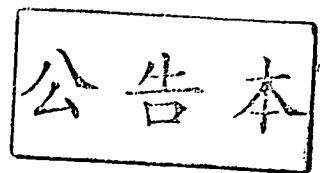


頁

# 發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93118259

※ 申請日期：93.6.24.

※ IPC 分類：C07D 231/38, 233/88

401/06, 403/10, 405/10

壹、發明名稱：(中文/英文)

以 5 員雜環為主之 p38 激酶抑制劑

5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS

A61K 31/415, A61P 29/00

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

諾華公司 / NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 卡儂尼卡 / CANONICA, ARTHUR

2. 佩斯寇 卓柏 / TRAUB, PASCAL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士，4056 巴賽爾城，光明街 35 號

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

國籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

參、發明人：(共 5 人)

發明人 1：

姓名：(中文/英文)

歐加 M 富萊茲曼 / FRYSZMAN, OLGA M.

住居所地址：(中文/英文)

美國加州 92126 聖地牙哥市加尼斯塔路 11274 號 7 室

11274 Ganesta Rd rm7, San Diego, California 92126, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人 2 :

姓 名 : (中文/英文)

郎恒元 / LANG, HENGYUAN

住居所地址 : (中文/英文)

美國加州 92130 聖地牙哥市凱利路 13798 號

13798 Kerry Lane, San Diego, California 92130, U.S.A.

國 籍 : (中文/英文)

中國大陸 / CHINA

發明人 3 :

姓 名 : (中文/英文)

藍炯 / LAN, JIONG

住居所地址 : (中文/英文)

美國加州 92126 聖地牙哥市卡密尼托阿伐瑞茲 10971 號

10971 Caminito Alvarez, San Diego, California 92126, U.S.A.

國 籍 : (中文/英文)

中國大陸 / CHINA

發明人 4 :

姓 名 : (中文/英文)

章懿勤 / CHANG, EDCON

住居所地址 : (中文/英文)

美國加州 92126 聖地牙哥市溪洞路 10616 號

10616 Brookhollow Court, San Diego, California 92126, U.S.A.

國 籍 : (中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人 5 :

姓 名 : (中文/英文)

房云峰 / FANG, YUNFENG

住居所地址 : (中文/英文)

美國加州 92128 聖地牙哥市世貿路 12029 號 4 室

12029 World Trade Drive, Unit 4, San Diego, California 92128, U.S.A.

國 籍 : (中文/英文)

中國大陸 / CHINA

**聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2003.06.26；60/483,428
2. 美國；2003.08.29；60/499,054
3. 美國；2004.04.07；60/560,481
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

### 伍、中文發明摘要：

所提供的是以 5 員雜環為主之 p38 激酶抑制劑。進一步提供的是以吡唑和咪唑為主之 p38 激酶抑制劑，包括 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶的抑制劑。亦提供含該化合物的醫藥組成物。亦提供使用該化合物和組成物的方法，包括治療、預防或改善一或多種由 p38 激酶所媒介疾病與失調（包括但不限於發炎疾病和失調）之症狀的方法。

### 陸、英文發明摘要：

Provided are 5-membered heterocycle-based p38 kinase inhibitors. Further provided are pyrazole and imidazole-based p38 kinase, including p38 $\alpha$  and p38 $\beta$  kinase, inhibitors. Pharmaceutical compositions containing the compounds are also provided. Methods of use of the compounds and compositions are also provided, including methods of treatment, prevention, or amelioration of one or more symptoms of p38 kinase mediated diseases and disorders, including, but not limited to, inflammatory diseases and disorders.

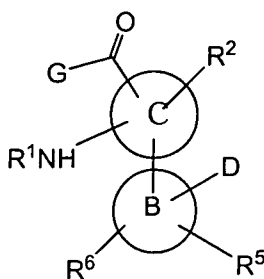
**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本文所提供的是具有細胞激素 (cytokine) 抑制活性之以 5 員雜環為主的化合物，包括以吡唑和咪唑為主的化合物。亦提供的是該化合物於治療與 p38 $\alpha$ 和 $\beta$ 激酶有關之病症及治療 p38 激酶相關病症的用途。

### 【先前技術】

#### 發明背景

很多細胞激素都參與發炎的反應，包括 IL-1、IL6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 。細胞激素如 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的過度製造牽涉到廣泛不同的疾病，尤其包括發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、內毒素性休克、骨質疏鬆症、阿茲海默氏病及充血性心臟衰竭 (Henry 等人，Drugs Fut., 24: 1345-1354 (1999); Salituro 等人，Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999))。人類患者中的證據顯示，細胞激素的蛋白質拮抗劑可有效治療慢性發炎疾病，例如一種抗甲型腫瘤壞死因子 (TNF- $\alpha$ ) 的單克隆抗體 (雷米卡得 (Remicade)) (Rankin 等人，Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)) 和一種可溶性 TNF- $\alpha$  受體-Fc 融合蛋白質 (依那西普 (Etanercept)) (Moreland 等人，25 Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999))。

TNF- $\alpha$  的生物合成係於回應外部刺激如有絲分裂原、傳染性微生物或創傷時，在許多的細胞類型中發生。TNF-

$\alpha$  製造的重要遞質為經有絲分裂原活化之蛋白質 (MAP) 激酶，特別是 p38 激酶。這些激酶係在回應各種不同的應力刺激，包括但不限於促發炎性細胞激素、內毒素、紫外光及滲透衝擊等時被活化。p38 的活化需要經由 MAP 激酶上游激酶 (MKK3 和 MKK6) 對蘇胺酸和酪胺酸在 p38 異構酶之 Thr-Gly-Tyr 模體 (motif) 特徵中的雙重磷酸化作用。

有四種已知的 p38 異型 (isoform)，亦即 p38 $\alpha$ 、p38 $\beta$ 、p38 $\gamma$ 及 p38 $\delta$ 。 $\alpha$ 和 $\beta$ 異型係在發炎的細胞中表現，而且是 TNF- $\alpha$  製造的關鍵調節體。在細胞中抑制 p38 $\alpha$ 和 $\beta$  酵素會造成 TNF- $\alpha$  表現程度的降低。還有，在發炎疾病動物模式中投予 p38 $\alpha$ 和 $\beta$ 的抑制劑，已經證實這類抑制劑可有效治療這些疾病。因此，p38 酵素在 IL-1 和 TNF- $\alpha$  所媒介之發炎過程中扮演重要的角色。參見例如美國專利案號 6,277,989、6,130,235、6,147,080、5,945,418、6,251,914、5,977,103、5,658,903、5,932,576 及 6,087,496；以及在國際專利申請案公開案號 WO 00/56738、WO 01/27089、WO 01/34605、WO 00/12497、WO 00/56738、WO 00/12497 及 WO 00/12074 中。亦見美國專利案號 6,376,527、6,316,466 及 6,444,696；以及國際專利申請案公開案號 WO 99/57101、WO 02/40486、WO 03/032970、WO 03/033482、WO 03/032971、WO 03/032986、WO 03/032980、WO 03/032987、WO 03/033483、WO 03/033457 及 WO 03/032972。

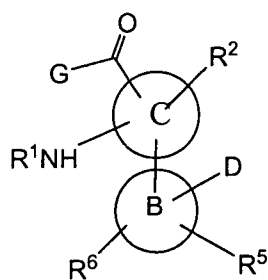
因此，需要 p38 激酶，包括 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶的抑制劑，以供治療、預防或改善與 p38 激酶活性有關之疾病和失調的一或多種症狀。

### 【發明內容】

#### 摘述

本文提供治療、預防或改善與 p38 激酶活性有關病症之一或多種症狀的化合物、組成物及方法。在一個具體實例中，用於該組成物和方法的化合物是以吡唑或咪唑為主之化合物。在另一個具體實例中，該以吡唑或咪唑為主之化合物可用來作為激酶抑制劑，包括 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶。

在一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

R<sup>1</sup> 是氫、鹼基或 -P(O)(OH)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 是氫、鹵素、視需要經取代之烷基，烷硫基、烷基亞磺基、烷基磺基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之雜環氧基或烷胺基；

G 是芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基、雜芳烷基或一個視需要稠合至苯環的雜環基環，且係經 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 取代，

但前提是該雜環基環係經由碳環原子連接至羰基上，或者  
G 是  $OR^{83}$  或  $NR^{80}R^{81}$ ；

B 是芳基或雜芳基環；

C 是一個環中含有一或二個雜原子的 5 員雜芳基環；

D 是雜芳基、視需要經取代之雜芳基或  $-C(O)NR^{80}R^{81}$

；

各  $R^{80}$  和  $R^{81}$  係獨立地為氫、烷基、環烷基、烷氧基、羥基、雜芳基或視需要經取代之雜芳基；

$R^{83}$  是氫、烷基、環烷基、雜芳基或視需要經取代之雜芳基；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 胺基、烷胺基或二烷胺基；
- (b) 醯胺基；
- (c) 視需要經取代之雜環基；
- (d) 視需要經取代之芳基或雜芳基；
- (e) 雜烷基；
- (f) 雜烯基；
- (g) 雜炔基；
- (h) 雜烷氧基；
- (i) 雜烷胺基；
- (j) 視需要經取代之雜環烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環烯基；
- (l) 視需要經取代之雜環炔基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基或雜環氧基；

- (n) 視需要經取代之雜環烷基；
- (o) 視需要經取代之雜環烷羰基；
- (p) 雜烷羰基；
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^6$  是烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基；
- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (s)  $-\text{Y}-(\text{伸烷基})-\text{R}^9$ ，其中：Y 是一個單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}(\text{O})_n-$ （其中  $n$  是從 0 至 2 的整數）；而  $\text{R}^9$  是鹵素、氰基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜環基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  或  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ，其中  $\text{R}^{10}$  是烷基或視需要經取代之雜環， $\text{R}^{11}$  是烷基，而  $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$  和  $\text{R}^{19}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (t)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$ ，其中  $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  係獨立地表示氫、烷基或羥基，或者  $\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  一起為  $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中  $n$  是 2 或 3，而  $\text{R}^{22}$  是氫或烷基；
- (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，其中 X 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$ ，而  $\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  係獨立地表示氫、烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基，或者  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個視需要經取代之雜環基環；

(w)  $-S(O)_nR^{27}$ ，其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R^{27}$  是烷基、雜烷基、視需要經取代之雜環烷基或  $-NR^{28}R^{29}$ ，其中  $R^{28}$  和  $R^{29}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(x) 環烷基烷基、環烷基炔基及環烷基炔基，全部視需要經烷基、鹵素、羥基或胺基取代；

(y) 芳胺基伸烷基或雜芳胺基伸烷基；

(z) Z-伸烷基  $-NR^{30}R^{31}$  或 Z-伸烷基  $-OR^{32}$ ，其中 Z 是  $-NH-$ 、 $-N(\text{低碳烷基})-$  或  $-O-$ ，而  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(aa)  $-OC(O)-$ 伸烷基  $-CO_2H$  或  $-OC(O)-NR'R''$ （其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基）；

(bb) 雜芳基伸烯基或雜芳基伸炔基；

(cc) 氫；

(dd) 鹵素；

(ee) 擬鹵素；

(ff) 羥基；

(gg) 視需要經取代之烷氧基；

(hh)  $C(L)R^{40}$ ，其中  $L$  是  $O$ 、 $S$  或  $NR^{55}$ ； $R^{40}$  是氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳陽離子、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環基、 $C(L)R^{56}$ 、鹵代擬鹵素、 $OR^{55}$ 、 $SR^{55}$ 、 $NR^{57}R^{58}$  或  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ；其中  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係如以下 (i) 或 (ii) 中做選擇：(i)  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係各獨立地為氫、烷基

、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、OR<sup>55</sup>或NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>；或(ii) R<sup>52</sup>、R<sup>53</sup>和R<sup>54</sup>中任意二者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而另一者係如(i)中做選擇；R<sup>55</sup>是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基；R<sup>56</sup>是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、OR<sup>55</sup>或NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>；其中R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、OR<sup>66</sup>或NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>，或者R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基，其中R<sup>66</sup>是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基；R<sup>57</sup>和R<sup>58</sup>係如以下(i)或(ii)中做選擇：(i) R<sup>57</sup>和R<sup>58</sup>係各獨立地為氫、視需要經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、OR<sup>55</sup>、NR<sup>67</sup>R<sup>68</sup>或C(L)R<sup>69</sup>，其中R<sup>67</sup>和R<sup>68</sup>係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基，或者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而R<sup>69</sup>是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、OR<sup>70</sup>或NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>，其中R<sup>70</sup>是烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基；或(ii) R<sup>57</sup>和R<sup>58</sup>一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基或烯氧基伸烷基；R<sup>62</sup>和R<sup>63</sup>係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基，或者R<sup>62</sup>和R<sup>63</sup>一起形成伸烷基、伸烯基、伸

炔基、雜伸烷基；以及

(ii) 視需要經取代之烷基；

$R^4$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 烷氧基；及
- (e) 羥基；

$R^5$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 鹵烷基；
- (e) 硫代烷基；
- (f) 羥基；
- (g) 胺基；
- (h) 烷胺基；
- (i) 二烷胺基；
- (j) 雜烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環；
- (l) 視需要經取代之雜環烷基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (n) 烷基磺醯基；
- (o) 胺基磺醯基、單烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基

;

(p) 雜烷氧基；及

(q) 羧基；

$R^6$  係選自於下列所組成之群組：

(a) 氫；

(b) 鹵素；

(c) 烷基；及

(d) 烷氧基。

本文亦提供含有本文所提供之化合物並結合醫藥上可接受載劑的醫藥組成物。

提供的是治療、預防或改善哺乳動物中由細胞激素所媒介疾病之一或多種症狀的方法，此係經由將式 I 化合物投予需要這類治療之哺乳動物患者。所治療、預防或症狀有所改善之疾病和失調包括但不限於：慢性發炎疾病、發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、內毒素性休克、骨質疏鬆症、阿茲海默氏病及充血性心臟衰竭。

亦提供使用本文所提供之化合物和組成物來預防或抑制發炎反應的方法。

進一步提供的是使用本文所提供之化合物和組成物來抑制 p38 激酶，包括 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶的方法。

提供的是含有包裝物、一種本文所提供可用來治療、預防或改善 p38 激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀之化合物或組成物及一種標示該化合物或組成物可用來治療

、預防或改善 p38 激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀之標籤的製造物件。

### 【實施方式】

#### 詳細說明

#### A. 定義

除非另外定義，本文所使用之所有技術和科學名詞都具有如熟諳此技藝者所普遍瞭解之相同意義。在本文整篇揭示中所提及之所有專利、專利申請案、公開申請案和公開案、基因庫序列、資料庫、網站及其他公開資料，除非另外指示，否則皆係以引用其全文方式納入本文。倘若對本文中名詞有多種定義，則以此節中者為主。當參考 URL 或其他這類識別者或位址時，應瞭解這類識別者可能改變且在網際網路上的特定資訊可能來來去去，但相等的資訊可藉由搜尋網際網路找到。對這些的參考係證明這類資訊的可得性和大眾宣傳。

當用於本文時，p38 $\alpha$  係指揭示於 Han 等人(1995) *Biochim. Biophys. Acta* 1265(2-3):224-7 中之酵素。當用於本文時，p38 $\beta$ 係指揭示於 Jiang 等人(1996) *J. Biol. Chem.* 271(30): 17920-6 中之酵素。當用於本文時，p38 $\gamma$ 係指揭示於 Li 等人(1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228: 334-340 中之酵素。當用於本文時，p38 $\delta$ 係指揭示於 Wang 等人(1997) *J. Biol. Chem.* 272(38): 23668-74 中之酵素。

當用於本文時，化合物之醫藥上可接受之衍生物包括

鹽類、酯類、烯醇醚類、烯醇酯類、縮醛、縮酮、原酸酯、半縮醛、半縮酮、酸、鹼、溶劑合物、水合物或其前藥 (prodrug)。這類衍生物可由熟諳此技藝者利用這類衍生物作用之已知方法而容易地製備。所製得之化合物可投予動物或人類而無實質上的毒性作用，且可為醫藥上有效的或為前藥。醫藥上可接受之鹽包括但不限於：胺鹽，例如但不限於 N,N'-二苄基乙二胺、氯代普魯卡因 (chlorprocaine)、膽鹼、氨、二乙醇胺及其他羥烷基胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、1-對氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑、二乙胺及其他烷基胺、哌啶和參(羥基甲基)胺基甲烷；鹼金屬鹽，例如但不限於鋰、鉀和鈉；鹼土金屬鹽，例如但不限於鋇、鈣和鎂；過渡金屬鹽，例如但不限於鋅；及其他金屬鹽，例如但不限於磷酸氫鈉和磷酸二鈉；以及包括但不限於：硝酸鹽、硼酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、無機酸的鹽，例如但不限於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽及硫酸鹽；以及有機酸的鹽，例如但不限於乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及富馬酸鹽。除此之外，可形成兩性離子 ("內鹽")。在某些具體實例中，化合物的鹽形式改良了化合物的溶解速率和口服生物利用率。醫藥上可接受之酯類包括但不限於：酸類 (包括但不限於羧酸、磷酸、麟酸、磺酸、亞磺酸和硼酸) 的烷基、烯基、炔基、芳基、雜

芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環基酯類。醫藥上可接受之烯醇醚，包括但不限於式  $C=C(OR)$  的衍生物，其中 R 是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。醫藥上可接受之烯醇酯類包括但不限於式  $C=C(OC(O)R)$  的衍生物，其中 R 是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。醫藥上可接受之溶劑合物和水合物是化合物與一或多個溶劑或水分子，或 1 至約 100 個，或 1 至約 10 個，或一至約 2、3 或 4 個溶劑或水分子的錯合物。

"烷基"意指一至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基或三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、戊基及諸如此類。

"環烷基"一詞係指飽和或部分不飽和之非芳族環烴環系統，較佳係含有 1 至 3 個環且每個環 3 至 7 個碳，該環可進一步與不飽和  $C_3-C_7$  碳環族環稠合。例示基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二烷基及金剛烷基。"經取代之環烷基"係經一或多種如以上所述之烷基或經取代烷基或一或多種以上所述為烷基取代基之基團取代。"低碳環烷基"一詞係指含 3 至 5 個碳原子之未經取代之飽和或不飽和非芳族環烴環系統。

"伸烷基"意指一至六個碳原子的直鏈飽和二價烴基或三至六個碳原子的支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基及諸如此類。

"烯基"意指含有至少一個雙鍵之二至六個碳原子的直鏈單價烴基或三至六個碳原子的支鏈單價烴基，例如乙烯基、丙烯基及諸如此類。

"伸烯基"意指含有至少一個雙鍵之二至六個碳原子的直鏈二價烴基或三至六個碳原子的支鏈二價烴基，例如伸乙烯基、伸丙烯基及諸如此類。

"炔基"意指含有至少一個參鍵之二至六個碳原子直鏈單價烴基或三至六個碳原子的支鏈二價烴基，例如乙炔基、丙炔基及諸如此類。

"伸炔基"意指含有至少一個參鍵之二至六個碳原子的直鏈二價烴基或三至六個碳原子的支鏈單價烴基，例如伸乙炔基、伸丙炔基及諸如此類。

"烷氧基"意指基團-OR，其中 R 為如上所定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基諸如此類。

"醯基"意指基團-C(O)R，其中 R 是烷基或鹵烷基，例如乙醯基、三氟乙醯基及諸如此類。

"醯胺基"意指基團-NRC(O)R'，其中 R 是氫烷基，而 R'是烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基，例如乙醯基胺基、2-胺基-2-甲基丙醯胺及諸如此類。

"鹵素"意指氟、氯、溴或碘，通常是氟和氯。

"鹵烷基"意指經一或多個相同或不同鹵素原子取代的烷基，例如-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>及諸如此類。

"芳基"意指 6 至 10 個環原子的單價單環或雙環芳族烴

基，例如苯基、1-萘基、2-萘基及諸如此類。芳基環可視需要稠合至一個視需要含 1 或 2 個獨立選自於氧、氮或硫之雜原子而其餘環原子為 C（其中一或二個 C 原子係視需要被羰基置換）的 5、6 或 7 員單環飽和環。具有稠合環之代表性芳基包括但不限於：2,3-二氫苯并[1,4]二噁烷、苯并二氫吡喃、異苯并二氫吡喃、2,3-二氫苯并呋喃、1,3-二氫異苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、1,2,3,4-四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹啉、2,3-二氫-1H-吲哚、2,3-二氫-1H-異吲哚、苯并咪唑-2-酮、3H-苯并噁唑-2-酮及諸如此類。

"雜芳基"意指含有一、二或三個選自於 N、O 或 S 之環雜原子而其餘環原子為 C 之 5 至 10 個環原子的單價單環或雙環芳族基團。本詞亦包括其中環內雜原子已經被氧化或四級化而例如形成 N-氧化物或四級鹽的基團。代表性例子包括但不限於：噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡基、喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、N-烷基-2-吡啶酮基、吡嗪酮基、嗒吡酮基、嘧啶酮基、噁唑酮基及其對應的 N-氧化物（例如吡啶基 N-氧化物、喹啉基 N-氧化物）、其四級鹽及諸如此類。

"雜環"或"雜環基"意指 3 至 8 個環原子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為選自於 N、O 或 S(O)<sub>n</sub>（其中 n 是從 0 至 2 的整數）的雜原子，而其餘環原子為 C，其中

一或二個 C 原子係視需要被羰基置換。本詞亦包括其中環氮原子已經被氧化或四級化而例如形成 N-氧化物或四級鹽的基團。代表性例子包括但不限於：四氫吡喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基、環氧乙烷基、二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷基、2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷基、環丁砜基、2-噁唑烷酮基、2-咪唑烷酮基、S,S-二氧硫代嗎啉基及諸如此類。

“雜環胺基”意指 4 至 8 個環原子的飽和單價環基，其中至少一個環原子是 N 並視需要含有一個選自於 N 或 O 的額外環原子，而其餘環原子是 C。本詞包括諸如吡咯烷基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基及此類的基團。

“視需要經取代之烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基”意指如本文所定義之烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基視需要獨立地經一或二個選自於下列之取代基取代者：烷基、苯基、芞基、鹵烷基、雜烷基、鹵素、氰基、雜環基、醯基、-OR（其中 R 是氫或烷基）、-NRR'（其中 R 和 R' 係獨立地選自於氫、醯基或視需要經羥基、烷氧基、氰基、鹵素或雜環基取代之烷基）、-NHCOR（其中 R 是視需要經羥基、烷氧基、氰基、鹵素或雜環基取代之烷基）、-NRS(O)<sub>n</sub>R'（其中 R 是氫或烷基，n 是從 0 至 2 的整數；而 R' 是氫、烷基或雜烷基，且係視需要經羥基、烷氧基、氰基、鹵素或雜環基取代）、-NRS(O)<sub>n</sub>NR'R''（其中 R 是氫或烷基，n 是從 0 至 2 的整數；而 R' 和 R'' 係獨立地為氫、烷基或雜烷基，且係視需要經羥基、烷氧基、氰基、

鹵素或雜環基取代)、 $-S(O)_nR$  (其中  $n$  是從 0 至 2 的整數；而  $R$  是氫、烷基或雜烷基，且係視需要經羥基、烷氧基、氰基、鹵素或雜環基取代)、 $-S(O)_nNRR'$  (其中  $n$  是從 0 至 2 的整數；而  $R$  和  $R'$  係獨立地為氫、烷基或雜烷基，且係視需要經羥基、烷氧基、氰基、鹵素或雜環基取代)、 $-COOR$ 、 $-(伸烷基)COOR$  (其中  $R$  是氫或烷基)、 $-CONR'R''$  或  $-(伸烷基)CONR'R''$  (其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基，或者與它們所連接的氮原子一起形成一個雜環基環)。

“視需要經取代之芳基、雜芳基或雜環基”意指如以上所定義之芳基、雜芳基或雜環基環視需要獨立地經一或二個選自於下列之取代基取代者：烷基、苯基、苄基、鹵烷基、雜烷基、鹵素、氰基、醯基、 $-OR$  (其中  $R$  是氫或烷基)、 $-NRR'$  (其中  $R$  和  $R'$  係獨立地選自於氫、烷基或醯基)、 $-NHCOR$  (其中  $R$  是烷基)、 $-NRS(O)_nR'$  (其中  $R$  是氫或烷基， $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R'$  是氫、烷基或雜烷基)、 $-NRS(O)_nNR'R''$  (其中  $R$  是氫或烷基， $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫、烷基或雜烷基)、 $-S(O)_nR$  (其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R$  是氫、烷基或雜烷基)、 $-S(O)_nNRR'$  (其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R$  和  $R'$  係獨立地為氫、烷基或雜烷基)、 $-COOR$ 、 $-(伸烷基)COOR$  (其中  $R$  是氫或烷基)、 $-CONR'R''$  或  $-(伸烷基)CONR'R''$  (其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基)。

“雜烷基”意指如以上所定義之烷基帶有一、二或三個

選自於  $-NR^aR^b$ 、 $-OR^c$  之取代基者，其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  彼此獨立為氫、烷基或醯基，或者  $R^a$  和  $R^b$  一起形成雜環胺基。代表性例子包括但不限於：羥基甲基、乙醯氧基甲基、3-羥基丙基、1,2-二羥基乙基、2-甲氧基乙基、2-胺基乙基、2-二甲胺基乙基、2-乙醯基胺基乙基、3-[吡咯烷-1-基]乙基及諸如此類。

"雜烯基"意指如以上所定義之烯基帶有一或二個選自於  $-NR^aR^b$ 、 $-OR^c$  或  $-S(O)_nR^d$  之取代基者，其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  彼此獨立為氫或烷基，而  $R^d$  是烷基或  $-NRR'$  (其中  $R$  和  $R'$  彼此獨立為氫或烷基)。代表性例子包括但不限於：3-羥基-1-丙烯基、3-胺基丙-1-烯基、2-胺基磺醯基乙烯基、2-甲基磺醯基乙烯基及諸如此類。

"雜炔基"意指如以上所定義之炔基帶有一或二個選自於  $-NR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  或  $-S(O)_nNRR'$  (其中  $R$  和  $R'$  彼此獨立為氫或烷基) 之取代基者，其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  彼此獨立為氫或烷基，而  $R^d$  是烷基且  $n$  是從零至二的整數。代表性例子包括但不限於：3-羥基-1-丙炔基、3-二甲胺基丙-1-炔基及諸如此類。

"雜烷氧基"意指基團  $-OR$ ，其中  $R$  是如以上所定義之雜烷基，例如 2-羥基乙氧基、3-羥基丙氧基、2,3-二羥基丙氧基、2-胺基乙氧基及諸如此類。

"雜烷胺基"意指基團  $-NR^aR^b$ ，其中  $R^a$  是氫或烷基，而  $R^b$  是如以上所定義之雜烷基，例如 2-羥乙基胺基、3-二甲胺基丙胺基及諸如此類。

"視需要經取代之雜環烷基"意指基團  $-R^aR^b$ ，其中  $R^a$  是伸烷基，而  $R^b$  是如以上所定義之視需要經取代之雜環基，例如 2-(嗎啉-4-基)乙基、3-(哌啶-1-基)-2-甲基丙基及諸如此類。

"視需要經取代之雜環烯基"意指基團  $-R^aR^b$ ，其中  $R^a$  是伸烯基，而  $R^b$  是如以上所定義之視需要經取代之雜環基，例如 3-(嗎啉-4-基)丙-1-烯基、3-(哌啶-1-基)丙-1-烯基、3-(4-甲基哌啶-1-基)丙-1-烯基及諸如此類。

"視需要經取代之雜環炔基"意指基團  $-R^aR^b$ ，其中  $R^a$  是炔基和  $R^b$  是如以上所定義之視需要經取代之雜環基，例如 3-(嗎啉-4-基)丙-1-炔基、3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基及諸如此類。

"視需要經取代之雜環烷氧基"意指基團  $-OR$ ，其中  $R$  是如以上所定義之視需要經取代之雜環烷基，例如 2-(嗎啉-4-基)-乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-[2-側氧吡咯烷-1-基]乙氧基及諸如此類。

"視需要經取代之雜環烷胺基"意指基團  $-NR^aR^b$ ，其中  $R^a$  是氫或烷基，而  $R^b$  是如以上所定義之視需要經取代之雜環烷基，例如 2-(吡咯烷-2-基)乙胺基、3-(哌啶-1-基)丙胺基及諸如此類。

"視需要經取代之雜芳烷氧基"意指基團  $-O-R^a$ ，其中  $R^a$  是雜芳烷基，例如 2-(吡啶-3-基)乙氧基、2-[3(2H)-嘓嗪-1-基]乙氧基及諸如此類。

"視需要選用"或"視需要"意指後續所敘述之事件或情

況可能但不一定會發生，而且該敘述係包括該事件或情況發生的例子及不發生的例子。舉例言之，"視需要經烷基單或二取代之芳基"意指該烷基可能但不一定存在，而且此敘述係包括芳基經烷基單或二取代的情況及該芳基並未經烷基取代的情況。

"胺基保護基"係指擬用來保護氮原子在合成程序期間抵抗不想要反應的有機基團，例如苄基、苄氧羰基(CBZ)、第三丁氧基羰基(Boc)、三氟乙醯基及諸如此類。

在整篇說明書中，各基團及其取代基可由熟諳此技藝者做選擇以提供穩定的部分基和化合物。亦應瞭解的是，化學基團，如本文所述者，可為經取代或未經取代、飽和或不飽和者，只要是適當且有需要即可。

本文所提供化合物之所有立體異構物都被涵蓋在內，無論是呈混合物或純的或實質上純的形式。本文所提供化合物的定義包括所有可能的立體異構物及其混合物。其包括外消旋形式及所離析具有特定活性的光學異構物。外消旋形式可藉由物理方法解析，例如：分級結晶，非對映異構物衍生物的分離或結晶，或經由手性管柱層析分離。個別的光學異構物可從習知方法得自外消旋物，例如與光學活性酸形成鹽，接著結晶。

本文所提供之化合物亦可具有前藥形式。任何會在活體內轉化而提供生物活性劑的化合物就是前藥。各種不同型式的前藥在此技藝中係眾所周知者。關於這類前藥衍生物的例子可參見例如：

a) 前藥設計 ( Design of Prodrugs , H. Bundgaard 編著 (Elsevier, 1985) ) 及 酶學方法 ( Methods in Enzymology , 第 42 卷 , 第 309-396 頁 , K. Widder 等人編著 (Academic Press, 1985) ) ;

b) 藥物設計與開發教科書 ( A Textbook of Drug Design and Development , Krosgaard-Larsen 與 H. Bundgaard 編著 , 第 5 章 ) , "前藥設計與應用" ( Design and Application of Prodrugs , H. Bundgaard 著 , 第 113-191 頁 (1991) ) ; 及

c) H. Bundgaard , 進階藥物投遞回顧 ( Advanced Drug Delivery Reviews , 8 , 1-38 (1992) ) , 其各係以引用方式納入本文。

當用於本文時，治療意指任何一種其中疾病或失調之症狀中有一或多種被改善或在其他方面做有利改變的方式。治療亦涵蓋本文化合物和組成物之任何醫藥上的使用，例如用以治療 p38 激酶所媒介之疾病或失調，或治療其中 p38 激酶活性，包括 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶活性係有所牽連之疾病或失調。

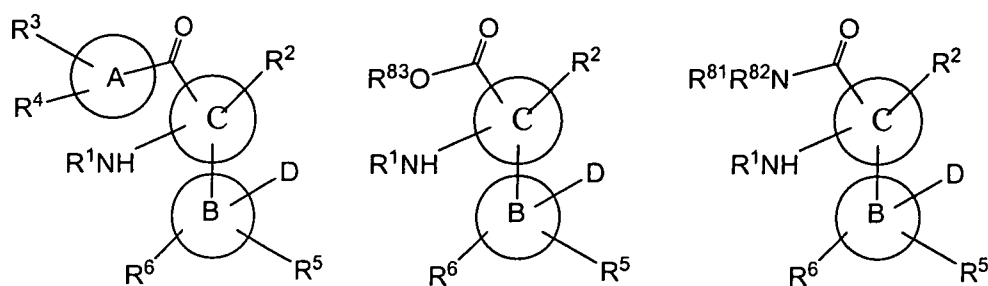
當用於本文時，特定失調症狀藉由投予特定化合物或醫藥組成物的改善係指任何的減輕，無論是永久或暫時、持久或短暫的，其可歸因於組成物的投予或者是與組成物的投予有關。

當用於本文時，IC<sub>50</sub> 係指特定試驗化合物在測量反應的分析中達到最大反應（例如 p38 $\alpha$ 激酶活性的調節）之

50% 抑制作用的一個量、濃度或劑量。

## B. 化合物

本文所提供用於組成物和方法之化合物在測量 p38 激酶活性（包括但不限於 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 激酶活性）的分析中是有效的。在一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有式 I：



I

或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

$R^1$  是氫、醯基或  $-P(O)(OH)_2$ ；

$R^2$  是氫、鹵素、烷基或烷硫基；

A 是芳基、雜芳基或視需要稠合至苯環的雜環基環，但前提是該雜環基環係經由碳環原子連接至羰基上；

B 是芳基或雜芳基環；

C 是一個環中含有一或二個雜原子的 5 員雜芳基環；

D 是雜芳基、視需要經取代之雜芳基或  $-C(O)NR^{80}R^{81}$ ，其中  $R^{80}$  和  $R^{81}$  係獨立地為氫、烷基、環烷基、烷氧基、羥基、雜芳基或視需要經取代之雜芳基；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

(a) 胺基、烷胺基或二烷胺基；

(b) 醯胺基；

- (c) 視需要經取代之雜環基；
- (d) 視需要經取代之芳基或雜芳基；
- (e) 雜烷基；
- (f) 雜烯基；
- (g) 雜炔基；
- (h) 雜烷氧基；
- (i) 雜烷胺基；
- (j) 視需要經取代之雜環烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環烯基；
- (l) 視需要經取代之雜環炔基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基或雜環氧基；
- (n) 視需要經取代之雜環烷胺基；
- (o) 視需要經取代之雜環烷羰基；
- (p) 雜烷羰基；
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^6$  是烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基；
- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (s)  $-\text{Y}-(\text{伸烷基})-\text{R}^9$ ，其中：Y 是一個單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}(\text{O})_n-$ （其中 n 是從 0 至 2 的整數）；而  $\text{R}^9$  是鹵素、氟基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜環基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  或  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ，其中  $\text{R}^{10}$  是烷基或視需要經取代之雜環，

$R^{11}$  是烷基，而  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{19}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(t)  $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$ ，其中  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  係獨立地表示氫、烷基或羥基，或  $R^{20}$  和  $R^{21}$  一起為  $-(CH_2)_n-$ ，其中  $n$  是 2 或 3，而  $R^{22}$  是氫或烷基；

(u)  $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$ ，其中  $X$  是  $-O-$  或  $-S-$ ，而  $R^{23}$  和  $R^{24}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(v)  $-CONR^{25}R^{26}$ ，其中  $R^{25}$  和  $R^{26}$  係獨立地表示氫、烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基，或者  $R^{25}$  和  $R^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個視需要經取代之雜環基環；

(w)  $-S(O)_nR^{27}$ ，其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $R^{27}$  是烷基、雜烷基、視需要經取代之雜環烷基或  $-NR^{28}R^{29}$ ，其中  $R^{28}$  和  $R^{29}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(x) 環烷基烷基、環烷基炔基及環烷基炔基，全部視需要經烷基、鹵素、羥基或胺基取代；

(y) 芳胺基伸烷基或雜芳胺基伸烷基；

(z)  $Z$ -伸烷基  $-NR^{30}R^{31}$  或  $Z$ -伸烷基  $-OR^{32}$ ，其中  $Z$  是  $-NH-$ 、 $-N$ (低碳烷基)-或  $-O-$ ，而  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

(aa)  $-OC(O)$ -伸烷基  $-CO_2H$  或  $-OC(O)-NR'R''$  (其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基)；

(bb) 雜芳基伸烯基或雜芳基伸炔基；

(cc) 氫；

(dd) 鹵素；

(ee) 擬鹵素；

(ff) 羥基；

(gg) 視需要經取代之烷氧基；

(hh)  $C(L)R^{40}$ ，其中 L 是 O、S 或  $NR^{55}$ ； $R^{40}$  是氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳陽離子、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環基、 $C(L)R^{56}$ 、鹵代擬鹵素、 $OR^{55}$ 、 $SR^{55}$ 、 $NR^{57}R^{58}$  或  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ；其中  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係如以下 (i) 或 (ii) 中做選擇：(i)  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ；或 (ii)  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  中任意二者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而另一者係如 (i) 中做選擇； $R^{55}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基； $R^{56}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$  或  $NR^{64}R^{65}$ ；其中  $R^{64}$  和  $R^{65}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{66}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ，或者  $R^{64}$  和  $R^{65}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基，其中  $R^{66}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基； $R^{57}$  和  $R^{58}$  係如以下 (i) 或 (ii) 中做選擇：(i)  $R^{57}$  和  $R^{58}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳

陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$ 、 $NR^{67}R^{68}$  或  $C(L)R^{69}$ ，其中  $R^{67}$  和  $R^{68}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基，或者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而  $R^{69}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{70}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ，其中  $R^{70}$  是烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基；或 (ii)  $R^{57}$  和  $R^{58}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基； $R^{62}$  和  $R^{63}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基，或者  $R^{62}$  和  $R^{63}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；以及

(ii) 視需要經取代之烷基；

$R^4$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 烷氧基；及
- (e) 羥基；

$R^5$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 鹵烷基；
- (e) 硫代烷基；

- (f) 羥基；
- (g) 胺基；
- (h) 烷胺基；
- (i) 二烷胺基；
- (j) 雜烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環；
- (l) 視需要經取代之雜環烷基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (n) 烷基磺醯基；
- (o) 胺基磺醯基、單烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基

；

- (p) 雜烷氧基；及
- (q) 羧基；

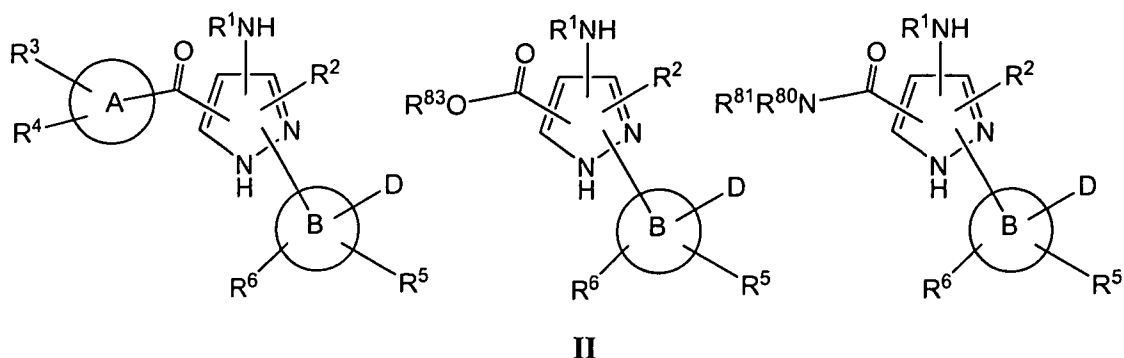
$R^6$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；及
- (d) 烷氧基。

在一個具體實例中，C 是一個環中含有一或二個雜原子的 5 員雜芳基環。在另一個具體實例中，C 係選自於吡啶、咪啶、吡咯、噻啶、異噻啶、噁啶、異噁啶、呋喃和噻吩環。在另一個具體實例中，C 是吡啶或咪啶環。在另一個具體實例中，C 是咪啶環。在另一個具體實例中，C 是吡啶環。

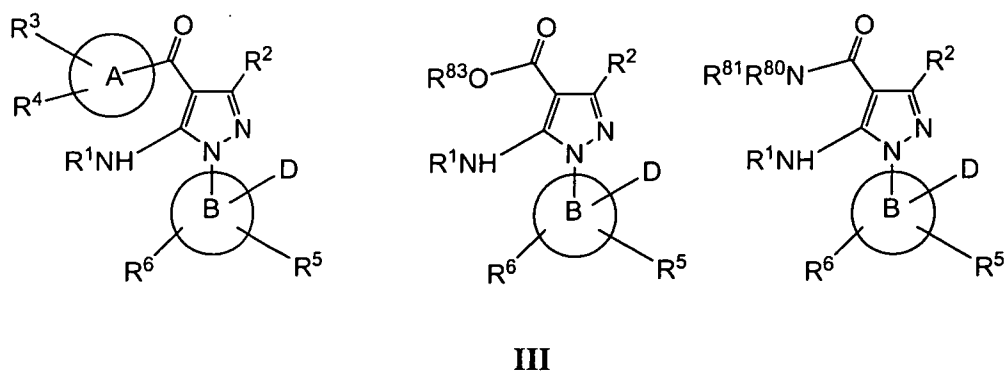
## 1. 以吡啶為主之化合物

在一個具體實例中，C 是吡啶環且本文中提供的化合物具有式 II：



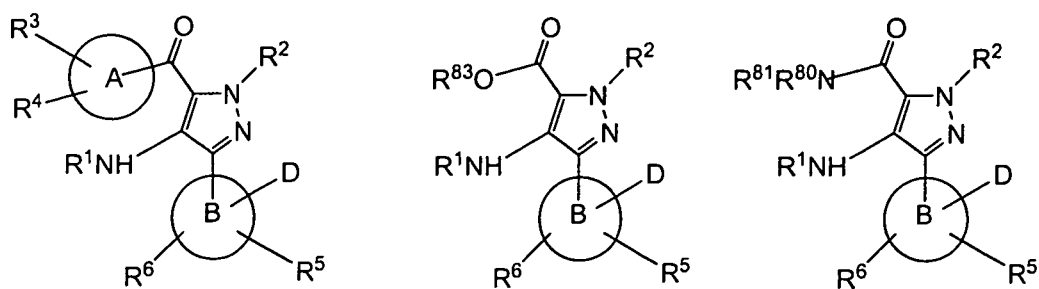
或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。在此具體實例中，環 NH 基團的氫可由結構中所示取代基（亦即  $-C(O)-A(R^3)(R^4)$ 、 $-R^2$  或  $-B(D)(R^6)(R^5)$ ）之一置換。

在另一個具體實例中，本文中提供的化合物具有式 III：



或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。

在另一個具體實例中，本文中提供的化合物具有式 IV：

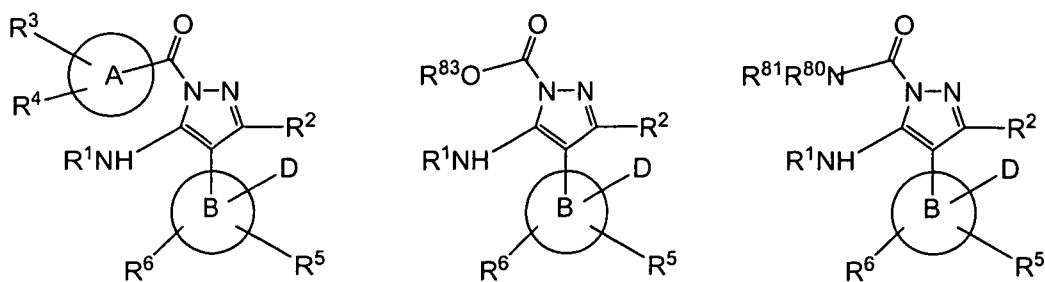


IV

或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。

在另一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有式

V：

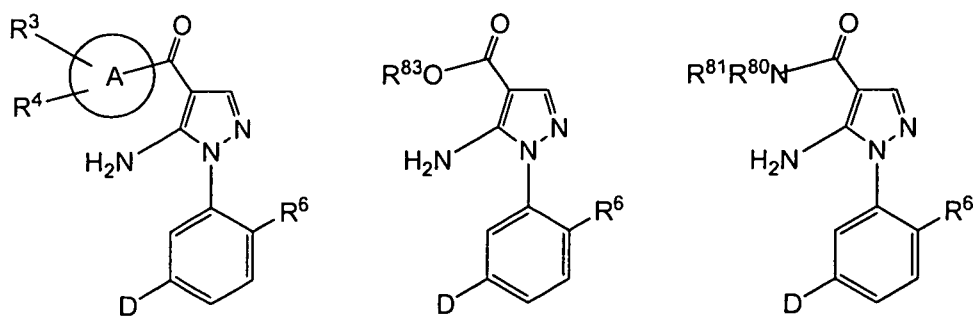


V

或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。

在另一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有式

Va：



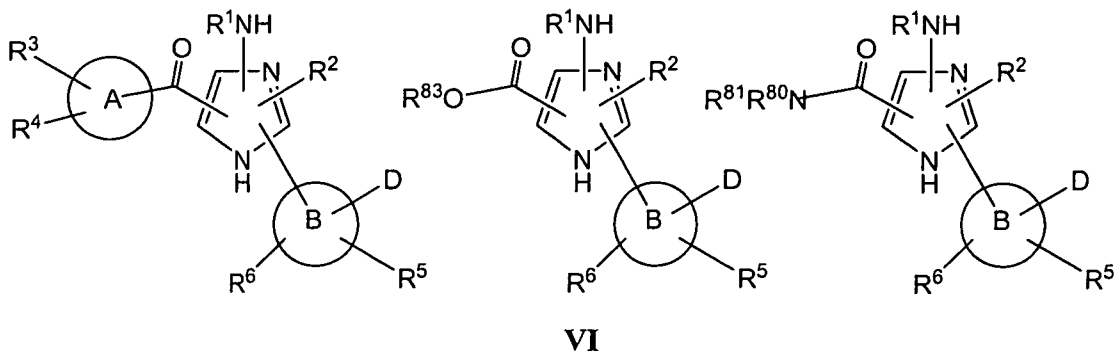
Va

或其醫藥上可接受之衍生物，其中 A、D、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>，而 R<sup>6</sup>

