

發明專利說明書**公告本**

(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：94144699

※ 申請日期：94.12.16

※IPC 分類：C07D 491/04, 491/04, 495/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/343, 31/38, 31/407 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

有效用於治療發炎性及過敏性疾患的新穎雜環化合物

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND ALLERGIC DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

葛蘭馬克製藥公司/GLENMARK PHARMACEUTICALS S. A.

代表人：(中文/英文)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士夏伍克斯方德斯·席明康貝塔5號

Chemin de la Combata 5, 2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士/Switzerland

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 哈拉特 拉克斯米肯特 A./GHARAT, LAXMIKANT ATMARAM

2. 哥帕蘭 巴拉蘇布拉曼尼安/GOPALAN, BALASUBRAMANIAN

3. 海拉特卡-喬斯 奈利瑪/KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA

國 籍：(中文/英文)

1.-3. 印度/India

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. 印度；2004,12,17；1352/MUM/2004

2. 美國；2004,12,17；60/637,232

☐ 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：

相關申請案的交互引述

本申請案主張於2004年12月17日提申的印度臨時申請案1352/MUM/2004，以及於2004年12月17日提申的U.S.臨時申請案60/637,232之優先權。以上所有的申請案的全部內容係於本文中併入以作為參考資料。

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明有關新穎的三環第4型磷酸二酯酶(PDE4)抑制劑，以及類似物、互變異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、區域異構物(regioisomer)、立體異構物、多形物、藥學上可接受的鹽類、合適的N-氧化物，與其等之藥學上可接受的溶劑合物，包含其等之藥學組成物，以及它們的用於治療由PDE-IV抑制作用所媒介之病狀的用途，如氣喘與慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。

【先前技術】

發明背景

一些嚴重的肺部疾病，包括氣喘與慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有氣道發炎的特徵。導致氣道阻塞的情況包括氣道壁水腫、發炎性細胞的浸潤至肺部、各種不同的發炎媒介的產生以及增高的黏液產生。氣喘病人的氣道被發炎性白血球(其中嗜伊紅細胞是最顯著的組份)所浸潤。氣喘反應的強度與出現在肺部中的嗜伊紅細胞數量相關。

在氣喘病人的肺部內引人注目地發現嗜伊紅細胞的積聚，然而在一個正常個體的肺部內非常少。它們能溶解並活化細胞以及毀壞組織。當被活化時，它們合成並且釋放發炎性細胞激素，例如IL-1、IL-3，與TNF- α ，以及發炎媒介，例如PAF、LTD4與相關的能產生水腫和支氣管阻塞的含氧物種(oxygen species)。腫瘤壞死因子(TNF- α)亦被知道是涉及一些自體免疫和發炎性疾病的發病。結果，操縱與這些蛋白質關聯的細胞激素發出訊息或生物合成途徑對那些疾病狀況可以提供治療的好處。已經被充分地證實，前發炎性細胞內的TNF- α 生產透過細胞內環狀腺苷3',5'-單磷酸(cAMP)的提高而變減弱的。此第二信使被磷酸二酯酶(PDE)酵素家族所調控。透過水解cAMP與cGMP成為其等的去活的5'形式，磷酸二酯酶酵素在細胞發出訊息的機制內扮演一不可缺的角色。PDE酵素的抑制作用因而造成cAMP及/或cGMP位準的一提高，並且藉由影響由環狀核苷酸所媒介之加工而改變細胞內對細胞外訊息的反應。既然嗜伊紅細胞據信是氣喘的一個關鍵性的前發炎性的標的，嗜伊紅細胞中PDE 4基因家族的表現之確認致使PDE 4為一種氣喘的有潛力的治療的標的[Rogers, D.F., Giembycz, M.A., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 160-164(1998); Barnes, P.J., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 415-423 (1998)]。

哺乳動物的環狀核苷酸磷酸二酯酶(PDE)基於其等的胺基酸序列及/或DNA序列、受質特異性以及對藥學製劑的感受性而被分類成十個家族[Soderling, S.H., Bayuga,

S.J. , and Beavo, J.A., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 96,7071-7076 (1999); Fujishige, K, Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K. and Omori, K., *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445 (1999)]。許多細胞種類表現
 5 多於一種的PDE，以及細胞之間的同功酶的分佈顯著地變化。因此，高度同功酶選擇性的PDE抑制劑的發展提供一個獨一無二的選擇性的操縱各種不同的疾病生理過程之機會。

第4型磷酸二酯酶(PDE4)是一種調控導致肺部發炎之
 10 細胞內活動的酵素。PDE4，一種cAMP-專一的以及Ca⁺²-依賴的酵素，是一個在肥胖細胞、嗜鹼細胞、嗜伊紅細胞、單核細胞與淋巴細胞內的cAMP的水解作用之關鍵的同功酶。發炎性細胞內cAMP的提高與氣道平滑肌的放鬆和媒介
 15 釋放的抑制作用之關聯性已經導致在PDE4抑制劑的設計方面廣泛的興趣[Trophy,T.J., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 351-370 (1998)]。過量的或未被調控的TNF- α 生產已經牽連到媒介或加劇一些非所欲的生理病狀，例如：骨關節炎與其他關節炎的病狀、敗血性休克、內毒素性休克、呼吸困難徵候群以及與並且骨質再吸收疾病。既然TNF- α 亦
 20 參與自體免疫疾病的開始與進行，PDE4抑制劑可以找到作為風濕性關節炎、多發性硬化以及克隆氏症(Crohn's disease)的治療劑之功效[*Nature Medicine*, 1, 211-214 (1995) and *ibid.*, 244-248]。

對於能夠選擇性的抑制PDE 4之藥物的強烈的興趣是

由於幾個因素。PDE-4的組織分佈暗示有關於中樞神經與免疫系統的病變情形能以選擇性的PDE-4抑制劑予以治療。另外，於免疫勝任的細胞內，其在該處作用為一種去活化的訊息，細胞內cAMP濃度的增高、PDE-4抑制的明顯的生化後果作用已經被充分的特徵化。

近來，PDE4家族已經增加到包括四種次型-PDE4A至PDE4D，各個由一不同的基因所編碼(*British Journal of Pharmacology*; 1999; v.128; p.1393-1398)。

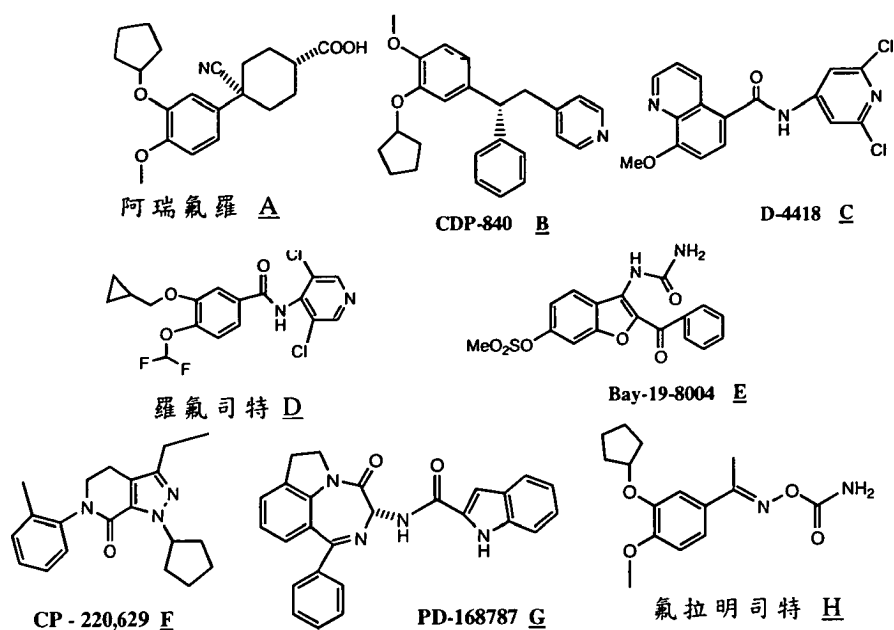
已經被顯現出增高這些細胞內cAMP的位準導致細胞活化的抑制，其依序抑制前發炎性細胞激素的產生和釋放，例如TNF- α 。既然嗜伊紅細胞據信要成為氣喘的一個關鍵性的前發炎性標的，嗜伊紅細胞中PDE 4基因家族的表現之確認致使PDE 4為一種氣喘的有潛力的治療的標的。

數種PDE-4抑制劑的有效性，不幸地，由於其等非所欲的副作用形象而被限制，包括噁心與嘔吐(由於對於中樞神經系統內的PDE-4之作用)，以及胃酸分泌，由於對於腸中的膜壁細胞內之之作用(Barnette, M.S., Grous, M., Cieslinsky, L.B., Burman, M., Christensen, S.B., Trophy, T J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273,1396-1402 (1995)。最早的PDE-4抑制劑之一，洛利普蘭(Rolipram™)，因為其之嚴重的不可接受的副作用形象而自臨床發展中被撤回。Zeller E. 等人, *Pharmacopsychiatr.*, 17, 188-190 (1984)，在本文中其等的全部內容被併入以作為參考資料。數種PDE-4抑制劑分子在人類臨床試驗中的嚴重的副作用形象之原因近來已經

變得明顯。

哺乳動物的PDE-4上存在二個抑制劑分子可以結合的結合位址。PDE-4也以二種代表不同構型的可區分的形式存在。它們被定名為高親合力洛利普蘭結合位址(High affinity Rolipram binding site) PDE-4H與低親合力洛利普蘭結合位址(Low affinity Rolipram binding site) PDE-4L [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T.J., *Mol. Pharmacol.*, 50, 891-899 (1996)]。被顯示出某些副作用形象(嘔吐與胃酸分泌)是與PDE-4H的抑制作用有關聯，反之，某些有益的作用是與PDE-4L的抑制作用有關聯。也發現到人類的重組型PDE-4以4種同質體(isoform)A、B、C與D存在[Muller, T., Engels, P., Fozard, J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, 17, 294-298 (1996)]。具有比該等A、B或C同功酶更多的PDE-4D 同功酶選擇性之化合物已經被發現具有比洛利普蘭(Rolipram)較少的副作用形象[Hughes. B等人, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 1183-1191]。因此，PDE-4同功酶的選擇性抑制劑在發炎性疾病(如氣喘與其他的呼吸疾病)的治療上具有治療的功效，沒有先前的非選擇性的PDE-4抑制劑之非所欲的副作用形象。

雖然全世界有數個研究小組努力要發現高度選擇性的PDE-4同功酶抑制劑，迄今成功已經是受限的。各種不同的化合物已經顯示出PDE-4抑制作用。



史克美占 (SmithKline Beecham) 的化學式 A 的“阿瑞氟羅 (Ariflo)”、百克頓 (Byk Gulden) 之化學式 D 的羅氟司特 (Roflumilast) 以及拜耳 (Bayer) 之化學式 E 的 Bay-19-8004 已經到達人類臨床試驗的後期。其他的已經顯示出有潛力的 PDE-4 抑制活性之化合物包括細胞細胞科技 (Celltech) 的化學式 B 之 CDP-840、先靈葆雅 (Schering Plough) 的化學式 C 之 D-4418、輝瑞 (Pfizer) 的化學式 F 之 5CP-220,629、派德 (Parke Davis) 的化學式 G 之 PD-168787 以及惠氏 (Wyeth) 的化學式 H 之氟拉明司特 (Filaminast)。然而，相信由於功效與副作用形象的問題，阿瑞氟羅 (Ariflo)、CDP-840 以及 Bay-19-8004 自氣喘的治療之臨床試驗中斷。其他的化學式 C 與 F 化合物目前正進行第 1 相的臨床試驗。

國際專利案案號 WO 2004/037805 與 WO 2004/089940 揭露對於發炎性及過敏性障礙的治療有用的三環化合物。

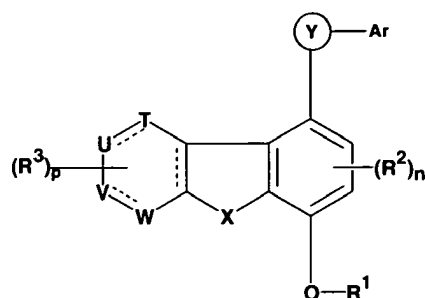
【發明內容】

發明概要

本發明有關新的抑制 PDE-4 之雜環化合物，其具有以

下的化學式：

5



(1)

其中

- 10 R^1 、 R^2 與 R^3 的每次出現可以是相同或不同的，以及獨立地是氫，經取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代的烯基，經取代或未經取代的炔基，經取代或未經取代的環烷基，經取代或未經取代的環烷基烷基，經取代或未經取代的環烯基，經取代或未經取代的環烯基烷基，經取代
- 15 或未經取代的芳基，經取代或未經取代的芳基烷基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的雜芳基烷基，經取代或未經取代的雜環基團，經取代或未經取代的雜環基烷基 (heterocyclalkyl)、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=L)-R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_m-R^5$ 、
- 20 $-S(O)_m-NR^5R^6$ 、硝基、 $-OH$ 、氰基、側氧、甲醯基、乙醯基、

鹵素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ ，或一個保護基；或者當2個 R^2 或2個 R^3 取代基彼此是鄰位時，該二個取代基可被結合以形成一個3-7員之選擇性地被取代的飽和或未飽和的環系環，該環可選擇性地包含多達2個選自於O、 NR^5 或S的雜原子；

- 5 R^5 與 R^6 的每次出現可以是相同或不同的，以及獨立地是氫，經取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代的烯基，經取代或未經取代的炔基，經取代或未經取代的環烷基，經取代或未經取代的環烷基烷基，經取代或未經取代的環烯基，經取代或未經取代的環烯基烷基，經取代或未
- 10 經取代的芳基，經取代或未經取代的芳基烷基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的雜芳基烷基，經取代或未經取代的雜環基團，經取代或未經取代的雜環基烷基，硝基，鹵素， $-OH$ ，氰基， $-C(O)-R^a$ ， $-C(O)O-R^a$ ， $-C(O)NR^aR^b$ ， $-S(O)_m-R^a$ ， $-S(O)_m-NR^aR^b$ ， $-C(=NR^a)-R^b$ ，
- 15 $-C(=NR^a)-NR^aR^b$ ， $-C(=S)-NR^aR^b$ ， $-C(=S)-R^a$ ， $-N=C(R^aR^b)$ ， $-NR^aR^b$ ， $-OR^a$ ， $-SR^a$ ，或是一個保護基；或者 R^5 與 R^6 可以與被附接至它們的原子結合在一起以形成一個3-7員的選擇性地被取代的飽和或未飽和的環系環，該環可以選擇性地包含多達2個選自於O、 NR^a 或S的雜原子；

- 20 R^a 與 R^b 的每次出現可以是相同或不同的，以及獨立地是氫，經取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代的烯基，經取代或未經取代的炔基，經取代或未經取代的環烷基，經取代或未經取代的環烷基烷基，經取代或未經取代的環烯基，經取代或未經取代的環烯基烷基，經取代或未

經取代的芳基，經取代或未經取代的芳基烷基，經取代或
 未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的雜芳基烷基，經
 取代或未經取代的雜環基團，經取代或未經取代的雜環基
 烷基，硝基，-OH，氰基，甲醯基，乙醯基，鹵素，一個保
 5 護基， $-C(O)-R^a$ ， $-C(O)O-R^a$ ， $-C(O)NR^aR^b$ ， $-S(O)_m-R^a$ ，
 $-S(O)_m-NR^aR^b$ ， $-NR^aR^b$ ， $-OR^a$ ，或 $-SR^a$ ；

Ar是經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的
 芳基烷基，經取代或未經取代的雜環系環，經取代或未經
 取代的雜環基烷基，經取代或未經取代的雜芳基環，或是
 10 經取代或未經取代的雜芳基烷基；

L是O、S或 NR^a ，其中 R^a 是如上述所定義的；

n是一個自0至2的整數；

p是一個自0至8的整數；

T、U、V與W各個獨立地是C、C=O、N、 NR^a 、O或S，
 15 但有條件是T、U、V與W的至少一個是N、 NR^a 、O或S，該
 處 R^a 係如上所定義的；

位於環中的各個虛線[----]代表一選擇性的雙鍵；

X是O、 $S(O)_m$ 或 NR^b ，該處 R^b 係如上所定義的；

m的每次出現獨立地是0、1或2；

20 Y是 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-SO_2NR^4-$ 或 $-NR^4C(O)-$ ；

R^4 是氫，經取代或未經取代的烷基，羥基， $-OR^a$ (其中
 R^a 被定義如上)，經取代或未經取代的環烷基，經取代或未
 經取代的環烷基烷基，經取代或未經取代的芳基，經取代
 或未經取代的芳基烷基，經取代或未經取代的雜環系環，

經取代或未經取代的雜環基烷基，經取代或未經取代的雜芳基環或經取代或未經取代的雜芳基烷基，

或是其等之一種類似物、互變異構物、區域異構物 (regioisomer)、立體異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、

- 5 多形物、藥學上可接受的鹽類、N-氧化物，或藥學上可接受的溶劑合物。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中位於該等經取代的烷基、經取代的烯基、經取代的炔基、經取代的環烷基、經取代的環烷基烷基、經取代的環烯基、經取代的環烯基烷基、經取代的芳基烷基、經取代的芳基、經取代的雜芳基環、經取代的雜芳基烷基、經取代的雜環基烷基環、經取代的環系環以及經取代的烷基羰基內的取代基是獨立地選自於：氫，羥基，鹵素，羧基，氰基，硝基，側氧(=O)，硫代(=S)，經取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代的烷氧基，經取代或未經取代的烯基，經取代或未經取代的炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的芳基烷基，經取代或未經取代的環烷基，經取代或未經取代的環烷基烷基，經取代或未經取代的環烯基，經取代或未經取代的環烯基烷基，經取代或未經取代的胺基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的雜環系環，經取代的雜環基烷基環，經取代或未經取代的雜芳基烷基，經取代或未經取代的胍， $-\text{COOR}^x$ ， $-\text{C(O)R}^x$ ， $-\text{C(S)R}^x$ ， $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$ ， $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$ ， $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ ， $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$ ， $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$ ， $-(=\text{N}-\text{N(R}^x\text{)R}^y)$ ，

10

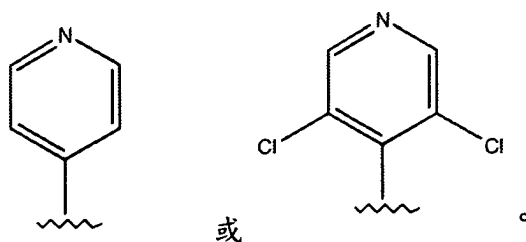
15

20

- NR^xC(O)OR^y , -NR^xR^y , -NR^xC(O)R^y- , -NR^xC(S)R^y
 -NR^xC(S)NR^yR^z , -SONR^xR^y- , -SO₂NR^xR^y- , -OR^x ,
 -OR^xC(O)NR^yR^z , -OR^xC(O)OR^y- , -OC(O)R^x , -OC(O)NR^xR^y ,
 -R^xNR^yC(O)R^z , -R^xOR^y , -R^xC(O)OR^y , -R^xC(O)NR^yR^z ,
 5 -R^xC(O)R^y , -R^xOC(O)R^y , -SR^x , -SOR^x , -SO₂R^x , 或 -ONO₂ ,
 其中位於上述各個基團中的R^x、R^y與R^z獨立地是：氫，經
 取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代的烷氧基，經
 取代或未經取代的烯基，經取代或未經取代的炔基，經取
 代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的芳基烷基，經
 10 取代或未經取代的環烷基，經取代或未經取代的環烷基烷
 基，經取代或未經取代的環烯基，經取代或未經取代的環
 烯基烷基，經取代或未經取代的胺基，經取代或未經取代
 的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代的雜環基烷
 基環，經取代或未經取代的雜芳基烷基，或經取代或未經
 15 取代的雜環系環。

- 進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中Ar是一
 選擇性地被取代的苯基、一選擇性地被取代的吡啶基或一
 選擇性地被取代的吡啶基-N氧化物，其中該一或多個選擇
 性取代基獨立地是：氫，羥基，鹵素，氰基，硝基，羧基，
 20 三氟烷基，經取代或未經取代的烷基，經取代或未經取代
 的烷氧基，經取代或未經取代的烷氧基羰基，經取代或未
 經取代的烷基羰基，經取代或未經取代的烷基羰基氧，經
 取代或未經取代的胺基或是單或二取代或未經取代的烷基
 胺基。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中Ar是



進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中U與V
5 皆為N，而T與W皆為C。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中T與V
皆為N，而U與W皆為C。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中T、V
與W是C，而U是N。

10 進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中T、V
與W是C，而U是NR^a。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中T、U
與W是C，而V是NR^a。

15 進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，其中T與U
是C，V是NR^a，而W是-C=O。

進一步較佳的是一個如化學式I或是該等前述較佳的
實施例的任一個的化合物，該處T、U、V，或W是NR^a，該
處R^a是氫。更佳地，T與W不是NR^a。

20 進一步較佳的是一個如化學式I或是該等前述較佳的
實施例的任一個的化合物，該處T、U、V，或W是NR^a，該
處R^a是甲基。更佳地，T與W不是NR^a。

進一步較佳的是一個如化學式I或是該等前述較佳的

實施例的任一個的化合物，該處T、U、V，或W是 NR^a ，該處 R^a 是 $-\text{COO}-$ 特丁基(特丁基氧羰基)。更佳地，T與W不是 NR^a 。

進一步較佳的是一個如化學式I或是該等前述較佳的
5 實施例的任一個的化合物，該處T、U、V，或W是 NR^a ，該處 R^a 是 $-\text{COOEt}$ 。更佳地，T與W不是 NR^a 。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是O。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是 $\text{S}(\text{O})_m$ ，其中m是0。

10 進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是 NR^b 。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是 NR^b ，該處 R^b 是甲基。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是
15 NR^b ，該處 R^b 是環丙基甲基。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處X是 NR^b ，該處 R^b 是苯甲基。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處 R^1 是經取代或未經取代的烷基。

20 進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處 R^1 是 $-\text{CH}_3$ 。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處 R^1 是 $-\text{CHF}_2$ 。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處n是0。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處p是0。

進一步較佳的是一個如化學式I的化合物，該處Y是
-C(O)NH-。

可以了解到一些化學式(1)的化合物能含有一或多個不
5 對稱地取代的碳原子。於化學式(1)的化合物內一或多個這
些不對稱中心的存在能引起立體異構物，並且在各個情況
下，本發明係被了解到要延伸至所有的此等立體異構物，
包括鏡像異構物與非鏡像異構物以及其等的混合物，包括
外消旋混合物。本發明亦可於化學式(1)的化合物內含有E
10 與Z幾何異構物，其包括單一異構物或該等二個異構物的混
合物。

本發明的另一個實施例是一種藥學組成物，其含有該
一或多個本發明的雜環化合物和一藥學上可接受的賦形劑
(例如一藥學上可接受的載劑或稀釋劑)。該藥學組成物可以
15 是，例如，一單位劑量形式(例如一藥錠或膠囊)。

該等化學式(1)的化合物向下調控或抑制TNF- α 的生
產，因為它們是PDE4抑制劑，並且因此對於過敏性和發炎
性疾病的治療方面有效，包括氣喘、慢性支氣管炎、異位
性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季結
20 膜炎、嗜伊紅細胞性肉芽腫、疥癬、風濕性關節炎、敗血
性休克、糖尿病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's
disease)、心肌的再灌注(reperfusion)損害以及腦的再灌注損
害、慢性腎絲球性腎炎、內毒素性休克以及成人呼吸困難
徵候群。本發明的該等化合物對於氣喘與慢性阻塞性肺疾

病(COPD)的治療是特別有效的。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內之一發炎性疾病、障礙或病狀的方法，該發炎性疾病、障礙或病狀係特徵在於或是與一非所欲的發炎性免疫反應有關聯的，或是一種由TNF- α 與PDE-4的一過量分泌所引發之疾病或病狀的方法，該方法係藉由對該個體投藥以一治療有效量的一種本發明之PDE-4抑制劑或藥學組成物。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的一發炎性疾病或一免疫障礙的方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的一種如化學式(I)的化合物或一本發明之藥學組成物。能以本發明之PDE-4抑制劑予以治療的發炎性病狀和免疫障礙包括，但不限於，氣喘、支氣管性氣喘、慢性阻塞性肺疾病、過敏性鼻炎、嗜伊紅細胞性肉芽腫、腎炎、風濕性關節炎、囊胞性纖維變性、慢性支氣管炎、多發性硬化、克隆氏症、牛皮癬、蕁麻疹(urticaria)、成人春季結膜炎、蕁麻疹呼吸困難徵候群、風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風引起的關節炎、葡萄膜炎(uveitis)、過敏性結膜炎、發炎性腸病狀、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、溼疹、異位性皮膚炎和慢性發炎。較佳的發炎性病狀包括，但不限於，過敏性發炎性病狀。

進一步較佳的是選自於肺部、關節、眼睛、腸、皮膚或心臟的發炎性病狀和免疫障礙之發炎性病狀和免疫障礙。

進一步較佳的是選自於由氣喘與慢性阻塞性肺疾病所構成的群組之發炎性病狀。

本發明的又另一個實施例是一種用於減輕一罹病的器官或組織內發炎的方法，其藉由傳送一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物至該器官或組織內。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的一種中樞神經系統疾病的方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物。

較佳的中樞神經系統疾病包括，但不限於，抑鬱、健忘、痴呆、阿茲罕默氏病(Alzheimer's disease)、心臟衰竭、中風以及腦血管疾病。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的胰島素抗性糖尿病的方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物。

本發明亦有關該等新穎的如上所定義的化學式(1)雜環化合物之製備方法。

20 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

術語“烷基”意指一個只由碳與氫原子所組成之直或分支的烴鏈基，不含有未飽和，具有一至八個碳原子，並且其透過一個單鍵而被接到該分子的其餘部分，例如：甲基、

乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)正丁基、正戊基，以及1,1-二甲基乙基(特丁基)。

術語“烯基”意指一個脂族烴基團，其含有一個碳-碳雙鍵並且其可以是一個具有2至大約10個碳原子的直或支鏈，例如：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(丙烯基，allyl)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基，以及2-丁烯基。

術語“炔基”意指一個直或支鏈的烴基根，其具有至少一個碳-碳三鍵，以及具有落在2個多至大約12個範圍內的碳原子(具有落在大約2個多至10個範圍內的碳原子的基目前是較佳的)，例如：乙炔基、丙炔基，以及與並且丁炔基。

術語“烷氧基”意指一個如上所定義的烷基基團經由一個氧的連結而被連結至該分子的其餘部分。此等基團之非限制性的實例包括 $-\text{OCH}_3$ ，以及 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 。

術語“烷基羰基”意指一個如上所定義的烷基基團經由一個羰基的連結而被連結至該分子的其餘部分。此等基團之非限制性的實例包括 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ，以及 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 。

術語“烷氧基羰基”意指一如上所定義的烷氧基基團經由一個羰基的連結而被連結至該分子的其餘部分。此等基團之非限制性的實例包括 $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ ，以及 $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$ 。

術語“烷基羰基氧”意指一個如上所定義的烷基羰基基團經由一個氧的連結而被連結至該分子的其餘部分。此等基團之非限制性的實例包括 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ，以及 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 。

術語“烷基胺基”意指一個如上所定義的烷基基團經由

一個胺基的連結而被連結至該分子的其餘部分。此等基團之非限制性的實例包括 $-\text{NH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ ，以及且 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 。

術語“環烷基”意指一個3至大約12個碳原子的非芳族單或多環系環系統，如環丙基、環丁基、環戊基，以及環己基。多環的環烷基基團之非限定的實例包括全氫萘基(perhydronaphthyl)、金剛烷基(adamantly)與降萜基(norbornyl)基團、架橋的環基團或螺雙環基團，例如：螺(4,4)壬-2-基。

術語“環烷基烷基”意指一個含有環系環的基，其含有落在3個多至大約8個範圍內的碳原子，直接地被接至一個烷基基團，其等接著自該烷基基團的任一個碳被附著至主要結構而導致一個安定結構的產生。此等基團之非限制性的實例包括環丙基甲基、環丁乙基，以及環戊乙基。

術語“環烯基”意指一個含有環系環的基，其含有落在3個多至大約8個範圍內的碳原子且帶有至少一個碳-碳雙鍵，例如環丙烯基、環丁烯基，以及環戊烯基。

術語“環烯基烷基”意指一個含有環系環的基，其含有落在3個多至大約8個範圍內的碳原子且帶有至少一個碳-碳雙鍵，直接地被接至一個烷基基團，其接著自該烷基基團的任一個碳被附著至主要結構而導致一個安定結構的產生。此等基團之非限制性的實例包括環丙烯甲基、環丁烯乙基，以及環戊烯乙基。

術語“芳基”意指一個具有落在6個多至大約14個範圍

內的碳原子之芳基，例如苯基、萘基、四氫萘基 (tetrahydronaphthyl)、氫茛基，以及聯苯。

術語“芳基烷基”意指一個如上所定義的芳基基團直接地被鍵結至一個如上所定義的烷基基團，例如： $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ，
5 以及 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 。

術語“雜環系環”意指一個安定的3-至15員的環基，其係由碳原子與1至5個選自於下列所構成的群組之雜原子所構成：氮、磷、氧以及硫。為了本發明的目的，該雜環系環基可以是一個單環、雙環或三環系環系統，其可包括稠合的、架橋的或螺環系統，以及該雜環系環基中的氮、磷、
10 碳、氧或硫原子可以選擇性地被氧化成各種不同的氧化狀態。另外，該氮原子可以選擇性地被季銨化(quaternized)；以及該環基可以部份或完全地被飽和(亦即，雜芳族)。此等雜環系環基之實例包括，但不限於，吡啶基(azetidiny)、
15 吡啶基(acridiny)、苯并間二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二氧雜環己烷(benzodioxanyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、卡唑基(carbazolyl)、喹啉基(cinnoliny)、二氧戊環(dioxolanyl)、吲哚基、喹啉基、全氫氮呋基(perhydroazepiny)、啡嗪基(phenaziny)、啡噻嗪基(phenothiaziny)、啡噁嗪基(phenoxaziny)、酞嗪基(phthalaziny)、吡啶基、喋啶基、嘌呤基、喹啉基、喹噁
20 啉基、喹啉基、異喹啉基、四吡嗪基(tetrazoyl)、咪唑基、四氫異喹啉基(tetrahydroisoquinolyl)、哌啶基、六氫吡嗪基、2-側氧六氫吡嗪基(2-oxopiperaziny)、2-側氧哌啶基、

2-側氧吡咯啉基、2-側氧氮呋基、氮呋基、吡咯基、4-哌啶
 酮基(4-piperidonyl)、吡咯啉基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、
 嘧唑基、嘧唑啉基、嘧唑烷基(oxasolidinyl)、三唑基、氮茛
 基、異嘧唑基、異嘧唑烷基(isoxasolidinyl)、嗎福啉基、噻
 5 唑基、噻唑啉基(thiazolinyl)、噻唑烷基(thiazolidinyl)、異
 噻唑基、噁啉基、異噻唑烷基、吡啶基、異吡啶基、吡啶
 啉基、異吡啶啉基、八氮吡啶基、八氮異吡啶基、喹啉基、
 異喹啉基、十氮異喹啉基、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、
 噻二唑基(thiadiazolyl)、苯并哌喃基、苯并噻唑基、苯并嘧
 10 唑基、呋喃基、四氮呋喃基、四氮哌喃基、噻吩基、苯并
 噻吩基、噻嗎福啉基(thiamorpholinyl)、噻嗎福啉基亞砜
 (thiamorpholinyl sulfoxide)、噻嗎福啉基砜、二氧雜環己烷
 (dioxaphospholanyl)、嘧二唑基(oxadiazolyl)、吡嗪基，以及
 異吡嗪基。該雜環系環基可以在任一個雜原子或碳原子被附
 15 著至主要結構而導致一個安定結構的產生。

術語“雜芳基”意指一個芳族雜環系環基。該雜芳基環
 基可以在任一個雜原子或碳原子被附著至主要結構而導致
 一個安定結構的產生。

術語“雜芳基烷基”意指如上所定義的雜芳基環基直接
 20 地被鍵結至一個烷基基團。該雜芳基烷基基可以在烷基基
 團的任一個碳原子被附著至主要結構而導致一個安定結構
 的產生。

術語“雜環基”意指一種個雜環環基如上所定義的。該
 雜環基環基可以在任一個雜原子或碳原子被附著至主要結

構而導致一個安定結構的產生。

術語“雜環基烷基”意指一個如上所定義的雜環環系基直接地被鍵結至一個烷基基團。該雜環基烷基基可以在該烷基基團內的任一個碳原子被附著至主要結構而導致一個安定結構的產生。

術語“環系環”意指一個含有3-10個碳原子的環系環。

術語“保護基(protecting group)”或“PG”意指一個被用來封阻或保護一個特定的官能性的取代基，然而該化合物上其他的官能基團可以維持活性的。例如，一個“胺基-保護基”是一個被附著至一個胺基基團的取代基，其封阻或保護該化合物內的胺基官能性。合適的胺基-保護基包括，但不限於，乙醯基、三氟乙醯基、特丁氧羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBz)以及9-芴基甲氧基羰基(fluorenylmethylenoxycarbonyl)(Fmoc)。同樣地，一個“羥基-保護基”意指一個羥基基團的取代基，其封阻或保護該羥基官能性。合適的羥基-保護基包括，但不限於，乙醯基、苯甲基、四氫吡喃基以及矽烷基。一個“羧基-保護基”意指一個羧基基團的取代基，其封阻或保護該羧基官能性。合適的羧基-保護基包括，但不限於， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 、氰乙基、2-(三甲矽烷基)乙基、2-(三甲矽烷基)乙氧甲基、2-(鄰-甲苯磺醯基)乙基、2-(鄰-硝基苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基，以及硝乙基。關於保護基與其等的用途之概略性的描述，參見，T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

術語“鹵素”意指一個氟、氯、溴或碘的基團。

除非另外詳細指明，本文中所使用的術語“經取代的”意指帶有下列取代基的任一個或任一種組合之取代：羥基、鹵素、羧基、氰基、硝基、側氧(=O)、硫代(=S)、經

5 取代或未經取代的烷基、經取代或未經取代的烷氧基、經取代或未經取代的烯基、經取代或未經取代的炔基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的芳基烷基、經取代或未經取代的環烷基、經取代或未經取代的環烷基烷基、經取代或未經取代的環烯基、經取代或未經取代的環

10 烯基烷基、經取代或未經取代的胺基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的雜芳基、經取代或未經取代的雜芳基烷基、經取代或未經取代的雜環系環、經取代或未經取代的雜環基烷基環、經取代或未經取代的脲

15 $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)}\text{R}^x$, $-\text{C(S)}\text{R}^x$, $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$,

20 $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, 以及 $-\text{ONO}_2$,

其中 R^x 、 R^y 與 R^z 獨立地是選自於：氫、經取代或未經取代的烷基、經取代或未經取代的烷氧基、經取代或未經取代的烯基、經取代或未經取代的炔基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的芳基烷基、經取代或未經取代

