

告 本
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 : 9212655

C07D 471/04, 413/04,

※ 申請日期 : 92.12.23

※ IPC 分類 : A13/14, A17/04,

A61K 31/437, A61P 19/02,
11/06, 25/06, 37/08,

壹、發明名稱 : (中文/英文)

吡唑并[3,4-b]吡啶化合物及其作為磷酸二酯酶抑制劑之用途 29/00

PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDINE COMPOUNDS, AND THEIR USE AS
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

貳、申請人 : (共 1 人)

姓名或名稱 : (中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED 代表人 : (中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址 : (中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE, GREENFORD
MIDDLESEX UB6 0NN ENGLAND

國 籍 : (中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

參、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 喬治 亞倫
ALLEN, DAVID GEORGE
2. 戴安 瑪麗 柯伊
COE, DIANE MARY
3. 卡洛琳 瑪利 庫克
COOK, CAROLINE MARY
4. 安東尼 威廉 詹姆斯 庫柏
COOPER, ANTHONY WILLIAM JAMES
5. 麥可 丹尼斯 道爾
DOWLE, MICHAEL DENNIS
6. 克里斯多夫 大衛 愛德林
EDLIN, CHRISTOPHER DAVID
7. 茱莉 妮可 翰林
HAMBLIN, JULIE NICOLE
8. 馬汀 瑞佩斯 強森
JOHNSON, MARTIN REDPATH
9. 保羅 史賓賽 強斯
JONES, PAUL SPENCER
10. 米卡 克里斯汀 林德佛
LINDVALL, MIKA KRISTIAN
11. 夏洛特 珍 米契爾
MITCHELL, CHARLOTTE JANE
12. 愛麗森 茱蒂斯 芮葛瑞夫
REDGRAVE, ALISON JUDITH

住居所地址：(中文/英文)

- 1.-12. 均英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市岡奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, GB

國 籍：(中文/英文)

- 1.-9.、11.-12. 均 英國UNITED KINGDOM
10. 芬蘭 FINANCE

肆、聲明事項：

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

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國；2002年12月23日；0230045.7
2. 英國；2002年12月24日；0230165.3
3. 英國；2003年04月07日；0307998.5
4. 專利合作條約；2003年12月19日；PCT/EP03/14867
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國；2002年12月23日；0230045.7
2. 英國；2002年12月24日；0230165.3
3. 英國；2003年04月07日；0307998.5
4. 專利合作條約；2003年12月19日；PCT/EP03/14867
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種吡唑并吡啶化合物、其製備方法、可用於該等方法之中間物及含該化合物之醫藥組合物。本發明亦有關該吡唑并吡啶化合物用於治療之用途，例如作為磷酸二酯酶(PDE)之抑制劑及/或用於治療及/或預防發炎及/或過敏性疾病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、風濕性關節炎或過敏性鼻炎之用途。

【先前技術】

US 3,979,399、US 3,840,546及US 3,966,746(E.R. Squibb & Sons)揭示吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺之4-胺基衍生物，其中該4-胺基NR₃R₄可為非環狀胺基，其中R₃及R₄各可為氫、低碳烷基(如丁基)、苯基等；NR₃R₄或可為3-6員雜環基如吡咯啶基、哌啶基及哌啶基。該化合物被揭示為中樞神經系統抑制劑，可作為精神安定劑、止痛劑及降血壓劑。

US 3,925,388、US 3,856,799、US 3,833,594及US 3,755,340(E.R. Squibb & Sons)揭示吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸及酯之4-胺基衍生物。該4-胺基NR₃R₄可為非環狀胺基，其中R₃及R₄各可為氫、低碳烷基(如丁基)、苯基等；NR₃R₄或可為其中存在有額外氮之5-6員雜環基如吡咯啶基、哌啶基、吡唑基、嘧啶基、嗒啶基或哌啶基。該化合物述及為中樞神經系統抑制劑，可作為精神安定劑或鎮定劑，具有消炎及止痛性質。該化合物述及可增加腺昔-3',5'-環狀單磷酸酯之細胞內濃度並用以舒緩氣喘病徵。

H. Hoehn 等人之雜環化學期刊，1972, 9(2), 235-253 揭示含 4-羥基、4-氯、4-烷氧基、4-聯胺基及 4-胺基取代基之一系列 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸衍生物。

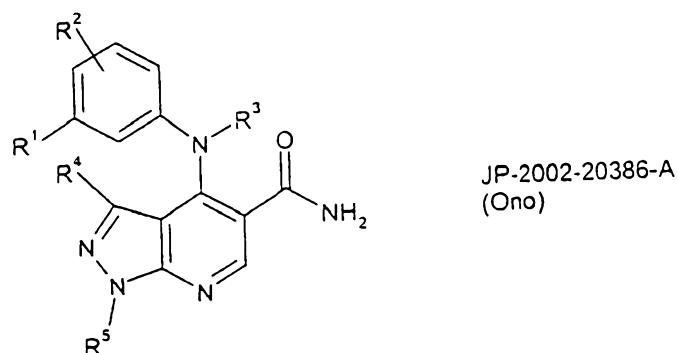
CA 1003419、CH 553 799 及 T. Denzel, Archiv der Pharmazie, 1974, 307(3), 177-186 揭示在 1-位置未經取代之 4,5-二取代之 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

US 3,833,598 及 GB 1,417,489 (E.R. Squibb & Sons) 揭示吡唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸及酯之 4-胺基衍生物。該 4-胺基 NR_3R_4 可為非環狀胺基，其中 R_3 及 R_4 各可為氫、低碳烷基、 R_6,R_7 -苯基等；或 NR_3R_4 可為其中存在有額外氮之 5-6員雜環基，亦即視情況經取代之吡咯啶基、哌啶基、吡唑基、二氫噁唑基或哌啶基。在該吡唑并[3,4-b]吡啶之 5-位置為 R_5 基，其為氫、低碳烷基、苯基、苯基-低碳烷基或鹵素； R_5 較好為氫、甲基或氯。該化合物述及為中樞神經系統抑制劑，可作為鎮定劑或精神安定劑，用以舒緩焦慮及緊張狀態。該化合物亦述及可增加腺苷-3',5'-環狀單磷酸酯之細胞內濃度並用以舒緩氣喘病徵。該化合物亦具有消炎性質且可作為消炎劑，例如用以降低局部發炎病況，如各種哺乳類物種如老鼠及狗之水腫性質或結締組織增殖所引起者。

US 4,115,394 及 GB 1,511,006 (E.R. Squibb & Sons) 揭示 6-苯基-吡唑并[3,4-b]吡啶之 4-胺基衍生物。該 4-胺基 NR_3R_4 為非環狀胺基，其中 R_3 及 R_4 各可為氫、低碳烷基、苯基、苯基-低碳烷基或經取代之苯基。在該吡唑并[3,4-b]吡啶之 5-位置為 R_5 基，其為氫、低碳烷基、苯基或苯基-低碳烷基；

R_5 較好為氫。該化合物述及具有消炎性質且可作為消炎劑，例如用以降低局部發炎病況，如各種哺乳類物種如老鼠及狗之水腫性質或結締組織增殖所引起者。該化合物亦述及(a)具有利尿活性，及(b)增加腺苷-3',5'-環狀單磷酸酯之細胞內濃度並用以舒緩氣喘病徵。

2002年1月23日公開之日本公開專利申請案JP-2002-20386-A (Ono Yakuhin Kogyo KK)揭示下式之吡唑并吡啶化合物：



其中 R^1 代表 1) -OR⁶ 基、2) -SR⁷ 基、3) C₂₋₈ 烷基、4) 硝基、5) 氯基、6) 經羥基或 C₁₋₈ 烷氧基取代之 C₁₋₈ 烷基、7) 苯基、8) -C(O)R⁸ 基、9) -SO₂NR⁹R¹⁰ 基、10) -NR¹¹SO₂R¹² 基、11) -NR¹³C(O)R¹⁴ 基或 12) -CH=NR¹⁵ 基。 R^6 及 R^7 代表 i) 氢原子、ii) C₁₋₈ 烷基、iii) 經 C₁₋₈ 烷氧基取代之 C₁₋₈ 烷基、iv) 三齒甲基、v) C₃₋₇ 環烷基、vi) 經苯基取代之 C₁₋₈ 烷基或 vii) 含 1-4 個氮原子、1-3 個氧原子及/或 1-3 個硫原子之 3-15 賁單-、二-或三環雜環。 R^2 代表 1) 氢原子或 2) C₁₋₈ 烷氧基。 R^3 代表 1) 氢原子或 2) C₁₋₈ 烷基。 R^4 代表 1) 氢原子、2) C₁₋₈ 烷氧基、3) C₃₋₇ 環烷基、4) 經 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₈ 烷基、5) 可經 1-3 個齒素原

子取代之苯基或6)含1-4個氮原子、1-3個氧原子及/或1-3個硫原子之3-15員單-、二-或三環雜環。R⁵代表1)氫原子、2)C₁₋₈烷基、3)C₃₋₇環烷基、4)經C₃₋₇環烷基取代之C₁₋₈烷基或5)可經1-3個取代基取代之苯基。R³基中，以氫原子較佳。R⁴基中，較佳為甲基、乙基、環丙基、環丁基或環戊基。JP-2002-20386-A之化合物述及具有PDE4抑制活性且可用於預防及/或治療發炎疾病及許多其他疾病。

EP 0 076 035 A1(美國ICI)揭示吡唑并[3,4-b]吡啶衍生物為中樞神經系統抑制劑，可用為鎮定劑或精神安定劑，用以舒緩焦慮及緊張狀態。

該化合物咔唑酸酯(cartazolate)(1-乙基-4-正丁基胺基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯)為已知。J. W. Daly等人，Med. Chem. Res., 1994, 4, 293-306及D. Shi等人，藥物發展研究，1997, 42, 41-56揭示一系列之4-(胺基)取代之1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸衍生物，包含4-環戊胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯及其對A₁-及A_{2A}-腺苷受體之親和性及拮抗活性，且後一論文揭示其在GABA_A-受體通道之各種結合位置之親和性。S. Schenone等人，生物醫藥化學通訊，2001, 11, 2529-2531及F. Bondavalli等人，醫藥化學期刊，2002，卷45(2002年10月22、24日發布，於09/24/2002公佈於網路上)，第4875-4887頁揭示一系列之4-胺基-1-(2-氯-2-苯基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯作為A1-腺苷受體配位體。

WO 02/060900 A2似乎揭示可作為MCP-1拮抗劑用以治

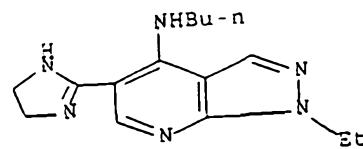
療過敏、發炎或自動免疫失調或疾病之具有-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶取代基之一系列雙環雜環化合物，包含具有-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶基作為5-取代基且在1-、3-、4-及/或6-位置視情況經取代之異噁唑并[5,4-b]吡啶及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(稱為吡唑并[5,4-b]吡啶類)。含有-C(O)NH₂取代基而非-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶取代基之化合物宣稱揭示於WO 02/060900作為該-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶取代之化合物之合成中間物。

S.S. Chakravorti等人，印度化學期刊，1978，16B(2)，161-3揭示化合物4-羥基-1,3-二苯基-5-(3',4'-二氫異噁啉-1'-基)-吡唑并[3,4-b]吡啶及1,3-二苯基-4-羥基-5-(3'-甲基-3',4'-二氫異噁啉-1'-基)-吡唑并[3,4-b]吡啶。該兩種化合物經試驗其抗絲蟲活性但發現不具有明顯殺微絲蟲活性。

G. Sabitha等人，合成通訊，1999，29(4)，655-665揭示5-取代-6-胺基-1-苯基-3-(甲基或苯基)-吡唑并[3,4-b]吡啶其中吡唑并[3,4-b]吡啶之5-取代基為苯并咪唑-2-基、5-氯苯并噁唑-2-基或苯并噻唑-2-基。雖然宣稱其為"生物有用之分子"，但並未揭示該等化合物已於任何藥理試驗中被測試且未揭示該等化合物之一般或特定生物活性。

2003年4月8日之化學摘要(CAS)在其資料庫中註冊一CAS註冊編號502143-17-1之化合物，其化學名為"1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺、N-丁基-5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-1-乙基"且帶有實驗編號NSC 235755。而在2003年11月5日，該CAS對此化合物之記錄並未有相關文獻參考且因此似乎

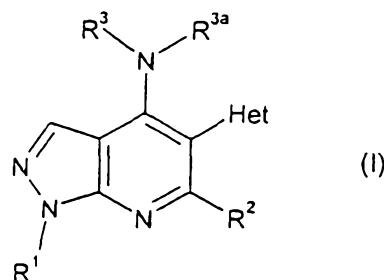
無化學合成且在2003年11月5日亦未揭示該化合物之用途。該CAS資料庫所得之該化合物結構如下：



需要發現一種可結合至且較好可抑制磷酸二酯酶IV型(PDE4)之新穎化合物。

【發明內容】

本發明提供式(I)化合物或其鹽(尤其是其醫藥可接受性鹽)：

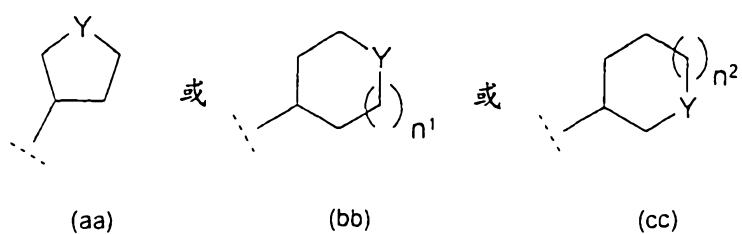


其中：

R¹為C₁₋₄烷基、C₁₋₃氟烷基或-(CH₂)₂OH；

R^2 為 氢 原 子 (H) 、 甲 基 或 C_1 氟 烷 基 ；

R^3 為視情況經取代之分支C₃₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基、視情況經取代之單-不飽和-C₅₋₇環烯基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基：



其中 n^1 及 n^2 獨立為 1 或 2；及 Y 為 O、S、 SO_2 或 NR^4 ；其中 R^4 為 氢原子 (H)、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-2}$ 烷基或 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ 氟烷基；

其中 R^3 中，該視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基係視情況經一或兩個為氧化基 (=O)、OH、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷氧基之取代基取代；及其中任何取代基不取代在鍵結至式 (I) 之 -NH- 基之 R^3 碳原子上；

其中 R^3 中，苯基視情況經一個為氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或氰基之取代基取代；

其中 R^3 中，該 C_{3-8} 環烷基或次式 (aa)、(bb) 或 (cc) 之雜環基視情況經一或兩個獨立為 (如) 氧化基 (=O)、OH、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基、 NHR^{21} (其中 R^{21} 為 氢原子 (H) 或 C_{1-4} 直鏈烷基)、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基 (如 C_1 氟烷基如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{CHF}_2$)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{22}$ (其中 R^{22} 為 H 或 C_{1-2} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ (其中 R^{23} 為 H 或 C_{1-2} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$ (其中 R^{24} 為 H 或 C_{1-2} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ (其中 R^{25} 為 C_{1-2} 烷基)、氟、羥基亞胺基 ($=\text{N}-\text{OH}$) 或 (C_{1-4} 烷氧基) 亞胺基 ($=\text{N}-\text{OR}^{26}$ ，其中 R^{26} 為 C_{1-4} 烷基) 之取代基取代；且其中任何 OH、烷氧基、氟烷氧基或 NHR^{21} 取代基不取代在鍵結至式 (I) 之 -NH- 基之 R^3 環碳上且不取代在鍵結至雜環基 (aa)、(bb) 或 (cc) 之 Y 基之 R^3 環碳上；

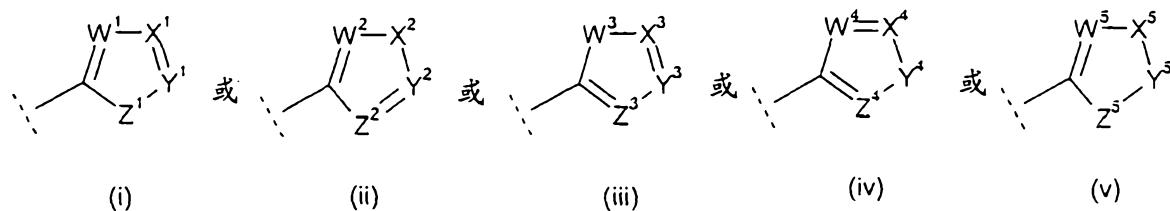
且其中，當 R^3 為視情況經取代之單-不飽和 C_{5-7} 環烯基時，該環烯基視情況經一或兩個為氟或 C_{1-2} 烷基之取代基取代，但條件為若有兩個取代基，則其不同時為 C_2 烷基，且

鍵結至式(I)之-NH-基之R³環碳不參與該環烯基雙鍵；

且R^{3a}為氫原子(H)或C₁₋₃烷基；

但條件為當R^{3a}為C₁₋₃烷基，則R³為四氫-2H-吡喃-4-基、環己基(亦即未經取代)、3-羥基-環己基、4-氧化-環己基或4-(羥基亞胺基)環己基；

且其中Het為次式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)：



其中：

W¹、W²、W⁴及W⁵為N；且W³為NR^W；

X¹、X³及X⁴為N或CR^X；X²為O、S或NR^X；及X⁵為CR^{X¹}R^{X²}；

Y¹、Y²及Y³為CR^Y或N；Y⁴為O、S或NR^Y；及Y⁵為CR^{Y¹}R^{Y²}；

Z¹及Z⁵為O、S或NR^Z；及Z²、Z³及Z⁴為N或CR^Z；

其中：

R^W為氫原子(H)或C₁₋₂烷基；

R^X、R^{X²}、R^Y及R^{Y²}獨立為：

氫原子(H)；

C₁₋₈烷基；

視情況經一或兩個C₁₋₂烷基取代及/或經一個氧化基(=O)取代之C₃₋₆環烷基；

-(CH₂)_n^{2a}-C₃₋₆環烷基，其在-(CH₂)_n^{2a}-部分或在C₃₋₆環烷基部分視情況經C₁₋₂烷基取代，或在C₃₋₆環烷基部分

視情況經 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1.2}$ 烷基取代，其中 n^{2a} 為 1、2 或 3；

$-(\text{CH}_2)_n^3-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 其中 n^3 為 1 或 2 且 R^5 為 $\text{C}_{1.4}$ 烷基（如 $\text{C}_{1.3}$ 烷基）、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、苯基、碳-鍵結-吡啶基或苄基（其中該苯基、吡啶基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 $\text{C}_{1.2}$ 烷基、 C_1 氟烷基、 $\text{C}_{1.2}$ 烷氧基、 C_1 氟烷氧基或 OH 取代）；

其中 R^{15} 為 H 、 $\text{C}_{1.4}$ 烷基（如 $\text{C}_{1.2}$ 烷基）、苯基或苄基（其中該苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 $\text{C}_{1.2}$ 烷基、 C_1 氟烷基、 $\text{C}_{1.2}$ 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代）或 $\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$ ，及 R^{16} 為 H 或 $\text{C}_{1.2}$ 烷基；

或其中 R^{15} 及 R^{16} 一起形成 $-(\text{CH}_2)_n^{3a}-\text{X}^{3a}-(\text{CH}_2)_n^{3b}$ ，其中 n^{3a} 及 n^{3b} 獨立為 2 或 3 且 X^{3a} 為化學鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 O 或 NR^{8a} 其中 R^{8a} 為 H 或 $\text{C}_{1.2}$ 烷基，且其中由 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 所形成之環視情況經一或兩個氧化基 ($=\text{O}$) 取代基取代；

$-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{CMe}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 n^4 為 0、1、2 或 3；

且 R^6 及 R^7 獨立為 H 、 $\text{C}_{1.6}$ 烷基（如 $\text{C}_{1.4}$ 烷基）、 $\text{C}_{3.6}$ 環烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3.6}$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、苯基或苄基（其中該苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 $\text{C}_{1.2}$ 烷基、 C_1 氟烷基、 $\text{C}_{1.2}$ 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代）；且其中 R^{17} 及 R^{18} 獨立為 $\text{C}_{1.4}$ 烷基（如 $\text{C}_{1.2}$ 烷基或異丙基或正丙基）、 $\text{C}_{3.6}$ 環烷基、視情況經取代之 5-員雜芳基環其為呋喃基或 1,3-噁唑基或異噁唑基或噁

二唑基或噻吩基或1,3-噁唑基或異噁唑基或吡咯基或咪唑基或吡唑基(均獨立視情況經一個氧化基及/或經一或兩個甲基取代)、或苯基或苄基或吡啶基(其中該苯基或苄基或吡啶基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、C₁₋₂烷基、C₁氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁氟烷氧基或OH取代)；

或R⁶與R⁷一起為-(CH₂)_n⁵-X⁵-(CH₂)_n⁶-其中n⁵及n⁶獨立為2或3且X⁵為化學鍵、-CH₂-、O或NR⁸其中R⁸為H或C₁₋₂烷基，且其中NR⁶R⁷所形成之環視情況經一或兩個氧化基(=O)取代基取代；

-(CH₂)_n⁷-O-R⁹；其中n⁷為0、1、2或3且R⁹為H或C₁₋₆烷基；其中僅當-(CH₂)_n⁷-O-R⁹係鍵結至Het環之碳原子時n⁷為0；

且其中當Het為次式(v)之基時n⁷不為0(亦即對R^{X2}及對R^{Y2}而言，n⁷不為0)；

-(CH₂)_n¹¹-C(O)-NR¹⁰R¹¹、-CH(Me)-C(O)-NR¹⁰R¹¹或-CMe₂-C(O)-NR¹⁰R¹¹，其中n¹¹為0、1或2；

且其中R¹⁰及R¹¹獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、-CH₂-C₃₋₆環烷基、苯基、苄基或-CH(Me)Ph(其中苯基、苄基或-CH(Me)Ph獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、C₁₋₂烷基、C₁氟烷基、C₁₋₂烷氧基或C₁氟烷氧基取代)；

或R¹⁰及R¹¹一起為-(CH₂)_n⁸-X⁶-(CH₂)_n⁹-其中n⁸及n⁹獨立為2或3及X⁶為化學鍵、-CH₂-、O或NR¹²其中R¹²為H

或 C_{1-2} 烷基，且其中由 $NR^{10}R^{11}$ 所形成之環視情況經一或兩個氧化基 ($=O$) 取代基取代；

$-(CH_2)_n^{12}-C(O)-OR^{13}$ ，其中 n^{12} 為 0、1 或 2；且其中 R^{13} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 環烷基、苯基或苄基(其中苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_1 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代)；

$-(CH_2)_n^{13}-C(O)-R^{13a}$ ，其中 n^{13} 為 0、1 或 2；且其中 R^{13a} 為氫原子 (H)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 環烷基、苄基或苯基；其中苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_1 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代；

$-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(Me)-Het^1$ 或 $-CMe_2-Het^1$ ，其中 n^{14} 為 0、1 或 2 且其中 Het^1 為 4-、5-、6- 或 7-員飽和雜環；其中該雜環 Het^1 含有一個 O 或 S 環原子及 / 或一個 NR^{14} 環基其中 R^{14} 為 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^{19}$ 或 $-S(O)_2R^{19}$ ；其中 R^{19} 在任何其他 R^{19} 中獨立為 C_{1-3} 烷基、呋喃基(呋喃基如呋喃-2-基)或苯基或苄基，其中該苯基或苄基獨立視情況經一或兩個氟、甲基及 / 或甲氧基取代；

且其中該雜環 Het^1 視情況(在任何 NR^{14} 基以外之位置)經一個氧化基 ($=O$) 及 / 或一個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

但條件為當雜環 Het^1 含有一個 O 或 S 環原子及 / 或一個 NR^{14} 環基時，則：(a)該 O/S 環原子與該 NR^{14} 環基間彼此不直接鍵結，及 (b)該 O/S 環原子與該 NR^{14} 環基由

一個以上之碳原子分隔，除非 Het¹ 含 -NR¹⁴-C(O)-O- 或
-NR¹⁴-C(O)-S- 基團為環之一部分；或

$-(\text{CH}_2)_n^{\text{10}}-\text{Ar}$ ，其中 n^{10} 為 0、1 或 2 及

(i) Ar 為視情況經一或兩個為氟、氯、溴、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基、-NHC₁₋₂烷基、-N(Me)C₁₋₂烷基或氨基之取代基取代之苯基；或

(ii) Ar為含1、2、3或4個選自O、N或S之雜原子(如1、2或3個雜原子)之視情況經取代之5-或6-員雜環芳族環；且其中當該雜環芳族環Ar含2、3或4個雜原子(如2或3個雜原子)時，一個係選自O、N及S及其餘雜原子為N；且其中該雜環芳族環Ar視情況經一或兩個C₁₋₄烷基或OH基取代(包含OH-取代之芳族環之任何酮基互變體)；

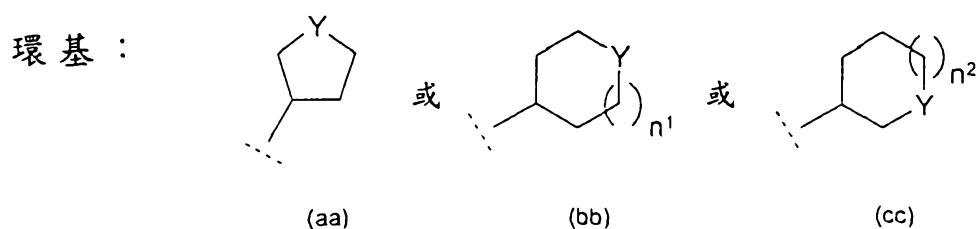
R^{X_1} 及 R^{Y_1} 獨立為 氢原子(H)、 C_{1-2} 烷基或 C_1 氟烷基；及
 R^Z 為 氢原子(H)或 C_{1-2} 烷基，

但條件為：

當 R^3 為次式 (bb) 之雜環基、 n^1 為 1 且 Y 為 NR^4 時，則該 R^4 不為 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 $CH_2C(O)NH_2$ 。

特佳為 R^{3a} 為氫原子(H)者。

本發明一視情況具體例中， R^3 為視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之苯基或次式(aa)、(bb)或(cc)之視情況經取代之雜環基：



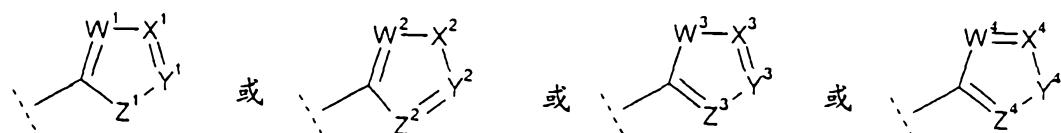
其中 n^1 及 n^2 獨立為 1 或 2；及 Y 為 O、S、 SO_2 或 NR^4 ；其中 R^4 為氫原子、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-2}$ 烷基或 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ 氟烷基；但條件為當該雜環基為次式(aa)之基，則 Y 不為 NR^4 ；

其中 R^3 中，該分支 C_{3-6} 烷基係視情況經一或兩個為氧化基 (=O)、OH、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷氧基之取代基取代；及其中任何取代基不取代在鍵結至式(I)之-NH-基之 R^3 碳原子上；

其中 R_3 中，苯基視情況經一個為氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或氰基之取代基取代；

其中 R^3 中，該 C_{3-8} 環烷基或次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基視情況經一或兩個獨立為氧化基 (=O)、OH、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基、或 C_{1-2} 烷基之取代基取代；且其中任何 OH、烷氧基或氟烷氧基取代基不取代在鍵結至式(I)之-NH-基之 R^3 環碳上且不取代在鍵結至雜環基(aa)、(bb)或(cc)之 Y 基之 R^3 環碳上。

或者或此外，本發明一視情況具體例中，Het 為次式(i)、(ii)、(iii)或(iv)：



其中：

(i)

(ii)

(iii)

(iv)

W^1 、 W^2 及 W^4 為N；且 W^3 為 NR^W ；

X^1 、 X^3 及 X^4 為N或 CR^X ；且 X^2 為O、S或 NR^X ；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 為 CR^Y 或N；及 Y^4 為O、S或 NR^Y ；

Z^1 為O、S或 NR^Z ；及 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 為N或 CR^Z ；

其中：

R^W 為氫原子(H)或 C_{1-2} 烷基；

R^X 及 R^Y 獨立為：

氫原子(H)；

C_{1-8} 烷基；

C_{3-6} 環烷基；

$-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ ，其中 n^3 為1或2且 R^5 為 C_{1-3} 烷基或

$-NH-C1-2$ 烷基；

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ ，其中 n^4 為0、1或2，且 R^6 及 R^7 獨立為H、

C_{1-6} 烷基如 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-2}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-2}$ 烷

基；或 R^6 與 R^7 一起為 $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6$ 其中 n^5 及 n^6

獨立為2或3且 X^5 為化學鍵、 $-CH_2-$ 、O或 NR^8 其中 R^8

為H或 C_{1-2} 烷基；

$-(CH_2)_n^7-O-R^9$ ，其中 n^7 為1或2且 R^9 為H或 C_{1-6} 烷基；

$-C(O)-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 獨立為H或 C_{1-6} 烷基；或

R^{10} 及 R^{11} 一起為 $-(CH_2)_n^8-X^6-(CH_2)_n^9$ 其中 n^8 及 n^9 獨立

為2或3及 X^6 為化學鍵、 $-CH_2-$ 、O或 NR^{12} 其中 R^{12} 為H

或 C_{1-2} 烷基；

$-C(O)-OR^{13}$ ，其中 R^{13} 為H或 C_{1-6} 烷基；

含有一個O環原子或一個 NR^{14} 環基之4-、5-、6-或7-員

飽和雜環，其中 R^{14} 為 H 或 C_{1-4} 烷基，該雜環視情況(在任何 NR^{14} 基以外之位置)經一個氧化基($=O$)及 / 或一個 C_{1-4} 烷基取代基取代；或

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ ，其中 n^{10} 為 0、1 或 2 及

(i) Ar 為視情況經一或兩個為氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或氟基之取代基取代之苯基；或

(ii) Ar 為含 1、2 或 3 個選自 O、N 或 S 之雜原子之視情況經取代之 5- 或 6-員雜環芳族環；且其中當該雜環芳族環 Ar 含 2 或 3 個雜原子時，一個係選自 O、N 及 S 及其餘雜原子為 N；且其中該雜環芳族環 Ar 視情況經一或兩個 C_{1-4} 烷基取代；及

R^Z 為氫原子(H)或 C_{1-2} 烷基。

【實施方式】

一化合物中，例如式(I)化合物中，“烷基”或基團可為直鏈或分支。可使用之烷基例如 C_{1-8} 烷基或 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基包含 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基或正己基，或其任何分支異構基，如異丙基、第三丁基、第二丁基、異丁基、3-甲基丁-2-基、2-乙基丁-1-基等。

“烷氧基”、“伸烷基”及衍生自烷基之類似名詞具有對應意義。例如“烷氧基”如 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-2} 烷氧基包含甲氧基、乙氧基、丙氧基及上列烷基之氧基衍生物。“烷基礦醯基”如 C_{1-4} 烷基礦醯基包含甲基礦醯基(甲烷礦醯

