發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：95132392

※ 申請日期：95.9.1

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎以咪唑為基礎之雜環

NOVEL IMIDAZO BASED HETEROCYCLES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：（中文/英文）

羅伯特 戴比維丁

DEBERARDINE, ROBERT

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號

100 ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-3500, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 大維　J　卡德伍
   CALDERWOOD, DAVID J.
2. 派屈克　貝茲克曼
   BETSCHMANN, PATRICK
3. 麥克　J　默瑞可
   MORYTKO, MICHAEL J.
4. 克麗詩汀　E　法蘭克
   FRANK, KRISTINE E.
5. 蓋文　C　赫斯特
   HIRST, GAVIN C.
6. 理查　W　迪克森
   DIXON, RICHARD W.
7. 艾瑞克　C　布瑞林格
   BREINLINGER, ERIC C.

國　籍：（中文/英文）

1. 英國　U.K.
2. 瑞士　SWITZERLAND
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 美國　U.S.A.
7. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年09月02日；60/714,016

2. 美國；2006年08月14日；60/837,560

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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：

相關申請案之交叉文獻

本申請案為2005年9月2日申請之美國臨時申請案序號60/714,016與2006年8月14日申請之美國臨時申請案序號60/837,560之部份連續案且主張優先之權益。

【先前技術】

蛋白質之特定胺基酸殘基上之磷酸化作用對調節許多種細胞過程很重要，包括細胞循環發展與分化、訊號轉導與細胞凋亡。磷酸化作用通常為使ATP之末端磷酸根轉移至蛋白質受質上之反應。接受磷酸根轉移之標靶受質中之特定結構為酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基。由於此等胺基酸殘基為磷醯基轉移之標靶結構，因此此等蛋白質激酶酵素常稱為酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸(S/T)激酶。針對酪胺酸、絲胺酸與蘇胺酸殘基上之磷酸化反應與反作用之磷酸酶反應涉及無數細胞反應，對許多不同細胞內訊號、細胞功能之調節作用、及細胞過程之活化與去活化產生反應。有一系列蛋白質激酶經常參與細胞內訊號轉導，係實行細胞過程所必需。由於其在此等過程中之獨特性，已發現蛋白質激酶為漿膜之必要部份或作為細胞質酵素或位於核中，經常作為酵素複合物之成份。許多例子中，此等蛋白質激酶為決定細胞內之細胞過程何地及何時發生之酵素與結構性蛋白質複合物之基本元素。基於蛋白質激酶功能之重要性與多樣性，不難理解磷酸化作用改變將與許多疾病

相關，如：癌症、糖尿病、發炎與高血壓。

因此需要判別一種專一性抑制涉及異常或不當細胞增生、訊號、分化、蛋白質產生或新陳代謝之蛋白質激酶之有效小型分子。特定言之，需要判別專一性抑制涉及免疫調控或增生病變之激酶功能之方法與化合物。

本發明提供抑制一種或多種S/T激酶或受體或非受體酪胺酸激酶之新穎化合物。本發明化合物可影響細胞素抑制活性。

本文疾病或病症中所採用細胞素所媒介疾病與細胞素之抑制、壓抑與擷抗作用係指該一種或多種細胞素之生產或活性過量或失調。此等細胞素實例為腫瘤壞死因子α(TNFα)、間白素-1(IL-1)、間白素-6(IL-6)與間白素-8(IL-8)。仍舊需要一種適用於治療細胞素所媒介疾病，且因此抑制、壓抑或擷抗細胞素如：TNF、IL-1、IL-6與IL-8之生產或活性之化合物。

已有文獻指出，p38 MAP激酶(p38，亦稱為CSBP或SAPK)訊號途徑負責促炎細胞素(如：TNF、IL-1、IL-6、IL-8)之表現，咸信其在許多炎症與自體免疫疾病中之表現提高(參見J. C. Lee之*Nature Reviews Drug Discovery* 2003, **2**, 717-726與其中摘錄之參考文獻)。已知此途徑受細胞應激子活化，如：滲透壓衝擊、UV射線、游離自由基、細菌毒素、病毒、細胞素、化學激動素，且因而媒介數種細胞素之表現，包括(但不限於)：TNF、IL-1、IL-6與IL-8。若為骨髓系細胞如：巨噬細胞與單核細胞時，IL-1與TNFα

二者均因應p38活化作用而轉錄。隨後由此等與其他細胞素轉譯與分泌，在相鄰組織及透過白血球浸潤作用，啟動局部或全身發炎反應。雖然此反應為因應細胞壓力產生之正常部份生理反應，但急性或慢性細胞壓力會造成促炎細胞素之表現過量或失調。進而造成組織傷害，經常造成疼痛與虛弱。(參見G. Panayi之*N Engl J Med* 2001, **344(12)**, 907; J. Smolen *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, **2**, 473與其中摘錄之參考文獻)。p38 MAP激酶之四種已知同型(p38α、β、γ、δ)分別呈不同表現程度、組織分佈性與調節性，此點支持此等激酶涉及許多疾病病源之觀點。

許多固體腫瘤之質量隨惡性細胞與基質細胞(包括內皮細胞)增生而提高。腫瘤為了使直徑生長超過2-3 mm時，必需形成血管，係一種稱為新生血管形成作用之過程。已知選擇性p38抑制劑可抑制新生血管形成作用(參見J. R. Jackson之 *J. Pharmacol Exp. Therpaeutics*, 1998, **284**, 687)。由於新生血管形成作用為固體腫瘤質量擴增之重要成份，因此抑制此過程之新穎p38激酶抑制劑之發展即代表有希望之抗腫瘤療法。本發明化合物亦適用於抑制感受性新生贅瘤生長(參見R.M. Schultz之p38 MAP激酶抑制劑於治療癌症上之潛力(*Potential of p38 MAP kinase inhibitors in the treatment of cancer)*。其說明於：E. Jucker(編輯)之*Progress in Drug Research* 2003, **60**, 59-92。本申請書所採用術語"感受性新生贅瘤"包括人類癌症，如：惡性黑色素細胞瘤、結腸直腸癌瘤、胃癌瘤、乳

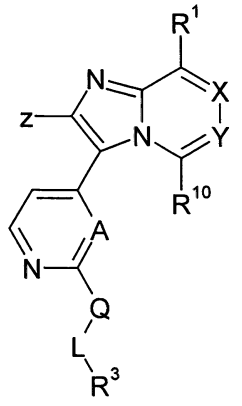
房癌瘤與非小細胞肺癌瘤。

此外，抑制p38激酶可能可有效治療某些病毒病症，如：流感(*J. Immunology*, 2000, **164**, 3222)、鼻病毒(*J. Immunology*, 2000, **165**, 5211)與HIV(*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1998, **95**, 7422)。

總言之，許多種p38激酶抑制劑在治療多種病變之用法仍在積極探討中(Boehm, Adams *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, **10**(1), 25-37)。此領域現在需要一種可壓抑細胞素之化合物，亦即可抑制p38激酶之化合物。

【發明內容】

本發明係有關一種式(I)化合物，稱為具體實施例IA，



(I)

其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

A為N、CR^4或N-氧化物；

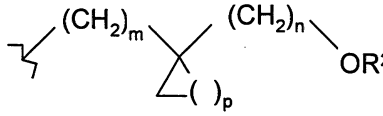
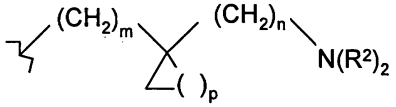
R^1與R^{10}分別獨立為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、

OCF_3、硝基或胺基；或

R^1與R^{10}分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基氧、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、$(C_3\text{-}C_8)$環烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1\text{-}C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1\text{-}C_4)$烷基$)SO_2R^5$、NR^5R^6、$O(C_1\text{-}C_6)$烷基-R^7與$(C_1\text{-}C_6)$烷基R^7；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

L為一鍵結、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-、SO或SO_2；

R^3係選自下列各物所組成群中：H、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^2C(O)R^5$、$-NR^2C(O)_2R^5$、$C(O)OR^2$、與；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基、雜環基、雜環基烷基芳基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷與氮雜雙環[2.2.2]辛烷；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_1\text{-}C_9)$烷基與$(C_3\text{-}C_8)$環烷基；

其中$(C_1\text{-}C_9)$烷基與$(C_3\text{-}C_8)$環烷基視需要經一個或多個$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-OR^2、OR^2或$N(R^2)_2$取代；

R^2每次出現時，分別獨立為H或$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

R^4為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺

基；或

R^4係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基氧、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NR^2COR^5$、$-NR^2SO_2R^5$、$-NR^5R^6$、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-N((C_1-C_4)$烷基$)CO-R^5$或$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2-R^5$；

R^5與R^6分別獨立為H，或分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_6)羥基烷基、(C_2-C_6)胺基烷基、(C_3-C_8)環烷基、芳基與雜環基；或

R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成視需要經取代之雜芳基或雜環基環；

R^7為CF_3、NR^5R^6、OH、(C_1-C_6)烷氧基或視需要經取代之(C_3-C_8)環烷基；

m為0、1或2；

n為0、1、2；及

p為1、2、3或4。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例IB，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之芳基。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例，稱為具體實施例IC，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

R^1為H、Cl、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、

$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或環丙基；

R^{10}為H；

X為N或N-氧化物；

Y為CR^4；

Z為視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：F、Cl、CF_3與CH_3；

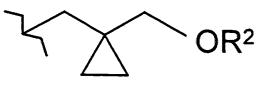
A為N；

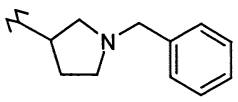
Q為$N(R^2)$；

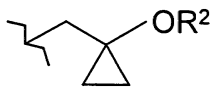
L為一鍵結、$CH(CH_3)$、$(C_1$-$C_4)$烷基或C(O)；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_2$-$C_5)$烷基、環丙基、環戊基與環己基，其中烷基、環丙基、環戊基與環己基視需要經一個或多個烷基、OR^2或$N(R^2)_2$取代；或

R^3係選自$NHC(O)R^5$或下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：吖咔基、苯基、哌啶基、嘧啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、$C(O)OR^2$、四氫吡喃基、1,4-二氧雜、[4.5]癸烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷，



，


與


；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷

基、烷基-OR^2、OR^2、NR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基、氧代基與COOH；

R^2為H、甲基或第三丁基；

R^4為H、甲基、乙基、OCH_3或Cl；及

R^5為甲基或$OC(CH_3)_3$。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例，稱為具體實施例ID，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$或$OCH_2CH(CH_3)_2$；

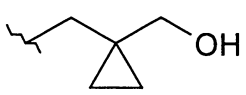
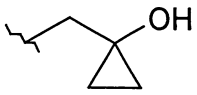
X為N；

Z為未經取代之萘基或視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代之苯基；

L為一鍵結、$CH(CH_3)$或CH_2；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：環丙基、環戊基、環己基與$(C_3$-$C_5)$烷基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2與$N(R^2)_2$；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、

與 ；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基OR^2、OR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基與COOH；

R^2為H或第三丁基；與

R^4為H、甲基或乙基。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例，稱為具體實施例IE，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

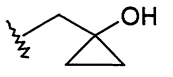
R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、$OCH(CH_3)_2$或CH_2-環丙基；

Y為CH；

Z為苯基，其視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代；

其中取代基可在間位、對位或二取代之鄰位、對位；

R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之苯基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之噻吩基、


、

、

經一個或多個烷基、烷基-OR^2或OR^2取代之$(C_3$-$C_5)$烷基，與經$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$或COOH取代之哌啶基；及

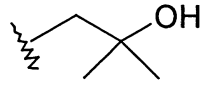
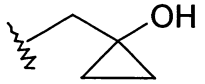
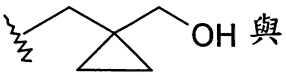
R^2為H或第三丁基。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例，稱為具體實施例IF，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

R^1為H、甲氧基、甲基、$OCH(CH_3)_2$或$-CH_2-$環丙基；

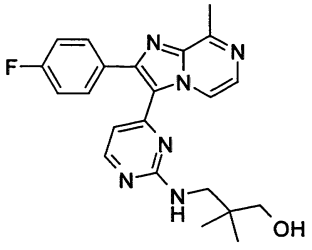
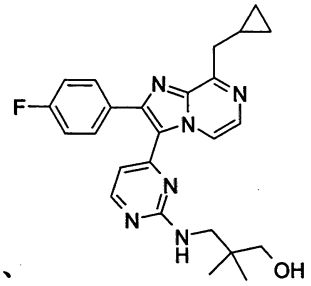
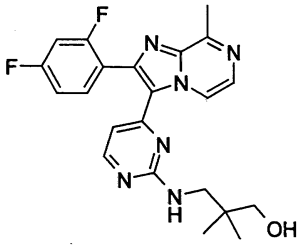
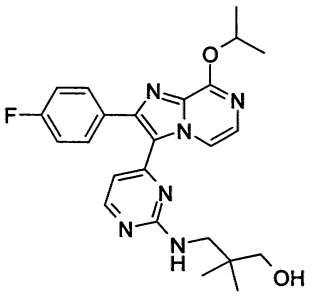
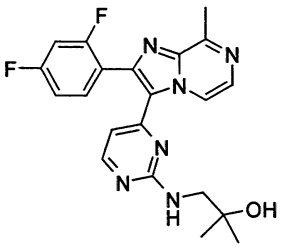
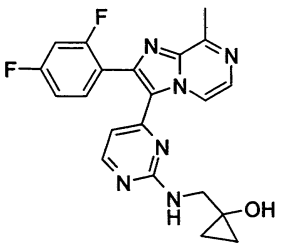
Q為N(H)；

L為一鍵結或$CH(CH_3)$；及

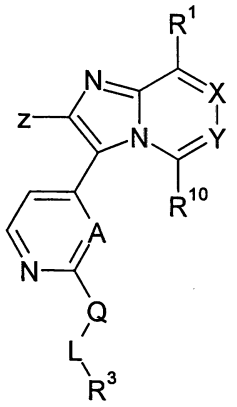
R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之苯基、、、、與

哌啶基，其中哌啶基經$S(O)_2-CH_3$或$C(O)CH_3$取代。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例，稱為具體實施例IG，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中該化合物為

、、、、或

本發明進一步有關一種式(I)化合物，



(I)

其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

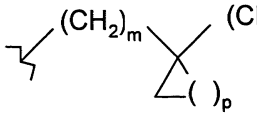
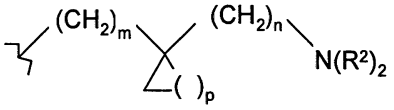
A為N、CR^4或N-氧化物；

R^1與R^{10}分別獨立為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^1與R^{10}分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基氧、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_8)環烷基、(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2R^5$、NR^5R^6、O(C_1-C_6)烷基$-R^7$與(C_1-C_6)烷基R^7；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

L為一鍵結、(C_1-C_6)烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-、SO或SO_2；

R^3係選自下列各物所組成群中：H、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^2C(O)R^5$、$-NR^2C(O)_2R^5$、與；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基、雜環基、雜環基烷基芳基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、(C_1-C_9)烷基與(C_3-C_8)環烷基；

其中(C_1-C_9)烷基與(C_3-C_8)環烷基視需要經一個或多個(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基$-OR^2$、OR^2或$N(R^2)_2$取代；

R^2每次出現時，分別獨立為H或(C_1-C_4)烷基；

R^4為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^4係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基氧、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NR^2COR^5$、$-NR^2SO_2R^5$、$-NR^5R^6$、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-N((C_1-C_4)$烷基$)CO-R^5$或$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2-R^5$；

R^5與R^6分別獨立為H，或分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_6)羥基烷基、(C_2-C_6)胺基烷基、(C_3-C_8)環烷基、芳基與雜環基；或

R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成視需要經取代之雜芳基或雜環基環；

R^7為CF_3、NR^5R^6、OH、$(C_1$-$C_6)$烷氧基或視需要經取代之$(C_3$-$C_8)$環烷基；

m為0、1或2；

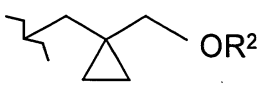
n為0、1、2；及

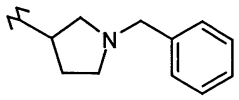
p為1、2、3或4。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例1，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之芳基。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例2，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或環丙基、R^{10}為H，X為N或N-氧化物，Y為CR^4，Z為視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：F、Cl、CF_3與CH_3，A為N，Q為$N(R^2)$，L 為一鍵結、$CH(CH_3)$、$(C_1$-$C_4)$烷基或C(O)，R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_2$-$C_5)$烷基、環丙基、環戊基與環己基，其中烷基、環丙基、環戊基與環己基視需要經一個或多個烷基、OR^2或$N(R^2)_2$取代；或R^3係選自$NHC(O)R^5$或下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：吖啡基、苯基、唄啶基、嘧啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、四氫吡喃基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[2.2.2]辛

烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷，



及


；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2、NR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基、酮基與COOH，R^2為H、甲基或第三丁基，R^4為H、乙基、OCH_3或Cl；與R^5為甲基或$OC(CH_3)_3$。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例3，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$或$OCH_2CH(CH_3)_2$，X為N、Z為未經取代之萘基或苯基，其視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代，L為一鍵結、$CH(CH_3)$或CH_2，R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：環丙基、環戊基、環己基與$(C_3$-$C_5)$烷基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2與$N(R^2)_2$；或R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷與 氮雜雙環[3.2.1]辛烷或



；

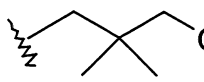
其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷

基、烷基OR^2、OR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、COOH與甲基；

R^2為H或第三丁基與R^4為H或乙基。

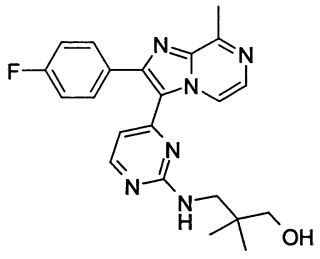
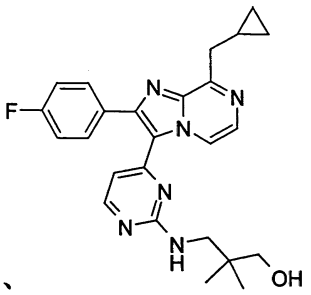
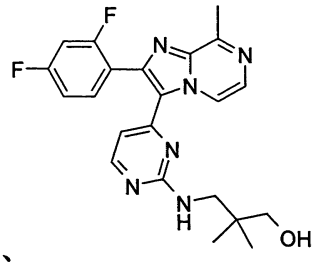
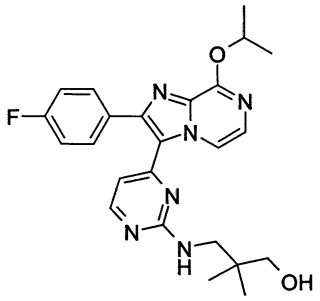
式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例4，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、$OCH(CH_3)_2$或CH_2-環丙基，Y為CH，Z為視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代之苯基；其中取代基可在間位、對位或二取代之鄰位、對位；R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、經一個或多個烷基、烷基-OR^2或OR^2取代之(C_3-C_5)烷基、未取代之苯基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之噻吩基與經$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$或COOH取代之哌啶基，且R^2為H或第三丁基。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例5，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^1為H、甲氧基、甲基、$OCH(CH_3)_2$或-CH_2-環丙基、Q為N(H)；

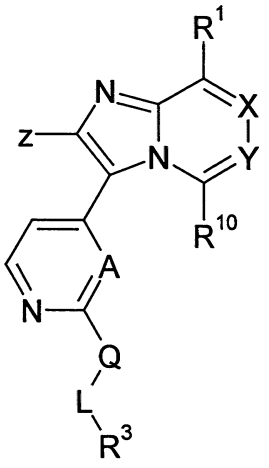
L為一鍵結或$CH(CH_3)$，R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之苯基、與哌啶基，其中哌啶基經$S(O)_2$-CH_3或$C(O)CH_3$取代。

式(I)化合物之較佳具體實施例，稱為具體實施例6，其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

該化合物為


、

、

或

。

本發明進一步有關一種式(I)化合物，稱為具體實施例A



(I)

其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

A為N或CR^4；

R^4為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、(C_1-C_6)烷

基、(C_1-C_6)烷氧基、硝基、胺基、芳基氧、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NR^2COR^5$、$-NR^2SO_2R^5$或$-NR^5R^6$；

R^1與R^{10}分別獨立為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基、胺基、芳基氧、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2R^5$或NR^5R^6；

R^5與R^6分別獨立為H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)羥基烷基、(C_2-C_6)胺基烷基、(C_3-C_8)環烷基、芳基或雜環基；

或R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成雜芳基或雜環基環；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

R^2為H或(C_1-C_4)烷基；

L為一鍵結、(C_1-C_4)烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-或SO_2；

R^3為H、視需要經一個或多個OR^2或$N(R^2)_2$取代之(C_1-C_6)烷基、視需要經一個或多個OR^2或$N(R^2)_2$取代之(C_3-C_8)環烷基、視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜環基；及

n為0、1、2。

具體實施例A之較佳具體實施例(稱為具體實施例B)、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

其中Z係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、萘基、氮雜吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并㗁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并硫苯基、苯并㗁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、異吲哚基、異㗁唑基、異噻唑基、㗁二唑基、㗁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、四氫吲哚基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫嗎啉基、硫苯基、三唑基與托烷基。

具體實施例C之較佳具體實施例(稱為具體實施例D)為其中Z為視需要經取代之苯基、萘基、呋喃基或硫苯基。

具體實施例D之較佳具體實施例(稱為具體實施例E)為其中Z為苯基或萘基，其視需要經一個或多個取代基分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：F、Cl、甲基、CF_3與OCF_3。

具體實施例E之較佳具體實施例(稱為具體實施例F)為其中Z為視需要經取代之苯基，其可在間位或對位上經F、Cl、甲基、CF_3與OCF_3取代。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中R^1為H或鹵基。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中R^{10}為H、鹵基或$-NR^5R^6$。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中R^{10}

為H。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中A為N。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中R^2為H。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中L為一鍵結或CO。

如上述任一項具體實施例之較佳具體實施例為其中R^3為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、-C(H)(CH_3)苯基、-C(H)(CH_2CH_3)苯基、哌啶基或N-醯基哌啶基。

本發明其他具體實施例揭示於本說明書中。

【實施方式】

蛋白質激酶為一種超過500種廣大且多樣之酵素，包括與致癌基因、生長因子受體、訊號轉導中間物、細胞凋亡相關之激酶與依賴環素之激酶。其負責轉移磷酸根至特定酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸胺基酸殘基上，依其受質專一性，廣義分成酪胺酸與絲胺酸/蘇胺酸激酶。絲胺酸/蘇胺酸激酶(S/T激酶)為蛋白質激酶之亞群，其專一性轉移磷酸根至特定絲胺酸或蘇胺酸殘基之末端羥基部份基團(Hanks等人(1988)之*Science*, **241**：42-52)。許多S/T激酶家族成員涉及發炎訊號、腫瘤生長或細胞轉形。例如：有絲分裂原活化之蛋白質激酶(MAPKs)為S/T激酶，其在似Toll受體

(TLRs)，如：TLR4、生長/存活因子，如：EGF、與死亡受體，如：TNF受體之連串訊號中作為中間物。已知MAPK，如：細胞外訊號所調節激酶(ERK1-2)、p38α、c-Jun N-末端激酶(JNK)或MAPKAP-K2(MK2)之活化作用可在如：單核細胞/巨噬細胞之細胞中轉導訊號，造成細胞外產生促炎細胞素，如：TNF。

已有文獻指出，p38 MAP激酶(p38，亦稱為CSBP或SAPK)訊號途徑負責在許多發炎與自體免疫疾病中提高促炎細胞素(如：TNF、IL-1、IL-6、IL-8)之表現(參見J. C. Lee之*Nature Reviews Drug Discovery* 2003, **2**, 717-726與其中摘錄之參考文獻)。已知此途徑受細胞應激子活化，如：滲透壓衝擊、UV射線、游離自由基、細菌毒素、病毒、細胞素、化學激動素，且因而媒介數種細胞素之表現，包括(但不限於)：TNF、IL-1、IL-6與IL-8。若為骨髓系細胞如：巨噬細胞與單核細胞時，IL-1與TNFα二者均因應p38活化作用而轉錄。隨後由此等與其他細胞素轉譯與分泌，在相鄰組織及透過白血球浸潤作用，啟動局部或全身發炎反應。雖然此反應為因應細胞壓力產生之正常部份生理反應，但急性或慢性細胞壓力會造成促炎細胞素之表現過量或失調。進而造成組織傷害，經常造成疼痛與虛弱。(參見G. Panayi之*N Engl J Med* 2001, **344(12)**, 907; J. Smolen *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, **2**, 473與其中摘錄之參考文獻)。p38 MAP激酶之四種已知同型(p38α、β、γ、δ)分別呈不同表現程度、組織分佈性與調節性，此

點支持此等激酶涉及發炎、自體免疫及其他疾病病源之觀點。

總言之，許多種p38激酶抑制劑在治療多種病變之用法已在積極探討中(Boehm, Adams *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, **10**(1), 25-37)。此領域現在需要一種可壓抑細胞素之化合物，亦即可抑制p38激酶之化合物。

蛋白質酪胺酸激酶(PTK)為在細胞蛋白質中催化特定酪胺酸殘基進行磷酸化作用之酵素。此等受質蛋白質(經常為酵素本身)之轉譯後修飾作用即作為調節細胞增生、活化或分化之分子開關(參見Schlessinger與Ulrich之1992, *Neuron* 9：383-391)。異常或過度PTK活性已出現在許多疾病中，包括良性與惡性增生病變，及因免疫系統不當活化所造成之疾病(例如：自體免疫病變)、同種移植排斥、與移植物對抗宿主疾病。此外，內皮細胞專一性受體PTK，如：KDR與Tie-2會媒介新生血管形成過程，因此涉及支持癌症與其他涉及不當血管化之疾病發展(例如：糖尿病性視網膜病變、因老化引起斑變性所造成之脈絡膜新血管形成作用、乾癬、關節炎、早衰型視網膜病變與幼年型血管瘤)。

酪胺酸激酶可呈受體型(具有細胞外、穿膜與細胞內功能部位)或非受體型(全部在細胞內)。

受體酪胺酸激酶(RTK)包括生物活性各異之大型穿膜受體家族。目前已知至少19種獨立之RTK亞群。受體酪胺酸激酶(RTK)家族包括對多種細胞型態之生長與分化具有重

要性之受體(Yarden與Ullrich之*Ann. Rev. Biochem.* 57：433-478, 1988；Ullrich與Schlessinger之*Cell* 61：243-254, 1990)。RTK之內因性功能為在結合配位體時活化，造成受體與多重細胞受質磷酸化，然後產生多種細胞反應(Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61：203-212)。因此，受體酪胺酸激酶所媒介之訊號轉導作用係由與專一性生長因子(配位體)之細胞外交互作用所啟動，然後典型地進行受體二聚化，刺激內因性蛋白質酪胺酸激酶活性與受體轉磷酸化反應。因此形成細胞內訊號轉導分子之結合位置，進而與多種可促進適當細胞反應(如：細胞分裂、分化、代謝效應及細胞外微環境變化)之細胞質訊號分子形成複合物(參見Schlessinger與Ullrich, 1992, *Neuron* 9：1-20)。

非受體酪胺酸激酶代表一種缺乏細胞外及穿膜序列之細胞酵素。已判別出超過24種之非受體酪胺酸激酶，包括11個亞群(Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack與LIMK)。非受體酪胺酸激酶之Src亞群係由最多數PTK組成，包括Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr與Yrk。Src亞群酵素與致癌性及免疫反應有關。有關非受體酪胺酸激酶之更詳細說明可參見Bohlen之1993, *Oncogene* 8：2025-2031，其揭示內容已以引用方式併入本文中。

許多種激酶，不論是否為受體或非受體酪胺酸激酶或S/T激酶，均發現其涉及與多種病症有關之細胞訊號途徑，包括免疫調控、發炎或增生病變，如：癌症。

本發明相關方面提供一種於罹患p38活性受損之病變之人體中抑制p38之方法，其包括對該人體投與式(I)化合物，以於該人體中抑制p38活性，而達成治療效果。

已知許多自體免疫疾病及與慢性發炎有關之疾病、及急性反應與p38 MAP激酶之活化與過度表現或發炎細胞素失調有關。本發明化合物適用於治療發炎病變，包括(但不限於)：類風濕關節炎、骨關節炎、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、敗血病、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸部疾病、克隆氏症(Crohn's disease)、狼瘡、多發性硬化、幼年型慢性關節炎、萊姆症(Lyme)關節炎、反應性關節炎、敗血性關節炎、脊椎關節病與全身紅斑性狼瘡。

本發明化合物亦適用於治療心血管病變，如：急性心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、病毒性心肌炎、心臟同種移植排斥、與敗血病有關之心臟功能障礙。此外，本發明化合物亦適用於治療中樞神經系統病變，如：細菌性腦膜炎、阿茲海默氏症與巴金森氏症。

本發明化合物亦適用於治療人類之眼睛病症、癌症、固體腫瘤、肉瘤、纖維肉瘤、骨瘤、黑色素細胞瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、畸胎癌瘤、癌症，如：肺、乳房、胃、膀胱、結腸、胰臟、卵巢、攝護腺與直腸之癌症與造血性惡性病(白血病與淋巴瘤)、卡波西氏肉瘤、霍金氏症、淋巴瘤、脊髓瘤、白血病、惡性腹水、造血性癌症克勞-福卡斯(Crow-

Fukase)(POEMS)症候群，糖尿病性病症如：依賴胰島素之糖尿病性青光眼、糖尿病性視網膜病變或微血管病變、鐮刀型細胞貧血、慢性發炎、滑膜炎、腎小球腎炎、移植排斥、萊姆症、馮-希伯-林德症(von Hippel Lindau disease)、類天疱瘡、帕哲氏症(Paget's disease)、纖維變性、結節病、硬化、甲狀腺炎、高黏滯症候群、歐斯勒-韋伯-林德症(Osler-Weber-Rendu disease)、慢性阻塞性肺病、氣喘或燒傷後之水腫、創傷、輻射、中風、缺氧、絕血、卵巢過度刺激症候群、子癲前期、月經頻多、子宮內膜炎、肺高血壓、幼兒血管瘤或感染單純疱疹、帶狀疱疹、人類免疫缺乏症病毒、副痘病毒、原蟲或弓形體蟲，眼睛或斑水腫、眼睛新血管疾病、鞏膜炎、角膜放射狀切除術、葡萄膜炎、玻璃體炎、近視、眼凹、慢性視網膜剝離、雷射治療後併發症、結膜炎、斯塔加特病(Stargardt's disease)、伊爾氏症(Eales disease)、視網膜病變、斑變性、術後再狹窄、絕血/再灌流傷害、血管阻塞、頸總動脈阻塞性疾病、潰瘍性結腸炎、發炎腸部疾病、胰島素依賴型糖尿病、過敏性疾病、皮膚炎硬皮病、移植物對抗宿主疾病、器官移植排斥(包括(但不限於)：骨髓與固體器官排斥)、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、結節病、多發性血管內凝血、川崎氏症、腎病症候群、慢性疲勞症候群、華格納肉芽腫病、亨-舍紫斑症(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎臟微血管炎、慢性活性肝炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血病症候群、惡病質、

傳染性疾病、乾癬性疾病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨丁頓氏舞蹈症、中風、原發性膽硬化、溶血性貧血、惡性病、艾迪森氏症(Addison's disease)、散發性、I型多腺缺乏症與II型多腺缺乏症、史密特(Schmidt's)症候群、成人(急性)呼吸窘迫症候群、禿髮、局部性脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特氏症(Reiter's disease)、乾癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、與衣原體病、耶爾森菌病及沙門氏菌有關之關節病、粉瘤疾病/動脈粥樣化疾病、異位性過敏、自體大疱疾病、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡、類天疱瘡、線性IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫氏(Coombs)陽性溶血性貧血、後天惡性貧血、幼年型惡性貧血、肌痛性腦炎/Royal Free Disease、慢性黏膜皮膚念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化肝炎、原因不明之自體免疫肝炎、後天免疫缺乏症候群、與後天免疫缺乏症相關之疾病、肝炎B、肝炎C、普通變異之免疫缺乏症(普通變異之血中γ-球蛋白過低症)、擴張性心肌病變、女性不孕、卵巢衰竭、卵巢提早衰竭、纖維變性肺病、慢性傷口癒合、原因不明之纖維肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、與結締組織相關之間質性肺病、與混合之結締組織相關之間質性肺病、與全身性硬化相關之間質性肺病、與類風濕關節炎相關之間質性肺病、與全身紅斑性狼瘡相關之肺病、與皮肌炎/多肌炎相關之肺病、與索忍氏症(Sjögren's disease)相關之肺病、與僵直性脊椎炎相關之肺病、脈管擴散性肺病、

與含鐵血黃素沉積病相關之肺病、藥物誘發之間質性肺病、輻射纖維變性、纖維閉塞性細支氣管炎、慢性嗜酸性肺炎、淋巴細胞浸潤性肺病、感染後間質性肺病、痛風關節炎、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(傳統自體免疫或狼瘡性肝炎)、2型自體免疫肝炎(抗-LKM抗體肝炎)、自體免疫媒介之低血糖症、出現黑棘皮病之B型胰島素抗性、副甲狀腺功能減退、與器官移植相關之急性免疫疾病、與器官移植相關之慢性免疫疾病、骨關節病、原發性硬化膽管炎、1型乾癬、2型乾癬、自發性白血球減少症、自體免疫性中性白血球減少症、NOS腎臟病、腎小球腎炎、腎臟之微血管炎、萊姆症、盤狀紅斑性狼瘡、自發性或NOS男性不孕症、精子自體免疫、多發性硬化(所有副型)、交感神經性眼睛痛、因結締組織疾病引起之肺部高血壓、急性與慢性疼痛(不同型式之疼痛)、古柏氏(Goodpasture's)症候群、自肺部發病之結節性多動脈炎、急性風濕熱、類風濕脊椎炎、史迪爾氏症(Still's disease)、全身性硬化、索忍氏(Sjögren's)症候群、高安症(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫性血小板減少症、自發性血小板減少症、自體免疫甲狀腺疾病、甲狀腺亢進、甲狀腺腫之自體免疫性甲狀腺功能減退(橋本氏症(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫性甲狀腺功能減退、原發性黏液性水腫、晶狀體源性葡萄膜炎、原發性脈管炎、白斑症、急性肝病、慢性肝病、酒精性硬化、酒精誘發之肝傷害、膽汁鬱滯、特異性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪肝炎、過敏與氣

喘、B群鏈球菌(GBS)感染、心智異常(例如：抑鬱與精神分裂)、Th2型與Th1型媒介之疾病，及涉及不當血管化之疾病，例如：糖尿病性視網膜病變、早衰性視網膜病變、因老化造成斑變性之脈絡膜新血管增生化與幼兒血管瘤。此外，此等化合物適用於治療病變如：腹水、滲液與滲出物，包括例如：斑水腫、腦水腫、急性肺傷害、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、增生病變，如：術後再狹窄、纖維性病變 如：肝硬化與動脈粥樣硬化、腎小球膜細胞增生病變 如：糖尿病性腎病變、惡性腎硬化、血栓性微血管病症候群與腎小球病變、心肌新生血管形成、冠狀動脈與腦側突、絕血性四肢新生血管形成、絕血性/再灌流傷害、與胃潰瘍螺旋桿菌相關之疾病、病毒誘發之心血管形成病變、子癲前期、月經頻多、貓爪熱、潮紅、新血管性青光眼與視網膜病變，如：彼等與糖尿病性視網膜病變、早衰性視網膜病變或與老化有關之斑變性相關者。此外，此等化合物可用為對抗過度增生病變之活性劑，如：甲狀腺增生(尤指葛拉弗氏症(Grave's disease))與囊腫(如：多囊性卵巢症候群特有之卵巢基質過度血管化(史坦-李文(Stein-Leventhal)症候群)與多囊性腎臟病，因為此等疾病需要增生血管細胞，以供生長與/或轉移。