係如本文中其他地方所定義者。

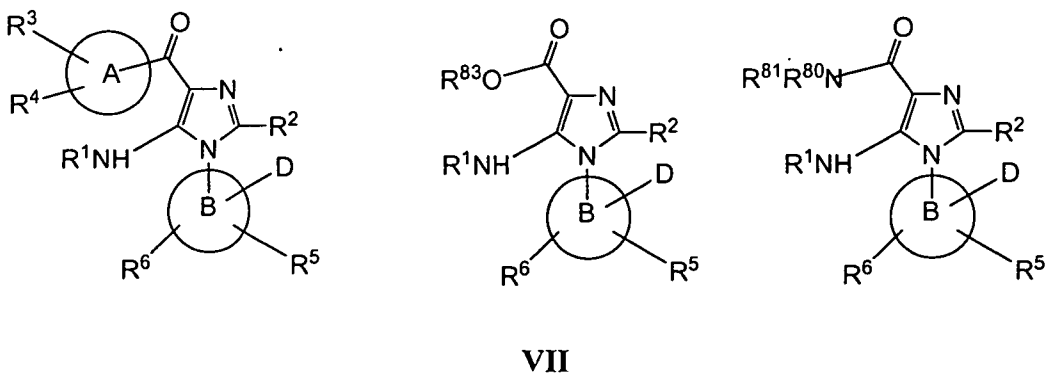
## 2. 以咪唑為主之化合物

在另一個具體實例中，化合物是式 VI 之以咪唑為主之化合物：



或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。在此具體實例中，環 NH 基團的氫可由結構中所示取代基（亦即  $-C(O)-A(R^3)(R^4)$ 、 $-R^2$  或  $-B(D)(R^6)(R^5)$ ）之一置換。

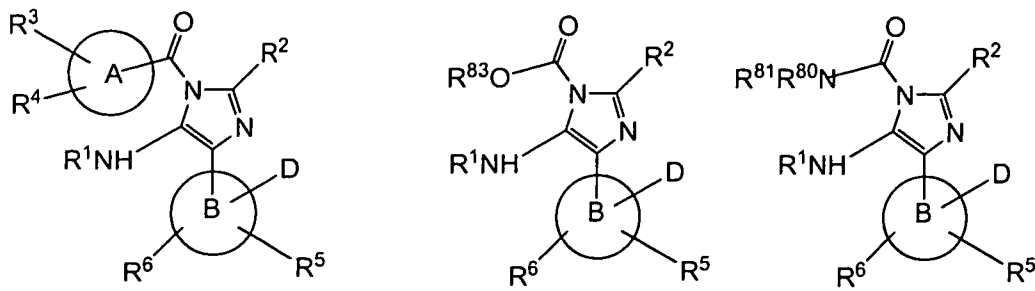
在另一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有式 VII：



或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。

在另一個具體實例中，本文中所提供的化合物具有式

VIII :



VIII

或其醫藥上可接受之衍生物，其中變數係如本文中其他地方所定義者。

### 3. 其他具體實例

在其他具體實例中，用於本文所提供之組成物和方法中的化合物具有以上化學式或其醫藥上可接受之衍生物，其中  $R^1$  是氫。在另一個具體實例中， $R^2$  是氫或低碳烷基。在另一個具體實例中， $R^2$  是氫。

在另一個具體實例中， $G$  是  $OR^{83}$  或  $NR^{80}R^{81}$ 。在另一個具體實例中， $R^{83}$  是烷基或環烷基。在另一個具體實例中， $R^{83}$  是烷基。在另一個具體實例中， $R^{83}$  是乙基。在另一個具體實例中， $R^{80}$  和  $R^{81}$  係各獨立地為氫、烷基或環烷基。在另一個具體實例中， $R^{80}$  和  $R^{81}$  係各獨立地為氫或環烷基。在另一個具體實例中， $R^{80}$  和  $R^{81}$  係各獨立地為氫或環己基。在另一個具體實例中， $G$  是  $NH_2$  或  $NH$ (環己基)。

在另一個具體實例中， $G$  是芳基、雜芳基、環烷基、雜環基或視需要稠合至苯基之雜環基，且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代，但前提是該雜環基環係經由碳環原子連接至羰基上。在另一個具體實例中， $G$  是苯基、環己基、環戊基或卞基。

，且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代。在另一個具體實例中，G 是苯基且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代。

在另一個具體實例中，A 是一個芳環。在另一個具體實例中，A 是一個苯環。

在另一個具體實例中，B 是一個芳環。在另一個具體實例中，B 是一個苯環。

在另一個具體實例中，D 是  $-C(O)NR^{80}R^{81}$ 。在另一個具體實例中， $R^{80}$  和  $R^{81}$  係各獨立地為氫、環烷基或烷氧基。在另一個具體實例中， $R^{80}$  是氫。在另一個具體實例中， $R^{81}$  是環烷基或烷氧基。在另一個具體實例中， $R^{81}$  是  $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基。在另一個具體實例中， $R^{81}$  是環丙基或甲氧基。

在另一個具體實例中，D 是視需要經取代之雜芳基。在另一個具體實例中，D 是視需要經取代之三唑基。在另一個具體實例中，D 是 1,2,4-三唑-3-基。

在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之烷基、 $C(L)R^{40}$ 、鹵素、擬鹵素或  $OR^{41}$ ；其中 L 是 O、S 或  $NR^{55}$ ； $R^{40}$  是氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳陽離子、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環基、 $C(L)R^{56}$ 、鹵代擬鹵素、 $OR^{55}$ 、 $SR^{55}$ 、 $NR^{57}R^{58}$  或  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ； $R^{41}$  是氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳

基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳陽離子、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環基、 $C(L)R^{59}$ 、 $NR^{60}R^{61}$  或  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ；其中  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係如以下 (i) 或 (ii) 中做選擇：(i)  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ；或 (ii)  $R^{52}$ 、 $R^{53}$  和  $R^{54}$  中任意二者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而另一者係如 (i) 中做選擇； $R^{55}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基； $R^{56}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$  或  $NR^{64}R^{65}$ ；其中  $R^{64}$  和  $R^{65}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{66}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ，或者  $R^{64}$  和  $R^{65}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基，其中  $R^{66}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基； $R^{57}$  和  $R^{58}$  係如以下 (i) 或 (ii) 中做選擇：(i)  $R^{57}$  和  $R^{58}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$ 、 $NR^{67}R^{68}$  或  $C(L)R^{69}$ ，其中  $R^{67}$  和  $R^{68}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基或雜環基，或者一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基；而  $R^{69}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{70}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ，其中  $R^{70}$  是烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基

；或(ii)  $R^{57}$  和  $R^{58}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基； $R^{59}$  是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{70}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ； $R^{60}$  和  $R^{61}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基或  $C(L)R^{71}$ ，其中  $R^{71}$  是烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基、 $OR^{55}$  或  $NR^{62}R^{63}$ ；或者  $R^{60}$  和  $R^{61}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基； $R^{62}$  和  $R^{63}$  係各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜芳陽離子、環烷基、雜環基，或者  $R^{62}$  和  $R^{63}$  一起形成伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜伸烷基。

在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之烷基、 $C(L)R^{40}$ 、鹵素或  $OR^{41}$ 。在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之烷基、 $C(L)R^{40}$ 、碘、氯或  $OR^{41}$ 。在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、視需要經取代之二氧雜環戊烷基，視需要經取代之甲基、 $C(L)R^{40}$ 、碘、氯或  $OR^{41}$ 。在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、2-二氧雜環戊烷基，視需要經取代之甲基、 $C(O)R^{40}$ 、碘、氯或  $OR^{41}$ 。在另一個具體實例中， $R^3$  是氫、2-二氧雜環戊烷基，視需要經取代之甲基、 $CHO$ 、碘、氯或  $OR^{41}$ 。在另一個具體實例中， $R^3$  是氫。

在另一個具體實例中， $R^3$  是視需要經取代之甲基。在另一個具體實例中， $R^3$  是視需要經雜環基、羥基、芳烷胺基或雜環烷胺基取代之甲基。在另一個具體實例中， $R^3$  是

*N*-嗎啉基甲基、羥基甲基、*N*-(2-(3-氯苯基)-1-乙基)胺基甲基、*N*-(2-嗎啉基-1-乙基)胺基甲基或 4-哌啶基甲基。

在另一個具體實例中，A 是 O。在另一個具體實例中， $R^{40}$  是氫、視需要經取代之烷基或環烷基。在另一個具體實例中， $R^{40}$  是氫或烷基。在另一個具體實例中， $R^{40}$  是氫。

在另一個具體實例中， $R^{41}$  是氫或視需要經取代之烷基。在另一個具體實例中， $R^{41}$  是氫，或是視需要經雜環基、芳基、二烷胺基、鹵素或羥基取代之烷基。在另一個具體實例中， $R^{41}$  是氫，或是視需要經雜環基、苯基、二烷胺基、鹵素或羥基取代之  $C_{1-3}$  烷基。在另一個具體實例中， $R^{41}$  是氫、2-(*N*-嗎啉基)乙-1-基、苄基、2-(*N,N*-二-(2-羥基-1-乙基)胺基)-1-乙基、2-溴-1-乙基、2,2-二氧雜環戊烷-4-基甲基、2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-乙基或 2,3-二羥基-1-丙基。在另一個具體實例中， $R^{41}$  是 (*S*)-2,3-二羥基-1-丙基。

在另一個具體實例中， $R^4$  是氫。在另一個具體實例中， $R^5$  是烷基。在另一個具體實例中， $R^5$  是甲基。在另一個具體實例中， $R^6$  是氫。

在另一個具體實例中，用於本文所提供之組成物和方法中的化合物具有以上化學式，包括式 I-VIII，或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

$R^1$  是氫、醯基或  $-P(O)(OH)_2$ ；

$R^2$  是氫、鹵素、烷基或烷硫基；

A 是芳基、雜芳基或視需要稠合至苯環的雜環基環，

但前提是該雜環基環係經由碳環原子連接至羰基上；

B 是芳基或雜芳基環；

D 是雜芳基、視需要經取代之雜芳基或  $-C(O)NR^{80}R^{81}$   
 (其中  $R^{80}$  和  $R^{81}$  係獨立地為氫、烷基、環烷基、烷氧基、  
 羥基、雜芳基或視需要經取代之雜芳基)；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 胺基、烷胺基或二烷胺基；
- (b) 醯胺基；
- (c) 視需要經取代之雜環基；
- (d) 視需要經取代之芳基或雜芳基；
- (e) 雜烷基；
- (f) 雜烯基；
- (g) 雜炔基；
- (h) 雜烷氧基；
- (i) 雜烷胺基；
- (j) 視需要經取代之雜環烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環烯基；
- (l) 視需要經取代之雜環炔基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基或雜環氧基；
- (n) 視需要經取代之雜環烷胺基；
- (o) 視需要經取代之雜環烷羰基；
- (p) 雜烷羰基；
- (q)  $-NHSO_2R^6$ ，其中  $R^6$  是烷基、雜烷基或視需要  
 經取代之雜環烷基；

- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (s)  $-\text{Y}-(\text{伸烷基})-\text{R}^9$ ，其中：Y 是一個單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}(\text{O})_n$ （其中  $n$  是從 0 至 2 的整數）；而  $\text{R}^9$  是氰基、視需要經取代之雜芳基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  或  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ，其中  $\text{R}^{10}$  是烷基或視需要經取代之雜環， $\text{R}^{11}$  是烷基，而  $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$  和  $\text{R}^{19}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (t)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$ ，其中  $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  係獨立地表示氫、烷基或羥基，或者  $\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  一起為  $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中  $n$  是 2 或 3 和  $\text{R}^{22}$  是氫或烷基；
- (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，其中 X 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$ ，而  $\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  係獨立地表示氫、烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基，或者  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個視需要經取代之雜環基環；
- (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$ ，其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $\text{R}^{27}$  是烷基、雜烷基、視需要經取代之雜環烷基或  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ，其中  $\text{R}^{28}$  和  $\text{R}^{29}$  彼此獨立為氫、

烷基或雜烷基；

- (x) 環烷基烷基、環烷基炔基及環烷基炔基，全部視需要經烷基、鹵素、羥基或胺基取代；
- (y) 芳胺基伸烷基或雜芳胺基伸烷基；
- (z) Z-伸烷基- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  或 Z-伸烷基- $\text{OR}^{32}$ ，其中 Z 是 -NH-、-N(低碳烷基)-或 -O-，而  $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$  和  $\text{R}^{32}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (aa) -OC(O)-伸烷基- $\text{CO}_2\text{H}$  或 -OC(O)- $\text{NR}'\text{R}''$  (其中  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  係獨立地為氫或烷基)；以及
- (bb) 雜芳基伸烯基或雜芳基伸炔基；

$\text{R}^4$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 烷氧基；及
- (e) 羥基；

$\text{R}^5$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 鹵烷基；
- (e) 硫代烷基；
- (f) 羥基；
- (g) 胺基；

- (h) 烷胺基；
- (i) 二烷胺基；
- (j) 雜烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環；
- (l) 視需要經取代之雜環烷基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (n) 烷基磺醯基；
- (o) 胺基磺醯基、單烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基；
- (p) 雜烷氧基；及
- (q) 羧基；

$R^6$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；及
- (d) 烷氧基；

其前藥、個別的異構物、異構物混合物及醫藥上可接受之鹽。

在另一個具體實例中，該化合物為式中：

$R^1$  是氫或醯基；

$R^2$  是氫或烷基；

A 是芳基或雜芳基環者。

在另一個具體實例中，該化合物為式中：

$R^1$  是氫、醯基或  $-P(O)(OH)_2$ ；

$R^2$  是氫、鹵素、烷基或烷硫基；

A 是芳基、雜芳基或視需要稠合至苯環的雜環基環，  
但前提是該雜環基環係經由碳環原子連接至羰基上；

B 是芳基或雜芳基環；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 胺基；
- (b) 醯胺基；
- (c) 視需要經取代之雜環；
- (d) 視需要經選自於鹵素、烷基或烷氧基之取代  
基取代之雜芳基；
- (e) 雜烷基；
- (f) 雜烯基；
- (g) 雜炔基；
- (h) 雜烷氧基
- (i) 雜烷胺基；
- (j) 視需要經取代之雜環烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環烯基；
- (l) 視需要經取代之雜環炔基；
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (n) 視需要經取代之雜環烷胺基；
- (o) 視需要經取代之雜環烷羰基；
- (p) 雜烷羰基；
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^6$  是烷基、雜烷基或視需要  
經取代之雜環烷基；

- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (s)  $-\text{Y}-(\text{伸烷基})-\text{R}^9$ ，其中：Y 是一個單鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}(\text{O})_n-$ （其中  $n$  是從 0 至 2 的整數）；而  $\text{R}^9$  是氰基、雜芳基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  或  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ，其中  $\text{R}^{10}$  是烷基或視需要經取代之雜環， $\text{R}^{11}$  是烷基，而  $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$  和  $\text{R}^{19}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (t)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$ ，其中  $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  係獨立地表示氫、烷基或羥基，或  $\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  一起為  $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中  $n$  是 2 或 3 和  $\text{R}^{22}$  是氫或烷基；
- (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，其中 X 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$ ，而  $\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；
- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  係獨立地表示氫、烷基、雜烷基或視需要經取代之雜環烷基，或者  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個視需要經取代之雜環基環；
- (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$ ，其中  $n$  是從 0 至 2 的整數，而  $\text{R}^{27}$  是烷基、雜烷基、視需要經取代之雜環烷基或  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ，其中  $\text{R}^{28}$  和  $\text{R}^{29}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；

R<sup>4</sup> 係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；及
- (d) 烷氧基；

R<sup>5</sup> 係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；
- (d) 鹵烷基；
- (e) 硫代烷基；
- (f) 羥基；
- (g) 胺基；
- (h) 烷胺基；
- (i) 二烷胺基；
- (j) 雜烷基；
- (k) 視需要經取代之雜環；
- (l) 視需要經取代之雜環烷基；及
- (m) 視需要經取代之雜環烷氧基；

R<sup>6</sup> 係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵素；
- (c) 烷基；及
- (d) 烷氧基者。

在另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是下列者：

- (a) 視需要經取代之雜環基；
- (b) 芳基或雜芳基，二者係視需要經選自於鹵素、烷基、胺基、烷氧基、羧基、低碳烷氧基羰基、 $SO_2R'$ （其中  $R'$  是烷基）或  $-O_2NHR'R''$ （其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基）之取代基取代；
- (c) 雜烷基；
- (d) 雜烯基；
- (e) 雜烷胺基；
- (f) 雜芳氧基；
- (g) 視需要經取代之雜環烷基或雜環氧基；
- (h) 視需要經取代之雜環烯基；
- (i) 視需要經取代之雜環炔基；
- (j) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (k) 視需要經取代之雜環烷胺基；
- (l) 視需要經取代之雜環烷基羰基；
- (s)  $-Y-(伸烷基)-R^9$ ，其中  $Y$  是一個單鍵、 $-O$  或  $-NH-$ ，而  $R^9$  是視需要經取代之雜芳基、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$  或  $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$ ，其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{19}$  彼此獨立為雜烷基；氫、烷基或雜烷基；
- (x) 環烷基烷基、環烷基炔基及環烷基炔基，全都視需要經烷基、鹵素、羥基或胺基取代；

(m) 芳胺基伸烷基或雜芳胺基伸烷基；或

(n) Z-伸烷基  $-NR^{30}R^{31}$ ，其中 Z 是  $-NH-$ 、 $-N(\text{烷基})-$  或  $-O-$ ，而  $R^{30}$  和  $R^{31}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基。

在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^1$  和  $R^2$  是氫，而 B 是苯基者。在另外一個具體實例中，該化合物為式中  $R^4$  是氫，而  $R^5$  是鹵素或烷基者。在另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^5$  是氯、氟或甲基，而  $R^6$  是氫、氯、氟、甲基或甲氧基者。在另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是視需要經取代之雜芳基者。

在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、N-氧吡啶-2-基、N-氧吡啶-3-基、N 氧吡啶-4-基或吡啶酮-2-基者，全都視需要經取代。在進一步具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是在 3-位者。在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^5$  是 4-F 或 2-Me，而  $R^6$  是氫者。在另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是視需要經取代之苯基者。

在進一步具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是 3-胺磺醯基苯基、3-甲基磺醯基苯基、3-羧基苯基或 3-乙氧基羰基苯基者。在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^5$  是 4-F，而  $R^6$  是氫者。

在另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是下列者：

- (a) 雜烷基；
- (b) 雜烷氧基；

- (c) 雜烷基；
- (d) 視需要經取代之雜環烷基；
- (e) 視需要經取代之雜環烷氧基；
- (f) 視需要經取代之雜環烷基；
- (g) Y-(伸烷基)-R<sup>9</sup>，其中 Y 是一個單鍵、-O-或-NH-，而 R<sup>9</sup> 是視需要經取代之雜芳基、-CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>或-NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>，其中 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和 R<sup>19</sup>彼此獨立為氫、烷基或雜烷基；或
- (h) Z-伸烷基-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>，其中 Z 是-NH-、-N(烷基)-或-O-，而 R<sup>30</sup>和 R<sup>31</sup>彼此獨立為氫、烷基或雜烷基。

在進一步具體實例中，該化合物為式中 R<sup>3</sup>是雜烷基者。在另一個具體實例中，該化合物為式中 R<sup>3</sup>是在 3-位且係選自於 2-二甲胺基乙基、3-二甲胺基丙基、4-二甲胺基丁基、2-二甲胺基乙基胺基、3-二甲胺基丙胺基、羥基甲基、1,2-二羥基乙基、3-羥基-3-甲基-1-丁基或 3-羥基丁基所組成之群組者。在又另一個具體實例中，該化合物為式中 R<sup>5</sup>是 2-F，而 R<sup>6</sup>是 4-F 者。

在又另一個具體實例中，該化合物為式中 R<sup>5</sup>是 2-Me，而 R<sup>6</sup>是氫者。在額外一個具體實例中，該化合物為式中 R<sup>9</sup>是雜烷氧基或雜烷基者。在又另一個具體實例中，該化合物為式中 R<sup>3</sup>是在 3-位且係選自於 3-二甲胺基丙氧基

、2-二甲胺基乙氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、2-二甲胺基乙基胺基及 3-二甲胺基丙胺基所組成之群組者。

在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之雜環烷氧基或視需要經取代之雜環烷胺基者。在又另一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是在 3-位且係選自於 3-(嗎啉-4-基)丙氧基、2-(嗎啉-4-基)乙氧基、2-(2-側氧-吡咯烷-1-基)乙氧基、3-(嗎啉-4-基)丙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、4-(嗎啉-4-基)丁基、3-(嗎啉-4-基)丙胺基、2-(嗎啉-4-基)乙胺基、4-羥基哌啶基甲基、2-(S,S-二側氧硫代嗎啉-4-基)乙基、3-(S,S-二側氧-硫代嗎啉-4-基)丙基及 N-甲基哌啶基甲基所組成之群組者。

在額外一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是 -Y-(伸烷基)- $R^9$ ，其中 Y 是一個單鍵、-O-或 -NH-，而  $R^9$  是視需要經取代之雜芳基、-CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> 或 -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>，其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{19}$  彼此獨立為氫、烷基或雜烷基者。在進一步具體實例中，該化合物為式中 Y 是單鍵，而  $R^9$  是 -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 或 -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> 者。

在額外一個具體實例中，該化合物為式中  $R^3$  是 5-甲基磺醯基乙基或胺磺醯基乙基者。

本文亦提供的是選自於下列所組成群組之化合物：5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲醯基]吡唑

、5-胺基-1-(2,4-二氟苯基)-4-[3-(3-嗎啉-4-基丙基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-4-(3-胺基苯甲醯基)-1-(4-氟苯基)吡啶、5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(3-嗎啉-4-基丙基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-4-[3-(2-胺基磺醯基乙烯基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶、5-胺基-4-(3-乙醯基胺基苯甲醯基)-1-苯基吡啶、5-胺基-4-[3-(2-胺基乙基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶、5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(3-嗎啉-4-基丙胺基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-4-[3-(2-胺基磺醯基乙基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶及 5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-(3-吡啶-3-基苯甲醯基)吡啶。

本文亦提供的是選自於下列所組成群組之化合物：5-胺基-1-(2-甲基苯基)-4-[3-吡啶-3-基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-1-(2-甲基苯基)-4-[3-(N-氧吡啶-3-基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-4-[3-(2,3-二羥基丙氧基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶、5-胺基-4-[3-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶、5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(胺磺醯基苯甲醯基)吡啶、5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(3-羥基-3-甲基丁基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-1-(4-氟苯基)-4-[3-(2-(1-羥基環戊基)乙基)苯甲醯基]吡啶、5-胺基-4-[3-(2-甲基磺醯基乙基)苯甲醯基]-1-(4-氟苯基)吡啶及 5-胺基-1-(2,4-二氟苯基)-4-[3-(2-羥乙基磺醯基)苯甲醯基]吡啶。

本文進一步提供的是選自於下列的化合物：3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲

醯胺；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-4-甲基-苯甲酸；  
 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯  
 胺；3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4-甲基-苯甲  
 酸；3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-  
 甲基-苯甲醯胺；{5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基  
 )-苯基]-1H-吡啶-4-基}-苯基-甲酮；3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二  
 氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-  
 苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-  
 N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯  
 甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-{5-胺  
 基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-  
 環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-嗎啶-4-基甲基-  
 苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺  
 基-4-(3-嗎啶-4-基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-  
 甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-  
 基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲  
 醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-  
 4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯  
 胺；及 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基  
 -苯甲醯胺。

本文亦提供的是選自於下列的化合物：3-[5-胺基-4-  
 (3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；  
 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯  
 胺；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯

甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；{5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-苯基-甲酮；3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-{5-胺基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羰氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；或3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

亦提供的是選自於下列的化合物：

3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙基胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(5-氯-噻吩-2-羰基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-胍基羰基-苯甲醯基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環己烷羰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環戊烷羰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯基乙醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(四氫-吡喃-4-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；及

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

亦提供的是選自於下列的化合物：

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

3-(5-胺基-4-環戊烷羰基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-胍基羰基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸苄基醯胺；

3-(5-胺基-4-環己烷羰基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲

醯胺；及

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸  
環己基醯胺。

亦提供的是選自於下列的化合物：

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡  
啶-4-羧酸醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲烷磺醯基-  
1H-吡啶-4-羧酸醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡  
啶-4-羧酸乙酯；

5-胺基-3-[(3-氯-苄基胺基甲醯基)-甲氧基]-1-(5-環丙胺基  
甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(哌啶-4-氧基)-吡啶-1-基]-N-環丙  
基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲烷磺醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-  
4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲  
基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-(2-羥基-乙氧  
基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯；

4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-  
1H-吡啶-3-氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲  
基-苯甲醯胺；及

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

亦提供的是選自於下列的化合物：

3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-4-甲基-苯甲酸；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4-甲基-苯甲酸；

3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

{5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-苯基-甲酮；

3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環

丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪啉-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環己烷羰基-咪啉-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環戊烷羰基-咪啉-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯基乙醯基-咪啉-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪啉-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙基胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪啉-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪啉-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪啉-1-基]-N-

環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-

環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環戊基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-

N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環

丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(環丙基甲基-胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪唑-

1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(四氫-吡喃-4-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲

基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲

基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-乙氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲

基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-

環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-苄氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-

環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-

1H-吡唑-3-氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(哌啶-4-氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙

基-4-甲基-苯甲醯胺,三氟醋酸鹽；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲

基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲磺醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-

4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡

啶-4-羧酸醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲磺醯基-

1H-吡啶-4-羧酸醯胺；及

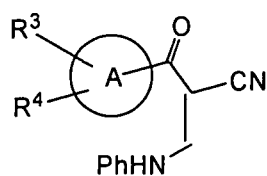
5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡

啶-4-羧酸乙酯。

### C. 化合物之製備

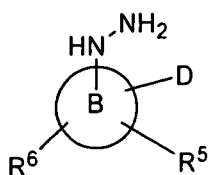
本文亦提供的是製備式(I)化合物的方法，該方法包括下列步驟：

(i) 使式 1 之 2-酮基-3-苯基胺基丙烯腈：



1

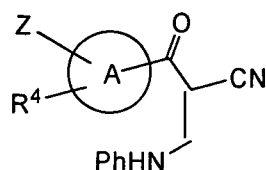
與式 2 之肼反應：



2

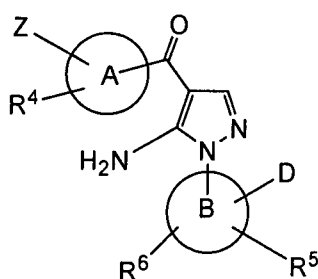
(式中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  係如本文所定義者)，以提供式中  $R^1$  是氫的式(I)化合物；或

(ii) 使式 3 之 2-酮基-3-苯基胺基丙烯腈：



3

(式中  $Z$  可為羥基、硝基或鹵素基團，而  $R^4$  係如本文所定義者) 與式 2 之肼反應以提供式 4 之化合物：



4

接著將  $Z$  基團轉化成所要的  $R^3$  基團，以提供式中  $R^1$  是氫的式(I)化合物；

(iii) 視需要改變  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  等基團中之任一者；

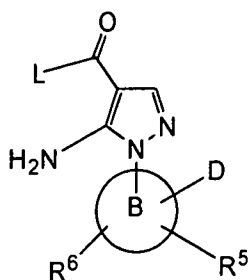
(iv) 視需要將上步驟(i)、(ii)或(iii)中所製得之式(I)化合物經由用酸處理而轉化成對應的酸加成鹽；

(v) 視需要將上步驟(i)、(ii)或(iii)中所製得之式(I)化合物經由用鹼處理而轉化成對應的自由鹼；以及

(vi) 視需要將上步驟(i)-(v)中所製得式(I)化合物的立體異

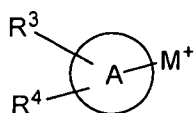
構物混合物分離，以得到單一立體異構物。

本文亦提供的是製備式(I)化合物的方法，該方法包括使式 5 之化合物：



5

(式中  $R^5$  和  $R^6$  係如本文所定義者，而 L 是在有機金屬置換反應條件下的離去基，包括但不限於：鹵素、擬鹵素、芳氧基、全氟芳氧基、N-烷氧基胺基，包括 N-甲氧基胺基) 與下式之有機金屬試劑反應：



(式中  $R^3$  和  $R^4$  係如本文所定義者，而 M 是金屬部分，包括但不限於：鹼金屬、鹼土金屬及過渡金屬，例如 Li、K 及 Mg)，以提供式中  $R^1$  是氫的式(I)化合物；

- (ii) 視需要改變  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  等基團中任一者；
- (iii) 視需要將上步驟(i)或(ii)中所製得之式(I)化合物經由用酸處理而轉化成對應的酸加成鹽；
- (iv) 視需要將上步驟(i)或(ii)中所製得之式(I)化合物經由用鹼處理而轉化成對應的自由鹼；以及視需要將上步驟(i)或(v)中所製得式(I)化合物的立體異構物混合物分離，以得

到單一立體異構物。

本文所揭示的化合物僅為例示，熟諳此技藝者可使用為人熟知的化學合成方法，包括類似於本文所例示者的方法，而容易地以與本文所揭示者相同的方式製備化合物。

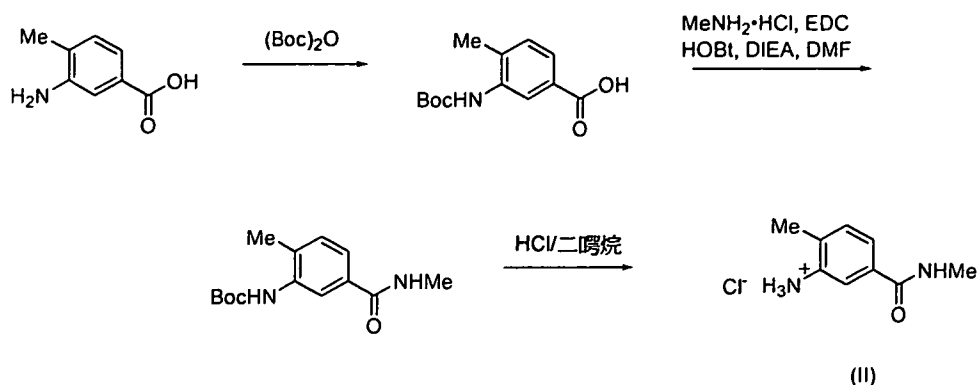
本文所提供的化合物通常可根據下列方案及熟諳此技藝者的知識製備。另外的合成方法舉例來說係敘述於美國專利案號 6,376,527、6,316,466 和 6,444,696 及國際專利申請案公開號 WO 99/57101 中，其各以引用方式納入本文。

除了以引用方式納入的文件外，我們揭示下列可用於製造本文所揭示化合物之方法的非限制性實施例（參見方案 1-8，下文）。

連接至芳基或雜芳基環系統的胺類可在本文所提供化合物之製備中用作中間物。有許多熟諳有機化學技藝者已知的製備這類化合物的方法。幾種可用來製備本文所提供化合物的方法係說明於方案 1-7 中。

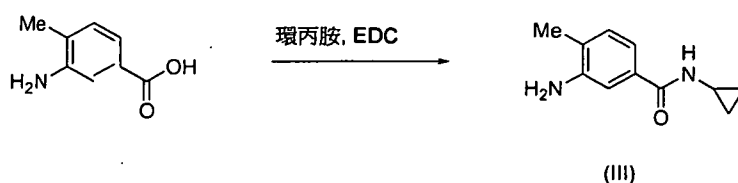
可用於此處的第(II)類取代苯胺可如方案 1 中所描述者，使用類似於國際專利申請案公開號 WO 02/40486 中所揭示的方法，由市售 3-胺基-4-甲基苯甲酸製備。苯胺係被一個 Boc 基團保護。接著利用偶合劑 EDC 和 HOBt 使之與甲胺縮合。然後藉由溶於二噁烷中之 HCl 除去 Boc 基團，而得到所欲的第(II)類取代苯胺，為鹽酸鹽。

#### 方案 1



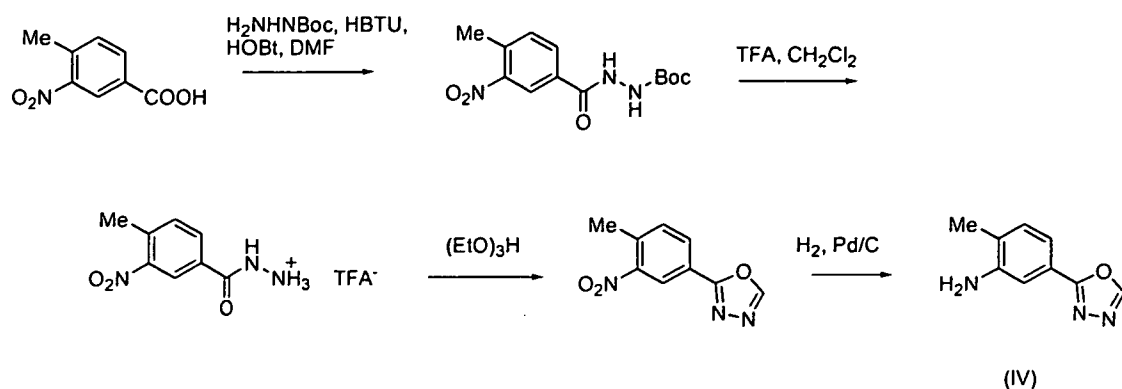
可用於此處的第(III)類取代苯胺可如方案 2 中所描述者，由市售 3-氨基-4-甲基苯甲酸製備。使用偶合劑 EDC 與環丙胺縮合得到第(III)類的苯胺。

### 方案 2



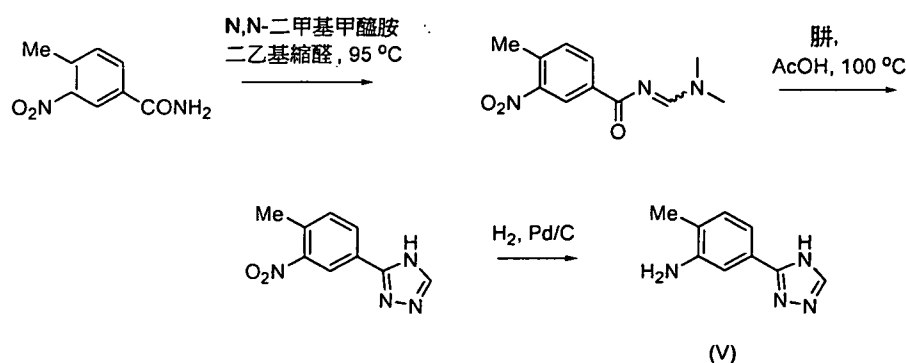
可用於此處的第(IV)類取代苯胺可如方案 3 中所描述者，使用類似於國際專利申請案公開號 WO 03/033482 中所揭示的方法，由市售 4-甲基-3-硝基苯甲酸製備。使用偶合劑 HBTU 和 HOBt 使該酸與第三丁氧基-羰基醯肼縮合，得到被保護的醯基醯肼。用 TFA 去保護，接著與原甲酸三乙酯縮合，得到經吡啶二唑基取代的硝基甲苯。該硝基的氫化得到所欲的第(IV)類苯胺。

### 方案 3



可用於此處的第(V)類取代苯胺可如方案4中所描述者，使用 Han 等人 [*J. Med. Chem.*, 41, 2019-2028 (1998)] 所敘述的方法，由市售 4-甲基-3-硝基苯甲醯胺製備。所示的芳基醯胺係與 N,N-二甲基甲醯胺二乙基縮醛縮合。接著與肼在乙酸中反應，而形成經三唑基取代的硝基甲苯。該硝基的氫化得到所欲的第(V)類苯胺。

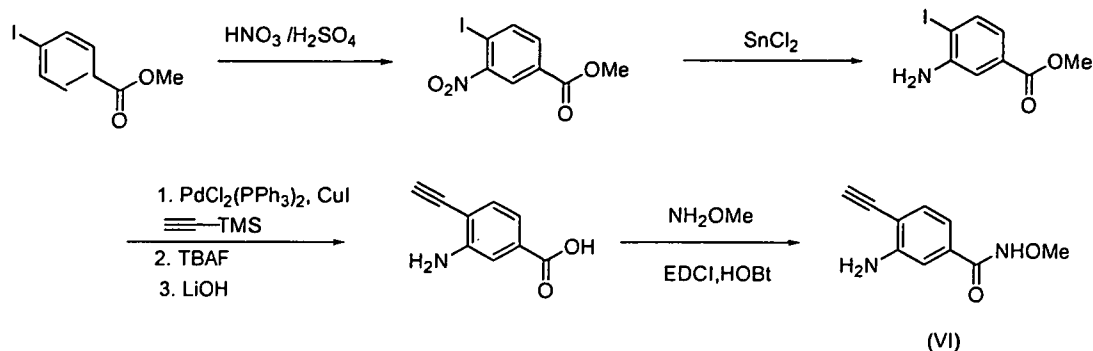
#### 方案 4



可用於此處的第(VI)類取代苯胺可如方案5中所描述者，由市售 4-碘苯甲酸甲酯製備。芳族前驅物的硝化之後，接著將硝基還原，產生苯胺。經鈀催化與乙炔基三甲基矽烷偶合後，接著去甲矽烷基和皂化，得到所欲經乙炔基取代的胺基苯甲酸。使用偶合劑 EDC 與甲氧基胺偶合得

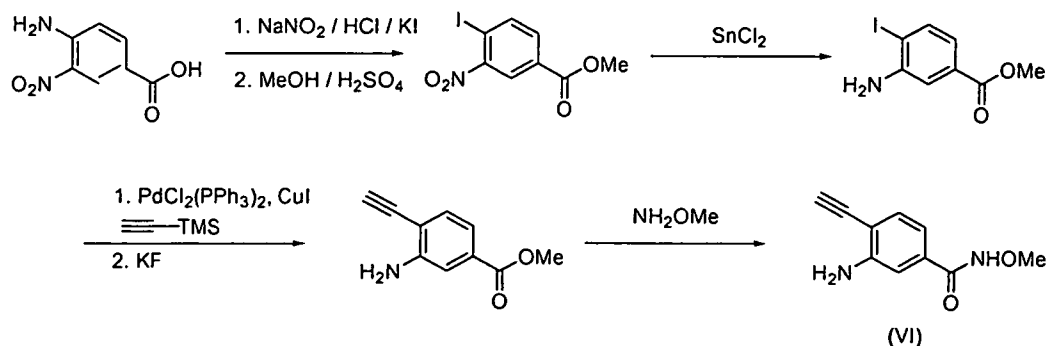
到所欲的苯胺(VI)。參見例如：*Eur. J. Org. Chem.*, 4607 (2001)。

### 方案 5



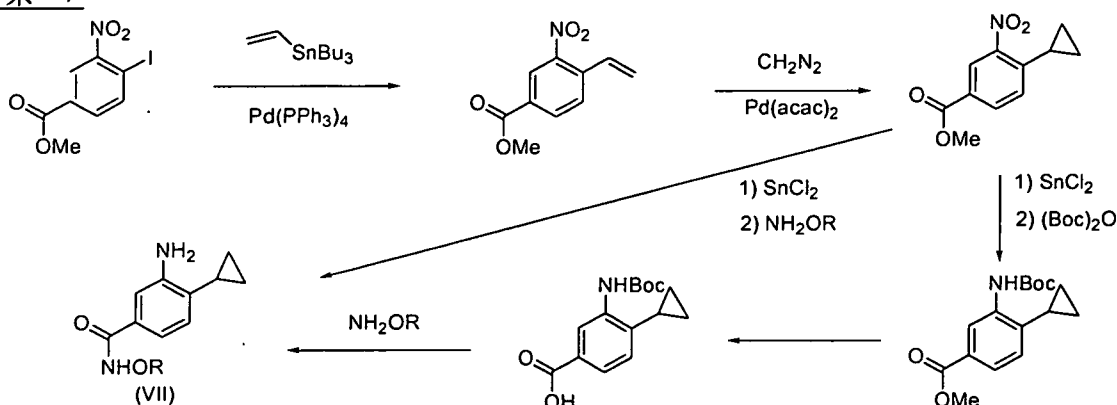
或者，可用於此處的第(VI)類取代苯胺可如方案 6 中所描述者，由市售 4-氨基-3-硝基苯甲酸製備。芳基重氮鹽的碘化物取代後，接著與甲醇酯化，得到 4-碘-3-硝基苯甲酸甲酯。硝基可用  $\text{SnCl}_2$  還原而得到所欲的苯胺。經鈀催化與乙炔基三甲基矽烷偶合後，接著去甲矽烷基和皂化，產生經乙炔基取代的氨基苯甲酸。使用偶合劑 EDC 與甲氧基胺偶合後，得到苯胺(VI)。參見例如：*Eur. J. Org. Chem.*, 4607 (2001)。

### 方案 6



如方案 7 中所描述者，可用於此處的第(VII)類取代苯胺可由可如方案 6 中所示者合成的中間物 4-碘-3-硝基苯甲酸甲酯製備。經鈀催化與乙烯基三丁基錫偶合後，接著將碳烯加成到所得苯乙烯雙鍵上，得到經環丙基取代的硝基苯甲酸甲酯。硝基還原後，接著 Boc 保護和皂化，得到被保護的 3-胺基-4-環丙基苯甲酸。使用偶合劑 EDC 與烷氧基胺偶合，得到所欲的苯胺(VII)。參見例如：國際專利申請案公開號 WO 02/092087 和 WO 02/40486。

#### 方案 7



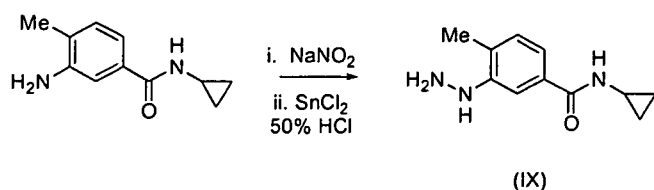
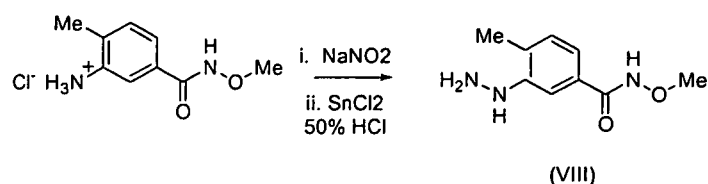
連接至芳基或雜芳基環系統的胼可用作此處的中間物。有許多熟諳有機化學技藝者已知的製備這類化合物的方法。一種製備一些可用於此處之胼的方法係說明於方案 8 中。

可用於此處的第(VIII)類芳基胼可由本身可根據國際專利申請案公開號 WO 02/40486 中所述方法製備之鹽酸 3-胺基-N-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺製備。經由芳基重氮鹽的形成及其後續被  $\text{SnCl}_2$  還原，獲得所欲的第(VIII)類胼。

同樣如方案 8 中所描述者，可用於此處的第(IX)類芳基胼可由本身可根據方案 2 中所述方法製備之 3-胺基-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺製備。經由芳基重氮鹽的形成及其後續被  $\text{SnCl}_2$  還原，獲得所欲的第(IX)類胼。