基)、乙基礦醯基及衍生自上列烷基之其他者。"烷基礦醯基氧基"如 C₁₋₄ 烷基礦醯基氧基包含甲烷礦醯基氧基(甲基礦醯基氧基)、乙烷礦醯基氧基等。

"環烷基"例如 C₃₋₈ 環烷基包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。較好 C₃₋₈ 環烷基為 C₃₋₆ 環烷基或 C₅₋₆ 環烷基，其分別為含 3-6 聲或 5-6 聲碳環之環烷基。

"氟烷基"包含含一、二、三、四、五或更多個氟取代基之烷基，例如 C₁₋₄ 氟烷基或 C₁₋₃ 氟烷基或 C₁₋₂ 氟烷基如單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、2,2,2-三氟乙基 (CF₃CH₂-)、2,2-二氟乙基 (CHF₂-CH₂-) 或 2-氟乙基 (CH₂F-CH₂-) 等。"氟烷氧基"包含 C₁₋₄ 氟烷氧基或 C₁₋₂ 氟烷氧基如三氟甲氧基、五氟乙氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基等。"氟烷基礦醯基"如 C₁₋₄ 氟烷基礦醯基包含三氟甲烷礦醯基、五氟乙基礦醯基等。

化合物例如式(I)化合物中存在之鹵素原子("鹵基")可為氟、氯、溴或碘原子("氟"、"氯"、"溴"或"碘")。

當說明書中述及原子或基團 A 係"鍵結"或"附接"至原子或基團 B 時，其意指原子/基團 A 一般藉一或多個共價鍵直接鍵結至原子/基團 B，且排除 A 經由一或多個中間原子/基團間接鍵結至 B(如排除 A-C-B)；除非由說明書中清楚看出有其他意義。

較好，R¹為 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氟烷基或 -(CH₂)₂OH；更好為 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 氟烷基或 -(CH₂)₂OH；又更好為 C₂₋₃ 烷基、C₂ 氟烷基或 -(CH₂)₂OH；且又更佳為 C₂ 烷基或 C₂ 氟烷基。當 R¹

為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基時，其可為直鏈或分支。 R^1 可為例如甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、 C_2 氟烷基或 $-(CH_2)_2OH$ ；且更好 R^1 為乙基、正丙基、 C_2 氟烷基（如 C_1 氟烷基- CH_2- 如 CF_3-CH_2- ）或 $-(CH_2)_2OH$ 。 R^1 最好為乙基。

較好， R^2 為氫原子 (H) 或甲基，更好為氫原子 (H)。

當 R^3 為視情況經取代之苯基時，該視情況之取代基可在苯環之 2-、3- 或 4- 位置，例如在 4- 位置。例如 R^3 可為苯基或氟苯基，尤其是 4- 氟苯基。

R^3 較好為視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基或視情況經取代之次式 (aa)、(bb) 或 (cc) 之雜環基。

較好， R^3 中，有一個取代基或無取代基。

當 R^3 為視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基，則較好 R^3 為視情況經取代之分支 C_{4-5} 烷基及 / 或未經取代之 C_{3-6} 烷基如異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、3-甲基丁-2-基或 2-乙基丁-1-基。當 R^3 為視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基，其最好為異丁基、第二丁基、第三丁基或 3-甲基丁-2-基（例如 (R)-3-甲基丁-2-基或 (S)-3-甲基丁-2-基）。

一視情況之具體例中，當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基，則其不為視情況經取代之 C_5 環烷基，亦即非視情況經取代之環戊基。此例中，更好 R^3 為視情況經取代之 C_{6-8} 環烷基或視情況經取代之 C_{6-7} 環烷基。

當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基，其好視情況經取代之

C_6 環烷基(亦即視情況經取代之環己基);例如視情況經一或兩個獨立為(例如為)氧化基($=O$)、 OH 、 C_{1-2} 烷氧化基、 C_{1-2} 氟烷氧化基(如三氟甲氧化基)或 C_{1-2} 烷基之取代基取代之 C_6 環烷基,且其中任何 OH 、烷氧化基或氟烷氧化基取代基不取代在附接(鍵結)至式(I)之-NH-基之 R^3 碳原子上。

當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基,該一或兩個視情況取代基較好包括(例如為或獨立為)氧化基($=O$)、 OH 、 C_1 烷氧化基、 C_1 氟烷氧化基(如三氟甲氧化基)、 NHR^{21} (其中 R^{21} 為氫原子(H)或 C_{1-2} 直鏈烷基)、 C_{1-2} 烷基(如甲基)、 C_1 氟烷基(如 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$)、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^{22}$ (其中 R^{22} 為H)、 $-C(O)OR^{23}$ (其中 R^{23} 為H或甲基)、 $-C(O)NHR^{24}$ (其中 R^{24} 為H或甲基)、 $-C(O)R^{25}$ (其中 R^{25} 為甲基)、氟、羥基亞胺基($=N-OH$)、或(C_{1-2} 烷氧化基)亞胺基($=N-OR^{26}$,其中 R^{26} 為 C_{1-2} 烷基);且其中任何 OH 、烷氧化基、氟烷氧化基或 NHR^{21} 取代基不取代在附接(鍵結)至式(I)之-NH-基之 R^3 碳原子上且不取代在鍵結至雜環基(aa)、(bb)或(cc)之Y基之 R^3 環碳上;

更好,當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基,該一或兩個視情況取代基包括(例如為或獨立為)氧化基($=O$)、 OH 、 NHR^{21} (其中 R^{21} 為氫原子(H))、 C_{1-2} 烷基(如甲基)、 C_1 氟烷基(如 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$)、 $-C(O)OR^{23}$ (其中 R^{23} 為H或甲基)、 $-C(O)NHR^{24}$ (其中 R^{24} 為H或甲基)、氟、羥基亞胺基($=N-OH$)或(C_{1-2} 烷氧化基)亞胺基($=N-OR^{26}$,其中 R^{26} 為 C_{1-2} 烷基)。

又更好,當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基,該一或兩個視情況取代基包括(例如為或獨立為)氧化基($=O$)、 OH 、

$-C(O)OR^{23}$ (其中 R^{23} 為H)、氟、羥基亞胺基($=N-OH$)或(C_{1-2} 烷氧基)亞胺基($=N-OR^{26}$ ，其中 R^{26} 為 C_{1-2} 烷基)。又更好，當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基，該一或兩個視情況取代基包括(例如為或獨立為)氧化基($=O$)、OH、甲基、氟、羥基亞胺基($=N-OH$)或(C_{1-2} 烷氧基)亞胺基($=N-OR^{26}$ ，其中 R^{26} 為 C_{1-2} 烷基)。

最好，當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基，該一或兩個視情況取代基包括(例如為或獨立為)OH、氧化基($=O$)或羥基亞胺基($=N-OH$)。例如，當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基，該一或兩個視情況取代基較好包括(例如為或獨立為)OH及/或氧化基($=O$)。

視情況， R^3 中，該 C_{3-8} 環烷基為未經取代。

當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基如視情況經取代之 C_{5-8} 環烷基如視情況經取代之 C_6 環烷基(視情況經取代之環己基)時，該一或兩個視情況之取代基若存在，其較好包括在 R^3 環烷基環之3-、4-或5-位置之取代基(例如為或為多個取代基)。(就此而言， R^3 環烷基環之1-位置認為為對式(I)之-NH-基連接點)。

當 R^3 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基時，任何OH、烷氧基、氟烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^{22}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{24}$ 、 $-C(O)R^{25}$ 或氟取代基(尤其是任何OH取代基)更好在 R^3 環烷基(如 C_{6-8} 環烷基)環之3-、4-或5-位置，如3-或5-位置。例如任何OH、烷氧基、氟烷氧基、 CH_2OH 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^{22}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $C(O)NHR^{24}$ 、 $-C(O)R^{25}$

或氟取代基(尤其是任何OH取代基)可位於R³C₅環烷基(環戊基)環之3-位置，或位於R³C₆環烷基(環己基)環之3、4-或5-位置，例如3-或5-位置。(就此而言，R³環烷基環之1-位置認為為對式(I)之-NH-基連接點)。

當R³為視情況經取代之C₃₋₈環烷基時，任何NHR²¹取代基較好在R³環烷基(如C₆₋₈環烷基如環己基)環之2-、3-、4-或5-位置，較好在2-或3-位置或更好在3-位置。

當R³為視情況經取代之C₃₋₈環烷基時，任何烷基或氟烷基取代基較好在R³環烷基(如C₆₋₈環烷基如環己基)環之1-、2-、3-、4-或5-位置，更好在1-、2-、3-或5-位置，又更好在1-或3-位置。

當R³為視情況經取代之C₃₋₈環烷基時，任何氧化基(=O)、羥基亞胺基(=N-OH)或(C₁₋₄烷氧基)亞胺基(=N-OR²⁶)取代基較好在R³環烷基(如C₆₋₈環烷基如環己基)環之3-或4-位置，較好在4-位置。

當R³為視情況經取代之C₃₋₈環烷基時，R³較好為環己基(亦即未經取代)或經一個氧化基(=O)、OH、NHR²¹、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、-CH₂OH、-C(O)OR²³、-C(O)NHR²⁴、-C(O)R²⁵、氟、羥基亞胺基(=N-OH)或(C₁₋₄烷氧基)亞胺基(=N-OR²⁶)取代基取代之環己基，或經兩個氟取代基取代之環己基。更好，R³為環己基(亦即未經取代)或經一個氧化基(=O)、OH、NHR²¹、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、-C(O)OR²³、氟、羥基亞胺基(=N-OH)或(C₁₋₄烷氧基)亞胺基(=N-OR²⁶)取代

基取代之環己基，或經兩個氟取代基取代之環己基。又更好， R^3 為環己基(亦即未經取代)或經一個氧化基($=O$)、羥基亞胺基($=N-OH$)、 C_{1-2} 烷基或OH取代基取代之環己基。該視情況之取代基可在 R^3 環己基環之3-或4-位置例如在3-位置；更好任何OH取代基在 R^3 環己基環之3-位置，及/或任何氧化基($=O$)、羥基亞胺基($=N-OH$)或(C_{1-4} 烷氧化基)亞胺基($=N-OR^{26}$)取代基較好在 R^3 環己基環之4-位置。

當 R^3 為視情況經取代之 C_6 環烷基時， R^3 可為例如4-羥基環己基(亦即4-羥基環己-1-基)，但 R^3 更好為環己基(亦即未經取代)、3-羥基環己基(亦即3-羥基環己-1-基)、4-氧化環己基(亦即4-氧化環己-1-基)、4-(羥基亞胺基)環己基(亦即4-(羥基亞胺基)環己-1-基)、4-(C_{1-2} 烷氧化基亞胺基)環己基、1-甲基環己基或3-甲基環己基。當 R^3 為視情況經取代之 C_6 環烷基時， R^3 最好為環己基(亦即未經取代)、4-氧化環己基(亦即4-氧化環己-1-基)或4-(羥基亞胺基)環己基(亦即4-(羥基亞胺基)環己-1-基)。

當 R^3 為視情況經取代之 C_5 環烷基(視情況經取代之環戊基)時， R^3 可為例如環戊基(亦即未經取代)或3-羥基-環戊基。

當 R^3 為視情況經取代之單-不飽和- C_{5-7} 環烯基時，較好其為視情況經取代之單-不飽和- C_{5-6} 環烯基，更好為視情況經取代之單-不飽和- C_6 環烯基(亦即視情況經取代之單-不飽和環己烯基=視情況經取代之環己烯基)。又更好， R^3 環己烯基為視情況經取代之環己-3-烯-1-基。

當 R^3 為視情況經取代之單-不飽和- C_{5-7} 環烯基時，較好該

R^3 環烯基視情況經一或兩個為氟或甲基之取代基取代，但條件為若有兩個取代基，則其不同時為甲基。較好，該 R^3 環烯基視情況經一個為氟或 C_{1-2} 烷基(如甲基)之取代基取代；更好該 R^3 環烯基經一個氟取代基取代或未經取代。對 R^3 環烯基而言，該視情況之取代基可在環烯基環之 1-、2-、3-、4- 或 5- 位置。

當 R^3 為次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基時，則 Y 較好為 O、S、 SO_2 、NH 或 N-C(O)-Me，更好為 O、NH 或 N-C(O)-Me，又更好為 O 或 N-C(O)-Me，最好為 O。(當 Y 為 NH 或 N-C(O)-Me，則 R^4 為 H 或 -C(O)-Me)。

較好， R^4 為氫原子(H)、 C_{1-2} 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-Me$ 或 $C(O)-CF_3$ 。視情況， R^4 可為氫原子(H)、 C_{1-2} 烷基、 $C(O)-Me$ 或 $C(O)-CF_3$ ，更好為 H、 $C(O)-Me$ 或 $C(O)-CF_3$ ，又更好為 H 或 $C(O)-Me$ 。

較好當該雜環基為次式(aa)時，Y 不為 N-C(O)-Me。

當 R^3 為次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基時，則 R^3 較好為次式(aa)或(bb)之雜環基。更好 R^3 中，該雜環基為次式(bb)。

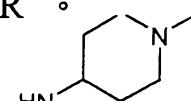
次式(bb)中， n^1 較好為 1。次式(cc)中， n^2 較好為 1。亦即 R^3 雜環基較好為 6-員環。

較好， R^3 中，次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基未經取代。(就此而言，當 Y 為 NR^4 時， R^4 不被歸類為取代基)。

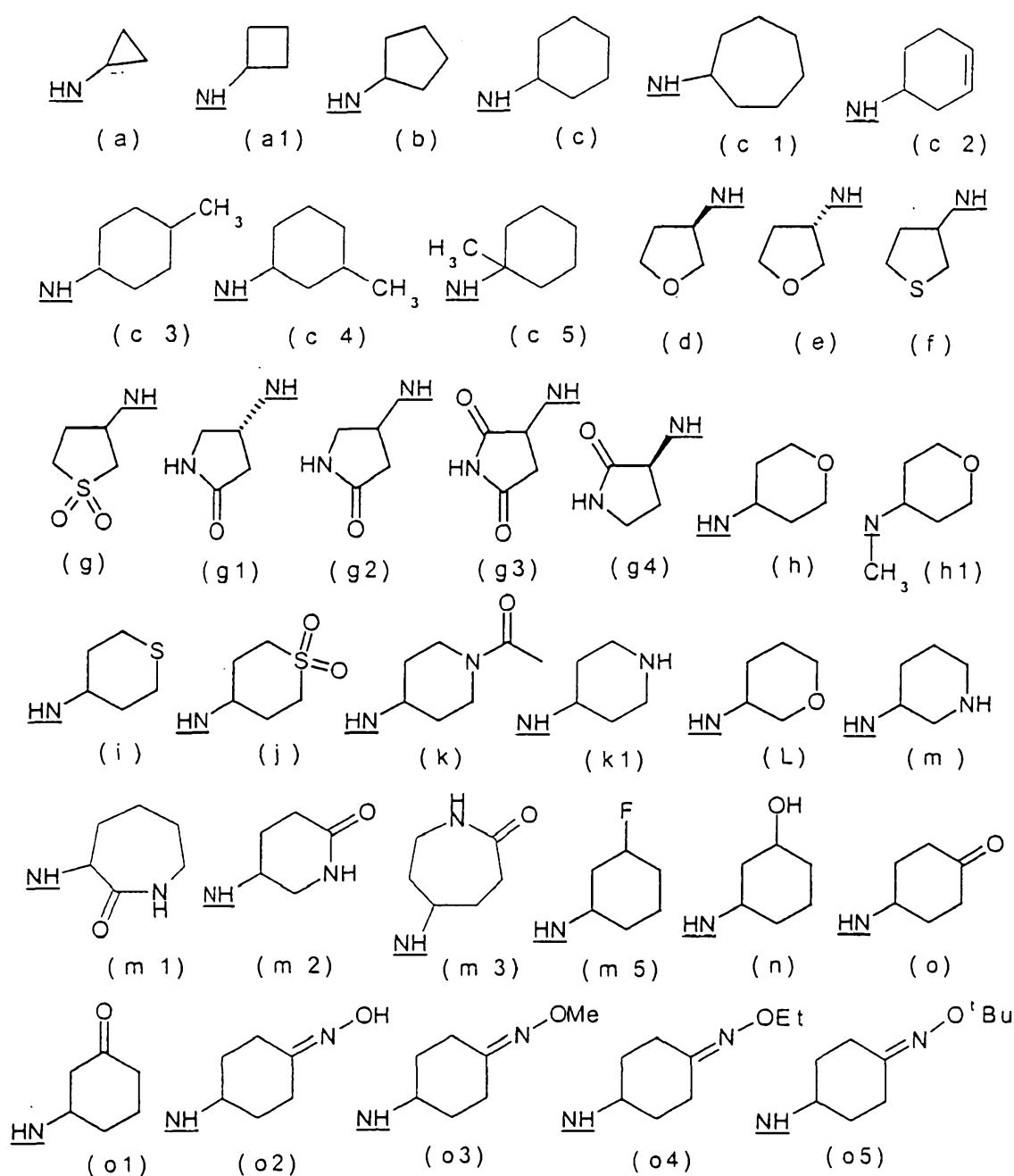
次式(aa)、(bb)或(cc)之 R^3 雜環基中，該一或兩個視情況取代基較好包括(例如為或獨立為)：OH；氧化基(=O)； C_{1-2} 烷基(如甲基)或 C_{1-2} 氟烷基(如 C_1 氟烷基例如 $-CH_2F$ 或

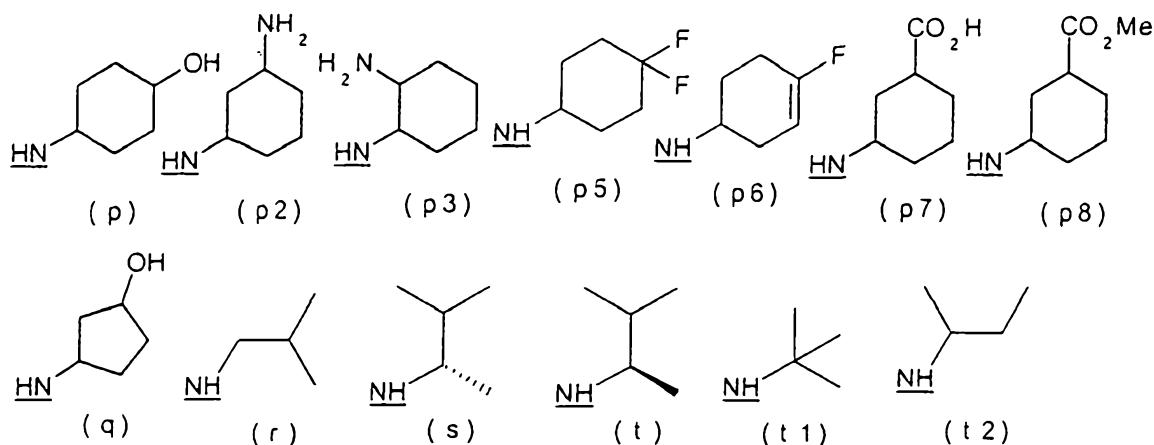
-CHF₂)。更好次式(aa)、(bb)或(cc)之R³雜環基中，該一或兩個視情況取代基較好包括(例如為或獨立為)OH及/或氧化基；最好該一或兩個視情況之取代基包括(例如為或均為)氧化基(=O)。次式(aa)、(bb)或(cc)之R³雜環基中，任何氧化基(=O)取代基較好在鍵結(附接)至X之碳原子上，及/或可在該R³雜環基環之2-、3-、4-或5-位置。(就此而言，該R³雜環基環之1-位置不被認為為對式(I)之-NH-之連接點)。較好，在R³雜環基環之2-及6-位置各僅允許C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、氟或氧化基(=O)取代或無取代。

當R³為次式(aa)之雜環基且Y為NR⁴時，則較好R⁴不為C(O)-Me。更好，當R³為次式(aa)之雜環基且Y為NR⁴時，則較好R⁴不為C(O)R，亦即或例如R⁴較好不為C(O)NH₂、C(O)-C₁₋₂烷基或C(O)-C₁氟烷基。一具體例中，當R₃為次式(aa)之雜環基時，Y為O、S、SO₂或NH。

當R³為次式(aa)之雜環基時，較好Y不為NR⁴。視情況，依據本發明一具體例，NHR³不為。更好，當R³為次式(bb)之雜環基且Y為NR⁴且視情況n¹為1時，則較好R⁴不為甲基。更好，當R³為次式(bb)之雜環基且Y為NR⁴且視情況n¹為1時，則較好R⁴不為烷基或經取代烷基，亦即或例如R⁴較好不為C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基或CH₂C(O)NH₂。一具體例中，當R³為次式(bb)之雜環基，Y較好為O、S、SO₂或NR⁴，其中R⁴為H、C(O)NH₂、C(O)-C₁₋₂烷基或C(O)-C₁氟烷基或更好Y為H或C(O)-Me。更好對次式(bb)而言，Y為O或NR⁴。

較好，NHR³為次式(a)、(a1)、(b)、(c)、(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)、(d)、(e)、(f)、(g)、(g1)、(g2)、(g3)、(g4)、(h)、(h1)、(i)、(j)、(k)、(k1)、(L)、(m)、(m1)、(m2)、(m3)、(m5)、(n)、(o)、(o1)、(o2)、(o3)、(o4)、(o5)、(p)、(p2)、(p3)、(p5)、(p6)、(p7)、(p8)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)或(t2)：





上述次式(a)至(t2)中， NHR^3 基之-NH-對式(I)之吡唑并吡啶之4-位置之連接點予以標記底線。

較好， NHR^3 為次式(c)、(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)、(d)、(e)、(f)、(g1)、(g4)、(h)、(h1)、(i)、(j)、(k)、(k1)、(L)、(m)、(m1)、(m2)、(m3)、(m5)、(n)、(o)、(o1)、(o2)、(o3)、(o4)、(o5)、(p)、(p2)、(p3)、(p5)、(p6)、(p7)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)或(t2)。更好， NHR^3 為次式(c)、(c1)、(c4)、(c5)、(h)、(i)、(j)、(k)、(m1)、(m2)、(n)、(o)、(o2)、(o3)、(p2)、(p5)、(p6)、(r)、(s)或(t1)。又更好， NHR^3 為次式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(o2)或(s)。最好， R^3 為四氫-2H-吡喃-4-基；亦即 NHR^3 最好為上述之式(h)。

本發明一具體例中， NHR^3 為次式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(L)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)或(t)。此具體例中， NHR^3 較好為次式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(r)、(s)或(t)，又更好為(c)、(h)、(k)、(n)、(o)或(s)。

本發明另一具體例中， NHR^3 為次式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(g1)、(g2)、(g3)、(h)、(i)、(j)、(k)、(L)、(m)、(m1)、(n)、(o)、(o1)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)或(t2)。此具體例中，較好 NHR^3 為次式(c)、(d)、(e)、(f)、(h)、(g1)、(i)、(j)、(k)、(m)、(m1)、(n)、(o)、(o1)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)或(t2)。更好， NHR^3 為次式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(r)、(s)、(t)或(t1)，又更好為(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(s)或(t1)。最好， R^3 為四氫-2H-吡喃-4-基；亦即 NHR^3 最好為上述之式(h)。

當 NHR^3 為次式(n)，則較好其為順-(3-羥基環己-1-基)胺基，例如任何對映異構態或其混合物但較好為消旋態。

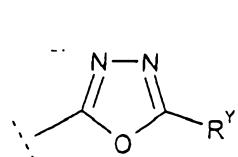
較好，Het為次式(i)、(iii)或(v)；更好Het為次式(i)。

X^1 、 X^3 及/或 X^4 經常獨立為N(氮原子)。

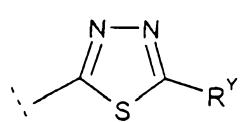
Y^1 、 Y^2 及/或 Y^3 經常獨立為 CR^Y 。

較好， Z^1 及/或 Z^5 獨立為O或S。較好 Z^1 及/或 Z^5 為O。

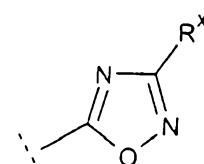
較好，Het為次式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(ie)、(if)或(ig)；更好為次式(ia)、(ib)、(ic)、(id)或(ie)；又更好為次式(ia)、(ib)、(ic)或(id)；又再更好為次式(ia)、(ic)或(id)。



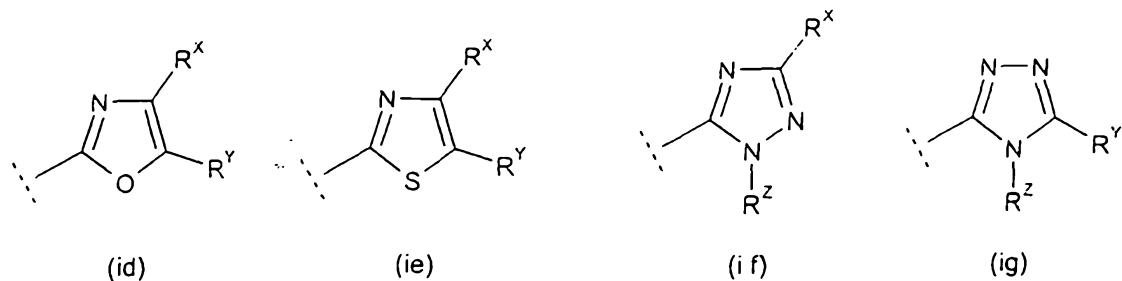
(ia)



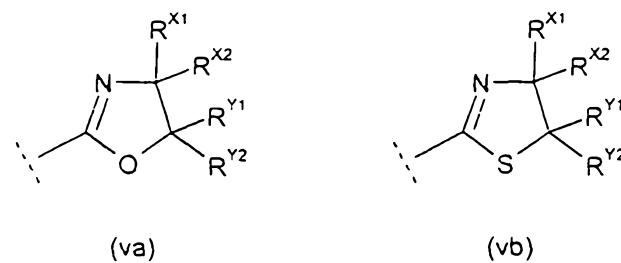
(ib)



(ic)



或者，當 Het 為次式(v)時，Het 可為例如次式(va)或(vb)，
更好為次式(va)：



通常對 Het 基而言， R^W 及 / 或 R^Z 宜獨立為氫原子 (H)。

一般對 Het 基而言，較好 R^X 及 R^Y 之一如本文定義且 R^X 及 R^Y 之另一個為氫原子(H)或 C_{1-2} 烷基。更好， R^X 及 R^Y 之一如本文定義且 R^X 及 R^Y 之另一個為氫原子(H)。

較好 R^X 及 R^Y 之一為： C_{1-8} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ ； $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ ； $-(CH_2)_n^7-O-R^9$ ； $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ ； $-C(O)-OR^{13}$ ；或 4-、5-、6- 或 7-員視情況經取代之飽和雜環。更佳 R^X 及 R^Y 之一為： C_{1-8} 烷基； $-(CH_2)_n^3-SO_2-R^5$ ；或 4-、5-、6- 或 7-員視情況經取代之飽和雜環。該等例中，如上述，較好 R^X 及 R^Y 之另一個為氫原子(H)或 C_{1-2} 烷基。

當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 C_{1-8} 烷基時，則較好其 / 該等獨立為 C_{1-6} 烷基，例如 C_{3-6} 烷基及 / 或 C_{1-4} 烷基如甲基、異丙基、異丁基或第三丁基。

當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基時，則較好其 / 該等獨立為 C_{3-6} 環烷基(亦即未經取代)，例如環丙基。

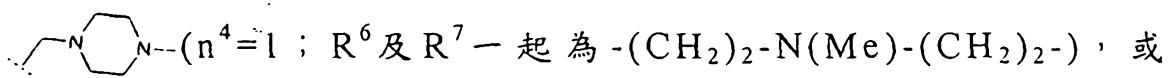
當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為視情況經取代之 $-(CH_2)_n^{2a}-C_{3-6}$ 環烷基時，則 n^{2a} 較好為 1 或 2 或更好為 1；及 / 或較好 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 獨立為視情況經取代之 $-(CH_2)_n^{2a}-C_{5-6}$ 環烷基或視情況經取代之 $-(CH_2)_n^{2a}-C_6$ 環烷基。當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為視情況經取代之 $-(CH_2)_n^{2a}-C_{3-6}$ 環烷基時，則較好其 / 該等獨立為 $-(CH_2)_n^{2a}-C_{3-6}$ 環烷基（亦即未經取代）。更好 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 獨立為（環己基）甲基 -，以及 $-CH_2-$ 環己基。

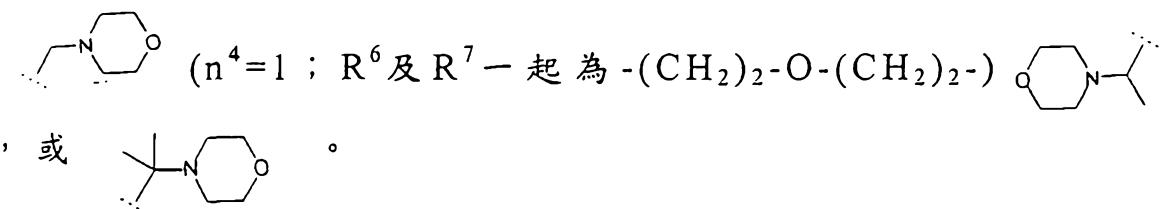
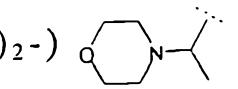
當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 時，則 n^3 較好為 1 及 / 或 R^5 較好為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基如甲基。最好， $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 為 $-CH_2SO_2Me$ 。

當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 時，則僅當 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 鍵結至 Het 環之碳原子時， n^4 較好為 0。

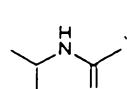
當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 時，則較好 n^4 為 0、1 或 2；更好 n^4 為 0 或 1，又更好 n^4 為 1。一具體例中，當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(Me)-NR^6R^7$ 或 $-CMe_2-NR^6R^7$ 時， R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基如 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-2}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-2}$ 烷基；或 R^6 與 R^7 一起為 $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ 其中 n^5 及 n^6 獨立為 2 或 3 且 X^5 為化學鍵、 $-CH_2-$ 、O 或 NR^8 其中 R^8 為 H 或 C_{1-2} 烷基。 R^6 較好為 H 或 C_{1-6} 烷基。 R^7 較好為 C_{1-6} 烷基。當 R^6 及 / 或 R^7 為 C_{1-6} 烷基，則其較好為 C_{1-4} 烷基如甲基。另一較佳具體例中， R^6 與 R^7 一起為 $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ ，該例中較好 n^5 為 2 及 / 或 n^6 為 2。例如 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(Me)-NR^6R^7$ 或 $-CMe_2-NR^6R^7$ 可為

NMe_2 ($n^4=0$; $R^6=R^7=\text{Me}$) 或 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ($n^4=1$; $R^6=R^7=\text{Me}$)，或

 ($n^4=1$; R^6 及 R^7 一起為 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-$)，或

 ($n^4=1$; R^6 及 R^7 一起為 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$) ，或 

當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(\text{CH}_2)_n^7-\text{O}-R^9$ 時，則一具體例中 n^7 為 1、2 或 3 且 R^9 為 H 或 C_{1-6} 烷基。 n^7 較好為 1 或 2，更好為 1；及 / 或 R^9 較好為 C_{1-4} 烷基如甲基或第三丁基。例如 $-(\text{CH}_2)_n^7-\text{O}-R^9$ 可為 $-\text{CH}_2-\text{O}-^t\text{Bu}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Me}$ 。

