

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： 97139735

※ 申請日期： 97.10.16

※IPC 分類：~~C07D~~;A61K

31 437

(2006.01)

C07D

47/04

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 當肯 蕭
SHAW, DUNCAN
2. 凱薩琳 萊柏蘭克
LEBLANC, CATHERINE
3. 迪米崔歐斯 利卓斯
LIZOS, DIMITRIOS
4. 凱西 瑞奇
RITCHIE, CATHY
5. 維基 佛明格
FURMINGER, VIKKI
6. 莎拉 雷維斯
LEWIS, SARAH
7. 貝諾特 荷史波格
HORNSPERGER, BENOIT
8. 尼可勞斯 喬漢尼斯 史蒂夫
STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES
9. 史文 威勒
WEILER, SVEN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 法國 FRANCE
3. 希臘 GREECE
4. 英國 U.K.
5. 英國 U.K.
6. 英國 U.K.
7. 法國 FRANCE
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2007年10月17日；07118726.4

2. 歐洲專利機構；2008年02月12日；08151336.8

☐ 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。

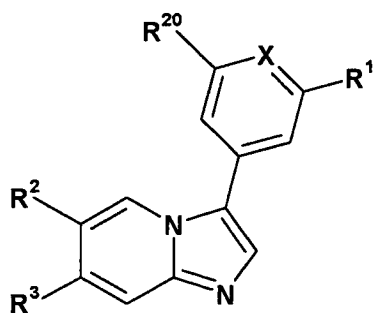
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有機化合物及其作為藥物之用途，尤其用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，諸如肺循環血壓過高、肺纖維化、肝纖維化；癌症；肌肉疾病，諸如肌肉萎縮及肌肉營養不良；及全身性骨骼病症，諸如骨質疏鬆症。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供一種式I化合物：



其中

X為CR⁴或N；

R¹係選自芳基、雜環基、C₁-C₇烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₅-C₁₀環烯基、C(O)NR⁵R⁶、鹵基、C₁-C₇烷氧基、烷硫基、羥基、C₁-C₇烷基羰基、羧基、羰基、氰基及磺醯胺，其中該烷基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₃-C₈環烷基及C₁-C₆烷氧基之取代基取代；

R²係獨立地選自H、鹵素、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、NR⁷R⁸及Z；

R³係獨立地選自H、鹵素、C₂-C₇炔基、芳基及雜環基，

其中該炔基視情況經一或多個獨立地選自羥基、氰基、胺基、 C_1 - C_7 烷基胺基及鹵素之基團取代，且其中該芳基及雜環基視情況經一或多個 R^x 基團取代且各 R^x 係獨立地選自 C_1 - C_7 烷基；羥基；羰基；胺基羰基； C_1 - C_7 烷基胺基羰基；胺基； C_1 - C_7 烷基胺基； C_1 - C_7 烷硫基；磺醯基胺基；羰基胺基； C_1 - C_7 烷基羰基胺基； C_1 - C_7 烷基胺基羰基； C_1 - C_7 烷基羰基；鹵素；側氧基；羧基； C_1 - C_7 烷氧基；苄氧基； C_1 - C_7 烷氧羰基；胺基磺醯基；氰基；磺醯基；硫基；亞碲；-L- C_3 - C_{10} 環烷基、-L- C_5 - C_{10} 環烯基；-L-芳基；-L-het；羰基氧基； C_1 - C_7 胺基烷基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷氧基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基羰基；及下式基團：P-NH-Q-T，其中各 R^x 基團自身視情況經一或多個各自獨立地選自OH、COOH、鹵素、 C_1 - C_7 烷基、芳基、胺基、 C_1 - C_7 烷基胺基、het、氰基、磺醯基、硫基、亞碲、羥基- C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、 C_1 - C_7 烷氧羰基及 C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基之基團取代；或

當存在兩個 R^x 基團時，其可連接在一起以形成與 R^3 稠合之環系統，該環系統視情況經一或多個各獨立地選自羥基、 C_1 - C_7 烷基、芳基、胺基、 C_1 - C_7 烷基胺基、雜環基、氰基、鹵基、磺醯基、硫基、亞碲、羥基- C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基及 C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基之基團取代；

各L獨立地為一鍵、-C(O)-、-C(O)NH-、 C_1 - C_6 伸烷基連接基、 C_1 - C_6 伸烷基羰基連接基或 C_1 - C_6 伸烷基氧基連接

基；

P為 $-C(O)-$ 、 C_1-C_6 伸烷基連接基、 C_1-C_6 伸烷基羰基連接基或 C_1-C_6 伸烷基氧基連接基；

Q為 $-C(O)-$ 、 C_1-C_6 伸烷基連接基或 C_1-C_6 伸烷基羰基連接基；

T為芳基、het、 NR^aR^b 或 C_3-C_8 環烷基；

R^a 及 R^b 各自獨立地選自H及 C_1-C_6 烷基；

R^4 係選自H、OH及 C_1-C_3 烷氧基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自H及 C_1-C_6 烷基；

R^8 係選自 C_5-C_7 環烷基及5或6員雜環基團，各視情況經一或多個獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及OH之基團取代；

Z係選自5或6員雜芳基及芳基，各視情況經一或多個獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基、OH、CN、鹵基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nhet$ 、 $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2NHR^{14}$ 及 $-NR^{14}S(O)_2C_1-C_6$ 烷基之基團取代，其中各烷基視情況經OH、 $COOR^c$ 及鹵素取代；

各het獨立地為視情況經一或多個各自獨立地選自OH、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之基團取代的5或6員雜環基團；

R^c 為H或 C_1-C_6 烷基；

n及p各自獨立地為0、1或2；

R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基及 C_3-C_8 環烷基；

R^{10} 係選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 、 $-(CH_2)_tCOOR^d$ 及 C_5 - C_7 環烷基，其視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；或

R^9 及 R^{10} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；

m 為2或3；

t 為1、2或3；

R^d 為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{12} 係選自H、 C_1 - C_6 烷基及 $(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$ ；

q 為2、3或4；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基；或

R^{15} 及 R^{16} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；或

R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；

R^{20} 係選自H、鹵基、 $NR^{21}R^{22}$ 及 OR^{23} ；及

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基及 C_3 - C_6 環烷基；或 R^{21} 及 R^{22} 連同其所連接之氮原子形成4、5或6員含

N雜環基團；

其限制條件為當 R^3 不為H時， R^2 為H、鹵基、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_6 環烷基；且當 R^3 為H時， R^2 為鹵素、 NR^7R^8 或Z。

在上文所定義之本發明之一實施例中， R^1 係選自 $C(O)NR^5R^6$ 、 C_1-C_6 烷氧基、 C_5-C_6 環烯基、鹵素、5或6員雜芳基及芳基，其中該環烯基、雜芳基及芳基視情況經一或多個獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之基團取代。

在如上文任何地方所定義之本發明之另一實施例中， R^3 為H、視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。

在如上文任何地方所定義之本發明之另一實施例中， R^3 為H、苯基或吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或多個獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、OH、CN、鹵基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nhet$ 、 $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 烷基及 $-NR^{14}S(O)_2C_1-C_6$ 烷基之基團取代；

R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自H及 C_1-C_3 烷基；

R^{10} 係選自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 及 C_5-C_7 環烷基，其視情況經一或多個選自OH、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基之基團取代；或

R^9 及 R^{10} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個選自OH、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基

之基團取代；且

m為2或3。

在如上文任何地方所定義之本發明之又一實施例中， R^4 為H。

在本發明之另一實施例中，提供一種式I化合物，其係選自：

3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-[7-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺；

7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-[7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺；

7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

7-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

7-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-菸鹼腈；

3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛；

3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯；

4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯；

4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯；

3-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺；

N-甲基-3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺；

N-甲基-3-[3-(2-間甲苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺；

3-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯基胺；

3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛；

3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

7-(6-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

N-甲基-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺；

3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄醯胺；

2-甲氧基-4-(7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯酚；

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶；

7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶；

7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶；

7-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶；

N,N-二甲基-N'-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺；

N,N-二甲基-N'-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-乙烷-1,2-二胺；

7-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶；

N'-(4-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基})-N,N-二甲基-丙烷-1,3-二胺；

N,N-二甲基-N'-{4-[3-(3-吡唑-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺；

N,N-二甲基-N'-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺；

[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-胺；

[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-{4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-胺；

{3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-乙基-胺；

N-(2-羥基-乙基)-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺；

(N-(2-羥基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺；

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺；

(4-甲基-哌嗪-1-基)-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄基}-甲酮；

N-(4-羥基-環己基)-4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺；

5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼醯胺；

5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼醯胺；

[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基]-環己醇；

[4-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基]-環己醇；

4-(3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇；

4-(3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇；

4-(3-(2-呋喃基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇；

4-{3-[2-(1H-咪唑-3-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇；

[4-[3-(2-乙氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇；

[2-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇；

3,6-雙-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-N-甲基苄醯胺；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-呋喃-3-基-3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(3-甲氧基苯基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基苯基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶；

N-{3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯基}-乙醯胺；

4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-甲基-苄醯胺；

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶；

N-{3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

(1RS,3RS)-3-[3-(2-氯-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇；及

(1RS,3RS)-3-[3-(2-第三丁基胺基-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇。

在本文所提及之實施例中，當僅某些變數經定義時，希望變數之其餘部分如本文任何實施例中所定義。因此，本發明提供變數之受限制定義之組合。

如本文所使用，下列術語意欲具有下列含義：

如本文所使用，"視情況經取代"意謂所指之基團可未經取代，或於一個或兩個或三個位置處經之後所列之基團的任一者或任何組合取代。

如本文所使用，"鹵基"或"鹵素"意謂氟、氯、溴或碘。

如本文所使用，"C₁-C₃烷基"、"C₁-C₆烷基"、"C₁-C₇烷基"

及其類似基團表示含有一至三、六或七(或相關數字)個碳原子且可經一或多個基團取代之直鏈、支鏈或環狀烷基。

如本文所使用，"芳基"表示碳環芳基或聯芳基。較佳地，其表示具有6至15個環碳原子之芳族基。其可為單環、雙環或三環基團，且可經一或多個基團取代。 C_6-C_{15} 芳基之實例包括(但不限於)苯基、伸苯基、次苺基、二氫茛基、萘基、伸萘基、伸萘三基(naphthalenetriyl)及蔥基。

"雜環基"係指含有至少一個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子之4至14員雜環，其可為飽和、部分飽和或不飽和。4至14員雜環基團之實例包括(但不限於)呋喃、吡啶、吡咯、吡咯啉、吡唑、咪唑、三唑、異三唑、四唑、噻二唑、異噻唑、噁二唑、吡啶、哌啶、吡嗪、噁唑、異噁唑、吡嗪、噻嗪、噻啉、哌嗪、吡咯啉、吡咯啉酮、吡啶酮、嗎啉、三嗪、噁嗪、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、四氫哌喃、1,4-二噁烷、1,4-氧硫吡、吡唑、噻啉、吡啶、噻唑、噻吩、異噻啉、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并呋喃、二氫苯并呋喃、苯并間二氧雜環戊烯、苯并咪唑或四氫喹啉。該4至14員雜環基團可未經取代或經取代。

"雜環基"包括雜芳基及雜環烷基。

"雜芳基"為含有5至18個環原子之芳族單環或雙環烴，該等環原子中之一或多者為選自O、N或S之雜原子。較佳存在一個或兩個雜原子。雜芳基(雜環芳基)表示(例如)：

吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基。該雜芳基可經取代或未經取代。

"雜環烷基"表示可為飽和或不飽和且含有一或多個(較佳一至三個)選自O、N或S之雜原子的單、二或三環烴。較佳其含有介於3與18個之間的環原子。術語雜環烷基亦欲包括諸如3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基之橋式雜環烷基及稠環系統。雜環烷基可經取代或未經取代。

"C₃-C₁₀環烷基"表示具有3至10個環碳原子之完全飽和碳環，例如單環基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，或雙環基團，諸如雙環庚基或雙環辛基。可指定不同碳原子數目，據此修改該定義。環烷基可經取代或未經取代。

"C₅-C₁₀環烯基"表示具有5至10個環碳原子之部分飽和碳環，例如單環基團，諸如環戊烯基或環己烯基、環庚烯基、環辛烯基或環壬烯基，或雙環基團，諸如雙環庚烯基或雙環辛烯基。環或環系統可含有一個以上碳-碳雙鍵。可指定不同碳原子數目，據此修改該定義。環烯基可經取代或未經取代。

如本文所使用，"C₁-C₇鹵烷基"表示經一或多個鹵素原子、較佳一個、兩個或三個鹵素原子取代之如上文所定義的C₁-C₇烷基。可指定不同碳原子數目，據此修改該定義。

如本文所使用，"C₁-C₇烷基胺基"表示經一個或兩個如上文所定義之C₁-C₇烷基(其可為相同或不同)取代的胺基。可指定不同碳原子數目，據此修改該定義。

如本文所使用，"C₁-C₇烷氧基"表示含有1至7個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。可指定不同碳原子數目，據此修改該定義。

本說明書通篇及隨後申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則應瞭解詞"包含(comprise)"或諸如"包含(comprises)"或"包含(comprising)"變化形式暗示包括規定之整數或步驟或整數或步驟組，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟組。

含有鹼性中心之式I化合物能夠形成酸加成鹽，尤其醫藥學上可接受之酸加成鹽。式I化合物之醫藥學上可接受的酸加成鹽包括下列酸之彼等鹽：無機酸，例如氫鹵酸，諸如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸；及有機酸，例如脂族單羧酸，諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸、辛酸、二氯乙酸、馬尿酸；脂族羧基酸，諸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸、葡糖酸、扁桃酸；二羧酸，諸如順丁烯二酸或丁二酸、己二酸、天冬氨酸、反丁烯二酸、麩氨酸、丙二酸、癸二酸，芳族羧酸，諸如苯甲酸、對氯-苯甲酸、菸鹼酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸；芳族羧基酸，諸如鄰羧基苯甲酸、對羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-甲酸或3-羧基萘-2-甲酸；及磺酸，諸如甲烷磺酸或苯磺酸、乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羧基-

乙烷磺酸、(+)-樟腦-10-磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸或對甲苯磺酸。此等鹽可藉由已知鹽形成程序自式I化合物製備。醫藥學上可接受之溶劑合物通常為水合物。

含有酸性(例如羧基)基團之式I化合物亦能夠與鹼、尤其醫藥學上可接受之鹼(諸如此項技術中熟知之彼等者)形成鹽；合適之該等鹽包括金屬鹽，尤其鹼金屬或鹼土金屬鹽，諸如鈉、鉀、鎂或鈣鹽；或與氨或醫藥學上可接受之有機胺或諸如下列鹼之雜環鹼形成鹽：乙醇胺、苄基胺或吡啶、精胺酸、苄基乙胺、苄星青黴素(benzathine)、二乙醇胺、4-(2-羥基-乙基)嗎啉、1-(2-羥基乙基)吡咯啶、N-甲基麩醯胺、哌嗪、三乙醇胺或緩血酸胺。此等鹽可藉由已知鹽形成程序自式I化合物製備。含有酸性(例如羧基)基團之式I化合物亦可以具有四級銨中心之兩性離子形式存在。

呈游離形式之式I化合物可以習知方式轉化為鹽形式，且反之亦然。可以含有用於結晶之溶劑的水合物或溶劑合物形式獲得游離或鹽形式之化合物。可自反應混合物回收式I化合物且以習知方式將其純化。可以習知方式，例如藉由分步結晶或自相應經不對稱取代之(例如)光學活性起始物質不對稱合成來獲得諸如對映異構體之異構體。

一些本發明之化合物含有至少一個不對稱碳原子且因此其以個別光學活性異構形式或以其混合物(例如以外消旋混合物)形式存在。在存在其他不對稱中心之情況下，本發明亦涵蓋個別光學活性異構體以及其混合物，例如非對

映異構混合物。

本發明包括所有該等形式，尤其純異構形式。不同異構形式可藉由習知方法相互分離或拆分，或任何特定異構體可藉由習知合成方法或藉由立體特異性或不對稱合成來獲得。因為本發明之化合物意欲用於醫藥組合物中，所以應容易理解其各自較佳以大體上純形式(例如至少60%純、更適當至少75%純且較佳至少85%、尤其至少98%純，%係以用於重基之重量計)提供。化合物之不純製劑可用於製備用於醫藥組合物之更純形式；化合物之此等較不純製劑應含有至少1%、更適當至少5%且較佳10%至59%之本發明之化合物。

本發明包括所有醫藥學上可接受之同位素標記的式I化合物，其中一或多個原子經具有相同原子序數、但原子質量或質量數與通常在自然界中所見之原子質量或質量數不同之原子置換。適合於包涵於本發明之化合物中之同位素的實例包括下列同位素：氫，例如 ^2H 及 ^3H ；碳，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯，例如 ^{36}Cl ；氟，例如 ^{18}F ；碘，例如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮，例如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；及硫，例如 ^{35}S 。

例如彼等並有放射性同位素之某些同位素標記的式I化合物適用於藥物及/或基質組織分布研究。鑒於其易於併入及現成偵測方式，放射性同位素氚(^3H)及碳-14(^{14}C)尤其適用於此目的。經諸如氘(^2H)之較重同位素取代可提供由更大代謝穩定性引起之某些治療優勢(例如，活體內半衰

期增加或劑量需求降低)，且因此在一些情況下可能為較佳的。經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代可適用於正電子發射斷層攝影法 (Positron Emission Topography, PET) 研究中以檢驗基質受體佔有率。

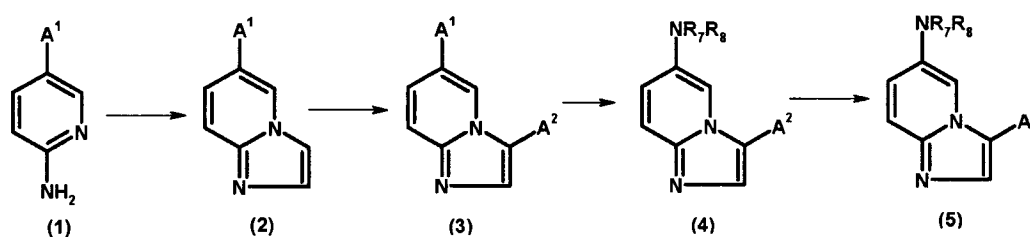
同位素標記之式 I 化合物通常可使用適當同位素標記之試劑替代先前所使用之未標記的試劑，藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與伴隨實例中所述之彼等方法類似的方法來製備。

根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶溶劑可經同位素取代，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮或 d_6 -DMSO。

合成

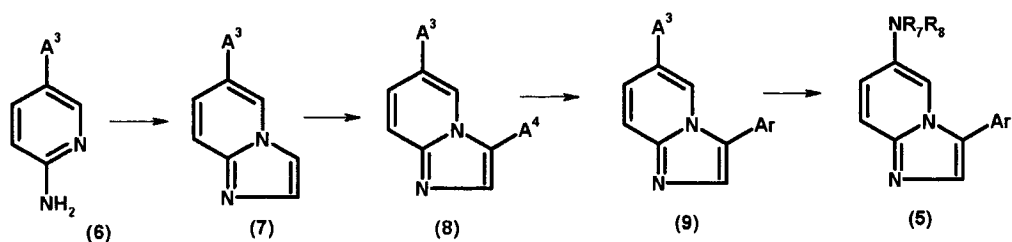
本發明之化合物可藉由以下通用合成途徑來合成，其特定實例在實例中更詳細地描述。

流程 1



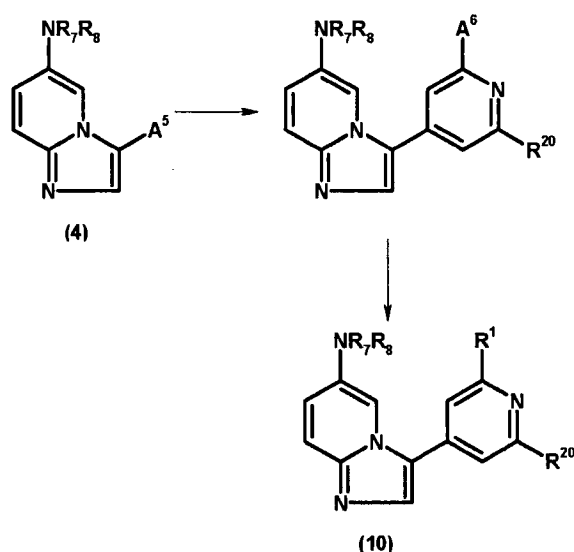
其中 A^1 及 A^2 為不同鹵素原子， R^7 及 R^8 如上文所定義， Ar 為根據式 I 之經取代之 6 員芳族環且式 (5) 化合物為其中 R^2 為 NR^7R^8 且 R^3 為 H 之式 I 化合物。所需特定化合物可藉由選擇適當起始物質、反應物及反應條件來製備。

流程 2



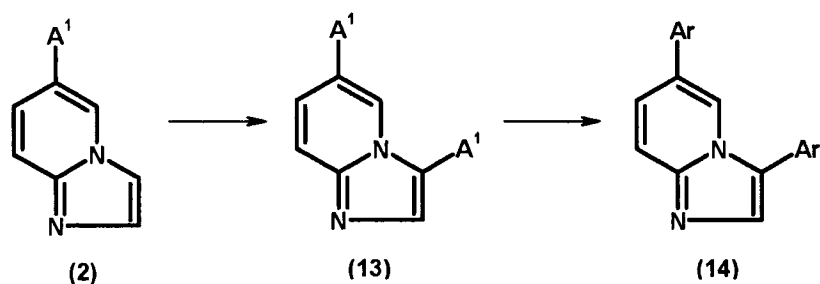
其中 A^3 及 A^4 為不同鹵素原子，且 R^7 、 R^8 及 Ar 如上文所定義。又，所需特定化合物可藉由選擇適當起始物質、反應物及反應條件來製備。

流程 3



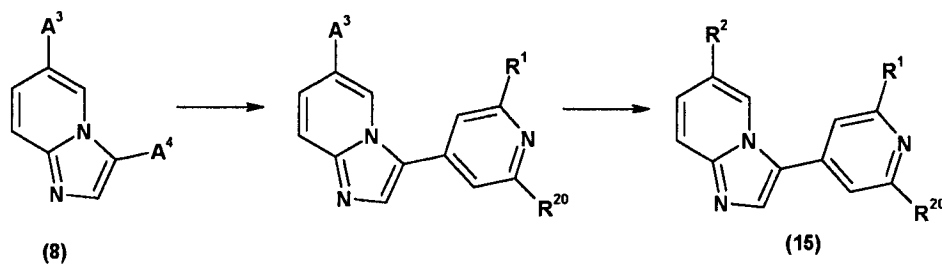
為根據式 I 之化合物 (其中 R^2 為 NR^7R^8 ， R^3 為 H 且 X 為 N) 的式 (10) 化合物可根據流程 3 由式 (4) 化合物形成。在此流程中， A^5 及 A^6 各自獨立地為可相同或不同之鹵素原子且 R^1 、 R^7 、 R^8 及 R^{20} 如上文所定義。

流程 4



為式I化合物(其中 R^2 為與上文所定義之Ar相同之基團且 R^3 為H)之式(14)化合物可根據流程4由式(2)化合物形成。在此流程中， A^1 及Ar如上文所定義。

流程5



為式I化合物(其中X為N且 R^3 為H)之式(15)化合物可根據流程5由式(8)化合物形成。在此流程中， A^3 、 A^4 、 R^1 、 R^2 及 R^{20} 如上文所定義。

上述流程展示其中 R^2 不為H且 R^3 為H之式I化合物的合成。然而，熟習此項技術者應瞭解其中 R^3 不為H之式I化合物可使用類似合成途徑藉由使用適當起始物質、反應物及反應條件來合成。類似地，其中X為 CR^4 之式I化合物可使用類似合成途徑藉由使用適當苯基反應物以替代吡啶基反應物來合成。

式(I)化合物可例如使用實例或其修改中所詳細描述之反應及技術來製備。該等反應可在適合於所用之試劑及物質且適合於待實現之轉化的溶劑中執行。熟習有機合成技術者應瞭解分子上存在之官能基應與所提出之轉化一致。此有時將要求以下判斷：改變合成步驟之順序或相對於另一方法流程選擇一特定方法流程以獲得本發明之所需化合

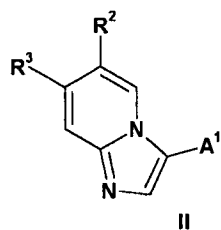
物。

上述反應流程中所示之合成中間物及最終產物上之各種取代基可以其完全加工形式，在熟習此項技術者認為需要之處具有合適之保護基，或以可隨後藉由熟習此項技術者所熟悉之方法加工為其最終形式之前驅體形式存在。該等取代基亦可在整個合成順序中之各階段或在完成合成順序後添加。在多數情況下，常用官能基操作可用於使一種中間物轉化為另一種中間物，或使一種式(I)化合物轉化為另一種式(I)化合物。該等操作之實例為酯或酮轉化為醇；酯轉化為酮；酯、酸及醯胺之相互轉化；醇及胺之烷基化、醯化及磺醯化；及許多其他操作。亦可使用諸如烷基化、醯化、鹵化或氧化之常用反應來添加取代基。該等操作為此項技術中所熟知且許多參考著作總結用於該等操作之程序及方法。給出許多官能基操作之有機合成以及有機合成技術中常用之其他轉化的實例及主要參照文獻之一些參考著作為 *March's Organic Chemistry*，第5版，Wiley及Chichester編(2001)；*Comprehensive Organic Transformations*，Larock編，VCH (1989)；*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*，Katritzky等人(叢書編輯)，Pergamon (1995)；及 *Comprehensive Organic Synthesis*，Trost及Fleming(叢書編輯)，Pergamon (1991)。亦應認識到此領域中設計任何合成途徑之另一主要考慮事項在於正確選擇用於保護本發明中所述之化合物中存在的反應性官能基之保護基。視所需結果而定，可選擇同一分子內之多

個保護基使得此等保護基之每一者可在不移除同一分子中之其他保護基之情況下得以移除，或可使用同一反應步驟移除若干保護基。向經專門訓練之從業者描述許多替代者之權威報導為 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999)。

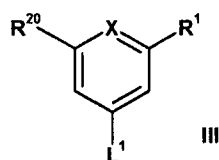
作為本發明之另一態樣，亦提供一種用於製備呈游離或鹽或溶劑合物形式之式 I 化合物的方法。

根據本發明之另一態樣，提供一種製備式 I 化合物之方法，其包含以下步驟：



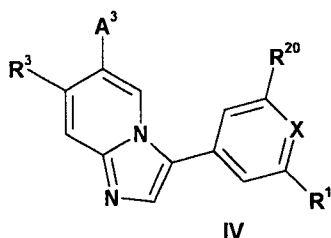
(a) 使式 II 化合物

其中 R^2 及 R^3 如上文任何地方所定義且 A^1 為鹵素原子，



與式 III 化合物反應

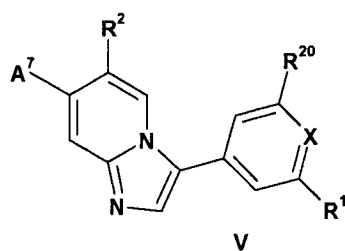
其中 X 、 R^1 及 R^{20} 如上文任何地方所定義且 L^1 為酮酸或酮酸酐基團；或



(b) 使式 IV 化合物

其中 X 、 R^1 、 R^3 及 R^{20} 如上文任何地方所定義且 A^3 為鹵素原子，與具有式 R^2L^2 之化合物反應，其中 R^2 如上文任何地方

所定義且 L^2 為酮酸或酮酸酐基團；或



(c) 使式 V 化合物

其中 X、 R^1 、 R^3 及 R^{20} 如上文任何地方所定義且 A^7 為鹵素原子，與具有式 R^3L^3 之化合物反應，其中 R^3 如上文任何地方所定義且 L^3 為酮酸或酮酸酐基團。

本發明之藥劑充當活化素樣激酶 ("ALK")-5 抑制劑。此等化合物中至少許多亦充當 ALK-4 抑制劑。

TGF- β 1 為經由單跨膜絲胺酸/蘇胺酸激酶受體家族信號轉導之細胞因子家族的原型成員，包括 TGF- β 、活化素、抑制素、骨形態發生蛋白及苗勒抑制物質 (Mullerian-inhibiting substance)。此等受體可分為兩個種類，I 型或活化素樣激酶 (ALK) 受體及 II 型受體。ALK 受體與 II 型受體之不同之處在於 ALK 受體 (a) 缺乏富含絲胺酸/蘇胺酸之細胞內尾，(b) 具有在 I 型受體之間極其同源的絲胺酸/蘇胺酸激酶域，且 (c) 共有由富含甘胺酸及絲胺酸殘基之區域組成的稱為 GS 域之通用序列基元。該 GS 域位於細胞內激酶域之胺基末端且為藉由 II 型受體活化之關鍵。若干研究已顯示 TGF- β 信號轉導需要 ALK 與 II 型受體兩者。具體而言，II 型受體在 TGF- β 存在下磷酸化 TGF- β 之 I 型受體 (ALK5) 的 GS 域。隨後，ALK5 於兩個羧基末端絲胺酸處磷酸化細胞質蛋白 smad2 及 smad3。經磷酸化之 smad 蛋白轉移至核中且

活化促進產生細胞外基質之基因。因此，本發明之較佳化合物就抑制I型受體而言有選擇力的。

活化素以類似於TGF- β 之方式轉導信號。活化素結合絲胺酸/蘇胺酸激酶，活化素II型受體(ActRIIB)且活化之II型受體超磷酸化ALK4之GS區域中的絲胺酸/蘇胺酸殘基。活化之ALK4隨後磷酸化Smad2及Smad3。與Smad4之雜Smad複合物的隨後形成導致基因轉錄之活化素誘導調控。

TGF- β 1軸之活化及細胞外基質之擴張為慢性腎病及血管疾病之發展及進展的早期及永久性因素。Border W.A.等人，*N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92。此外，TGF- β 1經由TGF- β 1受體ALK5對smad3磷酸化之作用而在纖維結合蛋白及血漿素原活化劑抑制劑-1、硬化沈積物之組份的形成中起作用。Zhang Y.等人，*Nature*, 1998; 394(6696), 909-13；Usui T.等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39(11), 1981-9。

腎及心血管系統中之進行性纖維化為患病及死亡之主要原因且為健康護理成本之重要因素。TGF- β 1已與許多腎纖維變性病變有關。Border W.A.等人，*N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92。TGF- β 1在急性及慢性絲球體腎炎(Yoshioka K.等人，*Lab. Invest.*, 1993; 68(2), 154-63)、糖尿病性腎病(Yamamoto, T.等人，1993, *PNAS* 90, 1814-1818)、同種異體移植排斥反應、HIV腎病及血管緊張素誘導性腎病(Border W.A.等人，*N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92)中升高。在此等疾病中，TGF- β 1之表現

量與細胞外基質之產生一致。三條證據線索表明TGF- β 1與基質產生之間的因果關係。第一，可在活體外藉由外源性TGF- β 1誘導正常腎小球、系膜細胞及非腎細胞產生細胞外基質蛋白且抑制蛋白酶活性。第二，中和針對TGF- β 1之抗體可防止細胞外基質在腎病大鼠體內累積。第三，TGF- β 1轉殖基因小鼠或TGF- β 1基因活體內轉染至正常大鼠腎中導致腎小球硬化之快速發展。Kopp J.B.等人，*Lab. Invest.*, 1996; 74(6), 991-1003。因此，TGF- β 1活性之抑制適用作慢性腎病之治療性干預。

TGF- β 1及其受體在受傷血管中增加且適用於球囊血管成形術後之新生血管內膜形成(Saltis J.等人，*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; 23(3), 193-200)。另外，TGF- β 1為活體外平滑肌細胞("SMC")遷移之有效刺激物且SMC在動脈壁中之遷移為動脈粥樣硬化及再狹窄之發病機制的影響因素。此外，在針對總膽固醇對內皮細胞產物之多變數分析中，TGF- β 受體ALK5與總膽固醇有關($P < 0.001$)(Blann A.D.等人，*Atherosclerosis*, 1996; 120(1-2), 221-6)。此外，源自人類動脈粥樣硬化病灶之SMC具有增加之ALK5/TGF- β II型受體比率。因為TGF- β 1在纖維增生性血管病灶中過表現，所以將允許受體I變異細胞以減慢但不受控之方式生長，同時過度產生細胞外基質組份(McCaffrey T.A.等人，Jr., *J. Clin. Invest.*, 1995; 96(6), 2667-75)。在進行活性基質合成之動脈粥樣硬化病灶中使TGF- β 1免疫定位於非泡沫狀巨噬細胞，其表明非泡沫狀巨

噬細胞可在動脈粥樣硬化重塑中經由TGF- β 依賴性機制參與調節基質基因表現。因此，抑制TGF- β 1對ALK5之作用亦適用於動脈粥樣硬化及再狹窄。

肝纖維化為對由許多媒介物(諸如B型肝炎及C型肝炎病毒、酒精或藥物及自體免疫疾病)觸發之慢性肝損傷的創口癒合反應失衡之結果。最終，肝纖維化可導致危急生命之肝硬化及肝癌(參見評述文章，Gressner等人(2006)*J. Cell. Mol. Med.* 2006, 10(1): 76-99)。

已知若干細胞信號路徑在慢性肝損傷後發生改變。TGF β 信號轉導、其受體及相關Smad信號轉導蛋白經文獻充分證明存在於纖維發生所涉及之細胞類型中。已發現TGF β 之循環量在許多纖維變性疾病(包括肝纖維化)之動物模型中升高。過表現TGF β 1之轉殖基因小鼠在包括肝、腎、肺及心臟之多個器官中發展成纖維化。顯然升高之TGF β 信號轉導與所有類型之纖維變性疾病(包括肝纖維化)有關。已進一步在若干研究中在纖維化模型中使用TGF β 抑制劑來驗證此觀點。TGF β 藉由結合兩種ser/thr激酶受體，TGF β RII及ALK5來介導其信號轉導。表現顯性陰性TGF β RII在二甲基亞硝胺誘導性肝纖維化之大鼠模型中顯示有益效應(參見Qi等人(1999) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 2345-9及Nakamura等人(2000) *Hepatology* 32: 247-55)。使用反義方法抑制TGF β 表現亦降低由膽管結紮誘導之肝纖維化(參見Arias等人(2003) *BMC Gastroenterol.* 3: 29)。最近，ALK5之小分子抑制劑，GW6604在治療性給與大鼠時

對治療二甲基亞硝胺誘導性肝纖維化具有顯著效應。相當顯著的是，GW6604預防40%之死亡率且使細胞外基質沈積抑制60%，此為纖維化之關鍵度量。重要的是，在用GW6604之3週治療期間注意到無明顯副作用(參見De Gouville等人(2005) *Br. J. Pharmacol.* 145: 166-77)。總之，此等研究表明抑制TGF β 信號轉導可為肝纖維變性疾病之有效治療。

TGF- β 1亦適用於創口修復。中和TGF- β 1之抗體已在許多模型中用於說明TGF- β 1信號轉導之抑制有益於在損傷後藉由在癒合過程期間限制過度瘢痕形成而恢復功能。舉例而言，在大鼠體內，中和TGF- β 1及TGF- β 2之抗體藉由減少單核細胞及巨噬細胞之數目以及減少皮膚纖維結合蛋白及膠原蛋白沈積來減少瘢痕形成且改良新皮之細胞結構(Shah M., *J. Cell. Sci.*, 1995, 108, 985-1002)。此外，TGF- β 抗體亦改良兔子之角膜創口之癒合(Moller-Pedersen T., *Curr. Eye Res.*, 1998, 17, 736-747)，且加速大鼠之胃潰瘍之創口癒合(Ernst H., *Gut*, 1996, 39, 172-175)。此等資料強有力地表明限制TGF- β 之活性將有益於許多組織且表明具有TGF- β 慢性升高之任何疾病將得益於抑制smad2及smad3信號轉導路徑。

TGF- β 亦與腹膜黏連有關(Sand G.M.等人, *Wound Repair Regeneration*, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510)。因此，ALK5之抑制劑將有益於預防手術程序後之腹膜及皮下纖維變性黏附。

TGF- β 亦與皮膚之光老化有關(參見Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, *Archives of Dermatology*, 138(11): 1462-1470, 2002年11月及Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin-modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3):137-144, 1998年3月)。

TGF- β 信號轉導亦與肺病症、尤其肺循環血壓過高及肺纖維化之發展有關(參見Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 2001年8月14日 ; 104(7): 790-5。Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006年4月28日)。

TGF- β 1含量在肺循環血壓過高之動物模型中增加(Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2003

年7月; 285(1): L209-21)。其他研究已表明源自肺內皮細胞之TGF- β 1可刺激肺血管平滑肌細胞之生長，其可成為在患有肺循環血壓過高之個體的肺脈管系統中觀察到之增強之肌化的基礎(Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006年4月14日)。因此，抑制TGF- β 1對ALK5之作用適用作肺循環血壓過高之治療性干預。

另外，難調控之TGF- β 信號轉導亦與特發性肺纖維化之發展有關。ALK5之活化導致Smad3活化及纖維變性過程所涉及之基因之表現的下游調節，諸如血漿素原活化劑抑制劑-1、前膠原蛋白3A1及結締組織生長因子。已證明TGF- β 1及其下游前纖維變性介體之含量在取自患有特發性肺纖維化之患者的支氣管肺泡灌洗中(Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1997 Feb; 181(2): 285-95)及在特發性肺纖維化之動物模型中(Westergren-Thorsson G, Hernnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary

fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 1993 Aug; 92(2):632-7)上調。

使用腺病毒載體介導之基因轉移使活性TGF- β 1在鼠類肺中之瞬時過表現導致野生型小鼠之進行性肺纖維化，而在TGF- β 1攻毒後至多28天在Smad3基因剔除小鼠之肺中未見纖維化 (Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res.* 2002 Apr-May; 28(3):233-50)。因此，ALK5之TGF- β 1活化之抑制亦適用於肺纖維化。

