

發明專利說明書²⁰⁰⁵²³²⁶²

(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：93122340

※ 申請日期：93.7.27

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

Akt 活性抑制劑

INHIBITORS OF Akt ACTIVITY

C07D 471/04, 271/08,

A61K 31/437, A61P 35/00,

19/02

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

代表人：(中文/英文)

史都爾·蘇特/SUTER, STUART R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 賀狄克/HEERDING, DIRK A.

2. 柯拉克/CLARK, TAMMY J.

3. 卓大衛/DREWRY, DAVID HAROLD

4. 李傑克/LEBER, JACK DALE

5. 沙格爾/SAFONOV, IGOR

6. 丹尼斯/YAMASHITA, DENNIS S.

7.杜元/DU, YAN

8.戴尼達/DHARANIPRAGADA, RAMALINGA M.

9.白科爾/PARKAR, ASHFAQ AHMED

國 籍：(中文/英文)

1.荷蘭/Netherlands

2.~6.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 7 月 29 日; 60/490,851
2. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 7 月 30 日; 60/491,055
3. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 8 月 6 日; 60/493,101
4. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 8 月 13 日; 60/494,752
5. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 9 月 29 日; 60/507,014
6. 美國 U.S.A.; 西元 2003 年 12 月 18 日; 60/530,847

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關新穎之 1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基化合物，使用該等化合物作為蛋白質激酶 B 活性抑制劑及治療癌症與關節炎之用途。

【先前技術】

發明背景

本發明係有關含 1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基之化合物，彼等為一或多種同功型絲胺酸/鳥氨酸激酶，Akt (亦為所謂蛋白質激酶 B)，之活性抑制劑。本發明亦有關包含該等化合物之醫藥組成物及使用本發明化合物治療癌症與關節炎之方法 (Liu et al. Current Opin. Pharmacology 3:317-322 (2003))。

細胞凋亡(計劃性細胞死亡)在胚胎發育及多種疾病(例如退化性神經疾病、心血管疾病與癌症)的發病原因上扮演重要角色。新近的研究已導向鑑定涉及調控或執行計劃性細胞死亡的各種前及抗細胞凋亡基因產物。抗細胞凋亡基因例如 Bcl2 或 Bcl-x_L 之表現，抑制由各種刺激誘發的細胞凋亡性細胞死亡。另一方面，前細胞凋亡基因例如 Bax 或 Bad 之表現導致計劃性細胞死亡 (Adams et al. *Science*, 281:1322-1326 (1998))。計劃性細胞死亡之執行由與蛋白酶相關之卡斯蛋白酶(caspase)-1，包括卡斯蛋白酶-3、卡斯蛋白酶-7、卡斯蛋白酶-8 與卡斯蛋白酶-9 等所傳

介 (Thornberry et al. *Science*, 281:1312-1316 (1998))。

磷脂醯肌醇 3'-OH 激酶 (P13K)/Akt/PKB 途徑對於細胞生存 / 細胞死亡的調控似乎相當重要 (Kulik et al. *Mol.Cell.Biol.* 17:1595-1606 (1997); Franke et al, *Cell*, 88:435-437 (1997) ; Kauffmann-Zeh et al. *Nature* 385:544-548 (1997) Hemmings *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek et al., *Science*, 275:661-665 (1997)。生存因子，例如血小板衍生之生長因子 (PDGF)、神經生長因子 (NGF) 與類胰島素生長因子-1 (IGF-1)，於各種條件下，藉由誘發 P13K 活性而促進細胞生存 (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997)。活化的 P13K 導使製造磷脂醯肌醇 (3,4,5)-三磷酸鹽 (PtdIns (3,4,5)-P3)，其接著與含有佩勒崔蛋白 (pleckstrin) 同質性 (PH)-功能部位之絲胺酸 / 鳥氨酸胺酸激酶 Akt 結合並促成其活化 (Franke et al *Cell*, 81:727-736 (1995); Hemmings *Science*, 277:534 (1997); Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998); Alessi et al., *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996))。P13K 之特異性抑制劑或優勢之負性 Akt/PKB 變異體徹底破壞彼等生長因子或細胞激素之促進生存活性。先前已有文獻揭示，P13K 之抑制劑 [LY294002 或沃曼寧 (wortmannin)] 利用上游激酶封阻 Akt/PKB 活性。此外，於細胞正常地經歷凋亡性細胞死亡之條件下，引入具組成活性之 P13K 或 Akt/PKB 變異體會促進細胞生存 (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997)。

人類腫瘤中之 Akt 含量分析顯示，Akt2 顯然在許多卵

巢癌 (J. Q. Cheung *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:9267-9271 (1992)) 與胰臟癌 (J. Q. Cheung *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:3636-3641 (1996)) 病例中大量表現。同樣地，也發現 Akt3 在乳癌與攝護腺癌細胞株 (Nakatani *et al. J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)) 中大量表現。經證實 Akt-2 於 12% 之卵巢癌中大量表現，且 Akt 之擴增在 50% 之未分化腫瘤中尤其頻繁，暗示 Akt 亦可能與腫瘤侵襲性相關 (Bellacosa, *et al., Int. J. Cancer*, 64, pp. 280-285, 1995)。已有報告 (Sun *et al. Am. J. Pathol.* 159: 431-7 (2001)) 記述，於乳癌、卵巢癌與攝護腺癌中，Akt1 激酶活性增加。

腫瘤壓抑劑 PTEN，特異性地移除 PtdIns (3,4,5)-P3 之 3' 磷酸鹽的一種蛋白質及脂質磷酸酶，乃 P13K/Akt 途徑之負性調控劑 (Li *et al. Science* 275:1943-1947 (1997); Stambolic *et al. Cell* 95:29-39 (1998); Sun *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:6199-6204 (1999))。PTEN 之胚細胞突變為人類癌症候群例如高登氏症 (Cowden disease) 的原因 (Liaw *et al. Nature Genetics* 16: 64-67 (1997))。PTEN 在極大比例的人類腫瘤中被消除，不含功能性 PTEN 之腫瘤細胞株顯示經活化的 Akt 含量增加 (Li *et al.* 同前; Guldberg *et al. Cancer Research* 57:3660-3663 (1997); Risinger *et al. Cancer Research* 57:4736-4738 (1997))。

彼等觀察證明 P13K/Akt 途徑在腫瘤形成中細胞生存或凋亡的調控上扮演重要角色。

由第二信使調控的絲胺酸/息寧胺酸蛋白質激酶之 Akt/PKB 亞族的三個成員已被鑑定出，分別命名 Akt1/PKB α 、Akt1/PKB β 、及 Akt1/PKB γ 。該等同功型具同質性，特別是在編碼催化性功能部位之區域。彼等 Akt1/PKB 被發生於反應 P13K 傳訊之磷酸化作用所活化。P13K 對膜肌醇磷脂進行磷酸化，產生磷脂醯肌醇 3,4,5-三磷酸鹽與磷脂醯肌醇 3,4-雙磷酸鹽等第二信使，彼等已被證實與 Akt/pkb 之 PH 功能部位結合。

Akt 活化作用及活性之抑制可藉由以抑制劑(例如 LY294002 或沃曼寧)抑制 P13K 而達成。然而，P13K 抑制作用具有任意地影響不只是所有三個 Akt 同功酶，亦影響依賴 Pdtlns(3,4,5)-P3(例如酪胺酸激酶之 Tec 族)的其他含 PH 功能部位之傳訊分子之可能性。再者，已有文獻揭示，Akt 可利用不依賴 P13K 之生長訊號而活化。

替代地，Akt 活性可利用封阻上游激酶 PDK1 活性予以抑制。化合物 UCN-01 為被記載之 PDK1 抑制劑(*Biochem. J.* 375(2):255 (2003))。再者，抑制 PDK1 將造成活性依賴 PDK1 的多個蛋白質激酶(例如非典型的 PKC 同功型，SGK、與 S6 激酶)被抑制(Williams et al. *Curr. Biol.* 10:439-448 (2000))。

小分子 Akt 抑制劑可用於治療腫瘤，尤其是帶有活化 Akt 者(例如零 PTEN 腫瘤及具有 ras 突變之腫瘤)。PTEN 為 Akt 重要的負性調控劑，其功能於許多癌症中喪失，該等癌症包括乳癌與攝護腺癌、神經膠質母細胞瘤、及數種

癌症候群包括巴佐兩氏症候群 (Bannayan-Zonana syndrome)(Maehama, T. *et al. Annual Review of Biochemistry*, 70:247 (2001))、高登氏症 (Parsons, R.; Simpson, L. *Methods in Molecular Biology (Totowa, NJ, United States)*, 222 (*Tumor Suppressor Genes, Volume 1*): 147 (2003))、及勒杜兩氏症 (Lhermitte-Duclos disease)(Backman, S. *et al. Current Opinion in Neurobiology*, 12(5):516 (2002))。Akt3 於缺乏雌激素受體之乳癌及與雄激素無關之攝護腺癌中向上調節；Akt2 於胰臟癌與卵巢癌中大量表現。Akt1 於胃癌中擴增 (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5034-7 (1987)) 及於乳癌中向上調節 (Stal *et al. Breast Cancer Res.* 5: R37-R44 (2003))。因此小分子 Akt 抑制劑被預期用於治療彼等類型以及其他類型之癌症。Akt 抑制劑亦用於與進一步之化學治療劑組合。

本發明之目的在於提供為 Akt/PKB 抑制劑之新穎化合物。

本發明之目的亦在於提供包含醫藥載劑及於本發明方法有用的化合物之醫藥組成物。

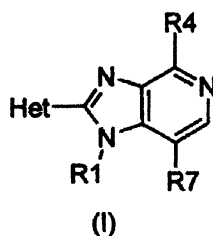
本發明之目的亦在於提供治療癌症之方法，該方法包括投與該等 Akt/PKB 活性抑制劑。

本發明之目的亦在於提供治療關節炎之方法，該方法包括投與該等 Akt/PKB 活性抑制劑。

【發明內容】

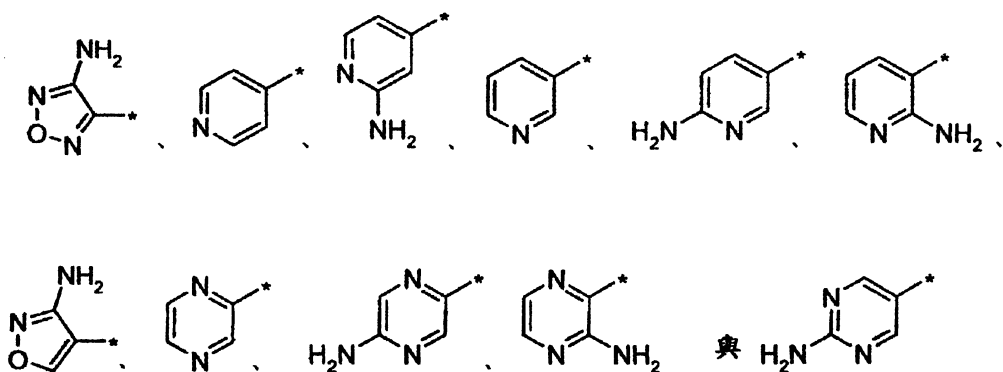
發明概述

本發明係有關具下式 (I) 之新穎化合物：



式中：

Het 係選自下述組群：



R^1 係選自氫、烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、

含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中

該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與芳基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之經取代之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基與經保護之 $-OH$ ，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 4 個雜原

子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

本發明係有關治療癌症之方法，該方法包括投與有其需要之患者有效量之具式(I)之 Akt/PKB 抑制化合物。

本發明係有關治療關節炎之方法，該方法包括投與有其需要之患者有效量之具式(I)之 Akt/PKB 抑制化合物。

本發明亦有關發現式(I)化合物具有作為 Akt/PKB 抑制劑之活性。

於本發明之進一步態樣中，係提供用於製備本發明 Akt/PKB 抑制化合物之新穎方法及新穎中間產物。

本發明亦涵蓋一種醫藥組成物，其含有醫藥載劑及用於本發明方法之化合物。

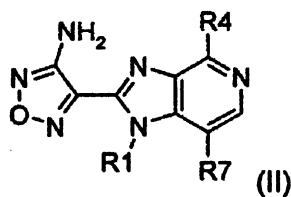
本發明亦涵蓋將本發明之 Akt/PKB 抑制化合物與進一步之活性成分一起投與之方法。

發明之詳細說明

本發明係有關如上述之式(I)化合物。

本發明之式(I)化合物抑制 Akt/PKB 活性。特別是，本文揭示之化合物抑制三個同功型 Akt/PKB 之各者。

於本發明式(I)化合物中，包含具下式(II)者：



式中：

R^1 係選自氫、烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與

氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與芳基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹵氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、 N -鹵基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之經取代之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基與經保護之 $-OH$ ；

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

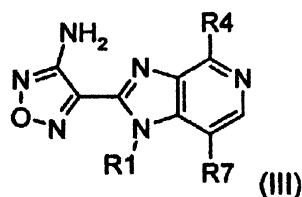
R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之-OH，
或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(I)化合物中，包含具下式(III)者：



式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，

及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啶、苯基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啶基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、
 硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至
 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取
 代之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取
 代之芳基與經保護之 $-\text{OH}$ ；

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原
 子之環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、經取代之環烷基、經取
 代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多
 個取代基取代之烷基：烷氧基、鹵氧基、芳氧基、
 胺基、 N -鹵基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺
 基、羥烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有
 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、
 芳基、經取代之芳基及經保護之 $-\text{OH}$ ，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與
 氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中
 該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或
 多個取代基取代，

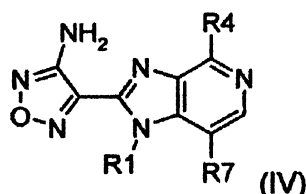
其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]

吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(I)化合物中，包含具下式(IV)者：



式中：

R^1 係選自氫、烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、芳基、經取

代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、
 烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝
 基、氟基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、
 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代
 之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，
 及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代
 之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下
 述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯
 氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、
 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、
 硝基、氟基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳
 基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與
 氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中
 該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或
 多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12}
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 為氫；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、氰基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 與 $-(CH_2)_nOR^8$ ，其中 n 為 0 至 2；

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啉、六氫吡啶基與吡咯啉基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、羥基、硝基、氰基、環烷基、鹵素與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(III)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、芳氧基、羥基、烷氧基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基、氰基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 與 $-(CH_2)_nOR^8$ ，其中 n 為 0 至 2；

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啉、六氫吡啶基與吡咯啉基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代

基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、羥基、硝基、氰基、環烷基、鹵素與 C_1-C_{12} 芳基；

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(IV)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之

烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、芳氧基、羥基、烷氧基、鹼氧基、胺基、N-鹼基胺基、硝基、氰基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 為氫者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹼胺、氰基、脞、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、鹼氧基、胺基、N-鹼基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啉、苯基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啉基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-鹼基胺基、羥基、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]

吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(III)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與
 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、
 含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被
 選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹽胺、
 氰基、脞、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧
 基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基與鹵素之一
 或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與
 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啶、苯基、六氫吡啶、
 六氫吡啶基與吡咯啶基，各者視需要被選自下述組
 群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹽氧基、芳氧
 基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或
 多個取代基取代之胺基、N-鹽基胺基、羥基、硝基、
 脞、經取代之脞、氰基、環烷基、經取代之環烷基、

含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基；

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(IV)化合物中，包含
式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之

烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1-C_{12} 芳基；
 R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、
 含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被
 選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、
 氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧
 基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一
 或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 為氫者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與
 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自烷基、被選自包括羥基、甲氧基、乙氧基、
 胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代
 基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環
 烷基與 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$
 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啶基，各

者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：
 甲氧基、乙氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、被選自
 包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之
 胺基、N-醯基胺基、羥基、硝基、胍、經取代之胍、
 氰基、環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜
 原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環
 烷基、C₁-C₁₂ 芳基與經取代之 C₁-C₁₂ 芳基；

R⁹ 與 R¹⁰ 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原
 子之環烷基、C₁-C₁₂ 芳基、經取代之環烷基、經取
 代之 C₁-C₁₂ 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多
 個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、
 胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺
 基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與
 經取代之芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]
 吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(III)化合物中，包含

式中：

R¹ 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與
 C₁-C₁₂ 芳基；

R⁴ 係選自烷基、被選自包括羥基、甲氧基、乙氧基、

胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C₁-C₁₂ 芳基；及

R⁷ 係選自 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，
R⁸ 為烷基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啶基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：
烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、羥基、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、鹵素、C₁-C₁₂ 芳基與經取代之 C₁-C₁₂ 芳基，

R⁹ 與 R¹⁰ 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、C₁-C₁₂ 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C₁-C₁₂ 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、芳氧基、胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、鹵素、C₁-C₁₂ 芳基與經取代之 C₁-C₁₂ 芳基者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(IV)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自烷基、被選自包括羥基、甲氧基、乙氧基、
 胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷
 基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12}
 芳基；及

R^7 為氫者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(I)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、
 N-鹽基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷
 基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥
 基、烷氧基、胺基、N-鹽基胺基與鹵素之一或多個
 取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12}
 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹽基胺
 基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、

含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 與 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、經取代之環烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中

該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基(視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基)、環烷基及含有 1 至 3 個雜原子之環烷基，該環烷基及含有 1 至 3 個雜原子之環烷基各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2 者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、 N -鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、 N -鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷

基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羧基、烷氧基、環烷基、鹼氧基、胺基、N-鹼基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 與 $-S(O)_nR^2$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼

氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、
 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、
 硝基、氟基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳
 基與經取代之芳基，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與
 氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中
 該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或
 多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12}
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與
 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，
 R^8 為烷基(視需要被選自下述組群之一或多個取代
 基取代：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、被選自
 包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之
 胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、
 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、
 經取代之胍、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子
 之環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子
 之經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基)、
 環烷基及含有 1 至 3 個雜原子之環烷基，該環烷基

及含有 1 至 3 個雜原子之環烷基各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2 者；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(I)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與
 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、
 含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被
 選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹽胺、
 氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧
 基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基與鹵素之一
 或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與
 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基，視需要被選自下述組群之一或多個取代
 基取代：環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、
 經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之
 環烷基、芳基與經取代之芳基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、
 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳
 基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代
 之烷基：烷氧基、鹽氧基、芳氧基、胺基、N-鹽基

胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、
 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、
 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原
 子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取
 代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12}
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2 者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-
 鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之
 烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與
 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、
 含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被
 選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹽胺、
 氰基、脞、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧
 基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基與鹵素之一
 或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與
 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基，視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、芳基與經取代之芳基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2 者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(I)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、 N -鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為視需要被選自包括六氫吡啶、經取代之六氫吡啶、苯基與經取代之苯基之一或多個取代基取代之烷基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、鹵素與芳基者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

於本發明式(II)化合物中，包含

式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-

鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為視需要被選自包括六氫吡啶、經取代之六氫吡啶、苯基與經取代之苯基之一或多個取代基取代之烷基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹽氧基、芳氧基、胺基、N-鹽基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、鹵素與芳基者；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

本發明所用之新穎化合物係涵蓋：

4-(4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺；

4-[4-(3-氯-苯基)-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[1-(環丙基甲基)-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(2-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(環丙基甲基)-4-(3-呋喃基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶

-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶
-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-甲氧苯基)-1H-咪
唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶
-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶
-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-苯基-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡
啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(4-氯苯基)-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺丙基)-4-(2-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶
-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺丙基)-4-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]
吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑
並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-1-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-3-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(1H-吡咯-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-甲氧苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-2-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2,3-二氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-羥基-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3-氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-苯基-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(5-氯-噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(2-氨基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3-氨基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3-溴-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(1-萘基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3,4-伸甲二氧苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3,5-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

4-[7-[(3-氨基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-

胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(4-聯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(2,4-二氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)甲醇；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(1-苯並噻吩-2-

基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-4-[4-(甲基氧基)苯基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯甲脒；

1-[2-(4-胺基呋喃-3-基)-4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮；

4-(4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-[3-(二甲胺基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲磺胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(4-溴苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1-(4-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(4-胺丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(2-胺乙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-吡咯啉基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[(2S)-2-胺基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(3-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}-N,1-二甲基-4-六氫吡啶胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(4-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-(4-胺丁基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[(2R)-2-胺基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-(4-胺丁基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-(4-胺丁基)-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-7-[(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(3-胺基-2,2-二甲基丙基){[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}胺；

4-(7-{[3-(二甲胺基)-1-吡咯啉基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[2-(甲胺基)-乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-({2-[(苯基甲基)胺基]乙基}氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-六氫吡啶甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(5-胺戊基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

1-(4-胺丁基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-3-吡咯啉基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-(7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-

胺；

4-(7-{[(3S)-3-胺基-1-吡咯啉基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-7-(六氫-1H-1,4-二吡啶因-1-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2S)-2-吡咯啉基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2R)-2-吡咯啉基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-(3-胺丙基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-2-丙烯-1-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-嗎啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-4-[5-氯-2-(甲基氧基)苯基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

N-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啶基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二甲胺基)丙基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-(2-吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-(二甲胺基)丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(4-嗎啉基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-環戊基-4-苯基-N-3-吡咯啶基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-環戊基-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-環戊基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-7-[(3-胍基丙基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙醇；

4-(1-乙基-7-{[3-(羥胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(3R)-1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啉醇；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(2-甲基-1,6-氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-(1-甲基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-丁基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-丁基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺;

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺;

N-(2-胺乙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺;

4-{1-(4-胺苯基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺;

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-3-(4-嗎啉基)-2-丙醇;

N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-4-六氫吡啶甲醯胺;

4-[7-{[3-(二甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺;

4-(1-乙基-7-{[2-(4-嗎啉基)乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺;

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽;

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1-甲基-2-吡咯啉基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺;

1-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-4-六氫吡啶基)-1,3-二

氫-2H-苯並咪唑-2-酮；

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-六氫吡啶甲鹽胺；

(2-胺乙基)(2-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}乙基)胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[2-(4-乙鹽基-1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽；

4-(1-乙基-7-{[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽；

(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)[2-(二甲胺基)乙基]甲基胺；

3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇；

N-(3-胺基-2-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-(2-胺基-3-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-苯基脲；

3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-1-丙醇；

(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-2-六氫吡嗪基)甲醇；

4-[1-乙基-7-({3-[(甲基氧基)甲基]-1-六氫吡嗪基}羰基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-({[2,4-雙(甲基氧基)苯基]甲基}胺基)丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(2S)-2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-4-甲基-1-戊醇；

1-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-羥基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二胼二甲酸二乙酯；及

4-(2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-{[3-({2-[4-(甲基氧基)苯基]乙基}胺基)丙基]氧基}-1H-

咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇；

及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

式(I)化合物包含於本發明醫藥組成物中，並於本發明方法中使用。化合物 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺亦涵蓋於本發明方法中。

本文所用之「經取代之羥基」或「經保護之-OH」等詞意指可利用此項技藝例如 Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, New York 之"Protective Groups In Organic Synthese"中敘述之習知封阻基予以保護之醇性或羧酸性-OH基團。含有經保護之羥基之化合物亦可於本發明醫藥活性化合物之製備中作為中間產物用。

除非另行界定，否則本文所用之「芳基」一詞意指含有1至14個碳原子及視需要含有一至五個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為1時，該芳族環含有至少四個雜原子；當碳原子數為2時，該芳族環含有至少三個雜原子；當碳原子數為3時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為4時，該芳族環含有至少一個雜原子。

除非另行界定，否則本文所用之「C₁-C₁₂芳基」一詞意指苯基、萘、3,4-伸甲二氧苯基、吡啶、聯苯、喹啉、嘧啶、喹唑啉、噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、吡啶、吡啶、1,3-二氫-2H-苯並咪唑、苯並噻吩及四唑。

除非另行界定，否則本文所用之「經取代」一詞意指該主題化學基團具有選自下述基團之一或多個取代基：

-CO₂R²⁰、芳基、-C(O)NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂R²⁰、羥烷基、烷氧基、-C(O)NR²¹R²²、鹽基氧基、烷基、胺基、甲胺基、脞、乙鹽胺、脞、烷基脞、苯甲酸根、磺胺、苯甲酸脞、烷氧烷基鹽胺、烷氧基 C₁-C₁₂ 芳基、三苯基烷基、環己基、C₁-C₁₂ 芳基烷基脞、C₁-C₁₂ 芳基、鹵基 C₁-C₁₂ 芳基、二甲胺基、N-鹽基胺基、羥基、-(CH₂)_gC(O)OR²³、-S(O)_nR²³、硝基、四唑、氰基、酮基、鹵素與三氟甲基，其中 g 為 0 至 6，R²³ 為氫或烷基，R²⁰ 係選自氫、C₁-C₄ 烷基、芳基與三氟甲基，R²¹ 與 R²² 係獨立地選自氫、C₁-C₄ 烷基、芳基與三氟甲基，n 為 0 至 2。

本文所用之「烷基」一詞意指 -O 烷基，其中烷基如本文所述，包括 -OCH₃ 與 -OC(CH₃)₂CH₃。

除非另行界定，否則本文所用之「環烷基」一詞意指非芳族、不飽和或飽和之環狀或多環狀 C₃-C₁₂。

本文所用的環烷基與經取代之環烷基等取代基之實例包含：環己基、4-羥基-環己基、2-乙基環己基、丙基 4-甲氧環己基、4-甲氧環己基、4-羧基環己基、環丙基與環戊基。

除非另行界定，否則本文所用之「含有 1 至 4 個雜原子之環烷基」與「含有 1 至 3 個雜原子之環烷基」等詞意指含有 1 至 12 個碳原子及(分別)含有一至四個雜原子或一至三個雜原子之非芳族、不飽和或飽和之環狀或多環狀環，惟當碳原子數為 1 時，該非芳族環含有至少四個雜原子(僅適用於指示「含有 1 至 4 個雜原子之環烷基」者)；

當碳原子數為 2 時，該非芳族環含有至少三個雜原子；當碳原子數為 3 時，該非芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該非芳族環含有至少一個雜原子。

本文所用之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基及經取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基之實例包括：六氫吡啶基、六氫吡啶、吡咯啉、3-甲胺基吡咯啉、六氫吡嗪基、四唑、六氫二吡庚因與嗎啉。

本文所用之「鹽基氧基」一詞意指 $-\text{OC}(\text{O})$ 烷基，其中烷基如本文所述。本文所用之鹽基氧基取代基之實例包括： $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 與 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 。

本文所用之「N-鹽基胺基」一詞意指 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ 烷基，其中烷基如本文所述。本文所用之 N-鹽基胺基取代基之實例包括： $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 與 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 。

本文所用之「芳氧基」一詞意指 $-\text{O}$ 芳基，其中芳基為苯基、萘基、3,4-伸甲二氧苯基、吡啶基或聯苯基，彼等視需要被選自下述基團之一或多個取代基取代：烷基、羥烷基、烷氧基、三氟甲基、鹽基氧基、胺基、N-鹽基胺基、羥基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{25}$ 、硝基、氟基、鹵素與經保護之 $-\text{OH}$ ，其中 g 為 0 至 6， R^{25} 為氫或烷基， n 為 0 至 2。本文所用之芳氧基取代基之實例包括：苯氧基、4-氟苯基氧基與聯苯氧基。

本文所用之「雜原子」一詞意指氧、氮或硫。

本文所用之「鹵素」一詞意指選自溴化物、碘化物、氯化物與氟化物之取代基。

本文所用之於所有碳鏈(包括由「 $-(CH_2)_n$ 」、「 $-(CH_2)_m$ 」等界定之烷基鏈)中之「烷基」及其衍生物，意指線型或分支鏈、飽和或不飽和之烴鏈，除非另行界定，否則該碳鏈係含 1 至 12 個碳原子。本文所用之烷基與經取代之烷基等取代基之實例包括： $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C \equiv C-C(CH_3)_3$ 、 $-C \equiv C-CH_2-OH$ 、環丙基甲基、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-NH_2$ 、 $-C \equiv C-C_6H_5$ 、 $-C \equiv C-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-OH$ 、六氫吡啶基甲基、甲氧苯基乙基、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、與 $-C \equiv C-CH_3$ 。

本文所用之「治療」及其衍生名詞意指預防性與治療性療法。

本說明書中引證之所有文獻，包含惟不限於專利及專利申請案，其全部內容均併入本文以資參考。

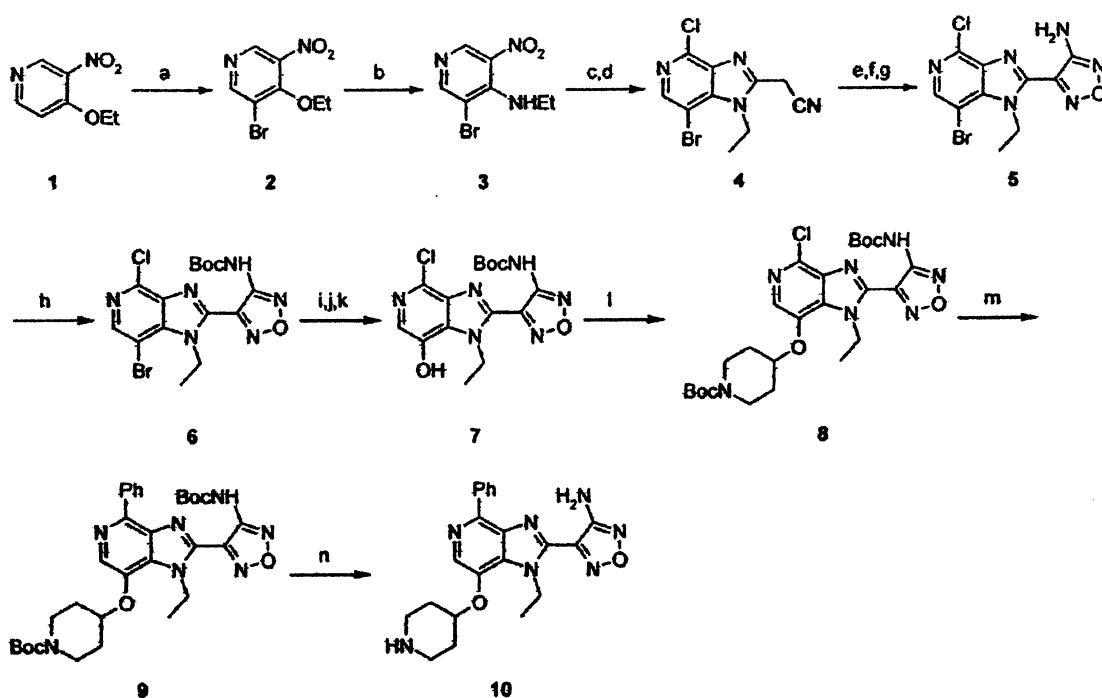
本文所用之「有效量」及其衍生名詞意指可誘發研究人員或臨床醫師探索的組織、系統、動物或人類之生物或醫藥反應之藥物或醫藥製劑之量。再者，「治療有效量」及其衍生名詞意指相較於未接受該量之對應患者，可產生疾病、失調症或副作用增進之治療、痊癒、預防、或改善，

或降低疾病或失調症之進展率之任何量。此名詞亦包含於其範圍內之量可有效增強一般生理功能。

式(I)化合物包含於本發明醫藥組成物中，並於本發明方法中使用。於存在-COOH或-OH基團時，可使用醫藥上可接受之酯，例如，用於-COOH之甲基、乙基、三甲基乙醯氧甲基等，及用於-OH之乙酸酯與馬來酸酯，及此項技藝中供修飾溶解或水解性質及供作為持續釋放或前驅藥物等調配劑用之彼等酯類。

式 I、II、III 與 IV 之新穎化合物係如下文反應圖式 1 至 13 所示，或利用類似方法，予以製備，其中「Het」與「R」等取代基分別如式 I、II、III 與 IV 中之界定，惟該等「Het」與「R」取代基不包括使反應圖式 1 至 13 之程序無法操作之任何取代基。所有起始物質均為市售可得或熟習此項技藝人士以市售可得之起始物質可容易地製取。