本發明式(I)化合物可單獨使用或組合使用另一種醫療劑來治療此等疾病。咸了解，本發明化合物可單獨使用或組合使用另一種藥劑，例如：醫療劑，該另一種藥劑可由習此相關技藝之人士依所需目的選擇。例如：該另一種藥劑

可為相關技藝已知適用於治療本發明化合物可治療之疾病或病症之醫療劑。該另一種藥劑亦可為可賦與該醫療組合物有利效益之藥劑，例如：可影響組合物黏度之藥劑。

亦咸了解，本發明範圍內之組合物為彼等適用於其所需目的之組合物。下文所述藥劑僅供說明用，並未加以限制。亦為本發明一部份之組合可為本發明化合物與至少另一種選自如下所述藥劑之組合。若所形成之組合物可進行其所需功能時，該組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如：2或3種其他藥劑。

較佳組合為非類固醇消炎藥，亦稱為NSAIDS，其包括如：異丁苯丙酸(ibuprofen)。其他較佳組合為皮質類固醇，包括脫氫皮固醇；習知之類固醇副作用可利用與本發明p38抑制劑組合用於治療患者而降低或甚至免除使用類固醇。可與本發明式(I)化合物組合使用之類風濕關節炎醫療劑之不設限實例包括下列：細胞素壓抑性消炎藥(CSAID)；其他人類細胞素或生長因子之抗體或擷抗劑，例如：TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF與PDGF。本發明之S/T激酶抑制劑可與細胞表面分子如：CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154(gp39或CD40L)之抗體組合。

醫療劑之較佳組合可在自體免疫與續發之發炎連串反應

中不同點進行干擾；較佳實例包括TNF擷抗劑，如：嵌合性、擬人化或人類TNF抗體、D2E7(HUMIRA™)、(PCT公告案案號WO 97/29131)、CA2(REMICADE™)、CDP 571與可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物、(p75TNFR1gG(ENBREL™)或p55TNFR1gG(Lenercept)與TNFα轉化酵素(TACE)抑制劑；同理，IL-1抑制劑(間白素-1-轉化酵素抑制劑、IL-1RA，等等)亦同樣有效。其他較佳組合包括間白素11。其他較佳組合為自體免疫反應之其他重要成員，其作用與IL-18功能平行、相關或一致；尤其佳為IL-12擷抗劑，包括IL-12抗體或可溶性IL-12受體或IL-12結合性蛋白質。已知IL-12與IL-18具有重疊但獨立之功能，因此此二者之擷抗劑組合可能最有效。另一種較佳組合為非消耗性抗CD4抑制劑。另一種較佳組合包括共同刺激途徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之擷抗劑，包括抗體、可溶性受體或擷抗性配位體。

本發明式(I)化合物亦可與下列藥劑組合，如：胺甲蝶呤、6-MP、硫唑嘌呤柳氮磺胺嘧啶(azathioprine sulphasalazine)、5-胺基水楊酸(mesalazine)、奧沙拉咁氯喹(olsalazine chloroquinine)/羥基氯喹、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸金鈉(aurothiomalate)(肌內與口服)、硫唑嘌呤(azathioprine)、秋水仙素、皮質類固醇(口服、吸入與局部注射)、β-2腎上腺受體促效劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特利(salmeteral))、黃嘌呤素(茶鹼、胺茶鹼)、色甘酸鹽、萘多

羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)與氧托銨(oxitropium)、環孢素、FK506、阮帕黴素(rapamycin)、黴酚酸莫酞(mycophenolate mofetil)、利弗醯胺(leflunomide)、NSAID，例如：異丁苯丙酸、皮質類固醇如：脫氫皮固醇、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、干擾促炎細胞素如：TNFα或IL-1(例如：IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)訊號之藥劑、IL-1β轉化酵素抑制劑、T-細胞訊號抑制劑，如：激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺嘧啶、6-氫硫基嘌呤、血管收縮素轉化酵素抑制劑、可溶性細胞素受體與其衍生物(例如：可溶性p55或p75 TNF受體與衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™與p55TNFRIgG(Lenercept))、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎細胞素(例如：IL-4、IL-10、IL-11、IL-13與TGFβ)、賽克比(celecoxib)、葉酸、羥基氯喹、樂克比(rofecoxib)、抑登普(etanercept)、抑弗麥(infliximab)、萘普散(naproxen)、瓦克比(valdecoxib)、柳氮磺胺嘧啶、甲基脫氫皮固醇、美希康(meloxicam)、甲基脫氫皮固醇乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、阿斯匹靈、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、丙氧吩萘磺酸鹽(propoxyphene napsylate)/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、炎痛喜康(piroxicam)、乙哚乙酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽、唔丙咔(oxaprozin)、羥考酮(oxycodone)HCl、氫可酮

(hydrocodone)二酒石酸鹽/apap、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、安克拉(anakinra)、賽麻哚(tramadol)HCl、雙水楊酸酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺酚、亞忍卓酸(alendronate)鈉鹽、脫氫皮固醇、嗎啡硫酸鹽、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、葡糖胺硫酸鹽/軟骨素、阿米替林(amitriptyline)HCl、舒發達咁(sulfadiazine)、羥考酮(oxycodone)HCl/乙醯胺酚(acetaminophen)、歐樂啶(olopatadine)HCl米索前列醇(misoprostol)、萘普散(naproxen)鈉鹽、歐普唑(omeprazole)、環磷醯胺、利特麥(rituximab)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗-IL-12、抗-IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、樂弗特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801與美索普(Mesopram)。較佳組合包括胺甲蝶呤或利弗醯胺(leflunomide)，對中度或嚴重類風濕關節炎病例時，則使用環孢素與如上述抗-TNF抗體。

可與本發明式(I)化合物組合用於發炎性腸部疾病之醫療劑不設限實例包括下列：布登賽(budenoside)；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素、柳氮磺胺嘧啶；胺基水楊酸鹽；6-氫硫基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝唑(metronidazole)；脂氧化酶抑制劑；5-胺基水楊酸(mesalamine)；奧沙拉咁(olsalazine)；布沙拉賽(balsalazide)；抗氧化劑；血栓烷

抑制劑；IL-1受體擷抗劑；抗-IL-1β單株抗體；抗-IL-6單株抗體；生長因子；彈性酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；其他人類細胞素或生長因子，例如：TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF與PDGF之抗體或擷抗劑；細胞表面分子如：CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體；胺甲蝶呤；環孢素；FK506；阮帕黴素(rapamycin)、黴酚酸莫酞(mycophenolate mofetil)、利弗醯胺(leflunomide)、NSAID，例如：異丁苯丙酸、皮質類固醇如：脫氫皮固醇、磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導性劑；干擾促炎細胞素如：TNFα或IL-1(例如：IRAK、NIK、IKK或MAP激酶抑制劑)訊號之藥劑；IL-1β轉化酵素抑制劑；TNFα轉化酵素抑制劑；T-細胞訊號抑制劑，如：激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺嘧啶；硫唑嘌呤；6-氫硫基嘌呤；血管收縮素轉化酵素抑制劑；可溶性細胞素受體與其衍生物(例如：可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)與消炎細胞素(例如：IL-4、IL-10、IL-11、IL-13與TGFβ)。可與本發明式(I)化合物組合用於克隆氏症之較佳醫療劑不設限實例包括下列：TNF擷抗劑，例如：抗-TNF抗體、D2E7(PCT公告案案號WO 97/29131；HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、(p75TNFRIgG(ENBREL™)與p55TNFRIgG(LENERCEPT™))

抑制劑與PDE4抑制劑。式(I)化合物可與皮質類固醇組合，例如：布登賽(budenoside)與第塞美松(dexamethasone)；柳氮磺胺嘧啶、5-胺基水楊酸；奧沙拉吩(olsalazine)；及會干擾促炎細胞素如：IL-1之合成與作用之藥劑，例如：IL-1β轉化酵素抑制劑與IL-1ra；T細胞訊號抑制劑，例如：酪胺酸激酶抑制劑6-氫硫基嘌呤；IL-11；5-胺基水楊酸(mesalamine)；潑尼松(prednisone)；硫唑嘌呤；氫硫基嘌呤；抑弗麥(infliximab)；甲基脫氫皮固醇琥珀酸鈉；二苯氧酸(diphenoxylate)/atrop硫酸鹽；樂普醯胺(loperamide)鹽酸鹽；胺甲蝶呤；歐普唑(omeprazole)；葉酸鹽；環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水；氫可酮(hydrocodone)二酒石酸鹽/apap；四環素鹽酸鹽；氟康萘(fluocinonide)；甲硝唑(metronidazole)；乙汞硫代水酸鈉(thimerosal)/硼酸；膽司替胺(cholestyramine)/蔗糖；環丙沙星(ciprofloxacin)鹽酸鹽；莨菪鹼(hyoscyamine)硫酸鹽；哌替啶(meperidine)鹽酸鹽；咪達唑隆(midazolam)鹽酸鹽；羥考酮(oxycodone)HCl/乙醯胺酚；異丙吩(promethazine)鹽酸鹽；磷酸鈉；磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/甲氧苄啶(trimethoprim)；賽克比(celecoxib)；聚卡波非(polycarbophil)；丙氧吩萘磺酸鹽(propoxyphene napsylate)；氫可體松(hydrocortisone)；綜合維生素；布沙拉賽(balsalazide)二鈉鹽；可待因(codeine)磷酸鹽/apap；克非林(colesevelam)HCl；氰鈷胺素(cyanocobalamin)；葉酸；佐氟沙星(levofloxacin)；甲

基脫氫皮固醇；納利速(natalizumab)與干擾素-γ。

可與本發明式(I)化合物組合用於多發性硬化之醫療劑不設限實例包括下列：皮質類固醇；脫氫皮固醇；甲基脫氫皮固醇；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢素；胺甲蝶呤；4-胺基吡啶；特賽啶(tizanidine)；干擾素-β1a(AVONEX®；Biogen)；干擾素-β1b(BETASERON®；Chiron/Berlex)；干擾素α-n3)(Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素-α(Alfa Wassermann/J&J)、干擾素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干擾素α 2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1；克補松(COPAXONE)®；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高比重氧(hyperbaric oxygen)；靜脈內免疫球蛋白；鈣結合蛋白(clabribine)；其他人類細胞素或生長因子與其受體，例如：TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF與PDGF之抗體或擷抗劑。式(I)化合物可與細胞表面分子如：CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體之抗體組合。式(I)化合物亦可與下列藥劑組合，如：胺甲蝶呤、環孢素、FK506、阮帕黴素(rapamycin)、黴酚酸莫酞(mycophenolate mofetil)、利弗醯胺(leflunomide)、NSAID，例如：異丁苯丙酸、皮質類固醇如：脫氫皮固醇、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、干擾促炎細胞素如：TNFα或

IL-1(例如：IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)訊號之藥劑；IL-1β轉化酵素抑制劑、TACE抑制劑、T-細胞訊號抑制劑，如：激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺嘧啶、硫唑嘌呤、6-氫硫基嘌呤、血管收縮素轉化酵素抑制劑、可溶性細胞素受體與其衍生物(例如：可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)與消炎細胞素(例如：IL-4、IL-10、IL-11、IL-13與TGFβ)。

可與本發明式(I)化合物組合使用之較佳醫療劑不設限實例包括干擾素-β，例如：IFNβ1a與IFNβ1b；克補松(copaxone)、皮質類固醇、半胱胺酸天冬胺酸蛋白酶(caspase)抑制劑，例如：半胱胺酸天冬胺酸蛋白酶-1之抑制劑、IL-1抑制劑、TNF抑制劑與CD40配位體及CD80之抗體。

式(I)化合物亦可與下列藥劑組合，如：安速美(alemtuzumab)、得本諾(dronabinol)、達克美(daclizumab)、米托恩醌(mitoxantrone)、賽利丹(xaliproden)鹽酸鹽、發普啶(fampridine)、格地馬(glatiramer)乙酸鹽、納利速(natalizumab)、辛必得(sinnabidol)、a-免疫素(immunokine)NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、化學激動素受體擷抗劑、BBR-2778、卡貴靈(calagualine)、CPI-1189、LEM(微脂粒包埋之米托恩醌(mitoxantrone))、THC.CBD(類大麻鹼促效劑)、MBP-8298、美索普(Mesopram)(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗-IL-6受體抗體、尼洛非(neurovax)、普吩酮

(pirfenidone allotrap)1258(RDP-1258)、sTNF-R1、塔拉本(talampanel)、特氟麥(teriflunomide)、TGF-β2、地莫太(tiplimotide)、VLA-4擷抗劑(例如：TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ擷抗劑與IL-4促效劑。

可與本發明式(I)化合物組合用於心絞痛之醫療劑不設限實例包括下列：阿斯匹靈、硝基甘油、異山梨醇(isosorbide)單硝酸鹽、美托洛爾(metoprolol)琥珀酸鹽、胺醯心安(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)酒石酸鹽、胺氯地平(amlodipine)苯甲磺酸鹽、地特咁(diltiazem)鹽酸鹽、異山梨醇(isosorbide)二硝酸鹽、克哚利(clopidogrel)硫酸氫鹽、尼非平(nifedipine)、亞托菲抑制素(atorvastatin)鈣鹽、氯化鉀、弗斯麥(furosemide)、辛瓦抑制素(simvastatin)、非普美(verapamil)HCl、洋地黃(digoxin)、心得安(propranolol)鹽酸鹽、卡維地羅(carvedilol)、利心普(lisinopril)、螺內酯(spironolactone)、二氫氯噻咁(hydrochlorothiazide)、抑納普(enalapril)馬來酸鹽、納多洛爾(nadolol)、阮普利(ramipril)、恩索普靈(enoxaparin)鈉鹽、肝素鈉、維沙坦(valsartan)、索他洛(sotalol)鹽酸鹽、吩諾貝特(fenofibrate)、抑心安(ezetimibe)、布美蓀(bumetanide)、洛斯坦(losartan)鉀鹽、利心普(lisinopril)/二氫氯噻咁(hydrochlorothiazide)、菲得平(felodipine)、卡布利(captopril)與雙普洛(bisoprolol)富馬酸鹽。

可與本發明式(I)化合物組合用於僵直性脊椎炎之醫療劑不設限實例包括下列：異丁苯丙酸、雙氯芬酸(diclofenac)、米索前列醇(misoprostol)、萘普散(naproxen)、美希康(meloxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、雙氯芬酸(diclofenac)、賽克比(celecoxib)、樂克比(rofecoxib)、柳氮磺胺嘧啶、胺甲蝶呤、硫唑嘌呤、明克靈(minocyclin)、潑尼松(prednisone)、抑登普(etanercept)與抑弗麥(infliximab)。

可與本發明式(I)化合物組合用於氣喘之醫療劑不設限實例包括下列：舒喘寧(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟地卡松(fluticasone)、蒙克斯特(montelukast)鈉鹽、氟地卡松(fluticasone)丙酸鹽、布地耐德(budesonide)、潑尼松(prednisone)、沙美特羅-辛弗松(salmeterol xinafoate)、左旋舒喘寧(levalbuterol)HCl、舒喘寧(albuterol)硫酸鹽/異丙托銨(ipratropium)、脫氫皮固醇磷酸鈉、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、貝克美松(beclomethasone)二丙酸鹽、異丙托銨(ipratropium)溴化物、阿齊紅黴素(azithromycin)、吡布特羅(pirbuterol)乙酸鹽、脫氫皮固醇、無水茶鹼、甲基脫氫皮固醇琥珀酸鈉、甲紅黴素(clarithromycin)、賽菲克斯特(zafirlukast)、氟特洛(formoterol)富馬酸鹽、流感病毒疫苗、阿莫西林(amoxicillin)三水合物、氟速奈(flunisolide)、過敏注射劑、色甘酸鈉、菲吩啶(fexofenadine)鹽酸鹽、氟速奈(flunisolide)/薄荷醇、阿莫西林(amoxicillin)/克拉維酸鹽

(clavulanate)、佐氟沙星(levofloxacin)、吸藥輔助裝置、癒瘡木酚甘油醚(guaifenesin)、第塞美松(dexamethasone)磷酸鈉、莫氟西吩(moxifloxacin)HCl、哚環素(doxycycline hyclate)、癒瘡木酚甘油醚(guaifenesin)/右旋甲氧吩(d-methorphan)、麻黃素(p-ephedrine)/cod/克吩尼(chlorphenir)、格氟辛(gatifloxacin)、希奇辛(cetirizine)鹽酸鹽、莫大美松(mometasone)糠酸鹽、沙美特羅-辛弗松(salmeterol xinafoate)、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢胺苄(cephalexin)、pe/氫可酮(hydrocodone)/克吩尼(chlorphenir)、希奇辛(cetirizine)HCl/速菲得(pseudoephed)、脫羥腎上腺素/cod/異丙吩(promethazine)、可待因(codeine)/異丙吩(promethazine)、色普齊(cefprozil)、第塞美松(dexamethasone)、癒瘡木酚甘油醚(guaifenesin)/假麻黃鹼、克吩尼胺(chlorpheniramine)/氫可酮(hydrocodone)、尼克米(nedocromil)鈉鹽、特布他林(terbutaline)硫酸鹽、腎上腺素、甲基脫氫皮固醇與異丙喘寧(metaproterenol)硫酸鹽。

可與本發明式(I)化合物組合用於COPD之醫療劑不設限實例包括下列：舒喘寧(albuterol)硫酸鹽/異丙托銨(ipratropium)、異丙托銨(ipratropium)溴化物、沙美特羅(salmeterol)/氟地卡松(fluticasone)、殊喘寧(albuterol)、沙美特羅-辛弗松(salmeterol xinafoate)、氟地卡松(fluticasone)丙酸鹽、潑尼松(prednisone)、無水茶鹼、甲

基脫氫皮固醇琥珀酸鈉、蒙克斯特(montelukast)鈉鹽、布地耐德(budesonide)、氟特洛(formoterol)富馬酸鹽、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、佐氟沙星(levofloxacin)、癒瘡木酚甘油醚(guaifenesin)、阿齊紅黴素(azithromycin)、貝克美松(beclomethasone)二丙酸鹽、左旋舒喘寧(levalbuterol)HCl、氟速奈(flunisolide)、希齊松(ceftriaxone)鈉鹽、阿莫西林(amoxicillin)三水合物、格氟辛(gatifloxacin)、賽菲克斯特(zafirlukast)、阿莫西林(amoxicillin)/克拉維酸鹽(clavulanate)、氟速奈(flunisolide)/薄荷醇、克吩尼胺(chlorpheniramine)/氫可酮(hydrocodone)、異丙喘寧(metaproterenol)硫酸鹽、甲基脫氫皮固醇、莫大美松(mometasone)糠酸鹽、麻黃素(p-ephedrine)/cod/克吩尼(chlorphenir)、吡布特羅(pirbuterol)乙酸鹽、麻黃素(p-ephedrine)/樂塔啶(loratadine)、特布他林(terbutaline)硫酸鹽、奇特平(tiotropium)溴化物、(R,R)-氟特洛(formoterol)、TgAAT、希樂斯特(cilomilast)與樂弗特(roflumilast)。

可與本發明式(I)化合物組合用於HCV之醫療劑不設限實例包括下列：干擾素-α-2a、干擾素-α-2b、干擾素-α con1、干擾素-α-n1、聚乙二醇化干擾素-α-2a、聚乙二醇化干擾素-α-2b、利巴菲林(ribavirin)、聚乙二醇化干擾素α-2b+利巴菲林(ribavirin)、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)、甘草酸、賽莫辛(thymalfasin)、莫賽胺(Maxamine)、VX-497與任何可藉由干預下列標靶以用於治

療HCV之化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV螺旋酶與HCV IRES(內核糖體進入位置)。

可與本發明式(I)化合物組合用於自發性肺纖維變性之醫療劑不設限實例包括下列：潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤、舒喘寧(albuterol)、秋水仙素、舒喘寧(albuterol)硫酸鹽、洋地黃(digoxin)、γ干擾素、甲基脫氫皮固醇sod succ、樂奇本(lorazepam)、呋喃苯胺酸(furosemide)、利心普(lisinopril)、硝基甘油、螺內酯、環磷醯胺、異丙托銨(ipratropium)溴化物、放線菌素(actinomycin)d、組織纖維蛋白溶酶原活化劑(alteplase)、氟地卡松(fluticasone)丙酸鹽、佐氟沙星(levofloxacin)、異丙喘寧(metaproterenol)硫酸鹽、嗎啡硫酸鹽、羥考酮(oxycodone)HCl、氯化鉀、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、無水塔克羅姆(tacrolimus)、鈣、干擾素-α、胺甲蝶呤、黴酚酸莫酞(mycophenolate mofetil)與干擾素-γ-1β。

可與本發明式(I)化合物組合用於心肌梗塞之醫療劑不設限實例包括下列：阿斯匹靈、硝基甘油、美托洛爾(metoprolol)酒石酸鹽、恩索普靈(enoxaparin)鈉鹽、肝素鈉、克哚利(clopidogrel)硫酸氫鹽、卡維地羅(carvedilol)、胺醯心安(atenolol)、嗎啡硫酸鹽、美托洛爾(metoprolol)琥珀酸鹽、丙酮苄羥香豆素鈉、利心普(lisinopril)、異山梨醇(isosorbide)單硝酸鹽、洋地黃(digoxin)、弗斯麥(furosemide)、辛瓦抑制素(simvastatin)、阮普利(ramipril)、地利普(tenecteplase)、

抑納普(enalapril)馬來酸鹽、特斯邁(torsemide)、利菲斯(retavase)、洛斯坦(losartan)鉀鹽、快納普(quinapril)HCl/mag carb、布美蓀(bumetanide)、組織纖維蛋白溶酶原活化劑(alteplase)、恩普烈(enalaprilat)、安達能(amiodarone)鹽酸鹽、地菲本(tirofiban)HCl單水合物、地特咁(diltiazem)鹽酸鹽、卡布利(captopril)、抑斯坦(irbesartan)、維沙坦(valsartan)、心得安(propranolol)鹽酸鹽、弗諾比(fosinopril)鈉鹽、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、抑菲拜(eptifibatide)、希法索林(cefazolin)鈉鹽、阿托品(atropine)硫酸鹽、胺基己酸、螺內酯、干擾素、索他洛(sotalol)鹽酸鹽、氯化鉀、多庫酸(docusate)鈉鹽、得布塔胺(dobutamine)HCl、阿普能(alprazolam)、普瓦抑制素(pravastatin)鈉鹽、亞托菲抑制素(atorvastatin)鈣鹽、咪達唑隆(midazolam)鹽酸鹽、哌替啶(meperidine)鹽酸鹽、異山梨醇(isosorbide)二硝酸鹽、腎上腺素、多巴胺鹽酸鹽、必瓦路啶(bivalirudin)、樂瓦抑制素(rosuvastatin)、抑心安(ezetimibe)/辛瓦抑制素(simvastatin)、艾瓦美(avasimibe)與卡布利(cariporide)。

可與本發明式(I)化合物組合用於乾癬之醫療劑不設限實例包括下列：卡普靈(calcipotriene)、克貝索(clobetasol)丙酸鹽、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、赫貝索(halobetasol)丙酸鹽、塔樂汀(tazarotene)、胺甲蝶呤、氟康蓀(fluocinonide)、貝他美松(betamethasone)二丙酸鹽加強劑、氟輕松(fluocinolone acetonide)、阿喜汀

(acitretin)、焦油洗髮精、貝他美松(betamethasone)戊酸鹽、莫大美松(mometasone)糠酸鹽、克康唑(ketoconazole)、帕莫辛(pramoxine)/氟新諾龍(fluocinolone)、氫可體松(hydrocortisone)戊酸鹽、氟雄諾利(flurandrenolide)、尿素、貝他美松(betamethasone)、克貝索(clobetasol)丙酸鹽/emoll、氟地卡松(fluticasone)丙酸鹽、阿齊紅黴素(azithromycin)、氫可體松(hydrocortisone)、保濕配方、葉酸、地索尼(desonide)、皮克姆斯(pimecrolimus)、煤焦油、地氟松(diflorasone)二乙酸鹽、抑登普(etanercept)葉酸鹽、乳酸、美賽利(methoxsalen)、hc/鉍subgal/znox/resor、甲基脫氫皮固醇乙酸鹽、潑尼松(prednisone)、防曬劑、赫辛諾(halcinonide)、水楊酸、恩林(anthralin)、氯氟特龍(clocortolone)特戊酸鹽、煤抽出物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、地索美松(desoximetasone)、二吖哔(diazepam)、軟化劑、氟康萘(fluocinonide)/軟化劑、礦物油/芘麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/肉荳蔻酸異丙基酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、肥皂/三溴沙龍(tribromsalan)、乙汞硫代水酸鈉(thimerosal)/硼酸、賽克比(celecoxib)、抑弗麥(infliximab)、環孢素、阿菲色(alefacept)、抑利麻(efalizumab)、塔克羅姆(tacrolimus)、必美克利斯(pimecrolimus)、PUVA、UVB與柳氮磺胺嘧啶。

可與本發明式(I)化合物組合用於乾癬性關節炎之醫療劑

不設限實例包括下列：胺甲蝶呤、抑登普(etanercept)、樂克比(rofecoxib)、賽克比(celecoxib)、葉酸、柳氮磺胺嘧啶、萘普散(naproxen)、利弗醯胺(leflunomide)、甲基脫氫皮固醇乙酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、羥基氯喹硫酸鹽、潑尼松(prednisone)、舒林酸(sulindac)、貝他美松(betamethasone)二丙酸鹽加強劑、抑弗麥(infliximab)、胺甲蝶呤、葉酸鹽、去炎松丙酮化物(triamcinolone acetonide)、雙氯芬酸(diclofenac)、二甲亞碸、炎痛喜康(piroxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽、克普吩(ketoprofen)、美希康(meloxicam)、甲基脫氫皮固醇、萘丁美酮(nabumetone)、特美汀(tolmetin)鈉鹽、鈣普三烯(calcipotriene)、環孢素、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽/米索前列醇(misoprostol)、氟康萘(fluocinonide)、葡糖胺硫酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮(hydrocodone)二酒石酸鹽/apap、異丁苯丙酸(ibuprofen)、利卓忍酸(risedronate)鈉鹽、舒發達咁(sulfadiazine)、硫代胍(thioguanine)、瓦克比(valdecoxib)、阿菲色(alefacept)與抑利麻(efalizumab)。

可與本發明式(I)化合物組合用於術後再狹窄之醫療劑不設限實例包括下列：希樂利姆斯(sirolimus)、帕希塔(paclitaxel)、艾弗利斯(everolimus)、塔克羅姆(tacrolimus)、ABT-578與乙醯胺酚。

可與本發明式(I)化合物組合用於坐骨神經痛之醫療劑不設限實例包括下列：氫可酮(hydrocodone)二酒石酸鹽/apap、樂克比(rofecoxib)、環苯普啉(cyclobenzaprine)

HCl、甲基脫氫皮固醇、萘普散(naproxen)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、羥考酮(oxycodone)HCl/乙醯胺酚、賽克比(celecoxib)、瓦克比(valdecoxib)、甲基脫氫皮固醇乙酸鹽、潑尼松(prednisone)、可待因(codeine)磷酸鹽/apap、賽麻哚(tramadol)hcl/乙醯胺酚、美他龍(metaxalone)、美希康(meloxicam)、美特卡莫(methocarbamol)、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽、加巴噴丁(gabapentin)、第塞美松(dexamethasone)、卡希普哚(carisoprodol)、酮咯酸胺丁三醇(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛(indomethacin)、乙醯胺酚、二吖咩(diazepam)、萘丁美酮(nabumetone)、羥考酮(oxycodone)HCl、齊賽汀(tizanidine)HCl、雙氯芬酸(diclofenac)鈉鹽/米索前列醇(misoprostol)、丙氧吩萘磺酸鹽(propoxyphene napsylate)/apap、asa/oxycod/羥考酮(oxycodone)ter、異丁苯丙酸(ibuprofen)/氫可酮(hydrocodone)bit、賽麻哚(tramadol)HCl、乙哚乙酸(etodolac)、丙氧吩(propoxyphene)HCl、阿米替林(amitriptyline)HCl、卡希普哚(carisoprodol)/可待因(codeine)phos/asa、嗎啡硫酸鹽、綜合維生素、萘普散(naproxen)鈉鹽、鄰甲苯海拉明(orphenadrine)檸檬酸鹽與特美齊哚(temazepam)。

可與本發明式(I)化合物組合用於SLE(狼瘡)之較佳醫療劑實例包括下列：NSAIDS，例如：雙氯芬酸(diclofenac)、萘普散(naproxen)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、

炎痛喜康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)；COX2 抑制劑，例如：賽克比(celecoxib)、樂克比(rofecoxib)、瓦克比(valdecoxib)；抗瘧疾藥，例如：羥基氯喹；類固醇，例如：潑尼松(prednisone)、脫氫皮固醇、布登賽(budenoside)、第塞美松(dexamethasone)；細胞毒素，例如：硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸莫酞(mycophenolate mofetil)、胺甲蝶呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如：Cellcept®。式(I)化合物亦可組合使用藥劑如：柳氮磺胺嘧啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉咁(olsalazine)、Imuran®與干擾促炎細胞素如：IL-1之合成、生產或作用之藥劑，例如：半胱胺酸天冬胺酸蛋白酶抑制劑，如：IL-1β轉化酵素抑制劑與IL-1ra。式(I)化合物亦可組合使用T細胞訊號抑制劑，例如：酪胺酸激酶抑制劑；或針對T細胞活化分子之分子，例如：CTLA-4-IgG或抗-B7家族抗體、抗-PD-1家族抗體。式(I)化合物可組合使用IL-11或抗-細胞素抗體，例如：弗特利麻(fonotolizumab)(抗-IFNg抗體)或抗-受體之受體抗體，例如：抗-IL-6受體抗體與針對B-細胞表面分子之抗體。式(I)化合物亦可組合使用LJP 394(阿必姆斯(abetimus))、消耗或去活化B-細胞之藥劑，例如：利特麥(rituximab)(抗-CD20抗體)、淋巴鬱滯劑(lymphostat)-B (抗-BlyS抗體)、TNF擷抗劑，例如：抗-TNF抗體、D2E7(PCT公告案案號WO 97/29131；HUMIRA^{TM})、CA2(REMICADE^{TM})、CDP 571、TNFR-Ig構築體、(p75TNFRIgG(ENBREL^{TM})與p55TNFRIgG

(LENERCEPT™))。

本發明採用下列定義：

"醫療有效量"為式(I)化合物或其中二種或多種化合物之組合可完全或部份抑制病症之發展或至少部份減輕病症之一種或多種症狀時之用量。醫療有效量亦可為預防有效量。醫療有效量將依患者體型與性別、所治療之病症、病症之嚴重性與所需結果而定。對特定患者而言，醫療有效量係依習此相關技藝之人士已知方法決定。

"生理上可接受之鹽"係指彼等鹽類仍保留游離鹼之生物有效性與性質，且係與無機酸類，例如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸與磷酸或有機酸類，如：磺酸、羧酸、有機磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、酒石酸(例如：(+)或(-)-酒石酸或其混合物)、胺基酸類(例如：(+)或(-)-胺基 酸或其混合物)，等等反應製得。此等鹽類可依習此相關技藝之人士已知方法製備。

某些式I化合物具有酸性取代基，因此可能可與醫藥上可接受之鹼類形成鹽類。本發明包括此等鹽類。此等鹽類實例包括鈉鹽、鉀鹽、離胺酸鹽與精胺酸鹽。此等鹽類可依習此相關技藝之人士已知方法製備。

某些式I化合物與其鹽類可能出現一種以上結晶型，本發明包括各該結晶型與其混合物。

某些式I化合物與其鹽類亦可能呈溶合物型，例如：水合物，本發明包括各該水合物與其混合物。

某些式I化合物可能包含一個或多個對掌性中心，可出現不同光學活性型。當式I化合物包含一個對掌性中心時，該化合物出現兩種對映異構型，本發明包括兩種對映異構物與對映異構物之混合物，如：消旋混合物。該對映異構物可利用習此相關技藝之人士已之方法解析，例如：形成可分離之非對映異構性鹽類，例如：採用結晶法；形成可分離之非對映異構性衍生物或複合物，例如：採用結晶法、氣相-液相或液相層析法；由其中一種對映異構物與對映異構物專一性試劑進行選擇性反應，例如：酵素性酯化法；或於對掌性環境中進行氣相-液相或液相層析法，例如：於對掌性擔體(例如：具有已結合對掌性配位體之矽石上)或於對掌性溶劑之存在下進行。咸了解，若需使所需對映異構物經由如上述一種分離法轉化成另一種化學物質時，需要另一個步驟來釋放所需之對映異構型。或者，專一性對映異構物可採用不對稱合成法，使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑進行，或採用不對稱轉形法轉化其中一種對映異構物形成另一種對映異構物。

當式I化合物包含一個以上對掌性中心時，其可能出現非對映異構型。非對映異構性化合物可依習此相關技藝之人士已知之方法分離，例如：層析法或結晶法，且個別之對映異構物可如上述方法分離。本發明包括式I化合物之各非對映異構物與其混合物。

某些式I化合物可呈不同互變異構型或呈不同幾何異構物，且本發明包括式I化合物之互變異構物與/或不同幾何

異構物與其混合物。

某些式I化合物可呈可分離之不同安定構型。可藉由繞著不對稱單鍵限制旋轉(例如：因立體遮蔽性或環應力)所造成扭轉之不對稱性分離不同構型。本發明包括式I化合物之各構型異構物與其混合物。

某些式I化合物可能出現兩性離子型，本發明包括式I化合物之各兩性離子型與其混合物。

本文所採用名詞"前藥"係指該藥劑可於活體內，經由某些生理化學過程轉化成母藥物(例如：當前藥遇到生理pH時，即轉化成所需藥物型式)。前藥有時候比母藥方便投藥，因此適用。其可能因例如：經口投藥而具生體可利用性，而母藥卻沒有。前藥亦可能在醫藥組合物中具有比母藥更改良之溶解性。例如(但不限於)：前藥可為一種本發明化合物，當呈酯型("前藥")投藥時，可促進通過細胞膜傳送，其水溶解度不適當，一旦進入細胞中，即可代謝性水解成具有有利之水溶解度之羧酸。

前藥具有許多種有用性質。例如：前藥之水溶性可能高於最終藥物，藉以促進藥物經靜脈內投藥。前藥之口服生體可用率亦可能高於最終藥物。投藥後，前藥經酵素或化學裂解，於血液或組織中釋出最終藥物。

前藥實例裂解時，可釋出相應游離酸，本發明化合物之此等形成可水解酯型之殘基包括(但不限於)：羧酸取代基(例如：$-(CH_2)C(O)H$或包含羧酸之部份基團)，其中游離氫被下列基團置換：(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_{12})烷醯基氧甲基、

(C_4-C_9)1-(烷醯基氧)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯基氧)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰基氧甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰基氧)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰基氧)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆醯內酯基、γ-丁內酯-4-基、二-N,N-(C_1-C_2)烷基胺基(C_2-C_3)烷基(如：β-二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基、N,N-二(C_1-C_2)-烷基胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基與哌啶基-、吡咯啶基-或嗎啉基(C_2-C_3)烷基。

其他前藥實例可釋放式I醇，其中羥基取代基之氫原子(例如：R^1包含羥基)被下列基團置換：(C_1-C_6)烷醯基氧甲基、1-$((C_1-C_6)$烷醯基氧)乙基、1-甲基-1-$((C_1-C_6)$烷醯基氧)乙基、(C_1-C_6)烷氧基羰基氧甲基、N-(C_1-C_6)烷氧基羰基胺基-甲基、琥珀醯基、(C_1-C_6)烷醯基、α-胺基(C_1-C_4)烷醯基、芳基乙醯基與α-胺基醯基或α-胺基醯基-α-胺基醯基，其中該α-胺基醯基部份基團分別獨立為出現在蛋白質中之任何天然L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_1-C_6)$烷基$)_2$或糖苷基(係由碳水化合物之半縮醛脫離羥基後所得)。