TGF- β 1亦可能與腫瘤有關且因此本發明之藥劑可適用於治療癌症，包括前列腺癌、乳腺癌、胃癌、血管生成、次生腫瘤、腫瘤，例如治療及/或預防腫瘤進展。

活化素信號轉導及活化素之過表現與涉及下列各者之病理學病症有關：細胞外基質累積及纖維化(例如，Matsuse, T.等人，*Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 13:17-24 (1995)；Inoue, S.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205: 441-448 (1994)；Matsuse, T.等人，*Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996)；De Bleser等人，*Hepatology* 26: 905-912 (1997)；Pawlowski, J. E., 等人，*J. Clin. Invest.* 100:639-648 (1997)；Sugiyama, M.等人，*Gastroenterology* 114:550-558 (1998)；Munz, B.等人，*EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999))、發炎性反應(例如，Rosendahl, A.等人，*Am. J. Respir. Cell*

Mol. Biol. 25:60-68 (2001))、惡病質或消瘦(Matzuk M. M. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. 等人, *Mol. Endocrinol.* 10: 531-543 (1996); Cipriano, S. C. 等人, *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000))、中樞神經系統中之疾病或病理反應(例如, Logan, A. 等人, *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. 等人, *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. 等人, *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. 等人, *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. 等人, *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002))及高血壓(例如, Dahly, A. J. 等人, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002))。研究已顯示TGF- β 及活化素可協同地用於誘導細胞外基質產生(例如, Sugiyama, M. 等人, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998))。

因此得出結論, 本發明之藥劑對Smad2及Smad3之ALK5及/或ALK4磷酸化的抑制可適用於治療及預防涉及此等信號轉導路徑之病症。

活化素信號轉導亦與肺病症、尤其肺循環血壓過高及肺纖維化之發展有關。舉例而言, 活化素A在來自患有間質性肺纖維化之患者之肺樣品中的表現證明活化素A在化生上皮、增生性平滑肌細胞、脫落細胞及肺泡巨噬細胞上之強表現。來自患有原發性或繼發性肺循環血壓過高之患者的肺動脈顯示平滑肌細胞上之豐富的免疫反應性活化素

A。此等發現表明此生長因子活化素A在與間質性肺纖維化及肺循環血壓過高相關之肺組織重塑的發病機制中之潛在作用(Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1996 Mar; 148(3): 707-13)。纖維母細胞及相關結締組織之增加係肺纖維化及肺循環血壓過高之特點。已證明活化素A調節人類肺纖維母細胞(HFL1)活性，尤其關於增殖及其分化為肌纖維母細胞，因此活化素A對肺纖維母細胞及其分化為肌纖維母細胞具有潛在效應，且可促進肺纖維化及高血壓中所觀察到之結構重塑(Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12; 228(2): 391-6)。藉由對大鼠進行博萊黴素(bleomycin)攻毒所介導之肺纖維化的誘導導致活化素A在浸潤於肺中之巨噬細胞中的表現上調，且在累積於纖維變性區域中之纖維母細胞中偵測到。向經博萊黴素治療之大鼠投與卵泡抑素(活化素信號轉導之拮抗劑)顯著降低支氣管肺泡灌洗中之巨噬細胞及嗜中性白血球之數目且降低蛋白質含量。卵泡抑素顯著降低浸潤細胞之數目，改善肺結構之損壞，且減弱肺纖維化(Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation

of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15; 172(6): 713-20)。

因此，經由ALK4抑制來抑制活化素信號轉導亦可有益於治療肺纖維化及肺循環血壓過高。

最近已證明，經由效應因子Smad3減少TGF- β 信號轉導增強骨基質之機械性質及礦物濃度，以及骨質量，從而使骨能夠較好地抵抗骨折。此等結果表明TGF- β 信號轉導之減少可視為治療骨病症之治療性目標。(Balooch G, 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005 Dec 27; 102(52): 18813-8)。因此，ALK5之TGF- β 1活化之抑制亦適用於增加骨之礦物密度強度及含量且可用於治療各種病狀，包括例如骨質減少、骨質疏鬆症、骨折及低骨礦物密度為疾病標誌之其他病症。

考慮其ALK-5及/或ALK-4受體之抑制，本發明之藥劑適用於治療由ALK-5及/或ALK-4受體介導之病狀。根據本發明之治療可為症狀性或預防性的。

因此，根據另一態樣，本發明提供本發明之藥劑於製備用於治療或預防由ALK-5抑制或ALK-4抑制介導之疾病或病狀之藥物中的用途。

由ALK-5抑制或ALK-4抑制介導之疾病或病狀包括絲球體腎炎、糖尿病性腎病、狼瘡腎炎、高血壓誘導性腎病、腎間質性纖維化、由藥物暴露併發症引起之腎纖維化、HIV相關腎病、移植腎病、由所有病因引起之肝纖維化、可歸因於感染之肝功能失常、酒精誘導性肝炎、膽樹之病

症、肺纖維化、肺循環血壓過高、急性肺損傷、成人呼吸窘迫症候群、特發性肺纖維化、慢性阻塞性肺病、由傳染性或毒性媒介物引起之肺病、梗塞後心臟纖維化、充血性心臟衰竭、擴張性心肌病、心肌炎、血管狹窄、再狹窄、動脈粥樣硬化、眼睛瘢痕、角膜瘢痕、增生性玻璃體視網膜病變、在由創傷或手術創口引起之創口癒合期間真皮中之過度或肥厚性瘢痕或瘢痕瘤形成、腹膜及皮下黏連、硬皮病、纖維硬化、進行性全身性硬化症、皮肌炎、多肌炎、關節炎、潰瘍、神經功能異常、男性勃起功能障礙、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、雷諾氏症候群 (Raynaud's syndrome)、纖維變性癌症、腫瘤轉移生長、輻射誘導性纖維化、血栓形成及諸如骨質減少及骨質疏鬆症之骨病狀，其與鈣消耗或再吸收增加有關或需要刺激骨形成及鈣固定於骨中。

由 ALK-5 抑制介導之疾病或病狀尤其包括慢性腎病、急性腎病、創口癒合、關節炎、骨質疏鬆症、腎病、充血性心臟衰竭、發炎性或阻塞性氣管疾病、肺循環血壓過高、潰瘍 (包括糖尿病性潰瘍、慢性潰瘍、胃潰瘍及十二指腸潰瘍)、眼睛病症、角膜創口、糖尿病性腎病、神經邏輯功能異常、阿茲海默氏病、動脈粥樣硬化、腹膜及皮下黏連、纖維化為主要組成部分之任何疾病 (包括 (但不限於) 例如腎纖維化、肺纖維化及肝纖維化)、B 型肝炎病毒 (HBV)、C 型肝炎病毒 (HCV)、酒精誘導性肝炎、血色素沉著症、原發性膽汁性肝硬化症、再狹窄、腹膜後纖維化、

腸系膜纖維化、子宮內膜異位、癥痕瘤、癌症、骨功能異常、發炎性病變、皮膚之癥痕及光老化。

本發明適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之哮喘，包括固有(非過敏性)哮喘及外來(過敏性)哮喘。哮喘之治療亦應理解為涵蓋治療例如不足4或5歲、展現喘鳴症狀且經診斷或可診斷為"喘鳴嬰兒"之個體，受到主要醫學關注且目前通常鑑定為初期或早期哮喘病患者之已確定患者類別。(為方便起見，此特定哮喘病狀稱為"喘鳴嬰兒症候群")。

哮喘治療之預防性功效將藉由例如急性哮喘或支氣管收縮發作之症狀發作之頻率或嚴重程度降低、肺功能改善或氣管高反應性改善來證明。其可進一步藉由其他症狀性療法，亦即當發生時用於或意欲限制或中斷症狀發作(例如消炎(例如皮質類固醇)或支氣管擴張)之療法的要求降低來證明。哮喘之預防性益處對於易患"晨間肺功能下降"之個體可尤其明顯。"晨間肺功能下降"為大多數哮喘病患者所共有、已公認之哮喘症候群且其特徵在於例如上午約4至6時之間(亦即通常大體上遠離任何先前投與之症狀性哮喘療法之時間)的哮喘發作。

本發明適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病狀包括成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；慢性阻塞性肺病或氣管疾病(COPD或COAD)，包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難；肺氣腫以及其他藥物療法、尤其其他吸入藥物療法所產生之氣管高反應性的惡化。本發明亦適用於治療

任何類型或起源之支氣管炎，包括例如急性支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎(arachidic bronchitis)、卡他性支氣管炎(catarrhal bronchitis)、哮吼性支氣管炎(croupus bronchitis)、慢性支氣管炎或結核性支氣管炎。此外，本發明適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之肺塵埃沈著病(發炎性、通常職業性肺病，常伴隨有氣管阻塞，不論慢性或急性且由重複吸入灰塵引起)，其包括例如鋁質沈著病、炭末沈著病、石棉沈著病、石末沈著病、駝鳥毛塵肺(ptilosis)、鐵質沈著病、矽粉沈著病、煙草末沈著病及棉屑沈著病。

較佳地，由ALK-5抑制或ALK-4抑制介導之疾病或病狀為肺循環血壓過高、肺纖維化、肝纖維化、肌肉疾病、癌症或骨質疏鬆症。

根據本發明之待治療之肺循環血壓過高包括原發性肺循環血壓過高(PPH)；繼發性肺循環血壓過高(SPH)；家族性PPH；偶發性PPH；前毛細管肺循環血壓過高；肺動脈血壓過高(pulmonary arterial hypertension, PAH)；肺動脈血壓過高(pulmonary artery hypertension)；特發性肺循環血壓過高；血栓性肺動脈病(TPA)；致叢性肺動脈病；功能性I類至IV類肺循環血壓過高；及與下列各者相關、有關或繼發於其之肺循環血壓過高：左心室功能障礙、僧帽瓣病、縮窄性心包炎、主動脈瓣狹窄、心肌症、縱隔纖維化、肺靜脈引流異常、肺靜脈阻塞病、膠原血管疾病、先天性心臟病、HIV病毒感染、諸如氟苯丙胺(fenfluramine)之藥物及毒素、先天性心臟病、肺靜脈血壓過高、慢性阻

塞性肺病、間質性肺病、睡眠呼吸障礙、肺泡通氣不足症、慢性高原缺氧暴露 (chronic exposure to high altitude)、新生兒肺病、肺泡毛細管發育不良、鎌狀細胞疾病、其他凝固障礙、慢性血栓性栓塞、結締組織疾病、狼瘡、血吸蟲病、肉狀瘤病或肺毛細管血管瘤病。

根據本發明之待治療之肺循環血壓過高最尤其為與呼吸系統之病症及/或低血氧症相關的肺循環血壓過高，該等呼吸系統之病症及/或低血氧症包括慢性阻塞性肺病、間質性肺病、睡眠呼吸障礙、肺泡通氣不足症、慢性高原缺氧暴露、新生兒肺病及肺泡毛細管發育不良，但尤其為慢性阻塞性肺病。

肺纖維化尤其包括特發性肺纖維化。

本發明之化合物亦可用於治療肌肉疾病，包括肌肉萎縮(例如廢用)、肌肉營養不良(例如杜興氏肌肉營養不良(Duchenne's Muscle Dystrophy)、碧加氏肌肉營養不良(Becker's Muscle Dystrophy)、肢帶型肌肉營養不良(Limb-Girdle Muscle Dystrophy)、面肩肱型營養不良(Facioscapulohumeral Dystrophy))、肌肉減少症及惡病質。

諸如肌肉萎縮及營養不良之肌肉疾病之治療為主要未滿足之醫學需要。僅有少數化合物批准用於經分類之肌肉病症，主要在癌症誘導及HIV肌肉消瘦或惡病質之領域，且還有一些藥物以標籤外用藥形式用於此等適應症。另外，此等藥物中之大多數僅解決重量減輕且並不特定地影響肌肉生長及功能。因此，需要用於治療與肌肉疾病相關之功

能障礙的有效療法，該等肌肉疾病與惡病質(例如癌症、HIV及COPD)、廢用性萎縮、肌肉減少症及營養不良有關。

肌抑素(myostatin)，轉化生長因子 β (TGF β)家族之一員為骨骼肌質量之關鍵陰性調節劑。在雙肌牛及患有骨骼肌肥大之人體中，偵測到肌抑素基因之不同突變(McPherron等人(1997)*Nature* 387: 83-90；Schuelke等人(2004)*N. Engl. J. Med.* 350: 2682-2688)。在各種活體內及活體外研究中證實肌抑素對於骨骼肌生長及病症之重要作用。舉例而言，肌抑素在小鼠中之肌肉特異性過表現引起肌肉質量減輕(Reisz-Porszasz等人(2003)*AJP-Endo.* 285: 876-888)，而無肌抑素之小鼠具有增加之骨骼肌質量及減少之體脂肪(Lin等人(2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706)。因此，肌抑素之全身性投藥誘導惡病質(Zimmers等人(2002)*Science* 296: 1486-1488)，而藉由例如肌抑素中和抗體JA16來抑制肌抑素增加野生型及營養不良型mdx小鼠之肌肉質量及強度(Bogdanovich等人(2002) *Nature* 420: 418-421.2002；Wagner等人(2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836；Wolfman等人(2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846)。另外，已在實驗及臨床肌肉萎縮中，諸如在患有人類免疫缺陷病毒(HIV)、癌症或肝硬化之患者以及老人之肌肉減少症及在糖皮質激素治療下中觀察到肌抑素含量升高(Ma等人(2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371；Gonzales-Cadavid等人(1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943；亦參見Reisz-Porszasz等人

(2003) *AJP-Endo.* 285:876-888 及 Jespersen 等人 (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82)。此等發現顯示肌抑素抑制劑作為肌肉萎縮及營養不良之治療的高度可能性。

肌抑素之作用方式仍在研究中。相對非常確定的是肌抑素經由 Smad2/3 進行信號轉導 (Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86)。此外，已顯示成熟肌抑素經由脂肪細胞中之活化素 IIb 型及活化素受體樣激酶 (ALK) 受體起作用 (Rebbarpragada 等人 (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242)。然而，未描述骨骼肌細胞中之各個發現。威信肌抑素經由 ALK 信號轉導抑制分化且引起萎縮。此外，ALK 信號轉導之抑制促進 skMC 分化且引起 skMC 肥大。

骨質疏鬆症係全身性骨骼病症，其特徵為低骨質量及骨組織之微結構退化，隨後骨脆性增加及易骨折。骨質疏鬆症候群為多方面的，包含原發性病症，諸如絕經後或年齡相關骨質疏鬆症，及伴隨疾病狀況或藥物之繼發性病狀。骨基質之機械性質及組成以及骨質量及結構為骨抵抗骨折之能力的關鍵決定因素。

因此，在另一態樣中，本發明包括一種用作藥物之本發明之藥劑。

在另一態樣中，本發明包括一種用於預防或治療與鈣消耗或再吸收增加有關或需要刺激骨形成及鈣固定於骨中之骨病狀的方法，其中向需要該治療之患者投與有效量之本發明之藥劑或其醫藥學上可接受及可裂解之酯或酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明包括一種用於預防或治療與鈣消

耗或再吸收增加有關或需要刺激骨形成及鈣固定於骨中之骨病狀的醫藥組合物，其包含本發明之藥劑或其醫藥學上可接受及可裂解之酯或酸加成鹽與醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑的混雜物。

在另一態樣中，本發明包括本發明之藥劑於製造用於治療或預防骨病狀之藥物中的用途。

本文以下所有實例之化合物均具有低於10 μM 、通常低於1 μM 之 IC_{50} 值。舉例而言，下列實例具有規定 IC_{50} 值。

實例	IC_{50} (μM)
1.1	0.004
1.5	0.008
1.9	0.086
1.13	0.055
1.17	0.076
1.23	0.077
1.30	0.047
1.46	0.052
2.2	0.108
2.7	0.281
2.12	0.147
2.18	0.057
2.20	0.097

藉由量測通用受質酪蛋白中之放射性標記之磷酸鹽[33P]合併來評估ALK5之激酶活性。人類ALK5之激酶域(胺基酸200-503)與N末端組胺酸標記融合。經由胺基酸204處之點突變(蘇胺酸變為天冬胺酸，ALK5 T204D)使得ALK5之激酶活性為組成性的且將激酶構築體工程化以自昆蟲細胞中之桿狀病毒表現構築體表現。將經純化、重組

表現之組胺酸標記的 ALK5 T204D 蛋白以 5.4 mg/ml 溶解於 50 mM Tris-HCl pH 8.0、150 mM NaCl、5 mM DTT 中。在使用當天，將 ALK5 T204D 溶解於檢定緩衝液(檢定緩衝液：20 mM Tris-HCl pH 7.4、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂)中為 2.5 µg/ml。

將測試化合物及參考化合物溶解於不含 DTT 而含有 5%(v/v) DMSO 之檢定緩衝液中。將測試及參考化合物之儲備溶液稀釋於具有 DTT(1.25 mM) 且含有 4.5%(v/v) DMSO 之檢定緩衝液中。將 10 µl 測試或參考化合物添加至 96 孔 U 型底板之適當孔中。藉由在 ALK5 激酶抑制劑參考化合物不存在下量測 ALK5 T204D 活性來測定總酶活性。藉由在 ALK5 激酶抑制劑參考化合物存在下量測 ALK5 T204D 之活性來測定非特異性結合(NSB)。每孔添加 10 µl 去磷酸化酪蛋白儲備溶液(將去磷酸化酪蛋白以 20 mg/ml 溶解於 ddH₂O 中)(最終檢定濃度為 200 微克/孔)。每孔添加 20 µl ALK5 T204D(2.5 µg/ml 溶液)(最終檢定濃度為 50 毫微克/孔)。使該等板以於室溫下培養 10 分鐘。

將 10 µl ATP 混合物添加至孔中以開始反應(最終檢定濃度為 0.66 nM [³³P] ATP/1 µM 未標記之 ATP/孔)。該 ATP 混合物如下製備，將未標記之 ATP(3 mM)溶解於 ddH₂O 中且將 pH 值調整至 7.4。 [³³P]ATP 之原料濃度為 10 µCi/µl。將適當體積之 [³³P]ATP 添加至未標記之 ATP 溶液中以致每孔最終檢定濃度為 0.1 µCi。添加 ATP 混合物後，將板於室溫下培養 50 分鐘。藉由添加 50 µL 終止緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 7.4、10 mM EDTA)來終止激酶反應。

將來自反應板之75微升/孔轉移至Multiscreen-IP板(藉由每孔添加50 μ L之70%(v/v)乙醇製備MultiScreen-IP板且將其於室溫下培養5分鐘)。藉由抽吸經由MultiScreen HTS真空歧管裝置(Millipore, 目錄號: MSVMHT500)來移除乙醇。藉由添加200微升/孔ddH₂O來將板洗滌兩次。將MultiScreen-IP板於室溫下培養30分鐘以使酪蛋白與板結合。藉由添加200微升/孔100 mM磷酸溶液將MultiScreen-IP板洗滌三次且自MultiScreen-IP板背面小心地移除密封墊並將板於烘箱中乾燥30分鐘。將MultiScreen-IP板背部密封, 添加50 μ L MicroscintTM20, 接著將板頂部密封且偵測放射性標記之酪蛋白並於TopCountTM板讀取器上使用³³P閃爍方案量化。

本發明之試劑亦適用作與諸如消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組織胺藥物、解充血藥物或止咳藥物物質之其他藥物物質組合使用之共治療劑, 尤其用於治療諸如上文中所提及之阻塞性或發炎性氣管疾病, 例如作為該等藥物之治療活性之增效劑或作為降低該等藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明之藥劑可與一或多種其他藥物物質混合於固定醫藥組合物中或其可在其他藥物物質之前、同時或之後分開投與。

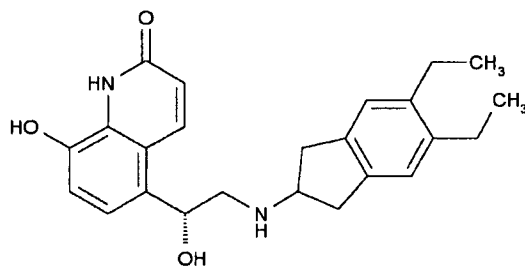
該等消炎藥包括類固醇, 尤其糖皮質類固醇, 諸如布地奈德(budesonide)、氯地米松二丙酸酯(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米他松(mometasone furoate), 或WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879

、WO 02/00679[Novartis](尤其實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101之彼等者)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827及WO 04/66920中所述之類固醇；非類固醇糖皮質激素受體促效劑，諸如DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935、WO 04/26248及WO 05/05452中所述之彼等者；LTB₄拮抗劑，諸如BIIL 284、CP-195543、DPC11870、LTB₄乙醇醯胺、LY 293111、LY 255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228及US 5451700及WO 04/108720中所述之彼等者；LTD₄拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)、普魯司特(pranlukast)、紮魯司特(zafirlukast)、安可來(accolate)、SR2640、Wy-48,252、ICI 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913及L-648051；多巴胺(Dopamine)受體促效劑，諸如卡麥角林(cabergoline)、溴麥角環肽(bromocriptine)、羅匹尼洛(ropinirole)及4-羥基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)-丙基]磺醯基]乙基]胺基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其醫藥學上可接受之鹽(鹽酸鹽為Viozan®-AstraZeneca)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall

Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)、GRC 3886 (Oglemilast、Glenmark)、WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 04/000814、WO 04/000839及WO 04/005258(Merck)、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607、WO 04/037805、WO 04/063197、WO 04/103998、WO 04/111044、WO 05/012252、WO 05/012253、WO 05/013995、WO 05/030212、WO 05/030725、WO 05/087744、WO 05/087745、WO 05/087749及WO 05/090345以及WO 98/18796及WO 03/39544中所述之彼等者；A2a促效劑，諸如EP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO

02/22630 、 WO 02/96462 、 WO 03/086408 、 WO 04/039762 、 WO 04/039766 、 WO 04/045618 及 WO 04/046083 中所述之彼等者；及 A2b 拮抗劑，諸如 WO 02/42298 及 WO 03/042214 中所述之彼等者。

該等支氣管擴張藥物包括 β -2 腎上腺素受體促效劑。合適之 β -2 腎上腺素受體促效劑包括舒喘寧(albuterol)(沙丁胺醇(salbutamol))、羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)、卡莫特羅(carmoterol)、GSK159797 及其醫藥學上可接受之鹽，及 WO 0075114 之式 I 化合物(呈游離或鹽或溶劑合物形式)，該文獻以引用的方式併入本文中，較佳為其實例之化合物，尤其為下式化合物



及其醫藥學上可接受之鹽，以及 WO 04/16601 之式 I 化合物或 WO 04/087142 之式 I 化合物(呈游離或鹽或溶劑合物形式)。其他合適之 β -2-腎上腺素受體促效劑包括化合物，諸如下列專利中所述之彼等者以及下列專利之化合物：EP 147719、EP 1440966、EP 1460064、EP 1477167、EP 1574501、JP 05025045、JP 2005187357、US 2002/0055651、US 2004/0242622、US 2004/0229904、US 2005/0133417、US 2005/5159448、US 2005/5159448、US

2005/171147、US 2005/182091、US 2005/182092、US 2005/209227、US 2005/256115、US 2005/277632、US 2005/272769、US 2005/239778、US 2005/215542、US 2005/215590、US 2006/19991、US 2006/58530、WO 93/18007、WO 99/64035、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618 WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/087142、WO 04/89892、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/33121、WO 05/40103、WO 05/44787、WO 05/58867、WO 05/65650、WO 05/66140、WO 05/70908、WO 05/74924、WO 05/77361、WO 05/90288、WO 05/92860、WO 05/92887、WO 05/90287、WO 05/95328、WO 05/102350、WO 06/56471、WO 06/74897或WO 06/8173。

該等支氣管擴張藥物亦包括其他抗膽鹼能或抗毒蕈鹼藥劑，尤其異丙托溴銨(ipratropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、噻托銨鹽(tiotropium salt)、格隆溴銨(glycopyrrolate)、CHF 4226(Chiesi)及SVT-40776，以及下列專利中所述之彼等者：EP 424021、US 3714357、US 5171744、US 2005/171147、US 2005/182091、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、

WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/18422、WO 04/05285、WO 04/96800、WO 05/77361及WO 06/48225。

合適之雙重消炎及支氣管擴張藥物包括雙重 β -2腎上腺素受體促效劑/蕁毒鹼拮抗劑，諸如US 2004/0167167、US 2004/0242622、US 2005/182092、US 2005/256114、US 2006/35933、WO 04/74246、WO 04/74812、WO 04/89892及WO 06/23475中所揭示之彼等者。

合適之抗組織胺藥物物質包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、左西替利嗪(levocetirizine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、反丁烯二酸克雷滿汀(clemastine fumarate)、普敏太定(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、阿替伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、二甲茆定(dimetindene)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特芬那定(tefenadine)以及WO 03/099807、WO 04/026841及JP 2004107299中所揭示之彼等者。

根據本發明之另一實施例，本發明之藥劑可用作其他療法之增補劑或佐劑，例如使用骨骼再吸收抑制劑之療法，例如骨質疏鬆症療法，尤其利用鈣、降鈣素或其類似物或衍生物之療法，例如：鮭魚、鰻魚或人類抑鈣素；類固醇激素，例如雌激素、部分雌激素促效劑或雌激素-助孕素

組合；SERM(選擇性雌激素受體調節劑)，例如雷諾昔酚(raloxifene)、拉索昔芬(lasofloxifene)、TSE-424、FC1271、替勃龍(Tibolone)(Livial A)、維生素D或其類似物；或PTH、PTH片段或PTH衍生物，例如PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂或PTS 893。

根據上文，本發明亦提供一種用於治療阻塞性或發炎性氣管疾病之方法，其包含向有需要之個體、尤其人類個體投與如上文所述之本發明之藥劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在另一態樣中，本發明提供一種如上文所述之本發明之藥劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於製備用於治療阻塞性或發炎性氣管疾病之藥物。

本發明之藥劑可藉由任何適當途徑投與，例如經口，例如以錠劑或膠囊之形式；非經腸，例如經靜脈內；經皮膚表面，例如治療牛皮癬；經鼻內，例如治療枯草熱；或較佳藉由吸入，尤其治療阻塞性或發炎性氣管疾病。詳言之，本發明之藥劑可以可吸入調配物形式傳遞以用於治療COPD及哮喘。

在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含呈游離形式或呈其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之形式的本發明之藥劑，視情況以及其醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。該等組合物可使用蓋倫技術所已知之習知稀釋劑或賦形劑及技術來製備。因此，口服劑型可包括錠劑及膠囊。用於表面投藥之調配物可採用乳膏、軟膏、凝膠或經皮傳遞系統(例如貼片)之形式。用於吸入之組合物可包含

氣溶膠或其他可霧化調配物或乾粉調配物。

當活性成份之可吸入形式為氣溶膠組合物時，吸入裝置可為具備適合於傳遞定劑量(諸如 10 μ l 至 100 μ l，例如 25 μ l 至 50 μ l)之組合物之閥門的氣溶膠小瓶，亦即稱為定劑量吸入器之裝置。合適之該等氣溶膠小瓶及用於在壓力下使氣溶膠組合物容納於其中之程序為熟習吸入療法者所熟知。舉例而言，氣溶膠組合物可自塗膜罐投與，例如如 EP-A-0642992 中所述。當可吸入形式之活性成份為可噴霧之水性、有機或水性/有機分散液時，吸入裝置可為已知噴霧器，例如習知氣動噴霧器，諸如噴氣噴霧器；或超音波噴霧器，其可含有例如 1 ml 至 50 ml、通常 1 ml 至 10 ml 之分散液；或掌上型噴霧器，有時稱為輕霧或軟霧吸入器，例如電子控制裝置，諸如 AERx(Aradigm, US) 或 Aerodose(Aerogen)；或機械裝置，諸如 RESPIMAT(Boehringer Ingelheim)噴霧器，其允許比習知噴霧器小得多的噴霧體積，例如 10 μ l 至 100 μ l。當可吸入形式之活性成份為細粉狀微粒形式時，吸入裝置可為例如適合於自含有包含劑量單位之(A)及/或(B)之乾粉的膠囊或發泡藥傳遞乾粉之乾粉吸入裝置或適合於每次致動傳遞例如 3-25 mg 之包含劑量單位之(A)及/或(B)的乾粉之多劑量乾粉吸入(MDPI)裝置。乾粉組合物較佳含有稀釋劑或載劑(諸如乳糖)，及幫助防止由水分引起之產物效能退化的化合物(例如硬脂酸鎂)。合適之該等乾粉吸入裝置包括下列專利中所揭示之裝置：US 3991761(包括 AEROLIZER™裝置)、WO 05/113042、WO 97/20589(包括 CERTIHALER™裝

置)、WO 97/30743(包括 TWISTHALER™ 裝置)及 WO 05/37353(包括 GYROHALER™ 裝置)。

本發明亦包括：(A)呈游離形式之本發明之藥劑，或呈可吸入形式之其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(B)包含呈可吸入形式之該化合物以及呈可吸入形式之醫藥學上可接受之載劑的可吸入藥物；(C)包含與吸入裝置有關之呈可吸入形式之該化合物的藥品；及(D)含有呈可吸入形式之該化合物的吸入裝置。

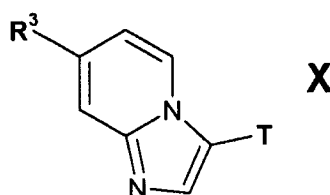
用於實踐本發明之本發明之藥劑的劑量當然將視例如所治療之特定病狀、所需效應及投藥方式而變化。一般而言，適合於藉由吸入投藥之日劑量為約 0.0001 mg/kg 至 30 mg/kg，通常為每患者 0.01 mg 至 10 mg，而對於口服投藥而言，合適之日劑量為約 0.01 mg/kg 至 100 mg/kg。

【實施方式】

本發明係以下列實例來說明。

實例

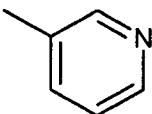
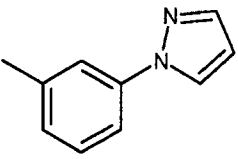
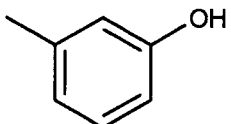
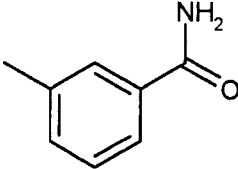
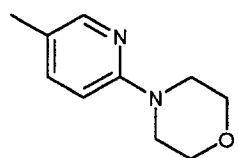
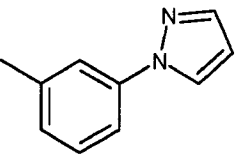
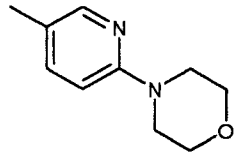
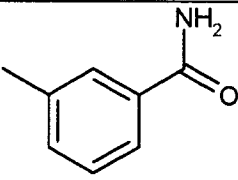
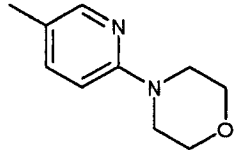
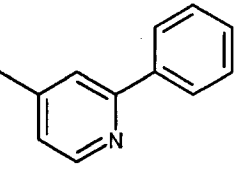
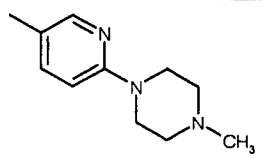
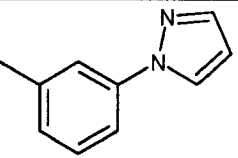
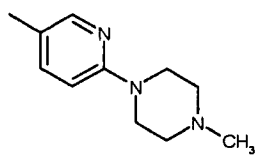
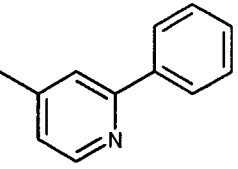
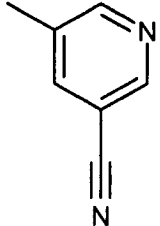
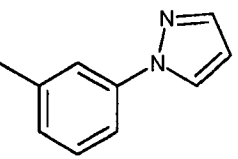
本發明之實例化合物包括式 X 化合物



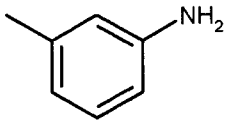
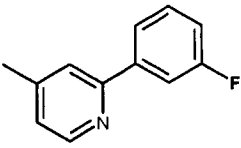
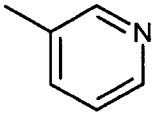
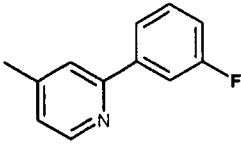
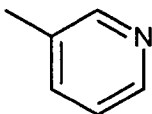
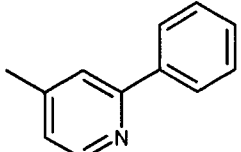
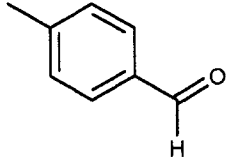
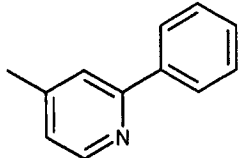
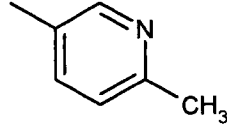
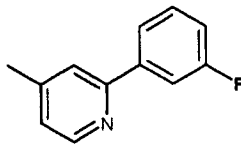
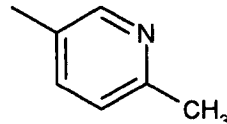
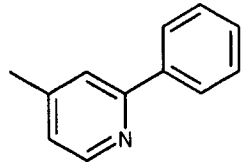
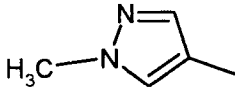
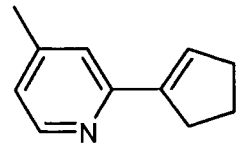
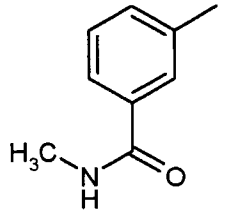
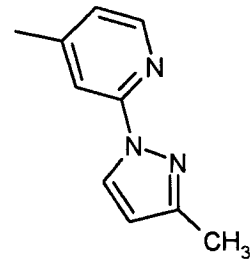
其中 R³ 及 T 如以下表 1 中所示。製備方法在下文描述。

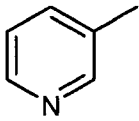
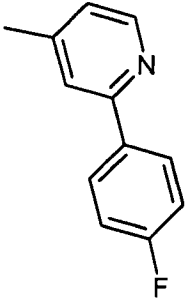
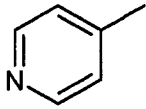
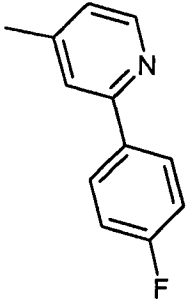
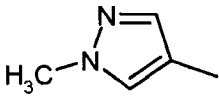
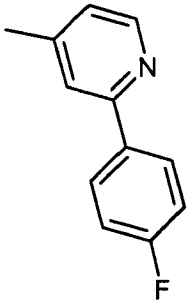
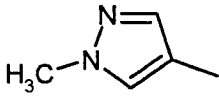
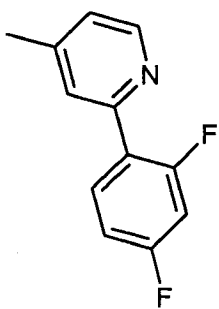
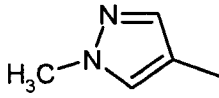
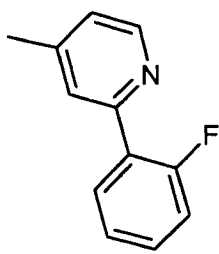
表 1

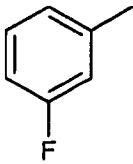
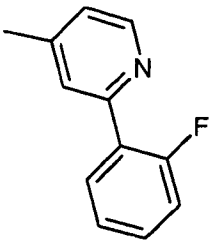
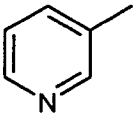
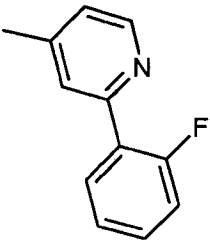
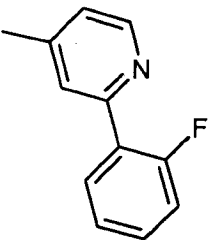
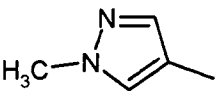
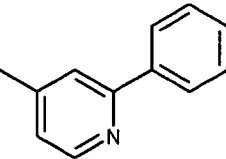
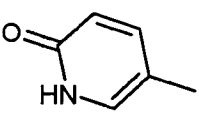
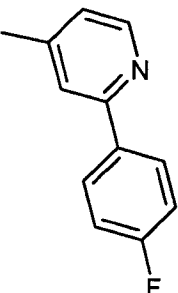
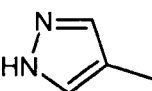
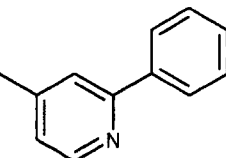
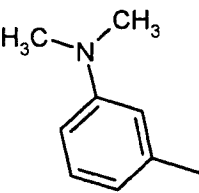
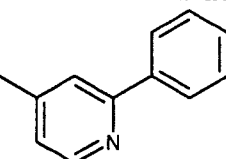
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
----	----------------	---	--------------------	----

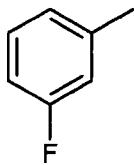
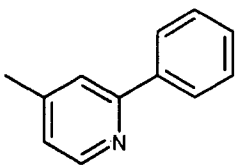
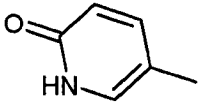
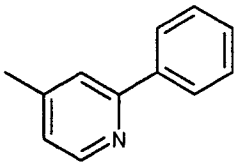
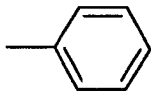
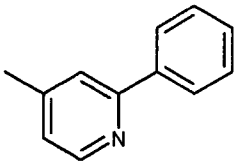
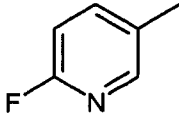
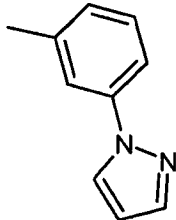
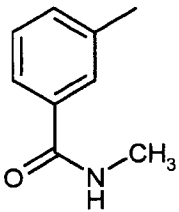
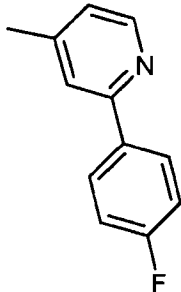
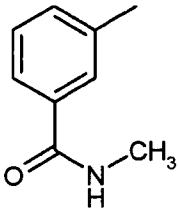
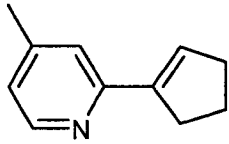
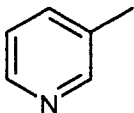
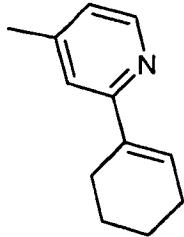
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.1			338	A
1.2			330	A
1.3			350	A
1.4			400	A
1.5			434	A
1.6			436	A
1.7			447	A
1.8			362	A