當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(\text{CH}_2)_n^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 時，則 n^{11} 較好為 0 或 1，更好為 1。一具體例中，當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(\text{CH}_2)_n^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{CMe}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 時，則 R^{10} 及 R^{11} 獨立為 H 或 C_{1-6} 烷基；或 R^{10} 與 R^{11} 一起為 $-(\text{CH}_2)_n^8-X^6-(\text{CH}_2)_n^9$ -其中 n^8 及 n^9 獨立為 2 或 3 且 X^6 為化學鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 O 或 NR^{12} 其中 R^{12} 為 H 或 C_{1-2} 烷基。較好 R^{10} 為 H 及 / 或 較好 R^{11} 為 C_{1-6} 烷基如 C_{1-4} 烷基如異丙基。例如 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 可為 。另一具體例中，當 R^{10} 及 R^{11} 一起為 $-(\text{CH}_2)_n^8-X^6-(\text{CH}_2)_n^9$ -時，則較好 n^8 為 2 及 / 或 n^9 為 2。

當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 時，則 n^{12} 較好為 0 或 1，更好為 1。一較佳具體例中，當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 時， R^{13} 為 H 或 C_{1-6} 烷基。當

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基，則 R^{13} 較好為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷基如甲基(如 R^X 、 R^Y 及 / 或 R^{X2} 可為 $-CO_2Me$)或乙基。

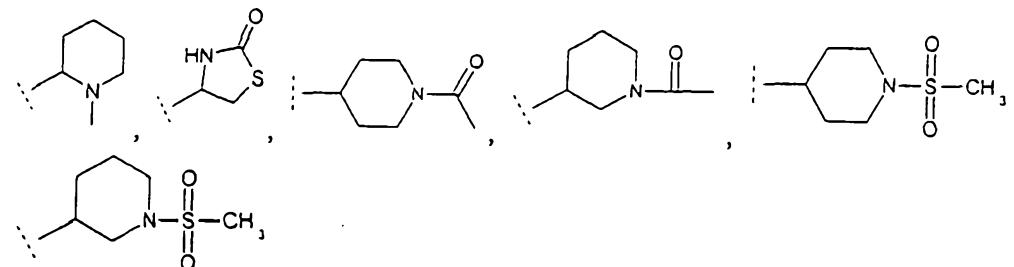
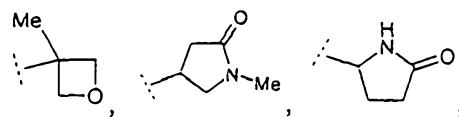
當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(CH_2)_n^{13}-C(O)-R^{13a}$ 時，則 n^{13} 較好為 0 或 1，更好為 1。當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(CH_2)_n^{13}-C(O)-R^{13a}$ 時，則較好 R^{13a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 環烷基、苄基、或苯基(其中苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_1 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代)；更好 R^{13a} 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基或 C_{1-2} 烷基。

當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(Me)-Het^1$ 或 $-CMe_2-Het^1$ 其中 n^{14} 為 0、1 或 2 時，則 (a) n^{14} 較好為 0 或 1，及 / 或 (b) $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 比 $-CH(Me)-Het^1$ 或 $-CMe_2-Het^1$ 更佳。

當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(Me)-Het^1$ 或 $-CMe_2-Het^1$ 其中 n^{14} 為 0、1 或 2 且其中 Het^1 為含一個 O 或 S 環原子及 / 或一個 NR^{14} 環基之 4-、5-、6- 或 7-員視情況經取代之飽和雜環時，該視情況經取代之飽和雜環 Het^1 較好為 4-、5- 或 6-員，更好 5- 或 6-員。當 Het^1 為 6-員，則較好任何 NR^{14} 環基存在於相對於 Het^1 中之連接環原子為 3- 或 4- 位置上。當視情況經取代之雜環 Het^1 為 4-員，則較好該雜環 Het^1 並未視情況經氧化基($=O$)取代。當 R^{14} 及 / 或視情況環取代基為 C_{1-4} 烷基時，其較好為 C_{1-2} 烷基如甲基。較好， R^{14} 為 C_{1-2} 烷基、 $C(O)R^{19}$ 或 $S(O)_2R^{19}$ 。較好 R^{19} 為甲基、呋喃-2-基、苯基(未經取代)或苄基(未經取代)。當 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y2} 為 $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 且 n^{14} 為 0，且當該飽和雜環 Het^1 視情況經

C_{1-4} 烷基取代(在任何 NR^{14} 位置以外之位置)，則較好該視情況之 C_{1-4} 烷基在直接鍵結至 Het 之次式(i)、(ii)、(iii)、(iv) 或(v) 之 5-員環之碳原子上經取代。

例如，當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(Me)-Het^1$ 或 $-CMe_2-Het^1$ 時，該 4-、5-、6- 或 7-員視情況經取代之飽和雜環 Het^1 較好可為：四氫-2H-吡喃基如四氫-2H-吡喃-4-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、



或前述任何之位置異構基，其中鍵結點[連接至 $-(CH_2)_n^{14}-$ 、 $-CH(Me)-$ 或 $-CMe_2$ 基團或鍵結至 Het 之次式(i)、(ii)、(iii)、(iv) 或(v) 之 5-員環]係在 Het^1 之不同環碳原子。

當 R^X 、 R^{X_2} 、 R^Y 及 / 或 R^{Y_2} 為 $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 則 n^{10} 為 0 或 1；更
好 n^{10} 為 1。當 Ar 為含 1、2、3 或 4 個選自 O、N 或 S 之雜原子(如
1、2 或 3 個雜原子)之視情況經取代之 5- 或 6-員雜環芳族環，
則 Ar 可為視情況經取代之：呋喃基、噁吩基、吡咯基、1,3-
𫫇唑基、1,3-噁唑基、咪唑基、𫫇二唑基(如 1,3,4- 或 1,2,4-
或 1,2,5- 嘭二唑基)、噁二唑基(如 1,3,4- 或 1,2,4-)、吡啶基、
三唑基(如 1,2,3- 或 1,2,4- 三唑基)、四唑基、三阱基、嗒阱基、
嘧啶基、吡唑基、異噁唑基(1,2-噁唑基)或異𫫇唑基(1,2-𫫇

唑基)。當 Ar 為視情況經取代之 5- 或 6-員雜環芳族環時，該環較好視情況經一或兩個 C₁₋₂ 烷基或一個 OH 基(包含其任何酮基互變體)取代；更好有一個或無取代基。當 Ar 為視情況經取代之 5- 或 6-員雜環芳族環時，較好為 5-員。

當 Het 為次式(v)，則較好 R^{X2} 及 / 或 R^{Y2} 獨立為：氫原子(H)、C₁₋₆ 烷基(如 C₁₋₄ 烷基如甲基)、C₃₋₆ 環烷基、-C(O)-NR¹⁰R¹¹ 或 -C(O)-OR¹³；更好為 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基或 -C(O)-OR¹³；又更好為 H 或 C₁₋₆ 烷基(如 C₁₋₄ 烷基如甲基)。

較好 R^{X1} 及 / 或 R^{Y1} 獨立為氫原子(H)或 C₁₋₂ 烷基，更好為 H 或甲基，又更好為 H。

較好，Y⁵ 可為 CH₂ 或 CMe₂。更好，Y⁵ 為 CH₂，亦即 CR^{Y1}R^{Y2} 其中 R^{Y1}=R^{Y2}=氫原子(H)。

X⁵ 可適當地為 CHR^{X2} 或 CMe₂，例如 CHMe、CH-CO₂Me 或 CMe₂。

特佳為該式(I)化合物或其鹽為：

N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-N-(4-氟苯基)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環戊基-5-(1,3-二甲基-1,2,4-三唑-5-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環己基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-N-異丁基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-N-異丁基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環己基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-環己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-環戊基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-異丁基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-環己基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-N-異丁基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-(3-甲基-1,2,4-𫫇二唑-5-基)-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 5-{3-[(二甲胺基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-1-乙基-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 1-乙基-5-[3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 5-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-乙基-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 1-乙基-5-[5-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 1-乙基-5-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 5-[1-乙基-4-(四氳-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺，
 4-{5-[1-乙基-4-(四氳-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1-甲基吡咯啶-2-酮，
 1-乙基-N-四氳-2H-吡喃-4-基-5-(5-四氳-2H-吡喃-4-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 1-乙基-5-[5-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，
 5-[5-(第三丁氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-四氳-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，或

2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-𫫇唑-4-甲酸甲酯；

或其鹽如其醫藥可接受性鹽。

或者，該式(I)化合物或其鹽較好可為：

2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-4-甲酸甲酯，

1-乙基-5-(4-甲基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-(正丙基)-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[5-(二甲胺基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-(5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(3-甲基-1,2,4-𫫇二唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，或

N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-[3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-𫫇二唑-5-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺；

或其鹽如其醫藥可接受性鹽。

或者，該式(I)化合物或其鹽較好可為：

1-乙基-5-[(4R)-4-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(4S)-4-苯基-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(4S)-4-(苯基甲基)-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(4R)-4-(苯基甲基)-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(4S,5R)-5-甲基-4-苯基-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(5R)-5-苯基-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[(5S)-5-苯基-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-2-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

2-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-𫫇唑-4-甲酸，

2-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-(1-甲基乙基)-1,3-𫫇唑-4-甲酰胺，

1-乙基-5-[4-(4-吗啉基羰基)-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-N-甲基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

反-4- {[1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基} 环己醇，

1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

4-{[1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮，

1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-正丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1-乙基-6-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-6-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-(5-环丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-{5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-2-吡咯啶酮，

N-(5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基)甲基)乙酰胺，

1-乙基-5-[5-(1-甲基-2-哌啶基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-{5-[(4-甲基-1,2,5-𫫇二唑-3-基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

3-{5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}环戊酮，

1-乙基-5-[5-(四氢-3-呋喃基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四

氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

(4S)-4-{5-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1,3-噁唑啶-2-酮，
5-[5-(2,2-二甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

N-(5-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-N-甲基乙醯胺，

1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5-[5-(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[5-(1-甲基環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[5-(3-甲基-5-異噁唑基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

5-[5-(1-乙醯基-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-{3-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，

1-乙基-5-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，或

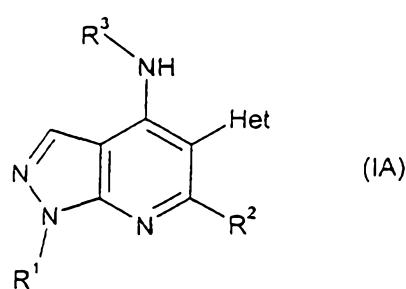
1-乙基-5-{3-[2-氧化-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-

胺：

或其鹽如其醫藥可接受性鹽。對該等化合物/鹽而言，各化合物之結構揭示於後文之實例49至84。

或者，式(I)化合物或其鹽較好可為實例85至145之一或其鹽如其醫藥可接受性鹽。該等化合物結構揭示於後文之實例85至166。

本發明第二目的係提供一種式(IA)之化合物或其鹽(尤其其醫藥可接受性鹽)：

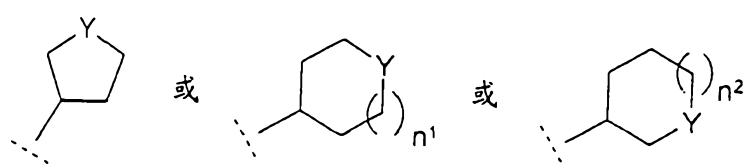


其中：

R¹為C₁₋₄烷基、C₁₋₃氟烷基或-(CH₂)₂OH；

R²為氫原子(H)、甲基或C₁氟烷基；

R³為視情況經取代之分支C₃₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基：



(aa)

(bb)

(cc)

其中n¹及n²獨立為1或2；及Y為O、S、SO₂或NR⁴；其中

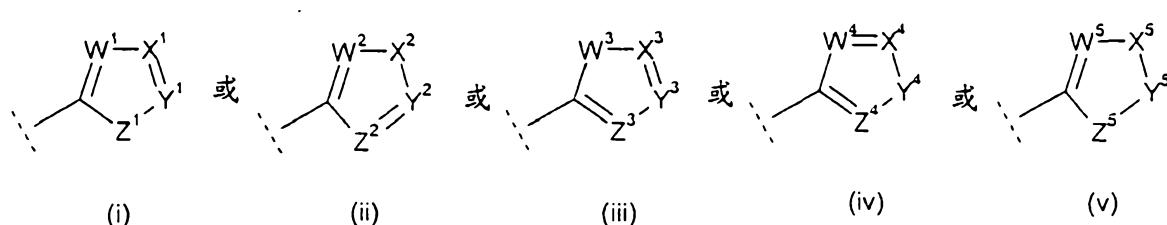
R^4 為 氢 原 子 (H) 、 C_{1-2} 烷 基 、 C_{1-2} 氟 烷 基 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_{1-2}$ 烷 基 或 $C(O)-C_1$ 氟 烷 基 ；

其中 R^3 中，該視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基係視情況經一或兩個為氧化基 ($=O$)、 OH 、 C_{1-2} 烷氧化基或 C_{1-2} 氟烷氧化基之取代基取代；及其中任何取代基不取代在鍵結至式 (IA) 之 $-NH-$ 基之 R^3 碳原子上；

其中 R^3 中，苯基視情況經一個為氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或氨基之取代基取代；

其中 R^3 中，該 C_{3-8} 環烷基或次式 (aa)、(bb) 或 (cc) 之雜環基視情況經一或兩個為氧化基 ($=O$)、 OH 、 C_{1-2} 烷氧化基、 C_{1-2} 氟烷氧化基或 C_{1-2} 烷基之取代基取代；且其中任何 OH 、烷氧化基或氟烷氧化基取代基不取代在鍵結至式 (IA) 之 $-NH-$ 基之 R^3 環碳上且不取代在鍵結至雜環基 (aa)、(bb) 或 (cc) 之 Y 基之 R^3 環碳上；

且其中 Het 為次式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)：



其中：

W^1 、 W^2 、 W^4 及 W^5 為N；且 W^3 為NR^W；

X^1 、 X^3 及 X^4 為N或CR X ； X^2 為O、S或NR X ；及 X^5 為CR X_1 R X_2 ；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 為CR Y 或N； Y^4 為O、S或NR Y ；及 Y^5 為CR $^{Y_1}R^{Y_2}$ ；

Z^1 及 Z^5 為 O、S 或 NR^Z；及 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 為 N 或 CR^Z；

其中：

R^W 為氫原子(H)或 C_{1-2} 烷基；

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y 及 R^{Y2} 獨立為：

氫原子(H)；

C_{1-8} 烷基；

視情況經 C_{1-2} 烷基取代取代之 C_{3-6} 環烷基；

- $(CH_2)_n^{2a}$ - C_{3-6} 環烷基，其在 - $(CH_2)_n^{2a}$ - 部分或在 C_{3-6} 環烷基部分視情況經 C_{1-2} 烷基取代，其中 n^{2a} 為 1、2 或 3；

- $(CH_2)_n^3$ - $S(O)_2-R^5$ ，其中 n^3 為 1 或 2 且 R^5 為 C_{1-4} 烷基或 -NH-C1-2 烷基或苯基；

- $(CH_2)_n^4$ - NR^6R^7 ，其中 n^4 為 0、1、2 或 3；且 R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基(如 C_{1-4} 烷基)、 C_{3-6} 環烷基、- CH_2-C_{3-6} 環烷基、- $C(O)-C_{1-2}$ 烷基、- SO_2-C_{1-2} 烷基、苯基或苄基(其中該苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、 C_{1-2} 烷基、 C_1 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_1 氟烷氧基取代)；或

R^6 與 R^7 一起為 - $(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6$ - 其中 n^5 及 n^6 獨立為 2 或 3 且 X^5 為化學鍵、- CH_2- 、O 或 NR^8 其中 R^8 為 H 或 C_{1-2} 烷基；

- $(CH_2)_n^7-O-R^9$ ；其中 n^7 為 0、1、2 或 3 且 R^9 為 H 或 C_{1-6} 烷基；其中僅當 - $(CH_2)_n^7-O-R^9$ 係鍵結至 Het 環之碳原子時 n^7 為 0；

且其中當 Het 為次式(v)之基時 n^7 為 0(亦即對 R^{X2} 及對 R^{Y2} 而言， n^7 不為 0)；

-C(O)-NR¹⁰R¹¹，其中R¹⁰及R¹¹獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆

環烷基、-CH₂-C₃₋₆環烷基、苯基或苄基(其中苯基或
苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、氯、C₁₋₂烷
基、C₁氟烷基、C₁₋₂烷氧基或C₁氟烷氧基取代)；
或R¹⁰及R¹¹一起為-(CH₂)_n⁸-X⁶-(CH₂)_n⁹-其中n⁸及n⁹獨
立為2或3及X⁶為化學鍵、-CH₂-、O或NR¹²其中R¹²
為H或C₁₋₂烷基；

-C(O)-OR¹³，其中R¹³為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、
-CH₂-C₃₋₆環烷基、苯基或苄基(其中苯基或苄基獨立
在芳族環上視情況經一個氟、氯、C₁₋₂烷基、C₁氟烷
基、C₁₋₂烷氧基或C₁氟烷氧基取代)；

-C(O)-R^{13a}，其中R^{13a}為氫原子(H)、C₁₋₆烷基、C₁₋₂氟
烷基、C₃₋₆環烷基、-CH₂-C₃₋₆環烷基、苄基或苯基；
其中苯基或苄基獨立在芳族環上視情況經一個氟、
氯、C₁₋₂烷基、C₁氟烷基、C₁₋₂烷氧基或C₁氟烷氧基
取代；

含有一個O環原子或一個NR¹⁴環基之4-、5-、6-或7-
員飽和雜環，其中R¹⁴為氫或C₁₋₄烷基，該雜環視情
況經一個氧化基(=O)及/或一個C₁₋₄烷基取代基取代
(在任何NR¹⁴位置以外之位置)；或

-(CH₂)_n¹⁰-Ar，其中n¹⁰為0、1或2及

(i)Ar為視情況經一或兩個為氟、氯、溴、C₁₋₂烷基、
C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基或氰基之取
代基取代之苯基；或

(ii) Ar為含1、2或3個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5-或6-員雜環芳族環；且其中當該雜環芳族環Ar含2或3個雜原子時，一個係選自O、N及S及其餘雜原子為N；且其中該雜環芳族環Ar視情況經一或兩個C₁₋₄烷基取代；

R^{X1}及R^{Y1}獨立為氫原子(H)、C₁₋₂烷基或C₁氟烷基；及R^Z為氫原子(H)或C₁₋₂烷基。

較好，式(IA)中，當R³為次式(bb)之雜環基，n¹為1且Y為NR⁴時，R⁴不為C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基或CH₂C(O)NH₂。

實例1-48為本發明第二目的之化合物或鹽之實例(式(IA))。

式(IA)化合物或其鹽之較佳或視情況特徵與式(I)化合物或其鹽之較佳或視情況特徵相同或類似，且已進行所有必要之變化(例如對結構式、對R基及/或對取代基)。通常，本文中任何時候述及式(I)，則另一具體例中，對式(I)之陳述亦應用至式(IA)，且已進行所有必要之變化。

鹽類、溶劑化物、異構物、互變體、分子量等

由於式(I)化合物之潛在用途在於醫藥，因此式(I)化合物之鹽較好為一要可接受性鹽。適宜之醫藥可接受性鹽可包含酸或鹼加成鹽。醫藥可接受性酸加成鹽之形成可藉使式(I)化合物與適宜無機或有機酸(如氯溴酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、丁二酸、順丁烯二酸、乙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、苯甲酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸或苯磺酸)視情況在適宜溶劑如有機溶劑中反應，獲得鹽類，其一般

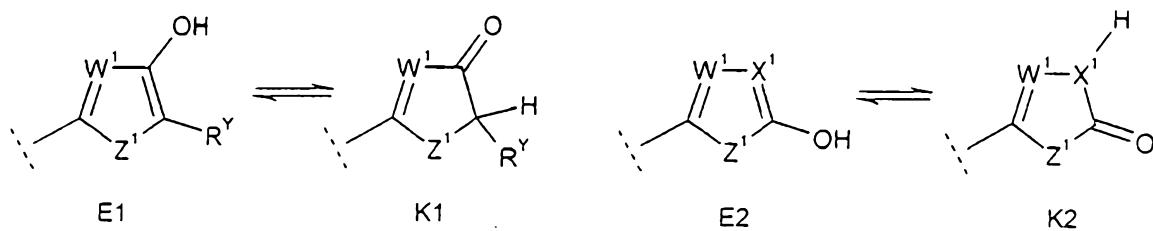
可藉例如結晶法及過濾法單離。式(I)化合物之醫藥可接受性酸加成鹽例如可為氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或萘磺酸鹽。醫藥可接受性鹼加成鹽之形成可藉使式(I)化合物與適宜無機或有機鹼視情況在適宜溶劑如有機溶劑中反應，獲得鹼加成鹽，其一般可藉例如結晶法及過濾法單離。在例如單離本發明化合物中可使用其他非醫藥可接受性鹽如草酸鹽，且包含在本發明範圍內。本發明包含所有可能之化學計量及非化學計量態之式(I)化合物之鹽。其他適宜之醫藥可接受性鹽包含醫藥可接受性金屬鹽例如醫藥可接受性鹼金屬或鹼土金屬鹽如鈉、鉀、鈣或鎂鹽；尤其是可存在於式(I)化合物之一或多個羧酸基團之醫藥可接受性金屬鹽。

本發明範圍內亦包含化合物之所有溶劑化物、水合物及錯合物及本發明之鹽。

本發明中包含之某些基、取代基、化合物或鹽可以異構物存在。本發明範圍包含所有此異構物，包含消旋物、對映異構物及其混合物。

包含在式(I)化合物或其鹽中之某些基如雜芳族環系統可存在為一或多種互變態。本發明範圍內包含所有此互變態，包含混合物。例如，當Het為次式(i)，Y¹為CR^Y且X¹為CR^X其中R^X為OH時，則式(I)化合物或其鹽包含如下述之酮基態(K1)、烯醇態(E1)及其混合物，除非另有說明；且當

Het為次式(i)且Y¹為CR^Y其中R^Y為OH時，則式(I)化合物或其鹽包含如下述之酮基態(K2)、烯醇態(E2)及其混合物，除非另有說明：



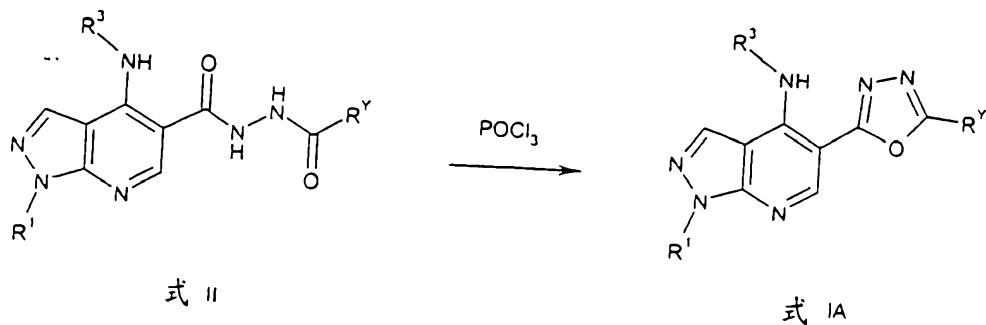
特別是當欲用於口服醫藥用途時，式(I)化合物視情況具有分子量為1000或以下，例如800或以下，尤其是650或以下或600或以下。本文中之分子量代表未溶劑化之"游離鹼"化合物，其排除任何添加之鹽、溶劑(如水)分子量等所引起之任何分子量。

合成製程路徑

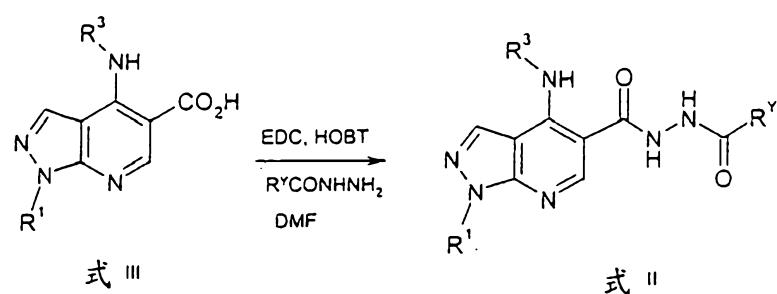
下列製程可用以製造式(I)化合物，該方法最經常說明其中 R^2 為H且 R^{3a} 為H之情況。然而，有些或所有該等方法亦可適當修飾利用，例如改變起始物及試劑，用以製造其中 R^2 不為H及/或 R^{3a} 不為H之式(I)化合物。

方法 A

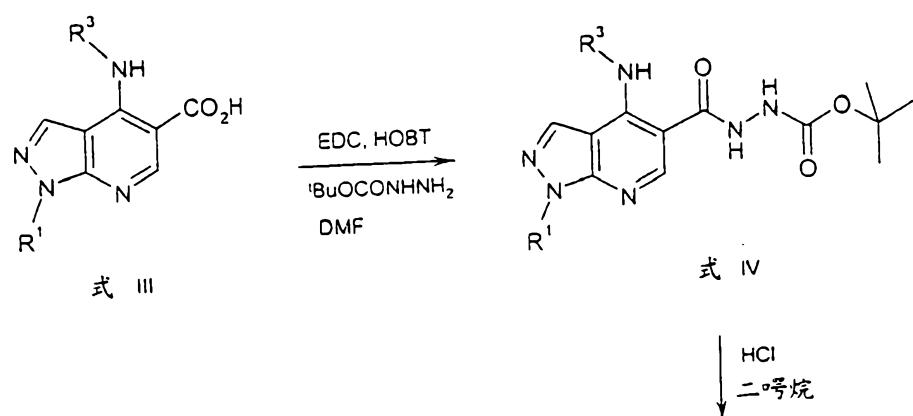
為式 IA 化合物之式(I)化合物可藉式 II 化合物與例如磷醯氯在適當溶劑如乙腈中進行環化反應而至被。該反應可能需要加熱：

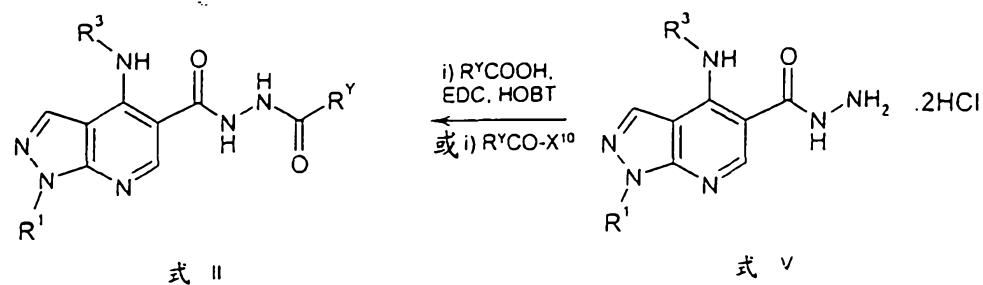


式II化合物本身可藉式III化合物與式 $R^YCONHNH_2$ 之適當經取代之聯胺衍生物在標準偶合條件下反應而製備。例如可在羥基苯并三唑(HOBT)在例如適宜溶劑如DMF中使用偶合劑例如1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)：



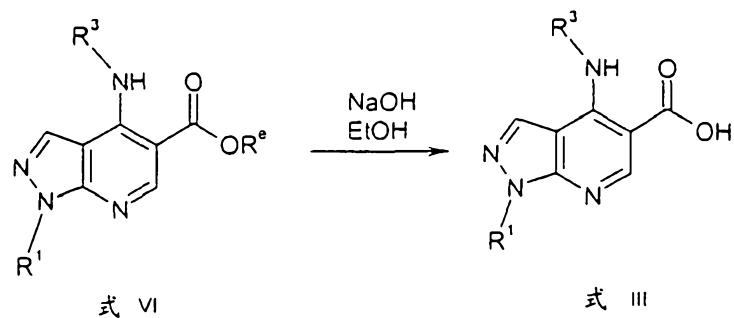
當無法直接獲得所需之聯胺衍生物 $R^YCONHNH_2$ 時，式 II 化合物或可藉先使式 III 化合物與聯胺酸第三丁酯在標準偶合條件下反應。例如可在羥基苯并三唑在例如適宜溶劑如 DMF 中使用偶合劑例如 EDC：



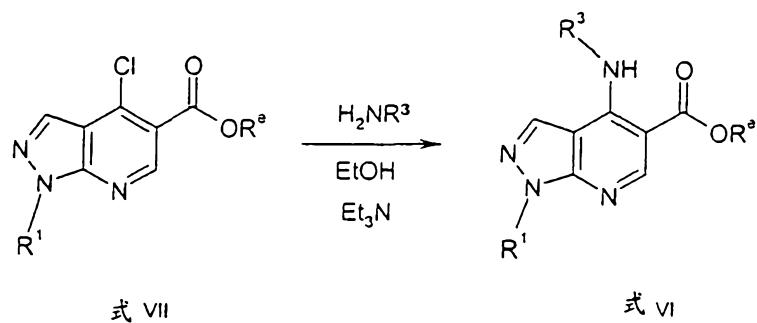


所得酸聯胺衍生物(式IV)隨後Boc-去保護獲得式V之聯醯胺衍生物可使用稀酸如2M鹽酸在有機溶劑如二噁烷中達成。轉化成式II之所需聯醯胺衍生物可藉與式 R^YCO_2H 在標準偶合條件下反應而達成。例如可在羥基苯并三唑存在下，在例如適宜溶劑如DMF中，使用偶合劑如EDC。或者，可使用式 R^YCO-X^{10} 之活化酸衍生物(其中X為離去基如氯(醯氯)或 $-O-CO-R^{30}$ 或 $-O-SO_2-R^{30}$ (其中 R^{30} 可為例如 R^Y 或烷基或芳基如甲基、第三丁基或對-甲基苯基))以經由與式V之聯醯胺衍生物反應而形成式II之聯醯胺。

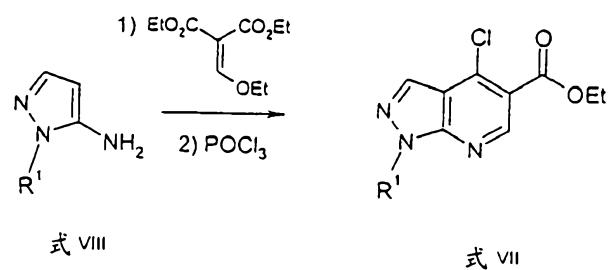
式III化合物可藉使式VI(例如 $R^e=Et$)例如依據Yu等人於醫藥化學期刊, 2001, 44, 1025-1027所述之方法水解而製備。此水解程序一般包含在溶劑如乙醇或二噁烷中或兩種溶劑(較好含些許水)之中與鹼如氫氧化鈉反應：



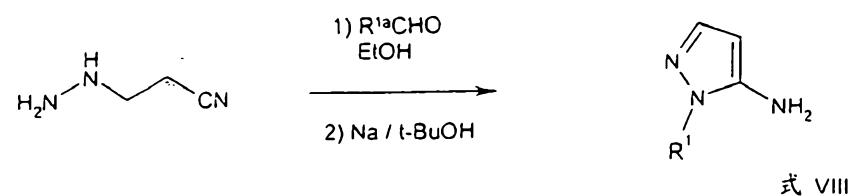
式VI化合物可例如依據Yu等人於醫藥化學期刊, 2001, 44, 1025-1027所述之方法, 使式VII化合物與式 R^3NH_2 之胺反應而製備。該反應最好在鹼如三乙胺或二異丙基乙基胺存在下, 在溶劑如乙醇或二噁烷中進行且可能需要加熱:



式VII化合物亦描述於上述參考文獻中且可先使式VIII化合物與例如丙二酸二乙基乙氧基亞甲基酯(獲得 $R^e=Et$)例如加熱下反應，接著與磷醯氯再度加熱下反應(例如參見後文之中間物1合成，其中 $R^1=乙基$)：



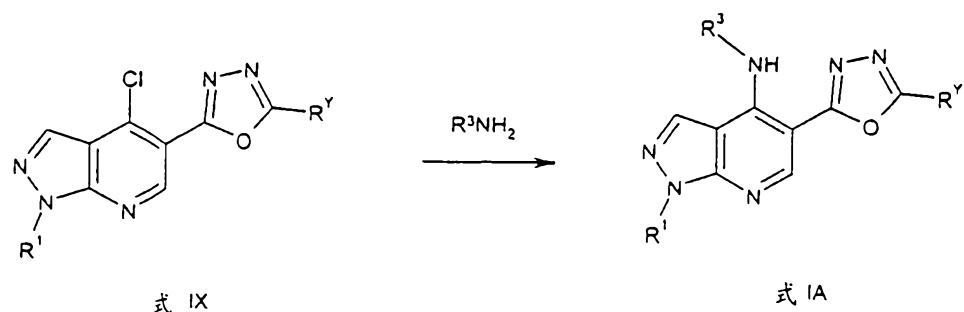
當例如式VIII之所需胺基吡唑並非市售時，式VIII吡唑之製備可使用例如Dorgan等人於J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1980, 1(4), 938-42所述之方法，包含使氰基乙基聯胺與適宜醛 $R^{1a}CHO$ 在溶劑如乙醇中加熱反應，接著以例如鈉在溶劑如第三丁醇中還原。 R^{1a} 需選擇成含有比 R^1 少一個碳原子者，例如 R^{1a} =甲基將獲得 R^1 =乙基。



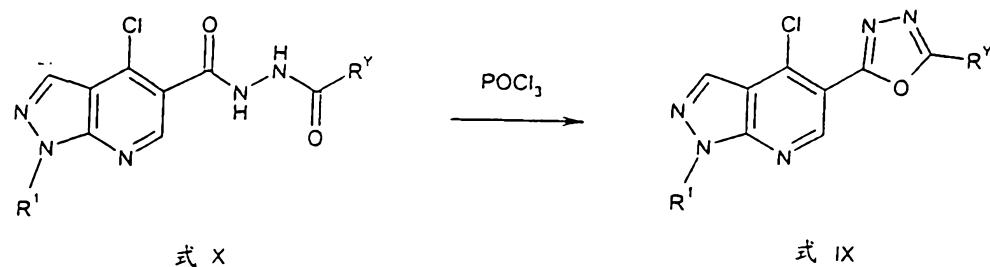
或者，例如當式VIII之所需胺基吡唑並非市售時，式VI化合物之製備可自式VII化合物(如中間物1其中R¹=乙基)使用實例43所示之反應圖之規則化變化而達成，尤其是與中間物1轉化成中間物38之部分。此方法中：式VIII之4-氯吡唑視情況轉化成4-烷氧基(如C₁₋₄烷氧基)吡唑(如中間物35)；移除R¹基(成為例如中間物36，其中R¹=H)，藉與R³NH₂反應置換4-氯或4-烷氧基而插入4-氨基R³NH基(成為例如中間物37)；及該吡唑并吡啶在N-1藉與R¹-X⁴⁰(其中X⁴⁰為可被吡唑并吡啶之N-1氮置換之基)反應而烷化，以再度插入所需R¹基(例如中間物38合成)。X⁴⁰可為例如鹵素如Cl、Br或I；或X可為-O-SO₂-R⁴⁰，其中R⁴⁰為C₁₋₄烷基、C₁₋₂氟烷基或視情況經C₁₋₂烷基取代之苯基。

方法B

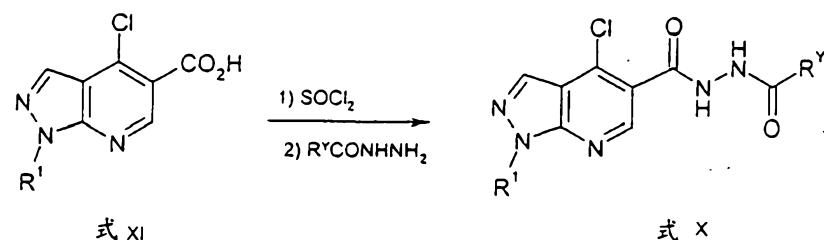
式(I)化合物(其為式IA化合物)或可藉使式IX化合物與式R³NH₂之胺，較好在溶劑如乙醇或乙腈中，在鹼如DIPEA存在下反應而製備。可能需要加熱進行轉化：



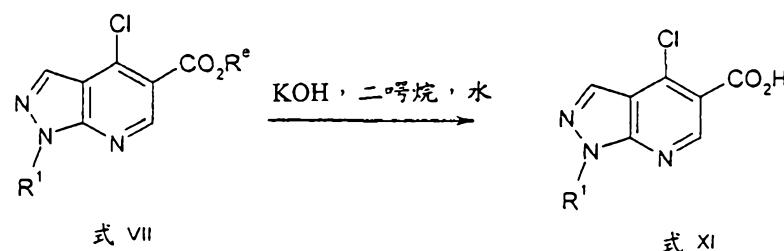
式IX化合物本身可藉使式X化合物與磷醯氯在適宜溶劑如乙腈中反應而製備。該反應可能需要加熱：



式 X 化合物可先使式 XI 之酸與標準醯胺偶合劑如 EDC/HOBt 或與亞硫醯氯反應，接著使所形成之活化中間物與式 $R^YCONHNH_2$ 之酸聯醯胺反應而製備：

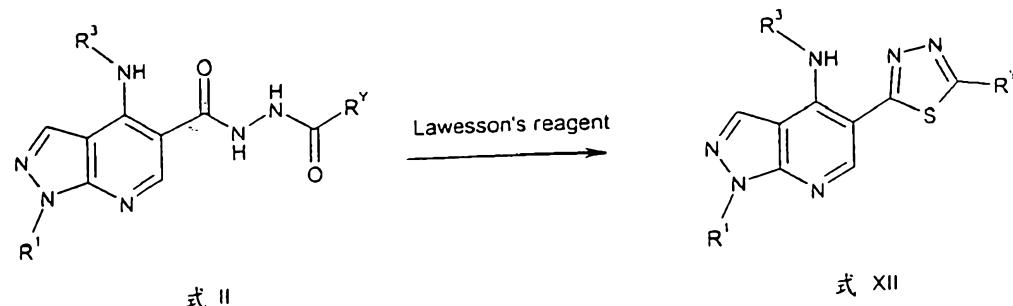


式 XI 之酸本身可使用鹼如氫氧化鉀在溶劑如含水二噁烷中使式 VII 之酯水解而製備。



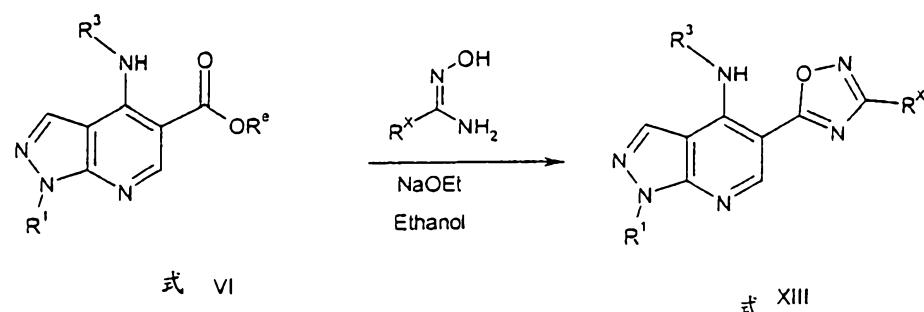
方法 C

式XII化合物可使式II化合物與可插入硫之試劑如勞森氏試劑一般在適宜溶劑如乙腈中反應而製備。該反應可能需要加熱：



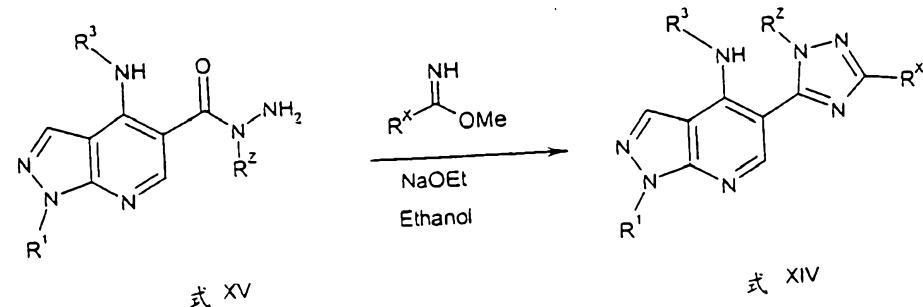
方法 D

式 XIII 化合物之製備可使式 VI 化合物 ($R^e = Et$) 與式 $R^X C(NO_2)NH_2$ 之偕胺肟及乙氧化鈉在分子篩存在下及在適宜溶劑如乙醇中反應而製備。



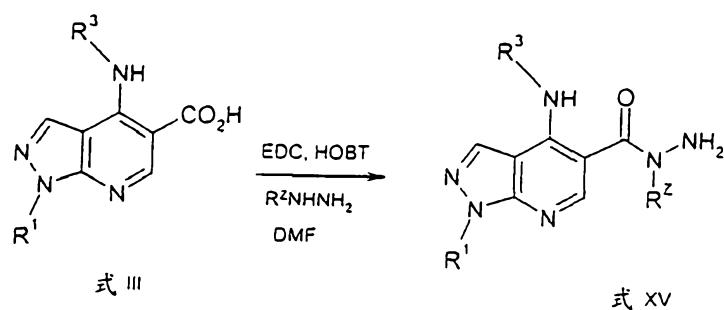
方法 E

式 XIV 化合物可藉使式 XV 化合物與適宜乙醯亞胺酸酯如乙醯亞胺酸甲酯 ($R^X=Me$) 及三乙胺在適宜溶劑如乙醇中反應而製備：



式 XV 化合物本身可藉使式 III 化合物與式 $R^2\text{NH}_2$ 之適

宜聯胺衍生物在標準偶合條件下反應而製備。例如可在羥基苯并三唑存在下，在適宜溶劑如 DMF 中使用偶合劑如 EDC：



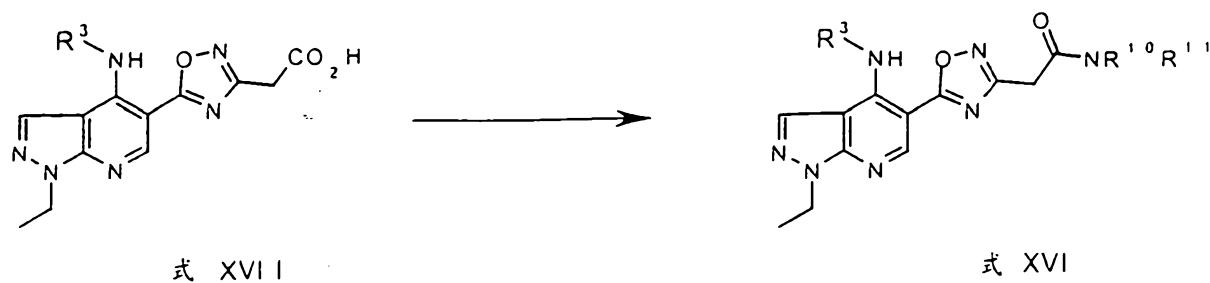
方法 F

為了製造其中 Het為視情況經取代之 1,3- 呔唑 -2- 基之式(I)化合物，可使用本技藝悉知之方法。例如，式(III)之 5- 羊酸可藉實例 41 所示之方法獲此方法之改良方法或類似方法轉化成 (5- 視情況經取代之 1,3- 呔唑 -2- 基)- 吡唑并吡啶。

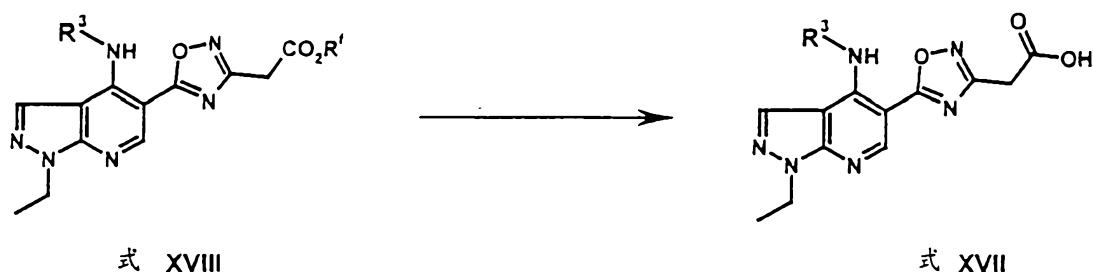
後文之方法 G 至 K 說明其中 R^1 為乙基之實例，但一般可應用至所有 R^1 基。

方法 G

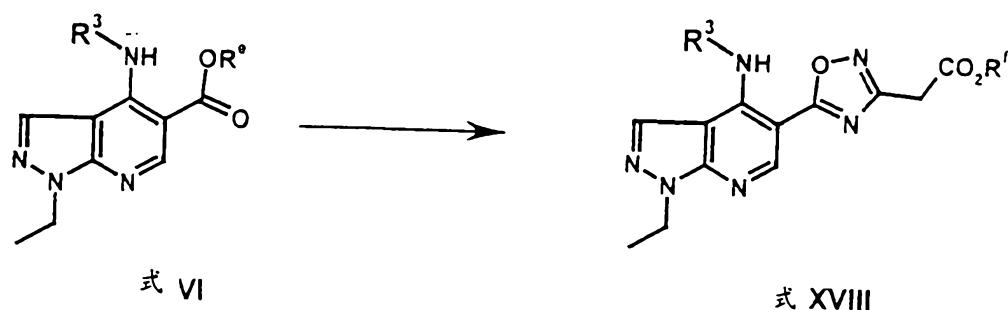
本發明之式 XVI 之 1,2,4-𫫇二唑基化合物可藉使式 XVII 化合物與式 RNH_2 之胺，在偶合條件下，如本技藝已知條件下反應而製備。例如可使用偶合劑如 TBTU，較好再羥基苯并三唑及鹼如二異丙基乙基胺存在下，在適宜溶劑如 DMF 中使用。



式XVII化合物本身可藉式XVIII化合物(R^f 較好為tBu)與酸如三氟乙酸於溶劑如二氯甲烷中反應而製備：



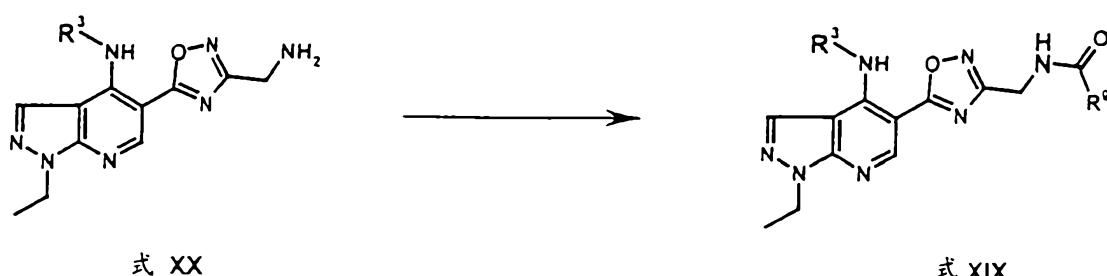
式 XVIII 化合物可藉式 VI 化合物 ($R^e=H$) 與式 $R^fOC(=O)CH_2C(NO\text{H})NH_2$ 之偕胺肟及偶合劑例如 TBTU，較好再羥基苯并三唑存在下，及在鹼如二異丙基乙基胺存在下於溶劑如 DMF 中反應，接著與 1,1'-羰基二咪唑反應而製備。



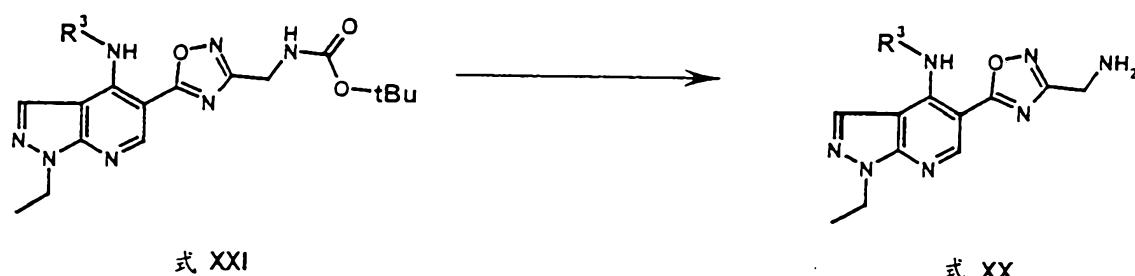
方法 H

式 XIX 之化合物可自式 XX 化合物與羧酸 R^gCO_2H 在偶合劑如 TBTU 存在下，較好與羥基苯并三唑，及在鹼如二異丙

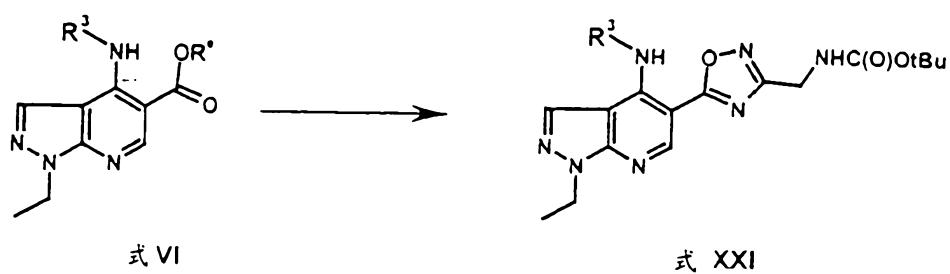
基乙基胺存在下，在適宜溶劑如DMF中反應而製備。



式XX化合物本身可自式XXI化合物與酸如三氟乙酸在適宜溶劑如二氯甲烷中反應而製備：

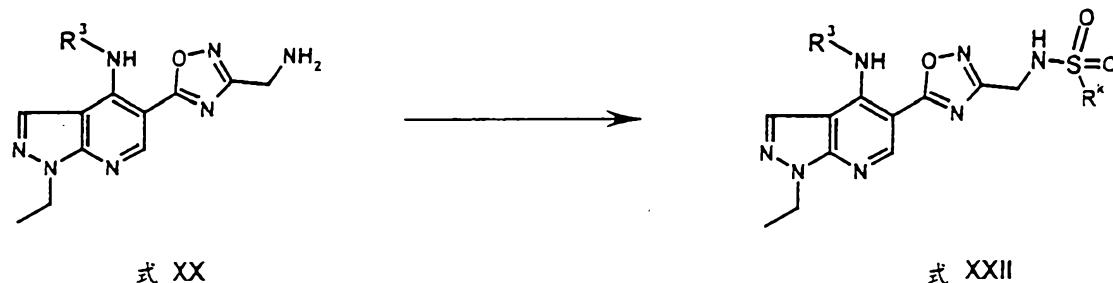


式 XXI 化合物可藉式 VI 化合物 ($R^e=OH$) 與式 $C_4H_9OC(=O)NHCH_2C(NO_2)_2NH_2$ 之偕胺肟及偶合劑例如 TBTU，較好在羥基苯并三唑存在下及在鹼如二異丙基乙基胺存在下，在適宜溶劑如 DMF 中反應，接著與鹼如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯反應而製備：



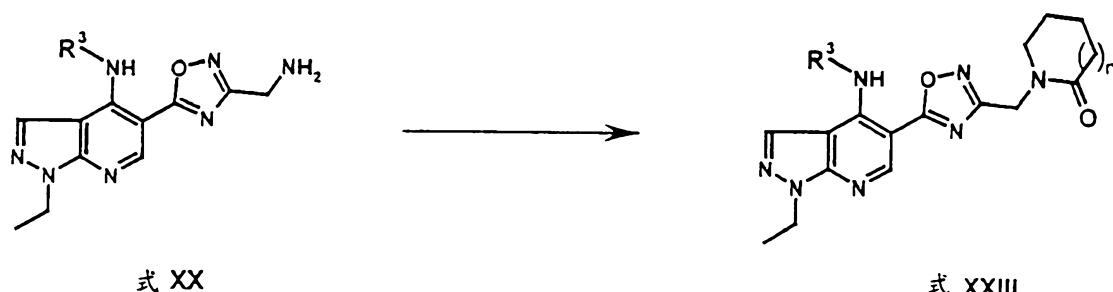
方法 I

式 XXII 化合物可自式 XX 化合物與礦醯氯 R^kSO_2Cl 在鹼如三乙胺存在下，在適宜溶劑如二氯甲烷中反應而製備：



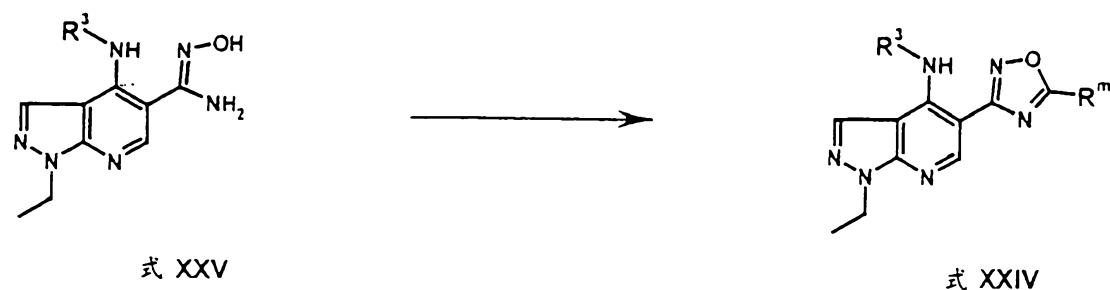
方法 J

式 XXIII 化合物可藉使式 XX 化合物與 $Cl(CH_2)_{n+3}COCl$ 之醯氯在鹼如三乙胺存在下在適宜溶劑例如二氯甲烷或四氫呋喃中反應而製備：

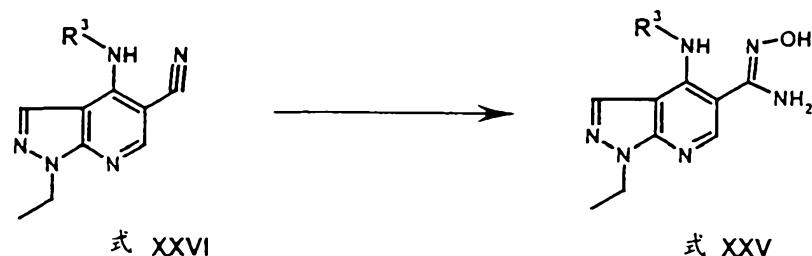


方法 K

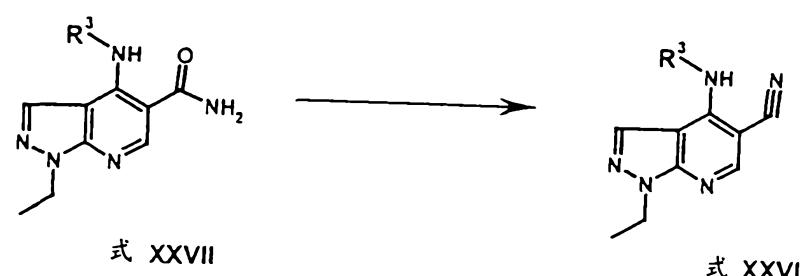
式 XXIV 化合物可自式 XXV 化合物與酸酐 $[R^m(C=O)]_2O$ 在溶劑如乙酸或吡啶中反應而製備：



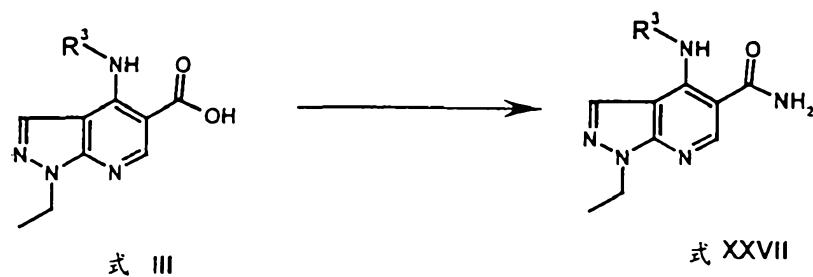
式XXV化合物可自式XXVI化合物與羥基胺或羥基胺鹽在鹼如碳酸鉀、烷氧化鈉或三級胺存在下，在適宜溶劑如乙醇或甲醇中反應而製備：



式 XXVI 化合物本身可自式 XXVII 化合物與脫水劑如 Burgess 試劑在溶劑如四氫呋喃中反應而製備：



式XXVII化合物可自式III化合物與亞硫醯氯反應接著在適宜溶劑如二噁烷中與氨反應而製備：



本發明因此又提供一種製備式(I)化合物或其鹽之方法，
包括：

(a) 例如在磷醯氯存在下使式(II)化合物環化成在吡唑并

吡啶環系統上之5-位置視情況經取代之1,3,4-噁二唑-2-基衍生物；或

(b)使式(IX)化合物與式 R^3NH_2 之胺反應；或

(c)例如在可導入硫之試劑如勞森氏試劑存在下使式(II)化合物環化成在吡唑并吡啶環系統上之5-位置視情況經取代之1,3,4-噁二唑-2-基衍生物；或

(d)使式(VI)化合物與式 $R^X C(NOH)NH_2$ 或其鹽反應；或

(e)使式(XV)化合物環化成在吡唑并吡啶環系統之5-位置上之視情況經取代之1,2,4-三唑-3-基或5-基衍生物；或

(f)進行最終步驟反應以製備式(I)化合物，其中該最終步驟反應如前述標題"方法F、G、I、J、K"之一或多個段落所定義者；

及視情況使式(I)化合物轉化成例如醫藥可接受性鹽。

鹽形成方法可視情況如本文他處所述般進行。

本發明又提供藉本文定義之方法製備之式(I)化合物或其鹽。

醫藥用途

本發明又提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽作為哺乳類如人類之活性治療物質之用途。該化合物或鹽可用以治療及/或預防本文所述之任何疾病/病況(例如用於治療及/或預防哺乳類之發炎及/或過敏疾病)及/或作為磷酸二酯酶抑制劑之用途，例如作為磷酸二酯酶4(PDE4)抑制劑。"治療"可包含治療及/或預防。

本發明又提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽用於製備

供治療及/或預防哺乳類如人類之本文所述之任何疾病/病況(例如用於治療及/或預防哺乳類之發炎及/或過敏疾病)及/或作為磷酸二酯酶抑制劑之醫藥(醫藥組合物)之用途。

本發明又提供一種治療及/或預防有需要之哺乳類(如人類)之本文所述任何疾病/病況之方法，例如治療及/或預防有需要之哺乳類(如人類)之發炎及/或過敏疾病之方法，該方法包括對該哺乳類(如人類)投予治療有效量之本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

磷酸二酯酶4抑制劑被認為可用以治療及/或預防哺乳類例如人類之多種疾病/病況，尤其是發炎及/或過敏疾病，例如：氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)(如慢性支氣管炎及/或肺水腫)、特應性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季結膜炎、嗜伊紅血球肉芽腫、牛皮癬、風濕性關節炎、敗血性休克、結腸潰瘍、科隆氏疾病、心肌及腦再灌注損傷、慢性絲球體腎炎、內毒性休克、成人呼吸窘迫徵候群、多發性硬化、認知損傷(如神經學疾病之損傷，如阿茲海默氏疾病)、抑鬱或疼痛。結腸潰瘍及/或科隆氏疾病經常統稱為發炎性腸疾病。

在治療及/或預防中，該發炎及/或過敏疾病較好為哺乳類(如人類)之慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、風濕性關節炎或過敏性鼻炎。更好，該治療及/或預防為哺乳類(如人類)之COPD或氣喘。

PDE4抑制劑被認為可有效治療氣喘(例如參見M.A. Giembycz, 藥物, 2002年2月, 59(2), 193-212; Z. Huang等人,

Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5:432-438；H.J. Dyke等人, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2002年1月, 11(1), 1-13；C. Burnouf等人, Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296；A.M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473；及其引述之參考文獻)。

PDE4抑制劑被認為可有效治療COPD(例如參見S.L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5(3), 309-319；Z. Huang等人, Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5:432-438；H.J. Dyke等人, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2002年1月, 11(1), 1-13；C. Burnouf等人, Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296；A.M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473；及其引述之參考文獻)。COPD之特徵經常存在有因慢性支氣管炎及/或肺水腫引發之氣道阻塞(S.L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5(3), 309-319)。

PDE4抑制劑被認為可有效治療過敏性鼻炎(例如參見B.M. Schmidt等人, 過敏及臨床免疫學期刊, 108(4), 2001, 530-536)。

PDE4抑制劑被認為可有效治療風濕性關節炎及多發性硬化(例如參見H.J. Dyke等人, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2002年1月, 11(1), 1-13；C. Burnouf等人, Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296；及A.M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol.,

1999, 3(4), 466-473；及其引述之參考文獻)。例如參見A.M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473 及其引述之參考文獻述及特應性皮膚炎之用途。

PDE4抑制劑已被提示具有止痛性質且因此可有效治療疼痛(A. Kumar等人, Indian J. Exp. Biol., 2000, 38(1), 26-30)。

本發明中，可治療及/或預防認知損傷如神經學疾病中之認知損傷如阿茲海默氏疾病。例如，該治療及/或預防可包括例如於神經學疾病中之增進認知。例如參見H.T. Zhang等人之：Psychopharmacology, 2000年6月, 150(3), 311-316 及 Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2), 198-204；及 T. Egawa等人, Japanese J. Pharmacol., 1997, 75(3), 275-81。

PDE4抑制劑如羅利蘭(rolipram)已提示具有抗抑鬱性質(如J. Zhu等人, CNS Drug Reviews, 2001, 7(4), 387-398；O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9(3), 621-625；及 H.T. Zhang等人, Neuropsychopharmacology, 2000年10月, 27(4), 587-595)。

醫藥組合物及投藥

就醫藥用途而言，本發明化合物一般以醫藥組合物投藥。

本發明因此又一目的係提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽及一或多種醫藥可接受性載體及/或賦型劑。

該醫藥組合物可用於治療及/或預防本文所述任何病況。

本發明又提供一種製備包括本文定義之式(I)化合物或其

醫藥可接受性鹽及一或多種醫藥可接受性載體及/或賦型劑之醫藥組合物之方法，

該方法包括使該化合物或鹽與一或多種醫藥可接受性載體及/或賦型劑混合。

本發明又提供藉該方法製備之醫藥組合物。

式(I)化合物及/或其醫藥可接受性鹽可例如藉口服、非經腸道(如靜脈內、皮下或肌肉內)、吸入或經鼻投藥。據此，該醫藥組合物較好適於口服、非經腸道(如靜脈內、皮下或肌肉內)、吸入或經鼻投藥。更好，該醫藥組合物適於例如對哺乳類如人類以吸入或口服投藥。吸入投藥包含對肺局部投藥，例如藉氣溶膠或乾粉組合物投藥。以對人類口服投藥最佳。