的環烷基、經取代或未經取代的環烯基、經取代或未經取代的胺基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的雜芳基、經取代的雜環基烷基環、經取代或未經取代的雜芳基烷基、或經取代或未經取代的雜環系環。依據一個

5 實施例，於上述的“經取代的”基團內之該等取代基無法進一步被取代。例如，當“經取代的烷基”上之取代基是“經取代的芳基”時，“經取代的芳基”上之取代基不能是“經取代的烯基”。

本發明之藥學上可接受的鹽類形成部分包括衍生自無

10 機鹼(例如Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn，以及Mn)鹽類、有機鹼(例如：N,N'-二乙醯基乙二胺、還原葡糖胺(glucamine)、三乙基胺、膽素、氫氧化物、二環己基胺、美氟明(metformin)、苯甲胺基、三烷基胺、噻胺基，以及類似物)鹽類、手性鹼(例如：烷基苯基胺、甘氨酸(glycinol)、

15 苯甘氨酸(phenyl glycinol)以及類似物)鹽類、天然胺基酸(例如：甘氨酸、丙氨酸、纈氨酸、白氨酸、異白氨酸、正白氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、羧脯氨酸、組氨酸、鳥氨酸(omithine)、離氨酸、精氨酸、絲氨酸，以及類似物)鹽類、非天然胺基酸(例如D-異構物或

20 經取代的胺基酸)鹽類、胍鹽、經取代的胍鹽(其中該等取代基係選自於：硝基、胺基、烷基、烯基，或炔基)、銨鹽類，經取代的銨鹽類，以及鋁鹽類。其他的藥學上可接受的鹽類包括酸性添加的鹽類(合適之處)例如：硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽、硼酸鹽、氫鹵化物、乙酸鹽、酒石酸

鹽、馬來酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、棕櫚酸鹽、甲磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、苯磺酸鹽、抗壞血酸鹽、甘油磷酸鹽、酮戊二酸鹽以及類似物。其他的藥學上可接受的鹽類還包括，但不限於，本發明的帶有烷基鹵或硫酸烷基酯(alkyl sulfate) (例如MeI與(Me)₂SO₄)的該等化合物之季銨鹽類。藥學上可接受的溶劑合物可以是水合物或是包含其他的結晶化溶劑，例如醇。

藥學上可接受的溶劑合物包括水合物與其他的結晶化溶劑(例如醇)。本發明的該等化合物可以透過本技藝中已知的方法與低分子量溶劑形成溶劑合物。

術語：一狀況、障礙或病狀的"治療(treating)"或"治療(treatment)"包括：

(1)避免或延遲於一個體體內發展的該狀況、障礙或病狀的臨床症狀之出現，該個體可以為該狀況、障礙或病狀所苦或傾向感染該狀況、障礙或病狀但是還未經歷或顯露出該狀況、障礙或病狀的臨床或次臨床症狀；

(2)抑制該狀況、障礙或病狀，亦即，制止或減輕該疾病或其之至少一個臨床或次臨床症狀的發展；或

(3)緩解該疾病，亦即，造成該狀況、障礙或病狀或是其之至少一個其之臨床或次臨床症狀的退化(regression)。

對一個要被治療的個體的益處是統計上有意義的或是至少對該個體或醫師為可察覺的。

術語"個體"包括哺乳動物(尤其是人類)以及其他的動物，如馴養的動物(例如：包括貓和狗的家庭寵物)以及非馴

養的動物(例如野生生物)。

- 一"治療有效量"意指，當被投藥至一個體用於治療一狀況、障礙或病狀時，一個充分以實現此治療的化合物的量。該"治療有效量"將視化合物、疾病與其嚴重程度以及要被治療的個體之年齡、體重、生理狀況與該反應而變化。

“傳送”一治療有效量的一活性成分至一宿主体內的特定位置意指在該特定位置造成該活性成分的一治療有效的血液濃度。透過，例如：該活性成分的局部或全身性投藥至該宿主，此可被完成。

- 10 急性發炎的典型症狀是罹病區域的紅色、提高的溫度、腫脹，和疼痛，以及罹病器官的失能。

發炎關聯的特異性病狀之症狀與症候包括：

- 風濕性關節炎-痛，涉及的關節的腫脹、溫暖與壓痛；全身性與早晨僵硬；
- 15 ● 胰島素依賴型糖尿病-胰島炎；此病狀能導致各種不同的帶有一發炎性組份的併發症，包括：視網膜病、神經變性病、腎病；冠狀動脈疾病、周邊血管疾病，以及腦血管疾病；
- 自體免疫甲狀腺炎-衰弱、便秘、呼吸短淺、臉孔、手和腳腫大、周邊水腫、心搏徐緩；
- 20 ● 多發性硬化-痙攣、模糊的視力、眩暈、四肢衰弱、感覺異常；
- 葡萄膜視網膜炎(uveoretinitis)-下降的夜間視力、周邊視力喪失；

- 紅斑性狼瘡-關節痛、皮疹、光敏感、發燒、肌肉痛、手和腳腫大、異常的尿分析(血尿、圓柱尿、蛋白尿)、慢性腎絲球性腎炎、認知功能障礙、血管栓塞、心包炎；
- 5 ● 硬皮病-雷諾氏病(Raynaud's disease)；手、手臂、腿和臉部的腫脹；皮膚增厚；手指和膝蓋的疼痛、腫脹與僵硬、胃腸的功能障礙、限制性肺疾病(restrictive lung disease)；心包炎；腎衰竭；
- 10 ● 具有一發炎性組份的其他的關節炎病狀，例如：風濕性脊椎炎、骨關節炎、敗血性關節炎以及多關節炎-發燒、痛、腫脹、壓痛；
- 其他的發炎性腦障礙，如腦膜炎、阿茲罕默氏病(Alzheimer's disease)、AIDS痴呆性腦炎-畏光、認知功能障礙、記憶喪失；
- 15 ● 其他的發炎性眼部發炎，如視網膜炎-下降的視力；
- 發炎性皮膚障礙，例如，溼疹，其他的皮膚炎(例如：異位性、接觸性)、疥癬、由UV輻射(陽光與相似的UV來源)所引發的灼傷-紅斑、痛、剝落、腫脹、壓痛；
- 20 ● 發炎性腸疾病，如克隆氏症、潰瘍性結腸炎-痛、腹瀉、便秘、直腸出血、發燒、關節炎；
- 氣喘-呼吸短淺、哮鳴；
- 其他的過敏症障礙，如過敏性鼻炎-打噴嚏、發癢、流鼻水；

- 實際的外傷關聯的病狀，例如：中風之後的大腦傷害-感覺喪失、運動喪失、認知喪失；
- 由於心肌局部缺血的心臟組織傷害-痛、呼吸短淺；
- 例如發生在成人呼吸困難徵候群的肺臟傷害-呼吸短淺、換氣過度、減少的氧化作用、肺部浸潤；
- 伴隨感染的發炎，如敗血病、敗血性休克、中毒性休克症候群(toxic shock syndrome)-發燒、呼吸衰竭、心搏過速、低血壓、白血球增多；
- 其他的關聯特定器官或組織之發炎性病狀，如腎炎(例如：慢性腎絲球性腎炎)-少尿症、異常的尿分析；
- 發炎的闌尾-發燒、痛、壓痛、白血球增多；
- 痛風-痛、壓痛、涉及的關節之腫脹與紅斑、提高的血清及/或尿液的尿酸；
- 發炎的膽囊-腹痛與壓痛、發燒、噁心、白血球增多；
- 慢性阻塞性肺疾病-呼吸短淺、哮鳴；
- 充血性心臟衰竭-呼吸短淺、水泡音、周邊水腫；
- 第二型糖尿病-末端器官併發症，包括心血管、眼、腎臟，與周邊血管疾病、肺臟纖維變性-換氣過度、呼吸短淺、減少的氧化作用；
- 血管疾病，如動脈粥狀硬化症與再狹窄症-痛、感覺能力喪失、減弱的脈搏、功能喪失以及導致移植排斥的異體免疫力-痛、壓痛、發燒。

次臨床症狀沒有限制性的包括發炎的診斷標誌，其等

的出現可以在臨床症狀表現之前。一類的次臨床症狀是免疫學的症狀，如於一器官或組織內的前發炎性淋巴細胞之侵襲或堆積，或是辨認一病原體或一個對該器官或組織專一的抗原之被活化的前發炎性淋巴細胞局部或周邊地出現。淋巴細胞的活化能透過本技藝中已知的技術予以測量。

本發明的該等化合物在一廣大的劑量範圍內是有效的。例如，於成年人類的治療中，每天自大約0.05至大約1000 mg，較佳地自大約0.1至大約500 mg，的劑量可以被使用。一最佳的劑量是每天大約0.5 mg至大約250 mg。在選擇一種用於病人的攝生法，以一較高的劑量開始且當該病狀是在控制之下時降低劑量是頻繁地需要的。確實的劑量將視投藥模式、所欲的療法、被投藥的形式、要被治療的個體與要被治療的個體的體重，以及負責的醫師或獸醫的偏好與經驗。

一般而言，本發明的該等化合物被配方成一單位劑量形式，其包含由大約0.05至大約1000 mg的活性成分連同一種藥學上可接受的載劑。

一般而言，合適用於口的、鼻的、肺的或經皮的投藥之劑量形式包含自大約0.05 mg至大約1000 mg，較佳地自大約0.5 mg至大約250 mg的該等化合物混合以一種藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

一些本發明的代表性化合物被具體指明如下，但不應被解釋成被限制到那裡；

1. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃

- [2,3-d] 嗒 咩-9- 羧 醯 胺 (N9-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-6-methoxybenzo[4,5]furo[2,3-d]pyridazine-9-carboxamide)
2. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃
5 [3,2-d]嘧啶-9-羧醯胺
3. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃
[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺
4. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
[2,3-d]嗒咩-9-羧醯胺
- 10 5. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
[2,3-d]嗒咩-9-羧醯胺鈉
6. 2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并
[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2,5-二羧酸酯
7. 5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基
15 -1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯
8. N5-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯
并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-5-羧醯胺鹽酸鹽
(N5-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-c]pyridine-5-carboxamide hydrochloride)
- 20 9. 乙基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基
-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-2-羧酸酯
10. 特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基
-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸

酯

11. 特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯
- 5 12. 特丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-環丙基甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯
13. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶鹽酸鹽
- 10 14. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶鹽酸鹽
- 15 15. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2,5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶
16. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-2-甲基-5-苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶
17. 特丁基-9-(4-吡啶基氨基甲酰基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯
18. N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吩-9-羧酸鹽鈉
- 20 19. *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸鹽
20. *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸鹽
21. *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯

并呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺鹽酸鹽

22. *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-側
氧-1,2,3,4-四氫- β -吡啶-5-羧醯胺

5 23. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋
喃[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺

24. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋
喃[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺鈉

25. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻
吡-9-基醯胺基)-1-吡啶鎗化物
10 (3,5-dichloro-4-(6-difluoromethoxybenzo[4,5]furo[2
,3-d]pyridazine-9-ylcarboxamido)-1-pyridiniumolate
)

26. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡
啶-9-基醯胺基)-1-吡啶鎗化物

15 27. 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡
啶-9-基醯胺基)-1-吡啶鎗化物鈉

28. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側
氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧醯胺

29. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧
基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧
醯胺
20

30. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側
氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

31. *N*9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-

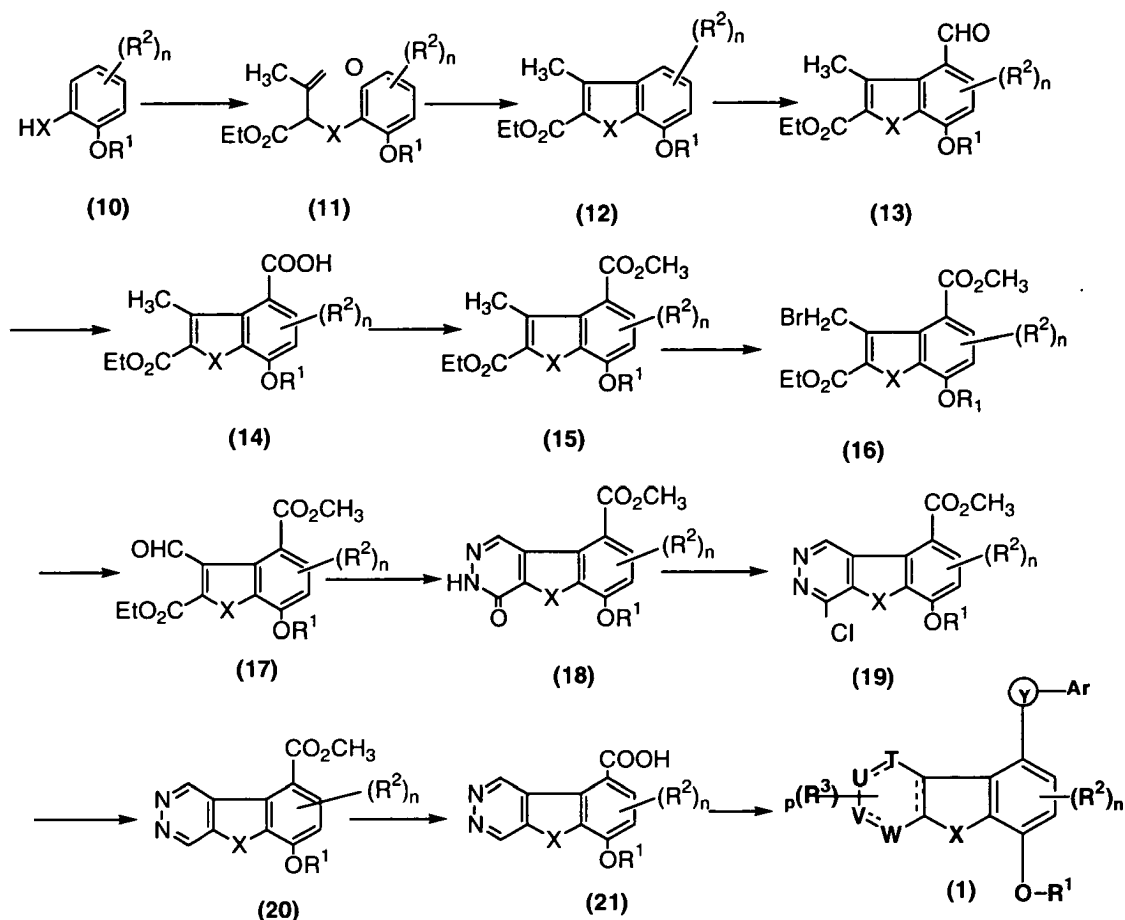
側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

和其藥學上可接受的鹽類(當該化合物被說明為其游離鹼時)或是其之游離鹼和其他的藥學上可接受的鹽類(當時該化合物被說明為一鹽類時)。

5 製備方法

化學式(I)的化合物可以以下列方法予以製備。除非另外指明，符號Ar、T、U、V、W、X、Y、 R^1 、 R^2 ，以及 R^3 ，當被使用於以下的化學式中時，被了解是要代表該等如上說明的有關化學式(1)的基團。

- 10 於一個實施例中，該等化學式(1)化合物能以如一般合成途徑I中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，T以及W是C，U以及V是N，環中的虛線[---]代表雙鍵， $p=0$ ，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 與n係如在概要說明中所描述的。
一般途徑I：

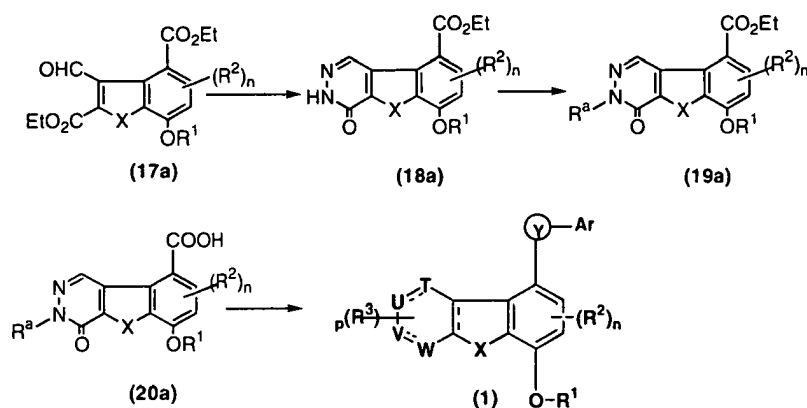


- 於以上的途徑中，一種適當地取代的芳族化合物(10)能，例如，在一鹼(例如：氫氧化鈉以及類似物)的存在下，
- 5 被反應以2-氯乙醯乙酸酯(2-chloroacetoacetate)以獲得化學式(11)的中間物，其繼之能被環化，例如，在酸性的條件下(例如：多磷酸(PPA)或甲磺酸以及類似物)，以獲得化學式(12)的中間物。化學式(12)的中間物繼之能，例如，在氯化錫(tin chloride)的存在下以二氯甲基甲基醚予以甲醯化成
- 10 化學式(13)的中間物。化學式(13)的中間物繼之能，例如以氧化劑(如亞氯酸鈉或過錳酸鉀)，被氧化成化學式(14)的羧酸中間物。化學式(14)的中間物繼之能被酯化以提供化學式(15)的中間物。藉著使用基團溴化接著以，例如，鹼性的

DMSO予以氧化的方式，化學式(15)的中間物繼之能經由化學式(16)的中間物而被轉化成化學式(17)的中間物。如此形成的中間物(17)繼之能被反應以水合肼以獲得化學式(18)的中間物，化學式(18)的中間物能使用本技藝中已知的方法
 5 (例如三氯氧化磷)被芳化以提供化學式(19)的中間物。化學式(19)的中間物被轉化成化學式(21)的中間物。例如，脫氯化，如在鈀催化下的氫化(其產生化學式(20)的中間物)，接著以鹼性水解將會提供化學式(21)的中間物。該等最終化合物(1)能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的
 10 的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，藉由反應化學式(21)的中間物的酸鹵化物(acid halide)或經混合的酸酐或活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於另一個實施例中，該等化學式(1)化合物能以如一般
 15 合成途徑Ia中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，T是C，W是 $\text{C}=\text{O}$ ，U是N，V是 NR^a ，於環中介於V與W的虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表雙鍵， $p=0$ ，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 與n係如在概要說明中所描述的。

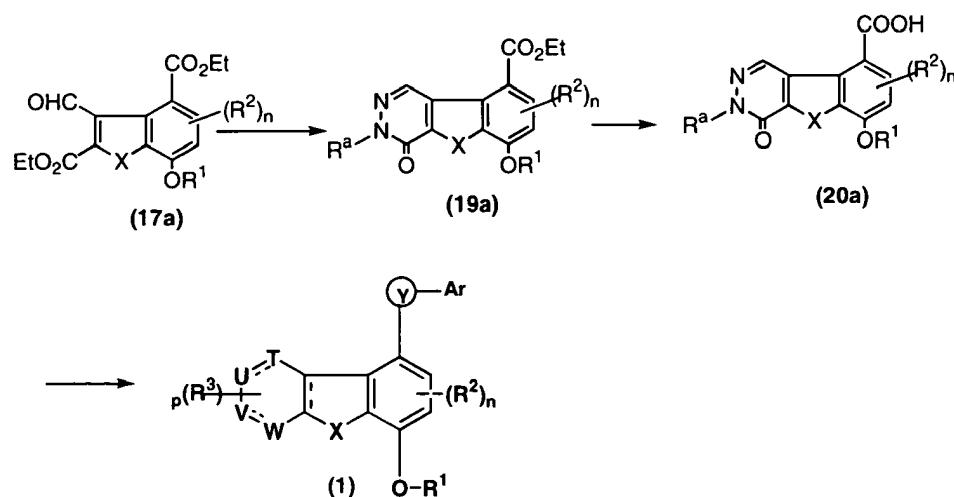
途徑Ia：



於以上的途徑中，該中間物(17a)能被反應以水合肼以獲得化學式(18a)的中間物。中間物(18a)能接而被反應以一個化學式 R^a-G (其中G 是一個離去基團)的化合物以產生化學式(19a)的中間物。化學式(19a)的中間物能被水解以提供化學式(20a)的中間物。該最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(20a)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 $ArNHR^4$ 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等化學式(1)的化合物能以如一般合成途徑 Ib 中所說明的方式被合成，其中 Y 是 $-CONR^4$ ，T是C，W是C=O，U是N，V是 NR^a ，於環中介於V與W的虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表雙鍵， $p=0$ ，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 與n係如在概要說明中所描述的。

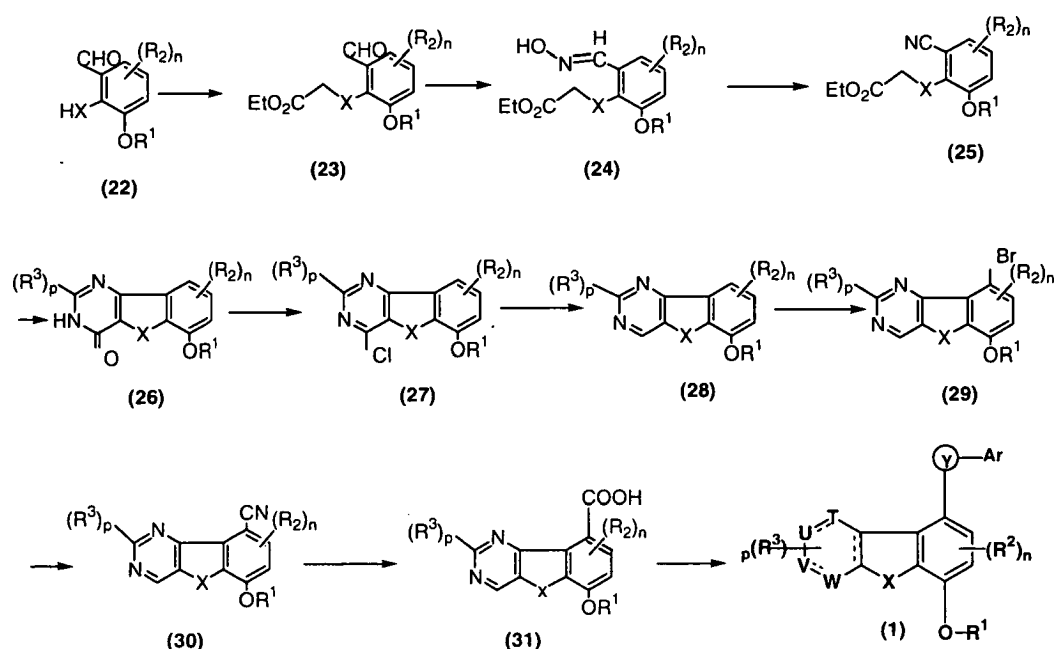
途徑 Ib：



於以上的途徑中，該中間物(17a)能被反應以一個通式 $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ 的中間物，以獲得化學式(19a)的中間物。化學式(19a)的中間物繼之能被水解以提供化學式(20a)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(20a)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以一般途徑II中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，T與V是N，U與W是C，環中的該等虛線[----]表示雙鍵， $p=0$ 或1，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 與n係如在概要說明中所描述的。

一般途徑II：

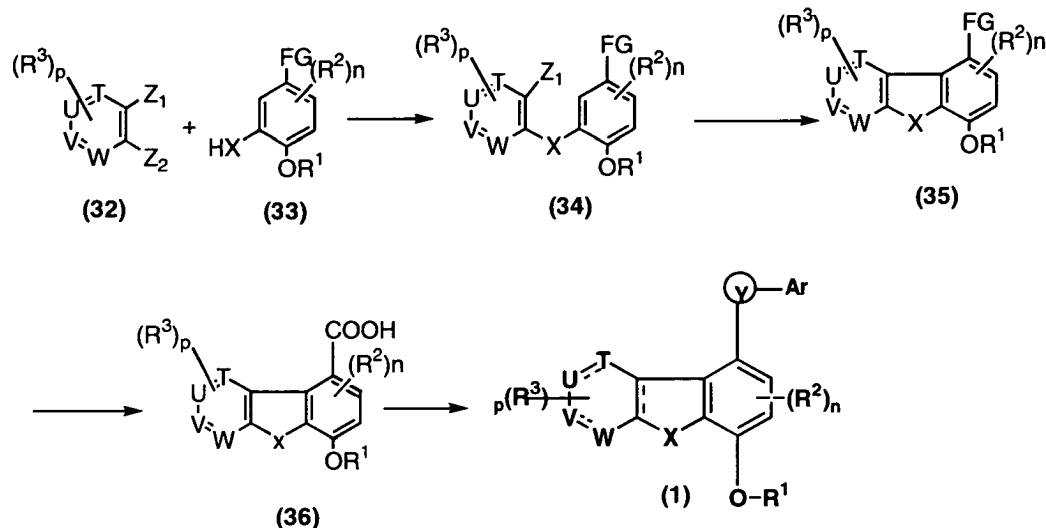


於以上的一般途徑II中，一適當的經取代的芳族醛(22)能被轉化成化學式(23)的中間物，例如透過在一鹼的存在下(例如碳酸鉀以及類似物)令其與溴乙酸乙酯反應。化學式(23)的中間物的甲醯基基團繼之能使用一標準的醛至肟至腓的方法、經由一個化學式(24)的中間物而被轉化成氰基基團以得到化學式(25)的中間物。環化，例如在一合適的醯胺的存在下(例如甲醯胺或乙醯胺)能夠提供化學式(26)的中間物。化學式(26)的中間物能被轉化成化學式(28)的中間物。例如，以三氯氧化磷處理化學式(26)的中間物以提供化學式(27)的中間物，接著透過脫氯化，如於鈀碳的存在下進行氫化作用，能夠提供化學式(28)的中間物。中間物(28)繼之能例如，使用配於乙酸中的溴，而被溴化以提供化學式(29)的一個中間物，接著透過以氰化物，例如，使用配於DMF中的氰化銅(copper cyanide)，置換溴以提供化學式(30)的中間物。水解，例如以硫酸，生產化學式(31)的羧酸中間物。該等最終的化學式(1)化合物是例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(31)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以如一般合成途徑III中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，環中的虛線[----]表示雙鍵，以及Ar、T、U、V、

W、X、R¹、R²，與R³係如在概要說明中所描述的。

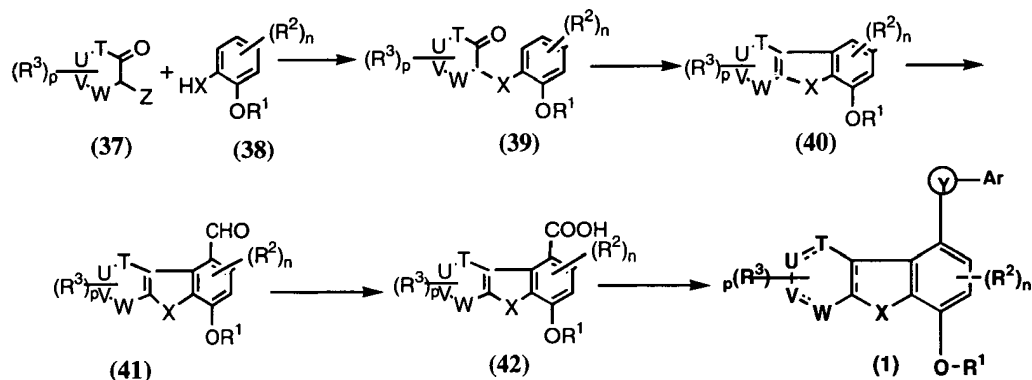
一般途徑 III：



於以上的一般途徑III中，中間物(34)能，例如，在合適的鹼性條件下(例如配於DMF中的碳酸鉀)，透過反應化學式(32)的化合物(其中Z₁是Br或I且Z₂是F或Cl)與化學式(33)的化合物(其中FG是烷基、甲醯基、乙醯基、氰基或酯)而被獲得。化學式(34)的中間物繼之能，例如，使用催化劑鈀或鎳鹽類而被環化成化學式(35)的中間物。化學式(35)的中間物中的官能基團(functional group, FG)繼之能被轉化成羧酸(設若FG是烷基、甲醯基或乙醯基繼之其能被氧化，或者設若FG是氰基或酯繼之其能被水解成羧酸)以獲得化學式(36)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物繼之能，例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(36)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式ArNHR⁴的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以如一般合成途徑IV中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，T是C，W是 $\text{C}=\text{O}$ ，U是N，V是 NR^a ，於環中介於T與U以及V與W之間的虛線[----]不存在，中央環內的虛線代表一雙鍵，以及Ar、T、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 與 R^3 係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 IV：

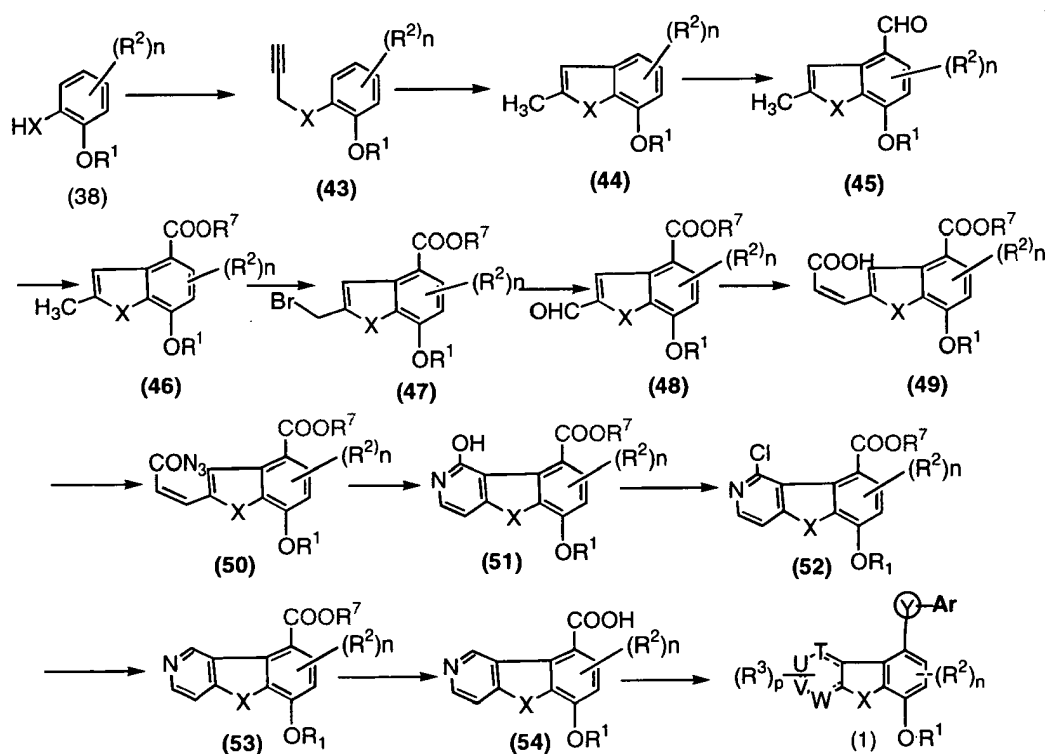


於以上的途徑中，化學式(39)的中間物能，例如，在合適的鹼性條件下(例如配於DMF中的碳酸鉀)透過反應該適當地經取代或未經取代化學式(37)的中間物(其中Z是一鹵素)與一適當地經取代的化學式(38)的芳基中間物而被合成。中間物(39)能被環化，例如，在標準的酸性條件下(例如以多磷酸或甲磺酸)，以提供化學式(40)的中間物，化學式(40)的中間物能進一步，例如，使用標準的文獻方法例如，在一路易士酸的存在下(例如氯化錫)的二氯甲基甲基醚，被甲醯化以提供化學式(41)的中間物。化學式(41)的中間物之甲醯基基團繼之能被氧化成一羧酸以獲得化學式(42)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物繼之能，例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配

於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(42)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

- 5 於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以一般途徑V中所說明的方式被合成。化學式(1)化合物能以如一般合成途徑V中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，U是N，T、V和W是C，環中的虛線[----]代表雙鍵， $p=0$ 或1，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 與n係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 V：



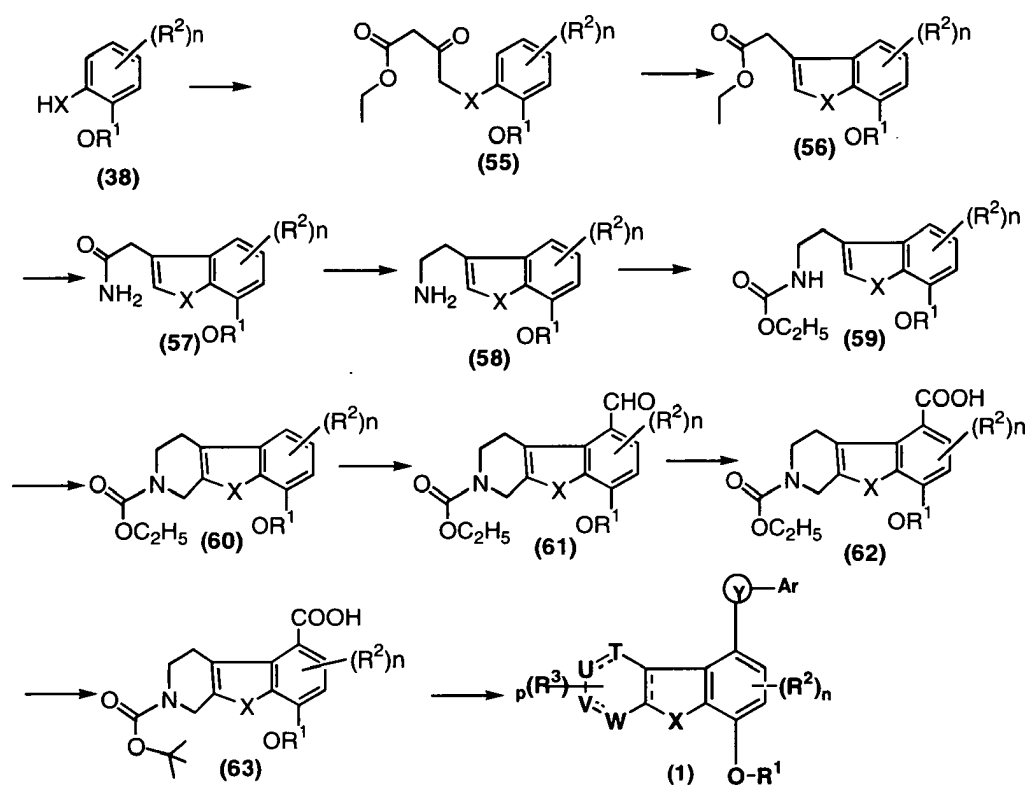
- 於以上的途徑V中，中間物(43)能，例如，在一合適的鹼(例如碳酸鉀)的存在下，透過反應化學式(38)的中間物與炔丙基溴而被合成。化學式(43)的中間物能接受環化，如在