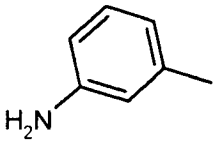
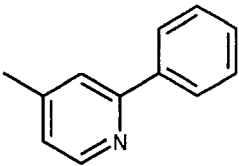
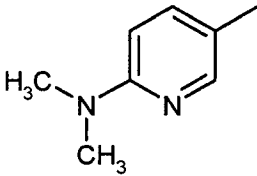
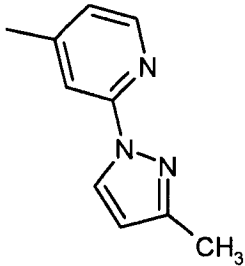
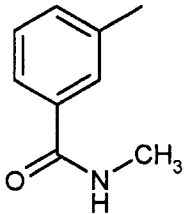
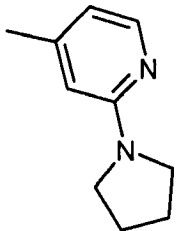
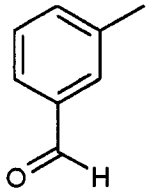
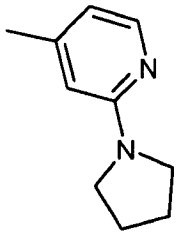
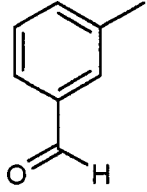
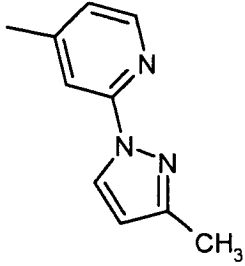
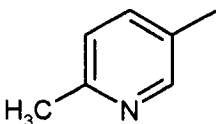
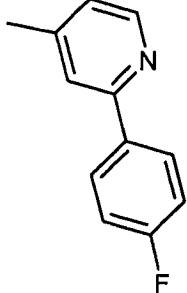
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.9			365	A
1.10			409	A
1.11			409	A
1.12			420	A
1.13			423	A
1.14			405	A
1.15			419	A

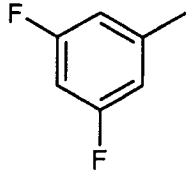
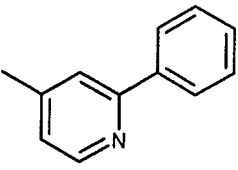
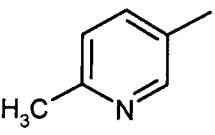
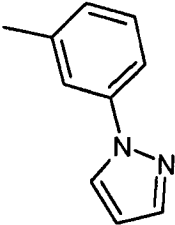
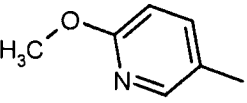
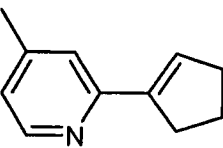
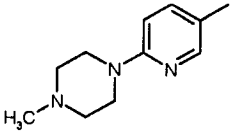
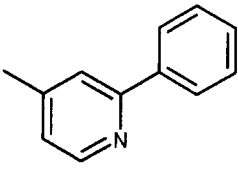
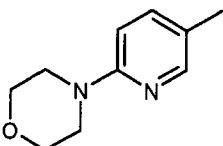
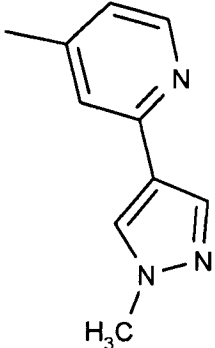
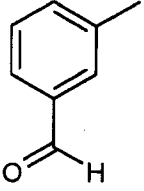
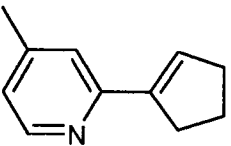
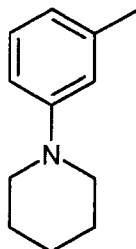
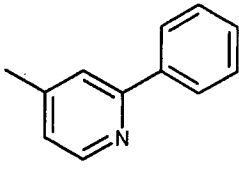
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.16			381	A
1.17			367	A
1.18			349	A
1.19			376	A
1.20			381	A
1.21			363	A
1.22			342	A
1.23			409	A

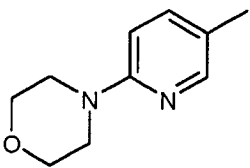
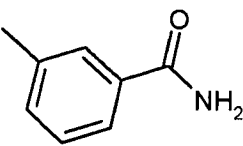
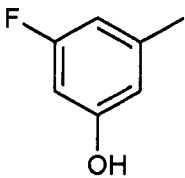
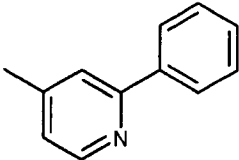
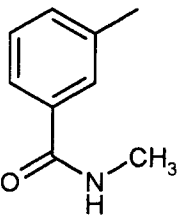
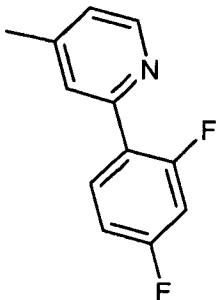
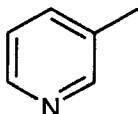
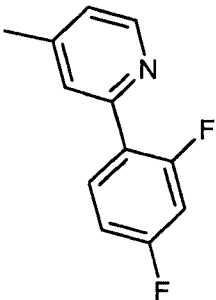
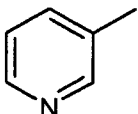
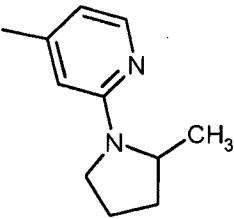
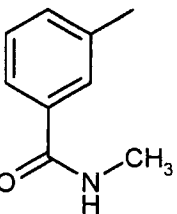
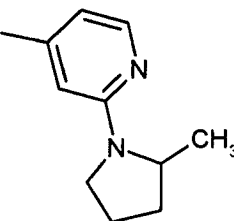
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.24			367	A
1.25			367	A
1.26			370	A
1.27			388	A
1.28			370	A

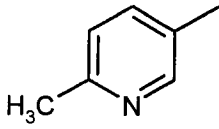
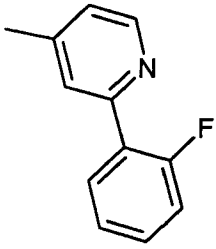
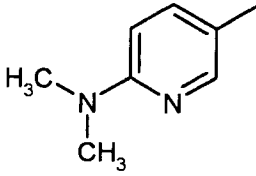
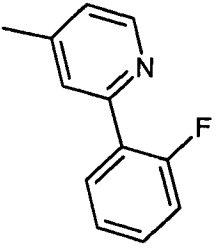
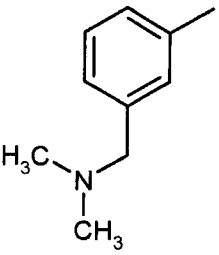
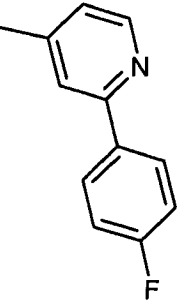
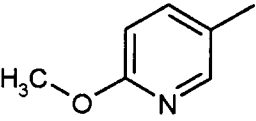
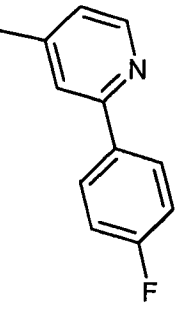
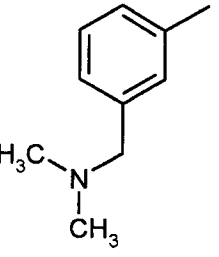
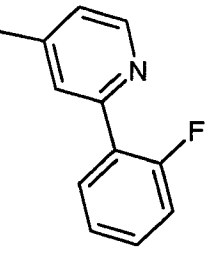
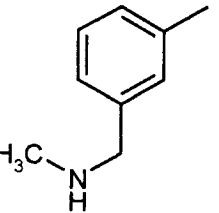
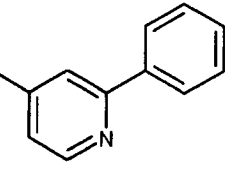
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.29			384	A
1.30			367	A
1.31			423	A
1.32			352	A
1.33			383	A
1.34			338	A
1.35			391	A

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.36			366	A
1.37			365	A
1.38			348	A
1.39			356	A
1.40			423	A
1.41			395	A
1.42			353	A

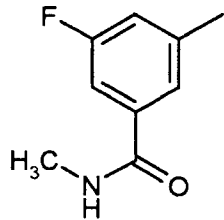
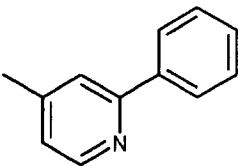
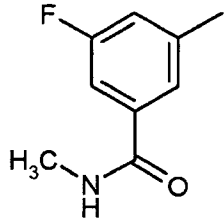
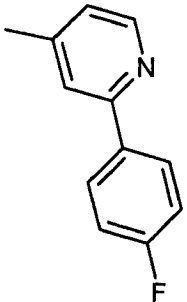
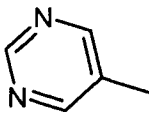
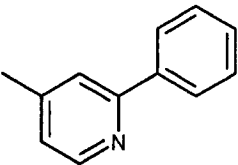
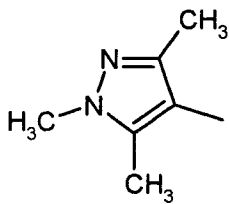
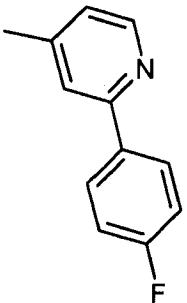
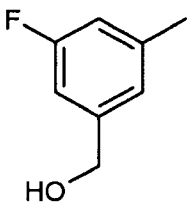
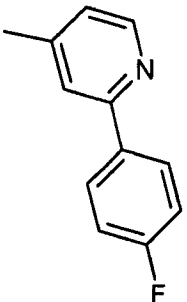
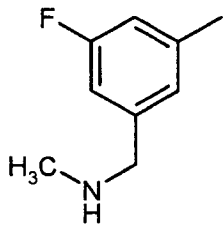
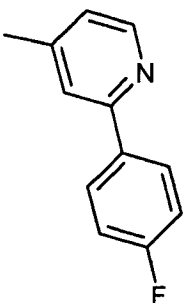
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.43			363	A
1.44			396	A
1.45			398	A
1.46			369	A
1.47			380	A
1.48			381	A

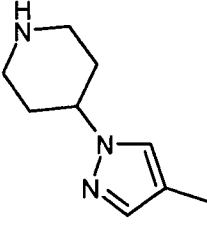
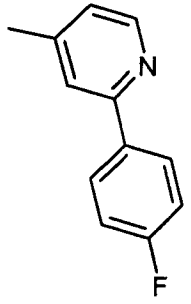
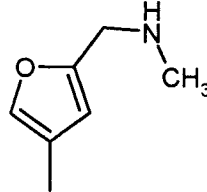
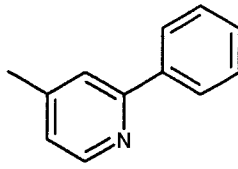
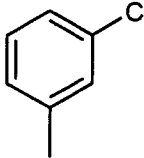
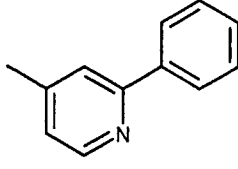
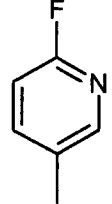
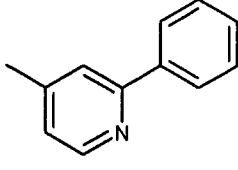
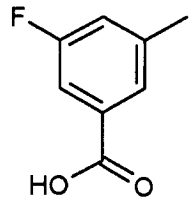
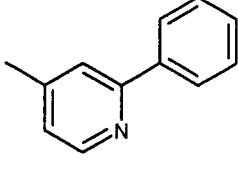
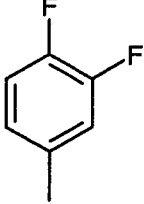
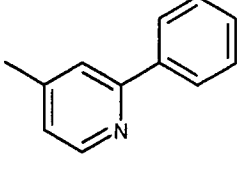
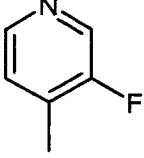
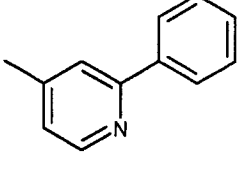
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.49			384	A
1.50			352	A
1.51			369	A
1.52			447	A
1.53			438	A
1.54			366	A
1.55			431	A

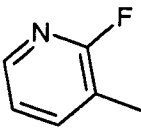
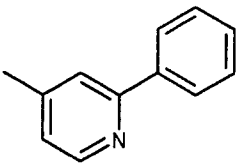
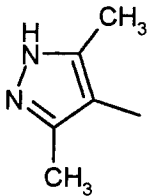
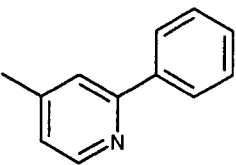
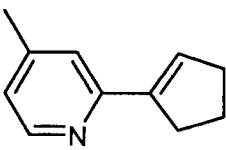
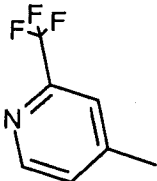
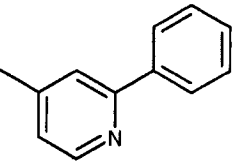
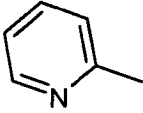
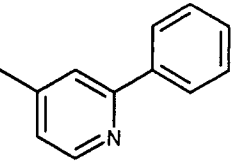
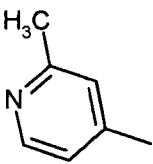
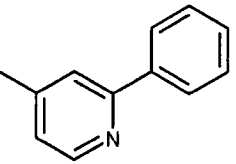
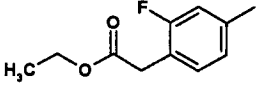
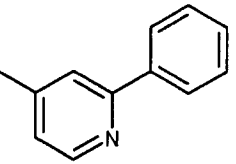
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.56			400	A
1.57			382	A
1.58			441	A
1.59			385	A
1.60			356	A
1.61			412	A

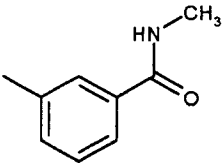
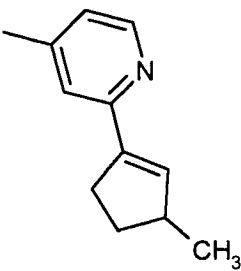
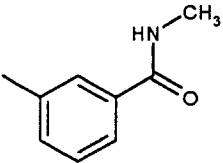
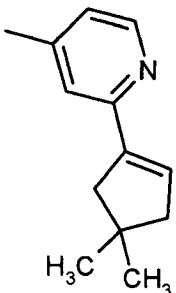
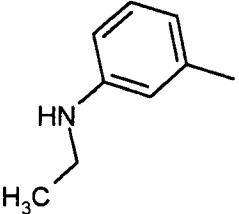
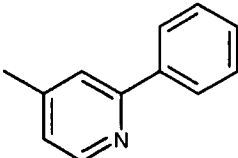
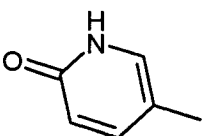
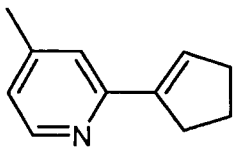
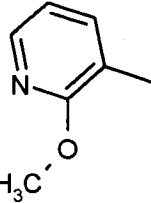
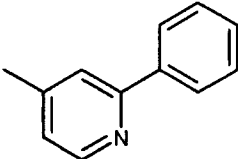
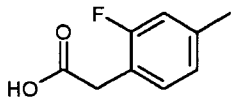
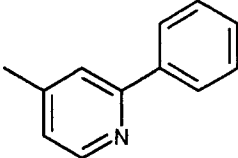
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.62			381	A
1.63			410	A
1.64			423	A
1.65			397	A
1.66			423	A
1.67			391	A

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.68			381	A
1.69			492	A
1.70			406	A
1.71			396	A
1.72			328	A
1.73			328	A
1.74			344	A
1.75			356	A

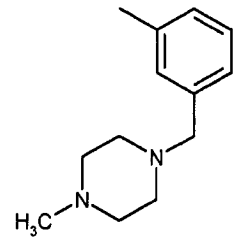
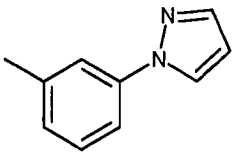
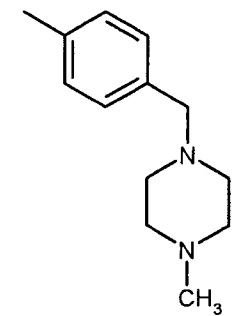
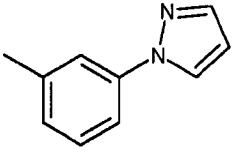
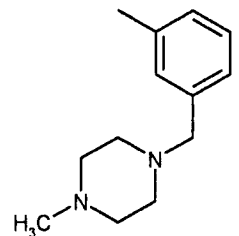
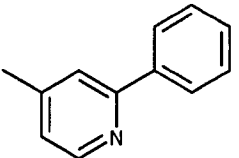
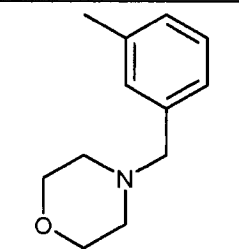
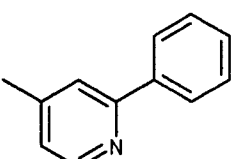
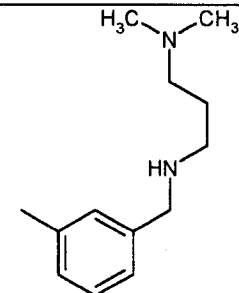
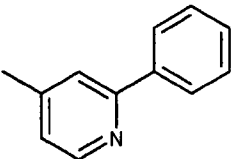
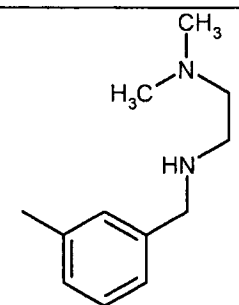
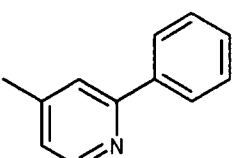
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.76			423	A
1.77			441	A
1.78			350	A
1.79			398	A
1.80			414	A
1.81			427	A

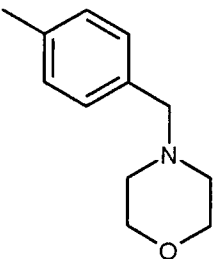
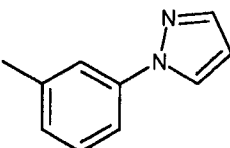
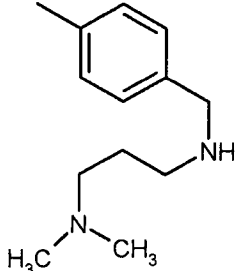
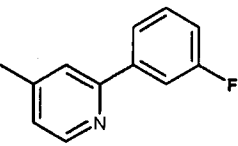
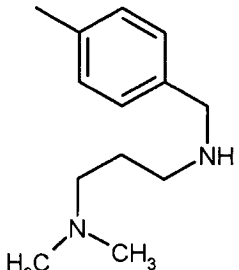
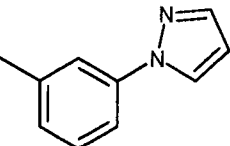
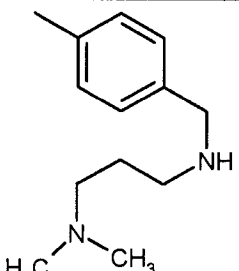
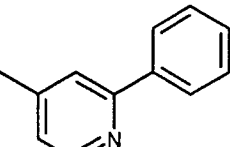
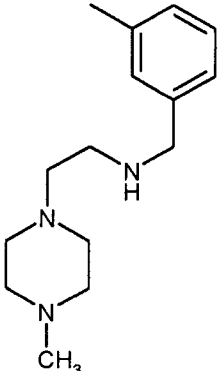
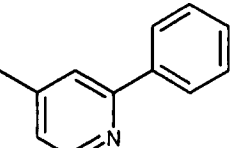
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.82			439	A
1.83			381	A
1.84			382	A
1.85			367	A
1.86			410	A
1.87			384	A
1.88			367	A

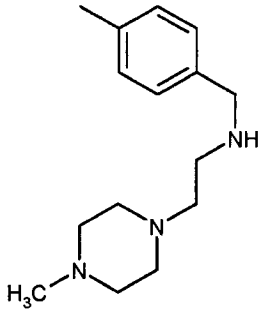
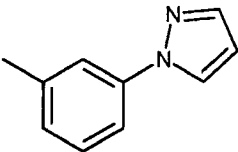
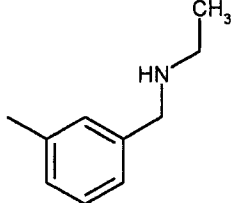
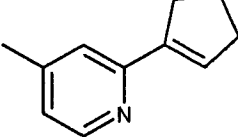
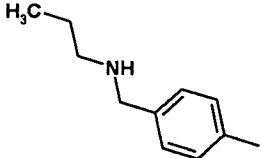
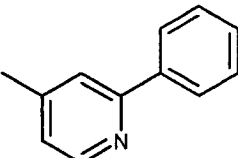
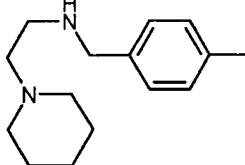
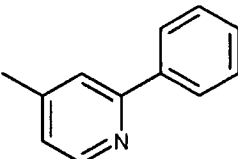
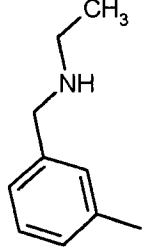
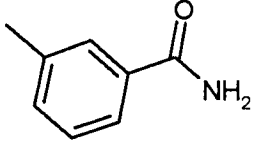
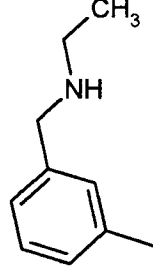
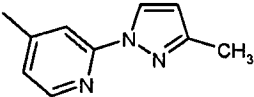
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.89			367	A
1.90			366	A
1.91			338	A
1.92			417	A
1.93			349	A
1.94			363	A
1.95			452	A

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.96			409	A
1.97			423	A
1.98			391	A
1.99			355	A
1.100			379	A
1.101			424	A

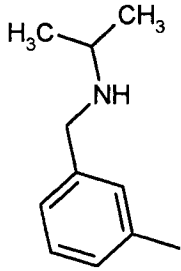
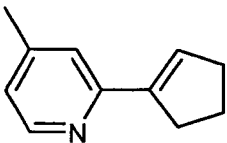
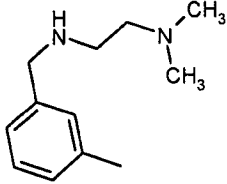
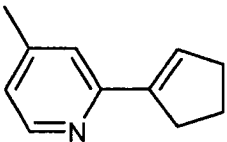
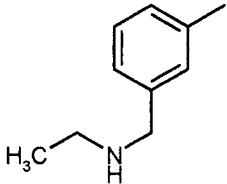
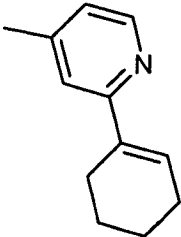
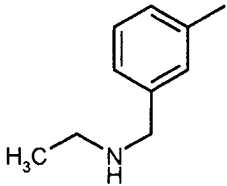
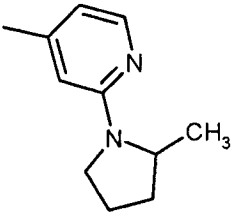
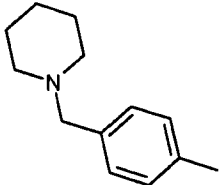
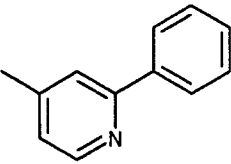
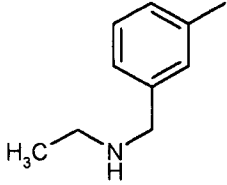
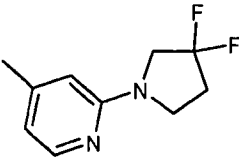
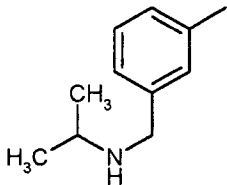
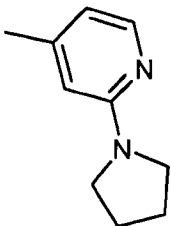
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.102			382	A
1.103			453	A
1.104			443	A
1.105			394	B
1.106			338	B
1.107			315	B
1.108			318	B
1.109			349	B

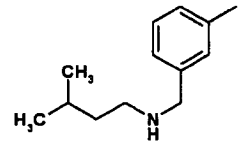
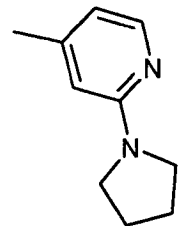
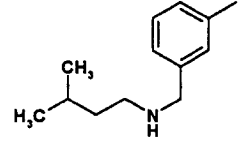
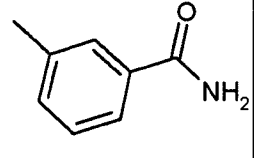
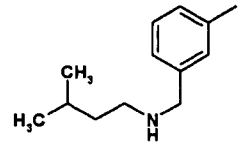
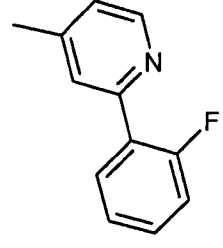
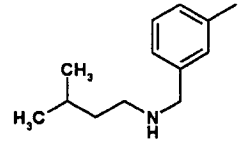
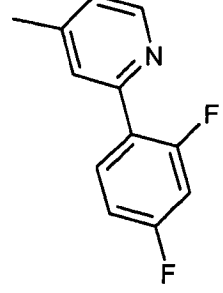
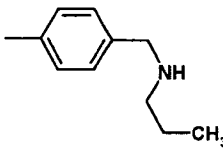
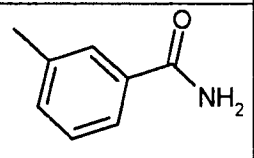
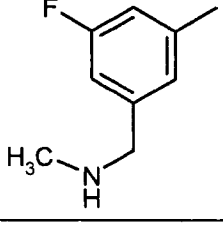
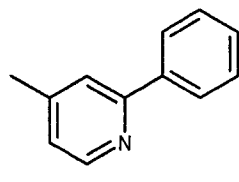
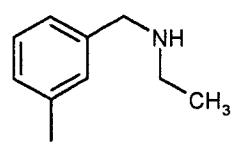
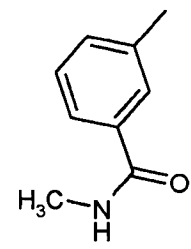
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.110			449	C
1.111			449	C
1.112			460	C
1.113			447	C
1.114			462	C
1.115			448	C

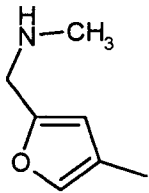
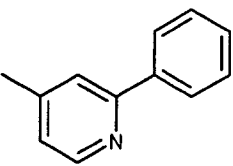
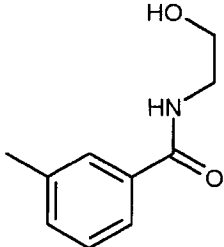
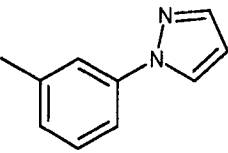
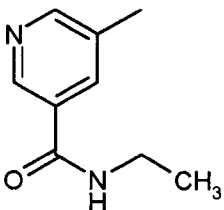
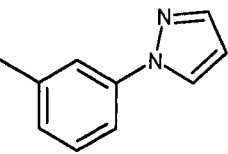
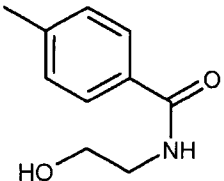
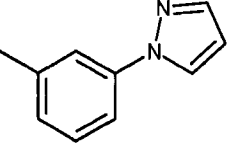
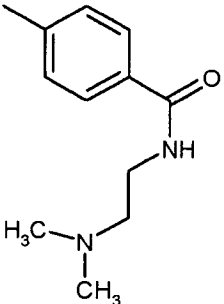
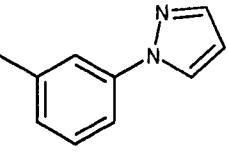
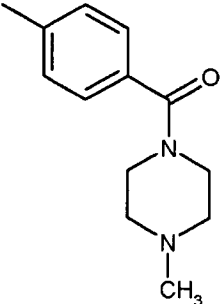
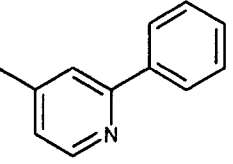
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.116			436	C
1.117			480	C
1.118			451	C
1.119			462	C
1.120			503	C

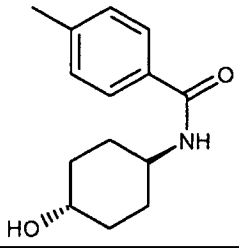
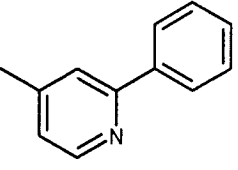
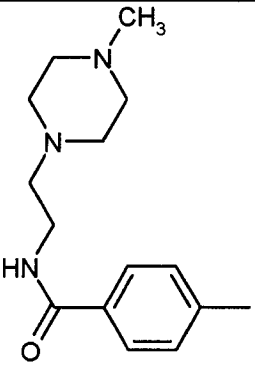
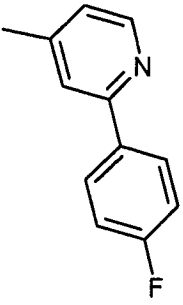
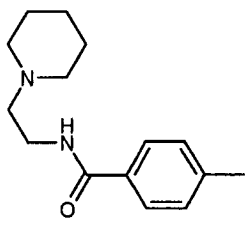
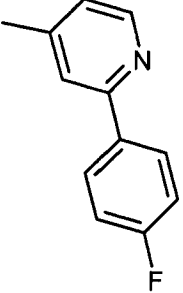
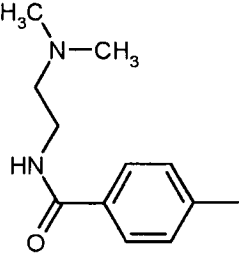
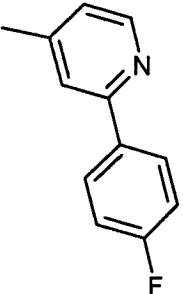
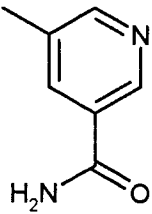
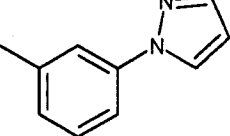
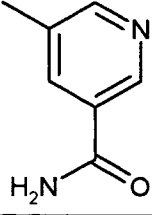
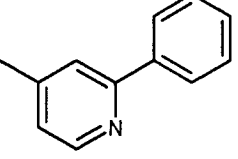
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.121			492	C
1.122			395	C
1.123			419	C
1.124			488	C
1.125			371	C
1.126			409	C

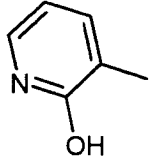
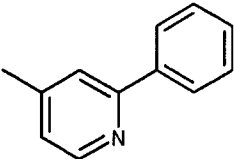
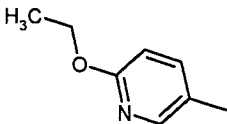
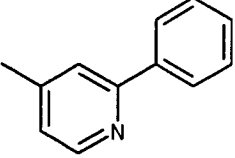
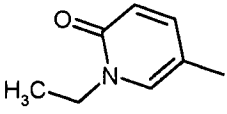
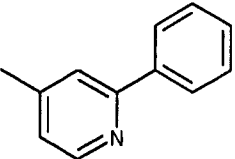
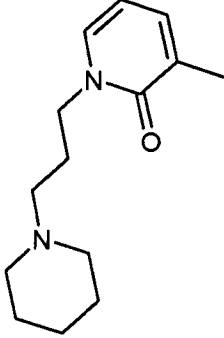
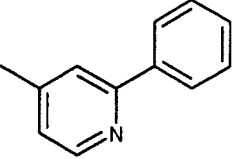
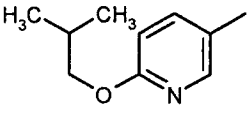
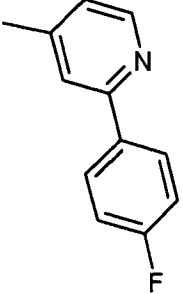
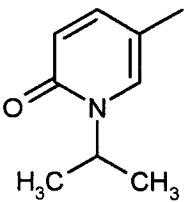
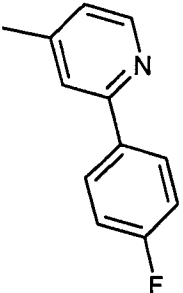
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.127			478	C
1.128			423	C
1.129			441	C
1.130			423	C
1.131			521	C

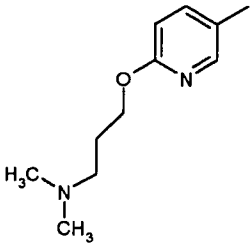
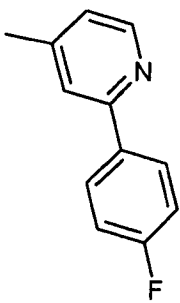
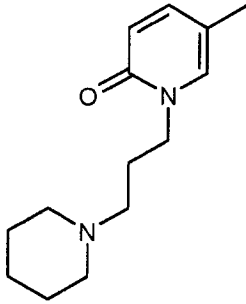
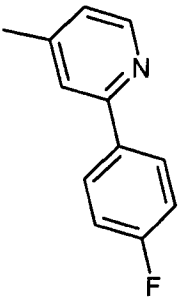
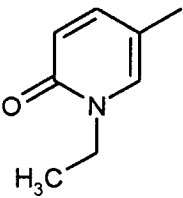
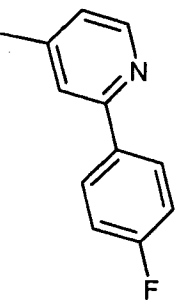
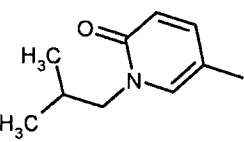
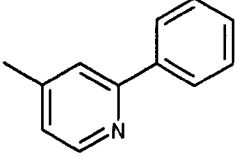
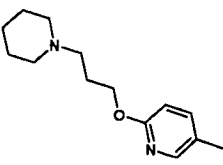
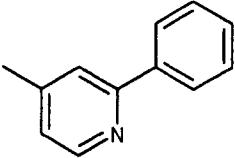
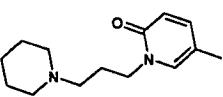
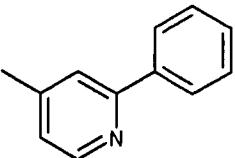
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.132			409	C
1.133			438	C
1.134			409	C
1.135			412	C
1.136			445	C
1.137			434	C
1.138			412	C

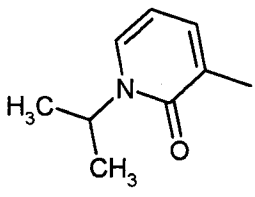
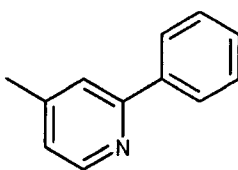
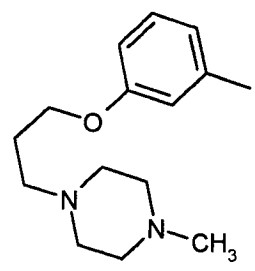
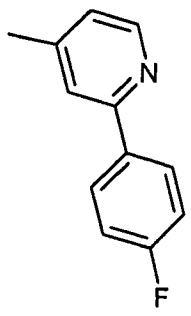
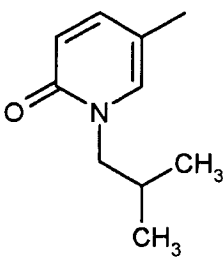
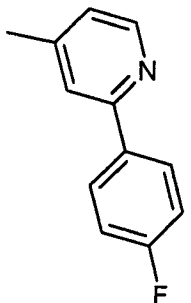
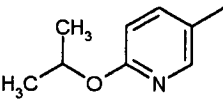
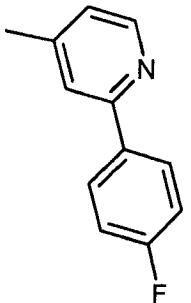
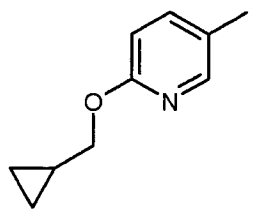
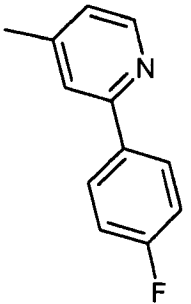
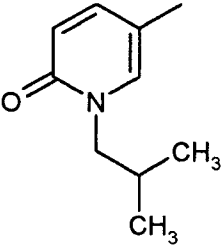
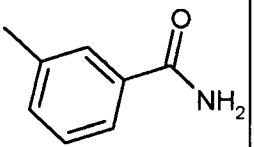
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.139			440	C
1.140			413	C
1.141			465	C
1.142			484	C
1.143			385	C
1.144			409	C
1.145			385	C