適用於口服投藥之醫藥組合物可為液體或固體；例如其可為糖漿、懸浮液或乳液、錠劑、膠囊或錠片。

液體調配物一般由該化合物或醫藥可接受性鹽於適宜醫藥可接受性液體載體中之懸浮液或溶液，例如含水溶劑如水、乙醇或甘油、或非水性溶劑如聚乙二醇或油。該調配物液含有懸浮劑、保存劑、矯味劑及/或著色劑。

一較佳具體例中，該醫藥組合物為單位劑型如錠劑或膠囊供口服投藥，例如對人類口服投藥。

為錠劑之適於口服投藥之醫藥組合物可包括一或多種適用於製備錠劑調配物之醫藥可接受性載體及/或賦型劑。此載體實例包含乳糖及纖維素。該錠劑亦可或含一或多種醫藥可接受性賦型劑，例如黏合劑、潤滑劑如硬脂酸鎂及/或

錠劑崩解劑。

為膠囊之適於口服投藥之醫藥組合物可使用包囊程序製備。例如含活性成分之粒片可使用適宜醫藥可接受性載體製備，接著填入硬明膠膠囊中。或者，分散劑或懸浮劑可使用任何適宜醫藥可接受性載體例如含水膠或油製備，且該分散液或懸浮液接著填入軟明膠膠囊中。

非經腸道組合物可包括該化合物或醫藥可接受性鹽在殺菌水性載體或非經腸道可接受性油中之溶液或懸浮液。或者，該溶液可經凍乾；該凍乾之非經腸道醫藥組合物可在投藥前以適宜溶劑復原。

經鼻或吸入投藥之組合物宜調配成氣溶膠、滴劑、凝膠或乾粉劑。

例如供吸入投藥之氣溶膠調配物可包括活性物質在醫藥可接受性水性或非水性溶劑中之溶液或微細懸浮液。氣溶膠調配物可為以殺菌態在密封容器中之單一或多次投藥劑量，其可做成匣狀或再填入供霧化裝置或吸入器使用。或者該密封之容器可為單元分配裝置如配置計量閥之單一投藥經鼻吸入器或氣溶膠分配器(可計量投藥之吸入器)，其在容器之內容物耗盡後可丟棄。

當劑型包括氣溶膠分配器時，其較好含有在壓力下之適宜推進劑，如壓縮空氣、二氧化碳或有機推進劑如氯氟碳(CFC)或氫氟碳(HFC)。適宜CFC推進劑包含二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷及二氯四氟乙烷。適宜HFC推進劑包含1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷及1,1,1,2-四氟乙烷。氣溶膠劑型亦

可做成泵-霧化器型態。

式(I)化合物或其鹽之粒徑減小

適於及/或採用於吸入投藥之醫藥組合物而言，較好適(I)化合物或鹽呈粒徑狀態，且更好藉微米化獲得該粒徑減小狀態。微米化一般包含使化合物/鹽於快速流動環流或螺旋/渦流型空氣流中接受碰撞及摩擦力，經常包含旋風器設備。該粒徑減少(如微米)之化合物或鹽之較佳粒徑(如D50值)約0.5至約10微米，例如約1至約5微米(如使用雷射繞射測量者)。例如，對式(I)化合物或其鹽較好粒徑界定為：D10約0.3至約3微米(如約1微米)，及/或D50約1至約5微米(如約2-5或約2-3微米)，及/或D90約2至約20微米或約3至約10微米(如約5-8或約5-6微米)；例如使用雷射繞射所測量者。該雷射繞射測量可使用乾燥法(化合物/鹽於空氣流中之懸浮液通過雷射束)或濕法[化合物/鹽於液體分配介質如異辛烷或(例如若化合物可溶於異辛烷)0.1% Tween 80於水中之懸浮液通過雷射束]。以雷射繞射，較好使用Fraunhofer計算法計算粒徑；及/或較好使用Malvern Mastersizer或Sympatec設備測量。

現在顯示小規模微米化製程之說明非限制實例：

微米化實例

- 目的：為了使式(I)化合物或其鹽微米化-尤其本發明實例之一(如後文)-使用Jetpharma MC1微米化器一般用量約600-1000毫克。
- 原材料(未微米化)及微米化材料藉雷射繞射分析粒徑並

藉 PXRD 測結晶性。

儀器及材料

儀器/材料	描述及規格
Jetpharma MC1微米化器	氮氣供應：具275 psi速率輸入之空氣槽
分析天秤	電筆分析用
上端負載天秤	Mettler PM400
數位測徑器	VWR電子測徑器
擺動竹板	自動流線分配器
欲微米化之材料	實例518或518A

該 Jetpharma MC1微米化器包括具有下列之水平碟型研磨罩：供未微米化之式(I)化合物或鹽在氣流中之懸浮液進入之渦輪混合入口(如相對於水平角度約30度)、供氣體進入之另一空氣入口、供氣體排出之氣體出口及供收集微米化材料之收集容器。該研磨罩具有兩個隔室：與氣體入口氣體連接之外部環型隔室(該隔室用以接收加壓氣體(如空氣或氮氣))、在該外部隔室內部並與其同心軸之碟型內部研磨隔室用以使該輸入之化合物/鹽微米化，該兩隔室藉環型壁分離。該環型壁(環R)具有數個連接該內部及外部隔室之窄錐孔並同軸間隔繞著該環型壁。該孔打開以某角度導向內部隔室(在放射及相切間之導入途中)，並使用作為噴嘴以高速將加壓氣體自外部隔室導入內部隔室且相內以螺旋路徑(渦流)繞著該內部隔室(旋風器)。該混合入口與內部隔室經噴嘴以對該內部隔室相切導入方式與內部隔室氣體相通，且在該環型壁內部並靠近該環型壁。與內部研磨隔室中心

軸排出之上端及下端板-直徑出口連接至(a)(下端出口)不具空氣出口之收集容器，及(b)(上端出口)引入收集袋、過濾器及氣體排放之氣體出口。該管狀混合入口內部設有供氣體進入之噴管入口(V)，其在該入口內部可縱向移動。該混合入口亦具有連接至向上引導之材料入口之歧管供輸入材料。

使用時，噴管入口(V)之窄端頭較好位於該材料入口下方並略向前，因此當該噴管輸送加壓氣體(如空氣或氮氣)時，該饋入材料經由該混合入口吸入該氣流中並使其以低於音波之速度加速進入相切之內部研磨隔室中。該研磨隔室內，材料以研磨隔室之環(R)(環型壁)周圍之孔/噴嘴系統進一步加速至超音波速度。該噴嘴略成角度因而材料之加速圖形成相內引導渦流或旋風態。該研磨隔室內之材料快速循環且製程期間顆粒發生碰撞，引起較大顆粒破裂成較小顆粒。在渦流中之"離心"加速使較大顆粒維持在內部隔室之周緣同時逐漸較小之顆粒靠近中心移動直到其離開該研磨隔室，一般以低壓及低速經由該下端出口離開。離開該研磨隔室之顆粒毗空氣重且向下沉降通過下端開口進入收集容器，同時排出之氣體上升(與少量之微米化材料之小顆粒一起)並以低壓及低速逸入大氣中。

程序：

裝配微米化器。調整該噴管與輸入孔之擠出距離分別為1.0公分(例如使得該噴管入口之窄端頭位於該材料入口下方並略向前)並以微測徑器測量以確保其正確插入。該環(R)

及噴管(V)壓力藉調整微米化器上之壓力錶上之閥，依據實驗設計所規定之值予以調整(參見後述實驗段落)。觀察壓力錶所讀取之值是否有任何浮動而檢查該設置是否滲漏。

注意該噴管(V)壓力維持毗該環(R)壓力大至少2巴以避免材料再度沸騰，亦即自該材料入口向外溢出。

以校正法碼檢查天秤性能。將規定量之原材料(參見實驗進行段落)稱入塑膠法碼船中。該材料接著使用擺動板(如截面為V-型者)以特定餽入速率餌入該微米化器中。微米化製程期間追蹤材料餌入時間及設備壓力。

完成微米化後，關閉氮氣供應且收集袋引接至使顆粒沉降至該微米化器底部之回收/收集容器中。移開該收集袋且並排放置。該回收容器(收集容器)及旋風器(在該回收容器上方)中之微米化粉末分別收集至不同之標記有重量之收集瓶中。記錄該微米化材料之重量。解開該微米化器並以70/30異丙醇/水洗滌殘留在該微米化器內表面上之PDE4並收集入瓶中。該微米化器接著以適當溶劑清洗及掃拂充分清潔並乾燥後，進行次一實驗。

較佳實驗參數

所用天秤：電筆分析

噴管出口插入深度：10.0毫米

製程編號	材料輸入量 (克)	噴管(V)/環(R) 壓力(巴)	所欲之餌料 速率	餌入材料所需 時間(分鐘+秒)	確實餌料速 率(克/分鐘)
1	0.8795克	V=10巴 R=6巴	200毫克/分鐘	4分鐘51秒	0.181克/分鐘
2	0.9075克	V=8巴 R=5.5巴	200毫克/分鐘	4分鐘43秒	192毫克/分鐘

上述較佳或視情況之參數可使用本技藝悉知知識加以變

化。

產率計算

$$\% \text{ 產率} = [(得自容器之材料 + 得自旋風器之材料) / \text{材料輸入量}] \times 100$$

通常，使用此方法達到極大約 50-75% 之產率。

乾粉劑吸入組合物

對適於/採用吸入投藥之醫藥組合物而言，較好該醫藥組合物為乾粉劑吸入組合物。此組合物可包括粉劑基劑如乳糖或澱粉、式(I)化合物或其鹽(較好為粒徑減小狀態，如微米化態)及視情況之性能改質劑如 L-離胺酸、甘露糖醇、特里哈糖(trehalose)及/或硬脂酸鎂。較好該乾粉劑可吸入組合物包括乳糖與式(I)化合物或其鹽之乾粉劑摻合物。該乳糖較好為乳糖水合物，如乳糖單水合物及/或較好為吸入等級及/或微細等級之乳糖。較好，乳糖粒徑定義為乳糖顆粒直徑之 90% 或以上(重量計或體積計)小於 1000 微米(如 10-1000 微米例如 30-1000 微米)，及/或乳糖顆粒直徑之 50% 或以上小於 500 微米(如 10-500 微米)。更好，乳糖粒徑定義為乳糖顆粒直徑之 90% 或以上小於 300 微米(如 10-300 微米例如 50-300 微米)，及/或乳糖顆粒直徑之 50% 或以上小於 100 微米。視情況，乳糖粒徑定義為乳糖顆粒直徑之 90% 或以上小於 100-200 微米，及/或乳糖顆粒直徑之 50% 或以上小於 40-70 微米。最重要地，較好顆粒之約 3 至 約 30%(如約 10%)(重量計或體積計)直徑小於 50 微米或小於 20 微米。例如(但不限於)適宜吸入等級之乳糖為 E9334 乳糖(10% 精細

度)(Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, 紐西蘭)。

於乾粉劑可吸入組合物中，較好式(I)化合物或其鹽之存在量為組合物重量之約0.1%至約70%(如約1%至約50%，如約5%至約40%，如約20%至約30%)。

乾粉劑可吸入組合物之非限制例舉實例如下：

乾粉劑調配物實例-乾粉劑乳糖摻合製劑

使用粒徑減小態如微米化態之式(I)化合物或其鹽(例如上述微米化實例中所製備者)，使所需量之化合物/鹽(如10毫克，1% w/w)與含10%精細度之吸入等級之乳糖(如990毫克，99% w/w)於鐵氟龍TM(聚四氟乙烷)盆中，於Mikro-dismembrator球磨機(但未載入球粒)中以3/4速度(約2000-2500 rpm)以各摻合濃度混合約4小時。該Mikro-dismembrator(購自B. Braun生技國際公司，Schwarzenberger Weg 73-79, D-34212 Melsungen, 德國；www.bbraunbiotech.com)包括具有向內投射且側向擺動臂之基座，於該基座上連接有鐵氟龍TM盆。該臂之擺動達成摻合。

其他摻合物：10% w/w化合物/鹽(50毫克)+90% w/w乳糖(450毫克，含10%精細度之吸入等級之乳糖)。

1% w/w之連續稀釋可達到例如0.1%及0.3% w/w之摻合物。

乾粉劑吸入裝置

視情況，尤其是對乾粉劑可吸入組合物而言，供吸入投

藥之一醫藥組合物可併入數個密封投藥容器中(例如含乾粉劑組合物)，其縱向裝設於適宜吸入裝置內之條片或肋片中。該容器在需要時可予以破裂或撕離開並投予例如該乾粉劑組合物，可經例如DISKUSTM裝置(由GlaxoSmithKline銷售)之裝置吸入投藥。該DISKUSTM吸入裝置實質上描述於GB 2,242,134A中，且此裝置中至少一個用於該粉劑之醫藥組合物之容器(該至少一個容器較好為數個縱向裝設於條片或肋片中之密封投藥容器)界定在兩個彼此固著而可剝離之膜片之間；該裝置包括：界定用於該至少一個容器之該開口站之手段；用以剝離在該開口站上之膜片以打開該容器之手段；及與該打開之容器相通之出口，經由該出口使用者可自該打開容器吸入粉狀之醫藥組合物。

單位劑型及投藥療程

較好該組合物呈單位劑型如錠劑或膠囊供口服投藥，例如用以對人類口服投藥。

在醫藥組合物中，口服或非經腸道投藥之各劑量單位較好含0.01至3000毫克，更好0.5至1000毫克式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽(以游離鹼計算)。經鼻或吸入投藥之各劑量單位較好含0.001至50毫克，更好0.01至5毫克式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽(以游離鹼計算)。

本發明之醫藥可接受性化合物或鹽較好以每日口服或非經腸道對哺乳類(如人類)每公斤體重每天投予劑量0.001毫克至50毫克(毫克/公斤/天)，例如0.01至20毫克/公斤/天或0.03至10毫克/公斤/天或0.1至2毫克/公斤/天之式(I)化合物

或其醫藥可接受性鹽(以游離鹼計算)。

本發明之醫藥可接受性化合物或鹽較好對哺乳類(如人類)每天經鼻或吸入投予劑量為：0.0001至5毫克/公斤/天或0.0001至1毫克/公斤/天，例如0.001至1毫克/公斤/天或0.001至0.3毫克/公斤/天或0.001至0.1毫克/公斤/天或0.005至0.3毫克/公斤/天之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽(以游離鹼計算)。

本發明之醫藥可接受性化合物或鹽較好以每日以例如口服或非經腸道投予日劑量(對成人而言)每天0.01毫克至3000毫克或每天0.5至1000毫克，例如每天2至500毫克或每天經鼻或吸入投予0.001至300毫克或每天0.001至50毫克或每日0.01至30毫克或每日0.01至5毫克或每天0.02至2毫克之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽(以游離鹼計算)。

組合

本發明之化合物、鹽及/或其醫藥組合物亦可與其他治療活性劑組合使用，例如 β_2 -腎上腺受體激動劑、抗組織胺、抗過敏或消炎劑。

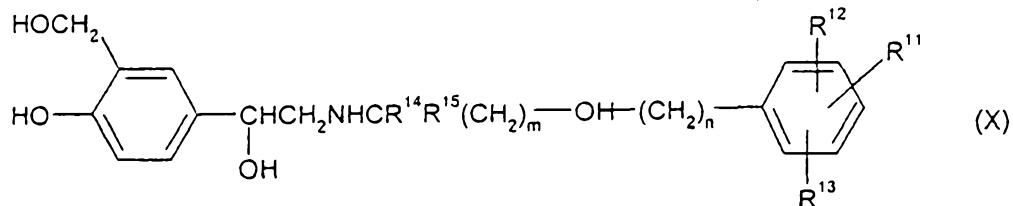
本發明因此於另一方面提供一種組合，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽以其他治療活性劑，例如 β_2 -腎上腺受體激動劑、抗組織胺、抗過敏劑、消炎劑或抗感染劑。

β_2 -腎上腺受體激動劑實例包含沙美托醇(salmeterol)(如消旋物或單一對映異構物如R-對映異構物)、沙布坦醇(salbutamol)、氟莫托醇(formoterol)、沙美法莫(salmefamol)、芬諾托醇(fenoterol)或特佈寧(terbutaline)及其鹽，例如沙

美托醇之辛納氟酸(xinafoate)鹽、沙埔坦醇之硫酸鹽或游離
鹼或氟莫托醇之反丁烯二酸鹽。以長效性 β_2 -腎上腺受體激
動劑較佳，尤其是在24小時期間具有治療效果者，如沙美
托醇或氟莫托醇。

較佳之長效性 β_2 -腎上腺受體激動劑包含述於WO 02/066422A、
WO 03/024439、WO 02/070490及WO 02/076933者。

特佳之長效性 β_2 -腎上腺受體激動劑包含式(X)化合物
(述於WO 02/066422)(注意此處之R基與式(I)之對應R基獨
立定義)：



或其鹽或溶劑化物，其中式(X)中：

m為2至8之整數；

n為3至11之整數；

但條件為m+n為5至19，

R^{11} 為 $-XSO_2NR^{16}R^{17}$ ，其中X為 $-(CH_2)_p-$ 或C₂₋₆伸烯基；

R^{16} 及 R^{17} 獨立選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、
 $C(O)NR^{18}R^{19}$ 、苯基及苯基(C₁₋₄烷基)-，

或 R^{16} 與 R^{17} 與其所鍵結之氮一起形成5-、6-或7-員含氮
環，且 R^{16} 及 R^{17} 各視情況經一或兩個選自齒基、C₁₋₆烷基、
C₁₋₆齒烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基-取代之C₁₋₆烷氧基、 $-CO_2R^{18}$ 、
 $-SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-CONR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 或5-、6-或7-員雜

環之基取代；

R^{18} 及 R^{19} 獨立選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、苯基及苯基(C₁₋₄烷基)-；及

p為0至6之整數，較好為0至4；

R^{12} 及 R^{13} 獨立選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基、苯基及C₁₋₆鹵烷基；及

R^{14} 及 R^{15} 獨立選自氫及C₁₋₄烷基，但條件為 R^{14} 及 R^{15} 中碳原子總數不超過4。

揭示於WO 02/066422之較佳 β_2 -腎上腺受體激動劑包含：

3-(4-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基}乙基}胺基)己基]氧基}丁基)苯礦醯胺，及

3-(3-{[7-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基}乙基}胺基)庚基]氧基}丙基)苯礦醯胺。

揭示於WO 03/024439之較佳 β_2 -腎上腺受體激動劑為：

4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚。

抗組織胺實例包含噻吩甲苯胺或羅他啶(loratadine)。

本發明另一方面又提供一種組合，包括式(I)化合物或其醫藥組合物與抗膽鹼能化合物如蕈毒鹼(M)受體拮抗劑尤其是M₁、M₂、M₁/M₂或M₃受體拮抗劑之組合。對組合抗膽鹼能化合物/蕈毒鹼(M)受體拮抗劑與PDE4抑制劑可參見例如WO 03/011274 A2及WO 02/069945 A2/US 2002/0193393 A1及US 2002/052312 A1，該等公報有些或全部提供可用於

與式(I)化合物或鹽使用之抗膽鹼能化合物/蕈毒鹼受體拮抗劑實例。

其他適宜組合包含例如其他消炎劑如NSAIDs(如白三烯拮抗劑、iNOS抑制劑、胰蛋白酶及彈性酶抑制劑、 β -2整合素拮抗劑及腺昔2a激動劑)或抗感染劑(如抗生素、抗病毒劑)。

上述組合宜以醫藥組合物使用且因此本發明又一目的為一種醫藥組合物，包括上述定義之組合與一或多種醫藥可接受性載體及/或賦型劑。

此組合之個別化合物可依序或同時或以組合之組合物投藥。

生物試驗方法

PDE 3、PDE 4B、PDE 4D、PDE 5、PDE 6主要分析方法

於下列分析方法中可測量化合物活性。本發明較佳化合物為選擇性PDE4抑制劑，亦即其抑制PDE4(如PDE4B及/或PDE4D，較好PDE4B)之能力比抑制PDE3之能力更強及/或比抑制PDE5之能力更強及/或比抑制PDE6之能力更強。

PDE酵素源及文獻參考資料

人類重組PDE4B尤其是其2B接合變體(HSPDE4B2B)揭示於WO 94/20079及M.M. McLaughlin等人"得自人類腦部之低K_m、羅利蘭-選擇性之cAMP-特異之磷酸二酯酶：cDNA之選殖及表現，重組蛋白質之生化特徵化，及mRNA組織分布"，生物化學期刊，1993，268，6470-6476。人類重組PDE4B在PDE-缺乏之酵母菌Saccharomyces cerevisiae菌株GL62中

表現。PDE4B分析及抑制劑研究中使用100,000 xg之酵母菌細胞溶胞物之上澄液。

人類重組PDE4D(HSPDE4D3A)揭示於P.A. Baecker等人之"編碼人類羅利蘭-敏感性環狀AMP磷酸二酯酶(PDE IV_D)之cDNA之單離",基因, 1994, 138, 253-256。

人類重組PDE5揭示於K. Loughney等人之"編碼PDE5A、人類cGMP-結合、cGMP-特異之3',5'-環狀核苷酸磷酸二酯酶之cDNAs之單離及特徵化",基因, 1998, 216, 139-147。

PDE3如H. Coste及P. Grondin之"V型磷酸二酯酶之新穎強效且特異之抑制劑之特徵化", Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577-1585所述般自胎牛大動脈純化。

PDE6如P. Catty及P. Deterre之"藉有限蛋白分解之視網膜cGMP-特異之磷酸二酯酶之活化及溶解作用", Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263-269; A. Tar等人"胎牛視網膜cGMP磷酸二酯酶之純化",酵素學方法, 1994, 238, 3-12; 及/或D. Srivastava等人"鎂對以胎牛視網膜桿環狀GMP磷酸二酯酶對環狀GMP水解之效果",生化學期刊, 1995, 308, 653-658所述般自胎牛視網膜純化。

PDE 3、PDE 4B、PDE 4D、PDE 5或PDE 6活性之抑制作用：放射活性之閃爍鄰近分析(SPA)

化合物抑制對PDE4B或4D(人類重組體)、PDE3(得自胎牛大動脈)或PDE5(人類重組體)或PDE6(得自胎牛視網膜)之催化活性之能力於96-洞格式盤中藉閃爍鄰近分析(SPA)測定。試驗化合物(較好為於DMSO中之溶液,如約2微升(μ

1) 體積之 DMSO 溶液) 在周圍溫度(室溫例如 19-23 °C) 於 Wallac Isoplates(編號 1450-514) 中以 PDE 酵素於 50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH7.5)、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EGTA、0.05%(w/v) 胎牛血清白蛋白中預培育 10-30 分鐘(一般 30 分鐘)。調整酵素濃度使得在培育期間，無化合物之對照洞中，如下界定之受質水解不超過 20%。對 PDE3、PDE4B 及 PDE4D 分析而言，添加 [5',8-³H] 腺昔 3',5'-環狀磷酸酯(Amersham 醫藥生技公司，編號 TRK. 559；或 Amersham 生物科學英國公司，Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK) 獲得每洞 0.05 uCi 及約 10 nM 之終濃度。對 PDE5 及 PDE6 分析而言，添加 [8-³H] 鳥昔 3',5'-環狀磷酸酯(Amersham 醫藥生技公司，編號 TRK. 392) 獲得每洞 0.05 uCi 及約 36 nM 之終濃度。盤(較好含約 100 微升體積之分析混合物) 在軌道搖晃器上混合 5 分鐘並在周圍溫度培育 1 小時。添加磷酸二酯酶 SPA 珠粒(Amersham 醫藥生技公司，編號 RPNQ 0150)(約每洞 1 毫克) 以終止分析。密封該盤並在周圍溫度靜置 35 分鐘至 1 小時(較好 35 分鐘)使珠粒沉降。使用 WALLAC TRILUX 1450 Microbeta 閃爍計數器測量經結合之放射活性產物。就抑制曲線而言，各化合物分析 10 個濃度(1.5 nM-30 uM)。使用 ActivityBase 及 XLfit(ID 商業溶液有限公司，2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, 英國) 分析曲線。結果以 pIC₅₀ 值表示。

上述放射活性 SPA 另一分析中，可於下列螢光極化(FP)

分析中測量PDE4B或PDE4D抑制作用：

PDE4B或PDE4D活性之抑制作用：螢光極化(FP)分析

化合物對抑制PDE4B(人類重組體)或PDE4D(人類重組體)之催化活性之能力係藉IMAP螢光極化(FP)分析(IMAP Explorer套組，得自分子裝置公司，Sunnydale, CA, USA；分子裝置編號：R8062)於384-洞格式盤中測定。該IMAP FP分析可於均質、非放射活性分析格式盤中測量PDE活性。該FP分析利用固定化之三價金屬陽離子(塗佈在奈米顆粒(微小珠粒)上)結合至F1-AMP(螢光素標記(F1)之環狀腺苷單-磷酸酯(F1-cAMP)水解成非環狀F1-AMP態時產生者)之磷酸酯基之能力。F1-cAMP並未結合。F1-AMP產物與珠粒(塗佈有固定之三價陽離子)之結合使該結合之F1-AMP旋轉變慢並導致平行於垂直光之螢光極化比例增加。PDE抑制作用降低/抑制此訊號增加。

試驗化合物(小體積，如約0.5至1微升，較好約0.5微升之DMSO溶液)在周圍溫度(室溫，如19-23°C)於黑色384-洞微滴定盤(供應商：NUNC，編號262260)中以PDE酵素在10 mM Tris-HCl緩衝液(pH7.2)、10 mM MgCl₂、0.1%(w/v)胎牛血清白蛋白及0.05% NaN₃中預培育10-30分鐘。藉實驗設定酵素水平使得反應在整個培育期間為線性。添加螢光素腺苷3',5'-環狀磷酸酯(得自分子裝置公司，分子裝置編號：R7091)獲得約40 nM終濃度(最終分析體積一般約20-40微升，較好約20微升)。盤在軌道搖晃器上混合10秒並在周圍溫度培育40分鐘。添加IMAP結合試劑(如上述，得自分子裝置公司，

分子裝置編號：R7207)(60微升於套組料液之結合緩衝液中以1叱400稀釋)以終止該分析。使盤在周圍溫度靜置1小時。使用 AnalystTM盤讀取機(得自分子裝置公司)測量平行於垂直光之螢光極化(FP)叱例。就抑制曲線而言，各化合物分析10個濃度(1.5 nM-30 uM)。使用 ActivityBase及XLfit(ID商業溶液有限公司，2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, 英國)分析曲線。結果以pIC₅₀值表示。

該 FP 分析中，所有試劑使用 MultidropTM(得自 Thermo Labsystems Oy, Ratastie 2, PO Box 100, Vantaa 01620, Finland)。

對既有之PDE4抑制劑而言，使用該SPA及FP分析所測量之PDE4B(或PDE4D)抑制作用可略有不同。然而，在100個試驗化合物之回歸分析中，使用SPA及FP分析測量之pIC₅₀抑制值一般發現對PDE4B及PDE4D符合在0.5個對數單位內(對PDE4B之線性回歸係數為0.966及對PDE4D為0.971；David R. Mobbs等人，“以閃爍鄰近分析對磷酸二酯酶活性之IMAP螢光極化分析”，張貼於2003分子裝置英國及歐洲使用者會議，2003年10月2日，Down Hall, Harlow, Essex, 英國)。

對某些實例所得之生物數據(PDE4B抑制活性，一次讀數或約2-6次讀數之平均值)如下，僅以現有測量為主。SPA及FP各分析中，測量之絕對精確度為不可能且所得讀數精確度僅高達對數單位之約±0.5，視所做得之讀數次數及平均

而定：

實例編號	PDE4B pIC ₅₀ (±約 0.5)
6	8.1
10	8.2
12	7.9
14	7.6
23	8.1
24	8.2
35	7.5
42	8.3
34,38,44,77及84	7.5至9.1

許多實例(但非全部)已試驗PDE4B抑制作用。對PDE4B抑制作用試驗之實例中，有些藉放射活性SPA分析試驗，有些藉FP分析試驗。

大部分或實質上所有實例1-45、47-55、57-81、83及84在pIC₅₀=約6(±約0.5)至約9.1(±0.5)範圍內具有PDE4B抑制活性。

相較於其中R³=環丙基(NHR³=次式(b))之相當實例之選擇性，其中R³=環己基(NHR³=次式(c))、四氫-2H-吡喃-4-基(NHR³=(h)基)或某種其他類之經取代環己基或某種雜環之實例或其中NHR³=次式(s)之實例通常或經常(依據R¹=乙基之數據為準)對PDE4B比對PDE5具有更高程度之選擇性，如上述酵素抑制分析中所測量者。

嘔吐：有些已知PDE4抑制劑可引起嘔吐及/或噁心至更大或更小程度(例如參見Z. Huang等人，Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5:432-438，尤其參見433-434頁及其內引述之參考文獻)。因此，較好(但未必)本發明之特定PDE4抑制化合物或鹽僅會引起有限或可處置之嘔吐副作用。

用。嘔吐副作用例如可藉化合物或鹽對白鰐投藥時之產生嘔吐潛力加以測量；例如可測量口服或非經腸道投予化合物或鹽之後，於白鰐中產生嘔吐、反胃及/或困擾發生之時間、程度、次數及/或持續期。例如參見後文體內分析4對白鰐中之消炎效果、嘔吐副作用及治療指數(TI)之測量方法。例如亦參見A. Robichaud等人，"在白鰐中因[PDE IV]抑制劑誘發之嘔吐"，神經藥理學，1999, 38, 289-297, 勘誤表神經藥理學, 2001, 40, 465-465。然而，視情況而定，於老鼠中之嘔吐副作用及治療指數(TI)可能藉追蹤對老鼠投予本發明化合物或鹽後之進食行為便利地測量(參見下列之體內分析2)。

其他副作用：有些已知PDE4抑制劑可引起其他副作用如頭痛及其他中樞神經系統(CNS-)調節之副作用；及/或胃腸(GI)道干擾。因此，較好(但未必)是本發明之特定PDE4抑制化合物或鹽在該等副作用類別之一或多種中僅引起有限或可處置之副作用。

體外生物分析

上述之體外酵素PDE4B抑制分析應與生物活性之主要試驗有關。然而，其他體內生物試驗(其為視情況且非必須之效力或副作用指標)如下述。

體內分析1. 於老鼠中LPS-誘發之肺嗜中性白血球增多症：經口投予PDE4抑制劑之效果

肺嗜中性白血球流入物已顯示為肺疾病族群如慢性阻塞性肺疾病(COPD)之重要成分，其涉及慢性支氣管炎及/或肺

水腫(G.F. Filley, Chest. 2000; 117(5) : 251s-260s)。此嗜中性白血球過多症之目的係研究經口投予PDE4抑制劑對因吸入氣溶膠化之脂多糖(LPS)所誘發之嗜中性白血球過多症之體內潛在消炎效果，為COPD之嗜中性白血球發炎成分之模型。參見下列文獻段落之科學背景。

