良影響之溶劑下進行。

製法 6

目的物(I - h)及其鹽可由化合物(I - d)或其鹽醯化而得。

修正

補充

本92年3月21日

五、發明說明 (39)

化合物 (I - f) 之適宜鹽如化合物 (I) 所示。

當目的物 (I - f) 由醯化而得時，有末端胺之化合物 (I - d) 反應以醯化劑，例如低烷羧基鹵（如特戊醯氯），低烷碳酐等。溶劑可用二氯甲烷，四氫呋喃等，反應在冰冷～室溫施行。

製法 7

目的物 (I - c) 及其鹽可將胺基保護基引入化合物 (I - d) 或其鹽而得。胺基保護基可為低烷羧基鹵（如氯碳酸乙）及低烷碳酐。溶劑可用二氯甲烷，四氫呋喃等，反應在冰冷～室溫施行。

製法 8

目的物 (I - j) 及其鹽可令化合物 (I - d) 或其鹽胺磺醯化而製得。化合物 (I - i) 之適宜鹽如化合物 (I)。

當以胺磺醯化製得目的化合物 (I - d)，化合物 (I - d) 之終端胺基與例如低烷磺醯鹵（如丁磺醯基）及低烷磺酸酐反應。溶劑可為二氯甲烷，四氫呋喃等，且反應於冰冷至室溫下進行。

上述化合物可視需要依如再結晶，柱層析，薄層層析，HPLC 等習用方法（如後述例 85）純化。化合物可由 NMR 光譜分析，質譜分析，IR 光譜分析，元素分析，測量熔點等而確認。

本發明化合物可含一以上對掌中心且含對映體及非對映異構物。此化合物當含烯基時可表為順或反型異構物。

修正
補充 本92年3月4日

五、發明說明（40）

所有異構物及其混物皆於本發明範圍內。

本發明化合物及其鹽可為溶合物型式，此亦於本發明範圍內。溶合物宜為水合物及乙醇鹽。

下列化合物（I）之藥理數據可闡明本發明目的化合物（I）之用途。

實驗例 1

於 db/db 鼠中血糖量之抑制活性，

試驗化合物

化合物 A

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶（例 37 化合物）

試驗動物

購買雌 C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm+m/+m（傑克森實驗室）鼠（5 週齡），適應 2~3 週後進行試驗。

投予藥物

將試驗藥物於研鉢中混合以粉狀飼料（CE-s, Clea 日本）。當投予 100mg/kg 時，試驗藥物與飼料之混合比率為 0.1%，當投予 30mg/kg 時，其混合比率為 0.03%且當投予 10mg/kg 時，其混合比率為 0.01%。飼料每週換 2 次。記錄給予之飼料量及剩下飼料量，相減可計算得食用飼料量。

試驗方法

將雌 db/db 鼠依體重，血糖量及血漿中三甘油量分群。

五、發明說明 (41)

給予混合以飼料之藥物 14 天，其間鼠為 8~10 週齡。於第 7 天及第 14 天早晨，由眶上靜脈叢使用微細管 (Chase Heparinized 微細管) 抽血，離心可得血漿。於第 0 天及第 14 天測量血漿中血糖量，血中三甘油量及血漿中胰島素濃度，並於第 7 天測量血漿中血糖量及血中三甘油量。於第 0 天，第 7 天及第 14 天測量體重。於終血液抽樣後，以二氧化碳氣體殺死鼠。

測量方法

依葡萄糖氧化酶方法，使用 10-15 μ l 血漿可測量血糖量 (葡萄糖 CII-試驗和光純藥公司)。依 GPO-對氯酚方法 (三甘油 G-試驗 Waco) 或 GPO-DAOS 方法 (三甘油 E-試驗 Waco)，使用 10-15 μ l 血漿可測量血漿中三甘油量。抽樣後立即進行此測量。依抗體方法 (Phadesef Insulin RIA Kit, Kabi Pharmacia)，使用 20 μ l 血漿可測量血漿中胰島素濃度。

結果

將 db/db 鼠對照組及 +/+ 鼠中血漿中血糖量及三甘油量之差異定為 100%，測量投予以試驗化合物後血漿中血糖量及三甘油量之降低比例 (%)。結果列於表 1。