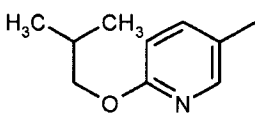
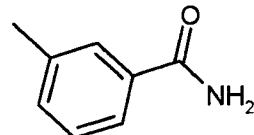
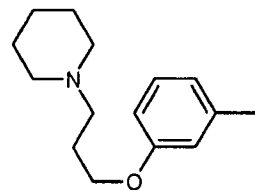
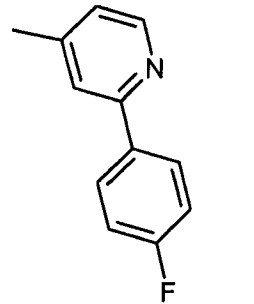
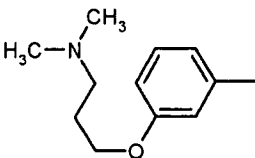
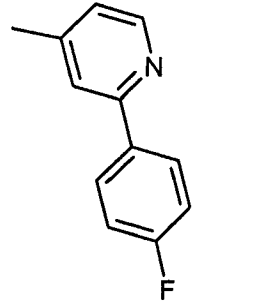
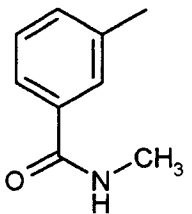
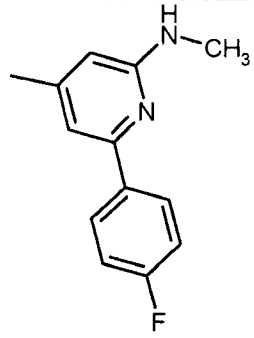
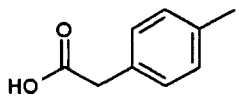
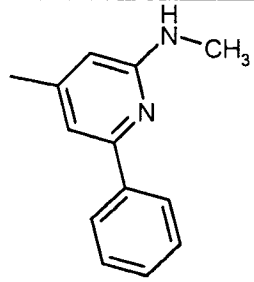
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.146			395	C
1.147			424	D
1.148			409	D
1.149			424	E
1.150			451	E
1.151			474	E

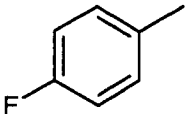
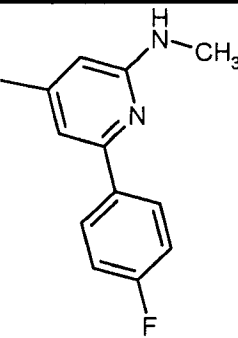
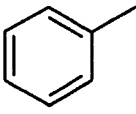
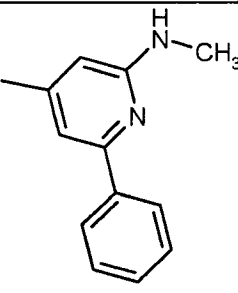
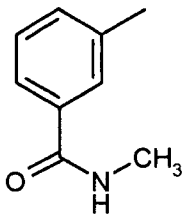
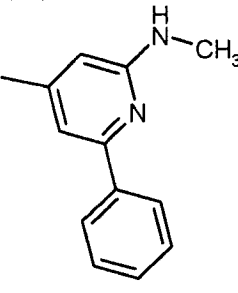
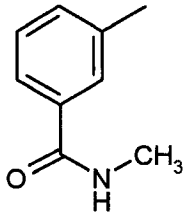
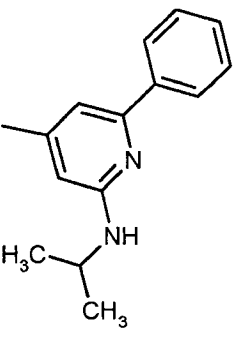
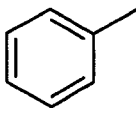
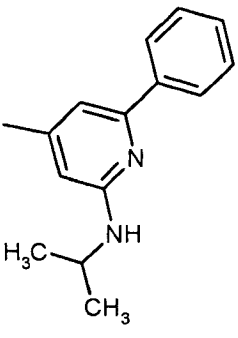
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.152			489	E
1.153			535	E
1.154			520	E
1.155			480	E
1.156			381	F
1.157			392	F

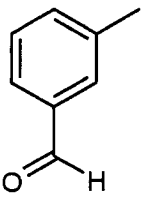
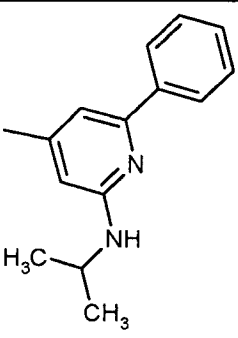
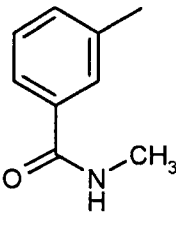
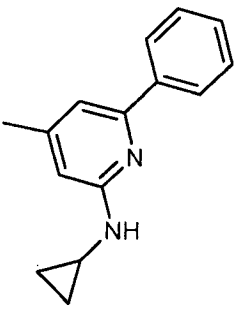
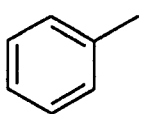
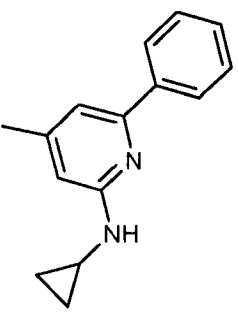
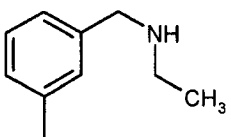
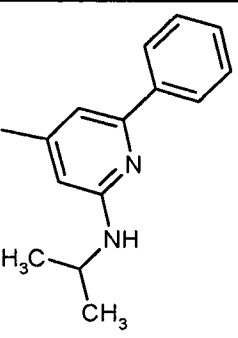
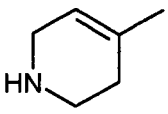
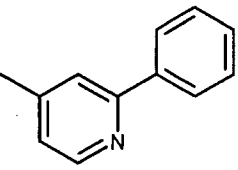
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.158			365	H
1.159			393	I
1.160			393	I
1.161			490	I
1.162			439	I
1.163			425	I

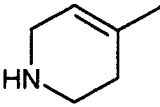
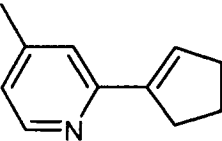
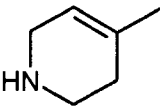
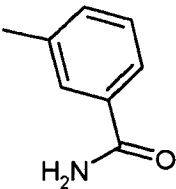
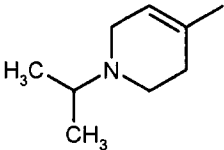
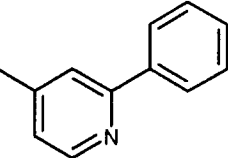
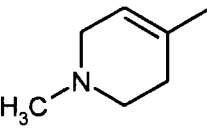
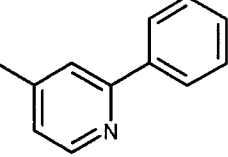
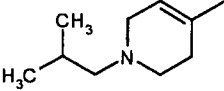
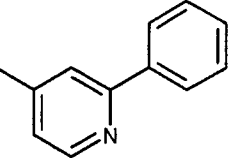
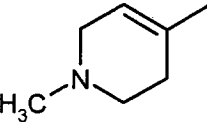
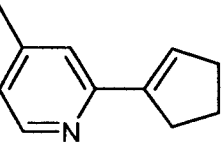
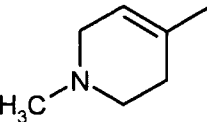
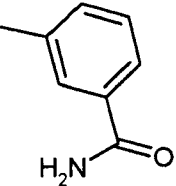
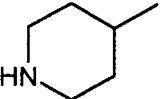
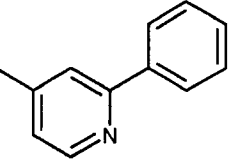
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.164			468	I
1.165			508	I
1.166			411	I
1.167			421	I
1.168			490	I
1.169			490	I

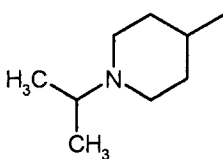
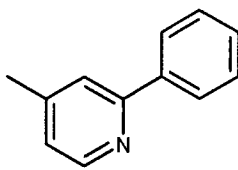
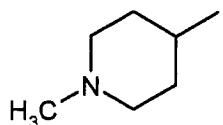
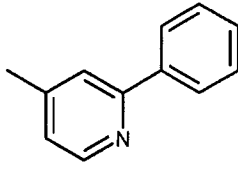
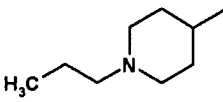
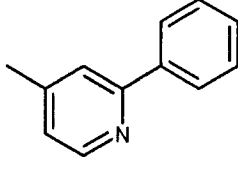
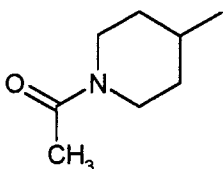
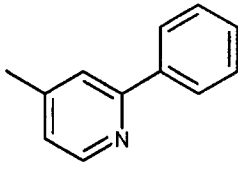
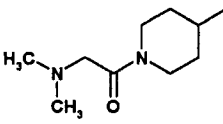
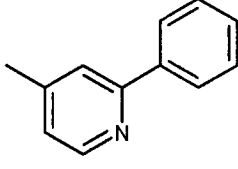
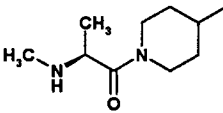
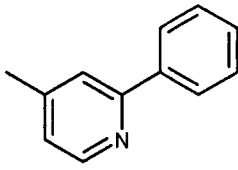
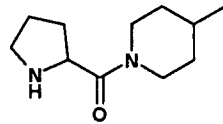
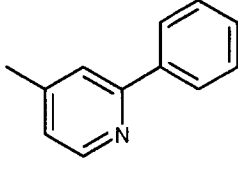
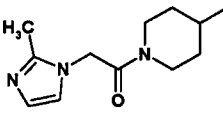
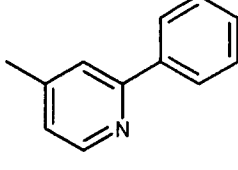
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.170			407	I
1.171			522	I
1.172			439	I
1.173			425	I
1.174			437	I
1.175			387	I

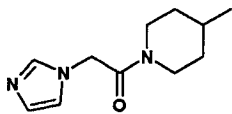
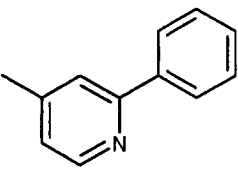
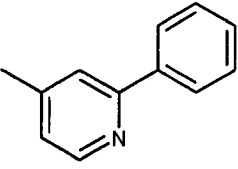
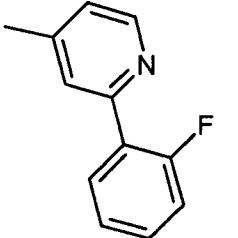
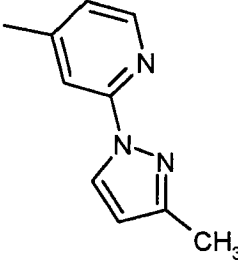
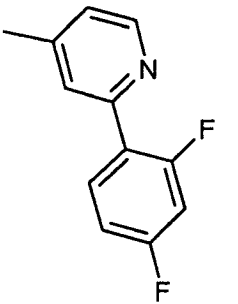
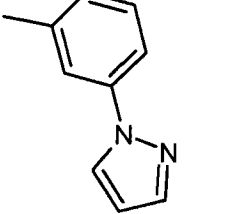
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.176			387	I
1.177			507	J
1.178			467	J
1.179			452	K
1.180			435	K

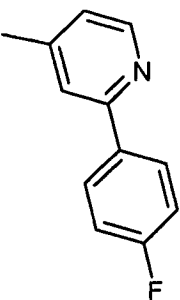
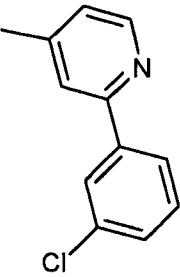
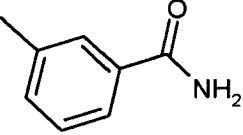
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.181			413	K
1.182			377	K
1.183			434	K
1.184			462	K
1.185			405	K

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.186			433	K
1.187			460	K
1.188			403	K
1.189			462	L
1.190			353	M

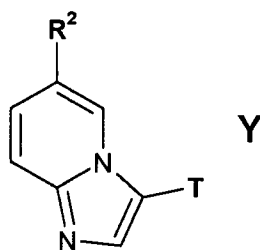
實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.191			343	M
1.192			319	M
1.193			395	N
1.194			367	N
1.195			409	N
1.196			357	N
1.197			333	N
1.198			391	O

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.199			397	P
1.200			369	P
1.201			397	P
1.202			397	Q
1.203			440	Q
1.204			440	Q
1.205			452	Q
1.206			477	Q

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.207			463	Q
1.208	Cl		306	Int D
1.209	Cl		324	Int H
1.210	Cl		310	Int C
1.211	Cl		342	Int O
1.212	Cl		295	Int A

實例	R ³	T	[M+H] ⁺	途徑
1.213	Cl		324	Int E
1.214	Cl		341	Int S
1.215	Cl		272	Int B

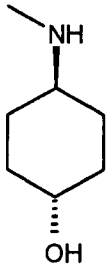
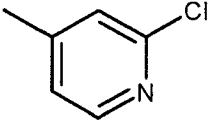
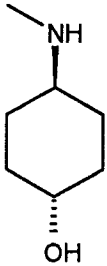
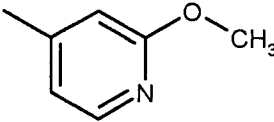
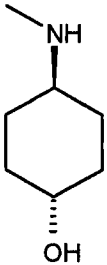
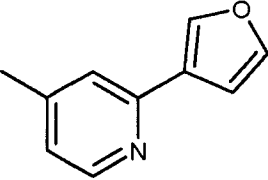
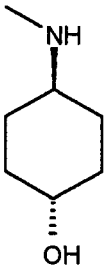
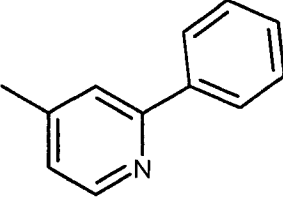
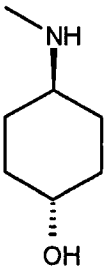
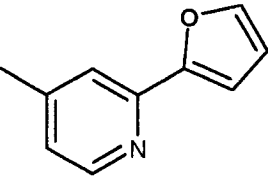
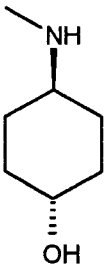
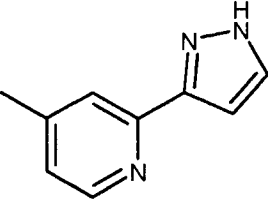
本發明之化合物其他實例包括式Y化合物

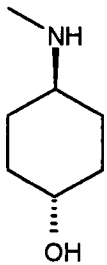
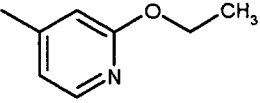
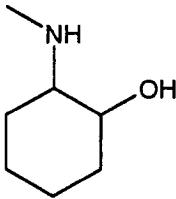
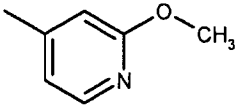
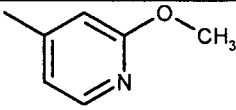
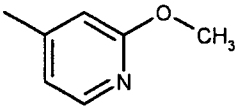
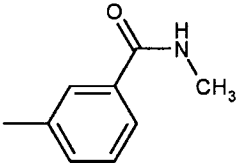
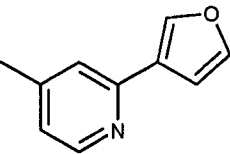
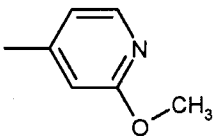
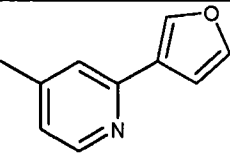
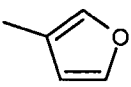
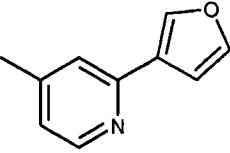
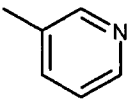
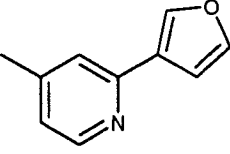
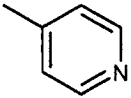
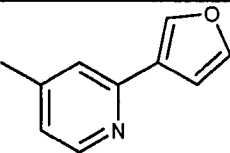
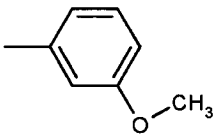
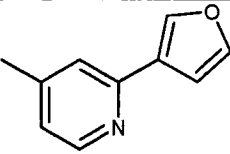


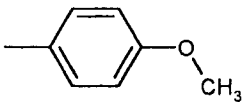
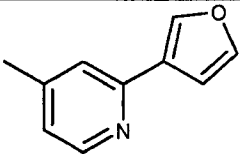
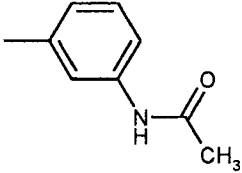
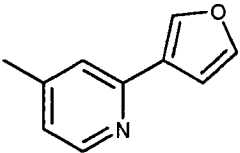
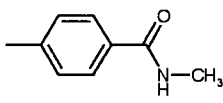
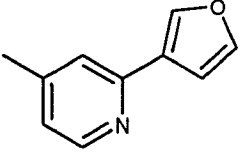
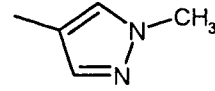
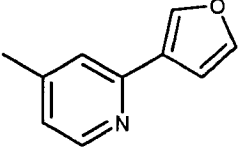
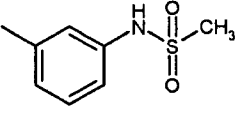
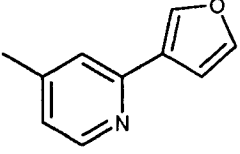
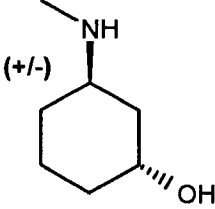
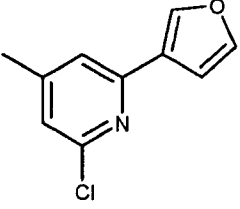
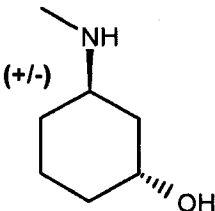
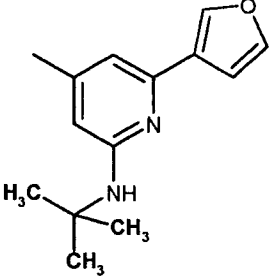
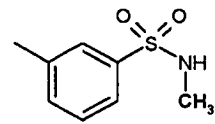
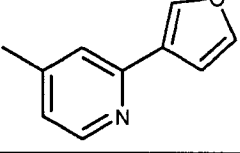
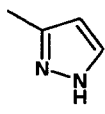
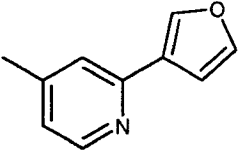
其中R²及T如以下表2中所示。製備方法在下文描述。

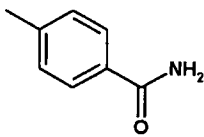
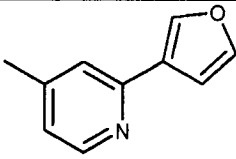
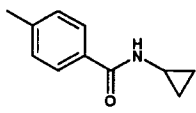
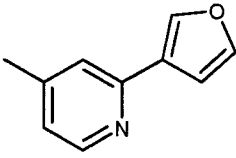
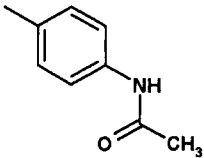
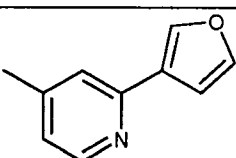
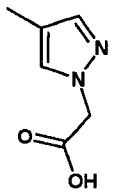
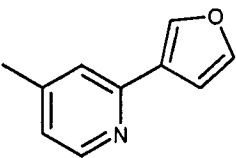
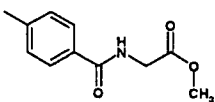
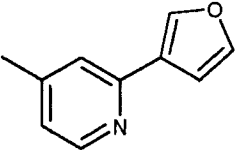
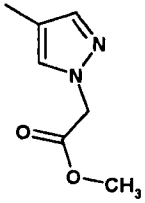
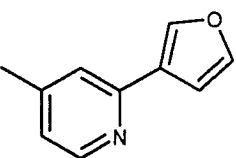
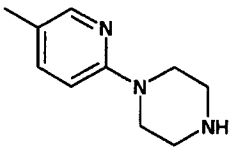
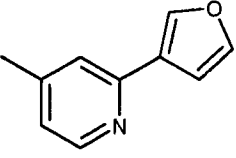
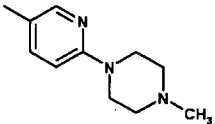
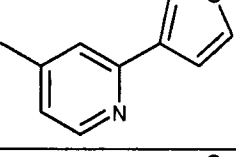
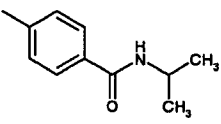
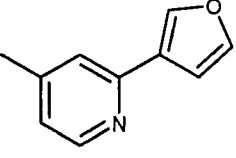
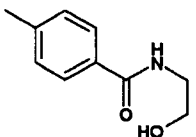
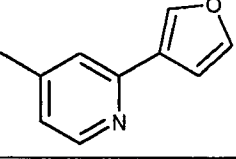
表 2

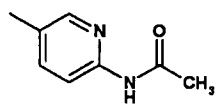
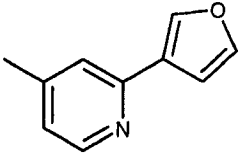
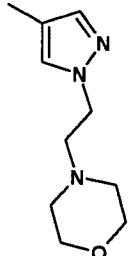
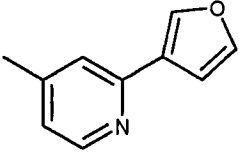
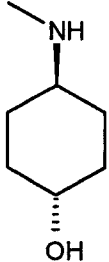
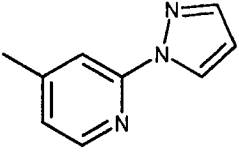
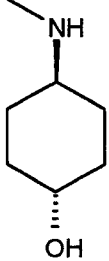
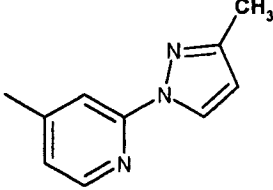
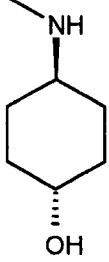
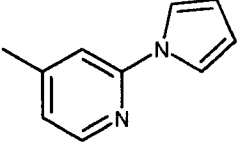
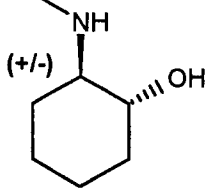
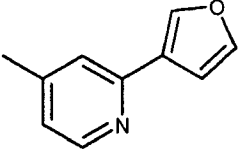
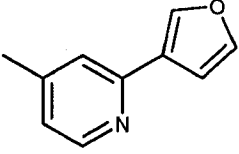
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
----	----------------	---	--------------------

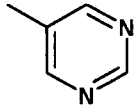
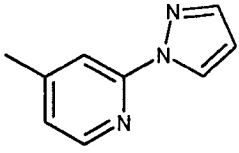
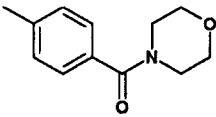
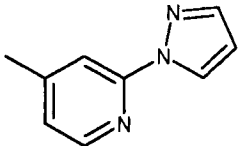
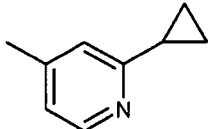
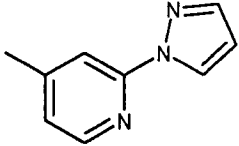
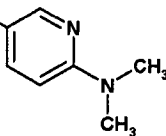
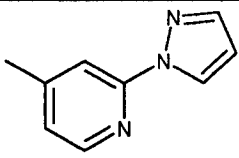
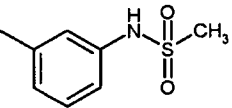
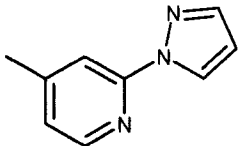
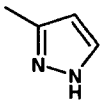
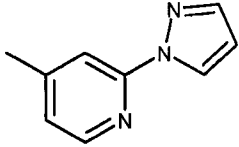
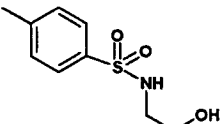
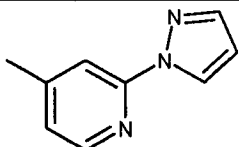
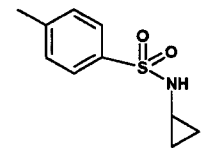
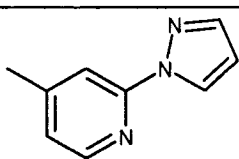
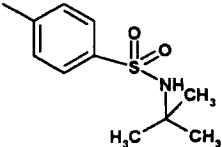
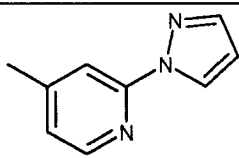
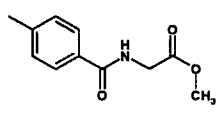
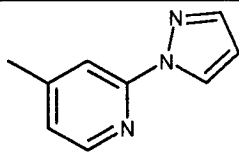
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.1			343(345)
2.2			339
2.3			375
2.4			385
2.5			375
2.6			375

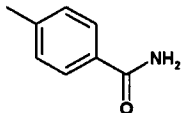
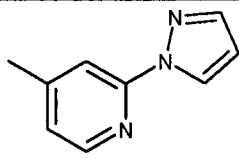
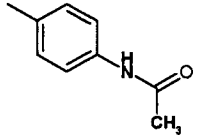
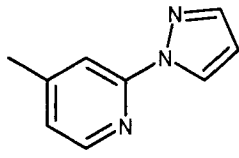
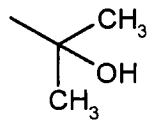
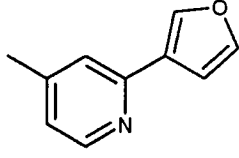
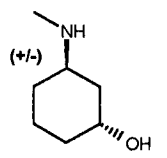
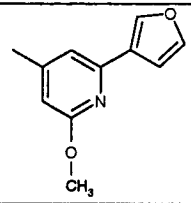
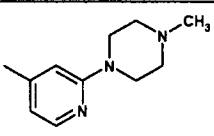
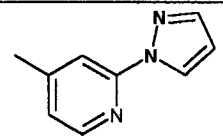
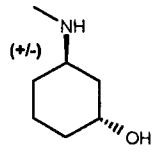
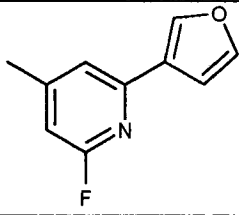
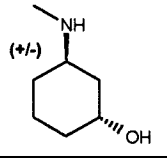
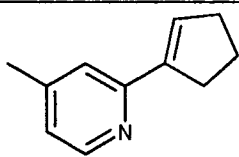
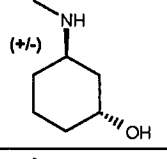
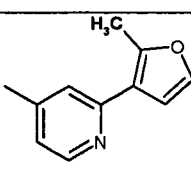
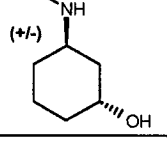
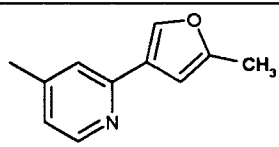
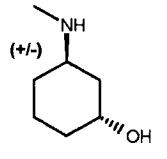
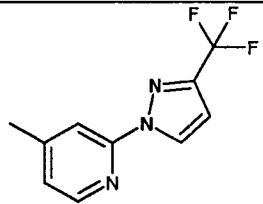
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.7			353
2.8			339
2.9			333
2.10			395
2.11			369
2.12			328
2.13			339
2.14			339
2.15			368

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.16			368
2.17			395
2.18			395
2.19			342
2.20			431
2.21			409
2.22			446
2.23			431
2.24			327

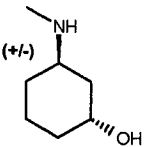
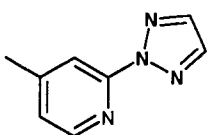
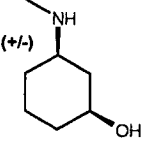
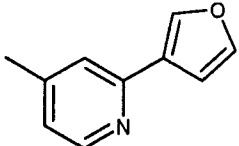
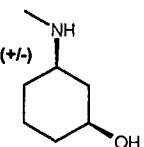
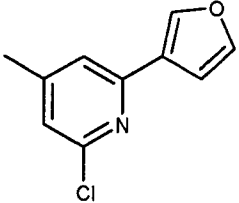
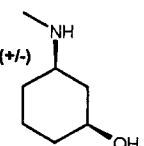
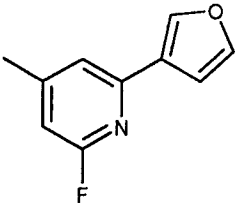
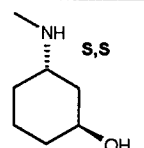
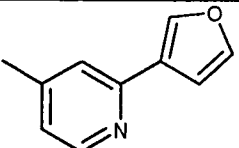
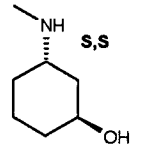
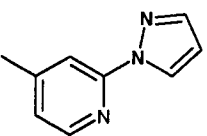
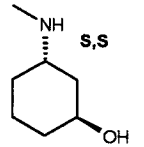
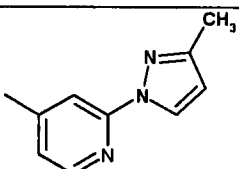
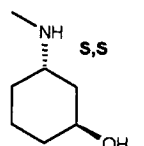
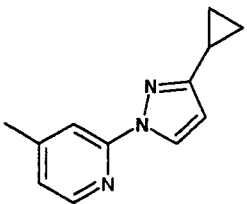
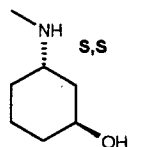
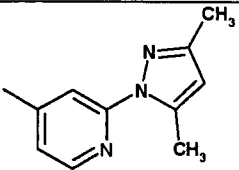
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.25			380
2.26			421
2.27			394
2.28			385
2.29			453
2.30			399
2.31			423
2.32			437
2.33			423
2.34			425

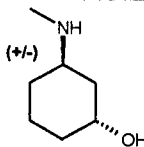
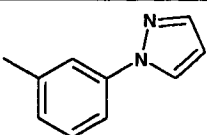
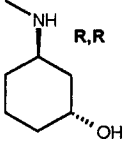
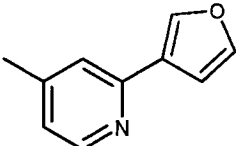
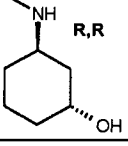
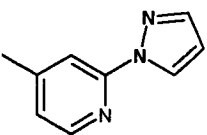
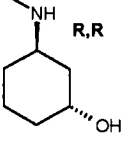
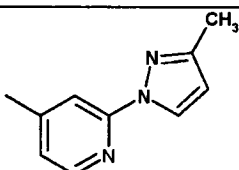
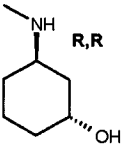
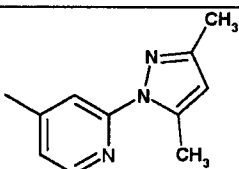
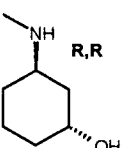
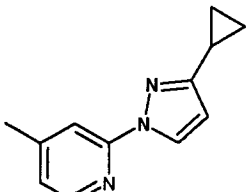
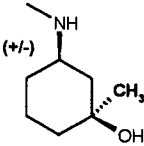
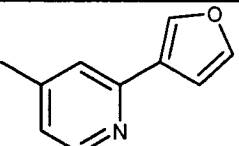
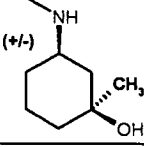
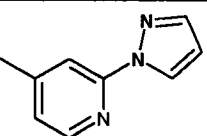
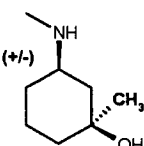
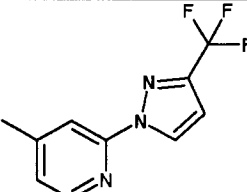
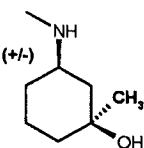
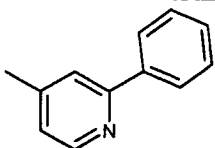
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.35			396
2.36			441
2.37			375
2.38			389
2.39			374
2.40			375
2.41	CF ₃		330

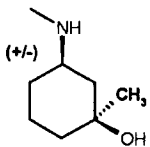
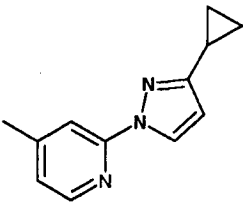
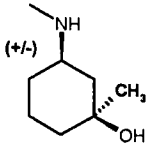
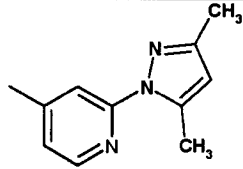
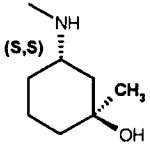
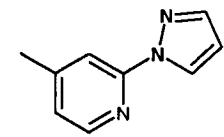
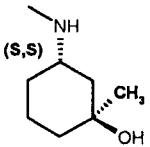
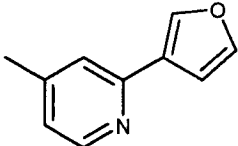
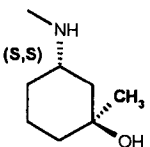
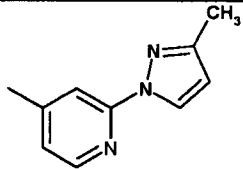
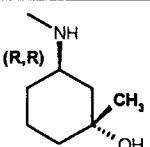
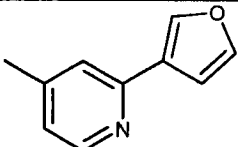
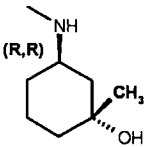
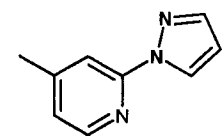
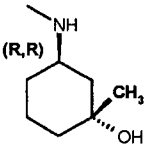
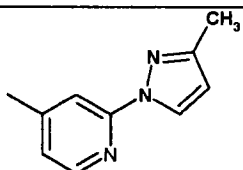
實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.42			340
2.43			451
2.44			379
2.45			382
2.46			431
2.47			328
2.48			461
2.49			457
2.50			473
2.51			452

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.52			381
2.53			395
2.54			320
2.55			405
2.56			437
2.57			393
2.58			375
2.59			389
2.60			389
2.61			443

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.62			376
2.63			375
2.64			375
2.65			389
2.66			403
2.67			388
2.68			419
2.69			374
2.70			403
2.71			409(411)

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.72			375
2.73			375
2.74			409(411)
2.75			393
2.76			375
2.77			375
2.78			389
2.79			415
2.80			403

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.81			373
2.82			375
2.83			375
2.84			389
2.85			403
2.86			415
2.87			389
2.88			389
2.89			457
2.90			399

實例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.91			429
2.92			417
2.93			389
2.94			389
2.95			403
2.96			389
2.97			389
2.98			403

通用條件：

於開放式 Agilent 1100 HPLC/質譜儀系統上使用大氣壓化學離子化或於開放式 Waters 600/ZQ HPLC/質譜儀系統上使用電噴離子化來得到質譜。 $[M+H]^+$ 係指單同位素分子量。

除非另有說明，否則所有起始物質均獲自商業供應商且在未進一步純化之情況下使用。

縮寫：

BOP為六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-鎂，DCM為二氯甲烷，DIBAL-H為氫化二異丁基鋁，DIPEA為N,N-二異丙基乙基胺，DME為二甲氧基乙烷，DMF為二甲基甲醯胺，Et₃N為三乙胺，EtOAc為乙酸乙酯，EtOH為乙醇，H₂O為水，HATU為六氟磷酸O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂，HPLC為高效液相層析，MgSO₄為硫酸鎂，MeOH為甲醇，NaOH為氫氧化鈉，Na₂CO₃為碳酸鈉，NBS為N-溴代丁二醯亞胺，NH₃(氣)為氨(氣)，NMP為N-甲基吡咯啉酮，Pd₂(dba)₃為雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)，Pd為鈀，K₂CO₃為碳酸鉀，且RT為室溫。

實例化合物之製備

途徑A

實例1.1

3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶

將7-氯-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物AA)(1當量，0.214 mmol，70 mg)及3-吡啶酮酸(1當量，0.214 mmol，26.1 mg)溶解於DME(3 ml)、EtOH(1 ml)及水(1.5 ml)且添加Na₂CO₃(2當量，0.427 mmol，53.0 mg)。添加Pd(PPh₃)₄(0.06當量，0.01 mmol，15 mg)且於120℃下使用微波輻射將反應混合物加熱15 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用8:2 DCM/MeOH溶

離來純化反應混合物以得到呈淺棕色固體之3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[M+H]^+=338$ 。

此等實例亦即，

3-[7-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例1.2)、

7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.3)、

3-[7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例1.4)、

7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.5)、

7-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.6)、

7-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.7)、

5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-菸鹼腈(實例1.8)、

3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例1.9)、

3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯(實例1.10)、

4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯(實例1.11)、

4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸

乙酯(實例 1.12)、

3-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.13)、

N-甲基-3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.14)、

N-甲基-3-[3-(2-間甲苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.15)、

3-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯基胺(實例 1.16)、

3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.17)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.18)、

4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例 1.19)、

3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.20)、

7-(6-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.21)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.22)、

N-甲基-3-{3-[2-(3-甲基-吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄醯胺(實例 1.23)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡

啖(實例 1.24)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.25)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.26)、