重量約300-400克之雄性路易士老鼠(Charles River, Raleigh, NC, USA)以(a)懸浮於含0.5%甲基纖維素之水中之試驗化合物(得自Sigma-Aldrich, 聖路易, MO, USA)或(b)僅載劑之一預先處理，以體積劑量10毫升/公斤經口投藥。通常，使用下列PDE4抑制劑之劑量產生劑量反應曲線：10.0、2.0、0.4、0.08及0.016毫克/公斤。預處理後30分鐘，老鼠暴露至氣溶膠化之LPS(血清型大腸桿菌026:B6，藉三氯乙酸萃取製備，得自Sigma-Aldrich, 聖路易, MO, USA)中，自含100微克/毫升LPS溶液之噴霧器產生。老鼠以4升/分鐘暴露至LPS氣溶膠中20分鐘。於內部尺寸45公分長x24公分寬x20公分高之密閉隔室中進行LPS暴露。該噴霧器及暴露隔室含於經檢定之抽風櫃中。4小時LPS後暴露時，老鼠藉90毫克/公斤之過度劑量投予戊巴比妥而麻醉，以腹膜內投藥。經由14規格鈍頭針插入暴露之氣管進行氣管與肺胞灌洗(BAL)。進行5次5毫升洗滌收集總量25毫升之BAL流體。在BAL流體上進行總細胞計數及白血球分化以計算流入肺中之嗜中性白血球流入液。計算各劑量之嗜中性白血球抑制百分比(相對載劑)並產生可變斜率之S型劑量-反應曲線，一般使用Prism Graph-Pad產生。該劑量-反應曲線用

以計算 PDE4 抑制劑對 LPS-誘發之嗜中性白血球過多症之抑制作用之 ED₅₀ 值(每公斤體重之毫克量)。

另一方法：於該程序之另一具體例中，對老鼠投予 10 毫克/公斤或 1.0 毫克/公斤之 PDE4 抑制劑(或載劑)之單一口服劑量，並計算嗜中性白血球抑制百分比並對特定劑量報導。

文獻：

Filley G.F. COPD 及氣喘之結構及發炎特徵比較，Chest. 2000; 117(5) 251s-260s。

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE 及 Grimes D。於棕色挪威老鼠中之磷酸二酯酶 3型及 4型之選擇性抑制劑對抗原誘發之肺水腫及嗜中性白血球過多症之抑制作用。肺藥理學，1995; 8:83-89。

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. PDE4 抑制劑、羅利蘭及 SB 207499 (ArifloTM)於肺嗜中性白血球過多症老鼠模型中之比較，肺藥理學及療法，2001; 14: 157-164。

Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP 及 Griswold DE。SB 239063，一種 p38 MAPK 抑制劑，減少嗜中性白血球過多症、發炎細胞素、MMP-9 及肺中纖維化。Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 279:L895-L902。

體內分析 2. 老鼠異食癖之嘔吐模型

背景：選擇性 PDE4 抑制劑可藉增加免疫細胞(如淋巴細胞、單細胞)之細胞內 cAMP 量而於各種體外及體內模型中

顯示可抑制發炎。然而，許多物種中有些PDE4抑制劑之副作用為嘔吐。由於許多發炎老鼠模型已充分特徵化，因此以用於程序中(例如參見上述體內分析1)已顯示PDE4抑制劑之有效益消炎效果。然而老鼠未顯現嘔吐反應(其不具有嘔吐反射)，因此難以直接由老鼠研究PDE4抑制劑之有效益消炎效果與嘔吐間之關聯性。

然而，在1991年間，Takeda等人(參見下列文獻段落)證明在老鼠中該異食癖進食反應類似於嘔吐。異食癖進食為老鼠對疾病之行為反應，其中老鼠吃食非營養物質如泥土或尤其是可能有助於吸收毒素之黏土(如高嶺土)。異食癖進食可能由運動及化學品(尤其對人類可引起嘔吐之化學品)所誘發，且可藉可於人類中抑制嘔吐之藥物予以藥理學地抑制。體內分析2中之老鼠異食癖模型可決定在(另一組)老鼠中平行於體內消炎分析(如上述體內分析1)之藥理關聯劑量下，老鼠對PDE4抑制劑之異食癖反應程度。相同物種中消炎及異食癖分析可一起提供本發明化合物/鹽在老鼠中之"治療指數"(TI)之數據。該老鼠TI例如可計算為a)得自分析2之潛在-嘔吐異食癖反應ED₅₀與b)老鼠消炎ED₅₀劑量(如藉體內分析1中之老鼠嗜中性白血球過多症-抑制作用所測得)之比例，而較大TI可能表示在許多消炎劑量中之較少嘔吐。此可能允許選擇非嘔吐或最小嘔吐醫藥劑量之具消炎效果之本發明化合物或鹽。然而已體認達到低嘔吐之PDE4抑制化合物並非必須。

程序：在實驗第一天，於籠中個別飼養老鼠未加以舖床

或"提高營養"。老鼠藉網篩保持離開籠子地板。於籠中放置預先稱重之含標準老鼠食品及黏土粒片之食物杯子。該黏土粒片(得自美國CA工業城之Languna黏土公司)與食物粒片大小及形狀相同。使老鼠適應黏土72小時，期間該杯子及自籠子掉下之食物及黏土屑在可測量精確度至0.1克之電子天秤上每日稱重。72小時適應期結束後，老鼠一般對黏土粒片顯現無興趣。

72小時後，老鼠至入乾淨籠中且食物杯予以稱重。仍規則性消耗黏土之老鼠自此研究中移開。在暗循環之前(動物活動且須飲食之時間)，動物立即分為處置組及口服投藥組(以劑量體積為2毫升/公斤投予本發明化合物/鹽(對不同處置組投予不同劑量)或僅投予載劑)。此經口投藥中，該化合物/鹽係呈在0.5%甲基纖維素(可得自Sigma-Aldrich，聖路易，MO，USA)中之懸浮液態。食物及黏土杯及籠中碎屑在隔天經稱重且計算該夜被個別動物消耗之總黏土及食物量。

藉由先將該數據轉變成量化反應而計算劑量反應，其中動物對該異食症反應為陽性或陰性。若老鼠消耗毗藉Statistica軟體統計套裝進行之邏輯回歸所計算出之平均多出大於或等於0.3克黏土時，該老鼠為"異食症陽性"。接著可計算異食症反應 ED_{50} ，以每公斤體重毫克數計。

該異食症反應 ED_{50} 劑量可與相同化合物之嗜中性白血球過多症-抑制之 ED_{50} 值比較(參見上述體內分析1)，因而可計算老鼠中之治療指數(TI)。此方式所計算之該治療指數(TI)

經常明顯不同於在白鮑中所計算之TI，例如經常可較高參見以下體內試驗4。

文獻：

Beavo JA, Contini, M., Heaslip, R.J. 多環核苷酸磷酸二酯酶, 分子藥理學, 1994, 46:399-405。

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. PDE4抑制劑、羅利蘭及SB 207499 (ArifloTM)於肺嗜中性白血球過多症之老鼠模型中之比較，肺藥理學及療法, 2001; 14:157-164。

Takeda N, Hasegawa S, Morita M及Matsunaga T. 於老鼠中之異食症類似於嘔吐：嘔吐研究中之動物模型。藥理學、生化及行為學, 1991; 45:817-821。

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A及Matsunaga T. 嘔吐之神經藥理機制I抗嘔吐劑對老鼠中運動-及啊普嗎啡-誘發之異食症之影響。Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995; 17(9) 589-596。

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A及Matsunaga T. 嘔吐之神經藥理機制II抗嘔吐劑對老鼠中順氣氯鉑誘發之異食症之影響。Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995; 17(9) 647-652。

體內分析3. 老鼠中LPS誘發之肺嗜中性白血球過多症：氣管內投予PDE4抑制劑之效果

此分析為肺中發炎之動物模型-尤其是由脂多糖(LPS)誘發之嗜中性白血球過多症-並藉氣管內(i.t.)投予PDE4抑制

劑研究此嗜中性白血球過多症之推定抑制作用(消炎效果)。該PDE4抑制劑較好為乾粉劑或濕懸浮液態。氣管內投藥為吸入投藥之一模式，可對肺部局部投藥。

動物：由Charles River, Raleigh, NC, USA供應之雄性CD(史帕谷達利衍生之)老鼠每籠每組5頭，以規則性改變床鋪/巢材料順應至少7天後，自由給予SDS飼料R1粒片化之食物餵養，並供應每日改變之高溫殺菌之動物等級飲用水。

乾粉劑投藥裝置：在投藥針頭與針筒間有可丟棄之3-向龍頭。該3-向殺菌龍頭(Vycon Ref 876.00)予以稱重，接著於龍頭中添加藥物摻合物或吸入等級之乳糖(載劑對照組)，關閉龍頭以避免藥物流失，且龍頭再度稱重以測定龍頭中藥物重量。投藥後，龍頭再度稱重以決定流在龍頭中之藥物重量。該針頭(Sigma Z21934-7針筒針頭19-規格152毫米(6吋)長，具魯厄氏注射器)藉工程切成約132毫米(5.2吋)，做成鈍頭端以避免損及老鼠氣管。且針頭在藥物遞送之前後予以稱重以確認投藥後無藥物殘留於針頭中。

濕懸浮液投藥之裝置：此類似於上述，但使用鈍的投藥針頭(其前端略與針軸成一角度)，且可撓性塑膠把針套管插入針頭中。

藥物及物質：脂多糖(LPS)(表型：0127:B8)(L3129批次61K4075)溶於磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)。以粒徑減少狀態(如微米化)使用PDE4抑制劑，例如依據上述微米化實例。對藥物之乾粉劑投藥而言，可使用包括藥物及吸入等級之乳糖之上述之乾粉劑調配物實例。一般使用之吸入等級之

乳糖(批次E98L4675批號845120)具有10%精細度(藉Malvern粒徑測量之15微米粒徑以下之物質有10%)。

藉添加所需體積之載劑至藥物中可製備藥物濕懸浮液，所用之該載劑為食鹽水/吐恩(tween)(0.2%吐恩80)之混合物。該濕懸浮液使用前以聲波震動10分鐘。

PDE4抑制劑之製劑及投藥：藉由將老鼠置入密封之塑膠玻璃隔室中並使其暴露至異氟烷(4.5%)、一氧化氮(3升/分鐘)及氧(1升/分鐘)之氣體混合物中而麻醉。一旦麻醉後，動物置入不鏽鋼i.t.投藥單持台上。使其背部以約35°角定位。以某角度自喉嚨外部照光以使氣管高度變亮。打開嘴部且觀察上呼吸道之開孔。對濕懸浮液及乾粉劑投予PDE4抑制劑之程序變化如下：

以濕懸浮液投藥：經已小心插入老鼠氣管之鈍頭金屬投藥針頭導入把針套管。動物經投藥針頭經氣管內投予載劑或PDE4抑制劑，而對各不同藥物群使用新的內部套管。使用連接至該投藥針頭之針筒對氣管緩慢(10秒)投予調配物。

以乾粉劑投藥：該三向龍頭裝置及針頭插入老鼠氣管達預定點，約為主要分歧氣管上方約1公分。另一操作者固定該針頭在特定位置而藉由下壓針筒(理想上與動物呼吸同步)經由該三向龍頭輸送2x4毫升空氣，以自龍頭將整個藥物量排出。投藥後，自空氣道移開針頭及龍頭且龍頭關閉以避免任何存流之藥物留在龍頭中。以濕懸浮液或乾粉劑投藥後，接著使動物移開該台並繼續觀察直至自麻醉效力下復原。動物回至飼養籠中並自由取食及飲水，其經觀察

且注意任何不尋常之行為改變。

暴露至LPS：i.t.投予載劑對照組或PDE4抑制劑後約2小時，老鼠置入密封之塑膠玻璃容器並暴露至LPS氣溶膠(霧化濃度150微克/毫升)15分鐘。藉噴霧器(DeVilbiss, USA)產生LPS氣溶膠且導入塑膠玻璃暴露隔室中。15分鐘LPS-暴露期間後，動物回至飼養籠中並自由取食及飲水。

[另一具體例中，i.t.投藥後，老鼠暴露至LPS中少於2小時。又另一具體例中，老鼠在i.t.投予載劑或PDE4抑制劑後暴露至LPS多於2小時(如約4或約6小時)，以試驗PDE4抑制劑是否具有長作用效力(非必要)]。

支氣管與肺胞灌洗：LPS暴露4小時後，藉過量投予戊巴比妥鈉(i.p.)殺死動物。氣管套入聚丙烯管且以3x5毫升肝素化(25單位/毫升)之磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)灌洗肺部(洗出)。

嗜中性白血球細胞計數：支氣管及肺胞灌洗(BAL)樣品在1300 rpm離心7分鐘。移除上澄液且所得細胞粒片懸浮於1毫升PBS中。藉由將100微升之懸浮BAL流體放入細胞旋轉固定器中接著在5000 rpm旋轉5分鐘製備懸浮流體之細胞玻片。該玻片以空氣乾燥接著以Leishmans著色劑著色(20分鐘)使細胞區分計數。亦自懸浮液計數總細胞。自該兩次計數，測定BAL中嗜中性白血球總數。對嗜中性白血球過多症之PDE4-抑制劑-誘發之抑制作用之指標而言，以載劑處置之老鼠及以PDE4抑制劑處置之老鼠中嗜中性白血球計數進行比較。

藉改變投藥步驟中所用之PDE4抑制劑之劑量(如每公斤體重0.2或0.1毫克PDE4抑制劑降至如0.01毫克/公斤)，可產生劑量-反應曲線。

體內分析4. 在有意識之白鼬中PDE4抑制劑之治療指標評估

1.1 材料

該等研究中使用下列材料：

藉由溶解PDE4抑制劑於固定體積(1毫升)丙酮中接著添加cremophor至20%最終體積而製備供口服(p.o.)投藥之PDE4抑制劑。將氮氣導向溶液蒸發丙酮。移除丙酮後，溶液以蒸餾水補至該最終體積。LPS溶於磷酸鹽緩衝之食鹽水。

1.2 動物

運送雄性白鼬(*Mustela Pulorius Furo*，重1-2公斤)並使其順應不超過7天。食物包括自由給予之SDS飲食C粒片以WhiskersTM貓食品每週給予3次。動物供應高溫殺菌之動物等級飲用水每日更換。

1.3 實驗方案

1.3.1 以PDE4抑制劑投藥

使用1毫升/公斤之劑量體積經口(p.o.)投藥。白鼬禁食隔夜但自由飲水。使用15公分之投藥針頭(其向下通入喉嚨後部進入食道)對動物經口投予載劑或PDE4抑制劑。投藥後，動物回至配有透明玻璃門之飼養籠中以便觀察，並自由飲水。動物被固定觀察且記錄任何嘔吐事件(反胃及噁心)或行

為改變。p.o.投藥後使動物接近食物60-90分鐘。

1.3.2 暴露至LPS

經口投予化合物或載劑對照組後30分鐘，白鮑置入密封之透明玻璃容器中並暴露至LPS氣溶膠(30微克/毫升)中10分鐘。藉噴霧器(DeVilbiss, USA)產生LPS氣溶膠且導入透明玻璃暴露隔室中。10分鐘暴露期後，動物回至飼養籠並自由飲水，且在最後階段自由給食。至少2.5小時後經口投藥期間繼續對動物進行一般觀察。記錄所有嘔吐事件及行為改變。

1.3.3 支氣管與肺胞灌洗及細胞計數

LPS暴露6小時後，藉過量腹膜內投予戊巴比妥鈉殺死動物。氣管套入聚丙烯管且以20毫升肝素化(10單位/毫升)之磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)灌洗肺部(洗出)。支氣管及肺胞灌洗(BAL)樣品在1300 rpm離心7分鐘。移除上澄液且所得細胞粒片懸浮於1毫升PBS中。製備該再懸浮流體之細胞抹片並以Leishmans著色劑著色使細胞區分計數。使用該剩餘之再懸浮樣品製作總細胞數。由此測定BAL中嗜中性白血球總數。

1.3.4 藥物動力學讀數

記錄下列參數：

- a) LPS-誘發之肺嗜中性白血球過多症之%抑制作用以決定獲得50%抑制作用之PDE4抑制劑劑量(D50)。
- b)嘔吐事件-計數嘔吐及反胃次數以決定獲得20%嘔吐發生率之PDE4抑制劑劑量(D20)。

c) 接著對各PDE4抑制劑使用下列程式計算使用此分析之治療指數(TI)：

$$\text{治療指數(TI)} = \frac{\text{D}20\text{嘔吐發生率}}{\text{D}50\text{嗜中性白血球過多症抑制作用}}$$

需注意使用此在體內分析4中計算之治療指數(TI)經常明顯不同於且經常低於使用老鼠經口發炎及異食症進食分析1+2所計算者。此分析4中使用PDE4抑制劑羅氟米類(roflumilast)計算TI為：

嘔吐之D20=0.5毫克/公斤p.o.，嗜中性白血球過多症之D50=0.49毫克/公斤p.o.，TI=1.02。

本說明書中引述之所有公報，包含(但不限於)專利及專利申請案者併入本文供參考，即使特別或個別指出個別公報，亦完全併入本文供參考。

實例

本發明之各種目的現將參考下列實例描述。該等實例僅用以說明且不用以限制本發明之範圍。此段落中，"中間物"代表欲用於合成"實例"之中間化合物之合成。

本文所用縮寫：

BEMP 2-第三丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氮-1,3,2-二氮雜磷咁

CDI 1,1'-羰基二咪唑

DBU 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DCM 二氯甲烷

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	二乙醚
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-以乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽
h	小時
HOBT	羥基苯并三唑=1-羥基苯并三唑
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽
HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽
HPLC	高性能液體層析儀
LCMS	液體層析儀/質譜儀
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NMR	核磁共振(其中s=單峰；d=雙峰；t=三峰；q=四峰；dd=雙峰之雙峰；m=多峰；nH意指n個質子數)
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺(¹ Pr ₂ NEt)
SPE	固相萃取
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽
THF	四氫呋喃
T _{RET}	滯留時間
TLC	薄層層析

勞森氏試劑 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷
雜庚烷-2,4-二硫化物

Burgess試劑 (甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基銨氫氧化物

室溫=周圍溫度：此通常在約15至約25°C或約20至約25°C之範圍。

本文所用之機械方法：

LCMS (液體層析儀/質譜儀)

Waters ZQ質譜儀，於正離子電噴霧模式下操作，質量範圍100-1000 amu.

UV波長：215-330 nM

管柱：3.3公分 x 4.6毫米 ID, 3微米 ABZ+PLUS

流速：3毫升/分鐘

注射容積：5微升

溶劑 A：95% 乙腈 + 0.05% 甲酸

溶劑 B：0.1% 甲酸 + 10 毫莫耳當量乙酸銨

梯度：0% A/0.7分鐘， 0-100% A/3.5分鐘， 100% A/1.1分鐘， 100-0% A/0.2分鐘

質量導入之自動製備性HPLC

所用之製備性管柱為Supelcosil ABZplus (10公分x2.12公分)
(一般為10公分x2.12公分x5微米)

UV波長：200-320 nM

流速：20毫升/分鐘

注射體積：1毫升；或更好0.5毫升

溶劑A：0.1% 甲酸

溶劑 B：95%乙腈+5%甲酸；或更一般為99.95%乙腈+0.05%甲酸

梯度：100% A/1分鐘，100-80% A/9分鐘，80-1% A/3.5分鐘，
1% A/1.4分鐘，1-100% A/0.1分鐘

微波爐

使用CEM發現者聚焦微波爐合成系統。

中間物及實例

未詳述於說明書之下列所有試劑可購自己建立之供應商如Sigma-Aldrich。下列中間物及實例或上述分析中述及之有機起始物之供應商地址如下：

-ABCR GmbH & CO. KG, P.O. Box 21 01 35, 76151 Karlsruhe, 德國

-Aceto彩色中間物(目錄名稱), Aceto公司, One Hollow Lane, Lake Success, NY, 11042-1215, USA

-Acros有機物公司, Fisher科學公司分部, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, USA

-Apin化學有限公司, 82 C Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY, 英國

-Apollo科學有限公司, Unit 1A, Bingswood Industrial Estate, Whaley Bridge, Derbyshire SK23 7LY, 英國

-Aldrich(目錄名稱), Sigma-Aldrich股份有限公司, Dorset, 英國, 電話: +44 1202 733114; 傳真: +44 1202 715460;
ukcustsv@eurnotes.sial.com; 或

-Aldrich(目錄名稱), Sigma-Aldrich公司, 郵政信箱14508,

St. Louis, MO 63178-9916, USA; 電話：314-771-5765; 傳真：314-771-5757；custserv@sial.com；或

-Aldrich (目錄名稱), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, 德國；電話：+49 89 6513 0；傳真：+49 89 6513 1169；deorders@eurnotes.sial.com.

-Alfa Aesar, A Johnson Matthey公司，30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-8099, USA

-Amersham 生物科學英國有限公司，Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, 英國

-Array 生物藥學公司, 1885 33rd Street, Boulder, CO 80301, USA

-AstaTech公司，8301 Torresdale Ave., 19C, Philadelphia, PA 19136, USA

-Austin化學公司，1565 Barclay Blvd., Buffalo Grove, IL 60089, USA

-Avocado Research, Shore Road, Port of Heysham Industrial Park, Heysham Lancashire LA3 2XY, 英國

-Bayer AG,商務集團主要及微化學，D-51368 Leverkusen, 德國

-Berk Univar plc, Berk House, 郵政信箱56, Basing View, Basingstoke, Hants RG21 2E6, 英國

-Butt Park有限公司，Braysdown Works, Peasedown St. John, Bath BA2 8LL, 英國

-Chemical Building Blocks (目錄名稱), Ambinter, 46 quai

Louis Bleriot, 巴黎, F-75016, 法國

-ChemBridge Europe, 4 Clark's Hill Rise, Hampton Wood,
Evesham, Worcestershire WR11 6FW, 英國

-ChemService公司, 郵政信箱3108, West Chester, PA 19381,
USA

-Combi-Blocks公司, 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San
Diego, CA 92126, USA

-Dynamit Nobel GmbH, 德國; 亦得自: Saville Whittle 有
限公司(Dynamit Nobel之英國代理商), Vickers Street,
Manchester M40 8EF, 英國

-E. Merck, 德國; 或E. Merck (Merck有限公司), Hunter
Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17
4XN, 英國

-Esprit化學公司, Esprit Plaza, 7680 Matoaka Road, Sarasota,
FL 34243, USA

-Exploratory Library (目錄名稱), Ambinter, 46 quai Louis
Bleriot, 巴黎, F-75016, 法國

-Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, 郵政信箱260,
CH-9471 Buchs, 瑞士

-Fluorochem有限公司, Wesley Street, Old Glossop,
Derbyshire SK13 7RY, 英國

-ICN生物醫藥公司, 3300 Hyland Avenue, Costa Mesa, CA
92626, USA

-Interchim Intermediates (目錄名稱), Interchim, 213 Avenue

Kennedy, BP 1140, Montlucon, Cedex, 03103, 法國

-Key 有機物有限公司, 3, Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ, 英國

-Lancaster合成有限公司, Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire LA3 3DY, 英國

-Manchester有機物有限公司, Unit 2, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire WA7 3PF, 英國

-Matrix科學公司, 郵政信箱 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA

-Maybridge化學股份有限公司, Trevillett, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, 英國

-Maybridge反應性中間物(目錄名稱), Maybridge化學股份有限公司, Trevillett, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, 英國

-MicroChemistry Building Blocks(目錄名稱), MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscow, 111123, 蘇俄

-Miteni S.p.A., Via Mecenate 90, Milano, 20138, 義大利

-分子裝置公司, Sunnydale, CA, USA

-N.D. Zelinsky 有機化學協會, Leninsky prospect 47, 117913 Moscow B-334, 蘇俄

-Optimer Building Block (目錄名稱), Array BioPharma, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

-Peakdale分子有限公司, Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG, 英國

-Pfaltz & Bauer公司, 172 East Aurora Street, Waterbury, CT

06708, USA

-Rare Chemicals (目錄名稱), Rare Chemicals GmbH,
Schulstrasse 6, 24214 Gettorf, 德國

-SALOR(目錄名稱)(Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals),
Aldrich化學股份有限公司, 1001 West Saint Paul Avenue,
Milwaukee, WI 53233, USA

-Sigma(目錄編號), Sigma-Aldrich公司, 郵政信箱14508, St.
Louis, MO 63178-9916, USA; 參見上述非美國地址之
"Aldrich"及其他接洽細節

-SIGMA-RBI, One Strathmore Road, Natick, MA 01760-1312,
USA

-Synchem OHG Heinrich-Plett-Strasse 40, Kassel, D-34132, 德國

-Syngene International Pvt有限公司, Hebbagodi, Hosur
Road, Bangalore, 印度

-TCI America, 9211 North Harbrogate Street, Portland, OR
97203, USA

-TimTec Building Blocks A, TimTec公司, 郵政信箱8941,
Newark, DE 19714-8941, USA

-Trans世界化學公司, 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD
20850, USA

-Ubichem PLC, Mayflower Close, Chandlers Ford Industrial
Estate, Eastleigh, Hampshire SO53 4AR, 英國

-Ultrafine (UFC Ltd.), Synergy House, Guildhall Close,
Manchester Science Park, Manchester M15 6SY, 英國

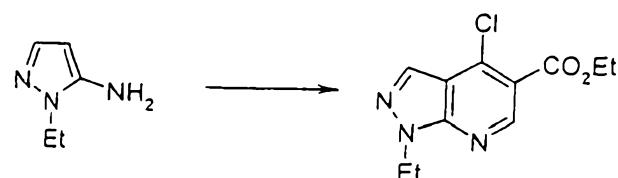
中間物表列

中間物編號	名稱
1	4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯
2	4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯
3	4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸
4	N'-乙醯基-4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼
5	4-(環戊基胺基)-1-乙基-N'-(甲基磺醯基)乙醯基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼
6	4-(4-氟苯基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯
7	4-(環戊基胺基)-1-乙基-N-[甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼
8	甲烷磺醯基乙酸醯肼
9	乙醯胺基肟
10	4-(環戊基胺基)-1-乙基-N'-異丁醯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼
11	4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸
12	4-氯-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
13	4-氯-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
14	5-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
15	4-氯-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
16	1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯
17	1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸
18	2-{{1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}羧基}聯胺甲酸第三丁酯
19	1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼二鹽酸鹽
20	N'-(環丙基羧基)-1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼
21	四氫-2H-吡喃-4-胺=4-氨基四氫吡喃
21A	四氫-2H-吡喃-4-胺鹽酸鹽=4-氨基四氫吡喃鹽酸鹽
22	N'-羥基-2-甲氧基乙烷亞胺醯胺

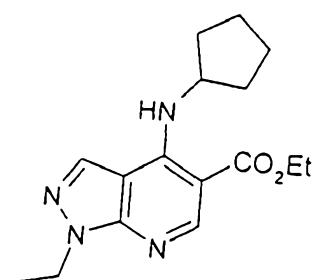
23	2-(二甲胺基)-N'-羥基乙烷亞胺醯胺
24	N'-羥基-2-嗎啉-4-基乙烷亞胺醯胺
25	1-乙醯基-4-胺基哌啶鹽酸鹽
26	3-甲基氧雜環丁烷-3-甲酸
27	(4-甲基哌啶-1-基)乙酸
28	(異丙基胺基)(氧化基)乙酸
29	1-甲基-5-氧化吡咯啶-3-甲酸
30	四氫-2H-吡喃-4-甲酸
31	嗎啉-4-基乙酸
32	第三丁氧基乙酸
33	(2S)-2-({[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]羧基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯
34	1-乙基-N-(2-羥基-1-甲基乙基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺

中間物1：4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯

由市售之5-胺基-1-乙基吡唑如G.Yu等人於醫藥化學期刊，
2001, 44, 1025-1027所述般製備：



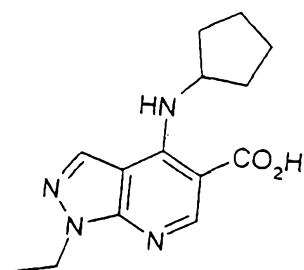
中間物2：4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



中間物1(0.051克)及環戊基胺(0.019克)懸浮於乙醇(2毫升)中並添加三乙胺(0.14毫升)。混合物在氮氣中攪拌並在

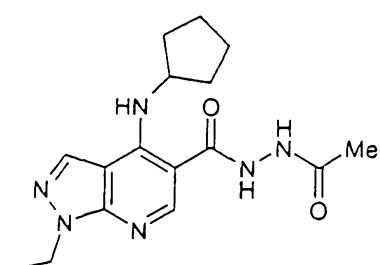
80°C 加熱 16 小時。冷卻至室溫後，在氮氣流下蒸除乙醇且殘留物分配於 DCM 與水之間。有機層直接負載至 SPE 匣上(矽膠，5 克)並以下列依序溶離：(i)DCM、(ii)DCM:Et₂O(2:1)、(iii)DCM:Et₂O(1:1)、(iv)Et₂O、(v)EtOAc 及 (vi)MeOH。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得中間物 2(0.074 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 303$ ； $T_{RET} = 3.45$ 分鐘。

中間物 3：4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



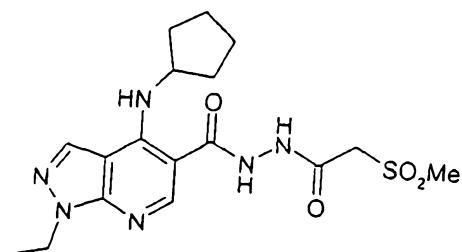
中間物 2(2.2 克)於乙醇:水(95:5, 16.85 毫升)之溶液以氫氧化鈉(1.2 克)處理並在 50°C 加熱 16 小時。混合物真空濃縮且殘留物再溶於水(0.85 毫升)中。溶液使用乙酸酸化至 pH 4 且過濾收集所得白色沉澱並真空乾燥獲得中間物 3(1.9 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 275$ ； $T_{RET} = 2.65$ 分鐘。

中間物 4：N'-乙醯基-4-(環戊基胺基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



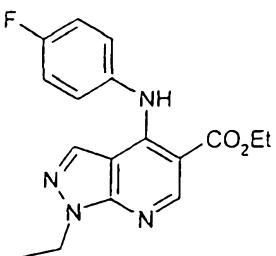
中間物3(0.066克)、EDC(0.06克)及HOBT(0.035克)懸浮於DMF(2毫升)中且混合物攪拌15分鐘。接著添加乙酸酐(0.02克)且混合物在氮氣中攪拌18小時。真空濃縮移除溶劑且殘留物分配於DCM及水之間。分離層且有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，接著濃縮並施加至SPE匣(氨基丙基，1克)上，以甲醇溶離。真空濃縮獲得中間物4(0.043克)。LCMS顯示 $MH^+=331$ ； $T_{RET}=2.38$ 分鐘。

中間物5：4-(環戊基氨基)-1-乙基-N'-(甲基磺醯基)乙醯基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



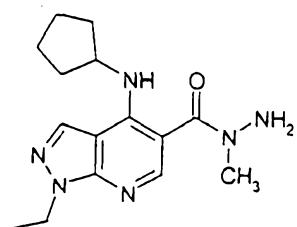
中間物3(0.12克)、EDC(0.12克)及HOBT(0.072克)懸浮於DMF(2毫升)中並攪拌15小時。接著添加中間物8(0.082克)且混合物在氮氣中攪拌18小時。反應未完全因此又添加中間物8(0.040克)並繼續攪拌66小時。真空移除溶劑且殘留物分配於DCM及水之間。水相又以DCM萃取且合併之有機層施加至SPE匣(矽膠，5克)上，依序以 $Et_2O:MeOH(1:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4)$ 梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得中間物5(0.154克)。LCMS顯示 $MH^+=409$ ； $T_{RET}=2.42$ 分鐘。