反應圖式 1

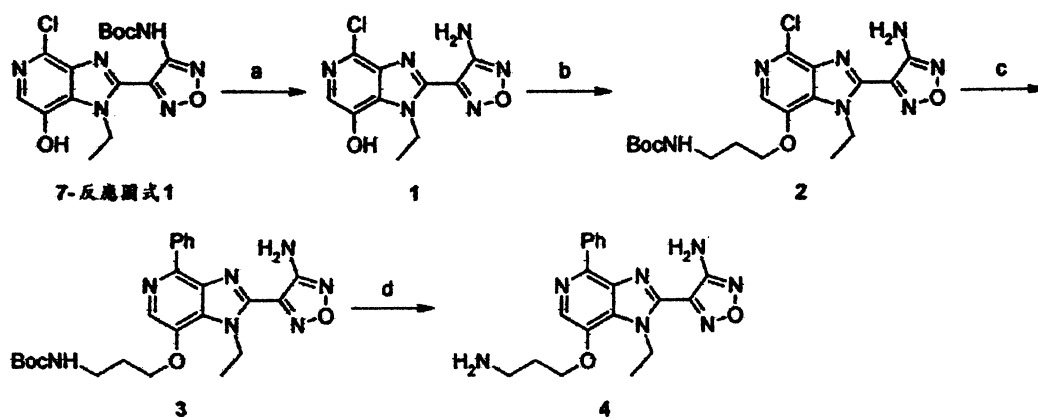


(a) Br_2 , NaOAc ; (b) Et_2NH , EtOH ; (c) SnCl_2 , HCl ; (d) 氯基乙酸乙酯, 190°C ; (e) NaNO_2 , HCl ; (f) NH_2OH ; (g) Et_3N , 二噁烷; (h) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, 吡啶; (i) $n\text{-BuLi}$, THF; (j) B(OMe)_3 ; (k) H_2O_2 , NaOH ; (l) 4-羥基-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯, DEAD, 與聚合物結合之 PPh_3 , CH_2Cl_2 ; (m) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , EtOH/ 甲苯; (n) TFA, CH_2Cl_2 。

式(I)化合物可以類似反應圖式 1 所示方法予以製備。以溴的乙酸鈉緩衝液, 使 3-硝基-4-乙氧基吡啶(1-反應圖式 1)進行溴化反應, 得到 3-溴-4-乙氧基-5-硝基吡啶(2-反應圖式 1)。此轉化反應存在其他替代方法且為熟習此項技藝人士所知。彼等方法之匯編見述於標準有機合成教科書例如 Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y. (1989)。然後於極性溶劑(例如乙醇)中, 以一級胺(例如乙胺)置換乙氧基, 得到例如 3-反應圖式 1 之化合物。於液態胺情形下, 該反應可於溶劑不存在下進行。根據 Kelley *et al.* *J. Med. Chem.* 1995, 38(20), 4131-34 敘述之方法, 使用氯化錫(II)完成硝基之還原同時引入氯基團。使對應之 5-溴-2-氯二胺基吡啶與適當酸或酯(例如氯基乙酸乙酯)縮合。持續加熱使發生環化脫水反應, 得到咪唑並吡啶類例如 4-反應圖式 1。於濃 HCl 中, 與 NaNO_2 反應, 隨後與羥基胺反應, 得到雙肟, 此雙肟於適當鹼(例如三乙胺)存在下進行環化脫水反應, 得到胺基咪唑例如 5-反應圖式 1。利用與二碳酸二第三丁酯反應保護胺基, 得到對應

之胺基甲酸第三丁酯，6-反應圖式 1。對熟習此項技藝人士而言，此處可使用許多不同的保護基，只要其不干預本文所列之反應程序即可。羥基之引入係藉由使用適當鹼(例如正丁基鋰)進行鹵素-金屬交換反應，產生芳基陰離子，使該陰離子與適當硼親電子劑(例如硼酸三甲酯)反應，再以適當氧化劑(例如過氧化氫，於水性鹼中)使所得芳基硼酸酯氧化，得到咪唑並吡啶醇類例如 7-反應圖式 1。使用 Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 敘述之方法，以適當醇例如 4-羥基-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯進行該咪唑並吡啶醇之醚化反應，得到醚類例如 8-反應圖式 1。然後於觸媒(較佳為肆三苯膦鉍)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑混合物(例如甲苯與乙醇)中，與芳基硼酸(例如苯基硼酸)接續反應，得到對應之芳基化合物例如 9-反應圖式 1。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)達成保護基之去除，得到式(I)化合物例如 10-反應圖式 1。

反應圖式 2

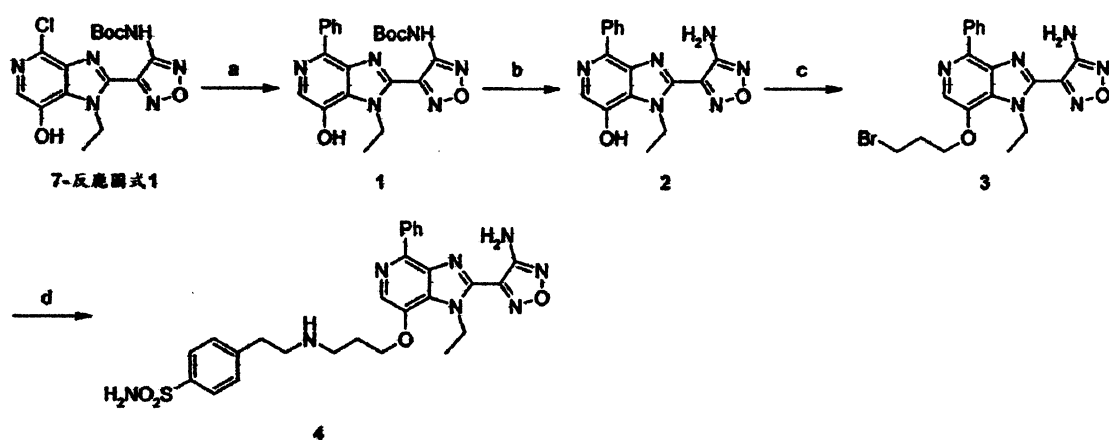


(a) TFA, CH_2Cl_2 ; (b) (3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙

酯， Cs_2CO_3 ，DMF；(c) $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ， $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$ ，二噁烷；(d) TFA， CH_2Cl_2 。

或者，可以中間產物例如 7-反應圖式 1 為起始物質製備式(I)化合物。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到咪唑吡啶醇例如 1-反應圖式 2。使用溫和鹼(例如 Cs_2CO_3)使苯酚之-OH 去質子化，然後於極性溶劑(例如 DMF)中，使用適當親電子劑例如(3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以烷基化，得到對應之酯類例如 2-反應圖式 2。然後於觸媒(較佳為肆三苯膦鉀)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑(例如二噁烷)中，與芳基酮酸(例如苯基酮酸)接續反應，得到對應之芳基化合物例如 3-反應圖式 2。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)達成保護基之去除，得到式(I)化合物例如 4-反應圖式 2。

反應圖式 3

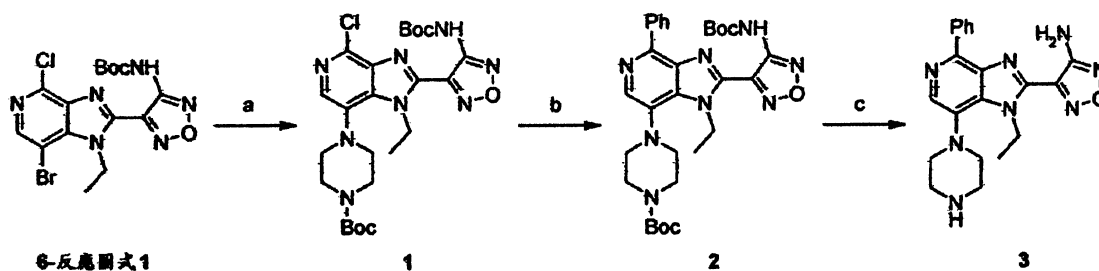


(a) $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ， $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$ ，二噁烷；(b) TFA， CH_2Cl_2 ；(c) 二溴丙烷， Cs_2CO_3 ，DMF；(d) 4-(2-胺乙基)

苯磺胺，DMSO，95℃。

或者，可以中間產物例如 7-反應圖式 1 為起始物質製備式(I)化合物。於觸媒(較佳為肆三苯膦鈀)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑(例如二噁烷)中，與芳基酮酸(例如苯基酮酸)反應，得到對應之芳基化合物例如 1-反應圖式 3。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到咪唑並吡啶醇例如 2-反應圖式 3。使用溫和鹼(例如 Cs_2CO_3)使苯酚之-OH 去質子化，然後於極性溶劑(例如 DMF)中，使用適當親電子劑例如二溴丙烷予以烷基化，得到對應之醚例如 3-反應圖式 3。於極性溶劑(例如二甲亞砜)中，與適當親核劑例如 4-(2-胺乙基)苯磺胺一起加熱，得到式(I)化合物例如 4-反應圖式 3。

反應圖式 4

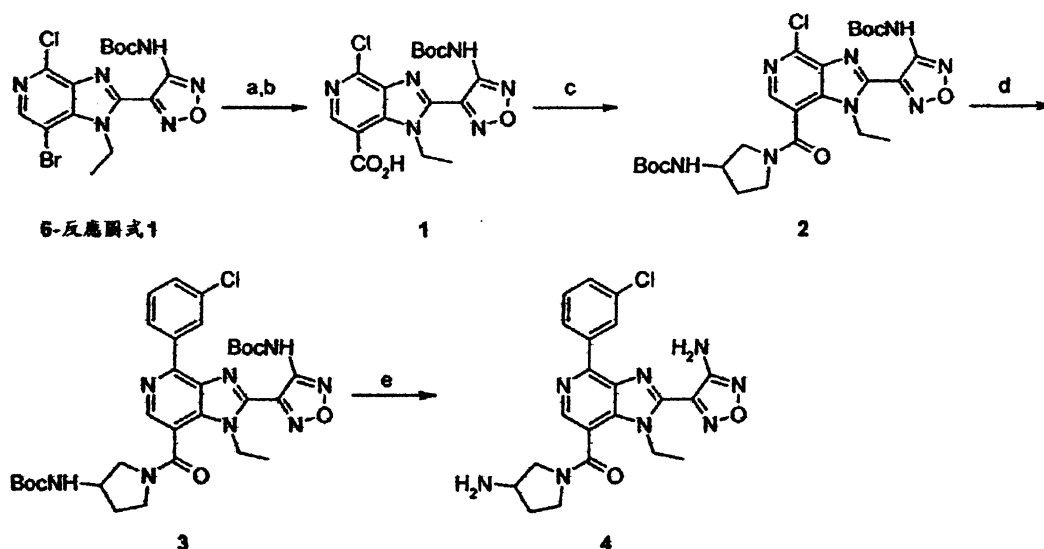


(a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，黃嘌呤磷(xantphos)，1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯；(b) $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，2N Na_2CO_3 ，甲苯/EtOAc；(c) TFA， CH_2Cl_2 。

或者，可以中間產物例如 6-反應圖式 1 為起始物質製備式(I)化合物。根據 Buchwald *et al.* *J. Org. Chem.* 2003, 68(25), 9563-73 敘述之方法，於觸媒(較佳為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)存

在下，與胺(例如 1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯)反應，得到對應之化合物例如 1-反應圖式 4。於觸媒(較佳為肆三苯膦鉀)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑混合物(例如甲苯與 EtOH)中，與芳基酮酸(例如苯基酮酸)反應，得到對應之芳基化合物例如 2-反應圖式 4。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到式(I)化合物例如 3-反應圖式 4。

反應圖式 5

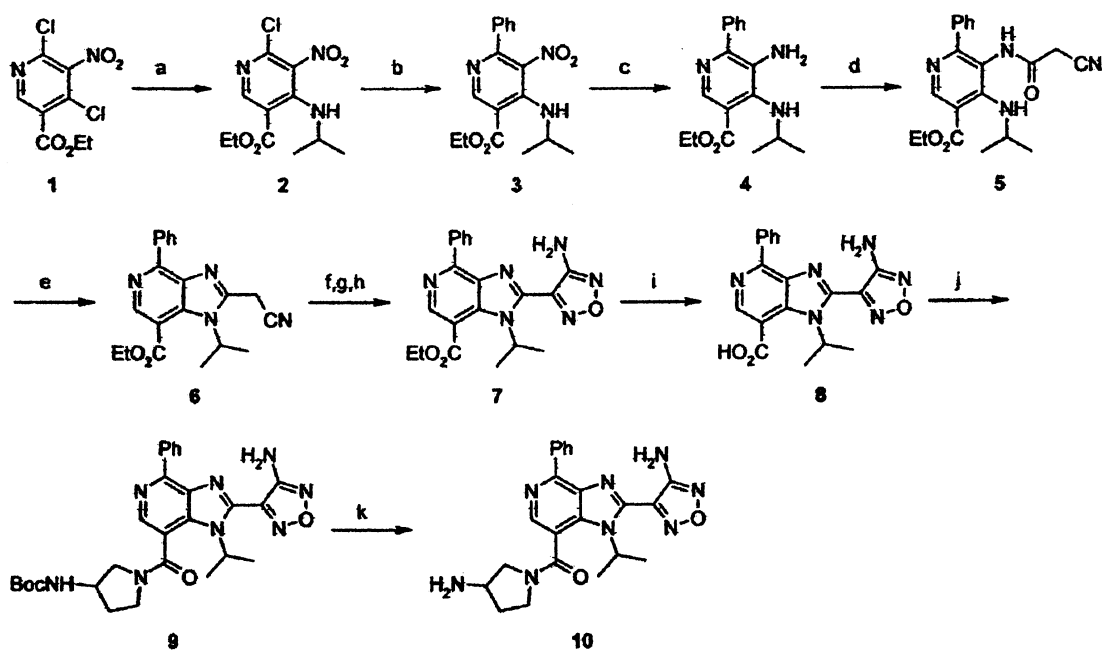


(a) $n\text{-BuLi}$, THF, -100°C ; (b) CO_2 ; (c) 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯, EDCI, HOAt, NMM; (d) (3-氯苯基)酮酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$, 甲苯; (e) TFA, CH_2Cl_2 。

或者，可以中間產物例如 6-反應圖式 1 為起始物質製備式(I)化合物。於適當溶劑(例如 THF)中，使用適當鹼(例如正丁基鋰)，於低溫下進行選擇性鹵素金屬交換反應，產生芳基陰離子，以 CO_2 終止反應，得到對應之羧酸例如 1-反應圖式 5。此酸於鹼(例如 N-甲基嗎啉)存在下，以適當

試劑(例如 EDCI)予以活化，然後與適當胺(例如 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯)縮合，得到對應之醯胺例如 3-反應圖式 5。此轉化反應之進行存在其他替代方法且為熟習此項技藝人士所知。彼等方法之匯編見述於標準有機合成教科書例如 Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y. (1989)。於觸媒(較佳為肆三苯膦鉀)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑(例如甲苯)中，與芳基酮酸(例如(3-氯苯基)酮酸)反應，得到化合物例如 3-反應圖式 5。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到式(I)化合物例如 4-反應圖式 5。

反應圖式 6



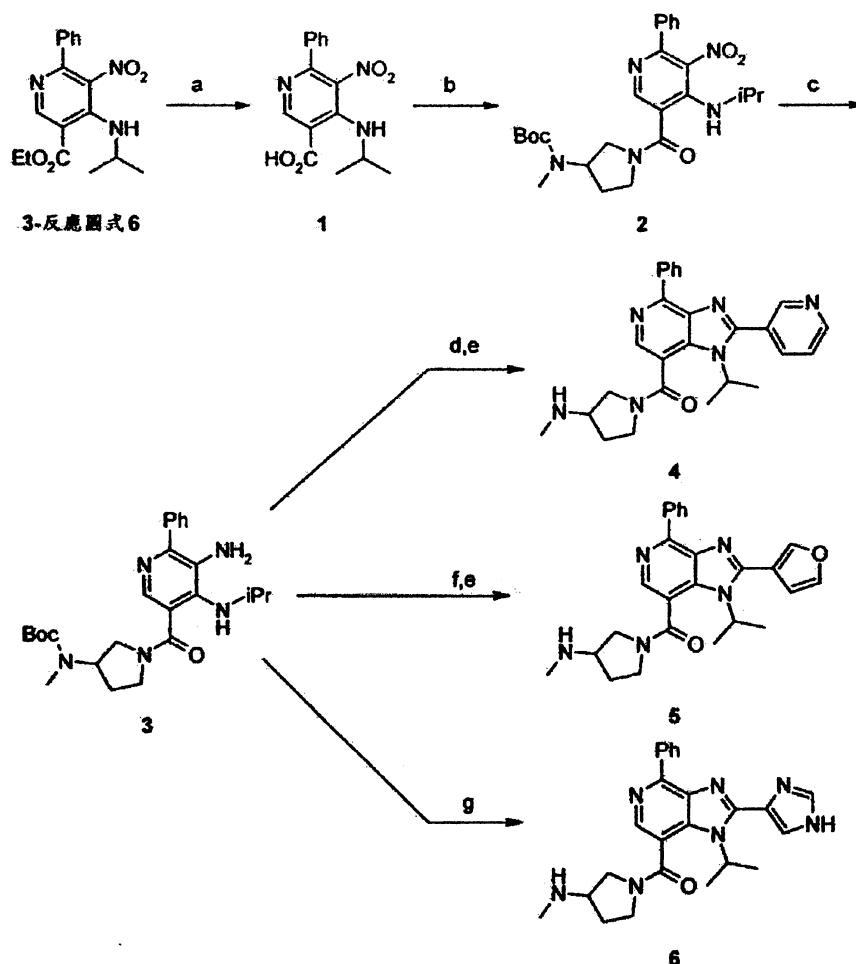
(a) $i\text{-PrNH}_2$; (b) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , 甲苯; (c) H_2 , 10% Pd/C , 1 大氣壓, EtOH ; (d) 氰基乙酸, EDCI, DMF; (e) AcOH , 回流加熱; (f) NaNO_2 , HCl ; (g) NH_2OH ;

(h) Et_3N ，二噁烷；(i) 6N NaOH，MeOH；(j) 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯，EDCI，HOAt，NMM，DMF；(k) TFA， CH_2Cl_2 。

或者，可以類似反應圖式 6 所示之方法製備式(I)化合物。使根據 Sanchez *et al. J.Heterocycl.Chem.* 1993, 30(4), 855-860 製備之 4,6-二氯-5-硝基-3-吡啉甲酸乙酯與適當一級胺(例如異丙胺)反應，得到二級胺例如 2-反應圖式 6。於觸媒(較佳為肆三苯膦鈀)及鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑(例如甲苯)中，與芳基酮酸(例如苯基酮酸)反應，得到對應之芳基化合物例如 3-反應圖式 6。適當觸媒(例如 10% Pd，披於碳上)存在下，在適當溶劑(例如 EtOH)中，於適當壓力例如 1 大氣壓下，以氫氣使硝基還原，得到對應之二胺基吡啉例如 4-反應圖式 6。此轉化反應之進行存在其他替代方法且為熟習此項技藝人士所知。彼等方法之匯編見述於標準有機合成教科書例如 Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y. (1989)。使該吡啉基二胺與已於極性溶劑(例如 DMF)中以適當試劑(例如 EDCI)予以活化之氯基乙酸進行縮合反應。於酸性溶劑(例如乙酸)中，加熱所得醯胺例如 5-反應圖式 6，使發生環化脫水反應，得到對應之咪唑並吡啉例如 6-反應圖式 6。於濃 HCl 中，與 NaNO_2 反應，隨後與羥基胺反應，得到雙肟，此雙肟於適當鹼(例如三乙胺)存在下進行環化脫水反應，得到胺基咪唑例如 7-反應圖式 6。使用鹼(例如 6 N NaOH)，於適當極性溶劑(例如 MeOH)中，

進行該酯之皂化反應，得到對應之酸例如 8-反應圖式 6。
此酸於適當鹼(例如 N-甲基嗎啉)存在下，在極性溶劑(例如 DMF)中，以適當試劑(例如 EDCI 及 HOAT)予以活化，並與適當胺(例如 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯)縮合，得到對應之醯胺例如 9-反應圖式 6。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到式(I)化合物例如 10-反應圖式 6。

反應圖式 7

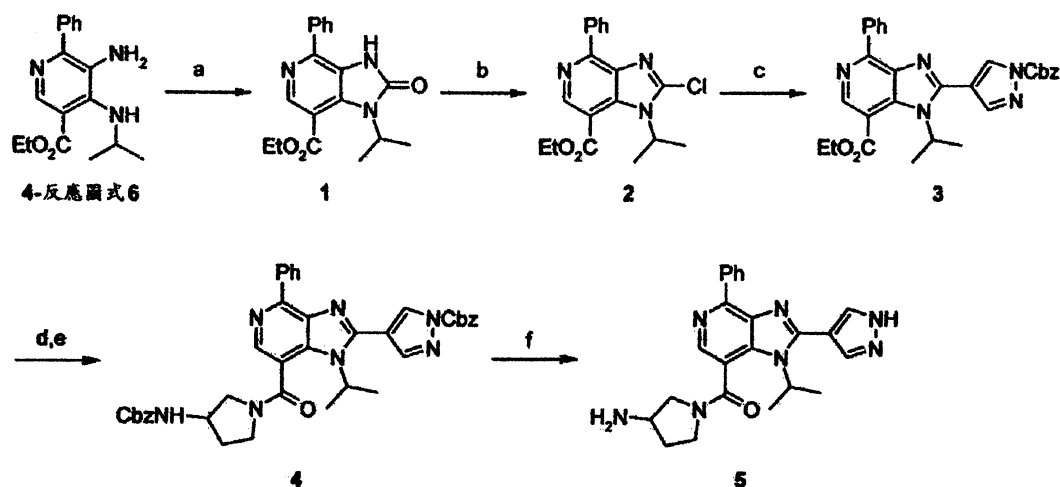


(a) 6N NaOH, EtOH; (b) 甲基 3-(吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯, EDC, HOAT, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) H₂, 10% Pd/C, MeOH; (d) 菸鹼醯氯, Et₃N, CH₂Cl₂; (e) TFA; (f) 呋喃甲

酸，EDC，HOAT，DMF；(g) 1*H*-咪唑-4-甲醛，EtOH/甲苯，回流加熱。

或者，可以中間產物 3-反應圖式 6 為起始物質製備式 (I) 化合物。於適當極性溶劑(例如 EtOH)中，使用鹼(例如 6 N NaOH)，進行該酯之皂化反應，得到對應酸例如 1-反應圖式 7。此酸於適當鹼例如 Et₃N 存在下，在極性溶劑(例如 CH₂Cl₂)中，以適當試劑(例如 EDC 及 HOAT)予以活化，並與適當胺(例如甲基(3-吡咯啶基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯)縮合，得到對應之醯胺例如 2-反應圖式 7。適當觸媒(例如 10% Pd，披於碳上)存在下，在適當溶劑(例如 MeOH)中，於適當壓力例如 1 大氣壓下，以氫氣使硝基還原，得到對應之二胺基吡啶例如 3-反應圖式 7。於適當鹼例如 Et₃N 存在下，在適當溶劑(例如 CH₂Cl₂)中，使該吡啶基二胺與醯基氯(例如菸鹼醯氯)縮合。於路易氏酸或質子酸(例如 TFA)存在下，加熱所得醯胺，使其發生環化脫水伴隨去除保護基反應，得到式 (I) 化合物例如 4-反應圖式 7。或者，使適當之二胺基吡啶例如 3-反應圖式 7 與已於極性溶劑(例如 DMF)中以適當試劑(例如 EDC 及 HOAT)予以活化之適當酸(例如呋喃甲酸)進行縮合反應。於路易氏酸或質子酸(例如 TFA)存在下，加熱所得醯胺，使其發生環化脫水反應，得到式 (I) 化合物例如 5-反應圖式 7。或者，於適當溶劑系(例如 EtOH/甲苯)中，使該吡啶基二胺與適當醛(例如 1*H*-咪唑-4-甲醛)一起加熱，得到式 (I) 化合物例如 6-反應圖式 7。

反應圖式 8

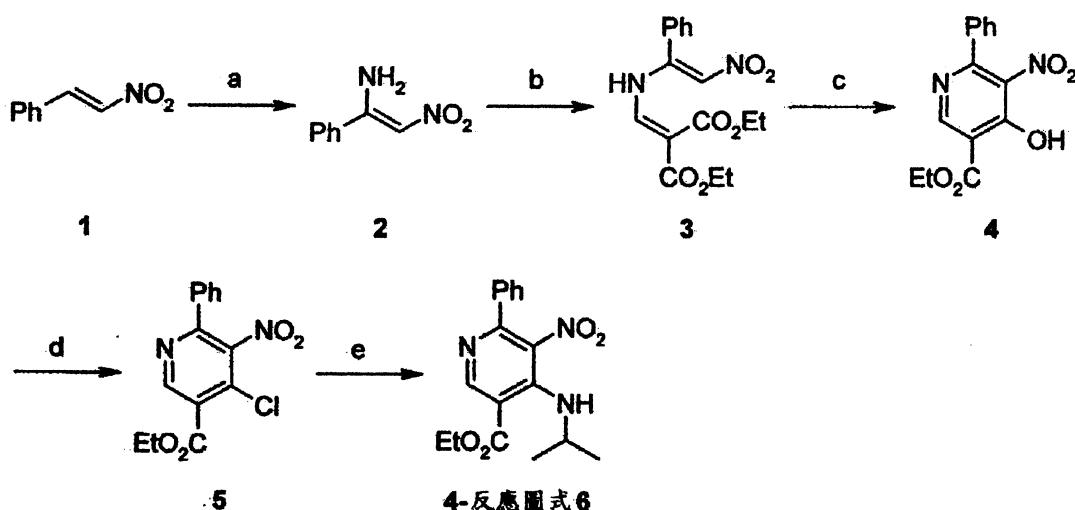


(a) 三光氣，甲苯；(b) POCl_3 ， HCl ；(c) 4-(三甲基甲錫烷基)-1H-吡唑-1-甲酸苯基甲酯， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，THF，回流加熱；(d) 6N NaOH ， EtOH ；(e) 3-吡咯啉基胺基甲酸苯基甲酯，EDC，HOAT， Et_3N ，DMF；(f) H_2 ，10% Pd/C ， EtOH 。

或者，可以中間產物 4-反應圖式 6 為起始物質製備式 (I) 化合物。咪唑並吡啶酮例如 1-反應圖式 8 係利用縮合二胺基吡啶例如 4-反應圖式 6 與適當試劑(例如三光氣)予以製備。以鹵化試劑(例如 POCl_3)處理，得到對應之鹵基-咪唑並吡啶例如 2-反應圖式 8。於觸媒(較佳為肆三苯膦鈀)存在下，在適當溶劑(例如 THF)中，與芳基酮酸或芳基錫烷(例如 4-(三甲基甲錫烷基)-1H-吡唑-1-甲酸苯基甲酯)反應，得到對應之芳基化合物例如 3-反應圖式 8。於適當極性溶劑(例如 EtOH)中，使用鹼(例如 6 N NaOH)，進行該酯之皂化反應，得到對應酸。此酸於適當鹼例如 Et_3N 存在下，在極性溶劑(例如 DMF)中，以適當試劑(例如 EDC 及 HOAT)予以活化，並與適當胺(例如 3-吡咯啉基胺基甲酸苯

基甲酯)縮合，得到對應之醯胺例如 4-反應圖式 8。於氫解條件下，使用觸媒(例如 10% Pd/C)，在適當溶劑(例如 EtOH)中，去除保護基，得到式(I)化合物例如 5-反應圖式 8。

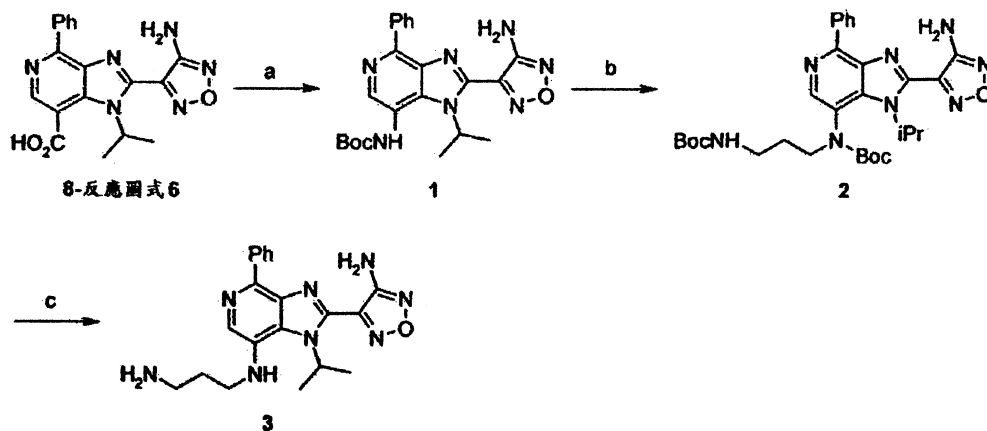
反應圖式 9



(a) 甲氧基胺， Et_3N ，第三丁醇鉀；(b) [(乙氧基)亞甲基]丙二酸二乙酯；(c) 二苯醚，加熱；(d) POCl_3 ；(e) iPrNH_2 。

或者，可以類似反應圖式 9 所示之方法，製備中間產物例如 4-反應圖式 6。適當硝基-烯胺例如 2-反應圖式 9 係於適當鹼(例如第三丁醇鉀及 Et_3N)存在下，使適當硝基鏈烯例如 1-反應圖式 9 與甲氧基胺縮合予以製備。與[(乙氧基)亞甲基]丙二酸二乙酯發生 1,4-加成反應，得到對應之烯胺例如 3-反應圖式 9。於適當溶劑(例如二苯醚)中加熱，得到經取代之吡啶例如 4-反應圖式 9。以鹵化劑(例如 POCl_3)處理，得到對應之吡啶基氯例如 5-反應圖式 9。以適當一級胺(例如異丙胺)處理，得到中間產物例如 4-反應圖式 6，其可用於製備式(I)化合物。

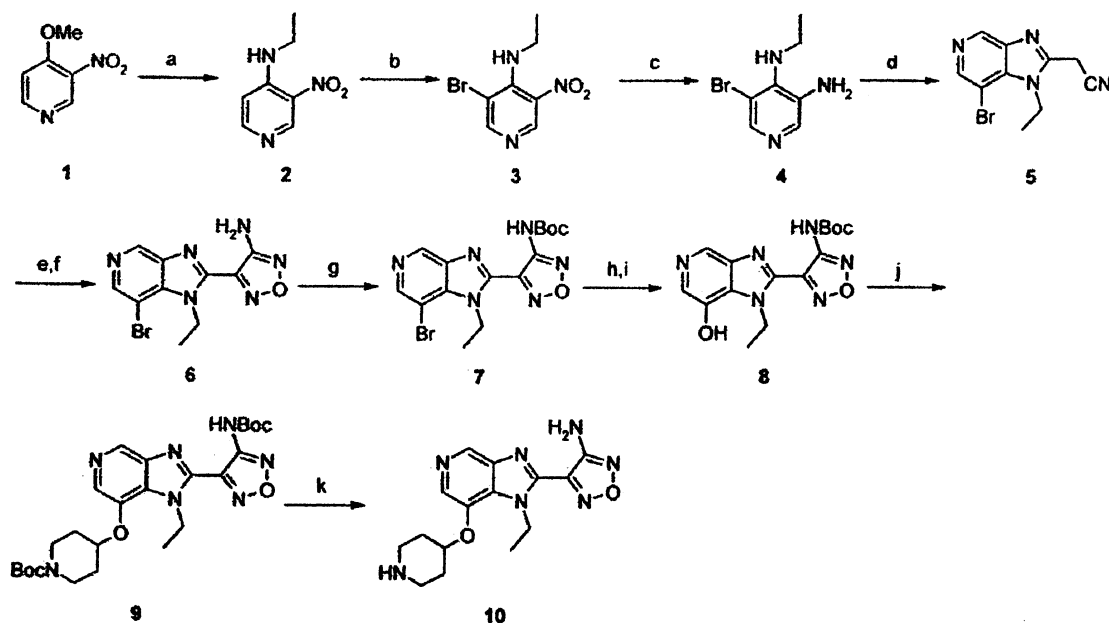
反應圖式 10



(a) DPPA, Et_3N , tBuOH ; (b) (3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯, Cs_2CO_3 , DMF; (c) TFA, CH_2Cl_2 。