3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.27)、

3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.28)、

7-(3-氟-苯基)-3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.29)、

3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.30)、

3-{3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.31)、

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.32)、

5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1H-吡啶-2-酮(實例 1.33)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.34)、

二甲基-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-胺(實例 1.35)、

7-(3-氟-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實

例 1.36)、

5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例 1.37)、

7-苯基-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.38)、

7-(6-氟-吡啶-3-基)-3-(3-咪唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.39)、

3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.40)、

3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-N-甲基-苄醯胺(實例 1.41)、

3-(2-環己-1-烯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.42)、

3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基胺(實例 1.43)、

二甲基-(5-{3-[2-(3-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡啶-2-基)-胺(實例 1.44)、

N-甲基-3-[3-(2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.45)、

3-[3-(2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例 1.46)、

3-{3-[2-(3-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯甲醛(實例 1.47)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶(實例 1.48)、

7-(3,5-二氟-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.49)、

7-(6-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.50)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.51)、

7-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.52)、

3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.53)、

3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例 1.54)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(3-哌啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.55)、

3-[7-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例 1.56)、

3-氟-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯酚(實例 1.57)、

3-{3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.58)、

3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.59)、

3-[2-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基]-7-吡啶-3-基-咪唑并

[1,2-a]吡啶(實例 1.60)、

N-甲基-3-{3-[2-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并
[1,2-a]吡啶-7-基}-苄醯胺(實例 1.61)、

3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶(實例 1.62)、

(5-{3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
吡啶-2-基)-二甲基-胺(實例 1.63)、

(3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
苄基)-二甲基-胺(實例 1.64)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑
并[1,2-a]吡啶(實例 1.65)、

(3-{3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
苄基)-二甲基-胺(實例 1.66)、

甲基-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
苄基}-胺(實例 1.67)、

{3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
苄基}-甲基-胺(實例 1.68)、

(4-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
苯基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(實例 1.69)、

{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-
乙酸(實例 1.70)、

{4-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
苯基}-乙酸(實例 1.71)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-呋喃-3-基-咪唑并[1,2-a]吡

啖(實例 1.72)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶(實例 1.73)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-噻吩-3-基-咪唑并[1,2-a]吡
啶(實例 1.74)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]
吡啶(實例 1.75)、

3-氟-N-甲基-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.76)、

3-氟-5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-
基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.77)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-嘧啶-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例
1.78)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-
基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.79)、

(3-氟-5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基}-苯基)-甲醇(實例 1.80)、

3-氟-5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-
基}-苄基)-甲基-胺(實例 1.81)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-
基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.82)、

甲基-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
呋喃-2-基甲基}-胺(實例 1.83)、

7-(3-氟-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實

例 1.84)、

7-(6-氟-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.85)、

3-氟-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲酸(實例 1.86)、

7-(3,4-二氟-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.87)、

7-(3-氟-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.88)、

7-(2-氟-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.89)、

7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.90)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.91)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.92)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.93)、

7-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.94)、

{2-氟-4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酸乙酯(實例 1.95)、

N-甲基-3-{3-[2-(3-甲基-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并

[1,2-a]吡啶-7-基}-苄醯胺(實例 1.96)、

3-{3-[2-(4,4-二甲基-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.97)、

乙基-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-胺(實例 1.98)、

5-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例 1.99)、

7-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.100)、

{2-氟-4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酸(實例 1.101)、

3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯酚(實例 1.102)、

4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例 1.103)及

4-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例 1.104)

係藉由與 3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.1)類似之方法，自適當中間物起始且藉由用適當醯胺替代 3-吡啶醯胺來製備。

途徑 B

實例 1.105

N-甲基-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺

將 3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-苄醯胺(中間物 EA)(1 當量, 0.303 mmol, 100 mg)及 3-(1H-吡唑基)-苯基醯酸(1.3 當量, 0.394 mmol, 74 mg)溶解於 DME(3 ml)及水(0.8 ml)中且添加 Na_2CO_3 (3 當量, 0.909 mmol, 96.3 mg)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 當量, 0.015 mmol, 10.6 mg)且於 120°C 下使用微波輻射將反應混合物加熱 10 min。在完成時, 於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法, 用 9:1 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈淺棕色固體之 N-甲基-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺; $[\text{M}+\text{H}]^+=395$ 。

此等實例亦即,

3-(3-吡唑-1-基-苯基)-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.106)、

3-(7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄醯胺(實例 1.107)、

2-甲氧基-4-(7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯酚(實例 1.108)及

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.109)

係藉由與 N-甲基-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.105)類似之方法, 藉由使用適當中間物且藉由用適當醯酸替代 3-(1H-吡唑基)-苯基醯酸來製備。

途徑 C

實例 1.110

7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-
咪唑并-[1,2-a]吡啶

向 3-[3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯
甲醛(實例 1.9)(1 當量, 0.110 mmol, 40 mg)於 DCM(2 ml)
中之溶液中添加甲基哌嗪(2 當量, 0.220, 0.24 ml)且將反
應混合物於室溫下攪拌 2 h。此時後, 將三乙醯氧基硼氫
化鈉(1.5 當量, 0.165 mmol, 36.7 mg)及乙酸(0.1 ml)添加
至反應混合物中且將此再攪拌一小時。用 EtOAc 稀釋反應
物且用 NaHCO₃ 洗滌有機相。進一步用 EtOAc 萃取水層。將
組合之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且於真空
中移除溶劑。藉由急驟管柱層析法, 用 8:2 DCM/MeOH 溶
離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之 7-[3-(4-甲基-哌
嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]
吡啶; $[M+H]^+=449$ 。

此等實例亦即,

7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-
咪唑并-[1,2-a]吡啶(實例 1.111)、

7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-
咪唑并-[1,2-a]吡啶(實例 1.112)、

7-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑
并-[1,2-a]吡啶(實例 1.113)、

N,N-二甲基-N'-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡
啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺(實例 1.114)、

N,N-二甲基-N'-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-乙烷-1,2-二胺(實例1.115)、

7-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶(實例1.116)、

N'-(4-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基}-N,N-二甲基-丙烷-1,3-二胺(實例1.117)、

N,N-二甲基-N'-{4-[3-(3-吡啶-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺(實例1.118)、

N,N-二甲基-N'-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙烷-1,3-二胺(實例1.119)、

[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-{3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-胺(實例1.120)、

[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-{4-[3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-胺(實例1.121)、

{3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-乙基-胺(實例1.122)、

{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-丙基-胺(實例1.123)、

{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺(實例1.124)、

3-[7-(3-乙基胺基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例1.125)、

乙基-(3-{3-[2-(3-甲基-吡啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄基)-胺(實例1.126)、

3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-
苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.127)、

乙基-(3-{3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基}-苄基)-胺(實例 1.128)、

(3-{3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-
基}-苄基)-乙基-胺(實例 1.129)、

乙基-(3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基}-苄基)-胺(實例 1.130)、

(4-{3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
苄基)-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-胺(實例 1.131)、

{3-[3-(2-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
苄基}-異丙基-胺(實例 1.132)、

N'-{3-[3-(2-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-
基}-苄基}-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(實例 1.133)、

{3-[3-(2-環己-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
苄基}-乙基-胺(實例 1.134)、

乙基-(3-{3-[2-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并
[1,2-a]吡啶-7-基}-苄基)-胺(實例 1.135)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶(實例 1.136)、

(3-{3-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]
吡啶-7-基}-苄基)-乙基-胺(實例 1.137)、

異丙基-{3-[3-(2-吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基}-苄基}-胺(實例 1.138)、

(3-甲基-丁基)-{3-[3-(2-吡咯啉-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并
[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基}-胺(實例 1.139)、

3-(7-{3-[(3-甲基-丁基胺基)-甲基]-苄基}-咪唑并[1,2-a]吡
啶-3-基)-苄醯胺(實例 1.140)、

(3-{3-[2-(2-氟-苄基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-
苄基)-(3-甲基-丁基)-胺(實例 1.141)、

N'-(3-{3-[2-(2,4-二氟-苄基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡
啶-7-基}-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(實例 1.142)、

3-[7-(4-丙基胺基甲基-苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯
胺(實例 1.143)、

{3-氟-5-[3-(2-苄基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄
基}-甲基-胺(實例 1.144)、

3-[7-(3-乙基胺基甲基-苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-
甲基-苄醯胺(實例 1.145)及

乙基-{4-[3-(2-苄基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-
呋喃-2-基甲基}-胺(實例 1.146)

係藉由與 7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-3-(3-吡啶-1-
基-苄基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶(實例 1.110)類似之方法，藉
由使用適當中間物且藉由用適當胺替代甲基哌嗪來製備。

途徑 D

實例 1.147

N-(2-羥基-乙基)-3-[3-(3-吡啶-1-基-苄基)-咪唑并-[1,2-a]-
吡啶-7-基]-苄醯胺

將 3-[3-(3-吡啶-1-基-苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄

甲酸乙酯(實例 1.10)(1當量, 0.098 mmol, 40 mg)及乙醇胺(10當量, 0.98 mmol, 0.06 ml)溶解於 EtOH(2 ml)中且添加 K_2CO_3 (1.5當量, 0.147 mmol, 20.3 mg)。將反應混合物於 55°C 下攪拌 5 h。於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法, 用 9:1 DCM/MeOH 溶離來純化反應物以得到呈白色固體之 N-(2-羥基-乙基)-3-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺; $[M+H]^+=424$ 。

N-乙基-5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-菸鹼醯胺(實例 1.148)係藉由與 N-(2-羥基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.147)類似之方法, 藉由使用適當酯化合物且藉由用適當胺替代乙醇胺來製備。

途徑 E

實例 1.149

N-(2-羥基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺

將 4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄甲酸乙酯(實例 1.11)(1當量, 0.086 mmol, 35 mg)及乙醇胺(10當量, 0.86 mmol, 0.05 ml)溶解於 EtOH(2 ml)中且添加 K_2CO_3 (1.5當量, 0.128 mmol, 17.7 mg)。將反應混合物於 55°C 下攪拌 5 h。於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法, 用 9:1 DCM/MeOH 溶離來純化反應物以得到呈白色固體之 N-(2-羥基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺; $[M+H]^+=424$ 。

此等化合物亦即，

N-(2-二甲基胺基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.150)、

(4-甲基-哌嗪-1-基)-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苯基}-甲酮(實例 1.151)、

N-(4-羥基-環己基)-4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.152)、

4-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-苄醯胺(實例 1.153)、

4-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苄醯胺(實例 1.154)及

N-(2-二甲基胺基-乙基)-4-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄醯胺(實例 1.155)

係藉由與 N-(2-羥基-乙基)-4-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.149)類似之方法，藉由使用適當酯化合物且藉由用適當胺替代乙醇胺來製備。

途徑 F

實例 1.156

5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼醯胺

將 5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼腈(實例 1.8)(1 當量，0.099 mmol，40 mg)及氫氧化鉀(10 當量，0.99 mmol，64.8 mg)溶解於^tBuOH(2 ml)中且將反應混合物於 85°C 下加熱 1.5 h。在完成時，於真空中移除溶

劑且用 NaHCO_3 稀釋反應混合物。用 EtOAc 萃取水相。將有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾。藉由矽石急驟層析法，用 DCM/MeOH 9/1 溶離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之 5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼鹽胺； $[\text{M}+\text{H}]^+=381$ 。

5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼鹽胺(實例 1.157)係藉由與 5-[3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并-[1,2-a]-吡啶-7-基]-菸鹼鹽胺(實例 1.156)類似之方法，藉由使用適當中間物來製備。

途徑 H

實例 1.158

3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-吡啶-2-醇

將 7-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.100)(1 當量，0.38 mmol，145 mg)溶解於 EtOH (0.5 ml) 中且添加 HCl (37% 於 H_2O 中，0.04 當量，0.015 mmol，0.5 ml)。將反應物於回流下加熱 3 h 且冷卻至室溫，隨後添加 H_2O 。在添加 NaOH (4 N) 下將 pH 值調整至 7 且過濾懸浮液。用混合物 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 4:1 洗滌固體且於真空中乾燥以得到呈淡黃色油狀物之 3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-吡啶-2-醇； $[\text{M}+\text{H}]^+=365$ 。

途徑 I

實例 1.159 及 1.160

7-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶及 1-乙基-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮

將5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例1.37)(1當量, 0.096 mmol, 35 mg)、碘乙烷(1.5當量, 0.144 mmol, 22.5 mg)、碘化鈉(1.5當量, 0.155 mmol, 21.5 mg)及碳酸銨(2.99當量, 0.287 mmol, 93.6 mg)溶解於DMF(2 ml)中且於60°C下加熱16 h。將反應混合物用CH₂Cl₂稀釋且用Na₂CO₃洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發至乾。藉由矽石急驟層析法, 用DCM/MeOH 8/2溶離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之7-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶; [M+H]⁺=393, 及呈黃色固體之1-乙基-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮; [M+H]⁺=393。

此等化合物亦即,

3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡啶-2-酮(實例1.161)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-異丁氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.162)、

5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮(實例1.163)、

[3-(5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡啶-2-基氧基)-丙基]-二甲基-胺(實例1.164)、

5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡啶-2-酮(實例1.165)、

1-乙基-5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1H-吡啶-2-酮(實例 1.166)、

1-異丁基-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例 1.167)、

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-[6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.168)、

5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡啶-2-酮(實例 1.169)、

1-異丙基-3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例 1.170)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.171)、

5-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1-異丁基-1H-吡啶-2-酮(實例 1.172)、

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-(6-異丙氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.173)、

7-(6-環丙基甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.174)、

3-[7-(1-異丁基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例 1.175)及

3-[7-(6-異丁氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例 1.176)

係藉由與 7-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶及 1-乙基-5-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶-7-基]-1H-吡啶-2-酮(實例 1.159 及實例 1.160)類似之方法，藉由使用適當中間物及適當烷基鹵化物來製備。

途徑 J

實例 1.177

3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶

將 3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯酚(實例 1.102)(1 當量，0.131 mmol，50 mg)、1-(3-氯丙基)哌啶單鹽酸鹽(2.0 當量，0.262 mmol，53.7 mg)及碳酸鉀(3.0 當量，0.394 mmol，54.4 mg)溶解於 DMF(4 ml)中且於 60°C 下加熱 16 h。將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋且用 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發至乾。藉由矽石急驟層析法，用 DCM/MeOH 7/3 溶離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之 3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶；[M+H]⁺=507。

[3-(3-{3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯氧基)-丙基]-二甲基-胺(實例 1.178)

係藉由與 3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-7-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.177)類似之方法，藉由使用 3-二甲基胺基-1-丙基氯.HCl 以替代 1-(3-氯丙基)哌啶單鹽酸鹽來製備。

途徑 K

實例 1.179

3-{3-[2-(4-氟-苯基)-6-甲基氨基-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺

將 [4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-甲基-胺(中間物 YE)(1當量, 0.093 mmol, 46 mg) 及 3-甲基氨基羰基苯基醯酸(1.1當量, 0.103 mmol, 18.4 mg) 溶解於二噁烷(1 ml)、EtOH(1 ml)及水(0.5 ml)中且添加 K_2CO_3 (2當量, 0.187 mmol, 25.8 mg)。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量, 0.009 mmol, 10.8 mg)且於 140°C 下使用微波輻射將反應混合物加熱 20 min。於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法, 用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈淡黃色固體之 3-{3-[2-(4-氟-苯基)-6-甲基氨基-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺; $[M+H]^+=592$ 。

此等實例亦即,

{4-[3-(2-甲基氨基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酸(實例 1.180)、

{6-(4-氟-苯基)-4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺(實例 1.181)、

甲基-[6-苯基-4-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-胺(實例 1.182)、

N-甲基-3-[3-(2-甲基氨基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄醯胺(實例 1.183)、

3-[3-(2-異丙基氨基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡

啖-7-基]-N-甲基-苄醯胺(實例 1.184)、

異丙基-[6-苯基-4-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-胺(實例 1.185)、

3-[3-(2-異丙基胺基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例 1.186)、

3-[3-(2-環丙基胺基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-N-甲基-苄醯胺(實例 1.187)及

環丙基-[6-苯基-4-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-胺(實例 1.188),

係藉由與 3-{3-[2-(4-氟-苯基)-6-甲基胺基-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-N-甲基-苄醯胺(實例 1.179)類似之方法, 自適當中間物起始且藉由用適當酮酸替代 3 甲基胺基羰基苯基酮酸來製備。

途徑 L

實例 1.189

{4-[7-(3-乙基胺基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-苯基-吡啶-2-基}-異丙基-胺

向 3-[3-(2-異丙基胺基-6-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯甲醛(實例 1.186)(1 當量, 0.055 mmol, 30 mg)於 MeOH(2 ml)中之溶液中添加乙胺(10 當量, 0.55, 0.27 ml)及乙酸(2 當量, 0.11 mmol, 6.59 mg)且將反應混合物於室溫下攪拌 30 min。此時後, 將三乙醯氧基硼氫化鈉(5 當量, 0.27 mmol, 58.2 mg)添加至反應混合物中且再攪拌 2 h。用 CH₂Cl₂稀釋反應物且用 NaHCO₃洗滌有機相。

進一步用 EtOAc 萃取水層。將組合之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且於真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析法，用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈淡黃色固體之 {4-[7-(3-乙基胺基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-苯基-吡啶-2-基}-異丙基-胺； $[\text{M}+\text{H}]^+=462$ 。

途徑 M

實例 1.190

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

將 4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例 1.103)(1.0 當量，0.2 mmol，90 mg)溶解於二噁烷/MeOH(1 ml，1 ml)中且添加 HCl(4 M 於二噁烷中，10.0 當量，2.0 mmol，0.5 ml)。將反應物於室溫下攪拌 16 h。於真空中移除溶劑以得到呈黃色固體之 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=353$ 。

此等實例亦即，

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.191)及

3-[7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例 1.192)

係藉由與 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.190)類似之方法，自適當中間物

起始來製備。

途徑 N

實例 1.193

7-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

向 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.190)(1.0 當量, 0.2 mmol, 90 mg) 於 MeOH(2 ml) 中之溶液中添加丙酮(10 當量, 1.04, 0.76 ml) 及乙酸(2 當量, 0.21 mmol, 0.1 ml) 且將反應混合物於室溫下攪拌 30 min。此時後, 將三乙醯氧基硼氫化鈉(5 當量, 0.52 mmol, 116 mg) 添加至反應混合物中且再攪拌 2 h。用 CH₂Cl₂ 稀釋反應物且用 NaHCO₃ 洗滌有機相。進一步用 EtOAc 萃取水層。將組合之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且於真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析法, 用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈淡黃色固體之 7-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶; [M+H]⁺=395。

此等實例亦即,

7-(1-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.194)、

7-(1-異丁基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.195)、

3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.196)及

3-[7-(1-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄醯胺(實例 1.197)

係藉由與 7-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.193)類似之方法，自適當中間物起始且用適當試劑替代丙酮來製備。

途徑 O

實例 1.198

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-哌啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶

將 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.190)(1.0 當量，1.15 mmol，0.51 g)溶解於 MeOH(20 ml)及 Pd/C(10%，1.15 當量，1.32 mmol，140 mg)中且將反應混合物於室溫下氫化 16 h(4 巴壓力)。藉由過濾移除固體且將溶劑蒸發至乾以得到呈淡黃色固體之 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-哌啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶，其不需要更進一步純化； $[M+H]^+=391$ 。

途徑 P

實例 1.199

7-(1-異丙基-哌啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

向 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-哌啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.198)(1.0 當量，0.16 mmol，80 mg)於 MeOH(2 ml)中之溶液中添加丙酮(10 當量，1.6 mmol，0.12 ml)及乙酸(2 當量，0.33 mmol，0.19 ml)且將反應混合物於室溫下攪拌 30 min。此時後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(5 當量，0.82

mmol, 183 mg)添加至反應混合物中且再攪拌 2 h。用 CH_2Cl_2 稀釋反應物且用 NaHCO_3 洗滌有機相。進一步用 EtOAc 萃取水層。將組合之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且於真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析法，用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈淡黃色固體之 7-(1-異丙基-哌啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=397$ 。

此等實例亦即，

7-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(實例 1.200)及

3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-(1-丙基-哌啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(實例 1.201)，

係藉由與 7-(1-異丙基-哌啶-4-基)-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(實例 1.199)類似之方法，自適當中間物起始且用適當試劑替代丙酮來製備。

途徑 Q

實例 1.202

1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮

向 3-(2-苯基-吡啶-4-基)-7-哌啶-4-基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(實例 1.198)(1.0 當量, 0.20 mmol, 80 mg)於 CH_2Cl_2 (2 ml) 中之溶液中添加三乙胺(3 當量, 0.61 mmol, 0.09 ml)及乙醯氯(1.5 當量, 0.31 mmol, 0.02 ml)且將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。將反應混合物傾倒於 NaHCO_3 (50 ml) 中且用

CH₂Cl₂萃取有機相。將組合之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且於真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析法，用9:1 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈白色固體之1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮；[M+H]⁺=397。

此等實例亦即，

2-二甲基胺基-1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮(實例1.203)、

(S)-2-甲基胺基-1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-丙-1-酮(實例1.204)、

{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-吡咯啶-2-基-甲酮(實例1.205)、

2-(2-甲基-咪唑-1-基)-1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮(實例1.206)及

2-咪唑-1-基-1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮(實例1.207)

係藉由與1-{4-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-哌啶-1-基}-乙酮(實例1.202)類似之方法，藉由用適當鹼基氯替代乙鹼氯來製備。

實例1.208-1.215

此等化合物亦即，

7-氯-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例1.208=中間物DA)、

7-氯-3-[2-(2-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例

1.209=中間物 DD)、

7-氯-3-[3-(3-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.210=中間物 AC)、

7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.211=中間物 DK)、

7-氯-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.212=中間物 AA)、

7-氯-3-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.213=中間物 DB)、

7-氯-3-[2-(3-氯-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 1.214=中間物 DN)及

3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄醯胺(實例 1.215=中間物 AB)

係根據中間物部分中所述之方法來製備。

實例 2.1

[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

步驟 1：4-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

將碘化銅(I)(0.1當量，1.45 g，7.68 mmol)及磷酸三鉀(2當量，0.153 mol，32.5 g)於室溫下在氫氣氣氛下在添加於異丙基乙醇(200 ml)中之3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 F)(25 g，77 mmol，1當量)、乙二醇(2當量，0.153 mol，8.5 ml)及最後反-4-胺基環己醇(2當量，17.5 g，153 mmol)期間攪拌。將反應物於80℃下加熱40小時。於真空

中移除大多數溶劑且將殘餘物用水(500 ml)稀釋並用 EtOAc(3×500 ml)萃取。將組合之有機部分乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法，用於EtOAc中之0-15% MeOH溶離來純化產生4-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇；[M+H]⁺=310 (312)。

步驟2：[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

於氬氣惰性氣氛下向4-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(1當量，9.6 mmol，3 g)、3-氯吡啶-4-基醯酸(1.05當量，10.1 mmol，1.6 g)、Na₂CO₃(2當量，19 mmol，2 g)於二噁烷(45 ml)及水(13.5 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀II(0.1當量，0.96 mmol，679 mg)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用H₂O(50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法，用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物；[M+H]⁺=343/345。

實例 2.2

[4-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

類似於實例 2.1，藉由用適當醯酸替代3-氯吡啶-4-基醯酸(步驟2)來製備此化合物。

實例 2.3

4-(3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺

基)-環己醇

於惰性氣氛下向於乙醇(2 ml)及H₂O(0.7 ml)中之[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.1)(1當量, 100 mg, 0.29 mmol)、3-呋喃基酮酸(1.05當量, 0.3 mmol, 34 mg)、Na₂CO₃(2當量, 0.58 mmol, 62 mg)中添加肆(三苯基膦)鈦(0.1當量, 0.029 mmol, 21 mg)。於80°C下使用微波輻射將反應物加熱2小時。將混合物用H₂O(5 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法, 用於EtOAc中之0-2.5%甲醇溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; [M+H]⁺ 375。

實例2.4-2.6

此等實例亦即,

4-(3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(實例2.4)、

4-(3-(2-呋喃基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(實例2.5)及

4-{3-[2-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.6)

係類似於實例2.3, 藉由用適當酮酸替代3-呋喃基酮酸來製備。

實例2.7

[4-[3-(2-乙氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

將 CS_2CO_3 (5 當量, 1.45 mmol, 480 mg) 及 4A 分子篩 (400 mg) 於 DMSO (5 ml) 與 乙醇 (5 當量, 0.8 ml) 之混合物中攪拌。向此懸浮液中添加 [4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基胺基]-環己醇 (實例 2.1) (1 當量, 100 mg, 0.29 mmol)。將反應物於 120°C 下加熱 16 小時。將混合物用 H_2O (20 ml) 稀釋且用 EtOAc 萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO_4) 且於真空中濃縮以產生藍色油狀物。藉由矽石急驟層析法, 用於 EtOAc 中之 0-10% 甲醇溶離來純化殘餘物。將所得殘餘物裝載於 SCX-2 濾筒 (樹脂負載 0.67 mmol/g) 上, 用 MeOH、隨後用於 MeOH 中之 2 M NH_3 溶離。將甲醇氨溶離份於真空中濃縮且於真空下乾燥以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=353$ 。

實例 2.8

[2-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基胺基]-環己醇

將 6-氯-3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (中間物 G) (1 當量, 200 mg, 0.769 mmol)、第三丁醇鈉 (2.4 當量, 1.8 mmol, 177 mg)、乙酸鈹 (17 mg, 0.1 當量)、(R)-1-[(1S)-2-(二苯基膦基)二茂鐵基]乙基二環己基膦 (43 mg, 0.1 當量) 於室溫下在氬氣惰性氣氛下於 DME (3 ml) 中攪拌且充分脫氣, 隨後添加 2-胺基環己醇 (2 當量, 1.53 mmol, 176 mg)。於 100°C 下使用微波輻射將反應物加熱 2 小時。於真空中移除大多數溶劑且將所得殘餘物裝載於 SCX-2 濾筒 (樹脂負載 0.67 mmol/g) 上, 用 MeOH、隨後用於 MeOH 中

之 2 M NH_3 溶離。將甲醇氨溶離份於真空中濃縮且進一步藉由急驟層析法(10% MeOH/EtOAc)純化以得到標題化合物； $[\text{M}+\text{H}]^+=339$ 。

實例 2.9

3,6-雙-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向 3-溴-6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 H)(1 當量, 0.72 mmol, 0.2 g)、3-甲氧基吡啶-4-基酮酸(1.0 當量, 0.72 mmol, 0.11 g)、 Na_2CO_3 (2 當量, 1.44 mmol, 152 mg)於二噁烷(45 ml)及水(13.5 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鈀 II(0.1 當量, 0.07 mmol, 50 mg)。將反應混合物於 100°C 下加熱 2 小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用 EtOAc 萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法, 用於異己烷中之 25-75% 乙酸乙酯溶離來純化殘餘物以得到標題化合物； $[\text{M}+\text{H}]^+=333$ 。

實例 2.10

3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-N-甲基苄醯胺

於氬氣惰性氣氛下將 6-氯-3-(2-呋喃基-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 I)(50 mg, 0.169 mmol, 1 當量)、3-(N-甲基胺基羧基)苯基酮酸(91 mg, 0.51 mmol, 3 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0.0169 mmol, 0.1 當量)及四氟硼酸三-第三丁基磷(9.8 mg, 0.0338 mmol, 0.2 當量)溶解於乙醇(1.5 ml)及 2 M 碳酸鈉水溶液(0.4 ml)中。於 100°C 下使

用微波輻射將混合物加熱30 min。將混合物用水(1.5 ml)及乙酸乙酯(1.5 ml)稀釋。將有機相分離且裝載於SCX-2濾筒(1 g樹脂0.67 mmol/g)上，用MeOH、隨後用於MeOH中之2 M NH_3 溶離。將甲醇氨溶離份於真空中濃縮且於真空下乾燥以得到標題化合物； $[\text{M}+\text{H}]^+=395$ 。

實例 2.11-2.20及 2.23-2.36

此等實例亦即，

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.11)、

6-呋喃-3-基-3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.12)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.13)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.14)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(3-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.15)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.16)、

N-{3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯基}-乙醯胺(實例 2.17)、

4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-甲基-苄醯胺(實例 2.18)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶(實例 2.19)及

N-{3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-
苯基}-甲烷磺醯胺(實例 2.20)

3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-
甲基-苯磺醯胺(實例 2.23)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]
吡啶(實例 2.24)、

4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苄
醯胺(實例 2.25)、

N-環丙基-4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡
啶-6-基]-苄醯胺(實例 2.26)、

N-{4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-
苯基}-乙醯胺(實例 2.27)、

{4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-吡
唑-1-基}-乙酸(實例 2.28)、

{4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苄
醯基胺基}-乙酸甲酯(實例 2.29)、

{4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-吡
唑-1-基}-乙酸甲酯(實例 2.30)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-咪
唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.31)、

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡
啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.32)、

4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-

異丙基-苄醯胺(實例2.33)、

4-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(2-羥基-乙基)-苄醯胺(實例2.34)、

N-{5-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-吡啶-2-基}乙醯胺(實例2.35)、

[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例2.36),

係藉由與3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-甲基苄醯胺(實例2.10)類似之方法,藉由用適當醯胺替代3-(N-甲基胺基羰基)苯基醯胺來製備。

實例2.21

(1RS,3RS)-3-[3-(2-氯-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

類似於4-(3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(實例2.3),藉由用1-(RS/RS)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物J)替代[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.1)來製備此化合物; $[M+H]^+$ 409。

實例2.22

(1RS, 3RS)-3-[3-(2-第三丁基胺基-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

步驟1: (1RS, 3RS)-3-[3-(2-第三丁基胺基-6-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

於180°C下使用微波輻射將1-(RS/RS)-3-(2,6-二氯-吡

啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物J)(34 mg)於第三丁胺(2 ml)中之溶液加熱60小時。將所得混合物用EtOAc稀釋及用水洗滌。將有機層分離且於真空中濃縮以得到標題化合物。

步驟2：(1RS, 3RS)-3-[3-(2-第三丁基胺基-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

類似於4-(3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(實例2.3)，藉由用(1RS, 3RS)-3-[3-(2-第三丁基胺基-6-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(步驟1)替代[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.1)來製備標題化合物； $[M+H]^+$ 446。

實例 2.37

[4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

於145°C下使用微波輻射將包含[4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.1)(1當量，0.29 mmol，100 mg)、吡啶(5當量，1.45 mmol，99 mg)及碳酸鉍(3當量，0.87 mmol，284 mg)於DMF(25 ml)中之混合物加熱6小時。冷卻至室溫後，將混合物裝載於SCX-2濾筒上，用MeOH、隨後用於MeOH中之2 M NH_3 溶離。於真空中移除溶劑且用乙酸乙酯濕磨粗產物以得到標題化合物； $[M+H]^+=375$ 。

實例 2.38-2.39

此等實例亦即，

4-{3-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.38)

及[4-[3-(2-吡咯-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.39)

係藉由與[4-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.37)類似之方法，藉由用適當雜環替代吡唑來製備。

實例2.40

(1SR,2SR)-2-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序，由(1SR,2SR)-2-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(中間物K)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.41

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

使用類似於實例2.3中所述之程序，由3-(2-氯-吡啶基)-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物L)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.42

3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基-6-嘧啶-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶

使用類似於實例2.10中所述之程序，由6-氯-3-(2-吡唑基-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物M)及5-嘧啶基酮酸製備標題化合物。

實例 2.43-2.53 及 2.56

下列化合物亦即，

嗎啉-4-基-{4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-苯基}甲酮(實例 2.43)、

6-(2-環丙基-吡啶-4-基)-3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.44)、

二甲基-{5-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-吡啶-2-基}-胺(實例 2.45)、

N-{3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(實例 2.46)、

6-(1H-吡啶-3-基)-3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例 2.47)、

N-(2-羥基乙基)-4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯磺醯胺(實例 2.48)、

N-(環丙基)-4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯磺醯胺(實例 2.49)、

N-(第三丁基)-4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯磺醯胺(實例 2.50)、

{4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苄醯基胺基}-乙酸甲酯(實例 2.51)、

4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苄醯胺(實例 2.52)、

N-{4-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-苯基}-乙醯胺(實例 2.53)及

6-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例2.56),

係藉由與3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基-6-嘧啶-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(實例2.42)類似之方法,藉由用適當酮酸替代5-嘧啶基酮酸來製備。

實例2.54

2-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-丙醇-2-醇

將3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(中間物N)(20 mg, 0.063 mmol)溶解於THF(6 ml)且用於乙醚中之3.0 M溴化(甲基)鎂(0.2 ml, 10當量)處理。於室溫下攪拌隔夜後,藉由添加氯化銨水溶液中止反應且用乙醚稀釋。將有機部分乾燥(MgSO₄)且蒸發以得到標題化合物。

實例2.55

(1SR,3SR)-3-[3-(2-呋喃-3-基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序,由(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-6-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(中間物O)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.57

(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-6-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序,由(1SR,3SR)-3-[3-

(2-氯-6-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物P)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例 2.58

(1SR,3SR)-3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

使用類似於實例 2.3 中所述之程序，由(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物Q)及環戊-1-烯基酮酸製備標題化合物。

實例 2.59-2.60 及 2.62-2.70

下列化合物亦即，

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2-甲基-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.59)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(5-甲基-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.60)、

(1SR,3SR)-3-[3-(2-異噁唑-4-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.62)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.63)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.64)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.65)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例 2.66)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.67)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2,5-二甲基-噁吩-3-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.68)、

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-吡咯-2-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.69)及

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.70)

係藉由與(1SR,3SR)-3-[3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.58)類似之方法，藉由用適當酮酸替代環戊-1-烯基酮酸來製備。

實例2.61

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇

使用類似於實例2.37中所述之程序，由(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(中間物Q)及3三氟甲基吡唑製備標題化合物。

實例2.71及2.72

下列化合物亦即，

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-氯-吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇(實例2.71)及

(1SR,3SR)-3-[3-(2-[1,2,3]-三唑-2-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.72)

係藉由與(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-吡

啖-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啖-6-基胺基}-環己醇(實例2.61)
類似之方法，藉由用適當雜環替代3-三氟甲基咪唑來製
備。

實例2.73

(1SR,3RS)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡
啖-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序，由(1SR,3RS)-3-[3-
(2-氯-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啖-6-基胺基)-環己醇(中
間物R)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.74

(1SR,3RS)-3-[3-(2-氯-6-呋喃-3-基-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-
a]吡啖-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序，由(1SR,3RS)-3-[3-
(2,6-二氯-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啖-6-基胺基)-環己醇
(中間物S)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.75

(1SR,3RS)-3-[3-(2-氯-6-呋喃-3-基-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-
a]吡啖-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例2.3中所述之程序，由(1SR,3RS)-3-[3-
(2-氯-6-氟-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啖-6-基胺基)-環己
醇(中間物T)及3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例2.76

(1S,3S)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡
啖-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.3 中所述之程序，由 (S/S)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物 U)及 3-呋喃基酮酸製備標題化合物。

實例 2.77

(1S,3S)-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由 (S/S)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物 U)及 吡啶製備標題化合物。

實例 2.78-2.80

下列化合物亦即，

(1S,3S)-3-{3-[2-(3-甲基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.78)、

(1S,3S)-3-{3-[2-(3-環丙基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.79)及

(1S,3S)-3-{3-[2-(3,5-二甲基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.80)

係藉由與 (1S,3S)-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.77)類似之方法，藉由用適當雜環替代吡啶來製備。

實例 2.81

(1RS,3RS)-3-[3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

類似於實例 2.1(步驟 2)，由 (1RS,3RS)-3-(3-溴-咪唑并

[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物J[步驟1])及3-(1H-吡啶-1-基)-苯基醯酸製備此化合物。

實例 2.82

(1R,3R)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.3 中所述之程序，由(R/R)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物V)及3-呋喃基醯酸製備標題化合物。

實例 2.83

(1R,3R)-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(R/R)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(中間物V)及吡啶製備標題化合物。

實例 2.84-2.86

下列化合物亦即

(1R,3R)-3-{3-[2-(3-甲基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.84)、

(1R,3R)-3-{3-[2-(3,5-二甲基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.85)及

(1R,3R)-3-{3-[2-(3-環丙基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.86)

係藉由與(1S,3S)-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.77)類似之方法，藉

由用適當雜環替代吡唑來製備。

實例 2.87

(1SR,3RS)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

使用類似於實例 2.3 中所述之程序，由(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物 W)及 3-呋喃基醯酸製備標題化合物。

實例 2.88

(1SR,3RS)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物 W)及吡唑製備標題化合物。

實例 2.89

(1SR,3RS)-1-甲基-3-{3-[2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物 W)及 3-三氟甲基吡唑製備標題化合物。

實例 2.90

(1SR,3RS)-1-甲基-3-[3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

使用類似於實例 2.3 中所述之程序，由(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

醇(中間物W)及苯基酮酸製備標題化合物。

實例 2.91

(1RS,3RS)-3-{3-[2-(3-環丙基-吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-1-甲基-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物X)及3-環丙基吡唑製備標題化合物。

實例 2.92

(1RS,3RS)-3-{3-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基}-1-甲基-環己醇

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物X)及3,5-二甲基吡唑製備標題化合物。

實例 2.93 及 2.97

(1S,3S)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.93)及(1R,3R)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.97)

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物X)及吡唑製備(1RS,3RS)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇，且隨後藉由對掌性層析法{移動相：40%甲醇+ 0.1% DEA/60% CO₂；管柱：Chiralpak AD-H，250×10 mm直徑，5 μm}分

離以得到(1S,3S)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.93)及(1R,3R)-1-甲基-3-[3-(2-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.97)。

實例2.94及2.96

(1S,3S)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(實例2.94)及(1R,3R)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(實例2.96)

使用類似於實例2.3中所述之程序，由(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物X)及3-呋喃基醯酸製備(1RS,3RS)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇，且隨後藉由對掌性層析法{移動相：40%甲醇+ 0.1% DEA/60% CO₂；管柱：Chiralpak AD-H，250×10 mm直徑，5 μm}分離以得到(1S,3S)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(實例2.94)及(1R,3R)-3-[3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(實例2.96)。