本文所採用名詞"雜環"或"雜環基"包括非芳香系環，包括(但不限於)：單環狀、雙環狀與三環狀環，其可為完全飽和或可包含一個或多個不飽和單位(為了避免質疑，不飽和程度不應產生芳香環系)且具有3至12個原子，包括至

少一個雜原子，如：氮、氧或硫。下列雜環係供舉例說明，不應構成本發明之限制範圍：吖呯、吖咀基、嗎啉基、氧代哌啶基、氧代吡咯啶基、哌呋基、哌啶基、吡咯啶基、奎寧環基、硫嗎啉基、四氫吡喃基與四氫呋喃基。

本文所採用名詞"雜芳基"包括芳香環系，包括(但不限於)：單環狀、雙環狀與三環狀環且具有3至12個原子，包括至少一個雜原子，如：氮、氧或硫。其實例僅供說明，不應構成本發明之限制範圍：氮雜吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃、咪唑、咪唑并吡啶、吲哚、吲哚啉基、吲唑、異吲哚啉基、異噁唑、異噻唑、噁二唑、噁唑、噁呤、吡喃、吡呯、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡唑并[3,4-d]嘧啶、喹啉、喹唑啉、三唑、噻唑、硫苯基、四氫吲哚基、四唑、噻二唑、噻吩基、硫嗎啉、三唑與托烷基。

當採用名詞"經取代之雜環基"(或雜環基)或"經取代之雜芳基"時，意指該雜環基經一個或多個取代基取代，其係習此相關技藝之人士習知之作法且所產生之分子為激酶抑制劑。其實例僅供說明，不應構成本發明之限制範圍，本發明雜環之較佳取代基分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基雜環烷氧基、烷基、烷基羰基、烷基酯、烷基-O-C(O)-、烷基-雜環基、烷基-環烷基、烷基-腈、炔基、醯胺基、胺基、胺基烷基、

胺基羰基、甲腈、羰基烷氧基、羧醯胺基、CF_3、CN、-C(O)OH、-C(O)H、$-C(O)-C(CH_3)_3$、-OH、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環基、環烷基、二烷基胺基烷氧基、二烷基胺基羰基烷氧基、二烷基胺基羰基、鹵素、雜環基、雜環烷基、雜環基氧、羥基、羥基烷基、硝基、OCF_3、氧代基、苯基、$-SO_2CH_3$、$-SO_2CR_3$、四唑基、噻吩基烷氧基、三氟甲基羰基胺基、三氟甲基磺醯胺基、雜環基烷氧基、雜環基$-S(O)_p$、環烷基$-S(O)_p$、烷基-S-、雜環基-S、雜環烷基、環烷基烷基、雜環硫基、環烷基硫、$-Z^{105}-C(O)N(R)_2$、$-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$、$-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$、$-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$、-N(R)-C(O)R、-N(R)-C(O)OR、OR-C(O)-雜環基-OR、R_c與$-CH_2OR_c$；

其中R_3為C_1-C_4烷基、C_3-C_6環烷基或苯基；

其中p為0、1或2；

其中R_c每次出現時，分別獨立為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、$-(C_1-C_6)-NR_dR_e$、$-E-(CH_2)_t-NR_dR_e$、$-E-(CH_2)_t-O-$烷基、$-E-(CH_2)_t-S-$烷基或$-E-(CH_2)_t-OH$；

其中t為整數約1至約6；

Z^{105}每次出現時，分別獨立為一共價鍵、烷基、烯基或炔基；及

Z^{200}每次出現時，分別獨立為選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：烷基、烯基、炔基、苯基、烷

基-苯基、烯基-苯基或炔基-苯基；

E為一直接鍵、O、S、S(O)、$S(O)_2$或NR_f，其中R_f為H或烷基與R_d與R_e分別獨立為H、烷基、烷醯基或SO_2-烷基；或R_d、R_e與其所附接之氮原子共同形成5-或6員雜環。

本文所採用名詞"雜環烷基"為利用具有1至約8個碳原子之脂系基團鏈結化合物之雜環基。例如：較佳雜環烷基為嗎啉基甲基。

本文所採用名詞"脂系"或"脂系基團"或代號如："(C_0-C_8)"包括直鏈或分支鏈烴，其係完全飽和或包含一個或多個不飽和單位，因此包括烷基、烯基、炔基與包含混合單鍵、雙鍵或參鍵之烴。當該基團為C_0時，意指該部份基團不存在或換言之，為一鍵結。本文所採用名詞"烷基"指C_1-C_8，且包括直鏈或分支鏈烴，其可完全飽和。較佳烷基為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基與其異構物。本文所採用名詞"烯基"與"炔基"指C_2-C_8且包括直鏈或分支鏈烴，其若為烯基時，可包含一個或多個雙鍵，若為炔基時，可包含一個或多個參鍵。

本文所採用名詞芳香基(或芳基)包括芳香系碳環(例如：苯基與環戊基二烯基)與稠合之多環系芳香環(例如：萘基、聯苯基與1,2,3,4-四氫萘基)。

本文所採用名詞環烷基指C_3-C_{12}單環狀或多環狀(例如：雙環狀、三環狀，等等)烴類，其係完全飽和或具有一個或多個不飽和鍵，但不構成芳香基。環烷基之較佳實例為

環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基與環己烯基。

本文所採用醯胺基指-NHC(=O)-。

本文所採用醯基氧基團為-OC(O)R。

本文所採用許多部份基團或取代基均以"經取代"或"視需要經取代"表示。若部份基團Y經其中一個名詞修飾時，除非本文中另有說明，否則習此相關技藝之人士咸了解，其係指該部份基團之任何可經取代部份均可經取代，其包括一個或多個取代基，若有一個以上取代基時，則各取代基係分別獨立選出。此等取代方式係相關技藝已知及/或於本說明書中教示。其實例僅供說明，不應構成本發明之限制範圍，有些取代基實例為：烯基、烷氧基(其本身可經取代，如：-O-C_1-C_6-烷基-OR、-O-C_1-C_6-烷基-$N(R)_2$與OCF_3)、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基哌啶基-烷氧基、烷基(其本身亦可經取代，如：-C_1-C_6-烷基-OR、-C_1-C_6-烷基-$N(R)_2$與-CF_3)、烷基胺基、烷基羰基、烷基酯、烷基腈、烷基磺醯基、胺基、胺基烷氧基、CF_3、COH、COOH、CN、環烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷氧基、二烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基烷氧基、二烷基胺基磺醯基、酯(-C(O)-OR，其中R為基團如：烷基、雜環烷基(其可經取代)、雜環基，等等，其可經取代)、鹵素或鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、嗎啉基烷氧基、嗎啉基烷基、硝基、氧代基、OCF_3、視需要經取代之苯基、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CF_3$與磺醯基、N-烷基胺基或N,N-二

烷基胺基(其中烷基亦可經取代)。

本文所採用名詞"N-氧化物"指N^+O^-。

本發明一種或多種化合物本身或與生物上接受之合適載劑或賦形劑混合形成醫藥組合物後，投與人類患者，其劑量應可治療或減輕疾病或病症。此等化合物混合物亦可呈簡單混合物或含於適當調配之醫藥組合物中投與患者。醫療有效劑量係指化合物或化合物群之用量足以預防或減輕本文所說明疾病或病症。用於調配與投與本發明化合物之技術可參見習此相關技藝之人士習知之任何參考文獻，如："雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)" Mack出版公司(Easton, PA)最新版本。

合適之投藥途徑可包括例如：口服、眼藥水、經直腸、穿黏膜、局部或經小腸投藥；非經腸式傳送法，包括經肌內、皮下、髓內注射及鞘內、直接心室內、靜脈內、腹膜內、鼻內或眼內注射。

或者，可局部投與化合物替代全身投藥，例如：直接注射化合物至水腫位置，經常呈儲積式或持續釋放調配物。

此外，藥物可呈標靶藥物傳送系統投藥，例如：含於包覆內皮細胞專一性抗體之微脂粒中。

本發明醫藥組合物可依本身已知方法製造，例如：傳統混合法、溶解、製粒、製造糖衣錠、研磨、乳化、包覆、包埋或冷凍乾燥製法。

根據本發明使用之醫藥組合物因此可依習知方式，使用一種或多種生理上可接受之載劑調配。該載劑包括可促進

活性化合物加工製成醫藥用製劑之賦形劑與輔劑。適當調配物依所選用投藥途徑而定。

注射用之本發明藥劑可調配成水溶液，較佳為於生理上可相容之緩衝液中調配，如：漢克氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水溶液。穿黏膜投藥時，調配物中可使用適合通透障壁之滲透劑。此等滲透劑通常係相關技藝已知。

口服投藥之化合物調配法很容易組合相關技藝習知之醫藥上可接受之載劑製備。此等載劑可使本發明化合物調配成錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿物、懸浮液，等等，供患者口服。口服用之醫藥製劑可由活性化合物與固體賦形劑混合，視需要磨製所得混合物，若需要時，再添加合適輔劑，加工顆粒之混合物，製得錠劑或糖衣錠核心。特定言之，合適賦形劑為填料，如：糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，如，例如：玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、羧甲基鈉纖維素、與/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。若需要時，可添加崩解劑，如：交聯聚乙烯吡咯啶酮、洋菜或藻酸或其鹽，如：藻酸鈉。

糖衣錠核心可包覆合適包衣。供此目的可使用濃縮糖溶液，其中視需要包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、交聯聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇、與/或二氧化鈦、乾漆溶液與合適之有機溶劑或溶劑混合物。可添加染料或色素至

錠劑或糖衣錠包衣中，以供區分或判別不同活性化合物之組合。

口服用醫藥製劑包括明膠製造之推合式膠囊，及由明膠與增塑劑製造之軟式密封膠囊。推合式膠囊可包含活性成份與填料如：乳糖、結合劑如：澱粉與/或潤滑劑如：滑石或硬脂酸鎂，及視需要選用安定劑之混合物。軟式膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於合適液體中，如：脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇。此外，可添加安定劑。所有口服用調配物均應呈適合此等投藥法之劑型。

頰內投藥用之化合物可依習知方式調配成錠劑或糖錠。

本發明所使用吸入投藥用化合物宜呈氣霧噴液型式，自加壓罐或噴霧器中，使用合適推進劑，例如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體傳送。若使用加壓氣霧劑時，其劑量單位可由傳送定量之開關決定。例如：膠囊與用於吸藥器或吹藥器之明膠囊之卡管可使用包含化合物與合適粉末基質如：乳糖或澱粉之粉末混合物調配。

化合物可調配成非經腸式注射用，例如：大丸注射劑或連續輸液。注射用調配物可呈單位劑型，例如：含於添加防腐劑之安瓶或容器中。組合物可呈如：含於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，且其中可包含調配劑，如：懸浮劑、安定劑與/或勻散劑。

非經腸式投藥用醫藥調配物包括呈水溶性型活性化合物之水溶液。此外，活性化合物之懸浮液可製成適當油性注

射懸浮液。合適之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，如：芝麻油或合成性脂肪酸酯，如：油酸乙酯或三酸甘油酯或微脂粒。水性注射懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。懸浮液亦視需要包含合適之安定劑或可提高化合物溶解度，以製成高濃度溶液之製劑。

或者，活性成份可呈粉末型，臨用前方使用合適媒劑，例如：無菌無熱原水組成。

化合物亦可調配成直腸用組合物如：栓劑或保留灌腸劑，例如：包含習知栓劑基質，如：可可奶油或其他甘油酯。

除了前述調配物外，化合物亦可調配成儲積製劑。此等長效性調配物可經植入投藥(例如：皮下或肌內或肌內注射)。因此，例如：該化合物可使用合適之聚合性或疏水性材料(例如：於可接受之油中製成乳液)或離子交換樹脂或呈難溶性衍生物，例如：難溶性鹽調配。

本發明疏水性化合物之醫藥用載劑實例為包含苯甲基醇、非極性界面活性劑、水相容性有機聚合物，與水相之共溶劑系統。共溶劑系統可為VPD共溶劑系統。VPD為3% w/v苯甲醇、8% w/v非極性界面活性劑聚山梨酸酯80與65% w/v聚乙二醇300，以無水乙醇補足體積製成溶液。VPD共溶劑系統(VPD：5W)包括使用5%右旋糖水溶液稀釋VPD 1：1之溶液。此共溶劑系統可完全溶解疏水性化合物，其本身經全身投藥時所產生之毒性低。當然，共溶劑

系統之比例可有相當大變化，不會破壞其溶解度與毒性特性。此外，共溶劑成份可以變化：例如：可改用其他低毒性非極性界面活性劑替代聚山梨酸酯80；聚乙二醇之比例可以變化；可改用其他生物相容性聚合物替代聚乙二醇，例如：聚乙烯吡咯啶酮；及可改用其他糖類或多醣替代右旋糖。

或者，疏水性醫藥化合物可採用其他傳送系統。微脂粒與乳液為習知用於疏水性藥物之傳送媒劑或載劑實例。亦可使用某些有機溶劑如：二甲亞碸，但毒性較高。此外，化合物可能使用持續釋放系統傳送，如：包含醫療劑之固體疏水性聚合物之半通透性母質。習此相關技藝之人士已確立且已知不同之持續釋放材料。持續釋放性膠囊依其化學性質而定，可釋放化合物長達數周至100天。依醫療劑之化學性質與生物安定性而定，可採用其他方法安定蛋白質。

醫藥組合物亦可包含合適之固相或凝膠相載劑或賦形劑。此等載劑或賦形劑包括(但不限於)：碳酸鈣、磷酸鈣、不同糖類、澱粉、纖維素衍生物、明膠與聚合物(如：聚乙二醇)。

許多本發明化合物可與醫藥上可相容之抗衡離子形成鹽類。醫藥上可相容之鹽可使用許多種酸類形成，包括(但不限於)：鹽酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、琥珀酸，等等。鹽類於水性或其他質子性溶劑中之溶解度高於相應之游離鹼型。

適用於本發明之醫藥組合物包括包含有效量活性成份之組合物，以達成所需目的。更明確言之，醫療有效量係指其用量可有效預防所處理個體現有症狀之發展或減輕其症狀。習此相關技藝之人士即有能力決定有效量。

本發明方法所使用任何化合物之醫療有效劑量可先由細胞分析法估算。例如：可於細胞與動物模式中調配物某劑量，使所達成循環濃度範圍包括細胞分析法所決定之IC_{50}(亦即試驗化合物對指定蛋白質激酶活性達到最高抑制程度之一半值時之濃度)。有時候，適合在3至5%血清白蛋白之存在下決定IC_{50}，因為此等測定值較接近血漿蛋白質對化合物之結合效應。可採用此等資訊更正確測定適用於人體之劑量。此外，供全身投藥之最佳化合物可在達到安全之血漿濃度範圍下，於完整細胞中有效抑制蛋白質激酶訊號。

醫療有效劑量指該化合物之用量可減輕患者之症狀。此等化合物之毒性與醫療效力可依標準醫藥程序，於細胞培養物或實驗動物中測定，例如：測定最高耐受劑量(MTD)與ED_{50}(50%最高反應時之有效劑量)。毒性與醫療效應之間之劑量比例為醫療指數，以MTD與ED_{50}之間比例表示。以醫療指數高之化合物較佳。可採用此等細胞培養分析法與動物試驗所得數據來調配人類用之劑量範圍。此等化合物之劑量最好在包括ED_{50}之循環濃度範圍內，且毒性低或沒有。此範圍內之劑量可依所使用劑型及所採用投藥途徑決定。確實之調配物、投藥途徑與劑量可由各醫師，依據

患者之病症選擇。(參見例如：Fingl等人之1975 "醫療法之藥學基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)"第1章，p1)。急性處理時，可能需要投與急性大丸劑或輸液，以達成MTD。

投藥劑量與間隔可分別調整，以使血漿中活性部份體之濃度足以維持調控激酶效應或最低有效濃度(MEC)。MEC將隨各化合物變化，但可由活體外數據估算；例如：使用本文所說明分析法達到抑制50-90%蛋白質激酶程度時之濃度。達到MEC時所需劑量將依個體特性與投藥途徑決定。然而，可採用HPLC分析法或生物分析法決定血漿濃度。

投藥間隔亦可採用MEC值決定。化合物之投藥療程應使投藥時之血漿濃度維持在高於MEC之10-90%，較佳為30-90%，及最佳為50-90%，直到達成所需減輕症狀程度為止。若局部投藥或選擇性吸收時，有效之局部藥物濃度不一定與血漿濃度相關。

組合物之投藥量當然依所治療個體、個體之體重、罹病之嚴重性、投藥方式與參與醫師之判斷而異。

若需要時，組合物係呈包裝或配藥器，其中可包含一種或多種包含活性成份之單位劑型。包裝可包括例如：金屬或塑膠箔，如：發泡包。包裝或配藥器中可附上投藥說明書。亦可製備於可相容之醫藥載劑中調配之含本發明化合物之組合物，置入適當之容器中，並標識適應症處理法。

有些調配物可能需要使用呈極小粒之本發明化合物，例如：採用液體能量研磨法所得之小粒。

本發明化合物於製造醫藥組合物中之用法說明於下列說明文中。此名詞"活性化合物"指任何本發明化合物，但特別指前述實例之一之終產物之任何化合物。

a)膠囊

膠囊製法中，取10份重量比活性化合物與240份重量比乳糖打散及混合。混合物可填入硬明膠囊中，各膠囊包含單位劑量或部份單位劑量之活性化合物。

b)錠劑

錠劑可由例如：下列成份製備。

重量份數比	
活性化合物	10
乳糖	190
玉米澱粉	22
聚乙烯吡咯啶酮	10
硬脂酸鎂	3

取活性化合物、乳糖與部份澱粉打散、混合，所得混合物使用含聚乙烯吡咯啶酮之乙醇溶液製成顆粒。乾顆粒可與硬脂酸鎂與其餘澱粉混合。混合物再於製錠機上壓縮成錠劑，各包含單位劑量或部份單位劑量之活性化合物。

c)腸溶性包衣錠劑

可依上述方法(b)製造錠劑。錠劑可依習知方式，使用20%纖維素乙酸酯酞酸酯與3%酞酸二乙酯之乙醇：二氯甲烷(1：1)溶液包覆腸溶性包衣

d)栓劑

栓劑製法中，例如：可取100份重量比活性化合物加至1300份重量比三酸甘油酯栓劑基質中，使混合物形成栓劑，各包含醫療有效量活性成份。

本發明組合物中，若需要時，活性化合物可與其他可相容之醫藥活性成份混合。例如：本發明化合物可與已知治療本文所說明疾病或病症之另一種醫療劑組合。例如：一種或多種可抑制或預防產生VEGF或血管形成素、減輕細胞內對VEGF或血管形成素之反應、阻斷訊號轉導、抑制血管過度通透性、降低發炎或抑制或預防形成水腫或新血管形成之一種或多種其他醫藥組合。本發明化合物可依適當投藥療程，在投與另一種藥劑之前、之後或同時投藥。該另一種藥劑可包括(但不限於)：抗水腫類固醇、NSAIDS、ras抑制劑、抗-TNF劑、抗-IL1劑、抗組織胺、PAF-擷抗劑、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑、NO合成酶抑制劑、Akt/PTB抑制劑、IGF-1R抑制劑、PKC抑制劑、PI3激酶抑制劑、鈣調節磷酸酶抑制劑與免疫壓抑劑。本發明化合物與另一種藥劑之作用可為加成性或增效性。因此，此等抑制新生血管形成作用、血管過度通透性與/或形成水腫之物質組合所提供緩解過度增生病變、新血管形成作用、血管過度通透性或形成水腫之效果高於該藥物單獨使用時。與抗增生或細胞毒性化療法或放射療法組合用於治療惡性病變之方法亦在本發明範圍內。

本發明亦包括以式I化合物作為醫藥之用法。

本發明另一方面提供以式I化合物或其鹽於製造醫藥，

供治療哺乳動物，特定言之人類之血管過度通透性、與血管收縮素相關之病變、增生疾病與/或免疫系統病變上之用途。

本發明亦提供一種治療血管過度通透性、與血管收縮素相關之病變、增生疾病與/或免疫系統病變之方法，其包括對有此需要之哺乳動物，特定言之人類投與醫療有效量之式I化合物。

酵素分析法

式(I)化合物於抑制一種或多種本文所說明或相關技藝所說明蛋白質激酶上之活體外效力可依下文詳細說明之過程決定。

式(I)化合物之效力可由試驗化合物抑制外因性受質(例如：合成性肽(Z. Songyang等人之*Nature*. 373：536-539))之磷酸化作用時之用量相對於對照組決定。

p38激酶分析法

材料：活性p38α酵素可購自Upstate Biotechnology Inc. (UBI)。抗磷酸-MBP專一性抗體可購自UBI，且標記銪(Eu)-穴狀配體來自Cis-Bio International。SAXL(鏈結抗生物鏈菌素之XL)可得自Prozyme。生物素-MBP-肽(Biot-Ahx-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-OH)可由New England Peptide藥廠製造。HTRF讀數機RUBYstar可來自BMG Labtech。

激酶分析法係使用均一性時間解析螢光(HTRF)法進行(Mabile，1991；Mathis，1993)。分析混合物係於包含20

mM MOPS pH 7.2、10 mM $MgCl_2$、5 mM EGTA、5 mM β-磷酸甘油、1 mM Na_3VO_4、0.01% Triton-X-100、1 mM DTT之緩衝液中包含7.8 nM p38α、0.5 μM生物素-MBP-肽、0.1 mM ATP與化合物(加至最終5% DMSO)。於室溫下，在96半孔黑色分析板(Corning)中進行反應。在指定時間點，添加EDTA(至最終0.1 M)中止反應。添加顯影試劑(至最終11毫微克抗磷酸-MBP-Eu抗體與0.34微克SAXL)檢測產物。分析板於黑暗中，於4℃下培養一夜，於HTRF讀數機RUBYstar中讀數。採用不同抑制劑濃度下之620 nm與665 nm之間訊號比例來計算IC_{50}。

參考文獻：

(1) M. Mabile, G. Mathis, E.J.P., Jolu, D. Pouyat, C. Dumont, Patent WO 92：13264, 1991

(2) G. Mathis, Clin. Chem. 39(1993) 1953-1959

方法

激酶分析法：激酶分析法係用均一性時間解析螢光(HTRF)方法(Mabile等人；Mathis等人)進行。IKKα與IKKβ(內部自行製造)分析法於IKK緩衝液(20 mM MOPS pH 7、10 mM $MgCl_2$、5 mM EGTA、5 mM β-磷酸甘油、1 mM Na_3VO_4、0.01%Triton-X-100、1 mM DTT、5% DMSO)中包含6.7 nM IKKα或1.7 nM IKKβ、0.5 μM生物素-IκBα-肽(Cell Signaling藥廠)、0.01 mM ATP與化合物。p38α與CDK2(UBI)分析法係於IKK緩衝液中包含7.8 nM p38α或2.7 nM CDK2/環素A、與0.5 μM生物素-MBP-肽、0.1 mM ATP

與化合物。p38β分析法係於IKK緩衝液中包含0.3 nM p38β、與0.1 μM生物素-MBP-蛋白質(UBI)、0.1 mM ATP與化合物。JNK1、JNK2與JNK3分析法於IKK緩衝液中包含11.1 nM JNK1、7.6 nM JNK2或2.4 nM JNK3、1 μM生物素-ATF2-肽(Cell Signaling藥廠)、0.01 mM ATP與化合物。KDR(內部自行製造)分析法於包含50 mM HEPES，pH 7.1、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4與5% DMSO之緩衝液中包含4.0 nM KDR、2 μM生物素-FGFR-肽、0.1 mM ATP與化合物。JAK1(內部自行製造)分析法於包含50 mM MOPSO，pH 6.5、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4與5% DMSO之緩衝液中包含3.6nM JAK1、2 μM生物素-FGFR-肽、0.001 mM ATP與化合物。所有分析法均於於室溫下進行60分鐘，添加EDTA中止反應。添加包含標記銪之磷酸專一性抗體與SAXL之顯影試劑檢測產物。分析板於黑暗中，於4℃下培養一夜，於HTRF讀數機RUBYstar(BMG)中讀數。

參考文獻：

(3) M. Mabile, G. Mathis, E.J.P., Jolu, D. Pouyat, C. Dumont, Patent WO 92/13264, 1991

(4) G. Mathis, Clin. Chem. 39(1993) 1953-1959

細胞分析法

取來自ATCC之THP-1細胞(TIB-202)經無血清下處理後，接種至100微升低血清RPMI培養基中(0.5% FBS)，密

度2x10^5/孔。添加50微升含化合物樣本之適當系列稀釋液至孔中。製備化合物母液及於100% DMSO中之稀釋液，使DMSO於RPMI培養基中之終濃度為0.5%。細胞與化合物或對照組於37℃培養箱中預培養1小時。

以LPS處理法刺激細胞素釋放與誘發P-Hsp27。取LPS (Sigma藥廠，L-4516)於無內毒素之dIH_2O中再組成至濃度1毫克/毫升，於RPMI培養基中稀釋，使各孔中添加50微升/孔時，終濃度達1微克/毫升(陰性對照組孔除外)。含細胞、化合物與LPS之孔於37℃下培養45分鐘。當新THP-1細胞解凍時，此時間點需要再校正。

分析P-Hsp27(磷酸化Hsp27蛋白質)時，分析板經真空過濾排除培養基與化合物。細胞經緩衝液(UBI，分析法緩衝液#1，43-010)，使用真空過濾法洗滌2次。然後每孔中添加100微升溶胞緩衝液(Biorad，171-304011)，分析板加蓋，於4℃下振盪20分鐘，使細胞溶解。溶胞物直接移至平底96孔分析板中，冷凍保存在-20℃下至分析時為止。溶胞物經分析緩衝液#1稀釋1：2，採用Luminex方法，於Bio-Plex儀器上，依據製造商之指示分析(UBI，Phospho-HSP27 Beadmates套組，46-607)。

分析細胞素釋放時，分析板在與LPS培養後，於1000 rpm下離心5分鐘，直接取100微升上澄液移至第2個96孔板中。含細胞之試驗板再送回培養箱O/N，於次日分析毒性(參見下文)。上澄液保存在-20℃下至分析時為止。上澄液培養基樣本分析板於標準ELISA格式中，依據製造商之指

示分析(R&D，huTNFα ELISA分析套組)。毒性分析法係與化合物培養一夜後進行。添加50微升2.5毫克/毫升MTT溶液(Sigma，M2128)至細胞中。分析板於37℃下培養3小時。添加50微升20% SDS，溶解甲臜染料。分析板再於37℃下培養3小時，於分光光度計上測定OD570。

材料：

捐血者為內部自願者。用於抽血之試管含來自Monoject公司(Mansfield，MA)目錄編號340486之3.2%檸檬酸鈉緩衝液。稀釋用分析板與分析用分析板來自Corning公司，COSTAR目錄編號分別為3365與3599。二甲亞碸(DMSO)來自Sigma藥廠(St. Louis，MO)目錄編號D2650。RPMI培養基1640與HEPES緩衝液(1M)來自Invitrogen GIBCO細胞培養系統(Carlsbad，CA)目錄編號11875與15630。得自大腸桿菌(*Escherichia coli*)0127：B8(LPS)之脂多醣來自Sigma藥廠，目錄編號L4516。腫瘤壞死因子α(TNF-α/TNFSF1A) ELISA套組來自R&D系統公司(Minneapolis，MN)，目錄編號PDTA00C。

方法：

自健康自願者抽血至含檸檬酸鈉之試管中，在1小時內進行分析。藥物係於二甲亞碸(DMSO)中製備，於稀釋用分析板中，使用DMSO進行一系列稀釋(1：3)，各試驗化合物得到8個稀釋點。進一步於RPMI培養基1640，20 mM HEPES中稀釋藥物(1：100)。在96-孔分析板之孔中，添加100微升/孔稀釋之藥物或對照組(含1% DMSO之RPMI培養

基1640，20 mM HEPES)與80微升血液，於設定37℃之培養箱中預培養30分鐘。然後添加得自大腸桿菌(*Escherichia coli*)0127：B8之脂多醣(LPS，50毫微克/毫升)，於37℃下3.5小時，刺激腫瘤壞死因子α(TNF-α)。分析板於183 g(1000 rpm，Beckman/Coulter Allegra 6KR離心機)下離心10分鐘。收集無細胞上澄液(75微升/孔)，採用商用ELISA套組，依據製造商之指示，測定TNF-α。藥物於活體外抑制TNF-α之效力係測定藥物組之分析孔中所測得TNF-α相對於沒有藥物之對照組之降低百分比。其結果以IC_{50}值表示。

參考文獻：Current Protocols in Immunology(2005)7.18B-7.18B12。

LPS於活體內誘發TNF產生

材料：

得自大腸桿菌(*Escherichia coli*)0111：B4(LPS)之脂多醣(Sigma，目錄編號L-4130，批號095K4056)

磷酸鹽緩衝之生理食鹽水pH 7.2(Gibco)

PEG 200(Sigma，目錄編號P3015)

甲基纖維素(Sigma，目錄編號M7027)

Lewis公鼠，200-300克(Charles River Laboratories)

大鼠腫瘤壞死因子α(TNFα)ELISA套組(R&D系統，目錄編號RTA00)

方法：

試驗化合物係於媒劑(5% PEG 200，含於0.5%甲基纖維素

中)中製成所需投藥濃度(1、3、10、30、100毫克/公斤)。在接受LPS挑戰之前1-2小時，先經腹膜(i.p.)或口(p.o.)，對Lewis大鼠投與化合物0.002毫升/克體重。陰性對照組包括接受僅媒劑(5%PEG 200，含於0.5%甲基纖維素中)處理之大鼠。取LPS溶於磷酸鹽緩衝之生理食鹽水中，經音波處理，經靜脈內(i.v.)注射1毫克/公斤，0.001毫升/克體重。接受LPS挑戰後1小時，自大鼠心臟抽血，取血清，利用ELISA分析TNFα。亦測定血清中化合物濃度。

以媒劑處理組中TNFα平均濃度為最大效應值(100%)。化合物處理組之TNFα濃度以相對於最大效應之百分比表示。進一步使用對數換算數據之四參數擬合曲線(Graphpad Prism 4軟體)，分析不同劑量或血清中化合物濃度下之最高TNFα效應百分比，產生ED_{50}與EC_{50}。

相關參考文獻：

Azab A等人之(1998).*Life Sci.* 63：323-327。

Martinez EF等人之(2004)*Biochem. Pharma.* 68：1321-1329。

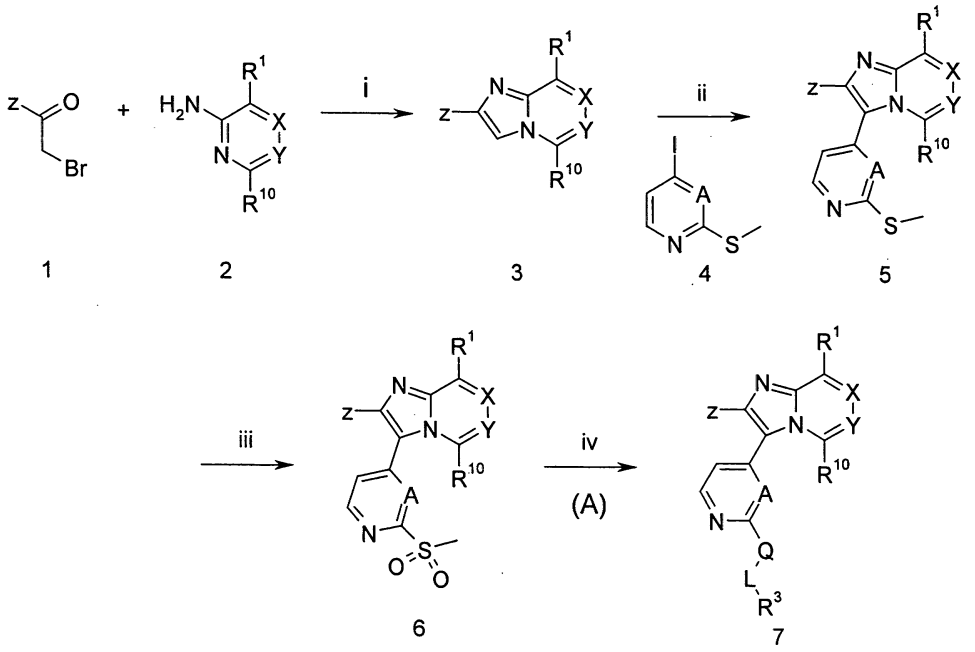
所有參考文獻，包括期刊、專利案與公告專利申請案，其教示內容均以引用方式併入本文中。

本發明化合物可採用反應圖1說明之合成反應圖製備。起始原料可自商品取得或可採用本文說明之製程製備或採用習此有機化學技藝之人士習知之方法製備。反應圖所使用之代號均如本文定義或如申請專利範圍中之定義。一般製法會於括號中備註。

製備本發明咪唑并吡啩(X=N，$Y=CR^4$)或咪唑并嘧啶(X=CR^4，Y=N)化合物之方法示於反應圖1。反應圖1之步驟i中，由經適當取代之α-溴酮**1**與視需要經取代之2-胺基雜環**2**反應。此類環化反應係文獻中已知(參見例如：Spitzer等人之*J Med Chem* **1988**, *31*, 1590-1595)。此反應典型係於有機溶劑(如：EtOH或DMF)中，於回流溫度或低於回流溫度下(如：80℃)進行。產物**3**典型係自反應混合物濃縮後，呈固體單離出，然後使用合適之有機溶劑(如：DCM或EtOAc)萃取後產生粗產物，或於有機溶劑(如：DCM、EtOH或EtOAc)中結晶純化或磨製或經急驟矽膠層析法純化。化合物**3**本身即可使用或先採用習此相關技藝之人士習知之方法操作官能基後才使用(參見例如：Larock, R.C.之高級有機轉形法：官能基製法指南(*Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations)*，第2版，1999，紐約Wiley-VCH出版社)。例如：若$R^1=CO_2Me$時，可進行單-或雙-步驟之脫羧基法(使用例如：1 M HCl或$LiOH·H_2O$，然後使用1M HCl)，得到R^1=H。由化合物**3**與經取代之吡啶或嘧啶如：雜環**4**偶合，產生化合物**5**，如步驟ii(反應圖1)所示，其經常使用鈀媒介之芳基化反應，使用觸媒/配位體系統如：$Pd(OAc)_2/PPh_3$或$PdCl_2(PPh_3)_2$進行(參見例如：Pivsa-Art等人之*Bull Chem Soc Japan*, 1998, 71, 467-473)。此反應典型係使用鹼(如：Cs_2CO_3或KOAc)，於加溫下(例如：80-100℃)，於溶劑如：DMF或NMP中進行。如