五、發明說明（42）

修正 補充	本92年3月21日
----------	-----------

表 1

試驗化合物	劑量 (mg/kg)	血糖降低比例 (%)
化合物 A	1	97

本發明目的化合物(I)可以醫藥製劑形式作為醫藥使用。此醫藥製劑可含化合物(I)為活性成份摻合如適合經口，非經腸胃或外用（局部）投予之固體，半固體或液體以製藥容許有機或無機賦形劑。劑形含膠囊，錠劑，糖衣錠，粒劑，栓劑，液體，洗液，懸浮液，乳化液，油膏，膠等。若需要，製劑可含佐劑，輔助物，安定劑，潤濕劑，乳化劑，緩衝液及其它習用添加劑。

化合物(I)劑量可視病人年齡及情況而定，當投予化合物(I)以治療上述疾病時，平均單一劑量約為0.1mg，1mg，10mg，50mg，100mg，250mg，500mg或1000mg。一般每日劑量可為約0.1mg/病人至約1000mg/病人。

本發明將由製備例及實施例闡述。

製備例 1-1

二異丙胺 7.4ml 溶在四氫呋喃，在氮大氣內溫 -62~-48℃以 5 分滴加 1-丁基鋰/正己烷 1.6M 溶液 30ml，在冰冷下攪拌 30 分後，在內溫 -60~-50℃以 5 分滴加 N-第三丁基甲磺醯胺 3.63 克/四氫呋喃 14ml 溶液。在冰冷下攪

五、發明說明 (58)

修正
補充

本 92 年 3 月 4 日

製備例 12-2

將 N,N-二甲基甲醯胺 6ml, 三乙胺 0.85ml, 1,3-雙(二苯磷醯基)丙烷 346mg, 乙酸鈣(II) 188mg 及甲醇 4ml 投入 5-溴-3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.07 克, 在 10 大氣壓 CD 大氣中加熱至 85°C 攪拌 8 小時。冰冷後, 加水 20ml, 在室溫攪拌。濾集沈澱, 水洗而風乾, 在矽膠柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/1), 減壓濃度, 加甲醇 5ml, 所得結晶在熱水浴加熱。冰冷下攪拌, 濾集沈澱, 以冷甲醇洗淨, 得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯, 金色結晶 816mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.70-1.85(2H, m), 2.80(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 388(M+1).

製備例 12-3

仿製備例 14-7, 從 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 789mg, 得 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸, 無色結晶 620mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.44(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.71-1.86(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.88(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.38(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.15-8.24(2H, m).

MASS(ESI): m/z 372(M-1).

修正

補充

本 92 年 3 月 21 日

五、發明說明 (109)

3-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-5,6-二氯吡啶 2.7 克溶在無水乙醇 50ml, 加無水三乙胺 7.38 克, 乙酸鈹 1.75 克及 1,3-雙(二苯磷)丙烷 3.21 克。反應容器之內容以 1 大氣壓 CO 更換而在 60°C 攪拌。10 小時後, 加乙酸乙酯 250ml, 濾除不溶物而濃縮, 在 500ml 在矽膠柱層層析(己烷: 乙酸乙酯=10:1~5:1~3:1~2:1), 得 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-羧酸乙酯, 無色固體 5.85 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.43(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.53(9H, s), 4.46(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.75(1H, br s), 8.27-8.35(2H, m)。

MASS(ESI): m/z 301(M+1)。

製備例 49-3

仿製備例 31-2, 從 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-羧酸乙酯 5.84 克, 得 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯-2-羥甲基吡啶, 無色膠 4.65 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.53(9H, s), 4.04(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.59(1H, br s), 8.14(1H, br s), 8.27(1H, d, $J=1\text{Hz}$)。

MASS(ESI): m/z 259(M+1)。

製備例 49-4

仿製備例 19-1, 從 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯-2-羥甲基吡啶 4.63 克, 得 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯-2-(甲磺醯氧甲基)吡啶, 紫色膠 5.7 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.53(9H, s), 3.08(3H, s), 5.41(2H, s), 6.77(1H, br s), 8.24(1H, br d, $J=1\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=1\text{Hz}$)。