實例2.95及2.98

(1S,3S)-1-甲基-3-{3-[2-(3-甲基-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.95)及(1R,3R)-1-甲基-3-{3-[2-(3-甲基-吡唑-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例2.98)

使用類似於實例 2.37 中所述之程序，由 (RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇(中間物 X)及 3-甲基吡啶製備 (1RS,3RS)-1-甲基-3-[3-[2-(3-甲基-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇，且隨後藉由對掌性層析法{移動相：40% 甲醇+0.1% DEA/60% CO₂；管柱：Chiralpak AD-H，250×10 mm 直徑，5 μm} 分離以得到 (1S,3S)-1-甲基-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.95)及 (1R,3R)-1-甲基-3-[3-(2-吡啶-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇(實例 2.98)。

中間化合物之製備

中間物 AA

7-氯-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 AA1：7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶

將 4-氯-吡啶-2-基胺(1 當量，38.9 mmol，5 g)添加至氯乙醛(3 當量，117 mmol，15.1 ml)於 EtOH(60 ml)中之溶液中。添加 NaHCO₃(2 當量，77.8 mmol，6.53 g)且將反應混合物於回流下加熱 17 h。於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化產物以得到呈紅色固體之 7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶；[M+H]⁺=153。

步驟 AA2：3-溴-7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶

於 0℃ 下將 7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶(1 當量，38.9 mmol，5.93 g)溶解於 DMF(20 ml)中且添加 NBS(1.1 當量，42.8 mmol，7.61 g)。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 h 且用

EtOAc 稀釋。將反應混合物用 NaHCO_3 及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟管柱層析法，用 8:2 DCM/MeOH 溶離來純化產物以得到棕色固體之 3-溴-7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=232$ 。

步驟 AA3： 7-氯-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

將 3-溴-7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶 (1 當量，2.59 mmol，600 mg) 及 3-(1H-吡唑基)-苯基醯酸 (1.2 當量，1.04 mmol，195 mg) 溶解於 DME (5 ml) 及水 (1.5 ml) 中且添加 Na_2CO_3 (0.65 當量，1.68 mmol，209 mg)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.04 當量，0.104 mmol，72.8 mg) 且於 120°C 下使用微波輻射將反應混合物加熱 10 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用 9:1 DCM/MeOH 溶離來純化反應混合物以得到呈棕色固體之 7-氯-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=295$ 。

此等實例亦即，

3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄醯胺 (中間物 AB)、

7-氯-3-[3-(3-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶 (中間物 AC) 及

7-氯-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶 (中間物 AD)

係類似於 7-氯-3-(3-吡唑-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (中間物 AA)，藉由用適當醯酸替代 3-1H-吡唑基-苯基醯酸 (步驟 AA3) 來製備。

中間物 DA

7-氯-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟DA1：7-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

將3-溴-7-氯-咪唑并-[1,2-a]-吡啶(1當量，6.48 mmol，1.5 g)及2-氯-吡啶-4-酮酸(1當量，6.48 mmol，1.02 g)溶解於DME(6 ml)及水(2 ml)中且添加 Na_2CO_3 (2當量，13.0 mmol，1.61 g)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.06當量，0.389 mmol，273 mg)且於120℃下使用微波輻射將反應混合物加熱10 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用8:2 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈橙色固體之7-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=265$ 。

步驟DA2：7-氯-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

將7-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，1.136 mmol，300 mg)及苯基酮酸(1當量，1.136 mmol，138 mg)溶解於DME(3 ml)及水(1 ml)中且添加 Na_2CO_3 (2當量，2.27 mmol，282 mg)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1當量，0.114 mmol，79.7 mg)且於120℃下使用微波輻射將反應混合物加熱10 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用8:2 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之7-氯-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[\text{M}+\text{H}]^+=306$ 。

此等實例亦即，

7-氯-3-[2-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物DB)、

7-氯-3-(2-間甲苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DC)、

7-氯-3-[2-(2-氯-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DD)、

7-氯-3-(2-環己-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DE)、

7-氯-3-[3-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DF)、

7-氯-3-[2-(4,4-二甲基-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DG)、

7-氯-3-[2-(3-氯-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DH)、

7-氯-3-[2-(3-氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DI)、

7-氯-3-(2-環戊-1-烯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DJ)、

7-氯-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DK)、

7-氯-3-(3-吡咯啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DL)、

7-氯-3-[2-(3-甲基-環戊-1-烯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DM)及

7-氯-3-[2-(3-氯-苯基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 DN)

係類似於7-氯-3-(2-苯基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物DA)，藉由用適當酮酸替代苯基酮酸來製備。

中間物EA

3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-苄醯胺

步驟EA1：7-溴-咪唑并-[1,2-a]-吡啶

將4-溴-吡啶-2-基胺(1當量，5.78 mmol，1 g)添加至氯乙醛(5當量，28.9 mmol，5 ml)於EtOH(25 ml)中之溶液。接著添加NaHCO₃(2當量，11.6 mmol，971 g)且將反應混合物於回流下加熱17 h。接著於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用9:1 DCM/MeOH溶離來純化產物以得到呈棕色固體之7-溴-咪唑并-[1,2-a]-吡啶；[M+H]⁺=198。

步驟EA2：3-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-N-甲基-苄醯胺

將7-溴-咪唑并-[1,2-a]-吡啶(1當量，0.5 mmol，100 mg)及(3-甲基胺基羰基苯基)酮酸(1.1當量，0.558 mmol，99.9 mg)溶解於DME(3 ml)及水(0.8 ml)中且添加Na₂CO₃(3當量，1.52 mmol，161 mg)。接著添加PdCl₂(PPh₃)₂(0.05當量，0.025 mmol，17.8 mg)且於120℃下使用微波輻射將反應混合物加熱10 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用9:1 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈棕色固體之3-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-N-甲基-苄醯胺；[M+H]⁺=252。

步驟EA3：3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-苄醯胺

於0℃下將3-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-N-甲基-苄醯胺(1當量，0.398 mmol，100 mg)溶解於DMF(4 ml)中且添加

NBS(1.1當量，0.438 mmol，77.9 mg)。將反應混合物於0°C下攪拌1 h且接著用EtOAc稀釋。將反應混合物用NaHCO₃及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟管柱層析法，用8:2 DCM/MeOH溶離來純化產物以得到呈棕色固體之3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-苄醯胺；[M+H]⁺=331。

中間物 EB

3-溴-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶

類似於3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-苄醯胺(中間物EA)，藉由用4-吡啶酮酸替代(3-甲基胺基羰基苯基)酮酸(步驟EA2)來製備此化合物。

中間物 F

3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 F1：6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

於室溫下向50%氯乙醛水溶液(1.5當量，125 mmol，16 ml)於乙醇(625 ml)中之溶液中添加2-胺基-5-碘-吡啶(1當量，113 mmol，25 g)。將反應混合物於回流下加熱18小時。於真空中移除溶劑且將粗產物溶解於水(400 ml)中。用碳酸氫鈉將水性溶液處理至pH=8且用DCM(3×250 ml)萃取。將有機部分乾燥(MgSO₄)且蒸發以產生標題化合物之米色固體。¹H nmr (CDCl₃) 8.44 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9.4 Hz), 及 7.33 (1H, d, J=9.58 Hz)。

步驟 F2：3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氫氣惰性氣氛下向包含於乙酸(220 ml)中之6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量, 95 mmol, 23.3 g)的混合物中逐滴添加溴(1當量, 95 mmol, 4.8 ml)。於室溫下攪拌1小時後, 過濾反應混合物。將所得固體懸浮於DCM(1% MeOH)(500 ml)中且用4 N氫氧化鈉(100 ml)洗滌。當固體溶解時, 將有機層分離, 乾燥(MgSO₄)且蒸發以產生米色固體; [M+H]⁺ 323 (325)。

中間物 G

6-氯-3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 G1: 6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶

於室溫下向50%氯乙醛水溶液(1.1當量, 291 mmol, 37 ml)於乙醇(700 ml)中之溶液中添加3-氨基-6-氯-吡啶(1當量, 264 mmol, 34 g)。將反應混合物回流3小時。於真空中移除溶劑且將粗產物溶解於水(400 ml)中。用碳酸氫鈉將水性溶液處理至pH=8且用dcm(3×250 ml)萃取, 將有機層乾燥(MgSO₄)且蒸發以產生棕色固體(39.2 g)6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶; [M+H]⁺ 153(155)。

步驟 G2: 3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶

於惰性氣氛下向於乙酸(500 ml)中之6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量, 253 mmol, 39 g)中逐滴添加溴(1當量, 253 mmol, 13 ml)。於室溫下攪拌1小時後, 過濾反應混合物且產生米色固體(64 g)3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶氫溴酸鹽; [M+H]⁺ 232 (234)。

步驟 G3: 6-氯-3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量, 0.72 mmol, 0.2 g)、2-甲氧基吡啶-4-基酮酸(1.0當量, 0.72 mmol, 0.11 g)、 Na_2CO_3 (2當量, 1.44 mmol, 0.152 g)於二噁烷(0.6 ml)及水(0.2 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉍II(50 mg)。於100°C下使用微波輻射將反應混合物加熱2小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法, 用於異己烷中之0-25% EtOAc溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=260$ (262)。

中間物 H

3-溴-6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 H1: 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶

於室溫下向50%氯乙醛水溶液(1.1當量, 158 mmol, 20 ml)於乙醇(625 ml)中之溶液中添加3-胺基-6-溴-吡啶(1當量, 143 mmol, 25 g)。將反應混合物於回流下加熱18小時。於真空中移除溶劑且將粗產物溶解於水(400 ml)中。用碳酸氫鈉將水性溶液處理至 $\text{pH}=8$ 且用DCM(3×250 ml)萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)且蒸發以產生呈米色固體之標題化合物。

步驟 H2: 3-溴-6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向於乙酸(200 ml)中之6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量, 96 mmol, 19 g)逐滴添加溴(1當量, 96 mmol, 4.9 ml)。於室溫下攪拌1小時後, 過濾反應混合

物以得到呈米色固體之標題化合物； $[M+H]^+=275/277/278$ 。

中間物 I

6-氯-3-(2-呋喃基-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 I1：6-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，18.1 mmol，4.2 g)、2-氯吡啶-4-基酮酸(1.05當量，19 mmol，3 g)、 Na_2CO_3 (2當量，36.2 mmol，3.84 g)於二噁烷(30 ml)及水(10 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀 II(1.23 g)。將反應混合物於 100°C 下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法，用於異己烷中之0-50% EtOAc溶離來純化殘餘物以得到標題化合物； $[M+H]^+=264$ (266)。

步驟 I2：6-氯-3-(2-呋喃基-3-基-吡啶-4基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向6-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，8.75 mmol，2.31 g)、3-呋喃基酮酸(1.05當量，9.1 mmol，1.02 g)、 Na_2CO_3 (2當量，17.5 mmol，1.84 g)於二噁烷(25 ml)及水(9 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀 II(614 mg)。將反應混合物於 100°C 下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。藉由通過SCX-2濾筒(20 g樹脂0.67 mmol/g)且用於甲醇中之2 M氨溶離鹼性溶離份來純化組合之有機部分。藉

由矽石急驟層析法，用於EtOAc中之50%異己烷溶離來純化該等鹼性溶離份以得到標題化合物； $[M+H]^+=295$ (297)。

中間物 J

1-(RS/RS)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

步驟 J1： (1SR,3SR)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

將碘化銅(I)(0.1當量，0.8 g，0.43 mmol)及磷酸三鉀(2當量，43.4 mmol，9.2 g)於室溫下在氬氣氣氛下在添加於異丙醇(75 ml)中之3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物 F)(7 g，21.7 mmol，1當量)、乙二醇(2當量，43.4 mmol，2.4 ml)及最後反-(RS/RS)-3-胺基環己醇(2當量，5 g，43.4 mmol)期間攪拌。將反應物於95°C下加熱40小時。於真空中移除大多數溶劑且將殘餘物用水(500 ml)稀釋並用(9:1)EtOAc:甲醇(3×500 ml)萃取。使組合之有機部分通過SCX(固體負載之磺酸)樹脂(95 g)，用MeOH、隨後用於MeOH中之2 M NH_3 (250 ml)溶離。於真空中濃縮鹼性氨洗滌物且藉由矽石急驟層析法，用EtOAc溶離來純化殘餘物得到標題化合物； $[M+H]^+=310$ (312)。

步驟 J2： 1-(RS/RS)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

於氬氣惰性氣氛下向3-反-RS/RS (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(1當量，10.1 mmol，3.4 g)、2,6-二

氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶吡啶-4-基 (1.05 當量, 10.1 mmol, 2.9 g)、 Na_2CO_3 (2 當量, 19 mmol, 2 g) 於二噁烷 (45 ml) 及水 (13.5 ml) 中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉍 II (0.1 當量, 0.96 mmol, 679 mg)。將反應混合物於 95°C 下加熱 16 小時。將混合物用 H_2O (50 ml) 稀釋且用 EtOAc 萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO_4) 且於真空中濃縮。藉由矽石層析法, 用於 EtOAc 中之 0-10% MeOH 溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=343/345$ 。

中間物 K

(1SR,2SR)-2-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基]-環己醇

以類似於 1-(RS/RS)-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基)-環己醇 (中間物 J) 之方式, 藉由在步驟 1 中用反-(SR/SR)-2-氨基環己醇取代反-(RS/RS)-3-氨基環己醇來製備標題化合物。

中間物 L

3-(2-氯-吡啶基)-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

步驟 L1: 6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

於室溫下向 50% 氯乙醛水溶液 (1.1 當量, 6.8 mmol, 0.862 ml) 於乙醇 (30 ml) 中之溶液中添加 3-氨基-6-三氟甲基-吡啶 (1 當量, 6.2 mmol, 1 g)。將反應混合物於回流下加熱 18 小時。於真空中移除溶劑且將粗產物溶解於水 (10 ml) 中。用碳酸氫鈉將水性溶液處理至 $\text{pH}=8$ 且用 DCM (3×25

ml)萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)且蒸發以產生呈米色固體之標題化合物。

步驟L2：3-溴-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向於乙酸(15 ml)中之6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，6.2 mmol，1.1 g)中逐滴添加溴(1當量，6.2 mmol，0.313 ml)。於室溫下攪拌1小時後，過濾反應混合物以得到呈米色固體之標題化合物；
[M+H]⁺=266(268)。

步驟L3：3-(2-氯-吡啶基)-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

於氬氣惰性氣氛下向3-溴-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，2.9 mmol，0.77 g)、2-氯吡啶-4-基甲酸(1.05當量，3.05 mmol，0.478 g)、Na₂CO₃(2當量，5.81 mmol，0.616 g)於二噁烷(45 ml)及水(13.5 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鈀II(0.1當量，0.03 mmol，200 mg)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用H₂O(50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法，用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物；
[M+H]⁺=297/299。

中間物M

6-氯-3-(2-吡啶基-1-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

於145℃下使用微波輻射將包含於DMF(25 ml)中之[6-氯-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物I，步驟1)(1當量，10 mmol，2.67 g)、吡啶(5當量，50 mmol，

3.44 g)及碳酸鈉(3當量, 30 mmol, 9.9 g)的混合物加熱3小時。冷卻至室溫後, 將混合物裝載於SCX-2濾筒上, 用MeOH、隨後用於MeOH中之2 M NH_3 溶離。於真空中移除溶劑且用乙酸乙酯濕磨粗產物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=296/298$ 。

中間物 N

3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

步驟 N1: 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

於室溫下向50%氯乙醛水溶液(1.1當量, 36 mmol, 4.6 ml)於乙醇(120 ml)中之溶液中添加6-氨基-菸鹼酸甲酯(1當量, 33 mmol, 5 g)。將反應混合物於回流下加熱18小時。於真空中移除溶劑且將粗產物溶解於水(400 ml)中。用碳酸氫鈉將水性溶液處理至pH=8且用DCM(3×250 ml)萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)且蒸發以產生呈米色固體之標題化合物。

步驟 N2: 3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

於氮氣惰性氣氛下向於乙酸(60 ml)中之咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1當量, 33 mmol, 5.8 g)中逐滴添加溴(1當量, 33 mmol, 1.7 ml)。於室溫下攪拌1小時後, 過濾反應混合物以得到呈米色固體之標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=255/257$ 。

步驟 N3: 3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

於氮氣惰性氣氛下向3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1當量, 23 mmol, 5.9 g)、2-氯吡啶-4-基酮酸(1.05當

量，24 mmol，3.8 g)、 Na_2CO_3 (2當量，46 mmol，4.9 g)於二噁烷(40 ml)及水(15 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鈀II(0.1當量，2.4 mmol，1.6 g)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法，用於EtOAc中之0-10% MeOH 溶離來純化殘餘物以得到標題化合物； $[\text{M}+\text{H}]^+=287/289$ 。

步驟N4：3-(2-呋喃-3-基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

於惰性氣氛下向於二噁烷(6 ml)及 H_2O (3 ml)中之3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1當量，800 mg，2.8 mmol)、3-呋喃基酮酸(1.05當量，3 mmol，0.325 mg)、 Na_2CO_3 (2當量，5.6 mmol，590 mg)中添加肆(三苯基膦)鈀(0.1當量，195 mg)。於80℃下使用微波輻射將反應物加熱2小時。將混合物用 H_2O (5 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法，用於EtOAc中之0-2.5% 甲醇溶離來純化殘餘物以得到標題化合物； $[\text{M}+\text{H}]^+=320$ 。

中間物O

(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-6-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

於氫氣惰性氣氛下向3-反-RS/RS (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇[中間物J，步驟2](1當量，10.1

mmol, 3.4 g)、2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶(1.05當量, 10.1 mmol, 2.9 g)、 Na_2CO_3 (2當量, 19 mmol, 2 g)於二噁烷(45 ml)及水(13.5 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀II(0.1當量, 0.96 mmol, 224 mg)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法, 用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=343/345$ 。

中間物 P

(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-6-氟-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

於氬氣惰性氣氛下向3-反-RS/RS (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇[中間物J, 步驟2](1當量, 0.1 g)、2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶(1.05當量, 82 mg)、 Na_2CO_3 (2當量, 68 mg)於乙醇(2 ml)及水(0.2 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀II(0.1當量, 0.96 mmol, 22 mg)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法, 用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=360$ 。

中間物 Q

(1SR,3SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基

胺基)-環己醇

於氬氣惰性氣氛下向3-反-RS/RS (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇[中間物J, 步驟2](1當量, 13.7 mmol, 4.25 g)、3-氯吡啶-4-基酮酸(1.05當量, 15 mmol, 2.37 g)、 Na_2CO_3 (1當量, 13.7 mmol, 1.4 g)於二噁烷(125 ml)及水(22 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀II(0.1當量, 560 mg)。將反應混合物於95°C下加熱16小時。將混合物用 H_2O (50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法, 用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; $[\text{M}+\text{H}]^+=343/345$ 。

中間物R

(1SR,3RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

步驟R1: (1SR,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

藉由類似於(中間物J, 步驟1)所述之程序, 由3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物F)及順-(RS/SR)-3-胺基環己醇(2當量, 5 g, 43.4 mmol)製備標題化合物。

步驟R2: (1SR,3RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

於氬氣惰性氣氛下向(1SR,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇(1當量, 1 mmol, 0.34 g)、3-氯吡啶-4-基酮酸(1.05當量, 1.05 mmol, 0.29 g)、 Na_2CO_3 (2當

量，1.9 mmol，0.2 g)於二噁烷(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鉀II(0.1當量，70 mg)。將反應混合物於95℃下加熱16小時。將混合物用H₂O(50 ml)稀釋且用EtOAc萃取。將組合之有機部分用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石層析法，用於EtOAc中之0-10% MeOH溶離來純化殘餘物以得到標題化合物； $[M+H]^+=343/345$ 。

中間物 S

(1SR,3RS)-3-[3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

藉由類似於中間物 J(步驟2)之程序，由2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶及(1SR,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇[中間物 R(步驟1)]來製備標題化合物。

中間物 T

(1SR,3RS)-3-[3-(2-氯-6-氟-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-環己醇

藉由類似於[中間物 J(步驟2)]之程序，由2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶及(1SR,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇[中間物 R(步驟1)]製備標題化合物。

中間物 U

(S/S)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

步驟U1：(1S,3S)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

將於異丙醇(262 ml)中之3-溴-6-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(中間物F)(1.5當量, 59.0 mmol, 19 g)、乙二醇(2當量, 79 mmol, 4.39 ml)及磷酸三鉀(2當量, 79 mmol, 16.7 g)於室溫下在氬氣氣氛下攪拌。添加反-(S/S)-3-胺基環己醇(1.0當量, 39 mmol, 4.5 g), 隨後添加碘化銅(I)(0.1當量, 3.93 mmol, 0.8 g)。將反應物於85°C下加熱40小時。於真空中移除大多數溶劑且將殘餘物用水(500 ml)稀釋並用EtOAc(3×500 ml)萃取。使兩相混合物通過Celite® 521墊。將組合之有機部分用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且於真空中濃縮。藉由矽石急驟層析法, 用於異己烷中之50-100% EtOAc溶離來純化殘餘物以得到標題化合物; [M+H]⁺=310 (312)。

步驟U2：(S/S)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

以類似於中間物Q所述之方式, 由3-反-S/S (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇及3-氯吡啶-4-基酮酸製備標題化合物, [M+H]⁺=343/345。

中間物V

(R/R)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

步驟V1：(1R,3R)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

類似於[中間物U(步驟1)]，用反-(R/R)-3-胺基環己醇替代反-(S/S)-3-胺基環己醇來製備標題化合物。

步驟V2：-(R/R)-3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇

以類似於中間物Q所述之方式，由3-反-R/R (3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-環己醇及3-氯吡啶-4-基酮酸製備標題化合物， $[M+H]^+=343/345$ 。

中間物W

(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

步驟W1：(1RS,3SR)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-1-甲基-環己醇

類似於[中間物U(步驟1)]，用順-(1RS/3SR)-3-胺基-1-甲基-環己醇替代反-(S/S)-3-胺基環己醇來製備標題化合物。

步驟W2：(RS/SR)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

以類似於中間物Q所述之方式，由(1RS, 3SR)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-1-甲基-環己醇及3-氯吡啶-4-基酮酸製備標題化合物， $[M+H]^+=343/345$ 。

中間物X

(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

步驟X1：(1RS,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-1-甲基-環己醇

類似於[中間物U(步驟1)]，用反-(1RS/RS)-3-胺基-1-甲基-環己醇替代反-(S/S)-3-胺基環己醇來製備標題化合物。

步驟X2：(RS/RS)-3-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基]-1-甲基-環己醇

以類似於中間物Q所述之方式，由(1RS,3RS)-3-(3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-1-甲基-環己醇及3-氯吡啶-4-基酮酸製備標題化合物， $[M+H]^+=343/345$ 。

中間物YA

[4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-苯基-吡啶-2-基]-甲基-胺

步驟YA1：7-氯-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

將3-溴-7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶(1當量，3.02 mmol，700 mg)及2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶(1.1當量，3.32 mmol，1.01 g)溶解於DME(4 ml)及水(1 ml)中且添加 Na_2CO_3 (1.5當量，5.53 mmol，562 mg)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1當量，0.3 mmol，212 mg)且於120°C下使用微波輻射將反應混合物加熱15 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用9:1 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈黃色固體之7-氯-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶； $[M+H]^+=299$ 。

步驟YA2：[6-氯-4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺

將7-氯-3-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(1.0當量，0.64 mmol，190 mg)、甲胺(8 M於EtOH中，3.5當

量，2.2 mmol，0.28 ml)及 CS_2CO_3 (2.5當量，1.59 mmol，518 mg)溶解於DMF(2 ml)中且於160℃下使用微波輻射將反應混合物加熱30 min，用 CH_2Cl_2 將其稀釋。將反應混合物用 NaHCO_3 及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟管柱層析法，用8:2 DCM/MeOH溶離來純化產物以得到呈棕色固體之[6-氯-4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺； $[\text{M}+\text{H}]^+=294$ 。

步驟 YA3： [4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-苯基-吡啶-2-基]-甲基-胺

將[6-氯-4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺(1當量，0.19 mmol，56 mg)及苯基酮酸(1.1當量，0.21 mmol，25.6 mg)溶解於DME(2 ml)及水(0.5 ml)中且添加 Na_2CO_3 (1.5當量，0.29 mmol，35.5 mg)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1當量，0.019 mmol，13.4 mg)且於120℃下使用微波輻射將反應混合物加熱10 min。在完成時，於真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析法，用9:1 DCM/MeOH溶離來純化反應混合物以得到呈棕色固體之[4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-苯基-吡啶-2-基]-甲基-胺； $[\text{M}+\text{H}]^+=335$ 。

此等實例亦即，

異丙基-[6-苯基-4-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-胺(中間物 YB)、

環丙基-[6-苯基-4-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-2-基]-胺(中間物 YC)、

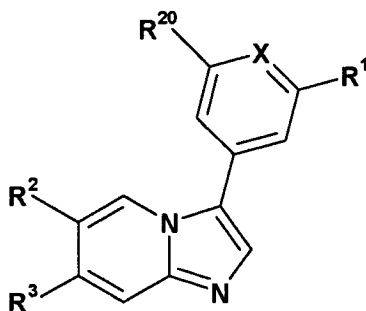
{6-(4-氟-苯基)-4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺(中間物 YD)及

[4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-甲基-胺(中間物 YE)

係藉由與[4-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-苯基-吡啶-2-基]-甲基-胺(中間物 YA)類似之方法，藉由用適當胺(步驟 YA2)替代甲胺及用適當酮酸(步驟 YA3)替代苯基酮酸來製備。

五、中文發明摘要：

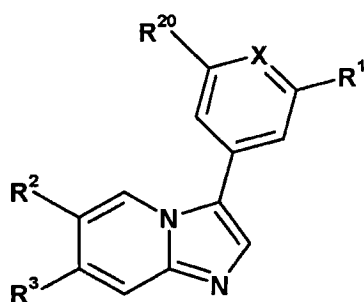
本發明提供一種呈游離或鹽或溶劑合物形式之式I化合物：



其中 R¹、R²、R³ 及 R²⁰ 具有如本說明書中所指示之含義，該等化合物適用於治療由 ALK-5 及 / 或 ALK-4 受體介導之疾病。本發明亦描述含有該等化合物之醫藥組合物及用於製備該等化合物之方法。

六、英文發明摘要：

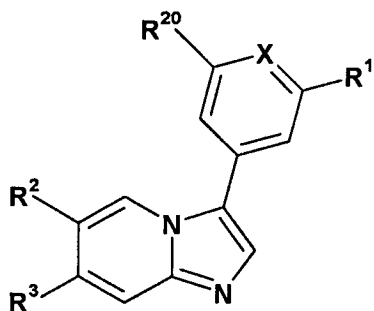
Compounds of formula I:



in free or salt or solvate form, where R¹, R², R³ and R²⁰ have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating diseases mediated by the ALK-5 and/or ALK-4 receptor. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and processes for preparing the compounds are also described.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



其中

X為CR⁴或N；

R¹係選自芳基、雜環基、C₁-C₇烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₅-C₁₀環烯基、C(O)NR⁵R⁶、鹵基、C₁-C₇烷氧基、烷硫基、羥基、C₁-C₇烷基羰基、羧基、羰基、氰基及磺醯胺，其中該烷基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₃-C₈環烷基及C₁-C₆烷氧基之取代基取代；

R²係獨立地選自H、鹵素、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、NR⁷R⁸及Z；

R³係獨立地選自H、鹵素、C₂-C₇炔基、芳基及雜環基，其中該炔基視情況經一或多個獨立地選自羥基、氰基、胺基、C₁-C₇烷基胺基及鹵素之基團取代，且其中該芳基及雜環基視情況經一或多個R^x基團取代且各R^x係獨

立地選自 C_1 - C_7 烷基；羥基；羰基；胺基羰基； C_1 - C_7 烷基胺基羰基；胺基； C_1 - C_7 烷基胺基； C_1 - C_7 烷基硫基；磺基胺基；羰基胺基； C_1 - C_7 烷基羰基胺基； C_1 - C_7 烷基胺基羰基； C_1 - C_7 烷基羰基；鹵素；側氧基；羧基； C_1 - C_7 烷基氧基；苄氧基； C_1 - C_7 烷基氧羰基；胺基磺基；氰基；磺基；硫基；亞碲；-L- C_3 - C_{10} -環烷基、-L- C_5 - C_{10} 環烯基；-L-芳基；-L-het；羰基氧基； C_1 - C_7 胺基烷基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基氧基； C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基羰基；及下式基團： $P-NH-Q-T$ ，其中各 R^x 基團自身視情況經一或多個各自獨立地選自 OH、COOH、鹵素、 C_1 - C_7 烷基、芳基、胺基、 C_1 - C_7 烷基胺基、het、氰基、磺基、硫基、亞碲、羥基- C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷基氧基、 C_1 - C_7 烷基氧羰基及 C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基之基團取代；或

當存在兩個 R^x 基團時，其可連接在一起以形成與 R^3 稠合之環系統，該環系統視情況經一或多個各獨立地選自羥基、 C_1 - C_7 烷基、芳基、胺基、 C_1 - C_7 烷基胺基、雜環基、氰基、鹵基、磺基、硫基、亞碲、羥基- C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷基氧基及 C_1 - C_7 烷基胺基- C_1 - C_7 烷基之基團取代；

各 L 獨立地為一鍵、-C(O)-、-C(O)NH-、 C_1 - C_6 伸烷基連接基、 C_1 - C_6 伸烷基羰基連接基或 C_1 - C_6 伸烷基氧基連

接基；

P為-C(O)-、C₁-C₆伸烷基連接基、C₁-C₆伸烷基羰基連接基或C₁-C₆伸烷基氧基連接基；

Q為-C(O)-、C₁-C₆伸烷基連接基或C₁-C₆伸烷基羰基連接基；

T為芳基、het、NR^aR^b或C₃-C₈環烷基；

R^a及R^b各自獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

R⁴係選自H、OH及C₁-C₃烷氧基；

R⁵、R⁶及R⁷各自獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

R⁸係選自C₅-C₇環烷基及5或6員雜環基團，各視情況經一或多個獨立地選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及OH之基團取代；

Z係選自5或6員雜芳基及芳基，各視情況經一或多個獨立地選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基、OH、CN、鹵基、-C(O)H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_pNR¹¹R¹²、-(CH₂)_nhet、-NR¹³C(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂NHR¹⁴及-NR¹⁴S(O)₂C₁-C₆烷基之基團取代，其中各烷基視情況經OH、COOR^c及鹵素取代；

各het獨立地為視情況經一或多個各自獨立地選自OH、C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基之基團取代的5或6員雜環基團；

R^c為H或C₁-C₆烷基；

n 及 p 各自獨立地為0、1或2；

R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基及 C_3 - C_8 環烷基；

R^{10} 係選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 、 $-(CH_2)_tCOOR^d$ 及 C_5 - C_7 環烷基，其視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；或

R^9 及 R^{10} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；

m 為2或3；

t 為1、2或3；

R^d 為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{12} 係選自H、 C_1 - C_6 烷基及 $(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$ ；

q 為2、3或4；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基；或

R^{15} 及 R^{16} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；或

R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自N、O及S之其他雜原子的5或6員雜環基團，該

雜環基團視情況經一或多個獨立地選自 OH、C₁-C₃烷基及 C₁-C₃烷氧基之基團取代；

R²⁰係選自 H、鹵基、NR²¹R²²及 OR²³；及

R²¹、R²²及 R²³各自獨立地選自 H、C₁-C₆烷基及 C₃-C₆環烷基；或 R²¹及 R²²連同其所連接之氮原子形成 4、5 或 6 員含 N 雜環基團；

其限制條件為當 R³ 不為 H 時，R² 為 H、鹵基、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或 C₃-C₆環烷基；且當 R³ 為 H 時，R² 為鹵素、NR⁷R⁸或 Z。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 係選自 C(O)NR⁵R⁶、C₁-C₆烷氧基、C₅-C₆環烯基、鹵素、5 或 6 員雜芳基及芳基，其中該環烯基、雜芳基及芳基視情況經一或多個獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基及 C₁-C₆烷氧基之基團取代。
3. 如請求項 1 或請求項 2 之化合物，其中 R³ 為 H、視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。
4. 如請求項 3 之化合物，其中 R³ 為 H、苯基或吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或多個獨立地選自 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、OH、CN、鹵基、-C(O)H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_pNR¹¹R¹²、-(CH₂)_nhet、-NR¹³C(O)C₁-C₆烷基及 -NR¹⁴S(O)₂C₁-C₆烷基之基團取代；

R⁹、R¹¹、R¹³及 R¹⁴各自獨立地選自 H 及 C₁-C₃烷基；

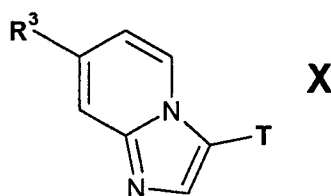
R^{10} 係選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 及 C_5 - C_7 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 及 C_5 - C_7 環烷基視情況經一或多個獨立地選自 OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；或

R^9 及 R^{10} 連同其所連接之氮原子形成視情況含有一或多個選自 N、O 及 S 之其他雜原子的 5 或 6 員雜環基團，該雜環基團視情況經一或多個獨立地選自 OH、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代；且

m 為 2 或 3。

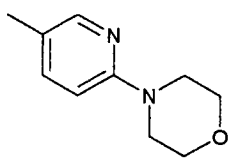
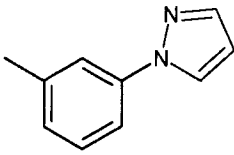
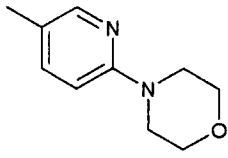
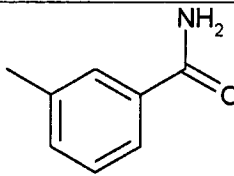
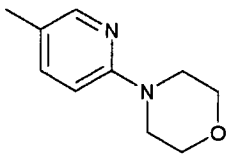
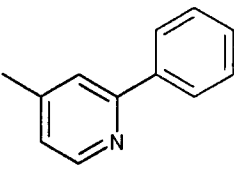
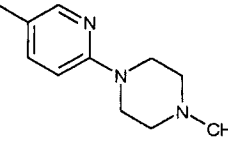
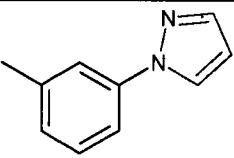
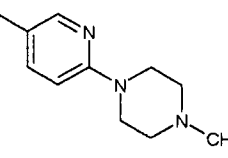
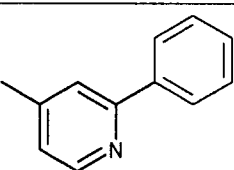
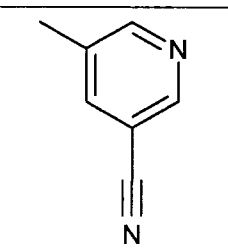
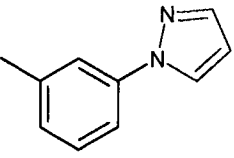
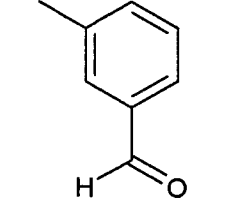
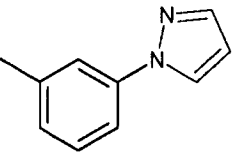
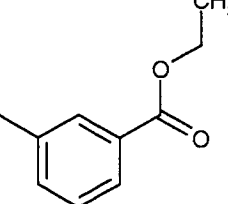
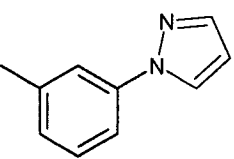
5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^4 為 H。

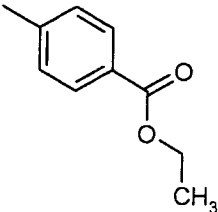
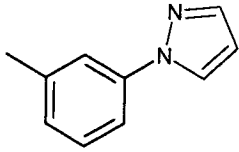
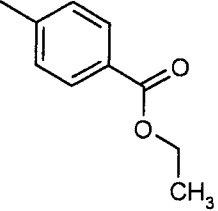
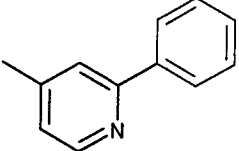
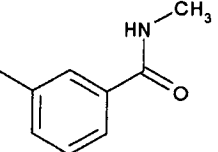
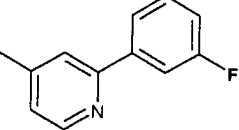
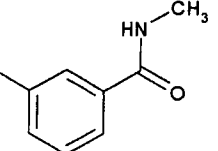
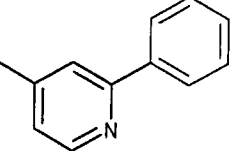
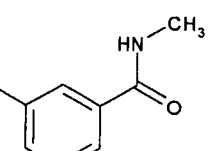
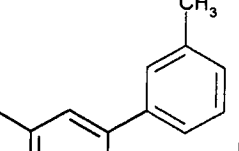
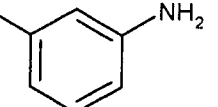
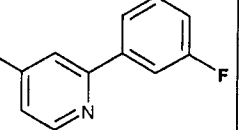
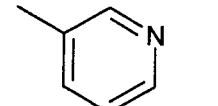
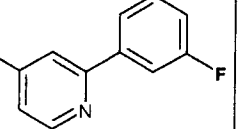
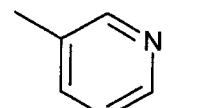
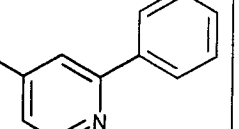
6. 如請求項 1 之化合物，其為式 X 化合物