步驟iii(反應圖1)所示氧化法典型係由含**5**之有機溶劑(如：DCM)溶液經氧化劑(如：Oxone®或*m*-CBPA之水溶液)，於室溫下處理，產生**6**(參見例如：Kennedy, R.J.與Stock A.M. *J Org Chem*, **1960**, *25*, 1901-1906或Zanatta等人之*Synthesis* **2003**,(6), 894-898)。使用親核物置換**6**之碸脫離基，產生**7**，如步驟iv(反應圖1，一般製法A)所示，其係採用習此相關技藝之人士已知之多種方法進行。例如：若使用胺親核物時，由化合物**6**與氨或所需一級或二級胺，於有機溶劑(如：二噁烷、甲苯或DMSO)中，使用或不使用立體遮蔽之有機鹼(如：TEA)，於加溫下反應(參見例如：Clark等人之*J Med Chem*, 2004, 47, 2724-2727)。然後可單離化合物**7**，採用標準技術純化(如：結晶法，急驟管柱層析法或逆向液相層析法)。若需要時，化合物**7**可進一步採用習此相關技藝之人士習知之反應進行官能基化(參見例如：如上述Larock, R.C.之文獻)。例如：醯胺、脲類或磺醯胺類之形成法可使用包含一級或二級胺之化合物**7**形成 。此外，脫除化合物**7**之保護基形成未受保護之化合物之過程係使用如：彼等說明於Greene, T.W.與Wuts, P.G.M.之"有機合成法之保護基(*Protective Groups in Organic Synthesis)*，第3版，1999，紐約Wiley-Interscience出版社"之條件進行。例如：可自受保護之胺脫除如：第三丁氧羰基之保護基，產生未受保護之胺，此等脫除保護基之化合物**7**可進一步如上述反應。

反應圖1：



縮寫

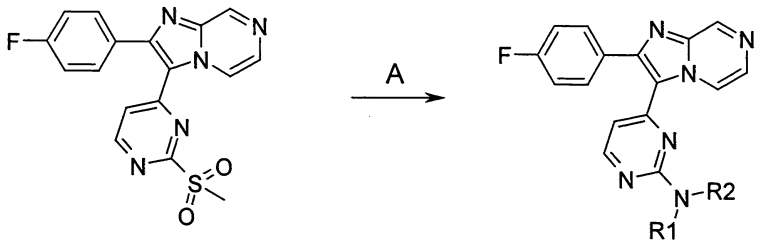
ACN	乙腈
Boc	第三丁氧羰基
bp	沸點
DCM	二氯甲烷
DIEA	*N,N*-二異丙基乙基胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_2O	乙醚
Et_3N	三乙基胺
FCC	急驟管柱層析法
HPLC	高壓液相層析法

IPA	異丙醇
KOAc	乙酸鉀
LDA	二異丙基胺化鋰
LiHMDS	六甲基二矽疊氮化鋰
m-CPBA	間氯過苯甲酸
MeMgBr	甲基鎂化溴
MeOH	甲醇
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
RP-HPLC	逆向高壓液相層析法
TEA	三乙基胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法

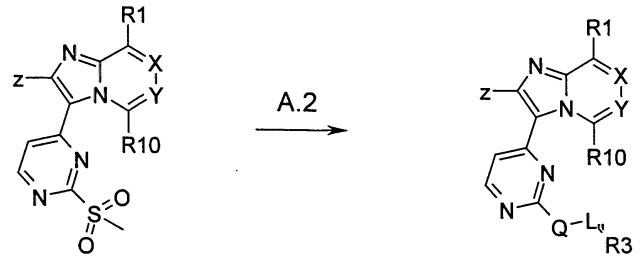
一般製法與實例

用於構築本申請案所揭示主要化合物之一般合成反應圖說明於下列**反應圖2-17**。

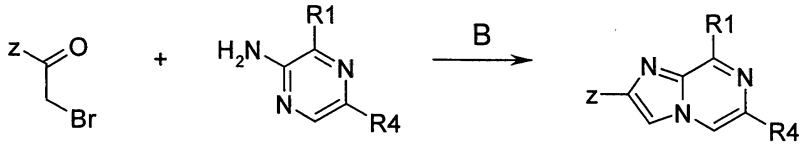
反應圖2. 以親核物置換碸(一般製法A)



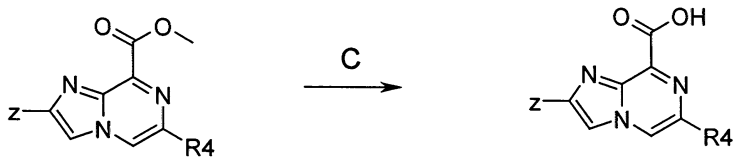
反應圖3. 以親核物置換碸與/或亞碸(一般製法A.2)



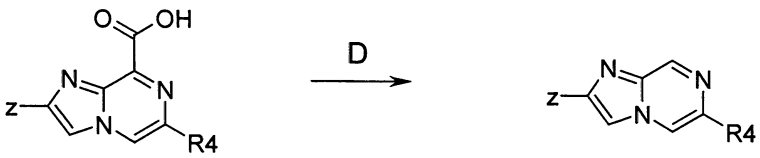
反應圖4. 形成經取代之咪唑并吡啡之環化反應(一般製法B)



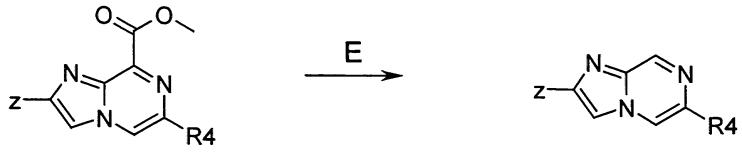
反應圖5. 經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸甲酯之水解法(一般製法C)



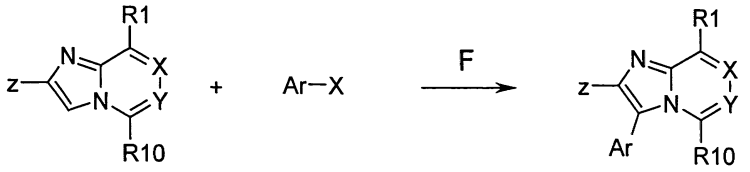
反應圖6. 經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸之脫羧基法(一般製法D)



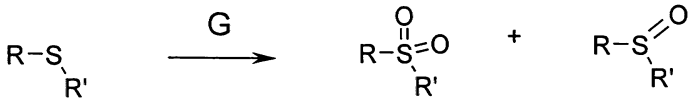
反應圖7. 經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸甲酯之直接脫羧基法(一般製法E)



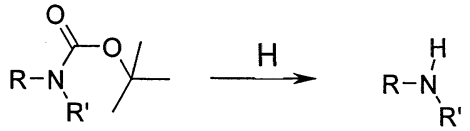
反應圖8. 鈀媒介之芳基化法(一般製法F)



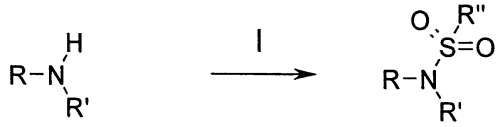
反應圖9. 硫化物形成碸與/或亞碸之氧化法(一般製法G)



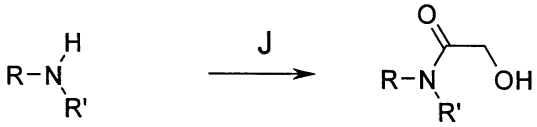
反應圖10. 受Boc保護之胺之酸裂解法(一般製法H)



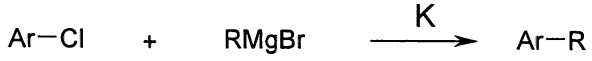
反應圖11. 由胺形成磺醯胺之方法(一般製法I)



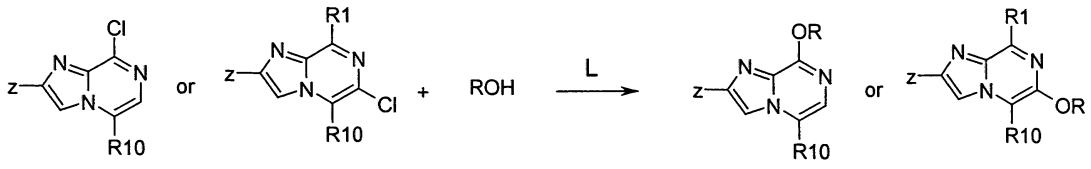
反應圖12. 由胺形成羥基乙醯基之方法(一般製法J)



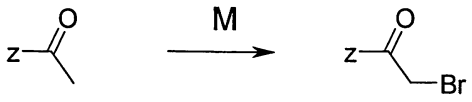
反應圖13. 芳基或雜芳基氯形成芳基或雜芳基烷基衍生物之轉化法(一般製法K)



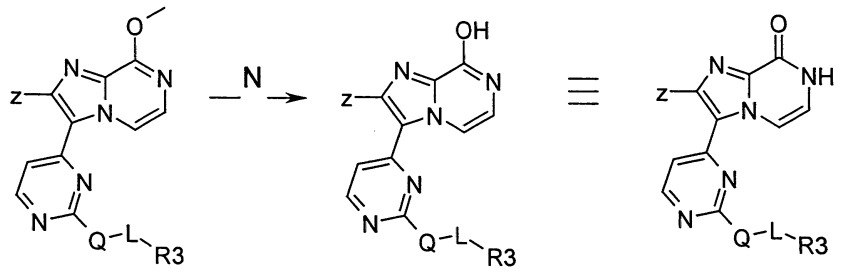
反應圖14. 以烷醇鹽置換芳基或雜芳基氯之方法(一般製法L)



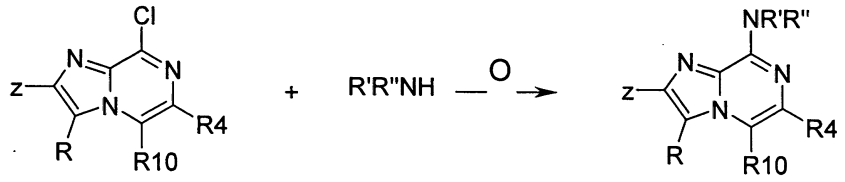
反應圖15. 經取代之乙醯苯之溴化法(一般製法M)



反應圖16. 受甲基保護之醇使用酸脫除保護基之方法(一般製法N)



反應圖17. 以胺置換芳基或雜芳基氯之方法(一般製法O)



一般製法列表

一般製法A　以親核物置換碸

一般製法A.2　以親核物置換碸與/或亞碸

一般製法B　形成經取代之咪唑并吡啩之環化反應

一般製法C　經取代之咪唑并[1,2-a]吡啩-8-羧酸甲酯之水解法

一般製法D　經取代之咪唑并[1,2-a]吡啩-8-羧酸之脫羧基法

一般製法E　經取代之咪唑并[1,2-a]吡啩-8-羧酸甲酯之直接脫羧基法

一般製法F　鈀媒介之芳基化法

一般製法G　硫化物形成碸與/或亞碸之氧化法

一般製法H　受Boc保護之胺之酸裂解法

一般製法I　由胺形成磺醯胺之方法

一般製法J　由胺形成羥基乙醯基之方法

一般製法K　芳基或雜芳基氯形成芳基或雜芳基烷基衍生物之轉化法

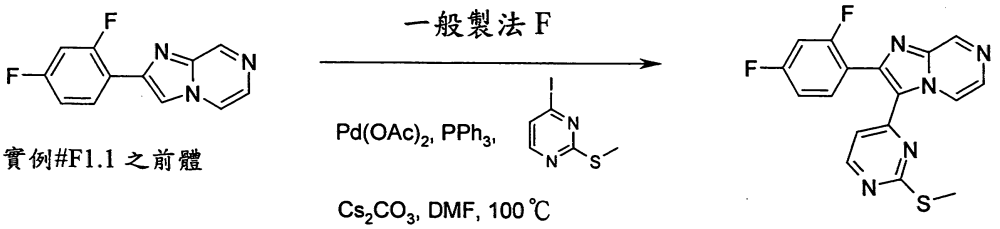
一般製法L　以烷醇鹽置換芳基或雜芳基氯之方法

一般製法M　經取代之乙醯苯之溴化法

一般製法N　受甲基保護之醇使用酸脫除保護基之方法

一般製法O　以胺置換芳基或雜芳基氯之方法

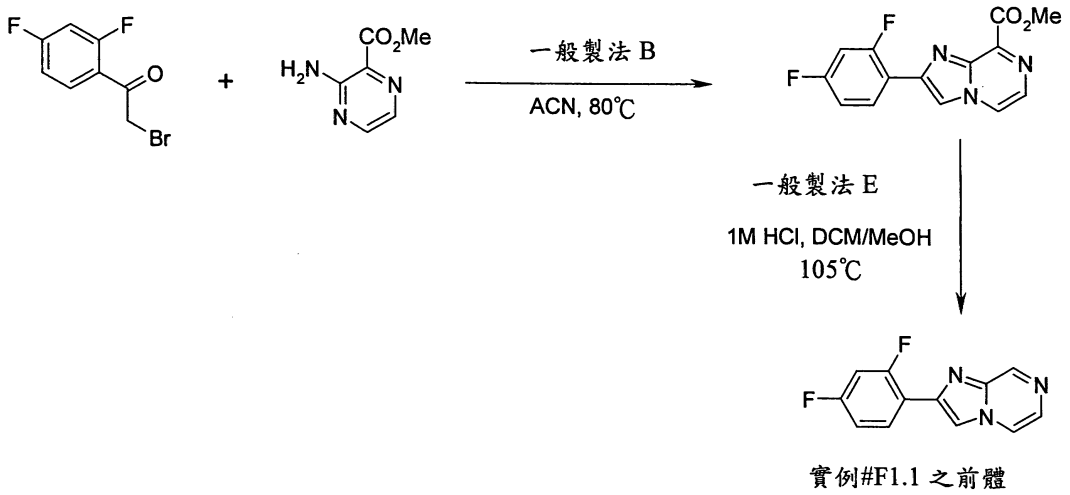
下列實例係依據其製法所採用最終一般製法依序編號。合成任何新穎中間物之途徑均詳細說明於其名稱後面所示括號中依序列出之一般製法(以字母表示)。此製法之操作實例係於下文中使用實例#F.1.1作為不設限實例說明。實例#F.1.1係由2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡，使用一般製法F製備，其說明於下列合成反應圖：



實例#F1.1之前體　　實例#F1.1

實例#F.1.1之前體2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡係依下列反應順序製備：一般製法B，使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-乙酮，一般製法E，使用1 M HCl，其亦以下列合成反

應圖表示：



實例#F1.1 之前體

各一般製法所採用之一般合成法係依據且包括採用所指定一般製法合成之化合物說明。其中所指定之任何條件與試劑均不構成本發明之限制範圍。所有起始原料均可自Sigma-Aldrich藥廠取得，除非該化學名稱後面另有說明。分析數據係包括在一般製法或實例列表中。除非本文中另有說明，否則所有^{1}H NMR數據均於Varian Mercury Plus 400 MHz儀器上收集；化學遷移係以百萬分之一(ppm)表示。HPLC條件列表中所提及高壓液相層析法(HPLC)分析數據係採用表1所示括號中方法一欄所示字母之方法取得表1。

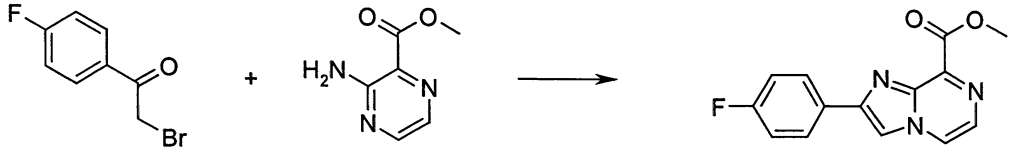
表1. LC/MS與HPLC方法

方法	條件
a	LC/MS：2.0分鐘內，自30%至95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液；95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液，1.5分鐘，1.0毫升/分鐘；UV λ=210-360 nm；Genesis C8，4 μm，30×4.6 mm管柱；ESI+ve/-ve。

b	LC/MS：2.0分鐘內，自5%至95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液；95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液，1.5分鐘，1.4毫升/分鐘；UV λ=210-360 nm；Genesis C8，4 μm，30×4.6 mm管柱；ESI+ve/-ve。
c	RP-HPLC：25分鐘內，自5%至95% ACN/0.05M乙酸銨水溶液，經緩衝至pH 4.5，21毫升/分鐘；UV λ=254 nm；Hyperprep C18，100 Å，8 μm，250×21.2 mm管柱。
d	RP-HPLC：40分鐘內，自20%至60% ACN/0.05M乙酸銨水溶液，經緩衝至pH 4.5，81毫升/分鐘；UV λ=254 nm；Hypersil HS-100, C18，10 μm，250×50 mm管柱。
e	RP-HPLC：40分鐘內，自10%至40% ACN/0.05M乙酸銨水溶液，經緩衝至pH 4.5，21毫升/分鐘；UV λ=254 nm；Hypersil HS-100，C18，10 μm，250×50 mm管柱。
f	LC/MS：3.7分鐘內，自5%至95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液，保持95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液1分鐘，1.3毫升/分鐘；Waters Atlantis dC18，5 μm，50×4.6 mm管柱。檢測法為二極排列(DAD)與蒸發性光散射(ELSD)檢測法及正/負電噴灑離子化法。
g	LC/MS：3.7分鐘內，自5%至95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液，保持95% ACN/0.01 M乙酸銨水溶液1分鐘，1.3毫升/分鐘；Zorbax XDB C18，5 μm，50×4.6 mm管柱。檢測法為二極排列(DAD)與蒸發性光散射(ELSD)檢測法及正/負電噴灑離子化法。
h	LC/MS：3.0分鐘內，自5%至95% ACN/5 mM乙酸銨水溶液；0.7分鐘內，自95%至100% ACN/5 mM乙酸銨水溶液；0.1分鐘內，自95%至5% ACN/5 mM乙酸銨水溶液；5% ACN/5 mM乙酸銨水溶液0.2分鐘，2.0毫升/分鐘；UV λ=254 nm；Pecosphere C18，3 μm，80a，33×4.6 mm管柱；ESI+ve/-ve。

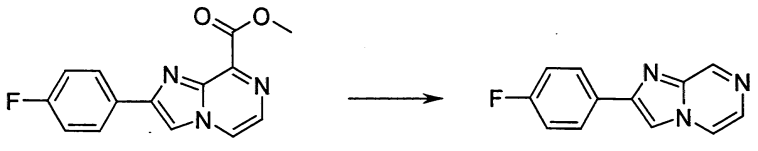
i	RP-HPLC：30分鐘內，自30%至60% ACN/0.05 M乙酸銨水溶液，經緩衝至pH 4.5，81毫升/分鐘；UV λ=254 nm；Hypersil HS-100，C18，10 μm，250×50 mm管柱。

製法#1：2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯



取含2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(30.0克，138毫莫耳)與3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯(21.2克，138毫莫耳)之DMF(200毫升)混合物於約80℃下加熱約16小時。使混合物冷卻至周溫，以飽和之$NaHCO_3$水溶液中和。混合物經DCM稀釋。分層，水層經DCM洗滌。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，經矽膠填料，使用EtOAc為溶離液溶離。合併之有機層減壓濃縮，產生30克黑色油狀物。產物經DCM稀釋，過濾排除不可溶物，產生2.0克標題化合物。依類似方式得到第二份產物，產生1.8克。殘留濾液經急驟矽膠層析法使用EtOAc為溶離液純化，再產生3.1克標題化合物(6.9克，15 %)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.7分鐘；MS *m/z*：272.3 $(M+H)^+$。

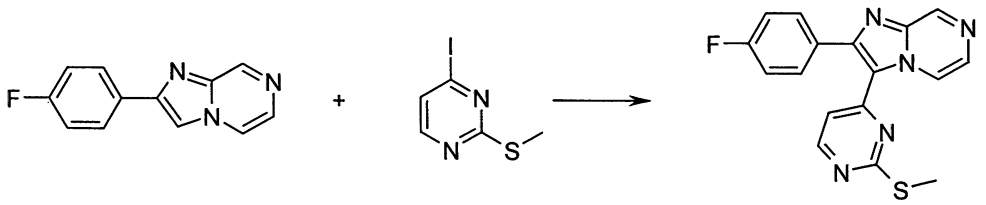
製法#2：2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



取含2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯(製法#1，6.30克，23.2毫莫耳)之DCM(66毫升)混合物經1.0 M

HCl之水溶液(200毫升)處理。混合物於約105℃下，在開放空氣下加熱約16小時。使溶液冷卻，經飽和$NaHCO_3$水溶液與DCM處理。混合物經音波處理，以溶解所有固體，並分層。水層經EtOAc洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生標題化合物(4.60克，93%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS m/z：214.3 $(M+H)^+$。

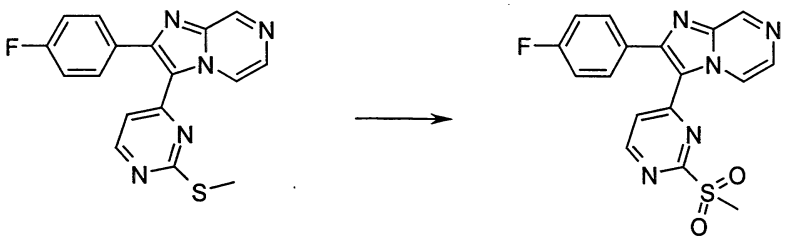
製法#3：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡



取含2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#2，0.964克，4.52毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier藥廠，2.28克，9.04毫莫耳)、Cs_2CO_3(2.21克，6.78毫莫耳)、三苯基膦(0.474克，1.84毫莫耳)、乙酸鈀(0.203克，0.904毫莫耳)與DMF(10.5毫升)之混合物於約80℃下加熱約13小時。使混合物冷卻至周溫，加水稀釋，以EtOAc萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。所得產物與EtOAc磨製，過濾，產生標題化合物(0.640克，41%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.0分鐘；MS *m/z*：338.4 $(M+H)^+$。

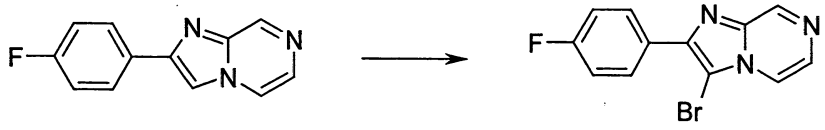
製法#4：2-(4-氟苯基)-3-[2-甲磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并

[1,2-*a*]吡啡



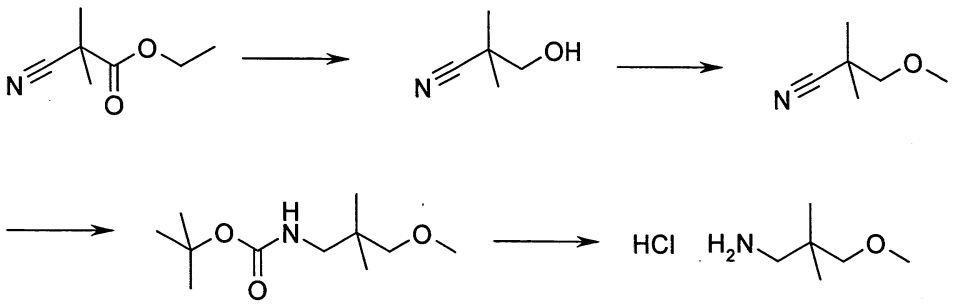
在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(製法#3，0.340克，1.01毫莫耳)之MeOH(15毫升)與DCM(15毫升)溶液中添加Oxone®(1.8克，3.0毫莫耳)之水溶液(8毫升)，形成懸浮液。約18小時後，混合物經水與EtOAc稀釋。分層，水層經EtOAc洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生0.350克黃色固體之碸與亞碸混合物。大部份固體(0.300克)呈粗產物進行反應，但取一部份(0.050克)使用RP-HPLC純化(表1，方法**c**)，冷凍乾燥後，產生標題化合物(0.030克)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS *m/z*：370.4 $(M+H)^+$。

製法#5：3-溴-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



在含2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#2，0.176克，0.783毫莫耳)之DCM(3毫升)溶液中滴加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.153克，0.862毫莫耳)。約20分鐘後，混合物減壓濃縮，經急驟矽膠層析法，使用EtOAc為溶離液純化，產生標題化合物(0.130克，54%)：LC/MS(表1，方法**a**)R_t=2.0分鐘；MS *m/z*：294.2 $(M+H)^+$。

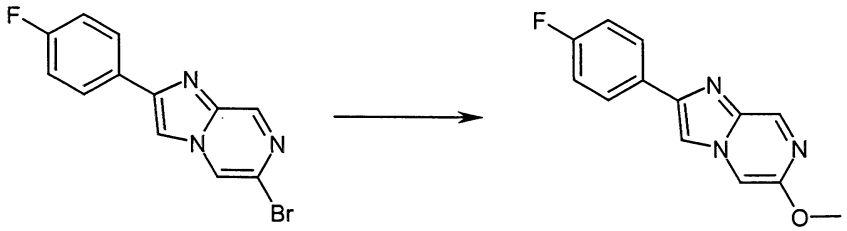
製法#6：3-甲氧基-2,2-二甲基丙基胺HCl



於約0℃下，在含四氫硼酸鈉(7.4克，200毫莫耳)之EtOH(100毫升)溶液中，以約45分鐘時間添加氰基二甲基乙酸乙酯(TCI藥廠，10.0克，70.8毫莫耳)之EtOH(100毫升)溶液。使混合物以約30分時間回升至周溫。約60小時後，真空排除溶劑。所得產物經飽和之NH_4Cl水溶液(150毫升)處理，以DCM(3x30毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水與濃縮，產生粗產物3-羥基-2,2-二甲基丙腈(8.61克)。取含粗產物3-羥基-2,2-二甲基-丙腈(1.0克，10毫莫耳)之DCM(40毫升)混合物經四氟硼酸(1.4克，10毫莫耳)處理後，於約0℃下，以約10分鐘時間，經2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之庚烷溶液(5.0毫升，10毫莫耳)處理。約20分鐘後，混合物再經2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之庚烷溶液(2毫升，4.0毫莫耳)處理，然後添加2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之庚烷溶液(1.3毫升，2.6毫莫耳)，再過20分鐘後，再添加2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之庚烷溶液(1.3毫升，2.6毫莫耳)。使混合物於約0℃下攪拌約50分鐘後，慢慢倒至水上。分層，水層經DCM萃取。合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水與濃縮，產生粗產物3-甲氧基-2,2-二甲基丙

腈之黃色油狀物(1.2克)。在帕爾(Parr)振盪瓶中添加粗產物3-甲氧基-2,2-二甲基丙腈(1.0克，8.8毫莫耳)、33%氫氧化銨水溶液(75毫升)、MeOH(10毫升)與8.0 M Raney®阮來鎳之水溶液(1毫升，8.0毫莫耳)。在該材料中灌入氫，於周溫下振盪。約16小時後，混合物經寅氏鹽(Celite®)過濾，以5 M氫氧化鈉水溶液(2毫升)、二碳酸二-第三丁酯(2.3克，11毫莫耳)與EtOAc(75毫升)處理。約5小時後，分層，水層經DCM洗滌。合併之有機層經水洗滌後，經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質經FCC，使用EtOAc/庚烷(1：4)純化。取包含經TLC使用茚滿三酮染色而顯現之產物之溶離份真空濃縮，產生(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯，經1.25 M HCl之甲醇溶液(1毫升)於周溫下處理。約2小時後，混合物真空濃縮，產生甲氧基-2,2-二甲基丙基胺HCl：(0.090克)：^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz)δ 3.85-3.75(2H), 3.26(3H), 3.13(2H), 2.65-2.70(2H), 0.91(6H)；TLC(丙酮/MeOH 95：5)R_f=0.2。

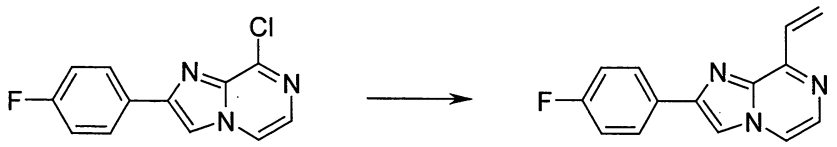
製法#7：2-(4-氟苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡



取6-溴-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依一般製法B，由5-溴-2-胺基吡啡與2-溴-4'-氟乙醯苯製備，1.05克，3.59毫莫耳)與10%氫氧化鈉(6毫升)於MeOH(12毫升)中合併。

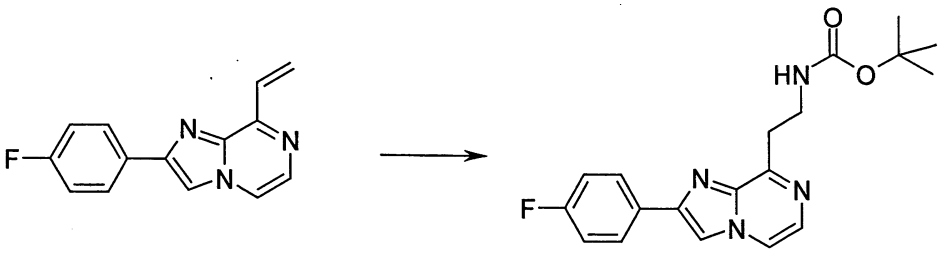
反應於微波爐中，於150瓦下加熱至約100℃約30分鐘。反應冷卻，加水(50毫升)稀釋，過濾，乾燥後產生2-(4-氟苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(0.513克，59%)：LC/MS(表1，方法b)R_t=1.74分鐘；MS *m/z*：244.2 $(M+H)^+$。

製法#8：2-(4-氟苯基)-8-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啡



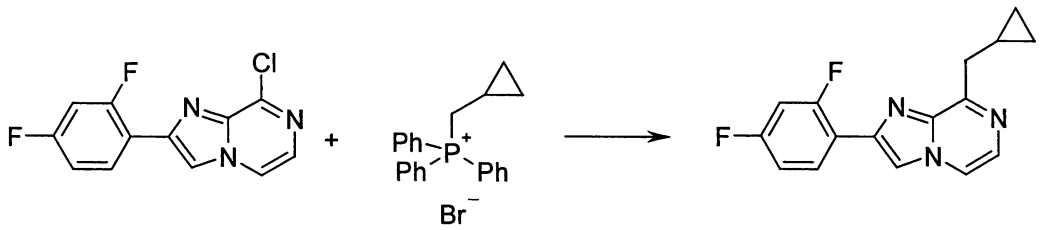
在含8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#6，步驟A，3.96克，16毫莫耳)之二噁烷(80毫升)混合物中添加水(15.4毫升)、碳酸鈉(EM Science藥廠，5.08克，48毫莫耳)、三-第三丁基膦四氟硼酸鹽(Strem藥廠，0.46克，1.6毫莫耳)與參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(0.73克，0.8毫莫耳)。反應經氮氣脫氣後，添加乙烯基二羥硼酸四甲基乙二醇酯(5.44毫升，32毫莫耳)。加熱混合物至約95℃約16小時。反應冷卻，添加EtOAc(250毫升)，混合物經水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，與蒸發。殘質經FCC純化(33%-50% EtOAc/庚烷)。殘質與庚烷磨製，過濾，產生標題化合物之褐色固體(2.46克，62%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.74分鐘；MS *m/z*：240.3 $(M+H)^+$。

製法#9：{2-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]-乙基}-胺甲酸第丁酯



取2-(4-氟苯基)-8-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啡(製法#8，1.8克，7.5毫莫耳)溶於二噁烷(75毫升)與濃縮氫氧化銨(75毫升)混合物中，於約90℃下加熱約16小時。溶液濃縮，以EtOAc萃取。EtOAc層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與蒸發。殘質溶於EtOH(10毫升)與二碳酸二-第三丁酯(1.7克，7.8毫莫耳)。攪拌反應約2小時。反應濃縮，殘質經FCC純化(50%-100% EtOAc/庚烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(0.788克，29%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.52分鐘；MS *m/z*：357.0 $(M+H)^+$。

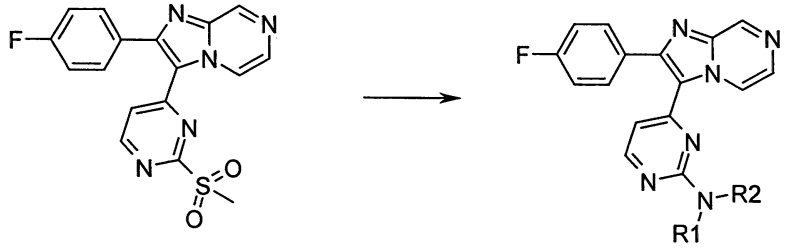
製法#10：8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡



取含(環丙基甲基)三苯基鏻溴化物(Alfa Aesar藥廠，10.2克，25.7毫莫耳)之無水DME(60毫升)懸浮液保持在約-30℃與-40℃之間，以約5分鐘時間添加2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(10.2毫升，25.7毫莫耳)。在約-30℃與-40℃之間攪拌約45分鐘後，添加8-氯-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#13，步驟A，5.74克，23.2毫莫耳)。混合物回

升至周溫後，再於約85℃下攪拌約3.5小時，此時添加含Na_2CO_3(1.364克，12.9毫莫耳)之水(50毫升)溶液，續加熱一夜。冷卻至周溫後，混合物分溶於1 N HCl與$CHCl_3$之間，有機相再經1 N HCl萃取5次。合併之水相經NaOH調成鹼性，以Et_2O萃取。經硫酸鈉脫水後，濃縮，粗產物經矽膠層析法使用庚烷/EtOAc純化(梯度10-100% EtOAc)。濃縮後，殘質再溶於DCM與再濃縮三次，產生0.728克(22%)標題化合物之黃橙色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=3.08分鐘；MS *m/z*：286.1 $(M+H)^+$。

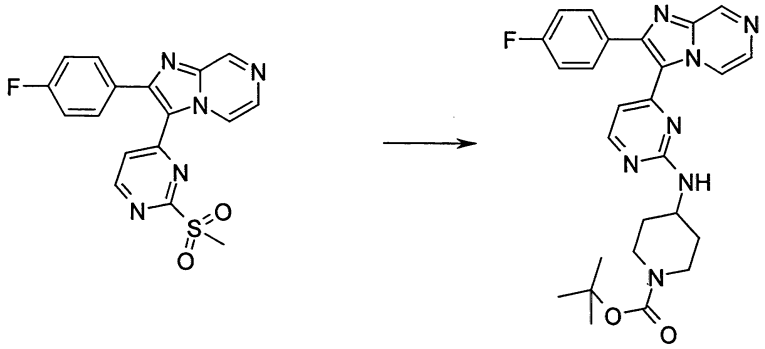
一般製法A：以親核物置換碸



取含2-(4-氟苯基)-3-[2-甲磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#4，1當量)、親核物(2當量)、DIEA(2當量)與DMSO(0.7 M濃度)之混合物於約80℃下加熱約15小時。混合物加水與有機溶劑(例如：EtOAc或DCM)稀釋。分層，水層經有機溶劑萃取(如：EtOAc、DCM或依序使用二者)。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。產物經結晶法或急驟矽膠層析法，使用溶離液如：EtOAc或DCM/MeOH/NH_4OH(例如：990：9：1)純化，產生目標化合物。

一般製法A說明

實例#A.1：4-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯



取含2-(4-氟苯基)-3-[2-甲磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#4，0.300克，0.73毫莫耳)、4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.293克，1.46毫莫耳)、DIEA(255微升，1.46毫莫耳)與DMSO(10毫升)之混合物於約80℃下加熱約15小時。混合物加水與EtOAc稀釋。分層，水層依序經EtOAc與DCM萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生0.490克粗產物。產物經急驟矽膠層析法，使用EtOAc為溶離液純化，產生標題化合物之黃褐色粉末(0.168克，47%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.2分鐘；MS *m/z*：488.3 $(M-H)^-$。

表A.1 採用一般製法A，由2-(4-氟苯基)-3-[2-(甲磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#4)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.2	1.9(b)	347.5

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(S)-α-甲基-苯甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-((S)-1-苯基-乙基)-胺	A.3	2.3(**b**)	411.6
環戊基胺	環戊基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4	2.4(**b**)	375.2
環己基胺	環己基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.5	2.5(**b**)	389.2
1-吡啶-2-基甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-吡啶-2-基甲基胺	A.6	1.8(**b**)	398.3
(R)-α-甲基-苯甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	A.7	2.5(**b**)	411.1
環己基-甲基胺	環己基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-甲基胺	A.8	2.9(**b**)	403.2
環丙基甲基胺	環丙基甲基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.9	2.2(**b**)	361.1
甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-甲基胺	A.10	2.9(**b**)	321.1