或者，可以中間產物例如 8-反應圖式 6 製備式(I)化合物。於適當溶劑(例如第三丁醇)中，以二苯基磷醯基疊氮化物處理該酸，發生可替斯(Curtius)重排反應，得到經保護之胺例如 1-反應圖式 10。此轉化反應之進行存在其他替代方法且為熟習此項技藝人士所知。彼等方法之匯編見述於標準有機合成教科書例如 Hassner and Stumer, "Organic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions," Pergamon, N.Y. (1994)。於適當溶劑(例如 DMF)中，以溫和鹼(例如 Cs_2CO_3)去質子化，隨後以適當烷基鹵化物(例如 (3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯)予以烷基化，得到對應之經保護之胺例如 2-反應圖式 10。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)去除保護基，得到式(I)化合物例如 3-反應圖式 10。

反應圖式 11

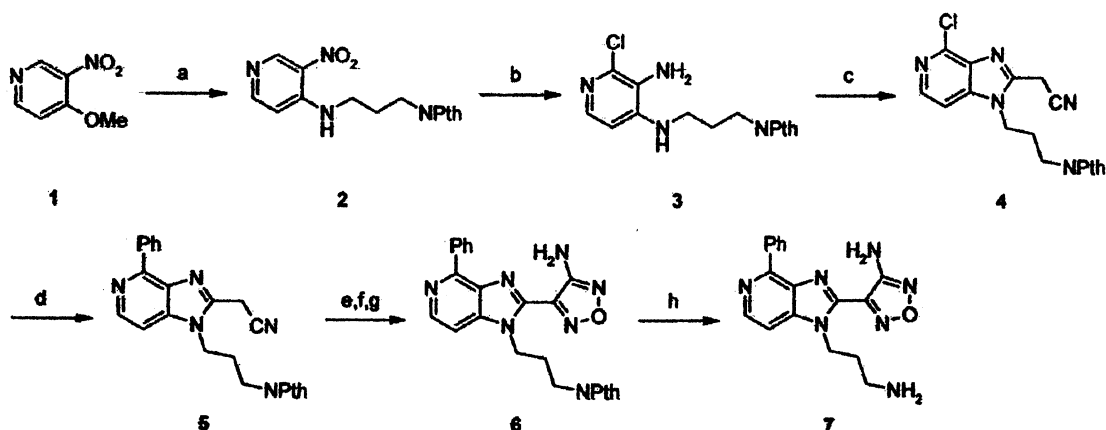


(a) EtNH_2 ; (b) Br_2 , NaOAc , AcOH ; (c) 鐵粉, AcOH ; (d) 氰基乙酸乙酯, 190°C ; (e) NaNO_2 ; (f) NH_2OH ; (g) 二碳酸二第三丁酯, DMAP , 吡啶; (h) i - $n\text{-BuLi}$, ii - B(OMe)_3 ; (i) H_2O_2 , NaOH ; (j) 4-羥基-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯, 與聚合物結合之 Ph_3P , DEAD , CH_2Cl_2 ; (k) TFA , CH_2Cl_2 。

或者，可以類似反應圖式 11 所示方法製備式(I)化合物。使適當經取代之吡啶例如 1-反應圖式 11 與適當一級胺(例如乙胺)反應，得到對應之胺基吡啶例如 2-反應圖式 11。以溴的乙酸鈉緩衝液，進行該胺基吡啶之溴化反應，得到對應之溴吡啶例如 3-反應圖式 11。於乙酸中使用鐵粉可完成硝基之還原，得到對應之二胺基吡啶例如 4-反應圖式 11。前二轉化反應之進行存在其他替代方法且為熟習此項技藝人士所知。彼等方法之匯編見述於標準有機合成教科書例如 Larock, "Comprehensive Organic

Transformations,” VCH, N.Y. (1989)。與氰基乙酸乙酯縮合，隨後持續加熱進行環化脫水反應，得到對應之咪唑並吡啶例如 5-反應圖式 11。於濃 HCl 中，與 NaNO_2 反應，隨後與羥基胺反應，得到雙肼，持續加熱使其進行環化脫水反應，得到胺基呋咕例如 6-反應圖式 11。利用與二碳酸二第三丁酯反應保護胺基，得到對應之胺基甲酸第三丁酯，7-反應圖式 11。對熟習此項技藝人士而言，此處可使用許多不同的保護基，只要其不干預本文所列之反應程序即可。羥基之引入係藉由使用適當鹼(例如正丁基鋰)進行鹵素-金屬交換反應，產生芳基陰離子，使該陰離子與適當硼親電子劑(例如硼酸三甲酯)反應，再以適當氧化劑(例如過氧化氫，於水性鹼中)使所得芳基硼酸酯氧化，得到咪唑並吡啶醇類例如 8-反應圖式 11。使用 Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 敘述之方法，以適當醇例如 4-羥基-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯進行該咪唑並吡啶醇之醚化反應，得到醚類例如 9-反應圖式 11。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)達成保護基之去除，得到式(I)化合物例如 10-反應圖式 11。

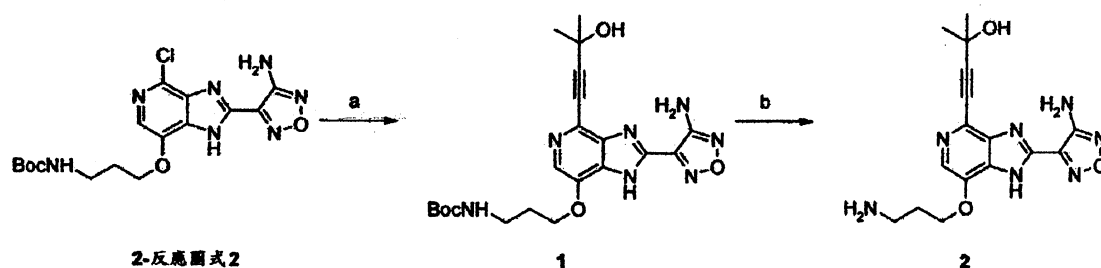
反應圖式 12



(a) 1-胺基-3-酞醯亞胺丙烷， Et_3N ， EtOH ；(b) SnCl_2 ， HCl ；
 (c) 氰基乙酸乙酯；(d) $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，2 N Na_2CO_3 ，
 甲苯；(e) NaNO_2 ， HCl ；(f) NH_2OH ；(g) Et_3N ，二噁烷；
 (h) 肼，THF。

或者，可以類似反應圖式 12 所示方法製備式(I)化合物。使適當經取代之吡啶例如 1-反應圖式 12 與適當一級胺(例如 1-胺基-3-酞醯亞胺丙烷)反應，得到對應之胺基吡啶例如 2-反應圖式 12。使用氯化錫(II)使硝基還原同時引入氯基團。與氰基乙酸乙酯縮合，隨後持續加熱進行環化脫水反應，得到對應之咪唑並吡啶例如 4-反應圖式 12。於觸媒(較佳為肆三苯膦鈀)與鹼(例如碳酸鈉或三乙胺)存在下，在適當溶劑(例如甲苯)中，與芳基酮酸(例如苯基酮酸)反應，得到對應之芳基化合物例如 5-反應圖式 12。於濃 HCl 中，與 NaNO_2 反應，隨後與羥基胺反應，得到雙肼，持續加熱使其進行環化脫水反應，得到胺基呋咕例如 6-反應圖式 12。於適當溶劑(例如 THF)中，使用肼達成保護基之去除，得到式(I)化合物例如 7-反應圖式 12。

反應圖式 13



(a) 2-甲基-3-丁炔-2-醇， $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ， iPr_2NH ，二噁烷， 100°C ；(b) 30% TFA/ CH_2Cl_2 。

或者，可以類似反應圖式 13 所示方法製備式(I)化合物。於適當鹼(例如二異丙胺)存在下，在適當溶劑(例如二噁烷)中，以適當觸媒(例如肆三苯膦鈀)與末端鏈炔處理適當芳基鹵化物例如 2-反應圖式 2，得到芳基鏈炔例如 1-反應圖式 13。於極性溶劑(例如二氯甲烷)中，使用質子酸或路易氏酸(例如三氟乙酸)達成保護基之去除，得到式(I)化合物例如 2-反應圖式 13。

於製備本發明式(II)化合物中，製得下述新穎中間產物。

4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺，為可如實例 18 (e)所述製備之中間產物。

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸，為可如實例 98 (g)所述製備之中間產物。

於製備本發明式(I)化合物中，製得下述新穎中間產物。

4-氯-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯，為可如實例 98 (d)所述製備之中間產物。

本發明亦有關製備式(I)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 4-氯-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯轉化為式(I)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

本發明亦有關製備式(II)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺轉化為式(II)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

本發明亦有關製備式(II)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸轉化為式(II)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

本發明所用之「一起投與」及其衍生名詞意指如本文所述 AKT 抑制化合物與已知用於治療癌症(包括化學療法與輻射處理)或擬用於治療關節炎之進一步活性成分之同時投與或任何方式之分開連續投與。本文所用之進一步活性成分一詞包含於投與需要治療癌症或關節炎之病患時，已知或經證明具有有利性質之任何化合物或治療劑。於非

同時投與時，較佳為該等化合物以彼此極為接近的時間進行投與。再者，該等化合物是否呈相同劑量型投與並不重要，例如，一化合物局部投與時，另一化合物可經口投與。

典型地，對所治療之敏感腫瘤具有活性之任何抗腫瘤劑均可於本發明之癌症治療中一起投與。該等製劑之實例見述於 V.T. Devita 與 S. Hellman (編輯者)之 *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers。熟習此項技藝人士根據該等藥物與所涉及癌症之特定性質，得以分辨有用之藥劑組合。用於本發明之典型抗腫瘤劑包含，惟不限於，抗微管劑例如類雙萜與長春花生物鹼；鉑配位錯合物；烷化劑例如氮芥氣、嗎吡磷、烷基磺酸酯、亞硝基脲、與三氮烯類；抗生素劑例如蒽環素 (anthracyclins)、放線菌素與博來黴素 (bleomycins)；拓模異構酶 II 抑制劑例如差向鬼臼毒素 (epipodophyllotoxins)；抗代謝物例如嘌呤與嘧啶類似物及抗葉酸化合物；拓模異構酶 I 抑制劑例如喜樹鹼；激素與激素類似物；訊息傳導途徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑；免疫治療劑；原細胞凋亡劑；及細胞週期傳訊抑制劑。

與本發明 AKT 抑制化合物組合或一起投與之進一步活性成分之實例為化學治療劑。

抗微管劑或抗有絲分裂劑乃對細胞週期 M 或有絲分裂期的腫瘤細胞之微管具對抗活性之階段特異性製劑

(phase specific agents)。抗微管劑之實例包含，惟不限於，類雙萜與長春花生物鹼。

衍生自天然來源的類雙萜，乃於細胞週期之 G_2/M 階段起作用之階段特異性抗癌劑。一般相信類雙萜藉由與微管的 β -微管蛋白結合而穩定微管之 β -微管蛋白次單元。拆開此蛋白似乎受抑制，有絲分裂被阻止，隨後細胞死亡。類雙萜之實例包含，惟不限於，紫杉醇及其類似物克癌易 (docetaxel)。

紫杉醇， $5\beta, 20$ -環氧基- $1, 2\alpha, 4, 7\beta, 10\beta, 13\alpha$ -六羥基紫杉- 11 -烯- 9 -酮 $4, 10$ -二乙酸 2 -苯甲酸與 $(2R, 3S)$ - N -苯甲酰基- 3 -苯基異絲胺酸之 13 -酯；係自太平洋紫杉樹 *Taxus brevifolia* 分離出之中性雙萜產物，市售可得者為注射用溶液 TAXOL®；其為萜類紫杉烷族之成員。紫杉醇於 1971 年首先被 Wani 等 (J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971) 分離出來，彼等利用化學方法與 X 射線結晶學方法鑑定其結構。其活性之一機制係有關紫杉醇與微管蛋白結合的能力，從而抑制癌細胞生長。Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)；Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979)；Kumar, J. Biol. Chem. 256:10435-10441 (1981)。一些紫杉醇衍生物之合成與抗癌活性之回顧參見：D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, 名稱為 "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235。

在美國，紫杉醇被認可供頑強的卵巢癌治療(Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989)與乳癌治療(Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991)之臨床用途。其為治療皮膚瘤(Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46)及頭與頸癌(Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990)具潛力之候選者。此化合物亦顯示治療多囊性腎疾(Woo et al., Nature, 368:750, 1994)、肺癌與瘧疾之潛力。以紫杉醇治療的病患會產生與長久在門檻濃度(50nM)以上的用藥量有關的骨髓壓抑(multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)(Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)。

克癌易，(2R,3S)-N-羧基-3-苯基異絲胺酸與 $5\beta, 20$ -環氧基- $1,2\alpha, 4,7\beta, 10\beta, 13\alpha$ -六羥基紫杉-11-烯-9-酮 4-乙酸 2-苯甲酸三水合物之 N-第三丁酯，13-酯，市售可得者為注射用溶液 TAXOTERE®。克癌易指明用於治療乳癌。克癌易係使用從歐洲紫杉樹針葉抽取出的天然前體，10-脫乙酰基-槲果素(baccatin) III，製備之紫杉醇 *q.v.* 之半合成衍生物。克癌易之劑量上限毒性反應為嗜中性白血球減少症。

長春花生物鹼為衍生自長春花植物之階段特異性抗腫瘤劑，其藉由特異性地與微管蛋白結合而作用於細胞週期之 M (有絲分裂) 期。因此，結合的微管蛋白分子無法聚

合形成微管。一般相信有絲分裂於分裂中期被阻止，隨後細胞死亡。長春花生物鹼之實例包含，惟不限於，長春花鹼、長春新鹼、與溫諾平(vinorelbine)。

長春花鹼，生物長春鹼硫酸鹽，市售可得者為注射用溶液 VELBAN®。雖然，其可能被指明為多種實體腫瘤之二線療法，惟其主要被指明用於治療睪丸癌及多種淋巴瘤包括何杰金氏症(Hodgkin's disease)；及淋巴球性與組織球性淋巴瘤。長春花鹼之劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

長春新鹼，生物長春鹼，22-酮基-，硫酸鹽，市售可得者為注射用溶液 ONCOVIN®。長春新鹼被指明用於治療急性白血病，亦於何杰金氏症與非何杰金氏惡性淋巴瘤之療法上找到用途。禿頭與神經上的影響為長春新鹼最常見的副作用，少數發生骨髓功能抑制及胃腸黏膜炎。

溫諾平，3',4'-二脫氫-4'-脫氧-C'-去甲生物長春鹼[R-(R*,R*)-2,3-二羥基丁二酸(1:2)(鹽)]，市售可得者為溫諾平酒石酸鹽之注射用溶液 NAVELBINE®，乃半合成之長春花生物鹼。溫諾平於多種實體腫瘤，特別是非小細胞肺癌、晚期乳癌；與激素抗性攝護腺癌之治療上，被指明為單一藥劑或組合其他化療劑[例如順鉑錠(cisplatin)]使用。溫諾平之劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

鉑配位錯合物為非階段特異性抗癌劑，其與 DNA 相互作用。鉑配位錯合物進入腫瘤細胞中，進行水合，與 DNA 形成股內及股間交聯，對腫瘤引發不利的生物作用。鉑配位錯合物之實例包含，惟不限於，順鉑錠與卡鉑錠

(carboplatin)。

順鉑錠，順式-二胺二氯鉑，市售可得者為注射用溶液 PLATINOL®，其主要被指明用於治療轉移性睪丸癌與卵巢癌及晚期膀胱癌。順鉑錠之主要劑量上限副作用為腎毒性（其可利用水化與利尿調控）及耳毒性。

卡鉑錠，鉑，二胺[1,1-環丁烷-二甲酸(2-)-O,O']，市售可得者為注射用溶液 PARAPLATIN®，其主要被指明為晚期卵巢癌之一線與二線治療。卡鉑錠之劑量上限毒性為骨髓功能受抑制。

烷化劑為非階段特異性抗癌劑及強親電子劑。典型地，烷化劑利用烷化作用，經由 DNA 分子之親核基團例如磷酸根、胺基、硫氫基、羥基、羧基、與咪唑等基團，與 DNA 形成共價鍵結。該等烷化作用瓦解核酸功能而導致細胞死亡。烷化劑之實例包含，惟不限於，環磷醯胺、苯丙胺酸氮芥(melphalan)、與苯丁酸氮芥(chlorambucil)；烷基磺酸酯例如馬利蘭(busulfan)；亞硝基脲例如亞硝基脲氮芥(carmustine)；及三氮烯類例如氮烯咪胺(dacarbazine)。

環磷醯胺，2-氧化 2-[雙(2-氯乙基)胺基]四氫-2H-1,3,2-嘧啶磷單水合物，市售可得者為 CYTOXAN®注射用溶液或錠劑，於惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、與白血病治療上，被指明為單一藥劑或組合其他化療劑使用。環磷醯胺最常見的劑量上限副作用為禿頭、噁心、嘔吐與白血球減少。

苯丙胺酸氮芥，4-[雙(2-氯乙基)胺基]-L-苯基丙胺

酸，市售可得者為 ALKERAN®注射用溶液或錠劑，其被指明用於多發性骨髓瘤及無法切除之卵巢上皮細胞癌之緩和治療。苯丙胺酸氮芥最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

苯丁酸氮芥，4-[雙(2-氯乙基)胺基]苯丁酸，市售可得者為 LEUKERAN®錠劑，其被指明用於慢性淋巴性白血病、及惡性淋巴瘤例如淋巴肉瘤、巨囊性淋巴瘤、與何杰金氏症之緩和治療。苯丁酸氮芥最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

馬利蘭，1,4-丁二醇二甲磺酸酯，市售可得者為 MYLERAN®錠劑，其被指明用於慢性骨髓性白血病之緩和治療。馬利蘭最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

亞硝基脲氮芥，1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲，市售可得者為 BiCNU®凍乾物質之單一小瓶，其被指明呈單一藥劑或組合其他製劑用於腦腫瘤、多發性骨髓瘤、何杰金氏症與非何杰金氏淋巴瘤之緩和治療。亞硝基脲氮芥最常見的劑量上限副作用為延遲性骨髓功能受抑制。

氮烯咪胺，5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲醯胺，市售可得者為 DTIC-Dome®物質之單一小瓶，其被指明用於治療移轉性惡性黑色素細胞瘤及組合其他製劑用於何杰金氏症之二線治療。氮烯咪胺最常見的劑量上限副作用為噁心、嘔吐、及缺乏食慾。

抗生素性抗腫瘤劑為非階段特異性製劑，其與 DNA 結合或插入其間。典型地，此等作用產生穩定的 DNA 複

合物或股斷裂，瓦解核酸的一般功能而導致細胞死亡。抗生素性抗腫瘤劑之實例包含，惟不限於，放線菌素例如更生黴素、蒽環素例如道諾紅黴素(daunorubicin)與多索紅黴素(doxorubicin)；及博來黴素。

更生黴素，亦為所謂放線菌素 D，市售可得者為注射用型之 COSMEGEN®，其被指明用於治療威耳姆氏腫瘤(Wilm's tumor)及橫紋肌肉瘤。更生黴素最常見的劑量上限副作用為噁心、嘔吐、及缺乏食慾。

道諾紅黴素，(8S-順式-)-8-乙醯基-10-[(3-胺基-2,3,6-三脫氧- α -L-來蘇(lyxo)-六碳吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘並萘二酮鹽酸鹽，市售可得者為微脂粒注射用型 DAUNOXOME®或注射用 CERUBIDINE®，其被指明於急性非淋巴球形白血病與晚期 HIV 關連之卡波西氏腫瘤(Kaposi's sarcoma)之治療上用於緩解誘導。道諾紅黴素最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

多索紅黴素，(8S,10S)-10-[(3-胺基-2,3,6-三脫氧- α -L-基-來蘇-六碳吡喃糖基)氧基-8-乙醇醯基，7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘並萘二酮鹽酸鹽，市售可得者為注射用型 RUBEX®或 ADRIAMYCIN RDF®，其主要被指明用於治療急性淋巴母細胞性白血病與急性骨髓胚細胞性白血病，惟於一些實體腫瘤與淋巴瘤之治療上亦為有用成分。多索紅黴素最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制。

博來黴素，從輪枝鏈黴菌(*Streptomyces verticillus*)菌株分離出的胞毒性糖肽抗生素之混合物，市售可得者為 BLENOXANE®，其被指明呈單一藥劑或組合其他製劑，用於鱗狀細胞癌、淋巴瘤、與睪丸癌之緩和治療。博來黴素最常見的劑量上限副作用為肺部與皮膚毒性。

拓撲異構酶 II 抑制劑包含，惟不限於，差向鬼白毒素。

差向鬼白毒素係衍生自曼陀羅草之階段特異性抗癌劑。差向鬼白毒素典型地藉由與拓撲異構酶 II 及 DNA 形成三級複合物，引致 DNA 股斷裂而對細胞週期之 S 與 G₂ 期細胞發生作用，該等股斷裂持續累積，隨後細胞死亡。差向鬼白毒素之實例包含，惟不限於，依托泊苷(etoposide)與天尼泊苷(teniposide)。

依托泊苷，4'-脫甲基-差向鬼白毒素 9[4,6-0-(R)-亞乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷，市售可得者為呈注射用溶液或膠囊之 VePESID®，即一般所謂 VP-16，其被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療睪丸癌與非小細胞肺癌。依托泊苷最常見的副作用為骨髓功能受抑制，白血球減少有比血小板減少更嚴重之傾向。

天尼泊苷，4'-脫甲基-差向鬼白毒素 9[4,6-0-(R)-噻吩亞甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷，市售可得者為呈注射用溶液之 VUMON®，即一般所謂 VM-26，其被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療兒童之急性白血病。天尼泊苷最常見的劑量上限副作用為骨髓功能受抑制，白血球減少以及血小板減少都會被誘發。

抗代謝物腫瘤劑係階段特異性抗腫瘤劑，其藉由抑制 DNA 合成或藉由抑制嘌呤或嘧啶鹼基合成從而抑制 DNA 合成，而作用於細胞週期之 S 期(DNA 合成期)，結果，S 期無法繼續進行，隨後細胞死亡。抗代謝物腫瘤劑之實例包含，惟不限於，氟尿嘧啶、胺甲喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷、巯基嘌呤、硫代鳥嘌呤、與健擇(gencitabine)。

5-氟尿嘧啶，5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮，為市售可得之氟尿嘧啶。投與 5-氟尿嘧啶導使抑制胸苷酸合成及併入 RNA 與 DNA 二者中，其結果典型地為細胞死亡。5-氟尿嘧啶被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌與胰臟癌。5-氟尿嘧啶之劑量上限副作用為骨髓功能受抑制及黏膜炎。其他氟嘧啶類似物包括 5-氟脫氧尿苷(floxuridine)與 5-氟脫氧尿苷一磷酸鹽。

胞嘧啶阿拉伯糖苷，4-胺基-1- β -D-呋喃阿拉伯糖苷基-2(1H)-嘧啶酮，市售可得者為 CYTOSAR-U®，即一般所謂 Ara-C。一般相信胞嘧啶阿拉伯糖苷藉由自末端併入生長中之 DNA 鏈抑制 DNA 之鏈延長而展現對 S 期之細胞階段特異性。胞嘧啶阿拉伯糖苷被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療急性白血病。其他胞嘧啶核苷類似物包括 5-氮雜胞嘧啶核苷與 2',2'-二氟脫氧胞嘧啶核苷(健擇)。胞嘧啶阿拉伯糖苷誘發白血球減少、血小板減少、與黏膜炎。

巯基嘌呤，1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物，市售可得者為 PURINETHOL®，其藉由尚未被具體說明之機制

抑制 DNA 合成而展現對 S 期之細胞階段特異性。巯基嘌呤被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療急性白血病。骨髓功能受抑制與胃腸黏膜炎為高劑量巯基嘌呤被預期之副作用。一有用之巯基嘌呤類似物為脘唑硫嘌呤 (azathioprine)。

硫代鳥嘌呤，2-胺基-1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮，市售可得者為 TABLOID®，其藉由尚未被具體說明之機制抑制 DNA 合成而展現對 S 期之細胞階段特異性。硫代鳥嘌呤被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療急性白血病。骨髓功能受抑制，包括白血球減少、血小板減少與貧血為投與硫代鳥嘌呤最常見之劑量上限副作用。會發生胃腸副作用，但可以劑量限制。其他嘌呤類似物包括戊史塔汀 (pentostatin)。

健擇，2'-脫氧-2',2'-二氟胞嘧啶核苷一鹽酸鹽 (β -異構物)，市售可得者為 GEMZAR®，其經由 G1/S 界限封阻細胞進展而展現對 S 期之細胞階段特異性。健擇被指明組合順鉑錠用於治療局部嚴重性非小細胞肺癌，及單獨用於治療局部嚴重性胰臟癌。骨髓功能受抑制，包括白血球減少、血小板減少與貧血為投與健擇最常見之劑量上限副作用。

胺甲喋呤，N-[4[[(2,4-二胺基-6-喋啶基) 甲基] 甲胺基] 苯甲醯基]-H-麩胺酸，市售可得者為胺甲喋呤鈉，其藉由抑制 DNA 合成，經由抑制合成嘌呤核苷酸與胸苷酸所需之脫氫葉酸還原酶進行修復及/或複製，而展現對 S 期之細

胞階段特異性。胺甲喋呤被指明呈單一藥劑或組合其他化療劑用於治療絨毛癌、腦膜性白血病、非何杰金氏症、與乳癌、頭頸癌、卵巢癌與膀胱癌。骨髓功能受抑制(白血球減少、血小板減少與貧血)及黏膜炎為投與胺甲喋呤被預期之副作用。

喜樹鹼，包括喜樹鹼及喜樹鹼衍生物為市售可得或開發中之拓撲異構酶 I 抑制劑。一般相信喜樹鹼胞毒活性與拓撲異構酶 I 抑制劑活性相關。喜樹鹼之實例包含，惟不限於，伊立替康(irinotecan)、托普替康(topotecan)、及下文所述多種光學型之 7-(4-甲基六氫吡啶基-伸甲基)-10,11-伸乙二氧基-20-喜樹鹼。

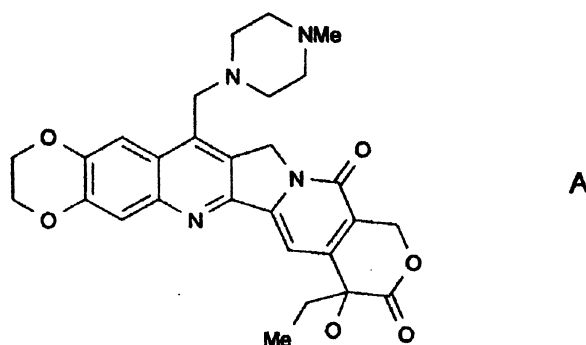
伊立替康 HCl, (4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-六氫吡啶基六氫吡啶基)羧基]-1H-吡喃並[3',4',6,7]吡啶並[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮鹽酸鹽，市售可得者為呈注射用溶液之 CAMPTOSAR®。

伊立替康係喜樹鹼之衍生物，與其活性代謝物 SN-38 均與拓撲異構酶 I - DNA 複合物結合。一般相信，胞毒性的發生係由於拓撲異構酶 I : DNA : 伊立替康或 SN-38 三級複合物與複製酶相互作用引起無法修復的雙股斷裂的結果。伊立替康被指明用於治療結腸與直腸之轉移性癌。伊立替康 HCl 之劑量上限副作用為骨髓功能受抑制，包括嗜中性白血球減少、及 GI 效應，包括腹瀉。

托普替康 HCl, (S)-10-[(二甲胺基)甲基-4-乙基-4,9-二羥基-1H-吡喃並[3',4',6,7]吡啶並[1,2-b]喹啉

-3,14(4H,12H)-二酮一鹽酸鹽，市售可得者為呈注射用溶液之 HYCAMTIN®。托普替康係喜樹鹼之衍生物，其與拓撲異構酶 I - DNA 複合物結合，防止反應 DNA 分子之扭轉應力時，由拓撲異構酶 I 引致的單股斷裂之再黏接。托普替康被指明用於轉移性卵巢癌與小細胞肺癌之二線治療。托普替康 HCl 之劑量上限副作用為骨髓功能受抑制，主要為嗜中性白血球減少。

亦引起關注的，為目前在開發中之具下式 A 之喜樹鹼衍生物，包括其消旋混合物(R,S)型以及 R 與 S 鏡像異構物：



其化學名稱為 7-(4-甲基六氫吡啶基-伸甲基)-10,11-伸乙二氧基-20(R,S)-喜樹鹼(消旋混合物)或 7-(4-甲基六氫吡啶基-伸甲基)-10,11-伸乙二氧基-20(R)-喜樹鹼(R 鏡像異構物)或 7-(4-甲基六氫吡啶基-伸甲基)-10,11-伸乙二氧基-20(S)-喜樹鹼(S 鏡像異構物)。該等化合物以及相關化合物，包括其製法，見述於美國專利案 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 與 1997 年 11 月 24 日提出申請、目前正審理中之美國專利申請案 08/977,217。

激素與激素類似物為治療癌症有用之化合物，其中激素與癌之生長及/或不生長有關連。用於癌症治療之激素與

激素類似物包含，惟不限於，用於治療惡性淋巴瘤與兒童急性白血病之腎上腺皮質類固醇例如潑尼松與氫化潑尼松；用於治療腎上腺皮質癌與含雌激素受體之激素依賴性乳癌之胺基導眠能(aminoglutethimide)及其他芳香酶抑制劑例如安美達錠(anastrozole)、雷醯拙(letrozole)、佛拉拙(vorazole)、與依曼適坦(exemestane)；用於治療激素依賴性乳癌與子宮內膜癌之黃體激素例如乙酸甲地孕酮酯；用於治療攝護腺癌與良性攝護腺肥大之雌激素、雄激素、與抗雄激素劑例如氟他胺(flutamide)、尼陸他胺(nilutamide)、白卡陸他胺(bicalutamide)、乙酸環丙氯地孕酮酯及 5α -還原酶例如柔沛(finasteride)與達塔萊(dutasteride)；用於治療激素依賴性乳癌與其他敏感癌症之抗雌激素劑例如塔莫西芬(tamoxifen)、托瑞密芬(toremifene)、拉羅西芬(raloxifene)、卓羅西芬(droloxifene)與碘氧芬(idoxyfene)，以及見述於美國專利案 5,681,835、5,877,219、與 6,207,716 之選擇性雌激素受體調節劑(SERMS)；及刺激促黃體生成激素(LH)及/或促卵泡激素(FSH)之釋放以治療攝護腺癌用之促性腺激素釋放激素(GnRH)與其類似物，例如，LHRH 促效劑與拮抗劑例如苟西瑞林乙酸酯(goserelin acetate)與琉羅萊(luprolide)。

訊息傳導途徑抑制劑乃封阻或抑制引起細胞內變化的化學程序之彼等抑制劑。於本文中，此變化為細胞增生或分化。用於本發明之訊息傳導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3 功能部位封阻劑、絲胺

酸/息寧胺酸激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶、肌醇傳訊、及 Ras 致癌基因等之抑制劑。

有數種蛋白質酪胺酸激酶催化涉及調控細胞生長的多種蛋白質中特異性酪胺酸基殘基之磷酸化作用。此等蛋白質酪胺酸激酶可廣泛地分類為受體或非受體激酶。

受體酪胺酸激酶係具有細胞外配位體結合功能部位、跨膜功能部位、及酪胺酸激酶功能部位之跨膜蛋白質。受體酪胺酸激酶涉及細胞生長的調控，通常稱其為生長因子受體。許多彼等激酶之不適當或未經控制之活化，亦即偏離正軌的激酶生長因子受體活性，例如由於大量表現或突變，已被證實會產生未經調控之細胞生長。因此，該等激酶之異常活性已與惡性組織生長有所關連。於是，其抑制劑可能提供癌症之治療方法。生長因子受體包含，惟不限於，上皮細胞生長因子受體(EGFr)、血小板衍生之生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管內皮細胞生長因子受體(VEGFr)、具有似免疫球蛋白與上皮細胞生長因子同質性功能部位的酪胺酸激酶(TIE-2)、胰島素生長因子-1(IGF1)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk 受體(TrkA、TrkB、與 TrkC)、艾弗靈(ephrin)(eph)受體，及 RET 原癌基因。數種生長受體抑制劑正在開發中，包括配位體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑及反義寡核苷酸。抑制生長因子受體功能之生長因子受體及製劑見述於，例如，Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818；

Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997 ; 及 Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr. David, CRC press 1994, London .