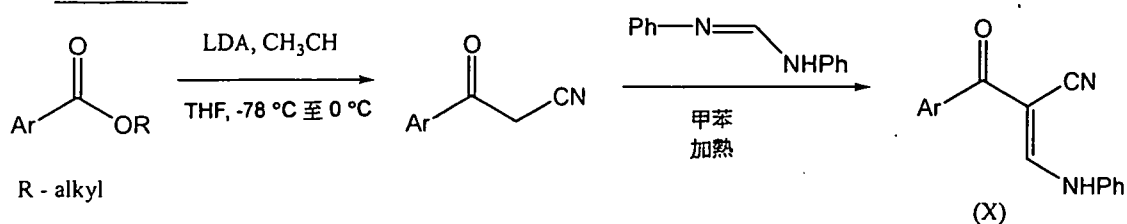
類似地，其他的胼亦可由胺製備，例如以上在方案 1-7 中所敘述者。

### 方案 8



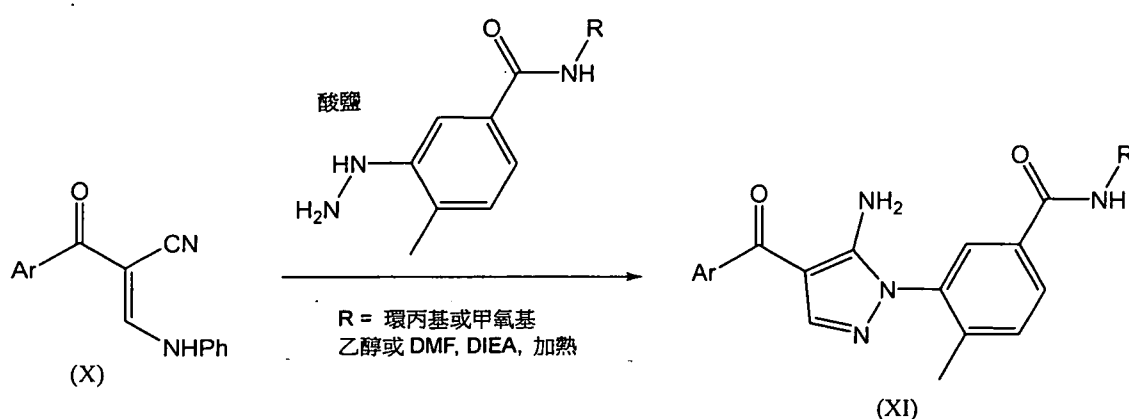
另外，如方案 9 中所描述者，可用於此處的第(X)類丙烯腈可由芳基酯和乙腈製備。乙腈可用二異丙基醯胺化鋰在 THF 中於  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  處理，接著添加芳基酯以得到對應的芳醯基乙腈。此中間物然後與 N,N'-二苯基甲脒在溶劑如甲苯中於回流下反應，得到所欲的對應第(X)類丙烯腈。

### 方案 9



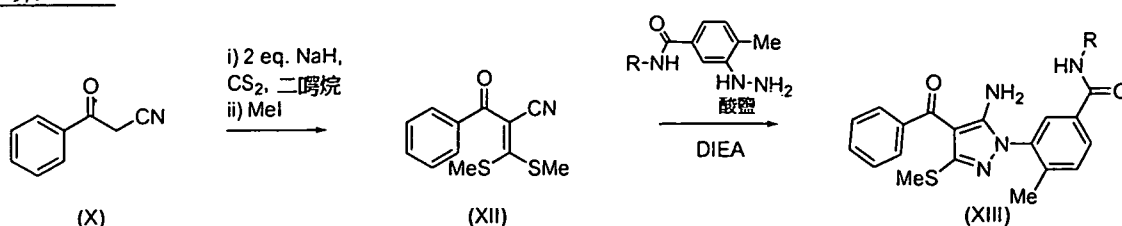
另外，如方案 10 中所描述者，可用於此處的第 (XI) 類胺基吡唑可由本身可根據方案 9 中所述方法製備之第 (X) 類丙烯腈及本身可根據方案 8 中所述方法製備之胍（如第 (VIII) 和 (IX) 類者）製備。在溶劑如 DMF 或乙醇中將該丙烯腈和胍加熱到 60 至 100 °C 以得到所欲的第 (XI) 類胺基吡唑。

### 方案 10



另外，如方案 11 中所描述者，可用於此處的第 (XIII) 類胺基吡唑可由第 (XII) 類丙烯腈（其本身可經由用氫化鈉和二硫化碳處理根據方案 9 中所述方法製備之第 (X) 類丙烯腈，接著用碘甲烷處理而製備）和本身可根據方案 8 中所述方法製備之胍（如第 (VIII) 和 (IX) 類者）製備。在溶劑如 DMF 或乙醇中將該丙烯腈和胍加熱到 60 至 100 °C 以得到所欲的第 (XIII) 類胺基吡唑。

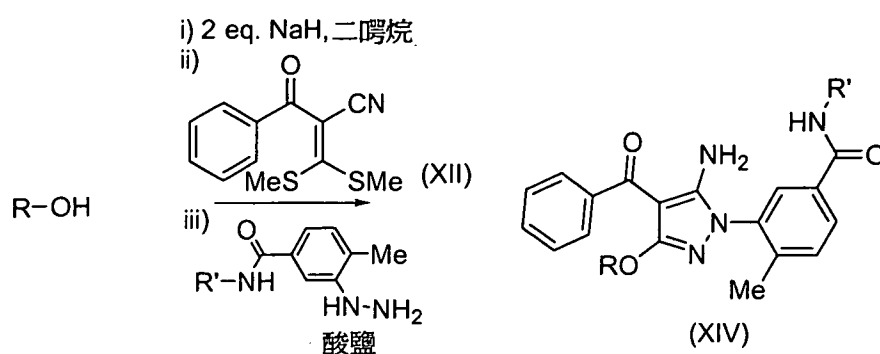
### 方案 11



另外，如方案 12 中所描述者，可用於此處的第 (XIV) 類

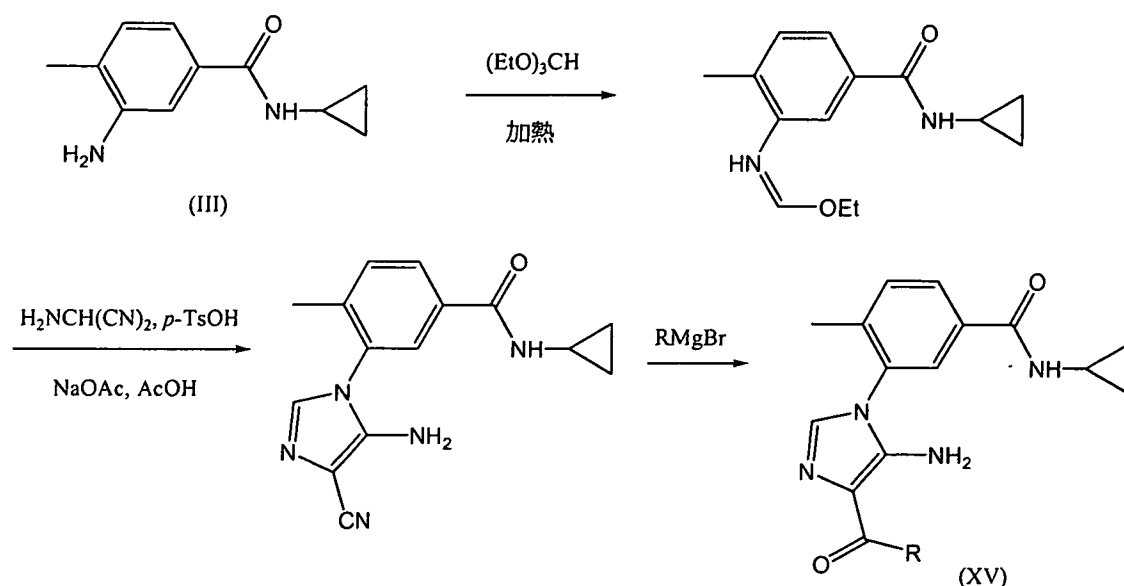
類胺基吡唑可由本身可根據方案 11 中所述方法製備之第 (XII) 類丙烯腈及本身可根據方案 8 中所述方法製備之胍 (如第 (VIII) 和 (IX) 類者) 製備。用醇鹽處理此中間物 (XII)，然後在溶劑如 DMF 或乙醇中與胍加熱到 60 至 100 °C，以得到所欲的第 (XIII) 類胺基吡唑。

### 方案 12



另外，如方案 13 中所描述者，可用於此處的第 (XV) 類胺基吡唑可由本身可根據方案 2 中所述方法製備之第 (III) 類取代苯胺製備。在原甲酸三乙酯中加熱該苯胺。在真空中除去溶劑之後，使產物與胺基丙二腈對甲苯磺酸鹽和醋酸鈉在乙酸中反應，得到胺基氰基咪唑中間物。此中間物與格里納 (Grignard) 試劑的反應得到所欲的第 (XV) 類胺基咪唑。

### 方案 13



本文所提供的化合物可利用揭示於美國專利案號 6,316,466、6,376,527 和 6,444,696 中的方法由連接至芳基或雜芳基環系統的胍製備。

其他可用於合成本文所提供化合物的合成方法係揭示於下列中，其揭示係以引用全文之方式納入本文：

- 1) J. Heterocyclic Chem. 17, 631 (1980)
- 2) Tetrahedron 55(48), 13703 (1999)
- 3) European Patent No. EP 0 713 876
- 4) Chemische Berichte 126(10), 2317 (1993)
- 5) Journal of Organic Chem. 58(24), 6620 (1993)
- 6) Tetrahedron Letters 35, 3239 (1973)
- 7) Journal of Chemical Research, Synopses 1, 2 (1997)
- 8) Boletin de la Sociedad Quimica del Peru 53(3), 150 (1987)
- 9) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 2, 35 (1973)
- 10) Comptes Rendus des Seances de l'Academie des

Sciences, Series C: Sciences Chimiques 274(20),  
1703 (1972)

本文亦提供的是根據本文所揭示方法製備的化合物。

#### D. 醫藥組成物的調配

本文亦提供的是包含本文所提供化合物的醫藥組成物。舉例來說，該組成物可用作醫藥品。舉例來說，該組成物可含有醫藥上可接受之賦形劑或載劑。本文所提供的組成物或醫藥品可用來治療、預防或改善 p38 激酶所媒介疾病或失調，包括發炎疾病的一或多種症狀。

因此，本文所提供的是能夠治療 p38-激酶相關病症，包括如以上所述之 TNF- $\alpha$ 、IL-1 及 / 或 IL-8 所媒介病症之醫藥組成物。此組成物可含有其他治療劑，如本文所述者，且可藉由例如使用習知固體或液體媒介物或稀釋劑以及適合所欲投藥模式之種類的醫藥添加劑（例如：賦形劑、黏合劑、防腐劑、安定劑、香料等等），根據諸如醫藥調配技藝中眾所周知的技術來調配。

本文所提供之化合物可藉由任何適合所欲治療病症的方式投予，這可能取決於對特定位置治療的需要或所欲投遞藥物的量。局部投藥一般係適用於皮膚相關疾病，而系統性治療則通常係用於癌或癌前病症，不過其他投遞模式亦考慮在內。舉例言之，該化合物可以下列方式投遞：口服，例如以錠劑、膠囊、顆粒、粉末或液體調配物（包括糖漿）的形式投遞；局部，例如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏的形式；舌下；口腔；非經腸，例如經由皮下、靜脈

內、肌肉內或胸骨內注射或灌注技術（例如，為無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液）；經鼻，例如吸入噴霧劑；局部地，例如以乳膏或軟膏形式；經直腸，例如以栓劑形式；或經脂質體。可投予含有無毒的醫藥上可接受之媒介物或稀釋劑的劑型配方。化合物可以適合於速釋或緩釋的形式投予。速釋或緩釋可用適當的醫藥組成物達成，或者，特別是在緩釋的例子中，用一些器具如皮下植入物或滲透泵來達成。局部投藥的範例組成物包括一種局部載劑，例如 PLASTIBASE®（經聚乙烯膠化的礦物油）。

用於口服投藥的範例組成物包括：懸浮液，舉例言之，其可含有賦予體積的微晶纖維素、作為懸浮劑的藻酸或藻酸鈉、作為增黏劑的甲基纖維素及增甜劑或調味劑，例如此技藝中為人所知者；以及速釋錠劑，舉例言之，其可含有微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑，例如此技藝中為人所知者。本發明化合物亦可經由舌下及/或口腔投藥而例如以模製、壓縮或凍乾錠劑進行口服投遞。範例組成物可包括速溶稀釋劑，例如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精。亦被包含在這類配方中的可為：高分子量賦形劑，例如纖維素（AVICEL®）或聚乙二醇類（PEG）；幫助黏膜黏著性的賦形劑，例如羥丙基纖維素（HPC）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羧甲基纖維素鈉（SCMC）及/或馬來酸酐共聚物（例如 GANTREZ®）；以及用以控制釋出的藥劑，例如聚丙烯系共聚物（例如

CARBOPOL 934®)。為了製造及使用的簡易性，亦可添加潤滑劑、助滑劑、香料、著色劑及安定劑。

用於鼻用氣霧劑或吸入投藥的範例組成物包括溶液，舉例言之，其可含有芞醇或其他適當的防腐劑、增強吸收作用及/或生物利用度的吸收促進劑及/或其他增溶或分散劑，例如此技藝中為人所知者。

用於非經腸投藥的範例組成物包括注射溶液或懸浮液，舉例言之，其可含有適當無毒性之非經腸方式可接受的稀釋劑或溶劑，例如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液（Ringer's solution）、等滲壓氯化鈉溶液或其他適當的分散或潤濕與懸浮劑，包括合成甘油單酯或二酯，以及脂肪酸，包括油酸。

用於直腸投藥的範例組成物包括栓劑，舉例言之，其可含有適當的無刺激性賦形劑，例如可可油、合成甘油酯類或聚乙二醇類，這些在正常溫度下為固體，但在直腸腔會液化及/或溶解以釋出藥物。

本文所提供化合物之有效量可由本發明所屬領域中具有通常知識者決定，並且包括每天約 0.05 至 100 mg 活性化合物/kg 體重的哺乳動物範例劑量，其可以單劑或以個別分開的劑量形式投予，例如每天 1 至 4 次。可瞭解的是，對任何特定個體的特定劑量標準和給劑頻率可加以改變，且將取決於各種不同的因素，包括所使用特定化合物的活性，該化合物作用的代謝安定性和期間，該個體的種族、年齡、體重、整體健康、性別及飲食，投藥模式和時間

，排泄率，藥物組合，以及該特定病症的嚴重性。治療個體包括動物，一般而言為哺乳動物種類，例如人類，以及馴養動物，例如狗、貓、馬及諸如此類。因此，當在本文使用 "病患" 一詞時，此名詞係意欲包括所有受 p38 酵素含量之媒介所影響的個體，特別是哺乳動物種類，包括人類。

亦在一個具體實例中提供的是一種製備醫藥品的的方法，該方法包括使本文所提供之化合物與醫藥上可接受之賦形劑混合在一起，然後使該混合物成為草本製劑 (galenical) 投藥形式。

#### E. 化合物與組成物的使用方法

在進一步具體實例中，本文所提供之化合物可用於治療、預防或改善發炎疾病的一或多種症狀。本文所提供之化合物在另一個具體實例中可用來製造用於治療或預防發炎疾病的醫藥品。

本文所提供之化合物為 p38 激酶活性的選擇性抑制劑，特別是異型 p38 $\alpha$ 和 p38 $\beta$ 者。因此，本文所提供之化合物可用來治療與 p38 激酶活性有關之病症。這類病症包括其中細胞激素含量因細胞內經由 p38 發信號而被調整的疾病，以及尤其是與細胞激素 IL-1、IL-4、IL-8 和 TNF- $\alpha$  過度生產有關之疾病。本文所提供的是經由投予本文所提供可抑制 p38 激酶活性之化合物來治療疾病的方法。本文亦提供的是經由投予本文所提供之化合物來抑制或延遲疾病或失調發作的方法。本文所提供的方法可用以達成疾病症

狀或疾病狀況的完全或部分減輕，及/或用以緩和、改善或減輕該疾病或失調及/或其症狀。當在本文提及"p-38 $\alpha$ / $\beta$ 激酶"之抑制時，此意指 p38 $\alpha$ 及/或 p38 $\beta$ 激酶任一者被抑制。因此，提及抑制 p-38 $\alpha$ / $\beta$ 激酶之 IC<sub>50</sub> 值則意指該化合物具有這類用來抑制 p38 $\alpha$ 與 p38 $\beta$ 激酶中至少一者或二者的功效。

鑑於本文所提供的化合物作為 p38 $\alpha$ / $\beta$ 激酶抑制劑的活性，它們可用於治療與 p-38 有關之病症，包括但不限於：發炎疾病，自體免疫疾病，毀壞性骨骼失調，增生性失調，血管增生失調，傳染性疾病，神經變性疾病及病毒疾病。

更特定言之，可用本發明化合物治療的特定病症或疾病包括但不限於：胰臟炎（急性或慢性），氣喘，過敏，成人呼吸窘迫症候群，慢性阻塞性肺病，腎小球腎炎，類風濕性關節炎，系統性紅斑性狼瘡，硬皮症，慢性甲狀腺炎，格雷夫氏病（Grave's disease），自體免疫胃炎，糖尿病，自體免疫溶血性貧血，自體免疫嗜中性白血球減少症，血小板減少症，異位性皮膚炎，慢性活動性肝炎，重症肌無力症，多發性硬化症，發炎性腸道疾病，潰瘍性結腸炎，克隆氏病（Crohn's disease），牛皮癬，移植體對抗宿主疾病，內毒素所引起的發炎反應，結核病，動脈硬化，肌肉變性，惡病質，乾癱性關節炎，萊特氏病候群（Reiter's syndrome），痛風，創傷性關節炎，德國麻疹關節炎，急性滑膜炎，胰 $\beta$ -細胞疾病；特徵在於大塊性嗜中

性白血球浸潤的疾病；類風濕性脊椎炎，痛風性關節炎及其他關節病症，腦型瘧疾，慢性肺部發炎疾病，矽肺病，肺結節病，骨吸收疾病，異體移植排斥，因感染所致之發燒和肌痛，二次感染之惡病質，骨髓生成，傷疤組織生成，潰瘍性結腸炎，熱病（pyresis），流行性感冒，骨質疏鬆症，骨關節炎及與多發性骨髓瘤有關之骨骼失調，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，轉移性黑色素瘤，卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma），多發性骨髓瘤，敗血症，敗血性休克及桿菌性痢疾；阿茲海默氏病，帕金森氏病，腦缺血或創傷所引起的神經變性疾病；血管增生失調，包括實體腫瘤、眼部新生血管及小兒血管瘤；病毒疾病，包括急性肝炎感染（包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎）、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、SARS、ARC或惡性腫瘤及皰疹；中風，心肌缺血，中風心臟病發作中的局部缺血，器官缺氧（organ hypoxia），血管增生症，心臟與腎臟再灌注損傷，血栓形成，心臟肥大，凝血酶誘導的血小板凝集，內毒素血症及/或中毒性休克症候群，以及與前列腺素內過氧化酶合成酶-2相關之病症。

除此之外，本文所提供之 p38 抑制劑會抑制可誘導前發炎性蛋白質如前列腺素內過氧化物合成酶-2（PGHS-2）（亦稱為環氧化酶-2（COX-2））的表現。因此，其他 p38 相關病症包括水腫、痛覺喪失、發燒及疼痛，例如神經肌肉痛、頭痛、癌症引起的疼痛、牙痛及關節疼痛。本發明化合物亦可用來治療獸醫的病毒傳染病，例如慢病毒（

lentivirus) 傳染病，包括但不限於：馬傳染性貧血病毒；或反轉錄病毒傳染病，包括貓免疫不全病毒、牛免疫不全病毒及犬免疫不全病毒。當在本文中使用的 "p38 相關病症" 或 "p38 相關疾病或失調" 等詞時，各係意欲用來涵蓋以上所確認的所有病症，如同詳盡複述一般，以及任何其他受到 p38 激酶活性影響的病症。

因此，本文所提供的是用來治療這類病症的方法，包括對有需要該治療之個體投予有效量至少一種本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之衍生物。治療 p38 激酶相關病症之方法可包括單獨投予本文所提供之化合物或彼此結合及/或與其他可用於治療這類病症之適當治療劑結合投予。這類其他治療劑的範例包括：皮質類固醇，咯利普蘭 (Rolipram)，鈣磷酸蛋白 (calphostin)，CSAID，4-取代咪唑并 [1,2-A] 喹啉，如美國專利案第 4,200,750 號與 S. Ceccarelli 等人 (1998) *European Journal of Medicinal Chemistry* 33:943-955 中所揭示者；白細胞間素-10，糖皮質激素，水楊酸鹽，一氧化氮及其他免疫抑制劑；核易位抑制劑，例如脫氧精瓜素 (deoxyspergualin, DSG)；非類固醇消炎藥 (NSAID)，例如布洛芬 (ibuprofen)、塞利考昔 (celecoxib) 和羅非考昔 (Rofecoxib)；類固醇，例如強體松 (prednisone) 或的剎美剎松 (dexamethasone)；抗病毒劑，例如濟而剛 (abacavir)；抗增生劑，例如滅殺 (methotrexate)、艾炎寧 (leflunomide)、FK506 (它可尼 (tacrolimus, Prograf))；細胞毒性藥物，例如移

護寧 (azathioprine) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide) ; TNF- $\alpha$  抑制劑, 例如替尼達普 (tenidap)、抗 TNF 抗體或可溶性 TNF 受體, 以及雷帕黴素 (Rapamycin) (斥消靈 (sirolimus) 或 (Rapamune)) 或其衍生物。

上述的其他治療劑, 當與本文所提供之化合物結合使用時, 舉例言之, 可以醫師藥用手冊 (Physicians' Desk Reference, PDR) 中所指示的量使用, 或者如經由本發明所屬領域中具有通常知識者所決定者使用。在本文所提供之方法中, 這類治療劑可在投予本發明化合物之前、同時或之後投予。

下列實施例說明本文的具體實例, 而不打算來限制申請專利範圍。實施例中所採用的縮詞係定義於后。實施例的化合物係由製備它們的實施例和步驟來識別 (例如, “1A” 表示實施例 1 步驟 A 的標題化合物), 或僅由其中化合物為實施例標題化合物的實施例來識別 (例如, “2” 表示實施例 2 的標題化合物)。

#### 縮詞

Ph = 苯基

Bz = 苄基

t-Bu = 第三丁基

Me = 甲基

Et = 乙基

Pr = 丙基

Iso-P 或 i-Pr = 異丙基

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

EtOAc = 乙酸乙酯

Boc = 第三丁氧羰基

CBZ = 苄氧羰基

DCM 或  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 二氯甲烷

DCE = 1,2-二氯乙烷

DMF = 二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲亞砜

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

HATU = 六氟磷酸 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四  
甲基脲

KOH = 氫氧化鉀

$\text{K}_2\text{CO}_3$  = 碳酸鉀

$\text{POCl}_3$  = 三氯氧化磷

KOtBu = 第三丁醇鉀

EDC 或 EDCI = 鹽酸 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺

DIPEA = 二異丙基乙基胺

HOBt = 1-羥基苯并三唑水合物

*m*-CPBA = 間氯過苯甲酸

NaH = 氫化鈉

NaOH = 氫氧化鈉

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  = 硫代硫酸鈉

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  = 硫酸鈉

Pd = 鈦

Pd/C = 碳上鈦

min = 分鐘

L = 升

mL = 毫升

$\mu\text{L}$  = 微升

g = 克

mg = 毫克

mol = 莫耳

mmol = 毫莫耳

meq = 毫當量

RT 或 rt = 室溫

ret. t. 或  $t_R$  = HPLC 滯留時間 (分)

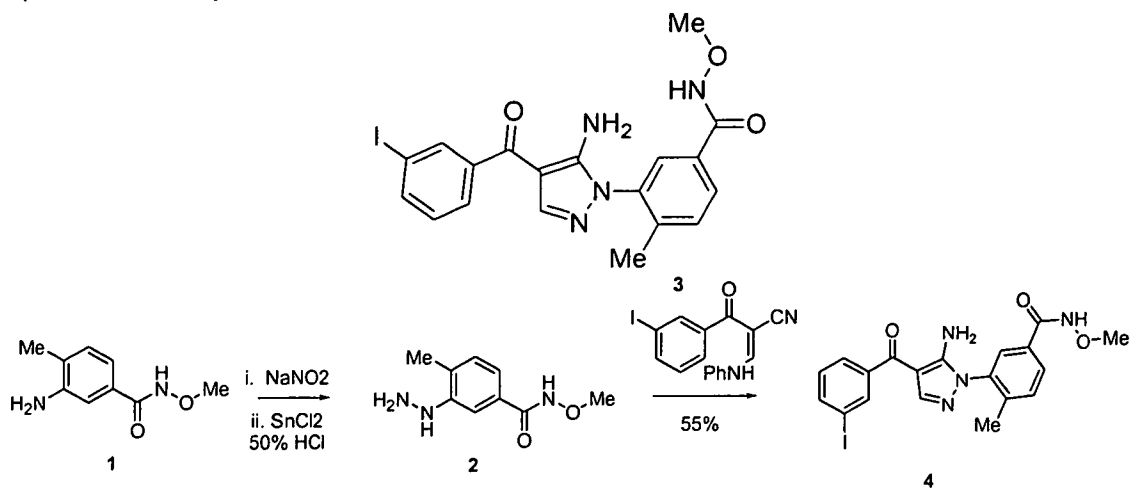
sat 或 sat'd = 飽和

一般方法. 質譜數據係以 Thermo Finnigan LCQ Duo Ion Trap 質譜儀獲得。在實施例中：“HPLC (6 分鐘梯度)”係指 Keystone C18 Beta Basic 管柱，0.4 mL/min 流速，6 分鐘線性梯度洗提 (起始溶劑 %B = 0；最終溶劑 %B = 100)，溶劑 A：乙腈 + 0.025% TFA；溶劑 B =  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.025% TFA。“HPLC (4 分鐘梯度)”係指 Keystone C18 Beta Basic 管柱，0.5 mL/min 流速，4 分鐘線性梯度洗提 (起始溶劑 %B = 0；最終溶劑 %B = 100)，溶劑 A：乙

睛 + 0.025% TFA ; 溶劑 B = H<sub>2</sub>O + 0.025% TFA 。

### 實施例 1

3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



#### A. 3-胼基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺

在 3-胺基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 1 (102 mg, 0.56 mmol, 製備：國際專利申請案公開號 WO 02/40486 A2, 第 66 頁) 於 0 °C 水 (5 mL) 之攪拌過的溶液中加入濃 HCl (5 mL), 接著添加亞硝酸鈉 (43 mg, 0.62 mmol)。將反應混合物於 0 °C 攪拌 40 min, 然後添加氯化錫 (II) (241 mg, 1.27 mmol) 於濃 HCl (1 mL) 中之溶液, 並將混合物攪拌 1 小時, 然後使其於 -20 °C 靜置 20 小時, 之後將其溫熱到室溫並濃縮成白色固體。將固體用乙醇研製, 過濾出固體, 然後濃縮濾液以提供 3-胼基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 2, 為白色固體 (486 mg), 為一種含有錫鹽和乙醇的混合物, 其未經進一步純化即供使用。HPLC (6 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 0.78 分; MS m/z 195.9 [M+H]<sup>+</sup>。

#### B. 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-甲氧基-4-甲

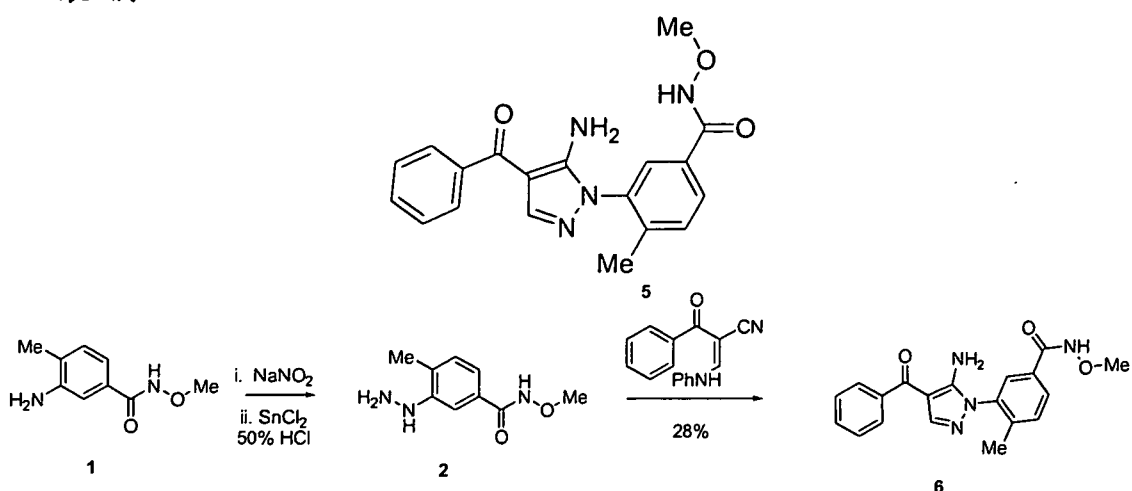
## 基-苯甲醯胺

在 3-胼基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 2 (116 mg, 估計為 0.14 mmol) 於 EtOH (10 mL) 之攪拌過的溶劑中加入 2-(3-碘-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 3 (59 mg, 0.14 mmol, 製備: 國際專利申請案公開號 WO 02/57101 A1, 第 84 頁), 並將混合物加熱 (浴溫 = 65-70 °C) 4 小時, 此時加入額外的 3-胼基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 2 (80 mg, 0.11 mmol), 並將混合物於相同溫度下加熱 27 小時。將其冷卻到室溫, 濃縮並再溶解於 EtOAc 中, 之後將其用水和食鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮而得到粗製半固體。混合物係經由急驟層析純化, 用 1:1 EtOAc/己烷洗提除去雜質, 然後用 100% EtOAc 得到 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 4, 為灰白色固體 (38 mg, 0.08 mmol, 55%)。HPLC (6 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 3.49 分; MS m/z 476.96 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 8.10 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0, 1 H), 7.82 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0, 1 H), 7.33 (t, J = 7.8, 1 H), 5.02 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz) δ 189.3, 154.3, 143.5, 143.3, 142.0, 138.3, 137.4, 133.5, 132.9, 132.0, 130.4, 128.8, 128.4, 104.8, 95.4, 64.8, 18.2 ppm.

## 實施例 2

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯

## 胺之製備

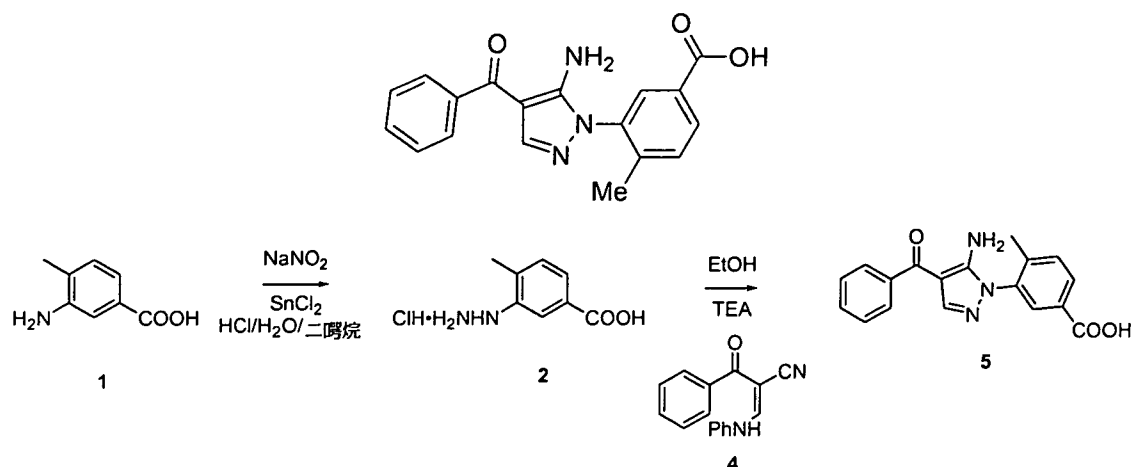


在 3-胺基-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 1 (104 mg, 0.58 mmol) 於 0 °C 水 (2 mL) 之攪拌過的溶液中加入濃 HCl (2 mL), 接著添加亞硝酸鈉 (44 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物於 0 °C 攪拌 40 分鐘, 然後添加氯化錫(II) (245 mg, 1.30 mmol) 於濃 HCl (1 mL) 中之溶液, 並將混合物攪拌 40 分鐘, 然後使之於 -20°C 靜置 20 小時之後, 將其溫熱到室溫並濃縮成白色固體。將固體用乙醇研製, 除去固體, 然後添加 2-苯甲醯基-3-苯基胺基-丙烯腈 5 (144 mg, 0.58 mmol, 製備: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)) 並將混合物加熱 (浴溫 = 65-70 °C) 16 小時。將混合物冷卻到室溫, 濃縮及經由急驟層析純化, 用 1:1 EtOAc/己烷洗提除去雜質, 然後用 100% EtOAc 得到 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺 6, 為灰白色固體 (41 mg, 0.12 mmol, 28%)。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  1.93 分; MS  $m/z$  351.1  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  11.88 (s, 1H, NH), 7.803 (m, 4 H), 7.56 (m, 4 H), 7.01 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3 H), 2.162 (s, 3

H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  187.6, 151.9, 141.2, 139.7, 139.6, 135.7, 131.4, 131.2, 130.9, 128.5, 128.1, 127.8, 126.4, 102.6, 63.2, 17.2 ppm.

### 實施例 3

#### 3-(5-氨基-4-苯甲酰基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸之製備



#### A. 3-胼基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽

在 3-氨基-4-甲基苯甲酸 1 (5.64 g, 31.2 mmol, 1.0 eq) 於 0 °C 之 100 mL 二噁烷和 100 mL 水之攪拌過的溶液中加入 100 mL 濃 HCl, 接著於 45 分鐘期間以控制氣體放出及起泡的速率將固體亞硝酸鈉 (2.82 g, 40.9 mmol, 1.1 eq) 分成幾部分加入。得到澄清棕色溶液。將無水氯化錫 (II) (15.62 g, 83.7 mmol, 2.25 eq) 溶解於濃 HCl (25 mL) 中, 並於 0 °C 將之逐滴添加完 25 mL。1 小時之後, 將沈澱物過濾出來, 並用二噁烷洗滌, 然後在真空下乾燥, 供得 3-胼基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽 2, 為黃褐色固體 (4.98 g, 66%) : HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  0.97 分; MS  $m/z$  167  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H, COOH), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.27 (d,  $J = 8.0$ , 1 H),

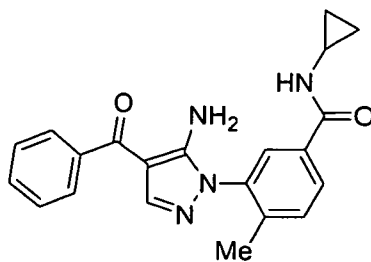
3.38 (s, 3 小時,  $\text{NHNH}_2$ ), 2.23 (s, 3 H) ppm.

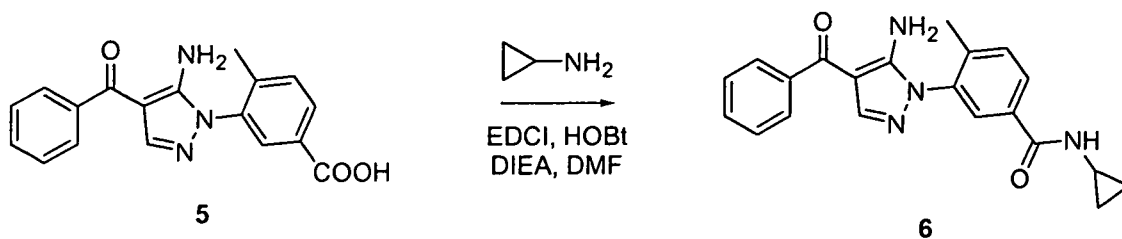
### B. 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸

在 3-胼基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽 2 (242 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) 於 25 mL 乙醇之攪拌過的溶液中加入 2-苯甲醯基-3-苯基胺基-丙烯腈 4 (296 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq, 製備方法: Grothasu, Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1334 (1936)) 和三乙胺 (161  $\mu\text{L}$ , 1.19 mmol, 1.0 eq), 然後將此混合物加熱到 65 °C。當溫度到達 65 °C 時所有的固體已經溶解。三小時之後, LC-MS 顯示該胼的消耗量。將固體過濾出來後供得 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸 5 (95 mg, 25%), 為米黃色固體: HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  2.10 分; MS  $m/z$  322  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.99 (d,  $J = 7.6$ , 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.57 (m, 4 H), 7.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.18 (s, 3 H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  187.6, 166.3, 152.0, 141.3, 141.2, 139.6, 135.9, 131.6, 131.2, 130.1, 129.8, 128.6, 127.8, 102.6, 17.4 ppm.

### 實施例 4

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

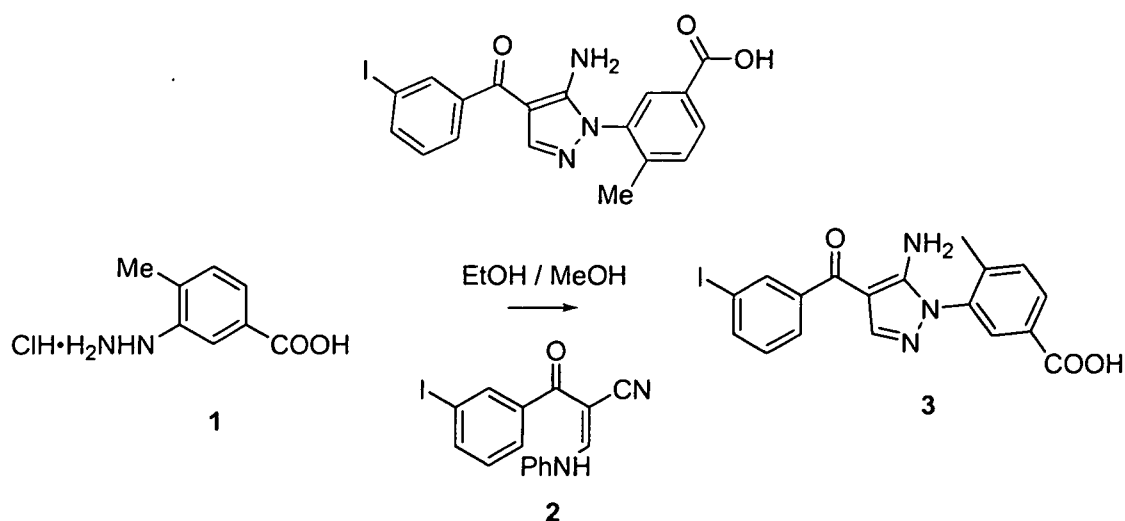




在 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸 5 (實施例 3, 700 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq) 於 30 mL DMF 之攪拌過的溶液中加入 EDCI (855 mg, 4.35 mmol, 2.0 eq)、HOBt (589 mg, 4.35 mmol, 2.0 eq) 及二異丙基乙基胺 (1.59 mL, 8.71 mmol, 4.0 eq), 並將溶液於室溫下攪拌 15 分鐘, 然後添加環丙胺 (302  $\mu$ L, 4.35 mmol, 2.0 eq), 並將反應攪拌 1 小時。將混合物用 EtOAc (300 mL) 稀釋, 然後用水 (2 x 25 mL) 和食鹽水 (25 mL) 洗滌, 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及濃縮。產物係經由急驟層析在矽凝膠上用 8/2 EtOAc/MeOH 洗提來純化而供得產物, 為棕色油。產物係經由用 1/1/1 EtOAc/己烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  研製而被進一步純化並在真空下乾燥, 而供得 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6 (387 mg, 50%), 為白色粉末: HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  2.11 分; MS  $m/z$  361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.6$ , 1 H), 7.81 (m, 4 H), 7.54 (m, 4 H), 2.85 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 0.80 (d,  $J = 5.7$ , 2 H), 0.63 (s, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)  $\delta$  191.2, 170.1, 153.8, 143.3, 142.0, 141.1, 136.9, 134.8, 132.9, 132.7, 130.1, 129.7, 129.2, 128.1, 104.8, 24.1, 17.7, 6.6 ppm.

#### 實施例 5

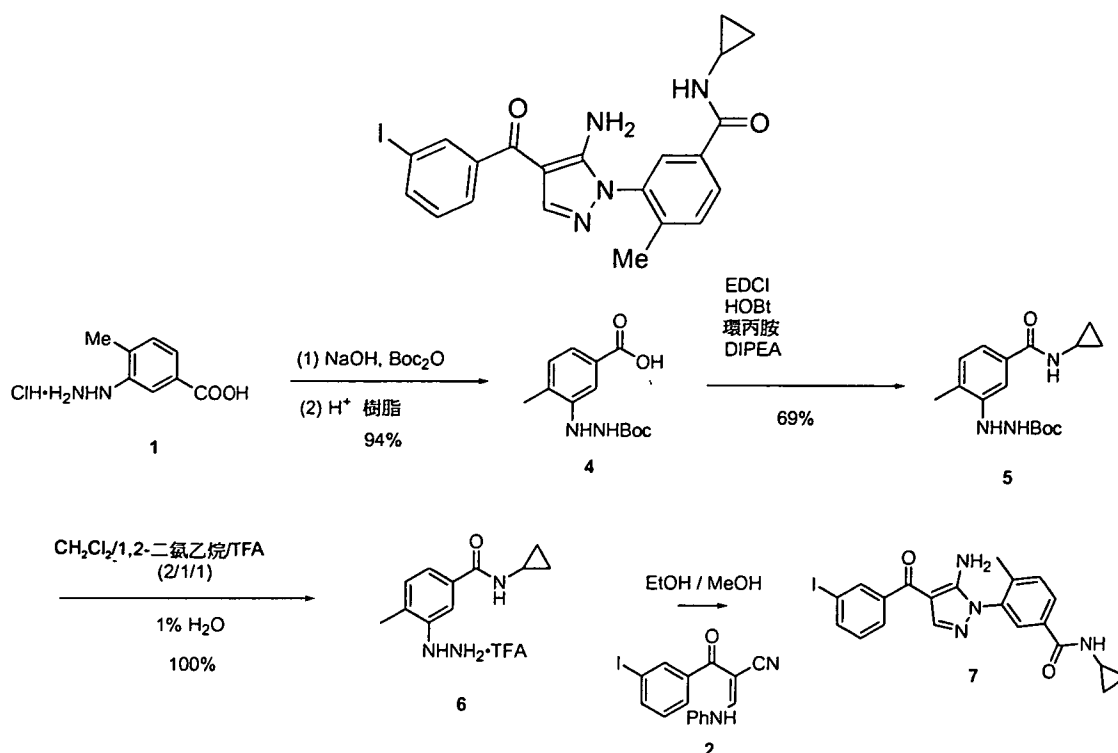
### 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸之製備



在 3-胼基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽 1 (實施例 3A, 314 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq) 於 50 mL 乙醇與 5 mL 甲醇中之攪拌過的溶液中加入 2-(3-碘-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 2 (579 mg, 1.54 mmol, 製備: 國際專利申請案公開號 WO 02/57101 A1, 第 84 頁)。將混合物加熱到 75 °C 歷時 18 小時。用多孔過濾器收集沈澱的固體並用乙醇洗滌, 而供得 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸 3 (153 mg, 22%), 為白色固體。MS  $m/z$  448  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 7.05 (bs, 2H), 7.34 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.7$  Hz), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H) ppm.

#### 實施例 6

3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



### A. 3-(N'-第三丁氧基羰基-胛基)-4-甲基-苯甲酸

將 3-胛基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽 1 (實施例 3A, 13 g, 64.5 mmol) 溶解於二噁烷 (200 mL) 和 H<sub>2</sub>O (100 mL) 中。添加 NaOH 水溶液 (5.16 g NaOH 於 100 mL H<sub>2</sub>O 中, 2×64.5 mmol), 接著立即添加 (Boc)<sub>2</sub>O (15.5 g, 1.1×64.5 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。以旋轉濃縮機濃縮。然後添加 H<sub>2</sub>O 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (少許 MeOH)。伴隨攪拌添加強 H<sup>+</sup> 樹脂以便將混合物中和至 pH < 2。過濾, 然後用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 洗滌樹脂。水層則用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌 (加入少許 MeOH) 二次。將合併的有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (添加少許 EtOAc) 乾燥。過濾及濃縮後得到 3-(N'-第三丁氧基羰基-胛基)-4-甲基-苯甲酸 4 (16 g, 94%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm.