製備例 49-5

仿製備例 18-4, 從 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 3.2 克及 5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯-2-

修正
補充 本92年3月2日

五、發明說明 (117)

例 1

混合 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 200mg 及 N,N-二甲基甲醯胺 2.0ml, 加羰基二咪唑 129mg, 在室溫攪拌 2 小時後, 加(E)-2-(4-吡啶基)乙烯磺醯胺 146mg 及 1,8-二 20. 雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 0.12ml, 在室溫攪拌 2.5 小時後, 在冰冷下加 1N 鹽酸來調為 pH7, 加水 2.0ml, 在室溫攪拌 30 分。濾集沈澱而水洗。所得淡灰色粉末 456mg 懸浮於乙醇 2.5ml, 加熱回流後, 在室溫攪拌 1 小時。濾集沈澱, 以乙醇洗淨, 得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯]磺醯基-胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 254mg, 白色粉色。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): 2.68(3\text{H}, \text{s}), 5.63(2\text{H}, \text{s}), 6.81(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 7.30-7.75(11\text{H}), 8.13(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 8.18(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 8.67(1\text{H}, \text{J}=6\text{Hz})$.
 MASS(ESI):m/z 543(M-1).

例 2

仿例 1, 從 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 100mg 及 4-乙醯氧基丁磺醯胺 62mg, 得 5-[(4-乙醯氧基丁烷)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 118mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): 1.78(2\text{H}, \text{m}), 1.96(2\text{H}, \text{m}), 2.01(3\text{H}, \text{s}), 2.69(3\text{H}, \text{s}), 3.59(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=6\text{Hz}), 4.05(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=6\text{Hz}), 5.62(2\text{H}, \text{s}), 6.81(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 7.34-7.50(4\text{H}), 7.55(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{s}), 8.15(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}), 9.88(1\text{H}, \text{s})$.
 MASS(ESI):m/z 556(M+1).

五、發明說明 (183)

白色粉末。

修正
補充 本92年3月2日

m.p. :149-150°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.52(4H, m), 1.78-2.02(2H, m), 2.65(3H, s), 3.30(3H, s), 3.44-3.66(2H, m), 4.19(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.46(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.85(1H, br.s).

MASS(APCI): m/e 536($M+H$)⁺.

例 146(FR240926)

仿例 1, 從 3-(4-(N-(苄氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 102mg, 得 3-(4-(N-(苄氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲磺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 107mg, 白色粉末。

m.p. :120-121°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.18-1.55(4H, m), 1.78-2.02(2H, m), 2.63(3H, s), 3.32(3H, s), 3.45-3.65(2H, m), 5.17(2H, m), 5.56(2H, s), 6.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.22-7.44(5H, m), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.83(1H, br.s).

MASS(APCI): m/e 598($M+H$)⁺.

上述本發明磺醯胺化合物及其製藥容許鹽可作為醫藥製劑以防治如葡萄糖抗性失控異常, 糖尿病(II型糖尿病), 妊娠糖尿病, 糖尿病併發症(如糖尿病性壞疽, 糖尿病性關節炎, 糖尿病性骨病, 糖尿病性血管球硬化, 腎性糖尿病, 糖尿病性皮膚炎, 神經性糖尿病, 糖尿病性白內障,

五、發明說明 (184)

糖尿病性視網膜炎等)，胰島素抗性（如胰島素受器異常，Rabson-Mendenhall 症，leprechaunism，Kobberlig-Dynnigan 症，Seip 症，Lawrence 症，Cushing 症，肢端肥大症等），多囊性卵巢症，高脂症，動脈硬化，心動脈異常（狹心症，心衰竭等），高血糖症（具糖代謝異常特徵如餵食異常），胰炎，骨質疏鬆症，高血尿酸症，腹炎，表皮細胞分化不正常相關疾病；及基於 cGMP-PDE（尤其 PDE-v）抑制，平滑肌鬆弛，支氣管舒張，血管舒張，平滑肌細胞抑制，過敏抑制等作用，而可用以防治狹心症，高血壓，充血性心衰竭，腎小球病（如糖尿病性腎小球硬化），腸管異常（如由 FK506，環孢菌素等引起之腎病），腎衰竭，動脈硬化，血管狹窄（經皮動脈成形術後），周邊血管病，腦中風，慢性可逆閉塞（如枝氣管炎，包括慢性氣喘及過敏性氣喘之氣喘），自體免疫，過敏性鼻炎，蕁麻疹，青光眼，受損腸蠕動病（如刺激性腸症候群），陽萎（如器質性陽萎，心理性陽萎等），腎炎，癌症惡病質或 PTCA 後再狹窄，惡病質（如由於癌症，肺結核，內分泌病及 AIDS 等慢性病中因脂溶性，肌崩解，貧血，水腫，厭食症等引起體重降低等）。化合物 (I) 或其醫藥容許鹽和抑細胞素之組合可用以治療由包括癌，再狹窄及粥樣硬化等失控細胞增殖所引起之病態。