氯化銨的存在下，以提供該中間物(44)。中間物(45)能透過該中間物(44)的甲醯化而被形成，如在氯化錫(IV)的存在下以二氯甲基甲基醚(dichloromethylmethyl ether)。中間物(45)能被氧化，如以一種氧化劑(例如：亞氯酸鈉、過錳酸鉀，或過氧化氫)，接著經由酯化以生產化學式(46)的中間物，其中R⁷是未經取代或經取代的烷基，未經取代或經取代的芳基，或是經取代或經取代的芳基烷基。化學式(48)的中間物能藉由溴化化學式(46)的中間物，例如以NBS，以產生化學式(47)的中間物，接著透過氧化性脫溴反應，如在一鹼(例如碳酸鈉)的存在下以二甲亞砜(dimethylsulfoxide)，而進一步被獲得。該中間物(48)能被轉化成化學式(49)的中間物，例如在一鹼(例如吡啶)的存在下以丙二酸。化學式(50)的疊氮基中間物繼之能以，例如，氯甲酸乙酯(ethyl chloroformate)接著透過疊氮化鈉予以處理中間物(49)而被獲得。該疊氮基中間物(50)能被環化，例如在一180 °C或更高的溫度下，以提供化學式(51)的中間物。中間物(51)能被轉化，例如，透過以三氯氧化磷予以處理，以形成化學式(52)的中間物。該中間物(52)的還原性脫氯化，例如，以Pd/C或阮內鎳(Raney nickel)，提供中間物(53)。例如，在一鹼的存在下(例如氫氧化鈉以及類似物)，化學式(53)的中間物的水解提供化學式(54)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(54)的中間物之酸鹵化

物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以一般途徑VI中所說明的方式被合成，其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，
5 V是 $-\text{NR}^a$ ，T、U，與W是C，環中介於T與U以及介於V與W之間的虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表一鍵， $p=0$ 或1，以及Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 與n係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 VI：



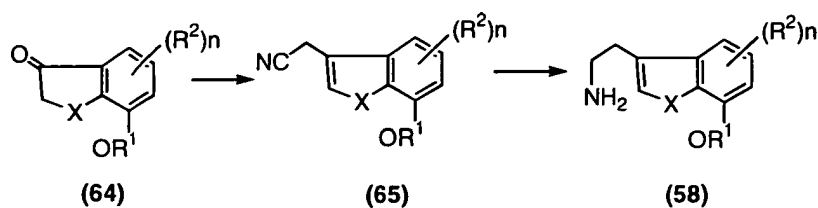
10

於以上的途徑VI中，中間物(55)能例如，在一合適的鹼(例如碳酸鉀)的存在下，透過反應化學式(38)的中間物與4-氯乙基乙醯乙酸酯而被合成。中間物(55)能被環化，如在多磷酸或硫酸的存在下，以提供化學式(56)的中間物。此中間

物能被例如使用氨(例如配於甲醇中)而轉化成化學式(57)的醯胺中間物。使用還原劑(例如配於THF中的硼烷或氫化鋰鋁)來還原醯胺中間物(57)以提供化學式(58)的胺中間物。透過例如，用氯甲酸乙酯來處理胺中間物(58)，以形成化學式(59)的中間物，接著透過，例如，在甲醛與一種酸性催化劑(例如鄰-甲苯磺酸)的存在下予以環化而獲得化學式(60)的中間物。中間物(60)能在氯化錫(IV)的存在下，例如使用標準的條件(例如二氯甲基甲基醚)而被甲醯化，以獲得化學式(61)的中間物。中間物(61)能例如用一種氧化劑(例如亞氯酸鈉、過錳酸鉀或過氧化氫)而被氧化以形成化學式(62)的中間物。該中間物(62)的胺基甲酸乙酯(ethyl carbamate)部分能，例如，透過鹼性水解接著以例如BOC-酸酐予以處理而被轉化成胺基甲酸特丁酯(t-butyl carbamate)，以獲得化學式(63)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(63)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

20 於又另一個實施例中，該中間物(58)能以一般途徑VIA中所說明的方式被合成。

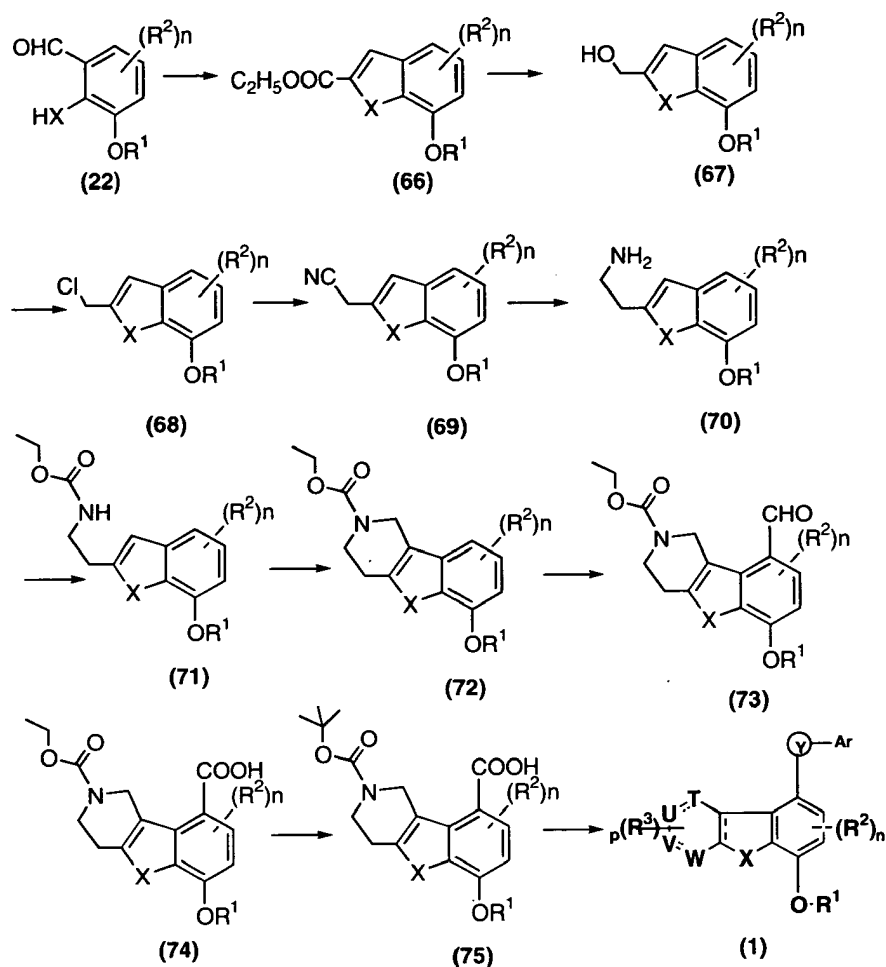
一般途徑 VIA：



於以上的途徑 VIA 中，例如，在乙酸銨的存在下以氰乙酸處理該中間物(64)能提供(65)的腈中間物，以一還原劑(如氫化鋰鋁、硼烷)，或 Pd/C 氫化的還原(65)的腈中間物能提供氨基中間物(58)。中間物(58)繼之能透過途徑 VI 中所說明的方法而被轉化成化學式(1)化合物。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以一般途徑 VII 中所說明的方式被合成，其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$ ，U 是 $-\text{NR}^a$ ，T = V = W 是 C，環中介於 T 與 U 以及介於 V 與 W 之間的虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表一鍵，p=0 或 1，以及 Ar、X、R¹、R²、R³、R^a 與 n 係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 VII：

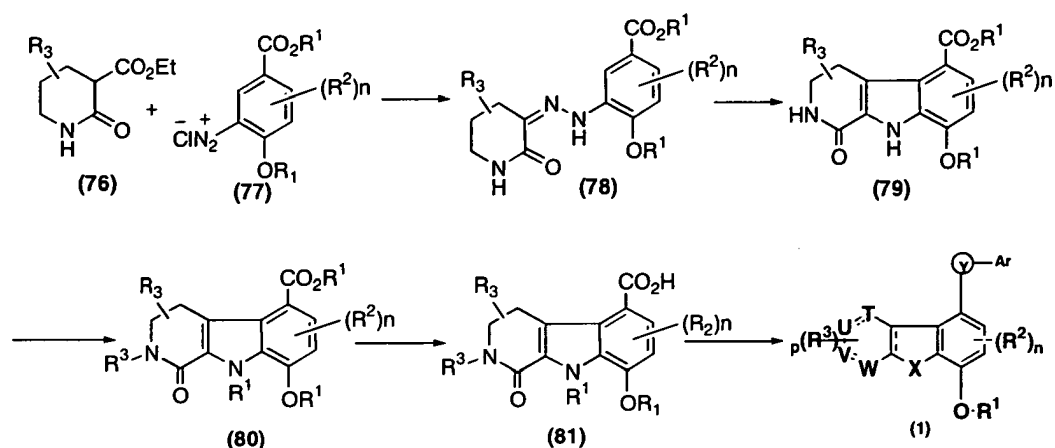


於以上的一般途徑 VII 中，在一鹼(例如碳酸鉀)的存在下以例如溴乙酸乙酯處理化學式(22)的芳族醛中間物能提供化學式(66)的中間物，以一種還原劑(如氫化鋰鋁、硼烷)，或 Pd/C 的還原化學式(66)的中間物能提供化學式(67)的醇中間物。透過以一氯化劑(如配於三乙基胺的甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride)或是亞硫醯(二)氯(thionyl chloride))處理，接著以一種氰化劑(如氰化鈉)處理，該中間物(67)繼之能經由化學式(68)的氯中間物而被轉化成化學式(69)的腈中間物。腈中間物(69)能用一種還原劑(如氫化鋰鋁、硼烷)或 Pd/C 氫化而進一步被還原成化學式(70)的胺基中間物。以例如，氯甲酸乙酯處理化學式(70)的胺中間物以

形成化學式(71)的中間物，接著，例如，在甲醛和一種酸性催化劑(例如鄰-甲苯磺酸)的存在下，透過環化而能獲得化學式(72)的三環中間物。中間物(72)能，例如在氯化錫(IV)的存在下，使用標準的條件(例如二氯甲基甲基醚)而被甲醯化以獲得化學式(73)的中間物。中間物(73)能以一種氧化劑(如亞氯酸鈉、過錳酸鉀，或過氧化氫)予以氧化以形成化學式(74)的酸中間物。中間物(74)的胺基甲酸乙酯部分能透過，例如，鹼性水解接著以BOC-酸酐予以處理而被轉化成胺基甲酸特丁酯，以獲得化學式(75)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(75)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以一般途徑 VIII 中所說明的方式被合成，其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$ ，V 是 $-\text{NR}^a$ ，W 是 $-\text{C}(=\text{O})$ ，T 和 U 是 C，環中介於 T 與 U 以及介於 V 與 W 之間的虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表一雙鍵， $p=0$ 或 1 ，以及 Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 與 n 係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 VIII：

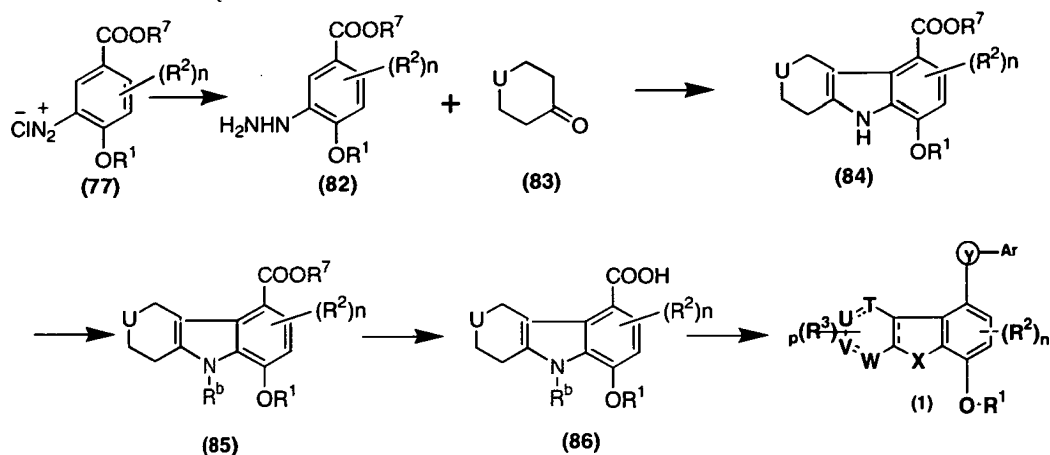


於以上的途徑 VIII 中，當被反應以化學式 (77) 的中間物時，化學式 (76) 的中間物能提供化學式 (78) 的中間物，化學式 (78) 的中間物通過酸性催化的環化作用能提供化學式 (79) 的中間物。在一鹼的存在下 (例如氫化鈉或碳酸鉀)，令中間物 (79) 反應以一個化學式 R^a-G 的中間物，其中 G 是一離去基團 (例如 R^a-G 能是一個烷基鹵 (例如：碘代甲烷、溴乙烷以及類似物)) 形成化學式 (80) 的中間物。中間物 (80) 的水解，例如，在一鹼 (如氫氧化鈉) 的存在下，提供化學式 (81) 的酸中間物。該等最終的化學式 (1) 化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的 (例如：在配於 DMF 內的氫化鈉或是配於 THF 內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式 (81) 的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯與一種適當的化學式 $ArNHR^4$ 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式 (1) 化合物能以一般途徑 IX 中所說明的方式被合成。能以一般途徑 IX 中所說明的方式被合成，其中 Y 是 $-CONR^4$ ， U 是 $-NR^a$ 、 $S(O)_m$ 或 O ， T 、 V 和 W 是 C ，環中介於 T 與 U 以及介於 V 與 W 之間的

虛線[----]不存在，剩餘的虛線代表一雙鍵， $p=0$ ， X 是 NR^b ，以及 Ar 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^b 與 n 係如在概要說明中所描述的。

一般途徑 IX：

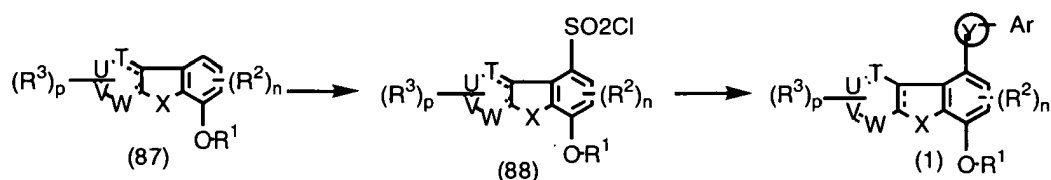


- 5 於以上的途徑IX中，化學式(82)的中間物能透過化學式(77)的中間物的還原而被獲得，其中 R^7 是未經取代的或經取代的烷基、未經取代的或經取代的芳基或是經取代或經取代的芳基烷基。中間物(82)繼之能以化學式(83)的中間物(其中 $U = NR^a$ 、 $S(O)_m$ 或 O)予以處理，其將進行費雪
- 10 -吲哚(Fischer-indole)環化以提供化學式(84)的中間物。在一鹼的存在下(例如氫化鈉或碳酸鉀)，令中間物(84)反應以一個化學式 R^b-G 的中間物，其中 G 是一離去基團(例如 R^a-G 能是一個烷基鹵(例如：碘代甲烷、溴乙烷以及類似物))，俾以提供化學式(85)的中間物。中間物(85)的水解，例如，在
- 15 一鹼(例如氫氧化鈉)的存在下，提供化學式(86)的酸中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(86)的中間物之酸鹵化物或混合的酸酐或是活性酯

與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能以如以下的一般合成途徑中所說明的方式被合成，其中Y是 SO_2NR^4 ，以及Ar、T、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 ，與 R^3 係
5 如在概要說明中所描述的，環中的虛線[----]表示雙鍵， $p=0$ ，以及 $n=0-2$ 。

途徑 X：

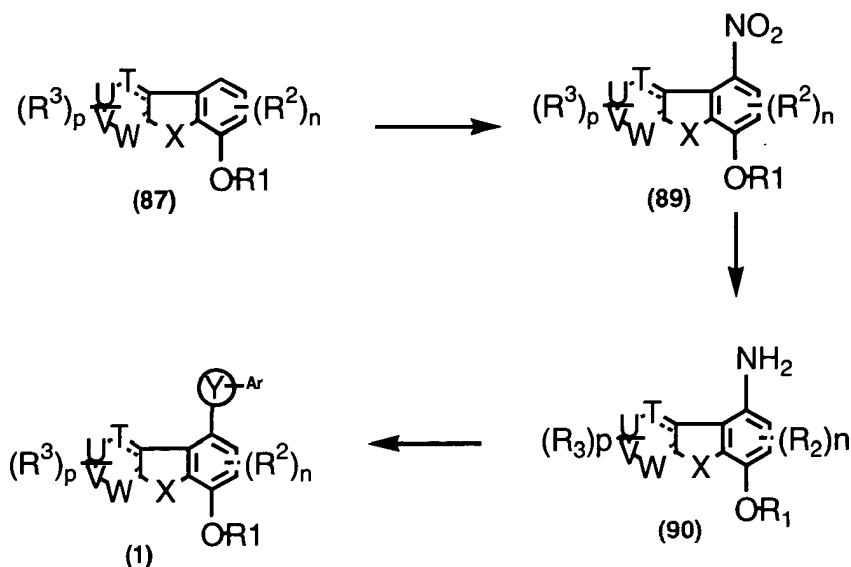


於以上的途徑X中，化學式(87)的中間物，其中T、U、
10 V、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和p是與以上所定義相同的，能例如
以氯磺酸，而被轉化成化學式(88)的中間物。該等最終的化
學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文
獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內
的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(88)的中間
15 物與一種適當的化學式 ArNHR^4 的胺予以製備。

於又另一個實施例中，該等所欲的化學式(1)化合物能
使用如途徑XI中所說明的方法被合成，其中Y是 $-\text{NR}^4\text{SO}_2$
或 $-\text{NR}^4\text{CO}$ ，以及Ar、T、U、V、W、X、 R^1 、 R^2 ，與 R^3 係
如在概要說明中所描述的，環中的虛線[----]表示雙鍵，
20 $p=0$ ，以及 $n=0-2$ 。

途徑 XI：





於以上的途徑XI中，化學式(87)的中間物，其中T、U、V、W、R¹、R²、R³、n和p是與以上所定義相同的，能以一硝化混合物(例如，如HNO₃/H₂SO₄)予以處理而被轉化成化學式(89)的中間物。化學式(89)的中間物繼之能以一種合適的還原劑(例如H₂/Pd/C或阮內(Raney)-Ni/NH₂NH₂)而被還原以提供化學式(90)的中間物。該等最終的化學式(1)化合物能例如，使用標準的鹼性條件，例如該等文獻中已知的(例如：在配於DMF內的氫化鈉或是配於THF內的二異丙基乙胺的存在下)，透過反應該化學式(90)的中間物與一種適當的化學式ArSO₂Cl或ArCOCl的中間物予以製備。

藉由該等上述的途徑的任何一種而被獲得的該等所欲的化學式(1)化合物繼之能被轉化成其等的鹽類及/或N-氧化物以及，設若希望的話，獲得的該等化學式(1)化合物的鹽類接而被轉化成游離化合物。N-氧化可以透過本技藝中已知的任何方式來進行，例如在室溫下用配於二氯甲烷的間氯過苯甲酸的輔助。

如本發明的物質可以是透過本技藝中已知的任何方法而被單離和純化，例如：透過在真空中蒸餾除去該溶劑以及再結晶自一種合適的溶劑獲得的殘餘物或是使其接受一種慣用的純化方法處理，如於一種合適的撐體材料上的管
5 柱層析。

鹽類能透過溶解游離的化合物於一種合適的溶劑中而被獲得，例如：於一種被氯化的烴(如二氯甲烷或氯仿)，或一低分子量的脂族醇(例如：乙醇、異丙醇)，其含有該所欲的酸或鹼，或所欲的酸或鹼繼之被添加置其中。鹽類能藉
10 由過濾、再沉澱，以一種用於額外的鹽類之非溶劑予以沉澱或透過蒸發該溶劑而被獲得。獲得的鹽類能透過鹼化或酸化而被轉化成游離化合物，其依序能被轉化成鹽類。

可以被使用的氯化溶劑可以是選自於：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳以及類似物。可以被使用的芳
15 族溶劑可以是選自於：苯和甲苯。可以被使用的醇溶劑可以是選自於：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、三級丁醇以及類似物。

一般而言，該等以上述的方法製備的化合物能透過使用已知的技術而以純的形式被獲得，例如使用溶劑進行結
20 晶，例如戊烷、二乙醚、異丙基醚、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、異丙醇、水或其等的組合，或使用氧化鋁或矽膠以及以溶劑，例如己烷、石油醚(pet.ether)、氯仿、乙酸乙酯、丙酮、甲醇或其等的組合，洗提該管柱進行管柱層析。

一個本發明的化學式(1)化合物的形成部分之各種不同的多形物可以透過在不同的條件下結晶化學式(1)的化合物予以製備。例如，使用用於再結晶化的一般被使用的不同的溶劑或其等的混合物；在不同的溫度的結晶化，各種不同的冷卻模式，在結晶化期間範圍自非常快速到非常慢的冷卻。多形物亦能透過加熱或融化該化合物接著透過逐漸的或快速冷卻而被獲得。多形物的存在可以藉由固體探針 NMR 光譜學(solid probe NMR spectroscopy)、IR 光譜學、示差掃描量熱法(differential scanning calorimetry)、粉末 X-射線繞射或其他的技術予以決定。

藥學組成物

本發明亦提供藥學組成物，其包含一或多個化學式(1)化合物(包括：衍生物、類似物、互變異構形式、立體異構物、多形物、鏡像異構物，以及非鏡像異構物)和其等之藥學上可接受的鹽類(與藥學上可接受的溶劑合物)組合以一種藥學上可接受的賦形劑，如一種藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

該等藥學組成物可以處於劑量單位形式的形式，如藥錠、膠囊、粉末、糖漿劑、溶液，以及懸浮液與類似物。該等藥學組成物可以含有合適的固體或液體載劑或稀釋劑，或是於合適的無菌介質以形成可注射的溶液或懸浮液。用於口服投藥，化學式(1)的化合物能被組合以一種合適的固體、液體載劑或稀釋劑以形成膠囊、藥錠、粉末、糖漿劑、溶液、懸浮液或類似物。該等藥學組成物可以，

設若希望的話，含有額外的組份，例如香料、增甜劑、賦形劑以及類似物。用於非經腸的投藥，該等化學式(1)的化合物能被組合以無菌水性或有機的介質以形成可注射的溶液或懸浮液。例如，配於芝麻或花生油、含水丙二醇以及
5 類似物的溶液能被使用，以及化學式(1)化合物的水溶性藥學上可接受的酸性添加的鹽類或是帶有一鹼的鹽類之水溶液。以此方式製備的可注射的溶液繼之能被靜脈內、腹膜內、皮下地，或肌肉內地投藥。

當意圖施用至呼吸道時，該等化合物也能經由吸入投
10 藥。例如，該化學式(1)的化合物能以一種氣溶膠(aerosol)的形式在壓力下藉由呼吸吸入而被遞送。在其已經被均質化之後，較佳微粉化該化學式(1)的化合物，例如：於乳糖、葡萄糖、高級脂肪酸、二辛基磺基琥珀酸的鈉鹽或，最佳地，於羧甲基纖維素中，以使得大多數的粒子達到5 μ m或
15 更少的一微粒子大小。用於吸入配方，氣溶膠能被混合以一種促進分配該活性物質的氣體或液體。一種吸入器或噴霧器或霧化器可以被使用。此等設備是知曉的。參見，例如：Newman et al., Thorax, 1985, 40:61-676與Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22:87-92，在本文中其等二者的全部
20 內容被併入以作為參考資料。一種伯德(Bird)霧化器也能被使用。也參見U.S.專利案案號6,402,733；6,273,086；以及6,228,346，其等的全部內容被併入本文中以為參考資料。用於吸入的結構(1)化合物較佳地被配方成一乾粉末、帶有微粉化粒子的形式。本發明的該等化合物亦可使用被

揭露於U.S.專利6, 131,566的方法而被用於一計量的劑量吸入器，該專利案的全部內容被併入本文中以作為參考資料。

除了化學式(1)的化合物之外，本發明的藥學組成物也
可含有或被共投藥與一或多個已知的治療劑。

5 治療方法

如本發明之藥學組成物能被用於過敏性障礙的治療。

化學式(1)的化合物向下調控或抑制TNF- α 的產生因為它們是PDE4抑制劑，並且因此在各種不同的過敏性和發炎性疾病的治療上是有用的，該等疾病包括：氣喘、慢性支
10 氣管炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季結膜炎、嗜伊紅細胞性肉芽腫、疥癬、風濕性關節炎、敗血性休克、糖尿病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、
15 物對於氣喘與慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治療是特別有效的。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內之一發炎性疾病、障礙或病狀，該發炎性疾病、障礙或病狀係特徵在於或是與一非所欲的發炎性免疫
20 反應有關聯的，或是一種由TNF- α 與PDE-4的一過量分泌所引發之疾病或病狀的方法，該方法係藉由對該個體投藥以一治療有效量的一種本發明之PDE-4抑制劑或藥學組成物。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的一發炎性疾病或一免疫障礙的方法，其係

藉由對該個體投藥以一治療有效量的一種如化學式(I)的化合物或一本發明之藥學組成物。能以本發明之PDE-4抑制劑予以治療的發炎性病狀和免疫障礙包括，但不限於，氣喘、支氣管性氣喘、慢性阻塞性肺疾病、過敏性鼻炎、嗜伊紅
5 細胞性肉芽腫、腎炎、風濕性關節炎、囊胞性纖維變性、慢性支氣管炎、多發性硬化、克隆氏症、牛皮癬、蕁麻疹(urticaria)、成人春季結膜炎、呼吸困難徵候群、風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風引起的關節炎、葡萄膜炎(uveitis)、過敏性結膜炎、發炎性腸病狀、潰瘍性結腸炎(ulcerative
10 coalitis)、溼疹、異位性皮膚炎和慢性發炎。較佳的發炎性病狀包括，但不限於，過敏發炎性病狀。

進一步較佳的是選自於肺部、關節、眼睛、腸、皮膚或心臟的發炎性病狀和免疫障礙之發炎性病狀和免疫障礙。

15 進一步較佳的是選自於氣喘與慢性阻塞性肺疾病的發炎性病狀。

本發明的又另一個實施例是一種用於減輕一罹病的器官或組織內發炎的方法，其藉由傳送一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物至該器官或組織
20 內。

本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的一種中樞神經系統疾病的方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物。

以本發明的化合物可治療的(tratable)中樞神經系統疾病包括，但不限於，抑鬱、健忘、痴呆、阿茲罕默氏病(Alzheimer's disease)、心臟衰竭、中風以及腦血管疾病。

5 本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的個體體內的胰島素抗性糖尿病的方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的本發明之一種PDE-4抑制劑或一種藥學組成物。

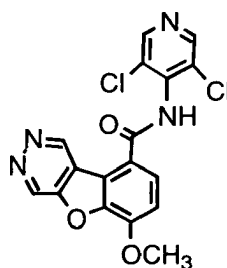
10 本發明的又另一個實施例是一種用於治療一需要該治療的一個體體內的胰島素抗性糖尿病之方法，其係藉由對該個體投藥以一治療有效量的本發明之PDE-4抑制劑或一種藥學組成物。

以下的實例在本質上是說明並且無論如何不限制本發明實際的範疇。

實施例1

15 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]

嗒咩-9-羧醯胺



步驟1： 2-(2-甲氧基苯氧基)-3-側氧丁酸乙酯：

20 一配於苯(300 ml)中的癒創木酚(guaicol) (20.0g, 186.9 mmol)和氫氧化鈉(8.9g, 224.4mmol)混合物被迴流歷時3-4 hr。接著該反應混合物被冷卻至室溫，以及2-氯乙基乙醯乙

酸酯(2-chloro ethyl acetoacetate)(37g, 224.4mmol)被逐滴添加。該反應混合物在室溫下攪拌歷時24 hr。水(300 ml)被添加至反應混合物，以稀釋的HCl予以酸化並且以乙酸乙酯(3x100 ml)予以萃取。組合的有機相以水予以清洗(3x100 ml)，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮該有機萃取物之後，粗團塊(crude mass)透過使用配於石油醚中的10%乙酸乙酯的矽膠管柱層析而被純化。15.0g的純產物被獲得為淡黃色的油。

IR (KBr): 3067, 2983, 2942, 2839, 1750, 1730, 1660, 1593, 1500, 1457, 1259, 1206, 1178, 1114, 1092, 1026, 750 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.022 (s, 1H), 6.84-7.08 (m, 4H)。

步驟2：乙基 7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-羧酸酯

2-(2-甲氧基苯氧基)-3-側氧丁酸乙酯(12.0g, 47.8mmol)於80-90°C在攪拌下被添加至多磷酸中。該反應完成之後，反應混合物被冷卻至室溫且添加冰(250g)至該反應團塊。該有機團塊以二氯甲烷(3x100 ml)予以萃取。組合的有機相以水(3x100 ml)接著透過鹽水(100 ml)予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮有機的體積之後，棕色的固體(8.5g)被獲得。

IR (KBr): 3078, 3061, 3002, 2978, 2931, 2908, 1719, 1586, 1500, 1397, 1384, 1306, 1280, 1182, 1164, 1150, 1047, 1020, 853, 789, 741 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz)。

步驟3: 乙基 4-甲醯基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-羧酸

5 酯

配於二氯甲烷(50ml)的7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-羧酸乙酯(5.0g, 21.3mmol)溶液被冷卻至 $-10-0^\circ\text{C}$ 。氯化錫(IV)(11.3g, 42.7mmol)在 $-10-0^\circ\text{C}$ 下立即被添加反應混合物。接著二氯甲基甲基醚(3.6g, 31.95mmol)在相同的溫度下
10 被逐滴添加。水(200 ml)被添加至反應混合物，以及二氯甲烷在真空下被蒸餾除去。獲得的固體被過濾且抽吸至乾燥。該固體藉由使用配於石油醚中的10%乙酸乙酯的管柱層析予以純化。3.3g的純產物被獲得為淡黃色固體。

IR (KBr): 3051, 2986, 2968, 2937, 2866, 1707, 1680,
15 1609, 1573, 1463, 1367, 1337, 1287, 1294, 1264, 1166, 1083, 1045, 938, 783 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.23 (s, 1H)。

20 步驟4: 2-乙氧羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸

配於丙酮(30ml)中的4-甲醯基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-羧酸乙酯(3.0g, 11.4mmol)溶液被冷卻至 $10-20^\circ\text{C}$ 。胺基磺酸(1.55g, 17.1mmol)在 $10-20^\circ\text{C}$ 下立即被添加至反應混合物。接著配於水中的(10ml)亞氯酸鈉溶液(1.6g, 17.1mmol)

在相同的溫度下被逐滴添加。水(100 ml)被添加至反應混合物。丙酮在真空下被蒸餾除去。獲得的固體被過濾並抽吸至乾燥。黃色的固體(3.0g)被獲得。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.82 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 12.9 (s, 1H)。

步驟5： 2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

— 2-乙氧羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸 (3.0g, 10.79mmol)和配於N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中的碳酸鉀(7.4, 54.0mmol)之混合物在80-90°C下被加熱至迴流溫度。接著硫酸二甲酯(4.06g, 32.3mmol)在80-90°C下被逐滴添加至該反應混合物。反應混合物被冷卻至室溫。水(300 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的HCl予以酸化。獲得的沉淀物被過濾並於烘箱中乾燥。黃色的固體(2.8g)被獲得。

IR (KBr): 2978, 2937, 1702, 1615, 1573, 1441, 1432, 1342, 1297, 1266, 1240, 1177, 1129, 1083, 1043, 1012, 930, 850, 781 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步驟6： 2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧

酸酯(2.80g, 9.5mmol)、n-溴琥珀醯亞胺(2.04g, 1.1mmol)與配於四氯化碳(30 ml)中的過氧化苯甲醯基(0.45g, 1.9mmol)的一混合物在80-90°C下被加熱至迴流溫度。水(100 ml)被添加至反應混合物。有機的團塊以二氯甲烷(3x50 ml)予以萃取。組合的有機相以水(3x50 ml)接著透過鹽水(100 ml)予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮有機的體積之後，獲得3.2g棕色的固體。

IR (KBr): 3076, 2984, 2957, 2852, 1727, 1711, 1617, 1574, 1426, 1373, 1272, 1297, 1228, 1193, 1142, 1023, 920, 774, 657 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.46 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步驟7：2-乙基-4-甲基-3-甲醯基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

碘化鉀(1.71g, 10.3 mmol)，與配於二甲亞碲(20 ml)的碳酸鈉(1.82g, 17.2mmol)的一混合物在氮氣下被加熱至80-90°C。接著2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯(3.2g, 8.6 mmol)在相同的溫度下立即被添加至該反應混合物。反應混合物被冷卻至室溫，並且水(200 ml)被添加至反應混合物。有機的團塊以二氯甲烷(3x100 ml)予以萃取。組合的有機相以水(3x100 ml)接著透過鹽水(100 ml)予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下濃縮有機的體積之後，粗團塊藉由使用配於石油醚中的20%乙酸乙

酯的管柱層析予以純化。568mg的純產物被獲得為淡黃色固體。

IR (KBr): 2986, 2960, 1721, 1706, 1615, 1581, 1515, 1434, 1375, 1339, 1280, 1231, 1194, 1178, 1026, 920, 778
5 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.31 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.51 (s, 1H)。

步驟8：甲基 (6-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃
10 [2,3-d]噻吡)-9-羧酸酯

水合肼(185mg, 3.7mmol)在室溫下被添加至一配於乙醇(20ml)中的2-乙基-4-甲基3-甲醯基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯(568mg, 1.8mmol) 溶液中。反應混合物在室溫下攪拌歷時3-4 hr。水(100 ml)被添加至反應混合物，以
15 及獲得的固體被過濾並抽吸至乾燥。該固體於烘箱中乾燥。白色的固體(397mg)被獲得。

IR (KBr): 3168, 3078, 3006, 2951, 2909, 2347, 1698, 1591, 1281, 1028, 981, 921 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.10 (s, 1H), 13.51 (s, 1H)。
20

步驟9：甲基 (4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡)-9-羧酸酯

一配於三氯氧化磷(10 ml)的甲基6-甲氧基-4-側氧-3,4-

二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯(396mg, 1.44 mmol)
 懸浮液在120-130°C下被加熱至迴流溫度。反應混合物被冷
 卻至0-10°C。水(100 ml)在0-10°C被逐滴添加至該反應混合
 物。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。黃色的固體
 5 (390mg)被獲得。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 4.14 (s,
 3H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.35
 (s, 1H)。

步驟10：甲基 (6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡)-9-羧酸
 10 酯

甲基 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸
 酯(390mg, 1.33 mmol)的一懸浮液、催化量的氨水與配於甲
 醇中(30 ml)10%鈀碳(180mg)在30 psi 氫壓力與室溫下被氫
 化。反應的進行以TLC監控。在終了時，反應混合物經由
 15 矽藻土基床(Cellite bed)過濾。基床以甲醇清洗(3x10ml)。
 濾液在真空下被濃縮。獲得210 mg黃色的固體。