### B. N'-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-胼羧酸第三丁酯

將 3-(N'-第三丁氧基羰基-胼基)-4-甲基-苯甲酸 4 (14 g, 52.6 mmol) 溶解於 DMF (250 mL) 中。添加 EDCI (20 g, 105.2 mmol) 和 HOBt (16 g, 105.2 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 30 min。添加環丙胺 (7.4 mL, 105.2 mmol)，接著添加 DIPEA (37 mL, 4×52.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。在真空中濃縮反應混合物之後，添加 H<sub>2</sub>O。然後用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取混合物三次。有機層用 NaCl 水溶液洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、過濾及濃縮後得到白色固體。將粗產物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 中，然後經由矽凝膠管柱層析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 梯度 2/1 至 1/1) 純化而得到所要的產物。將產物經由從 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中再結晶純化；用 EtOAc 洗滌所收集的固體，得到 N'-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-胼羧酸第三丁酯 5 (11 g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.69 (bs, 1H), 6.17 (bs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H) ppm.

### C. N-環丙基-3-胼基-4-甲基-苯甲醯胺,三氟乙酸鹽

將 N'-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-胼羧酸第三丁酯 5 溶解於含 2% H<sub>2</sub>O 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (2/1) 中，並將混合物於室溫下攪拌 3 小時。在真空中濃縮後得到漿汁。添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 甲苯，然後再次在真空中濃縮，得到 N-環丙基-3-胼基-4-甲基-苯甲醯胺,三氟乙酸鹽 6，為灰白色固體。(產率：100%)。MS m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (300

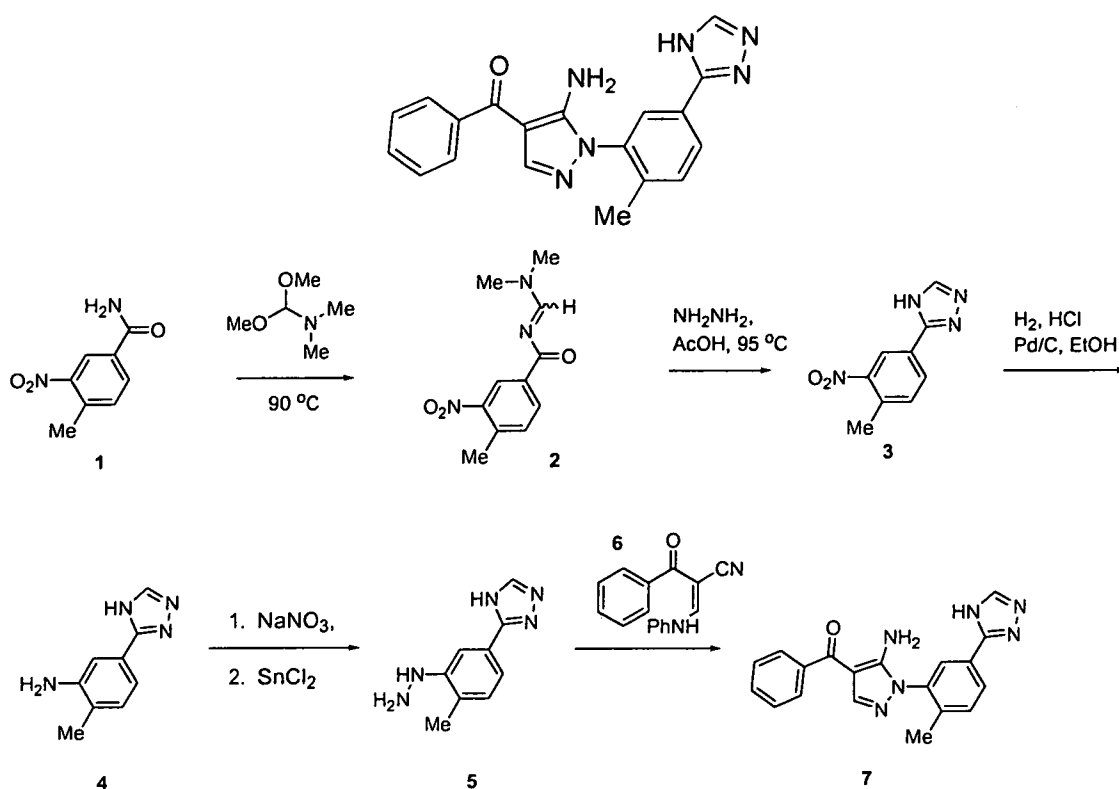
MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  0.68 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (bs, 2H) ppm.

**D. 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺**

在 N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺, 三氟乙酸鹽 6 (648 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq) 於 2 mL 乙醇之攪拌過的溶液中加入 2-(3-碘-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 2 (550 mg, 1.74 mmol, 製備: 國際專利申請案公開號 WO 02/57101 A1, 第 84 頁) 和 DIEA (0.50 mL, 2.9 mmol)。  
 使用微波將混合物加熱到 160 °C 歷時 40 min。將混合物在真空中濃縮。將粗產物經由矽凝膠管柱層析 (EtOAc/hex, 梯度 1/1 至 2/1) 純化而得到 3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 7 (589 mg, 70%)，為白色固體。MS  $m/z$  497 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.81 (bs, 2H), 6.35 (bs, 1H), 7.25 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

**實施例 7**

**{5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-苯基-甲酮之製備**



#### A. N-二甲胺基亞甲基-4-甲基-3-硝基-苯甲醯胺

將 4-甲基-3-硝基-苯甲醯胺 1 (10 g, 56 mmol) 懸浮於 80 mL N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛中，然後加熱到 95 °C 歷時 2 小時。讓此紅色溶液伴隨攪拌冷卻到室溫。另 2 小時之後，用多孔過濾器收集所得紅色沈澱物並用 Et<sub>2</sub>O 洗滌三次，而得到 N-二甲胺基亞甲基-4-甲基-3-硝基-苯甲醯胺 2，為紅色固體 (8.7 g, 66%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.76 分；MS m/z 236.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### B. 3-(4-甲基-3-硝基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑

在 N-二甲胺基亞甲基-4-甲基-3-硝基-苯甲醯胺 2 (8.6 g, 37 mmol) 於 250 mL 乙酸之溶液中逐滴加入無水肼 (4.7 mL, 180 mL)。將現有淺橙色溶液加熱到 95 °C 歷時 1.5 小時，然後讓其冷卻並於室溫下攪拌 18 小時。在真空中除去乙酸，並將殘餘物分配到 H<sub>2</sub>O 與 EtOAc 之間。將有

機層用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌二次，然後經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。在過濾及在真空中濃縮之後，殘餘物用溫  $\text{EtOAc}$  研製，並以多孔過濾器收集所得灰白色固體而得到 3-(4-甲基-3-硝基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑 3 (5.8 g, 77%)。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  1.82 分；MS  $m/z$  205.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (bs, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.12 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 7.56 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 2.5 (s, 3 H) ppm； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  149.1, 133.5, 130.1, 121.3, 19.5 ppm.

#### C. 2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基胺

將 3-(4-甲基-3-硝基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑 3 (5.75 g, 28.2 mmol) 懸浮於含 2.35 mL (大約 28.2 mmol) 濃  $\text{HCl}$  水溶液之 220 mL 乙醇中。在氮氣下，小心地添加 900 mg 10% 鈦/活性炭 (乾燥)。經由連接至注射器針頭之氣球使氮氣冒泡通過反應混合物歷時 5 分鐘。然後使反應混合物在藉由氣球所維持之氮氣氛下於室溫攪拌 5 小時。藉由經過塞里塑料 (Celite) 短墊過濾來除去催化劑。在真空中濃縮濾液，殘餘物則用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中和。將混合物用  $\text{EtOAc}$  萃取六次，並使合併的有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。在過濾及在真空中濃縮之後，使殘餘物在  $\text{EtOAc}$  中再結晶，而得到 2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基胺 4 (4.5 g, 92%)，為灰白色固體。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  0.79 分；MS  $m/z$  175.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{MeOH}-d_3$ )  $\delta$  8.10 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d,  $J =$

7.6, 2 H), 2.23 (s, 3 H) ppm.

#### D. [2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-胍

在 0 °C 之 2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基胺 4 (200 mg, 1.15 mmol, 製備) 於二噁烷 (5 mL) 和水 (5 mL) 的溶液中加入濃 HCl (10 mL), 接著添加亞硝酸鈉 (87 mg, 1.26 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 40 min, 然後逐滴添加氯化錫(II) (481 mg, 2.59 mmol) 於濃 HCl (1 mL) 中之溶液。將混合物於 0 °C 攪拌 2 小時, 此產生白色固體沈澱物。藉由過濾將固體收集並確認為 [2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-胍 5 (261mg), 其未經進一步純化即供使用。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  0.71 分; MS  $m/z$  190.1  $[M+H]^+$ 。

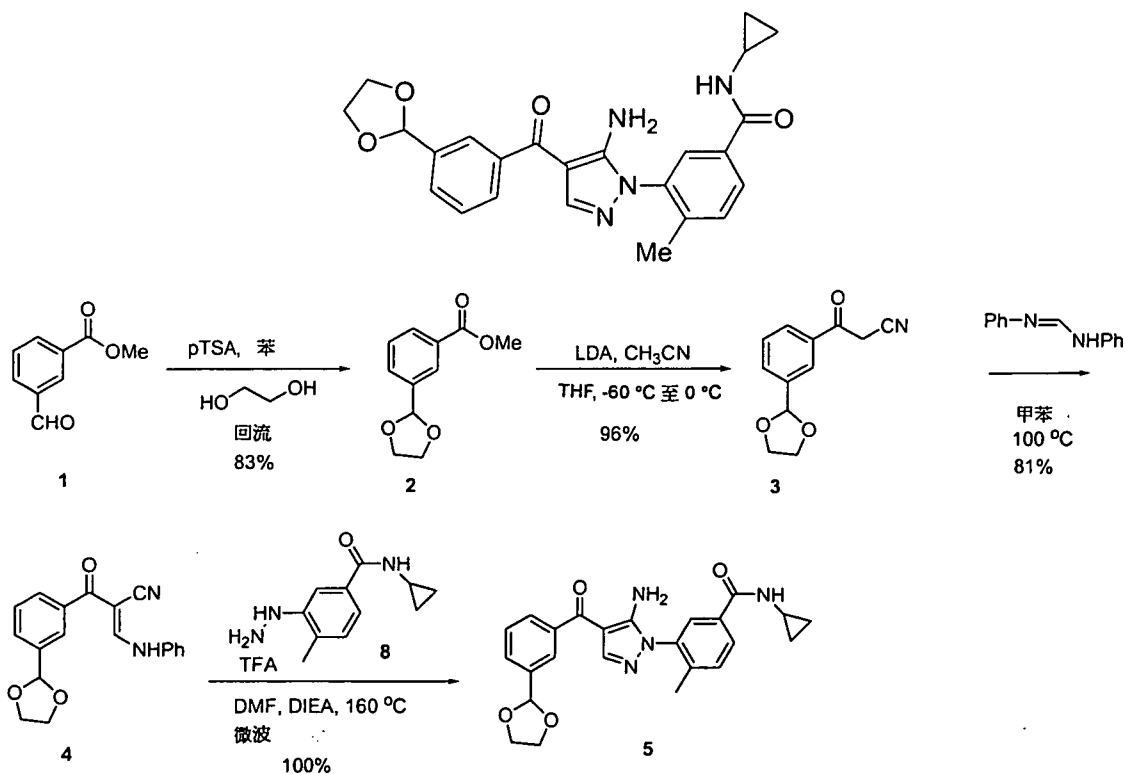
#### E. {5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡唑-4-基}-苯基-甲酮

在 [2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-胍 5 (261 mg, 估計為 1.15 mmol) 於 EtOH (25 mL) 之攪拌過的溶液中加入 2-苯甲醯基-3-苯基胺基-丙烯腈 6 (285 mg, 1.15 mmol, 製備: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)), 然後將此混合物加熱到 65-70°C 歷時 12-16 小時。將其冷卻到室溫, 濃縮而得到粗產物。混合物係經由急驟層析純化, 用 1:1 EtOAc/己烷洗滌而得到 {5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡唑-4-基}-苯基-甲酮 7, 為白色固體 (21 mg, 0.09 mmol, 8%)。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  1.89 分; MS  $m/z$  345.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  8.40 (d, 1 H), 8.24 (bs, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.12 (d, 2 H), 7.34 (bs, 2 H), 7.92-7.85 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  152.9, 142.2, 140.5, 137.1, 132.7, 132.2, 129.4, 128.8, 127.6, 126.0, 103.6, 18.1 ppm.

### 實施例 8

3-[5-氨基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



#### A. 3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲酸甲酯

以 Dean-Stark 裝置將 3-甲醯基-苯甲酸甲酯 1 (6.09 g, 37.2 mmol)、乙二醇 (2.28 mL, 40.9 mmol) 與對甲苯磺酸單水合物 (0.78 g, 4.09 mmol) 的混合物回流過夜。TLC 板顯示所有的起始物已經消失。將反應混合物倒入已冷卻的  $\text{NaHCO}_3$  與 EtOAc 水溶液的混合物中。將有機層分

離並經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。過濾及濃縮後得到粗產物，其係經由矽凝膠層析（洗提液：8/1 己烷/乙酸乙酯）純化。獲得所要的 3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲酸甲酯 2，為無色油（6.41 g，83%）。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 7.46 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.7$  Hz, 1H), 7.68 (dt,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1 H), 8.05 (dt,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1 H), 8.16 (dd,  $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz, 1H) ppm.

### B. 3-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯基)-3-側氧-丙腈

在乙腈（1.90 mL，36.4 mmol）於 THF（60 mL）的混合物中，於  $-78$  °C 下加入 LDA（1.8 M 於 THF 中，33.9 mL）。將混合物於  $-78$  °C 攪拌 20 min 之後，一次加入 3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲酸甲酯 2（6.06 g，29.1 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液。將混合物於  $-78$  °C 攪拌 1.5 小時，然後溫熱到  $0$  °C 並於此溫度下攪拌 1 小時。添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  以使反應淬滅。將混合物用 EtOAc 萃取三次。將有機層合併並經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。過濾及在真空中濃縮後得到殘餘物其係經由矽凝膠層析（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，然後 20/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /乙酸乙酯）純化。獲得所要的 3-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯基)-3-側氧-丙腈 3，為白色固體（5.71 g，96%）。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H) ppm.

### C. 2-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙

## 烯腈

將 3-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯基)-3-側氧-丙腈 3 (3.07 g, 15.0 mmol) 與 *N, N'*-二苯基甲脒 (4.10 g, 21 mmol) 於甲苯中的混合物加熱到回流歷時 18 小時。在真空中濃縮後得到殘餘物，其係經由矽凝膠層析 (己烷/EtOAc, 梯度從 3/1 至 2/1, 然後 1/1) 純化。獲得所要的 2-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 4, 為黃色固體 (3.88 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.12 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, *J*<sub>1</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H) ppm.

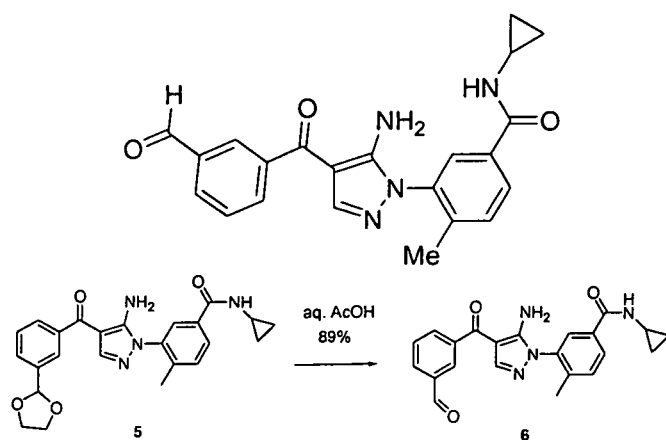
### D. 3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

使用微波將 2-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 4 (0.20 g, 0.62 mmol)、*N*-環丙基-3-胼基-4-甲基-苯甲醯胺,三氟乙酸鹽 8 (實施例 6C, 0.20 g, 0.62 mmol) 與 DIEA (0.5 mL) 於 DMF (3 mL) 的混合物加熱到 160 °C 歷時 40 min。然後將混合物冷卻降到室溫, 然後濃縮。所獲得之殘餘物係經由矽凝膠層析 (梯度從 1/4 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 純化。獲得所要的 3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 5, 為橙色固體 (0.26 g, 100%)。MS *m/z* 433.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H),

4.11 (m, 4H), 5.85 (m, 3H), 6.51 (bs, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.45 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

### 實施例 9

#### 3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

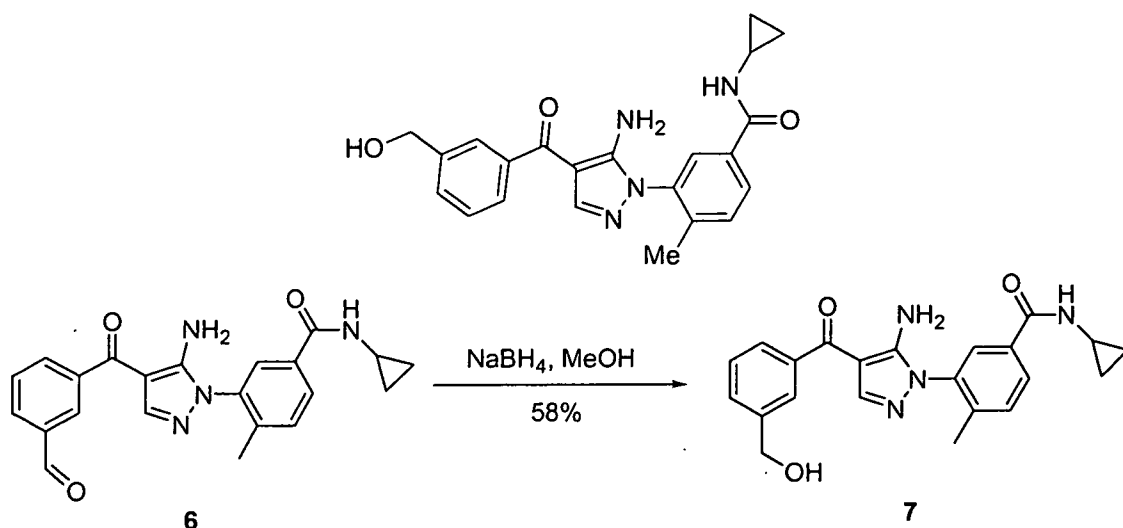


將 3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 5 (實施例 8, 1.14 g, 2.6 mmol) 的混合物懸浮於 AcOH 水溶液 (10 mL, 1.5 M 於 H<sub>2</sub>O 中) 中。逐滴添加冰 AcOH, 直到獲得澄清溶液。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑而得到殘餘物。添加甲苯和 EtOAc, 並將混合物再次濃縮而得到粗產物, 其可經由矽凝膠層析 (己烷/EtOAc: 1/4) 純化。獲得所要的 3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6, 為黃色泡沫狀固體 (0.91 g, 89%)。MS  $m/z$  389.1  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.61 (m, 2 H), 0.85 (dd,  $J_1 = 6.9$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 5.95 (brs, 2 H), 6.57 (brs, 1 H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.67-7.78 (m, 4

H), 8.07 (s, 1 H), 8.09 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H) ppm.

### 實施例 10

#### 3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

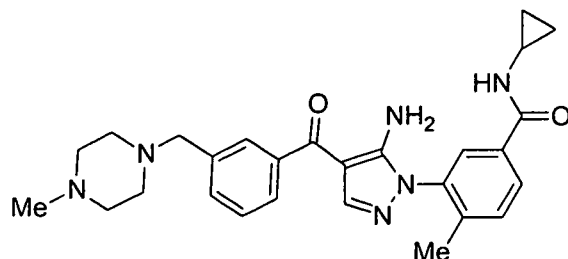


在 3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6 (38 mg, 0.098 mmol) 於甲醇 (3 mL) 的混合物中加入  $\text{NaBH}_4$  (11 mg, 0.29 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加  $\text{NaOH}$  水溶液來淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取此混合物。將有機層分離，並用水和飽和  $\text{NaCl}$  溶液洗滌。然後使有機物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及濃縮後得到殘餘物，其可經由矽凝膠層析 (洗提液：1/4 己烷/ $\text{EtOAc}$ ) 純化。獲得所要的 3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 7，為白色固體 (22 mg, 58%)。MS  $m/z$  391.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.56 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.91 (brs,

2H), 6.75 (brs, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.76 (m, 4H), 7.99 (s, 1H) ppm.

### 實施例 11

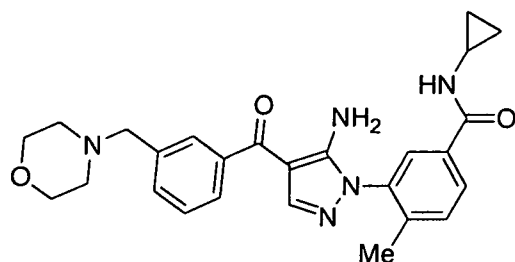
3-{5-胺基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



在 3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6 (實施例 9, 1.0 eq) 與 1-甲基-哌啶 (1.09 eq) 於等體積 1,2-二氯乙烷與二氯甲烷中的混合物中加入 AcOH (0.96 eq), 然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.5 eq)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加 NaOH 水溶液來淬滅反應, 然後用乙酸乙酯萃取此混合物。將有機層分離並用水和飽和 NaCl 溶液洗滌。然後使有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及濃縮後得到殘餘物, 其可經由矽凝膠層析 (洗提液: 9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇, 然後 9/1/0.05 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) 純化。產率 67%。MS m/z 473.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.61 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (brs, 8 H), 2.90 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 5.87 (brs, 1H), 6.30 (brs, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

### 實施例 12

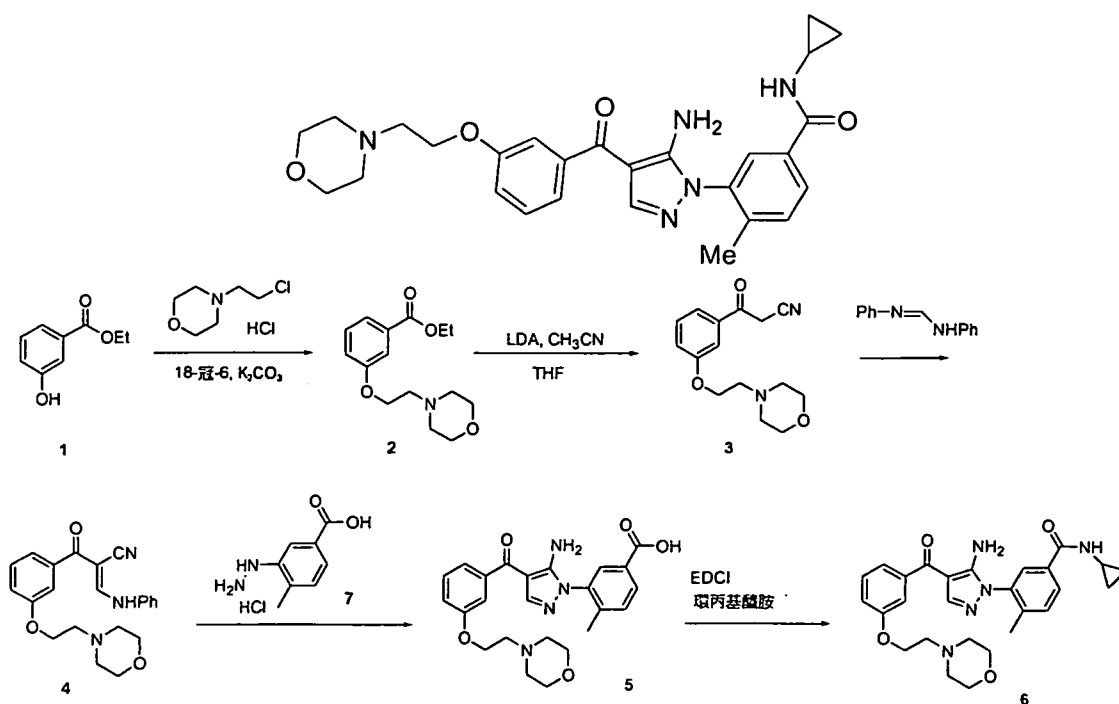
3-[5-胺基-4-(3-嗎啶-4-基甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 11 中之類似程序，但使用嗎啶代替 1-甲基-哌啶。產率 45%。MS  $m/z$  460.2  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.72 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 5.85 (brs, 2H), 6.35 (brs, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

實施例 13

3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



### A. 3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸乙酯

將碳酸鉀 (6.2 g, 45 mmol) 加到 3-羥基苯甲酸乙酯 1 (3.32 g, 20 mmol)、4-(2-氯乙基)-嗎啉鹽酸鹽 (5.58 g, 30 mmol) 與 18-冠-6 (20 mg) 的 DMF 溶液 (100 mL) 中。將混合物於 100 °C 攪拌 20 小時。在真空中除去溶劑，並將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。將有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗滌，然後用食鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥。將溶劑蒸發而得到產物 3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸乙酯 2，為淺黃色油 (5.3 g, 95%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.47 分；MS m/z 280.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### B. 3-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-側氧-丙腈

在氮氣氛中，於 -78 °C 下，將二異丙基醯胺化鋰 (16.4 mL, 29.6 mmol, 於庚烷/四氫呋喃/乙基苯中之 1.8M 溶液) 逐滴添加到乙腈 (1.2 g, 29.6 mmol) 於無水四氫呋喃 (20 mL) 之溶液中。將反應混合物攪拌 30 min 之後，逐滴添加 3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸乙酯 2 (5.5 g, 19.7 mmol) 於無水四氫呋喃 (20 mL) 中的溶液，並於 -78 °C 下攪拌 1 小時。添加水，然後將水層分離並用稀鹽酸酸化到 pH 7。將產物萃取至乙酸乙酯中。將有機層用食鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥。在真空中除去溶劑而得到 3-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-側氧-丙腈 3，為淺黃色油 (4.8 g)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.11 分；MS m/z 275.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### C. 2-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-3-苯基氨基-丙烯

## 腓

在氮器氛下，將 3-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-側氧-丙腓 3 (4.8 g, 17.5 mmol) 與 N,N-二苯基甲脒 (1.2 g, 24.5 mmol) 於無水甲苯 (100 mL) 中的混合物於 110 °C 下加熱 3 小時。將溶劑除去並使油狀殘餘物接受矽凝膠管柱層析 (梯度 100 % EtOAc 至 100/10/1 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N) 而得到 2-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-3-苯基胺基-丙烯腓 4，淺黃色固體 (3.1g, 47 %)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 2.04 分；MS m/z 378.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### D. 3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-4-甲基-苯甲酸

將 2-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-3-苯基胺基-丙烯腓 4 (189 mg, 0.5 mmol) 和 3-胼基-4-甲基-苯甲酸鹽酸鹽 7 (實施例 3A, 152 mg, 0.75 mmol) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，並使用微波於 160 °C 加熱 30 min。將溶劑蒸發，然後使殘餘物接受管柱層析 (EtOAc ~ MeOH)。獲得產物 3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-4-甲基-苯甲酸 5，為亮黃色固體 (200 mg)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.60 分；MS m/z 451.2 [M+H]<sup>+</sup>。

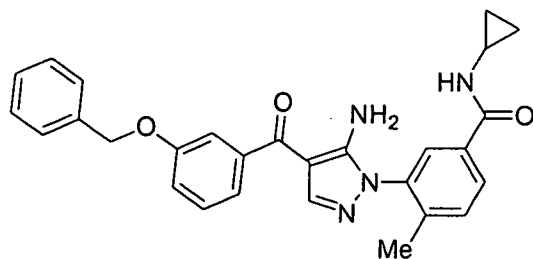
### E. 3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

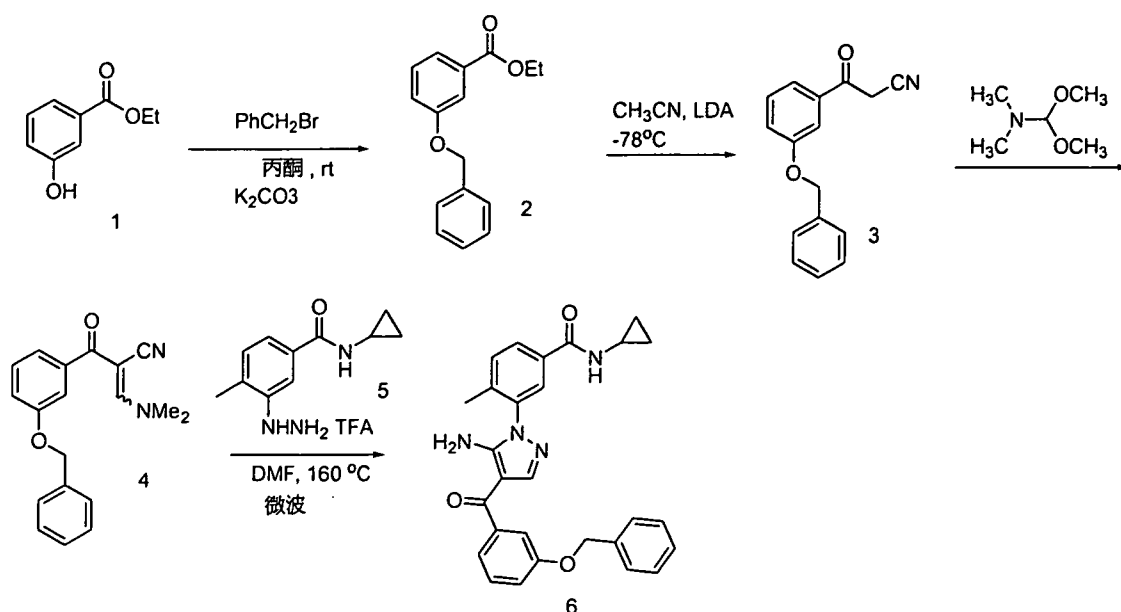
將 3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡

唑-1-基}-4-甲基-苯甲酸 5 (400 mg, 0.89 mmol)、環丙胺 (0.89 mmol)、EDCI (340 mg, 1.78 mmol)、HOBt (272 mg, 1.78 mmol) 及二異丙基乙基胺 (459 mg, 3.56 mmol) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的混合物於室溫下 18 小時。將溶劑蒸發，然後將殘餘物懸浮於 EtOAc 中並用水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液及食鹽水洗滌。將有機層經硫酸乾燥鈉。在經由管柱層析 (100/10/1 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N) 純化之後，獲得產物 3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6，為亮黃色固體 (45 mg, 10%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.69 分；MS m/z 490.24 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實施例 14

3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備





### A. 3-苄氧基-苯甲酸乙酯

將  $K_2CO_3$  (6.9 g, 50 mmol) 和 18-冠-6 加到 3-羥基-苯甲酸乙酯 1 (8.3 g, 50 mmol) 於丙酮 (100 mL) 之溶液中，然後將混合物於室溫下攪拌 18 小時。藉由過濾除去固體。在真空中濃縮濾液而得到 3-苄氧基-苯甲酸乙酯 2，為無色液體。

### B. 3-(3-苄氧基-苯基)-3-側氧-丙腈

在氮氣下，於  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  將 LDA (1.8 M, 100 mmol, 56 mL) 加到乙腈 (4.1 g, 100 mmol) 於 THF (100 mL, 無水) 之溶液中。將混合物於  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  攪拌 30 min。然後將 3-苄氧基-苯甲酸乙酯 2 於 50 mL 無水 THF 中的溶液逐滴添加到反應混合物中。將混合物於  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，然後加水。將有機相分離。藉由鹽酸將水相酸化直到 pH  $\sim$  2，然後用 EtOAc 萃取。將 THF 與 EtOAc 層合併，然後用水、食鹽水洗滌，經  $Na_2SO_4$  乾燥。在真空中除去溶劑，將固體殘餘物用  $Et_2O$  研製並在真空中乾燥。獲得所要的產物

3-(3-苄氧基-苯基)-3-側氧-丙腈 3，為淺棕色固體 (11.0 g，87%)。

#### C. 2-(3-苄氧基-苯甲醯基)-3-二甲胺基-丙烯腈

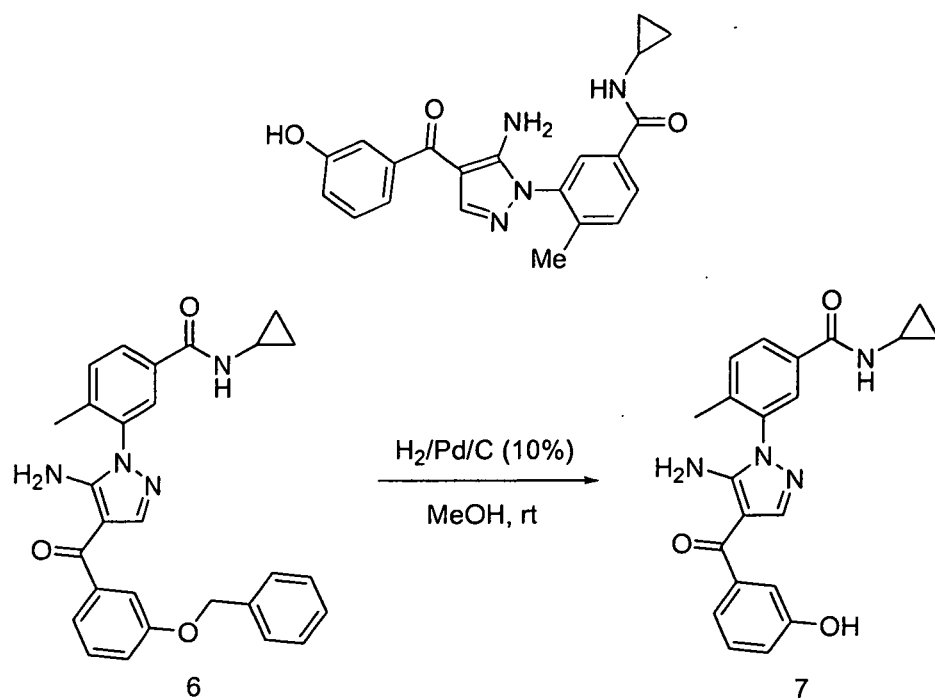
將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛 (10 mL) 加到 3-(3-苄氧基-苯基)-3-側氧-丙腈 3 (2.5 g, 10 mmol) 於 DMF (20 mL, 無水) 的溶液中，並將混合物於 100 °C 攪拌 3 小時。將溶劑除去，並將殘餘物經由矽凝膠管柱層析 (EtOAc 為洗提液) 純化。獲得產物 2-(3-苄氧基-苯甲醯基)-3-二甲胺基-丙烯腈 4，為亮黃色固體 (2.6 g, 90%)。

#### D. 3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將 2-(3-苄氧基-苯甲醯基)-3-二甲胺基-丙烯腈 4 (147 mg, 0.5 mmol) 和 N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺, 三氟乙酸鹽 8 (實施例 6C, 240 mg, 0.75 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中，並在微波爐中於 160 °C 加熱 30 min。將溶劑除去，並將殘餘物經由管柱 (3:1 EtOAc/己烷) 純化。獲得產物 3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6，為亮黃色固體 (120 mg, 52%)。

#### 實施例 15

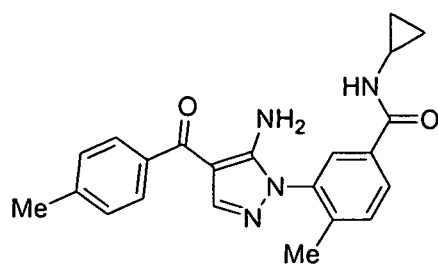
3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

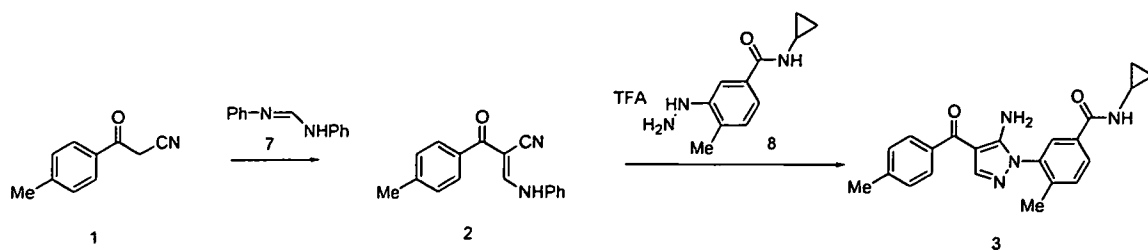


將 3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6 (200 mg, 0.43 mmol) 溶解於 MeOH (10 mL) 中。添加催化劑 10% 鈀/活性炭 (無水)，並於氫氣氛中攪拌 2 小時。藉過濾除去催化劑並在真空中除去溶劑。獲得產物 3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 7，為亮黃色固體 (140 mg, 87%)。

#### 實施例 16

3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備





### A. 2-(4-甲基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈

在氮氣下，於 85 °C 將 4-甲基苯醯基乙腈 1 (4.0 g, 25 mmol) 與 N,N-二苯基甲脞 (4.9 g, 25 mmol) 於無水甲苯 (50 mL) 中的混合物加熱 16 小時。將混合物冷卻到室溫，然後添加 170 mL 己烷。將混合物於室溫下攪拌 5 分鐘之後形成黃色沈澱物。以多孔燒瓶收集固體，然後用己烷洗滌而得到純的 2-(4-甲基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 2 (4.5 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 13.0, 1 H), 7.86 (d, *J* = 7.9, 2 H), 7.42 (t, *J* = 7.4, 1 H), 7.28-7.25 (m, 3 H), 7.19 (d, *J* = 7.6, 1 H), 2.41 (s, 3H) ppm.

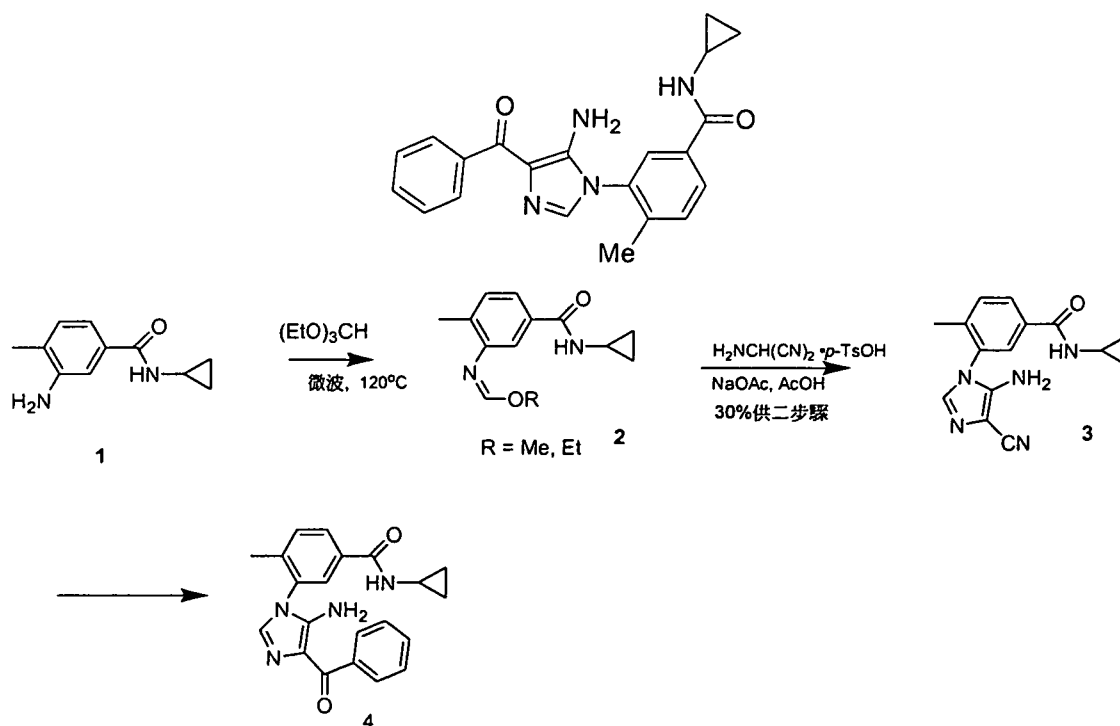
### B. 3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將 2-(4-甲基-苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈 2 (205 mg, 0.78 mmol)、N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺, 三氟乙酸鹽 7 (實施例 6C, 250 mg, 0.78 mmol) 及二異丙基乙基胺 (0.14 mL, 0.78 mmol) 於 8 mL 乙醇中的混合物於 65 °C 加熱 18 小時。將溶劑除去，並使殘餘物經由矽凝膠管柱層析 (EtOAc/己烷, 梯度從 1/3 至 3/1) 純化。產物可進一步經由用 Et<sub>2</sub>O 研製來純化，而得到 3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 3, 為白色固體 (64 mg, 22%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub>

2.26 分 ; MS  $m/z$  375.2  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 4.0$ , 1 H), 7.93 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 8.51 (d,  $J = 4.0$ , 1 H), 7.83 (bs, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J = 7.9$ , 2 H), 7.53 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 7.35 (d,  $J = 7.9$ , 2 H), 6.95 (bs, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H) ;  $^{13}C$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  187.4, 166.0, 151.9, 141.3, 141.1, 139.2, 136.9, 135.6, 133.0, 131.2, 129.1, 128.3, 128.0, 126.5, 102.6, 23.1, 21.0, 17.2, 5.6 ppm.

### 實施例 17

#### 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



#### A. 3-(5-胺基-4-氟基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將 3-胺基-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 1 (380 mg, 2.0

mmol) 於 2.0 mL 原甲酸三乙酯中的混合物在微波中於 120°C 攪拌 20 分鐘。在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶解於 5 mL 乙酸中，然後加入對甲苯磺酸胺基丙二腈 (506 mg, 2.0 mmol) 和乙酸鈉 (164 mg, 2.0 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物用 20 mL 水稀釋，然後藉由 NaOH 水溶液將其 pH 調整到 8.0。將所得混合物用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (10 mL) 和食鹽水 (10 mL) 洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中蒸發濃縮。使殘餘物經由矽凝膠管柱層析 (10/1, 二氯甲烷：甲醇) 純化而得到 3-(5-胺基-4-氰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 3，為無色固體 (170 mg, 30%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> = 1.39 分；MS m/z 282 [M+H].

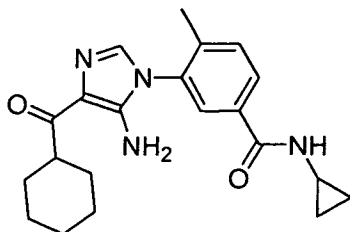
#### B. 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

在氮氣下，在 3-(5-胺基-4-氰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 3 (56.4 mg, 0.2 mmol) 於無水 THF (10 mL) 之溶液中，於室溫下加入溴化苯基鎂 (1M, 1 mL)。1 小時之後，添加 HCl 溶液 (3N, 10 mL)，並將混合物攪拌過夜。用稀 NaOH 水溶液中和此溶液。將混合物用乙酸乙酯 (100 mLx2) 萃取，用水洗滌及經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。蒸發溶劑後得到殘餘物，其係經由 HPLC 純化而得到 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺，為白色固體 (56 mg, 78%)。LCMS (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> =

2.07 分；MS  $m/z$  361.17  $[M + H]^+$

### 實施例 18

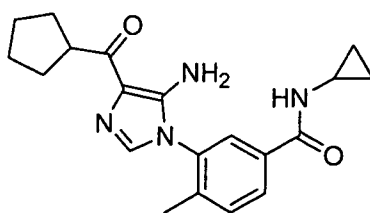
3-(5-胺基-4-環己烷羰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 17 中之類似程序，但使用溴化環己基鎂代替溴化苯基鎂。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.01 分；MS  $m/z$  367.29  $[M+H]^+$ .

### 實施例 19

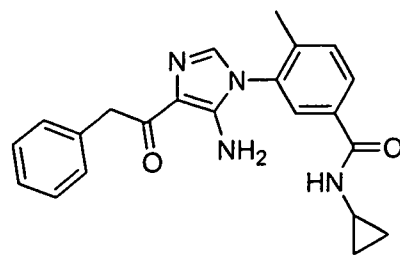
3-(5-胺基-4-環戊烷羰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 17 中之類似程序，但使用溴化環戊基鎂代替溴化苯基鎂。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.92 分；MS  $m/z$  353.22  $[M+H]^+$ .