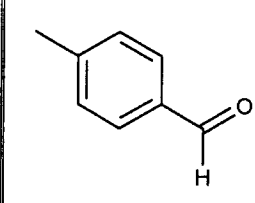
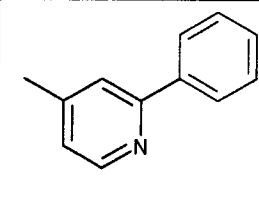
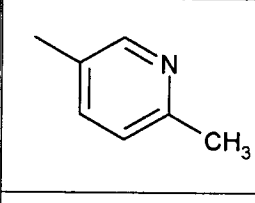
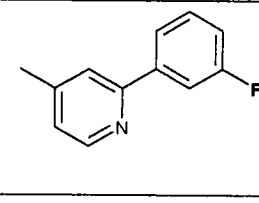
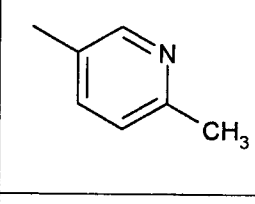
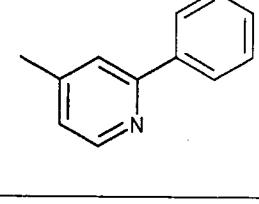
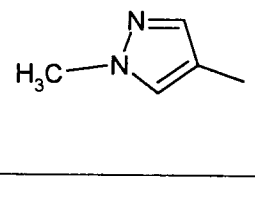
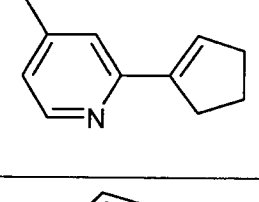
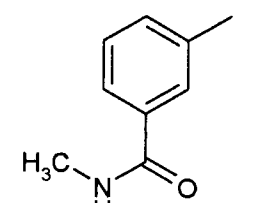
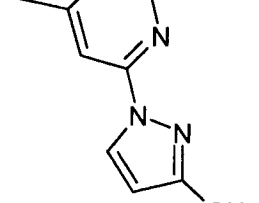
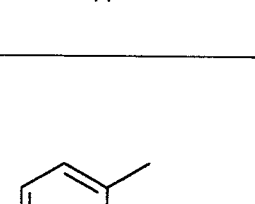
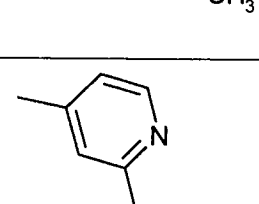
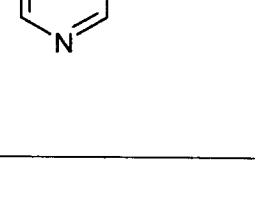
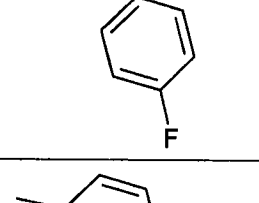


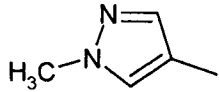
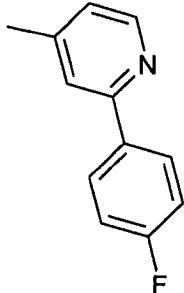
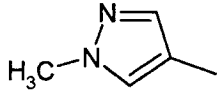
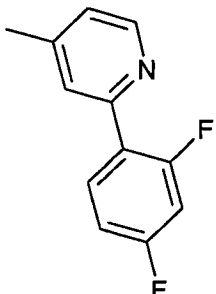
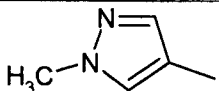
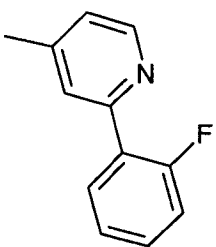
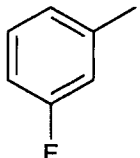
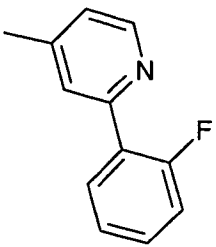
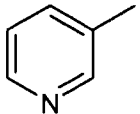
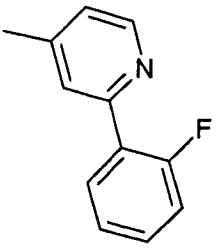
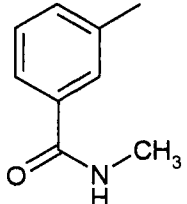
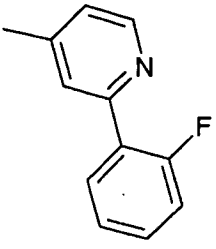
其中 R^3 及 T 如下文所示：

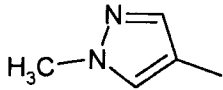
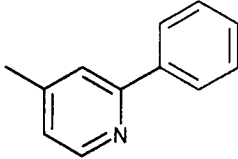
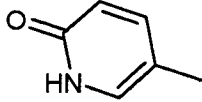
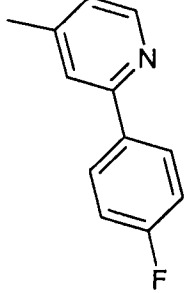
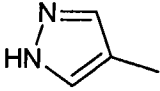
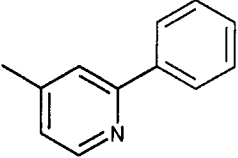
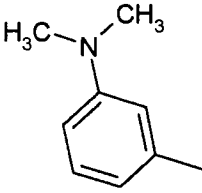
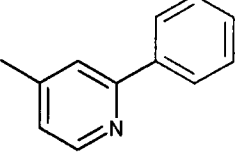
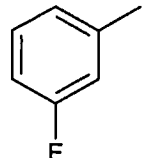
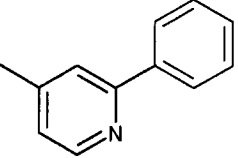
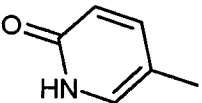
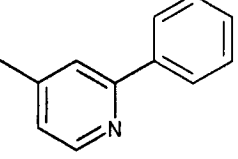
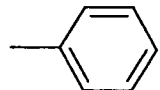
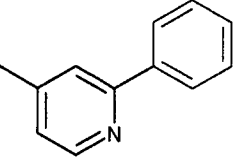
R^3	T

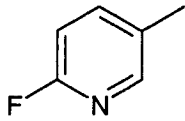
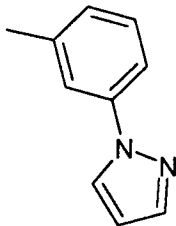
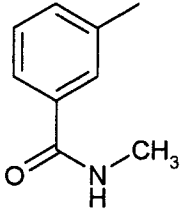
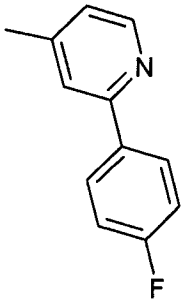
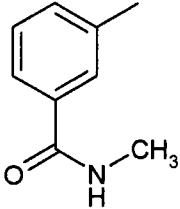
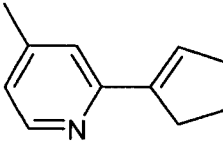
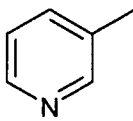
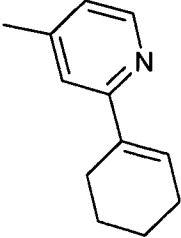
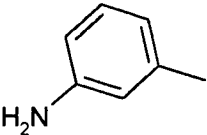
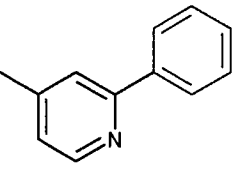
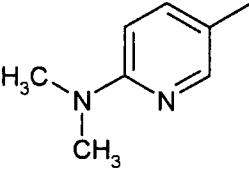
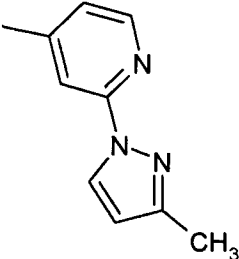
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	
	

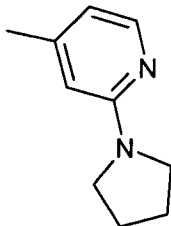
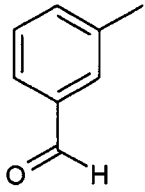
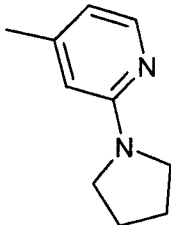
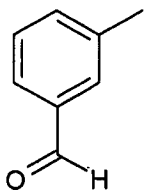
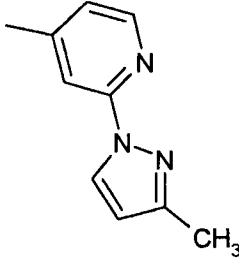
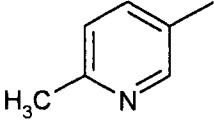
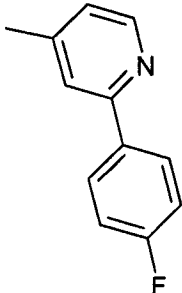
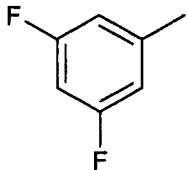
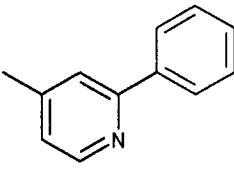
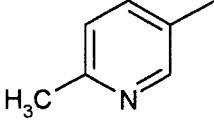
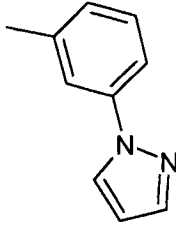
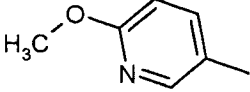
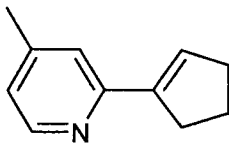
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

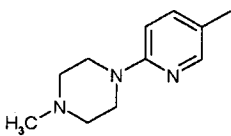
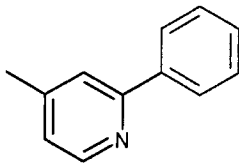
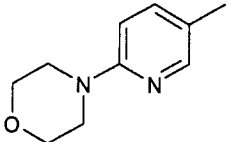
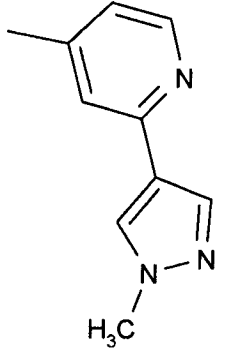
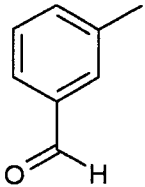
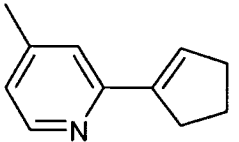
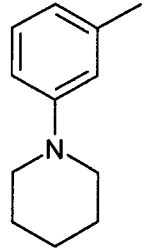
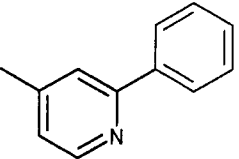
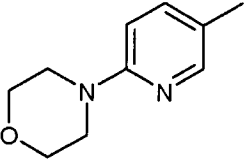
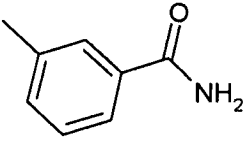
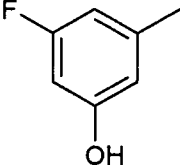
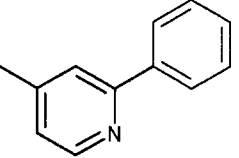
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

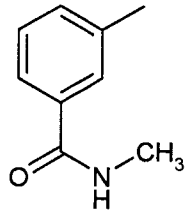
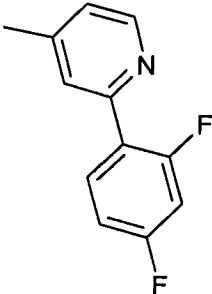
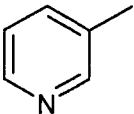
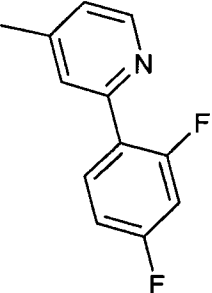
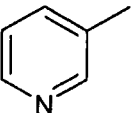
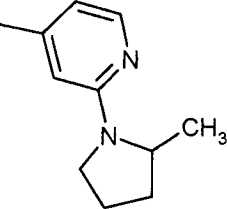
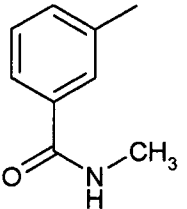
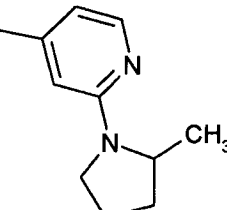
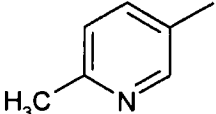
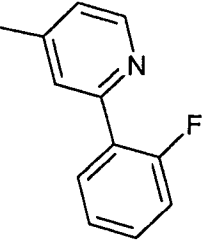
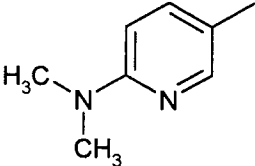
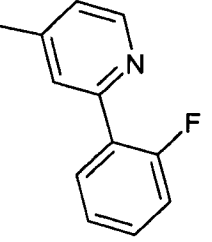
R ³	T
	
	
	
	
	
	

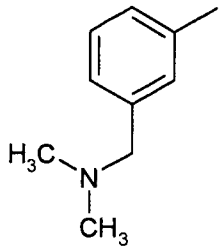
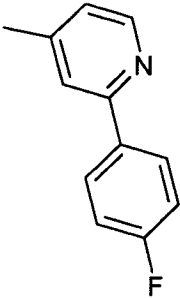
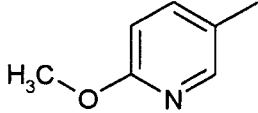
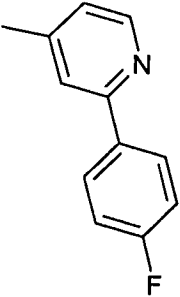
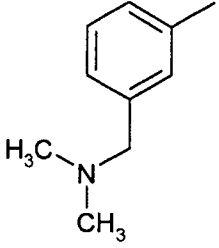
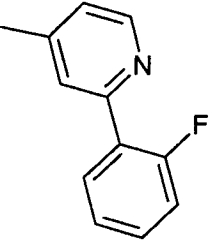
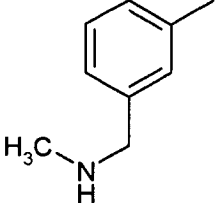
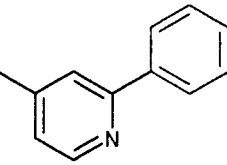
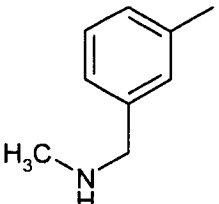
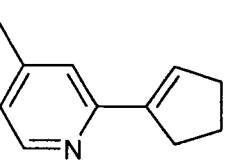
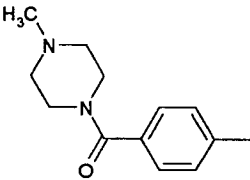
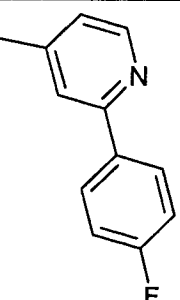
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

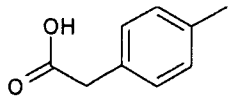
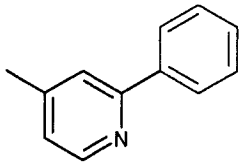
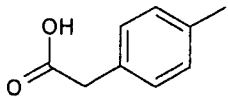
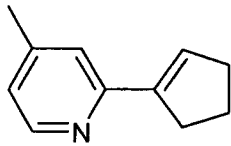
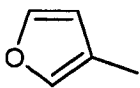
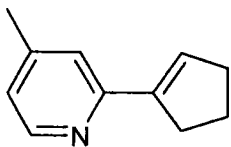
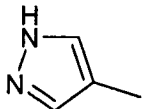
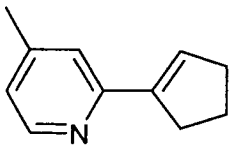
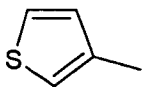
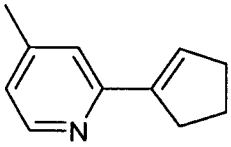
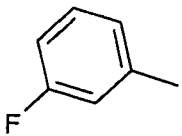
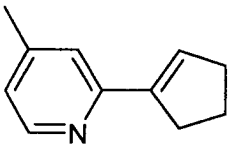
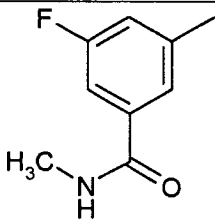
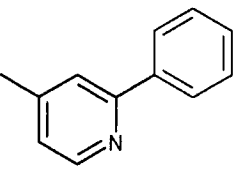
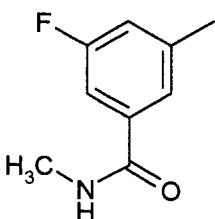
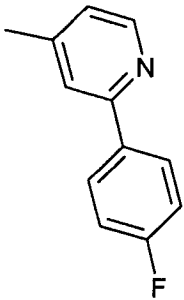
R ³	T
	
	
	
	
	
	

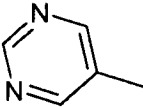
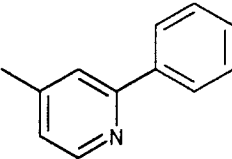
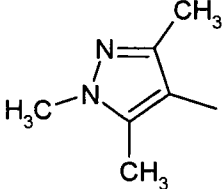
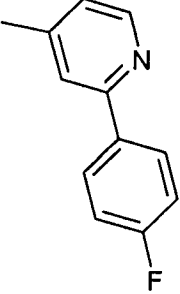
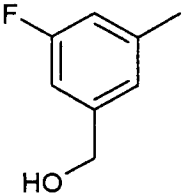
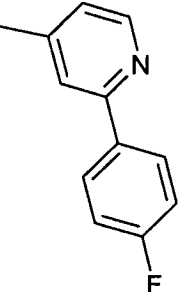
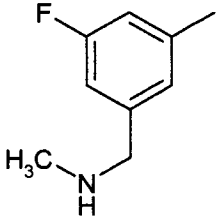
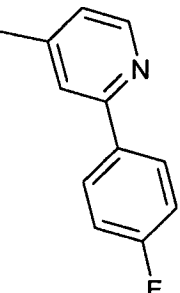
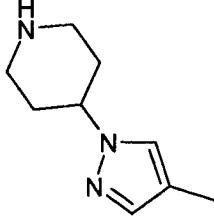
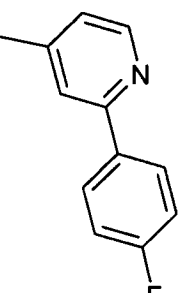
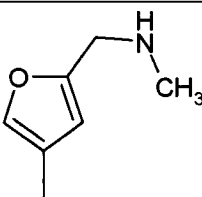
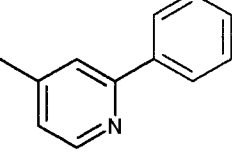
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	

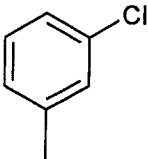
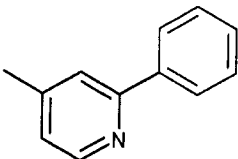
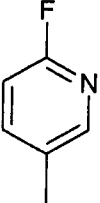
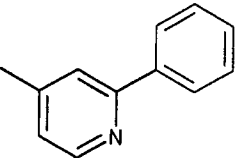
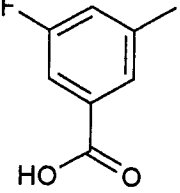
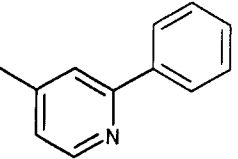
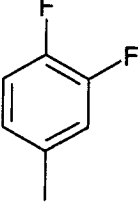
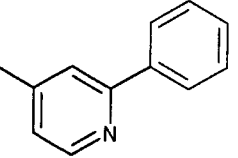
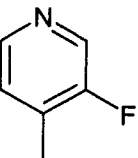
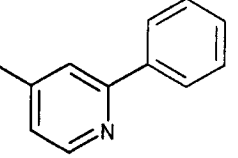
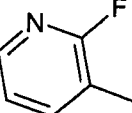
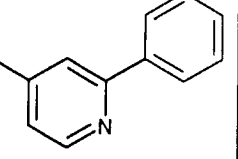
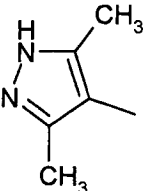
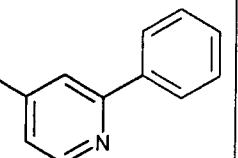
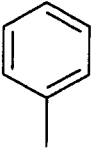
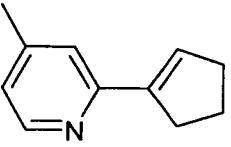
R ³	T
	
	
	
	
	
	

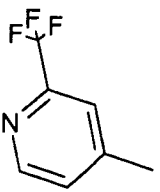
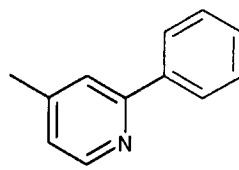
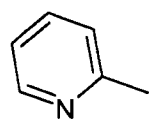
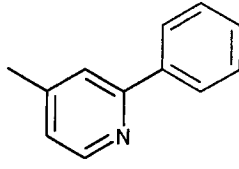
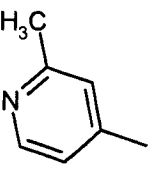
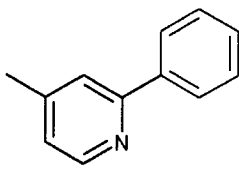
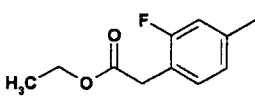
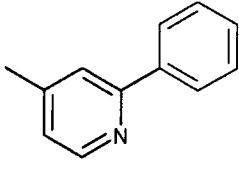
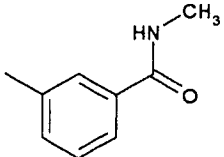
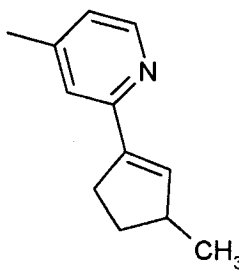
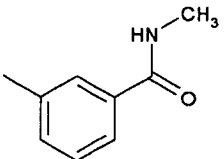
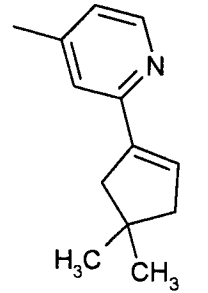
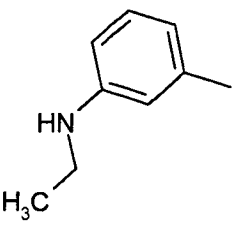
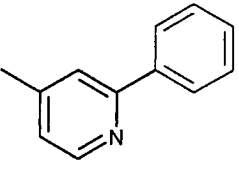
R ³	T
	
	
	
	
	
	

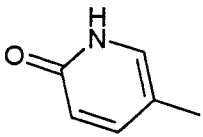
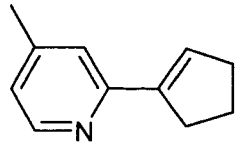
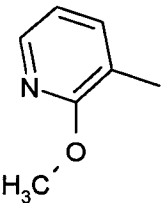
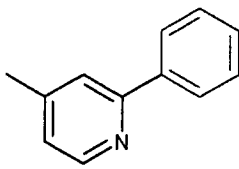
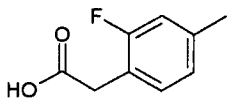
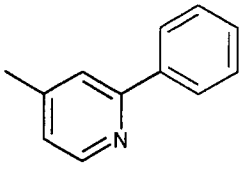
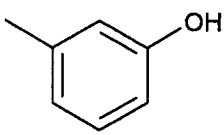
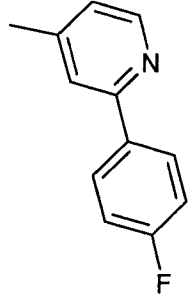
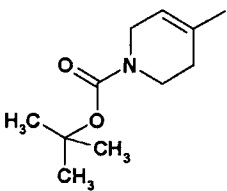
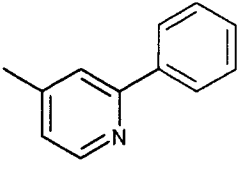
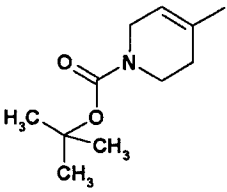
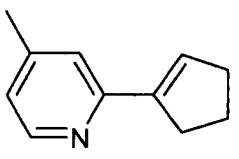
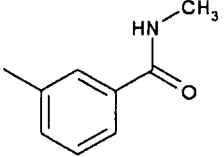
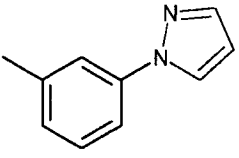
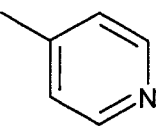
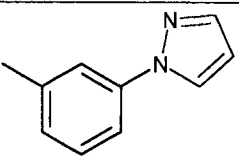
R ³	T
	
	
	
	
	
	

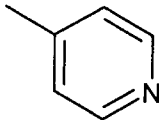
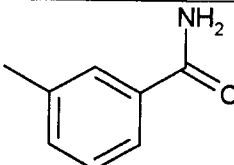
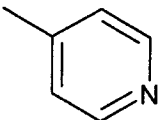
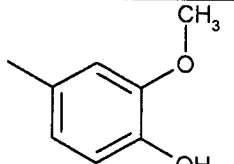
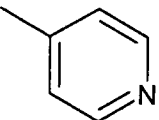
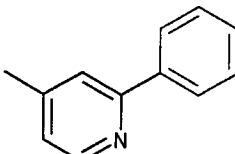
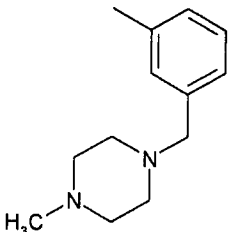
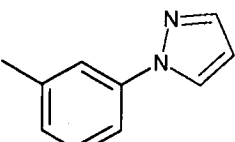
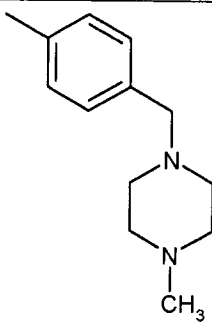
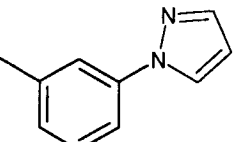
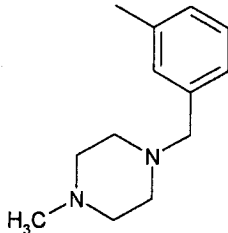
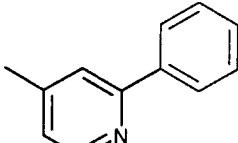
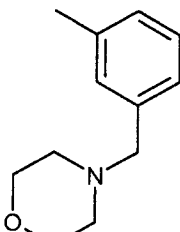
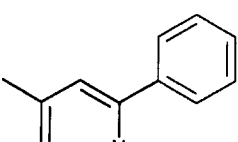
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

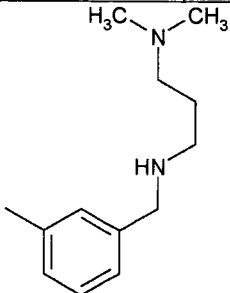
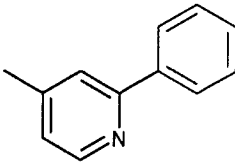
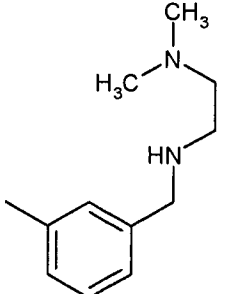
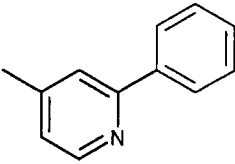
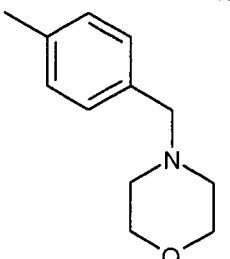
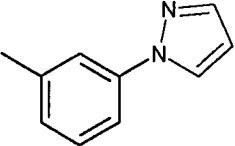
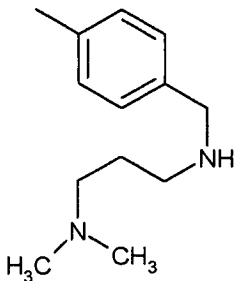
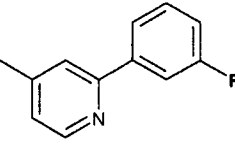
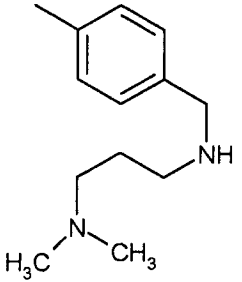
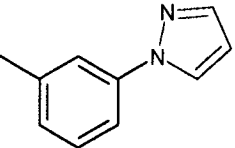
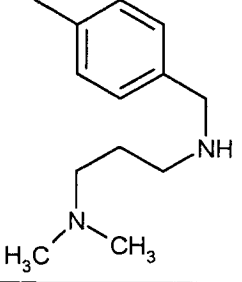
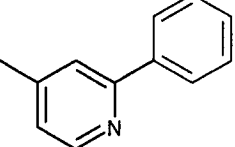
R ³	T
	
	
	
	
	
	

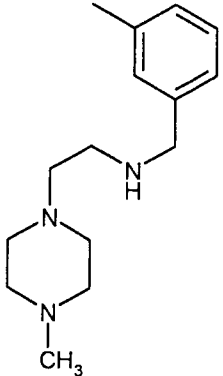
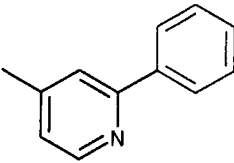
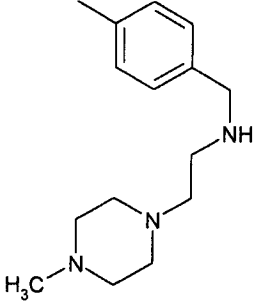
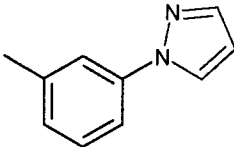
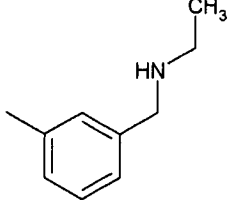
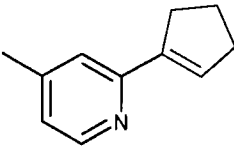
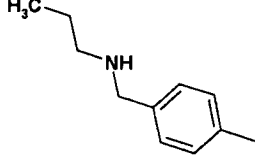
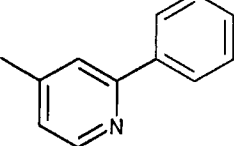
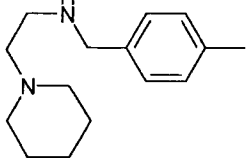
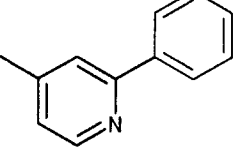
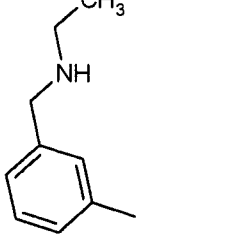
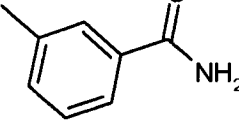
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

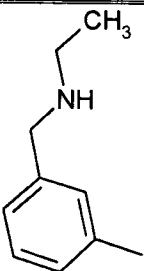
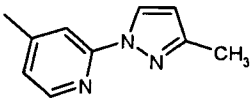
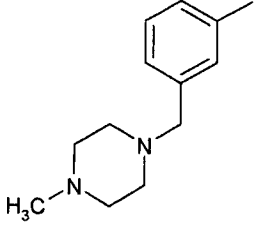
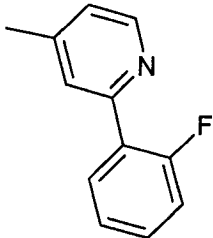
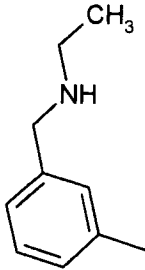
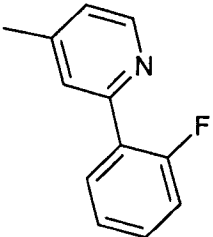
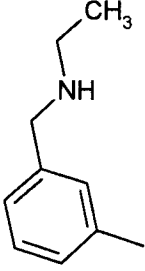
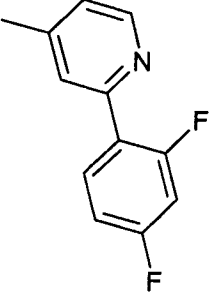
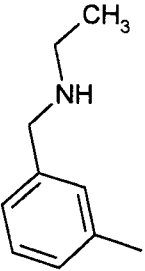
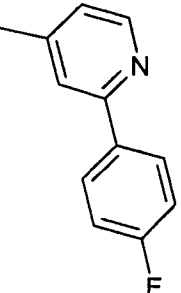
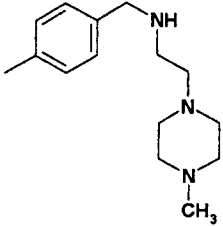
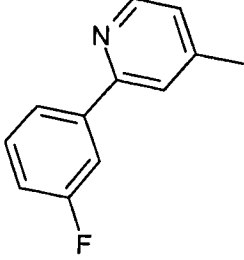
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

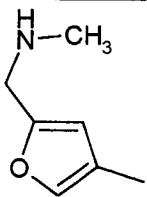
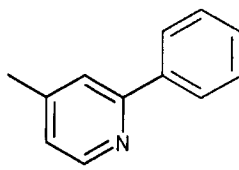
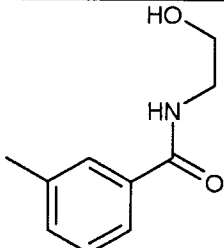
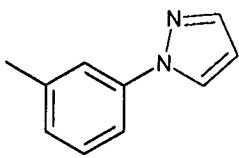
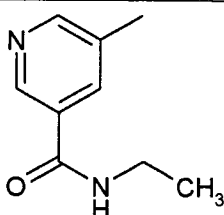
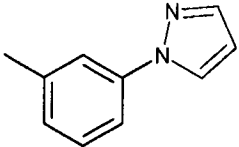
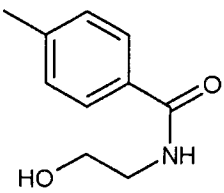
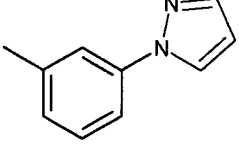
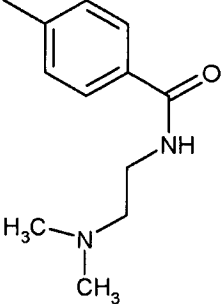
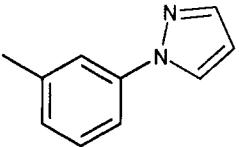
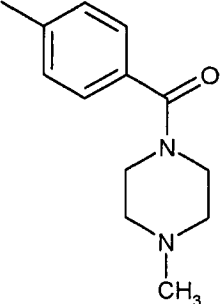
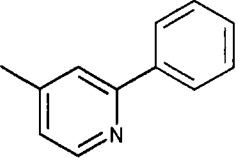
R ³	T
	
	
	
	
	
	

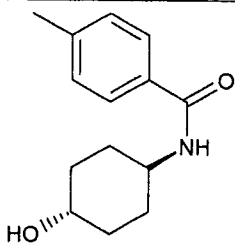
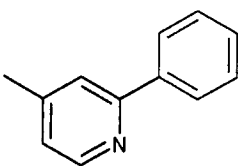
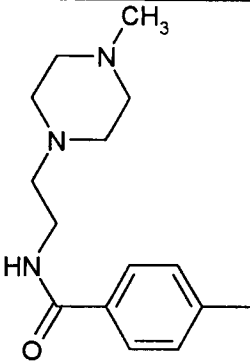
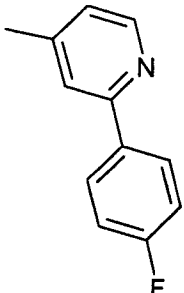
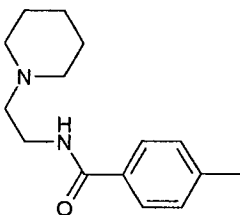
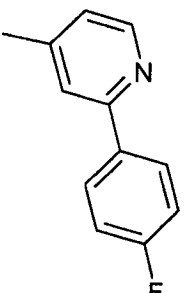
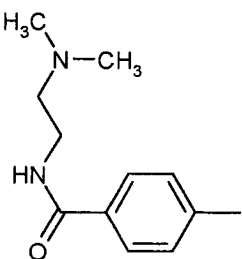
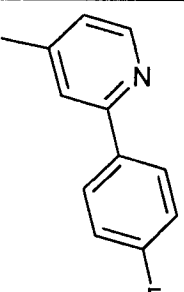
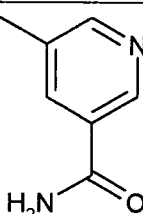
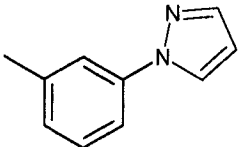
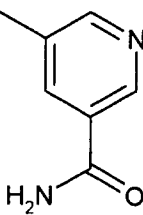
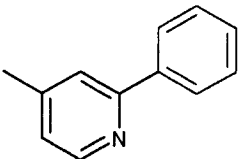
R³	T
	
	
	
	
	
	

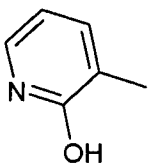
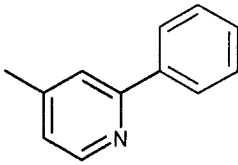
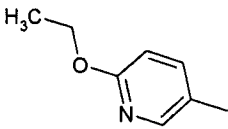
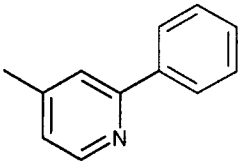
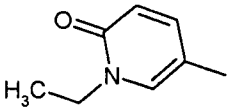
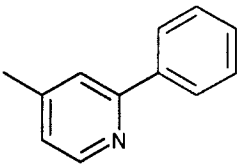
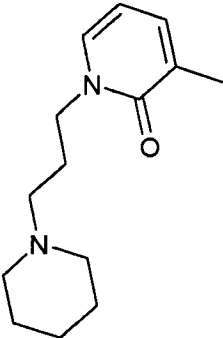
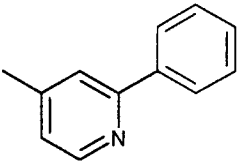
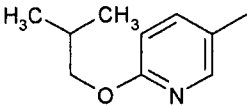
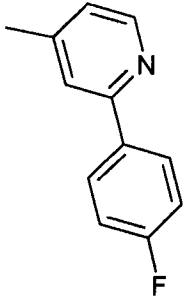
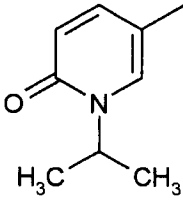
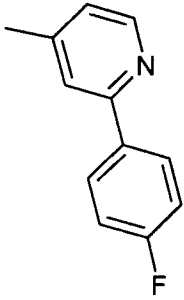
R^3	T
	