IR (KBr): 3113, 2950, 2852, 1711, 1624, 1588, 1438,
 1301, 1298, 1117, 1021, 979, 842 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 4.13 (s,
 20 3H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.22 d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.01 (s,
 1H), 10.40 (s, 1H)。

步驟11： 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸甲酯(210mg,
 0.81mmol)和配於甲醇(20 ml)中的氫氧化鈉(65mg,

1.64mmol)的一混合物在60-70°C被加熱至迴流溫度歷時3-4 hr。反應混合物在真空下被濃縮。接著水(50 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的HCl予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得200mg暗黃色的固體。

5 IR (KBr): 3064, 2943, 2848, 2522, 1696, 1595, 1455, 1277, 1289, 1120, 997 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.11 (s, 3H), 7.53 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.19 d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.98 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

10 步驟12：4-硝苯基 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯：

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸(200mg, 0.819mmol)、4-N,N-二甲胺基吡啶(29mg, 0.24mmol)、鄰-硝基酚(170mg, 1.22mmol)和配於二氯甲烷(300 ml)的
15 EDCI(233mg, 1.22mmol)的一混合物在室溫下攪拌歷時6-7 hr。反應混合物在真空下被濃縮。接著水(50 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的HCl予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得190mg暗黃色的固體。

20 IR (KBr): 3109, 2940, 2858, 2346, 1740, 1591, 1517, 1352, 1270, 1217, 1117, 1130, 1013, 975 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.18 (s, 3H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.44 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.04 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

步驟13：N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃

[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺

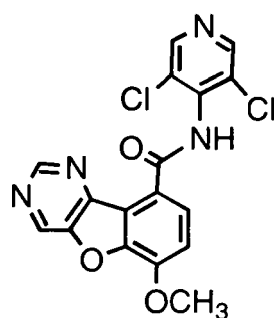
- 一6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸4-硝苯基酯(70mg, 0.19mmol) 的懸浮液和配於二甲基甲醯胺(300 ml) 中的4-胺基-3,5-二氯吡啶(46mg, 0.28mmol)在氮氣下被冷卻至-10-0°C。繼之氫化鈉(15mg, 0.38mmol)在相同的溫度且在氮氣下立即被添加。反應混合物被冷卻至0-10°C。水(300 ml)在0-10°C被逐滴添加至該反應混合物，並且以稀釋的HCl予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體藉由使用配於氯仿中的20%丙酮之管柱層析予以純化。
- 10 18 mg純產物被獲得為色澤不佳的白色固體。

IR (KBr): 3195, 3045, 3028, 2937, 2842, 2344, 1655, 1596, 1490, 1303, 1286, 1122, 1024, 981, 812 cm^{-1} 。

- ^1H nmr (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.15 (s, 3H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.84 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)。
- 15

實施例2

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]噻吩-9-羧醯胺



- 20 步驟1：乙基 2-(2-甲醯基-6-甲氧基苯氧基)乙酸酯

鄰-香草醛(5.0g, 32.9 mmol)、溴乙酸乙酯(8.24g, 49.3mmol)和配於N, N-二甲基甲醯胺(50 ml)的碳酸鉀(9.1g, 65.8mmol)的一混合物被加熱至80-90°C歷時3-4 hr。該反應混合物被冷卻至室溫。水(300 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的HCl予以酸化。獲得的固體被過濾，抽吸至乾燥並於烘箱中乾燥。8.5g的純產物被獲得為淡黃色固體。
m.p: 65.5-68°C。

IR (KBr): 2997, 2978, 2948, 2914, 1756, 1693, 1587, 1482, 1399, 1380, 1260, 1233, 1173, 1055, 908, 780, 746 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.88 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 10.51 (s, 1H)。

15 步驟2a：乙基 2-(2-氯-6-甲氧基苯氧基)乙酸酯

配於乙醇(50ml)中的乙基 2-(2-甲醯基-6-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(8.40g, 35.5mmol)懸浮液在室溫與攪拌下被添加至碳酸氫鈉(4.47g, 53.2mmol)和配於乙醇(30ml)中的鹽酸脛胺(hydroxyl amine hydrochloride)(2.96g, 42.6mmol)的混合物中。水(100 ml)被添加至反應混合物，以稀釋的HCl予以酸化以及乙醇在真空下被蒸餾除去。獲得的固體被過濾並抽吸至乾燥。淡黃色的固體(7.8g)被獲得。

m.p. 79-81°C。

IR(KBr): 3256, 2990, 1752, 1582, 1478, 1254,

1224, 1197, 1179, 1060, 966, 783, 744 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.70 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.50 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

5 步驟 2b

配於二氯甲烷 (30ml) 的二甲胺基吡啶 (3.73g, 30.65mmol) 溶液被冷卻至 $-10-0^\circ\text{C}$ 。亞硫鹽(二)氯 (7.95g, 67.39mmol) 在氮氣下與 $-10-0^\circ\text{C}$ 下被逐滴添加至該反應混合物內。接著配於二氯甲烷 (50ml) 的肱的溶液 (來自步驟 2a) 10 (7.75g, 30.63mmol) 在氮氣下與在相同的溫度下被逐滴添加。在 15 min 之後，一配於二氯甲烷 (50ml) 的二甲胺基吡啶 (5.6g, 45.93mmol) 溶液被逐滴添加。水 (200 ml) 被添加至反應混合物中，以及以飽和的碳酸氫鈉溶液予以鹼化。有機的團塊以二氯甲烷 (3x150 ml) 予以萃取。組合的有機相以 15 水 (3x150 ml) 接著透過鹽水 (100 ml) 予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮有機的體積之後，獲得 7.0g 棕色的固體。

m.p. $61-62^\circ\text{C}$ 。

IR (KBr): 3082, 2971, 2943, 2843, 2236, 1752, 1579, 20 1476, 1442, 1381, 1307, 1284, 1263, 1189, 1090, 1071, 1053, 1019, 787, 751 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (t, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.91 (s, 1H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz)。

步驟 3： 6-甲氧基-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-4-酮

乙基 2-(2-氯基-6-甲氧基苯氧基)乙酸酯 (6.95g, 29.5mmol) 在 180-200°C 下、於甲醯胺 (35ml) 中被加熱歷時 12-14hr。反應的進行係以 TLC 予以監控。該反應混合物被
5 冷卻至室溫。水 (100 ml) 被添加至反應混合物。獲得的固體被過濾並抽吸至乾燥。獲得黃色的固體 (3.50g)。

m.p. 279-282°C。

IR (KBr): 3060, 2970, 2951, 1701, 1604, 1447, 1424, 1311, 1272, 1243, 1207, 1178, 1124, 1065, 994, 900, 801,
10 764, 728 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.01 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.24 (s, 1H), 12.99 (brs, 1H)。

步驟 4： 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶

15 一配於三氯氧化磷 (30 ml) 的 6-甲氧基-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-4-酮 (3.45g, 1.44 mmol) 懸浮液在 120-130°C 下被加熱至迴流溫度。反應混合物被冷卻至 0-10°C。水 (100 ml) 在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得黃色的固
20 體 (3.25g)。

m.p. 174.5-176°C。

IR (KBr): 2936, 1638, 1596, 1587, 1543, 1381, 1278, 1134, 1058, 931, 764 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.06 (s, 3H), 7.65 (m,

2H), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 9.02 (s, 1H)。

步驟 5： 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶

一 4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶(3.2g, 13.63 mmol)的懸浮液、催化量的氨水與於配於甲醇(40 ml)中、

- 5 10%的鈀碳(680mg)在室溫下與 30 psi 氫壓力下被氫化。反應混合物經由矽藻土基床(Cellite bed)予以過濾。基床以甲醇清洗(3x10ml)。濾液在真空下被濃縮。獲得 2.9g 黃色的固體。

m.p. 140-142°C。

- 10 IR (KBr): 2923, 1637, 1597, 1584, 1561, 1396, 1293, 1277, 1180, 1098, 1032, 910, 840, 756 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 9.24 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

- 15 **步驟 6： 9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶**

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶(2.0g, 10.0 mmol)，與配於冰醋酸中的鐵(0.042g, 0.82mmol)的一混合物被加熱至 80-90°C。繼之溴(3.2g, 20.0 mmol)在相同的溫度下被逐滴添加至反應混合物。反應混合物被冷卻至室溫，以及水
20 (100 ml)在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物。獲得的沉澱物被過濾，以水清洗並於烘箱中乾燥。獲得黃色的固體(2.25g)。

淡黃色固體。

m.p. 194-196°C。

IR (KBr): 3056, 2935, 1631, 1586, 1558, 1500, 1455, 1402, 1384, 1286, 1262, 1213, 1093, 1032, 893, 828, 791 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (s, 3H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

步驟 7： 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-基 氯化物

9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶(1.30g, 4.66 mmol)，與配於 N-甲基吡咯啶酮(10 ml)中的氯化銅(I)(0.625g, 6.989mmol)的一混合物被加熱至 180-190°C 歷時 3-4 hr。反應混合物被冷卻至室溫。該反應混合物以 FeCl_3 (0.625g)的水溶液予以猝滅，水(50ml)被添加且有機的團塊以二氯甲烷(6x50 ml)予以萃取。組合的有機相以水(3x100 ml)接著透過鹽水(100 ml)予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮有機的體積之後，粗團塊透過使用配於氯仿中的 5%乙酸乙酯的矽膠管柱層析予以純化。0.807g 的純產物被獲得為淡黃色的固體。

m.p.-高於 268°C 分解。

IR (KBr): 3104, 3019, 2943, 2226, 1628, 1395, 1293, 1190, 1028, 904, 825 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.13 (s, 3H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.38 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)。

步驟 8： 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸

一配於 50% 的硫酸 (5ml H_2SO_4 + 5ml 水) 中的 6-甲氧基
 苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-基 氰化物 (600mg, 2.66mmol)
 溶液在 140-150°C 下被加熱至迴流溫度。反應的進行係以
 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物被冷卻至 0-10°C。

- 5 水 (100 ml) 在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物。獲得的
 沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體透過使用配於氯仿中
 的 10% 丙酮之矽膠管柱層析來純化。獲得白色的固體
 (400mg)。

m.p.- 高於 280°C 分解。

- 10 IR (KBr): 3067, 2918, 2710, 2639, 2517, 1697, 1627,
 1579, 1554, 1442, 1384, 1294, 1255, 1123, 1026, 898, 769
 cm^{-1} 。

- ^1H nmr (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.13 (s, 3H), 7.55 (d,
 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.27 (s, 1H), 9.43 (s,
 15 1H), 13.5 (brs, 1H)。

步驟 9: 4-硝苯基 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸
 酯

- 一 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸 (100mg,
 0.409mmol) 和配於亞硫醯(二)氯 (5ml) 中的催化量的 DMF 之
 20 混合物被迴流歷時 3-4 hr。亞硫醯(二)氯在真空下被蒸餾除
 去。四氫呋喃 (5ml) 在氮氣下與室溫下被添加至被濃縮的團
 塊中。一配於四氫呋喃 (5ml) 中的鄰-硝基酚 (85mg,
 0.613mmol) 溶液在氮氣下與室溫下被添加至反應混合物。
 三乙基胺 (82mg, 0.818mmol) 在氮氣下與室溫下被添加。水

在室溫下被添加至該反應混合物在室溫下。獲得的固體被過濾並透過使用配於氯仿中的 10% 乙酸乙酯之矽膠管柱層析來純化。獲得暗黃色的固體(96mg)。

m.p.- 高於 260°C 分解。

5 IR (KBr): 2925, 1727, 1627, 1592, 1518, 1392, 1351, 1291, 1265, 1229, 1124, 1024, 900, 873, 806 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (s, 3H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.80 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.42 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

10 步驟 10: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧醯胺

4-硝苯基 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸酯(90mg, 0.27mmol)的一懸浮液和配於二甲基甲醯胺(10 ml)的 4-胺基-3,5-二氯吡啶(66mg, 0.411mmol)在氮氣下被冷卻至 -10-0°C。繼之氫化鈉(21mg, 0.54mmol)在相同的溫度下與氮氣下立即被添加。反應混合物被冷卻至 0-10°C。水(300 ml)在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體藉由使用配於氯仿中的 20% 乙酸乙酯之管柱層析來純化。25 mg 純產物被獲得為色澤不佳的白色的固體。

m.p.- 高於 260°C 分解。

IR (KBr): 3171, 3097, 2919, 2849, 1680, 1622, 1597, 1508, 1400, 1282, 1119, 1022, 903, 806 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (s, 3H), 7.71 (d,

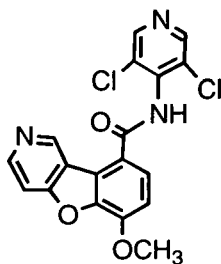
1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 13.19 (s, 1H)。

實施例 3

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6甲氧基苯并[4,5]呋喃

5

[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺



步驟 1：1-甲氧基-2-(2-丙烯氧) 苯

無水 K_2CO_3 (22.0 g, 161.2 mmol) 被添加至一充分攪拌的愈創木酚 (10.0g, 80.55 mmol) 溶液和配於 DMF (100mL) 中的炔丙基溴 (11.5 g, 96.66 mmol) 中，以及該混合物在室溫下被攪拌歷時 3-4 小時。該混合物接著被過濾以移除無機物質。濾液在真空下被濃縮並且以水 (250 ml) 稀釋。其接而以乙酸乙酯 (3x100 mL) 予以萃取。組合的有機層以水 (2x100 mL) 予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如棕色的油的產物 (13.0 g)。

IR (淨值): 3438, 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.95 (m, 4H)。

20 步驟 2：7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃

氟化鉍 (15.85 g, 104 mmol) 被添加至一充分攪拌的配

於 N,N-二乙苯胺(130 mL)中的 1-甲氧基-2-(2-丙烯氧)苯(來自步驟 1) (13.0 g, 80.24 mmol)溶液，以及該混合物被加熱至 215-220°C 歷時 4-5 小時。反應混合物被冷卻至室溫，以及 10%水性 HCl 溶液(1.0 lit)被添加，接著添加乙酸乙酯 (300 mL)。該混合物經由矽藻土基床(Celite bed)過濾。該有機層被分離，以及以水(2x100 mL)清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如深棕色油的粗產物 (11.0g)。其繼之經由使用石油醚：乙酸乙酯(9：1)為一洗提液的矽膠管柱予以純化以提供如淡黃色油(4.6 g)的產物。

IR (淨值): 3440, 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.47 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.06 (m, 3H)。

步驟 3： 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛 (carboxaldehyde)

氯化亞錫(17.7 g, 68.26 mmol)被添加至一充分攪拌的配於 DCM(70.0 mL)中的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃(來自步驟 2) (6.5 g, 40.07 mmol)溶液，接著在 -10-0°C 緩慢的添加 1,1-二氯甲基甲基醚(4.6g, 40.07 mmol)以及被攪拌歷時 1-2 hr。冰水(100 mL)被添加伴隨激烈的攪拌，有機層被分離並以水(2x50 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。溶劑的移除提供粗產物(7.0 g)。該粗產物經由使用石油醚：乙酸乙酯(9：1)為一洗提液的矽膠管柱而被純化以提供如淡黃色油(2.3 g)的產物。

m.p. 167-170 °C。

IR (淨值): 3468, 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2.50 (s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 10.00 (s, 1H)。

步驟 4：7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸

一配於水中(10.0 mL)的胺基磺胺(2.4 g, 25.26 mmol)溶液被添加至一充分攪拌的配於丙酮(40.0 mL)中的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carboxaldehyde) (來自步驟 3) (4.0 g, 21.05 mmol)溶液，接著在 5-10°C 添加一亞氯酸鈉溶液(2.8 g, 31.57 mmol)。冰水(250 mL)被添加至反應混合物，以及分離的產物被過濾並在 60-70°C 下乾燥以提供如白色固體的中間物-4 (3.2 g)。

m.p. 228-233 °C。

IR (淨值) 3400, 1681, 1577, 1449, 1227, 1185, 1096, 966 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2.47 (d, 3H, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.98 (s, 3H), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.66 (bs, 1H)。

步驟 5：甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

硫酸二甲酯(4.1 g, 32.76 mmol)被添加至一充分攪拌的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸(來自步驟 4) (4.5 g, 24.21 mmol)懸浮液與配於丙酮(740.0 mL)中的粉末狀的碳

酸鉀(7.5g, 54.61 mmol)以及被迴流歷時 2-3 小時。反應混合物被冷卻至室溫且水(500 mL)被添加至其。分離的有機物質以乙酸乙酯(3x100ml)予以萃取。組合的有機層以水((2x100 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移
5 除溶劑提供產物(4.0 g)如棕色黏稠的油。

m.p. 127-129 °C。

IR (淨值): 3435, 1625, 1511, 1434, 1281, 1129, 1096, 940, 772 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.48 (d, 3H, $J = 9.6\text{Hz}$),
10 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 6.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$)。

步驟 6：甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

一甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(來自步驟5) (4.0 g, 18.16 mmol)被添加至一充分攪拌的AIBN (40.0
15 mg, 1.0%)迴流溶液與配於四氯化碳(60.0 mL)中的N-溴琥珀醯亞胺(3.4 g, 19.05 mmol)，並且被迴流歷時2-3小時。反應混合物被冷卻至室溫以及經由矽藻土基床過濾。濾液在真空下被濃縮以提供如棕色油的產物(3.1 g)。獲得的產物不需進一步純化而進行下一個步驟。

20 步驟 7：甲基-2-甲醯基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

粉末狀的碳酸鈉(1.64 g, 15.55 mmol)在 90-95°C 被添加至一充分攪拌的配於二甲亞砷(30.0 mL)中的甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(步驟 6) (3.1 g, 10.36 mmol)溶液，以及被攪拌歷時 2-3 小時。反應混合物被冷卻

至室溫，以及以水(300 ml)予以稀釋並且以乙酸乙酯(3x100 mL)予以萃取。組合的有機層以水(2x50mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。溶劑的移除提供如棕色黏稠油的粗產物(2.9 g)。經由使用氯仿：乙酸乙酯(95：5)為一洗提液的矽膠管柱之純化提供 2.2 g 的純產物。
m.p. 139-142 °C。

IR (淨值): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.92 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

步驟 8：(Z)-3-(7-甲氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸

丙二酸(1.33 g, 12.80 mmol)與吡啶(0.5 ml)被添加至一充分攪拌的配於甲苯(50.0 mL)中的甲基-2-甲氧基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(來自步驟 7) (2.0 g, 8.53 mmol)溶液。該反應混合物接而被迴流歷時 3-4 小時。反應混合物被冷卻至室溫，以 10%水性 HCl 溶液予以酸化並且以乙酸乙酯(2x100 mL)萃取。組合的有機層以水(2x100 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如淡黃色固體的產物(1.8 g)。
m.p. 175-178 °C。

IR (淨值): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3.88 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 6.50 (s, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.75 (bs, 1H)。

5 步驟 9：甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

一配於二氯甲烷(5.0 mL)的氯甲酸乙酯(940 mg, 8.68 mmol)溶液在 -10°C 被添加至一充分攪拌的(Z)-3-(7-甲氧基-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸(來自步驟 8) 10 (1.6 g, 5.79 mmol)溶液和配於二氯甲烷(15 mL)的三乙基胺(1.0 mL)中，以及被攪拌歷時 2-3 小時。水(50.0 mL)被添加至反應混合物；該有機相被分離並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如油的殘餘物般的中間物-9(1.5 g)。一配於水(5.0 mL)中的疊氮化鈉(1.0 g, 15.38 mmol)溶 15 液在 $5\text{-}10^\circ\text{C}$ 被添加至一充分攪拌的配於丙酮(15.0 mL)中的此殘餘物(1.5 g, 4.31 mmol)的溶液，以及被攪拌歷時 2-3 小時。反應混合物以冷水(100 ml)予以稀釋並且被過濾以提供如黃色固體(1.3 g)疊氮基中間物。

20 步驟 10：甲基-1-羥基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸酯

一配於(二)苯醚(50.0 mL)中的甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(來自步驟 9) (1.3 g)溶液被添加至一充分攪拌的配於(二)苯醚(25.0 mL)的三正丁胺(2.0 mL)迴流溶液中，以及被迴流歷時 1-1.5 小

時。多餘的(二)苯醚在真空下被移除，以及獲得的殘餘物以石油醚(3x25 mL)磨碎以提供如黃色固體的中間物-11(1.1 g)。

m.p.205-207 °C。

5 IR (淨值): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.81 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 11.57 (bs, 10 1H)。

步驟 11：甲基-1-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸酯

一甲基-1-羥基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸酯(來自步驟 10) (1.1 g)的溶液和三氯氧化磷(25 mL)被迴流歷時 15-16 小時。多餘的三氯氧化磷在真空下被移除。獲得的殘餘物以水(10.0 ml)予以稀釋並且以固體碳酸鈉使成為鹼性的。分離的固體被過濾，以水清洗並乾燥以得到如棕色固體的粗中間物-12(1.0 g)。經由使用氯仿：乙酸乙酯(9:1)為一洗提液的矽膠管柱之純化提供純的如淡黃色固體的中間物-12 (350 mg)。

m.p.195-197 °C。

IR (cm^{-1}): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz)。

步驟 12： 甲基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

5 甲基-1-氯 -6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(來自步驟 11) (330 mg)、於碳(50 mg)上 10% Pd、三乙基胺(2.0 mL)和 DMF(10.0 mL)的一混合物於一帕爾(Parr)裝置內在 50-55 psi 氫氣下被氫化。催化劑藉由過濾被移除以及濾液在真空下被濃縮。獲得的殘餘物經由使用氯仿：
10 丙酮(8:2)為一洗提液的矽膠管柱予以純化以提供如淺黃色固體的中間物-13 (200 mg)。

m.p. 210-213°C。

IR (淨值): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm^{-1} 。

15 ^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.00 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.94 (s, 1H)。

步驟 13： 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸

20 甲基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(來自步驟 12)(200 mg, 0.77 mmol)、甲醇(5.0 mL)和氫氧化鈉(160 mg, 3.88 mmol)的一混合物被迴流歷時 2-3 小時。多餘的甲醇在降低的壓力下被移除；殘餘物以水(5.0 ml)予以稀釋且以乙酸予以酸化至 pH 5-6。獲得的固體被過濾並乾燥以提供色澤不佳的白色固體之中間物 14 (130 mg)。

m.p. > 260°C。

IR (淨值): 3433, 2075, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 4.19 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 10.12 (s, 1H), 12.8 (bs, 1H)。

步驟 14: 4-硝苯基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸(來自步驟 13) (65 mg, 0.178 mmol)、鄰-硝基酚(37 mg, 0.267)、EDCI (51 mg, 0.267 mmol), 配於 DMF(3.0 mL)中的 4, 4-二甲胺基吡啶(2.0 mg, 0.017 mmol)的一混合物被加熱至 70-75°C 歷時 4-5 小時。在真空下移除溶劑之後獲得的殘餘物以水(5.0 mL)磨碎以提供如黃色固體的中間物-15 (55 mg)。

m.p. > 250°C。

IR (cm^{-1}): 3433, 2075, 1634, 1534, 1318, 1276, 1223, 1109, 1013, 776 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 4.14 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.41 (m, 3H), 8.73 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.87 (s, 1H)。

步驟 15: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6 甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺

氫化鈉(於礦物油中 60%的分散液) (18 mg, 0.45 mmol)

在 -5°C 被添加至一充分攪拌的 4-硝基苯基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啉-9-羧酸酯 (來自步驟 14) (55 mg, 0.15 mmol) 溶液和配於 DMF (2.0 mL) 中的 4-氨基-3,5-吡啶 (50 mg, 0.30 mmol) 內，以及被攪拌歷時 30-40 分鐘。多餘的 DMF 在降低的壓力下被移除，獲得的殘餘物以水 (5 ml) 予以稀釋以及以乙酸被酸化至 pH 5-6。獲得的固體被過濾，以水清洗並乾燥以提供色澤不佳的白色固體產物 (27 mg)。
m.p. $> 260^{\circ}\text{C}$ 。

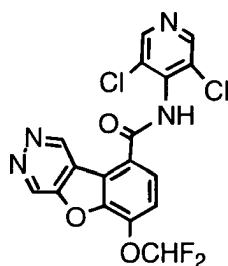
IR (淨值): 3434, 1657, 1631, 1559, 1494, 1394, 1287, 1179, 1097, 892, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 4.11 (s, 3H), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.82 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 10.93 (s, 1H)。

15 實施例 4

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]

嗒咩-9-羧醯胺



步驟 1: 2-乙氧羰基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸

20 2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯 (來自實施例 1 的步驟 5) (13.0 g) 溶液、鄰-甲苯磺酸鈉

(sodium p-thiocresolate) (20.26g, 1.5 equiv.)和六甲基磷酸三胺(hexamethylphosphoric acid triamide) (24.80 g, 1.5 equiv.)於乾甲苯內在迴流溫度與氮氣下被加熱歷時 2-6 h。

該反應混合物被冷卻至室溫，水被添加並且水層以二氯甲烷予以清洗。水層在 10-15°C 以濃縮的鹽酸予以酸化。沉澱的產物被過濾並乾燥。

m.p. - 高於 270°C。

步驟 2：2,4-二乙基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

2-乙氧羰基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸(來自步驟 1) (13 g) 的溶液，配於乙醇中的濃 H_2SO_4 被加熱至迴流溫度。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(500 ml)被添加至反應混合物以及獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。粗固體透過使用配於氯仿中的 20%乙酸乙酯為洗提液的矽膠管柱層析而予以純化。獲得 6.5 g 暗黃色的固體。

m.p. - 195-197°C。

步驟 3：2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

2,4-二乙基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯(來自步驟 2) (6.50 g)和配於 N,N-二甲基甲醯胺(70 ml)中的碳酸鉀(7.2 g)的一混合物在 80-90°C 被加熱至迴流溫度。接著氯二氟甲烷氣體在 80-90°C 起泡至該反應混合物。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物被冷卻至

室溫。接著水(300 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的鹽酸予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並在 40-45°C 下於烘箱中乾燥。獲得暗黃色的固體(6.5 g)。

m.p.- 74-78°C。

5 步驟 4：二乙基 3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 6 所說明的程序、自 2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯而被合成。

10 m.p.- 78-84°C。

IR (KBr):- 3080, 2987, 2929, 1719, 1623, 1578, 1508, 1421, 1378, 3131, 1271, 1226, 1155, 1104, 1049, 966, 778, 746 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.38 (t, 6H), 4.44 (m, 15 4H), 5.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J = 72.6$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)。

步驟 5：二乙基 7-二氟甲氧基-3-甲醯基苯并[b]呋喃-2, 4-二羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 7 所說明的程序、自 20 二乙基 3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯而被合成。

m.p.- 71-74°C。

IR (KBr):- 3386, 2992, 2887, 1726, 1701, 1621, 1587, 1513, 1380, 1300, 1284, 1224, 1187, 1084, 1053, 959, 779,

732 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.29 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 72.6$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 10.55 (s, 1H)。

步驟 6：乙基 6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 8 所說明的程序、自二乙基 7-二氟甲氧基-3-甲醯基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯而被合成。

m.p.- 210-214°C。

IR (KBr):- 3171, 2984, 1720, 1673, 1593, 1477, 1374, 1286, 1198, 1095, 1041, 891, 757 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.4 (t, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.64 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.09 (s, 1H), 13.6 (s, 1H)。

步驟 7：乙基 4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 9 所說明的程序、自乙基 6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸酯而被合成。

m.p.- 185-188°C。

IR (KBr):- 3098, 2994, 1715, 1635, 1593, 1578, 1427, 1383, 1337, 1283, 1162, 1140, 1090, 945, 846, 790 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.44 (t, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.69 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 10.35 (s, 1H)。

步驟 8：乙基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 10 所說明的程序、自乙基 4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸酯而被合成。

m.p.- 148-152°C。

10 IR (KBr):- 3051, 2993, 1718, 1633, 1596, 1447, 1405, 1283, 1201, 1121, 1081, 981, 792 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.44 (t, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.66 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 10.09 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)。

15 步驟 9：6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸

此化合物係透過實施例 1 的步驟 11 所說明的程序、自 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧酸乙酯而被合成。

m.p.- 高於 270°C。

20 IR (KBr):- 3046, 2927, 2789, 2497, 1874, 1710, 1630, 1596, 1455, 1280, 1134, 1081, 982, 783, 735 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.65 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 10.08 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

步驟 10：4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻
吡-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 1 的步驟 12 所說明的程序、自
6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸而被合成。

5 IR (KBr):- 3109, 3067, 2928, 1749, 1616, 1590, 1348,
1273, 1199, 1164, 1136, 1070, 972, 883, 861, 744 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.75 (t, 1H, $J = 72$ Hz),
7.81 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.44 (d,
1H, $J = 6.9$ Hz), 8.54 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 10.14 (s, 1H), 10.31
10 (s, 1H)。

步驟 11：N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并
[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧醯胺

此化合物係透過實施例 1 的步驟 13 所說明的程序、自
4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯
15 而被合成。

m.p. -高於 270°C 。

IR (KBr):- 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555,
1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.65 (t, 1H, $J = 72.6$
20 Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.84
(s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.26 (s, 1H)。

實施例 5

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]

噻吡-9-羧醯胺鈉鹽

g, 3.39 mmol)被添加至一配於 DMF(50mL)中的 2-甲氧基硫醇(5.0 g, 3.57 mmol)溶液，以及被攪拌在室溫下歷時 12.0 小時。水(100 ml)被添加至該反應混合物，並且以乙酸乙酯(3 x 125 ml)予以萃取。組合的乙酸乙酯層以水(2 x 50 ml)予以清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並且在真空下被濃縮以提供如黃色固體的產物(6.0 g)。

IR (KBr) 3061, 3070, 2905, 2838, 1725, 1628, 1595, 1570, 1408, 1309, 1263, 1176, 1027, 941, 839 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.06 (q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.21 (d, 1H)。

步驟 2：乙基 2-(7-甲氧基苯[*b*]噻吩-3-基)乙酸酯

4-(2-甲氧基苯基硫烷基)-3-側氧丁酸乙酯(來自步驟 1) (5 g, 1.86 mmol)在 80-90°C 與攪拌下被添加至多磷酸。反應的進行係以 TLC 予以監控。該反應完成之後，反應混合物被冷卻至室溫且冰(250 g)被添加至該反應團塊。有機的團塊以二氯甲烷(3x100 ml)予以萃取。組合的有機相以水(3 x 100 ml)接著透過鹽水(100 ml)予以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在濃縮有機的體積之後，於一個配於石油醚：乙酸乙酯(3 %)的二氧化矽管柱上純化以得到如黃色固體的純產物(2.0g)。

IR (KBr) 3091, 3070, 2979, 2937, 2838, 1728, 1686, 1570, 1533, 1475, 1368, 1307, 1263, 1176, 1151, 1027, 941,

839, 784, 716 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08(q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.58 (s, 1H)。

步驟 3： 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙醯胺

乙基 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯(來自步驟 2) (2.0 g, 8.0 mmol)被溶解於甲醇(10 ml)中，並且以氫(10 ml)飽和的 1,2-乙二醇(Ethylene glycol)在室溫下被添加至該溶液伴隨攪拌歷時 48.0 小時。甲醇在真空下被蒸發。水 (50 ml)被添加至該反應混合物，並且以乙酸乙酯(3 x 25 ml)予以萃取。組合的乙酸乙酯層以水(2 x 50 ml)予以清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，並且在真空下被濃縮以提供產物，其以戊烷(2 x 25 ml)予以清洗以得到色澤不佳的白色固體(1.2 g)。

IR (KBr) 3377, 3188, 2998, 2948, 2832, 1658, 1624, 1566, 1534, 1474, 1458, 1415, 1395, 1280, 1258, 1220, 1054, 935, 878, 778, 651. cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s broad, 2H)。

步驟 4： 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基胺

2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙醯胺(來自步驟 3) (1.0 g, 4.52 mmol)被溶解於 THF(20 ml)中，以及被加熱至 80°C 。

在加熱下配於 THF 中的硼烷(0.89 ml, 9.04mmol)被逐滴添加以及被攪拌歷時 3 小時。以稀釋的鹽酸(1.0 ml)予以酸化。THF 在真空下被蒸發且接而以氫氧化鈉(2 ml)溶液予以鹼化，並且以二乙醚(3 x 10 ml)予以萃取。組合的醚層以水
 5 (2 x 50 ml)予以清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並且在真空下被濃縮以提供產物，以鹽酸飽和的乙酸乙酯被添加至其，以及沉澱的固體被過濾如黃色的固體(600 mg)。

IR (KBr) 3390, 3090, 2961, 2934, 2838, 1658, 1595, 1570, 1522, 1503, 1474, 1440, 1365, 1265, 1137, 1108, 1089,
 10 1053, 1041, 934, 843. cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.12 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.97 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (s, 1H), 8.02 (s broad, 2H)。

步驟 5：乙基 2-(7-甲氧基苯[*b*]噻吩-3-基)胺基甲酸乙酯

15 2-(7-甲氧基苯[*b*]噻吩-3-基)乙基胺(來自步驟 4)(0.5 g, 1.94 mmol)被溶解於 THF(5 ml)中，以及氯甲酸乙酯(6.29 g, 4.28 mmol)與三乙基胺(0.5 ml)被添加至該溶液且在室溫下攪拌歷時 2.0 小時。水(50 ml)被添加至該反應混合物以及沉澱的固體被過濾以得到如白色固體(0.520 g)的產物。

20 IR (KBr) 3295, 3049, 2979, 2952, 2934, 2938, 1675, 1570, 1531, 1476, 1440, 1365, 1314, 1288, 1183, 1052, 960, 839, 786, 732 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.92 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.27 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.99(q, 2H),

6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (s broad, 1H), 7.37(d, 1H, , $J = 6.0$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步驟 6：乙基 8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯

5 乙基 2-(7-甲氧基苯[*b*]噻吩-3-基)胺基甲酸乙酯(來自
步驟 5)(0.30 g, 1.31 mmol)被溶解於甲苯(3 ml)中，以及鄰-
甲醛(para-formaldehyde)(0.055 g, 1.84 mmol)和鄰-甲苯磺
酸(0.011 g, 0.06 mmol)被添加至該溶液中且 120°C 的溫度下
被攪拌歷時 10 min。水(25 ml)被添加至該反應混合物以乙
10 酸乙酯(2 x 25 ml)予以萃取。組合的乙酸乙酯層以水(2 x 50
ml)予以清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並且在真空下被濃縮以
提供如白色固體的產物(0.180 g)。

IR (KBr) 3070, 2999, 2979, 2796, 1673, 1584, 1555,
1458, 1432, 1337, 1223, 1122, 1044, 1002, 936, 922, 884,
15 808, 775, 732 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.80 (t, 2H,
 $J = 6.0$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 4.08(q,
2H), 4.69(s, 2H), 6.92 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.15(d, 1H, , $J =$
6.0 Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

20 **步驟 7：乙基 5-甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯**

乙基 8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶
-2-羧酸酯(來自步驟 6)(0.18g, 0.62 mmol)被溶解於二氯甲
烷(5 ml)中並且被冷卻至 0°C。氯化錫(0.122 ml, 1.05 mmol)