### 實施例 20

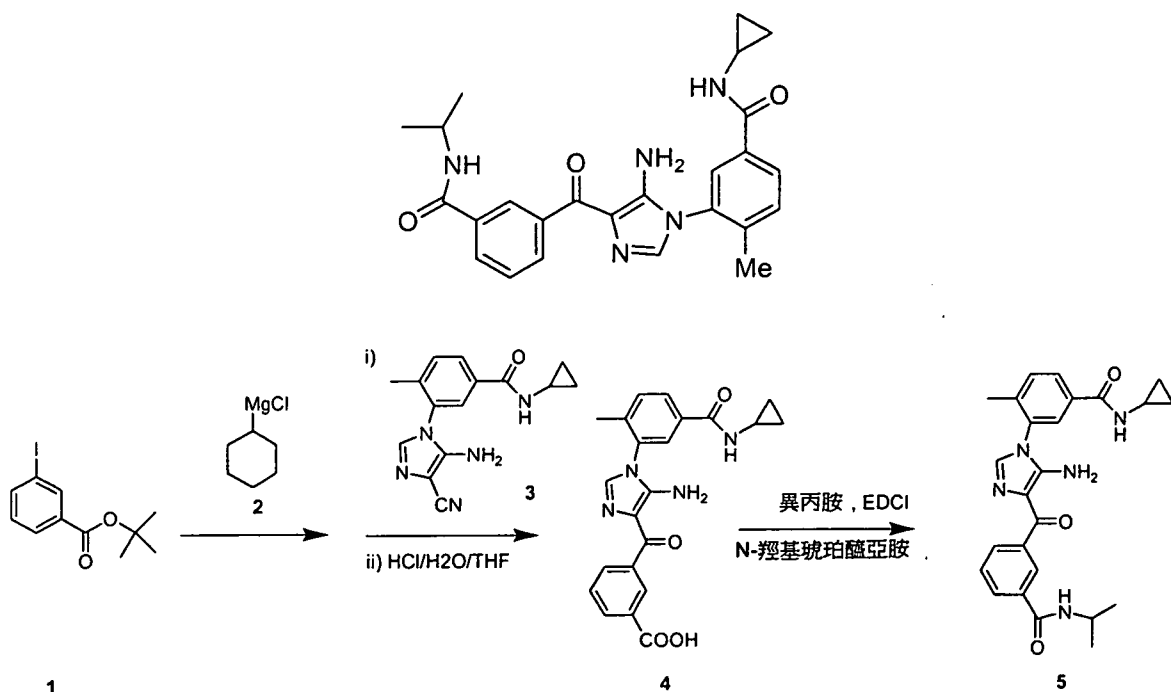
3-(5-胺基-4-苯基乙醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 17 中之類似程序，但使用溴化苄基鎂代替  
溴化苯基鎂。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.14 分；MS  
 $m/z$  375.20  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 21

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-  
環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



A. 3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-咪唑-  
4-羧基]-苯甲酸

在  $N_2$  下，在 3-碘苯甲酸第三丁酯 (4.6g) 於  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  之  
THF (20 mL) 之溶液中加入氯化環己基鎂 (2M 於 THF 中  
，8.5 mL)。將此溶液保持於  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  歷時 20 min。

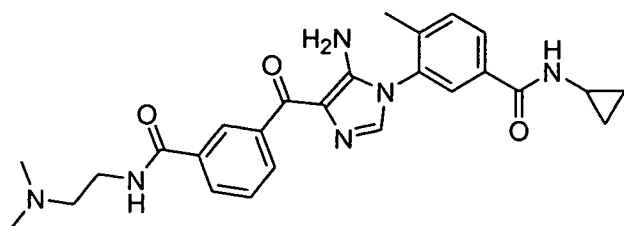
在添加 3-(5-胺基-4-氰基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺時，將此反應保持在室溫下 1 小時。然後添加 HCl (4 M, 10 mL)，並將此混合物於 40 至 45 °C 加熱過夜。以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中中和混合物並用 EtOAc (2 X 100 mL) 萃取，然後將合併的有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮。粗產物經由管柱層析 (EtOAc : MeOH = 6 : 1) 純化後得到所要的產物 (0.46g)。

**B. 3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺**

使酸 4 (160 mg)、EDCI (90 mg) 及 N-羥基琥珀醯亞胺 (53 mg) 於 DMF (2 mL) 中的溶液於室溫反應過夜。添加水 (12 mL)，然後將溶液用 EtOAc (15 mL X 2) 萃取，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。蒸發溶劑後得到殘餘物，在其中加入 EtOAc (4 mL) 和 2-丙基胺 (1.2 eq)。使反應保持在室溫下 1 小時。然後濃縮，並使粗產物經由管柱層析純化而得到所要的產物 (產率：80%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> = 2.00 分；MS m/z 446.19 [M + H]<sup>+</sup>。

**實施例 22**

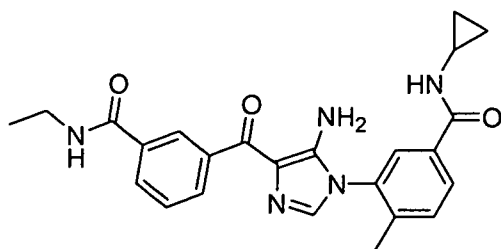
**3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙基胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備**



如實施例 21 中之類似程序，但使用 2-二甲氨基乙基胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.18 分；MS  $m/z$  475.15  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 23

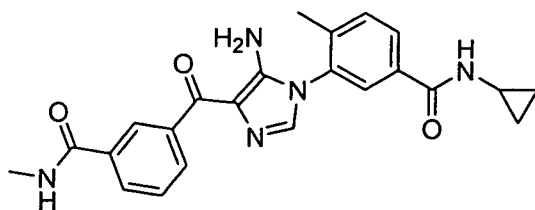
3-[5-胺基-4-(3-乙基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用乙胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.70 分；MS  $m/z$  432.18  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 24

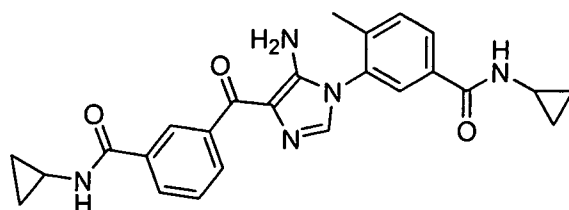
3-[5-胺基-4-(3-甲基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用甲胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.61 分；MS  $m/z$  418.15  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 25

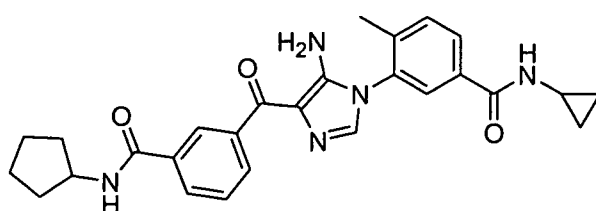
3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用環丙胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.74 分；MS  $m/z$  444.14  $[M+H]^+$ .

實施例 26

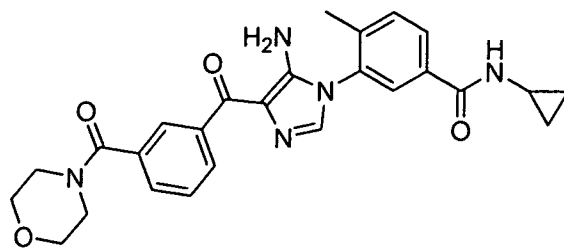
3-[5-胺基-4-(3-環戊基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用環戊胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.95 分；MS  $m/z$  472.24  $[M+H]^+$ .

實施例 27

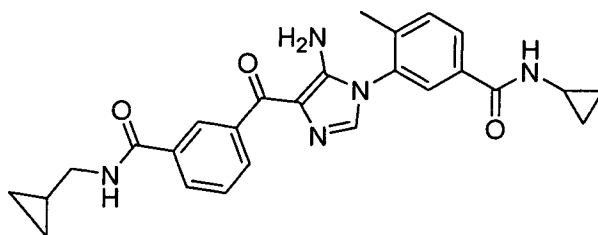
3-{5-胺基-4-[3-(嗎啶-4-羰基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用嗎啉代替異丙胺。  
 HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.67 分；MS  $m/z$  474.17  
 $[M+H]^+$ .

### 實施例 28

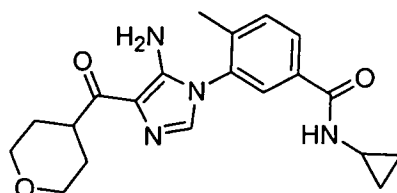
3-{5-胺基-4-[3-(環丙基甲基-胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

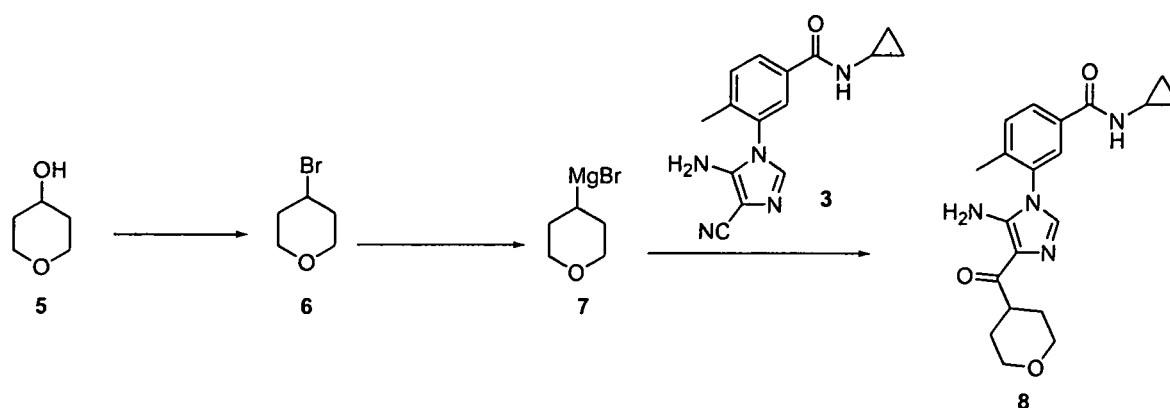


如實施例 21 中之類似程序，但使用環丙基甲基胺代替異丙胺。  
 HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.86 分；MS  $m/z$  458.23  
 $[M+H]^+$ .

### 實施例 29

3-[5-胺基-4-(四氫-吡喃-4-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備





#### A. 4-溴-四氫-吡喃

將四氫-4*H*-吡喃-4-醇 (1.0g, 10mmol)、四溴化碳 (3.6g, 11mmol) 及三苯膦 (3.1g, 12mmol) 溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 中，並於室溫下攪拌過夜。將粗製反應混合物濃縮，然後在矽凝膠上經由急驟層析純化 (EtOAc: 己烷 = 1: 20)，獲得產物，為無色油 (1.4g, 87%)。

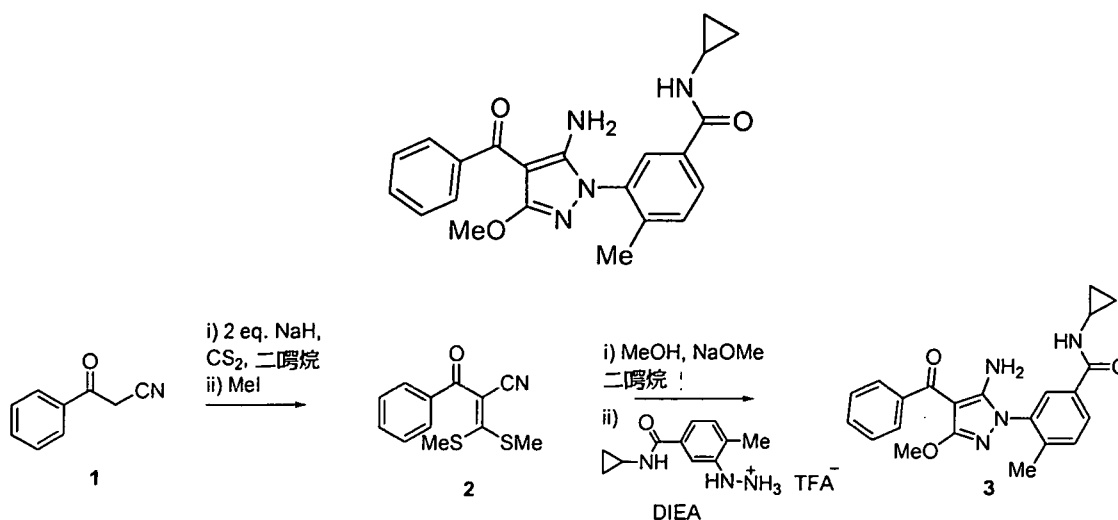
#### B. 3-[5-胺基-4-(四氫-吡喃-4-羰基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

在  $\text{N}_2$  下將 4-溴-四氫-吡喃 (0.82g, 5mmol) 於無水 THF (10mL) 中的溶液逐滴添加到鎂 (132mg, 5.5 mmol) 和碘 (25mg) 於 50 °C 無水 THF (20 mL) 之懸浮液中。在 50 °C 添加之後將混合物攪拌 30 min，然後冷卻到室溫。然後將 3-(5-胺基-4-氰基-咪唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (90 mg, 0.32 mmol) 的 THF (10mL) 溶液加到反應混合物中，並將其於室溫下攪拌 3 小時，然後用 HCl (2N) 淬滅並於室溫下攪拌過夜。將溶液的 pH 用飽和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液調整到 pH ~ 8，然後用 EtOAc 萃取之。將有機層用水和食鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮。使粗產物在矽凝膠上經由管柱層析純化 (EtOAc ~ EtOAc: MeOH

:  $\text{Et}_3\text{N} = 100 : 10 : 1$ ), 然後獲得產物, 為米黃色固體 (35 mg, 30 %)。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R = 3.05$  分; MS  $m/z$  369.18  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 實施例 30

3-(5-氨基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



#### A. 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈

在苯甲醯基乙腈 1 (7.50 g, 51.7 mmol) 於 0 °C 之 THF (100 mL) 之攪拌過的溶液中加入乾燥氫化鈉 (2.61 g, 103 mmol)。將所得懸浮液於 0 °C 攪拌 45 min, 然後添加二硫化碳 (2.39 mL, 54.8 mmol)。然後將反應於室溫下攪拌 2 小時。將所得紅色溶液冷卻到 0 °C, 並添加碘甲烷 (6.75 mL, 109 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 18 小時。在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於乙醚中, 然後用食鹽水洗滌。水層用乙醚萃取二次。合併的有機層則用 5% 硫代硫酸鈉洗滌二次, 然後用食鹽水洗滌。將有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾及濃縮後得到 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲

硫基-丙烯腈 2，為黃色粉末（9.5 g，74%）。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

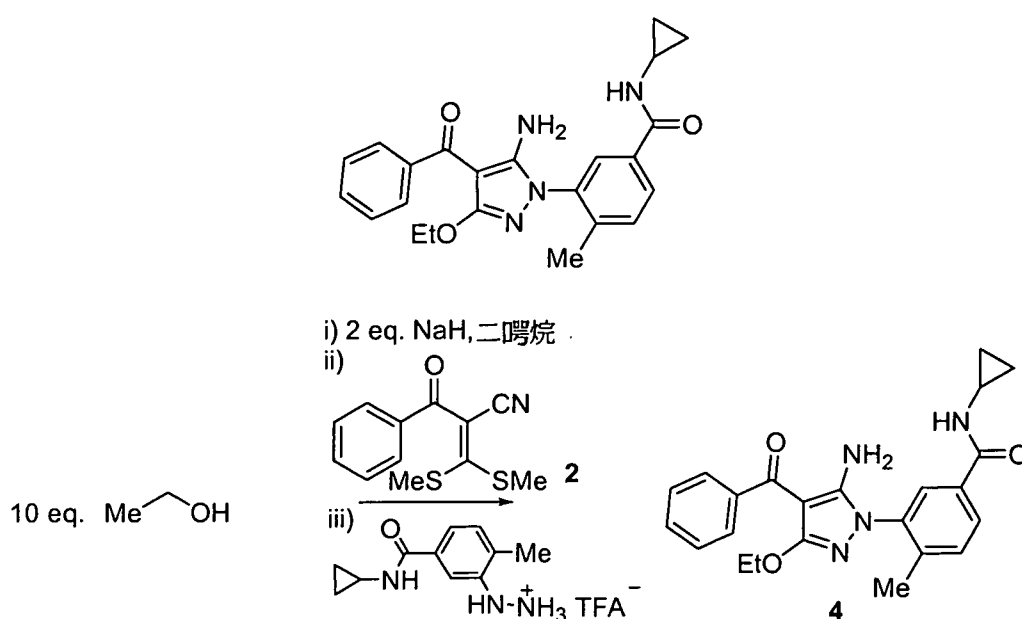
### B. 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將鈉（317 mg，13.8 mmol）加到 0 °C 甲醇（10 mL）中。在所有的鈉消耗完後，將此甲醇鈉的溶液加到 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2（3.12 g，12.5 mmol）於 0 °C 二噁烷（30 mL）之攪拌過的溶液中。將反應溫熱到室溫，然後加熱到 80 °C 歷時 3 小時。將此深紅色溶液冷卻到室溫，然後加到 N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽（4.00 g，12.5 mmol）和二異丙基乙基胺（2.18 mL，12.5 mmol）於二噁烷（15 mL）之溶液中。將混合物加熱到 85 °C 歷時另 6 小時。在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中，並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。使粗產物經由急驟層析（SiO<sub>2</sub>，75 至 90% EtOAc/己烷的梯度）純化，以及從 EtOAc 再結晶，得到所要的 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 3，為白色固體（950 mg，19%）。HPLC（4 分鐘 10-90 梯度）t<sub>R</sub> 2.33 分；MS m/z 391.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 3.4, 1 H), 7.91 (d, J = 7.9, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 6.9, 2 H), 7.41-7.62 (m, 4 H), 7.00 (bs, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 0.70 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H) ppm；<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

125MHz) $\delta$  188.1, 166.0, 159.5, 152.8, 140.1, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 91.0, 55.2, 23.0, 15.1, 5.6 ppm.

### 實施例 31

#### 3-(5-氨基-4-苯甲醯基-3-乙氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

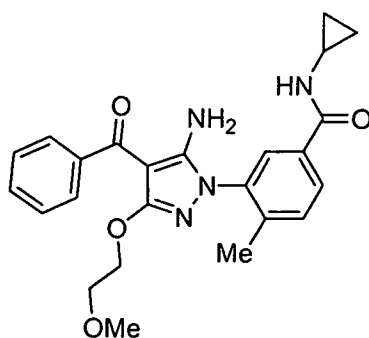


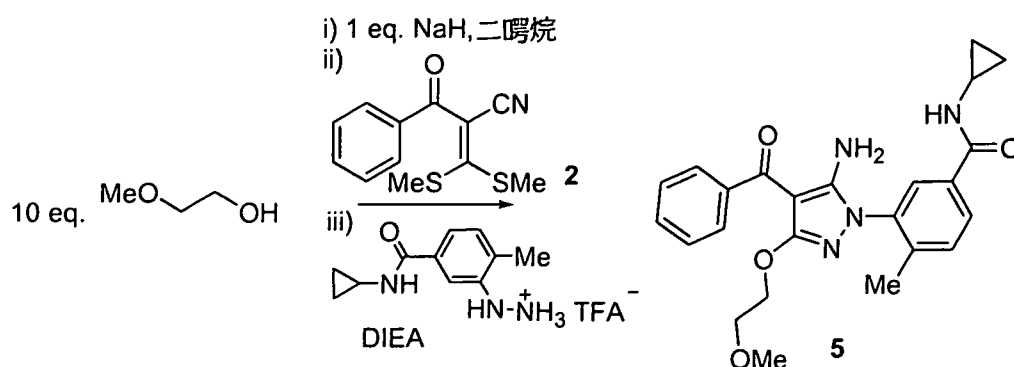
將乙醇 (0.47 mL, 8.0 mmol) 加到乾燥氫化鈉 (41 mg, 1.6 mmol) 於二噁烷 (2 mL) 之懸浮液中。將混合物於室溫下攪拌 10 min。添加 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2 (0.20 g, 0.80 mmol)，並將混合物於 85 °C 攪拌 2.5 小時。將混合物冷卻到室溫。添加 N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.26 g, 0.80 mmol)，並將反應加熱到 85 °C 歷時另 3 小時。在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中，並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。使粗產物

經由純化急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, 75 至 85% EtOAc/己烷的梯度)。  
 使產物進一步經由用溫的 EtOAc 與己烷的混合物洗滌純化，而得到所要的 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-乙氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 4，為白色固體 (27 mg, 8.3%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度) t<sub>R</sub> 2.37 分；MS m/z 405.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.49 (d, *J* = 4.0, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.0, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.1, 2 H), 7.50 (d, *J* = 7.5, 2 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.05 (q, *J* = 7.0, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.09 (t, *J* = 7.0, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm；<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125MHz) δ 188.2, 166.0, 158.9, 152.6, 140.0, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 127.2, 126.7, 91.2, 63.4, 23.0, 17.3, 14.2, 5.6 ppm.

### 實施例 32

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



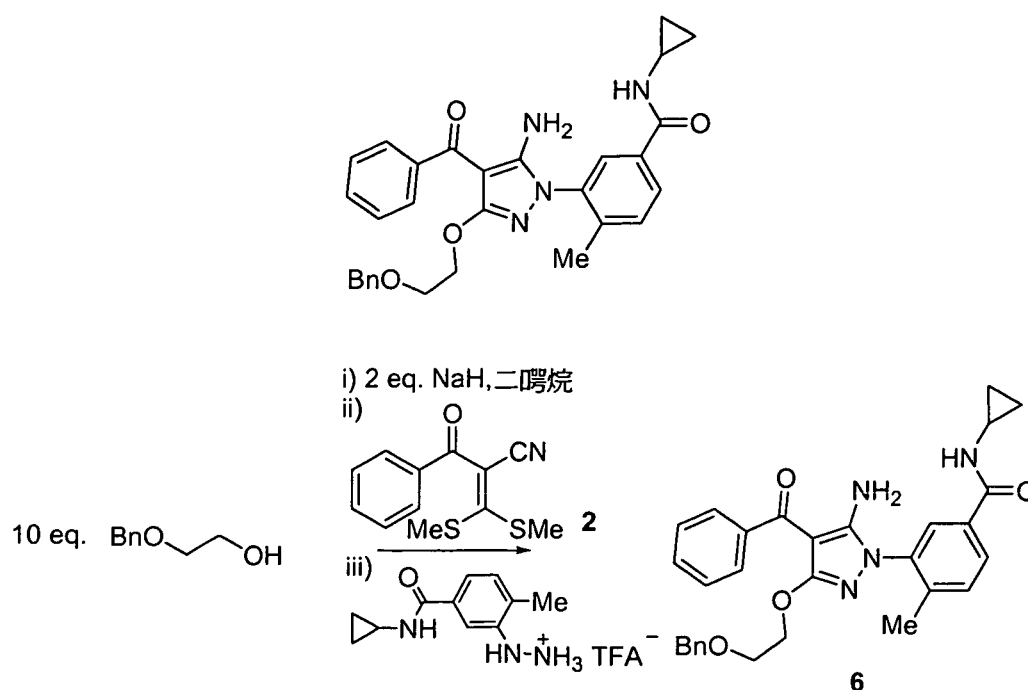


將乾燥氫化鈉 (21 mg, 0.84 mmol) 加到 2-甲氧基乙醇 (0.63 mL, 8.0 mmol) 於 0 °C 二噁烷 (2 mL) 之溶液中。將混合物於室溫下攪拌 30 min。添加 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2 (0.20 g, 0.80 mmol)，並將混合物於 85 °C 攪拌 4 小時。將混合物冷卻到室溫。添加 *N*-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.26 g, 0.80 mmol)，接著添加二異丙基乙基胺 (0.14 mL, 0.80 mmol)，並將反應加熱到 85 °C 歷時另 11 小時。在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中，並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。使粗產物經由急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, 70 至 90% EtOAc/己烷的梯度) 純化。使產物進一步經由用溫的 EtOAc 與己烷的混合物洗滌純化，而得到所要的 3-[5-氨基-4-苯甲醯基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 5，為白色固體 (60 mg, 17%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度) *t<sub>R</sub>* 2.17 分；MS *m/z* 435.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 7.9, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 (d, *J* = 7.4, 2 H), 7.49 (d, *J* = 7.7, 2 H), 7.40-7.43 (m, 2 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.12 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H),

0.56 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 33

3-[5-氨基-4-苯甲醯基-3-(2-苄氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

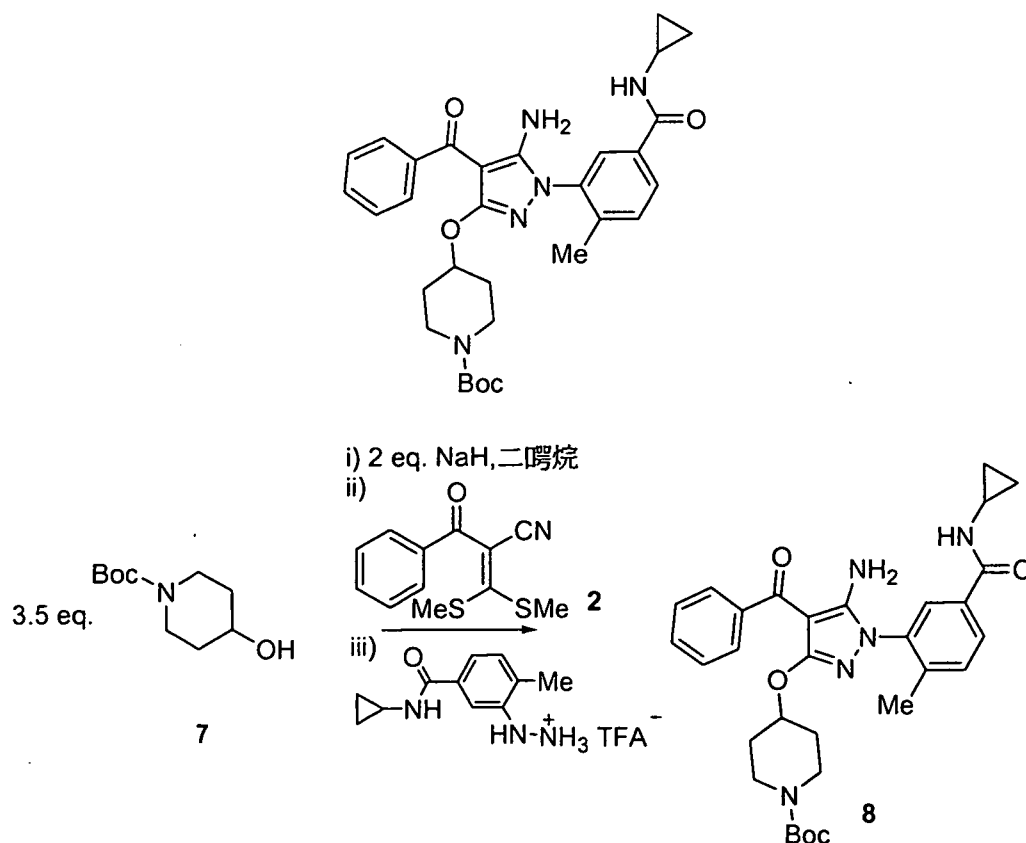


將乾燥氫化鈉 (21 mg, 0.84 mmol) 加到 2-苄氧基乙醇 (1.1 mL, 8.0 mmol) 於 0 °C 二噁烷 (2 mL) 之溶液中。將混合物於室溫下攪拌 35 min。添加 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2 (0.20 g, 0.80 mmol)，並將混合物於 80 °C 攪拌 2.5 小時。將混合物冷卻到室溫。添加 N-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.26 g, 0.80 mmol)，並將反應加熱到 80 °C 歷時另 8.5 小時。在將反應混合物冷卻到室溫之後，在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO3 溶液中，並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO4 乾燥，過濾及濃縮。使粗產物經由急驟層析 (SiO2, 60 至 85% EtOAc/己烷的梯度) 純化。使

產物進一步經由用溫的 EtOAc 洗滌來純化，而得到所要的 3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 6，為灰白色固體 (74 mg, 18%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.57 分；MS  $m/z$  511.2  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.0$ , 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.66 (d,  $J = 7.1$ , 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.27-7.40 (m, 5 H), 7.22 (d,  $J = 6.7$ , 2 H), 7.02 (bs, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.19 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.59 (m, 2 H) ppm.

#### 實施例 34

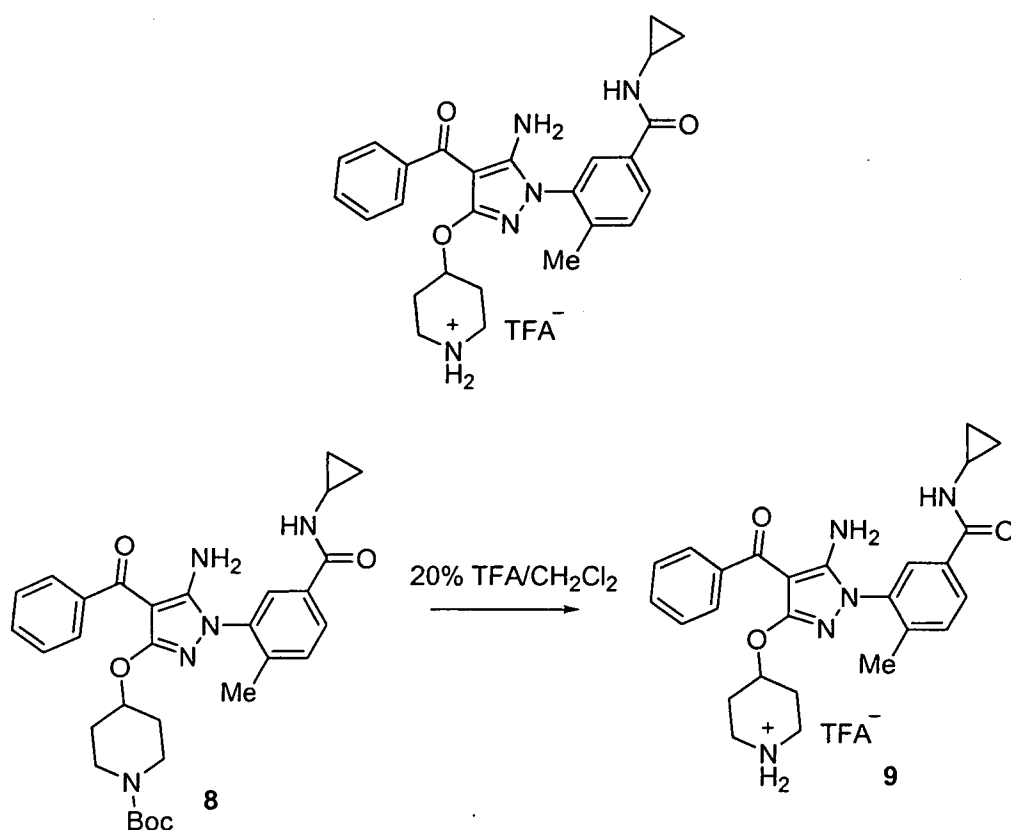
4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-3-氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯之製備



將乾燥氫化鈉 (41.0 mg, 1.60 mmol) 加到 4-羥基-吡啶-1-羧酸第三丁酯 7 (0.565 g, 2.81 mmol) 於 0 °C 二噁烷 (2 mL) 之溶液中。將混合物於室溫下攪拌 45 min。添加 2-苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2 (0.20 g, 0.80 mmol), 並將混合物於 65 °C 攪拌 4 小時。將混合物冷卻到室溫。添加 *N*-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.26 g, 0.80 mmol), 並將反應加熱到 80 °C 歷時另 3 小時。在將反應混合物冷卻到室溫之後, 在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中, 並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及濃縮。使粗產物經由急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, 65 至 85% EtOAc/己烷的梯度) 純化。使產物進一步經由用溫的 EtOAc 洗滌純化, 而得到所要的 4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-氧基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯 8, 為灰白色固體 (70 mg, 16%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.63 分; MS  $m/z$  559.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 3.6, 1 H), 7.90 (d,  $J$  = 8.1, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.59 (d,  $J$  = 7.7, 2 H), 7.40-7.51 (m, 4 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 0.71 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 35

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(吡啶-4-氧基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺, 三氟醋酸鹽之製備

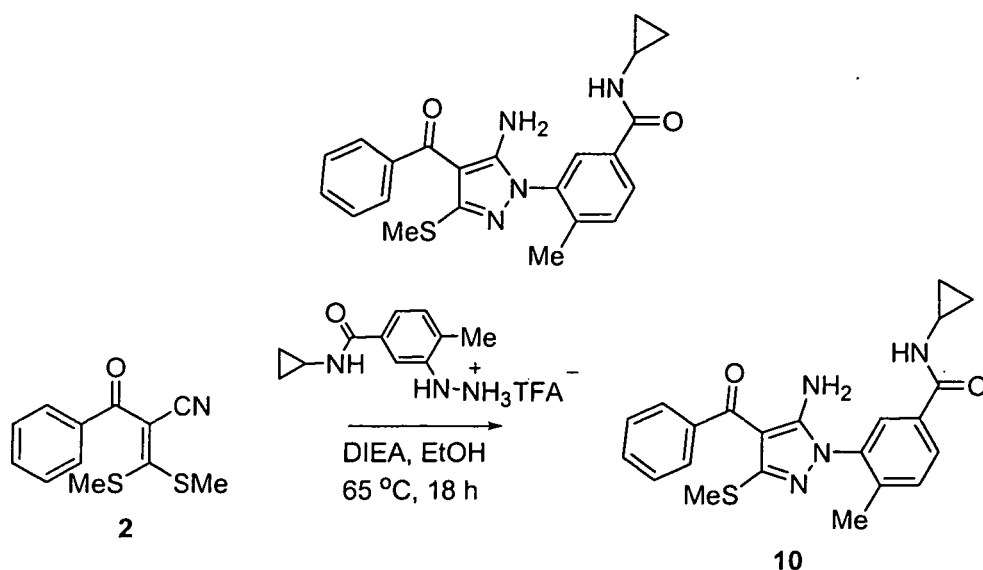


在 4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-3-氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯 8 (5.0 mg, 0.0089 mmol) 於二氯甲烷 (2.0 mL) 之溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。將混合物於室溫下攪拌 3 小時。在真空中除去揮發物，並用乙醚和少量的 EtOAc 洗滌殘餘物，而得到所要的 3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(哌啶-4-氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺，三氟醋酸鹽 9，為白色固體 (3.0 mg, 59%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.75 分；MS  $m/z$  460.1  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.0$ , 1 H), 8.33 (bs, 2 H), 7.90 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (d,  $J = 7.0$ , 2 H), 7.44-7.52 (m, 4 H), 7.03 (bs, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H),

2.73 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 36

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

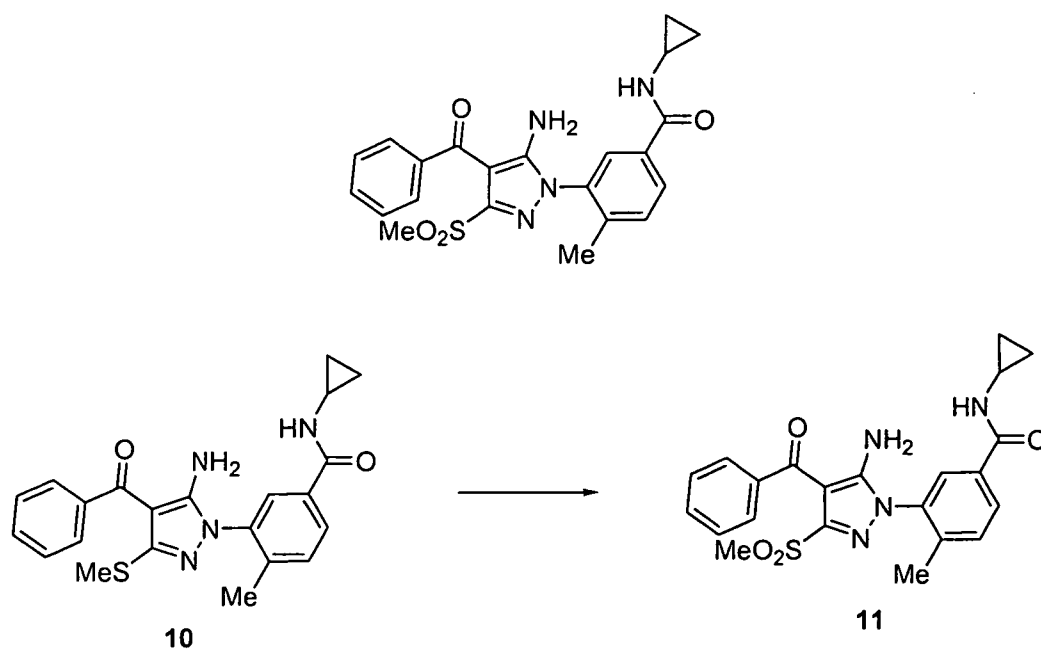


在苯甲醯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯腈 2 (0.218 g, 0.874 mmol) 於乙醇 (5 mL) 之溶液中加入 N-環丙基-3-胼基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.243 g, 0.874 mmol) 和二異丙基乙基胺 (0.152 mL, 0.874 mmol)。將混合物加熱到 65 °C 歷時 18 小時。將混合物冷卻到室溫。在真空中除去溶劑。將殘餘物稀釋於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中，並用 EtOAc 萃取三次。將合併的有機層經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。使粗產物經由急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, 65 至 100% EtOAc/己烷的梯度) 純化。使產物進一步經由用溫的 EtOAc 與己烷的混合物洗滌純化，而得到所要的 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 10，

為灰白色固體 (57 mg, 16%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.34 分; MS  $m/z$  407.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.0$ , 1 H), 7.93 (dd,  $J = 1.2, 7.9$ , 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.45-7.57 (m, 6 H), 6.85 (bs, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm;  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125MHz)  $\delta$  189.3, 165.9, 152.8, 148.0, 140.4, 139.3, 135.4, 132.9, 131.2, 130.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.6, 102.0, 23.0, 17.3, 13.4, 5.6 ppm.

### 實施例 37

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲磺醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

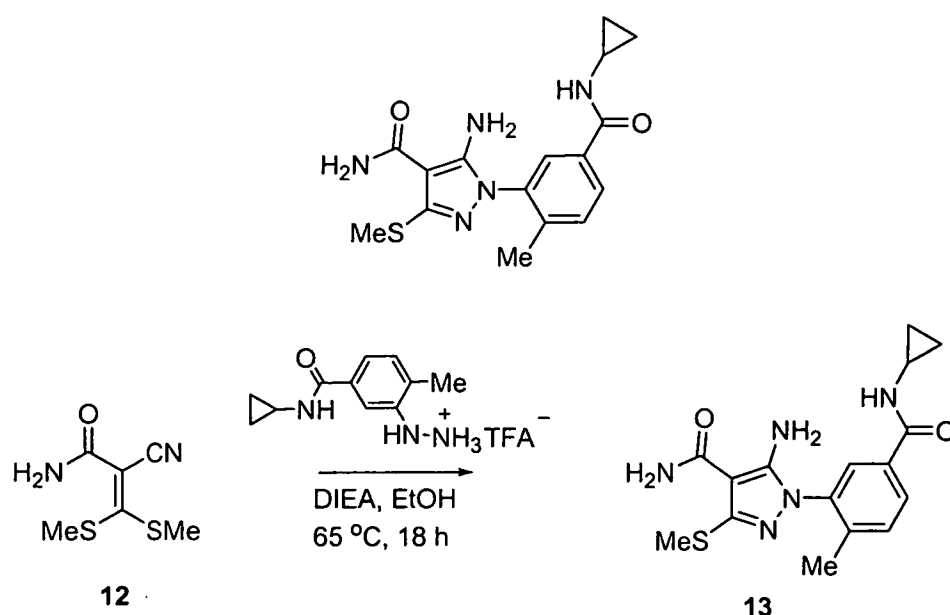


在 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 10 (40 mg, 0.098 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 之懸浮液中加入 3-氯過氧苯甲酸 (70-75%, 53

mg, 0.22 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 2 小時，然後於 4 °C 下貯存過夜。溫熱到室溫後，產物開始沈澱。以多孔漏斗收集白色固體，並用二氯甲烷和乙醚洗滌，而得到所要的 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 11 (27 mg, 63%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.98 分；MS  $m/z$  439.08  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.53 (d,  $J = 3.7$ , 1 H), 7.97 (d,  $J = 8.1$ , 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.76 (d,  $J = 7.2$ , 1 H), 7.48-7.64 (m, 5 H), 6.30 (bs, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 38

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺之製備

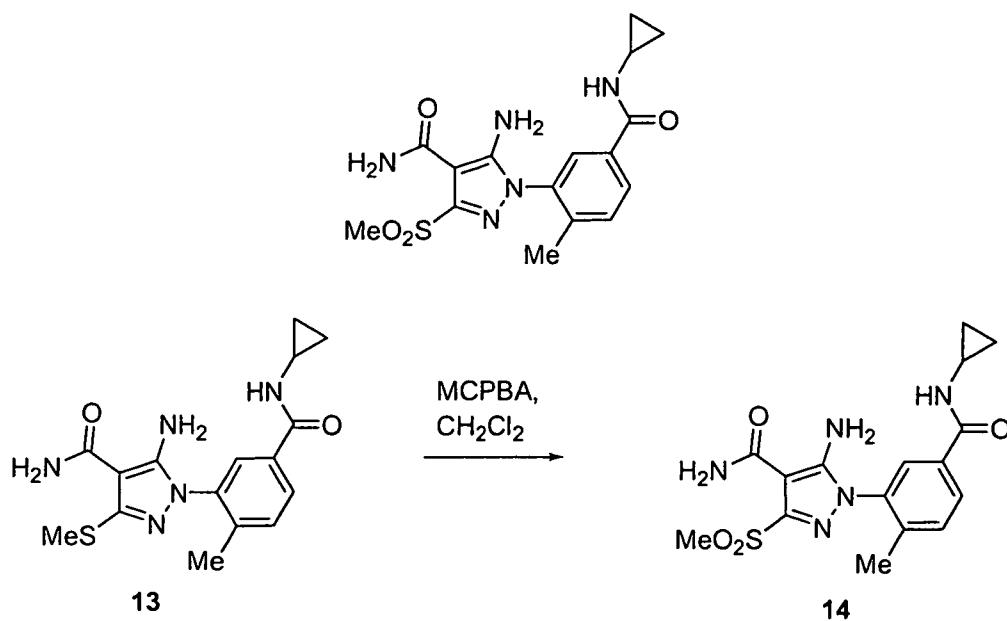


在 2-氰基-3,3-雙-甲硫基-丙烯醯胺 12 (100 mg, 0.574 mmol) 於乙醇 (5 mL) 之溶液中加入 *N*-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.183 g, 0.574 mmol)

和二異丙基乙基胺 (0.100 mL, 0.574 mmol)。將混合物加熱到 65 °C 歷時 18 小時。將混合物冷卻到室溫。在真空中除去溶劑。將 EtOAc 加到殘餘物中而有固體沈澱。以多孔漏斗收集此固體，並用 EtOAc 和乙醚洗滌，而得到所要的 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺 13。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.98 分；MS  $m/z$  439.08  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  8.47 (d,  $J = 3.7$ , 1 H), 7.90 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 6.81 (bs, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 39

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺之製備

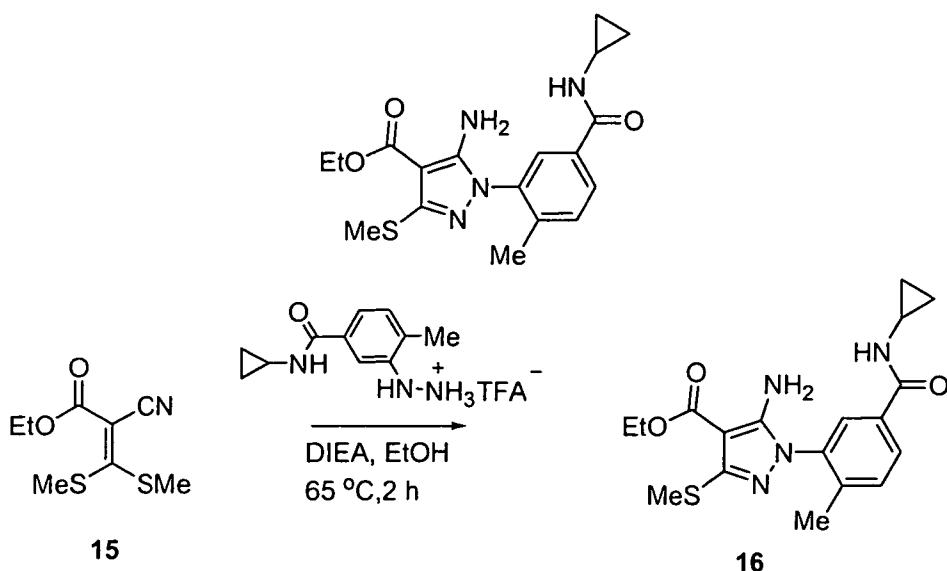


在 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫

基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺 13 (100 mg, 0.289 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 之懸浮液中加入 3-氯過氧苯甲酸 (70-75%, 157 mg, 0.637 mmol)。將所得澄清溶液於室溫下攪拌 16 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液，並將混合物劇烈地攪拌 5 min。在多孔漏斗上過濾所得懸浮液，並將所收集的固體用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌三次，然後用乙醚洗滌三次，而得到所要的 5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺 14，為白色固體 (87 mg, 80%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.66 分；MS  $m/z$  378.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  8.49 (s, 1 H), 7.95 (d,  $J = 7.6$ , 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (d,  $J = 7.8$ , 1 H), 7.46 (bs, 2 H), 6.74 (bs, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.55 (m, 2 H) ppm.