	
	
	
	
	

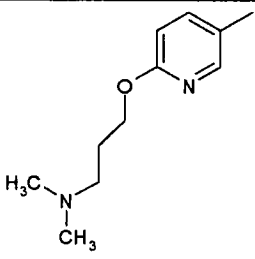
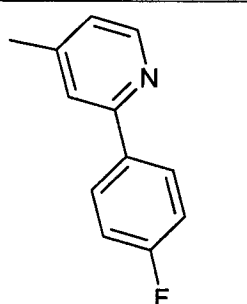
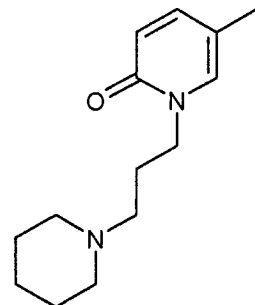
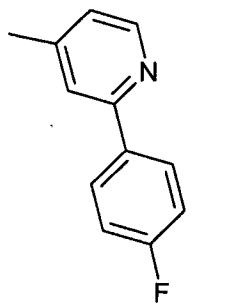
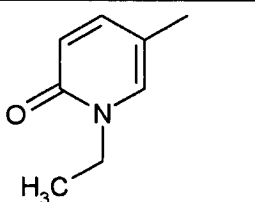
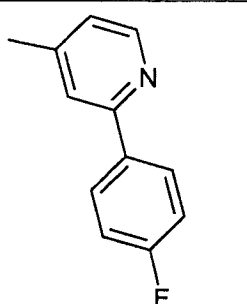
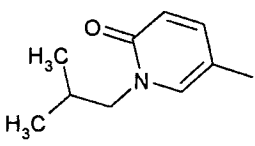
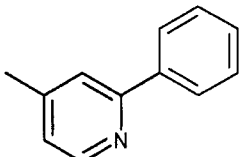
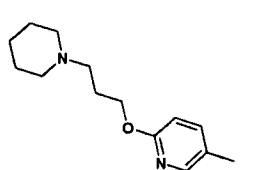
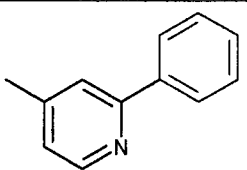
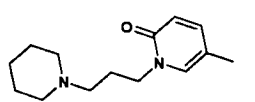
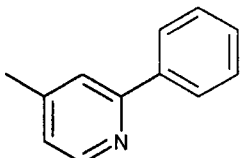
R^3	T

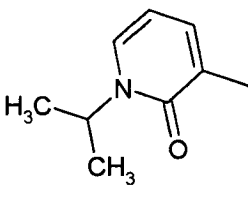
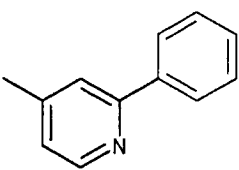
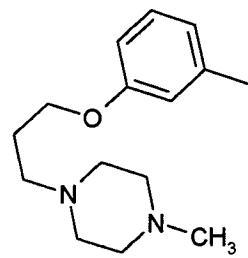
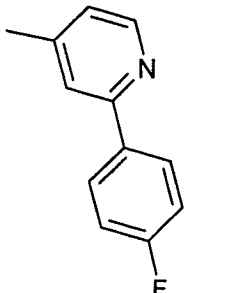
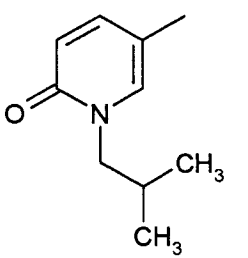
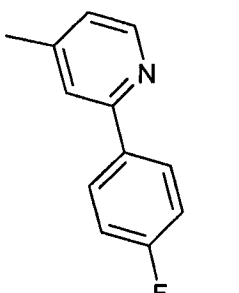
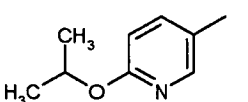
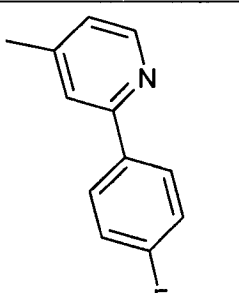
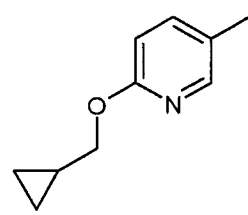
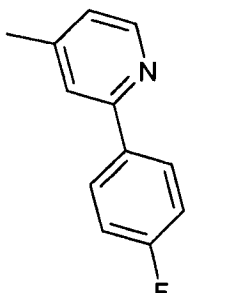
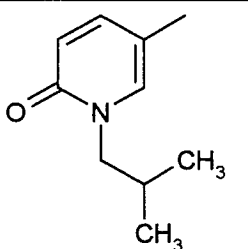
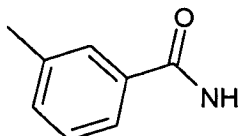
R ³	T

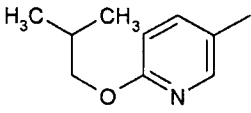
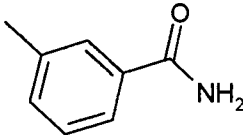
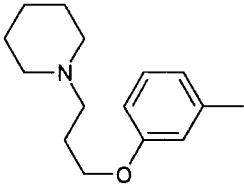
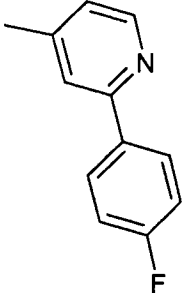
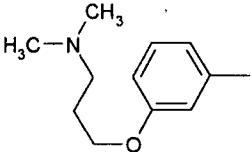
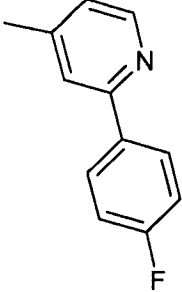
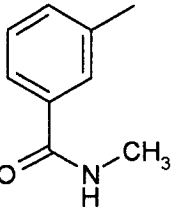
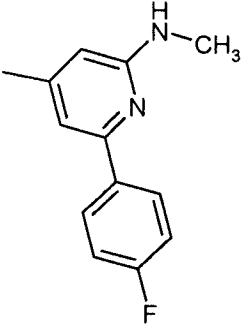
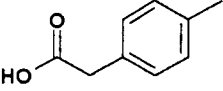
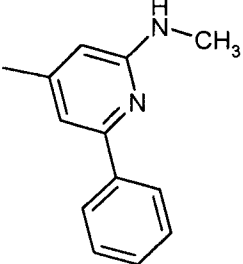
R ³	T
	
	
	
	
	
	

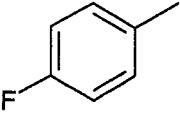
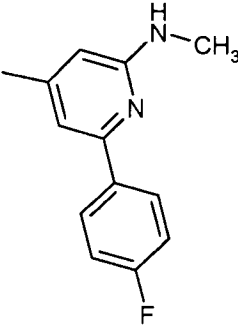
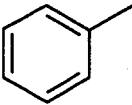
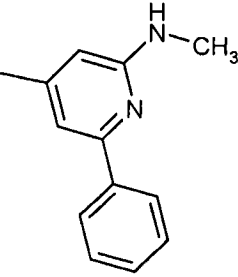
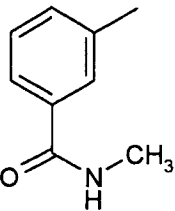
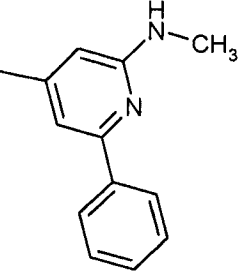
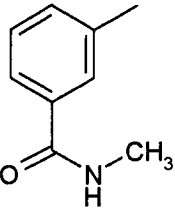
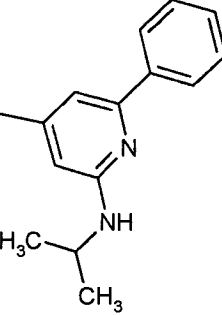
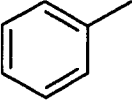
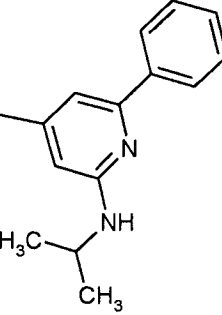
R^3	T
	
	
	
	
	
	

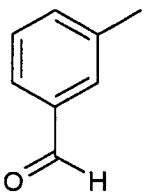
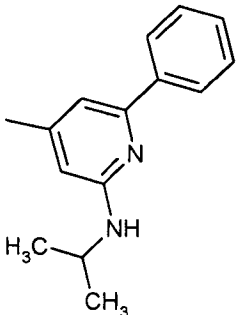
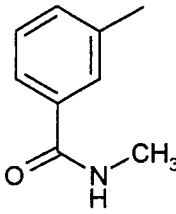
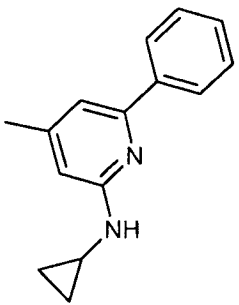
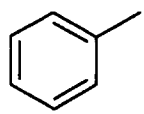
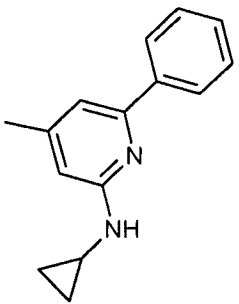
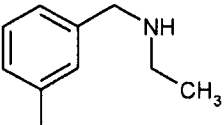
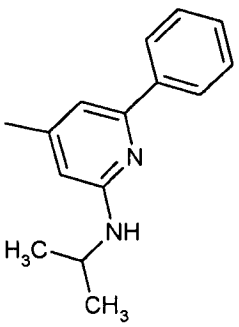
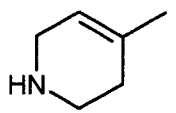
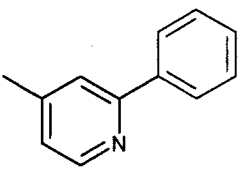
R ³	T
	
	
	
	
	
	

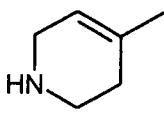
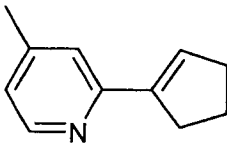
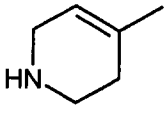
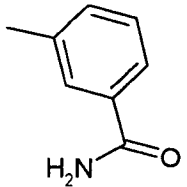
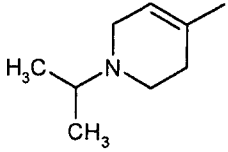
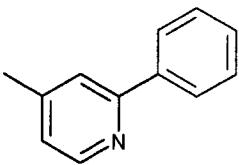
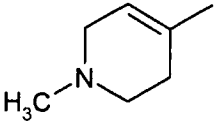
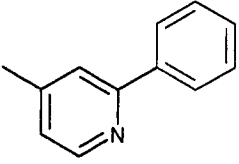
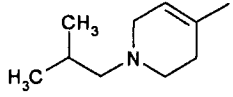
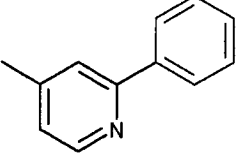
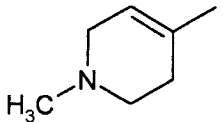
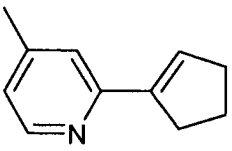
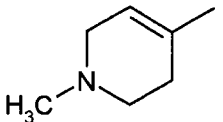
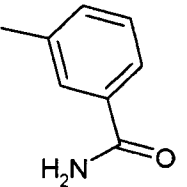
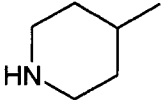
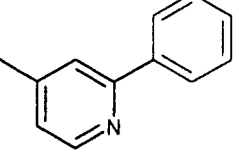
R ³	T
	
	
	
	
	
	

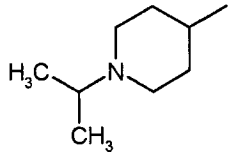
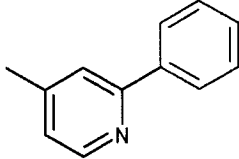
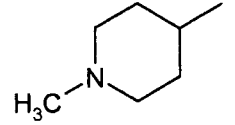
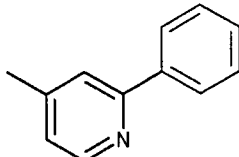
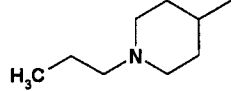
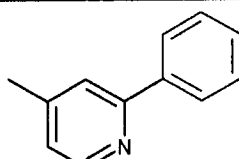
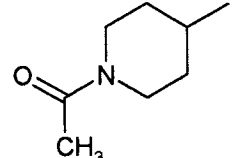
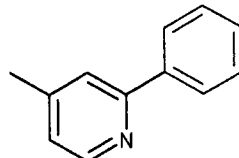
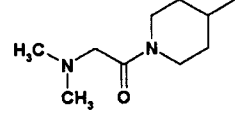
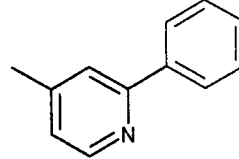
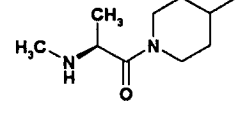
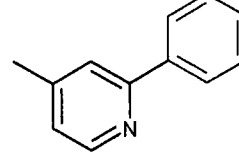
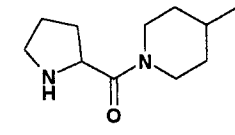
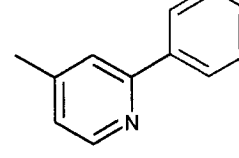
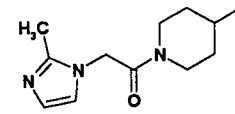
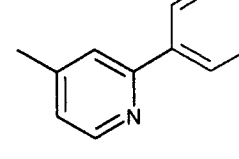
R ³	T
	
	
	
	
	
	

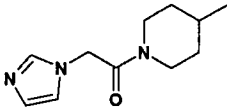
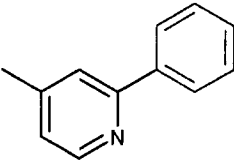
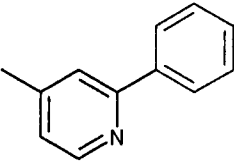
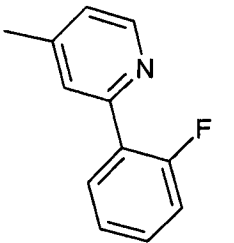
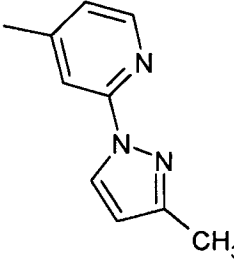
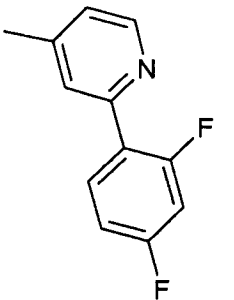
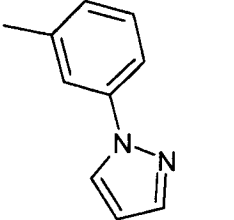
R^3	T
	
	
	
	
	

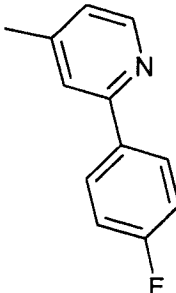
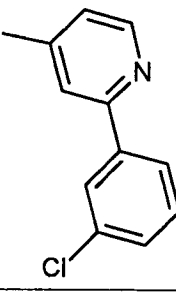
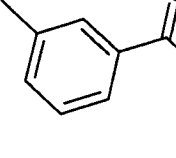
R ³	T
	
	
	
	
	

R ³	T
	
	
	
	
	

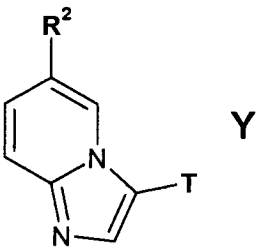
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

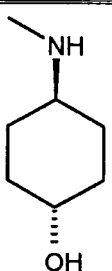
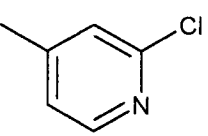
R ³	T
	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	

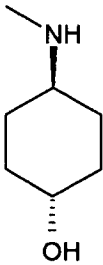
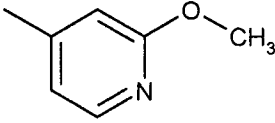
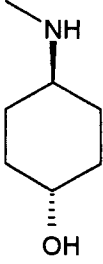
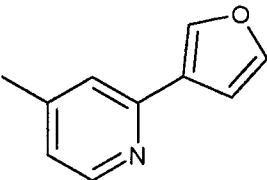
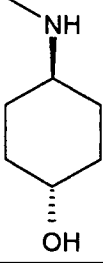
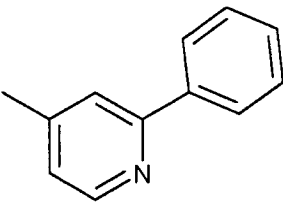
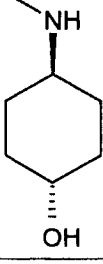
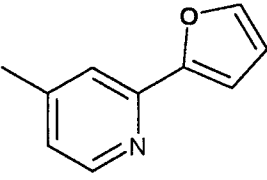
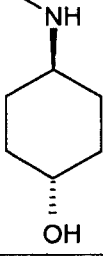
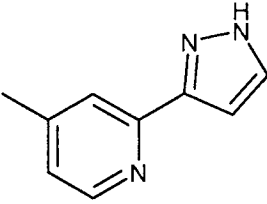
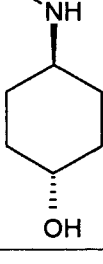
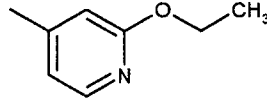
R ³	T
Cl	
Cl	
Cl	

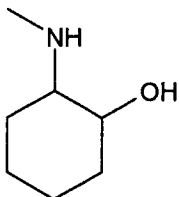
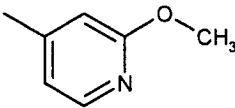
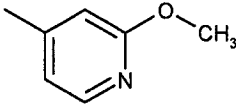
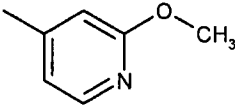
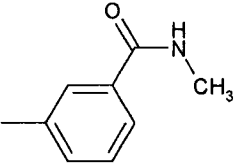
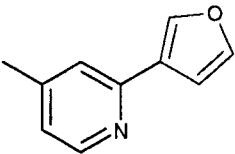
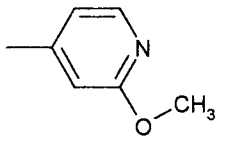
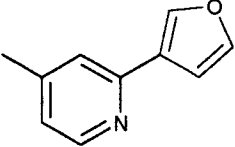
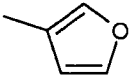
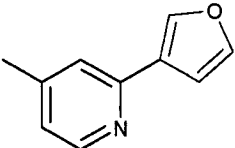
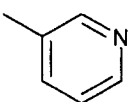
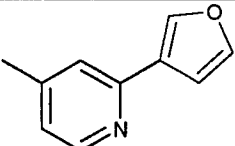
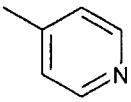
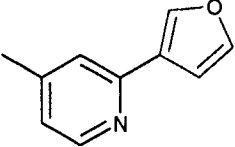
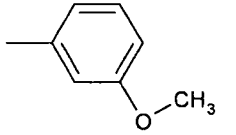
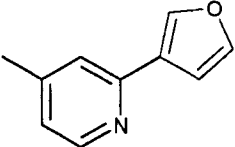
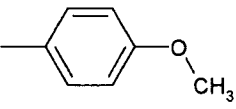
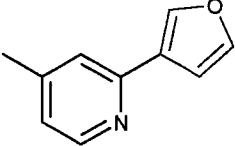
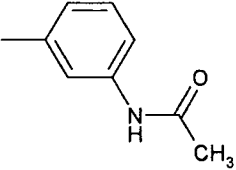
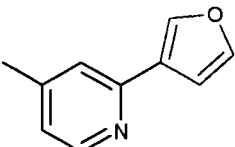
7. 如請求項1之化合物，其為式Y化合物



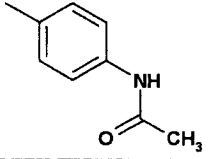
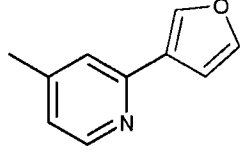
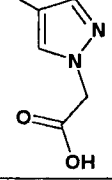
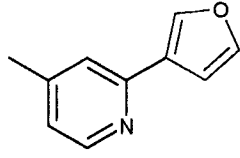
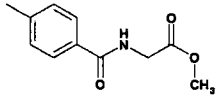
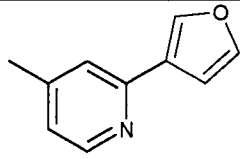
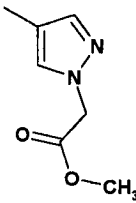
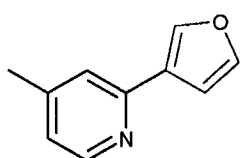
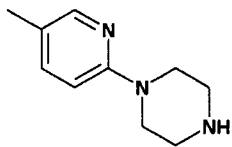
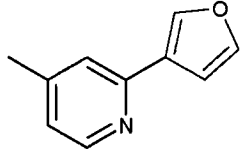
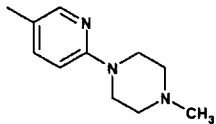
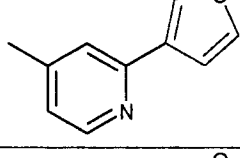
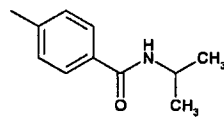
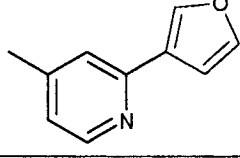
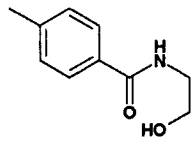
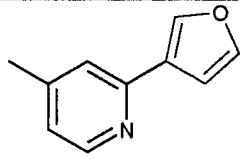
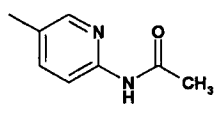
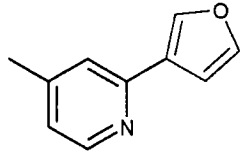
其中R²及T如下文所示：

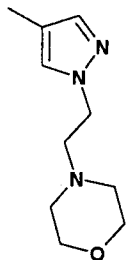
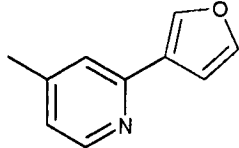
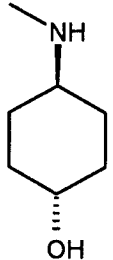
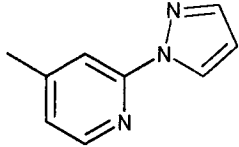
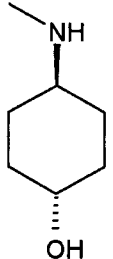
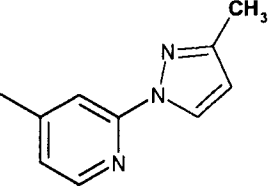
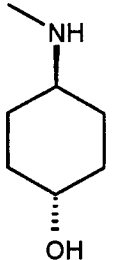
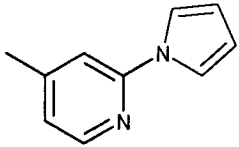
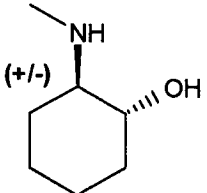
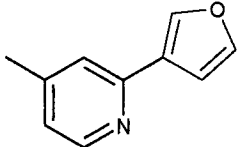
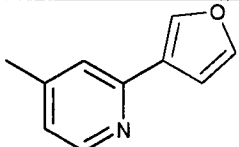
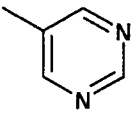
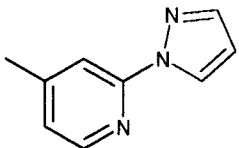
R ²	T
	

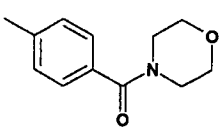
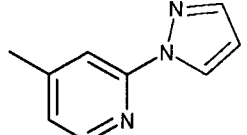
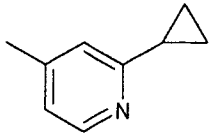
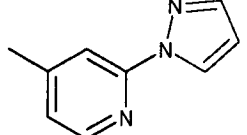
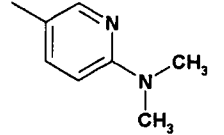
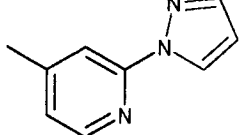
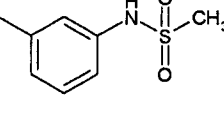
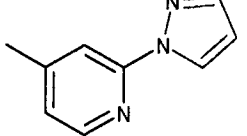
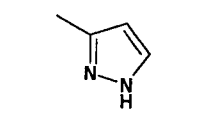
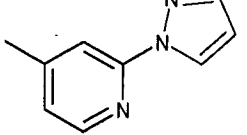
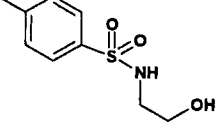
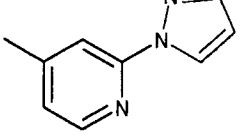
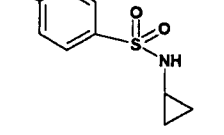
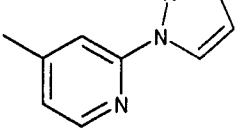
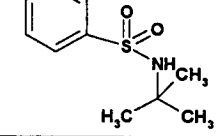
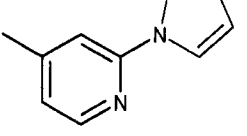
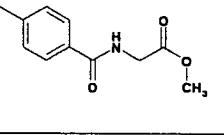
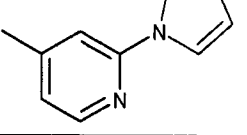
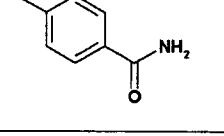
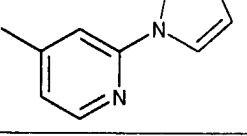
R ²	T
	
	
	
	
	
	

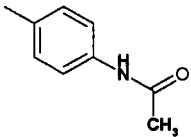
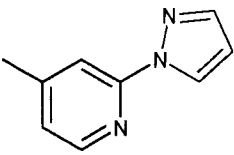
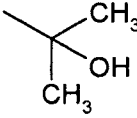
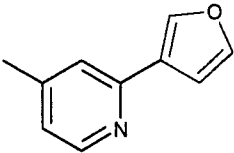
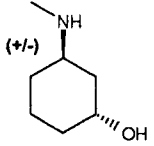
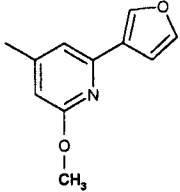
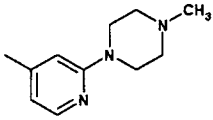
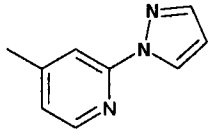
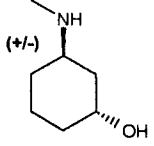
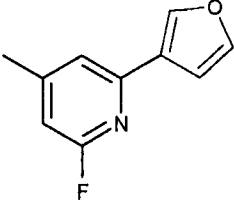
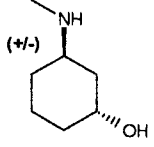
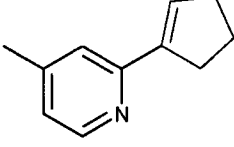
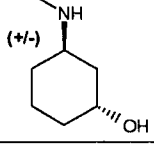
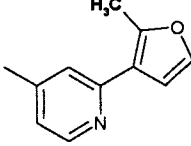
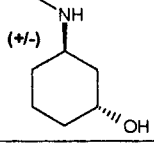
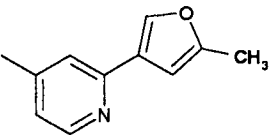
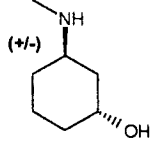
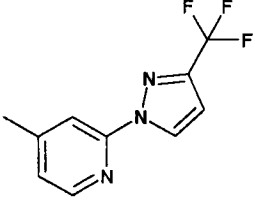
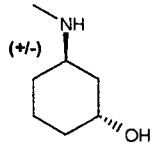
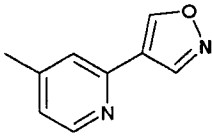
R^2	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

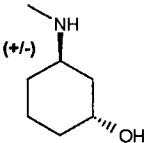
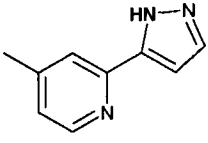
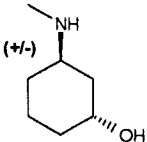
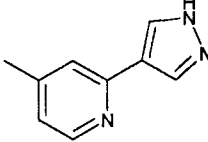
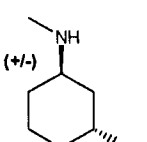
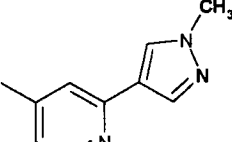
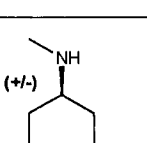
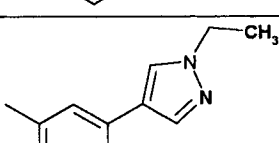
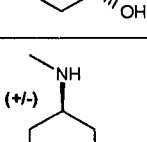
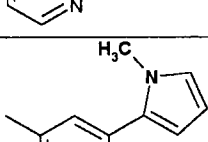
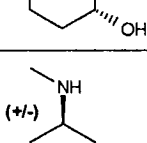
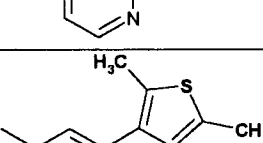
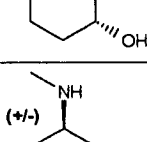
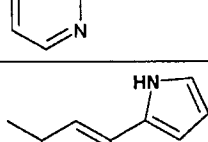
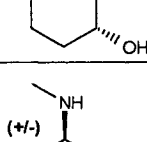
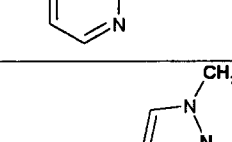
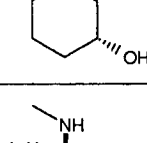
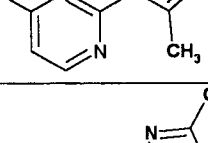
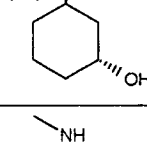
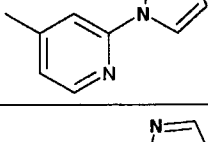
R ²	T

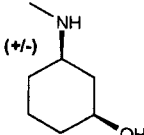
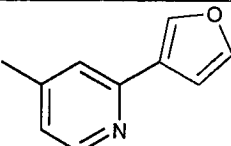
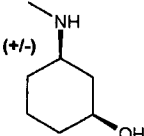
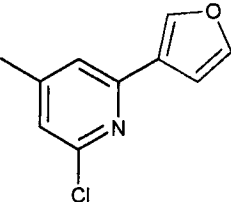
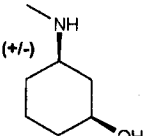
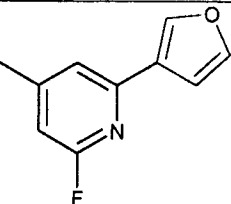
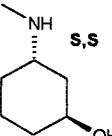
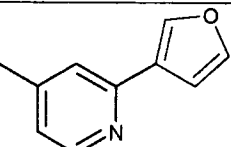
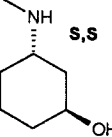
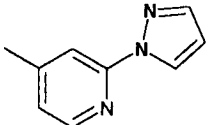
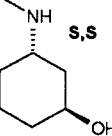
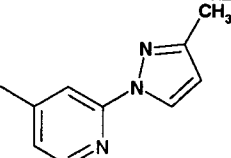
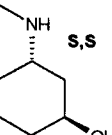
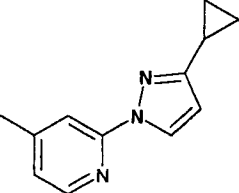
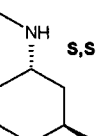
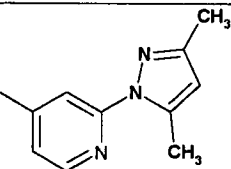
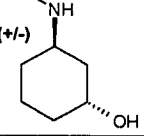
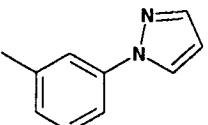
R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T
	
	
	
	
	
CF ₃	
	

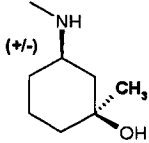
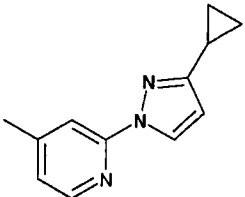
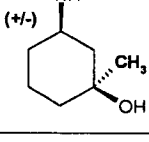
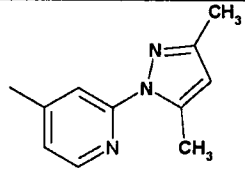
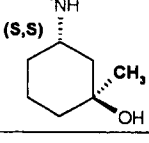
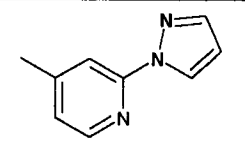
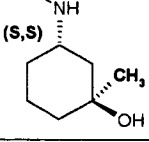
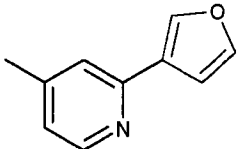
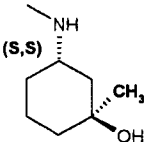
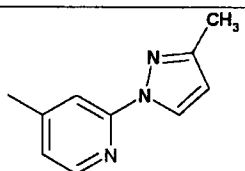
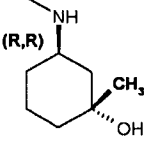
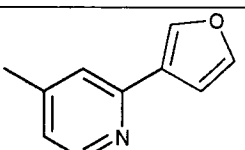
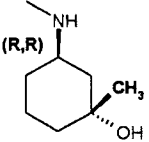
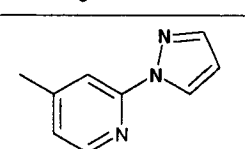
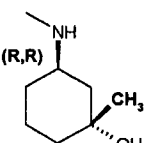
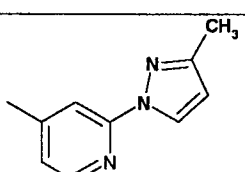
R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R^2	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R^2	T

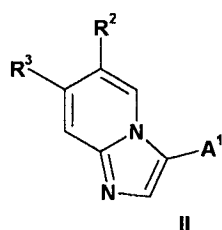
R^2	T
	
	
	
	
	
	
	
	

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用作藥物。
9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用於治療或預防由ALK-5抑制或ALK-4抑制介導之疾病或病狀。
10. 如請求項9之化合物，其係用於治療肺循環血壓過高、慢性腎病、急性腎病、創口癒合、關節炎、骨質疏鬆

症、腎病、肌肉疾病、充血性心臟衰竭、潰瘍、眼睛病症、角膜創口、糖尿病性腎病、神經功能異常、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、動脈粥樣硬化、腹膜及皮下黏連、腎纖維化、肺纖維化、肝纖維化、B型肝炎、C型肝炎、酒精誘導性肝炎、血色素沉著症、原發性膽汁性肝硬化症、再狹窄、腹膜後纖維化、腸系膜纖維化、子宮內膜異位、癥痕瘤、癌症、骨功能異常、發炎性病變、皮膚之癥痕及光老化。

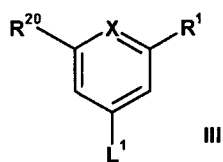
11. 如請求項9之化合物，其係用於治療或預防與鈣消耗或再吸收增加有關且需要刺激骨形成及鈣固定於骨中之骨病狀。
12. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至7中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑及/或載劑。
13. 一種用於製備式I化合物之方法，其包含以下步驟：

(a)使式II化合物



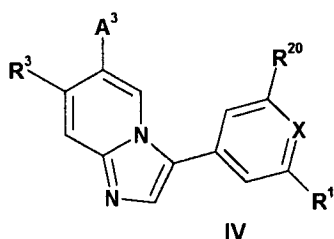
其中 R^2 及 R^3 如請求項1至6中任一項所定義且 A^1 為鹵素原子，

與式III化合物反應



其中 X、R¹ 及 R²⁰ 如請求項 1 至 6 中任一項所定義且 L¹ 為酮酸或酮酸酐基團；或

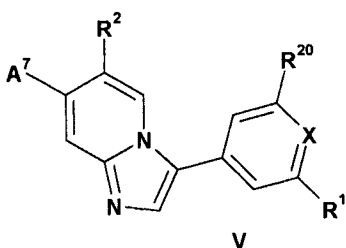
(b) 使式 IV 化合物



其中 X、R¹、R³ 及 R²⁰ 如請求項 1 至 6 中任一項所定義且 A³ 為鹵素原子，

與具有式 R²L² 之化合物反應，其中 R² 如請求項 1 至 6 中任一項所定義且 L² 為酮酸或酮酸酐基團；或

(c) 使式 V 化合物



其中 X、R¹、R² 及 R²⁰ 如請求項 1 至 6 中任一項所定義且 A⁷ 為鹵素原子，

與具有式 R³L³ 之化合物反應，其中 R³ 如請求項 1 至 6 中任一項所定義且 L³ 為酮酸或酮酸酐基團。

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：