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
二甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-二甲基胺	A.11	3.5(**b**)	335.1
胺基奎寧環二鹽酸鹽	(1-重氮-雙環[2.2.2]辛-3-基)-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.12	2.2(**b**)	416.7
N,*N*,2,2-四甲基-丙烷-1,3-二胺	*N'*-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2,*N*,*N*-四甲基丙烷-1,3-二胺	A.13	2.3(**b**)	420.2
(3R)-奎寧環-3-胺二鹽酸鹽	(S)-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.14	2.2(**b**)	416.5
8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基胺二鹽酸鹽	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-胺	A.15	1.1(**b**)	430.7
N-(2-胺基乙基)嗎啉	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(2-嗎啉-4-基-乙基)-胺	A.16	2.0(**b**)	365.1
2-甲氧基乙基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基乙基)-胺	A.17	2.0(**b**)	393.2

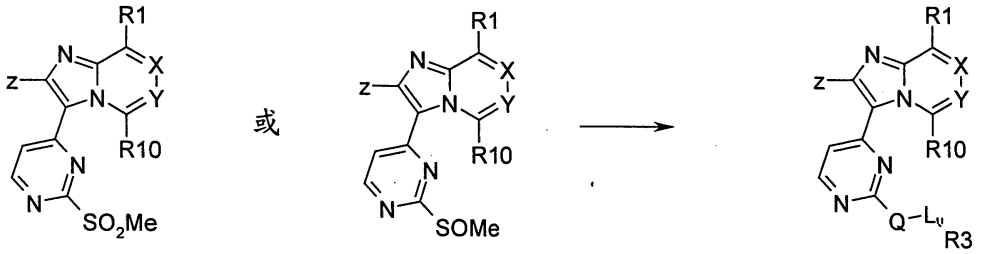
親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.18	2.0(**b**)	393.2
(S)-(-)-3-胺基奎寧環二鹽酸鹽	(R)-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基-{4-[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.19	1.9(**b**)	416.3
四氫糠胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺	A.20	2.6(**b**)	391.2
2-胺基-3-甲基-丁-1-醇	2-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-3-甲基-丁-1-醇	A.21	1.9(**b**)	393.3
1-甲基哌啶-4-基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(1-甲基哌啶-4-基)-胺	A.22	1.4(**b**)	404.7
噻吩-2-甲胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-噻吩-2-基甲基胺	A.23	2.3(**b**)	403.1
1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基胺	(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.24	2.1(**b**)	447.2

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-胺	A.25	1.6(**b**)	446.3
1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-胺	A.26	1.6(**b**)	460.3
四氫-硫吡喃-4-基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫-硫吡喃-4-基)-胺	A.27	2.2(**b**)	407.2
4-胺基四氫吡喃	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫-吡喃-4-基)-胺	A.28	1.8(**b**)	391.2
N'1',*N*'1'-二甲基-乙-1,2-二胺	*N*'-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-*N*,*N*-二甲基-乙-1,2-二胺	A.29	1.57(**g**)	378.26
2-甲基丙烷-1,2-二胺	*N*'1'-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-2-甲基丙烷-1,2-二胺	A.30	1.59(**g**)	378.26
2-吡咯啶-1-基-乙基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-胺鹽酸鹽	A.31	1.61(**g**)	404.28

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-吡咯啶-1-基丙基胺(Ryan)	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(3-吡咯啶-1-基丙基)-胺	A.32	1.64(g)	418.29
(1-乙基吡咯啶-2-基甲基)-甲基胺(Acros)	(1-乙基吡咯啶-2-基甲基)-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.33	1.67(g)	418.29
1-苯甲基吡咯啶-3-基胺[ASDI]	(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.34	1.98(g)	466.34
N'1',*N*'1'-二甲基丙烷-1,3-二胺	*N*'-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-*N*,*N*-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽	A.35	1.59(g)	392.28
1-(3-胺基丙基)-吡咯啶-2-酮	1-(3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-丙基)-吡咯啶-2-酮	A.36	2.10(g)	432.32
3-胺基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(Astatech)	3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯	A.37	2.92(g)	476.34
N-(2-胺基乙基)-乙醯胺	*N*-(2-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-乙基)-乙醯胺	A.38	1.88(g)	392.26

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
吡啶-3-基-甲基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-吡啶-3-基甲基胺	A.39	2.06(g)	398.24
(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯[ASDI]	(3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯	A.40	2.41(b)	492.1

一般製法A.2：以親核物置換碸與/或亞碸

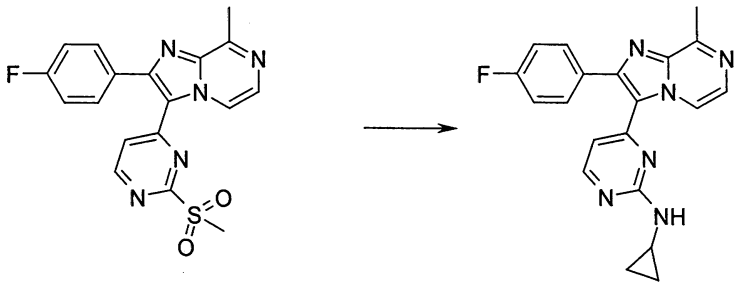


取含經取代之2-(芳基)-3-[2-甲磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡或2-(芳基)-3-[2-甲亞磺醯基-嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(1當量)、親核物(1-20當量，以5當量較佳)，另使用或不使用鹼如：TEA或DIEA(1-3當量)下，與合適之有機溶劑(例如：ACN或DMSO)之混合物，於約22-100℃(較佳為60-80℃)下加熱約1-48小時。若反應未消耗所有起始原料碸或亞碸(由LC/MS、HPLC或TLC追蹤)時，則再加親核物。若產物在反應期間或於冷卻時沉澱，則直接過濾與判別，或若需要時，依下文指示進行純化。或者，混合物視需要減壓濃縮，以水與有機溶劑(例如：

EtOAc或DCM)稀釋或分溶。分層，水層再經有機溶劑(如：EtOAc、DCM或依序使用二者)萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、使用適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法A.2之說明

實例#A.2.1：環丙基-4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺



在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#G.1；3.66克，9.55毫莫耳)之ACN(70毫升)混合物中添加環丙基胺(3.31毫升，47.7毫莫耳)。加熱混合物至約80℃。約16小時後，混合物再經環丙基胺(3.0毫升，43毫莫耳)處理，於約80℃加熱約4小時。混合物冷卻至周溫與過濾。所得固體經ACN洗滌與乾燥，產生標題化合物之白色固體(2.85克，83%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.0分鐘；MS *m/z*：361.2 $(M+H)^+$。

表A.2 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#G.1.34)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯	4-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯	A.2.2	2.39(**f**)	472.2
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.2.3	1.87(**f**)	450.2
1-(4-胺基哌啶-1-基)-乙酮	1-{4-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-基}-乙酮	A.2.4	1.73(**f**)	414.2
環戊基胺	環戊基-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.2.5	2.27(**b**)	357.2
環丙基胺	環丙基-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.2.6	1.83(**b**)	329.2
(S)-1-苯基-乙基胺	((S)-1-苯基-乙基)-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.2.7	2.31(**b**)	393.2
環己基胺	環己基-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.2.8	2.58(**b**)	371.2

表A.3 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-萘-2-基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.35)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.3.1	2.10(**f**)	500.2
4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯	4-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯	A.3.2	2.65(**f**)	522.2
1-甲基哌啶-4-基胺	(1-甲基哌啶-4-基)-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.3.3	1.67(**f**)	436.3
1-(4-胺基哌啶-1-基)-乙酮	1-{4-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-基}-乙酮	A.3.4	1.98(**f**)	464.3
環戊基胺	環戊基-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.3.5	2.62(**b**)	407.2
環丙基胺	環丙基-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.3.6	2.20(**b**)	379.3
環己基胺	環己基-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.3.7	2.85(**b**)	421.3

表A.4 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.36)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環戊基胺	環戊基-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.1	2.57(**b**)	425.3
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.2	2.12(**b**)	397.2
環己基胺	環己基-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.3	2.67(**b**)	439.2
(S)-1-苯基-乙基胺	((S)-1-苯基-乙基)-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.4	2.52(**b**)	461.2
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	2,2-二甲基-3-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-丙-1-醇	A.4.5	2.19(**f**)	443.17
四氫-吡喃-4-基胺(Oakwood)	四氫-吡喃-4-基-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.6	2.82(**f**)	441.18
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-{4-[2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.4.7	2.78(**f**)	518.18

表A.5 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-間甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.21)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.5.1	2.21(**f**)	343.2
環戊基胺	環戊基-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.5.2	2.60(**f**)	371.2
環己基胺	環己基-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.5.3	2.76(**f**)	385.2
(S)-1-苯基-乙基胺	((S)-1-苯基-乙基)-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.5.4	2.64(**f**)	407.2
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-胺	A.5.5	1.99(**f**)	464.2
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	2,2-二甲基-3-[4-(2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-丙-1-醇	A.5.6	2.08(**f**)	389.2

表A.6 使用一般製法A.2，由2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.22)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.6.1	2.15(**f**)	365.1
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(3,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.6.2	2.04(**f**)	411.2
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	{4-[2-(3,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-胺	A.6.3	1.97(**f**)	486.2

表A.7 使用一般製法A.2，由2-(4-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.1)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(4-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.7.1	2.3(**b**)	363.1
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.7.2	2.1(**b**)	409.2
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺鹽酸鹽(Atlantic SciTech)	{4-[2-(4-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-胺	A.7.3	2.1(**b**)	484.1

表A.8 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.4)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.8.1	2.0(b)	411.1
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1, 2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.8.2	2.1(b)	365.1

表A.9 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-胺基-2-甲基-1-丙醇	2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-1-醇	A.9.1	1.9(b)	393.3
4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯	4-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯	A.9.2	2.3(b)	504.4
1-吡啶-2-基甲胺	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-吡啶-2-基甲基-胺	A.9.3	1.9(b)	412.2

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,2,*N*'1',*N*'1'-四甲基-丙烷-1,3-二胺	*N*'-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2,*N*,*N*-四甲基-丙烷-1,3-二胺	A.9.4	1.6(**b**)	434.3
8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基胺二鹽酸鹽 (Oakwood)	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-胺	A.9.5	1.5(**b**)	444.3
2-甲氧基乙基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基乙基)-胺	A.9.6	2.1(**b**)	379.3
3-甲氧基丙基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-(3-甲氧基丙基)-胺	A.9.7	2.1(**b**)	393.3
3-胺基-1-丙醇	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-丙-1-醇	A.9.8	1.8(**b**)	379.3
2,2-二甲基丙基胺	(2,2-二甲基丙基)-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.9.9	2.6(**b**)	391.4

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-胺基甲基-環己醇鹽酸鹽	1-({4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-甲基)-環己醇	A.9.10	2.1(**b**)	433.4
2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-胺	A.9.11	2.0(**b**)	423.4
1-胺基-2-甲基丙-2-醇[Tyger]	1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.9.12	1.8(**b**)	393.3
4-胺基吖啡-1-羧酸第三丁酯[Magical]	4-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-吖啡-1-羧酸第三丁酯	A.9.13	2.5(**b**)	518.5
4-胺基四氫吡喃	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫吡喃-4-基)-胺	A.9.14	1.9(**b**)	405.3
(1-胺基甲基-環丙基)-甲醇(*J Med Chem* **1972**, 15(10), 1003-1006)	[1-({4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-甲基)-環丙基]-甲醇	A.9.15	1.8(**b**)	405.3

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基丙醯胺	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-丙醯胺	A.9.16	1.50(**a**)	392.2
3-甲氧基-2,2-二甲基丙基胺(製法#6)	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基}-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺	A.9.17	2.4(**b**)	421.2
3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯[Rarechem]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙酸乙酯	A.9.18	2.3(**b**)	449.2
(S)-3-胺基-丙烷-1,2-二醇	(S)-3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-丙烷-1,2-二醇	A.9.19	1.76(**b**)	395.2

表A.10 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.6)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟-苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.10.1	2.1(**b**)	377.3

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯	(3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯	A.10.2	2.5(**b**)	522.4
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇	A.10.3	2.02(**b**)	423.3
(1-胺基甲基-環丙基)-甲醇(*J Med Chem* **1972**, 15(10), 1003-1006)	[1-({4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2- a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-甲基)環丙基]甲醇	A.10.4	1.9(**b**)	421.2

表A.11 使用一般製法A.2，由2-(3-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.7)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.11.1	2.52(**g**)	361.3

表A.12 使用一般製法A.2，由2-(3,5-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.8)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3,5-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.12.1	2.69(g)	379.3

表A.13 使用一般製法A.2，由2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.9)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.13.1	3.04(g)	429.3

表A.14 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.10)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.14.1	3.14(g)	445.3

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.14.2	3.05(g)	491.3

表A.15 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.11)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.15.1	3.43(g)	419.3
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.15.2	3.30(g)	465.4

表A.16 使用一般製法A.2，由8-環丙基甲氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.12)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-環丙基甲氧基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.16.1	3.46(g)	417.3

表A.17 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.13)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.17.1	2.64(g)	421.3

表A.18 使用一般製法A.2，由8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.14)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.18.1	2.79(g)	437.2

表A.19 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.15)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.19.1	3.01(g)	451.2

表A.20 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(3-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#G.1.16)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-甲基-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.20.1	2.28(a)	411.2

表A.21 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.17)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.21.1	2.33(a)	411.3

表A.22 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.19)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-甲基-2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.22.1	2.11(a)	379.3

表A.23 使用一般製法A.2，由2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.18)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-甲基-2-(3,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.23.1	2.39(a)	379.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(3,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.23.1	2.22(a)	425.3

表A.24 使用一般製法A.2，由[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]甲基胺(實例#G.1.20)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	[3-(2-環丙基胺基嘧啶-4-基)-2-(4-氟-苯基)咪唑并[1,2,a]-吡啩-8-基]甲基胺	A.24.1	2.18(a)	376.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基胺基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.24.2	2.19(a)	422.3

表A.25 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.23)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.25.1	2.33(**f**)	389.2
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.25.2	3.09(**b**)	435.2
(R)-3-胺基丙烷-1,2-二醇	(R)-3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-丙烷-1,2-二醇	A.25.3	2.17(**b**)	423.2
(S)-3-胺基-丙烷-1,2-二醇	(S)-3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-丙烷-1,2-二醇	A.25.4	2.17(**b**)	423.2
2,2-二甲基-丙基胺	(2,2-二甲基丙基)-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}-胺	A.25.5	3.97(**b**)	419.3
四氫吡喃-4-基胺	{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫吡喃-4-基)-胺	A.25.6	3.05(**b**)	433.3

表A.26 使用一般製法A.2，由8-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.24)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-乙基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.26.1	2.17(**f**)	375.2
1-胺基-2-甲基丙-2-醇[Tyger]	1-{4-[8-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.26.2	2.16(**a**)	407.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.26.3	2.73(**g**)	421.2

表A.27 使用一般製法A.2，由2-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例 G.1.25)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.27.1	2.8(**b**)	377.8

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.27.2	2.7(**b**)	423.9
四甲基丙烷-1,3-二胺	*N'*-{4-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2,*N*,*N*-四甲基丙烷-1,3-二胺	A.27.3	1.9(**b**)	451.0

表A.28 使用一般製法A.2，由2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例 G.1.26)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.28.1	2.8(**b**)	415.2
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.28.2	2.7(**b**)	461.3
四甲基丙烷-1,3-二胺	*N'*-{4-[2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2,*N*,*N*-四甲基丙烷-1,3-二胺	A.28.3	2.0(**b**)	488.3

表A.29 使用一般製法A.2，由2-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例 G.1.27)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(4-氯-2-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.29.1	2.3(**b**)	381.8
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氯-2-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.29.2	2.5(**b**)	427.9

表A.30 使用一般製法A.2，由2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.37)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	3-{4-[2-(3-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.30.1	2.79(**f**)	409.17
1-甲磺醯基哌啶-4-基胺	{4-[2-(3-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-胺	A.30.2	2.68(**f**)	484.15
四氫-吡喃-4-基胺(Oakwood)	{4-[2-(3-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫-吡喃-4-基)-胺	A.30.3	2.44(**f**)	407.15

表A.31 使用一般製法A.2，由2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.42)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(3-氯-4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.31.1	2.66(f)	381.10
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	3-{4-[2-(3-氯-4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.31.2	2.57(g)	427.11

表A.32 使用一般製法A.2，由6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.38)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[6-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.32.1	3.18(f)	381.12
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	3-{4-[6-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.32.2	2.77(g)	427.18

表A.33 使用一般製法A.2，由6-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.39)製備之

實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[6-乙基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.33.1	2.83(g)	375.29

表A.34 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-6-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.40)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.34.1	2.68(g)	377.23
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[Lancaster]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.34.2	2.58(g)	423.30

表A.35 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.43)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(1-胺基甲基-環丙基)-甲醇(*J Med Chem* **1972**, 15(10), 1003-1006)	[1-({4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-甲基)-環丙基]-甲醇	A.35.1	2.17(**g**)	423.19
1-胺基甲基-環丙醇	1-({4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}甲基)環丙醇	A.35.2	1.73(**b**)	409.2
1-胺基-2-甲基丙-2-醇[Tyger]	1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.35.3	1.73(**b**)	411.2

表A.36 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.44)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.36.1	2.50(**g**)	441.1
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}胺	A.36.2	2.60(**g**)	395.1

表A.37 使用一般製法A.2，由6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.45)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[6-氯-2-(4-氟-苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.37.1	2.98(g)	441.1
環丙基胺	{4-[6-氯-2-(4-氟-苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺	A.37.2	3.14(g)	395.1

表A.38 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.46)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.38.1	2.55(g)	421.2

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(1-胺基甲基-環丙基)-甲醇	[1-({4-[2-(4-氟苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-甲基)-環丙基]-甲醇	A.38.2	2.30(g)	419.2
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(4-氟-苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	A.38.3	2.63(g)	375.2

表A.39 使用一般製法A.2，由 2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.47)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇	A.39.1	2.49(g)	439.2
1-胺基-2-甲基-丙-2-醇	1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2-甲基-丙-2-醇	A.39.2	2.22(g)	425.2

表A.40 使用一般製法A.2，由3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.48)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	2,2-二甲基-3-{4-[8-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-丙-1-醇	A.40.1	2.3(b)	473.2

表A.41 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.51)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-胺基-2-甲基-丙-2-醇	1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.41.1	2.0(b)	455.2
3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.41.2	2.2(b)	469.3

表A.42 使用一般製法A.2，由2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.53)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(3-氯苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}環丙基胺	A.42.1	2.35(a)	377.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(3-氯苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇	A.42.2	2.14(a)	423.3

表A.43 使用一般製法A.2，由環丙基-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]胺(實例#G.1.54)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-環丙基胺基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇	A.43.1	2.16(a)	448.4

表A.44 使用一般製法A.2，由2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.56)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	{4-[2-(3-氯苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}環丙基胺	A.44.1	2.86(g)	393.1
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(3-氯苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇	A.44.2	2.76(g)	439.2

表A.45 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-8-異丁基-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.58)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-胺基-2-甲基丙-2-醇[Tyger]	1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丁基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.45.1	2.47(a)	435.4
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丁基咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.45.2	3.20(g)	449.3

表A.46 使用一般製法A.2，由2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.57)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-胺基-2-甲基丙-2-醇[Tyger]	1-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2-甲基丙-2-醇	A.46.1	2.53(a)	439.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.46.2	3.01(g)	453.3

表A.47 使用一般製法A.2，由{2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯(實例#G.1.55)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	(2-{2-(4-氟苯基)-3-[2-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基胺基)嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基}-乙基)-胺甲酸第三丁酯	A.47.1	2.77(g)	536.3

表A.48 使用一般製法A.2，由8-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#18)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.48.1	2.73(g)	427.1

表A.49使用一般製法A.2，由8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#8，步驟D)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(1-胺基甲基環丙基)甲醇(*J Med Chem* **1972**, 15(10), 1003-1006)	[1-({4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}甲基)環丙基]甲醇	A.49.1	2.75(g)	445.2
環丙基胺	環丙基-{4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.49.2	3.13(g)	401.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.49.3	3.01(g)	447.2
(1-胺基甲基環丙基)甲醇(*J Med Chem* **1972**, 15(10), 1003-1006)	[1-({4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}甲基)環丙基]甲醇	A.49.4	2.75(g)	445.2

表A.50 使用一般製法A.2，由8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.59)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.50.1	2.93(g)	465.3

表A.51 使用一般製法A.2，由[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]二甲基胺(實例#G.1.29)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	[3-(2-環丙基胺基-嘧啶-4-基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]二甲基胺	A.51.1	2.44(b)	390.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-二甲基胺基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.51.2	2.31(b)	436.4

表A.52 使用一般製法A.2，由2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基胺(實例#G.1.28)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	3-(2-環丙基胺基-嘧啶-4-基)-2-(4-氟-苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基胺	A.52.1	2.26(g)	362.2

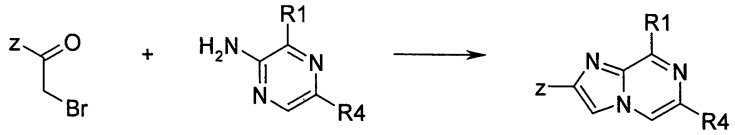
表A.53 使用一般製法A.2，由8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩與8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#G.1.30與G.1.31)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[8-環丙基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.53.1	3.12(g)	387.3
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[8-環丙基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啩-3-基]嘧啶-2-基胺基}2,2-二甲基丙-1-醇	A.53.2	3.01(g)	433.4

表A.54 使用一般製法A.2，由2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡與2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#G.1.32與G.1.33)製備之實例

親核物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙基胺	環丙基-{4-[2-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基}胺	A.54.1	2.72(g)	395.2
3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇[TCI-US]	3-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇	A.54.2	2.63(g)	441.3

一般製法B：形成經取代之咪唑并吡啡之環化法

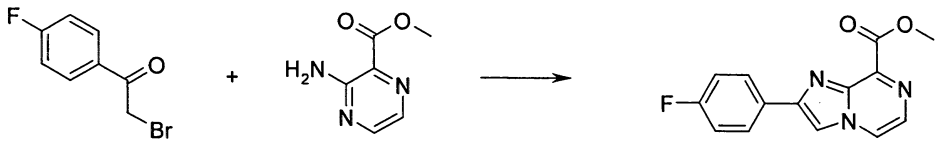


取適當之經取代之吡啡(1-3當量)與經取代之2-溴-1-乙酮(1當量)於溶劑如：ACN中合併。混合物於約60-100℃下加熱約12-96小時。反應冷卻，真空排除溶劑。添加合適溶劑，如：MeOH，固體經合適溶劑如：MeOH洗滌，同時真空過濾收集。取母液濃縮至乾，產生粗產物經取代之咪唑并[1,2-*a*]吡啡衍生物。或者，取濃縮之反應混合物分溶於水與適當溶劑如：DCM或EtOAc之間。分層，水層再經

有機溶劑(如：EtOAc、DCM或依序使用二者)萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物直接用於下一個步驟或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

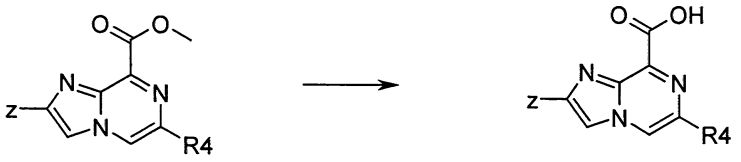
一般製法B之說明

製法#B.1：2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸甲酯



取含2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(30.0克，138毫莫耳)與3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯(21.2克，138毫莫耳)之ACN(300毫升)混合物於約80℃下加熱。約72小時後，停止加熱混合物，與減壓濃縮。粗產物分溶於$NaHCO_3$(450毫升)與DCM(350毫升)之間。分層，水層再經DCM(2x250毫升)洗滌。合併之有機層經水(3x350毫升)與鹽水(200毫升)洗滌後，經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生粗產物標題化合物(38.7克，45.5%)，其未再純化即用於下一個反應。LC/MS(表1，方法**h**)R_t=2.26分鐘；MS *m/z*：272.2 $(M+H)^+$。

一般製法C：經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸甲酯之水解法

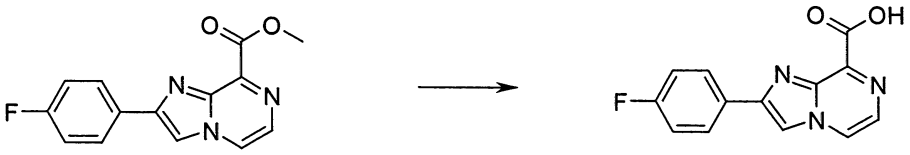


取經取代之咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯溶於合適溶劑

如：二噁烷中後，加水。添加氫氧化鋰水合物(5-20當量，較佳為10當量)，反應於約40-60℃下加熱約1-24小時。反應過濾，以適當溶劑如：Et_2O或EtOAc與水依序洗滌。固體直接用於下一個步驟或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

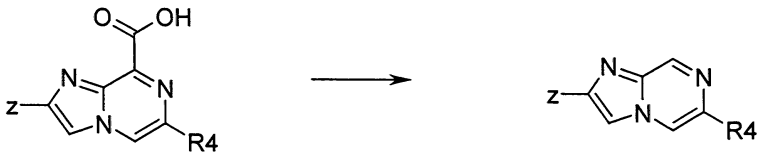
一般製法C之說明

製法#C.1：2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸



取粗產物2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯(35.7克，65.8毫莫耳)溶於1,4-二噁烷(200毫升)中後，添加水(20.2毫升)與氫氧化鋰單水合物(27.6克，658毫莫耳)。加熱至約50℃一夜。反應混合物冷卻至周溫，過濾，收集之固體經Et_2O(4x70毫升)洗滌。所得褐色固體懸浮於水(200毫升)中，以冰醋酸HOAc(100毫升)調至pH~5。收集固體，以水(4x75毫升)與Et_2O(2x80毫升)洗滌，產生濕的粗產物標題化合物(26.4克，156%)，其未再純化即用於下一個反應。LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.21分鐘；MS *m/z*：258.2 $(M+H)^+$。

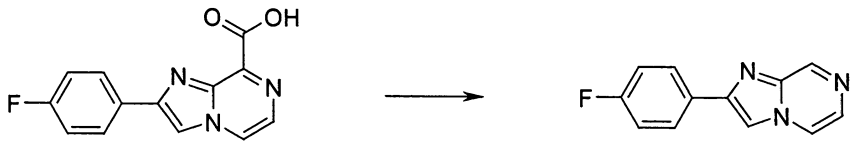
一般製法D：經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸之脫除羧基法



取咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸於酸性溶液如：1M HCl中，於約50-110℃下攪拌。約1-6小時後，溶液冷卻至周溫，以鹼如：固體$NaHCO_3$或Na_2CO_3中和，以有機溶劑如：EtOAc或DCM萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、與適當溶劑磨製、與/或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法D之說明

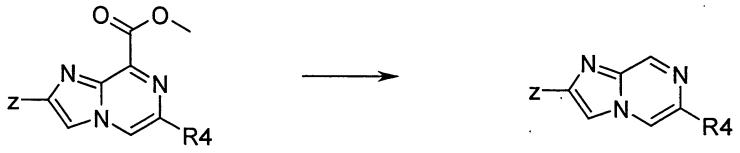
製法#D.1：2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡



取含2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸(製法#C.1，18.9克，66.1毫莫耳)與1M鹽酸之水溶液(500毫升)之混合物加熱至約100℃約2小時。反應混合物冷卻至周溫，分批添加固體Na_2CO_3(50.0克)，提高pH至約8-9。收集所得之褐色固體，以水(4x80毫升)洗滌。以EtOAc(3x200毫升)萃取濾液中之產物。再取固體溶於EtOAc(1升)，濾出不可溶物。合併之有機萃液經水(3x200毫升)與鹽水(150毫升)洗滌後，經硫酸鈉脫水，過濾與減壓濃縮，產生褐色固體。固體與Et_2O(8x150毫升)攪拌；每次均過濾不可溶固體，直到沒有產物留在不可溶物質中為止。蒸發Et_2O，產生褐色固體，溶於EtOAc(25毫升)，經矽膠層析法，使用EtOAc為溶離液純化，產生橙色/褐色固體(5.12克，34.8%)：

LC/MS(表1，方法g)R_t=2.10分鐘；MS *m/z*：214.1 $(M+H)^+$。

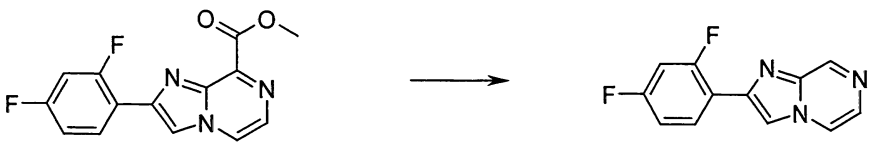
一般製法E：經取代之咪唑并[1,2-a]吡啡-8-羧酸甲酯之直接脫除羧基法



取經取代之咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯於酸性溶液(例如：1 N HCl)中，使用或不使用有機共溶劑(例如：DCM/MeOH)，於約50-110℃下攪拌。約1-24小時後，溶液冷卻至周溫，以鹼如：碳酸氫鈉固體中和。若產物在中和時沉澱，則直接過濾與判別，或若需要時，依下文指示進行純化。或者，混合物視需要減壓濃縮，以水與有機溶劑(例如：EtOAc或DCM)稀釋或分溶。分層，水層再經有機溶劑(如：EtOAc、DCM或依序使用二者)萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

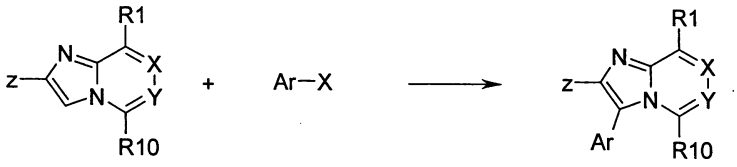
一般製法E之說明

製法#E.1：2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡



取2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-羧酸甲酯(依一般製法**B**，使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-乙酮製備；5.0克，17毫莫耳)溶於DCM(30毫升)與MeOH(30毫升)，以1.0 M HCl水溶液(160毫升)處理。混合物於約105℃下加熱約13小時，使之冷卻至周溫，以$NaHCO_3$中和。濾出固體與乾燥一夜，產生標題化合物(2.76克，70%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.9分鐘；MS *m/z*：232.0 $(M+H)^+$。

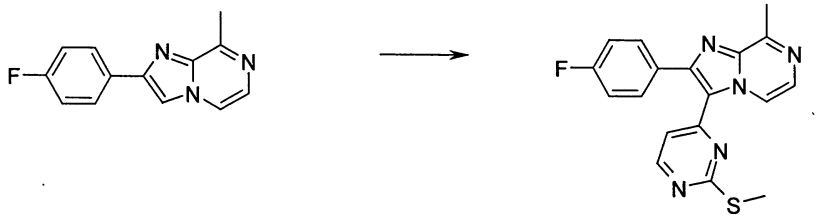
一般製法F：鈀媒介之芳基化法



取含咪唑并[1,2-*a*]吡啡或咪唑并[1,2-c]嘧啶(1當量)與芳基鹵化物(1-4當量)、鹼如：Cs_2CO_3、CsOAc或KOAc(1-3當量)、合適觸媒/配位體組合如：乙酸鈀(0.05-0.2當量)與三苯基膦(0.1-0.4當量)、與合適溶劑如：DMF之混合物於約70-110℃下加熱。觸媒/配位體組合視需要於約70-110℃下，於溶劑中加熱約20-60分鐘後，添加其餘反應成份。約2-96小時後，混合物冷卻至周溫，加水稀釋，以有機溶劑如：EtOAc 萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法F之說明

實例#F.1A：2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡



在燒瓶中添加2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#K.1；4.8克，21.0毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier藥廠，9.4克，31.7毫莫耳)、Cs_2CO_3(10.3克，31.7毫莫耳)、PPh_3(2.2克，8.4毫莫耳)與DMF(50毫升)。混合物於真空下脫氣，回充氮氣。在混合物中添加$Pd(OAc)_2$(0.95克，4.2毫莫耳)，於約100℃下加熱約16小時。混合物冷卻至周溫，加水(200毫升)稀釋，以DCM (3x200毫升)萃取。合併之有機層經鹽水(200毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與減壓濃縮。經急驟管柱層析法純化(0-5% MeOH：DCM)後，於EtOAc中磨製，產生標題化合物(4.30克，產率58%)：LC/MS(表1，方法b)R_t=2.2分鐘；MS *m/z*：352.3 $(M+H)^+$。

表F.1 使用一般製法F，由4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier)製備之實例

咪唑并[1,2-*a*]吡啶	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用3-胺基吡啶-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-乙酮，依**E**使用1M HCl製備)	2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.1	2.2(**b**)	356.0
2-(4-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用3-胺基吡啶-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(4-氯苯基)-乙酮，依**E**使用1M HCl製備)	2-(4-氯苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.2	2.4(**b**)	354.1
2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(製法#L.1)	2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基 -嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.3	2.3(**b**)	368.2
2-(3-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B** 使用3-氯吡啶-2-基胺與2-溴-1-(3-氟苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr，於Et_2O中製備)	2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.4	2.82(**g**)	352.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(3,5-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(3,5-二氟苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr，於Et_2O中製備)	2-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.5	2.97(**g**)	370.2
2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.6	3.31(**g**)	420.2
2-(4-氟苯基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B** 使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**L**使用2,2,2-三氟乙醇與鈉製備)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.7	3.40(**g**)	436.1
2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**L**使用異丁醇與鈉製備)	2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.8	3.72(**g**)	410.3

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
8-環丙基-甲氧基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**L**使用環丙基甲醇與鈉製備)	8-環丙基甲氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.9	3.53(**g**)	408.2
2-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**L**使用2-甲氧基乙醇與鈉製備)	2-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.10	2.95(**g**)	412.2
8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**L**使用乙醇與鈉製備)	8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.11	3.22(**g**)	382.2
2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并-[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依 **L**使用異丙醇與鈉製備)	2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.12	3.45(**g**)	396.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啉	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
8-甲基-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉(依**B**使用3-氯吡啉-2-基胺與2-溴-1-(3-三氟甲基苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉	F.1.13	2.54(**a**)	402.3
8-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉(依**B**使用3-氯吡啉-2-基胺與2-溴-1-(4-三氟甲基苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉	F.1.14	2.54(**a**)	402.3
2-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啉(依**B**使用3-氯吡啉-2-基胺與2-溴-1-(3,4-二氟苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	2-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉	F.1.15	2.37(**a**)	370.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啉(依**B**使用3-氯吡啉-2-基胺與2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-乙酮，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啉	F.1.16	2.12(**a**)	370.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(3-氯苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與製法#M.1，依**K**使用3M MeMgBr於Et_2O中製備)	2-(3-氯苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.17	2.65(**a**)	368.3
[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]甲基胺(製法#O.1)	[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]甲基胺	F.1.18	2.48(**a**)	367.3
2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**M**使用1-間甲苯基乙酮，然後依**B**使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.19	2.19(**a**)	334.2
2-(3,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用2-溴-1-(3,4-二氟苯基)-乙酮與3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.20	2.18(**a**)	356.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啩	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啩(依**B**使用3-氯吡啩-2-基胺與2-溴-1-(3-氟苯基)-乙酮，依**K**使用2M異丙基鎂化氯，於THF中製備)	2-(4-氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	F.1.21	2.46(**f**)	380.1
8-乙基-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(依**B**使用3-氯吡啩-2-基胺與2-溴-1-(3-氟苯基)-乙酮，依**K**使用1M乙基鎂化氯，於THF中製備)	8-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	F.1.22	2.41(**a**)	366.3
2-(4-氯-3-甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(依**B**使用3-胺基吡啩-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)-乙酮[Maybridge]，依**E**使用1M HCl製備)	2-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	F.1.23	2.5(**b**)	368.8
2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(依**B**使用3-胺基吡啩-2-羧酸甲酯與2-溴-1-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-乙酮[Apollo Scientific]，依**E**使用1M HCl製備)	2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	F.1.24	2.3(**b**)	406.4