不是生長因子受體激酶之酪胺酸激酶稱為非受體酪胺酸激酶。為抗癌藥物目標或潛在目標之用於本發明之非受體酪胺酸激酶包括，cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (局竈性黏著激酶)、布魯登氏(Brutons)酪胺酸激酶、與 Bcr-Abl。抑制非受體酪胺酸激酶功能之該等非受體激酶與製劑見述於 Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80 ; 及 Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404 。

SH2/SH3 功能部位封阻劑乃於多種酵素或協調蛋白 [包括 P13-K p85 次單元、Src 族激酶、協調分子 (Shc、Crk、Nck、Grb2) 與 Ras-GAP] 中，瓦解 SH2 或 SH3 功能部位結合之製劑。為抗癌藥物目標之 SH2/SH3 功能部位見述於 Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32 。

絲胺酸/絲氨酸激酶之抑制劑包含 MAP 激酶級聯封阻劑，其包括 Raf 激酶(rafk)、有絲分裂原或胞外調控激酶 (MEKs)、與胞外調控激酶 (ERKs) 等之封阻劑；及蛋白激酶 C 族成員封阻劑包括 PKCs (α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ξ)、I κ B 激酶族 (IKK α 、IKK β)、PKB 族激酶、akt 激酶族成員、與

TGF β 受體激酶等之封阻劑。該等絲胺酸/鳥氨酸激酶及其抑制劑見述於 Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803 ; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64 ; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226 ; 美國專利案 6,268,391 ; 及 Martinez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52。

磷脂酰肌醇-3 激酶族成員之抑制劑包括 PI3-激酶、ATM、DNA-PK、與 Ku 等之封阻劑亦於本發明中使用。該等激酶見述於 Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8 ; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308 ; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8 ; 及 Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545。

本發明亦使用肌醇傳訊抑制劑例如磷脂酶 C 封阻劑及肌醇類似物。此等傳訊抑制劑見述於 Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London。

另一組訊息傳導途徑抑制劑為 Ras 致癌基因之抑制劑。此等抑制劑包含法呢基(farnesyl)轉移酶、香葉草基-香葉草基轉移酶、與 CAAX 蛋白酶以及反義寡核苷酸、核糖酶及免疫治療等之抑制劑。此等抑制劑已證實於含野生突變種 ras 之細胞中封阻 ras 活化，因此具有抗增生劑之作用。Ras 致癌基因抑制作用見述於 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8 ; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102 ; 及 *Biochim. Biophys. Acta*, 1989) 1423(3):19-30。

如上述，受體激酶配位體結合作用之抗體拮抗劑亦可作為訊息傳導抑制劑之用。此組訊息傳導途徑抑制劑包括對受體酪胺酸激酶之胞外配位體結合功能部位使用擬人化抗體，例如，Imclone C225 EGFR 特異性抗體(見 Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286) ; Herceptin® erbB2 抗體 (見 *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183) ; 及 2CB VEGFR2 特異性抗體 (見 Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124)。

非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑亦可於本發明中

找到用途。與 VEGFR 及 TIE2 相關的血管新生之抑制劑就有關訊息傳導途徑抑制劑方面已於上文論及(二受體均為受體酪胺酸激酶)。由於 erbB2 與 EGFR 之抑制劑已被證實抑制血管新生(主要為 VEGF 表現)，血管新生通常與 erbB2/EGFR 傳訊相關連。因此，erbB2/EGFR 抑制劑與血管新生抑制劑之組合有意義。於是，非受體酪胺酸激酶抑制劑可用於與本發明之 erbB2/EGFR 抑制劑組合。例如，不會識別 VEGFR (受體酪胺酸激酶)，惟與配位體結合之抗 VEGF 抗體；抑制血管新生的整合素($\alpha_v\beta_3$)之小分子抑制劑；內阻斷素(endostatin)與血管阻斷素(非 RTK)亦證明可用於與所揭示之 erb 族抑制劑組合(見 Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. 1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469)。

用於免疫治療療法之藥劑亦可與式(I)化合物組合使用。有多種免疫學上之策略可對 erbB2 或 EGFR 產生免疫反應。彼等策略通常在腫瘤接種疫苗之範圍內。免疫學方法之效力經由使用小分子抑制劑之 erbB2/EGFR 傳訊途徑之組合抑制，可大為提高。對抗 erbB2/EGFR 之免疫學/腫瘤疫苗方法之討論見述於 Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576；及 Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971。

用於原細胞凋亡療法之藥劑(例如，bcl-2 反義寡核苷酸)亦可於本發明中組合使用。Bcl-2 族蛋白質成員封阻細

胞凋亡。因此 bcl-2 之向上調節與化療抗性有所關連。研究顯示，上皮細胞生長因子(EGF)刺激 bcl-2 族之抗細胞凋亡成員(亦即，mcl-1)。因此，設計用來向下調節腫瘤中 bcl-2 表現的策略已證明具有臨床優勢，目前正處於 II/III 期臨床試驗中，亦即健大氏(Genta's)之 G3139 bcl-2 反義寡核苷酸。此等使用供 bcl-2 用的反義寡核苷酸策略之原細胞凋亡策略見述於 Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; 及 Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79。

細胞週期傳訊抑制劑抑制涉及控制細胞週期的分子。被稱為胞轉蛋白依賴性激酶(CDKs)之蛋白激酶族及其與被命名胞轉蛋白的蛋白質族之相互作用控制真核細胞週期之進行。不同胞轉蛋白/CDK 複合物的協調性活化與不活化為細胞週期正常運行所需。數個細胞週期傳訊之抑制劑正在開發中，舉例而言，胞轉蛋白依賴性激酶之實例包括 CDK2、CDK4、與 CDK6，及其抑制劑均見述於，例如，Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230。

於一具體實例中，本發明申請的癌症治療方法包括一起投與式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物及至少一種例如選自下文之抗腫瘤劑：抗微管劑、鉑配位錯合物、烷化劑、抗生素劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素與激素類似物、訊息傳導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管

新生抑制劑、免疫治療劑、原細胞凋亡劑、與細胞週期傳訊抑制劑。

本發明之醫藥活性化合物由於具有 AKT 抑制劑活性，因此於癌症與關節炎之治療上展現具療效之用途。

適當地，本發明係有關治療選自下文之癌症或減少其嚴重性之方法：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠質母細胞瘤、巴佐兩氏症候群、高登氏症、勒杜兩氏症、乳癌、結腸癌、頭與頸癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、黑色素細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌、肉瘤與甲狀腺癌。

適當地，本發明係有關治療選自下文之癌症或減少其嚴重性之方法：卵巢癌、胰臟癌與攝護腺癌。

His-標記 AKT1 (aa 136-480)之分離及純化

使用均質機，於 25 mM HEPES、100 mM NaCl、20 mM 咪唑；pH 7.5 中破壞溶解表現 His-標記 AKT1 (aa 136-480) 之昆蟲細胞(5 毫升溶胞緩衝液/克細胞)。於 28,000 x g 離心 30 分鐘去除細胞碎屑。上澄液通過 4.5 微米濾器過濾，然後裝填於以溶胞緩衝液預先平衡之鎳螯合管柱。先以 5 倍管柱容積(CV)之溶胞緩衝液，再以 5CV 20%緩衝液 B 洗滌管柱，其中緩衝液 B 為 25 mM HEPES、100 mM NaCl、300 mM 咪唑；pH 7.5。以 10 CV 以上緩衝液 B 之 20-100% 線性梯度溶洗 His-標記 AKT1 (aa 136-480)。收集溶洗出之 His-標記 AKT1 (aa 136-480)溶離份，以緩衝液 C 稀釋 3 倍，其中緩衝液 C 為 25 mM HEPES，pH 7.5。然後試樣於以緩衝液 C 預先平衡之 Q-Sepharose HP 管柱上進行層析法。該

管柱以 5CV 緩衝液 C 洗滌，接著以 5 CV 10%D、5 CV 20%D、5 CV 30%D、5 CV 50%D 及 5 CV 100%D 逐步溶洗；其中緩衝液 D 為 25 mM HEPES、1000 mM NaCl；pH 7.5。收集含 His-標記 AKT1 (aa 136-480)之溶離份，於 10-kDa 分子量截流濃縮器中濃縮。His-標記 AKT1 (aa 136-480)於以 25 mM HEPES、200 mM NaCl、1 mM DTT；pH 7.5 預先平衡之 Superdex 75 凝膠過濾管柱上進行層析法。以 SDS-PAGE 與質譜分析法檢測 His-標記 AKT1 (aa 136-480)溶離份。收集蛋白質，濃縮，於-80℃凍藏。

以類似方法分離及純化 His-標記 AKT2 (aa 138-481)與 His-標記 AKT3 (aa 135-479)。

AKT 酵素測定法

測試本發明化合物於基質磷酸化測定法中之 AKT 1、2、與 3 蛋白質絲胺酸激酶抑制活性。此測定法檢測小分子有機化合物抑制胜肽基質之絲胺酸磷酸化的能力。基質磷酸化測定法使用 AKT1、2、與 3 之催化功能部位，彼等均購自 Upstate USA, Inc.。此方法測定經分離的酵素將 ATP 的 γ -磷酸轉移到生物素化合成胜肽 SEQ. ID NO:1 (生物素-ahx-ARKRERAYSFGHHA-醯胺)之絲胺酸殘基上的催化能力。基質磷酸化係依下文程序進行檢測：

於 384 槽 U 形底白盤上進行測定。室溫下，使 10 nM 活化之 AKT 酵素在含有 50 mM MOPS、pH 7.5、20 mM MgCl_2 、4 μM ATP、8 μM 胜肽、0.04 μCi [$\text{g-}^{33}\text{P}$] ATP/槽、1 mM CHAPS、2 mM DTT、與 1 微升測試化合物(於 100%

DMSO 中)之 20 微升測定容積中培育 40 分鐘。添加 50 微升 SPA 珠粒混合物[不含 Mg^{2+} 與 Ca^{2+} 之杜貝可氏 PBS (Dulbecco's PBS)、0.1% Triton X-100、5mM EDTA、50 uM ATP、2.5 毫克/毫升塗覆抗生物素鏈菌素之 SPA 珠粒]終止反應。密封諸盤，令珠粒靜置隔夜，然後置於 Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT)進行計數。

劑量反應數據係以數據減少式 $100*(U1-C2)/(C1-C2)$ 計算出之控制%對化合物濃度作圖，其中 U 為未知值，C1 係自 DMSO 獲得之平均對照值，C2 係自 0.1 M EDTA 獲得之平均對照值。數據符合式： $y = ((V_{max} * x) / (K + x))$ 描述之曲線，其中 V_{max} 為上方之漸近線，K 係 IC50 值。

於上述測定法中，實例 236 化合物[(S)-3-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-4-(3-氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基胺基]-丙胺基}-丙-1,2-二醇]展現：0.069， δ -PH AKT1；0.038， δ -PH AKT2；及 0.032， δ -PH AKT3 之 IC50 (uM)活性。

本發明範圍內之醫藥活性化合物可於有其需要的哺乳動物(特別是人類)中，作為 AKT 抑制劑用。

本發明因而提供治療癌症、關節炎及需要抑制 AKT 的其他症狀之方法，該方法包括投與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。式(I)化合物由於證明具有 Akt 抑制劑之作用，因而亦提供治療上文指明的疾病狀態之方法。此藥物可經由任何便利

的投與途徑包含，惟不限於，靜脈內、肌內、經口、皮下、皮膚內、與非經腸等途徑，投與有其需要的病患。

本發明之醫藥活性化合物係使用固體或液體醫藥載劑，併入便利的劑量形式(例如膠囊、錠劑或注射用製劑)中。固體載劑包括澱粉、乳糖、硫酸鈣二水合物、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明膠、洋菜、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、與硬脂酸。液體載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、鹽水、與水。同樣地，載劑或稀釋劑可包含任何延長釋放物質，例如單獨或與蠟一起使用之一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。固體載劑之量於寬廣範圍內有所不同，惟較佳為每劑量單位約 25 毫克至約 1 克。於使用液體載劑時，製劑係呈糖漿、酏劑、乳液、軟明膠膠囊、無菌注射用液體例如安瓿、或水性或非水性液體懸浮液。

醫藥製劑係遵循製藥化學家之習用技術，包括用於錠劑型之混合、造粒、與壓縮，或適當地將諸成分混合、裝填及溶解，以得到所需之口服或非經腸產物。

本發明醫藥活性化合物於上述醫藥劑量單位中之劑量為具效力、無毒之量，較好選自 0.001 至 100 毫克/公斤間之活性化合物，較佳為 0.001 至 50 毫克/公斤。於治療需要 Akt 抑制劑之人類病患時，所選定之劑量較好每天經口或非經腸投與 1 至 6 次。非經腸投與之較佳形式包括局部、經直腸、經皮、經由注射及經由持續灌注。供投與人類之口服劑量單位較佳為含 0.05 至 3500 毫克活性化合物，以使用較低劑量之經口投與為佳。然而，於病患安全且方便

時，亦可使用高劑量之非經腸投與。

欲投與之最適劑量可由熟習此項技藝人士容易地決定，且視使用之特定 Akt 抑制劑、製劑強度、投與模式、及病況之進展而不同。取決於所治療特定病患之附加因素，包括病患年齡、體重、飲食、及投與時間，將產生調整劑量之需求。

本發明之誘導哺乳動物，包括人類，Akt 抑制活性之方法包括投與需要該等活性之患者有效 Akt 抑制量之本發明之醫藥活性化合物。

本發明亦提供使用式(I)化合物製造作為 Akt 抑制劑用的藥劑之用途。

本發明亦提供使用式(I)化合物製造藥劑以供治療之用途。

本發明亦提供使用式(I)化合物製造藥劑以供治療癌症之用途。

本發明亦提供使用式(I)化合物製造藥劑以供治療關節炎之用途。

本發明亦提供作為 Akt 抑制劑用之醫藥組成物，其包含式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑。

本發明亦提供用於治療癌症之醫藥組成物，其包含式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑。

本發明亦提供用於治療關節炎之醫藥組成物，其包含式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑。

於投與根據本發明之本發明化合物時，沒有不可接受

之毒理效應被預期。

此外，本發明之醫藥活性化合物可與進一步之活性成分，例如已知用於治療癌症或關節炎之其他化合物，或已知與 Akt 抑制劑組合使用時具有利用性之化合物，一起投與。

【實施方式】

於未進一步詳述下，一般相信熟習此項技藝人士利用上文之說明即可充分運用本發明至極致。因此，下文之實例僅供說明用途而決不擬對本發明範圍構成局限。

實驗細節

實例 1 至 265 之化合物係根據反應圖式 1 至 13 或以類似方法容易地予以製備。

實例 1

4-(4-苄基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-
呋喃-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

a) (1-苄基-六氫吡啶-4-基)-(3-硝基-吡啶-4-基)-胺

回流加熱下，攪拌 4-甲氧基-3-硝基吡啶(4.34 克，28.1 毫莫耳)、4-胺基-1-苄基六氫吡啶(6.01 克，30.9 毫莫耳)、與 NaOAc (2.31 克，28.1 毫莫耳)於無水乙醇(20 毫升)中之混合物 54 小時。冷卻反應混合物至室溫，真空濃縮。使殘留物溶於 CH₂Cl₂ (100 毫升)中，以水(2 x 30 毫升)洗滌。有機層以無水 MgSO₄ 脫水，真空濃縮，得到呈暗黃色固體之產物(8.78 克)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1 H), 8.26 (dd, $J = 6.0, 0.4$ Hz, 1 H), 8.20 (寬 d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.34-7.25 (複合 m, 5 H), 6.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.62-3.53 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.89-2.79 (m, 2 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.65 (m, 2 H)。

b) N^4 -(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-2-氯-吡啶-3,4-二胺

於 90°C ，在實例 1(a) 化合物 (3.00 克，9.60 毫莫耳) 之濃 HCl 攪拌溶液中，以 10-15 分鐘分數次添加氯化錫 (II) (9.09 克，48.0 毫莫耳)，於 90°C 再攪拌所得混合物 30 分鐘。冷卻反應至室溫，過濾收集沉澱產物 (其 HCl 鹽)。以過量 2.5 N NaOH 處理該鹽酸鹽後，分離游離鹼，隨後以 CH_2Cl_2 徹底萃取，合併之有機萃取液以無水 MgSO_4 脫水，蒸發溶劑。附加的產物可利用以 50% NaOH 溶液處理 HCl 濾液，隨後過濾去除錫鹽，其濾液以 CH_2Cl_2 萃取而獲得。總共得到 3.00 克呈黃色泡沫狀固體之產物。MS (ES+) m/z 317.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) [1-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-4-氯-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-乙腈

於 190°C ，加熱實例 1(b) 化合物 (2.10 克，6.63 毫莫耳) 與氰基乙酸乙酯 (5 毫升，46.4 毫莫耳) 之混合物 2.5 小時。此粗反應混合物利用急驟層析法 (矽膠，50:1 $\rightarrow$ 35:1 $\rightarrow$ 20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度) 進行純化，得到呈深黃色泡沫狀固體之產物 (1.44 克)。MS (ES+) m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

d) [1-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡

啖-2-基]-乙腈

於室溫，以 2 M 碳酸鈉溶液處理含實例 1(c) 化合物 (185 毫克，0.506 毫莫耳)、苯基硼酸 (92 毫克，0.752 毫莫耳)、與 $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ (35 毫克，0.0506 毫莫耳) 之甲苯 (5 毫升) 溶液，回流加熱所得暗色二相混合物 3 小時。冷卻反應至室溫，真空濃縮，利用急驟層析法 (矽膠，30:1→10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度) 進行純化，得到呈黃色結晶固體之產物 (177 毫克)。MS (ES+) m/z 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

e) [1-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺

於含實例 1(d) 化合物 (165 毫克，0.405 毫莫耳) 之 MeOH (4 毫升) 與 2 N HCl (1.5 毫升，3.00 毫莫耳) 溶液中，分數次添加亞硝酸鈉 (56 毫克，0.810 毫莫耳)。於 RT 攪拌此反應混合物 1.5 小時，此時，以 50 重量 % NaOH 水溶液調整溶液的 pH 至 12。然後以羥基胺 (50 重量 % 水溶液，1.1 毫升，17.95 毫莫耳) 處理所得暗色混合液，於 90°C 攪拌 15 小時。令反應冷卻至室溫後，過濾分離所得黃色沉澱，以冷 MeOH 洗滌，於高度真空下乾燥，得到純產物 (85 毫克)。MS (ES+) m/z 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

f) 4-(4-苯基-1-六氫吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽

於 RT，以氯甲酸 1-氯乙酯 (24 微升，0.219 毫莫耳) 處理實例 1(e) 化合物 (33 毫克，0.073 毫莫耳) 之無水 CH_2Cl_2

(2.5 毫升)溶液，回流加熱所得混合物 1 小時，然後冷卻至 RT，真空濃縮。接著使殘留物於 MeOH 中回流加熱 1 小時。利用製備性 HPLC (Zorbax C18 管柱，粒徑 7 微米，250 毫米 x 21.2 毫米內徑；20-90% 乙腈/水 (0.1 % TFA)；20 毫升/分鐘；於 254 奈米進行 UV 檢測； $R_f = 4.3$ 分鐘)分離產物，得到呈白色固體之產物 (27 毫克)。MS (ES+) m/z 362.2 $[M+H]^+$ 。

實例 2

4-[4-(3-氯-苯基)-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺鹽酸鹽之製備

標題化合物之製備係利用以 3-氯苯基醯酸替換實例 1(d)中之苯基醯酸，然後如實例 1(e)至 1(f)所述繼續進行並以 4N HCL/二噁烷研製。MS (ES+) m/z 396.0 $[M+H]^+$ 。

實例 3

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

a) N^1 -(3-硝基吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-丙二胺

於 100°C，回流加熱 4-甲氧基-3-硝基吡啶 (5.00 克，32.4 毫莫耳)與 2,2-二甲基-1,3-丙二胺 (16.2 克，161 毫莫耳)之 DMF (100 毫升)溶液 5 小時。減壓去除溶劑，得到 7.30 克所需化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 2H), 9.10 (br, 1H), 8.20 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.25 (d, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.25 (br, 2H), 0.95 (s, 6H)。

b) 2-[3-(3-硝基吡啶-4-基胺基)-2,2-二甲基丙基]-異吲哚-1,3-二酮

於 120°C，加熱實例 3(a) 化合物 (7.30 克，32.4 毫莫耳) 與酞酸酐 (4.80 克，32.4 毫莫耳) 之冰乙酸 (160 毫升) 溶液隔夜。16 小時後，令此溶液冷卻至 RT，真空去除溶劑。使殘留物分配於 EtOAc (650 毫升) 與 5% NaHCO₃ (100 毫升) 之間。有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水。真空去除溶劑，得到 10.5 克所需化合物。MS (ES) m/z 355.2 [M+H]⁺。

c) 2-[3-(3-胺基-2-氯吡啶-4-基胺基)-2,2-二甲基丙基]-異吲哚-1,3-二酮

加熱實例 3(b) 化合物 (10.5 克，29.6 毫莫耳) 之濃 HCl (220 毫升) 懸浮液至 70°C，分數次添加氯化錫(II)二水合物 (35.3 克，157 毫莫耳)。於 90°C 加熱此溶液 30 分鐘，令其冷卻，然後過濾。將收集之沉澱分配於 EtOAc (750 毫升) 與 0.5N NaOH (200 毫升) 之間。過濾此混合物，濾餅以 1.0 N NaOH (75 毫升) 調成泥漿狀。此泥漿物以 EtOAc (2 x 250 毫升) 萃取，合併之有機層以鹽水 (70 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水，真空濃縮，得到 5.41 克所需化合物。MS (ES) m/z 359.2 [M+H]⁺。

d) 4-氯-1-[3-(1,3-二酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-乙腈

於 190°C，加熱實例 3(c) 化合物 (5.40 克，150 毫莫耳)

與氯基乙酸乙酯(15 毫升)之混合物。6 小時後，使經冷卻之粗反應混合物進行急驟層析法(矽膠，Et₂O 至 50% Et₂O/CH₂Cl₂)，得到 1.70 克所需化合物。MS (ES) m/z 408.0 [M+H]⁺。

e) 4-氯-1-[3-(1,3-二酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-羥亞胺基乙腈

添加亞硝酸鈉(0.15 克，2.20 毫莫耳)至實例 3(d)化合物(0.45 克，1.10 毫莫耳)之 MeOH (10 毫升)與 2 N HCl (4.4 毫升)混合物中。18 小時後，過濾分離產物，得到 0.41 克所需化合物。MS (ES+) m/z 437.0 [M+H]⁺。

f) 4-氯-1-[3-(1,3-二酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-N-羥基-2-羥亞胺基乙腈

於 90°C，在密閉燒瓶中加熱實例 3(e)化合物(0.40 克，0.92 毫莫耳)、Et₃N (1.4 毫升)與 50%羥基胺(0.25 毫升)之 THF (20 毫升)溶液。1 小時後，令此溶液冷卻至 RT，將其分配於 EtOAc (125 毫升)與水(50 毫升)之間。有機層以水(50 毫升)、鹽水(40 毫升)洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水。真空去除溶劑，得到 0.42 克所需化合物。MS (ES) m/z 470.2 [M+H]⁺。

g) 2-{3-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-氯-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基]-2,2-二甲基丙基}-異吲哚-1,3-二酮

於密閉燒瓶中，加熱實例 3(f)化合物(0.42 克，0.91 毫

莫耳)之二噁烷(14 毫升)與 Et_3N (1.4 毫升)溶液至 150°C 。1 小時後，令反應冷卻至 RT，真空去除溶劑。進行急驟層析法(矽膠，3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到 0.32 克所需化合物。MS (ES) m/z 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

h) N-{3-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基]-2,2-二甲基丙基}-酞胺酸

於室溫，以 1.0 M Na_2CO_3 (0.6 毫升)處理含甲苯(5 毫升)、 EtOH (5 毫升)、3-氯苯基酞酸(0.045 克，0.29 毫莫耳)與實例 3(g)化合物(0.10 克，0.22 毫莫耳)之攪拌混合物，隨後添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0.025 克，0.022 毫莫耳)。回流加熱 5 小時後，真空去除溶劑，使殘留物溶於水(5 毫升)中。以 0.2 N HCl 將溶液調至 pH 5，所得懸浮液以 EtOAc (3 x 75 毫升)萃取。合併之萃取液以 Na_2SO_4 脫水，真空去除溶劑。殘留物利用製備性 HPLC (10 至 50%乙腈/水，0.1% TFA 10 分鐘以上，50 x 20 毫米內徑 YMC Combi-Prep ODS-A)進行純化，得到 0.068 克所需化合物。MS (ES) m/z 546.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

i) 4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽

回流加熱實例 3(h)化合物(0.055 克，0.083 毫莫耳)於 EtOH (7 毫升)與胼水合物(3 毫升)混合物中之溶液 20 小時。真空去除溶劑，使殘留物進行製備性 HPLC (10 至 50%乙腈/水，0.1% TFA 10 分鐘以上，50 x 20 毫米內徑 YMC

Combi-Prep ODS-A), 得到 0.020 克所需化合物。MS (ES) m/z 398.2 $[M+H]^+$ 。

實例 4

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(h)中以苯基醯胺替換 3-氯苯基醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 364.2 $[M+H]^+$ 。

實例 5

4-[1-(5-胺戊基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,5-二胺基戊烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺及於步驟(h)中以苯基醯胺替換 3-氯苯基醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 364.0 $[M+H]^+$ 。

實例 6

4-[1-(6-胺己基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,6-二胺基己烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺及於步驟(h)中以苯基醯胺替換 3-氯苯基醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 378.0 $[M+H]^+$ 。

實例 7

4-[1-(5-胺戊基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-

基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,5-二胺基戊烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺予以製備。MS (ES+) m/z 398.0 $[M+H]^+$ 。

實例 84-[1-(6-胺己基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,6-二胺基己烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺予以製備。MS (ES+) m/z 412.0 $[M+H]^+$ 。

實例 94-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-甲氧苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(h)中以 3-甲氧苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS (ES+) m/z 394.2 $[M+H]^+$ 。

實例 104-[1-(5-胺戊基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,5-二胺基戊烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺及於步驟(h)中以 3-噻吩基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS (ES+) m/z 370.0 $[M+H]^+$ 。

實例 11

4-[1-(6-胺己基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 3 之方法，於步驟(a)中以 1,6-二胺基己烷替換 2,2-二甲基-1,3-丙二胺及於步驟(h)中以 3-噻吩基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS (ES+) m/z 384.0 $[M+H]^+$ 。

實例 12

4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

a) *N*-(環丙基甲基)-3-硝基-4-吡啶胺

於密閉管中，使 4-甲氧基-3-硝基吡啶(10.0 克，64 毫莫耳)、環丙基甲基胺(4.56 克，64 毫莫耳)、與 EtOH (7 毫升)結合，劇烈振盪下，加熱至 85°C 48 小時。真空濃縮此混合物，得到呈固體之所需化合物(12.0 克)。MS(ES+) m/z 194 $[M+H]^+$ 。

b) 2-氯-*N*⁴-(環丙基甲基)-3,4-吡啶二胺

冷卻實例 12(a)化合物(12.0 克，62 毫莫耳)之 EtOH (136 毫升)溶液至 0°C。添加濃 HCl (136 毫升)，於 0°C 攪拌此混合物 15 分鐘。添加氯化錫(II)二水合物(42.2 克，188 毫莫耳)，繼續於 0°C 攪拌 3 小時。利用以 1 M NaOH 調至 pH 8 終止反應。此混合物以 EtOAc (200 毫升 x 3)萃取，合併之萃取液以鹽水(300 毫升)洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水。真空濃縮，得到所需化合物(3.98 克)。MS(ES+) m/z 198

$[M+H]^+$ 。

c) [4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]乙腈

於密閉管中，使實例 12(b)化合物(3.98 克，20 毫莫耳)、氯基乙酸乙酯(10 毫升，94 毫莫耳)、與 *N,N*-二甲基乙醯胺(10 毫升)結合，加熱至 150°C 3 小時。冷卻此混合物至 RT，真空濃縮。進行急驟層析法(矽膠，MeOH/CHCl₃ 梯度)，得到所需化合物(3.83 克)。MS(ES+) m/z 247 $[M+H]^+$ 。

d) (2*E*)-[4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基](羥亞胺基)乙腈

添加亞硝酸鈉(2.11 克，31 毫莫耳)至實例 12(c)化合物(3.83 克，16 毫莫耳)之 MeOH (110 毫升)與 2 M HCl (50 毫升)溶液中。此混合物於 RT 攪拌 1.5 小時，然後冷卻至 0°C。過濾收集所得沉澱，以冷水清洗，乾燥，得到呈黃色固體之所需化合物(2.4 克)。MS(ES+) m/z 276 $[M+H]^+$ 。

e) 4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺

於密閉管中，使實例 12(d)化合物(2.4 克，8.7 毫莫耳)、THF (58 毫升)、Et₃N (4.7 毫升)與 50%羥基胺(1.56 毫升)結合，加熱至 100°C 48 小時。然後使混合物冷卻至 RT，真空濃縮。進行急驟層析法(矽膠，MeOH/CHCl₃ 梯度)，得到標題化合物(1.6 克)。MS(ES+) m/z 291 $[M+H]^+$ 。

實例 13

4-[4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

利用以氮氣吹掃，使甲苯(8.4 毫升)與 2 M Na₂CO₃ (1.0 毫升)進行脫氧反應。添加實例 12(e)化合物(100 毫克，0.31 毫莫耳)、3-氯苯基酮酸(81 毫克，0.52 毫莫耳)、與二氯雙(三苯膦)鈰(II) (24 毫克，0.035 毫莫耳)，加熱此混合物至 100°C 16 小時。冷卻至 RT 後，真空濃縮反應。進行急驟層析法(矽膠，MeOH/CHCl₃ 梯度)，得到標題化合物(66 毫克)。MS(ES+) m/z 367 [M+H]⁺。

實例 14

4-[1-(環丙基甲基)-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 13 之方法，以 2-甲基苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS (ES+) m/z 347.0 [M+H]⁺。

實例 15

4-[4-(2-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 13 之方法，以 2-氯苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS (ES+) m/z 367.0 [M+H]⁺。

實例 16

4-[1-(環丙基甲基)-4-(3-呋喃基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 13 之方法，以 3-呋喃基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS (ES+) m/z 323.0 $[M+H]^+$ 。