中間物6：4-(4-氟苯基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



中間物 1(0.051克)及4-氟苯胺(0.024克)懸浮於乙醇(2毫升)並添加三乙胺(0.14毫升)。混合物在氮氣中攪拌並在80°C加熱16小時。冷卻至室溫後，在氮氣流下蒸除乙醇且殘留物分配於DCM及水之間。有機層直接負載至SPE匣(矽膠，5克)上並以下列依序溶離：(i)DCM、(ii)DCM: Et_2O (2:1)、(iii)DCM: Et_2O (1:1)、(iv) Et_2O 、(v) EtOAc 、(vi) MeOH 。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得中間物6(0.077克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+=328$ ； $T_{\text{RET}}=3.36$ 分鐘。

中間物7：4-(環戊基氨基)-1-乙基-N-[甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼

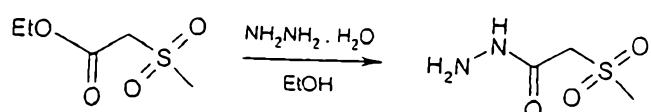


中間物3(0.10克)溶於DMF(2毫升)並以HBTU(0.136克)及DIPEA(0.116克)處理。另一部份之中間物3(0.10克)溶於DMF(2毫升)並以EDC(0.096克)及HOBT(0.058克)處理。所得懸浮液均在氮氣下攪拌15分鐘，接著於各溶液中添加甲基聯胺(0.017克)並在氮氣下繼續攪拌18小時。混合物於真

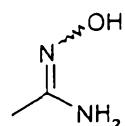
空中個別濃縮且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機相濃縮且各施加至 SPE 壓(胺基丙基，2 克)上，以甲醇溶離，接著以 10% 氨之甲醇溶離。所得之兩部分中間物 7 予以合併(0.16 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 303$ ； $T_{RET} = 2.22$ 分鐘。

中間物 8：甲烷磺醯基乙酸醯肼

自市售甲烷磺醯基乙酸乙酯如 D. E. Bays 等人於 EP 50407 所述般製備：

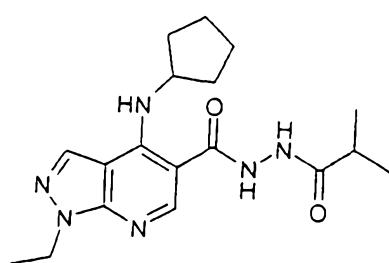


中間物 9：乙醯胺基肟



可自羥基胺與乙腈之水溶液如 J.J. Sahbari 等人，於 WO 00/032565 所述般製備。

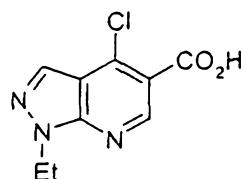
中間物 10：4-(環戊基胺基)-1-乙基-N'-異丁醯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



中間物 3(0.060 克)、EDC(0.06 克)及 HOBT(0.035 克)懸浮於 DMF(2 毫升)中並在氮氣下攪拌 15 小時。接著添加異丁酸醯肼(0.027 克)且混合物在氮氣中攪拌 18 小時。真空移除溶劑

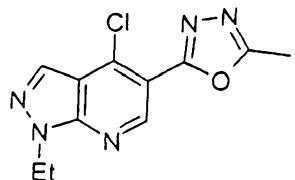
且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，接著真空濃縮並施加至 SPE 塓(胺基丙基，1克)上，以甲醇溶離。真空濃縮獲得中間物 10。LCMS 顯示 $MH^+ = 359$ ； $T_{RET} = 2.70$ 分鐘。

中間物 11：4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



中間物 1(3.5 克)於二噁烷(28 毫升)之溶液以氫氧化鉀(6.3 克)之水(20 毫升)溶液處理。混合物攪拌 2 小時，接著真空濃縮，以 2 M 鹽酸水溶液酸化至 pH3 並以乙酸乙酯萃取。分離層，有機相以硫酸鈉脫水接著真空濃縮，獲得白色固體之中間物 11(2.4 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 226$ ； $T_{RET} = 2.62$ 分鐘。

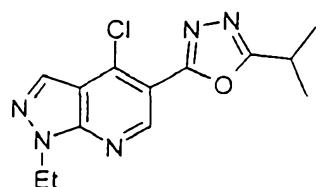
中間物 12：4-氯-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



中間物 11(0.4 克)溶於亞硫醯氯(3 毫升)且混合物攪拌下加熱回流($95^\circ C$)1 小時。冷卻至室溫後，減壓蒸除過量亞硫醯氯，且所得固體溶於無水乙腈(2 毫升)。此溶液添加至乙酸醯肼(0.145 克)及二異丙基乙基胺(0.465 毫升)之無水乙腈(2 毫升)溶液中，且混合物又攪拌 2 小時。混合物真空濃縮且

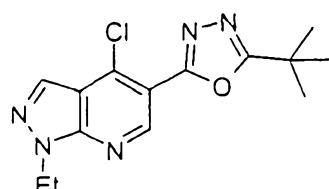
殘留物直接以磷醯氯(4毫升)處理。所得溶液攪拌並回流加熱(120°C)0.5小時，接著冷卻並藉Biotage(矽膠，40克)純化以環己烷:EtOAc(1:1)溶離，獲得中間物12(0.32克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+=264$ ； $T_{\text{RET}}=2.55$ 分鐘。

中間物13：4-氯-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



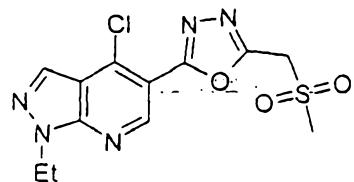
中間物11(0.05克)溶於亞硫醯氯(1毫升)中且混合物攪拌回流加熱(95°C)1小時。冷卻至室溫後，減壓蒸除過量亞硫醯氯且所得固體溶於無水乙腈(0.5毫升)中。此溶液添加至異丁酸醯肼(0.025克)及二異丙基乙基胺(0.058毫升)之無水乙腈(1毫升)溶液中，且混合物又攪拌1.5小時。混合物真空濃縮且殘留物直接以磷醯氯(2毫升)處理。所得溶液攪拌並回流加熱(120°C)2小時，接著冷卻並真空濃縮。殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)，依序以EtOAc:環己烷(i)1:16、(ii)1:8、(iii)1:4、(iv)1:2、(v)1:1及(vi)1:0梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得中間物13(0.049克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+=292$ ； $T_{\text{RET}}=2.96$ 分鐘。

中間物14：5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



中間物 11(0.40克)溶於亞硫醯氯(3毫升)且混合物攪拌回流加熱(95°C)1小時。冷卻至室溫後，減壓蒸除過量亞硫醯氯且所得固體溶於無水乙腈(2毫升)。此溶液添加至戊酸醯肼(0.228克)及二異丙基乙基胺(0.465毫升)之無水乙腈(2毫升)溶液中且混合物又攪拌1.5小時。混合物真空濃縮且殘留物直接以磷醯氯(5毫升)處理。所得溶液攪拌並回流加熱(120°C)1.5小時，接著冷卻，真空濃縮並藉 Biotage(矽膠，40克)純化以石油醚(40/60):EtOAc(1:1)溶離獲得中間物 14(0.388克)。LCMS顯示 $\text{MH}^{+}=306$ ； $T_{\text{RET}}=3.14$ 分鐘。

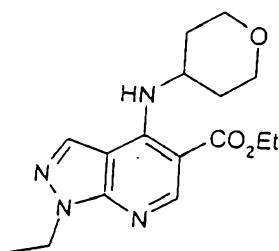
中間物 15：4-氯-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



中間物 11(0.68克)溶於亞硫醯氯(4毫升)且混合物攪拌回流加熱(95°C)1小時。冷卻至室溫後，減壓蒸除過量亞硫醯氯且所得固體溶於無水乙腈(3毫升)。此溶液以5分鐘滴加至中間物 8(0.504克)及二異丙基乙基胺(0.787毫升)之無水乙腈(12毫升)溶液中且混合物又攪拌1小時。混合物真空濃縮且殘留物直接以磷醯氯(8毫升)處理。所得溶液攪拌並回流加熱(120°C)2.5小時，接著冷卻，真空濃縮並藉 Biotage(矽膠，40克)純化先以石油醚(40/60):EtOAc(2:1)溶離接著以石

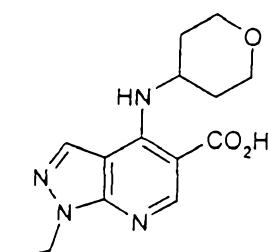
油醚(40/60):EtOAc(1:1)溶離。合併含所需物質之溶離份，真空濃縮且殘留物藉二乙醚分散純化，獲得中間物15(0.41克)。LCMS顯示 $MH^+=342$ ； $T_{RET}=2.46$ 分鐘。

中間物16：1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



中間物1(0.20克)及三乙胺(0.55毫升)懸浮於乙醇(8毫升)並添加4-胺基四氫吡喃(中間物21，0.088克)。混合物在氮氣下攪拌，在80°C加熱16小時，接著真空濃縮。殘留物分配於DCM與水之間。分離層且有機層直接負載至SPE匣(矽膠，5克)上，以下列依序溶離：(i)DCM、(ii)DCM:Et₂O(2:1)、(iii)DCM:Et₂O(1:1)、(iv)Et₂O及(v)EtOAc。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得中間物16(0.21克)。LCMS顯示 $MH^+=319$ ； $T_{RET}=2.93$ 分鐘。

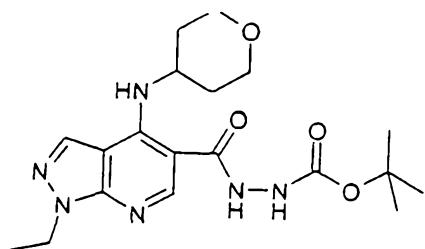
中間物17：1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



中間物16(0.21克)於乙醇:水(95:5，10毫升)之溶液以氫氧化

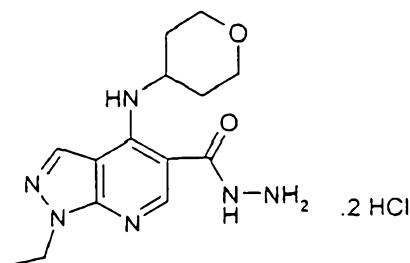
化鈉(0.12克)處理。混合物在50°C加熱8小時，接著真空濃縮，溶於水中並以乙酸酸化至pH4。過濾移除所得白色固體並真空乾燥獲得灰白色固體之中間物17(0.16克)。LCMS顯示 $MH^+=291$ ； $T_{RET}=2.11$ 分鐘。

中間物18：2-{{[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]羰基}聯胺甲酸第三丁酯



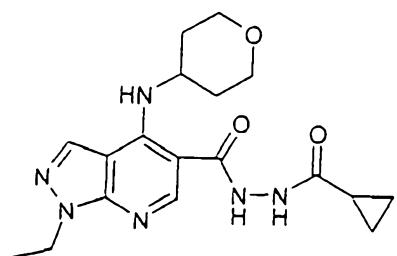
中間物17(1.48克)、EDC(1.34克)及HOBT(0.83克)之DMF(20毫升)懸浮液在室溫攪拌30分鐘。接著添加醯胺酸第三丁酯(0.68克)並在氮氣下又繼續攪拌66小時。混合物真空濃縮且殘留物分成兩部分供純化。各部分施加至SPE匣(胺基丙基，10克)上，以甲醇溶離且合併之溶離份真空濃縮。又藉Biotage(矽膠，40克)以環己烷:乙酸乙酯(1:4)溶離純化。合併含所需物質之溶離份且真空濃縮獲得中間物18(1.39克)。LCMS顯示 $MH^+=405$ ； $T_{RET}=2.64$ 分鐘。

中間物19：1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼二鹽酸鹽



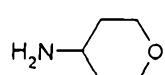
中間物 18(1.39克)以 4 M 鹽酸之二噁烷溶液(8毫升)處理且混合物在氮氣下攪拌1小時。真空濃縮獲得白色固體之中間物 19(1.17克)。LCMS顯示 $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 2.04$ 分鐘。

中間物 20： N' -(環丙基羰基)-1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



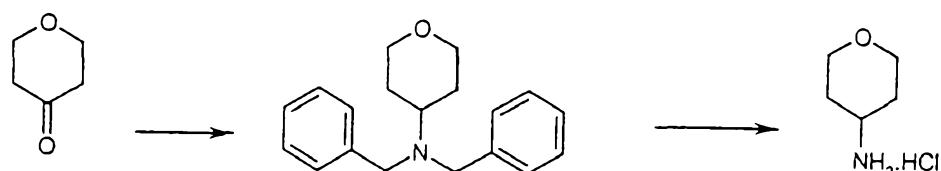
中間物 19(0.045克)之 THF(2毫升)溶液以 DIPEA(0.045毫升)處理，接著以環丙基羰基氯(0.013克)處理並在室溫攪拌16小時。混合物真空濃縮且殘留物分配於二氯甲烷及水之間。分離層且有機層真空濃縮，接著施加至SPE匣(胺基丙基，1克)上。管柱以甲醇溶離，獲得白色固體之中間物 20(0.02克)。LCMS顯示 $MH^+ = 373$; $T_{RET} = 2.15$ 分鐘。

中間物 21：4-胺基四氫吡喃



購自 Combi-Blocks 公司，7949 Silverton Avenue, Suite 915, 聖地牙哥, CA 92126。CAS(化學摘要)註冊號 38041-19-9。

中間物 21A：四氫-2H-吡喃-4-胺鹽酸鹽 = 4-胺基四氫吡喃鹽酸鹽



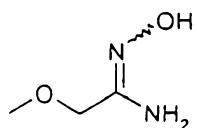
步驟1：N,N-二苄基四氫-2H-吡喃-4-胺

二苄基胺(34.5克)及乙酸(6.7毫升)添加至0°C至5°C之四氫-4H-吡喃-4-酮(16.4克，購自例如Aldrich)之二氯甲烷(260毫升)攪拌溶液中。在0°C至5°C歷時2.5小時後，逐次添加三乙醯基硼氫化鈉(38.9克)且混合物溫至室溫。在室溫攪拌隔夜後，反應混合物依序以2M-氫氧化鈉(200毫升及50毫升)、水(2x50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，接著乾燥並蒸發獲得黃色油(45克)。此油與甲醇(50毫升)在4°C攪拌30分鐘，獲得白色固體之產物(21.5克)。LCMS顯示MH⁺=282；T_{RET}=1.98分鐘。

步驟2：四氫-2H-吡喃-4-胺鹽酸鹽

N,N-二苄基四氫-2H-吡喃-4-胺(20.5克)溶於乙醇(210毫升)且在室溫於10%鉀/碳觸媒(4克)上在100 psi氫化72小時。反應混合物予以過濾且濾液以2M氯化氫之二乙醚調整至pH1。蒸發溶劑獲得固體，其以二乙醚分散獲得白色固體之產物(9.23克)。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO, δ ppm) 8.24(br-s, 3H), 3.86(dd, 12, 4Hz, 2H), 3.31(dt, 2, 12Hz, 2H), 3.20(m, 1H), 1.84(m, 2H), 1.55(dq, 4, 12Hz, 2H)。

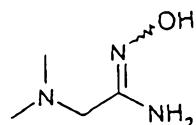
中間物22：N'-羥基-2-甲氧基乙烷亞胺鹽胺



甲氨基乙腈(12.26克)之乙醇(220毫升)溶液以羥基胺鹽酸鹽(11.95克)處理接著以碳酸鉀(22.9克)處理並回流加熱2天。混合物真空濃縮，接著分配於乙酸乙酯及水之間。有

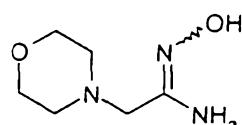
機相真空濃縮獲得無色液體之中間物 22(7.6 克)。¹H NMR(CDCl₃) 7.16(3H, s), 7.67(s, 2H), 9.32(brs, 2H), 13.08(1H, s)。

中間物 23：2-(二甲胺基)-N'-羥基乙烷亞胺醯胺



可依類似中間物 9 之方式，自二甲胺基乙腈製備。

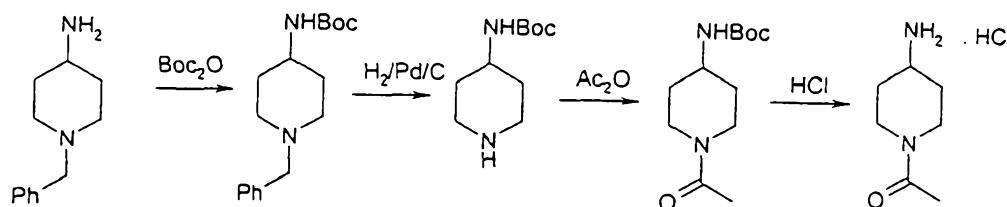
中間物 24：N'-羥基-2-嗎啉-4-基乙烷亞胺醯胺



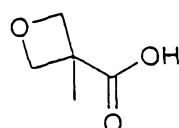
可依類似中間物 9 之方式，自嗎啉乙腈(本身購自美國 TCI 公司，9211 North Harborage Street, Portland, OR 97203, USA)製備。

中間物 25：1-乙醯基-4-氨基哌啶鹽酸鹽

自市售 N1-苄基-4-氨基哌啶如 Yamada 等人於 WO 00/42011 所述般製備：

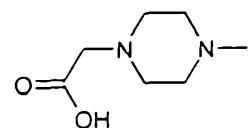


中間物 26：3-甲基氧雜環丁烷-3-甲酸



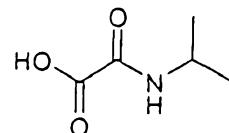
可藉 3-甲基-3-氧雜環丁烷甲醇(購自例如 Fluka, CAS(化學摘要)註冊號 3143-02-0)依據 H. Fiege 等人於 DE3618142 所述般製備。

中間物 27：(4-甲基哌啶-1-基)乙酸



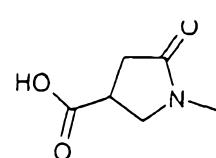
購自 ChemPacific 美國銷售市場及研究中心，6200 Freeport Centre, Baltimore, MD 21224, USA (CAS 註冊號 54699-92-2)。

中間物 28：(異丙基胺基)(氧化基)乙酸



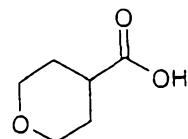
購自 Austin 化學公司，1565 Barclay Blvd., Buffalo Grove, IL 60089, USA。CAS(化學摘要)註冊號 3338-22-5。

中間物 29：1-甲基-5-氧化吡咯啶-3-甲酸



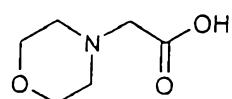
購自 MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscow 111123, 蘇俄。CAS(化學摘要)註冊號 42346-68-9。

中間物 30：四氫-2H-吡喃-4-甲酸



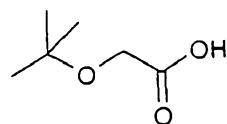
購自 Combi-Blocks 公司，7949 Silverton Avenue, Suite 915,
聖地牙哥，CA 92126，USA。CAS(化學摘要)註冊號
5337-03-1。

中間物 31：嗎啉-4-基乙酸



自溴乙酸乙酯如 Z. Dega-Szafran 等人於分子結構期刊，
2001, 560, 261-273 製備。

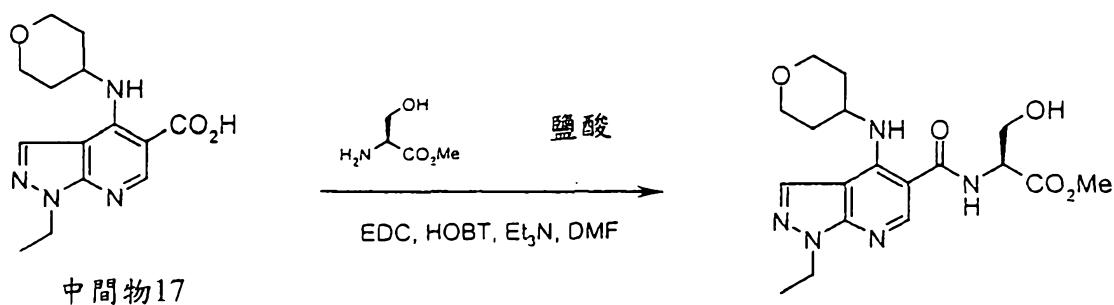
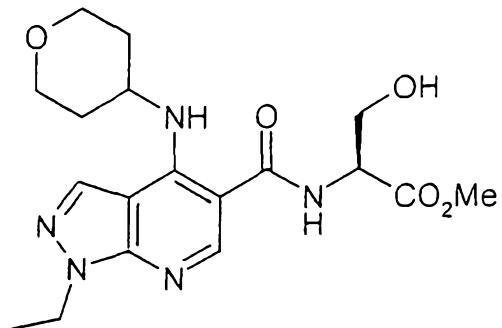
中間物 32：第三丁氧基乙酸



第三丁氧化鈉(24.1克)之第三丁醇(150毫升)懸浮液於水浴中冷卻並以氯乙酸(11.4克)之第三丁醇(30毫升)溶液逐滴處理。混合物回流加熱5小時接著真空濃縮。所得白色固體真空乾燥16小時接著添加水(100毫升)並過濾混合物。濾液以二乙醚(150毫升)處理，接著於冰浴中冷卻，攪拌並以2N硫酸酸化至pH1。分離層且水層又以二乙醚萃取。合併之有機萃取液脫水($MgSO_4$)並真空濃縮，獲得中間物32(11.1克)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 1.27(9H, s), 4.04(2H, s)。

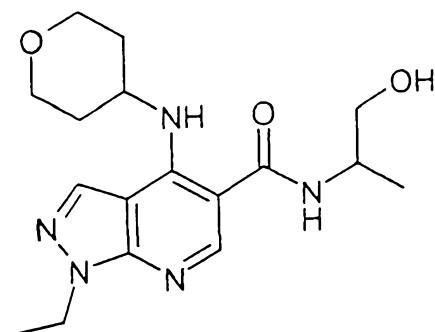
中間物 33：(2S)-2-({[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]羧基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯

反應圖：



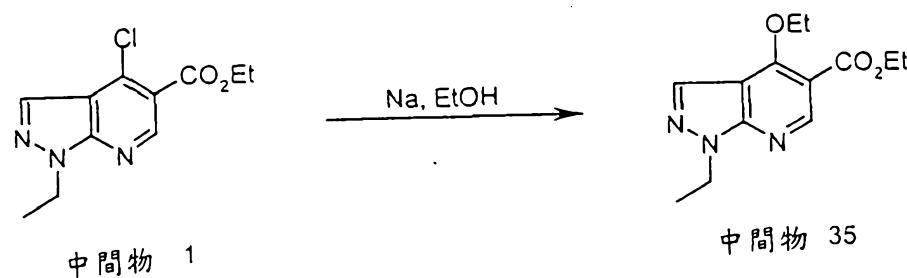
中間物17(0.1克，0.34毫莫耳)、EDC(0.066克，0.34毫莫耳)及HOBT(0.05克，0.37毫莫耳)懸浮於DMF(2毫升)並在室溫及氮氣中攪拌15分鐘。添加L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.054克，0.34毫莫耳)及三乙胺(0.036克，0.36毫莫耳)且混合物在室溫及氮氣下攪拌18小時。真空移除溶劑且殘留物分配於DCM及水之間。有機層真空濃縮並施加至SPE匣(胺基丙基，5克)，以甲醇溶離。真空濃縮獲得不純殘留物，其藉SPE匣(矽膠，5克)進一步純化，以乙酸乙酯接著以5%甲醇/乙酸乙酯溶離。所需溶離份真空濃縮獲得中間物33(0.055克)。LCMS顯示 $MH^+=393$ ； $T_{RET}=2.22$ 分鐘。

中間物34：1-乙基-N-(2-羥基-1-甲基乙基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺

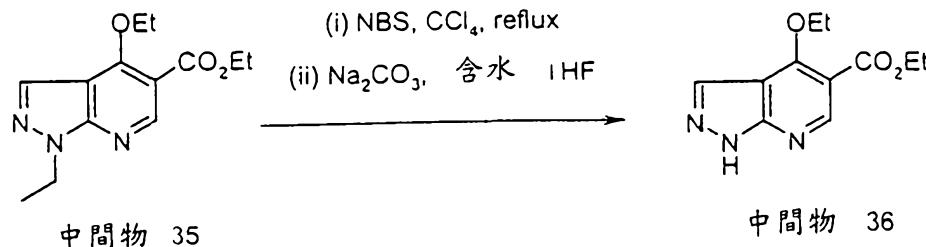


中間物 17(0.1 克 , 0.34 毫莫耳)、EDC(0.066 克 , 0.34 毫莫耳) 及 HOBT(0.05 克 , 0.37 毫莫耳) 懸浮於 DMF(2 毫升) 並在室溫及氮氣中攪拌 15 分鐘。添加 2- 肽基丙烷 -1- 醇(0.026 克 , 0.34 毫莫耳) 及三乙胺(0.036 克 , 0.36 毫莫耳) 且混合物在室溫及氮氣中攪拌 6 小時。真空移除溶劑且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機層濃縮並施加至 SPE 匣(肽基丙基 , 5 克) , 其以甲醇溶離。真空濃縮獲得中間物 34(0.095 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 348$; $T_{RET} = 2.15$ 分鐘。

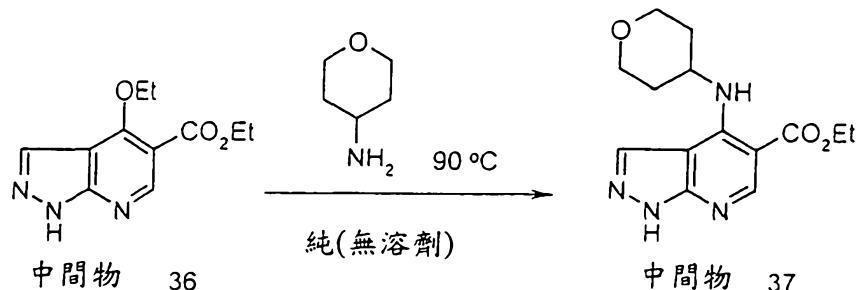
中間物 35：4-乙氧基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



中間物36: 4-乙氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



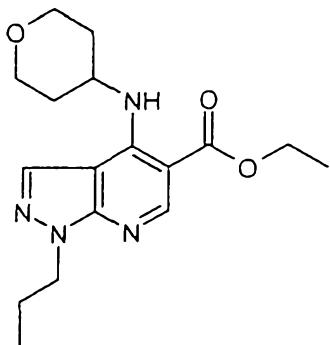
中間物 37：4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



方法 1：中間物 36(0.035 克)置於 ReactivialTM 中並以 4-胺基四氫吡喃(0.05 毫升)。混合物在 90 °C 加熱 1.5 小時，接著冷卻至室溫並分配於氯仿(2 毫升)及水(1 毫升)之間。分離層且濃縮有機相。粗產物藉質量導入之自動製備性 HPLC 純化，獲得灰白色固體之中間物 37(0.011 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 291$ ；
 $T_{\text{RET}} = 2.08$ 分鐘。

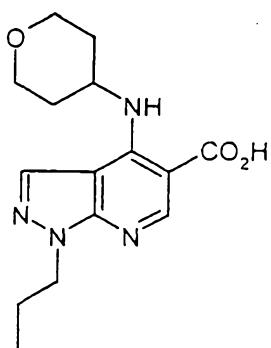
另一方法 2：中間物 36(2 克)懸浮於 4-胺基四氫吡喃(2 克)中且混合物在 90 °C 加熱 6 小時。使殘留混合物冷卻至室溫並分配於氯仿(50 毫升)及水(50 毫升)之間。分離相且有機相蒸發至乾。殘留物以 Et_2O (30 毫升)分散且收集不溶固體並乾燥獲得乳色固體之中間物 37(2.24 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 291$ ；
 $T_{\text{RET}} = 2.19$ 分鐘。

中間物 38：1-正丙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



氫化鈉(0.067克，60%油懸浮液)添加至中間物37(0.47克)之DMF(19毫升)攪拌溶液中，接著添加正丙基碘(0.17毫升)。混合物在23°C攪拌16小時，接著濃縮，以氯仿(30毫升)稀釋並以1:1水:食鹽水溶液(30毫升)洗滌，分離且有機層濃縮。殘留物在SPE匣(矽膠，10克)上純化，以10毫升體積二氯甲烷、1:1二乙醚:環己烷及二乙醚溶離。合併之1:1二乙醚:環己烷及二乙醚溶離份濃縮獲得透明膠之中間物38(0.23克)。LCMS顯示MH⁺=333；T_{RET}=3.14分鐘。

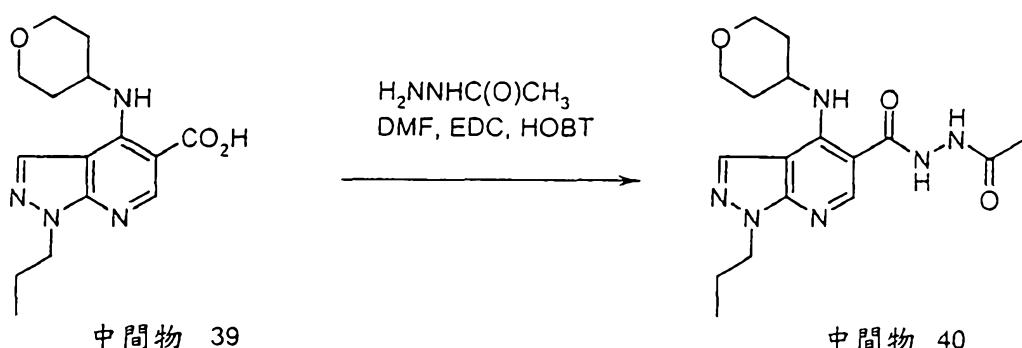
中間物39：1-正丙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



2M氫氧化鈉溶液(0.7毫升)添加至中間物38(0.23克)之乙醇(5毫升)及水(1.5毫升)之攪拌懸浮液中。在室溫攪拌隔夜後，又添加2M氫氧化鈉溶液(0.7毫升)，且反應混合物在43°C加熱2.5小時。反應溶液濃縮，以水(5毫升)稀釋並以2M鹽酸酸化。過濾收集所得沉澱物，以水洗滌並乾燥獲得白

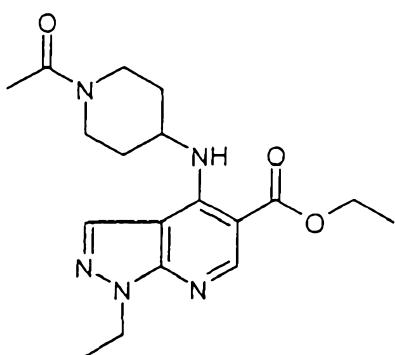
色固體之中間物 39(0.14 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 2.42$ 分鐘。

中間物 40：1-正丙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼N'-乙醯基酯



中間物40可自中間物39依據類似中間物4之方式製備，例如使用類似或相同莫耳量之試劑及/或溶劑體積。

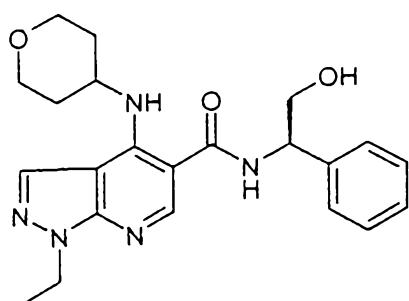
中間物41: 4-[(1-乙醯基-4-哌啶基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]哌啶-5-甲酸乙酯