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氯-2-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**M**使用1-(4-氯-2-氟苯基)-乙酮[WO 2004073606 A2]，然後依**B**使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯及依**E**使用1M HCl製備)	2-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.25	2.4(**b**)	372.8
[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]二甲基胺(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮，依**O**使用2M二甲基胺於THF中製備)	[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]二甲基胺	F.1.26	2.61(**b**)	381.3
8-環丙基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮，依**K**使用0.5M環丙基鎂化溴，於THF中製備)	8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.27	3.47(**g**)	378.2
2-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(3,4-二氟苯基)乙酮，依**L**使用甲醇鈉與甲醇製備)	2-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.28	3.01(**g**)	386.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啶	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(3-氯苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用3-氯吡啶-2-基胺與製法#M.1，依**L**使用甲醇鈉與甲醇製備)	2-(3-氯苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.29	3.20(**g**)	384.2
2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用2-溴-1-苯基乙酮與3-胺基吡啶-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**，使用1M HCl製備)	3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.30	1.93(**b**)	320.2
2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用2-溴-1-萘-2-基-乙酮[Alfa Aesar]與3-胺基吡啶-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.31	2.36(**b**)	370.2
2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶(依**B**使用2-溴-1-(3-三氟甲基苯基)-乙酮(Maybridge)與3-胺基吡啶-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶	F.1.32	2.96(**g**)	388.06

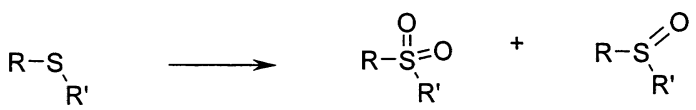
咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(3-氯苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**M**使用1-(3-氯苯基)-乙酮後，依**B**使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	2-(3-氯苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.33	2.33(**b**)	354.2
6-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用5-氯吡啡-2-基胺[WO 04/056369]與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮)	6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.34	3.16(**g**)	372.18
2-(4-氟苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#7)	2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.35	2.40(**b**)	368.2
2-(3-氯-4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**M**使用1-(3-氯-4-氟苯基)-乙酮[Alfa Aesar]後，依**B**使用3-胺基吡啡-2-羧酸甲酯，依**C**使用LiOH，依**D**使用1M HCl製備)	2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.36	2.50(**b**)	372.2

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依**B**使用2-溴-1-(2,4-二氟苯基)-乙酮與3-氯吡啡-2-基胺，依**K**使用3M MeMgBr，於Et_2O中製備)	2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	F.1.37	2.30(**b**)	370.3
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3-氯-吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟-苯基)-乙酮，依**L**使用甲醇與鈉製備)	2-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.38	2.91(**g**)	386.1
6-氯-2-(4-氟-苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3,5-二氯吡啡-2-基胺[WO 95/26957]與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮，依**K**使用3.0 M MeMgBr，於Et_2O中製備)	6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.39	2.6(**g**)	402.0
2-(4-氟苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3,5-二甲基-吡啡-2-基胺[Ryan Scientific Inc.]與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備)	2-(4-氟苯基)-6,8-二甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.40	2.97(**g**)	366.1

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(2,4-二氟-苯基)-6,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡(依B使用3,5-二甲基-吡啡-2-基胺[Ryan Scientific Inc.]與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備)	2-(2,4-二氟苯基)-6,8-二甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.41	2.92(**g**)	384.1
2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用2-溴-2',4'-二氟乙醯苯與3-氯吡啡-2-基胺，依**L**使用異丙醇鈉，於異丙醇中製備)	2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.42	2.5(**b**)	414.2
8-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3-(三氟甲氧基)苯醯基溴與3-氯吡啡-2-基胺，依**K**使用3M MeMgBr，於Et_2O中製備)	8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.43	2.6(**b**)	418.1
環丙基-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]胺(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮,**O**使用環丙基胺製備)	環丙基-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]胺	F.1.44	2.61(**a**)	393.3

咪唑并[1,2-*a*]吡啡	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
{2-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯(製法#9)	{2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯	F.1.45	3.11(g)	481.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮，依**K**使用2 M異丙基鎂化氯，於THF中製備)	2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.46	3.45(g)	398.2
8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡(製法#10)	8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.47	3.36(g)	410.2
2-(4-氟苯基)-8-異丁基咪唑并[1,2-a]吡啡(依**B**使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮，依**K**使用2 M異丁基鎂化溴，於乙醚中製備)	2-(4-氟苯基)-8-異丁基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡	F.1.48	3.65(g)	394.2

一般製法G：硫化物形成碸與/或亞碸之氧化法

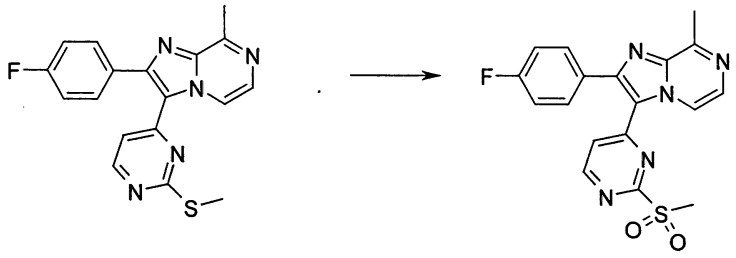


在含硫化物(1當量)之合適溶劑如：MeOH：DCM(1：1)

溶液中，於周溫下添加氧化劑(2-5當量)如：Oxone®(2-5當量)之水溶液或於約0-25℃下添加*m*-CPBA之DCM溶液。約2-24小時後，混合物經水與有機溶劑如：DCM或EtOAc稀釋。分層，水層再經有機溶劑洗滌。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物即可用於下一個步驟或較佳為經磨製法、結晶法或急驟矽膠層析法純化，產生目標化合物。

一般製法G之說明：

實例#G.1：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡



於周溫下，在含2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1A；8.58克，24.4毫莫耳)之MeOH(200毫升)與DCM(200毫升)中添加Oxone®(30.0克，48.8毫莫耳)之水溶液(100毫升)，形成懸浮液。攪拌20小時後，分層。水層經DCM(3x30毫升)洗滌。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，與減壓濃縮，產生黃色固體，經FCC，使用EtOAc為溶離液純化。合併包含產物之溶離份與減壓濃縮，產生白色固體(6.5克)，自IPA(700毫升)中再結晶，過濾後，產生標題化合物(3.6克)。再自濾液中得到產物(3.6克，產率38%)：LC/MS(表1，方法

b)R_t=1.7分鐘；MS *m/z*：384.1 $(M+H)^+$。

表G.1 使用一般製法G，由硫化物使用一般製法G製備之實例

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氯苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.2)	2-(4-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.1	1.9(**b**)	386.1
2-(4-氯苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.2)	2-(4-氯苯基)-3-(2-甲亞醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.2	1.7(**b**)	370.1
{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-(四氫硫吡喃-4-基)-胺(實例#A.27)	4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基-(1-氧代-六氫-1λ'4'-硫吡喃-4-基)-胺	G.1.3	1.5(**b**)	423.1
2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1.1)	2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.4	1.7(**b**)	388.1
2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1.3)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.5	1.6(**b**)	384.2

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.3)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.6	1.9(**b**)	400.2
2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.4)	2-(3-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.7	2.16(**g**)	384.2
2-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.5)	2-(3,5-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.8	2.31(**g**)	402.2
2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.6)	2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.9	2.61(**g**)	452.2
2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2a]吡啩(實例#F.1.7)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.10	2.75(**g**)	468.1

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.8)	2-(4-氟苯基)-8-異丁氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.11	2.96(g)	427.3
8-環丙基甲氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.9)	8-環丙基甲氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.12	2.69(g)	440.1
2-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.10)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.13	2.32(g)	444.2
8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]-吡啩(實例#F.1.11)	8-乙氧基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.14	2.49(g)	414.2
2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.12)	2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.15	2.70(g)	428.2

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.13)	3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(3-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.16	1.87(a)	434.2
8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.14)	3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.17	1.98(a)	434.2
2-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.15)	2-(3,4-二氟苯基)3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.18	1.73(a)	402.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# F.1.16)	2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啡	G.1.19	1.73(a)	402.2
2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]甲基胺(實例# F.1.18)	[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]甲基胺	G.1.20	1.82(a)	499.3

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.19)	3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-2-間甲苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.21	1.57(**a**)	366.2
2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.20)	2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基,嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.22	1.60(**a**)	388.1
2-(4-氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.21)	2-(4-氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.23	2.05(**f**)	412.1
8-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.22)	8-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.24	1.25(**a**)	398.2
2-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.23)	2-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.25	1.8(**b**)	400.8

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.24)	2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.26	2.0(**b**)	438.4
2-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.25)	2-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.27	1.9(**b**)	404.8
2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-8-基胺(實例# O.1.1)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩-8-基胺	G.1.28	1.55(**a**)	385.2
[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩-8-基]二甲基胺(實例# F.1.26)	[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩-8-基]二甲基胺	G.1.29	2.11(**b**)	413.3
8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.27)	8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.30	2.67(**g**)	410.2

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.27)	8-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.31	2.28(**g**)	394.2
2-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.28)	2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.32	2.37(**g**)	418.2
2-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.28)	2-(3,4-二氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.33	2.02(**g**)	402.2
3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.30)	3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.34	1.31(**b**)	352.1
3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-萘-2-基-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.31)	3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.35	1.71(**b**)	402.1

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.32)	3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.36	2.38(**g**)	420.08
2-(3-氯苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.33)	2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.37	1.68(**b**)	386.1
6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.34)	6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.38	2.47(**g**)	404.13
6-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#12)	6-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.39	1.82(**b**)	398.2
2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.35)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-6-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.40	2.32(**g**)	400.23

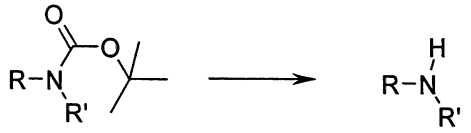
硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.35)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-6-甲氧基-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.41	1.99(**g**)	384.3
2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.36)	2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.42	1.75(**b**)	404.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例#F.1.37)	2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩	G.1.43	1.86(**b**)	402.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.38)	2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.44	2.28(**g**)	418.0
6-氯-2-(4-氟-苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.39)	6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.45	3.42(**g**)	386.1

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-6,8-二甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.40)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.46	2.26(g)	398.1
2-(2,4-二氟苯基)-6,8-二甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.41)	2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-6,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.47	2.26(g)	416.1
8-甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.43)	3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.48	2.0(b)	450.1
8-甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.43)	3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.49	1.9(b)	434.1

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1A)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.50	1.6(**b**)	368.2
2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.42)	2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.51	2.0(**b**)	446.1
2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.42)	2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲亞磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.52	1.8(**b**)	430.2
2-(3-氯苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啩(實例# F.1.17)	2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基-嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.53	1.90(**a**)	400.2
環丙基-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]胺(實例# F.1.44)	環丙基-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基 -嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]胺	G.1.54	2.04(**a**)	425.2

硫化物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
{2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯(F.1.45)	{2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啩-8-基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯	G.1.55	2.52(g)	513.9
2-(3-氯苯基)-8-甲氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.29)	2-(3-氯苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.56	2.45(g)	416.1
2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.46)	2-(2,4-二氟苯基)-8-異丙基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.57	2.73(g)	430.2
2-(4-氟苯基)-8-異丁基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.48)	2-(4-氟苯基)-8-異丁基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.58	2.85(g)	426.2
8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩(實例#F.1.47)	8-環丙基甲基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啩	G.1.59	2.67(g)	442.2

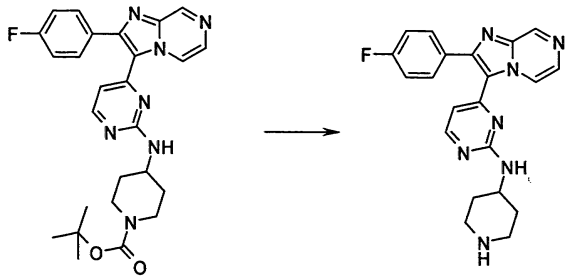
一般製法H：受Boc保護之胺之酸裂解法



在含Boc保護之胺之合適溶劑如：DCM或MeOH溶液中，於約0-25℃下添加合適酸如：TFA或1.25 M HCl之MeOH溶液(5-100當量)。約1-16小時後，混合物減壓濃縮，加水稀釋，以鹼水溶液如：1 N NaOH中和，可在中和之前或之後添加合適有機溶劑如：EtOAc或DCM。分層，水層經合適溶劑(例如：EtOAc、DCM或依序使用二者)洗滌。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物本身即可進行判別或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法H之說明

實例#H.1：4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基哌啶-4-基胺



在含4-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(實例#A.1，0.148克，0.302毫

莫耳)之DCM(5.0毫升)溶液中，於約0℃下添加TFA(0.75毫升)。約3小時後，混合物減壓濃縮，經EtOAc、1 N NaOH與水稀釋。分層，水層經EtOAc與DCM洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生標題化合物(0.070克，59%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.4分鐘；MS *m/z*：390.5 $(M+H)^+$。

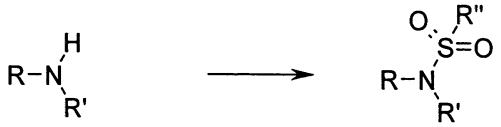
表H.1 使用一般製法H，由受Boc保護之胺製備之實例

受保護之反應物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯，使用TFA(實例#A.9.2)	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-哌啶-4-基胺	H.1.1	1.4(**b**)	404.3
(3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯，使用TFA(實例#A.10.2)	*N*'1'-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2-二甲基丙烷-1,3-二胺	H.1.2	1.6(**b**)	422.4

受保護之反應物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯，使用HCl之甲醇溶液(實例#A.3.2)	[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基)-嘧啶-2-基]-哌啶-4-基胺	H.1.3	1.61(**f**)	422.3
4-[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯，使用HCl之甲醇溶液(實例#A.2.2)	[4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基)-嘧啶-2-基]-哌啶-4-基胺	H.1.4	1.39(**f**)	372.2
(3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙基)-胺甲酸第三丁酯，使用HCl之甲醇溶液(實例#A.40)	*N*'1'-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-2,2-二甲基丙烷-1,3-二胺	H.1.5	1.66(**g**)	392.3
3-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，使用HCl之甲醇溶液(實例# A.37)	{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-吡咯啶-3-基胺	H.1.6	1.63(**g**)	376.3

受保護之反應物	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-吖咩-1-羧酸第三丁酯，使用TFA(實例#A.9.13)	{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-全氫吖呯-4-基胺	H.1.7	1.4(b)	418.3
(2-{2-(4-氟苯基)-3-[2-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基胺基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-基}-乙基)-胺甲酸第三丁酯，使用HCl之甲醇溶液(實例#A.47.1)	3-{4-[8-(2-胺基乙基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇 鹽酸鹽	H.1.8	1.73(g)	436.27

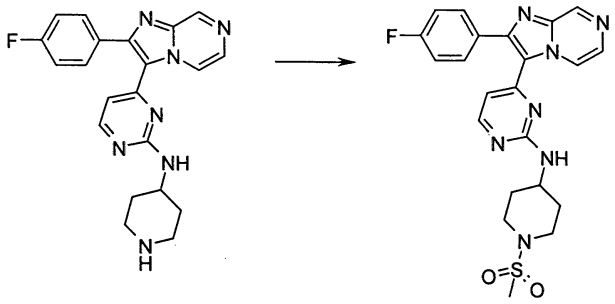
一般製法I：由胺形成磺醯胺之方法



於周溫下，添加磺醯氯至含胺與合適鹼(例如：DIEA)之合適溶劑如：DCM混合物中。約1-10天後，混合物經鹼性溶液如：飽和$NaHCO_3$水溶液處理，分層。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物本身即可經判別或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法I之說明

實例#I.1：4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-胺

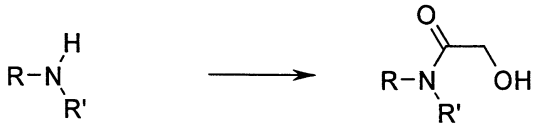


在含4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基哌啶-4-基胺(實例# H.1；0.200克，0.514毫莫耳)與DIEA(0.18毫升，1.0毫莫耳)之DCM(3毫升)混合物中，於周溫下，添加甲磺醯氯(0.062克，0.539毫莫耳)。約6天後，混合物經飽和之$NaHCO_3$水溶液處理，與分層。合併之有機層經硫酸鎂脫水，與減壓濃縮。粗產物與EtOAc磨製，過濾，乾燥後，產生標題化合物(0.090克，37%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.7分鐘；MS *m/z*：468.6 $(M+H)^+$。

表I.1 使用一般製法I，由苯磺醯氯製備之實例

胺	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺(實例#D.1)	*N*-{4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基}-苯磺醯胺	I.1.1	1.8(**b**)	447.6

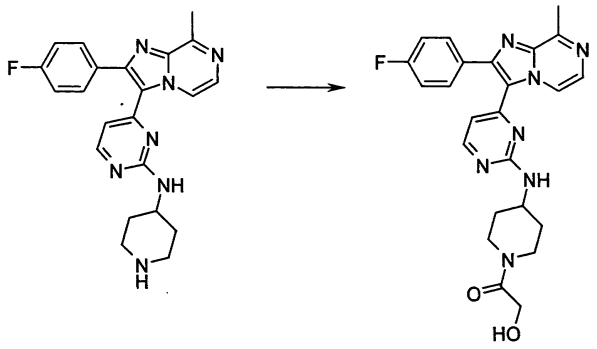
一般製法J：由胺形成羥乙醯基之方法



取含胺之合適溶劑如：THF溶液冷卻至約0℃後，依序添加合適鹼如：TEA與乙酸氯羰基甲酯(1-2當量，較佳為1.1當量)。約2-36小時後，使混合物回升周溫與過濾，以合適溶劑如：MeOH洗滌。濾液經合適鹼(0.9-2.0當量)處理，如：使用氫氧化鈉水溶液，於周溫下處理水解酯。若反應未消耗所有酯中間物(由LC/MS、HPLC或TLC追蹤)時，則再加鹼。約2-36小時後，混合物使用合適酸如：1 N HCl水溶液酸化至約pH 5。混合物經合適有機溶劑如：DCM與水處理，分層。水層經適當溶劑如：DCM洗滌。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物本身即可判別或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法J之說明

實例#J.1：1-(4-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-哌啶-1-基)-2-羥基乙酮



取含4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧

啶-2-基哌啶-4-基胺(實例#H.1.1；0.2克，0.5毫莫耳)之THF(1.1毫升，1.4毫莫耳)溶液冷卻至約0℃。然後依序添加TEA(0.13毫升，0.94毫莫耳)與乙酸氯羰基甲酯(0.077克，0.56毫莫耳)。約16小時後，混合物回升至周溫與過濾，以MeOH洗滌。濾液經2.50 M氫氧化鈉水溶液(0.20毫升)，於周溫下處理。約16小時後，混合物再經2.50 M氫氧化鈉水溶液(0.16毫升)處理。約6小時後，混合物使用1N HCl酸化至pH 5。混合物經DCM與水處理，與分層。水層經DCM(3x20毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，與濃縮。粗產物溶於DCM/MeOH，經FCC使用DCM/2.5 % NH_4OH之MeOH溶液(95：5)純化，乾燥後產生標題化合物之白色固體(0.115克，50%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS *m/z*：462.3 $(M+H)^+$。

表J.1 使用一般製法J，由胺製備之實例

胺	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI-$(M-H)^-$
[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基]-哌啶-4-基胺(實例#H.1.3)	2-羥基-1-{4-[4-(2-萘-2-基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基)-嘧啶-2-基胺基]-哌啶-1-基}-乙酮	J.1.1	1.8(**b**)	478.3

一般製法K：芳基或雜芳基氯形成芳基或雜芳基烷基衍生物之轉化法

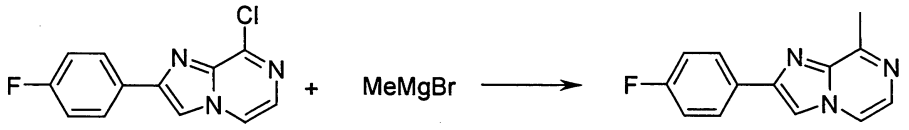
$$Ar-Cl + RMgBr \text{ 或 } RMgCl \longrightarrow Ar-R$$

取烷基格林納試劑(Grignard reagent)(例如：MeMgBr或

異丙基鎂化氯)(1-5當量)，於適當溶劑如：Et_2O或THF中，於約-10至0℃下，滴加含經取代之芳基氯(1當量)、乙醯基丙酮酸鐵(0.03-0.10當量，較佳為0.05當量)之合適溶劑(例如：THF與NMP[10：1])混合物。使混合物以約1小時時間回升至周溫。若反應未完全消耗芳基氯起始物(由LC/MS、HPLC或TLC追蹤)時，則在冷卻至約0℃後再加烷基格林納試劑(1-5當量)，再次使混合物以約1小時時間回升至周溫。於周溫下約0.5-24小時後，加水中止混合物反應，以EtOAc萃取。分層，水層再經有機溶劑洗滌。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物本身即可使用或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法K之說明

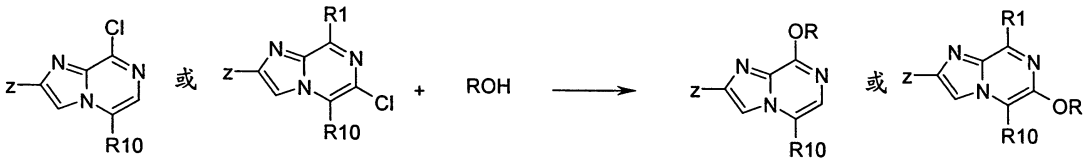
製法 #K.1：2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡



滴加含3M MeMgBr之Et_2O溶液(16.1毫升，48.3毫莫耳)至含8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依一般製法B，使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備；10.0克，40.6毫莫耳)、乙醯基丙酮酸鐵(0.71克，2.0毫莫耳)、THF(240毫升)與NMP(23毫升)之約0℃之混合物中。使混合物以約1小時時間回升至周溫，反應冷卻至約0℃，再以3

M MeMgBr之Et_2O溶液(4毫升，12毫莫耳)處理。混合物以約1小時時間回升至周溫。再過約1小時後，混合物加水中止反應，以EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉脫水。濃縮後，粗產物經FCC，於矽膠上使用EtOAc為溶離液純化，產生所需產物之灰白色固體(9.6克，100%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.8分鐘；MS *m/z*：228.2 $(M+H)^+$。

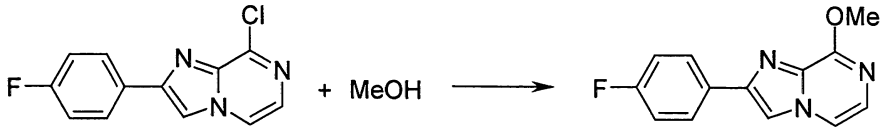
一般製法L：以烷醇鹽置換芳基或雜芳基氯之方法



含烷醇鈉(2-20當量)之醇溶液製法係於約0-25℃下，添加自商品取得之烷醇鈉至相應醇中或慢慢添加金屬鈉至醇中，視需要於約回流下加熱，直到鈉消耗為止。於周溫下，在所得烷醇鈉之醇溶液中添加適當之經取代之芳基氯(1當量)。混合物於約50-80℃下加熱約1-6小時後，冷卻至周溫。反應混合物可經過濾單離粗產物，其即可用於下一個步驟或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。或者，由反應混合物分溶於水與適當之有機溶劑(例如：EtOAc)之間。分層，有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

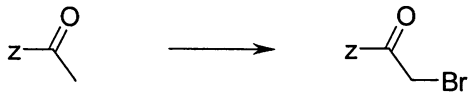
一般製法L之說明

製法#L.1：2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡



取含MeOH(18毫升)與鈉(1.1克，48毫莫耳)之混合物於周溫下攪拌，直到鈉消耗為止，然後添加8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依一般製法B，使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備；1.0克，4毫莫耳)。混合物於約50℃下加熱約1小時。混合物冷卻至周溫與過濾。單離出米色固體，呈粗產物使用(0.98克，100%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.8分鐘；MS *m/z*：244.1 $(M+H)^+$。

一般製法M：經取代之乙醯苯之溴化法

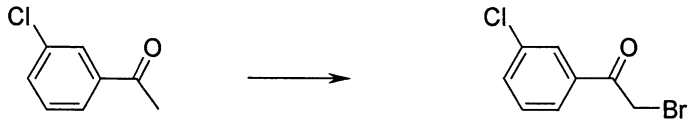


在含乙醯苯(1當量)之合適溶劑(例如：DCM)溶液中，於約20-25℃下，以約10-30分鐘時間，滴加含溴(1當量)之合適溶劑(例如：DCM)溶液。添加完畢後，溶液於周溫下攪拌約15分鐘。添加冰-冷水至反應溶液，攪拌約5-10分鐘。分離有機層，以冰-冷水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。油殘質於適當溶劑(例如：石油醚[bp 30-60℃])中，於約35-45℃下攪拌約5-10分鐘。添加磁鐵攪拌棒至混合物中，迅速攪拌反應，內溫在約5-10分鐘內迅速降至約-10至-5℃。所得固體經適當溶劑(例如：石油醚[bp 30-60℃])，於約0-5℃下洗滌。粗產物即可使用，或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行

純化，產生目標化合物。

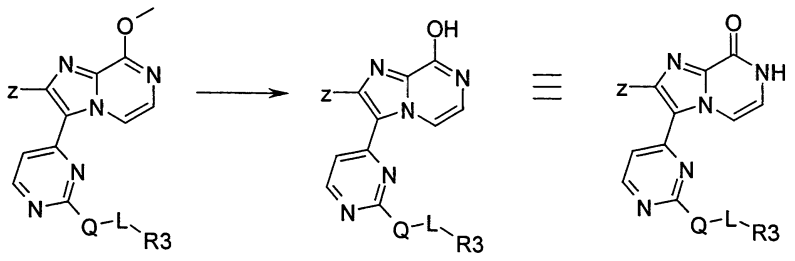
一般製法M之說明

製法#M.1：2-溴-1-(3-氯苯基)-乙酮



在含3-氯乙醯苯(18.2克，0.118莫耳)之DCM(150毫升，2.3莫耳)攪拌溶液中，於約20-25℃下，以約15分鐘時間滴加溴(6.00毫升，0.116莫耳)之DCM(20毫升)溶液。添加完畢後，於周溫下攪拌該淺黃色溶液約15分鐘。添加冰-冷水(100毫升)至反應溶液中，攪拌約5分鐘。分離有機層，以冰-冷水(2x150毫升)洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與真空排除溶劑，產生淺黃色油狀物(31.01克)。油狀殘質與石油醚[bp 30-60℃](50毫升)於約40℃下攪拌約5分鐘，幾乎溶解所有油狀物。添加磁鐵攪拌棒至混合物中，迅速攪拌，同時使內溫降至約-10至-5℃。保持約-5℃約5分鐘後，收集灰白色固體。結晶固體經冰-冷石油醚[bp 30-60℃](2x40毫升)洗滌，減壓乾燥，產生灰白色粉狀固體(23.8克，82.2%)：^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ 7.96(1H), δ 7.86(1H), δ 7.59(1H), δ 7.45(1H), δ 4.42(2H)；TLC (EtOAc/庚烷1：1)R_f 0.59。

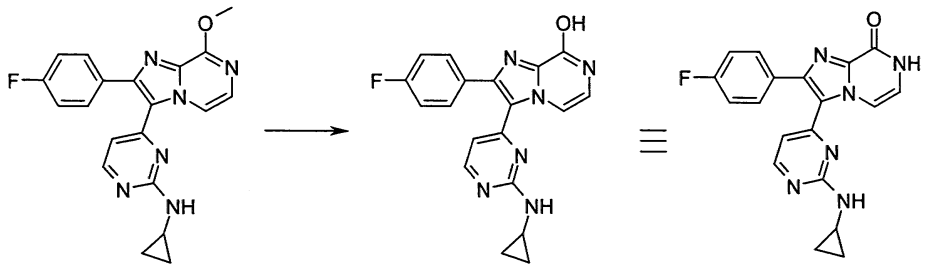
一般製法N：使用酸脫除受甲基保護之醇之保護基之方法



由經取代之8-甲氧基咪唑并吡呯(1當量)經酸(例如：4 M氫溴酸之乙酸溶液或6 M HCl之水溶液)(30-50當量)，於約22-50℃下處理約1-4小時。若產物在反應期間或於冷卻時沉澱，則直接過濾與判別，或若需要時，依下文指示進行純化。或者，混合物視需要減壓濃縮，使用鹼(如：飽和$NaHCO_3$溶液)，以水與有機溶劑(例如：DCM/MeOH，較佳為95：5)稀釋或分溶。分層，水層再經有機溶劑(如：DCM/MeOH，較佳為95：5)萃取。合併之有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經使用合適溶劑(如：MeOH或Et_2O)進行磨製法或結晶法純化，產生目標化合物。

一般製法N之說明

實例#N.1：3-(2-環丙基胺基嘧啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,2-*a*]吡呯-8-酮



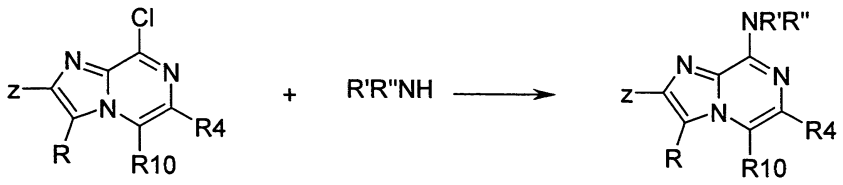
取環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡呯-3-基]-嘧啶-2-基}-胺(實例#A.10.1，0.156克，0.414毫莫

耳)經4 M氫溴酸之乙酸溶液(3毫升，12毫莫耳)，於周溫下處理。約45分鐘後，混合物經Et_2O處理及過濾，依序以Et_2O、飽和之$NaHCO_3$水溶液與Et_2O洗滌固體。固體於烘箱中乾燥約16小時，產生白色固體產物(0.115克，77%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.7分鐘；MS *m/z*：361.4 $(M-H)^-$。

表N.1 使用一般製法N，由3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙-1-醇(實例# A.10.3)製備之實例

Acid	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4 M氫溴酸之乙酸溶液	乙酸3-4-[2-(4-氟苯基)-8-氧代-7,8-二氫咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基-2,2-二甲基丙酯	N.1.1	2.28(**g**)	451.2
6M HCl水溶液[VWR]	2-(4-氟苯基)-3-[2-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基胺基)-嘧啶-4-基]-7H-咪唑并[1,2-a]吡啡-8-酮	N.1.2	1.65(**b**)	409.2

一般製法O：以胺置換芳基或雜芳基氯之方法

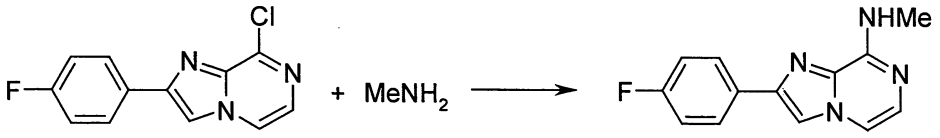


在密封試管中，由適當之經取代之芳基氯(1當量)與胺(1-170當量)，使用或不使用適當溶劑或溶劑混合物(例如：EtOH、ACN、四氫呋喃、1,4-二噁烷與/或水，較佳為

EtOH或1,4二噁烷)下，於約60-120℃下加熱約1-24小時後，冷卻至周溫。反應混合物可經過濾單離粗產物，其即可用於下一個步驟或經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。或者，反應混合物分溶於水與適當有機溶劑(例如：EtOAc)之間。分層，有機層視需要經鹽水洗滌，經硫酸鈉或硫酸鎂脫水後，傾析或過濾，然後減壓濃縮。粗產物經層析法、與適當溶劑磨製或自一種或多種溶劑中結晶進行純化，產生目標化合物。

一般製法O之說明

製法#O.1：[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基]甲基胺

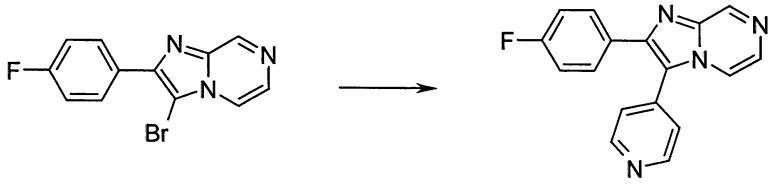


在密封試管中添加8 M甲基胺之EtOH溶液(10毫升，80毫莫耳)與8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依一般製法B，使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備；2.30克，9.3毫莫耳)。混合物於約100℃下加熱約1小時。混合物冷卻至周溫，反應混合物分溶於水與二氯甲烷之間。分層，有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾後，減壓濃縮。產物經矽膠層析法，使用EtOAc/庚烷(1：1)純化，產生標題化合物之米色固體(2.05克，91%)：LC/MS(表1，方法**a**)R_t=1.70分鐘；MS *m/z*：243.3 $(M+H)^+$。

表O.1 使用一般製法O，由芳基氯製備之實例

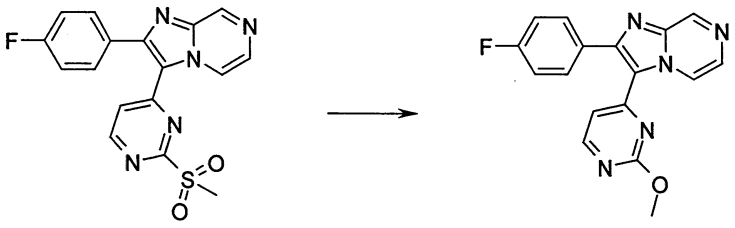
芳基氯	產物	實例#	R_t分鐘(方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
8-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例# 7)	2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-8-基胺	O.1.1	2.54(**b**)	353.2

實例#B.1：2-(4-氟苯基)-3-吡啶-4-基咪唑并[1,2-a]吡啡



在含3-溴-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#5，0.090克，0.31毫莫耳)、4-吡啶二羥硼酸(0.045克，0.37毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$(0.018克，0.015毫莫耳)與Cs_2CO_3(0.250克，0.77毫莫耳)之25毫升圓底燒瓶中依序添加DME(10毫升)與水(1毫升)。於周溫下攪拌反應約3分鐘後，浸入約90℃油浴中。約16小時後，反應真空濃縮，經RP-HPLC純化(表1，方法**d**)。合併純溶離份，濃縮與冷凍乾燥約12小時，產生標題化合物之白色固體(0.025克，23%)：LC/MS(表1，方法 **b**)R_t=1.54分鐘；MS *m/z*：291.2 $(M+H)^+$。

實例#C.1：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡



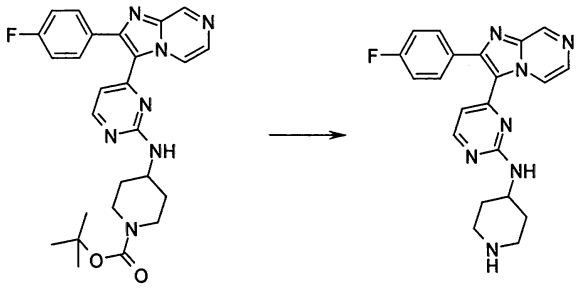
取含2-(4-氟苯基)-3-[2-(甲磺醯基嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法# 4，0.020克，0.054毫莫耳)與7 M氨之MeOH溶液(0.20毫升)之混合物於周溫下攪拌約15小時。混合物經DMF稀釋，經RP-HPLC純化(表1，方法**c**)，產生標題化合物(0.005克，30%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.8分鐘；MS *m/z*：322.4 $(M+H)^+$。