本案係基於日本特願平 11-259283，10-346175 及 10-367540，其內容引入參考。

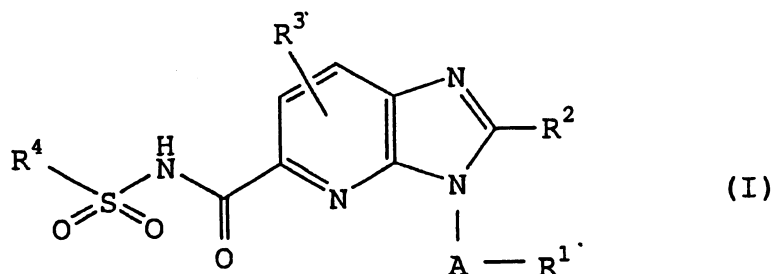
四、中文發明摘要（發明之名稱： 具有降低血糖活性或 PDE-V 抑制活性之磺

醯胺化合物

修正
補充

本 92 年 7 月 21 日

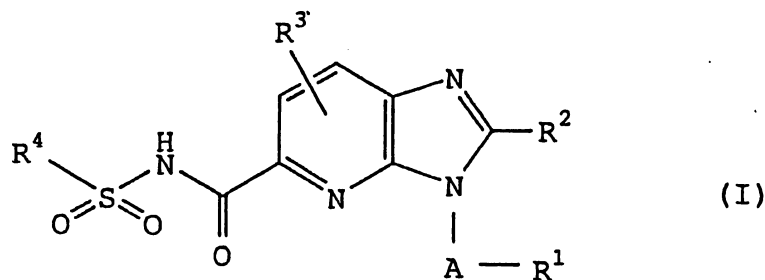
本發明為有關如下式 (I) 磺醯胺化合物，其鹽及醫藥組成物



式中各符號如本文中規定。此磺醯胺化合物對可因其抑制血糖量活性，cGMP-PDE 抑制活性，平滑肌鬆弛活性，支氣管舒張活性，血管舒張活性，平滑肌細胞抑制活性及抗過敏活性所治癒之疾病有效。

英文發明摘要（發明之名稱： SULFONAMIDE COMPOUND HAVING HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OR PDE-V INHIBITORY ACTIVITY

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



wherein each symbol is as defined in the specification, a salt thereof, and a pharmaceutical composition containing same. This compound can be a useful agent for the prophylaxis and treatment of the diseases curable based on a hypoglycemic action, and the diseases curable based on a cGMP-PDE inhibitory action, a smooth muscle relaxing action, a bronchodilating action, a vasodilating action, a smooth muscle cell inhibitory action and an allergy inhibitory action.

公 告 本

六、申請專利範圍

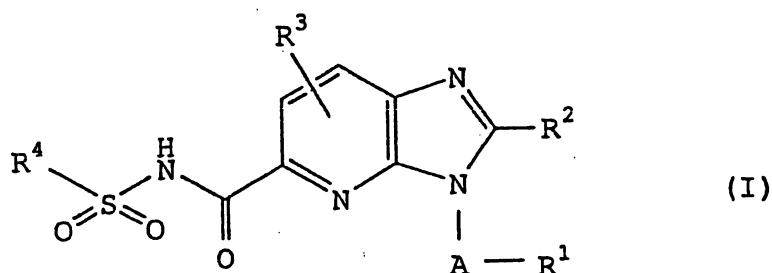
修正
補充 本 92 年 9 月 15 日

第 88121089 號「具有降低血糖活性或 PDE-V 抑制活性之磺醯胺化合物」專利案

(92 年 9 月 15 日修正本)