實例 17

4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

a) 乙基(3-硝基吡啶-4-基)胺

於 85°C，在密閉燒瓶中，攪拌 4-甲氧基-3-硝基吡啶 (15.00 克，97.3 毫莫耳) 與乙基胺 (46.5 毫升 70% 水溶液，584 毫莫耳) 之乙醇 (30 毫升) 溶液 2 小時。真空去除所有揮發物，得到標題化合物 (16.2 克，99%)。MS: $(M+H)^+ = m/z$ 168。

b) 乙基(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺

於 100°C，在密閉燒瓶中，攪拌由乙基(3-硝基吡啶-4-基)胺 (11.76 克，70 毫莫耳) 於乙酸 (140 毫升) 中及乙酸鈉 (28.7 克，350 毫莫耳) 與溴 (13.44 克，84 毫莫耳) 組成之混合物 18 小時。真空去除大部分溶劑，使殘留物分配於 CH_2Cl_2 與水之間，水層以 $NaHCO_3$ 鹼化。有機萃取液以水，然後以鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4)，真空去除所有揮發物。殘留物於矽膠上進行層析法，以乙酸乙酯:己烷 (2:8) 溶洗，得到標題化合物 (10.4 克，60%)。MS: $(M+H)^+ = m/z$ 246。

c) 5-溴-N⁴-乙基-吡啶-3,4-二胺

於 75°C，攪拌乙基(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺(7.0 克，28.4 毫莫耳)於乙酸(100 毫升)中及鐵粉(<50 微米，9.51 克，170 毫莫耳)之混合物 1 小時。冷卻反應混合物，然後以 EtOAc:CH₂Cl₂ (1:4)稀釋，通過矽藻土過濾。真空濃縮濾液，然後於矽膠上進行層析法，以乙酸乙酯:甲醇(96:4)溶洗，得到標題化合物(5.68 克，92.7%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 216。

d) (7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈

於 190°C，攪拌 5-溴-N⁴-乙基-吡啶-3,4-二胺(5.68 克，26.3 毫莫耳)之氰基乙酸乙酯(5.6 毫升，52.6 毫莫耳)溶液 1 小時。於冷卻及添加 EtOAc (50 毫升)下，產物結晶化。收集固體，以 EtOAc 洗滌，乾燥，得到標題化合物(4.15 克，59%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 265。

e) 4-(7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-[1,2,5]噁二唑啉-3-基胺

於(7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈(3.2 克，12.1 毫莫耳)之甲醇(40 毫升)溶液中，分數次添加亞硝酸鈉(1.67 克，24.2 毫莫耳)。攪拌所得混合物 2 小時，然後以 50% NaOH 水溶液調至 pH 12。於其內添加 50% NH₂OH 水溶液(33 毫升)，於 90°C 攪拌此混合物 2 小時。過濾收集冷卻形成的固體，得到標題化合物(2.50 克，67%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 309。

f) [4-(7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基]-胺基甲酸第三丁酯

於 90℃，在密閉管中，攪拌由 4-(7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-[1,2,5]噁二唑啉-3-基胺 (2.14 克，6.95 毫莫耳) 於二氯甲烷 (10 毫升) 中及吡啶 (20 毫升) 與二碳酸二第三丁酯 (2.27 克，10.43 毫莫耳) 和 DMAP (0.85 克，6.95 毫莫耳) 組成之溶液 2.5 小時。再添加另外的二碳酸二第三丁酯 (2.27 克，10.43 毫莫耳)，於 90℃ 持續攪拌 18 小時。使產物混合物分配於 EtOAc 與水之間，分離各層，有機萃取液以水、然後以鹽水洗滌，脫水 (Na₂SO₄)，真空去除所有揮發物。殘留物於矽石上進行層析法，以 20% EtOAc 溶洗，得到呈米色固體之標題化合物 (1.60 克，58.4%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 409。

g) [4-(1-乙基-7-羥基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基]-胺基甲酸第三丁酯

於 -78℃，N₂ 下，在 [4-(7-溴-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基]-胺基甲酸第三丁酯 (205 毫克，0.5 毫莫耳) 之 THF (4 毫升) 攪拌溶液中，添加 n-BuLi (2.5 M 己烷溶液 0.5 毫升，1.25 毫莫耳)。於 -78℃ 攪拌 20 分鐘，再添加硼酸三甲酯 (168 微升，1.5 毫莫耳) 與 THF (1 毫升)。持續攪拌 1.5 小時，同時令反應混合物回溫至室溫。於所得混合物中添加由 30% H₂O₂ (1.1 毫升) 在 3N NaOH (0.35 毫升) 中組成之溶液，於室溫持續攪拌 30 分鐘。以 EtOAc

稀釋反應混合物，然後以 1N NaOH (3X)洗滌。合併之水層萃取液以 6N HCl 酸化，將產物萃取入 EtOAc 中。將有機萃取液脫水(Na_2SO_4)，真空去除所有揮發物，得到呈橘色固體之產物(144 毫克，83%)。MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 347。

h) 4-[2-(4-第三丁氧羰基胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

於三苯膦聚苯乙烯(2.4 克，1.2 毫莫耳/克，2.88 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (25 毫升)攪拌混合物中，添加 4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.15 克，5.76 毫莫耳)，隨後添加偶氮二甲酸二乙酯(0.45 毫升，2.88 毫莫耳)。於室溫 10 分鐘後，冷卻此混合物至 0°C ，添加[4-(1-乙基-7-羥基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基]-胺基甲酸第三丁酯(200 毫克，0.58 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (15 毫升)溶液。於 0°C 攪拌 1.5 小時，然後過濾。樹脂以 CH_2Cl_2 洗滌，合併之有機萃取液以 1N NaOH 溶液、然後以水洗滌，脫水(Na_2SO_4)，去除所有揮發物。殘留物利用製備性 HPLC (以 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA 溶洗)進行純化，得到呈米色固體之標題化合物(131 毫克，43%)。MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 530。

i) 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽

於室溫，攪拌 4-[2-(4-第三丁氧羰基胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(130 毫克，0.25 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (1.5 毫升)

與 TFA (0.75 毫升) 溶液 40 分鐘。去除所有揮發物，隨後利用製備性 HPLC (以 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 溶洗) 進行純化，得到標題化合物 (80 毫克，97%)。MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 330。

實例 18

1-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮三氟乙酸鹽之製備

a) 5-溴-2-氯- N^4 -乙基-吡啶-3,4-二胺

於 (3-溴-5-硝基吡啶-4-基) 胺 (22.0 克，89.4 毫莫耳) 之濃 HCl (250 毫升) 溶液中，分數次添加氯化錫(II)二水合物 (60.5 克，270 毫莫耳)。於室溫攪拌此混合物 1 小時，然後將其傾入冰 (300 克) 中。添加 EtOAc (500 毫升)，以 NaOH 調至鹼性。分離各層，有機萃取液以水、然後鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4)，去除所有揮發物。殘留物於矽石上利用層析法 (以 25% EtOAc，75% 己烷類溶洗) 進行純化，得到標題化合物 (17.8 克，80%)。MS (ES+) m/z 250 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

b) N-(5-溴-2-氯-4-乙胺基-吡啶-3-基)-氯基乙醯胺

於 0°C ，在 5-溴-2-氯- N^4 -乙基-吡啶-3,4-二胺 (17.7 克，70.9 毫莫耳) 之 DMF (100 毫升) 攪拌溶液中，添加氯基乙酸 (9.06 克，106 毫莫耳)、N-甲基嗎啉 (39 毫升，350 毫莫耳) 與 EDCI (20.3 克，106 毫莫耳)。去除冷卻浴，繼續攪拌 3 小時。添加 EtOAc (300 毫升)，所得混合物以水、然後鹽

水洗滌。以 EtOAc/己烷類結晶化，得到標題化合物(22.5 克，定量)。MS (ES+) m/z 317(M+H)⁺。

c) (7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈

於 90°C，攪拌 N-(5-溴-2-氯-4-乙胺基-吡啶-3-基)-氯基乙醯胺(35.6 克，112 毫莫耳)之乙酸(300 毫升)溶液 1 小時。去除所有揮發物，得到標題化合物(29.5 克)，直接用於下一步驟。MS (ES+) m/z 299(M+H)⁺。

d) (7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-羥基亞胺乙腈

於室溫，以 20 分鐘，在(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈(29.5 克，98 毫莫耳)之 2 N HCl (400 毫升)混合物中，分數次添加亞硝酸鈉(14.0 克，203 毫莫耳)。再攪拌 30 分鐘後，過濾沉澱產物，以水洗滌，乾燥，得到標題化合物(32 克，定量)，直接用於下一步驟。MS (ES+) m/z 328(M+H)⁺。

e) 4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-基胺

於 90°C，在密閉燒瓶中，攪拌(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-羥基亞胺乙腈(98 毫莫耳，得自前一步驟之粗產物)之 THF (250 毫升)與 TEA (40 毫升)及 50% 羥基胺水溶液(16 毫升)之溶液 1.5 小時。冷卻此溶液至室溫，然後將其分配於 EtOAc 與水之間。有機萃取液以鹽水

洗滌，脫水，去除所有揮發物。使殘留物溶於二噁烷(200 毫升)與 TEA (35 毫升)中，於 150℃，在密閉燒瓶中攪拌 1.5 小時，真空去除溶劑，殘留物以二氯甲烷結晶化，得到標題化合物(17.3 克，三個步驟 51%)。MS (ES+) m/z 343(M+H)⁺。

f) [4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 85℃，在密閉管中，攪拌由 4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-基胺(8.5 克，24.7 毫莫耳)於 1,2-二氯乙烷(140 毫升)與吡啶(70 毫升)及二碳酸二第三丁酯(21.54 克，98.8 毫莫耳)和 DMAP (3.01 克，24.7 毫莫耳)組成之溶液 1 小時。使產物混合物分配於 EtOAc 與 1N HCl 之間，分離各層，有機萃取液以 1N HCl、然後以鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)，真空去除所有揮發物。殘留物以 EtOAc 研製，得到呈灰棕色固體之標題化合物(5.06 克)。MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺。蒸發母液至乾，以於二氯甲烷(100 毫升)中之 2%三氟乙酸處理 20 小時。此反應混合物以飽和碳酸鈉中和，然後以鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)，真空去除所有揮發物。殘留物於矽石上進行層析法(20% EtOAc 之己烷溶液)，得到標題化合物(2.45 克)。MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺。標題化合物合併之重量為 8.55 克(78%)。

g) 4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-

嗎二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸

於 -78°C ， N_2 下，在 [4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)呋咕-3-基]胺基甲酸第三丁酯 (1.0 克，2.25 毫莫耳) 之無水 THF 攪拌溶液中，迅速滴加正丁基鋰 (2.5 M 己烷溶液 2.7 毫升，6.75 毫莫耳)。攪拌 1 分鐘，然後維持溫度於 -78°C 下，於溶液中通入 CO_2 氣體 30 分鐘。令混合物回溫至室溫，將其分配於 EtOAc 與 1N HCl 之間。有機萃取液以水、然後以鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4)。使該有機溶液通過矽石塞，然後真空去除所有揮發物，得到標題化合物 (620 毫克，67%)。MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 409。

h) (4-{7-[1-(3-第三丁氧羰基胺基吡咯啶-1-基)甲鹽基]-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-a]吡啶-2-基}呋咕-3-基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫，攪拌由 4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-嗎二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸 (410 毫克，1 毫莫耳)、吡咯啶-3-基-胺基甲酸第三丁酯 (327 毫克，2 毫莫耳)、HOAT (272 毫克，2 毫莫耳)、EDCI (383 毫克，2 毫莫耳) 與 N-甲基嗎啉 (2 毫升) 於 DMF (4 毫升) 中組成之混合物 20 小時。將此混合物分配於 EtOAc 與 1N HCl 之間。有機萃取液以水、然後以鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4)，真空去除所有揮發物，於矽石上進行層析法 (以 75% EtOAc，25% 己烷類溶洗)，得到標題化合物 (375 毫克，81%)。MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 577。

i) {4-[7-(3-第三丁氧羰基氨基吡咯啉-1-基甲基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]呋咕-3-基}氨基甲酸第三丁酯

於 90°C，在密閉管中，攪拌由(4-{7-[1-(3-第三丁氧羰基氨基吡咯啉-1-基)甲鹽基]-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-a]吡啶-2-基}呋咕-3-基)氨基甲酸第三丁酯(100 毫克，0.17 毫莫耳)、3-氯苯基硼酸(53 毫克，0.34 毫莫耳)與肆(三苯磷)鈰(0) (25 毫克)於甲苯(2.3 毫升)與 EtOH (0.25 毫升)及 2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.30 毫升)中組成之混合物 18 小時。分離有機溶液，於矽石上進行層析法(以 60% EtOAc，40% 己烷類溶洗)，得到標題化合物(130 毫克，86%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 653。

j) 1-[2-(4-氨基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啉-1-基)-甲酮三氟乙酸鹽

於室溫，攪拌{4-[7-((S)-3-第三丁氧羰基氨基吡咯啉-1-基甲基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]呋咕-3-基}氨基甲酸第三丁酯(130 毫克，0.2 毫莫耳)之 CH₂Cl₂ (2 毫升)與 TFA (1 毫升)溶液 1 小時。去除所有揮發物，殘留物利用 HPLC (乙腈水梯度 0.1% TFA)進行純化，得到標題化合物(61 毫克，68%)。MS: (M+H)⁺ = m/z 453。

實例 19

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啉-1-基)甲酮鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備，並以 4N HCL/二噁烷研製。MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺。

實例 20

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啉-1-基)甲酮鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 3-噻吩基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備，並以 4N HCL/二噁烷研製。MS(ES+) m/z 425.0 [M+H]⁺。

實例 21

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-1-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啉-1-基)甲酮之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-吡啶基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。
MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺。

實例 22

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啉-1-基)甲酮之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中

以 3-吡啶基甲酸替換 3-氯苯基甲酸予以製備。

MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺。

實例 23

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-3-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 3-呋喃基甲酸替換 3-氯苯基甲酸予以製備。

MS(ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺。

實例 24

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，惟省略步驟(i)予以製備。MS(ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺。

實例 25

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(1H-吡咯-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-吡咯基甲酸替換 3-氯苯基甲酸予以製備。

MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺。

實例 26

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-甲氧苯基)-1H-咪唑並

[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-甲氧苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。

MS(ES+) m/z 449.0 $[M+H]^+$ 。

實例 27

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-2-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-呋喃基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。

MS(ES+) m/z 409.0 $[M+H]^+$ 。

實例 28

2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥基-乙基]-鹽胺之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 2-胺基-3-(4-氯苯基)-1-丙醇替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。

實例 29

2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥基-乙基]-鹽胺之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 2-胺基-3-(4-氯苯基)-1-丙醇替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 552.0 [M+H]⁺。

實例 30

2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2,3-二氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥基-乙基]-醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 2-胺基-3-(4-氯苯基)-1-丙醇替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2,3-二氯苯基醯胺替換 3-氯苯基醯胺予以製備。MS(ES+) m/z 588.0 [M+H]⁺。

實例 31

2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥基-乙基]-醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 2-胺基-3-(4-氯苯基)-1-丙醇替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2-氯苯基醯胺替換 3-氯苯基醯胺予以製備。MS(ES+) m/z 552.0 [M+H]⁺。

實例 32

2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-羥基-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥基-乙基]-醯胺三氟

乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 2-胺基-3-(4-氯苯基)-1-丙醇替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2-羥苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 534.0 [M+H]⁺。

實例 33

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 453.0 [M+H]⁺。

實例 34

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-苯基-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺。

實例 35

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(5-氯-噻吩基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中

以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 5-氯-2-噻吩基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 459.0 [M+H]⁺。

實例 36

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(2-胺基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2-胺苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺。

實例 37

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-胺基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 3-胺苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺。

實例 38

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-溴-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啉-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-

胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 3-溴苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 497.0 [M+H]⁺。

實例 39

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(1-萘基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 1-萘基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 469.0 [M+H]⁺。

實例 40

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2-噻吩基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 425.0 [M+H]⁺。

實例 41

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3,4-仲甲二氧苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-

胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 1,3-苯並二噁環戊烯-5-基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 463.0 [M+H]⁺。

實例 42

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3,5-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 3,5-二氯苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 487.0 [M+H]⁺。

實例 43

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(4-聯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-聯苯酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 495.0 [M+H]⁺。

實例 44

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(a)中以 3-溴-N-(環丙基甲基)-5-硝基-4-吡啶胺替換(3-溴-5-硝

基吡啶-4-基)胺予以製備。MS(ES+) m/z 479.2 $[M+H]^+$ 。

實例 45

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-4-(2,4-二氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2,4-二氯苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 407.0 $[M+H]^+$ 。

實例 46

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-羥苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 435.0 $[M+H]^+$ 。

實例 47

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-氯苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 453.0 $[M+H]^+$ 。

實例 48

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基}甲醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2-(羥甲基)苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺。

實例 49

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以甲基(3-吡咯啶基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啶-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺。

實例 50

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-甲基苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺。

實例 51

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 2,5-二氯苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 487.0 $[M+H]^+$ 。

實例 52

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-4-(1-苯並噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 1-苯並噻吩-2-基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 475.0 $[M+H]^+$ 。

實例 53

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-1-乙基-4-[4-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-甲氧苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 449.0 $[M+H]^+$ 。

實例 54

4-[7-(3-胺基-1-吡咯啶基)羧基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-氯苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 453.0 [M+H]⁺。

實例 55

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(a)中以 3-溴-N-(環丙基甲基)-5-硝基-4-吡啶胺替換(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺，及於步驟(h)中以(2-胺乙基)(苯基甲基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 543.4 [M+H]⁺。

實例 56

3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 3-羥苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 435.0 [M+H]⁺。

實例 57

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯甲腈三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-氯苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 444.0 $[M+H]^+$ 。

實例 58

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(a)中以 4-[(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)胺基]-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺，及於步驟(i)中以苯基酮酸替換 3-氯苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 474.0 $[M+H]^+$ 。

實例 59

4-(4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中以甲基(3-吡咯啶基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啶-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 467.0 $[M+H]^+$ 。

實例 60

4-(4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(h)中

以甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(i)中以 2,5-二氯苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 501.0 $[M+H]^+$ 。

實例 61

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-[3-(二甲胺基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(a)中以 3-溴-N-(環丙基甲基)-5-硝基-4-吡啶胺替換(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺，及於步驟(h)中以 N,N-二甲基-1,3-丙二胺替換吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 496.4 $[M+H]^+$ 。

實例 62

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 1H-吡咯-2-基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 408.0 $[M+H]^+$ 。

實例 63

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(4-溴苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(i)中以 4-溴苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 497.0 $[M+H]^+$ 。

實例 64

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-苯基-1-(4-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 18 之方法，於步驟(a)中以 4-[(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)胺基]-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺，及於步驟(i)中以苯基醯酸替換 3-氯苯基醯酸予以製備。MS(ES+) m/z 474.0 $[M+H]^+$ 。

實例 65

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚三氟乙酸鹽之製備

於 -78°C ，在實例 53 化合物(140 毫克，0.21 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)攪拌溶液中，逐滴添加三溴化硼(1M 二氯甲烷溶液 2.1 毫升，2.1 毫莫耳)。以甲醇蒸發反應混合物三次。利用製備性逆相 HPLC (使用 0.1% TFA 之乙腈/水梯度)進行純化，得到標題化合物(51 毫克，56%)。MS: $(M+H)^+ = m/z$ 435。

實例 66

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚三氟

乙酸鹽之製備

標題化合物係利用製備實例 65 化合物之類似方法，惟以 4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-[5-氯-2-(甲氧基)苯基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺替換實例 53 化合物予以製備。MS: $(M+H)^+ = m/z$ 469。

實例 67

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

a) 6-氯-4-異丙胺基-5-硝基-菸鹼酸乙酯

於 0°C，在 4,6-二氯-5-硝基-菸鹼酸乙酯(1.305 克，4.92 毫莫耳)之二氯甲烷(30 毫升)溶液中，添加異丙胺(0.755 毫升，5.41 毫莫耳)。然後於室溫攪拌此混合物 0.5 小時，真空濃縮，得到呈橘色固體之產物(1.397 克，產率 99%)。MS (ES+) m/z 288.2 $(M+H)^+$ 。

b) 4-異丙胺基-5-硝基-6-苯基-菸鹼酸乙酯

以碳酸鈉(2 M 水溶液，3.94 毫升，7.88 毫莫耳)處理實例 67(a)化合物(708 毫克，2.46 毫莫耳)、苯基醯酸(600 毫克，4.92 毫莫耳)、與二氯雙(三苯膦)鈹(II)(173 毫克，0.246 毫莫耳)之二噁烷(23 毫升)溶液。於 100°C，在密閉管中，劇烈攪拌所得二相混合物 3.5 小時。冷卻此混合物至室溫，濃縮。於矽膠上(50:1→30:1 二氯甲烷/甲醇)進行純化，得到呈淡褐色油之所需產物(739 毫克，產率 91%)。

MS(ES+) m/z 330.2 (M+H)⁺。

c) 5-胺基-4-異丙胺基-6-苯基-菸鹼酸乙酯

於室溫，氫氣(1 大氣壓)下，攪拌實例 67(b)化合物(735 毫克，2.23 毫莫耳)與披鉍碳(10 重量%，20 毫克)之無水乙醇(20 毫升)混合物 16 小時，此時於燒瓶中沖入氫氣。於矽藻土墊上過濾去除觸媒，真空濃縮濾液，得到呈暗黃色油之產物(639 毫克，產率 96%)。MS(ES+) m/z 300.2 (M+H)⁺。

d) 5-(2-氟基-乙醯基胺基)-4-異丙胺基-6-苯基-菸鹼酸乙酯

以 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.016 克，5.30 毫莫耳)處理實例 67(c)化合物(635 毫克，2.12 毫莫耳)、氟基乙酸(451 毫克，5.30 毫莫耳)、4-甲基嗎啉(1.17 毫升，1.06 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液，於 45℃，氫氣下，攪拌所得混合物 3 小時。然後以水(30 毫升)稀釋反應，以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取。合併之有機萃取液相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 25 毫升)、水(1 x 25 毫升)、鹽水(1 x 50 毫升)洗滌，接著以硫酸鎂脫水，真空濃縮，得到呈淡褐色油之產物(723 毫克，產率 93%)。MS (ES+) m/z 367.4 (M+H)⁺。

e) 2-氟甲基-1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於 100℃，在密閉管中，攪拌實例 67(d)化合物(723 毫克，1.97 毫莫耳)與乙酸(15 毫升)之混合物 1 小時。真空濃

縮，隨後進行矽膠層析法，得到呈象牙色固體之產物(500 毫克，產率 73%)。MS (ES+) m/z 349.2 (M+H)⁺。

f) 2-(1-氟基-1-羥亞胺基-甲基)-1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於實例 67(e)化合物(530 毫克，1.52 毫莫耳)之乙酸(11 毫升)與水(1.5 毫升)溶液中，以 2 分鐘，分數次添加亞硝酸鈉(210 毫克，3.04 毫莫耳)。於室溫攪拌反應 16 小時，然後真空濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(100 毫升)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 20 毫升)與水(1 x 20 毫升)洗滌。以無水硫酸鎂脫水，隨後真空濃縮，得到呈淡黃色固體之產物(574 毫克，產率 100%)。MS (ES+) m/z 378.4 (M+H)⁺。

g) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於 110°C，在密閉管中，加熱實例 67(f)化合物(574 毫克，1.52 毫莫耳)、三乙胺(2 毫升，14.3 毫莫耳)、與羥基胺(50 重量%水溶液，0.120 毫升，1.96 毫莫耳)之二噁烷(30 毫升)溶液 6 小時。冷卻此混合物至室溫，真空濃縮，於矽膠上(50:1→30:1 二氯甲烷/甲醇)進行純化，得到呈淡黃色固體之產物(445 毫克，產率 74%)。MS(ES+) m/z 393.4 (M+H)⁺。

h) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸

於實例 67(g)化合物(440 毫克, 1.12 毫莫耳)之 4:1 甲醇/四氫呋喃溶液中添加 6 N 氫氧化鈉水溶液(2.75 毫升, 16.5 毫莫耳)。此混合物於室溫劇烈攪拌 3 小時, 然後將其真空濃縮並以水(20 毫升)稀釋。利用添加 6 N 鹽酸(2.75 毫升)調整 pH 至 7, 其水相以乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取。合併之有機萃取液以鹽水(1 x 15 毫升)洗滌, 以硫酸鎂脫水, 真空濃縮, 得到呈淡黃色固體之產物(380 毫克, 產率 93%)。MS(ES+) m/z 365.2 (M+H)⁺。

i) (1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啶基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於實例 67(h)化合物(64 毫克, 0.176 毫莫耳)、吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(66 毫克, 0.352 毫莫耳)、4-甲基嗎啉(0.1 毫升, 0.909 毫莫耳)、1-羥基-7-氮雜苯並三唑(48 毫克, 0.352 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(3 毫升)溶液中, 添加 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(68 毫克, 0.352 毫莫耳)。於 45°C, 氫氣下, 攪拌所得混合物 2.5 小時, 然後以乙酸乙酯(30 毫升)稀釋, 並以水(3 x 10 毫升)洗滌。有機相以鹽水(1 x 10 毫升)洗滌, 以硫酸鎂脫水, 濃縮。於矽膠上(20:1→10:1 二氯甲烷/甲醇)進行純化, 得到呈淡黃色油、於靜置後固化之產物(85 毫克, 產率 91%)。MS (ES+) m/z 533.6 (M+H)⁺。

j) 4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺

以三氟乙酸(0.6 毫升, 7.79 毫莫耳)處理實例 67(i)化合物(85 毫克, 0.160 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)溶液。於室溫攪拌此反應 1.5 小時, 然後以甲苯(5 毫升)稀釋, 真空濃縮, 得到呈淡茶色固體之產物(96 毫克, 產率 91%)。MS (ES+) m/z 433.6 (M+H)⁺。

實例 68

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法, 於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺, 及於步驟(i)中以 N,1-二甲基-3-吡咯啶胺替換吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 461.0 [M+H]⁺。

實例 69

4-{1-(4-胺丁基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法, 於步驟(a)中以(4-胺丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換異丙胺予以製備。MS(ES+) m/z 462.0 [M+H]⁺。

實例 70

4-(1-(4-胺丁基)-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以(4-胺丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換異丙胺，及於步驟(i)中以甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 476.0 $[M+H]^+$ 。

實例 71

1-(4-胺丁基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以(4-胺丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換異丙胺，及於步驟(i)中以(2-胺乙基)(苯基甲基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 526.0 $[M+H]^+$ 。

實例 72

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-3-吡咯啉基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(i)中以 3-胺基-1-吡咯啉胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 433.4 $[M+H]^+$ 。

實例 73

4-(7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(i)中以甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 447.6 [M+H]⁺。

實例 74

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-(3-胺丙基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以(4-胺丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換異丙胺，及於步驟(i)中以乙醇胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 421.2 [M+H]⁺。

實例 75

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-2-丙烯-1-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(i)中以烯丙基胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 404.4 [M+H]⁺。

實例 76

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-嗎啉基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 3-(4-嗎啉基)-1-丙胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 477.0 [M+H]⁺。

實例 77

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 444.0 [M+H]⁺。

實例 78

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-1-丙胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 490.0 [M+H]⁺。

實例 79

N-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啉基)-N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 N-甲基-N-3-吡咯啉基乙醯胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 475.0 [M+H]⁺。

實例 80

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二甲胺基)丙基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 N,N-二甲基-1,3-丙二胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 435.0 [M+H]⁺。

實例 81

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-環戊基-4-苯基-N-3-吡咯啉基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 3-胺基-1-吡咯啉基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 459.2 [M+H]⁺。

實例 82

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-環戊基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換異丙胺予以製備。MS(ES+) m/z 459.4 [M+H]⁺。

實例 83

4-(1-環戊基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 473.4 [M+H]⁺。

實例 84

(3R)-1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啉醇鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以(3R)-3-吡咯啉醇替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺。

實例 85

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 N,N-二乙基-1,3-丙二胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 463.0 [M+H]⁺。

實例 86

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(2-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 3-(2-甲基-1-六氫吡啶基)-1-丙胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 489.0 [M+H]⁺。

實例 87

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以 4-氟苯胺替換異丙胺予以製備。MS(ES+) m/z 485.0

$[M+H]^+$ 。

實例 88

N-(2-胺乙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以 4-氟苯胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以(2-胺乙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 459.0 $[M+H]^+$ 。

實例 89

4-{1-(4-胺苯基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以(4-胺苯基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換異丙胺予以製備。MS(ES+) m/z 482.0 $[M+H]^+$ 。

實例 90

4-[7-{[3-(二甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以 2,2,2-三氟乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 N,N-二甲基-3-吡咯啉胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製

備。MS(ES+) m/z 501.0 [M+H]⁺。

實例 91

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1-甲基-2-吡咯啉基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 2-(1-甲基-2-吡咯啉基)乙胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 461.0 [M+H]⁺。

實例 92

1-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-4-六氫吡啶基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 1-(4-六氫吡啶基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 550.0 [M+H]⁺。

實例 93

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-六氫吡啶甲醯胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中

以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 3-六氫吡啶甲醯胺替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH_2Cl_2 予以製備。MS(ES+) m/z 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 94

N-(3-胺基-2-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(i)中以 5-(胺甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-3-甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 423.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 95

N-(2-胺基-3-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 4-(胺甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-3-甲酸 1,1-二甲基乙酯替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH_2Cl_2 予以製備。MS(ES+) m/z 423.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 96

(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-2-六氫吡啶基)甲醇鹽酸鹽之

製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 2-[(甲基氧基)甲基]六氫吡啶替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 3M BCl₃ 之 MeOH 溶液替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺。

實例 97

4-[1-乙基-7-({3-[(甲基氧基)甲基]-1-六氫吡啶基}羧基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 67 之方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，於步驟(i)中以 2-[(甲基氧基)甲基]六氫吡啶替換吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯，及於步驟(j)中以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 463.0 [M+H]⁺。

實例 98

4-(1-甲基-7-{{3-(甲胺基)-1-吡咯啉基}羧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽之製備

a) (Z)-2-硝基-1-苯基乙烯胺

於 0℃，在冰浴中，添加三乙胺(8.4 毫升，0.06 莫耳)至甲氧基胺-HCl(5.2 克，0.0625 莫耳)之二甲基甲醯胺(100 毫升)溶液中。添加 β-硝基苯乙烯(7.50 克，0.05 莫耳)，