#### 實施例 40

5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯之製備

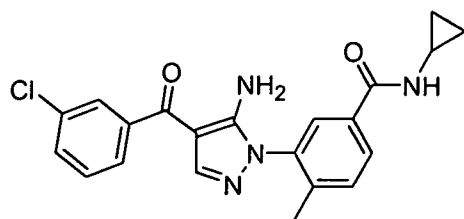


在 2-氯基-3,3-雙-甲硫基-丙烯酸乙酯 15 (78.0 mg, 0.359 mmol) 於乙醇 (3 mL) 之溶液中加入 *N*-環丙基-3-胍基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (0.100 g, 0.313 mmol) 和二異丙基乙基胺 (0.0626 mL, 0.359 mmol)。將混合物加熱到 65 °C 歷時 2 小時。將混合物冷卻到室溫。在真空中除去溶劑。將 EtOAc 和乙醚加到殘餘物中而有固體沈澱。以多孔漏斗收集固體，並用 EtOAc 和乙醚洗滌，而得到所要的 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 16，為白色固體 (80 mg, 59%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.18 分；MS  $m/z$  375.1  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.47 (d,  $J = 3.7$ , 1 H), 7.90 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.0$ , 1 H), 6.81 (bs, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm. HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.66 分；MS  $m/z$  378.1  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 2.6$ , 1 H), 7.92 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.51 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 6.24 (bs, 2 H), 4.22 (q,  $J = 6.6$ , 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.29 (t,  $J = 6.7$ , 3 H), 0.72 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm； $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125MHz)  $\delta$  166.0, 163.1, 151.8, 148.5, 139.4, 135.8, 132.9, 131.1, 128.2, 126.7, 91.3, 58.9, 23.0, 17.2, 14.4, 12.3, 5.6 ppm.

#### 實施例 41

3-[5-胺基-4-(3-氯苯甲醯基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-

## 苯甲醯胺之製備



### A. 2-(3-氯苯甲醯基)-3-苯基胺基丙烯腈

將 3-氯苯甲醯基乙腈 (476 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq) 和二苯基甲脒 (522 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq) 於 25 mL 甲苯中的溶液於室溫下攪拌 2 小時，然後加熱到 100 °C 過夜。將溶液冷卻並用己烷稀釋。將所得固體過濾及乾燥，而供得所要的產物 (566 mg, 75%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  2.97 分；MS  $m/z$  283.2  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  8.06 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.46 (m, 4 H), 7.27 (m, 4 H) ppm.

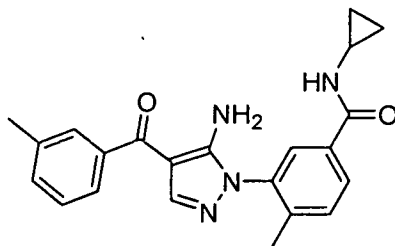
### B. 3-[5-胺基-4-(3-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將 2-(3-氯苯甲醯基)-3-苯基胺基丙烯腈 (63 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)、*N*-環丙基-3-胍基-4-甲基苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) 及三乙胺 (31  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.0 eq) 於 10 mL 乙醇中的溶液加熱到 65 °C 歷時 20 小時。冷卻之後，將混合物濃縮，並使殘餘物在已填充有 7/3 己烷/乙酸乙酯並用之洗提的矽凝膠上經由急驟層析純化以除去副產物，接著用 3/2 乙酸乙酯/己烷來洗提標題化合物 (33 mg, 38%)，為棕色固體。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  2.35 分；MS  $m/z$  395.1  $[M+H]^+$ ； $^1H$

NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.77 (m, 4 H), 7.55 (m, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 0.80 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 0.63 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2 H) ppm ; <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  187.1, 168.1, 151.9, 141.0, 140.9, 140.0, 134.9, 133.8, 132.8, 130.9, 130.5, 129.4, 128.1, 127.0, 126.1, 125.6, 102.6, 22.1, 15.7, 4.6 ppm.

#### 實施例 42

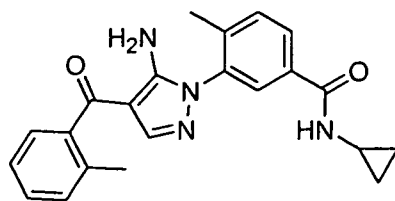
3-[5-胺基-4-(3-甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



如實施例 41 之類似程序，但使用 3-甲基苯甲醯基乙腈代替 3-氯苯甲醯基乙腈。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  2.27 分 ; MS  $m/z$  375.16 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H), 2.85 (七重峰,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 0.80 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 0.64 (s, 2 H) ppm.

#### 實施例 43

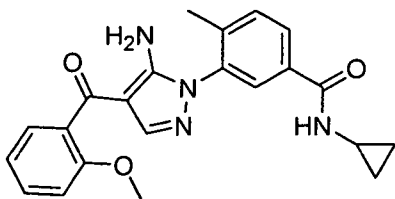
3-[5-胺基-4-(2-甲基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 41 之類似程序，但使用 2-甲基苯甲醯基乙腈代替 3-氯苯甲醯基乙腈。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.21 分；MS  $m/z$  375.15  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 44

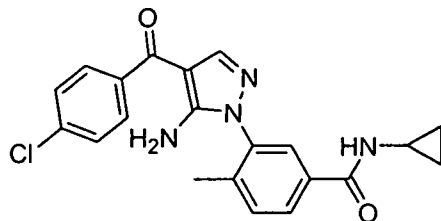
3-[5-氨基-4-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 41 之類似程序，但使用 2-甲氧基苯甲醯基乙腈代替 3-氯苯甲醯基乙腈。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.03 分；MS  $m/z$  391.16  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 45

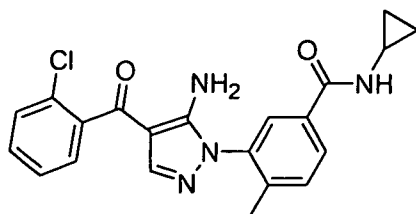
3-[5-氨基-4-(4-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 41 之類似程序，但使用 3-甲基苯甲醯基乙腈代替 3-氯苯甲醯基乙腈。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.65 分；MS  $m/z$  394.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 46

### 3-[5-胺基-4-(2-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



#### A. 2-(2-氯苯甲醯基)-3-苯基胺基丙烯腈

將 2-氯苯甲醯基乙腈 (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 eq) 和二苯基甲脞 (1.10g, 5.6 mmol, 1.0 eq) 於 50 mL 甲苯中的溶液加熱到 85 °C 過夜。將熱源移去，則所要的產物慢慢開始從溶液中沈澱出來。將所得固體過濾及乾燥，而供得所要的產物 (826 mg, 52%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  3.13 分；MS  $m/z$  283.2  $[M+H]^+$ 。

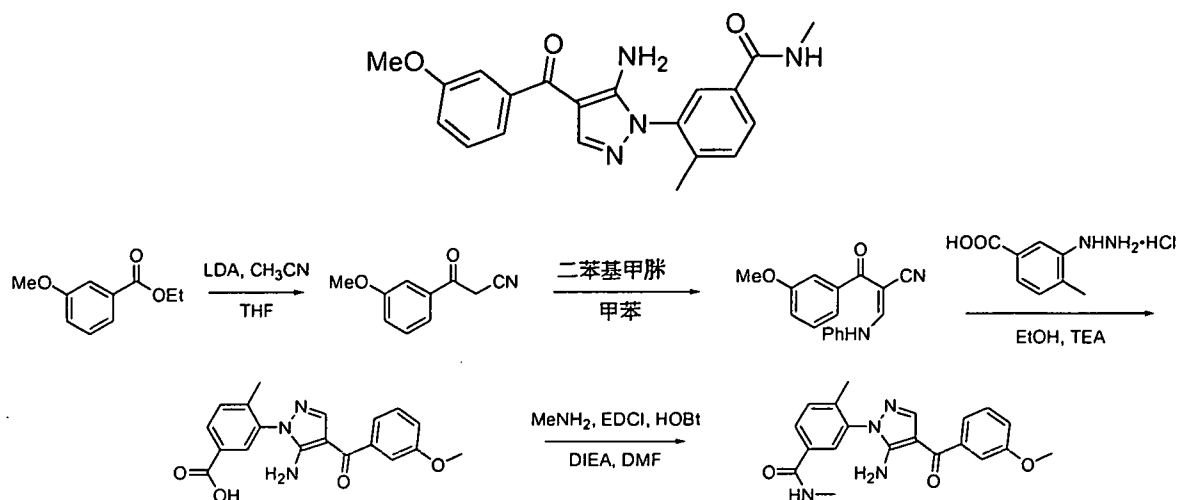
#### B. 3-[5-胺基-4-(2-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將 2-(2-氯苯甲醯基)-3-苯基胺基丙烯腈 (93 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)、*N*-環丙基-3-胛基-4-甲基苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (104 mg, 0.33 mmol, 1 eq) 及三乙胺 (31  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.0 eq) 於 20 mL 乙醇中的溶液加熱到 60 °C 歷時 48 小時。冷卻之後，將混合物濃縮，然後將殘餘物溶解於最少量的乙酸乙酯中。添加 100 mL 二乙醚並將沈澱物過濾及乾燥，而供得所要的產物 (50 mg, 39%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.51 分；MS  $m/z$  395.1  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR (DMSO),  $\delta$  8.50 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.57 (m, 5 H), 7.32 (s, 1 H), 7.01

(s, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.09 (t, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm.

### 實施例 47

### 3-[5-胺基-4-(3-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-4,N-二甲基-苯甲醯胺之製備



### A. 3-甲氧基苯甲醯基乙腈

在  $N_2$  下，在 3-甲氧基苯甲酸乙酯 (3.05 mL, 18.6 mmol, 1. eq) 和乙腈 (1.19 mL, 22.9 mmol, 1.23 eq) 於 5 mL- 50 °C THF 之攪拌過的溶液中，經由套管加入新鮮製備的 LDA 溶液 (二異丙胺, 5.3 mL, 38.0 mmol, 2.04 eq 與 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液, 15.25 mL, 38.0 mmol, 2.04 eq)。將反應於此溫度下攪拌 3 小時，然後溫熱到 0 °C 歷時 1 小時。將反應用 10 mL 飽和  $NH_4Cl$  淬滅，並讓其溫熱到室溫。將混合物用 EtOAc 萃取，然後將有機層用水和食鹽水洗滌，乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) 及濃縮。使殘餘物在矽凝膠上經由急驟層析純化而供得產物，為灰白色固體。

### B. 2-(3-甲氧基苯甲醯基)-3-苯基胺基-丙烯腈

將 3-甲氧基苯甲醯基乙腈 (1.20 g, 68.5 mmol, 1.0 eq) 和二苯基甲脒 (1.34 g, 68.5 mmol, 1.0 eq) 於 25 mL 甲苯中的溶液於室溫下攪拌 2 小時，然後加熱到 100 °C 過夜。將溶液冷卻並用己烷稀釋。將所得固體過濾及乾燥而供得所要的產物。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  3.05 分；MS  $m/z$  279.2  $[M+H]^+$ 。

### C. 3-[5-胺基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4-甲基-苯甲酸

將 2-(3-氯苯甲醯基)-3-苯基氨基丙烯腈 (63 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)、3-胍基-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽 (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) 及三乙胺 (31  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.0 eq) 於 10 mL 乙醇中的溶液加熱到 65 °C 歷時 20 小時。冷卻之後，將混合物濃縮，並使殘餘物在已填充有 7/3 己烷/乙酸乙酯並用之洗提的矽凝膠上經由急驟層析純化以除去副產物，接著用 3/2 乙酸乙酯/己烷來洗提標題化合物 (15 mg, 32%)，為棕色固體。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.13.min；MS  $m/z$  352.2  $[M+H]^+$ 。

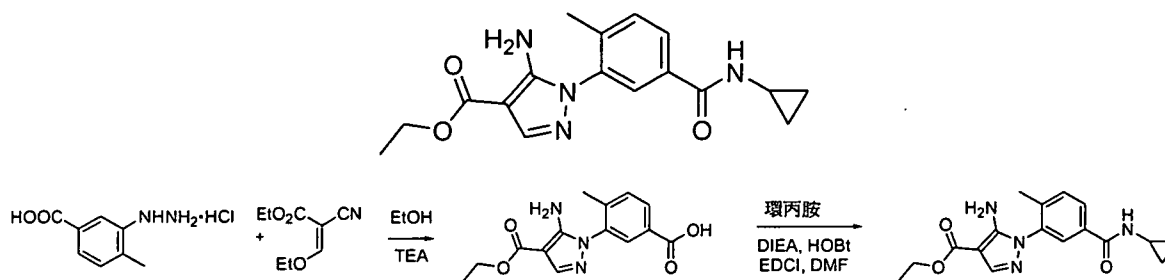
### D. 3-[5-胺基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4,N-二甲基-苯甲醯胺

在 3-[5-胺基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4-甲基苯甲酸 C (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 於 10 mL DMF 之攪拌過的溶液中加入 EDCI (41 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq)、HOBt (29 mg, 1.5 mmol, 2.0 eq) 及二異丙基乙基胺 (55 mg, 0.43 mmol, 3.0 eq)，並將溶液於室溫下攪拌 15

分鐘，然後添加鹽酸甲胺（13 mg，0.19 mmol，1.5 eq），並將反應攪拌 1 小時。將混合物用 EtOAc（300 mL）稀釋，然後用水（2 x 25 mL）和食鹽水（25 mL）洗滌，乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）及濃縮。使產物在矽凝膠上經由急驟層析純化而供得產物（15 mg，32%），為棕色固體：HPLC（4 分鐘 10-90 梯度） $t_R$  1.97 分；MS  $m/z$  365.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 實施例 48

#### 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯之製備



#### A. 5-胺基-1-(5-羧基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

在 3-胛基-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽（實施例 3A，478 mg，2.36 mmol，1.0 eq）於 20 mL 乙醇之攪拌過的溶液中加入乙基(乙氧基亞甲基)氰基丙烯酸酯（399 mg，2.36 mmol，1.0 eq）和三乙胺（329  $\mu\text{L}$ ，2.36 mmol，1.0 eq），並將混合物於 65  $^{\circ}\text{C}$  加熱 5 小時。靜置於室溫下過夜之後，添加額外的 3-胛基-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽（159 mg，0.78 mmol，0.3 eq）和三乙胺（110  $\mu\text{L}$ ，0.78 mmol，0.3 eq）並加熱 2.5 小時。將混合物冷卻到室溫及濃縮，使粗製殘餘物在矽凝膠上經由急驟層析純化（梯度洗提從 7/3 己烷/EtOAc 至 1/1 來洗提副產物，接著 EtOAc 及 9/1

EtOAc/MeOH 來洗提產物) 而供得產物, 為棕色固體 (464 mg, 68%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  1.87 分; MS  $m/z$  290.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  8.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.35 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  166.5, 163.8, 150.4, 141.7, 139.9, 135.3, 130.8, 129.5, 128.6, 93.8, 58.8, 15.8, 12.9 ppm.

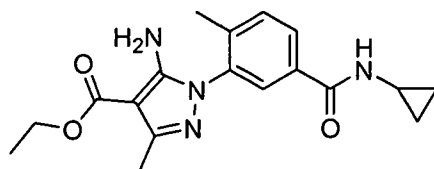
**B. 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯**

在 5-胺基-1-(5-羧基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (47 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)、EDCI (62 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq)、HOBt (44 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq) 及二異丙基乙基胺 (119  $\mu$ L, 0.32 mmol, 2.0 eq) 於 DMF (5 mL) 之溶液 (其已經於室溫下攪拌 15 min) 中加入環丙胺 (23  $\mu$ L, 0.32 mmol, 2.0 eq)。攪拌過夜之後, 將溶液用 EtOAc 和水稀釋, 然後將有機層用水和食鹽水洗滌, 乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) 及濃縮。使粗製殘餘物在用 8/2 EtOAc/己烷洗提之矽凝膠上經由急驟層析純化, 而供得產物, 為無色油 (42 mg, 79%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  1.84 分; MS  $m/z$  329.09  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  7.96 (s, 1H, NH), 7.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.78 (dd,

$J = 12.3, 7.0$  Hz, 2 H), 0.63 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 2 H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  170.1, 165.8, 152.3, 142.1, 141.8, 137.2, 134.6, 132.8, 130.0, 128.2, 128.1, 95.8, 60.8, 24.1, 17.6, 14.9, 6.6 ppm.

#### 實施例 49

#### 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯之製備



#### A. 5-胺基-1-(5-羧基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

在 3-胍基-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽 (實施例 3A, 353 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq) 於 15 mL 乙醇之攪拌過的溶液中加入 2-氰基-3-乙氧基-丁-2-烯酸乙酯 (如 Xia 等人, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 4372 所述者製備) (319 mg, 1.746 mmol, 1.0 eq) 和三乙胺 (242  $\mu\text{L}$ , 1.74 mmol, 1.0 eq), 並將混合物於 65  $^{\circ}\text{C}$  加熱過夜。將混合物冷卻到室溫及濃縮, 使粗製殘餘物在矽凝膠上經由急驟層析純化 (載有  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 並已經填充有 6/4 己烷/EtOAc 及用梯度從 6/4 己烷/EtOAc 洗提來洗提副產物, 接著以 8/2 EtOAc/己烷和 8/2 EtOAc/MeOH 來洗提產物) 而供得產物, 為棕色固體 (464 mg, 68%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  1.97 分

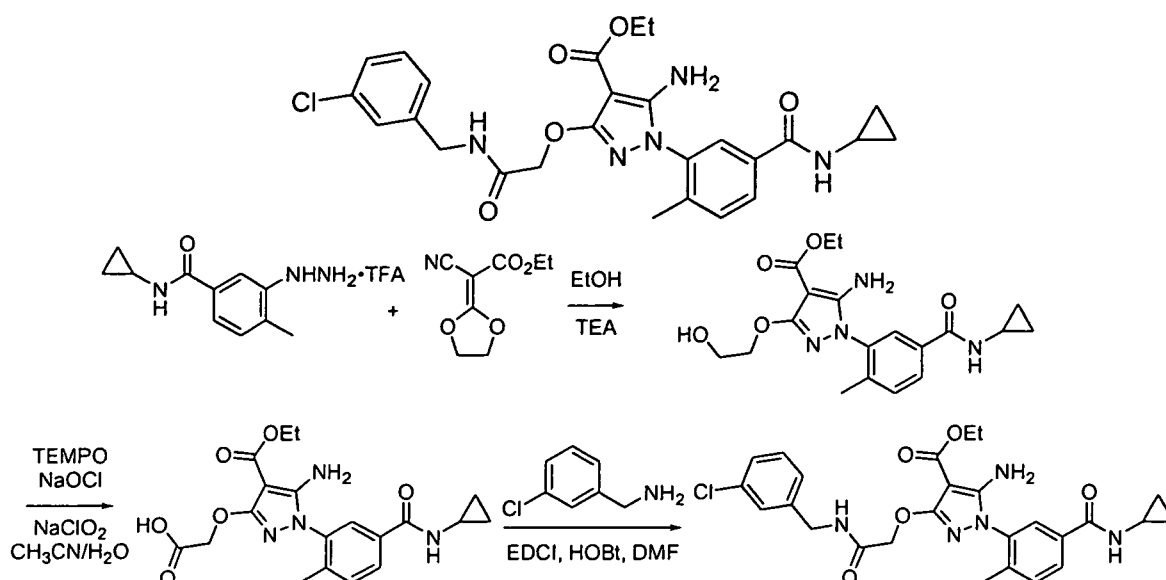
; MS  $m/z$  304.1  $[M+H]^+$ .

**B. 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯**

在 5-胺基-1-(5-羧基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (150 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)、EDCI (190 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq)、HOBt (134 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq) 及二異丙基乙基胺 (362  $\mu$ L, 0.98 mmol, 2.0 eq) 於 DMF (5 mL) 之溶液 (其已經於室溫下攪拌 15 min) 中加入環丙胺 (68  $\mu$ L, 0.98 mmol, 2.0 eq)。攪拌過夜之後，將溶液用 EtOAc 和水稀釋，然後將有機層用水 (2x) 和食鹽水洗滌，乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及濃縮。使粗製殘餘物在矽凝膠上經由急驟層析純化 (梯度洗提，3/2 EtOAc/己烷，然後 100% EtOAc) 而供得產物，為白色固體 (29 mg, 17%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  1.97 分；MS  $m/z$  343  $[M+H]^+$ ； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 0.62 (s, 2 H) ppm； $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  168.1, 164.4, 151.3, 149.8, 140.1, 135.2, 132.6, 130.7, 127.9, 126.3, 92.0, 58.6, 22.1, 15.7, 12.9, 12.6, 4.6 ppm.

**實施例 50**

**5-胺基-3-[(3-氯-苄基胺基甲醯基)-甲氧基]-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯之製備**



**A. 5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-(2-羥基-乙氧基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯**

將氰基-[1,3]二氧雜亞環戊烷-2-基-乙酸乙酯（如 Neidlein 與 Kikelj, *Synthesis*, 1988, 981 所述者製備，266 mg，1.45 mmol，1.0 eq）、*N*-環丙基-3-胼基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽（實施例 6C，463 mg，1.45 mmol，1.0 eq）及三乙胺（405  $\mu$ L，2.9 mmol，2.0 eq）於 20 mL 乙醇中之攪拌過的溶液加熱到 65  $^{\circ}$ C 過夜。冷卻至室溫之後，將混合物濃縮並使殘餘物在矽凝膠上經由急驟層析純化（用 1/1 己烷/EtOAc 洗提，接著用 100% EtOAc）而供得所要的化合物，為黃褐色固體（350 mg，62%）。HPLC（4 分鐘 10-95 梯度） $t_R$  1.59 分；MS  $m/z$  389.06  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.29 (dd,  $J = 14.9, 6.9$  Hz, 2 H), 4.19 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2 H), 3.84 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 0.81 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2 H), 0.63 (s, 2 H) ppm.

**B. 5-胺基-3-羧基甲氧基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯**

在醇 50A (48 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) 於 5 mL 乙腈之攪拌過的溶液中加入 2,2',6,6'-四甲基哌啶基氧基 (TEMPO) (催化的), 並將溶液加熱到 35 °C。然後然後同時地逐滴添加亞氯酸鈉 (17 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq) 於 2 mL 水 (2mL) 的溶液和已經稀釋到 2% 之次氯酸鈉水溶液 (1 mL), 並繼續加熱 24 小時。顯出明亮的橙色。將反應冷卻到室溫並用水稀釋, 然後用 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 淬滅並攪拌 30 分鐘。將混合物用 EtOAc 洗滌, 然後用 3 M HCl 將水層的 pH 從 pH = 8 調整至 pH = 2, 然後用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取液乾燥及濃縮, 而供得產物, 為黃色固體。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度) t<sub>R</sub> 1.70 分; MS m/z 403.02 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.73, (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.62 (s, 2 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 171.1, 170.2, 168.4, 163.6, 159.7, 151.3, 140.5, 135.2, 132.5, 130.7, 127.6, 126.2, 80.9, 59.6, 58.7, 22.1, 15.8, 12.5, 4.6 ppm.

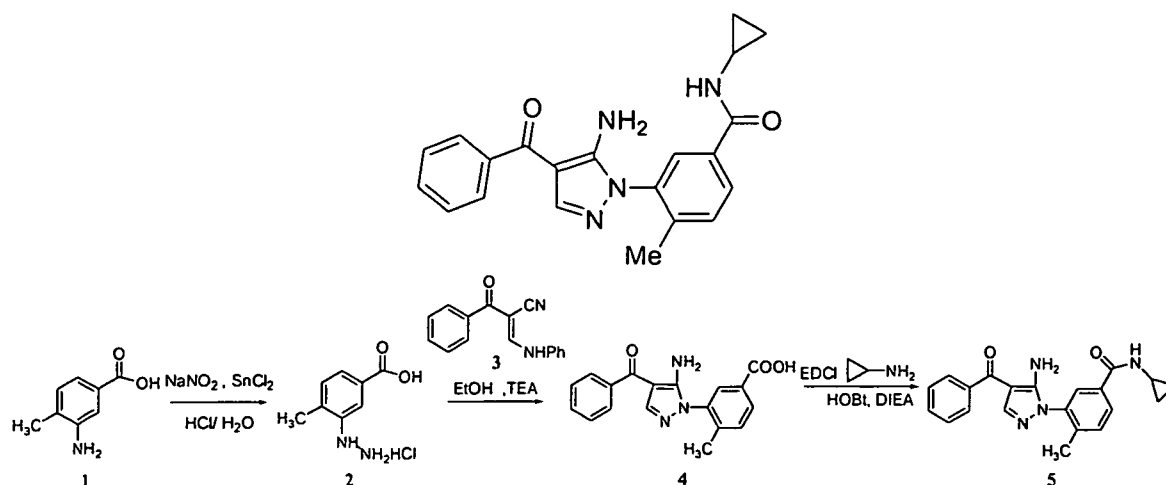
**C. 5-胺基-3-[(3-氯-苄基胺基甲醯基)-甲氧基]-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯**

在酸 50B (28 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq)、EDCI (32 mg, 0.17 mmol, 2.4 eq)、HOBt (22 mg, 0.16 mmol,

2.4 mmol) 於 3.0 mL 室溫 DMF 之攪拌過的溶液中加入 3-氯苄基胺 (18  $\mu$ L, 0.07 mmol, 1.0 eq), 並將混合物攪拌過夜。將混合物用 EtOAc 稀釋, 用水 (x2) 和食鹽水洗滌, 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及濃縮。使殘餘物在用 9/1 EtOAc/己烷洗提之矽凝膠上經由急驟層析純化而供得產物, 為澄清的油 (16 mg, 44%)。HPLC (4 分鐘 10-95 梯度)  $t_R$  2.34 分; MS  $m/z$  525.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 4.73, (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.25 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.80 (dd,  $J = 12.3, 6.7$  Hz, 2 H), 0.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  168.9, 168.3, 163.4, 159.6, 151.1, 140.3, 140.1, 135.2, 133.6, 132.6, 130.8, 129.1, 127.7, 126.6, 126.4, 125.0, 66.3, 58.8, 41.1, 22.1, 15.9, 12.9, 4.6 ppm.

### 實施例 51

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



**A. 3-胼基-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽**

使用冰-水將 3-胺基-4-甲基苯甲酸 1 (100 g, 0.66 mol, 1.0 當量) 於水 (1.78 L) 中的溶液冷卻到 0 – 5 °C。於 0 – 5 °C 下依序添加濃 HCl (1.78 L) 和亞硝酸鈉 (68.5 g, 0.99 mol, 1.5 當量)。將反應混合物於該 0 – 5 °C 下攪拌 1 小時。於 0 – 5 °C 下添加氯化亞錫二水合物 (336 g, 1.488 mol, 2.25 當量) 於濃 HCl (540 mL) 之溶液。將混合物於相同溫度下攪拌 2 小時。將反應過程中形成的固體濾出並用水 (3 x 500 mL) 洗滌。在真空下於 25 – 30 °C 乾燥 15 小時而供得粗製物 (110 g)，然後將其溶解於乙醇 (1 L) 中並於 70 °C 攪拌 1 小時。將該物質趁熱過濾並用乙醇 (50 mL) 洗滌及風乾，而得到純的胼 2 (60 g, 45 %)，為灰白色固體。

**B. 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-4-甲基苯甲酸**

在胼 2 (59 g, 0.29 mol, 1.0 當量) 於乙醇 (4.5 L) 之攪拌過的溶液中加入 3 (65g, 0.262 mol, 0.9 當量, 製備: Grothasu, Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1334 (1936)) 和三乙胺 (29 g, 0.29 mol, 1.0 當量)。將混合物加熱到 65 °C。於 65 °C 反應混合物變得均勻而於 65 °C 下攪拌 4 小時。產物在反應期間沈澱出來。將固體趁熱過濾及乾燥而供得酸 4 (45 g, 53 %)，為灰白色結晶固體。HPLC (Waters X-Terra 5 微米 C18 管柱 4.6mm x 250 mm, 1.0 mL/min, 移動相: 0.1% TEA 於 H<sub>2</sub>O/乙腈 40/60 中, 30 min 洗提)  $t_R$  2.12 分, 96.6% 純度: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-

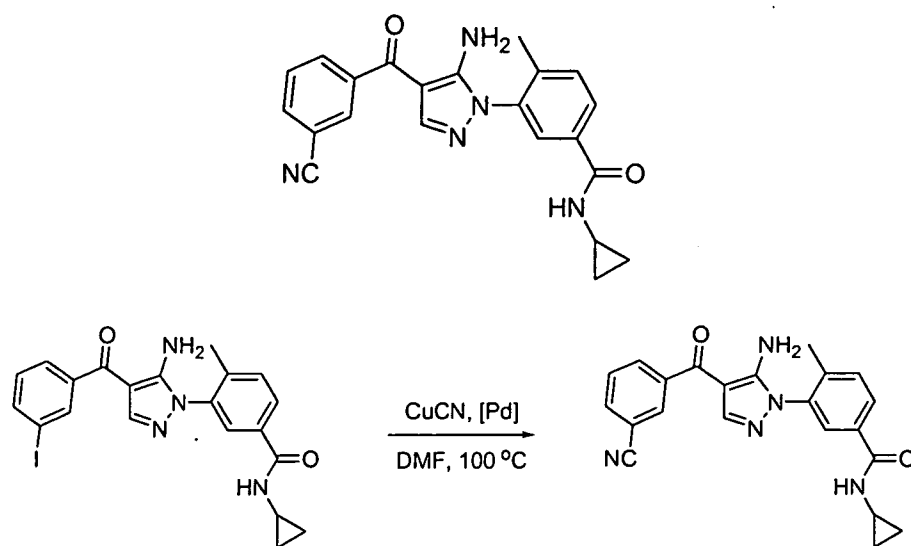
$d_6$ , 400 MHz)係與實施例 3 一致。

### C. 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

在酸 4 (46 g, 0.143 mol, 1.0 當量) 於 DMF (1.9 L) 之攪拌過的溶液中加入 EDCI (57.5 g, 0.299 mol, 2.09 當量)、HOBt (41.4 g, 0.306, 2.14 當量) 及二異丙基乙基胺 (76.6 g, 0.59 mol, 4.15 當量), 並將溶液於室溫下攪拌 20 分鐘, 然後使其冷卻到 15-20 °C, 然後添加環丙胺 (20.6 g, 0.36 mol, 2.51 當量) 並於室溫下攪拌。藉 TLC 監測反應。14 小時之後, 由於反應不完全, 故添加額外的環丙胺 (9.36 g, 0.16 mol, 1.14 當量) 並繼續攪拌二小時。在減壓下於 50 - 55 °C 除去 DMF。在殘餘物中加入 EtOAc (1 L) 和水 (500 mL), 並將混合物攪拌 10 分鐘。萃取混合物並收集有機層。將水層用 EtOAc (2 x 250 mL) 萃取。將合併的有機層用碳酸氫鈉 (2 x 500 mL) 和食鹽水 (2 x 500 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥及濃縮。在殘餘物中加入 EtOAc/二氯甲烷 /己烷 (50 ml/50 ml/50 ml), 將混合物攪拌 10 分鐘, 然後過濾而供得產物 (34.1 g, 65.7 %), 為灰白色結晶固體。HPLC (Waters X-Terra 5 微米 C18 管柱 4.6mm x 250 mm, 1.0 mL/min, 移動相: 0.1% TEA 於 H<sub>2</sub>O/乙腈 50/50 中, 30 min 洗提)  $t_R$  5.53 分, 99.3% 純度; MS  $m/z$  360 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)係與實施例 4 一致。

### 實施例 52

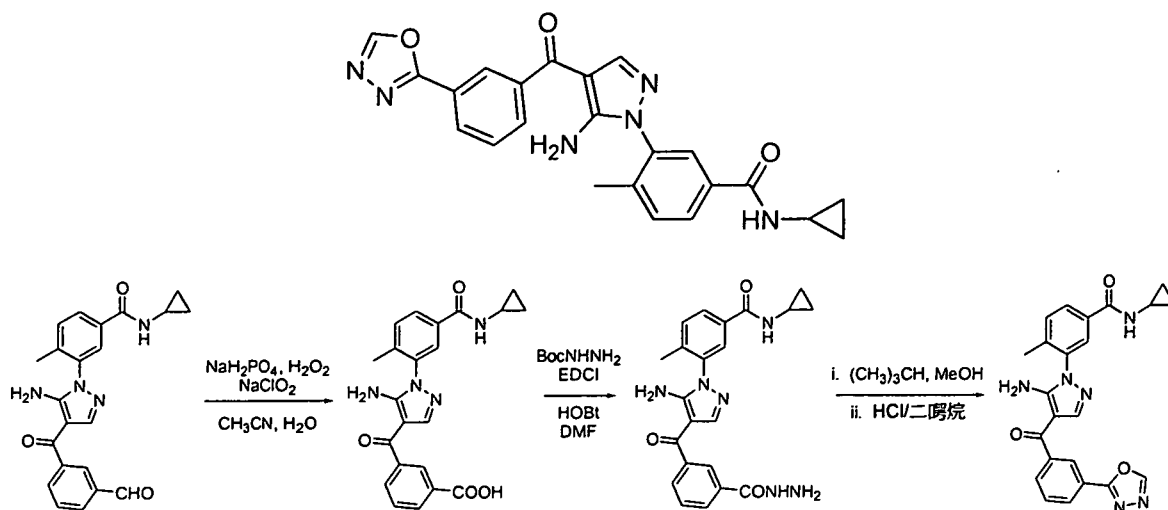
3-[5-氨基-4-(3-氰基苯甲酰基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲酰胺之製備



在 3-[5-氨基-4-(3-碘苯甲酰基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲酰胺 (110mg, 0.23 mmol) 於 DMF (5mL) 之溶液中加入 CuCN (40mg, 0.45 mmol) 和肆(三苯膦)鈀 (催化的), 然後在  $N_2$  下將混合物於 100 °C 加熱過夜。將溶劑除去並將殘餘物懸浮於 EtOAc 中, 然後將固體濾除。將濾液用水、食鹽水洗滌, 經  $Na_2SO_4$  乾燥及濃縮。使粗產物在矽凝膠 (EtOAc) 上經由管柱層析純化。獲得產物, 為米黃色固體 (30mg, 34%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.02 分; MS  $m/z$  386.13  $[M+H]^+$ 。

實施例 53

3-[5-氨基-4-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲酰胺之製備



### A. 3-[5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧基]-苯甲酸

在 3-[5-氨基-4-(3-甲醯基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (900mg) 於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25mL) 之攪拌過的溶液中加入  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (55mg 於 2 mL 水中) 和  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.3g, 在水中的 30% 溶液), 接著於  $10^\circ\text{C}$  逐滴加入  $\text{NaClO}_2$  的水溶液 (365mg)。將混合物在此溫度下攪拌 4 小時, 然後添加  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 。將溶劑除去並將殘餘物溶解於  $\text{EtOAc}$  中, 將有機層用水和食鹽水洗滌及濃縮。使粗產物在用  $\text{EtOAc}$  接著  $\text{EtOAc} : \text{AcOH} = 100 : 1$  洗提的矽凝膠上經由管柱層析純化, 而供得所要的中間物, 為米黃色泡沫體 (345 mg, 37%)。

### B. 3-[5-氨基-4-(3-胍基羧基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

化合物 53A (50 mg, 0.12 mmol)、胍基甲酸第三丁酯 (33 mg, 0.24 mmol)、EDCI (46mg, 0.24mmol) 及 HOBt (37mg, 0.24mmol) 溶解於  $\text{DMF}$  (5 mL, 無水) 中

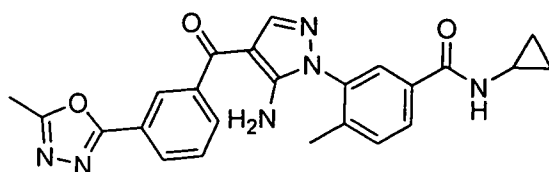
，並於室溫下攪拌過夜。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，然後將有機物用水、 $K_2CO_3$  水溶液、食鹽水洗滌及經  $Na_2SO_4$  乾燥。然後添加 TFA/DCE (5 mL, 1:1) ，並於室溫下攪拌 30 min。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，用  $K_2CO_3$  水溶液洗滌及經  $Na_2SO_4$  乾燥。將溶劑除去而供得化合物 B，為米黃色固體 (45 mg, 88%) 。

### C. 3-[5-胺基-4-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

將原甲酸三甲酯 (2 mL) 加到化合物 53B 於 MeOH (2 mL) 的溶液中並於室溫下攪拌過夜。將溶劑除去，將固體殘餘物溶解於 1,4-二噁烷中，然後添加五滴 4M HCl 於二噁烷中的溶液，並將混合物在微波中於 120 °C 加熱 30 min。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，然後將有機物用水、食鹽水洗滌，並使粗產物經由製備型 TLC (EtOAc: MeOH = 95:5) 純化而供得產物，為米黃色固體 (25 mg, 63%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.81 分；MS  $m/z$  429.13  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 54

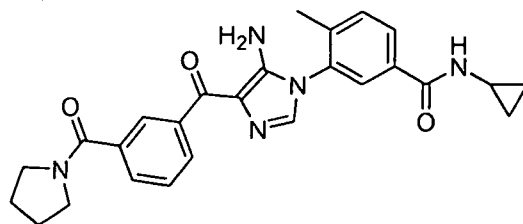
3-{5-胺基-4-[3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 53 中之類似程序，但使用原乙酸三甲酯代替原甲酸三甲酯。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.84 分；MS  $m/z$  443.15  $[M+H]^+$ .

#### 實施例 55

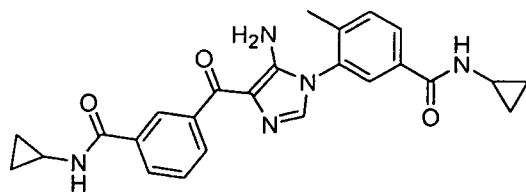
3-{5-胺基-4-[3-(吡咯烷-1-羰基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用吡咯烷代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.93 分；MS  $m/z$  458.2  $[M+H]^+$ .

#### 實施例 56

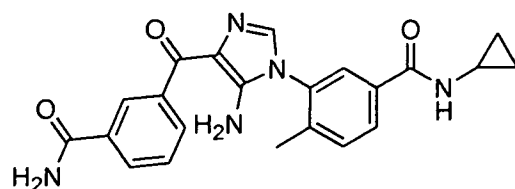
3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用環丙胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.74 分；MS  $m/z$  444.14  $[M+H]^+$ .

#### 實施例 57

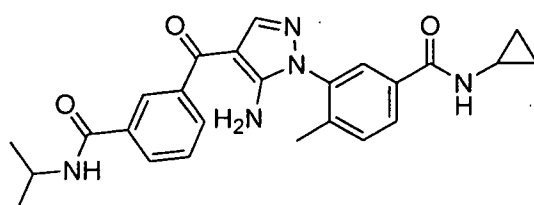
3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 21 中之類似程序，但使用氫代替異丙胺。  
HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.51 分；MS  $m/z$  404.2  
[M+H]<sup>+</sup>.

### 實施例 58

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環  
丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



如實施例 21B 中之類似程序，但使用 3-[5-胺基-1-(5-  
環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-羰基]-苯甲酸代  
替 3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-咪唑-  
4-羰基]-苯甲酸。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.89 分；  
MS  $m/z$  446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 實施例 59 -69

下列實施例係以類似於實施例 58 之程序製備，但使  
用適當的胺代替異丙胺。

表 1.

Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
59		3-[5-胺基-4-(4-甲 基胺基甲醯基-苯 甲醯基)-吡唑-1-基 ]-N-環丙基-4-甲基- 苯甲醯胺	1.03	418.2

60		3-[5-氨基-4-(4-环丙氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.77	444.26
61		3-[5-氨基-4-(3-氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.64	404.16
62		3-[5-氨基-4-[3-(哌啶-1-羰基)-苯甲酰基]-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.27	473.21
63		3-[5-氨基-4-(3-二甲氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.71	432.21
64		3-[5-氨基-4-[3-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-苯甲酰基]-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.9	458.25
65		3-[5-氨基-4-(3-乙基氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.77	432.18
66		3-[5-氨基-4-(3-甲基氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.69	418.17
67		3-[5-氨基-4-(3-环戊基氨基甲酰基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.0	472.23

68		3-[5-氨基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.89	446.2
69		3-[5-氨基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.82	444.15

### 實施例 70 - 75

下列實施例係以類似於實施例 11 之程序製備，但使用適當的胺代替 1-甲基哌啶。

表 2.

Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
70		3-(5-氨基-4-{3-[(3-氯-苄基)胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.74	514.17
71		3-[5-氨基-4-(3-{[2-(3-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.74	528.2
72		3-(5-氨基-4-{3-[4-(3-氯-苄基)-哌啶-1-基甲基]-苯甲醯基)-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.82	569.23
73		3-[5-氨基-4-(3-{[2-(2-氯-苄氧基)-5-氯-苄基]-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.11	634.2

74		3-(5-氨基-4-{3-[(2-嗎啉-4-基-乙基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.03	503.22
75		3-(5-氨基-4-{3-[(3-嗎啉-4-基-丙胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.02	517.25

### 實施例 76 - 93

下列實施例係以類似於實施例 17 之程序製備，但使用適當的格里納試劑代替溴化苯基鎂。

表 3.