六 申請專利範圍：

1. 一種下式 (I) 之磺醯胺化合物或其鹽，



式中 R^1 為苯基或吡啶基，有至少一個取代基選自：(1) 苯基，(2) 任意有氧基或鹵素取代之選自吡咯基，吡咯啉基，噁唑啉基，噻吩基及呋喃基之雜環基，(3) 鹵素，(4) C_{1-6} 鹵烷基，(5) 任意有 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，(6) 胺基而任意有至少一個取代基選自任意由 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基， C_{1-6} 烷醯基， C_{1-6} 烷胺甲醯基及 C_{1-6} 烷磺醯基，(7) 硝基，及 (8) 任意由苯基取代之 C_{2-6} 炔基，

R^2 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^3 為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^4 為 (1) 任意由苯基或吡啶基取代之 C_{2-6} 烯基，(2) 任意由羧基或 C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基取代之苯基或 C_{1-6} 烷基苯基，(3) 任意由 C_{1-6} 烷醯氧基取代之

六、申請專利範圍

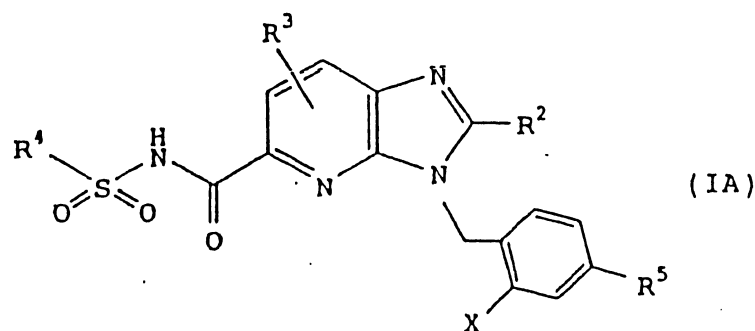
C_{1-6} 烷基，(4) 任意由 C_{1-6} 烷基取代之胺基，或(5) 任意由鹵素取代之噻吩基，以及

A 為 C_{1-6} 伸烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 R^4 為(1)經吡啶基取代之 C_{2-6} 烯基，(2)經羧基或 C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基取代之苯基或 C_{1-6} 烷氧苯基，(3)有 C_{1-6} 烷醯氧基取代之 C_{1-6} 烷基，或(4)任意有 C_{1-6} 烷基取代之胺基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 R^1 為吡啶基任意有至少一個取代基選自(1)苯基，(2)選自吡咯基，吡咯啉基，嘮啉基，噻吩基及呋喃基之雜環基，(3)鹵素，(4) C_{1-6} 鹵烷基，(5)任意由 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，(6)胺基任意有至少一個取代基選自任意有 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基， C_{1-6} 烷醯基及 C_{1-6} 烷磺醯基，(7)硝基，及(8)任意有苯基取代之 C_{2-6} 炔基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物或其鹽，係如下式 (IA)：



六、申請專利範圍

式中 R^2 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基，

R^4 為 (1) 任意有苯基或吡啶基取代之 C_{2-6} 烯基，(2) 任意有羧基或 C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基取代之苯基或 C_{1-6} 烷基苯基，(3) 任意有 C_{1-6} 烷醯氧基取代之 C_{1-6} 烷基，(4) 任意有 C_{1-6} 烷基取代之胺基，或 (5) 任意有鹵素取代之噻吩基，

R^5 為吡咯基，呋喃基，或經 C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基取代及任意有 C_{1-6} 烷基取代之胺基，以及

X 為鹵素。

5. 如申請專利範圍第 4 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 R^5 為經 C_{1-6} 烷氧羰基或苯- C_{1-4} 烷氧羰基及 C_{1-6} 烷基取代之胺基。
6. 如申請專利範圍第 5 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基，以及 R^4 為任意有 C_{1-6} 烷基取代之胺基，或 C_{1-6} 烷基。
7. 如申請專利範圍第 6 項之磺醯胺化合物或其鹽，其為 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。
8. 如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物或其鹽，係選自：
3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(E)-[2-(4-吡啶基)乙烯]磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