於 0°C 攪拌 15 分鐘，然後於 RT 攪拌 5 分鐘。過濾去除沉澱，以少量 DMF 洗滌該固體。將合併之濾液置入添加漏斗中，於 0°C，以 30 分鐘逐滴添加至第三丁醇鉀(16.8 克，0.15 莫耳)之 DMF (150 毫升)溶液中。移開冰浴，於 RT 攪拌 30 分鐘。以飽和 NH_4Cl (50 毫升)終止反應。真空下使反應容積減少 1/2，並以 CH_2Cl_2 萃取。以水、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空濃縮，得到呈黃色固體之所需物質(7.6 克，93%)。MS (ES)⁺ m/e 165 [M+H]⁺。

b) {[(2-硝基-1-苯基乙基)胺基]亞甲基}丙二酸二乙酯

於加壓瓶中，添加丙二酸二乙酯(17 毫升，0.09 莫耳)至實例 98(a)化合物之三乙胺(30 毫升)溶液中。將反應置入 120°C 之油浴中，維持 1 小時。移開熱源，真空濃縮。使殘留物溶於熱 CH_2Cl_2 (50 毫升)中，添加 8%乙酸乙酯/己烷(200 毫升)。令其冷卻至 RT，然後置於冰浴中 1 小時。收集沉澱，以冷的 8%乙酸乙酯/己烷洗滌。真空乾燥，得到呈黃色固體之所需物質(7.7 克，80%)。MS (ES)⁺ m/e 335 [M+H]⁺。

c) 4-羥基-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

攪拌下，加熱實例 98(b)化合物之二苯醚(70 毫升)溶液至 260°C 20 分鐘。冷卻至 RT 後，以己烷(70 毫升)稀釋，收集所得沉澱。以己烷洗滌，真空乾燥該沉澱，得到呈米色固體之所需產物(7.60 克，81%)。MS(ES⁺) m/e 289 [M+H]⁺。

d) 4-氯-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於 115°C，在加壓瓶中，加熱實例 98(c)化合物與 POCl_3 (7 毫升) 1 小時。令反應冷卻至 RT 後，真空去除揮發物。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，通過矽膠塞過濾，再沖入另外的 CH_2Cl_2 (800 毫升)。真空去除溶劑，得到呈油狀物，於靜置後固化之所需產物 (3.10 克，96%)。MS(ES^+) m/e 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

e) 4-(甲胺基)-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於實例 98(d)化合物與 Et_3N (0.75 毫升，3.60 毫莫耳) 之乙醇 (30 毫升) 溶液中，添加 MeNH_2 之 THF (1.80 毫升，2.0 M，3.60 毫莫耳) 溶液。於 RT 攪拌 16 小時後，真空去除溶劑。使殘留物溶於 EtOAc 中，通過矽膠塞過濾，以 5% EtOAc /己烷溶洗。去除溶劑，得到呈固體之所需產物 (0.88 克，98%)。MS(ES^+) m/e 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

f) 5-胺基-4-(甲胺基)-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於實例 98(e)化合物之 EtOH (30 毫升) 溶液中，添加 10% Pd/C (0.1 克)。將反應容器安裝填充 H_2 的球形物，加熱至 45°C 18 小時。令反應冷卻至 RT，排出 H_2 。於混合物中添加矽藻土與另外的 CH_2Cl_2 。過濾去除固體物。以 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌該固體。從合併的濾液中去掉溶劑，得到呈黃色固體之所需產物 (0.81 克，100%)。MS(ES^+) m/e 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

g) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸

此化合物係利用製備實例 67(h)化合物之類似方法，惟以實例 98(f)化合物替換實例 67(g)化合物予以製備。MS(ES+) m/z 337 (M+H)⁺。

h) (1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啶基)甲基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

此化合物係利用製備實例 67(i)化合物之類似方法，惟以甲基-吡咯啶-3-基-胺基甲酸二甲基乙酯替換吡咯啶-3-基-胺基甲酸第三丁酯予以製備。MS(ES+) m/z 519 (M+H)⁺。

i) 4-(1-甲基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽

標題化合物係利用製備實例 67(j)化合物之類似方法，惟以實例 98(h)化合物替換實例 67(i)化合物及以 4N HCl/二噁烷替換三氟乙酸之 CH₂Cl₂ 溶液予以製備。MS(ES+) m/z 419 (M+H)⁺。

實例 99

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 98 之方法，於步驟(h)中

以 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 405.0 $[M+H]^+$ 。

實例 100

4-(1-丁基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 98 之方法，於步驟(e)中以丁胺替換甲胺予以製備。MS(ES+) m/z 461.0 $[M+H]^+$ 。

實例 101

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-丁基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 98 之方法，於步驟(e)中以丁胺替換甲胺，及於步驟(h)中以 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 447.0 $[M+H]^+$ 。

實例 102

N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-4-六氫吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

a) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

此化合物係利用製備實例 67(a)至 67(g)化合物之類似方法，惟以乙胺替換異丙胺予以製備。MS(ES+) m/z

379(M+H)⁺。

b) 2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於 85°C，在密閉燒瓶中，攪拌由實例 102(a)化合物 (24.7 毫莫耳)於 1,2-二氯乙烷(140 毫升)與吡啶(70 毫升)及二碳酸二第三丁酯(21.54 克，98.8 毫莫耳)和 DMAP (3.01 克，24.7 毫莫耳)組成之溶液 1 小時。使產物混合物分配於 EtOAc 與 1N HCl 之間，分離各層，有機萃取液以 1N HCl、然後以鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)，真空去除所有揮發物。殘留物以 EtOAc 研製，得到呈灰棕色固體之所需產物。MS (ES+) m/z 479(M+H)⁺。

c) 2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸

此化合物係利用製備實例 67(h)化合物之類似方法，惟以實例 102(b)化合物替換實例 67(g)化合物予以製備。MS(ES+) m/z 451(M+H)⁺。

d) [4-(7-胺基-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-基]胺基甲酸 1,1,-二甲基乙酯

於 RT，在實例 102(c)化合物(0.14 克，0.30 毫莫耳)之甲苯(5 毫升)懸浮液中添加 Et₃N (63 微升，0.45 毫莫耳)，隨後添加二苯基磷醯基疊氮化物(65 微升，0.30 毫莫耳)。此混合物於 RT 攪拌 15 分鐘，然後回流加熱 1 小時。加水

(0.5 毫升)，回流加熱此溶液 24 小時。令反應冷卻至 RT 後，真空去除溶劑。殘留物以 CH_2Cl_2 (10 毫升)稀釋，以 H_2O (2 x 5 毫升)及鹽水(5 毫升)洗滌。進行急驟層析法 (2-5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，矽膠)，得到 0.07 克(55%)所需化合物。MS(ES^+) m/z 422($\text{M}+\text{H}$)⁺。

e) 4-[(2-[4-((1,1-二甲基乙基)氧基)羰基]胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]胺基)羰基]-1-六氫吡啶甲酸苯基甲酯

於 60°C，攪拌實例 102(d)化合物(0.14 克，0.33 毫莫耳)、吡啶(0.1 毫升)與 4-(氯羰基)-1-六氫吡啶甲酸苯基甲酯(0.14 克，0.50 毫莫耳)之溶液 1 小時。冷卻至 RT 後，真空去除溶劑。進行急驟層析法(2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，矽膠)，得到 0.11 克(50%)所需化合物。MS(ES^+) m/z 667($\text{M}+\text{H}$)⁺。

f) N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-4-六氫吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽

於 -5°C，在實例 102(e)化合物(0.05 克，0.075 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (8 毫升)溶液中，添加 BBr_3 (1 毫升，1.0 M 之 CH_2Cl_2 溶液，1 毫莫耳)。於 0°C 攪拌此反應混合物 1 小時，然後於 RT 攪拌 1 小時。以 MeOH (5 毫升)稀釋混合物，真空蒸發溶劑。使殘留物進行逆相製備性 HPLC (乙腈水梯度 +0.1% TFA)，得到 0.018 克(33%)標題化合物。MS(ES^+) m/z 433($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 103

N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-N'-3-吡咯啉基脲三氟乙酸鹽之製備

a) 3-{{[(2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}胺基]羰基}胺基}-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 RT，逐滴添加 DPPA (53 微升) 至實例 102(c) 化合物 (100 毫克，0.20 毫莫耳) 與 Et₃N (37 微升) 之甲苯 (2 毫升) 混合物中。於 RT 30 分鐘後，反應於 80°C 加熱 30 分鐘，然後冷卻至 RT。添加 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯 (62 毫克) 至生成之黃色沉澱中，此混合物於 RT 攪拌隔夜，加熱至 90°C 3 小時，冷卻至 RT。以 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物，以 10% 酒石酸水溶液、飽和 NaHCO₃、及鹽水洗滌，脫水 (Na₂SO₄)。去除溶劑，隨後將殘留物利用急驟層析法 (5% MeOH/CH₂Cl₂，矽膠) 進行純化，得到 133 毫克呈淡黃色固體之所需產物。

b) N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-N'-3-吡咯啉基脲

於 RT，攪拌實例 103(a) 化合物與 TFA (0.5 毫升) 之 CH₂Cl₂ 溶液 1 小時。真空去除溶劑，使殘留物與甲苯共沸。利用逆相 HPLC (H₂O/CH₃CN/0.1%TFA) 分離標題化合物，得到 40 毫克呈淡褐色固體之標題化合物。MS (ES+) m/z 434.4 (M+H)⁺。

實例 104

3-胺基-N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-吡咯啉甲醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用製備實例 103 化合物之類似方法，惟以 3-吡咯啉基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 3-胺基-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 434.2 (M+H)⁺。

實例 105

4-{1-乙基-7-[(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲醇

於冰浴中，逐滴添加 LAH 溶液(2.64 毫升，1M 之 THF 溶液，2.64 毫莫耳)至實例 67(g)化合物(0.50 克，1.32 毫莫耳)之 THF (10 毫升)溶液中。攪拌 15 分鐘後，利用依序滴加水(100 微升)、15% NaOH (100 微升)與水(300 微升)終止反應。攪拌所得懸浮液 5 分鐘，然後過濾。真空濃縮濾液，得到所需產物(0.42 克，93%)。MS (ES+) m/z 337 (M+H)⁺。

b) 4-[7-(氯甲基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺

於室溫，攪拌實例 105(a)化合物之 CH₂Cl₂ (30 毫升)與 SOCl₂ (13.4 毫莫耳)溶液 2 小時。添加 DMF (0.5 毫升)，

攪拌此反應 1 小時。添加 6N HCl 溶液，攪拌此反應 0.5 小時。過濾分離所需物質，得到 0.72 克呈固體之所需化合物。MS (ES+) m/z 355 (M+H)⁺。

c) 4-{1-乙基-7-[(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽

於 RT，攪拌實例 105(b) 化合物 (50 毫克，0.13 毫莫耳) 與 1-甲基六氫吡啶 (0.52 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (5 毫升) 溶液 18 小時。以 CH₂Cl₂ (15 毫升) 稀釋反應混合物，以水、鹽水洗滌，脫水 (Na₂SO₄)。真空去除溶劑，利用製備性逆相 HPLC (乙腈水梯度 +0.1% TFA) 分離出呈固體之標題化合物 (29 毫克)。MS (ES+) m/z 419 (M+H)⁺。

實例 106

N-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}-N,1-二甲基-4-六氫吡啶胺之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟 (c) 中以 N,1-二甲基-4-六氫吡啶基胺替換 1-甲基六氫吡啶，及省略製備性逆相 HPLC 純化步驟予以製備。MS (ES+) m/z 447.0 [M+H]⁺。

實例 107

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以甲基(3-吡咯啉基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 1-甲基六氫吡啶予以製備。MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺。

實例 108

(3-胺基-2,2-二甲基丙基){[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以 2,2-二甲基-1,3-丙二胺替換 1-甲基六氫吡啶予以製備。MS(ES+) m/z 421.0 [M+H]⁺。

實例 109

4-(7-{[3-(二甲胺基)-1-吡咯啉基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以 N,N-二甲基-3-吡咯啉胺替換 1-甲基六氫吡啶予以製備。MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺。

實例 110

4-(7-{[(3S)-3-胺基-1-吡咯啉基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以(3R)-3-吡咯啉胺替換 1-甲基六氫吡啶，及省略逆相

HPLC 純化步驟予以製備。MS(ES+) m/z 405.0 [M+H]⁺。

實例 111

4-[1-乙基-7-(六氫-1H-1,4-二吡啶因-1-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以六氫-1H-1,4-二吡啶因替換 1-甲基六氫吡啶，及省略逆相 HPLC 純化步驟予以製備。MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺。

實例 112

4-[1-乙基-4-苯基-7-(1-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺之製備

標題化合物係利用類似實例 105 之方法，於步驟(c)中以六氫吡啶替換 1-甲基六氫吡啶，及省略逆相 HPLC 純化步驟予以製備。MS(ES+) m/z 405.0 [M+H]⁺。

實例 113

[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲醇鹽酸鹽之製備

a) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

所需化合物係利用實例 67 之類似方法，於步驟(a)中以乙胺替換異丙胺，及於步驟(b)中以 3-氯苯基甲酸替換苯基甲酸予以製備。

b) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲醇鹽酸鹽

標題化合物係利用製備實例 105(a)化合物之類似方法，以實例 113(a)化合物替換實例 67(g)化合物，並以 3N HCl 研製經純化之產物予以製備。MS(ES+) m/z 371.0 [M+H]⁺。

實例 114

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) 乙基(3-硝基吡啶-4-基)胺

於 85°C，在加壓瓶中，攪拌由 4-乙氧基-3-硝基吡啶 (15.0 克，97.3 毫莫耳)與 EtNH₂ (46.5 毫升，70%水溶液，584 毫莫耳)於 EtOH (30 毫升)中組成之溶液 2 小時。真空去除所有揮發物，得到標題化合物 (16.2 克，99%)。MS (ES+) m/z 168(M+H)⁺。

b) 乙基(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺

於 100°C，在加壓瓶中，攪拌乙基(3-硝基吡啶-4-基)胺 (11.8 克，70.0 毫莫耳)、乙酸 (140 毫升)、乙酸钠 (28.7 克，0.35 莫耳)與溴 (13.4 克，84.0 毫莫耳)之混合物 18 小時。真空去除溶劑，使殘留物分配於 CH₂Cl₂ 與水之間。水層以 NaHCO₃ 調至鹼性 (pH~8)，進一步以 CH₂Cl₂ 萃取。合併之有機萃取液以水、鹽水洗滌，脫水 (Na₂SO₄)。真空去除溶劑，使殘留物進行急驟層析法 (20% EtOAc/己烷類，矽

膠)，得到 10.4 克 (60%) 所需化合物。MS (ES+) m/z 246(M+H)⁺。

c) 5-溴-2-氯-N⁴-乙基-吡啶-3,4 二胺

於乙基(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)胺(22.0 克，89.4 毫莫耳)之濃 HCl (250 毫升)溶液中，分數次添加氯化錫(II)二水合物(60.5 克，270 毫莫耳)。此混合物於 RT 攪拌 1 小時，然後傾於冰(300 克)上。添加 EtOAc (500 毫升)，此混合物以固體 NaOH 調至鹼性(pH~10)。其水層以 EtOAc 萃取，合併之有機層以水、鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)。真空去除溶劑，使殘留物進行急驟層析法(25% EtOAc/己烷類，矽膠)，得到 17.8 克 (80%) 所需化合物。MS (ES+) m/z 250(M+H)⁺。

d) N-(5-溴-2-氯-4-乙胺基-吡啶-3-基)-氟基乙醯胺

於 0°C，在 5-溴-2-氯-N⁴-乙基-吡啶-3,4 二胺(17.7 克，70.9 毫莫耳)之 DMF (100 毫升)溶液中，添加氟基乙酸(9.06 克，106 毫莫耳)、N-甲基嗎啉(39 毫升，350 毫莫耳)與 EDCI (20.3 克，106 毫莫耳)。移開冷卻浴，持續攪拌 3 小時。以 EtOAc (300 毫升)稀釋反應，並以水及鹽水洗滌。真空去除溶劑，得到固體。以 EtOAc/己烷類再結晶，得到所需化合物(22.5 克)。MS (ES) m/z 317(M+H)⁺。

e) (7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈

於 90°C，攪拌 N-(5-溴-2-氯-4-乙胺基-吡啶-3-基)-氟

基乙醯胺(35.6 克, 112 毫莫耳)之乙酸(300 毫升)溶液 1 小時。真空去除溶劑, 得到所需化合物(29.5 克), 其不需純化可直接使用。MS (ES+) m/z 299(M+H)⁺。

f) (7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-羥亞胺基-乙腈

於 RT, 在(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-乙腈(29.5 克, 98 毫莫耳)之 2N HCl (400 毫升)混合物中, 以 20 分鐘, 分數次添加亞硝酸鈉(14.0 克, 203 毫莫耳)。再攪拌 30 分鐘後, 過濾分離所得沉澱, 以水洗滌, 乾燥, 得到所需化合物(32 克), 其不需純化可直接使用。MS (ES+) m/z 328(M+H)⁺。

g) 4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺

於密閉加壓容器中, 加熱實例 114(f)化合物(得自前一步驟之 98 毫莫耳粗產物)、Et₃N (40 毫升)與 50%羥基胺水溶液(16 毫升)之 THF (250 毫升)溶液至 90°C 1.5 小時。冷卻至 RT 後, 將反應液傾入水中, 以 EtOAc 萃取。合併之有機萃取液以鹽水洗滌, 脫水(Na₂SO₄)。真空去除溶劑, 使該雙脒粗產物溶於二噁烷(200 毫升)與 Et₃N (35 毫升)中, 於密閉加壓容器中加熱至 150°C 1.5 小時。令反應冷卻至 RT, 真空去除溶劑, 得到固體。以 CH₂Cl₂ 再結晶, 得到所需化合物(17.3 克)。MS (ES+) m/z 343(M+H)⁺。

h) [4-(7- 溴 -4- 氯 -1- 乙 基 -1H- 咪 唑 並 [4,5-c] 吡 啶 -2- 基)-1,2,5-噁二唑-3-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 85°C，在密閉燒瓶中，攪拌實例 114(g)化合物(8.50 克，24.7 毫莫耳)、吡啶(70 毫升)、二碳酸二第三丁酯(21.5 克，98.8 毫莫耳)與 DMAP (3.01 克，24.7 毫莫耳)之 1,2-二氯乙烷(140 毫升)溶液 1 小時。使產物混合物分配於 EtOAc 與 1N HCl 之間。分離各層，有機萃取液以 1N HCl、鹽水洗滌，脫水(Na_2SO_4)。真空去除溶劑，所得固體以 EtOAc 研製，得到呈灰棕色固體之所需產物(5.06 克)。蒸發母液至乾，以 2%三氟乙酸之 CH_2Cl_2 (100 毫升)溶液處理 20 小時。此反應混合物以飽和 NaHCO_3 中和，以鹽水洗滌，脫水(Na_2SO_4)。真空去除溶劑，使殘留物進行急驟層析法(20% EtOAc/己烷，矽膠)，得到額外收量之所需化合物(2.45 克)。所需化合物合併產量為 8.55 克(78%)。MS (ES+) m/z 443($\text{M}+\text{H}$)⁺。

i) [4-(4- 氯 -1- 乙 基 -7- 羥 基 -1H- 咪 唑 並 [4,5-c] 吡 啶 -2- 基)-1,2,5-噁二唑-3-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 -100°C，在實例 114(h)化合物(2.00 克，4.51 毫莫耳)之 THF (60 毫升)溶液中，逐滴添加 n-BuLi (4.50 毫升，2.5 M 之己烷溶液，11.3 毫莫耳)。5 分鐘後，添加 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1.50 毫升，13.5 毫莫耳)之 THF (2 毫升)溶液。10 分鐘後，移開冷卻浴。1.5 小時後，於反應中添加 3M NaOH (3 毫升)與 30% w/w H_2O_2 (9 毫升)。再經過 1 小時後，藉添加 EtOAc

終止反應，相繼以 1N HCl、H₂O 及鹽水洗滌，接著以 Na₂SO₄ 脫水。真空去除溶劑，殘留物以 EtOAc 研製，得到所需化合物 (1.45 克)。MS (ES) m/z 381(M+H)⁺。

j) [4-(1-乙基-7-羥基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

添加實例 114(i) 化合物 (1.40 克，3.67 毫莫耳)、苯基醯酸 (0.90 克，7.34 毫莫耳) 與 Pd(PPh₃)₄ (0.24 克) 至 1,4-二噁烷 (40 毫升) 與 2M Na₂CO₃ (4.04 毫升，8.1 毫莫耳) 中。此反應容器以氮氣吹掃，密封，加熱至 90°C 18 小時。令反應冷卻至 RT 後，過濾去除固體。真空濃縮濾液，使殘留物進行急驟層析法 (75% EtOAc/己烷類，矽膠)，得到所需化合物 (1.16 克)。MS (ES+) m/z 423(M+H)⁺。

k) 4-{1-乙基-4-苯基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺

於結合聚合物的 PPh₃ (0.96 克，1.2 毫莫耳/克填料，1.15 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (10 毫升) 懸浮液中，逐滴添加 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯 (0.50 克，2.30 毫莫耳) 與 DEAD (0.18 毫升，1.15 毫莫耳)。30 分鐘後，使懸浮液冷卻至 0°C。添加實例 114(j) 化合物 (0.10 克，0.23 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (5 毫升) 溶液。於 0°C 1 小時後，過濾收集固體，以 CH₂Cl₂ 徹底洗滌。真空濃縮合併之濾液，使所得殘留物進行急驟層析法 (35% EtOAc/己烷，矽膠)，得到呈胺基甲酸二第三丁酯之所需標題化合物。MS (ES+) m/z

620(M+H)⁺。

使上文所得胺基甲酸二第三丁酯溶於 TFA (2 毫升)與 CH₂Cl₂ (2 毫升)中。2 小時後，真空去除溶劑，使殘留物進行製備性逆相 HPLC (CH₃CN/水梯度，0.1%TFA)，得到 34 毫克呈白色固體之標題化合物。MS (ES+) m/z 420(M+H)⁺。

實例 115

4-{7-[(4-胺丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(4-羥丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 394.0 [M+H]⁺。

實例 116

4-{4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 3-氯苯基酮酸替換苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 454.0 [M+H]⁺。

實例 117

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中

以 3-氯苯基酮酸替換苯基酮酸，及於步驟(k)中以(4-羥丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 428.0 $[M+H]^+$ 。

實例 118

4-{7-[(2-胺乙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(4-羥乙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 366.0 $[M+H]^+$ 。

實例 119

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-吡咯啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 3-(羥甲基)-1-吡咯啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 406.0 $[M+H]^+$ 。

實例 120

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(4-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+)

m/z 380.0 $[M+H]^+$ 。

實例 121

4-(7-{[(2S)-2-胺基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以[(1S)-2-羥基-1-(苯基甲基)乙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 456.0 $[M+H]^+$ 。

實例 122

4-[1-乙基-4-苯基-7-(3-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 4-羥基-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 406.0 $[M+H]^+$ 。

實例 123

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(4-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。

MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺。

實例 124

4-(7-{[(2R)-2-胺基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以[(1R)-2-羥基-1-(苯基甲基)乙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 456.0 [M+H]⁺。

實例 125

4-(1-乙基-7-{[2-(甲胺基)-乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(2-羥乙基)甲基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 380.0 [M+H]⁺。

實例 126

4-[1-乙基-4-苯基-7-({2-[(苯基甲基)胺基]乙基}氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(2-羥乙基)(苯基甲基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。

MS(ES+) m/z 456.0 $[M+H]^+$ 。

實例 127

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-六氫吡啶甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 3-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 420.0 $[M+H]^+$ 。

實例 128

4-{7-[(5-胺戊基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 (5-羥戊基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 408.0 $[M+H]^+$ 。

實例 129

4-(7-{[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 (3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 436.0 $[M+H]^+$ 。

實例 130

4-(7-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 2-(二甲胺基)乙醇替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 394.0 [M+H]⁺。

實例 131

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2S)-2-吡咯啉基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 (2S)-2-(羥甲基)-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 406.0 [M+H]⁺。

實例 132

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2R)-2-吡咯啉基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 (2R)-2-(羥甲基)-1-吡咯啉甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 406.0 [M+H]⁺。

實例 133

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 2-氯苯基醯酸替換苯基醯酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺。

實例 134

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 3-氯苯基醯酸替換苯基醯酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺。

實例 135

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 4-氯苯基醯酸替換苯基醯酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺。

實例 136

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-4-[5-氯-2-(甲基氧基)苯基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 5-氯-2-甲氧苯基酮酸替換苯基酮酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 444.0 [M+H]⁺。

實例 137

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 5-氯-2-甲氧苯基酮酸替換苯基酮酸，於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯及以 BCl₃/MeOH 替換三氟乙酸/CH₂Cl₂ 予以製備。MS(ES+) m/z 430.0 [M+H]⁺。

實例 138

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-(2-吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(j)中以 2-吡啶酮酸替換苯基酮酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)

胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 381.0 $[M+H]^+$ 。

實例 139

4-(7-{[3-(二甲胺基)丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 3-(二甲胺基)-1-丙醇替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 408.0 $[M+H]^+$ 。

實例 140

4-(1-乙基-7-{[3-(4-嗎啉基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 3-(4-嗎啉基)-1-丙醇替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 450.0 $[M+H]^+$ 。

實例 141

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(3-羥丙基)甲基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 394.0 $[M+H]^+$ 。

實例 142

4-{1-乙基-7-[(3-胍基丙基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 1-(2-羥乙基)胍甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 395.0 [M+H]⁺。

實例 143

2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(3-羥丙基)[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 424.0 [M+H]⁺。

實例 144

4-(1-乙基-7-{[3-(羥胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 396.0 [M+H]⁺。

實例 145

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧

基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-苯基脲
三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(i)中以(3-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基)酮酸替換苯基酮酸，及於步驟(k)中以(3-羥丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 514.0 [M+H]⁺。

實例 146

3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑
並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-1-丙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙醇替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 381.0 [M+H]⁺。

實例 147

4-{7-[(4-胺基-2-甲基丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑
並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以(4-羥基-3-甲基丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺。

實例 148

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(2-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪

唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 2-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺。

實例 149

N-(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)苯磺醯胺之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 N-(4-羥丁基)苯磺醯胺替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯及省略以三氟乙酸/CH₂Cl₂ 處理與逆相 HPLC 予以製備。MS(ES+) m/z 534.0 [M+H]⁺。

實例 150

N-(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)甲磺醯胺之製備

標題化合物係利用類似實例 114 之方法，於步驟(k)中以 N-(4-羥丁基)甲磺醯胺替換 4-(羥甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯及省略以三氟乙酸/CH₂Cl₂ 處理與逆相 HPLC 予以製備。MS(ES+) m/z 472.0 [M+H]⁺。

實例 151

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑

並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-3-(4-嗎啉基)-2-丙醇三氟乙酸鹽之製備

a) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

於 30% TFA/CH₂Cl₂ 中，攪拌實例 114(j) 化合物 (50 毫克，0.12 毫莫耳) 1 小時。真空去除溶劑，殘留物與甲苯共沸，得到所需化合物。MS(ES+) m/z 323 (M+H)⁺。

b) 4-{1-乙基-7-[(2-環氧乙烷基甲基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺

於 RT，攪拌實例 151(a) 化合物 (39 毫克，0.12 毫莫耳)、Cs₂CO₃ (195 毫克，0.60 毫莫耳) 與溴環氧丙烷 (22 微升，0.25 毫莫耳) 之 DMF (1 毫升) 混合物 18 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物，以水洗滌，脫水。真空去除溶劑，得到所需化合物 (40 毫克)。MS(ES+) m/z 379 (M+H)⁺。

c) 1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-3-(4-嗎啉基)-2-丙醇三氟乙酸鹽

於 90°C，加熱實例 151(b) 化合物 (40 毫克，0.11 毫莫耳) 與嗎啉 (0.6 毫莫耳) 之 EtOH (1 毫升) 溶液 15 分鐘。真空去除溶劑，使所得殘留物進行製備性逆相 HPLC (乙腈水梯度 + 0.1% TFA)，得到標題化合物 (25 毫克)。MS(ES+) m/z 466 (M+H)⁺。

實例 152

4-(1-乙基-7-{[2-(4-嗎啉基)乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) 4-{7-[(2-溴乙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺

於 RT，攪拌實例 151(a)化合物 (64 毫克，0.20 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (195 毫克，0.60 毫莫耳)與 1,2-二溴乙烷 (69 微升，0.80 毫莫耳)之 DMF (1 毫升)混合物 18 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物，以水洗滌，脫水。真空去除溶劑，得到所需化合物。MS(ES+) m/z 430($M+H$)⁺。

b) 4-(1-乙基-7-{[2-(4-嗎啉基)乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽

於 60°C，加熱實例 152(a)化合物 (0.20 毫莫耳)與嗎啉 (1.0 毫莫耳)之 THF (2 毫升)溶液 20 小時。真空去除溶劑，使所得殘留物進行製備性逆相 HPLC (乙腈水梯度 + 0.1% TFA)，得到標題化合物。MS(ES+) m/z 436 ($M+H$)⁺。

實例 153

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟 (a) 中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟 (b) 中以六

氮吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 448.0 $[M+H]^+$ 。

實例 154

(2-胺乙基)(2-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}乙基)胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(b)中以 1,2-二胺基乙烷替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 409.0 $[M+H]^+$ 。

實例 155

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(b)中以六氫吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 435.0 $[M+H]^+$ 。

實例 156

4-(7-{[2-(4-乙醯基-1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(b)中以 1-乙醯基六氫吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 477.0 $[M+H]^+$ 。

實例 157

4-(1-乙基-7-{[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-甲基六氫吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 463.0 [M+H]⁺。

實例 158

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以六氫吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺。

實例 159

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(b)中以六氫吡啶替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺。

實例 160

(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪

唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)[2-(二甲胺基)乙基]甲基
胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 N,N,N'-三甲基-1,2-乙二胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 465.0 [M+H]⁺。

實例 161

3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-
咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇三氟
乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 3-胺基-1,2-丙二醇替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 454.0 [M+H]⁺。

實例 162

4-(7-{[3-({[2,4-雙(甲基氧基)苯基]甲基}胺基)丙基]氧
基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁
二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-[2,4-雙(甲基氧基)苯基]甲胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 530.0 [M+H]⁺。

實例 163

(2S)-2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-4-甲基-1-戊醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 (2R)-2-胺基-4-甲基-1-戊醇替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 480.0 $[M+H]^+$ 。

實例 164

4-{1-乙基-4-苯基-7-[3-(2-吡啶-4-基-乙胺基)-丙氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(4-吡啶基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 485.6 $[M+H]^+$ 。

實例 165

4-(2-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-乙基)-苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 563.4 $[M+H]^+$ 。

實例 166

4-(1-乙基-7-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙胺基]-丙氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺三氟

乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 487.6 $[M+H]^+$ 。

實例 167

4-(7-{3-[2-(4-胺基-苯基)-乙胺基]-丙氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)苯胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 499.6 $[M+H]^+$ 。

實例 168

4-(1-乙基-7-{3-[2-(1H-吡咪-4-基)-乙胺基]-丙氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 474.4 $[M+H]^+$ 。

實例 169

4-{1-乙基-7-[3-(3-咪唑-1-基-丙胺基)丙氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(1H-咪唑-1-基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 488.4 $[M+H]^+$ 。

實例 170

4-(2-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-乙基)-苯酚三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)苯酚替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 500.4 $[M+H]^+$ 。

實例 171

2-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-1-苯基-乙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-胺基-1-苯基乙醇替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 500.4 $[M+H]^+$ 。

實例 172

4-{1-乙基-7-[3-(3-嗎啉-4-基-丙胺基)丙氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)

中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 3-(4-嗎啉基)-1-丙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 507.4 $[M+H]^+$ 。

實例 173

4-(1-乙基-7-{3-[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-4-基)-乙胺基]-丙氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋喃-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-[5-(甲氧基)-1H-吡啶-3-基]乙胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 553.6 $[M+H]^+$ 。

實例 174

4-{2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

a) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

所需化合物係利用實例 151(a)化合物之類似方法，以 {4-[4-(3-氯苯基)-7-羥基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-基}胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換實例 114(j)化合物予以製備。

b) 4-[7-[(3-溴丙基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]

吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺

所需化合物係利用實例 152(a)化合物之類似方法，以實例 174(a)化合物替換實例 151(a)化合物及以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷予以製備。

c) 4-{2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽

標題化合物係利用實例 152(b)化合物之類似方法，以實例 174(b)化合物替換實例 151(a)化合物及以 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 597.4 [M+H]⁺。

實例 175

4-{4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-[(3-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基}丙基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 174 之方法，於步驟(c)中以 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺替換 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 508.4 [M+H]⁺。

實例 176

(S)-3-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以

(2s)-3-胺基-1,2-丙二醇替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 454.4 $[M+H]^+$ 。

實例 177

4-{7-[(3-{[(3-胺苯基)甲基]胺基}丙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 3-(胺甲基)苯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 485.6 $[M+H]^+$ 。

實例 178

4-{1-乙基-7-[(3-{[(5-甲基-2-吡嗪基)甲基]胺基}丙基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-(5-甲基-2-吡嗪基)甲胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 486.6 $[M+H]^+$ 。

實例 179

5-{[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]甲基}-2-甲基-4-嘧啶胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 174 之方法，於步驟(c)中以 1-(2-甲基-5-嘧啶基)甲胺替換 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺

予以製備。MS (ES+) m/z 535.4 $[M+H]^+$ 。

實例 180

3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 174 之方法，於步驟(c)中以 3-胺基-1,2-丙二醇替換 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 488.4 $[M+H]^+$ 。