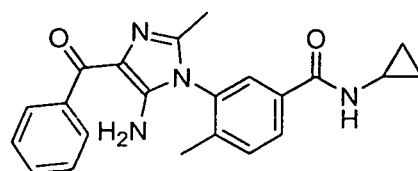
Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ $[M+H]^+$
76		3-[5-氨基-4-(吡啶-2-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.56	362.23
77		3-[5-氨基-4-(2-甲基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.95	375.1
78		3-[5-氨基-4-(3,4-二氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.53	397.17
79		3-[5-氨基-4-(3-氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.23	379.2

80		3-[5-氨基-4-(3,4-二 氯-苯甲酰基)-咪唑 -1-基]-N-环丙基-4- 甲基-苯甲酰胺	2.95	429.11
81		3-[5-氨基-4-(3-甲 氧基-苯甲酰基)-咪 唑-1-基]-N-环丙基- 4-甲基-苯甲酰胺	2.22	391.19
82		3-[5-氨基-4-(4-氟- 苯甲酰基)-咪唑-1- 基]-N-环丙基-4-甲 基-苯甲酰胺	2.29	379.1
83		3-[5-氨基-4-(3,5-二 氯-苯甲酰基)-咪唑 -1-基]-N-环丙基-4- 甲基-苯甲酰胺	3.07	429.13
84		3-[5-氨基-4-(4-甲 氧基-苯甲酰基)-咪 唑-1-基]-N-环丙基- 4-甲基-苯甲酰胺	2.12	391.11
85		3-[5-氨基-1-(5-环 丙胺基甲酰基)-2-甲 基-苯基]-1H-咪唑- 4-羧基]-苯甲酸第 三丁酯	2.53	461.05
86		3-[5-氨基-4-(3,5-二 氟-苯甲酰基)-咪唑 -1-基]-N-环丙基-4- 甲基-苯甲酰胺	2.58	397.18
87		3-[5-氨基-4-(苯并 [1,3]二氧杂环戊烯 -5-羧基)-咪唑-1-基 ]-N-环丙基-4-甲基- 苯甲酰胺	2.12	405.11
88		3-[5-氨基-4-(4-氯- 苯甲酰基)-咪唑-1- 基]-N-环丙基-4-甲 基-苯甲酰胺	2.54	395.15

89		3-[5-胺基-4-(3,4-二甲氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	1.95	420.1
90		3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.51	467
91		3-[5-胺基-4-(4-氟-3-甲基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.25	393
92		{3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-羰基]-苯氧基}-乙酸第三丁酯	2.23	491
93		3-[5-胺基-4-(3-氯-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.54	395.17

### 實施例 94

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-2-甲基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

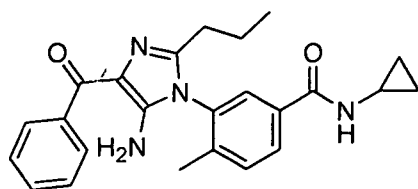


如實施例 17 中之類似程序，但使用原乙酸三乙酯代替原甲酸三乙酯。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.56 分；MS  $m/z$  375  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 95

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-2-丙基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基

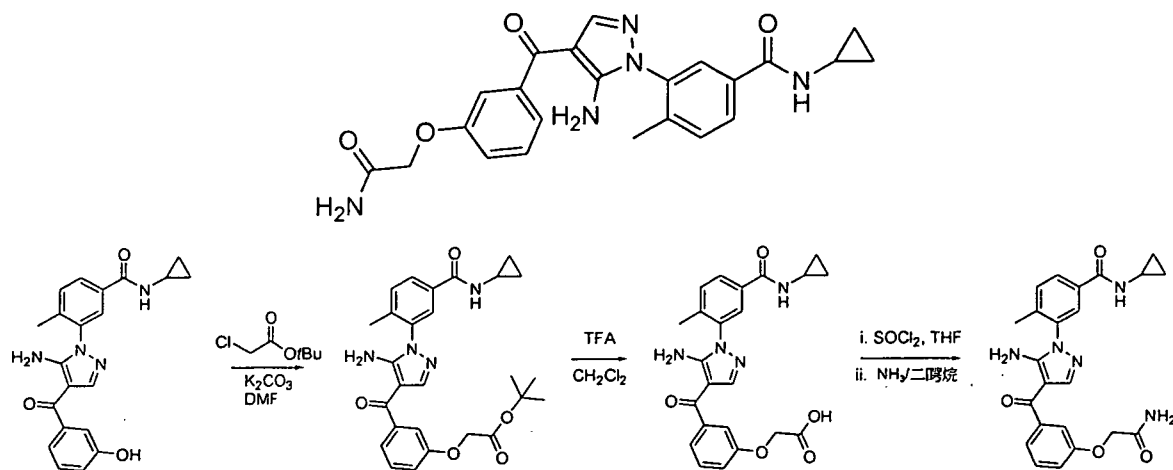
## - 苯甲醯胺之製備



如實施例 17 中之類似程序，但使用原丁酸三乙酯代替原甲酸三乙酯。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.14 分；MS  $m/z$  403  $[M+H]^+$ 。

## 實施例 96

3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



A. {3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧基]-苯氧基}-乙酸

在 3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (400mg, 1.06mmol) 與氯乙酸第三丁酯 (319mg, 2.12mmol) 於 DMF (20 mL) 之攪拌過的溶液中加入  $K_2CO_3$  (292mg, 2.12 mmol)，並將混合物於 100 °C 加熱過夜。將溶劑除去，然後將殘餘物懸浮於 EtOAc 中，用水、食鹽水洗滌，經  $Na_2SO_4$  乾燥及濃縮。使

粗產物在矽凝膠上經由管柱層析 (EtOAc : 己烷 = 3 : 1) 純化而供得產物，為淺黃色油 (140 mg, 27%)。

**B. {3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羰基]-苯氧基}-乙酸**

將得自最後一個步驟的油 (180mg, 0.37 mmol) 溶解於 DCM (5 mL) 中，加入 TFA (5 mL) 並於室溫下攪拌過夜。將揮發性有機物除去，添加甲苯，然後在真空中除去而供得產物，為白色固體 (140 mg, 88%)。

**C. 3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺**

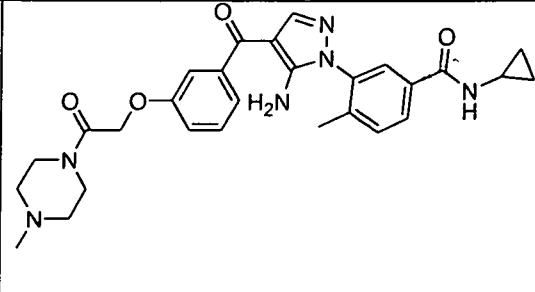
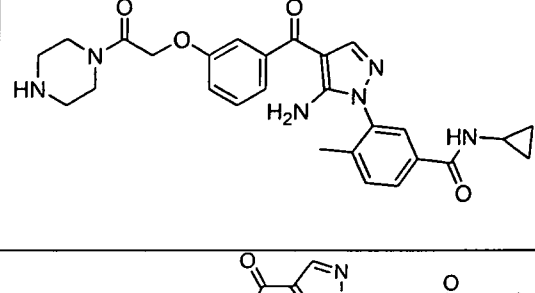
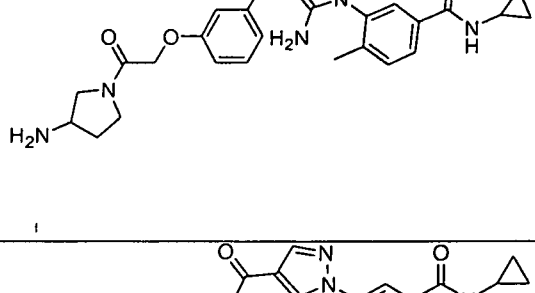
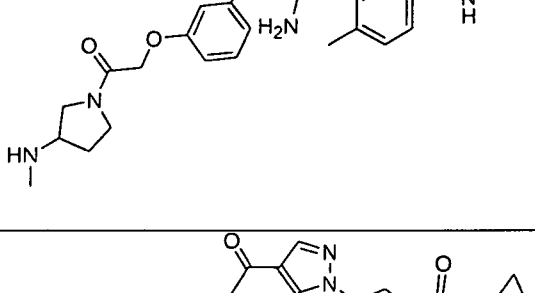
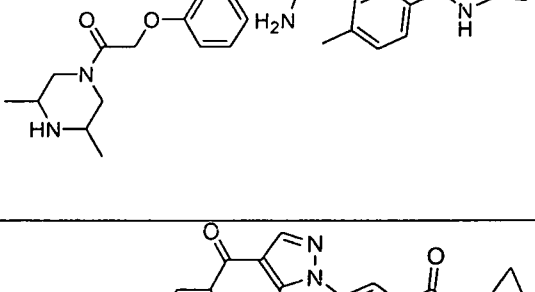
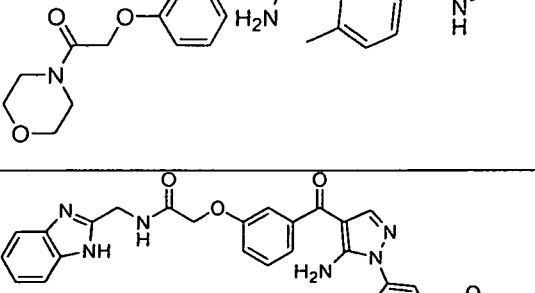

在前一步驟所獲得之中間物於 THF (5 mL) 之溶液中加入  $\text{SOCl}_2$  (1mL) 並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。將揮發物除去，然後添加  $\text{NH}_3$  (0.5 M 二噁烷溶液) 並將混合物於室溫下攪拌 30 min。將溶劑除去，然後使殘餘物經由製備型 TLC (EtOAc : MeOH :  $\text{Et}_3\text{N}$  = 100: 10: 1) 純化，然後經由製備型 HPLC 純化而供得產物，為米黃色固體 (4.2mg, 10%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.78 分；MS  $m/z$  434.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

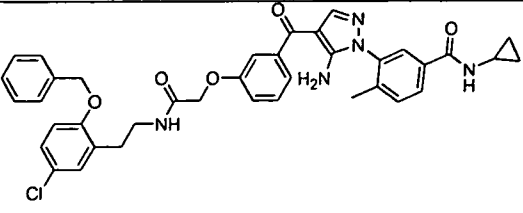
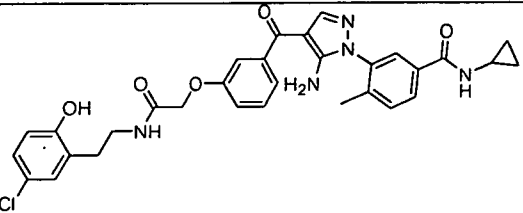
**實施例 97 -105**

下列實施例係以類似於實施例 96 之程序製備，但使用適當的胺代替氨。

表 4.

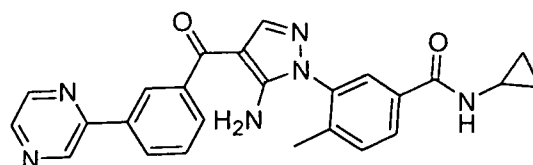
Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

97		3-(5-氨基-4-{3-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-侧氧-乙氧基]-苯甲酰基}-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.56	517.22
98		3-{5-氨基-4-[3-(2-侧氧-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰基]-吡唑-1-基}-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.48	503.21
99		3-(5-氨基-4-{3-[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-2-侧氧-乙氧基]-苯甲酰基}-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.63	503.2
100		3-(5-氨基-4-{3-[2-(3-甲基胺基-吡咯烷-1-基)-2-侧氧-乙氧基]-苯甲酰基}-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.51	517.22
101		3-(5-氨基-4-{3-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-2-侧氧-乙氧基]-苯甲酰基}-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.62	531.26
102		3-{5-氨基-4-[3-(2-吗啉-4-基-2-侧氧-乙氧基)-苯甲酰基]-吡唑-1-基}-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	1.92	504.2
103		3-[5-氨基-4-(3-[[[1H-苯并咪唑-2-基甲基]-胺基甲酰基]-甲氧基]-苯甲酰基)-吡	1.54	564.21

		唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺		
104		3-[5-氨基-4-(3-[[2-(2-苄氧基-5-氯-苯基)-乙基胺基]甲氧基]-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	3.2	678.26
105		3-[5-氨基-4-(3-[[2-(5-氯-2-羥基-苯基)-乙基胺基]甲氧基]-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.49	588.19

### 實施例 106

#### 3-[5-氨基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備

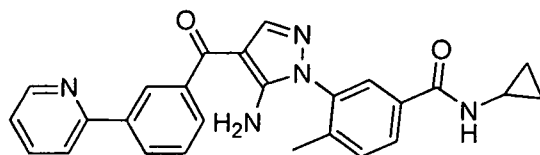


在 3-[5-氨基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (130mg, 0.27 mmol) 與 2-三丁基甲錫烷基吡啶 (119 mg, 0.32 mmol) 於 DMF (2 mL) 之攪拌過的溶液中加入肆(三苯膦)鈣 (催化的), 並將混合物在微波中於 160 °C 加熱 15 min。將溶劑除去並將殘餘物溶解於 EtOAc 中。將有機物用水、食鹽水洗滌及濃縮。使粗製物經由製備型 HPLC 純化而供得所要的產物, 為米黃色固體

(6.2 mg, 5%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.12 分  
; MS  $m/z$  439.19  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 107

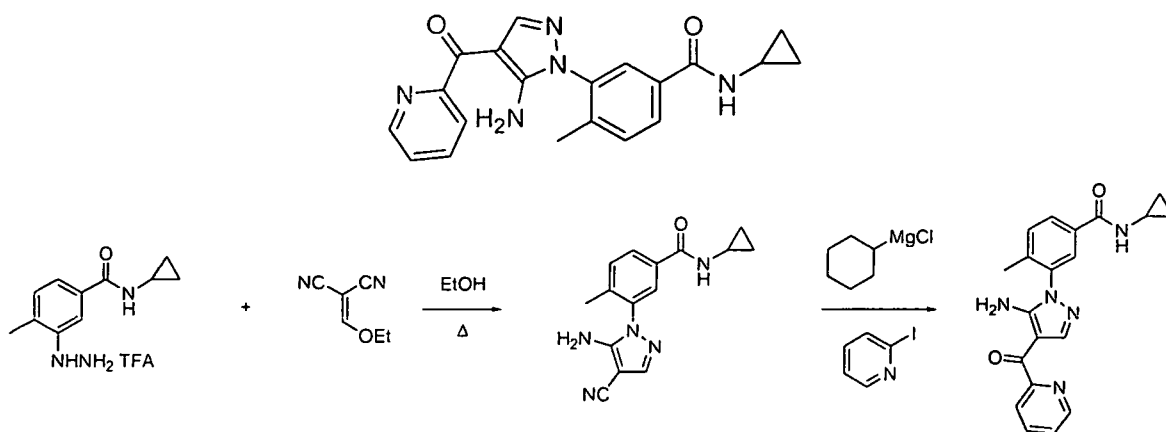
3-[5-胺基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-  
4-甲基苯甲醯胺之製備



如實施例 106 中之類似程序，但使用 2-三丁基甲錫烷基吡啶代替 2-三丁基甲錫烷基吡啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.94 分；MS  $m/z$  438.26  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 108

3-[5-胺基-4-(吡啶-2-羰基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯  
甲醯胺之製備



#### A. 3-(5-胺基-4-氟基-吡唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

將 DIPEA (3.4g, 26.5 mmol) 加到 *N*-環丙基-3-胍基-  
4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (8.45g, 26.5 mmol) 與 2-乙  
氧基亞甲基丙二腈 (3.2g, 26.5 mmol) 於 EtOH (100mL)

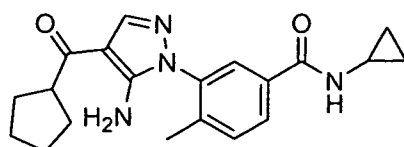
的溶液中，並於 65 °C 攪拌 3 小時。將溶劑除去，將殘餘物懸浮於 EtOAc (~100 mL) 中，並將水加到此懸浮液中。過濾出固體產物。將濾液用水、食鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮及在用 EtOAc 洗提之矽凝膠上經由管柱層析純化。獲得產物，由過濾與層析合併者，為米黃色固體 (7.1g, 96%)。

### B. 3-[5-氨基-4-(吡啶-2-羰基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

將氯化環己基鎂 (5 mL, 2.0 M 於 Et<sub>2</sub>O 中) 逐滴添加到 2-碘吡啶 (1.03g, 5 mmol) 於 -20 °C 之 THF (15mL) 的溶液中。將混合物於此溫度下攪拌 20 min，然後添加 3-(5-氨基-4-羰基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (140 mg, 0.5 mmol)，然後於室溫下攪拌過夜。藉由添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液將反應淬滅，然後將混合物用 EtOAc 萃取，並將有機層用水和食鹽水洗滌。在用 EtOAc 洗提之矽凝膠上經由管柱層析純化而供得產物，為白色固體 (60mg, 33%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度) t<sub>R</sub> 2.09 分；MS m/z 362.20 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實施例 108

3-(5-氨基-4-環戊烷羰基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



如實施例 17B 中之類似程序，但使用 3-[5-氨基-4-(3-

氟基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺代替 3-(5-胺基-4-氟基-咪唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺，以及使用溴化環戊基鎂代替溴化苯基鎂。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.54 分；MS  $m/z$  353.19  $[M+H]^+$ 。

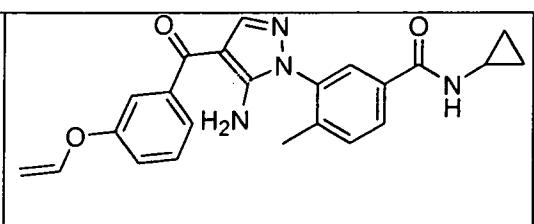
### 實施例 110 -126

下列實施例係以類似於實施例 109 之程序製備，但使用適當的格里納試劑代替溴化環戊基鎂。

表 5.

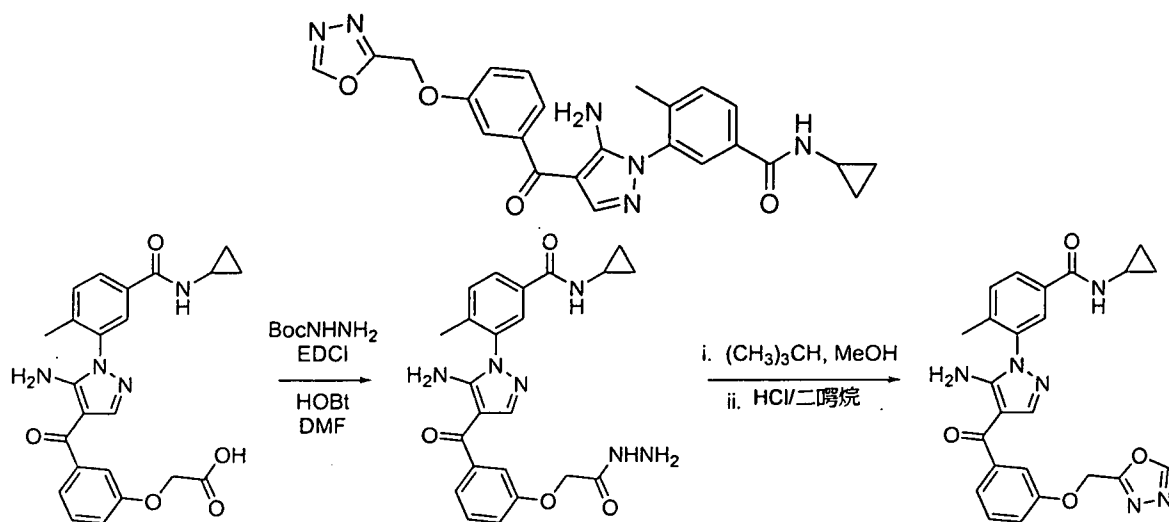
Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ $[M+H]^+$
110		3-[5-胺基-4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羰基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.67	405.16
111		3-[5-胺基-4-(2-氟-苯甲醯基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.05	379.13
112		3-[5-胺基-4-(3-乙氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.58	405.17
113		3-[5-胺基-4-(3-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.37	391.17
114		3-[5-胺基-4-(3-環丙氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.68	417.2
115		3-[5-胺基-4-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]- <i>N</i> -環丙基-4-甲基-苯甲醯胺	2.24	391.19

116		3-[5-氨基-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.11	421.17
117		3-[5-氨基-4-(4-甲基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.59	407.14
118		3-[5-氨基-4-(3-甲基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.61	407.15
119		3-[5-氨基-4-(4-氟-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.18	379.23
120		3-[5-氨基-4-(3-氟-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.18	379.15
121		3-[5-氨基-4-(3,4-二氟-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.25	3.97.16
122		3-[5-氨基-4-(3,5-二氟-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.28	397.17
123		3-[5-氨基-4-(4-氟-3-甲基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.32	393.23
124		3-[5-氨基-4-(4-氟-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.15	379.17
125		3-(5-氨基-4-环己烷羰基-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.75	367.22

126		3-[5-氨基-4-(3-乙 烯氧基-苯甲醯基)- 吡唑-1-基]-N-環丙 基-4-甲基-苯甲醯 胺	2.64	403.15
-----	---	---	------	--------

## 實施例 127

3-{5-氨基-4-[3-([1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



A. 3-[5-氨基-4-(3-胥基羰基甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

將化合物 97A (300 mg, 0.69 mmol)、胥基甲酸第三丁酯 (182 mg, 1.38 mmol)、EDCI (263 mg, 1.38 mmol) 及 HOBt (211mg, 1.38 mmol) 溶解於 DMF (10 mL, 無水) 中，並於室溫下攪拌 2 小時。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，用水、 $K_2CO_3$  水溶液、食鹽水洗滌，然後經  $Na_2SO_4$  乾燥。然後添加 TFA/DCE (5 mL, 1:1) 並於室溫下攪拌 30 min。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，用  $K_2CO_3$  水溶液洗滌及經  $Na_2SO_4$  乾燥。使粗製殘餘物在矽凝膠上經由管柱層析 (EtOAc : MeOH =

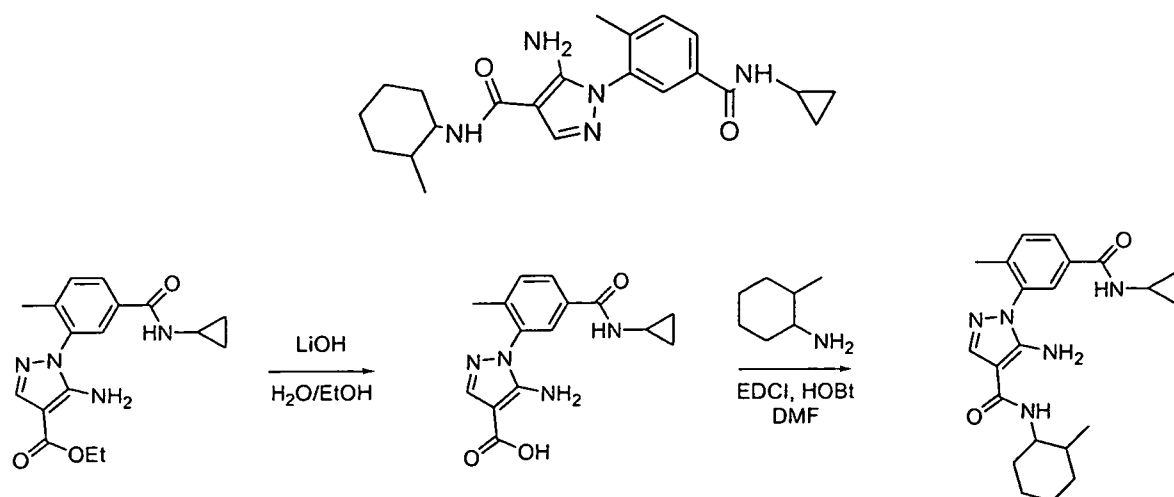
10:1) 純化，獲得所要的化合物，為白色固體 (88 mg, 28%)。

### B. 3-{5-胺基-4-[3-([1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

將原甲酸三甲酯 (3mL) 加到化合物 52B (48mg, 0.11mmol) 於 MeOH (3 mL) 的溶液中並於室溫下攪拌過夜。將溶劑除去，將固體殘餘物溶解於 1,4-二噁烷中，添加五滴的 HCl 之二噁烷溶液 (4M)，然後將混合物在微波中於 120 °C 加熱 30 min。將溶劑除去，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，用水和食鹽水洗滌。使粗產物經由製備型 HPLC 純化，而獲得產物，為白色固體 (13.3 mg, 6.7%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.07 分；MS  $m/z$  459.13  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 128

### 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-甲基-環己基)-醯胺之製備



### A. 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-

## 羧酸

將 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (1.0g, 參見實施例 44)、LiOH (1.2 g) 於水/乙醇 (15 mL/20 mL) 的溶液於 50 °C 加熱過夜。將溶液用稀 HCl (2M) 中和, 然後用乙酸乙酯 (200 mLx 2) 萃取, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將溶劑在減壓下蒸發, 然後添加乙酸乙酯和二乙醚。將所得固體過濾而得到所要的 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸。(0.8g; 產率: 88%)。

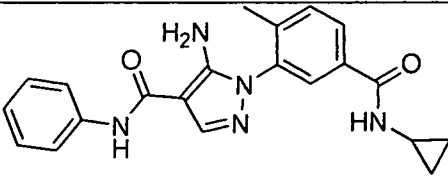
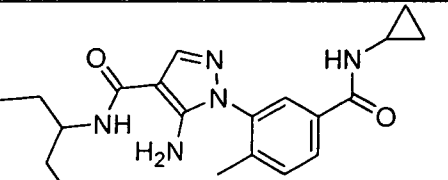
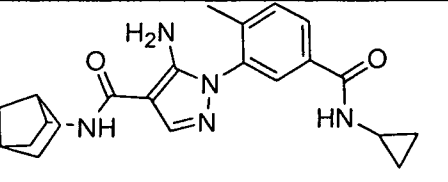
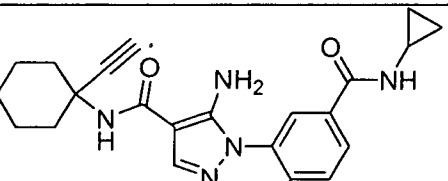
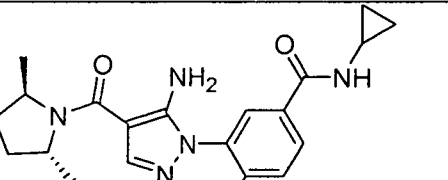
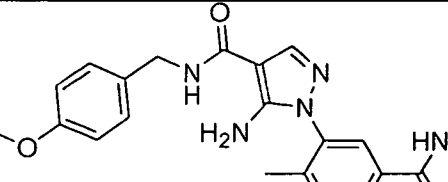
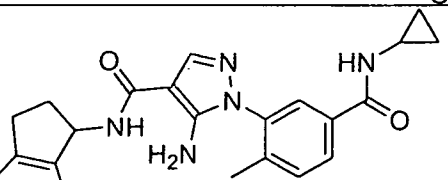
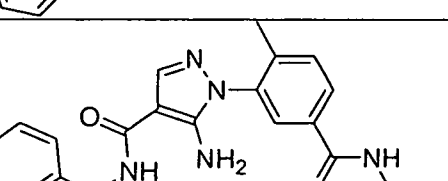
### B. 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸(2-甲基-環己基)-醯胺

使 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸 (21 mg)、2-甲基環己基胺 (10 mg)、EDCI (28 mg) 及 HOBt (12 mg) 於 DMF (0.75 mL) 的溶液於室溫下反應 24 小時。添加水 (4 mL), 並將溶液用乙酸乙酯 (3 mLx 2) 萃取。然後將有機相用水 (3 mL) 洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及蒸發。使殘餘物經由製備型 TLC 板純化而得到所要的產物 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-4-羧酸(2-甲基環己基)-醯胺 (19 mg, 70%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 2.34 分; MS m/z 396.31 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實施例 129 - 156

下列實施例係以類似於實施例 128 之程序製備, 但使用適當的胺代替 2-甲基環己基胺。

表 6.

Ex	結構	名稱	HPLC $t_R$ (分)	MS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
129		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸苯基醯 胺	2.4	376.2
130		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(1-乙基 -丙基)-醯胺	2.16	370.3
131		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸二環 [2.2.1]庚-2-基醯 胺	2.41	394.3
132		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(1-乙基 -丙基)-醯胺	2.57	406.2
133		3-[5-氨基-4-(2,5- 二甲基-吡咯烷- 1-羧基)-吡唑-1- 基]-N-環丙基-4- 甲基-苯甲醯胺	2.17	383.29
134		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸 4-甲氧 基-苄基醯胺	2.15	420.3
135		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸二氫化 茚-1-基醯胺	2.35	416.75
136		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸苄基醯 胺	2.04	390.23

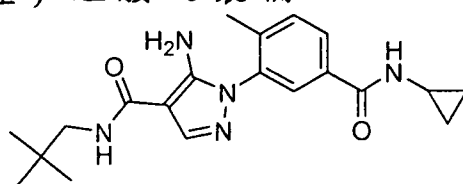
137		3-[5-氨基-4-(吡啶-1-羰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺	2.05	368.16
138		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸环己基酰胺	2.19	382.25
139		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸环丙基酰胺	1.72	340.23
140		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸 3-氯苄基酰胺	2.31	424.31
141		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸环戊基酰胺	2.03	368.29
142		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸 2,4-二氯-苄基酰胺	2.54	458.24
143		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸环己基甲基-酰胺	2.38	396.4
144		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺	2.5	458.23
145		5-氨基-1-(5-环丙胺基甲酰基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(4-甲基	2.45	396.32

146		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸 3-三氟 甲基-苄基醯胺	2.44	458.25
147		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(4-第三丁基 -環己基)-醯胺	2.86	438.4
148		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(2,2-二 甲基-丙基)-醯胺	2.19	370.28
149		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸 3-甲氧 基-苄基醯胺	2.13	420.29
150		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸 4-氟- 苄基醯胺	2.19	408.26
151		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(1-乙基 -吡咯烷-2-基甲 基)-醯胺	1.41	411.28
152		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸 2-甲基 -苄基醯胺	2.26	404.33
153		5-氨基-1-(5-環丙 胺基甲醯基-2-甲 基-苯基)-1H-吡 唑-4-羧酸(吡啶- 2-基甲基)-醯胺	1.39	391.14

154		5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	1.12	413.25
155		5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-環己基-乙基)-醯胺	2.53	410.45
156		5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-苯基-乙基)-醯胺	2.22	404.28

### 實施例 157

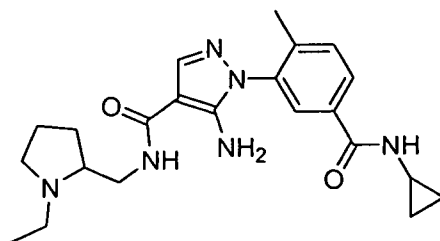
5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2,2-二甲基-丙基)-醯胺之製備



如實施例 128 中之類似程序，但使用新戊基胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.19 分；MS  $m/z$  370.32  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 158

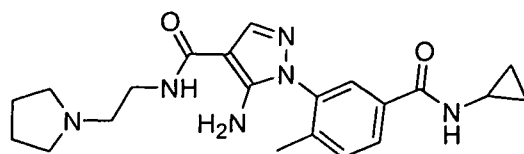
5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-醯胺之製備



如實施例 128 中之類似程序，但使用 2-(胺基甲基)-1-乙基吡咯烷代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.41 分；MS  $m/z$  411.25  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 159

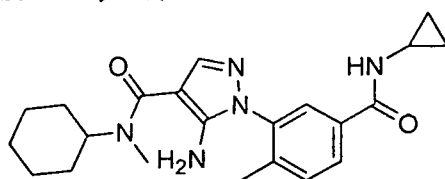
5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-醯胺之製備



如實施例 128 中之類似程序，但使用 1-(2-胺基乙基)吡咯烷代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.34 分；MS  $m/z$  397.22  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 160

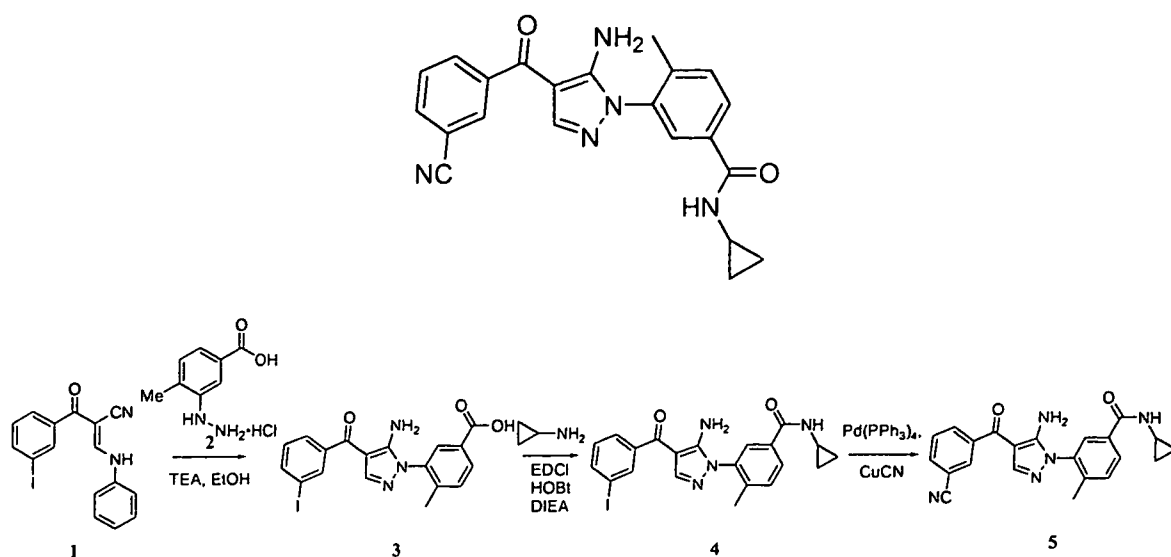
5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環己基-甲基-醯胺之製備



如實施例 57 中之類似程序，但使用 *N*-甲基環己基胺代替異丙胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.37 分；MS  $m/z$  396.3  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 161

3-[5-胺基-4-(3-氟基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



### A. 3-[5-氨基-4-(3-碘苯甲酰基)-吡唑-1-基]-4-甲基苯甲酸

在胍 2 (32.5 g, 0.160 mol, 1.0 當量) 於乙醇 (3.6 L) 之攪拌過的溶液中加入 1 (60g, 0.160 mol, 1.0 當量, 製備: 國際專利申請案公開號 WO 02/57101 A1, 第 84 頁) 和三乙胺 (16.56 g, 0.16 mol, 1.0 當量)。然後將此混合物加熱到 65 °C。當溫度到達 65°C 時所有的固體溶解。冷卻之後, 將固體過濾出來後供得酸 3 (22 g, 30 %) , 為淺棕色固體。HPLC (Waters X-Terra 5 微米 C18 管柱, 4.6mm x 250 mm, 1.0 mL/min, 移動相: 0.1% TEA 於 H<sub>2</sub>O/乙腈 40/60 中, 30 min 洗提) t<sub>R</sub> 6.74 min, 95.2% 純度。

### B. 3-[5-氨基-4-(3-碘苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

在酸 3 (21 g, 0.0469 mol, 1.0 當量) 於 DMF (30 mL) 之攪拌過的溶液中加入 EDCI (17 g, 0.0886 mol, 2.0 當量)、HOBt (12.6 g, 0.0939, 2.0 當量) 及二異丙基乙基胺 (24.2 g, 0.18 mol, 4.0 當量), 並將溶液於室

溫下攪拌 15 分鐘，然後添加環丙胺（10.7 g，0.0939，2.0 當量）並將反應攪拌 1 小時。將混合物加到水中，並用 EtOAc（1 L）萃取，然後用水（2 x 200 mL）和食鹽水（200 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥及濃縮。使產物經由急驟層析在矽凝膠上用 8/2 EtOAc/己烷洗提來純化而供得產物，為棕色油。使產物進一步經由用異丙醚（1 L）研製純化並在真空下乾燥，而供得醯胺 4（12 g，50 %），為灰白色固體。

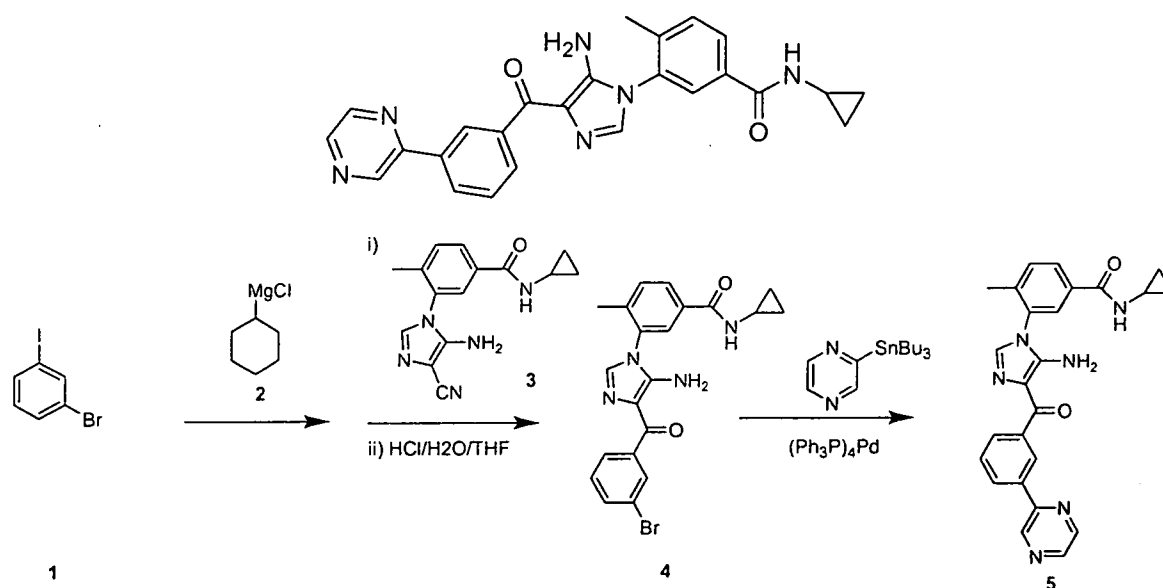
### C. 3-[5-氨基-4-(3-氟基苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

在  $N_2$  下，在碘化物 4（7.4 g，0.015 mol；1.0 當量）於 N,N-二甲基甲醯胺（25 mL）之攪拌過的溶液中加入氟化銅。將所得懸浮液回流 1 小時。藉由 TLC 監測反應並檢查是否完全。停止加熱並將反應混合物冷卻到 80°C。添加冰水（15 mL）、25% 氨水溶液（15 mL）及乙酸乙酯（50 mL）來淬滅反應。將混合物過濾以除去固體。從濾液中分離出有機層。將有機層用水、飽和食鹽水洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥。將溶劑在減壓下除去，並將粗製物於 60°C 在高真空下乾燥，然後用乙酸乙酯作為洗提液經由管柱純化而供得產物（3 g，51%），為灰白色固體。HPLC（Waters X-Terra 5 微米 C18 管柱 4.6mm x 250 mm，1.0 mL/min，移動相：0.1% TEA 於  $H_2O$ /乙腈 70/30 中，30 min 洗提） $t_R$  23.70 min，99.4% 純度； $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 8.06 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1 H),

8.04 (m, 1 H), 7.85 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.65 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 0.86 (dd,  $J = 6.9, 6.1$  Hz, 2 H), 0.61 (m, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.6, 167.2, 151.5, 141.3, 140.7, 140.3, 135.1, 134.5, 134.0, 132.2, 131.8, 129.5, 128.7, 126.2, 118.1, 113.0, 103.7, 30.9, 23.2, 17.7, 6.8 ppm.

### 實施例 162

#### 3-[5-胺基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備



#### A. 3-[5-胺基-4-(3-溴苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺之製備

在  $\text{N}_2$  下，在 3-溴-1-碘苯 (2.82g) 於  $-40$  °C THF (20 mL) 之溶液中加入氯化環己基鎂 (2M 於 THF 中，6 mL) 。使溶液保持在  $-40$  °C 至  $0$  °C 歷時 20 min。然後添加 3-

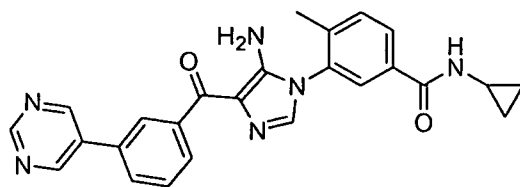
(5-氨基-4-氰基-咪唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (0.18g) 並使反應保持在室溫下 1 小時。然後添加 HCl (4 M, 20 mL) 並使混合物保持在室溫下二天。將混合物用  $K_2CO_3$  溶液中和並用 EtOAc (2 X 100 mL) 萃取，然後將合併的有機物經  $Na_2SO_4$  乾燥及濃縮。經由管柱層析純化粗產物 (EtOAc)，得到所要的產物 (0.15g, 54%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.85 分；MS  $m/z$  438.10, 441.07  $[M+H]^+$ 。

#### B. 3-[5-氨基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

將 3-[5-氨基-4-(3-溴苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (60 mg)、2-三丁基甲錫烷基吡啶 (120  $\mu$ L) 及肆(三苯膦)鈀(0) (30 mg) 於 1,4-二噁烷 (0.8 mL) 的溶液在微波照射下於 160 °C 加熱 25 min。添加水 (3 mL) 並用乙酸乙酯 (4 mLx 2) 萃取混合物。蒸發溶劑及經由製備型 TLC (EtOAc: MeOH = 10:1) 純化後得到所要的產物 (38 mg, 63%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.18 分；MS  $m/z$  439.27  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 163

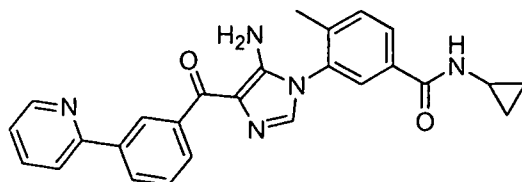
#### 3-[5-氨基-4-(3-嘓啶-5-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 162 中之類似程序，但使用 4-三丁基甲錫烷基嘧啶代替 2-三丁基甲錫烷基吡啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.93 分；MS  $m/z$  439.19  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 164

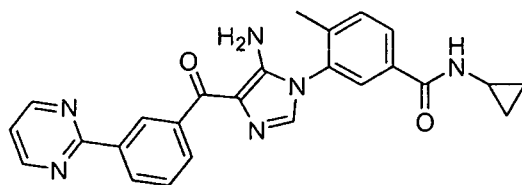
3-[5-胺基-4-(3-嘧啶-5-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 162 中之類似程序，但使用 2-三丁基甲錫烷基嘧啶代替 2-三丁基甲錫烷基吡啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.04 分；MS  $m/z$  438.25  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 165

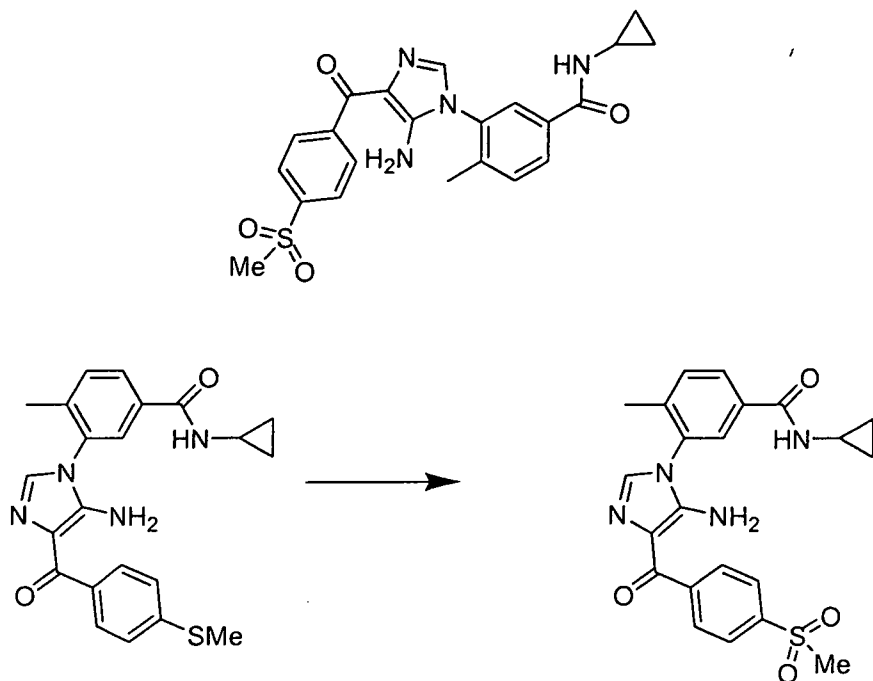
3-[5-胺基-4-(3-嘧啶-2-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



如實施例 162 中之類似程序，但使用 2-三丁基甲錫烷基嘧啶代替 2-三丁基甲錫烷基吡啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.49 分；MS  $m/z$  439.24  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 166

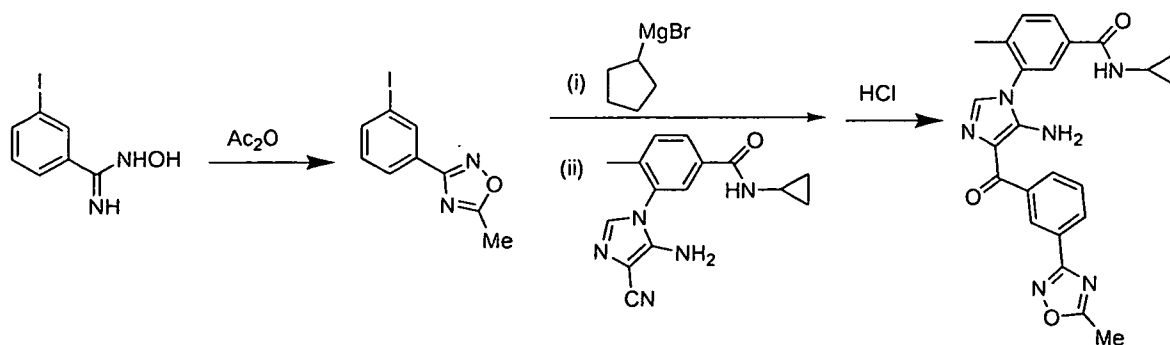
5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-甲基磺醯基苯甲醯基-1H-咪唑之製備



使 5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-甲基磺醯基苯甲醯基-1H-咪唑 (64 mg) 與 Oxone<sup>®</sup> (242 mg) 於水/甲醇 (2mL/2mL) 中的溶液於室溫下反應 2 小時。將此溶液蒸發並添加 THF/MeOH (2mL/2mL)。加熱混合物來溶解有機物，然後過濾。將濾液在減壓下濃縮，然後使殘餘物經由製備型 HPLC 純化而供得產物 (1.6 mg)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.90 分；MS  $m/z$  439.15  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 167

5-氨基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-[3-(5-甲基)噁二唑-3-基苯甲醯基]-1H-咪唑之製備

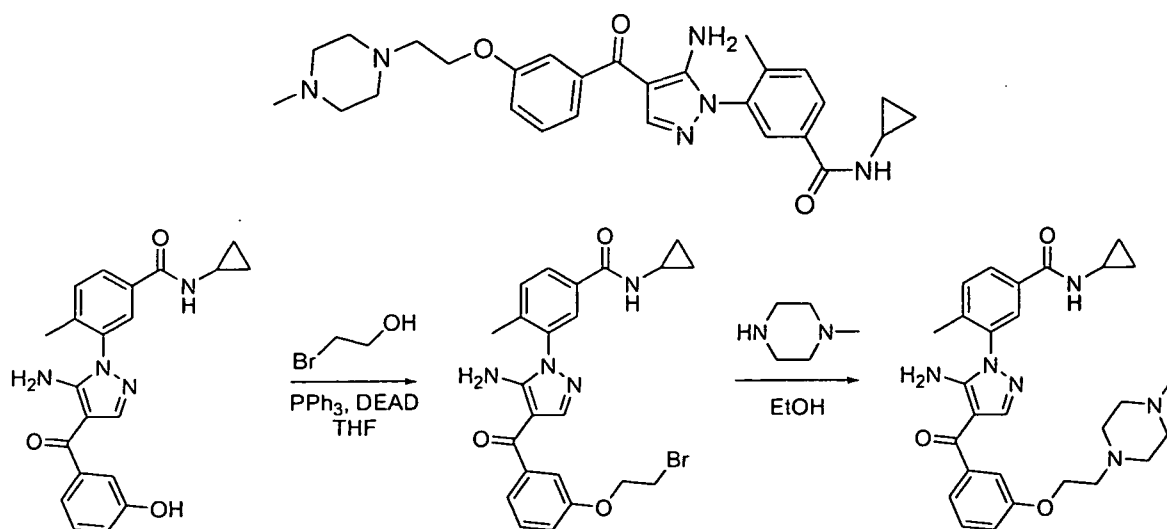


將 *N*-羥基-3-碘苄脒 (benzimidine) (1.31g)、乙酸酐 (1 mL) 與催化量對甲苯磺酸的混合物在乙酸 (10 mL) 中於 90 °C 加熱 6 小時。將溶劑蒸發，然後添加水和甲醇 (1:1; 100 mL)。將所得沈澱物過濾而得到所要的產物 (1.1 g)。

在  $N_2$  下，在 3-(3-碘苯基)-5-甲基吡二唑 (0.286g) 於 THF (15 mL) 之溶液中加入 -20 °C 的溴化環戊基鎂 (2 M, 1.1 mL)。使溫度逐漸上升到 5-10 °C。這用去約 20 分鐘。然後添加 5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-氰基咪唑 (96 mg)，並使反應保持在室溫下 0.5 小時。然後添加稀 HCl (4M, 12 mL) 並將反應於 60 °C 加熱 3 小時。分配於水和乙酸乙酯中之後，使終產物經由管柱層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:1) 純化。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  2.03 分; MS  $m/z$  443.20  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 168

3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-甲基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



**A. 3-{5-胺基-4-[3-(2-溴-乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺**

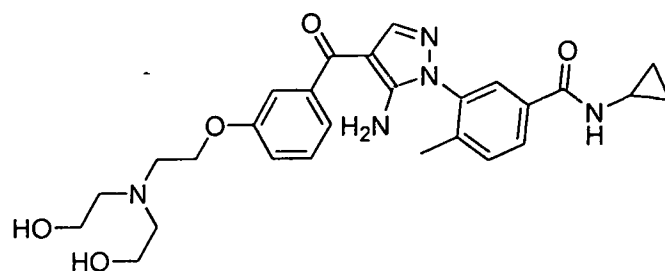
在 3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (472 mg, 1.26 mmol) 於 0°C THF (無水, 20 mL) 之溶液中加熱 2-溴乙醇 (785 mg, 6.3 mmol)、PPh<sub>3</sub> (1.3g, 5.04 mmol) 及偶氮二羧酸二乙酯 (877mg, 5.04 mmol), 然後將混合物於室溫下攪拌 72 小時。添加 NH<sub>4</sub>Cl 的水溶液, 然後離析出 THF 層。將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機相用食鹽水洗滌, 經由製備型 HPLC 純化而供得產物, 為白色固體 (360 mg, 59%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度) t<sub>R</sub> 2.72 分; MS m/z 483.14/485.09 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. 3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺**

在 3-{5-胺基-4-[3-(2-溴乙氧基)-苯甲醯基]-吡啶-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (24 mg, 0.05mmol) 於 EtOH (1ml) 之懸浮液中加入 1-甲基哌啶 (100mg, 1 mmol), 並將混合物於 80 °C 攪拌過夜。將溶劑除去, 將殘餘物溶解於 EtOAc 中, 用水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將溶劑除去, 獲得所要的產物, 為無色油 (18 mg, 72%)。HPLC (4 分鐘梯度) t<sub>R</sub> 1.33 分; MS m/z 503.29 [M+H]<sup>+</sup>.