- 5-[(4-乙醯氧丁烷)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-乙氧羰基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-羧基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-5-((1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

六、申請專利範圍

- 基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丁氧基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-5-((E)-(2-苯乙稀)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-[2-氯-4-(1

六、申請專利範圍

- 戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-((1-丙胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-((1-丁胺基磺醯基)胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環戊基甲基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺

六、申請專利範圍

- 醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-丙氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-((1-丁基)甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-

六、申請專利範圍

-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(二甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲基-(1-丙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-((1-丁基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(甲基-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(N-(環己基甲基)甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(乙基甲胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-乙氧基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(1-丙基胺磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(2,6-二氯-3-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(氯-4-(甲基(特戊醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(1-戊氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基)-2-乙基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

- 5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(N,N-二乙胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(N-乙基-N-(1-戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2,7-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(甲胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基

六、申請專利範圍

- 苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-丙胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[4-(N-(第三丁氧羰基)-N-乙胺基)-2-氯苄基]-2,7-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(環己基甲氧基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
- 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
- 3-(2,4-二氯-5-硝苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

3-(2,4-二氯-5-硝苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-[2,4-二氯-5-(N,N-二甲胺基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(1-丁磺醯基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽,

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(1-丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-N-(第三丁氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-戊醯胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

六、申請專利範圍

3-(4-(N-(1-丁磺醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-(第三丁基乙磺醯基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(2-氯-4-(N-(異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-異丙氧羰基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N-乙氧羰基-N-甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(1-丙氧羰基)胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-(N-(異丙氧羰基)胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3-(4-(N-第三丁氧羰基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-2-

六、申請專利範圍

甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-丁磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-第三丁氧羰胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-乙氧羰胺基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(N-(第三丁氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(3-(1-丙基)脲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(4-(1-甲基-3-(1-丙基)脲基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(2-氧-1-吡咯啶基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(2-氧-1,3-噁唑啶-3-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(2-氯-4-(((2-(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯氧基)乙基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

- 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯磺醯基)胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2,7-二甲基-5-(((E)-2-苯基乙烯磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,
- 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

六、申請專利範圍

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-
2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶，

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-
2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-
咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(3-氯-5-(N-(乙氧羰基)胺基)吡啶-2-基)甲基]-
2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并
[4,5-b]吡啶，

3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-
2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-
b]吡啶，

3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-
2-甲基-5-((E)-1-戊烯-1-基磺醯基胺甲醯基)-3H-
咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-[(5-(N-(異丙氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-
甲基-5-((4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶，

3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基
胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-((2,4-二氯吡啶-5-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲基苯)
磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯基胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-[2-氯-4-(1-戊氧基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽，
 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，及
 3-(4-(N-(苄氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

9. 如申請專利範圍第 8 項之磺醯胺化合物或其鹽，係選自：

3-(2-氯-4-(1-丙氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[(3-氯-5-(三氟甲基)2-吡啶基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(4-(N-(乙氧羰基)-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[2-氯-4-(2-呋喃基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

六、申請專利範圍

3-(2-氯-4-(1-吡咯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(4-N-(異丙氧羰基)胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[(2-氯-6-苯基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[(5-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-5-(1-戊磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，及
 3-(2-氯-4-(苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲基苯)磺醯基胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鈉鹽。

10. 一種用以防治葡萄糖抗性失控異常、糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病併發症、胰島素抗性、多囊性卵巢症、高脂症、動脈硬化、心動脈異常、高血糖症、胰炎、骨質疏鬆症、高血尿酸症、高血壓、腹炎、表皮細胞分化不正常相關疾病、狹心症、高血壓、肺高血壓、充血性心衰竭、腎小球病、腸管異常、腎衰竭、動脈硬化、周邊血管病、腦中風、慢性可逆閉塞、自體免疫、過敏性鼻炎、蕁麻疹、青光眼、受損腸蠕動病、陽萎、腎炎、癌

六、申請專利範圍

症惡病質、PTCA 後再狹窄或惡病質之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物或其醫藥容許鹽為活性成分。