實例#D.1：4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺



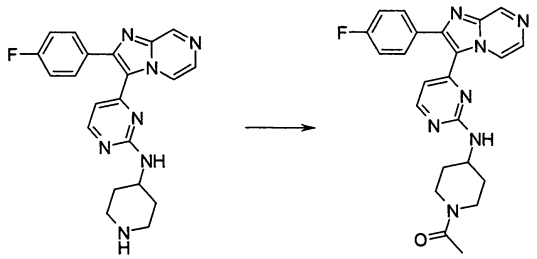
取含2-(4-氟苯基)-3-[2-(甲磺醯基嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#4，0.050克，0.14毫莫耳)與0.5 M氨之二噁烷溶液(2.0毫升)之混合物於約80℃下攪拌約16小時。混合物經DCM與水稀釋。分層，水層經DCM洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。所得白色固體經RP-HPLC純化(表1，方法**c**)，產生標題化合物(0.005克，10%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS *m/z*：307.5 $(M+H)^+$。

實例#E.1：4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基哌啶-4-基胺



在含4-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(實例#A.1，0.148克，0.302毫莫耳)之DCM(5.0毫升)溶液中，於約0℃下添加TFA(0.75毫升)。約3小時後，混合物減壓濃縮，以EtOAc、1 N NaOH與水稀釋。分層，水層經EtOAc與DCM洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮，產生標題化合物(0.070克，59%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.4分鐘；MS *m/z*：390.5 $(M+H)^+$。

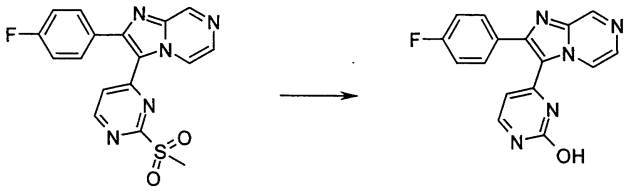
實例#F.1：1-(4-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基哌啶-1-基)-乙酮



含4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基哌啶-4-基胺(實例# H.1，0.040克，0.10毫莫耳)之1,4-二噁烷(3.0毫升)懸浮液中，於周溫下添加乙酸酐(10.0微升，0.10毫莫耳)、4-二甲基胺基吡啶(0.0025克，0.020毫莫耳)與三乙基胺(29微升，0.205毫莫耳)。約2小時後，所得溶液減壓濃縮。粗產物經急驟矽膠層析法，使用DCM/2.5%

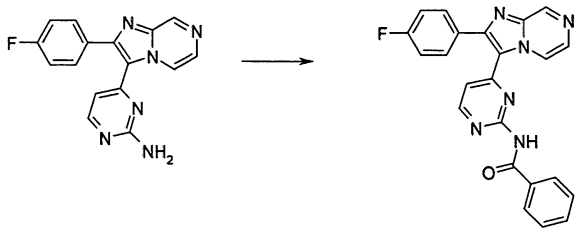
NH_4OH之MeOH溶液(95：5)純化，產生標題化合物(0.006克，30%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS *m/z*：432.6 $(M+H)^+$。

實例#1：4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-醇



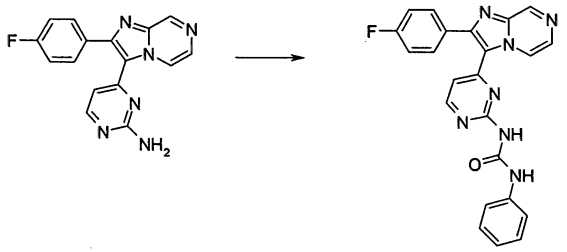
取含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(製法#4，0.050克，0.14毫莫耳)、3-胺基奎寧環二鹽酸鹽(0.054克，0.27毫莫耳)、DIEA(0.047毫升，0.27毫莫耳)與DMSO(1毫升)之混合物於約80℃下振盪約24小時。再加DIEA(0.100毫升)至混合物中。混合物真空濃縮排除DMSO。產物經飽和之$NaHCO_3$溶液(30毫升)與EtOAc(50毫升)處理。分層，水層依序經EtOAc(3x50毫升)與DCM(50毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，與濃縮。混合物於EtOAc中磨製，過濾，產生標題化合物(0.007克，20%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.3分鐘；MS *m/z*：308.2 $(M+H)^+$。

實例#2：*N*-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基-苯醯胺



取含4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺(實例#D.1，0.100克，0.326毫莫耳)與苯甲酸酐(2.2克，9.7毫莫耳)之混合物於約100℃下加溫約5天。混合物冷卻，以DCM(10毫升)稀釋，以濃HCl(20毫升，37%水溶液)處理，回升至約100℃。約4小時後，混合物冷卻至周溫，過濾，以NaOH水溶液(8 N)中止反應。混合物經EtOAc處理，與分層。水層經EtOAc(3x 100毫升)洗滌，合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮，乾燥後產生標題化合物之白色固體(0.005克，4%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.1分鐘；MS *m/z*：411.2 $(M+H)^+$。

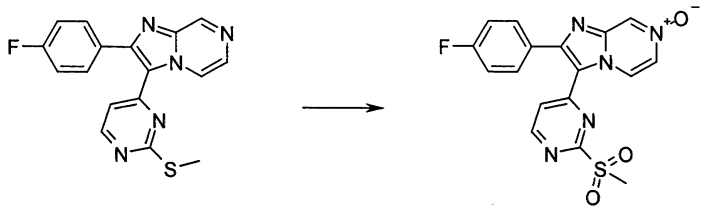
實例#3：1-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基-3-苯基-脲



於冰上，在含4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺(實例#D.1，0.200克，0.653毫莫耳)與苯基異氰酸酯(0.31克，2.6毫莫耳)之THF(5毫升)混合物中添加1.0 M LiHMDS之THF溶液(2.6毫升，2.6毫莫耳)。約10分鐘後，使混合物回升至周溫。再過約16小時後，於周溫下，

混合物經苯基異氰酸酯(0.16克，1.3毫莫耳)與1.0 M LiHMDS之THF溶液(1.3毫升，1.3毫莫耳)處理。約3小時後，混合物加水中止反應，真空濃縮。產物經DCM(50毫升)處理，與分層。水層經DCM(3x40毫升)洗滌，合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。所得產物經RP-HPLC純化(方法**c**)後，自熱ACN中再結晶，產生標題化合物(0.019克，7%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.2分鐘；MS *m/z*：426.1 $(M+H)^+$。

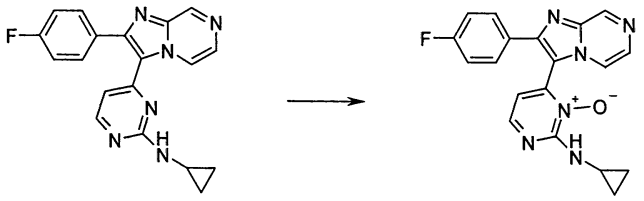
實例#4：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡 7-氧化物



在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(製法#3，3.0克，8.9毫莫耳)之MeOH(130毫升)與DCM(60毫升)溶液中添加Oxone®(16克，27.0毫莫耳)之水溶液(60毫升)，形成懸浮液。約18小時後，真空排除有機溶劑，混合物加水稀釋。產物分溶於水層與EtOAc之間。合併EtOAc萃液，以水與飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。產物經FCC，使用DCM/ACN(1：1)為溶離液純化，濃縮後產生標題化合物(0.20克，6%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.5分鐘；MS *m/z*：386.1 $(M+H)^+$。

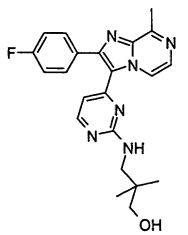
實例#5：環丙基-{6-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-

基]-1-氧嘧啶-2-基}-胺

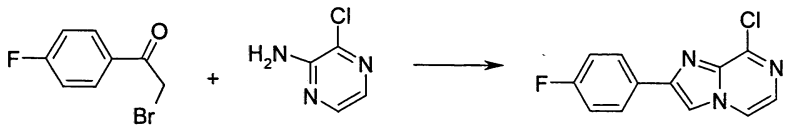


取含環丙基-4-[2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺(實例#A.2，0.075克，0.22毫莫耳)之DCM(1.0毫升)混合物冷卻至約0℃，以*m*-CPBA(0.053克，0.24毫莫耳)處理。使反應慢慢回升至周溫。約18小時後，添加飽和之$NaHCO_3$水溶液(10毫升)，混合物經DCM(3x10毫升)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，傾析與濃縮。粗產物經矽膠層析法，使用DCM/MeOH/NH_4OH純化(分段梯度，990：9：1至980：18：2)，產生0.042克(54%)標題化合物之黃色固體：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.66分鐘；MS *m/z*：363.2 $(M+H)^+$。

實例#6：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



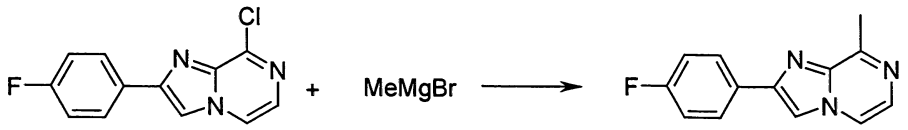
步驟A：8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啉



在單頸圓底燒瓶中添加2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(125克，

564毫莫耳)與3-氯吡啡-2-胺(128.9克，965.2毫莫耳)後，添加ACN(750毫升)。混合物於回流下攪拌約24小時。反應混合物冷卻至約45℃後，真空排除溶劑，產生褐色固體。取褐色固體懸浮於水(500毫升)中，在攪拌下經2.5 N NaOH(500毫升)鹼化。攪拌混合物約30分鐘後，使用5 N HCl(300毫升)酸化，以DCM(5x1000毫升)萃取。自合併之有機層中濾出不可溶物，以水(750毫升)洗滌後，依序以2.5 N HCl(4x750毫升)、2.5 N NaOH(500毫升)與水(2x500毫升)洗滌後，經硫酸鎂脫水，與過濾。濾液經Florisil®填料(直徑3吋x深3吋)溶離，重覆以DCM洗滌，直到TLC不再檢測到產物為止。真空排除有機溶劑，產生黃色固體，懸浮於約80℃之2-丙醇(500毫升)中約15分鐘後，冷卻至約30℃。濾出固體，以石油醚[bp 30-60℃](2x100毫升)與庚烷(2x100毫升)洗滌，排除雜質，於45℃下真空乾燥，產生標題化合物(78.2克，55.4%)：LC/MS(表1，方法**g**)R_t=2.48分鐘；MS *m/z*：248.2 $(M+H)^+$。

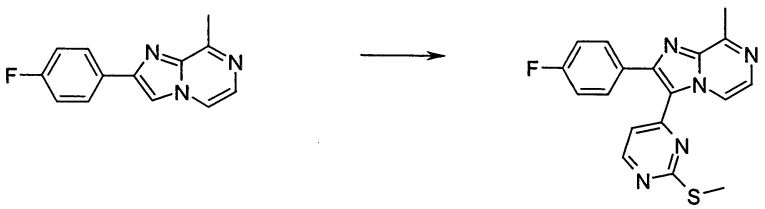
步驟B：2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡



滴加3 M MeMgBr之Et_2O溶液(16.1毫升，48.3毫莫耳)至約0℃下之含8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(10.0克，40.6毫莫耳)、乙醯基丙酮酸鐵(0.71克，2.0毫莫耳)、THF(240毫升)與NMP(23毫升)混合物中。混合物以約1小

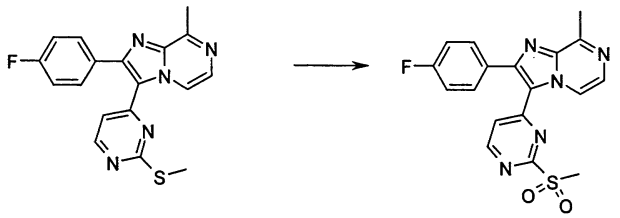
時時間回升至周溫。約1小時後，反應冷卻至約0℃，再以3 M MeMgBr之Et_2O溶液(4毫升，12毫莫耳)處理。混合物以約1小時時間回升至周溫。再過約1小時後，混合物加水中止反應，以EtOAc萃取。合併有機層，經硫酸鈉脫水。濃縮後，粗產物經FCC，於矽膠上使用EtOAc為溶離液純化，產生所需產物之灰白色固體(9.6克，100%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.8分鐘；MS *m/z*：228.2 $(M+H)^+$。

步驟C：2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡



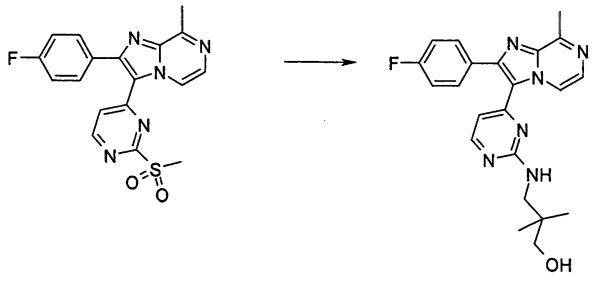
在燒瓶中添加2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(4.8克，21.0毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier藥廠，9.4克，31.7毫莫耳)、Cs_2CO_3(10.3克，31.7毫莫耳)、PPh_3(2.2克，8.4毫莫耳)與DMF(50毫升)。混合物真空脫氣，回充氮氣。在混合物中添加$Pd(OAc)_2$(0.95克，4.2毫莫耳)，於約100℃下加熱約16小時。混合物冷卻至周溫，加水(200毫升)稀釋，以DCM(3x200毫升)萃取。合併之有機層經鹽水(200毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與減壓濃縮。經急驟管柱層析法純化(0-5% MeOH：DCM)後，於EtOAc中磨製，產生標題化合物(4.30克，產率58%)：LC/MS(表1，方法b)R_t=2.2分鐘；MS *m/z*：352.3$(M+H)^+$。

步驟D：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡



在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(2.5克，7.1毫莫耳)之DCM(5毫升)與MeOH(500毫升)溶液之圓底燒瓶中，於周溫下添加Oxone®(13.2克，21.3毫莫耳)之水(50毫升)懸浮液。於此溫度下攪拌反應約1.5小時，此時加水(1升)，攪拌溶液約30分鐘，此時有橙色沉澱形成。濾出沉澱，經矽膠層析法純化(100% EtOAc)，產生標題化合物(1.25克，產率48%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.7分鐘；MS *m/z*：384.1 $(M+H)^+$。

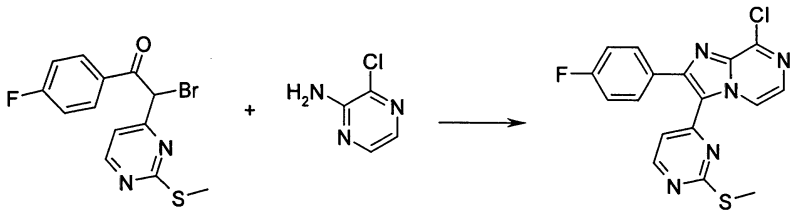
步驟E：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡(1.50克，391毫莫耳)之ACN(30毫升)混合物中添加3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇(Lancaster藥廠，2.0克，20毫莫耳)。加熱反應混合物至約80℃。約1.5小時後，反

應冷卻至周溫與減壓濃縮。所得粗產物經矽膠層析法，經DCM/MeOH/NH_4OH純化(分段梯度，990：9：1，然後980：18：2)，濃縮後產生油狀物。該油狀物溶於最少量DCM中，添加庚烷至白色沉澱形成。懸浮液減壓濃縮。所得固體經庚烷磨製，過濾，產生標題化合物(1.36克，86%)：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.41分鐘；MS *m/z*：407.2 $(M+H)^+$。

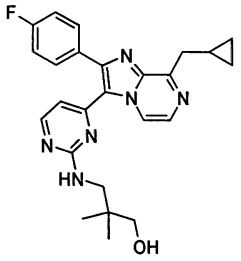
實例#7：8-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



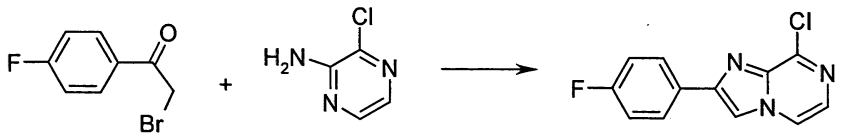
取含3-氯吡啡-2-基胺(1.3克，10毫莫耳)之1-甲基-2-吡咯啶酮(1毫升)溶液加熱至約150℃，以約15分鐘時間滴加至含2-溴-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)乙酮(依據WO 2003000682製備；0.34克，1毫莫耳)之1-甲基-2-吡咯啶酮(1毫升)溶液中。於約150℃下攪拌約30分鐘後，混合物冷卻至周溫，以DCM稀釋，以1 N HCl萃取3次，以2N NaOH萃取6次。有機層經硫酸鈉脫水，與濃縮。粗產物經矽膠層析法，使用庚烷/EtOAc純化(分段梯度，5：1，3：1)，產生0.019克(5%)標題化合物：LC/MS(表1，方法b)R_t=2.28分鐘；MS *m/z*：372.2 $(M+H)^+$。

實例#8：3-{4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡

咁-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



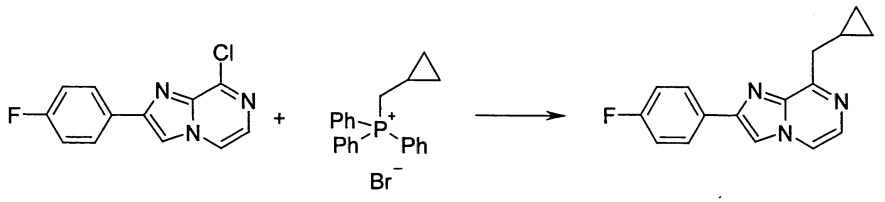
步驟A：8-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡咁



在單頸圓底燒瓶中添加2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(125克，564毫莫耳)與3-氯吡咁-2-胺(128.9克，965.2毫莫耳)後，添加ACN(750毫升)。混合物於回流下攪拌約24小時。反應混合物冷卻至約45℃後，真空排除溶劑，產生褐色固體。褐色固體懸浮於水(500毫升)中，在攪拌下，使用2.5 N NaOH(500毫升)鹼化。攪拌混合物約30分鐘後，再以5 N HCl(300毫升)酸化，以DCM(5x1000毫升)萃取。合併之有機層濾出不可溶物，以水(750毫升)洗滌後，以2.5 N HCl(4x750毫升)、2.5N NaOH(500毫升)與水(2x500毫升)洗滌，然後經硫酸鎂脫水，與過濾。濾液通過Florisil®填料(直徑3吋x深3吋)溶離，重覆以DCM洗滌，直到TLC不再檢測到產物為止。真空排除有機溶劑，產生黃色固體，懸浮於約80℃之2-丙醇(500毫升)中約15分鐘後，冷卻至約30℃。濾出固體，以石油醚[bp 30-60℃](2x100毫升)與庚烷(2x100毫升)洗滌，排除雜質，於45℃下真空乾燥，產生標題化合物(78.2克，55.4%)：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.48

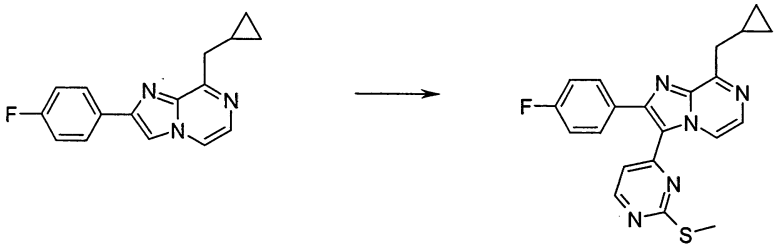
分鐘；MS *m/z*：248.2 $(M+H)^+$。

步驟B：8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



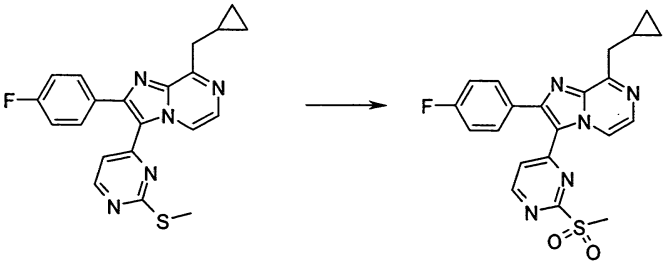
在保持約-30℃與-40℃之間之含(環丙基甲基)三苯基鏻溴化物(Alfa Aesar，20.3克，51毫莫耳)之無水DME(100毫升)懸浮液中，以10分鐘時間添加2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(20.4毫升，51毫莫耳)。在約-30℃與-40℃之間攪拌約1小時後，添加8-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(5.74克，23.2毫莫耳)。混合物回升至周溫後，於約85℃下攪拌約2小時，此時添加Na_2CO_3(2.70克，25.5毫莫耳)之水溶液(50毫升)，續加熱約15小時。冷卻至周溫後，混合物分溶於0.5 N HCl與$CHCl_3$之間，水相再經$CHCl_3$洗滌2次。合併之有機相經0.5 N HCl洗滌6次。合併之水相經NaOH調成鹼性，以Et_2O萃取。經硫酸鈉脫水後，濃縮，粗產物經矽膠層析法使用庚烷/EtOAc純化(梯度30-100% EtOAc)，產生3.77克(61%)標題化合物之橙色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.78分鐘；MS *m/z*：268.2$(M+H)^+$。

步驟C：8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



在燒瓶中添加8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(5.84克，21.8毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier藥廠，8.27克，32.8毫莫耳)、Cs_2CO_3(10.7克，32.8毫莫耳)、PPh_3(2.29克，8.73毫莫耳)與DMF(50毫升)。混合物經通入Ar氣脫氣約5分鐘後，添加$Pd(OAc)_2$(0.981克，4.37毫莫耳)，於約100℃下加熱約18小時。反應冷卻至周溫，真空排除溶劑，殘質溶於DCM與水中。經寅氏鹽(Celite®)填料過濾後，分離有機層，水層經DCM萃取約5次，每次萃取均經寅氏鹽(Celite®)過濾，以打破乳化狀態。合併之有機相經硫酸鈉脫水，與濃縮。粗產物經矽膠層析法使用庚烷/EtOAc純化(梯度20-80% EtOAc)。濃縮後，殘質再溶於DCM中且再濃縮2次，產生5.16克(60%)of標題化合物之綠色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=3.43分鐘；MS *m/z*：392.2 $(M+H)^+$。

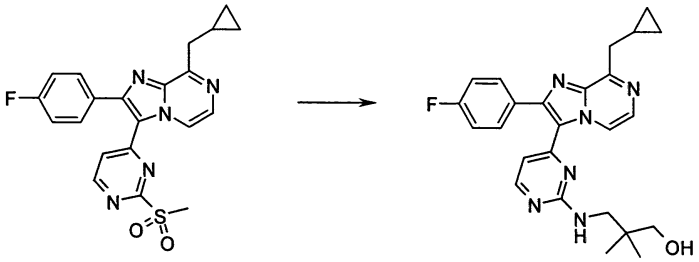
步驟D：8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡



在含8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-

4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(5.16克，13.2毫莫耳)之DCM(50毫升)與MeOH(50毫升)溶液中添加Oxone®(16.2克，26.4毫莫耳)之水溶液(50毫升)。快速攪拌約4小時後，混合物經飽和之Na_2CO_3溶液中和，以DCM萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，與濃縮。粗產物經矽膠層析法使用庚烷/EtOAc純化(梯度50-100% EtOAc)。濃縮後，殘質再溶於DCM中且再濃縮3次，產生4.77克(85%)標題化合物之黃色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.68分鐘；MS *m/z*：424.1 $(M+H)^+$。

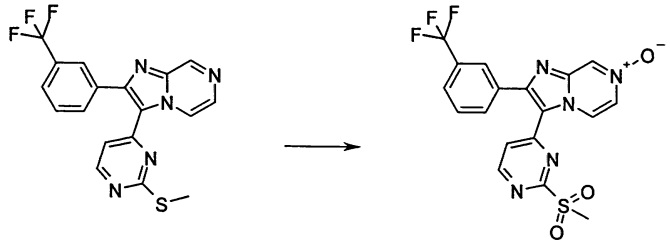
步驟E：3-{4-[8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



取含8-環丙基甲基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啡(3.00克，7.08毫莫耳)與3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇(TCI-US藥廠，3.65克，35.4毫莫耳)之ACN(100毫升)溶液於約85℃下加熱約2天。冷卻至周溫後，濾出所形成之沉澱，以ACN洗滌，真空乾燥，經矽膠層析法使用庚烷/EtOAc純化(梯度50-100% EtOAc，然後使用等濃度100% EtOAc)。濃縮後，殘質再溶於DCM中且再濃縮3次，產生無色泡沫狀物，於約55℃與約21鐸烘箱中真空乾燥約16小時，產生1.809克(56%)標題化合物之無色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=3.01分鐘；MS *m/z*：447.2

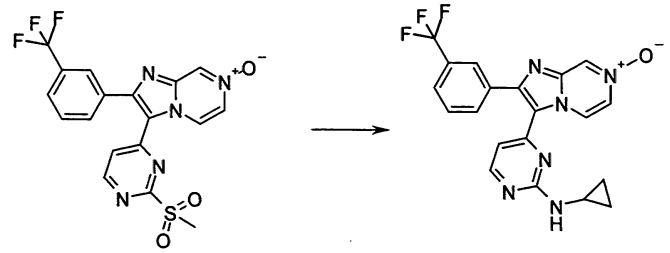
$(M+H)^+$。

實例#9：3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡7-氧化物



取3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1.32，1.1克，2.84毫莫耳)溶於DCM(42毫升)與MeOH(42.0毫升)中。取Oxone(5.2克，8.46毫莫耳)溶於水(25毫升)，加至反應中。快速攪拌反應約15小時。添加水與DCM，分層。水層經DCM(2x)萃取。合併之萃液經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與濃縮。殘質經矽膠層析法，依序使用EtOAc與5% MeOH之DCM溶液純化，濃縮及與Et_2O磨製後，產生標題化合物(0.125克，10%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.46分鐘；MS *m/z*：436.1 $(M+H)^+$。

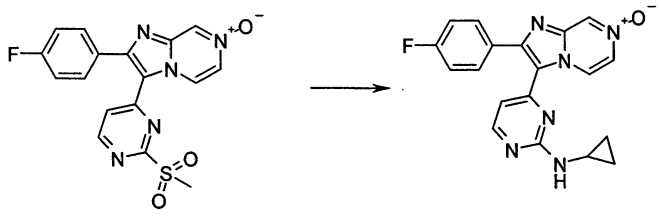
實例#10：環丙基-{4-[7-氧-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺



取3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-2-(3-三氟甲基苯基)-咪唑并

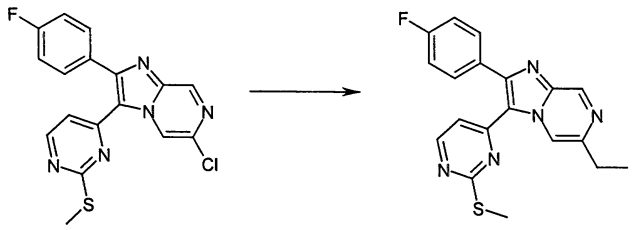
[1,2-*a*]吡呾 7-氧化物(實例#9，0.10克，0.23毫莫耳)於ACN(2毫升)中攪拌。添加環丙基胺(0.10毫升，1.4毫莫耳)，混合物於密封瓶中，於約80℃下攪拌一夜。冷卻反應與過濾。固體經ACN與Et_2O洗滌。固體於EtOH中加熱，過濾，乾燥後，產生標題化合物(0.075克，79%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.76分鐘；MS *m/z*：413.19 $(M+H)^+$。

實例#11：環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-7-氧咪唑并[1,2-*a*]吡呾-3-基]-嘧啶-2-基}-胺



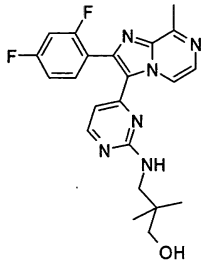
取環丙基-{4-[2-(4-氟苯基)-7-氧咪唑并[1,2-*a*]吡呾-3-基]-嘧啶-2-基}-胺(實例#4，0.10克，0.26毫莫耳)於ACN(2毫升)中攪拌。添加環丙基胺(0.10毫升)，混合物於密封瓶中，約80℃下攪拌一夜。冷卻反應與過濾。固體經ACN與Et_2O洗滌。固體於EtOH中加熱，過濾，乾燥後，產生標題化合物(0.082克，87%)：LC/MS(表1，方法**g**)R_t=1.96分鐘；MS *m/z*：363.28 $(M+H)^+$。

實例#12：6-乙基-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡呾

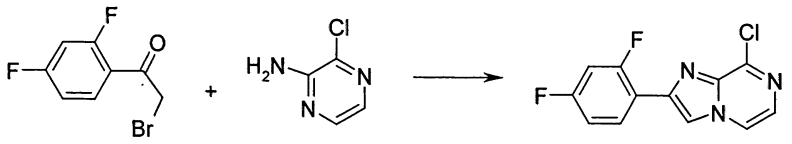


取6-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1.34，0.25克，0.27毫莫耳)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(0.0306克，0.034毫莫耳)、碳酸鈉(0.213克，2.0毫莫耳)與三-第三丁基膦四氟硼酸鹽(Strem，0.0194克，0.07毫莫耳)於水(0.645毫升)與二噁烷(3.35毫升)中合併。反應經氮氣脫氣，添加乙烯基二羥硼酸四甲基乙二醇酯(0.227毫升，1.34毫莫耳)，於約95℃下加熱反應一夜。反應倒至矽膠填料上，以EtOAc溶離。EtOAc溶液經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮。添加乙醇(7.5毫升)、EtOAc(7.5毫升)與10%鈀/碳(0.050克)。以氫氣沖刷反應，於氫汽球下攪拌約4小時。反應過濾與濃縮。殘質經FCC使用1：1 EtOAc/庚烷純化後，與庚烷磨製，乾燥後，產生標題化合物(0.16克，65%)：LC/MS (表1，方法**b**)R_t=2.52分鐘；MS *m/z*：366.3 $(M+H)^+$。

實例#13：3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇

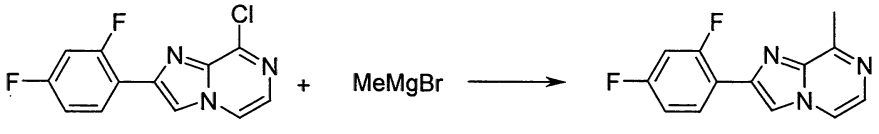


步驟A：8-氯-2-(2,4-二氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡



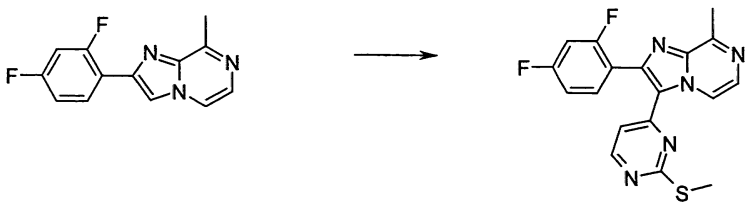
取含2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮(107.31克，442.89毫莫耳)與3-氯吡呾-2-胺(98.00克，756.5毫莫耳)之ACN(800毫升)混合物於回流下攪拌約20小時。反應混合物冷卻至約25℃後，收集所得固體。真空排除濾液之溶劑，產生褐色固體。此過濾法可避免因排除ACN所造成之結塊。合併之固體再懸浮於水(750毫升)中，在攪拌下使用2 N NaOH(750毫升)鹼化。約30分鐘後，產物分溶於DCM(9x1000毫升)，濾出不可溶物，以促進萃取過程。合併有機萃液，與2.5 N HCl(4x750毫升)攪拌。有機層最後經2.0 N NaOH(500毫升)與水(2x500毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，經Florisil®填料過濾(直徑3吋x深3吋)，以排除原始材料。Florisil®填料經溶劑重覆洗滌至TLC不再檢測到產物為止。真空排除有機溶劑，產生黃色固體。固體懸浮於約80℃之IPA(200毫升)中約15分鐘後，冷卻至約20℃。收集固體，以冰-冷IPA(2x40毫升)洗滌後，以石油醚[bp30-60℃](3x80毫升)洗滌排除雜質。固體於約70℃下真空乾燥一夜，產生標題化合物之黃色粉狀固體(69.75克，57%)：LC/MS(表1，方法**g**)R_t=2.70分鐘；MS *m/z*：266.1 $(M+H)^+$。

步驟B：2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡呾



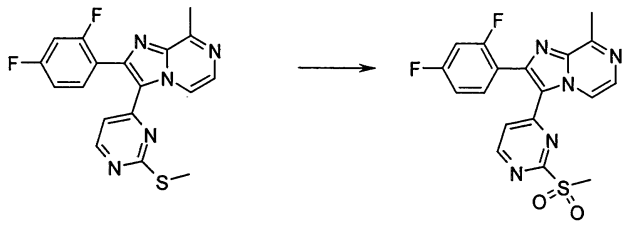
在加裝磁鐵攪拌器之3頸反應燒瓶中添加8-氯-2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡(40.00克，150.6毫莫耳)、乙醯基丙酮酸鐵(2.66克，7.53毫莫耳)、四氫呋喃(970毫升)與N-甲基吡咯啶酮(86毫升)。添加氮氣至燒瓶中，冷卻至約-5-0℃(丙酮/DriKold冷卻槽)後，以約20分鐘時間滴加3M MeMgBr之Et_2O溶液(150毫升)。添加完畢後，於此溫度下攪拌反應約15分鐘，然後離開冷卻槽。反應混合物以約1小時時間回升至周溫後，攪拌一夜。反應濃縮，殘質與水(1000毫升)與EtOAc(1000毫升)攪拌約15分鐘。混合物經寅氏鹽(Celite®)填料過濾排除鹽。使用EtOAc(3x250毫升)刮除寅氏鹽(Celite®)填料並攪拌。分離鹼性水相，以EtOAc(3x250毫升)萃取。合併有機層，以水(3x350毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，經Florisil®填料過濾，排除原始材料。排除溶劑，產生黃色固體，以煮沸之MeOH(125毫升)重覆處理，冷卻至約15℃，攪拌添加石油醚[bp30-60℃](250毫升)。濾出固體，以石油醚[bp30-60℃](3x50毫升)洗滌，於70℃下真空乾燥，產生標題化合物之淺黃色粉狀固體(23.25克，64%)：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.42分鐘；MS *m/z*：246.1 $(M+H)^+$。

步驟C：2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡



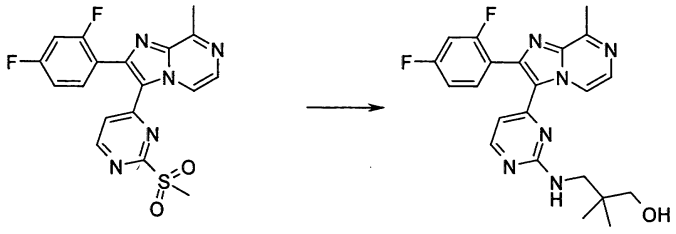
取含三苯基膦(4.28克，16.3毫莫耳)、乙酸鈀(1.83克，8.16毫莫耳)與DMF(90.0毫升)之混合物於約100℃下加熱約20分鐘後，添加2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩(10.0克，40.8毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(12.3克，48.9毫莫耳)與乙酸銫(15.6克，81.6毫莫耳)。反應於約100℃下加熱約17小時後，混合物加水(500毫升)與EtOAc(500毫升)稀釋。攪拌約20分鐘後，經寅氏鹽填料過濾(直徑10公分x高4公分)，以排除不可溶物。寅氏鹽填料經EtOAc(2x150毫升)洗滌。分離水層，以EtOAc(2x250毫升)洗滌。合併之有機層經鹽水(2x200毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，經Florisil®填料(直徑10公分x高4.5公分)過濾，與減壓濃縮。所得固體與Et_2O(300毫升)攪拌，過濾，再以Et_2O(150毫升)洗滌，產生之固體再與MeOH(50毫升)磨製，過濾，經MeOH(50毫升)洗滌，於約55-65℃下真空乾燥，產生7.87克粗產物。此產物再經矽膠層析法，使用分段梯度DCM：EtOAc(4：1至7：3至3：2)純化，產生5.26克(26%)2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啩/2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啩之約3：1混合物，其未再純化即用於下一個步驟。自未反應之起始原料再於反應條件下反應後可進一步回收產物：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=2.14分鐘；MS *m/z*：370.1 $(M+H)^+$。