與二氯甲基甲基醚(0.07 ml, 0.07 mmol)被逐滴添加至該溶液以及在冷卻下被攪拌歷時 2 小時。水(25 ml)被添加至該反應混合物以二氯甲烷(2 x 25 ml)予以萃取。組合的有機層以水(2x50ml)予以清洗,於無水硫酸鈉上乾燥並且在真空
5 下被濃縮以提供如固體的產物(0.170 g)。

IR (KBr) 3308, 3070, 2999, 2979, 2934, 2834, 1673, 1690, 1555, 1481, 1458, 1435, 1379, 1350, 1333, 1299, 1268, 1238, 1090, 1029, 921, 807 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 3.14 (t, 2H),
10 3.69 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.12(q, 2H), 4.77(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.99(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 10.39 (s, 1H)。

步驟 7: 2-乙氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩
[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸

配於丙酮(5 ml)中的乙基 5-甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,4-
15 四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯(來自步驟 6)(0.150 g, 0.470 mmol)溶液被冷卻至 10-20°C。胺基磺酸(0.056 g, 0.587 mmol)在 10-20°C 立即被添加至該反應混合物。接著配於水(3ml)中的亞氯酸鈉(0.052 g, 0.707mmol)溶液在相同的溫度下被逐滴添加。反應的進行係以 TLC 予以
20 監控。在終了時,水(15 ml)被添加至反應混合物。丙酮在真空下被蒸餾除去。獲得的固體被過濾並抽吸至乾燥。黃色的固體(0.110 g)被獲得。

IR (KBr) 3450, 3070, 2934, 2999, 2896, 2739, 1675, 1555, 1534, 1432, 1420, 1392, 1375, 1224, 1212, 1150, 1134,

步驟 1：2-特丁基氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸

2-乙氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸(來自實施例 6 的步驟 7)(700 mg)被懸浮
 5 於乙醇的氫氧化鉀(10 ml)中，以及水(2.5ml)被添加且在 80 °C 攪拌歷時 12 小時。乙醇在真空下被蒸發和於甲苯中被共蒸發。以鹽酸飽和的乙酸乙酯(10 ml)被添加至該反應混合物，以及沉澱的固體被過濾並於烘箱中乾燥以得到純的鹽酸鹽(600 mg)。鹽酸鹽(600 mg)、三乙基胺(0.5 ml)、配於二
 10 氯甲烷(5 ml)的 BOC-酸酐(478 mg,)在室溫下攪拌歷時 12 hr。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(25 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。並且以氯仿：乙酸乙酯(2 %)予以純化以得到純產
 15 物 310 mg 暗黃色的固體被獲得。

IR (KBr) 3430, 3011, 2953, 1690, 1550, 1473, 1463, 1392, 1363, 1257, 1243, 1190, 1043, 1011, 999, 875 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2 (s, 9H), 2.95 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 4.01 (t, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 9.0$
 20 Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步驟 2：2-(特丁基)-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2,5-二羧酸酯

SM (90 mg, 0.247mmol)、4-*N,N*-二甲胺基吡啶(3 mg, 0.024mmol)、鄰-硝基酚(41 mg, 0.297 mmol)和配於二氯甲

烷(5 ml)的 EDCI (57 mg, 0.297 mmol)的一混合物在室溫下
 攪拌歷時 6-7 hr。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了
 時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(25 ml)被添加至
 反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被
 5 過濾並於烘箱中乾燥。並且以氯仿：乙酸乙酯(10 %)予以
 純化以得到純產物 110 mg 暗黃色的固體被獲得。

IR (KBr) 3015, 2939, 2851, 1652, 1534, 1474, 1421,
 1361, 1352, 1281, 1263, 1164, 1142, 1056, 1092, 1005, 848
 cm⁻¹;

10 ¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.2 (s, 9H), 2.97 (t, 2H),
 3.38 (t, 2H), 4.05 (t, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, *J* = 9.0
 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz) 8.2 (d,
 2H, *J* = 9.0 Hz)。

步驟 3：特丁基 5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧
 15 基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯

2-(特丁基)-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并
 [4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2,5-二羧酸酯(來自步驟 2)(110 mg,
 0.250mmol)的一懸浮液與配於二甲基甲醯胺(5 ml)的 4-胺
 基-3,5-二氯吡啶(69 mg, 0.427mmol)在氮氣下被冷卻至
 20 -10-0°C。繼之氫化鈉(15 mg, 0.377mmol)在相同的溫度與氮
 氣下立即被添加。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了
 時，反應混合物被冷卻至 0-10°C。水(25 ml)在 0-10°C 下被
 逐滴添加至該反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲
 得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。並且以氯仿：乙酸乙

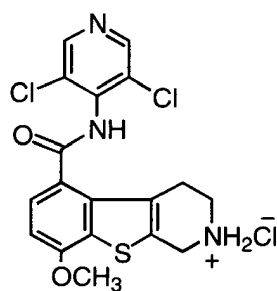
酯(10 %)予以純化以得到純產物 90 mg 暗黃色的固體被獲得。

IR (KBr): 3435, 3012, 2929, 2853, 1666, 1553, 1480, 1423, 1366, 1280, 1252, 1164, 1092, 1025, 868 cm^{-1} ;

5 ^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2(s, 9H), 2.89(t, 2H), 3.60(t, 2H), 4.02(t, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.05(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.69(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.78(s, 2H), 10.84(s, 1H)。

實施例 8

10 *N*5 (3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺鹽酸鹽



特丁基 5-(3,5-二氯-4-吡啶基氨基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯(實施例 7)(40 mg, mmol)被懸浮於以鹽酸飽和的乙酸乙酯(5 ml)中
15 在室溫下攪拌歷時 1 小時。乙酸乙酯在真空下被蒸發，以及以二乙醚予以清洗並於烘箱中乾燥以得到純的鹽類 20 mg。

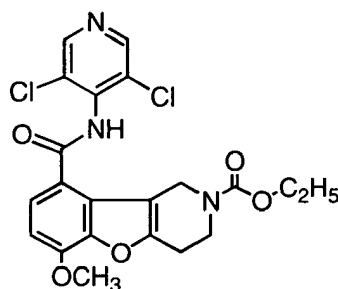
IR (KBr) 3020, 2928, 1634, 1554, 1503, 1482, 1441, 1393, 1251, 1215, 1097, 1075, 757 cm^{-1} ;

20 ^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.02 (t, 2H), 3.31(t, 2H), 4.04(t, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.12(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.76(d, 1H,

$J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.79(s, 2H), 9.45(s broad, 2H), 10.91(s, 1H)。

實施例 9

乙基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基(pyridyl)胺基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-2-羧酸酯



5

步驟1：乙基 7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-羧酸酯：

異香草醛(10.0 g, 65.72 mmol)被溶解於 DMF(100mL)中。碳酸鉀(22.7 g, 164.3 mmol)被添加至此溶液中接著溴乙酸乙酯(16.46 g, 98.58 mmol)的添加以及在 140°C 被加熱歷
10 時 6h。反應混合物於矽藻土基床(Celite bed)上被過濾。濾液於旋轉蒸發器上被蒸發，以及繼之以水(250 ml)予以稀釋且以乙酸乙酯(50ml x4)予以萃取。有機層以水(25 ml x3)、鹽水(25 ml)予以清洗，於硫酸鈉上乾燥並被濃縮以產生 11.0 g 的如黃色固體的產物。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 6.91 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)。

IR (KBr): 3128, 2984, 1714, 1578, 1494, 1324, 1297, 1193, 1090, 942, 732 cm^{-1} 。

20 步驟2：(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)甲醇

乙基 7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-羧酸酯(來自步驟1)(1.0

g, 4.54 mmol)被溶解於THF(25 ml)中。氫化鋰鋁(0.344 g, 9.09 mmol)在0°C一部份一部份地被添加至此溶液中以及被攪拌歷時2h。反應以冰以予以猝滅且被過濾，以及濾液在硫酸鈉上被乾燥與在旋轉蒸發器上被濃縮以產生600 mg 5 的如一淡黃色濃稠液體的產物。

^1H nmr (CDCl_3): δ 3.98 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H)。

IR (KBr): 3392, 2941, 2840, 1735, 1606, 1622, 1588, 1493, 1436, 1284, 1095, 972, 932, 731 cm^{-1} 。

10 步驟3：2-(氯甲基)-7-甲氧基-1-苯并呋喃

(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(來自步驟2)(1.5 g, 8.42 mmol)被溶解於二氯甲烷(25 ml)中。三乙基胺(1.7g, 16.85mmol)與甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride) (1.44 g, 16.85 mmol)在0°C下被添加至此溶液中以及被攪拌歷時 15 2h。反應混合物以水(10 ml)予以稀釋並且以乙酸乙酯(25ml x 3)予以萃取。有機層以水(10 ml x 2)、鹽水(15 ml)予以清洗，於硫酸鈉上乾燥並被濃縮以提供1.5g如淡黃色濃稠的液體的產物。

^1H nmr (CDCl_3): δ 4.01 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.47 20 (s, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H)。

IR (KBr): 3113, 2963, 2713, 1621, 1601, 1435, 1359, 1270, 1173, 1060, 975, 819 cm^{-1} 。

步驟4：(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙腈：

2-(氯甲基)-7-甲氧基-1-苯并呋喃(來自步驟 3)(1.0 g,

3.92 mmol)被溶解於 DMF(20mL)中且氰化鈉(190 mg, 3.92 mmol)在 0°C 下被添加，以及反應在室溫下被攪拌歷時 2h。反應藉由以水(100 ml)稀釋而被猝滅，並且以乙酸乙酯(25 ml x 3)予以萃取。有機層以水(20 ml x 2)、鹽水(15 ml)予以清洗，於硫酸鈉上乾燥並被濃縮以產生 1.0 g 棕色濃稠液體的產物。化合物藉由使用 100-200 篩孔的矽膠且以 5% 乙酸乙酯-石油醚予以洗提之管柱層析而被純化。產量 = 500mg (黃色的固體)。

^1H nmr (CDCl_3): δ 3.93 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.13-7.18 (m, 2H)。

IR (KBr): 3020, 2923, 2258, 1622, 1607, 1508, 1494, 1436, 1311, 1272, 1214, 1095, 755 cm^{-1} 。

步驟5：2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙醯胺

(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙腈(來自步驟4) (500 mg, 2.67 mmol)被溶解於甲醇中(20 ml)。濃HCl (0.038 g, 1.068 mmol)與10% Pd/C(250 mg)被添加至此且在40psi下維持氫化歷時6h。反應混合物經由矽藻土被過濾，並且於硫酸鈉上乾燥以及被濃縮以產生500 mg的如棕色濃稠液體的產物。

^1H -nmr (CDCl_3): δ 2.93 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.10-7.15 (m, 2H)。

IR (KBr): 3429, 2985, 2450, 1623, 1492, 1438, 1284, 1269, 1202, 1183, 1096, 934, 731 cm^{-1} 。

步驟6：乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸乙酯

2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙醯胺(來自步驟 5)(100 mg, 0.523 mmol)被溶解於 THF(4 ml)中。三乙基胺(0.211 g, 2.09 mmol)與氯甲酸乙酯(0.085 g, 0.784 mmol)在 0°C 下被
5 添加至此溶液中且接而在室溫下被攪拌歷時 5h。THF 被蒸發以及殘餘物藉由使用 100-200 篩孔的矽膠且以 5% 乙酸乙酯-石油醚予以洗提之管柱層析而被純化以獲得 30mg 的黃色濃稠的液體。

^1H nmr (CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H), 3.01 (t, 2H), 3.57 (t, 10 2H), 4.0 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.08-7.15 (m, 2H)。

步驟 7：2-乙氧羰基(ethoxycarbonyl)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡啶：

乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)胺基甲酸乙酯(來自步驟 6)(50 mg, 0.190 mmol)被溶解於甲苯(5 ml)中。鄰-
15 甲醛(17mg, 0.570 mmol)與鄰-甲苯磺酸(2.5 mg)被添加至此且接受共沸蒸餾歷時 2h。甲苯被蒸發以及殘餘物藉由使用 100-200 篩孔的矽膠且以配於石油醚中的 10%丙酮予以洗提之管柱層析而被純化。純化化合物的產量是 20mg (白色的
20 固體)。

^1H nmr (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.89 (s, 2H), 3.87 (brs, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.60 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.15 (t, 1H)。

IR (KBr) : 3392, 2931, 1698, 1622, 1495, 1435, 1333,

1268, 1226, 1115, 1084, 1014, 775 cm^{-1} 。

步驟8：2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃

[3,2-*c*]吡啶-9-甲醛(carbaldehyde)：

2-乙氧羰基(ethoxycarbonyl)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]

- 5 苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶(來自步驟7)(0.420 g, 1.52 mmol)被溶解於二氯甲烷(25 ml)中。氯化錫(0.675 g, 2.59 mmol)被添加至此，接著在 -10°C 添加二氯甲基甲基醚(0.17 g, 1.52 mmol)以及被攪拌歷時 30min。反應透過倒在壓碎的冰上予以猝滅並且以乙酸乙酯予以萃取。乙酸乙酯層以水(10 ml x 2)、
- 10 鹽水予以清洗，於硫酸鈉上乾燥與濃縮。殘餘物藉由使用100-200 篩孔的矽膠且以配於石油醚中的 10%乙酸乙酯予以洗提之管柱層析而被純化以得到 170mg 的如白色固體的產物。

- ^1H -nmr (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.92 (brs, 2H), 3.87
- 15 (brs, 2H), 4.09(s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.96 (s, 1H)。

步驟 9：2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃

[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸

- 2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃
- 20 [3,2-*c*]吡啶-9-甲醛(來自步驟8) (170 mg, 0.559 mmol)被溶解於丙酮(10 ml)：水(2.5ml)中。胺基磺酸(81.0 mg, 0.838 mmol)被添加至此溶液中且繼之反應被冷卻至 0°C 。繼之配於水(2.5 ml)中的亞氯酸鈉(85 mg, 0.950 mmol)被逐滴添加以維持溫度低於 10°C ，以及反應進一步被攪拌歷時 2h。反

應以水(20 ml)予以猝滅，以及沉澱物被過濾與濃縮以提供
120 mg 白色的固體為產物。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H), 2.93 (brs, 2H), 3.86
(brs, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.93 (brs, 2H), 6.82
5 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

**步驟10：4-硝苯基 (2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]
苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶)-9-羧酸酯**

2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃
[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸(來自步驟9) (100 mg, 0.338 mmol)、鄰-
10 硝基酚(94 mg, 677mmol)、EDCI (0.161mg, 0.845 mmol)與
TEA(6.0 mg, 0.067mmol)被移至 THF(5 ml)中以及在室溫下
攪拌歷時 4h。反應以水(10 ml)予以稀釋，以及獲得的沉澱
物被過濾與乾燥以產生 80mg 的產物白色的固體。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ 1.25 (brs, 3H), 2.94 (brs, 2H),
15 3.85 (brs, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.89 (brs, 2H),
6.86 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.43 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H,
 $J = 9.0\text{Hz}$), 8.35 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

**步驟11：乙基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基(pyidyl)胺基甲醯基)-8-
甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-2-羧酸酯**

20 配於DMF(2.5mL)中的4-硝苯基 (2-乙氧羰基-6-甲氧基
-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶)-9-羧酸酯(來自步驟
10) (80 mg, 0.192 mmol)在 -10°C 下被逐滴添加至含有氫化
鈉(27 mg, 0.576 mmol)與配於DMF(2.5mL)中的3,5-二氯-4-
胺基吡啶(37 mg, 0.230 mmol)的燒瓶中以及被攪拌歷時

1h。反應以冰予以猝滅，以水(30 ml)予以稀釋並且以乙酸乙酯(10ml x 3)予以萃取。有機層以水(10ml)、鹽水(10ml)予以清洗，於硫酸鈉上乾燥並被濃縮以得到50 mg的如暗白色固體的產物。化合物以二乙醚予以清洗。純化合物的產量=35 mg (白色的固體)。

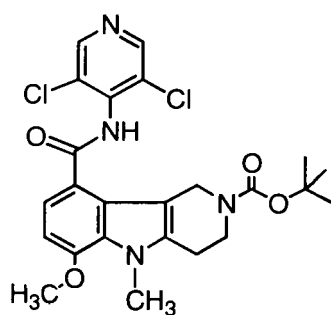
^1H -nmr (CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 2.92 (brs, 2H), 3.86 (brs, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.61 (s, 2H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.6 (brs, 1H)。

IR (KBr): 3019, 2849, 2400, 1683, 1579, 1477, 1402, 1304, 1215, 1120, 928, 767 cm^{-1} 。

mp: 化合物融化 $>250^\circ\text{C}$ 。

實施例 10

特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲鹽基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯



步驟1：甲基 3-(2-氯胼基)-4-甲氧基苯甲酸酯

配於 80 ml 濃 HCl 的甲基 4-甲氧基-3-胺基-苯甲酸酯 (0.044mol) 的一混合物在室溫下被攪拌歷時 3 hr，繼之配於 20 ml 水的亞硝酸鈉 (0.044mol) 溶液在 -30°C (浴溫) 被添加持

續 30 min 以及被攪拌歷時 30 min。配於 40 ml 濃 HCl 的一
 氯化亞錫(0.088 mol)溶液被逐滴添加維持一低於-20°C 的
 溫度以及攪拌持續歷時 1h(其形成非常濃稠的團塊)。反應
 以 400 ml(20 % NaOH)予以猝滅與適當的冷卻，並且以二乙
 5 醚(200 x 3 ml)予以萃取。有機層以水(100 ml)予以清洗，於
 硫酸鈉上乾燥並濃縮低於 40°C。粗團塊被移至 50 ml 的二
 乙醚，並且以 HCl 飽和的乙酸乙酯予以酸化以得到氫氯化
 胍鹽類(60%)，其在真空下被乾燥。

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ 10.06 (3H, bs, 以 D₂O 交換), 7.90
 10 (1H, bs), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.4Hz, *J* = 1.8Hz), 7.59 (1H, d, *J*
 = 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 3.92 (3H, s), 3.8 (3H, s)。

步驟2：2-特丁基 9-甲基 6-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶
 [4,3-*b*]吡啶-2, 9-二羧酸酯

3-(2-氯胍基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(來自步驟 1)(0.0042
 15 mol)與配於乙醇中(20 ml)的 N-Boc-4-哌啶酮(0.0063 mol)的
 一混合物在室溫下被攪拌歷時 18 h。反應在真空下被濃
 縮，以及產物以使用配於石油醚中的 20%乙酸乙酯的矽膠
 管柱層析而被單離。

¹H-nmr (CDCl₃): δ 11.4(1H, bs, exchange with
 20 D₂O), 7.63 (1H, d, *J* = 8.7Hz), 6.73 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 4.79
 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.64 (2H, t), 2.76 (2H, t),
 1.42 (9H, s)。

步驟3：2-特丁基 9-甲基 -6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫
 -2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2, 9-二羧酸酯

一配於 N, N-二甲基乙醯胺(20 ml)中的 2-特丁基 9-甲基 6-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2, 9-二羧酸酯(來自步驟 2) (0.0027 mol)溶液在 0°C 被添加氫化鈉(0.0081mol)。在 0°C 攪拌歷時 30 min 繼之碘代甲烷(0.0040 mol)被添加以及攪拌持續歷時 2 h。反應以水予以猝滅並且以乙酸乙酯予以萃取，以水以及接而以鹽水溶液予以清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。產物透過使用 10% 乙酸乙酯：石油醚的矽膠管柱層析而被純化。

^1H -nmr (CDCl_3): δ 7.72 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.79 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.83 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.49 (9H, s)。

步驟 4：2-特丁基氧羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-羧酸

1N NaOH (0.010mol)溶液被添加至一配於甲醇中(20ml)的 2-特丁基 9-甲基 -6-甲氧基-5-甲基-1, 3, 4, 5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2, 9-二羧酸酯(來自步驟 3)(0.0026 mol)溶液中以及被迴流過夜。

反應繼之在真空下被濃縮，以小量的水予以稀釋以及接而以乙酸乙酯(10 x 2 ml)予以清洗。水層以 1N HCl 溶液被中和多至 pH 2。被沉澱出的固體被過濾，以水予以充分清洗與乾燥。

^1H -nmr ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.86 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.92 (2H, bs), 3.98 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.81 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.49 (9H, s)。

步驟 5: 2-特丁基 9-(4-硝基苯基) 6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-二羧酸酯

鄰硝基酚(0.0011 mol)、EDCI (0.0008 mol)、DMAP (0.0001 mol)被添加至配於 THF(10 ml)中的 2-特丁基氧羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-羧酸(0.0005 mol)的溶液中，以及形成的反應混合物在室溫下被攪拌過夜。反應以小量的水予以稀釋以及被沉澱的黃色的固體被過濾出並且乾燥。

^1H -nmr (DMSO- d_6): δ 8.36 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.4 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.72 (2H, bs), 4.00 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.66 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.38 (9H, s)。

步驟 6: 特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲酯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯

2-特丁基 9-(4-硝基苯基) 6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-二羧酸酯(來自步驟 5) (0.0006 mol) 與配於乾 DMF(10 ml)的 4-胺基-3,5-吡啶(0.0007 mol)的一混合物在 0°C 被攪拌歷時 20 min，氫化鈉(0.0018 mol)被添加至該溶液中以及被攪拌歷時 1h。反應於水中被猝滅以得到黃色的懸浮液，1N HCl 被緩慢地添加以得到白色的固體，其被過濾，以水清洗並乾燥。

^1H -nmr (DMSO- d_6): δ 10.47 (1H, s, 以 D_2O 交換), 8.75 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.47 (2H, bs), 3.96 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.68 (2H, t), 2.77

(2H, t), 1.38 (9H, s)。

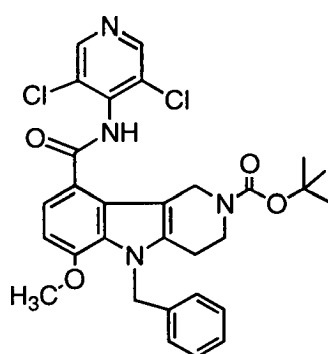
IR (KBr): 2976, 2932, 1697, 1661, 1556, 1568, 1479, 1246, 1167, 1054, 769 cm^{-1} 。

融點：226°C。

5

實施例 11

特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲鹽基)-6-甲氧基-5-苯
甲基-1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯



此化合物係照著實施例 10 的步驟 3 至步驟 6 所說明的
10 方法被合成，除了在步驟 3 使用溴苯甲基取代碘代甲烷之
外。

^1H -nmr(DMSO- d_6): 10.52 (1H, s, 以 D_2O 交換), 8.75
(2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.25(3H, m), 6.93 (2H, d, J
= 7.2Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65 (2H, s), 4.50 (2H, bs),
15 3.86 (3H, s), 3.64(2H, t), 2.69 (2H, t), 1.36 (9H, s)。

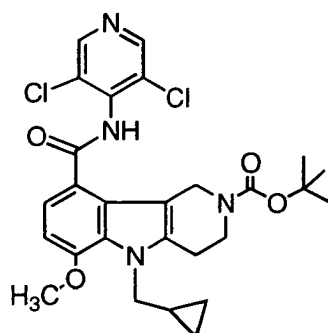
IR(KBr): 3218, 2974, 2938, 1682, 1642, 1562, 1454, 1408, 1254, 1165, 1123, 1106, 1009, 727,651 cm^{-1} 。

融點：210°C。

實施例 12

20 特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲鹽基)-6-甲氧基-5-環

丙基甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸酯



此化合物係照著實施例 10 的步驟 3 至步驟 6 所說明的方法被合成，除了在步驟 3 使用溴化環丙基甲基 (cyclopropylmethylbromide) 取代碘代甲烷之外。

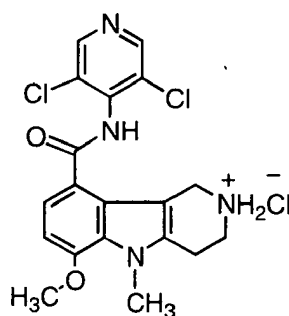
^1H -nmr(DMSO- d_6): δ 10.49 (1H, s, 以 D_2O 交換), 8.75 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.52 (2H, bs), 4.25 (2H, d) 4.03(3H, s), 3.82 (2H, t), 2.85(2H, t), 1.25(9H, s), 1.02(1H, m), 0.387 (2H, d), 0.307 (2H, d)。

IR (KBr): 3271, 2974, 2833, 1690, 1651, 1562, 1488, 1407, 1259, 1239, 1169, 1123, 1021, 773 cm^{-1} 。

融點：230°C。

實施例 13

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲鹽基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚 鹽酸鹽



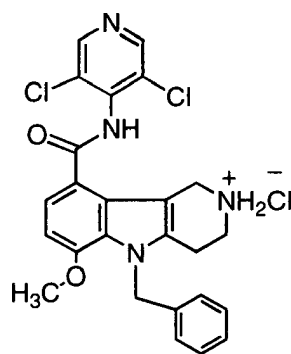
特丁基 9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸酯(實施例 10)(0.00025 mol)被添加至一冷凍的 10ml 的以 HCl 飽和的乙酸乙酯溶液中以及在 0°C 下被攪拌歷時 2 h。乙酸乙酯層被倒出以及二乙醚被添加至其被攪拌歷時 30 min，以及繼而醚層被倒出相同的程序被接續歷時 2-3 次以移除 HCl 且繼之被過濾出並乾燥。

¹H-nmr (DMSO-*d*₆): δ 10.5 (1H, s, 以 D₂O 交換), 9.12 (2H, bs), 8.73 (2H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.7Hz), 4.18 (2H, bs), 3.95(3H, s), 3.90(3H, s), 3.96 (2H, t), 3.01(2H, t)。

IR(KBr): 3266, 2956, 1622, 1657, 1568, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm⁻¹。

實施例 14

15 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚 鹽酸鹽



此化合物係使用實施例 13 所說明的方法自實施例 11 被合成。

20 ¹H--nmr(DMSO-*d*₆): 10.64 (1H, s, 以 D₂O 交換), 9.12

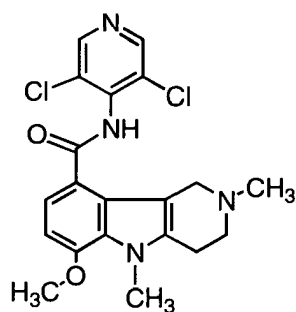
(2H, bs), 8.77 (2H, s), 7.63(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.26 (3H, m),
7.01(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.66 (2H, s),
4.24 (2H, bs), 3.88 (3H, s), 3.46(2H, t), 2.99 (2H, t)。

IR(KBr): 3231, 2935, 1650, 1607, 1566, 1483, 1451,
5 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm^{-1} 。

融點：高於 250°C 分解。

實施例 15

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-2,5-甲基 -1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吡啶



10

氰基硼氫鈉(0.241mmol.)、甲醛(0.241mmol.)被添加至
配於乙醇中的 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧
基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吡啶鹽酸鹽(實施例
13) (0.0096mmol)溶液中且被攪拌歷時 15 min。乙酸被添加
15 以調整 pH 至 5，以及形成的反應團塊被攪拌歷時 5 h。反
應團塊在高度真空下被濃縮，被添加碳酸氫鈉的飽和溶液
且繼之以二氯甲烷予以萃取，於硫酸鈉上乾燥並且濃縮。
產物透過於二乙醚中磨碎而被純化。

^1H -nmr(DMSO- d_6): δ 10.47 (1H, s, 以 D_2O 交換), 8.75
20 (2H,s), 7.48 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$),

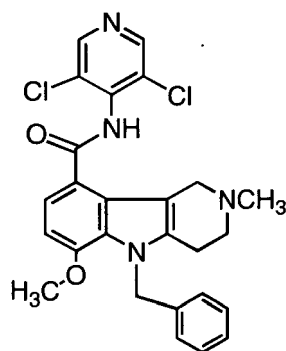
3.96(3H,s), 3.89 (3H, s), 3.75 (2H, bs), 2.97(2H, bs), 2.89 (2H, bs), 2.51(3H,s)。

IR (KBr): 3232, 2942, 2169, 1657, 1566, 1471, 1402, 252, 1108, 1045, 801, 774 cm^{-1} 。

5 融點：248°C。

實施例 16

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-2-甲基-5-苯
甲基-1,3,4,5-四氫-1H-吡啶[4,3-b]吲哚



10 此化合物係使用實施例 15 所說明的方法自實施例 14 被合成。

^1H -nmr(DMSO- d_6): 10.52 (1H, s, 以 D_2O 交換), 8.75 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.25 (3H, m), 6.93 (2H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65 (2H, s), 4.80 (3H, s),
15 3.47 (2H, bs), 2.68 (2H, bs), 2.63 (2H, bs), 2.31 (3H, s)。

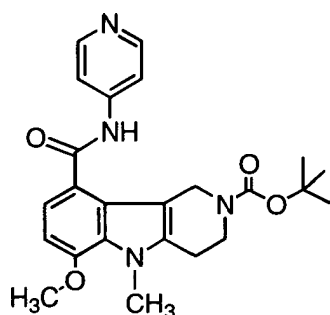
IR (KBr): 2922, 2809, 1670, 1577, 1546, 1510, 1410, 1350, 1296, 1112, 894, 804, 706 cm^{-1} 。

融點：高於 250°C 分解。

實施例 17

20 特丁基 9-(4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-

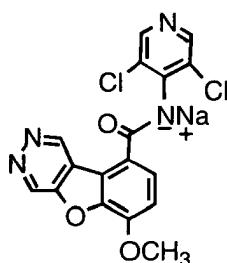
四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸酯



此化合物係使用實施例 10 的步驟 6 中所說明的方法、
自 2-特丁基 9-(4-硝基苯基) 6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫
5 -2*H*-吡啶[4,3-*b*]吲哚-9-二羧酸酯(來自實施例 10 的步驟 5)
而被合成。4-胺基-3,5-吡啶係由 4-胺基吡啶所取代。

實施例 18

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻
吡-9-羧醯胺鈉鹽



10

氫化鈉(15 mg)在相同的溫度下在氮氣下立即被添加至
配於 THF 的 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋
喃[2,3-*d*]噻吡-9-羧醯胺(實施例 1) (70 mg)的懸浮液中。反
應的進行以 IR 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下
15 被濃縮。

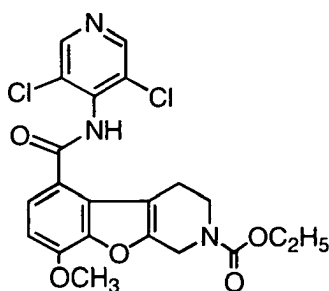
IR (KBr): 3096, 2968, 2928, 1628, 1583, 1526, 1467,
1450, 1390, 1292, 1202, 1118, 1026, 885, 811 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.05 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.23 (s, 2H), 9.83 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)。

實施例19

5 *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫

[1] 苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺



步驟 1: (7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙腈: 7-甲氧基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(參考) (7.5 g, 0.046 mol) 的溶液、氯乙酸 (19.55 g, 0.23 mol) 與配於二甲苯的乙酸銨 (7.08 g, 0.092 mol) 使用迪安-斯達克裝置 (dean stark apparatus) 被迴流歷時 16-18 h。二甲苯在減弱的壓力下被移除。棕黑色的殘餘物被移至乙酸乙酯中、以水予以清洗與被濃縮。於矽膠上純化其產出 (7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙腈 (30%)。

15 ^1H -nmr (CDCl_3): δ 3.72 (s, 2H), 4.023 (s, 3H), 6.887 (d, 1H), 7.271-7.152 (m, 3H), 7.679 (s, 1H)。

步驟 2: 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙胺 鹽酸鹽

(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙腈(來自步驟 1) (750 mg, 0.004 mol) 的一溶液在 0°C 下被逐滴添加至配於乾醚中的氫化鋰鋁 (580 mg, 0.01 mol) 懸浮液中, 以及被攪拌歷時半小時。添加最少的水和過量的氯仿, 其被攪拌過夜。氯仿

層於無水硫酸鈉上被乾燥與被濃縮。殘餘物被溶解於乾醚中，以及鹽酸鹽(92%)透過以 HCl 飽和的乙酸乙酯的添加予以製備。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) : 2.968 (t, 2H, $J = 7.35$ Hz), 3.087 (t, 2H, $J = 7.05$ Hz), 3.926 (s, 3H), 7.276-7.182 (m, 2H), 8.082 (br, s, 2H, 以 D_2O 予以交換)。

步驟3：乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)胺基甲酸乙酯

三乙基胺(0.769 g, 7.6 mmol)接著氯甲酸乙酯(0.265 g, 2.4 mmol) 被添加至配於乾 THF 中的 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙胺 鹽酸鹽(來自步驟 2) (0.432 g, 1.9 mmol) 的懸浮液中，以及被攪拌歷時 18 hr。水被添加至其並且以乙酸乙酯予以萃取。有機層被濃縮以及於矽膠管柱上被純化以產生乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)胺基甲酸乙酯(82%)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 1.23 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.890 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.510 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 4.014 (s, 3H), 4.118 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.728 (br s, 1H, 以 D_2O 予以交換), 6.823 (d, 1H, $J = 5.85$ Hz), 7.165-7.238 (m, 2H), 7.476 (s, 1H)。

步驟4：乙基 8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯

一乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)胺基甲酸乙酯(來自步驟 4) (0.649 g, 2.5 mmol) 的溶液、鄰-甲醛(0.150 g, 5.0 mmol) 與 4-甲苯磺酸(0.0475 g, 0.125 mmol) 接受迪安-斯達克歷時 2-3 hr。在冷卻至 RT 後，水被添加且有機層被分

離，於無水硫酸鈉乾燥並被濃縮。於矽膠上純化，其產出
8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸乙酯
(96%)。

¹H-nmr (CDCl₃): 1.29 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.73 (br s, 2H),
5 3.80 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.65
(br s, 2H), 6.79 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.5
Hz), 7.162 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz)。

**步驟6：乙基 5-甲醯基-8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃
[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯**

10 氯化錫 (0.424 g, 1.6 mmol) 與 1,1-二氯甲基甲基醚
(0.1655 g, 1.4 mmol) 在 -10 °C 被添加至一配於二氯甲烷的
乙基 8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧
酸酯 (來自步驟5) (0.264 g, 0.96 mmol) 溶液中。反應團塊以
二氯甲烷予以稀釋，水被添加至其以及有機層在分離之後
15 以水充分地清洗。其被濃縮以及被純化以產生乙基 5-甲醯
基-8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯
(97%)。

¹H-nmr (CDCl₃): 1.34 (m, 3H), 3.15 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz),
3.78 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.70 (br s, 2H),
20 6.89 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.1), 10.04 (s, 1H)。

**步驟7：2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃
[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸**

乙基 5-甲醯基-8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃
[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯 (來自步驟6) (0.310 g, 1.02 mmol)

被移至丙酮水混合物中。胺基磺胺(0.148 g, 1.53 mmol)與亞
 氯酸鈉(0.157 g, 1.73 mmol)被添加至此，以及被攪拌歷時半
 小時。在減弱的壓力下移除丙酮且以水稀釋之後，其產出
 2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶
 5 -5-羧酸(41%)，其被過濾出，以水清洗並乾燥。