**實施例 169**

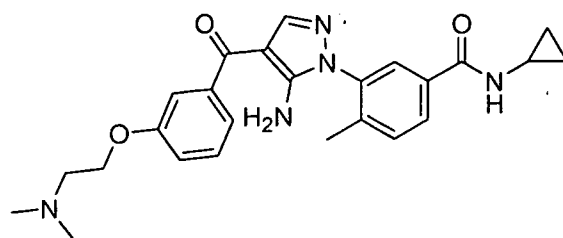
**3-[5-胺基-4-(3-{2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙氧基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備**



如實施例 168 中之類似程序，但使用 2-[雙-(2-羥乙基)-胺基]-乙醇代替 1-甲基哌啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.39 分；MS  $m/z$  508.24  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 170

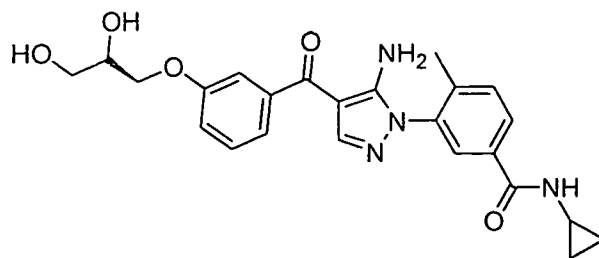
3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

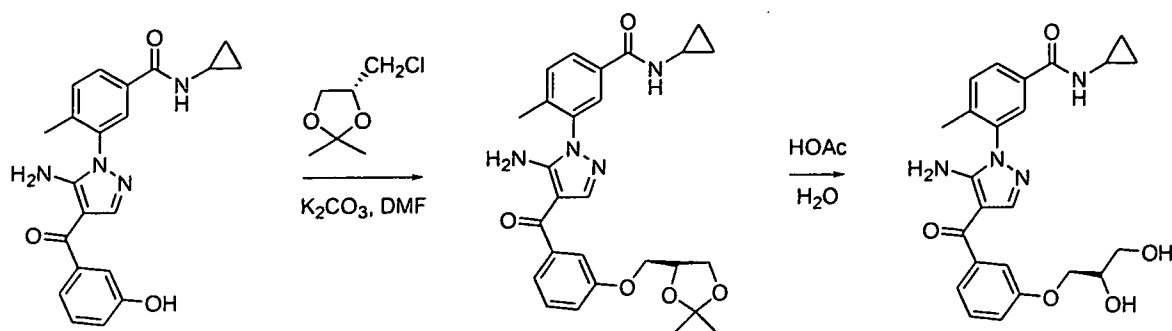


如實施例 168 中之類似程序，但使用 2-二甲胺基乙醇代替 1-甲基哌啶。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.59 分；MS  $m/z$  448.22  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 171

3-{5-胺基-4-[3-(2,3-二羥基-丙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備





**A. 3-{5-胺基-4-[3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基甲氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺**

在 3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (75mg, 0.2 mmol) 與 4-氯甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷 (36 mg, 0.24mmol) 溶解於 DMF (4mL) 之攪拌過的溶液中加入  $K_2CO_3$ , 然後使混合物在微波爐中於 150 °C 攪拌 2 小時。將溶劑除去, 將殘餘物溶解於 EtOAc 中, 用水、食鹽水洗滌, 經  $Na_2SO_4$  乾燥及濃縮。使殘餘物經由管柱層析 (EtOAc: Hex = 3 : 1) 純化, 而獲得產物, 為無色油 (18mg, 18%)。HPLC (4 分鐘梯度)  $t_R$  2.57 分; MS  $m/z$  491.11  $[M+H]^+$ 。

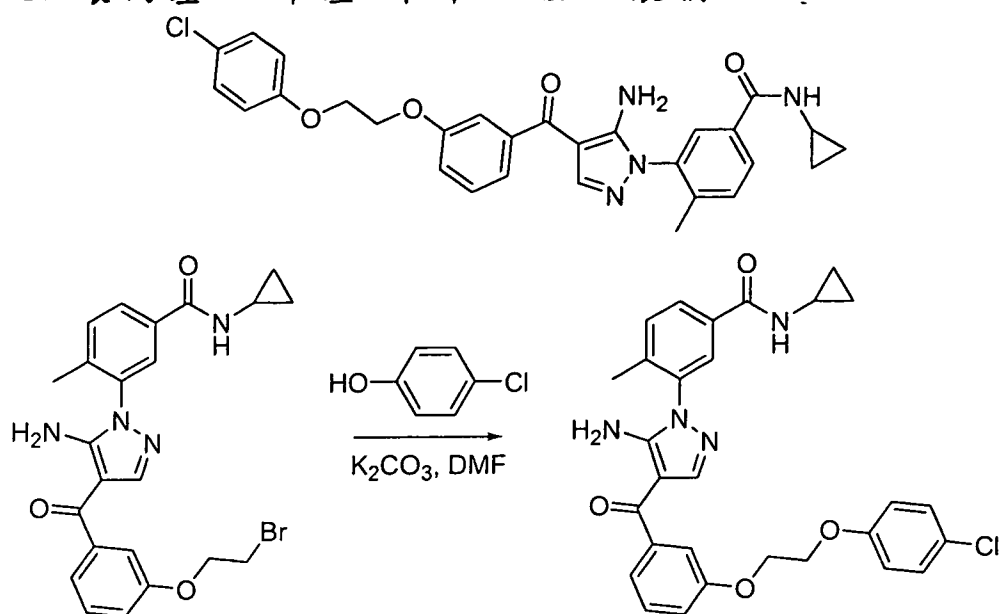
**B. 3-{5-胺基-4-[3-(2,3-二羥基-丙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺**

將化合物 171A (10 mg) 溶解於 HOAc (1mL) 中, 添加 0.5 mL 水, 並將混合物於 50 °C 過夜攪拌。將溶劑除去並使殘餘物經由製備型 TLC (EtOAc) 純化, 而供得產物, 為淺黃色油 (4.1 mg, 45%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.73 分; MS  $m/z$  451.21  $[M+H]^+$ 。

**實施例 172**

**3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-氯-苯氧基)-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-**

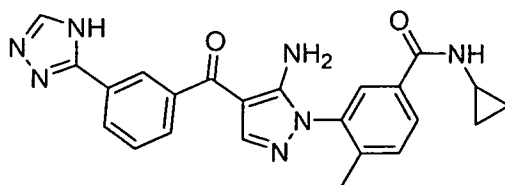
## 1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備



在 3-{5-胺基-4-[3-(2-溴乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺 (24 mg, 0.05 mmol) 與 4-氯酚 (128mg, 1mmol) 於 DMF (1mL) 之攪拌過的溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1mmol) 並將混合物於 100 °C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻並將固體濾除。將濾液濃縮並經由製備型 HPLC 純化，而供得產物，為米黃色固體 (10mg, 38%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度) t<sub>R</sub> 2.77 分；MS m/z 531.21 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實施例 173

3-{5-胺基-4-[3-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備。

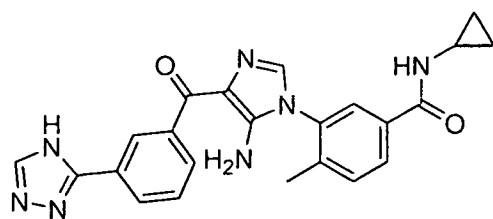




在 3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (120 mg) 於 DMF (2 mL) 之攪拌過的溶液中加入 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛 (5 mL), 並將溶液於 80 °C 攪拌過夜。將溶劑除去, 將殘餘物溶解於 AcOH (5 mL) 中, 添加胼單水合物 (3 mL) 並將混合物於 90 °C 攪拌過夜。用鹽酸將溶液酸化至 pH ~ 1, 並於 80 °C 攪拌過夜。將溶劑除去, 並將殘餘物再懸浮於 EtOAc 中, 然後用  $K_2CO_3$  水溶液、水和食鹽水洗滌及濃縮。使粗產物經由管柱層析在矽凝膠用 EtOAc 洗提純化而供得產物, 為白色固體 (65 mg, 51%)。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  $t_R$  1.58 分; MS  $m/z$  428.18  $[M+H]^+$ 。

#### 實施例 174

3-{5-胺基-4-[3-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺之製備

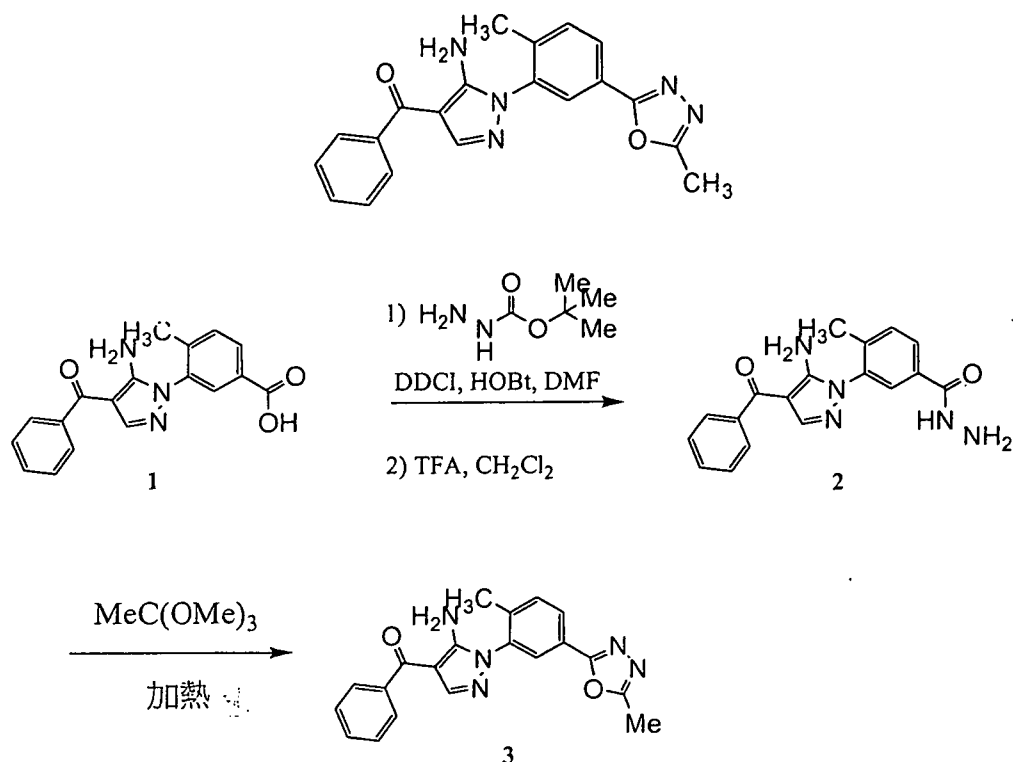


如實施例 173 中之類似程序, 但使用 3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-*N*-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺代替 3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-

]-*N*-環丙基-4-甲基苯甲醯胺。HPLC (4 分鐘 10-90 梯度)  
 $t_R$  1.58 分；MS  $m/z$  428.24  $[M+H]^+$ 。

### 實施例 175

{5-胺基-1-[2-甲基-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-1*H*-吡唑-4-基}-苯基-甲酮之製備



### A. *N'*-[3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲醯基]-1-胼羧酸第三丁酯

在室溫 DMF (10 mL) 中加入 3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲醯基-1-胼羧酸第三丁酯 (0.50 g, 1.56 mmol, 1.0 eq)、胼基甲酸第三丁酯 (0.206 g, 1.56 mmol, 1.0 eq)、EDCI (0.313 g, 1.63 mmol, 1.05 eq) 及 HOBT (0.238 g, 1.56 mmol, 1.0 eq)。將反應攪拌 19 小時，倒入食鹽水 (100mL) 中，並用 EtOAc (2 X 20 mL) 萃取。將有機萃取

液合併，並用食鹽水（1 X 20 mL）洗滌。將食鹽水層分離並用 EtOAc（1 X 10 mL）萃取。將所有的有機萃取液合併，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將此物質溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（10 mL）中，並冷卻到 0°C。添加 TFA（3 mL）並使反應混合物於 2 小時期間溫熱到室溫。在真空中除去溶劑而得到粗製固體，將其用 EtOAc/醚（1/1）研製，得到 2（180 mg，26%），為淺褐色固體。

**B. {5-胺基-1-[2-甲基-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-1H-吡唑-4-基}-苯基-甲酮**

將 2（50 mg，0.15 mmol，1.0 eq）加到原乙酸三甲酯（3 mL）中，並在微波密封容器中加熱到 140°C 歷時 20 分鐘。在真空中除去溶劑，然後再溶解於原乙酸三甲酯（4 mL）中，並再次加熱到 140°C 歷時 20 分鐘。在真空中除去溶劑，並將此物質溶解於 DMF 中，然後加熱到 230°C 歷時 10 分鐘。使此物質經由急驟層析（矽凝膠，EtOAc/己烷 80/20）純化而得到 3（5.8 mg）：MS m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>

**實施例 176**

本文所提供化合物抑制細胞激素合成或活性的能力可使用下列活體外分析來說明。

**p38 激酶之產生**

人類 p38 $\alpha$ 與 $\beta$ 的 cDNA 係藉由 PCR 選殖。將 $\alpha$ 與 $\beta$  cDNA 次選殖（subcloned）成 DEST2 質體（Gateway，

InVitrogen)。使 His<sub>6</sub>-p38 融合蛋白質在大腸桿菌中表現並經由親和層析法使用 Ni<sup>+2</sup>-NTA-瓊脂糖從細菌溶解產物 (bacterial lysates) 中純化出來。藉由用已活化 (constitutively active) MKK6 培育來活化 His<sub>6</sub>-p38 蛋白質。經由親和層析法將活化 p38 從 MKK6 中分離出來。已活化 MKK6 係以類似於 Raingeaud 等人 [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)] 之方法產生。

### TNF- $\alpha$ 藉由經 LPS-激發之 PBMC 的製造

從健康志願者中取得經肝素抑制血球凝固的人類全血。藉由 Accu-paque 密度梯度離心法從人類全血中純化出周邊血液單核細胞 (PBMC)，並將其以  $5 \times 10^6$ /mL 的濃度再懸浮於分析用培養基 (含有 10% 胎牛血清之 RPMI 培養基) 中。將 175  $\mu$ L 細胞懸浮液在 96-孔組織培養盤中用 10  $\mu$ L 試驗化合物 (於 4% DMSO 中) 於室溫下培育 30 分鐘。然後將 15  $\mu$ L 的 LPS (13.33 ug/mL 母料) 加到此細胞懸浮液中，然後將此盤在含有 5% CO<sub>2</sub> 之潮濕氣氛中於 37°C 培育 18 小時。培育之後，將培養基收集起來並保存於 -20°C 下。

將 THP-1 細胞 (TIB-202, ATCC) 洗滌後，以  $1 \times 10^5$ /mL 的濃度再懸浮於分析培養基 (含有 3% 胎牛血清之 RPMI 培養基) 中。使 175  $\mu$ L 細胞懸浮液在 96-孔組織培養盤中用 10  $\mu$ L 試驗化合物 (於 4% DMSO 中) 於室溫下培育 30 分鐘。然後將 15  $\mu$ L 的 LPS (13.33 ug/mL 母料) 加到此細胞懸浮液中，然後將此盤在含有 5% CO<sub>2</sub> 之潮濕

氣氛中於 37°C 培育 18 小時。培育之後，將培養基收集起來並保存於 -20°C 下。

TNF- $\alpha$  在培養基中之濃度係使用標準 ELISA 套組 (BioSource International, Camarillo, CA) 定量。由四條參數羅吉斯曲線 (logistic curve) (SigmaPlot, SPSS, Inc.) 計算試驗化合物的 TNF- $\alpha$  濃度和 IC<sub>50</sub> 值 (將經 LPS-激發之 TNF- $\alpha$  生產抑制 50% 的化合物濃度)。

### p38 $\alpha$ 分析

所採用的 p38 $\alpha$  分析係根據經由與丙酮酸激酶和乳酸脫氫酶偶合反應所獲得而在感興趣反應中經由 NADH 氧化作用所釋出 ADP 的測量。這些分析係在 384-孔 UV-盤中進行。最終體積為 25  $\mu$ L，係由添加 2.5  $\mu$ L 溶於 10% DMSO 之化合物、17.5  $\mu$ L 分析緩衝液及 5  $\mu$ L ATP 所製得。分析緩衝液含有下列試劑而得到分析中的最終濃度：25 mM HEPES，20 mM 2-甘油基磷酸鹽，pH 7.6，10 mM MgCl<sub>2</sub>，0.1 mM 原鈳酸鈉，0.5 mM 磷酸烯醇丙酮酸，0.12 mM NADH，3.1 mg/mL LDH，6.67 mg/mL 丙酮酸激酶，0.25 mM 肽基質，2 mM DTT，0.005% 吐溫 80 (Tween 80) 及 20 nM p38 $\alpha$  激酶 (得自 Upstate)。將試驗化合物用 p38 $\alpha$  激酶預先培育 60 min，然後添加 ATP 至 0.15 mM 最終濃度以使反應開始。反應速率係使用 SpectraMax 讀盤式分光光度計在 340 nm 於 37°C 下測量 10 分鐘。抑制作用數據係使用 SigmaPlot 用非線性最小平方回歸法分析。

### TNF- $\alpha$ 藉由經 LPS-激發之小鼠的製造

對小鼠 (Balb/c 雌性, 6-8 週齡, Taconic Labs; n=8/治療組) 以腹膜內方式注射懸浮於無菌食鹽水中之脂多糖 (LPS) (50 ug/kg 大腸桿菌株 0111: B4, Sigma)。九十分鐘後, 藉由 CO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> 吸入使小鼠鎮靜而取得血液樣本。將血漿分離出來, 並經由商用 ELISA 分析法依照製造商的指示 (BioSource International) 分析 TNF- $\alpha$  濃度。在 LPS 注射之前, 於各種不同時間以口服方式投予試驗化合物。化合物係在各種媒介物或溶解劑中配劑成懸浮液或溶液。

### 結果

本文所例示之化合物在上述分析中都顯示出作為 p38 激酶抑制劑的活性。本文所提供之某些化合物的 p38 抑制活性係顯示於下表中。對於 p38 激酶 IC<sub>50</sub> 值, “+++”表示 < 1  $\mu$ M, “++”表示在 1.0 與 10  $\mu$ M 之間, 以及 “+”表示 > 10  $\mu$ M。

實施例	p38 $\alpha$ IC <sub>50</sub>
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
18	+++
29	+++
30	+++
33	+++
34	+++
48	+++
49	+++

實施例	p38 $\alpha$ IC <sub>50</sub>
50	+++
52	+++
53	+++
76	+++
87	+++
128	+++
129	+++
135	+++
148	+++
171	+++

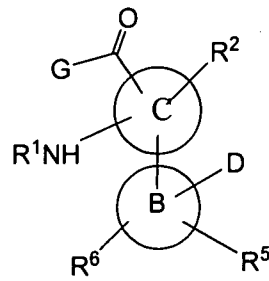
由於修改對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者將是顯而易見者，因此所請標的係意欲僅受所附申請專利範圍所限制。

【圖式簡單說明】

無

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

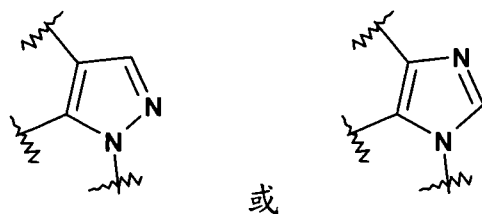
$R^1$  是氫；

$R^2$  是氫、烷基、烷硫基、烷基磺醯基、視需要經取代之烷氧基，其中至多達二個取代基係選自於-OR（R = 烷基）及苯基、3-氯苄基胺基羰基甲氧基或視需要經取代之雜環氧基，其中雜環基意指 3 至 8 個環原子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為 N，而其餘環原子為 C 且至多達二個取代基係選自於-COOR（其中 R 是烷基）；

G 是苯基、吡啶基、環己基、環戊基或苄基，且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代，但前提是該吡啶基環係經由碳環原子連接至羰基上，或者 G 是  $OR^{83}$  或  $NR^{80}R^{81}$ ；

B 是苯基；

C 是分別為下式之吡唑或咪唑環：



其中上方鍵係與 G-C(=O)鍵結，下方鍵係與環 B 鍵結且中間鍵係與  $R^1NH$  鍵結；

D 是  $-C(O)NR^{80x}R^{81x}$ ，其中  $R^{80x}$  和  $R^{81x}$  為氫、烷氧基或含一個環與 3 至 7 個碳原子之環烷基；

各  $R^{80}$  和  $R^{81}$  係獨立地為氫、烷基、環烷基，該環烷基為含有 1 至 3 個環且每個環有 3 至 7 個碳又該環可進一步與不飽和  $C_3-C_7$  碳環族環稠合之飽和非芳族環烴系統，且其係未經取代或被一或二個獨立選自於下列之取代基取代：烷基、1-乙炔基環己基、甲氧基苄基、苄基、3-氯苄基、2,4-二氯苄基、環己基甲基、3,4-二氯苄基、3-三氟甲基苄基、氟苄基、N-乙基-2-吡咯烷基甲基、甲基苄基、吡啶基甲基、嗎啉基乙基、1-環己基乙基、1-苄基乙基或 2-吡咯烷基乙基；

$R^{83}$  是氫或烷基，或是含 3 至 7 個碳原子之飽和非芳族環烴之環烷基；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

(a) 胺基、烷胺基或二烷胺基；

(b) 視需要經取代之雜環基，其為 3 至 8 個環原子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為選自於 N 和 O 之雜原子而其餘環原子為 C，其中該取代基可為選自於烷基取代基之一或二者；

(c) 視需要經取代之雜芳基，其為含有一、二或三個選自於 N 或 O 之環原子而其餘環原子為 C 之 5 至 10 個環原子的單環基團，其中該取代基可為選自於烷基取代基之一或二者；

(d) 視需要經取代之雜環烷基，其中該雜環基為 3 至

8 個環原子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為選自於 N 和 O 的雜原子而其餘者為 C，其中該取代基可為選自於烷基取代基之二者；

(e) 視需要經烷基取代之嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基或 S,S-二氧硫代嗎啉基烷氧基；

(f)  $-Y-(\text{伸烷基})-R^9$ ，其中：Y 是  $-O-$ ；而  $R^9$  是雜芳基，其為含有一、二或三個選自於 N 和 O 之環雜原子而其餘環原子為 C 之 5 至 10 個環原子的單環芳族基團， $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$  或  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ，其中  $R^{10}$  是烷基，而  $R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此獨立為氫或烷基，其中  $R^9$  視需要獨立地經一或二個選自於下列之取代基取代：烷基、苯基、苄基、鹵烷基、雜烷基、鹵基、氰基、醯基、 $-\text{OR}$ （其中 R 是氫或烷基）、 $-\text{NRR}'$ （其中 R 和  $R'$  係獨立地選自於氫、烷基或醯基）、 $-\text{NHCOR}$ （其中 R 是烷基）、 $-\text{NRS}(\text{O})_n\text{R}'$ （其中 R 是氫或烷基，n 是從 0 至 2 的整數，而  $R'$  是氫、烷基或雜烷基）、 $-\text{NRS}(\text{O})_n\text{NR}'\text{R}''$ （其中 R 是氫或烷基，n 是從 0 至 2 的整數，而  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫、烷基或雜烷基）、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （其中 n 是從 0 至 2 的整數，而 R 是氫、烷基或雜烷基）、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ （其中 n 是從 0 至 2 的整數，而 R 和  $R'$  係獨立地為氫、烷基或雜烷基）、 $-\text{COOR}$ 、 $-(\text{伸烷基})\text{COOR}$ （其中 R 是氫或烷基）、 $-\text{CONR}'\text{R}''$  或  $-(\text{伸烷基})\text{CONR}'\text{R}''$ （其中  $R'$  和  $R''$  係獨立地為氫或烷基）；

(g)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中  $R^{25}$  和  $R^{26}$  係獨立地表示氫或烷基，或者  $R^{25}$  和  $R^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個吡

咯烷基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基或 S,S-二氧硫代嗎啉基；

(h) 氫；

(i) 鹵基；

(j) 氰基；

(k) 羥基；

(l) 烷氧基，其視需要經一或二個選自於苯基、-CONR'R''（其中 R'與 R''一起形成吡咯烷基或嗎啉基）、NRR'（其中 R與 R'獨立選自於氫和烷基）及-OR（其中 R是氫或烷基）之取代基取代；

(m) C(L)R<sup>40</sup>，其中 L是 O；R<sup>40</sup>是氫、OR<sup>55</sup>或 NR<sup>57</sup>R<sup>58</sup>，其中 R<sup>55</sup>是氫或烷基，R<sup>57</sup>和 R<sup>58</sup>係各獨立地為氫或含一個環與 3至 7個碳原子之環烷基；

(n) 烷基或羥基烷基；

(o) 2-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-(3-胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-(3-甲基胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基、[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-胺基甲醯基]-甲氧基、[2-(2-苄氧基-5-氯-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基、[2-(5-氯-2-羥基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基或 4-哌啶基甲基；

(p) 環丙氧基；

(q) 甲硫基；

(r) 甲基磺醯基；

R<sup>4</sup>係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；
- (b) 鹵基；
- (c) 烷基；
- (d) 烷氧基；及
- (e) 羥基；

或者，取代環上相鄰原子的  $R^3$  和  $R^4$  一起形成伸烷基二氧基；

$R^5$  是氫；

$R^6$  係選自於下列所組成之群組：

- (a) 氫；及
- (b) 烷基，

或者其為 3-(5-胺基-4-{3-[(3-氯-苄基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-[5-胺基-4-(3-{[2-(3-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-(5-胺基-4-{3-[4-(3-氯-苄基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-[5-胺基-4-(3-{[2-(2-苄氧基-5-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-(5-胺基-4-{3-[(2-嗎啉-4-基-乙基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-(5-胺基-4-{3-[(3-嗎啉-4-基-丙胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、3-[5-胺基-4-(3-乙烯氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺、5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苄基)-1H-吡啶-4-羧酸苄

基醯胺，或其醫藥上可接受之鹽，

其中烷基及烷硫基、烷基磺醯基、烷氧基、羥基烷基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、雜烷基、雜環烷基和醯基的烷基部分意指一至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基或三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，

其中伸烷基（亦包含在伸烷基二氧基中的伸烷基）意指一至六個碳原子的直鏈飽和二價烴基或三至六個碳原子的支鏈飽和二價烴基。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 G 是  $OR^{83}$  或  $NR^{80}R^{81}$ 。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^{80}$  和  $R^{81}$  係各獨立地為氫、環己基、2-甲基環己基、3-戊基、二環[2.2.1]庚基、1-乙炔基環己基、甲氧基苄基、苄基、環丙基、3-氯苄基、環戊基、2,4-二氯苄基、環己基甲基、3,4-二氯苄基、4-甲基環己基、3-三氟甲基苄基、4-第三丁基環己基、新戊基、氟苄基、N-乙基-2-吡咯烷基甲基、甲基苄基、吡啶基甲基、嗎啉基乙基、1-環己基乙基、1-苯基乙基或 2-吡咯烷基乙基。

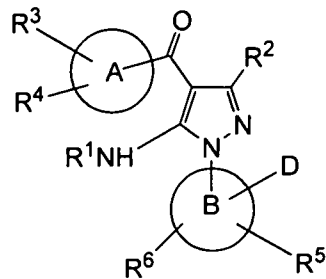
4.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 G 是  $NH_2$  或  $NH$ (環己基)。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 G 是苯基、吡啶基、環己基、環戊基或苄基，且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受

之鹽，其中 G 是苯基且係經  $R^3$  和  $R^4$  取代。

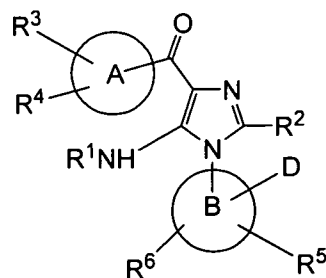
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式 III：



III

其落在申請專利範圍第 1 項之化學式範圍內，其中 A 對應於 G 且為苯基、吡啶基、環己基、環戊基或苄基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式 VII：



VII

其落在申請專利範圍第 1 項之化學式範圍內，或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 對應於 G 且為苯基、吡啶基、環己基、環戊基或苄基。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^1$  是氫。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^2$  是氫或低碳烷基，其中該低碳烷基意指一至

五個碳原子的直鏈飽和單價烴基或三至五個碳原子的支鏈飽和單價烴基。

11.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^2$  是氫、甲基、正丙基或 3-氯苄基胺基羰基甲氧基。

12.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 是苯環。

13.如申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 是苯環。

14.如申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^3$  是氰基。

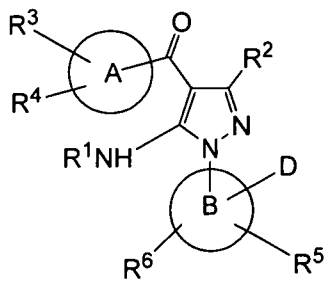
15.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^3$  是氫、二氧雜環戊烷基 (dioxolanyl)、噻啉基、吡啉基、吡嗪基、氰基、噁二唑基、三唑基、甲硫基或甲烷磺醯基。

16.如申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^3$  是 *N*-嗎啉基甲基、羥基甲基、*N*-(2-(3-氯苄基)-1-乙基)胺基甲基、*N*-(2-嗎啉基-1-乙基)胺基甲基、(3-氯-苄基胺基)-甲基、4-(3-氯-苄基)-哌啶-1-基甲基、[2-(2-苄氧基-5-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基、(3-嗎啉-4-基-丙胺基)-甲基、胺基甲醯基甲氧基、2-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-側氧-2-哌啶-1-基-乙氧基、2-(3-胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-(3-甲基胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-2-側氧-乙氧基、2-嗎

啉-4-基-2-側氧-乙氧基、[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-胺基甲醯基]-甲氧基、[2-(2-苄氧基-5-氯-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基、[2-(5-氯-2-羥基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基或4-哌啶基甲基。

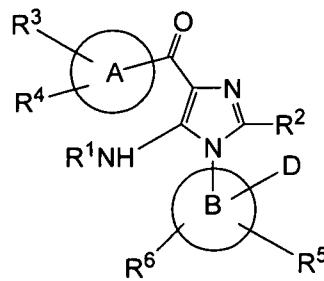
17. 如申請專利範圍第7項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^4$  是氫。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有下式 III 或 VII 之一者：



III

或



VII

其中 A 對應於申請專利範圍第1項中之化學式中的 G，且其中：

$R^1$  是氫；

$R^2$  是氫、烷基或烷硫基；

A 是苯基；

B 是苯基；

D 是  $-C(O)NR^{80x}R^{81x}$ ，其中  $R^{80x}$  和  $R^{81x}$  為氫、烷氧基或含一個環與3至7個碳原子之環烷基；

$R^3$  係選自於下列所組成之群組：

(a) 胺基、烷胺基或二烷胺基；

(b) 視需要經取代之雜環基，其為3至8個環原

子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為選自於 N 和 O 之雜原子而其餘環原子為 C，其中該取代基可為選自於烷基取代基之一或二者；

(c) 視需要經取代之雜芳基，其為含有一、二或三個選自於 N 或 O 之環原子而其餘環原子為 C 之 5 至 10 個環原子的單環基團，其中該取代基可為選自於烷基取代基之一或二者；

(d) 視需要經取代之雜環烷基，其中該雜環基為 3 至 8 個環原子的環系非芳族基團，其中一或二個環原子為選自於 N 和 O 的雜原子而其餘者為 C，其中該取代基可為選自於烷基取代基之二者；

(e) 視需要經烷基取代之嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基或 S,S-二氧硫代嗎啉基烷氧基；

(f)  $-Y-(\text{伸烷基})-R^9$ ，其中：Y 是  $-O-$ ；而  $R^9$  是雜芳基，其為含有一、二或三個選自於 N 和 O 之環雜原子而其餘環原子為 C 之 5 至 10 個環原子的單環芳族基團， $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{10}$  或  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ，其中  $R^{10}$  是烷基而  $R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此獨立為氫或烷基，其中  $R^9$  視需要獨立地經一或二個選自於下列之取代基取代：烷基、苯基、苄基、鹵烷基、雜烷基、鹵基、氰基、醯基、 $-\text{OR}$ （其中 R 是氫或烷基）、 $-\text{NRR}'$ （其中 R 和  $R'$  係獨立地選自於氫、烷基或醯基）、 $-\text{NHCOR}$ （其中 R 是烷基）、 $-\text{NRS}(\text{O})_n\text{R}'$ （其中 R 是氫或烷基，n 是從 0 至 2 的整數，而  $R'$  是氫、烷基或雜烷基）、-

$\text{NRS(O)}_n\text{NR'R''}$  (其中 R 是氫或烷基, n 是從 0 至 2 的整數, 而 R' 和 R'' 係獨立地為氫、烷基或雜烷基)、  
 $-\text{S(O)}_n\text{R}$  (其中 n 是從 0 至 2 的整數, 而 R 是氫、烷基或雜烷基)、  
 $-\text{S(O)}_n\text{NRR'}$  (其中 n 是從 0 至 2 的整數, 而 R 和 R' 係獨立地為氫、烷基或雜烷基)、  
 $-\text{COOR}$   
 $-(\text{伸烷基})\text{COOR}$  (其中 R 是氫或烷基)、  
 $-\text{CONR'R''}$   
 或  $-(\text{伸烷基})\text{CONR'R''}$  (其中 R' 和 R'' 係獨立地為氫或烷基) ;

(g)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ , 其中  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  係獨立地表示氫或烷基, 或者  $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  連同它們所連接的氮一起形成一個吡咯烷基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基或 S,S-二氧硫代嗎啉基 ;

(h) 氫 ; 及

(i) 氟基 ;

$\text{R}^4$  係選自於下列所組成之群組 :

(a) 氫 ;

(b) 鹵基 ;

(c) 烷基 ;

(d) 烷氧基 ; 及

(e) 羥基 ;

$\text{R}^5$  是氫 ;

$\text{R}^6$  係選自於下列所組成之群組 :

(a) 氫 ; 及

(b) 烷基 ;

其中烷基、伸烷基以及烷硫基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、雜烷基、雜環烷基和醯基的烷基部分如申請專利範圍第1項所定義。

19.如申請專利範圍第18項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^1$ 和 $R^2$ 是氫，而B是苯基。

20.如申請專利範圍第7項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^3$ 是在3-位上。

21.如申請專利範圍第7項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^3$ 是在3-位上，且係選自於2-二甲胺基乙基、3-二甲胺基丙基、4-二甲胺基丁基、2-二甲胺基乙基胺基、3-二甲胺基丙胺基、羥基甲基、1,2-二羥基乙基、3-羥基-3-甲基-1-丁基或3-羥基丁基所組成之群組。

22.如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自於3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-4-甲基-苯甲酸；3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-4-甲基-苯甲酸；3-[5-胺基-4-(3-碘-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；{5-胺基-1-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-苯基-甲酮；3-[5-胺基-4-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-甲醯基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯

甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-{5-胺基-4-[3-(4-甲基-哌咻-1-基甲基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(3-羥基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；3-[5-胺基-4-(4-甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；及3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

23.如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

24.如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列所組成之群組：

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環己烷羧基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環戊烷羧基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯基乙醯基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙基胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲基胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環戊胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(環丙基甲基-胺基甲醯基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(四氫-吡喃-4-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-乙氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(2-苄氧基-乙氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

4-[5-胺基-4-苯甲醯基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-3-氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯；

3-[5-胺基-4-苯甲醯基-3-(哌啶-4-氧基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲硫基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲烷磺醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲烷磺醯基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲硫基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

3-[5-胺基-4-(3-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(2-甲基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(2-氯苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-4,N-二甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

5-胺基-3-[(3-氯-苄基胺基甲醯基)-甲氧基]-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-氟基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(吡咯烷-1-羧基)-苯甲醯基]-咪唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-甲基胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(哌咩-1-羰基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-二甲胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(環丙基甲基-胺基甲醯基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙基胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲基胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環戊胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-異丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環丙胺基甲醯基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[(3-氯-苄基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{[2-(3-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[4-(3-氯-苄基)-哌啶-1-基甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{[2-(2-苄氧基-5-氯-苄基)-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[(2-嗎啶-4-基-乙基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[(3-嗎啶-4-基-丙基胺基)-甲基]-苯甲醯基}-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(吡啶-2-羰基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(2-甲基-苯甲醯基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,4-二氯-苯甲醯基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-氯-苯甲醯基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,4-二氯-苯甲醯基)-咪啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,5-二氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-甲氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-羰基]-苯甲酸第三丁酯；

3-[5-胺基-4-(3,5-二氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羰基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,4-二甲氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-苄氧基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-3-甲基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

{3-[5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-羰基]-苯氧基}-乙酸第三丁酯；

3-[5-胺基-4-(3-氯-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-2-甲基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-苯甲醯基-2-丙基-咪唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-胺基甲醯基甲氧基-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-側氧-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-側氧-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(3-胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(3-甲基胺基-吡咯烷-1-基)-2-側氧-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-2-側氧-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-嗎啶-4-基-2-側氧-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-胺基甲醯基]-甲氧基}-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{[2-(2-苄氧基-5-氯-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{[2-(5-氯-2-羥基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-甲氧基}-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(吡啶-2-羰基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-環戊烷羰基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羰基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(2-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-環丙氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,4-二甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-甲硫基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-甲硫基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,4-二氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3,5-二氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-3-甲基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

3-(5-胺基-4-環己烷羰基-吡啶-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-乙烯氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-([1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-甲基-環己基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸苯基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-乙基-丙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸二環[2.2.1]庚-2-基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-乙炔基-環己基)醯胺；

3-[5-胺基-4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-羰基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸二氫化茛-1-基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸苄基醯胺；

3-[5-胺基-4-(哌啶-1-羰基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環己基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環丙基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸3-氯苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環戊基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸2,4-二氯-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環己基甲基-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸3,4-二氯-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(4-甲基-環己基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸3-三氟甲基-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(4-第三丁基-環己基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2,2-二甲基-丙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸3-甲氧基-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸4-氟-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸 2-甲基-苄基醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-環己基-乙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-苯基-乙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2,2-二甲基-丙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑-4-羧酸環己基-甲基-醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-氰基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-吡啶-2-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-嘧啶-5-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-嘧啶-5-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-嘧啶-2-基-苯甲醯基)-咪唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-甲基磺醯基苯甲醯基-1H-咪唑；

5-胺基-1-(5-環丙胺基甲醯基-2-甲基苯基)-4-[3-(5-甲基)噁二唑-3-基苯甲醯基]-1H-咪唑；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-甲基-哌咩-1-基)-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[5-胺基-4-(3-{2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙氧基}-苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(2,3-二羥基-丙氧基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-(5-胺基-4-{3-[2-(4-氯-苯氧基)-乙氧基]-苯甲醯基}-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

3-{5-胺基-4-[3-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；及

3-{5-胺基-4-[3-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲醯基]-吡唑-1-基}-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

25.如申請專利範圍第7項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為3-(5-胺基-4-苯甲醯基-3-甲氧基-吡唑-1-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺。

26.如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為3-[5-胺基-4-(3-氟基苯甲醯基)-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺。

27.如申請專利範圍第7項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為3-[5-胺基-4-苯甲醯基-吡唑-1-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺。

28.一種醫藥組成物，其包含呈醫藥上可接受之鹽類形式之如申請專利範圍第26或27項之化合物或如申請專利範圍第26或27項之化合物，以及醫藥上可接受之載劑。

29.如申請專利範圍第28項之醫藥組成物，其係調配成供單劑投藥用。

30.一種如申請專利範圍第1-27項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽類，當其用於治療或改善p38激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀。

31.一種如申請專利範圍第28項之醫藥組成物，當其用於治療或改善p38激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀。

32.一種如申請專利範圍第1-27項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽類的用途，其係用於製造用於治療

或改善 p38 激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀的醫藥品。

33. 一種如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物的用途，其係用於製造用於治療或改善 p38 激酶所媒介疾病或失調之一或多種症狀的醫藥品。

拾壹、圖式：

(無)