實例 181

4-{2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙基}苯酚三氟乙酸鹽之製備

a) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

所需化合物係利用實例 151(a)化合物之類似方法，以 {4-[1-乙基-7-羥基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-基}胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換實例 114(j)化合物予以製備。

b) 4-[7-[(3-溴丙基)氧基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺

所需化合物係利用實例 152(a)化合物之類似方法，以實例 181(a)化合物替換實例 151(a)化合物及以 1,3-二溴丙

烷替換 1,2-二溴乙烷予以製備。

c) 4-{2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙基}苯酚三氟乙酸鹽

標題化合物係利用實例 152(b)化合物之類似方法，以實例 181(b)化合物替換實例 152(a)化合物及以 4-(2-胺乙基)苯酚替換嗎啉予以製備。MS(ES+) m/z 489.4 [M+H]⁺。

實例 182

4-[7-[(3-{[2-(4-胺苯基)乙基]胺基}丙基)氧基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 4-(2-胺乙基)苯胺替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS (ES+) m/z 488.2 [M+H]⁺。

實例 183

4-{[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]甲基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 174 之方法，於步驟(c)中以 4-(胺甲基)苯磺醯胺替換 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 583.4 [M+H]⁺。

實例 184

1-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1-脫氧-D-山梨糖醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 174 之方法，於步驟(c)中以 1-胺基-1-脫氧-D-艾杜糖醇(iditol)替換 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺予以製備。MS (ES+) m/z 578.6 [M+H]⁺。

實例 185

4-{2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS (ES+) m/z 552.4 [M+H]⁺。

實例 186

4-(胺甲基)苯甲酸 3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙酯三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 4-(胺甲基)苯甲酸替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS (ES+) m/z 503.4 [M+H]⁺。

實例 187

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑

並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-3-{[(3-胺苯基)甲基]胺基}-2-丙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 151 之方法，於步驟(c)中以 4-(胺甲基)苯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 501.4 [M+H]⁺。

實例 188

4-{[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-2-羥丙基)胺基]甲基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 151 之方法，於步驟(c)中以 4-(胺甲基)苯磺醯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 565.4 [M+H]⁺。

實例 189

4-{(1R)-2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1-羥乙基}-1,2-苯二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,3-二溴丙烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-[(1R)-2-胺基-1-羥乙基]-1,2-苯二醇替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 532.4 [M+H]⁺。

實例 190

4-{(1R)-2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-2-羥丙基)胺

基]-1-羥乙基}-1,2-苯二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 151 之方法，於步驟(c)中以 4-[(1R)-2-胺基-1-羥乙基]-1,2-苯二醇替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 548.4 [M+H]⁺。

實例 191N-(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)-1,4-苯二胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1,4-苯二胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 484.4 [M+H]⁺。

實例 1923-[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]-1,2-丙二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 3-胺基-1,2-丙二醇替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 468.0 [M+H]⁺。

實例 1934-[1-乙基-4-苯基-7-({4-[(3-吡啶基甲基)胺基]丁基}氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙

酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-(3-吡啶基)甲胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 485.2 [M+H]⁺。

實例 194

4-{2-[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]乙基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)苯磺醯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 577.2 [M+H]⁺。

實例 195

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(4-{[2-(4-吡啶基)乙基]胺基}丁基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(4-吡啶基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 499.2 [M+H]⁺。

實例 196

4-[1-乙基-4-苯基-7-({4-[(4-吡啶基甲基)胺基]丁基}氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙

酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-(3-吡啶基)甲胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 485.2 [M+H]⁺。

實例 197

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(4-{[2-(2-吡啶基)乙基]胺基}丁基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙
酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(2-吡啶基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 499.4 [M+H]⁺。

實例 198

4-{1-乙基-7-[(4-{[(5-甲基-2-吡啶基)甲基]胺基}丁基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-
胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 1-(5-甲基-2-吡啶基)甲胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 500.2 [M+H]⁺。

實例 199

4-{1-乙基-7-[(4-{[2-(1H-吡唑-2-基)乙基]胺基}丁基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-

胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(1H-吡唑-2-基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 488.2 [M+H]⁺。

實例 200

4-{[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]甲基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(胺甲基)苯磺醯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 563.2 [M+H]⁺。

實例 201

N-(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)-N'-2-嘧啶基-1,2-乙二胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 N-(2-嘧啶)伸乙二胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 515.6 [M+H]⁺。

實例 202

4-(胺甲基)苯甲酸 4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁酯三氟乙

酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(胺甲基)苯甲酸替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 528.2 [M+H]⁺。

實例 203

4-{2-[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]乙基}-1,2-苯二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)-1,2-苯二醇替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 530.2 [M+H]⁺。

實例 204

4-{7-[(4-{[2-(4-氯苯基)乙基]胺基}丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(4-氯苯基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 532.4 [M+H]⁺。

實例 205

4-{2-[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]乙基}-2-氯

苯酚三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(2-胺乙基)-2-氟苯酚替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 532.2 $[M+H]^+$ 。

實例 206

4-{7-[(4-{[2-(4-氟苯基)乙基]胺基}丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 2-(4-氟苯基)乙胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 516.4 $[M+H]^+$ 。

實例 207

4-{[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(胺甲基)苯甲酸甲酯替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 542.2 $[M+H]^+$ 。

實例 208

4-(7-{[4-({[4-(二甲胺基)苯基]甲基}胺基)丁基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-

胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 152 之方法，於步驟(a)中以 1,4-二溴丁烷替換 1,2-二溴乙烷，及於步驟(b)中以 4-(胺甲基)-N,N-二甲基苯胺替換嗎啉予以製備。MS (ES+) m/z 527.4 $[M+H]^+$ 。

實例 209

N-(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胍三氟乙酸鹽之製備

添加 1H-吡啶-1-甲亞胺鹽酸鹽(19 毫克，0.13 毫莫耳)至實例 115 化合物(50 毫克，0.13 毫莫耳)與二異丙胺(91 微升，0.52 毫莫耳)之 DMF (1.5 毫升)溶液中。18 小時後，真空去除溶劑，使殘留物進行製備性逆相 HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20 毫米，20 毫升/分鐘，梯度，A: 乙腈-0.1% TFA，B:水-0.1% TFA，7 分鐘期間 10-65% A，於 214 奈米進行 UV 檢測)，得到標題化合物(35 毫克)。MS(ES+) m/z 436.0 $[M+H]^+$ 。

實例 210

4-{1-乙基-7-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

添加 4-氯-1-甲基六氫吡啶鹽酸鹽(31 毫克，0.18 毫莫耳)至實例 151(a)化合物(50 毫克，0.15 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (0.16 克，0.48 毫莫耳)與 NaI (3 毫克)之 DMF (2 毫升)溶液

中。於 155℃ 之微波反應器中加熱 30 分鐘後，以飽和 NH_4Cl 稀釋反應，並以 EtOAc 萃取。合併之有機萃取液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空去除溶劑。使所得殘留物進行製備性 HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20 毫米，20 毫升/分鐘，梯度，A:乙腈-0.1% TFA，B:水-0.1% TFA，7 分鐘期間 10-50% A，於 214 奈米進行 UV 檢測)，得到標題化合物(14 毫克)。MS(ES+) m/z 420.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 211

4-{[(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基]甲基}苯甲酸三氟乙酸鹽之製備

於室溫，攪拌實例 207 化合物(0.036 克，0.065 毫莫耳)於甲醇(10 毫升)與 1M NaOH (2 毫升)混合物中之溶液 16 小時。真空去除溶劑，使殘留物懸浮於水(10 毫升)與三氟乙酸(0.5 毫升)之混合物中。真空去除溶劑，使殘留物進行製備性 HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20 毫米，20 毫升/分鐘，梯度，A:乙腈-0.1% TFA，B:水-0.1% TFA，12 分鐘期間 10-90% A，於 255 奈米進行 UV 檢測)，得到標題化合物(0.027 克)。MS (ES+) m/z 528.2 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例 212

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-(2-嘓啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

於 110℃，在密閉管中，攪拌[3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-

二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(150 毫克, 0.28 毫莫耳)、噻啶-2-基三丁基錫(0.22 克, 0.56 毫莫耳)與 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (20 毫克)於二噁烷(5 毫升)中之混合物 8 小時。再添加另外的 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (20 毫克), 使溫度增加至 150°C 。18 小時後, 過濾反應混合物, 真空去除溶劑。殘留物以 30% TFA/ CH_2Cl_2 處理 30 分鐘。真空去除溶劑, 使殘留物與甲苯共沸。此粗產物進行製備性 HPLC, 得到標題化合物(23 毫克)。MS (ES+) m/z 382.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 213

4-[1-乙基-4-苯基-7-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) 4-{4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

使黃松(Xantphos)(10.9 毫克, 0.019 毫莫耳)與 Pd_2dba_3 (5.7 毫克, 0.006 毫莫耳)在甲苯(3 毫升, 經 N_2 吹掃)中結合, 於 RT 攪拌 20 分鐘。添加實例 18(f)化合物(0.14 克, 0.31 毫莫耳)、N-Boc 六氫吡啶(52 毫克)與 t-BuONa (75 毫克), 所得混合物於 100°C 攪拌隔夜。冷卻至 RT 後, 以 EtOAc 稀釋反應, 依序以飽和 NH_4Cl 、飽和 Na_2CO_3 、鹽水洗滌, 接著以 Na_2SO_4 脫水。真空去除溶劑, 使殘留物進行急驟層

析法(3:1 己烷/EtOAc, 矽膠), 得到 53 毫克呈黃色固體之所需化合物。

b) 4-{2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 100°C, 攪拌實例 213(a)化合物(53 毫克, 0.097 毫莫耳)、苯基醯酸(23.7 毫克)、Pd(Ph₃P)₃ (11.2 毫克)與 2N Na₂CO₃ (0.21 毫升)在 1,4-二噁烷(0.9 毫升)中之混合物 1 小時。通過矽藻土過濾反應混合物, 濾餅以 EtOAc 洗滌。真空濃縮合併之濾液, 使殘留物進行急驟層析法(3:1 己烷/EtOAc, 矽膠), 得到 43 毫克呈黃色固體之所需化合物。

c) 4-[1-乙基-4-苯基-7-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽

於 RT, 攪拌實例 213(b)化合物與 TFA (0.5 毫升)之 CH₂Cl₂ 溶液 1 小時。真空去除溶劑, 使殘留物與甲苯共沸。進行製備性逆相 HPLC (H₂O/CH₃CN/0.1% TFA), 得到呈淡褐色固體之標題化合物。MS (ES⁺) m/z 391.2 (M+H)⁺。

實例 214

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) {4-[7-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氧基)-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二

唑-3-基}鹽亞胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯

添加苯基乙炔(0.30 毫升, 2.70 毫莫耳)與二異丙胺(0.30 毫升, 2.10 毫莫耳)至實例 114(i)化合物(88 毫克, 0.15 毫莫耳)與 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 毫克, 0.043 毫莫耳)之二噁烷(3 毫升)溶液中。密閉反應容器, 加熱至 110°C 2 小時。冷卻至 RT 後, 真空去除溶劑, 使殘留物進行急驟層析法(矽膠, 5%至 20% EtOAc/己烷), 得到所需化合物(60 毫克)。

$\text{MS}(\text{ES})^+ m/z$ 647.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

b) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

添加三氟乙酸(0.40 毫升)至實例 213(a)化合物(54 毫克, 0.08 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (1 毫升)溶液中。1 小時後, 真空去除溶劑, 得到所需化合物(70 毫克), 其不需進一步純化可直接使用。 $\text{MS}(\text{ES})^+ m/z$ 347.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) (4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

添加(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(62 毫克, 0.21 毫莫耳)至實例 213(b)化合物(73 毫克, 0.12 毫莫耳)與 Cs_2CO_3 (0.20 克, 0.6 毫莫耳)之 DMF (2 毫升)溶液中。密閉反應容器, 加熱至 65°C 40 分鐘。冷卻至 RT 後, 以飽和 NH_4Cl 稀釋反應, 並以 EtOAc 萃取。合併之有機萃取液以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水。真空去除溶劑。使殘留物進

行急驟層析法(矽膠, 3%至 8% MeOH/CH₂Cl₂), 得到所需化合物(25 毫克)。MS(ES)⁺ m/z 518.0 [M+H]⁺。

d) 4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽

添加三氟乙酸(0.4 毫升)至實例 213(c)化合物(25 毫克, 0.048 毫莫耳)之 CH₂Cl₂ (2 毫升)溶液中。1 小時後, 真空去除溶劑, 使殘留物進行逆相 HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20 毫米, 20 毫升/分鐘, 梯度, A: 乙腈-0.1% TFA, B:水-0.1% TFA, 7 分鐘期間 10-65% A, 於 214 奈米進行 UV 檢測), 得到標題化合物(21 毫克)。MS(ES)⁺ m/z 418.0 [M+H]⁺。

實例 215

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法, 於步驟(a)中以 2-甲基-3-丁炔-2-醇替換苯基乙炔予以製備。MS(ES⁺) m/z 400.0 [M+H]⁺。

實例 216

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-4-(環丙基乙炔基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法, 於步驟(a)中以乙炔基環丙烷替換苯基乙炔予以製備。MS(ES⁺) m/z

382.0 [M+H]⁺。

實例 217

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

a) (4-{7-[1-(3-第三丁氧羰基胺基-吡咯啶-1-基)-甲醯基]-1-乙基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-呋咕-3-基)胺基甲酸第三丁酯

於 80°C，在密閉管中，攪拌實例 18(h)化合物(100 毫克，0.17 毫莫耳)、乙炔苯(42 毫克，0.41 毫莫耳)、雙(苯甲腈)鈹(II)氯(12 毫克，0.03 毫莫耳)、碘化銅(I)(3.9 毫克，0.02 毫莫耳)、三-第三丁基膦與二異丙胺(0.17 毫升，0.85 毫莫耳)於二噁烷(2 毫升)中之混合物 18 小時。添加另外的乙炔苯(42 毫克，0.41 毫莫耳)，於 80°C 繼續攪拌 4 小時。真空去除溶劑，使殘留物進行急驟層析法(70% EtOAc/己烷，矽膠)，得到所需化合物(60 毫克)。MS(ES)⁺ m/z 643.0 (M+H)⁺。

b) 1-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基乙炔基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基-吡咯啶-1-基)-甲酮三氟乙酸鹽

於室溫，攪拌實例 217(a)化合物(27 毫克)於 CH₂Cl₂ (2 毫升)與 TFA (1 毫升)中之溶液 1 小時。去除所有揮發物，殘留物利用逆相 HPLC (乙腈水梯度 0.1% TFA)予以純化，

得到標題化合物(27 毫克)。MS(ES+) m/z 443.0 (M+H)⁺。

實例 218

3-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 3-胺基-1,2-丙二醇替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS(ES+) m/z 443.2 [M+H]⁺。

實例 219

2-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-1-苯基-乙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 2-胺基-1-苯基乙醇替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS(ES+) m/z 489.4 [M+H]⁺。

實例 220

4-[7-[3-(5-胺甲基-四唑-1-基)-丙氧基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 1-(1H-四唑-5-基)甲胺替換 4-(2-胺乙基)苯酚及省略製備性逆相 HPLC 步驟予以製備。MS(ES+) m/z 451.2

$[M+H]^+$ 。

實例 221

4-((R)-2-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基氧基]-丙胺基}-1-羥基-乙基)-苯-1,2-二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 181 之方法，於步驟(c)中以 4-[(1R)-2-胺基-1-羥乙基]-1,2-苯二醇替換 4-(2-胺乙基)苯酚予以製備。MS(ES+) m/z 521.4 $[M+H]^+$ 。

實例 222

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-2-甲基-3-丁炔-2-醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 2-甲基-3-丁炔-2-醇替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 386.0 $[M+H]^+$ 。

實例 223

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-2-甲基-3-丁炔-2-醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 2-甲基-3-丁炔-2-醇替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(4-碘甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)

胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 426.0 $[M+H]^+$ 。

實例 224

3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-2-丙炔-1-醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以炔丙醇替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 358.0 $[M+H]^+$ 。

實例 225

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(3-胺基-1-丙炔-1-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 2-丙炔-1-基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 357.0 $[M+H]^+$ 。

實例 226

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(環丙基乙炔基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)

中以乙炔基環丙烷替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 368.0 [M+H]⁺。

實例 227

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-3-丁炔-1-醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 3-丁炔-1-醇替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺。

實例 228

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-[3-(甲基氧基)-1-丙炔-1-基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 2-丙炔-1-基醚替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺。

實例 229

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-3-丁炔-2-醇三氟乙酸鹽

之製備

標題化合物係利用類似實例 214 之方法，於步驟(a)中以 3-丁炔-2-醇替換苯乙炔，及於步驟(c)中以(3-碘丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換(4-碘丁基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺。

實例 230

(2S)-3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]胺基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇三氟乙酸鹽之製備

a) 6-氯-4-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-5-硝基-3-吡啶甲酸乙酯

於 0°C，在 4,6-二氯-5-硝基-菸鹼酸乙酯(1.00 克，3.77 毫莫耳)之 CH₂Cl₂(10 毫升)溶液中，添加 Et₃N(0.58 毫升，4.15 毫莫耳)與(3,3-二甲基丁基)胺(0.56 毫升，4.15 毫莫耳)。於 RT 30 分鐘後，以 CH₂Cl₂ 稀釋反應，以水洗滌，脫水(MgSO₄)。真空去除溶劑，得到呈黃色固體之所需化合物(1.25 克)。MS (ES+) m/z 330.2 (M+H)⁺。

b) 4-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於 110°C，在密閉管中，加熱實例 230(a)化合物(1.25 克，3.79 毫莫耳)、苯基醯酸(0.92 克，7.58 毫莫耳)、二氯雙(三苯膦)鉀(II)(0.27 克，0.38 毫莫耳)與 2M Na₂CO₃(6.06 毫升，12.1 毫莫耳)之甲苯(30 毫升)溶液 3.5 小時。令反應

冷卻至 RT，真空去除溶劑。進行急驟層析法(50:1 至 30:1 CH₂Cl₂/MeOH，矽膠)進行純化，得到呈深黃色糖漿物、於靜置後固化之所需化合物(1.36 克)。MS(ES+) m/z 372.2 (M+H)⁺。

c) 5-胺基-4-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於 40℃，氫氣(1 大氣壓)下，攪拌實例 230(b)化合物(1.36 克，3.67 毫莫耳)與 10%Pd/C (0.21 克)於無水 EtOH (70 毫升)中之混合物隔夜。排出氫氣，通過矽藻土墊過濾去除觸媒。濾餅以 CH₂Cl₂ 洗滌，真空去除合併濾液中之溶劑，得到呈淡黃色油、於靜置後固化之所需化合物(1.11 克)。MS(ES+) m/z 342.4 (M+H)⁺。

d) 5-[(氯基乙醯基)胺基]-4-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯

於 RT，攪拌實例 230(c)化合物(1.10 克，3.22 毫莫耳)、氯基乙酸(0.82 克，9.66 毫莫耳)、4-甲基嗎啉(2.12 毫升，19.3 毫莫耳)與 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.85 克，9.66 毫莫耳)之無水 DMF (20 毫升)溶液隔夜。以 EtOAc 稀釋反應，並以水、飽和 NaHCO₃、水、鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水。真空去除溶劑，得到呈淡黃色固體之所需化合物(1.31 克)。MS (ES+) m/z 409.4 (M+H)⁺。

e) 2-(氟甲基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於 100°C，在密閉管中，攪拌實例 230(d)化合物(1.31 克，3.21 毫莫耳)與乙酸(30 毫升)之混合物 1.5 小時。真空去除溶劑，使殘留物進行急驟層析法(50:1 至 30:1 CH₂Cl₂/MeOH，矽膠)，得到呈淡灰色固體之所需化合物(1.24 克)。MS (ES+) m/z 391.2 (M+H)⁺。

f) 2-[(E)-氟基(羥基亞胺)甲基]-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於實例 230(e)化合物(1.24 克，3.18 毫莫耳)之冰乙酸(25 毫升)與水(2 毫升)溶液中，以 5 分鐘，分數次添加 NaNO₂(0.438 克，6.36 毫莫耳)。於 RT 3 小時後，真空去除溶劑。使殘留物溶 CH₂Cl₂ 中，以水、鹽水(50 毫升)洗滌，以 MgSO₄ 脫水。真空去除溶劑，得到呈茶色固體之所需化合物(1.33 克)。MS (ES+) m/z 420.4 (M+H)⁺。

g) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

於 110°C，在密閉管中，加熱實例 230(f)化合物(1.33 克，3.17 毫莫耳)、Et₃N(4 毫升，28.7 毫莫耳)、與羥基胺(50 重量%水溶液，0.25 毫升，3.80 毫莫耳)之二噁烷(60 毫升)溶液隔夜。令混合物冷卻至 RT，真空去除溶劑。進行急驟層析法(30:1 CH₂Cl₂/MeOH，矽膠)，得到呈淡黃色固體之所需化合物(1.13 克)。MS (ES+) m/z 435.4 (M+H)⁺。

h) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸

於實例 230(g)化合物(1.12 克, 2.58 毫莫耳)之 2:1 MeOH/THF (45 毫升)溶液中, 添加 6N NaOH (6.40 毫升, 38.4 毫莫耳)。於 RT 劇烈攪拌 1.5 小時後, 真空去除溶劑。使殘留物溶於水中, 以 6N HCl 調至 pH 7。水相以 EtOAc 萃取, 合併之有機萃取液以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水。真空去除溶劑, 得到呈淡黃色固體之所需化合物(1.05 克)。MS (ES+) m/z 407.4 (M+H)⁺。

i) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 RT, 氬氣下, 在實例 230(h)化合物(100 毫克, 0.25 毫莫耳)之無水 BuOH (2 毫升)攪拌懸浮液中, 添加活化之 4Å 分子篩、Et₃N (41 微升, 0.29 毫莫耳)與二苯基磷醯基疊氮化物(60 微升, 0.28 毫莫耳)。此混合物於 RT 攪拌 1.5 小時, 然後於 100°C 攪拌 16 小時。真空去除溶劑。使殘留物進行急驟層析法(30:1 CH₂Cl₂/MeOH, 矽膠), 得到呈淡黃色固體之所需化合物(104 毫克)。MS (ES+) m/z 478.4 (M+H)⁺。

j) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基](3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 30°C, 添加 Cs₂CO₃ (60 毫克, 0.183 毫莫耳)與 1,3-

二溴丙烷(30 微升，0.293 毫莫耳)至實例 230(i)化合物(35 毫克，73 微莫耳)之無水 DMF (2 毫升)溶液中。於 30°C 攪拌 2 小時後，以 EtOAc (20 毫升)稀釋反應，以水、鹽水洗滌，及以 MgSO_4 脫水。真空去除溶劑。使殘留物進行急驟層析法(50:1 至 30:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ，矽膠)，得到呈黃色固體之所需化合物(35 毫克)。MS (ES+) m/z 598.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

k) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-(3-溴丙基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-胺

於實例 230(j)化合物(35 毫克，58.5 微莫耳)之 CH_2Cl_2 (3 毫升)溶液中，添加三氟乙酸(0.5 毫升)。於 RT 3 小時後，真空去除溶劑，得到呈黃色固體之所需化合物(36 毫克)。MS (ES+) m/z 498.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

l) (2S)-3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(3,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]胺基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇三氟乙酸鹽

於實例 230(k)化合物(36 毫克，58.5 微莫耳)之 DMSO (2 毫升)溶液中，添加(2S)-3-胺基-1,2-丙二醇(27 毫克，0.296 毫莫耳)，於 90°C 加熱所得混合物 0.5 小時。進行製備性 HPLC (Zorbax® SB-C18，21.1 毫米內徑 x 25 公分，20 毫升/分鐘，梯度，A:水-0.1%三氟乙酸，B:乙腈-0.1% 三氟乙酸，12 分鐘期間 10-90%乙腈，於 255 奈米進行 UV 檢測)，得到呈黃色固體之標題化合物(28 毫克)。MS (ES+) m/z 509.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 231

N1-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-環戊基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-丙-1,3-二胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 230 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換 3,3-二甲基-1-丁胺，及於步驟(1)中以氫之 MeOH 溶液替換 (2S)-3-胺基-1,2-丙二醇予以製備。MS(ES+) m/z 419.6 [M+H]⁺。

實例 232

N-(3-胺基-苄基)-N'-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-環戊基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-丙-1,3-二胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 230 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換 3,3-二甲基-1-丁胺，及於步驟(1)中以 3-(胺甲基)苯胺替換 (2S)-3-胺基-1,2-丙二醇予以製備。MS(ES+) m/z 524.4 [M+H]⁺。

實例 233

(S)-3-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-1-環戊基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基胺基]-丙胺基}-丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係利用類似實例 230 之方法，於步驟(a)中以環戊胺替換 3,3-二甲基-1-丁胺予以製備。MS(ES+) m/z 493.4 [M+H]⁺。

實例 234

N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-

咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1,3-丙二胺三氟乙酸鹽之製備

a) 6-氯-4-(乙胺基)-5-硝基-3-吡啶甲酸乙酯

根據實例 230(a)之程序，惟以乙胺替換(3,3-二甲基丁基)胺，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 274.4 (M+H)⁺。

b) 5-胺基-6-氯-4-(乙胺基)-3-吡啶甲酸乙酯

於 90℃，分數次以 SnCl₂ (16.6 克，87.7 毫莫耳)處理實例 234(a)化合物(5.00 克，18.3 毫莫耳)之濃 HCl (25 毫升)溶液。於 90℃ 30 分鐘後，冷卻反應至 0℃，以 50% NaOH 中和至 pH~7。以 CH₂Cl₂ (200 毫升)稀釋此混合物，通過矽藻土墊過濾。分離有機層，以鹽水洗滌，及以 MgSO₄ 脫水。真空去除溶劑，得到呈茶色固體之所需產物(3.32 克)。MS(ES+) m/z 244.2 (M+H)⁺。

c) 6-氯-5-[(氯基乙醯基)胺基]-4-(乙胺基)-3-吡啶甲酸乙酯

根據實例 230(d)之程序，惟以實例 234(b)化合物替換實例 230(c)化合物，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 311.2 (M+H)⁺。

d) 4-(3-氯苯基)-2-(氯甲基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸乙酯

根據實例 230(b)之程序，惟以實例 234(c)化合物替換實例 230(a)化合物及以 3-氯苯基醯胺替換苯基醯胺，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 369.4 (M+H)⁺。

e) 4-(3-氯苯基)-2-[(*E*)-氯基(羥基亞胺)甲基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-甲酸乙酯

根據實例 230(f)之程序，惟以實例 234(d)化合物替換實例 230(e)化合物，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 398.4 (M+H)⁺。

f) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-甲酸乙酯

根據實例 230(g)之程序，惟以實例 234(e)化合物替換實例 230(f)化合物，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 413.4 (M+H)⁺。

g) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-甲酸

根據實例 230(h)之程序，惟以實例 234(f)化合物替換實例 230(g)化合物，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 385.2 (M+H)⁺。

h) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

根據實例 230(i)之程序，惟以實例 234(g)化合物替換實例 230(h)化合物，製備所需化合物(75%)。MS (ES+) m/z 456.4 (M+H)⁺。

i) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基][3-({[(1,1-二甲基乙基)氧

基]羰基}胺基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

根據實例 230(j)之程序，惟以實例 234(h)化合物替換實例 230(i)化合物及以(3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 1,3-二溴丙烷，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 613.4 (M+H)⁺。

j) *N*-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基]-1,3-丙二胺三氟乙酸鹽

根據實例 230(k)之程序，惟以實例 234(i)化合物替換實例 230(j)化合物，製備所需化合物。MS (ES+) m/z 413.4 (M+H)⁺。

實例 235

N-(3-胺基-苄基)-*N'*-[2-(4-胺基-咪唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基]-1,3-丙二胺三氟乙酸鹽之製備

a) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基](3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

根據實例 230(j)化合物之類似方法，惟以實例 234(h)化合物替換實例 230(i)化合物，製備所需化合物。

b) *N*-(3-胺基-苄基)-*N'*-[2-(4-胺基-咪唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-基]-1,3-丙二胺三氟

乙酸鹽

根據實例 230 化合物步驟(k)與(1)之類似方法，惟於步驟(k)中以實例 235(a)化合物替換實例 230(j)化合物，及於步驟(1)中以 3-(胺甲基)苯胺替換(2*S*)-3-胺基-1,2-丙二醇，製備標題化合物。MS(ES+) m/z 518.4 $[M+H]^+$ 。

實例 236

(S)-3-{3-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基胺基]丙胺基}-丙-1,2-二醇三氟乙酸鹽之製備

a) [2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基](3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

根據實例 230(j)化合物之類似方法，惟以實例 234(h)化合物替換實例 230(i)化合物，製備所需化合物。

b) N-(3-胺基-苄基)-N'-[2-(4-胺基-呋咕-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1,3-丙二胺三氟乙酸鹽

根據實例 230 化合物步驟(k)與(1)之類似方法，惟於步驟(k)中以實例 236(a)化合物替換實例 230(j)化合物，製備標題化合物。MS(ES+) m/z 487.4 $[M+H]^+$ 。

實例 237

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-環戊基-4-苯基-1H-咪

唑並[4,5-c]吡啶-7-基]胺基}-3-{[(3-胺苯基)甲基]胺基}-2-
丙醇三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 230 之類似方法，於步驟(a)中以環戊胺替換 3,3-二甲基-1-丁胺，於步驟(j)中以環氧氯丙烷替換 1,3-二溴丙烷，及於步驟(1)中以 3-(胺甲基)苯胺替換 (2S)-3-胺基-1,2-丙二醇予以製備。MS(ES+) m/z 540.4 $[M+H]^+$ 。

實例 238

4-{[(E)-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基](亞胺基)甲基]胺基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

a) *N*-4-(胺基磺醯基)苯基]醯亞胺硫代胺基甲酸甲酯氫碘酸鹽

於室溫，攪拌甲基碘(0.43 克，3.00 毫莫耳)、4-硫脲基苯磺醯胺(0.33 克，1.44 毫莫耳)之丙酮(40 毫升)混合物 16 小時。真空去除溶劑，殘留物以乙醚研製，得到所需化合物(0.51 克)。MS(ES+) m/z 246.1 $(M+H)^+$ 。

b) 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

於 90°C，在密閉燒瓶中，攪拌實例 114(i)化合物(0.60 克，2.14 毫莫耳)、苯基硼酸(0.54 克，4.40 毫莫耳)、2.0M Na_2CO_3 (2.5 毫升，5.00 毫莫耳)與 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.30 克，0.26 毫莫耳)於二噁烷(25 毫升)中之混合物 16 小時。冷卻此混

合物，過濾，真空濃縮濾液，得到粗產物。進行急驟層析法(50:1，然後 30:1，CH₂Cl₂:MeOH，矽膠)，得到所需化合物(0.43 克)。MS(ES+) m/z 323.2 (M+H)⁺。

c) (3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於室溫，攪拌實例 238(b)化合物(0.21 克，0.65 毫莫耳)、(3-溴丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.46 克，1.96 毫莫耳)與 Cs₂CO₃ (0.64 克，1.96 毫莫耳)於 DMF (16 毫升)中之混合物 16 小時。真空去除溶劑，使殘留物分配於 EtOAc 與水之間。有機層以水及鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)，真空去除溶劑，得到粗產物。以己烷(10 毫升)研製，得到所需化合物(0.25 克)。MS(ES+) m/z 480.2 (M+H)⁺。

d) 4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺

使實例 238(c)化合物(0.18 克，0.37 毫莫耳)溶於 CH₂Cl₂ (10 毫升)與三氟乙酸(2 毫升)之混合物中。1 小時後，真空去除溶劑，使殘留物分配於 EtOAc 與 0.5 M NaOH 之間。有機層以鹽水洗滌，脫水(Na₂SO₄)，真空去除溶劑，得到所需化合物(0.12 克)。MS(ES+) m/z 380.2 (M+H)⁺。

e) 4-{[(E)-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基](亞胺

基)甲基]胺基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽

於 80°C，在密閉管中，攪拌實例 238(a)化合物(32 毫克，0.09 毫莫耳)、實例 238(d)化合物(30 毫克，0.08 毫莫耳)、DBU (18 毫克，0.118 毫莫耳)與乙腈(2 毫升)之混合物隔夜。真空去除溶劑，殘留物利用製備性逆相 HPLC (YMC CombiPrep ODS-A 20 毫米內徑 x 50 毫米，20 毫升/分鐘，梯度，A:水-0.1%三氟乙酸，B:乙腈-0.1%三氟乙酸，8 分鐘以上 10-90%三氟乙酸，於 214 奈米進行 UV 檢測)，得到標題化合物(24 毫克)。MS(ES+) m/z 577.2 (M+H)⁺。