^1H -nmr (DMSO- d_6): 1.22 (t, 3H, $J = 7.05$ Hz), 2.94 (br s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.984 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$), 4.62 (br s, 2H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.7-12.8 (br s, 1H, 以 D_2O 予以交換)。

10 步驟8：4-硝苯基 2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯

— 2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸(來自步驟7) (0.352 g, 1.1 mmol)溶液、
 4-硝基酚(0.229 g, 1.65 mmol)、EDCI (0.253 g, 1.32 mmol)
 15 與配於四氫呋喃的 4-(*N,N*-二甲基)胺基吡啶(0.027 g, 0.22 mmol)被攪拌過夜。水被添加至 RM，以乙酸乙酯予以萃
 取，以及在無水硫酸鈉上乾燥之後，有機層被濃縮。固體
 於矽膠上被層析以產生 4-硝苯基 2-(乙氧羰基)-8-甲氧基
 -1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯。

20 ^1H -nmr (CDCl_3): 1.288(t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.086 (br s, 2H), 3.729(br s, 2H), 4.114(s, 3H), 4.194(q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.710 (br s, 2H), 6.896 (dd, 2H), 8.154 (dd, 2H)。

步驟9： *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺

下氫化鈉(0.0162 g, 0.675 mmol)在 0°C 被添加至一配於乾 DMF 中的 4-胺基-3,5-二氯吡啶(0.125 g, 0.765 mmol)溶液中，接著 4-硝苯基 2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯(0.197 g, 0.45 mmol)。水被添加至 RM。固體被過濾出以及被純化帶有 CHCl₃ : EtOAc 的矽膠管柱上以產生 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺。

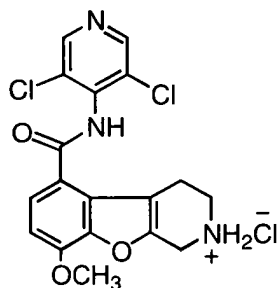
¹H-nmr (DMSO-*d*₆): 1.20 (t, 3H, *J* = 6.9Hz), 2.74 (br s, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.095 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.63 (br s, 2H), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.73(d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.758 (s, 2H), 10.639(s, 1H)。

IR (KBr) (cm⁻¹):- 3344, 3019, 2980, 1696, 1665, 1484, 1261, 1223。

15

實施例 20

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺 鹽酸鹽



20 步驟1： 2-(特丁氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸

2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃
 [2,3-*c*]吡啶-5-羧酸(1.99 gm, 0.0063 mol) (來自實施例19的
 步驟No.7)被移至3 N的氫氧化鉀(1.77 gm, 0.0315 mol)溶液
 中並且被迴流歷時2 hr。在以乙酸乙酯萃取之後，二碳酸 二
 5 -特丁基酯(Di-*tert*-butyl dicarbonate)(2.75 gm, 0.0126 mol)
 被添加至其，以及在室溫下攪拌它過夜。反應混合物以溶
 劑醚予以萃取並且以過(二)硫酸鉀(potassium persulphate)
 予以酸化。固體2-(特丁氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]
 苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸(69%)被過濾出，以水清洗並於
 10 真空中乾燥。

^1H -nmr (DMSO- d_6): δ 1.4 (s, 9H), 2.926 (br s, 2H),
 3.595 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.985 (s, 3H), 4.576 (s, 2H), 6.998
 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.815 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz) 12.7(br s, 1H,
 以D₂O予以交換)。

15 步驟2: 4-硝苯基2-(特丁基氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]
 苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯

此化合物係使用實施例 19 的步驟 8 所描述的方法而自
 2-(特丁氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡
 啶-5-羧酸(來自步驟 1)合成。

20 步驟3: *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(特丁基氧羰基)-8-甲氧基
 -1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺

此化合物係使用實施例 19 的步驟 9 所描述的方法而自
 4-硝苯基 2-(特丁基氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并
 呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯(來自步驟 2)合成。

^1H -nmr (DMSO- d_6): δ 1.425(s, 9H), 2.722(s, 2H), 3.584(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 4.01(s, 3H), 4.588(s, 2H), 7.082(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.734(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.759(s, 2H), 10.639 (s, 1H, 以 D_2O 予以交換)。

5 步驟4： *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺 鹽酸鹽

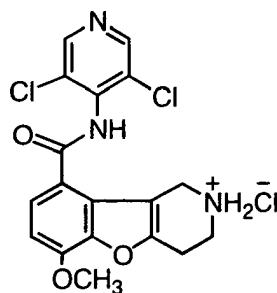
N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(特丁氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺(來自步驟3) (645 mg, 0.0013mol)被移至乾乙酸乙酯中，以及以HCl飽和的乙酸乙酯在 0°C 下被添加至其。其接而被攪拌歷時一小時。乙酸乙酯在減弱的壓力下被移除，以及乾溶劑醚被添加至其。固體 *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺 鹽酸鹽(XIII)被過濾，以乾溶劑清洗並乾燥。

15 ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.040(t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.443(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.984(s, 3H), 4.393(s, 2H), 7.005(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.77(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.569(s, 2H)。

IR (KBr; cm^{-1}) 3422, 3233, 2722, 1674, 1493, 1289, 1272, 1009。

20 實施例21

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺 鹽酸鹽



步驟1： 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸

5 2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸(來自實施例 9 的步驟 9)(1.8 g, 6.10 mmol)被溶解於甲醇(10 ml)中。被溶解於 10ml 的水中的 KOH (6.8 g, 122.03 mmol)被添加至此，以及反應混合物被迴流過夜。反應混合物被濃縮，以及殘餘物以水(25 ml)予以稀釋且以(15 ml)飽和的氯化銨溶液予以中和。獲得的沉澱物被過濾並在真空下被乾燥。產量=1.6 g (淡黃色的固體)。

步驟2： 2-(特丁氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸

15 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸(來自步驟 1)(1.6 g, 8.09 mmol)被溶解於 1M NaOH (25 ml)中。二碳酸 二-特丁基酯(2.64 g, 12.14 mmol)溶液被添加至此，以及反應在室溫下被攪拌過夜。反應混合物以醚予以萃取並且水層以硫酸氫鉀予以酸化。獲得的沉澱物被過濾
20 並在真空下被乾燥。產量=1.6g (淡黃色的固體)。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 1.42(s, 9H), 2.81(br s, 2H), 3.7(t,

2H), 3.95(s, 3H), 4.74(br, s, 2H), 6.9(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.75(d, 1H, $J = 8.4$ Hz)。

步驟3：4-硝苯基 2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

5 此化合物係使用實施例 19 的步驟 8 所描述的方法而自 2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸(來自步驟 2)合成。

步驟4：N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺

10 此化合物係使用實施例 19 的步驟 9 所描述的方法而自 4-硝苯基 2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(來自步驟 3)合成。

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6): δ 1.39(s, 9H), 2.84(br s, 2H), 3.71(br s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.52(br s, 2H), 7.08 (d, 1H, $J =$
15 8.4 Hz), 7.76(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.77(s, 2H), 10.67(s, 1H, 以 D_2O 予以交換)。

步驟5：N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺 鹽酸鹽

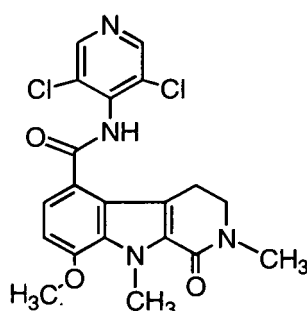
以 HCl (4 ml)飽和的乙酸乙酯被添加至配於乾二乙醚
20 (10 ml)中的 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺(來自步驟 4) (600 mg)懸浮液內，以及被攪拌過夜。反應混合物被濃縮以及獲得的殘餘物於乾二乙醚中被攪拌以及被過濾。獲得的固體進一步透過於異丙醇中迴流過夜而被純化。產

量 = 400mg。

^1H -nmr (DMSO- d_6) δ : 3.11(br s, 2H), 3.5(br s, 2H), 4.03(s, 3H), 4.29(br s, 2H), 7.16(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.90(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.78(s, 2H), 9.29(br s, 2H, 以 D_2O 予以交換), 10.78(s, 1H, 以 D_2O 予以交換)。

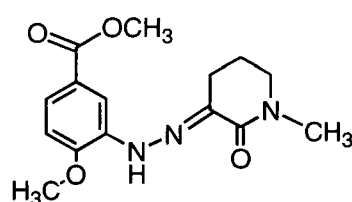
實施例 22

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-側氧
-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧醯胺



10

步驟 1：脞(Hydrazone)的製備



一配於含水的 NaOH(1.4 g, 25 mmol, 0.5 N)中的 3-乙
酯基-2-哌啶酮 (3-carbethoxy-2-piperidone)(商業上可得
15 的)(4.275 g, 25 mmol)懸浮液被儲存於在室溫下歷時 18 h。
其繼之以 6N HCl 予以酸化，以及在 0°C 下伴隨攪拌被添加
至一新鮮的經取代的氯化重氮苯溶液。(後者以一般的方式
自配於 HCl (125 mmol, 2.7 N)中的 4-甲氧基-3-胺基-苯甲酸

甲酯(4.52g, 25 mmol)以及配於水中的 NaNO_2 (1.76g, 25.5 mmol)予以製備。)該反應混合物透過 NaOAc (配於水中的溶液)的添加被調整至 pH 3.5, 接著在 $0-10^\circ\text{C}$ 攪拌歷時 5h, 以提供一沉澱物。此繼之被過濾並且以此物用於進一步反應不需純化。

步驟 2: 甲基 8-甲氧基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧酸酯

一配於酸性乙醇的脞(來自步驟 1)(11.0 g 粗製的)溶液被加熱至迴流歷時 18h。該溶劑繼之在降低的壓力下被移除, 以及殘餘物藉由管柱層析被純化以提供 30 至 40%產量的純的四氫咔啉。

^1H -nmr ($\text{DMSO}-d_6$): 3.15 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$); 3.43 (2H, m); 3.83 (3H, s); 3.96 (3H, s); 6.84 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.70 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$); 7.70 (1H, b); 11.90 (1H, b)。

15 步驟 3: 甲基 8-甲氧基-9-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧酸酯

一甲基 8-甲氧基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧酸酯(來自步驟 2) (1.32g, 4.81 mmol)的懸浮液、碘代甲烷(0.821g, 57.8 mmol)與配於 DMF 中的 K_2CO_3 (1.77g, 12.83 mmol)在室溫下被攪拌歷時 18 h。最小量的水被添加以及化合物以乙酸乙酯予以萃取。該有機層被分離, 於無水 NaSO_4 上乾燥以及在降低的壓力下被濃縮以提供粗產物, 其藉由管柱層析的純化被提供所欲的 N -甲基衍生物以 77% 的產量。

^1H -nmr (CDCl_3): 3.30 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.55 (2H, m); 3.91 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.44 (3H, s); 5.72 (1H, b); 6.67 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$); 7.74 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步驟 4：甲基 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -
5 吡啶-5-羧酸酯

NaH (0.01g, 0.416 mmol)在 0°C 立即被添加至甲基 8-甲氧基-9-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -吡啶-5-羧酸酯(來自步驟 3) (0.1g, 0.347 mmol)的一溶液與配於乾 DMF 的碘代甲烷(0.069g, 0.486 mmol)中。該反應混合物在室溫下被攪拌歷時 5h，水被添加且化合物於乙酸乙酯中被萃取。有機層被分離，於無水 Na_2SO_4 上乾燥並在降低的壓力下被濃縮以提供所欲的二甲基衍生物以定量的產量。

^1H -nmr (CDCl_3): 3.14 (3H, s); 3.31 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.58 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.90 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.45 (3H, s); 6.66 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.74 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步驟 5：8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -吡啶-5-羧酸

一配於像醇的甲醇中之酯(來自步驟 4) (1 mmol)的懸浮液在室溫下以含水的 KOH (3 mmol)予以處理歷時 1 至 3 天。獲得的澄清溶液被酸化與過濾以提供所欲的酸以 70% 的產量。

^1H -nmr ($\text{DMSO}-d_6$): 3.00 (3H, s); 3.19 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.57 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.98 (3H, s); 4.47 (3H, s); 6.82 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.66 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

步驟 6：鄰-硝苯基 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧酸酯

8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧酸(來自步驟 5) (1 mmol)的一溶液、鄰-硝基酚(1.5 mmol)、

5 EDCI (1.5 mmol)與配於乾 THF 的 DMAP(0.1 mmol)在 r.t. 被攪拌歷時 18h。最少的水接而被添加以及沉澱的鄰-硝基苯基酯被過濾與以水清洗並乾燥(50-60%)。

^1H -nmr (DMSO- d_6): 3.00 (3H, s); 3.17 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 3.55 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 4.03 (3H, s); 4.38 (3H, s);
10 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.64 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$); 8.10 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 8.36 (2H, d, $J = 9.3\text{Hz}$)。

步驟 7：N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -咔啉-5-羧醯胺

NaH(1.2 mmol)立即被添加至一鄰-硝基苯基酯(來自步
15 驟 6)(1 mmol)的溶液與 4-胺基-3,5-二氯吡啶(1.2 mmol)中，以及反應混合物在室溫下被攪拌歷時 18h，其繼之以很少滴的 6N HCl 予以酸化。被沉澱出的所欲的胺被過濾並乾燥(80-90%)。

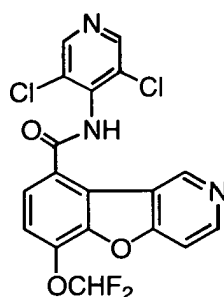
^1H -nmr (DMSO- d_6): 2.96 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$); 2.99 (3H, s); 3.98 (3H, s); 4.36 (3H, s); 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 7.53
20 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$); 8.75 (2H, s); 10.60 (1H, s)。

高於 250°C 融化。

IR (淨值) (cm^{-1}): 3020, 1642, 1215, 771。

實施例 23

**N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺**



5

步驟 1： 1-甲氧基-2-(2-丙烯氧) 苯

無水 K_2CO_3 (222.0 g, 1.61 莫耳) 被添加至一充分攪拌的
癒創木酚 (100.0g, 0.805 莫耳) 溶液和配於 DMF (600mL) 中的
炔丙基溴 (135 g, 0.966 mmole) 中，以及該混合物在室溫下
10 被攪拌歷時 3-4 小時。該混合物接著被過濾以移除無機物
質。濾液在真空下被濃縮並且以水 (2.5 L) 稀釋。其接而以
乙酸乙酯 (3x1.0L) 予以萃取。組合的有機層以水 (2x1.0 L) 予
以清洗，並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供
如棕色油的產物 (118.0 g)。

15 IR (KBr): 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107,
1001, 957, 825, 758 cm^{-1} 。

1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H),
4.76 (s, 2H), 6.95 (m, 4H)。

步驟 2： 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃

20 氟化鉍 (134 g, 0.874 mmole) 被添加至一充分攪拌的配
於 N,N-二乙苯胺 (1.0 L) 中的 1-甲氧基-2-(2-丙烯氧) 苯

(118.0 g, 0.728 莫耳)溶液中，以及該混合物被加熱至 215-220°C 歷時 4-5 小時。反應混合物被冷卻至室溫，以及 10% 水性 HCl 溶液 (3.0 lit) 被添加，接著添加乙酸乙酯 (2.0L)。該混合物經由矽藻土基床過濾。有機層被分離，以及以水 (2x100 mL) 清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下 5 移除溶劑提供如深棕色油的粗產物 (72.0g)。其繼之經由使用石油醚：乙酸乙酯 (9:1) 為一洗提液的矽膠管柱予以純化以提供如淡黃色油 (4.6 g) 的產物。

IR (KBr): 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 10 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): 2.47 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.06 (m, 3H)。

步驟 3： 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛 (carboxaldehyde)

15 氯化亞錫 (150.3 g, 0.577 莫耳) 被添加至一充分攪拌的配於 DCM (1.5L) 中的 7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃 (72 g, 0.443 莫耳) 溶液內，接著在 -10-0°C 下緩慢的添加 1,1-二氯甲基甲基醚 (56.1 g, 0.488 莫耳) 以及被攪拌歷時 1-2 hr。冰水 (100 mL) 被添加伴隨激烈的攪拌，有機層被分離並以水 20 (2x550 mL) 予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。溶劑的移除提供粗產物 (68.0 g)。該粗產物經由使用石油醚：乙酸乙酯 (9:1) 為一洗提液的矽膠管柱而被純化以提供如淡黃色油 (52 g) 的產物。

m.p. 167-170 °C。

IR (KBr): 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 10.00 (s, 1H)。

步驟 4： 7-羥基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carbaldehyde)

7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carboxaldehyde) (50.0 g)在迴流下被添加至一配於甲苯(700 mL)中之新鮮製備的 4-甲基苯硫醇鈉(sodium-4-methyl benzene thiolate)(製備自 42g 的 4-甲基苯硫醇與 14g 的氫氧化鈉)溶液內。接而 HMPA(62.0 g)被緩慢地添加以及反應混合物在相同的溫度下被攪拌歷時 4-5 hr。反應混合物接而被帶至 50-60°C，水(500 mL)被添加以及層被分離。水層被酸化(pH 4-5)。分離的固體被過濾，以水(3x200 mL)清洗並乾燥以得到淺黃色的固體產物(44.0 g)。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.50 (s, 3H), 7.11 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 9.99 (s, 1H), 10.98 (bs, 1H)。

步驟 5： 7-環戊氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carboxaldehyde)

粉末狀的碳酸鉀(76.0 g, 0.555 莫耳)與環戊基溴(43.0g, 0.287 莫耳)被添加至一充分攪拌的配於 DMF(200mL)中的 7-羥基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carbaldehyde)(39.0g, 0.221 莫耳)懸浮液內以及在 70-75°C 下被攪拌歷時 4-5 hr。

反應混合物繼之被冷卻至室溫以及水(1.5 L)被添加至其中。被分離的有機物質以乙酸乙酯(3x100ml)予以萃取。組合的有機層以水(2x500 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如淺棕色黏稠的油的產物(55.0 g)。

IR (KBr): 3432, 1710, 1639, 1501, 1429, 1278, 1122, 1093, 943, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.02 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 9.99 (s, 1H)。

步驟 6： 7-環戊氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸

一配於水(150 mL)中的亞氯酸鈉 (51.0 g, 0.562 莫耳) 溶液在 $0-5^\circ\text{C}$ 下被添加至一充分攪拌的 7-環戊氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛(carboxaldehyde)(55.0 g, 0.225 莫耳)溶液、配於丙酮(600 mL)中的胺基磺胺(76.0 g, 0.787 莫耳)內，以及被攪拌歷時 5-6 hr。冰水(1.0 L)被添加至反應混合物；分離的固體被過濾並透過酸鹼技術而被純化以得到 40.0g 的純產物。

IR (KBr): 3300, 1642, 1511, 1423, 1267, 1131, 1009, 958, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 5.07(m, 1H), 6.89 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.6 (bs, 1H)。

步驟 7： 甲基-7-環戊氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

硫酸二甲酯(24.0 g, 0.307 莫耳)被添加至一 7-環戊氧
-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸(40.0 g, 0.153 莫耳)的懸浮液與
配於丙酮(400 mL)中的碳酸鉀(42.0 g, 0.184)內，以及被迴
流歷時 4-5 hr。丙酮(305 mL)被蒸餾除去，以及反應混合物
5 被冷卻至 5°C，冰水(500 mL)被以及分離的固體被過濾，以
水(2x100 mL)清洗並乾燥以得到灰白色的固體(43.0g)。

IR (KBr): 3434, 1715, 1632, 1409, 1445, 1267, 1102,
1001, 938, 770 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 2.43 (s,
10 3H), 3.43 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz),
8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (s, 1H)。

步驟 8：甲基-7-環戊氧-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

一甲基-7-環戊氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(43.0 g,
0.151 莫耳)被添加至一充分攪拌的 AIBN(500 mg)迴流溶液
15 與配於四氯化碳(500 mL)中的 N-溴琥珀醯亞胺(30.5 g,
0.171 莫耳)內，以及被迴流歷時 2-3 小時。反應混合物被冷
卻至室溫並且經由矽藻土基床(Celite bed)過濾。濾液在真
空下被濃縮以提供如棕色油的產物(3.1 g)。獲得的產物
(50.0 g)被帶往下一個步驟而不需進一步的純化。

20 步驟 9：甲基-2-甲醯基-7-環戊氧苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

粉末狀的碳酸鈉(22.0 g, 0.21 mmole)在 105-110°C 下被
添加至一充分攪拌的配於二甲亞碲(250.0 mL)中之甲基-7-
環戊氧-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯 (50.0 g, 0.140 莫耳)
溶液內，以及被攪拌歷時 2-3 小時。反應混合物被冷卻至

室溫，以及以水(2.0 L)予以稀釋並且以乙酸乙酯(3x500 mL)予以萃取。組合的有機層以水(2x500 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。溶劑的移除提供如棕色黏稠的油之粗產物(51 g)。經由使用氯仿：乙酸乙酯(95：5)為一洗提液的矽膠管柱之純化提供 21g 的純產物。

IR (KBr): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.92 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

步驟 10：(Z)-3-(7-環戊氧-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸

丙二酸(13.5 g, 0.1302 莫耳)與哌啶(5.0 ml)被添加至一充分攪拌的配於甲苯(250.0 mL)中的甲基-2-甲醯基-7-環戊氧苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(21.0 g, 0.0868 莫耳)溶液內。反應混合物接而被迴流歷時 3-4 小時。反應混合物被冷卻至室溫，以 10%水性 HCl 溶液予以酸化並且以乙酸乙酯(2x250 mL)予以萃取。組合的有機層以水(2x100 mL)予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供如淺黃色固體的產物(19 g)。

IR (KBr): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 6.46 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 7.10 (d, 1H,

$J = 9.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

步驟 11: 甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯

5 一配於丙酮(15.0 mL)中的氯甲酸乙酯(6.9g, 0.0633 莫耳)溶液在 -10°C 下被添加至一(Z)-3-(7-環戊氧-4-甲氧基羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙烯酸(19.0 g, 0.0575 莫耳)的懸浮液與配於丙酮(200 mL)中的三乙基胺(1.0 mL)內，以及被攪拌歷時 1-2 小時。一配於水(30.0 mL)中的疊氮化鈉(11.0 g, 10 0.172 莫耳)溶液在 -10°C 下被添加，以及被攪拌歷時 1-2 hr。冰水(1.0 L)被添加，分離的固體被過濾，被溶解於 DCM(200 mL)中。DCM 層於無水硫酸鈉上乾燥。在真空下移除溶劑提供 21.0 g 的如淺黃色固體的產物。

IR (KBr): 3315, 1718, 1638, 1512, 1414, 1333, 1282, 15 1208, 1134, 1029, 956, 758 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (m, 3H)。

20 步驟 12: 甲基-1-羥基-6-環戊氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸酯

一配於(二)苯醚(350.0 mL)的甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯(21.0, 0.0642 莫耳)溶液被添加至一充分攪拌的配於(二)苯醚(50.0 mL)的三正丁胺(5.0 mL, 25%以 wt 計)迴流溶液內，以及被迴流歷

時 3-3 小時。多餘的(二)苯醚在真空下被移除，以及獲得的殘餘物以石油醚(3x100 mL)磨碎以提供如黃色固體的中間物-12(16.5 g)。

IR (KBr): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215,
5 1117, 1014, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.6-2.1 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 1.27 (bs, 1H)。

10 步驟 13: 甲基-1-氯-6-羥基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

一 甲基-1-羥基-6-環戊氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(16.0 g)溶液與三氯氧化磷(320 mL)被迴流歷時 15-16 小時。三氯氧化磷(300 mL)在真空下被移除。水(20.0
15 ml)被添加在 60-70°C 下。接著在添加水(200 mL)之後，獲得的固體被過濾，以水(2x100mL)清洗並乾燥以得到 8.8 g 如黃色固體的產物。

m.p.195-197 °C。

IR (KBr): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109,
20 1001, 756 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.92 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 11.27 (bs, 1H)。

步驟 14: 甲基-1-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶

-9-羧酸酯

mafron 氣體在 70-80°C 下被通至一甲基-1-氯-6-羥基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(8.8g)的懸浮液與配於二甲基甲醯胺的無水碳酸鉀內歷時 2-3hr。反應混合物經由矽藻土基床(Celite bed)過濾；獲得的濾液在高度真空下被濃縮至其體積的四分之一。獲得的殘餘物以水(100 ml)予以稀釋以得到 8.0g 如黃色固體的產物。

m.p. 210-213°C。

IR (KBr): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.86 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz)。

步驟 15: 甲基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

甲基-1-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(8.0g)、氫氧化銨(2.0 mL)與配於甲醇(100 mL)與二甲基甲醯胺(5.0 mL)的一混合物內之 10% Pd/C (4.0g)之一混合物在 40-45 psi 的氫下於一帕爾(Parr)裝置內被氫化歷時 5-6 hr。催化劑藉由過濾被移除以及獲得的殘餘物以水予以稀釋。獲得的固體產物被過濾並乾燥。產量 = 6.5 g。

IR (KBr): 3433, 2075, 1720, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.04 (s, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.78 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.93 (s, 1H)。

5 步驟 16：6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸

一甲基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(6.5 g, 0.0221 莫耳)溶液、氫氧化鈉(4.0g, 0.110 莫耳)與配於甲醇(60.0 mL)中的水(10.0 mL)被迴流歷時 1-1.5 hr。甲醇在降低的壓力下被移除。獲得的殘餘物以水(50.0 ml)予以稀釋且以乙酸予以酸化。分離的固體被過濾，以水(2x100mL)清洗並乾燥以得到 5.5 g 色澤不佳的白色固體產物。

IR (KBr): 3433, 2075, 1559, 1634, 1289, 1215, 1145, 1031, 757 cm^{-1} 。

15 ^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.58 (t, 1H, $J = 72.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 10.02 (s, 1H)。

20 步驟 17：4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯

6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸(5.5g, 0.0197 莫耳)、鄰-硝基酚(4.1g, 0.0295 莫耳)、EDCI(5.7g, 0.295 莫耳)、配於 DMF(603.0mL)中的 4, 4'-二甲胺基吡啶(250mg, 0.00197 莫耳)之一混合物被加熱至 70-75°C 歷時

4-5 小時。獲得的殘餘物在真空下移除溶劑之後以水(50.0 mL)磨碎以提供如黃色固體的中間物-18 (6.0 mg)。

m.p. > 250°C。

IR (cm⁻¹): 3430, 2082, 1640, 1534, 1351, 1276, 1223,
5 1109, 1009, 778 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.51 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.80 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.41 (m, 3H), 8.73 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 9.87 (s, 1H)。

10 步驟 18: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺

氫化鈉(60% 分散液於礦物油中)(900mg, 0.0225 莫耳)在-5°C下被添加至一充分攪拌的 4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯(6.0mg, 0.015 莫耳)溶液與
15 配於 DMF(50.0mL)中的 4-胺基-3,5-吡啶(4.9 mg, 0.030 莫耳)內，以及被攪拌歷時 30-40 分鐘。多餘的 DMF 在降低的壓力下被移除，獲得的殘餘物以水(500 ml)予以稀釋且以乙酸酸化至 pH 5-6。獲得的固體被過濾，以水清洗並乾燥以提供粗產物(5.6g)。經由使用配於氯仿中的 25 甲醇
20 (25Methanol)為洗提液之矽膠管柱的純化提供 2.7g 色澤不佳的白色固體產物。

m.p. > 250°C。

IR (淨值): 3199, 1662, 1556, 1496, 1387, 1281, 1198, 1159, 1049, 999, 813, 778 cm⁻¹。

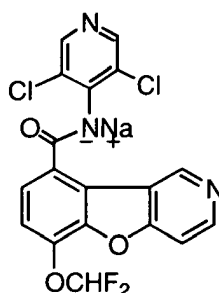
^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.61 (t, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.75 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.84 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 11.17 (s, 1H)。

5

實施例 24

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃

[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺鈉



氫化鈉(60% 分散液於油中) (45 mg, 1.119 mmole)在
10 5-10°C 下被添加至一配於乾 THF(10.0 mL)中、充分攪拌的
N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
[3,2-c]吡啶-9-羧醯胺(500 mg, 1.178 mmole)懸浮液內，以及
被攪拌歷時 30 分鐘。THF 在降低的壓力下被移除。獲得的
固體以正戊烷(2x5 mL)予以清洗以及在降低的壓力下
15 (520mg)乾燥。

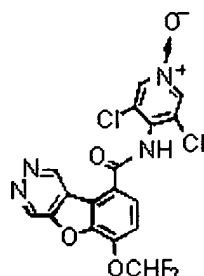
m.p. > 250°C。

IR (淨值): 3394, 1638, 1572, 1535, 1445, 1389, 1270, 1132, 992, 789 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.45 (d, 1H, $J = 9.0$
20 Hz), 7.47 (t, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 10.27 (s, 1H)。

實施例 25

3,5-二氯-4-(6-二氯甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-基醯胺基)-1-吡啶鎰化物



5 步驟 1 : 4-胺基-3,5-二氯吡啶-N-氧化物 : 20%的過乙酸
 溶液(200 ml, 0.597 莫耳) (20%的過乙酸係依據 Vogel's
 Practical Organic Chemistry, Vol. V, 頁次 458 的方式予以製
 備)被添加至一配於氯仿(100 mL)中的 4-胺基-3,5-二氯吡啶
 (5.0gm, 0.0306 莫耳)溶液內。反應混合物接而被攪拌在室
 10 溫下歷時 48 hr, 被冷卻至 5-10°C, 並且以乙亞硫酸鈉予以
 猝滅直到碘化物試驗消失為止。氯仿以及乙酸在降低的壓
 力下被移除。獲得的殘餘物於使用配於氯仿中的 5%甲醇為
 一洗提液的矽膠管柱上予以純化以提供如淺黃色固體的產
 物。

15 產量 : 1.7g。

步驟 2 : 3,5-二氯-4-(6-二氯甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻
 吩-9-基醯胺基)-1-吡啶鎰化物 : NaH(60%) (4 x 5 mg, 0.4962
 mmole)在 5-10°C 下被添加至一充分攪拌的 4-硝苯基 6-二
 氯甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯(100 mg,
 20 0.2481 mmole)懸浮液、配於 DMF(5.0mL)中的 4-胺基-3,5-
 二氯吡啶-N-氧化物(39 mg, 0.2233 mmole)內。該反應混合

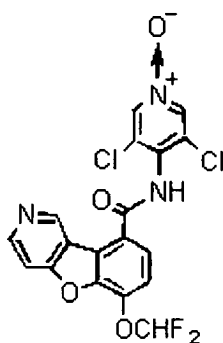
物接而於 2.0 hr 內被允許達到室溫。反應混合物繼之以水 (25 ml) 予以稀釋並且以乙酸予以酸化。被分離的固體(solid) 以乙酸乙酯(3x10mL) 予以萃取。組合的有機層以水予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在移除溶劑後獲得的殘餘物於 5 使用配於氯仿中的 8% 的甲醇為一洗提液的矽膠管柱上予以純化以提供色澤不佳的白色固體產物。產量：40mg。
m.p. > 250°C。

IR (KBr):- 3233, 3065, 1659, 1633, 1602, 1484, 1428, 1343, 1241, 1194, 982, 855, 810 cm^{-1} 。

10 ^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.41 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.4$), 8.23 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.82 (s, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)。

實施例 26

15 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-基醯胺基)-1-吡啶鎂化物



NaH (60%) (6x11mg, 1.65 mmole) 在 5-10°C 下被添加至一充分攪拌的 4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃 [2,3-d]吡啶-9-羧酸酯(330 mg, 0.8243 mmole)懸浮液、配於 20

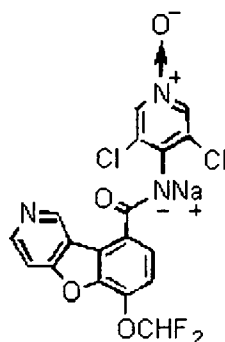
DMF(5.0mL)中的 4-胺基-3,5-二氯吡啶-N-氧化物(140 mg, 0.7831 mmole, 來自步驟-1, 實施例 25)內。該反應混合物接而於 2.0 hr 內被允許達到室溫。反應混合物繼之以水(25 ml)予以稀釋並且以乙酸予以酸化。被分離的固體(solid)以乙酸乙酯(4x15mL)予以萃取。組合的有機層以水予以清洗並於無水硫酸鈉上乾燥。在移除溶劑後獲得的殘餘物於使用配於氯仿中的 8%的甲醇為一洗提液的矽膠管柱上予以純化以提供色澤不佳的白色固體產物。產量: 180mg。
m.p. > 250°C。

10 IR (KBr):- 3436, 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.60 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 8.4$), 8.06 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.80 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 10.97 (s, 1H)。

實施例 27

3,5-二氯-4-(6-二氯甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-基醯胺基)-1-吡啶鎂化物鈉



20 60%氫化鈉(14.5 mg, 0.3579 mmole)在 5-10°C 與氮氣的

氮圍下被添加至一配於 THF(5.0 mL)中、充分攪拌的 3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-基醯胺基)-1-吡啶鎗化物(150 mg, 0.3409 mmole)懸浮液內。反應混合物接而在室溫下被攪拌歷時 2.0 小時以得到澄清的溶液。在溶劑移除之後獲得的黃色固體以二乙醚磨碎，醚透過倒出而被移除。獲得的黃色固體在真空下被乾燥。

產量：150 mg。

m.p.: >250°C。

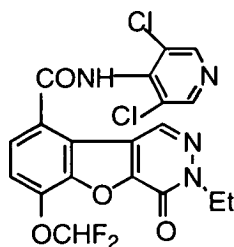
IR (KBr):- 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆):- δ 7.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.4), 8.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.25 (s, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 10.30 (s, 1H)。

15

實施例 28

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧醯胺



步驟 I：乙基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯

氫化鈉(33 mg, 0.803 mmol)在 20-30°C 與氮氣下被添加

至一配於 n,n-二甲基甲醯胺的乙基 6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯(來自實施例 4 的步驟 6) (261 mg, 0.803 mmol)溶液內。溴乙烷(95.4 mg, 0.88 mmol)被添加至該反應混合物。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時,反應混合物被冷卻至 0-10°C。水(100 ml)在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物並且以稀釋的鹽酸予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。其係透過使用配於氯仿中的 10%乙酸乙酯之矽膠管柱層析來純化。白色的固體(130mg)被獲得。

10 m.p.- 162-164°C。

IR (KBr): 3081, 2962, 2852, 1741, 1615, 1562, 1454, 1386, 1283, 1162, 1140, 1090, 960, 885, 846, 764 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (m, 6H), 4.30 (q, 2H), 4.47 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.07 (s, 1H)。

15

步驟 II: 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸

乙基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯(來自步驟 I)(120mg, 0.34mmol)與配於甲醇(20 ml)中的氫氧化鈉(20mg, 0.51mmol)的一混合物被加熱至迴流溫度。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時,反應混合物在真空下被濃縮。接而水(50 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得 98 mg