步驟D：2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啩



在含2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(5.26克，純度~75%，10.7毫莫耳)之DCM(90毫升)與MeOH(90毫升)溶液中添加Oxone®(13.1克，21.4毫莫耳)之水溶液(45毫升)。約16小時後，混合物加水(250毫升)稀釋，以DCM(3x200毫升)萃取。合併之有機層經鹽水(100毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。粗產物經矽膠層析法，使用分段梯度DCM：EtOAc(3：1至3：2至1：1)純化。取含高量產物之溶離份自熱ACN中結晶。濾出所得固體，以ACN洗滌，於約70℃真空乾燥約2小時，產生1.19克(28%)標題化合物。由管柱溶離份與濾液進一步純化後，再產生產物：LC/MS(表1，方法 **b**)R_t=1.77分鐘；MS *m/z*：402.1$(M+H)^+$。

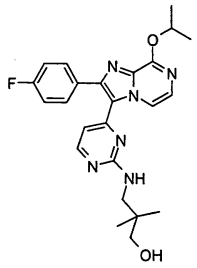
步驟E：3-{4-[2-(2,4-二氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



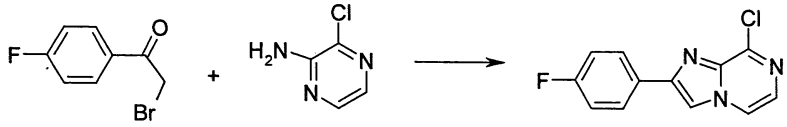
在含2-(2,4-二氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡(1.4克，3.5毫莫耳)之ACN(30毫升)溶液中添加3-胺基-2,2-二甲基-丙-1-醇(Lancaster，0.79克，7.7

毫莫耳)。加熱混合物至約80℃。約16小時後，混合物再經3-胺基-2,2-二甲基-丙-1-醇(Lancaster，0.20克，1.9毫莫耳)處理，於約80℃下加熱約4小時。混合物經矽膠填料過濾，以EtOAc溶離。蒸發溶液，與醚磨製後，過濾。固體溶於熱甲醇(~10毫升)。溶液冷卻，蒸發溶劑。所得固體於100℃下真空乾燥，產生標題化合物之白色固體(0.88克，59%)：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.38分鐘；MS *m/z*：425.2$(M+H)^+$, mp 173.8-174.5℃。

實例#14：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



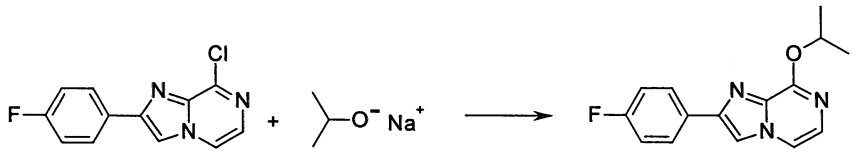
步驟A：8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啡



在單頸圓底燒瓶中添加2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(125克，564毫莫耳)與3-氯吡啡-2-胺(128.9克，965.2毫莫耳)後，添加ACN(750毫升)。混合物於回流下攪拌約24小時。反應混合物冷卻至約45℃後，真空排除溶劑，產生褐色固體。取褐色固體懸浮於水(500毫升)中，在攪拌下使用2.5 N NaOH(500毫升)鹼化。攪拌混合物約30分鐘後，再以5 N HCl(300毫升)酸化，以DCM(5x1000毫升)萃取。自合併之

有機層濾出不可溶物，以水(750毫升)洗滌後，依序以2.5 N HCl(4x750毫升)、2.5 N NaOH(500毫升)與水(2x500毫升)洗滌，然後經硫酸鎂脫水，與過濾。濾液經Florisil®填料(直徑3吋x深3吋)過濾，重覆以DCM洗滌，TLC不再檢測到產物為止。真空排除有機溶劑，產生黃色固體，懸浮於約80℃之2-丙醇(500毫升)中約15分鐘後，冷卻至約30℃。濾出固體，以石油醚[bp 30-60℃](2x100毫升)與庚烷(2x100毫升)洗滌排除雜質，於45℃下真空乾燥，產生標題化合物(78.2克，55.4%)：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.48分鐘；MS *m/z*：248.2 $(M+H)^+$。

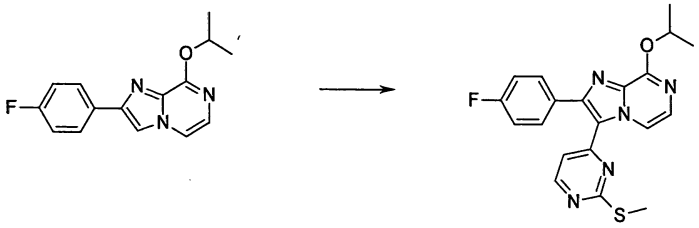
步驟B：2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啡



取含無水IPA(25毫升)與鈉(0.4克，17.4毫莫耳)之混合物於回流下加熱，直到鈉消耗為止。反應混合物冷卻至周溫，添加8-氯-2-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(依一般製法B，使用3-氯吡啡-2-基胺與2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮製備；2.0克，8毫莫耳)。反應混合物於回流下加熱約2小時，冷卻至周溫，分溶於EtOAc與水之間。分層，有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與蒸發。所得固體與庚烷磨製，產生1.52克(70%)標題化合物：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.78分鐘；MS *m/z*：272.2 $(M+H)^+$。

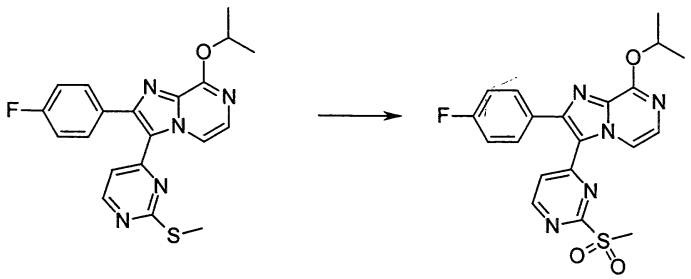
步驟C：2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-

基)-咪唑并[1,2-a]吡啶



添加$Pd(OAc)_2$(0.233克，1毫莫耳)至含2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.43克，5.2毫莫耳)、4-碘-2-(甲基硫)嘧啶(Frontier藥廠，1.96克，7.8毫莫耳)、Cs_2CO_3(2.57克，7.8毫莫耳)與PPh_3(0.54克，2毫莫耳)之DMF(6毫升)脫氣混合物中。所得反應混合物於約100℃下加熱約4小時，冷卻至周溫，分溶於EtOAc與鹽水之間。分離有機層，經硫酸鎂脫水，過濾，與蒸發。粗產物經矽膠層析法，使用庚烷/EtOAc(梯度，100%/0%至50%/50%)純化，產生1.05克(51%)標題化合物：LC/MS(表1，方法g)R_t=3.45分鐘；MS *m/z*：396.2 $(M+H)^+$。

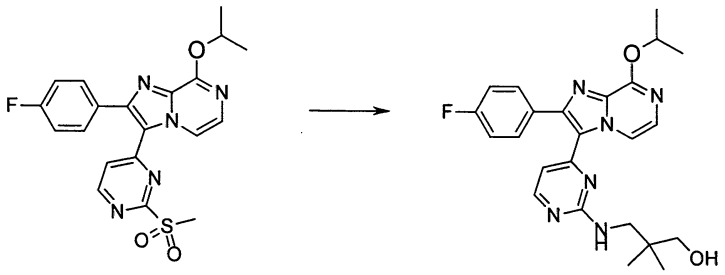
步驟D：2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶



添加含Oxone®(3.17克，5.15毫莫耳)之水溶液(9毫升)至含2-(4-氟-苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)-

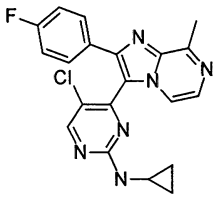
咪唑并[1,2-a]吡啡(1.02克，2.57毫莫耳)之41毫升DCM/MeOH(1：1)溶液中。所得反應混合物於周溫下攪拌一夜，經飽和Na_2CO_3水溶液中和，以DCM萃取。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。粗產物依序與MeOH與ACN磨製，產生0.387克(35%)標題化合物：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.69分鐘；MS *m/z*：428.2 $(M+H)^+$。

步驟E：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



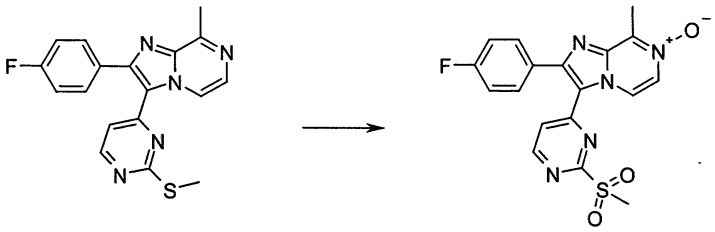
取含2-(4-氟苯基)-8-異丙氧基-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啡(0.16克，0.37毫莫耳)與3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇(TCI-US藥廠，0.208克，0.74毫莫耳)之ACN(5毫升)懸浮液於約80℃下加熱一夜，產生透明溶液。反應混合物冷卻至周溫，蒸發揮發物質，所得殘質溶於DCM，以水洗滌。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與蒸發，產生白色固體，與庚烷磨製，產生0.109克(64.7%)標題化合物之白色固體：LC/MS(表1，方法g)R_t=3.01分鐘；MS *m/z*：494.2 $(M+H)^+$。

實例#15：{5-氯-4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基}-環丙基胺



分批添加三氯異氰尿酸(0.001克，0.04毫莫耳)至含環丙基-4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺(實例#A.2.1，0.050克，0.14毫莫耳)之$CHCl_3$(2.5毫升)回流混合物中。反應混合物回流3小時，冷卻至室溫，以DCM稀釋，以飽和Na_2CO_3水溶液洗滌。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與蒸發。所得殘質經矽膠層析法，使用庚烷/EtOAc梯度純化(50：50至0：100)，產生0.015克(27%)標題化合物。LC/MS(表1，方法**g**)R_t=2.71分鐘；MS *m/z*：393.2 $(M+H)^+$。

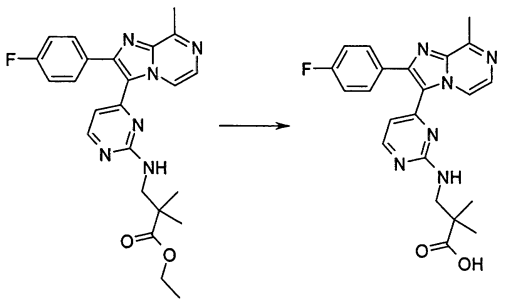
實例#16：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-氧化物



取2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(實例#F.1A，0.55克，1.6毫莫耳)溶於DCM(5毫升)，並冷卻至約0℃。混合物經*m*-CPBA(0.77克，3.1毫莫耳)之DCM(3毫升)溶液處理約5分鐘。使混合物慢慢回升至周溫，約4小時後，以Na_2CO_3與水處理。分層，水層經DCM萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，傾析與濃縮。殘質經FCC使用DCM/2.5% NH_4OH之MeOH溶液(96：4)純

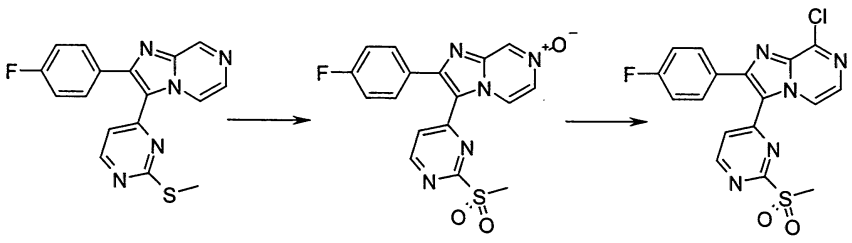
化，濃縮後，產生標題化合物(0.050克，8%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.6分鐘；MS *m/z*：400.1 $(M+H)^+$。

實例#17：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙酸



取3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯(實例#A.9.19，0.085克，0.19毫莫耳)於MeOH(3毫升)中稀釋，於周溫下，以2.5 M NaOH(0.36毫升，0.9毫莫耳)處理。約4天後，混合物經1.0 M HCl(0.90毫升，0.9毫莫耳)中和，以DCM與水稀釋。分層，水層經DCM萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，傾析與濃縮，產生標題化合物(0.036克，45%)：LC/MS(表1，方法**b**)R_t=1.9分鐘；MS *m/z*：421.3 $(M+H)^+$。

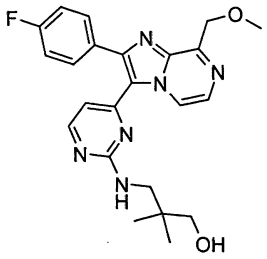
實例#18：8-氯-2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡



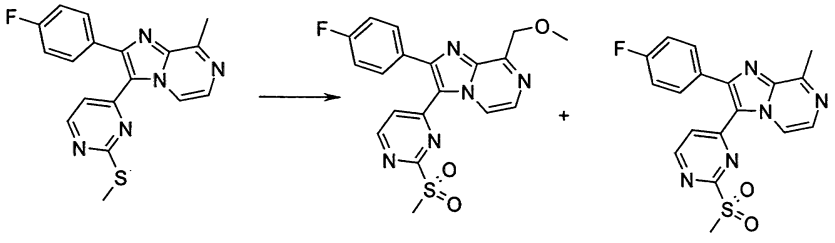
在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡(製法#3，1.012克，3毫莫耳)之DCM(30毫升)與

MeOH(30毫升)溶液中添加Oxone®(18.4克，30.0毫莫耳)之水溶液(100毫升)，形成懸浮液。約5天後，混合物經飽和碳氫鈉溶液稀釋，以DCM萃取。有機相經硫酸鈉脫水，過濾，與減壓濃縮。粗產物2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啡-7-氧化物溶於DCM(20毫升)，添加磷(III)醯氯(0.46克，3毫莫耳)。攪拌一夜後，混合物分溶於DCM與飽和碳酸氫鈉溶液之間。有機層經硫酸鈉脫水，與濃縮。粗產物經矽膠層析法，使用庚烷/EtOAc純化(梯度50-100% EtOAc)。濃縮後，殘質再溶於DCM中且再濃縮2次，產生0.0529克(2個步驟4%)標題化合物之白色泡沫狀物：LC/MS(表1，方法g)R_t=2.42分鐘；MS *m/z*：404.1 $(M+H)^+$。

實例#19：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲氧基甲基咪唑并[1,2-a]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇



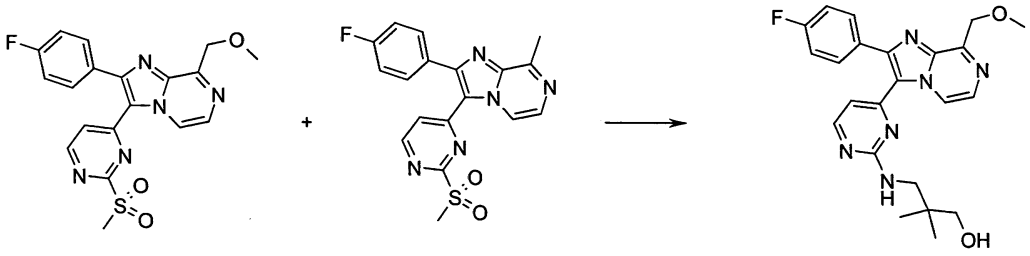
步驟A：2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啡



於周溫下，在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基硫烷基嘧啶-4-

基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啡(實例#F.1A，4克，11.4毫莫耳)之DCM(15毫升)與MeOH(500毫升)溶液之圓底燒瓶中添加含Oxone®(21克，34.2毫莫耳)之水(30毫升)懸浮液。使反應於此溫度下攪拌約1.5小時，此時添加DCM(300毫升)，再攪拌溶液約10分鐘，然後分離有機層，水層經DCM(3x100毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，與濃縮。所得黃色固體自熱ACN中再結晶，產生標題化合物，其在2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡中包含3-10%雜質(2.05克，產率~47%)。

步驟B：3-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡-3-基]-嘧啶-2-基胺基}-2,2-二甲基丙-1-醇

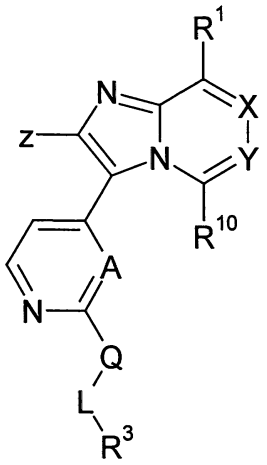


於周溫下，在含2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲氧基甲基咪唑并[1,2-a]吡啡(3.05克，7.95毫莫耳2-(4-氟苯基)-3-(2-甲磺醯基嘧啶-4-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啡中含約2-3%雜質)之ACN(70毫升)溶液之圓底燒瓶中添加3-胺基-2,2-二甲基-丙-1-醇(Lancaster，4.1克，96.8毫莫耳)，然後加熱至約80℃約3小時。然後冷卻反應至周溫，分成一批200-300毫克使用RP-HPLC純化(表1，方法i)。合併純溶離份，濃縮排除有機溶劑。自水層過濾得到沉澱，真空乾燥一夜，產生標題化合物之白色固體(0.054克，產

率 1.5%)。LC/MS(表 1，方法 b)R_t=1.77 分鐘；MS *m/z*：414.0 $(M+H)^+$。

五、中文發明摘要：

本發明係有關新穎之式(I)咪唑并吡啡與咪唑并嘧啶化合物

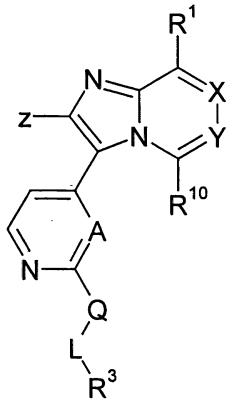


其中代號均如本文中定義。式(I)化合物適用為激酶抑制劑，因此適用於治療某些病症與疾病，尤指發炎病症與疾病與增生病變與病症，例如：癌症。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，



(I)

其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

A為N、CR^4或N-氧化物；

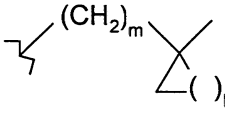
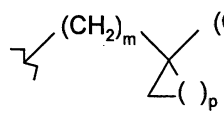
R^1與R^{10}分別獨立為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^1與R^{10}分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基氧、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_8)環烷基、(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2R^5$、NR^5R^6、$O(C_1-C_6)$烷基$-R^7$與$(C_1-$

C_6)烷基R^7；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

L為一鍵結、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-、SO或SO_2；

R^3係選自下列各物所組成群中：H、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^2C(O)R^5$、$-NR^2C(O)_2R^5$、$C(O)OR^2$、與；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基、雜環基、雜環基烷基芳基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷與氮雜雙環[2.2.2]辛烷；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_1\text{-}C_9)$烷基與$(C_3\text{-}C_8)$環烷基；

其中$(C_1\text{-}C_9)$烷基與$(C_3\text{-}C_8)$環烷基視需要經一個或多個$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-OR^2、OR^2或$N(R^2)_2$取代；

R^2每次出現時，分別獨立為H或$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

R^4為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^4係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、芳基氧、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NR^2COR^5$、$-NR^2SO_2R^5$、$-NR^5R^6$、$-CO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-N((C_1\text{-}C_4)$烷基$)CO\text{-}R^5$或$-N((C_1\text{-}C_4)$烷基$)SO_2\text{-}R^5$；

R^5與R^6分別獨立為H，或分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_6)羥基烷基、(C_2-C_6)胺基烷基、(C_3-C_8)環烷基、芳基與雜環基；或

R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成視需要經取代之雜芳基或雜環基環；

R^7為CF_3、NR^5R^6、OH、(C_1-C_6)烷氧基或視需要經取代之(C_3-C_8)環烷基；

m為0、1或2；

n為0、1、2；及

p為1、2、3或4。

2. 如請求項1之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之芳基。

3. 如請求項2之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

R^1為H、Cl、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或環丙基；

R^{10}為H；

X為N或N-氧化物；

Y為CR^4；

Z為視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，其中

一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：F、Cl、CF_3與CH_3；

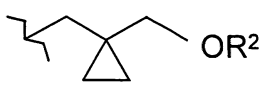
A為N；

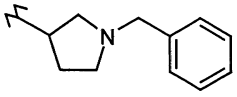
Q為$N(R^2)$；

L為一鍵結、$CH(CH_3)$、$(C_1\text{-}C_4)$烷基或C(O)；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_2\text{-}C_5)$烷基、環丙基、環戊基與環己基，其中烷基、環丙基、環戊基與環己基視需要經一個或多個烷基、OR^2或$N(R^2)_2$取代；或

R^3係選自$NHC(O)R^5$或下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：吖咩基、苯基、哌啶基、嗎啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、$C(O)OR^2$、四氫吡喃基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷



，


與


；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2、NR^2、$S(O)_2\text{-}CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基、酮基與COOH；

R^2為H、甲基或第三丁基；

R^4為H、甲基、乙基、OCH_3或Cl；及

R^5為甲基或$OC(CH_3)_3$。

4. 如請求項3之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝

物、其異構物或其前藥，其中

R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$或$OCH_2CH(CH_3)_2$；

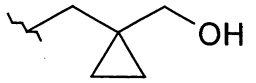
X為N；

Z為未經取代之萘基或視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代之苯基；

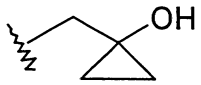
L為一鍵結、$CH(CH_3)$或CH_2；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：環丙基、環戊基、環己基與$(C_3$-$C_5)$烷基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2與$N(R^2)_2$；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、



與



；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基OR^2、OR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基與COOH；

R^2為H或第三丁基；與

R^4為H、甲基或乙基。

5. 如請求項4之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

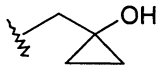
R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、$OCH(CH_3)_2$或CH_2-環丙基；

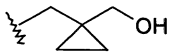
Y為CH；

Z為苯基，其視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代；

其中取代基可在間位、對位或二取代之鄰位、對位；

R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之苯基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之噻吩基、





經一個或多個烷基、烷基-OR^2或OR^2取代之$(C_3$-$C_5)$烷基與經$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$或COOH取代之哌啶基；及

R^2為H或第三丁基。

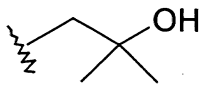
6. 如請求項5之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

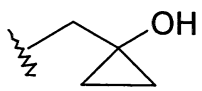
R^1為H、甲氧基、甲基、$OCH(CH_3)_2$或-CH_2-環丙基；

Q為N(H)；

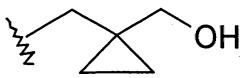
L為一鍵結或$CH(CH_3)$；及

R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之苯基、



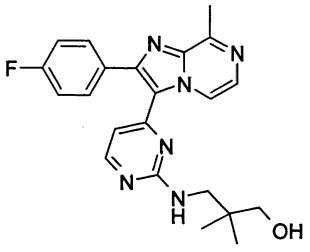
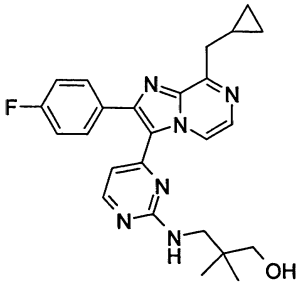
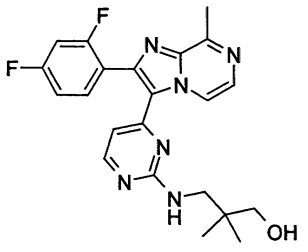
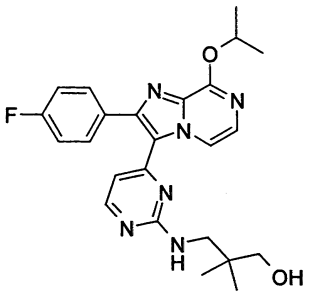
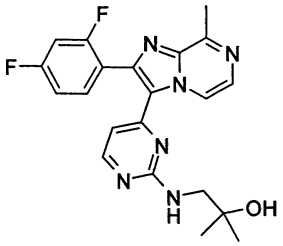
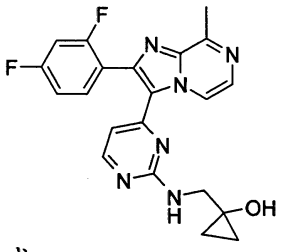






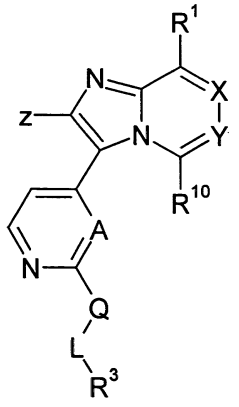
與哌啶基，其中哌啶基經$S(O)_2$-CH_3或$C(O)CH_3$取代。

7. 如請求項6之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中該化合物為

或。

8.一種式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，



(I)

其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X

與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

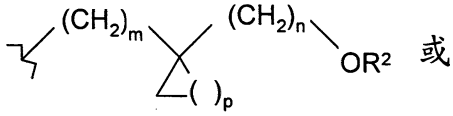
A為N、CR^4或N-氧化物；

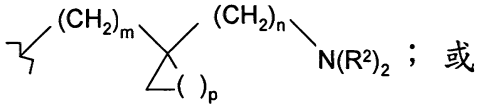
R^1與R^{10}分別獨立為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^1與R^{10}分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基氧、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_8)環烷基、(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2R^5$、NR^5R^6、$O(C_1-C_6)$烷基$-R^7$與(C_1-C_6)烷基R^7；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

L為一鍵結、(C_1-C_6)烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-、SO或SO_2；

R^3係選自下列各物所組成群中：H、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^2C(O)R^5$、$-NR^2C(O)_2R^5$、

或


；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：芳基、雜環基、雜環基烷基芳基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、(C_1-C_9)烷基與(C_3-C_8)環烷基；

其中(C_1-C_9)烷基與(C_3-C_8)環烷基視需要經一個或多個

$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-OR^2、OR^2或$N(R^2)_2$取代；

R^2每次出現時，分別獨立為H或$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

R^4為H、OH、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基或胺基；或

R^4係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、芳基氧、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、雜環基、芳基、-$CONR^5R^6$、-$SO_2NR^5R^6$、-$SO_{(n)}$烷基、-NR^2COR^5、-$NR^2SO_2R^5$、-NR^5R^6、-$CO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、-N($(C_1\text{-}C_4)$烷基)CO-R^5或-N($(C_1\text{-}C_4)$烷基)SO_2-R^5；

R^5與R^6分別獨立為H，或分別獨立選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_2\text{-}C_6)$羥基烷基、$(C_2\text{-}C_6)$胺基烷基、$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、芳基與雜環基；或

R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成視需要經取代之雜芳基或雜環基環；

R^7為CF_3、NR^5R^6、OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或視需要經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基；

m為0、1或2；

n為0、1、2；及

p為1、2、3或4。

9. 如請求項8之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之芳基。

10. 如請求項9之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或環丙基；

R^{10}為H；

X為N或N-氧化物；

Y為CR^4；

Z為視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：F、Cl、CF_3與CH_3；

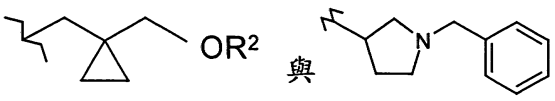
A為N；

Q為$N(R^2)$；

L為一鍵結、$CH(CH_3)$、$(C_1$-$C_4)$烷基或C(O)；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：$(C_2$-$C_5)$烷基、環丙基、環戊基與環己基，其中烷基、環丙基、環戊基與環己基視需要經一個或多個烷基、OR^2或$N(R^2)_2$取代；或

R^3係選自$NHC(O)R^5$或下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：吖咔基、苯基、哌啶基、嘧啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、四氫吡喃



；

基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2、NR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、甲基、氧代基與COOH；

R^2為H、甲基或第三丁基；

R^4為H、乙基、OCH_3或Cl；及

R^5為甲基或$OC(CH_3)_3$。

11. 如請求項10之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、$OCH(CH_3)_2$、OCH_2CF_3、OCH_2-環丙基、CH_2-環丙基、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NH_2、$OCH_2CH_2OCH_3$或$OCH_2CH(CH_3)_2$；

X為N；

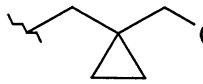
Z為未經取代之萘基或視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代之苯基；

L為一鍵結、$CH(CH_3)$或CH_2；

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：環丙基、環戊基、環己基與$(C_3$-$C_5)$烷基，其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基-OR^2、OR^2與$N(R^2)_2$；或

R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基、

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷與氮雜雙環[3.2.1]辛烷或



；

其中一個或多個取代基係選自下列各物所組成群中：烷基、烷基OR^2、OR^2、$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$、COOH與甲基；

R^2為H或第三丁基；與

R^4為H或乙基。

12. 如請求項11之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

R^1為H、甲氧基、甲基、乙基、$OCH(CH_3)_2$或CH_2-環丙基；

Y為CH；

Z為苯基，其視需要經一個或多個F、Cl、CF_3或甲基取代；

其中取代基可在間位、對位或二取代之鄰位、對位；

R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、經一個或多個烷基、烷基-OR^2或OR^2取代之$(C_3$-$C_5)$烷基、未取代之苯基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之噻吩基與經$S(O)_2$-CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)OC(CH_3)_3$、$C(O)CH_2OH$或COOH取代之哌啶基；及

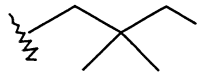
R^2為H或第三丁基。

13. 如請求項12之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中

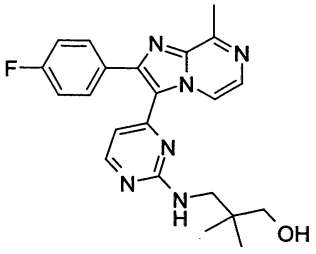
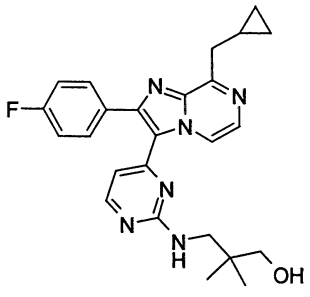
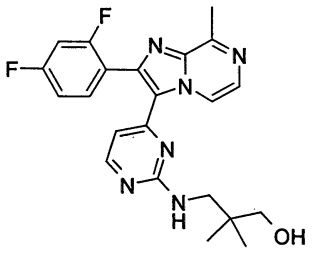
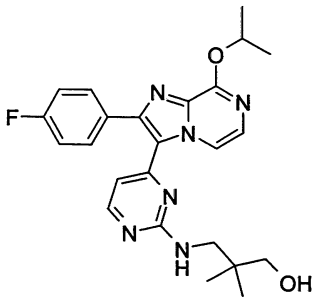
R^1為H、甲氧基、甲基、$OCH(CH_3)_2$或-CH_2-環丙基；

Q為N(H)；

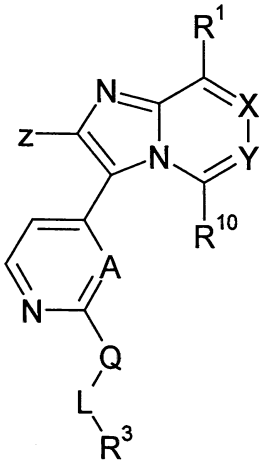
L為一鍵結或$CH(CH_3)$；及

R^3係選自下列各物所組成群中：未取代之環丙基、未取代之環戊基、未取代之環己基、未取代之苯基、與哌啶基，其中哌啶基係經$S(O)_2$-CH_3或$C(O)CH_3$取代。

14. 如請求項13之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中化合物為




或

。

15. 一種式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，



(I)

其中

Z為視需要經取代之芳基或雜芳基；

X與Y分別獨立為N、CR^4或N-氧化物，但其限制條件為X與Y不可同時為CR^4或X與Y不可同時為N-氧化物；

A為N或CR^4；

R^4為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、硝基、胺基、芳基氧、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NR^2COR^5$、$-NR^2SO_2R^5$或$-NR^5R^6$；

R^1與R^{10}分別獨立為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基、胺基、芳基氧、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、雜環基、芳基、$-CO_2(C_1-C_6)$烷基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1-C_4)$烷基$)SO_2R^5$或NR^5R^6；

R^5與R^6分別獨立為H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)羥基烷基、(C_2-C_6)胺基烷基、(C_3-C_8)環烷基、芳基或雜環基；

或R^5與R^6與其所附接之N原子共同形成雜芳基或雜環基環；

Q為$N(R^2)$、O、S或為一鍵結；

R^2為H或(C_1-C_4)烷基；

L為一鍵結、(C_1-C_4)烷基、C(O)、-C(O)-O-、-C(O)-N(H)-或SO_2；

R^3為H、視需要經一個或多個OR^2或$N(R^2)_2$取代之(C_1-C_6)烷基、視需要經一個或多個OR^2或$N(R^2)_2$取代之(C_3-C_8)環烷基、視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜環基；及

n為0、1、2。

16. 如請求項15之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

其中Z係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：苯基、萘基、氮雜吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并硫苯基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、異吲哚啉基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、噻吩基、吡喃基、吡咔基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、喹

啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、四氫吲哚基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫嗎啉基、硫苯基、三唑基與托烷基。

17. 如請求項16之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，

其中Z視需要經一個或多個取代基取代，各取代基分別獨立選自下列各物所組成群中：F、Cl、Br、I、CF_3、CN、OCF_3、硝基、胺基、芳基氧、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_2$-$C_8)$烯基、$(C_2$-$C_8)$炔基、雜環基、芳基、$-CONR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-SO_{(n)}$烷基、$-NHCOR^5$、$-NHSO_2R^5$、$-N((C_1$-$C_4)$烷基$)COR^5$、$-N((C_1$-$C_4)$烷基$)SO_2R^5$或$-NR^5R^6$。

18. 如請求項17之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之苯基、萘基、呋喃基或硫苯基。

19. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為苯基或萘基，其視需要經一個或多個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：F、Cl、甲基、CF_3與OCF_3。

20. 如請求項19之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中Z為視需要經取代之苯基，其間位或對位經F、Cl、甲基、CF_3與OCF_3取代。

21. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^1為H或鹵基。

22. 如請求項19之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^{10}為H、鹵基或$-NR^5R^6$。

23. 如請求項22之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^{10}為H。

24. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中A為N。

25. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^2為H。

26. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中L為一鍵結或CO。

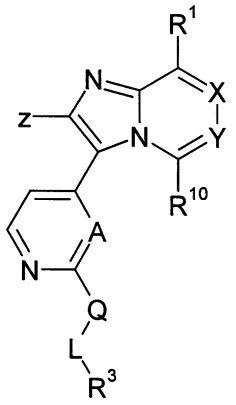
27. 如請求項18之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其代謝物、其異構物或其前藥，其中R^3係選自下列各物所組成群中之視需要經取代之基團：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、$-C(H)(CH_3)$苯基、$-C(H)(CH_2CH_3)$苯基、哌啶基、N-醯基哌啶基、四氫吡喃基、(C_2-C_5)烷基、氮雜雙環[2.2.2]辛烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖啡基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、吡啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫硫吡喃基、噻吩基與$NHC(O)R^5$。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)