實例 239

4-{[(E)-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基](亞胺基)甲基]胺基}苯磺醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 238 之類似方法，於步驟(b)中以 2-吡咯酮酸替換苯基酮酸予以製備。MS(ES+) m/z 566.4 [M+H]⁺。

實例 240

N-(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)-N'-(4-硝苯基)胍三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 238 之類似方法，於步驟(a)中以 N-(4-羥苯基)硫脲替換 4-硫脲基苯磺醯胺予以製備。MS(ES+) m/z 543.2 [M+H]⁺。

實例 241

N-(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)-N'-(4-羥苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 238 之類似方法，於步驟(a)中以 N-(4-硝苯基)硫脲替換 4-硫脲基苯磺醯胺予以製備。
MS(ES⁺) m/z 514.4 [M+H]⁺。

實例 242

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(4-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

a) [3-({[(4-氯苯基)胺基]羰基}胺基)苯基]酮酸

於 0°C，添加異氰酸 4-氯苯酯(0.52 克，3.50 毫莫耳)至(3-胺苯基)酮酸(0.48 克，3.50 毫莫耳)之 THF (25 毫升)溶液中。5 分鐘後，令反應回溫至 RT。4 小時後，真空去除一半溶劑，將反應液傾入水(50 毫升)中。過濾收集沉澱，以水與 Et₂O 洗滌。於 40°C 真空乾燥該固體 2 小時，得到所需化合物(0.80 克)。MS(ES)⁺ m/z 290.0 [M+H]⁺。

b) [3-({2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-[3-({[(4-氯苯基)胺基]羰基}胺基)苯基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯

於 [3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺

基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(85 毫克, 0.20 毫莫耳)與實例 242(a)化合物(0.12 克, 0.40 毫莫耳)之二噁唞(3 毫升)溶液中, 添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 毫克, 0.02 毫莫耳)與 $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (0.3 毫升)。以氬氣吹掃反應容器, 密閉, 於 95°C 加熱 16 小時。真空去除溶劑, 使殘留物進行急驟層析法(0.5%至 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 矽膠), 得到呈固體之所需化合物(0.12 克)。MS(ES)⁺ m/z 649.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) *N*-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-*N'*-(4-氯苯基)脲三氟乙酸鹽

添加三氟乙酸(1 毫升)至實例 242(b)化合物(0.12 克, 0.20 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (3 毫升)溶液中。於 RT 2 小時後, 真空去除溶劑, 使殘留物進行逆相 HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 57x30 毫米, 25 毫升/分鐘, 梯度, A: 乙腈-0.1% TFA, B: 水-0.1% TFA, 10 分鐘期間 8-75% A, 於 214 奈米進行 UV 檢測), 得到標題化合物(80 毫克)。MS(ES)⁺ m/z 548.0 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例 243

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-*N'*-甲基脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法, 於步驟(a)中以

異氰酸甲酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 452.0 [M+H]⁺。

實例 244

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(苯基甲基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸苄酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 528.0 [M+H]⁺。

實例 245

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-乙基脲之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸乙酯替換異氰酸 4-氯苯酯，及於步驟(b)中以 4-([2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換[3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 506.0 [M+H]⁺。

實例 246

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]

基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-乙基脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸乙酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 466.0 [M+H]⁺。

實例 247

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(1-甲基乙基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸異丙酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 480.0 [M+H]⁺。

實例 248

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-(三氟甲基)苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 582.0 [M+H]⁺。

實例 249

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[4-(三氟甲基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 4-(三氟甲基)苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 582.0 [M+H]⁺。

實例 250

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[3-(甲氧基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-(甲氧基)苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺。

實例 251

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[4-(甲氧基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 4-(甲氧基)苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺。

實例 252

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(甲基苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以

異氰酸苄酯替換異氰酸 4-氯苯酯，及於步驟(b)中以 4-([2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換[3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 568.0 [M+H]⁺。

實例 253

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(3-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-氯苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯，及於步驟(b)中以 4-([2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換[3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 588.0 [M+H]⁺。

實例 254

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[3-(甲基氧基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-甲氧苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯，及於步驟(b)中以 4-([2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換[3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。
MS(ES+) m/z 584.0 [M+H]⁺。

實例 255

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-[2-(甲氧基)苯基]脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 2-(甲氧基)苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺。

實例 256

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以 5-異氰基-2,3-二氫-1H-茚替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 554.0 [M+H]⁺。

實例 257

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(2-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 2-氯苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 548.0 [M+H]⁺。

實例 258

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(3-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-氯苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 548.0 [M+H]⁺。

實例 259

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(4-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 4-氯基苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 540.0 [M+H]⁺。

實例 260

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-(3-氯苯基)脲三氟乙酸鹽之製備

基)脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸 3-氯基苯酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 539.0 $[M+H]^+$ 。

實例 261

N-(3-{2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-環己基脲三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以異氰酸環己酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。MS(ES+) m/z 520.0 $[M+H]^+$ 。

實例 262

N-(3-{2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)乙醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以乙醯氯替換異氰酸 4-氯苯酯，及於步驟(b)中以 4-({[2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}甲基)-1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙酯替換 [3-({4-氯-2-[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基}氧基)丙基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯予以製備。MS(ES+) m/z 477.0 $[M+H]^+$ 。

實例 263

3-({[(3-{2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)氨基]羰基}胺基)苯甲酸乙酯三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以 4-異氰基苯甲酸乙酯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 586.0 [M+H]⁺。

實例 264

N-(3-{2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-3-(甲基氧基)丙醯胺三氟乙酸鹽之製備

標題化合物係以實例 242 之類似方法，於步驟(a)中以 3-(甲基氧基)丙醯氯替換異氰酸 4-氯苯酯予以製備。
MS(ES+) m/z 481.0 [M+H]⁺。

實例 265

4-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-{{[3-({2-[4-(甲基氧基)苯基]乙基}胺基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基})-2-甲基-3-丁炔-2-醇之製備

a) 2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-醇

氮氣氛圍下，冷卻實例 114(g)化合物(2.0 克，5.8 毫莫耳)之 THF (270 毫升)溶液至 -100℃。於 -78℃，以 4 分鐘，使用注射泵添加正丁基鋰(7.2 毫升，18 毫莫耳，2.5 M 之

己烷溶液)。於-100℃再過3分鐘後，添加硼酸三甲酯(2.1毫升，19毫莫耳)。移開冷卻浴，令混合物回溫至RT。3小時後，添加30%過氧化氫(13毫升)之3M NaOH(4.3毫升)水溶液。再過45分鐘後，利用分配於EtOAc與1N HCl之間終止反應。水層以另外的EtOAc萃取，合併之有機萃取液以水、鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水。真空去除溶劑，殘留物以3% MeOH/CH₂Cl₂研製，得到呈淡黃色固體之所需物質(0.96克)。MS(ES+) m/z 281.0 [M+H]⁺。

b) 4-(2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-([3-({2-[4-(甲基氧基)苯基]乙基}胺基)丙基]氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇

於RT，添加無水Cs₂CO₃(1.4克，4.2毫莫耳)至實例265(a)化合物(1.0克，3.6毫莫耳)之DMF(40毫升)溶液中。5分鐘後，添加1,3-二溴丙烷(2.9克，14毫莫耳)，加熱此混合物至60℃3.5小時。使混合物冷卻至RT，通過矽藻土過濾，濾餅以EtOAc洗滌。濃縮合併之濾液至成為褐色殘留物，使其溶於DMF(40毫升)中。添加Et₃N(1.9毫升，14毫莫耳)與2-[4-(甲基氧基)苯基]乙胺(1.9毫升，13毫莫耳)，加熱此混合物至60℃。30分鐘後，冷卻反應至RT，利用分配於EtOAc與水之間終止反應。水層以另外的EtOAc萃取，合併之萃取液以水及鹽水洗滌，以MgSO₄脫水。真空去除溶劑，得到褐色固體。以Et₂O研製，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.4克)。MS(ES+) m/z 472.0

$[M+H]^+$ 。

實例 266 - 膠囊組成物

本發明供投與用之口服劑量型係以下文表 I 所示比率之組成份裝填於兩半標準硬明囊膠囊中而製造。

表 I

<u>組成份</u>	<u>用量</u>
4-(4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並 [4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺	25 毫克
乳糖	55 毫克
滑石粉	16 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克

實例 267 - 注射用非經腸組成物

本發明供投與用之注射用型係於 10 容量%丙二醇之水溶液中攪拌 1.5 重量% 1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲醇而製造。

實例 268 - 錠劑組成物

將下文表 II 所示之蔗糖、硫酸鈣二水合物與 Akt 抑制劑依所示比率與 10%明膠溶液混合及造粒。將該等濕粒劑過篩、乾燥、與澱粉、滑石粉及硬脂酸混合；過篩並壓縮成錠。

表 II

<u>組成份</u>	<u>用量</u>
2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯 苯基)-1-(環丙基甲基)-N-[3-(二甲胺基) 丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺	20 毫克
硫酸鈣二水合物	30 毫克
蔗糖	4 毫克
澱粉	2 毫克
滑石粉	1 毫克
硬脂酸	0.5 毫克

本發明之較佳具體實例雖已說明於上文，惟一般將瞭解，本發明不受限於本文揭示之精確說明，並保留隸屬下文專利申請範圍內的所有修飾之權利。

序列表

<110> 賀狄克(HEERDING, DIRK A.)
 柯拉克(CLARK, TAMMY J.)
 卓大衛(DREWRY, DAVID HAROLD)
 李傑克(LEBER, JACK DALE)
 沙格爾(SAFONOV, IGOR)
 丹尼斯(YASMASHITA, DENNIS S.)

<120> AKT 活性抑制劑

<130> PU60417

<140> 將指定

<141> 未知

<150> 60/490851

<151> 2003-07-29

<150> 60/491055

<151> 2003-07-30

<150> 60/493101

<151> 2003-08-06

<150> 60/494752

<151> 2003-08-13

<150> 60/507014

<151> 2003-09-29

<150> 60/530847

<151> 2003-12-18

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 生物素化合成胜肽，於其上測定得自 ATP 的 γ -磷酸之轉移

<400> 1

Ala Arg Lys Arg Glu Arg Ala Tyr Ser Phe Gly His His Ala
 1 5 10

五、中文發明摘要：

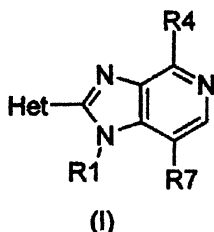
本發明乃有關新穎之 1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基化合物，使用該等化合物作為蛋白質激酶 B 活性抑制劑及治療癌症與關節炎之用途。

六、英文發明摘要：

Invented are novel 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl compounds, the use of such compounds as inhibitors of protein kinase B activity and in the treatment of cancer and arthritis.

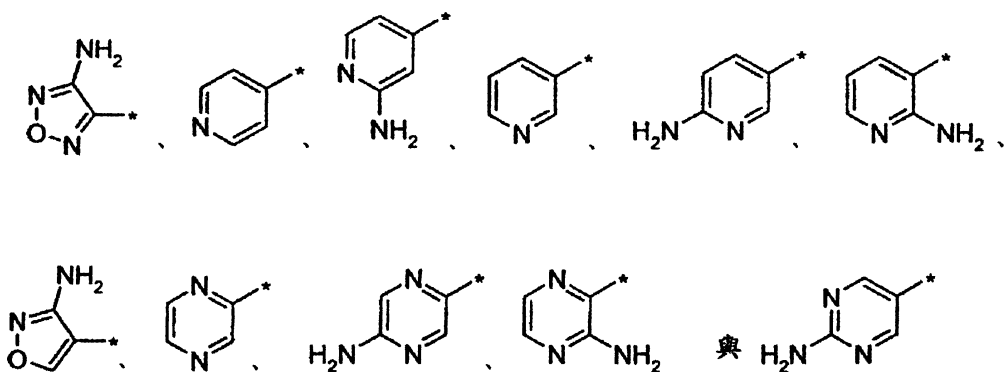
十、申請專利範圍：

1. 一種具下式(I)之化合物：



式中：

Het 係選自下述組群：



R^1 係選自氫、烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之

芳基及經保護之-OH，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及 R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與芳基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、 N -鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之經取代之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基與經保護之-OH，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹵氧基、芳氧基、胺基、 N -鹵基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

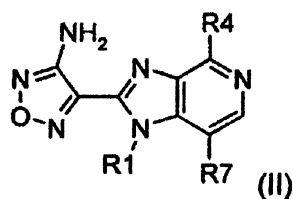
或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

2. 一種如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係由下式 (II) 所示：



式中：

R^1 係選自氫、烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、

經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹽氧基、芳氧基、胺基、N-鹽基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自氫、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、

$-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 與
 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，
 R^8 為烷基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環
 烷基、與芳基，各者視需要被選自下述組群之
 一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧
 基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之
 一或多個取代基取代之胺基、N-鹼基胺基、酮
 基、羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、
 環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、含有 1
 至 4 個雜原子之經取代之環烷基、經取代之環
 烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基與經保護之
 $-\text{OH}$ ，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、
 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷
 基與經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 4 個雜
 原子之環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、經取代之環烷基、
 經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被選自下述組群
 之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧
 基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、
 甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、

$-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、

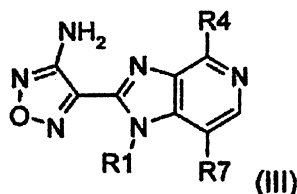
硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 4 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之-OH，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

4. 一種如申請專利範圍第 3 項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係由下式(III)所示：



式中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代

基取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、鹼氧基、胺基、N-鹼基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_nR^2$ 及經保護之 $-OH$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經

取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之-OH，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氮、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及 R^7 係選自氮、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代， R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啶、苯基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啶基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-

鹽基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基與經保護之 $-OH$ ，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹽氧基、芳氧基、胺基、 N -鹽基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基、經取代之芳基及經保護之 $-OH$ ，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、

C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基

基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

6. 一種如申請專利範圍第 5 項所述的式(III)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

7. 如申請專利範圍第 3 項界定之式(II)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氧基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啉、苯基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啉基，各者視需要被選自下述組群

之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-鹼基胺基、羥基、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、經取代之環烷基、含有1至3個雜原子之環烷基、含有1至3個雜原子之經取代之環烷基、C₁-C₁₂芳基與經取代之C₁-C₁₂芳基，R⁹與R¹⁰獨立地為氫、環烷基、含有1至3個雜原子之環烷基、C₁-C₁₂芳基、經取代之環烷基、經取代之C₁-C₁₂芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、-NR²R³、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或R⁹與R¹⁰和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之5至6員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中R²與R³獨立地為氫、烷基、環烷基、C₁-C₁₂芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之C₁-C₁₂芳基；

惟4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

8. 一種如申請專利範圍第7項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

9. 如申請專利範圍第 5 項界定之式(III)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基、六氫吡啶、咪唑啉、苯基、六氫吡啶、六氫吡啶基與吡咯啉基，各者視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-醯基胺基、羥基、硝基、胍、經取代之胍、氰基、環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，

R^9 與 R^{10} 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^9 與 R^{10} 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

10. 一種如申請專利範圍第 9 項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。
11. 如申請專利範圍第 1 項界定之式(I)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含

有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 與 $-S(O)_nR^2$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、
 硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基
 與經取代之芳基，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮
 之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環
 視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取
 代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12}
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 與
 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基(視需要被選自下述組群之一或多個取代基
 取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括
 羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、
 N -鹼基胺基、酮基、羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、硝基、胍、經取代之胍、
 氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取
 代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷
 基、鹵素、芳基與經取代之芳基)、環烷基及含有 1
 至 3 個雜原子之環烷基，該環烷基及含有 1 至 3 個雜
 原子之環烷基各者視需要被選自下述組群之一或多

個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2，

R^9 與 R^{10} 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺除外。

12. 一種如申請專利範圍第 11 項所述的式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

13. 如申請專利範圍第 3 項界定之式(II)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基及被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、與含有 3 至 16 個碳原子及視需要含一或多個雜原子之環狀或多環芳族環，惟當碳原子數為 3 時，該芳族環含有至少兩個雜原子及當碳原子數為 4 時，該芳族環含有至少一個雜原子，且視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺基、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳基、經取代之環烷基、經取代之芳基、芳氧基、酮基、羥基、烷氧基、環烷基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基、鹵素、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 與 $-S(O)_nR^2$ ，

其中 n 為 0 至 2，

R^2 係選自氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代

之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基，
及

R^5 與 R^6 獨立地為氫、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、硝基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

或 R^5 與 R^6 和與其連接的氮一起代表含有選自氧與氮之多達一個其他雜原子之 5 至 6 員飽和環，其中該環視需要被選自胺基、甲胺基與二甲胺基之一或多個取代基取代，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^9R^{10}$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基(視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、被選自包括羥基、烷氧基與胺基之一或多個取代基取代之胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、

-C(O)NR²R³、-S(O)₂NR²R³、硝基、胍、經取代之胍、
 氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取
 代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷
 基、鹵素、芳基與經取代之芳基)、環烷基及含有 1
 至 3 個雜原子之環烷基，該環烷基及含有 1 至 3 個雜
 原子之環烷基各者視需要被選自下述組群之一或多
 個取代基取代：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、
 N-鹼基胺基、酮基、羥基、-C(O)OR²、-S(O)_nR²、
 -C(O)NR²R³、-S(O)₂NR²R³、硝基、氰基、環烷基、
 含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵
 素、芳基與經取代之芳基，

其中 R² 與 R³ 獨立地為氫、烷基、環烷基、C₁-C₁₂
 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取
 代之 C₁-C₁₂ 芳基，n 為 0 至 2，

R⁹ 與 R¹⁰ 獨立地為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子
 之環烷基、C₁-C₁₂ 芳基、經取代之環烷基、經取代之
 C₁-C₁₂ 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代
 基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、
 N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥
 烷基、-C(O)OR²、-S(O)_nR²、-C(O)NR²R³、
 -S(O)₂NR²R³、-NR²R³、硝基、氰基、環烷基、含有
 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、
 芳基與經取代之芳基，

其中 R² 與 R³ 獨立地為氫、烷基、環烷基、C₁-C₁₂

芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1-C_{12} 芳基， n 為 0 至 2；

惟 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺除外。

14. 一種如申請專利範圍第 13 項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

15. 如申請專利範圍第 1 項界定之式(I)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-醯基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1-C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1-C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基，視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經

取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、芳基與經取代之芳基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2。

16. 一種如申請專利範圍第 15 項所述的式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

17. 如申請專利範圍第 3 項界定之式(II)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選

自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙醯胺、氟基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、N-醯基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為烷基，視需要被選自下述組群之一或多個取代基取代：環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之經取代之環烷基、芳基與經取代之芳基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、醯氧基、芳氧基、胺基、N-醯基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、 $-C(O)OR^2$ 、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、硝基、氟基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、經取代之環烷基、鹵素、芳基與經取代之芳基，

其中 R^2 與 R^3 獨立地為氫、烷基、環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基與經取代之 C_1 - C_{12} 芳基， n 為 0 至 2。

18. 一種如申請專利範圍第 17 項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

19. 如申請專利範圍第 1 項界定之式(I)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹽基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹽胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、鹽氧基、胺基、N-鹽基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為視需要被選自包括六氫吡啶、經取代之六氫吡啶、苯基與經取代之苯基之一或多個取代基取代之烷基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1 - C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之

烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、鹵素與芳基。

20. 一種如申請專利範圍第 19 項所述的式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

21. 如申請專利範圍第 3 項界定之式(II)所示之化合物，其中：

R^1 係選自烷基、被選自包括羥基、烷氧基、胺基、N-鹼基胺基、環丙基與鹵素之一或多個取代基取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基與 C_1 - C_{12} 芳基；

R^4 係選自氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1 - C_{12} 芳基、及被選自包括烷基、經取代之烷基、烷氧基、乙鹼胺、氰基、腈、脲、經取代之脲、芳氧基、羥基、烷氧基、鹼氧基、胺基、N-鹼基胺基、硝基與鹵素之一或多個取代基取代之 C_1 - C_{12} 芳基；及

R^7 係選自 $-(CH_2)_nOR^8$ 、 $-O(CH_2)_mNR^8R^9$ 與 $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$ ，

其中 n 為 0 至 2，

m 為 1 至 6，其中由 m 形成之碳鏈視需要經取代，

R^8 為視需要被選自包括六氫吡啶、經取代之六氫吡啶、苯基與經取代之苯基之一或多個取代基取代之烷

基，

R^9 為氫、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、 C_1-C_{12} 芳基、經取代之環烷基、經取代之 C_1-C_{12} 芳基、烷基或被選自下述組群之一或多個取代基取代之烷基：烷氧基、鹼氧基、芳氧基、胺基、N-鹼基胺基、酮基、羥基、甲胺基、二甲胺基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、含有 1 至 3 個雜原子之環烷基、鹵素與芳基。

22. 一種如申請專利範圍第 21 項所述的式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物。

23. 如申請專利範圍第 1 項化合物，係選自：

4-(4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-呋咕-3-基胺；

4-[4-(3-氯-苯基)-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[1-(環丙基甲基)-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(2-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]

吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(環丙基甲基)-4-(3-呋喃基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-(3-氯苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-4-(3-甲氧苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋喃-3-基胺；

4-[1-(5-胺戊基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(6-胺己基)-4-(3-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-苯基-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(4-氯苯基)-1-(3-六氫吡啶基甲基)-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺丙基)-4-(2-噻吩基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡
啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-(3-胺丙基)-4-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-噻吩-3-基-1H-
咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-1-基-1H-
咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-吡啶-3-基-1H-
咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-3-基-1H-
咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-氯-1-乙基-1H-咪唑並
[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(1H-吡咯-2-基)-1-乙基-
1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-基)
甲酮；

1-[2-(4-胺基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-甲氧苯
基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啉-1-

基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

1-[2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-呋喃-2-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-氨基吡咯啶-1-基)甲酮；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2,3-二氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-氯-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-1-乙基-4-(2-羥基-苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸[1-(4-氯-苄基)-2-羥乙基]-醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(3-氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啶-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-苯基-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啶-3-基醯胺；

2-(4-氨基呋咕-3-基)-4-(5-氯-噻吩-2-基)-1-乙基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(2-胺基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-胺基-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3-溴-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(1-萘基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3,4-伸甲二氧苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

2-(4-胺基呋咕-3-基)-4-(3,5-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲酸吡咯啉-3-基醯胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(4-聯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-(2,4-二氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-乙基-4-(苯基

乙炔基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)甲醇；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(1-苯並噻吩-2-基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑

並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-4-[4-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯酚；

4-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯甲腈；

1-[2-(4-胺基呋喃-3-基)-4-苯基-1-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)甲酮；

4-(4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[4-(2,5-二氯苯基)-1-乙基-7-(4-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-N-[3-(二甲胺基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羧基]-1-乙基-4-(1H-吡咯-2-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羧基]-4-(4-溴苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羧基]-4-苯基-1-(4-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(4-胺丁基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{4-(3-氯苯基)-1-乙基-7-[(4-六氫吡啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(4-胺丁基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(2-胺乙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-吡咯啶基甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[(2S)-2-胺基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(3-六氫吡啶基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-甲基-N-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}-N,1-二甲基-4-六氫吡啶胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(4-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-(4-胺丁基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[(2R)-2-氨基-3-苯基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-(4-胺丁基)-7-[(3-氨基-1-吡咯啶基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-(4-胺丁基)-7-{[3-(甲氨基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-7-[(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲氨基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(3-氨基-2,2-二甲基丙基){[2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]甲基}胺；

4-(7-{[3-(二甲氨基)-1-吡咯啶基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[2-(甲氨基)-乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-({2-[(苯基甲基)氨基]乙基}氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-4-苯基-7-[(3-六氫吡啶甲基)氧基]-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(5-胺戊基)氧基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

1-(4-胺丁基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-苯基-N-{2-[(苯基甲基)胺基]乙基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-3-吡咯啶基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-(7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[(3S)-3-胺基-1-吡咯啶基]甲基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-7-(六氫-1H-1,4-二吡庚因-1-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[1-乙基-4-苯基-7-(1-六氫吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2S)-2-吡咯啶基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-(7-{[(2R)-2-吡咯啶基甲基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-(3-胺丙基)-1-(1-

甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(1-甲基乙基)-4-苯基-N-2-丙烯-1-基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-嗎啉基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(2-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(3-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-4-(4-氯苯基)-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺丙基)氧基]-4-[5-氯-2-(甲基氧基)苯基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

N-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啉基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二甲胺基)丙

基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

2-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}-4-氯苯酚；

4-[7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-4-(2-吡啶基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-(二甲胺基)丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(4-嗎啉基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-環戊基-4-苯基-N-3-吡咯啶基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-1-環戊基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-環戊基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[3-(甲胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{1-乙基-7-[(3-胍基丙基)氧基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]乙醇；

4-(1-乙基-7-{[3-(羥胺基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(3R)-1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-

苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-吡咯啉醇；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[3-(2-甲基-1-六氫吡啶基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺；

4-(1-甲基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-丁基-7-{[3-(甲胺基)-1-吡咯啉基]羰基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-{7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-丁基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-[7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

N-(2-胺乙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺；

4-{1-(4-胺苯基)-7-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基}-1,2,5-噁二唑-3-胺；

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-3-(4-嗎啉基)-2-丙醇；

N-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]-4-六氫吡啶甲鹽胺；

4-[7-{[3-(二甲胺基)-1-吡咯啶基]羰基}-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-7-{[2-(4-嗎啉基)乙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-N-[2-(1-甲基-2-吡咯啶基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲鹽胺；

1-(1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-4-六氫吡啶基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮；

1-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-3-六氫吡啶甲鹽胺；

(2-胺乙基)(2-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}乙基)胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[2-(4-乙鹽基-1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1-

乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽；

4-(1-乙基-7-{[3-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)丙基]氧基}-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[3-(1-六氫吡嗪基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(1-乙基-4-苯基-7-{[2-(1-六氫吡啶基)乙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺三氟乙酸鹽；

(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)[2-(二甲胺基)乙基]甲基胺；

3-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-1,2-丙二醇；

N-(3-胺基-2-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-(2-胺基-3-羥丙基)-2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-甲醯胺；

N-(3-{2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-7-[(3-胺丙基)氧基]-1-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基}苯基)-N'-苯基脲；

3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基

-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}-1-丙醇；

(4-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]羰基}-2-六氫吡啶基)甲醇；

4-[1-乙基-7-({3-[(甲基氧基)甲基]-1-六氫吡啶基}羰基)-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-胺；

4-(7-{[3-({[2,4-雙(甲基氧基)苯基]甲基}胺基)丙基]氧基}-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

(2S)-2-[(3-{[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-7-基]氧基}丙基)胺基]-4-甲基-1-戊醇；

1-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-羥基-4-苯基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二胼二甲酸二乙酯；及

4-(2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-{[3-({2-[4-(甲基氧基)苯基]乙基}胺基)丙基]氧基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇。

24. 一種如申請專利範圍第 23 項之化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

25. 一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第 1 項之化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物

或前驅藥物及醫藥上可接受之載劑。

26. 一種用於製備含有醫藥上可接受之載劑或稀釋劑與有效量之如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物之醫藥組成物之方法，該方法包括使式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑結合。
27. 一種治療有其需要的哺乳動物選自癌症及關節炎的病症或症狀或減少其嚴重性之方法，該方法包括投與該等哺乳動物治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。
28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該哺乳動物為人類。
29. 一種治療有其需要的哺乳動物選自癌症及關節炎的病症或症狀或減少其嚴重性之方法，該方法包括投與該等哺乳動物治療有效量之如申請專利範圍第 3 項之式 II 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。
30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該哺乳動物為人類。
31. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該癌症係選自腦癌(神經膠質瘤)、神經膠質母細胞瘤、巴佐兩氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、高登氏症(Cowden

- disease)、勒杜兩氏症(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、結腸癌、頭與頸癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、黑色素細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌、肉瘤與甲狀腺癌。
32. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該癌症係選自腦癌(神經膠質瘤)、神經膠質母細胞瘤、巴佐兩氏症候群、高登氏症、勒杜兩氏症、乳癌、結腸癌、頭與頸癌、腎臟癌、肺癌、肝癌、黑色素細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌、肉瘤與甲狀腺癌。
33. 一種使用如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物製造藥劑以供治療選自癌症及關節炎的病症或症狀或減少其嚴重性之用途。
34. 一種對有其需要的哺乳動物抑制 Akt 活性之方法，該方法包括投與該等哺乳動物治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。
35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該哺乳動物為人類。
36. 一種對有其需要的哺乳動物治療癌症之方法，該方法包括投與該等哺乳動物治療有效量之
- a) 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物；及
 - b) 至少一種抗腫瘤劑。
37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫

瘤劑係選自主要包括抗微管劑、鉑配位錯合物、烷化劑、抗生素劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素與激素類似物、訊息傳導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑、免疫治療劑、原細胞凋亡劑、與細胞週期傳訊抑制劑之組群。

38. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為選自類雙萜與長春花生物鹼之抗微管劑。
39. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為類雙萜。
40. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為長春花生物鹼。
41. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為鉑配位錯合物。
42. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為紫杉醇、卡鉑錠 (carboplatin)、或溫諾平 (vinorelbine)。
43. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為紫杉醇。
44. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為卡鉑錠。
45. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為溫諾平。
46. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為訊息傳導途徑抑制劑。

47. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑係選自 VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、與 -c-fms 之生長因子受體激酶之抑制劑。
48. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑係選自 rafk、akt、與 PKC-zeta 之絲胺酸/息寧胺酸激酶之抑制劑。
49. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑係選自 src 族激酶之絲胺酸/息寧胺酸激酶之抑制劑。
50. 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑為 c-src 之抑制劑。
51. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑係選自法呢基(farnesyl)轉移酶與香葉草基香葉草基轉移酶抑制劑之 Ras 致癌基因抑制劑。
52. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該訊息傳導途徑抑制劑係選自 P13K 之絲胺酸/息寧胺酸激酶之抑制劑。
53. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一種抗腫瘤劑為細胞週期傳訊抑制劑。
54. 如申請專利範圍第 53 項之方法，其中該細胞週期傳訊抑制劑係選自 CDK2、CDK4、與 CDK6 組群之抑制劑。
55. 如申請專利範圍第 36 項之醫藥組合物，係供治療用途。
56. 一種使用如申請專利範圍第 36 項之醫藥組合物製造

藥劑以供治療癌症之用途。

57. 一種化合物，係選自：

4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；

2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基-1*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-甲酸；及

4-氯-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯。

58. 一種製備式(I)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 4-氯-5-硝基-6-苯基-3-吡啶甲酸乙酯轉化為式(I)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

59. 一種製備式(II)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 4-(7-溴-4-氯-1-乙基-1*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺轉化為式(II)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

60. 一種製備式(II)化合物、及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物與前驅藥物之方法，該方法包括將 2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基-4-苯基-1*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-7-甲酸轉化為式(II)化合物，然後視需要製備其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

61. 一種治療有其需要的哺乳動物選自癌症及關節炎的病症或症狀或減少其嚴重性之方法，該方法包括投與該等哺乳動物治療有效量之 4-[1-乙基-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基]-呋咕-3-基胺及/或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前驅藥物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