20

白色的固體。

m.p.- 高於 235-237°C。

IR (KBr):- 2982, 2360, 1721, 1652, 1592, 1559, 1388, 1267, 1237, 1195, 1118, 1065, 964, 741, 705 cm^{-1} 。

5 ^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.35 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 9.18 (s, 1H)。

步驟 III: 4-硝苯基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫
 苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯

10 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃
 [2,3-d]噻吩-9-羧酸(來自步驟 II) (90mg, 0.276mmol)、三乙
 基胺(41mg, 0.415mmol)、鄰-硝基酚(43mg, 0.304mmol)與配
 於四氫呋喃(3 ml)中的 EDCI(79mg, 0.415mmol)的一混合物
 在室溫下攪拌歷時 16-17 hr。反應的進行係以 TLC 予以監
 15 控。在終了時,反應混合物在真空下被濃縮。接而水(50 ml)
 被添加至反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的
 沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得 87mg 暗黃色的固體。
 m.p. 140-142°C。

20 IR (KBr):- 3115, 3081, 2962, 1741, 1668, 1589, 1518,
 1499, 1346, 1333, 1266, 1205, 1108, 1051, 960, 858, 804,
 745 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.32 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.42 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.00 (s, 1H)。

步驟 IV: N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-二氫苯并[4,5]呋喃[3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒吡-9-羧醯胺

一 4-硝苯基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒吡-9-羧酸酯(來自步驟 III)(81mg, 0.18mmol)的懸浮液與配於二甲基甲醯胺(3 ml)中的 4-胺基-3,5-二氯吡啶(32 mg, 0.19mmol)在氮氣下被冷卻至-30-40 °C。繼之氫化鈉(15mg, 0.36mmol)在相同的溫度與氮氣下被一批一批地添加。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時, 反應混合物被冷卻至 0-10°C。水(100 ml)在 0-10°C 下被逐滴添加至該反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體藉由使用配於氯仿中的 20%丙酮之管柱層析予以純化。178 mg 如色澤不佳的白色固體之純產物被獲得。

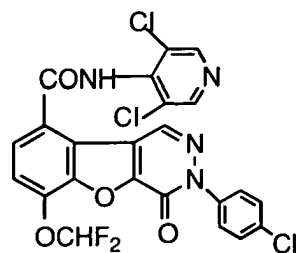
15 m.p. -高於 270°C。

IR (KBr):- 3117, 2930, 1678, 1600, 1494, 1407, 1262, 1125, 1080, 823 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.37 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 72.6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (s, 3H), 11.20 (s, 1H)。

實施例 29

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒吡-9-羧醯胺



步驟 I：乙基 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫
苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-9-羧酸酯

鄰-氯苯基胼鹽酸鹽(72 mg, 0.4 mmol)與碳酸鈉(43 mg,
5 0.4 mmol)在室溫下被添加至一配於乙醇(20ml)中的乙基
6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-9-
羧酸酯(來自實施例 4 的步驟 6)(168 mg, 0.4mmol)溶液內。
反應混合物在室溫下攪拌歷時 4 hr。乙醇在真空下被蒸餾
除去。被濃縮的團塊於乙酸中被加熱至迴流溫度。反應的
10 進行係以 TLC 予以監控。在終了時，水被添加，獲得的固
體被過濾並抽吸至乾燥。固體於烘箱中乾燥。獲得白色的
固體(160mg)。

m.p. 182-184°C。

IR (KBr): 3064, 2989, 1718, 1688, 1592, 1282, 1149,
15 1093, 1046, 823 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.42 (t, 3H), 4.50 (q,
2H), 7.72 (m, 6H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.23 (s, 1H)。

步驟 II：3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-9-羧酸

20 乙基 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯
并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-9-羧酸酯(來自步驟 I)(160 mg, 0.36

mmol)與配於甲醇(10 ml)中的氫氧化鈉(24mg, 0.51mmol)的一混合物被加熱至迴流溫度。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(50 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的
 5 沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得 140 mg 黃色的固體。
 m.p.- 高於 250°C。

IR (KBr): 3095, 2641, 1686, 1591, 1492, 1283, 1149, 1094, 969, 825 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.72 (m, 6H), 8.21 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.23 (s, 1H)。

步驟 III: 4-硝苯基 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸(來自步驟 II)(140 mg, 0.34
 15 mmol)、三乙基胺(38 mg, 0.3774 mmol)、鄰-硝基酚(52 mg, 0.3774 mmol)與配於四氫呋喃(3 ml)中的 EDCI (97mg, 0.51 mmol) 的一混合物在室溫下攪拌歷時 16-17 hr。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(50 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的
 20 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。獲得 130mg 暗黃色的固體。
 m.p. - 149-151°C。

IR (KBr): 3115, 2963, 1740, 1687, 1592, 1527, 1490, 1347, 1273, 1212, 1086, 961, 924, 826 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.75 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.44 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.54 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 10.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

5 步驟 IV : N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺

一 4-硝苯基 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯(來自步驟 III) (130 mg, 0.245 mmol)的懸浮液與配於二甲基甲醯胺(3 ml)中的
10 4-胺基-3,5-二氯吡啶(44 mg, 0.27 mmol)在氮氣下被冷卻至 -30 - 40°C 。繼之氫化鈉(10mg, 0.49mmol)在相同的溫度與氮氣下被一批一批地添加。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時,反應混合物被冷卻至 0 - 10°C 。水(100 ml)在 0 - 10°C 下被逐滴添加至該反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸
15 化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體藉由使用配於氯仿中的 20%丙酮之管柱層析予以純化。23 mg 如色澤不佳的白色固體的純產物被獲得。

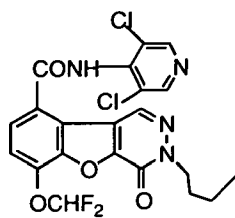
m.p. -高於 270°C 。

IR (KBr): 3204, 3111, 3032, 2972, 1699, 1657, 1599,
20 1554, 1491, 1282, 1213, 1084, 1057, 921, 835 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 7.65 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.83 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

實施例 30

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-
二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯



步驟 I - 乙基 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并
5 [4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 28 的步驟 I 所說明的相同的程序被合成，除了以正丁基溴取代溴乙烷之外。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 0.92 (t, 3H), 1.38 (m, 5H), 1.77 (p, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.64 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.10 (s, 1H)。

步驟 II - 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃
[2,3-d]噻吡-9-羧酸

此化合物係透過如實施例 28 的步驟 II 所說明的相同的程序被合成。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 0.92 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.77 (p, 2H), 4.27 (t, 2H), 7.62 (t, 1H, J = 72.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.16 (s, 1H)。

20 步驟 III- 4-硝苯基 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫
苯并[4,5]-呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過如實施例 28 的步驟 III 所說明的相同的程序被合成。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆):- δ 0.90 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.75 (p, 2H), 4.26 (t, 2H), 7.77 (m, 4H), 8.42 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.47 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.98 (s, 1H)。

步驟 IV - N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯

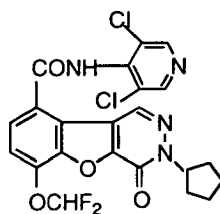
此化合物係透過如實施例 28 的步驟 IV 所說明的相同的程序被合成。m.p. -210-212°C。

IR (KBr):- 3434, 2929, 1694, 1660, 1494, 1282, 1209, 1124, 1094, 1060, 637, 615 cm⁻¹。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆):- δ 0.90 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.75 (p, 2H), 4.25 (t, 2H), 7.63 (t, 1H, *J* = 72.3 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.83 (s, 3H), 11.21 (s, 1H)。

實施例 31

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯



20

步驟 I- 乙基 6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯

此化合物係透過實施例 28 的步驟 I 所說明的相同的程序被合成，除了以環戊基溴取代溴乙烷之外。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): - δ 1.40 (t, 3H), 1.68 (bm, 2H), 1.86 (bm, 4H), 2.05 (bm, 2H), 4.47 (q, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.63 (t, 1H, *J* = 72.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 9.12 (s, 1H)。

步驟 II - 6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸

此化合物係透過如實施例 28 的步驟 II 所說明的相同的程序被合成。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): - δ 1.68 (bm, 2H), 1.91 (bm, 4H), 2.15 (bm, 2H), 5.15 (bm, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 9.59 (s, 1H)。

步驟 III- 4-硝苯基-6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過如實施例 28 的步驟 III 所說明的相同的程序被合成。

¹H nmr (300 MHz, DMSO-d₆): - δ 1.66 (bm, 2H), 1.84 (bm, 4H), 2.04 (bm, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.75 (m, 4H), 8.41 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 9.01 (s, 1H)。

步驟 IV - N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)- 6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡-9-羧酸酯

此化合物係透過如實施例 28 的步驟 IV 所說明的相同的程序被合成。

m.p. - 高於 250°C。

IR (KBr):- 3433, 2926, 2363, 2170, 1672, 1490, 1399, 1280, 1200, 1089, 892, 816, 771 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6):- δ 1.65 (bm, 2H), 1.84 (bm, 4H), 2.05 (bm, 2H), 5.49 (bm, 1H), 7.62 (t, 1H, $J = 72.9$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.82 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)。

活體外研究

10 磷酸二酯酶酵素(PDE4)的抑制作用

於此分析中，PDE4 酵素與存在的 PDE4 成比例地轉化[3H] cAMP 成為對應的[3H] 5'-AMP。該[3H] 5'-AMP 接而透過蛇毒(snake venom)5'-核苷酸酶的作用在數量上被轉化成自由的[3H]腺苷與磷酸酯。因此，被釋放的[3H]腺苷
15 的量係與 PDE4 的活性成比例。

該分析係以經修飾的 Thompson 與 Appleman (Biochemistry; 1971; 10; 311-316) 以及 Schwartz 與 Passoneau (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1974; 71; 3844-3848)的方法在 34°C 下進行，二件參考文獻的全部內
20 容被併入本文中以作為參考資料。於一 200 μl 的總反應混合物中，該反應混合物含有 12.5mM 的 Tris、5 mM MgCl_2 、1 μM cAMP(冷的)以及 3H cAMP(0.1 μCi)(Amersham)。要被研究的該等化合物的儲備液以測試樣品中的 DMSO 含量以重量計不超過 0.05 %的濃度被製備於 DMSO 中，以避免影

響 PDE4 的活性。藥物樣品接而被添加於該反應混合物(25 μ l/管)中。該分析係藉由酵素混合物(75 μ l)的添加而被起始，以及該混合物在 34°C 下被培養歷時 20 分鐘。該反應係透過於一水浴中、在 100°C 下沸騰試管歷時 2 min 而被停止。在於冰上冷卻 5 分鐘與添加 50 ug/反應的來自鑽石背響尾蛇(*Crotalus atrox*)的 5'-核苷酸酶蛇毒(Sigma)之後，再次在 34°C 下進行培養歷時 20 min。未反應的受質透過添加 Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab)，(400 μ l)而自 (3H)腺苷分離，其被預平衡(1:1:1)於水與乙醇中。反應混合物接而徹底地被混合，置於冰上歷時 15 分鐘，震盪以及於 14,000 r.p.m. 離心歷時 2 min。在離心之後，上澄液的一樣品被取出以及被添加於含有閃爍劑(Scintillant)(1 ml)的 24 井的不透明盤(optiplate)中並且被充分混合。盤中的該等樣品接而於一 Top 計數器(Top Counter)中被決定放射活性以及 PDE4 的活性被估計。PDE4 酵素以產量<30%總受質的水解(線性分析條件)的數量存在。

結果係以 nM 濃度、抑制作用百分比(IC₅₀)來表達。

IC₅₀ 值由濃度曲線，透過非線性回歸分析來決定。

實施例編號	IC ₅₀ (nM)	實施例編號	IC ₅₀ (nM)
01	1.375	15	12.90 %，於 1 μ M
02	493.8	16	2275
03	0.73	17	33.67 %，於 1 μ M
04	3.41	18	4.08
05	4.15	19	7.53
06	34.27 %，於 1 μ M	20	17.45
07	416.2	21	20.45

08	31.75 %，於 1 μ M	22	34.54 %，於 1 μ M
09	1.75	23	0.25
10	27.74 %，於 1 μ M	24	0.02
11	177.3	25	3.99
12	48.79 %，於 1 μ M	26	2.69
13	20.99 %，於 1 μ M	27	2.42
14	3526		

縱然本文中的本發明已經參照特定的實施例予以說明，可以了解到，這些實施例僅是本發明的原理與應用的例示之用。因此，要了解的是，許多的修飾可以是被實行於該等例示的實施例上，並且其他的安排可以被設計而不背離如附加的申請專利範圍所定義的本發明的精神與範疇。

本說明書中所引述的所有的專利、專利申請案，以及非專利申請案於本文中被併入以作為參考資料，如同各個個別的專利、專利申請案，或刊物被具體且獨立地表示被併入本文中以作為參考資料一般相同的程度。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

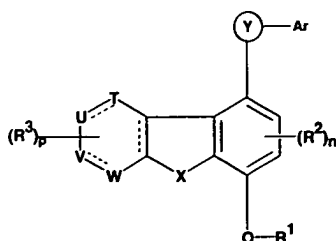
15

(無)



五、中文發明摘要：

本發明是有關新穎的具有化學式(1)之第 4 型磷酸二酯酶(PDE4)抑制劑

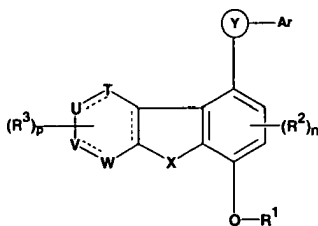


(1)

及其類似物、互變異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、區域異構物 (regioisomer)、立體異構物、多形物、藥學上可接受的鹽類、合適的N-氧化物、藥學上可接受的溶劑合物，以及包含它們的藥學組成物，該藥學組成物可用於治療過敏性與發炎性疾病，包含氣喘、慢性支氣管炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季結膜炎、嗜伊紅細胞性肉芽腫、牛皮癬、風濕性關節炎、敗血性休克、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、心肌的再灌注損害以及腦的再灌注損害與、慢性腎絲球性腎炎、內毒素性休克以及成人呼吸困難徵候群。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel Phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitors of the formula (1)



(1)

and analogs, tautomers, enantiomers, diastereomers, regioisomers, stereoisomers, polymorphs, pharmaceutically acceptable salts, appropriate N-oxides, pharmaceutically acceptable solvates thereof and the pharmaceutical compositions containing them which are useful in the treatment of allergic and inflammatory diseases including asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, eosinophilic granuloma, psoriasis, rheumatoid arthritis, septic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, reperfusion injury of the myocardium and reperfusion injury of the brain, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock and adult respiratory distress syndrome.

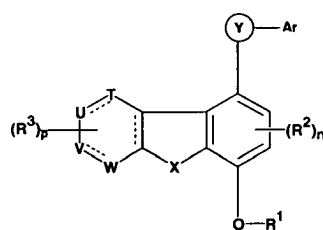
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

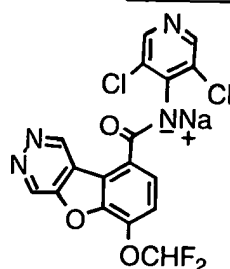
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(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：



(1)



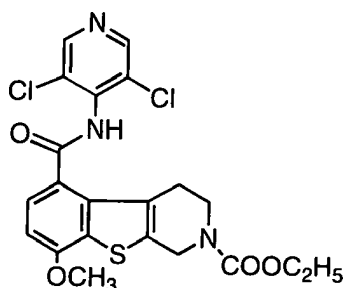
氫化鈉(15 mg, 0.38 mmol)在相同的溫度與在氮氣下立即被添加至配於 THF 的 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺(實施例 4) (70 mg, 0.19 mmol)懸浮液中，反應的進行以 IR 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。

IR (KBr):- 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} 。

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (t, 1H, $J = 73.2$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.26 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

實施例 6

乙基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯



15

步驟 1：4-(2-甲氧基苯基硫烷基(sulfanyl))-3-側氧丁酸乙酯

碳酸鉀(6.29 g, 4.28 mmol)、4-氯乙基乙醯乙酸酯(6.44

1094, 996, 885 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.84(t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15(q, 2H), 4.80(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.01(d, 1H, $J = 9.0$ Hz)。

5 步驟 8：2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2,5-二羧酸酯

2-乙氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸(來自步驟 7)(150 mg, 0.446 mmol)、4-*N,N*-二甲胺基吡啶(5 mg, 0.044 mmol)、鄰-硝基酚(74 mg, 0.535 mmol)和配於二氯甲烷(5 ml)的 EDCI(120 mg, 0.535 mmol)之一混合物在室溫下攪拌歷時 6-7 hr。反應的進行係以 TLC 予以監控。在終了時，反應混合物在真空下被濃縮。接而水(25 ml)被添加至反應混合物並且以稀釋的 HCl 予以酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。並且以石油
10 醚：丙酮(10 %)予以純化以得到純產物 60 mg 暗黃色的固
15 體被獲得。

IR (KBr) 3435, 3115, 3078, 2984, 2939, 2842, 1735, 1704, 1591, 1566, 1488, 1461, 1347, 1385, 129, 1235, 1162, 1110, 1067, 1029, 907, 816, 786 cm^{-1} ;

20 ^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.90(t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15(q, 2H), 4.80(s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.14(d, 1H, $J = 9.0$ Hz) 8.36 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz)。

步驟 9：乙基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基

-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯

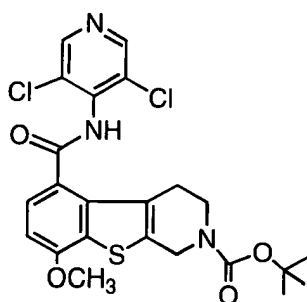
2-乙基-5-(4-硝基苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并
[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2,5-二羧酸酯(來自步驟 8)(100 mg,
0.218 mmol)的一懸浮液與配於二甲基甲醯胺(5 ml)的 4-胺
5 基-3,5-二氯吡啶(60 mg, 0.371mmol)在氮氣下被冷卻至
-10-0°C。繼之氫化鈉(13 mg, 0.328 mmol)在相同的溫度下
立即被添加。在氮氣下。反應的進行係以 TLC 予以監控。
在終了時，反應混合物被冷卻至 0-10°C。水(25 ml)在 0-10
°C 下被逐滴添加至該反應混合物，並且以稀釋的 HCl 予以
10 酸化。獲得的沉澱物被過濾並於烘箱中乾燥。固體由異丙
醇純化過濾成純產物 80 mg。m.p. -高於 270°C 分解。

IR (KBr): 3205, 2982, 1672, 1556, 1497, 1485, 1338,
1287, 1259, 1181, 1122, 1087, 1030, 946, 879 cm^{-1} ;

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 2.74(t, 2H),
15 3.60 (t, 2H), 3.98(s, 3H), 4.05(q, 2H), 4.71(s, 2H), 7.01 (d,
1H, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.73(s, 2H)
10.80(s, 1H)。

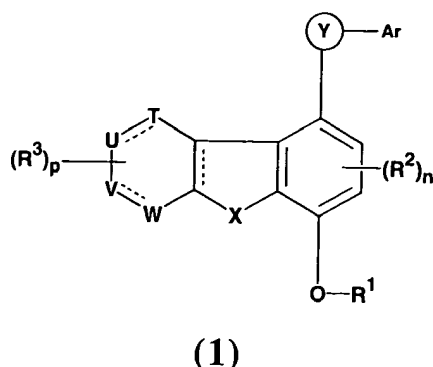
實施例 7

特丁基 5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基
20 -1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯



十、申請專利範圍：

1. 一種具有化學式(1)的化合物：



5 其中：

R^1 是 C_{1-8} 烷基或經一或多個鹵素基團取代的 C_{1-8} 烷基；

R^2 是氫；

R^3 是氫；

10 Ar 是一 3 至 15 員的雜芳基環，或是一經一或多個鹵素基團取代之 3 至 15 員的雜芳基環，其中該雜芳基環含有一個氮雜原子；

n 是一個自 0 至 2 的整數；

p 是一個自 0 至 8 的整數；

15 T、U、V 與 W 各個獨立地是：C、C=O、N、或 NR^a ，但有條件是：T、U、V 與 W 的至少一者是 N 或 NR^a ；

R^a 獨立地選自：氫、 C_{1-8} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或經一或多個鹵素基團取代的 C_{6-14} 芳基；

位於環中的各個虛線[----]代表一選擇性的鍵；

20 X 是 O、 $S(O)_m$ 或 NR^b ；

R^b 是 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-8} 烷基、或 C_{6-14} 芳基

-C₁₋₈烷基；

m 的每次出現獨立地是 0、1 或 2；

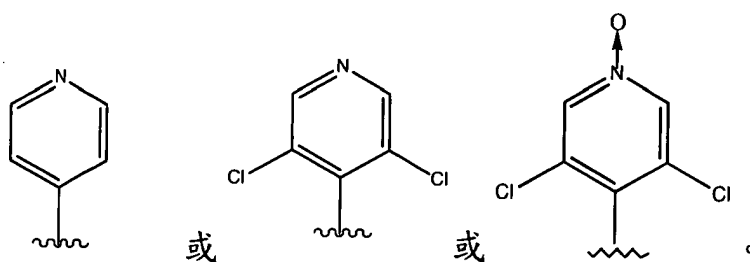
Y 是 -C(O)NR⁴-；

R⁴是氫，

5 或是其一互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、藥學上可接受的鹽類、或 N-氧化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar 是吡啶基、經一或多個鹵素基團取代的吡啶基、吡啶基-N-氧化物、或經一或多個鹵素基團取代的吡啶基-N-氧化物。

10 3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Ar 是



4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 U 與 V 皆為 N，而 T 與 W 皆為 C。

15 5. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 T 與 V 皆為 N，而 U 與 W 皆為 C。

6. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 T、V 與 W 是 C，而 U 是 N。

7. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 T、V 與 W 是 C，而 U 是 NR^a。

20 8. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 T、U 與 W 是 C，而 V 是 NR^a。

9. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中T與U是C，
V是NR^a，而W是-C=O。
10. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中R^a是氫。
11. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^a是氫。
- 5 12. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中R^a是氫。
13. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中R^a是甲基。
14. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^a是甲基。
15. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中R^a是甲基。
16. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中R^a是-COO-特丁
10 基。
17. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^a是-COO-特丁
基。
18. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中R^a是-COO-特丁
基。
- 15 19. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中R^a是-COOEt。
20. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^a是-COOEt。
21. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中R^a是-COOEt。
22. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中X是O。
23. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中X是S(O)_m，
20 其中m是0。
24. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中X是NR^b。
25. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中R^b是甲基。
26. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中R^b是環丙基甲
基。

27. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中R^b是苯甲基。

28. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹是-CH₃。

29. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹是-CHF₂。

30. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中n是2。

5 31. 如申請專利範圍第1、2或3項之化合物，其中p是0。

32. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自於：

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*d*]嘧啶-9-羧醯胺；

10 乙基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯；

特丁基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯；

15 N5-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺鹽酸鹽；乙基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-2-羧酸酯；

特丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯；

20 特丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯；

特丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-環丙基甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基

-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]呋喃鹽酸鹽；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-苯甲基

-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]呋喃鹽酸鹽；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-2,5-甲基

5 -1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]呋喃；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-2-甲基-5-

苯甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]呋喃；

特丁基-9-(4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基

-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]呋喃-2-羧酸酯；

10 *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-
四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺；

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋
喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧醯胺鹽酸鹽；

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋
15 喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺鹽酸鹽；

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-2,9-二甲基-8-甲氧基-1-側氧
-1,2,3,4-四氫- β -吡啶-5-羧醯胺；

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-*d*]噻吩-9-
基羧醯胺基)-1-吡啶鎗化物

20 (3,5-dichloro-4-(6-difluoromethoxybenzo[4,5]furo[2,3-*d*]
pyridazine-9-ylcarboxamido)-1-pyridiniumolate)；

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-
基羧醯胺基)-1-吡啶鎗化物；

3,5-二氯-4-(6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-

基羧醯胺基)-1-吡啶鎊化物鈉；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧
-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺；

5 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-
側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧
-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧
-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

10 或其一藥學上可接受的鹽類。

33. 一種化合物，其係選自於：

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]
噻吩-9-羧醯胺，

15 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺，

或其一藥學上可接受的鹽類。

34. 如申請專利範圍第33項之化合物，其中該化合物是

20 N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]
噻吩-9-羧醯胺鈉或N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧
基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧醯胺鈉。

35. 一種化合物，其係選自於：

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]
吡啶-9-羧醯胺，

N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃

[3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺，

或其一藥學上可接受的鹽類。

36. 如申請專利範圍第35項之化合物，其中該化合物是
N9-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃
5 [3,2-*c*]吡啶-9-羧醯胺鈉。

37. 一種藥學組成物，其包含有一如申請專利範圍第1至36
項中任一項的化合物以及至少一種藥學上可接受的賦
形劑。

38. 一種如申請專利範圍第1至36項中任一項的化合物用於
10 製備一供用於治療一發炎性疾病、障礙或病狀的醫藥品
之用途，該發炎性疾病、障礙或病狀的特徵在於一非所
欲的發炎性免疫反應或是與該反應有關聯，或者是由
TNF- α 與PDE-4之一過量分泌所引發或是與該過量分泌
有關聯。

15 39. 一種如申請專利範圍第1至36項中任一項的化合物用於
製造一種供用於治療一發炎性病狀或免疫障礙的醫藥
品之用途。

40. 如申請專利範圍第39項的用途，其中該發炎性病狀或免
疫障礙是氣喘、支氣管性氣喘、慢性阻塞性肺疾病、過
20 敏性鼻炎、嗜伊紅細胞性肉芽腫 (eosinophilic
granuloma)、腎炎、風濕性關節炎、囊胞性纖維變性、慢
性支氣管炎、多發性硬化、克隆氏症、牛皮癬、蕁麻疹
(urticaria)、成人春季結膜炎 (adult vernal conjunctivitis)、
呼吸困難徵候群、風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風引起

的關節炎、葡萄膜炎(uveitis)、過敏性結膜炎、發炎性腸病狀、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、溼疹、異位性皮膚炎以及慢性發炎。

5 41. 如申請專利範圍第39項的用途，其中該發炎性病狀或免疫障礙是肺部、關節、眼睛、腸、皮膚和心臟的發炎性病狀或免疫障礙。

42. 如申請專利範圍第41項的用途，其中該發炎性病狀是氣喘或慢性阻塞性肺疾病。

10 43. 一種如申請專利範圍第1至36項中任一項的化合物用於製造一種供用於減輕一罹病的器官或組織內的發炎的醫藥品之用途。

44. 一種如申請專利範圍第1至36項中任一項的化合物用於製造一種供用於治療一中樞神經系統疾病的醫藥品之用途。

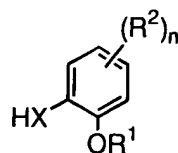
15 45. 如申請專利範圍第44項之用途，其中該中樞神經系統疾病是抑鬱、健忘、痴呆、阿茲罕默氏病(Alzheimer's disease)、心臟衰竭、休克或腦血管疾病。

20 46. 一種如申請專利範圍第1至36項中任一項的化合物用於製造一種供用於治療胰島素抗性糖尿病的醫藥品之用途。

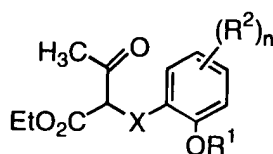
47. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中T和W表示C，U和V表示N，位於環內的虛線[----]表示一鍵，以及Y是 $-C(O)NR^4-$)的方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

- (i) 將一個具有化學式(10)的化合物(其中 R^1 、 R^2 、 X 與 n 是相同於上面所定義者)轉化成為具有化學式(11)的中間物：



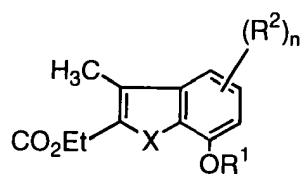
(10)



(11)

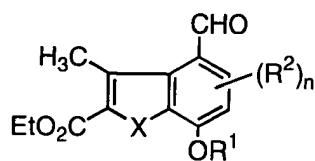
;

- (ii) 在酸性的條件下環化該具有化學式(11)的中間物以獲得具有化學式(12)的中間物：



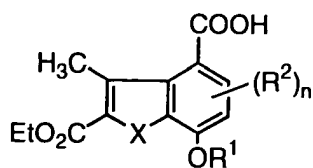
(12) ;

- (iii) 甲醯化該化學式(12)的中間物以生成具有化學式(13)的中間物：



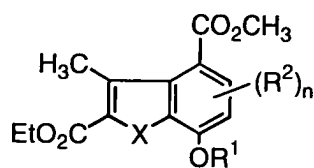
(13) ;

- (iv) 氧化該具有化學式(13)的中間物以生成具有化學式(14)的羧酸中間物：



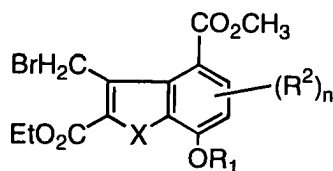
(14) ;

(v) 酯化該化學式(14)的中間物以提供一具有化學式(15)的中間物：



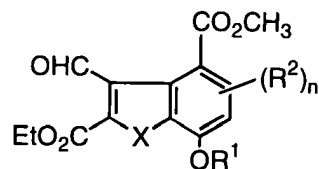
(15) ;

5 (vi) 溴化該具有化學式(15)的中間物以生成一個具有化學式(16)的中間物：



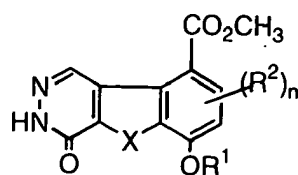
(16) ;

(vii) 藉由氧化來轉化該具有化學式(16)的中間物以提供具有化學式(17)的中間物：



(17) ;

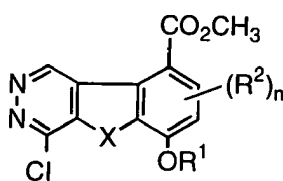
10 (viii) 將該具有化學式(17)的中間物轉化成為具有化學式(18)的中間物



(18)

;

- (ix) 芳化該具有化學式(18)的中間物以提供一個具有化學式(19)的中間物：

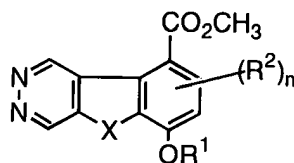


(19)

;

5

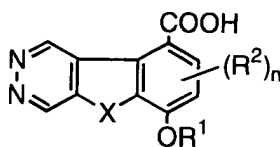
- (x) 脫氯化該具有化學式(19)的中間物以生成具有化學式(20)的中間物：



(20)

；或

- (xi) 在鹼性條件下水解該具有化學式(20)的中間物以生成具有化學式(21)的中間物：



(21)

;

10

- (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(21)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺反應以產生該雜

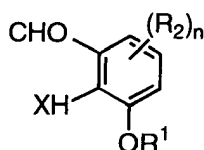
環化合物；以及

(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類
或N-氧化物。

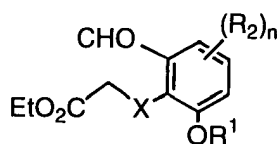
48. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物
(其中T與V表示N，U與W表示C，位在環內的虛線[----]
表示一鍵，Y是-C(O)NR⁴，以及p是0或1)的方法，其包
括：

(a) 一或多個下列步驟：

(i) 將一具有化學式(22)的化合物轉化成為具有化
學式(23)的中間物：



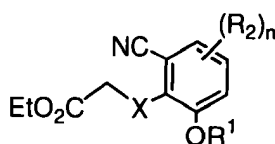
(22)



(23)

其中R¹、R²、X與n是相同於上述所定義者；

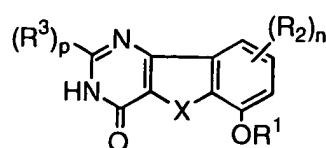
(ii) 將該具有化學式(23)的中間物之甲醯基基團轉
化成為一氰基基團以生成具有化學式(25)的中
間物：



(25) ;

(iii) 在一醯胺的存在下環化該具有化學式(25)的中

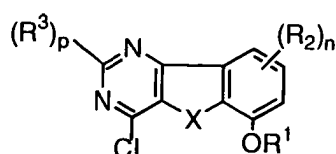
間物以生成具有化學式(26)的中間物：



(26)

；

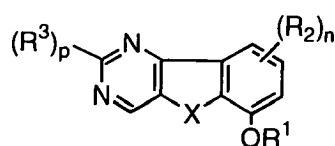
(iv) 氯化該具有化學式(26)的中間物以生成具有化學式(27)的中間物：



(27)

；

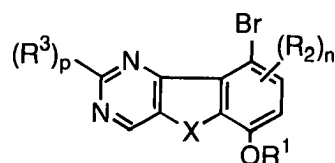
(v) 脫氯化該具有化學式(27)的中間物以提供具有化學式(28)的中間物：



(28)

；

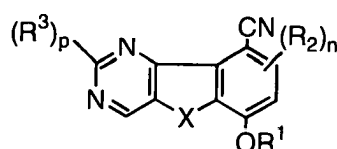
(vi) 溴化該具有化學式(28)的中間物以提供具有化學式(29)的中間物：



(29)

；

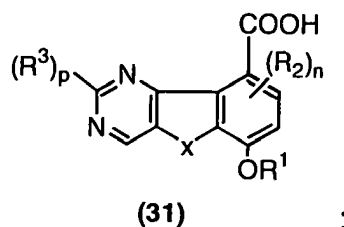
(vii) 以一氰基基團來置換該具有化學式(29)的中間物之溴以提供具有化學式(30)的中間物：



(30)

； 或

(viii) 水解該具有化學式(30)的中間物以生成具有化學式(31)的中間物：



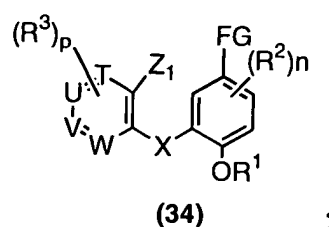
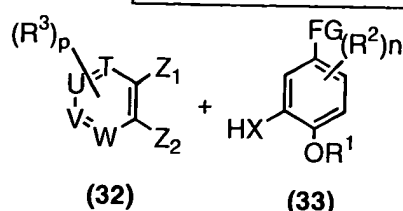
(b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
5 (ii) 將該具有化學式(31)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式ArNHR⁴的胺反應以產生該雜環化合物；以及

(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類
10 或N-氧化物。

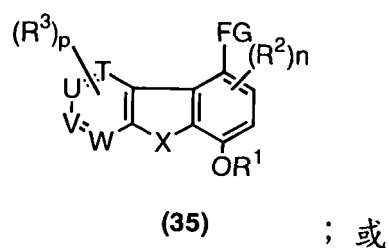
49. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物
(其中位在環內的虛線[----]表示一鍵，以及Y是
-C(O)NR⁴-)的方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

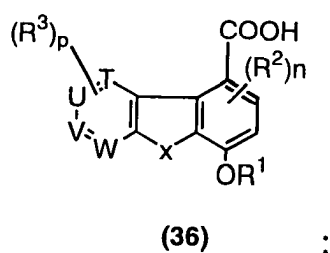
15 (i) 在鹼性條件下，令一具有化學式(32)的化合物
(其中Z₁是Br或I，以及Z₂是F或Cl)與一具有化學式(33)的化合物(其中FG是烷基、甲醯基、乙醯基、氰基或一酯)相反應以提供具有化學式(34)的中間物：



- (ii) 環化該具有化學式(34)的中間物以生成具有化學式(35)的中間物：



- (iii) 將該具有化學式(35)的中間物內之官能基團(FG)轉化成為一羧酸基團以獲得具有化學式(36)的中間物：



- 10 (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(36)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式ArNHR⁴的胺反應以產生該雜

環化合物；以及

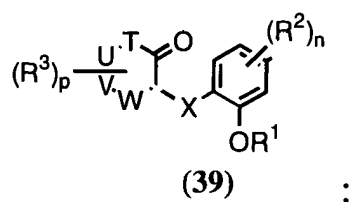
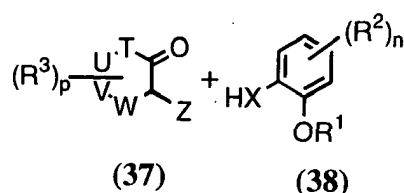
(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化為它的一種鹽類
或N-氧化物。

50. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物

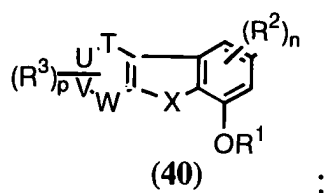
5 (其中介於T與U之間以及介於V與W之間的虛線[----]不
存在，而剩餘的虛線代表一鍵，以及Y是-C(O)NR⁴-)的
方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

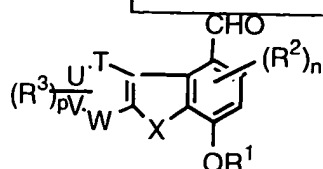
10 (i) 在鹼性條件下，令一具有化學式(37)的中間物
(其中Z是一鹵素)與一具有化學式(38)的中間
物相反應以提供具有化學式(39)的中間物：



15 (ii) 環化該具有化學式(39)的中間物以生成具有化
學式(40)的中間物：



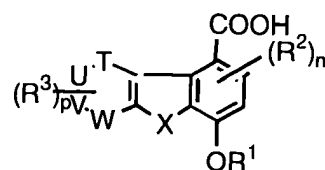
(iii) 甲醯化該具有化學式(40)的中間物以生成具有
化學式(41)的中間物：



(41)

；或

- (iv) 氧化該具有化學式(41)的中間物以生成一具有化學式(42)的羧酸中間物：



(42)

；

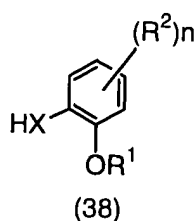
- 5 (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(42)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式ArNHR⁴的胺反應以產生該雜環化合物；以及

- 10 (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

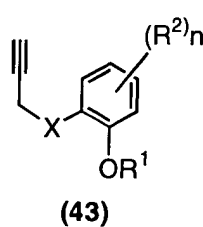
51. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中Y是-CONR⁴，U是N，T、V以及W是C，位在環內的虛線[----]表示一鍵，以及p是0或1)的方法，其包括：

- 15 (a) 一或多個下列步驟：

- (i) 將一具有化學式(38)的中間物轉化成為具有化學式(43)的中間物：



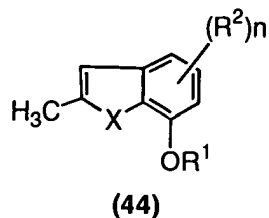
(38)



(43)

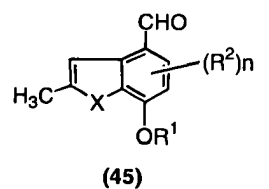
；

- (ii) 環化該具有化學式(43)的中間物以提供具有化學式(44)的中間物：



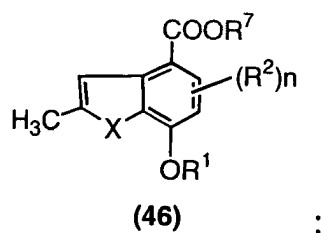
5

- (iii) 甲醯化該具有化學式(44)的中間物以生成具有化學式(45)的中間物：

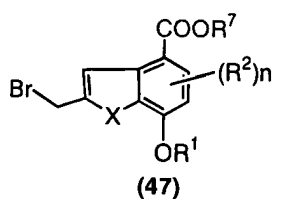


10

- (iv) 氧化與酯化該具有化學式(45)的中間物以提供具有化學式(46)的中間物(其中R⁷是未經取代的或經取代的烷基、未經取代的或經取代的芳基或經取代或經取代的芳基烷基)，

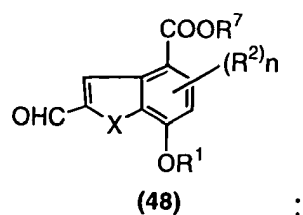


- (v) 溴化該具有化學式(46)的中間物以提供具有化學式(47)的中間物：



(vi) 藉由氧化性脫溴反應來轉化該具有化學式(47)

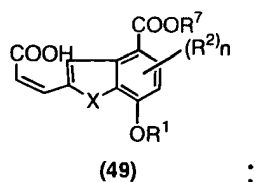
的中間物以提供具有化學式(48)的中間物：



(vii) 將該具有化學式(48)的中間物轉化成為具有化

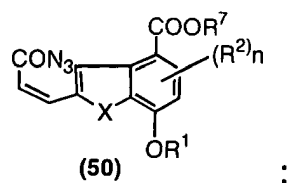
5

學式(49)的中間物：



(viii) 將該具有化學式(49)的中間物轉化成為具有化

學式(50)的中間物：

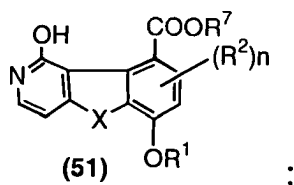


10

(ix) 在一為 180°C 或更高的溫度下環化該具有化學

式(50)的中間物以提供具有化學式(51)的中間

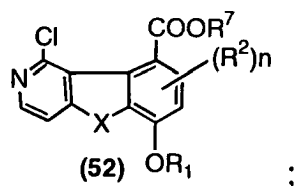
物：



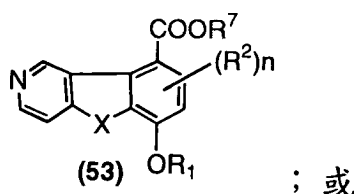
(x) 轉化該具有化學式(51)的中間物以提供具有化

15

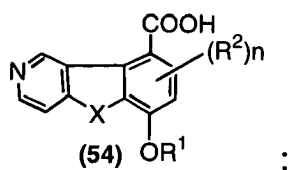
學式(52)的中間物：



(xi) 還原性地脫氯化該具有化學式(52)的中間物以提供具有化學式(53)的中間物：



5 (xii) 在一鹼的存在下水解該具有化學式(53)的中間物以提供具有化學式(54)的中間物：



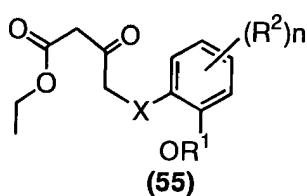
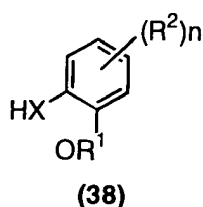
(b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(54)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺反應以產生該雜環化合物；以及
(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

10
15 52. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，V是 $-\text{NR}^a$ ，T、U以及W是C，位在環內的介於T和U之間以及介於V和W之間的虛線[---]是不存在的，以及剩餘的虛線代表一鍵，以及p是0或1)的

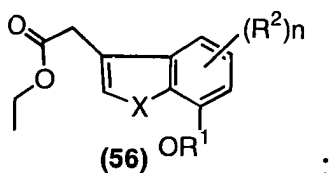
方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

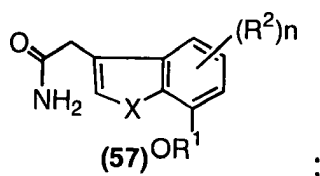
(i) 將具有化學式(38)的中間物轉化成為具有化學式(55)的中間物：



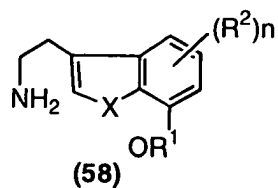
(ii) 環化該具有化學式(55)的中間物以提供具有化學式(56)的中間物：



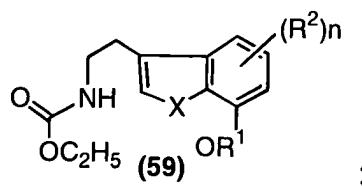
10 (iii) 將該具有化學式(56)的中間物轉化成為具有化學式(57)的醯胺中間物：



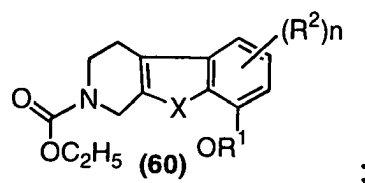
(iv) 還原該具有化學式(57)的醯胺中間物以提供具有化學式(58)的胺中間物：



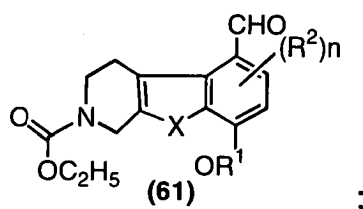
(v) 轉化該具有化學式(58)的胺中間物以提供具有化學式(59)的中間物：



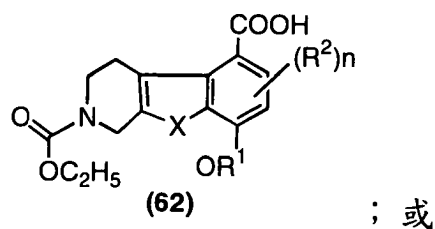
5 (vi) 環化該具有化學式(59)的中間物以提供具有化學式(60)的中間物：



(vii) 甲醯化該具有化學式(60)的中間物以生成具有化學式(61)的中間物：

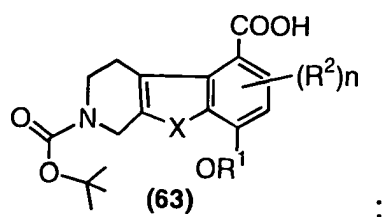


(viii) 氧化與酯化該具有化學式(61)的中間物以提供具有化學式(62)的中間物：



(ix) 將該具有化學式(62)的中間物轉化成為具有化

學式(63)的中間物：



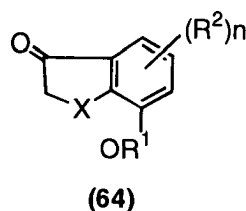
- (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(63)的中間物轉化成為一酸鹵
5 化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物
與一具有化學式 ArNHR⁴ 的胺反應以產生該雜
環化合物；以及

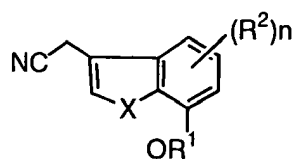
- (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類
或 N-氧化物。

10 53. 一種用於製備一如申請專利範圍第 1 項之雜環化合物
(其中 Y 是 -CONR⁴，V 是 -NRᵃ，T、U 以及 W 是 C，位在環
內之介於 T 和 U 之間以及介於 V 和 W 之間的虛線 [----] 是
不存在的，剩餘的虛線代表一鍵，以及 p 是 0 或 1) 的方
法，其包括：

15 (a) 一或多個下列步驟：

- (i) 將具有化學式(64)的中間物轉化成為具有化學
式(65)的氰基中間物：

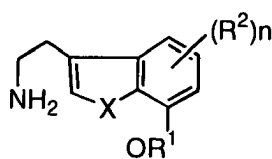




(65)

;

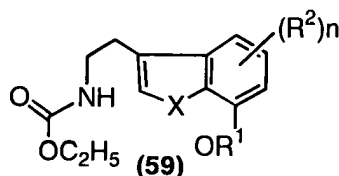
(ii) 還原該具有化學式(65)的中間物以生成具有化學式(58)的中間物：



(58)

;

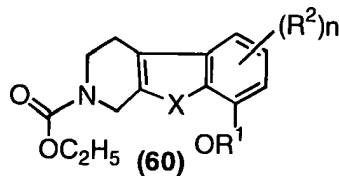
5 (iii) 轉化該具有化學式(58)的中間物以提供具有化學式(59)的中間物：



(59)

;

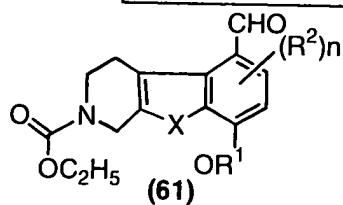
(iv) 將該具有化學式(59)的中間物環化成為具有化學式(60)的中間物：



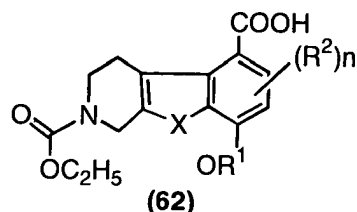
(60)

;

(v) 甲醯化該具有化學式(60)的中間物以生成具有化學式(61)的中間物：

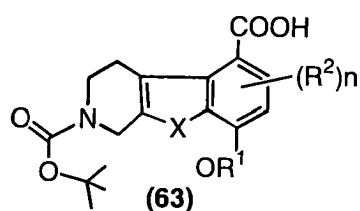


(vi) 氧化與酯化該具有化學式(61)的中間物以提供具有化學式(62)的中間物：



；或

5 (vii) 將該具有化學式(62)的中間物轉化成為具有化學式(63)的中間物：



；

(b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或

(ii) 將該具有化學式(63)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式ArNHR⁴的胺反應以產生該雜環化合物；以及

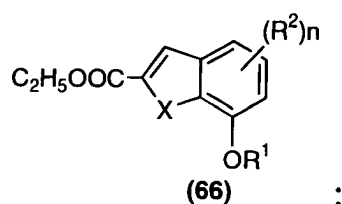
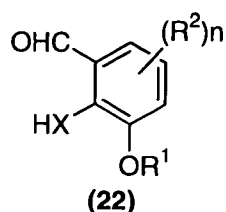
(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

15 54. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中Y是-CONR⁴，U是-NR^a，T、V以及W是C，位在環內之介於T與U之間以及介於V與W之間的虛線[---]是不存在的，剩餘的虛線代表一鍵，以及p是0或1)的方

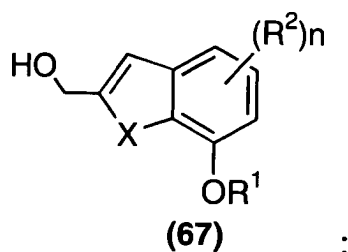
法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

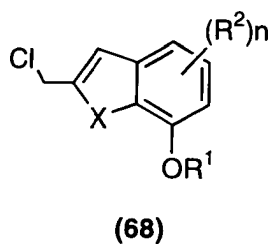
(i) 將一具有化學式(22)的中間物轉化成為具有化學式(66)的中間物：



(ii) 還原該具有化學式(66)的中間物以提供具有化學式(67)的羥基中間物：

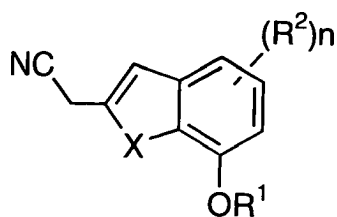


10 (iii) 藉由使用一氯化劑的處理而將該具有化學式(67)的羥基中間物轉化成為一具有化學式(68)的中間物：



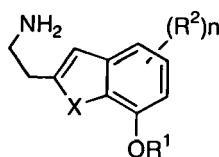
(iv) 氟化該具有化學式(68)的中間物以提供具有化

學式(69)的中間物：



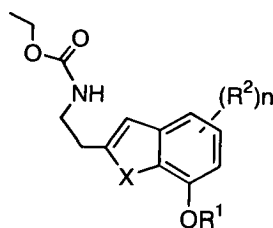
(69) ;

(v) 還原該具有化學式(69)的中間物以生成具有化學式(70)的中間物：



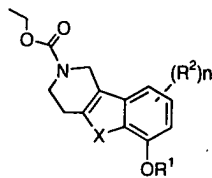
(70) ;

(vi) 將該具有化學式(70)的中間物轉化成為具有化學式(71)的中間物：



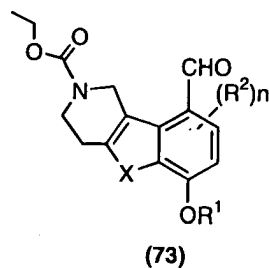
(71) ;

(vii) 環化該具有化學式(71)的中間物以形成具有化學式(72)的中間物：

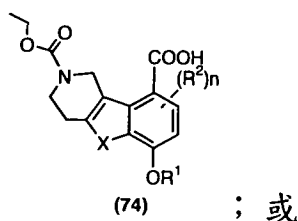


(72) ;

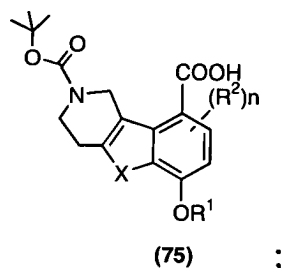
(viii) 甲醯化該具有化學式(72)的中間物以生成具有化學式(73)的中間物：



(ix) 氧化該具有化學式(73)的中間物以提供具有化學式(74)的中間物：



5 (x) 將該具有化學式(74)的中間物轉化成為具有化學式(75)的中間物：



(b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或

(ii) 將該具有化學式(75)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式ArNHR⁴的胺反應以產生該雜環化合物；以及

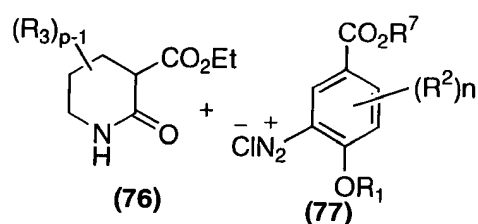
(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

15 55. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物
(其中Y是-CONR⁴，V是-NRᵃ，W是-C(=O)，T與U是C，

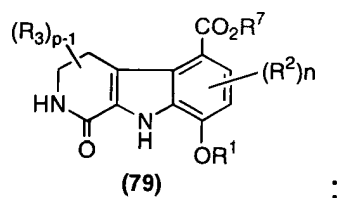
位在環內之介於T和U之間以及介於V和W之間的虛線
[----]是不存在的，剩餘的虛線代表一鍵，以及p是0或1)
的方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

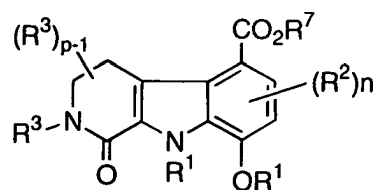
- 5 (i) 令一具有化學式(76)的中間物(其中p是1或2)
與一具有化學式(77)的中間物(其中R⁷是未經
取代的或經取代的烷基、未經取代的或經取代
的芳基或經取代的或經取代的芳基烷基)相反
應以提供具有化學式(78)的中間物：



- (ii) 環化該具有化學式(78)的中間物以提供具有化
學式(79)的中間物：



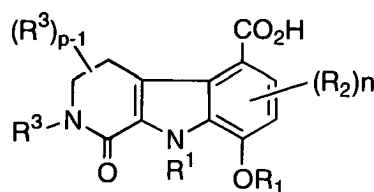
- (iii) 烷基化該具有化學式(79)鹼的中間物以提供具
有化學式(80)的中間物：



(80)

；或

(iv) 在一鹼的存在下，水解該具有化學式(80)的中間物以提供具有化學式(81)的中間物：



(81)

；

5 (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(81)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺反應以產生該雜環化合物；以及

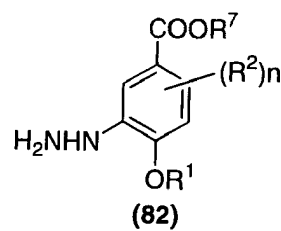
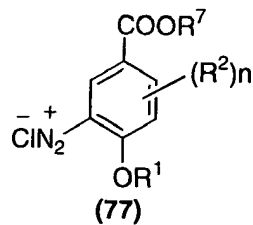
10 (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

56. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中Y是 $-\text{CONR}^4$ ，U是 $-\text{NR}^a$ ， $\text{S}(\text{O})_m$ 或O；T、V以及W是C，位在環內之介於T與U之間以及介於V與W之間的虛線[----]是不存在的，剩餘的虛線代表一鍵，p是0，以及X是 NR^a)的方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

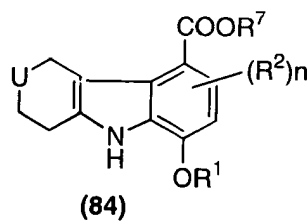
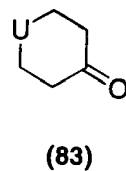
(i) 還原具有化學式(77)的中間物(其中 R^7 是未經

取代的或經取代的烷基、未經取代的或經取代的芳基或經取代的或經取代的芳基烷基)以生成具有化學式(82)的中間物：



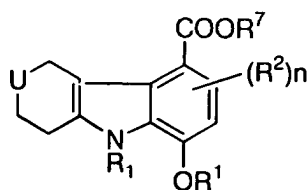
5

(ii) 令該具有化學式(82)的中間物與具有化學式(83)的中間物(其中U = NR^a、S(O)_m或O)相反應以提供具有化學式(84)的中間物：



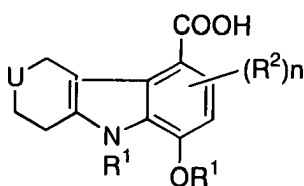
10

(iii) 烷基化該具有化學式(84)的中間物以形成具有化學式(85)的中間物：



(85) ; 或

(iv) 水解該具有化學式(85)的中間物以提供具有化學式(86)的中間物：



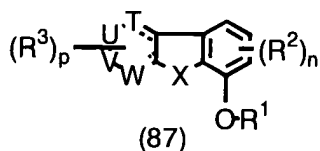
(86) ;

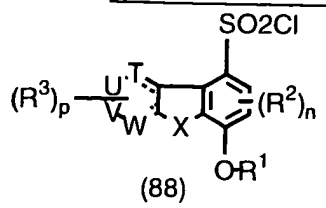
5 (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(86)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺反應以產生該雜環化合物；以及

10 (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

57. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物(其中Y是 $-\text{SO}_2\text{NR}^4$ ，環中的虛線[----]表示一鍵，p是0，以及n是一個自0至2的整數)的方法，其包括：

15 (a) 將具有化學式(87)的中間物轉化成為具有化學式(88)的中間物：



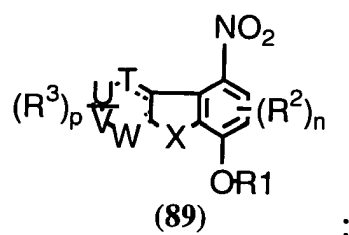
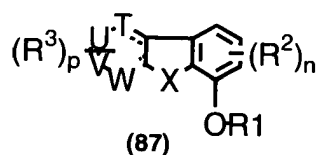


- (b) 令該具有化學式(88)的中間物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺相反應以生成該雜環化合物；以及
- (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

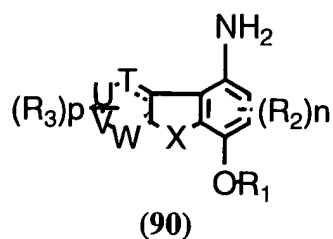
58. 一種用於製備一如申請專利範圍第1項之雜環化合物 (其中Y是 $-\text{NR}^4\text{SO}_2$ 或 $-\text{NR}^4\text{CO}$ ，位在環內的虛線[----]表示一鍵，p是0，以及n是一個自0至2的整數)的方法，其包括：

(a) 一或多個下列步驟：

- (i) 硝氧化(nitroxylating)具有化學式(87)的中間物以提供具有化學式(89)的中間物：



- (ii) 還原該具有化學式(89)的中間物以提供具有化學式(90)的中間物：



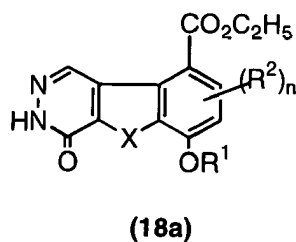
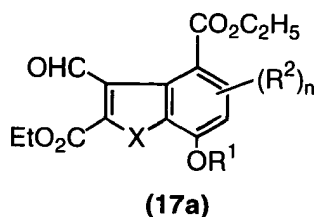
(b) 令該具有化學式 (90) 的中間物與一具有化學式 ArSO_2Cl 或 ArCOCl 的化合物相反應以生成該雜環化合物；以及

5 (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或 N-氧化物。

59. 一種用於製備一如申請專利範圍第 1 項之雜環化合物 (其中 Y 是 $-\text{CONR}^4$, T 是 C, W 是 $\text{C}=\text{O}$, U 是 N, V 是 NR^a , 位在環內之介於 V 與 W 之間的虛線[----]是不存在的, 剩餘的虛線代表一鍵以及 $p=0$) 的方法, 其包括:

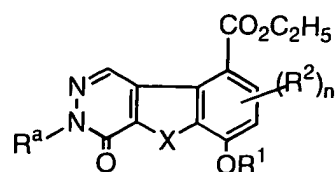
(a) 一或多個下列步驟:

(i) 將具有化學式 (17a) 的中間物轉化成為具有化學式 (18a) 的中間物:



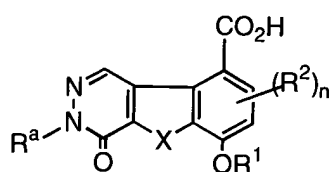
(ii) 令該具有化學式 (18a) 的中間物與一具有通式

R^a -G 的化合物(其中 G 是一離去基團)相反應以
提供一具有化學式(19a)的中間物：



(19a) ; 或

(iii) 在鹼性條件下，水解該具有化學式(19a)的中間
物以生成一具有化學式(20a)的中間物：



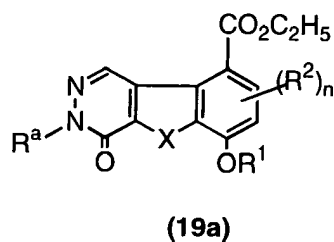
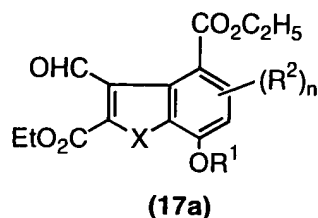
(20a) ;

- (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
- (ii) 將該具有化學式(20a)的中間物轉化成為一酸
鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產
物與一具有化學式 $ArNHR^4$ 的胺反應以產生該
雜環化合物；以及
- (c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類
或 N-氧化物。

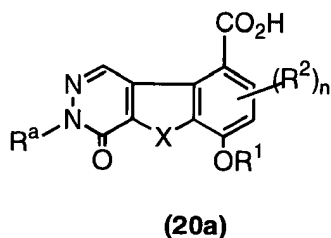
60. 一種用於製備一如申請專利範圍第 1 項之雜環化合物
(其中 Y 是 $-CONR^4$ ，T 是 C，W 是 $C=O$ ，U 是 N，V 是 NR^a ，
位在環內之介於 V 與 W 之間的虛線[----]是不存在的，剩
餘的虛線代表一鍵以及 $p=0$)的方法，其包括：

- (a) 一或多個下列步驟：

- (i) 令具有化學式(17a)的中間物與一具有化學式 $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ 的化合物相反應以獲得一具有化學式(19a)的中間物：



- (ii) 在鹼性條件下，水解該具有化學式(19a)的中間物以生成具有化學式(20a)的中間物：



- (b) (i) 將步驟(a)的產物轉化成為該雜環化合物，或
(ii) 將該具有化學式(20a)的中間物轉化成為一酸鹵化物、一混合的酸酐或一活性酯，以及令產物與一具有化學式 ArNHR^4 的胺反應以產生該雜環化合物；以及
(c) 選擇性地將該雜環化合物轉化成為它的一種鹽類或N-氧化物。

61. 一種化合物，其係為：

乙基 4-甲醯基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2-羧酸酯；

2-乙氧羰基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸；

2-乙基-4-甲基-7-甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸
酯；

5 2-乙基-4-甲基-3-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧
酸酯；

2-乙基-4-甲基-3-甲醯基-7-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸
酯；

甲基-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

10 甲基-2-溴甲基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

甲基-2-甲醯基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

(Z)-3-(7-甲氧基-4-甲基氧羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-丙
烯酸；

甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]

15 呋喃-4-羧酸酯；

2-乙氧羰基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸；

2,4-二乙基-7-羥基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧酸酯；

2,4-二乙基-7-二氟甲氧基-3-甲基苯并[b]呋喃-2,4-二羧
酸酯；

20 二乙基 3-溴甲基-7-二氟甲氧基苯并[b]呋喃-2,4-二羧
酸酯；

二乙基 7-二氟甲氧基-3-甲醯基苯并[b]呋喃-2,4-二羧
酸酯；

2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙胺；

乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)乙基胺基甲酸酯；

7-羥基-2-甲基苯并[b]呋喃-4-甲醛
(7-Hydroxy-2-methylbenzo[b]furan-4-carbaldehyde)；

7-環戊基氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧醛；

5 7-環戊基氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸；

甲基-7-環戊基氧-2-甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

甲基-7-環戊基氧-2-溴甲基苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

甲基-2-甲醯基-7-環戊基氧苯并[b]呋喃-4-羧酸酯；

(Z)-3-(7-環戊基氧-4-甲基氧羰基苯并[b]呋喃-2-基)-2-
10 丙烯酸；

甲基-2-[(Z)-2-疊氮基羰基]-1-乙烯基]-7-甲氧基苯并[b]
呋喃-4-羧酸酯；

2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙醯胺；

2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基胺；

15 乙基 2-(7-甲氧基苯[b]噻吩-3-基)乙基胺基甲酸酯；

乙基 2-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙基胺基甲酸酯；
或

1-甲基-3-(2-甲氧基-5-羧甲氧基-苯基-脞基)-哌啶-2-酮
(1-methyl-3-(2-methoxy-5-carbmethoxy-phenyl-hydrazon
20 o)-piperidine-2-one)。

62. 一種化合物，其係為：

甲基(6-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻
吡)-9-羧酸酯；

甲基 (4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吡)-9-羧酸

酯；

甲基 (6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩)-9-羧酸酯；

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸；

4-硝苯基 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

5 6-甲氧基-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-4-酮；

4-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶；

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶；

9-溴-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶；

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-基氰化物；

10 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸；

4-硝苯基 6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-9-羧酸酯；

乙基 8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶
-2-羧酸酯；

15 乙基-5-甲氧基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩
[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯；

2-乙氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩
[2,3-c]吡啶-5-羧酸；

2-乙基-5-(4-硝苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻
吩[2,3-c]吡啶-2,5-二羧酸酯；

20 2-乙基-5-(4-硝苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻
吩[2,3-c]吡啶-2,5-二羧酸酯；

乙基-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]呋喃
[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

乙基-4-氯-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧

酸酯；

乙基-6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧酸；

4-硝苯基 6-二氟甲氧基苯并[4,5]呋喃[2,3-d]噻吩-9-羧
5 酸酯；

2-特丁基氧羰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩
[2,3-c]吡啶-5-羧酸；

2-(特丁基)-5-(4-硝苯基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫苯并
[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2,5-二羧酸酯；

10 特丁基-5-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲鹽基)-8-甲氧基
-1,2,3,4-四氫苯并[4,5]噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯；

2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡
啶；

2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡
15 啶-9-甲醛；

2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-c]吡
啶-9-羧酸；

4-硝苯基-(2-乙氧羰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋
喃[3,2-c]吡啶)-9-羧酸酯；

20 甲基-1-羥基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸
酯；

甲基-1-氯-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸
酯；

甲基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-c]吡啶-9-羧酸酯；

6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸；

4-硝苯基-6-甲氧基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

乙基 8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯；

5 乙基 5-甲氧基-8-甲氧基-3,4-二氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸酯；

2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸；

4-硝苯基-2-(乙氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯；

2-(特丁氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸；

4-硝苯基 2-(特丁基氧羰基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸酯；

15 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸；

2-(特丁氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸；

4-硝苯基-2-(特丁基氧羰基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫[1]苯并呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

20 甲基-1-羥基-6-環戊基氧苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

甲基-1-氯-6-羥基苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

甲基-1-氯-6-二氟甲基氧苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

甲基-6-二氟甲基氧苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

6-二氟甲基氧苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸；

4-硝苯基 6-二氟甲基氧苯并[4,5]呋喃[3,2-*c*]吡啶-9-羧酸酯；

5 2-特丁基 9-甲基-6-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2,9-二羧酸酯；

2-特丁基 9-甲基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2,9-二羧酸酯；

2-特丁基氧羰基-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-羧酸；

2-特丁基-9-(4-硝苯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-9-二羧酸酯；

特丁基-9-(3,5-二氯-4-吡啶基胺基甲醯基)-6-甲氧基-5-甲基-1,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸酯；

15 甲基 8-甲氧基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -卡啉-5-羧酸酯
(Methyl 8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-5-carboxylate)；

甲基 8-甲氧基-9-甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -卡啉-5-羧酸酯；

20 甲基 8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -卡啉-5-羧酸酯；

8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -卡啉-5-羧酸；

對-硝苯基-8-甲氧基-2,9-二甲基-1-側氧-1,2,3,4-四氫- β -

咪啉-5-羧酸酯；

乙基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]咪啉
[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

5 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]咪啉
[2,3-d]噻吩-9-羧酸；

4-硝苯基 6-二氟甲氧基-3-乙基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

乙基 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

10 3-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸；

4-硝苯基-(4-氯苯基)-6-二氟甲氧基-4-側氧-3,4-二氫苯
并[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

15 乙基 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]咪
啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]咪啉
[2,3-d]噻吩-9-羧酸；

4-硝苯基 6-二氟甲氧基-3-丁基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

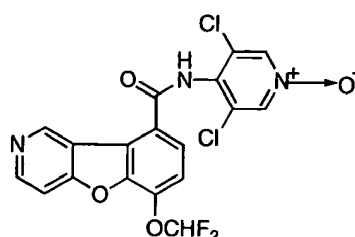
20 乙基 6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并
[4,5]咪啉[2,3-d]噻吩-9-羧酸酯；

6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并[4,5]咪啉
[2,3-d]噻吩-9-羧酸；或

4-硝苯基-6-二氟甲氧基-3-環戊基-4-側氧-3,4-二氫苯并

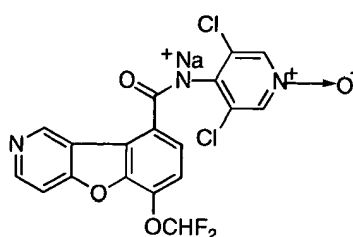
[4,5]呋喃[2,3-d]嗒咩-9-羧酸酯。

63. 一種化合物，其具有下列化學式：



或其藥學上可接受的鹽類。

5 64. 一種化合物，其具有下列化學式：



65. 一種藥學組成物，其包含有一如申請專利範圍第63或64項的化合物以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

66. 一種如申請專利範圍第63或64項的化合物用於製備一供用於治療氣喘的醫藥品之用途。

67. 一種如申請專利範圍第63或64項的化合物用於製備一供用於治療風濕性關節炎的醫藥品之用途。