中間物 1(0.079 克，0.56 毫莫耳)、中間物 25(0.129 克，0.51 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺(0.45 毫升，2.55 毫莫耳)之乙腈(2 毫升)在 85°C 加熱 36 小時。反應混合物真空濃縮且殘留物分配於 DCM 及水之間。使用疏水性熔料(Whatman)分離相。有機相真空濃縮且殘留物施加至 SPE 壓(矽膠，5 克)。壓以

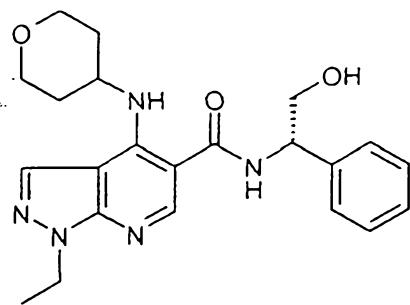
EtOAc 溶離接著以 DCM/MeOH (1:1) 溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得中間物 41 (0.1 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 360$ ； $T_{\text{RET}} = 2.63$ 分鐘。

中間物 42：1-乙基-N-[(1R)-2-羥基-1-苯基乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



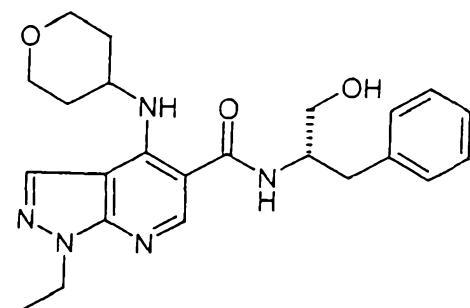
中間物 17(0.25 克，0.86 毫莫耳)、EDC(0.23 克，1.2 毫莫耳) 及 HOBT(0.139 克，1.03 毫莫耳)懸浮於 DMF(5 毫升)且懸浮液在室溫攪拌。25 分鐘後，添加 (2R)-2-胺基-2-苯基乙醇(0.13 克，0.95 毫莫耳，購自 Aldrich) 且混合物在室溫攪拌 20 小時。真空移除溶劑且殘留物溶於 DCM(50 毫升)並依序以水(25 毫升)及 5% 碳酸氫鈉溶液(25 毫升)洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水並真空濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(5 毫升)並施加至 SPE 匣(矽膠，10 克)，其以乙酸乙酯-石油醚(1:2、1:1 及 1:0)梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得白色泡沫之中間物 42(0.318 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 410$ ； $T_{\text{RET}} = 2.55$ 分鐘。

中間物 43：1-乙基-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



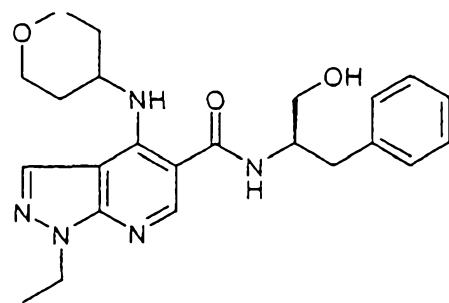
自中間物 17 及 (2S)-2-胺基-2-苯基乙醇(購自 Lancaster 合成公司)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 43。LCMS 顯示 $MH^+ = 410$; $T_{RET} = 2.55$ 分鐘。

中間物 44: 1-乙基-N-[(1S)-2-羥基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



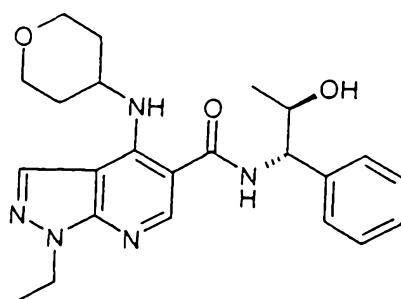
自中間物 17 及 (2S)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇(購自 Aldrich)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 44。LCMS 顯示 $MH^+ = 424$; $T_{RET} = 2.60$ 分鐘。

中間物 45: 1-乙基-N-[(1R)-2-羥基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



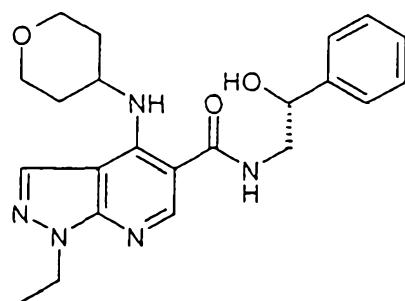
自中間物 17 及 (2R)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇(購自 Aldrich)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 45。LCMS 顯示 $MH^+ = 424$ ； $T_{RET} = 2.59$ 分鐘。

中間物 46：1-乙基-N-[(1S,2R)-2-羥基-1-苯基丙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



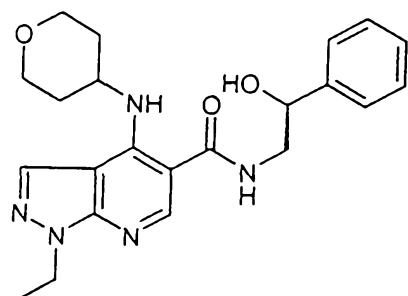
自中間物 17 及 (1S,2R)-1-胺基-1-苯基-2-丙醇鹽酸鹽(購自 Arch 公司, 100 Jersey Avenue, Building D, New Brunswick, NJ 08901, USA)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 46。LCMS 顯示 $MH^+ = 424$ ； $T_{RET} = 2.58$ 分鐘。

中間物 47：1-乙基-N-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



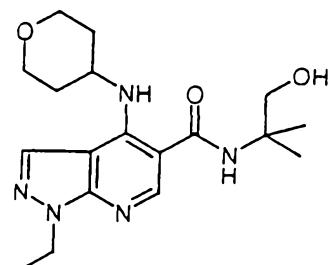
自中間物 17 及 (1R)-2-胺基-1-苯基乙醇(購自 Aldrich)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 47。LCMS 顯示 $MH^+ = 410$ ； $T_{RET} = 2.62$ 分鐘。

中間物 48：1-乙基-N-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



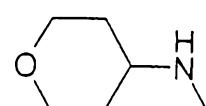
自中間物 17 及 (1S)-2-胺基-1-苯基乙醇(購自 Fluka)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 48。LCMS 顯示 $MH^+ = 410$ ； $T_{RET} = 2.62$ 分鐘。

中間物 49：1-乙基-N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺



自中間物 17 及 2-胺基-2-甲基-1-丙醇(購自 Aldrich)使用類似中間物 42 之製備方法製備中間物 49。LCMS 顯示 $MH^+ = 362$ ； $T_{RET} = 2.28$ 分鐘。

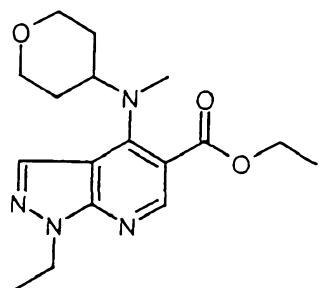
中間物 50：N-甲基四氫-2H-吡喃-4-胺



可自四氫-4H-吡喃-4-酮(購自例如 Sigma Aldrich; CAS(化學摘要)註冊號 29943-42-8)依據 H.Hashimoto 等人於有機製

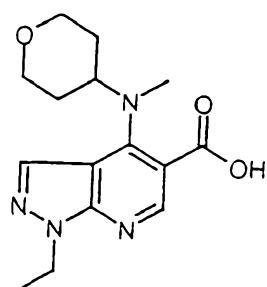
程研究及發展 2002, 6, 70 所述般製備。

中間物 51：1-乙基-4-[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



中間物 1(1.2 克，4.76 毫莫耳)、中間物 50(0.79 克，5.2 毫莫耳)及二異丙基乙基胺(4 毫升，24 毫莫耳)之 MeCN(8 毫升)在 70 °C 加熱回流 24 小時。真空移除溶劑且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機相真空濃縮且殘留物在矽膠(50 克)上層析以環己烷:乙酸乙酯(2:1 接著 1:1 接著 1:2)溶離。合併適當溶離份並蒸發獲得棕色油之中間物 51(1.21 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 334$ ； $T_{RET} = 2.61$ 分鐘。

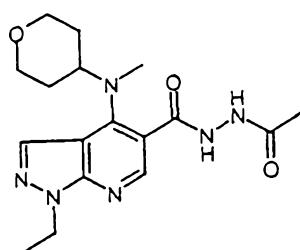
中間物 52：1-乙基-4-[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



氫氧化鈉(0.43 克，10.8 毫莫耳)添加至中間物 51 之乙醇(10 毫升，95%)溶液中。反應混合物在 50 °C 加熱 18 小時。真空

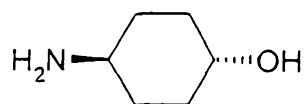
蒸發溶劑且殘留物溶於水中並添加鹽酸水溶液酸化至 pH3。溶液以 DCM 萃取。使用疏水性熔料(具聚丙烯外罩5微米孔徑之 Whatman PTFE Filter Media)分離有機相且溶劑真空蒸發獲得白色固體之中間物 52(0.65 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 1.97$ 分鐘。

中間物 53： N' -乙醯基-1-乙基-4-[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



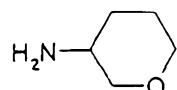
自中間物 52 使用類似中間物 4 之方法製備中間物 53。LCMS 顯示 $MH^+ = 361$; $T_{RET} = 1.91$ 分鐘。

中間物 54：反-4-胺基環己醇



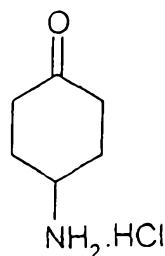
購自例如 Acros。CAS(化學摘要)註冊號 27489-62-9。

中間物 55：四氫-2H-吡喃-3-胺鹽酸鹽



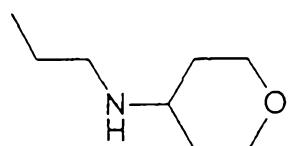
如 Anales De Quimica, 1988, 84, 148 所述般製備。

中間物 56：4-胺基環己酮鹽酸鹽



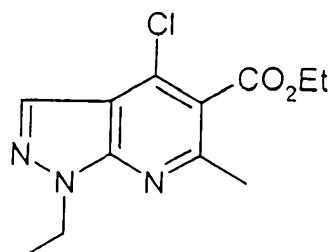
氯化氫之二噁烷(0.5毫升，2.0毫莫耳，4M)溶液添加至4-氧化基環己基氨基甲酸第三丁酯(0.043克，0.20毫莫耳，購自Astatech公司，美國賓州)之二噁烷(0.5毫升)攪拌溶液中，且混合物在室溫攪拌。1小時後，反應混合物蒸發獲得乳狀固體之中間物56(34毫克)。¹H NMR(400MHz於d₆-DMSO, 27°C)δ ppm 8.09(br.s, 3H), 3.51(tt, 11, 3.5Hz, 1H), 2.45(m, 2H, 部分遮蔽), 2.29(m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.76(m, 2H)。

中間物57：N-丙基四氫-2H-吡喃-4-胺



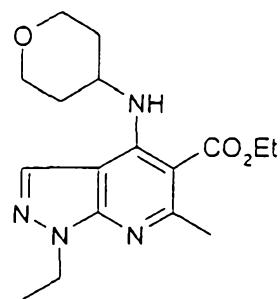
可自四氫-4H-吡喃-4-酮(購自例如Sigma Aldrich CAS 29943-42-8)如C. Zagar於WO 99/07702所述般製備。

中間物58：4-氯-1-乙基-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



5-胺基-1-乙基吡唑(1.614克，14.5毫莫耳)及2-(1-乙氧基亞乙基)丙二酸二乙酯(3.68克，16.0毫莫耳，如P.P.T. Sah, J. Amer. Chem. Soc., 1931, 53, 1836所述般製備)之混合物在150°C於丁斯達克(Dean Stark)條件下加熱5小時。於混合物中小心添加磷醯氯(25毫升)且所得溶液在130°C回流加熱18小時。混合物真空濃縮，接著殘留油在冷卻下小心添加至水(100毫升)中。所得混合物以DCM(3x100毫升)萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水並真空濃縮。殘留油藉Biotage層析(矽膠，90克)純化，以乙酸乙酯-石油醚(1:19)溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得中間物58(1.15克)。LCMS顯示 $MH^+ = 268$ ； $T_{RET} = 3.18$ 分鐘。

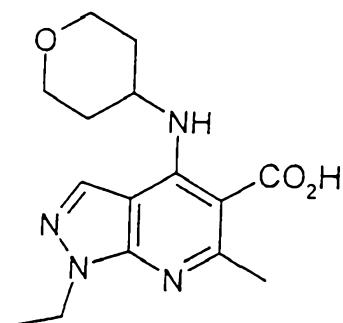
中間物 59：1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



4-胺基四氫吡喃鹽酸鹽(中間物21，0.413克，3.0毫莫耳)添加至中間物58(0.268克，1.0毫莫耳)及N,N-二異丙基乙基胺(0.87毫升，5.0毫莫耳)之乙腈(3毫升)混合物中。所得混合物在85°C加熱24小時。真空移除揮發物且殘留物溶於氯仿(1.5毫升)並施加至SPE匣(矽膠，5克)。該匣依序以Et₂O、EtOAc及EtOAc-MeOH(9/1)溶離。合併含所需產物之溶離份

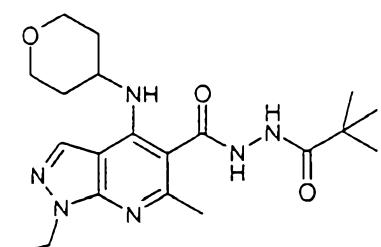
並真空濃縮獲得被起始物(中間物51)污染之所需產物。使用SPE匣(矽膠，5克)以乙酸乙酯-環己烷(1:3)溶離進一步純化，獲得中間物59(0.248克)。LCMS顯示 $MH^+ = 333$ ； $T_{RET} = 2.75$ 分鐘。

中間物60：1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸



2M-氫氧化鈉溶液(0.75毫升，1.5毫莫耳)添加至中間物59(0.248克，0.75毫莫耳，如前述)之乙醇(2毫升)中，且混合物回流加熱16小時。濃縮反應混合物，以水(1毫升)稀釋及以2M-鹽酸(0.75毫升)酸化沉澱出固體，其經過濾收集獲得中間物60(0.168克)。LCMS顯示 $MH^+ = 305$ ； $T_{RET} = 1.86$ 分鐘。

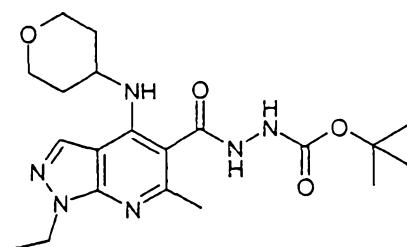
中間物61：N'-(2,2-二甲基丙醯基)-1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



中間物60(0.255克，0.84毫莫耳)、EDC(0.225克，1.17毫莫耳)及HOBT(0.136克，1.0毫莫耳)之DMF(5毫升)在20°C攪

拌 75 分鐘。添加三甲基乙酸醯肼(0.107 克，0.92 毫莫耳)並繼續攪拌 18 小時。反應混合物真空濃縮且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機相以碳酸氫鈉水溶液洗滌接著真空濃縮，獲得白色固體之中間物 61 (0.27 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 403$ ； $T_{RET} = 2.13$ 分鐘。

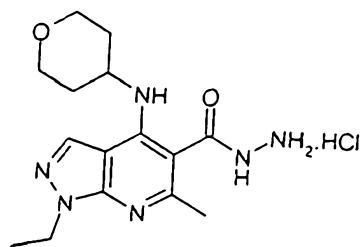
中間物 62：2-{{[1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]羧基}聯胺甲酸 1,1-二甲基乙基酯



中間物 60(0.253 克，0.83 毫莫耳)、EDC(0.223 克，1.17 毫莫耳)及 HOBT(0.135 克，1.0 毫莫耳)之 DMF(5 毫升)在 20°C 攪拌 30 分鐘。添加聯胺酸第三丁酯(0.110 克，0.83 毫莫耳)並繼續攪拌 18 小時。反應混合物真空濃縮且殘留物溶於 DMF(5 毫升)添加額外 EDC(0.159 克)及 HOBT(0.112 克)。30 分鐘後，添加聯胺酸第三丁酯(0.019 克)並繼續攪拌 18 小時。反應真空濃縮且殘留物分配於 DCM 及水之間。有機相以碳酸氫鈉水溶液洗滌接著真空蒸發。物質施加至 SPE 匣(矽膠，10 克)並以環己烷:乙酸乙酯(1:1 接著 2:1)溶離，獲得白色固體之中間物 62(0.19 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 419$ ； $T_{RET} = 2.35$ 分鐘。

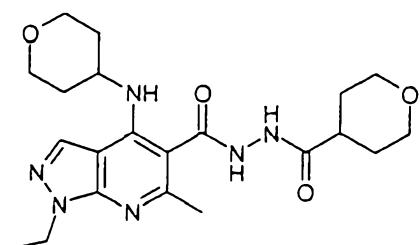
中間物 63：1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-

吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼鹽酸鹽



中間物 62(0.19克，0.46毫莫耳)溶於4M氯化氫之二噁烷(5毫升)中且反應混合物在20°C攪拌隔夜。真空濃縮獲得白色固體之中間物 63(0.161克)。LCMS顯示MH⁺=319；T_{RET}=1.72分鐘。

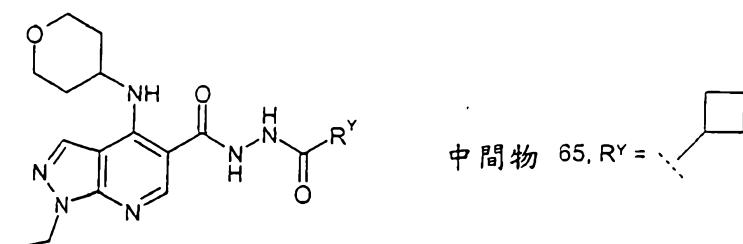
中間物 64：1-乙基-6-甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-N'-(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



中間物 30(0.06克，0.45毫莫耳)及TBTU(0.146克，0.45毫莫耳)之DMF(5毫升)在20°C攪拌30分鐘。添加中間物 63(0.16克，0.45毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.32毫升，1.82毫莫耳)之DMF(1毫升)混合物且反應混合物在氮氣下攪拌隔夜。反應真空濃縮且殘留物分配於DCM及水之間。使用疏水性熔料(具聚丙烯外罩5微米孔徑之Whatman PTFE Folter Media)分離相且有機相真空蒸發。殘留物施加至SPE匣(氨基丙基，10克)並以MeOH溶離。真空濃縮適當溶離份

接著施加至另一SPE匣(矽膠，2克)，依序以MeOH之DCM (i)2%、(ii)4%、(iii)6%及(iv)10%梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得白色固體之中間物64(0.048克)。LCMS顯示 $MH^+=431$ ； $T_{RET}=1.87$ 分鐘。

中間物65： N'-(環丁基羰基)-1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-碳醯肼



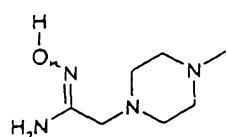
TBTU(0.050克，0.15毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.04毫升，0.26毫莫耳)之DMF(0.5毫升)添加至環丁基甲酸(R^YCOOH ，0.015克，0.15毫莫耳)。反應混合物在20°C攪拌40分鐘。添加中間物18(0.045克，0.13毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.04毫升，0.26毫莫耳)之DMF(0.5毫升)混合物且反應混合物攪拌18小時。真空移除溶劑且殘留物施加至SPE匣(氨基丙基，2克)。該匣以甲醇溶離獲得中間物65(0.052克)。LCMS顯示 $MH^+=387$ ； $T_{RET}=2.28$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及/或溶劑體積類似地製備下列：

	$\text{R}^{\text{Y}}\text{COOH}$	Source of Acid	MH^+	T_{RET} (min)
中間物66		Sigma-Aldrich	416	2.03
中間物67		Sigma-Aldrich	404	2.01
中間物68		HCl Salt: Maybridge, 或 DE10008089	430	1.89
中間物69		Interchim Intermediates	429	2.35
中間物70		Sigma-Aldrich, 或 <i>J.Org. Chem.</i> , 1997, 62, 5144	415	2.12
中間物71		Sigma-Aldrich	403	2.11
中間物72		Sigma-Aldrich	434	2.15
中間物73		ChemPacific	401	2.46
中間物74		Sigma-Aldrich	418	2.06
中間物75		Astatech, 或 <i>J. Med. Chem.</i> , 1993, 36, 2300	431	2.18

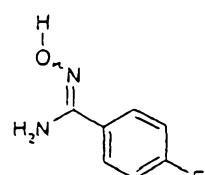
中間物 76		Synthesis, 1971, 258; or WO 03/082190	401	2.35
中間物 77		Eur. J. Med. Chem., 1992, 37, 581	414	2.30
中間物 78		Indian J. Chemistry, 2002, 41B, 1093	413	2.24
中間物 79		Lancaster 合成公司	458	2.18

中間物 80：(1E/Z)-N-羥基-2-(4-甲基-1-哌啶基)乙烷亞胺鹽
胺



(4-甲基-1-哌啶基)乙腈(1.08克，7.7毫莫耳)(醫藥化學期刊，1999，42，2870)添加至碳酸鉀(3.2克，23.1毫莫耳)及羥基胺鹽酸鹽(1.06克，15.4毫莫耳)之乙醇(10毫升)懸浮液中。反應混合物回流加熱9小時接著冷卻。過濾反應且真空蒸發溶劑獲得中間物80(1.53克)。

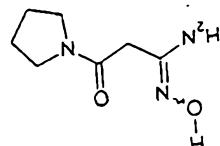
中間物 81：4-氟-N-羥基苯甲基亞胺鹽胺



購自 Sigma-Aldrich , CAS(化學摘要)註冊號 22179-78-8。

中間物 82 : (1E/Z)-N-羥基-3-氧化-3-(1-吡咯啶基)丙烷亞胺

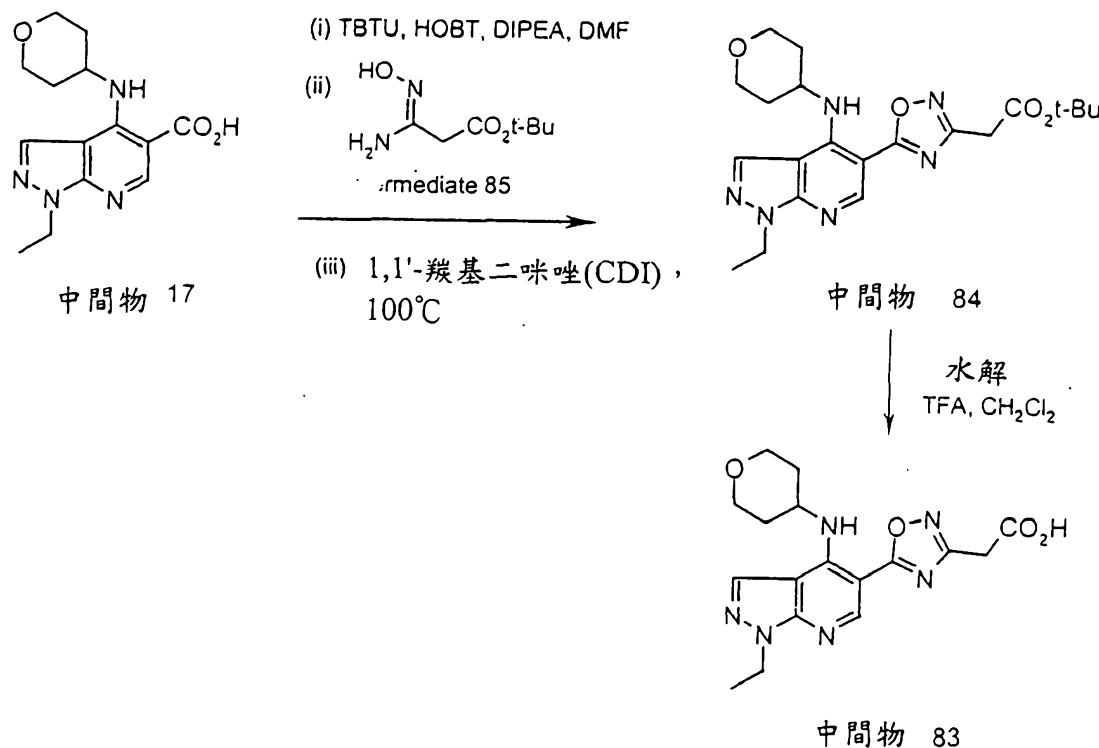
醯胺



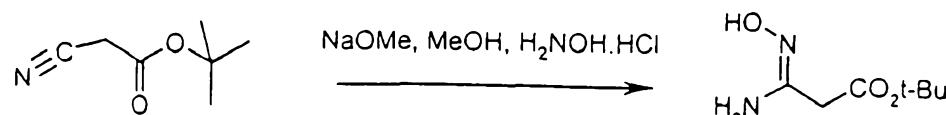
購自 Maybridge 化學公司 , CAS(化學摘要)註冊號 57399-51-6。

中間物 83 及 84

中間物 83 及 84 之結構及其製法如下：



中間物 85



購自 Aldrich

中間物 85

中間物編號	名稱
1	N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
2	N-環戊基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
3	N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
4	N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
5	N-環戊基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
6	N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
7	1-乙基-N-(4-氟苯基)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
8	N-環戊基-5-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
9	1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
10	N-環己基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
11	1-乙基-N-異丁基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
12	1-乙基-N-異丁基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
13	N-環己基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
14	1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
15	N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
16	N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
17	5-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
18	5-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-環己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
19	5-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-環戊基-1-乙基-1H-吡

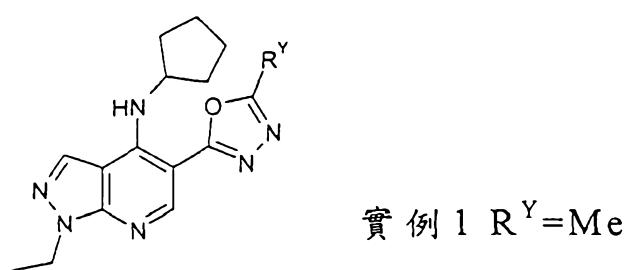
	唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
20	5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-異丁基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
21	5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
22	5-(5-第三丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
23	1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
24	N-環己基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
25	1-乙基-N-異丙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
26	N-[(1S)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
27	N-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
28	1-乙基-5-(3-甲基-1,2,4-𫫇二唑-5-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
29	1-乙基-5-[3-(甲氧基甲基)-1,2,4-𫫇二唑-5-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
30	5-{3-[(二甲基胺基)甲基]-1,2,4-𫫇二唑-5-基}-1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
31	1-乙基-5-[3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-𫫇二唑-5-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
32	5-(5-環丙基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
33	N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
34	1-乙基-5-[5-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
35	1-乙基-5-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
36	5-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-異丙基-1,3,4-𫫇二唑-2-甲醯胺
37	4-{5-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1-甲基吡咯啶-2-酮
38	1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-5-(5-四氫-2H-吡喃-4-基

	-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
39	1-乙基-5-[5-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
40	5-[5-(第三丁氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
40A	2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯
41	2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯
42	1-乙基-5-(4-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
43	1-(正丙基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
44	1-乙基-5-[5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
45	1-乙基-5-[5-(二甲基胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
46	1-乙基-5-(5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
47	N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(3-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
48	N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-[3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
49	1-乙基-5-[(4R)-4-苯基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
50	1-乙基-5-[(4S)-4-苯基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
51	1-乙基-5-[(4S)-4-(苯基甲基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
52	1-乙基-5-[(4R)-4-(苯基甲基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
53	1-乙基-5-[(4S,5R)-5-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
54	1-乙基-5-[(5R)-5-苯基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
55	1-乙基-5-[(5S)-5-苯基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
56	5-(4,4-二甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-1-乙基-N-(四氫-2H-

	吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
57	2-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-𫫇二唑-4-甲酸
58	2-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-(1-甲基乙基)-1,3-𫫇二唑-4-甲酰胺
59	1-乙基-5-[4-(4-吗啉基羰基)-1,3-𫫇二唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
60	1-乙基-N-甲基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
61	反-4- {[1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基} 环己醇
62	1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
63	4- {[1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基} 环己酮
64	1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-正丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
65	5-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
66	1-乙基-6-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
67	5-(5-环丁基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
68	5- {[5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-2-吡咯啶酮
69	N- {[5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基} 甲基} 乙酰胺
70	1-乙基-5-[5-(1-甲基-2-哌啶基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
71	1-乙基-5- {[5-[(4-甲基-1,2,5-𫫇二唑-3-基)甲基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
72	3- {[5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基} 环戊酮
73	1-乙基-5-[5-(四氢-3-呋喃基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
74	(4S)-4- {[5-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-𫫇二唑-2-基}-1,3-噻唑啶-2-酮
75	5-[5-(2,2-二甲基环丙基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1-乙基-N-(四

	氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
76	N-({5-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-N-甲基乙醯胺
77	1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5-[5-(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
78	1-乙基-5-[5-(1-甲基環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
79	1-乙基-5-[5-(3-甲基-5-異噁唑基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
80	1-乙基-5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
81	5-[5-(1-乙醯基-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
82	1-乙基-5-{3-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
83	1-乙基-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺
84	1-乙基-5-{3-[2-氧化-2-(1-吡咯啶基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

實例 1：N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



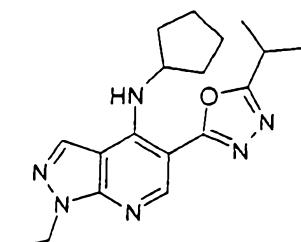
中間物 4(0.043 克)溶於乙腈(2 毫升)接著以磷醯氯(0.101 克)處理並在氮氣下在 90°C 加熱攪拌 2 小時。混合物真空濃縮且殘留物分配於 DCM 及飽和碳酸氫鈉水溶液之間。有機相真空濃縮並施加至 SPE 塓(胺基丙基，1 克)，以甲醇溶離。

真空濃縮獲得實例1(0.032克)。LCMS顯示 $MH^+=313$ ； $T_{RET}=3.13$ 分鐘。

例如(但不限於)使用相同或類似莫耳量之試劑及/或體積之溶劑但延長反應時間，類似地製備下列：

	R^Y	起始物	反應時間	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例2		中間物5	3h	391	2.88

實例3：N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



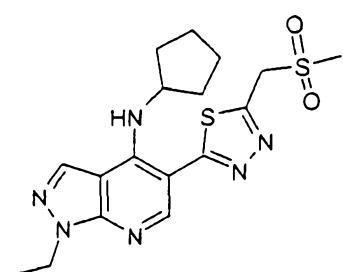
中間物10溶於乙腈(2毫升)接著以磷醯氯(0.101克)處理並在氮氣及90°C攪拌3.5小時。混合物真空濃縮且殘留物分配於DCM及飽和碳酸氫鈉水溶液之間。有機層真空濃縮且殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)，以環己烷:Et2O(1:2)溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得實例3(0.034克)。LCMS顯示 $MH^+=341$ ； $T_{RET}=3.39$ 分鐘。

實例4：N-環戊基-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



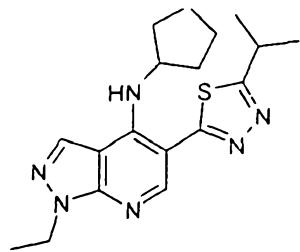
中間物4(0.09克)之乙腈(5毫升)溶液在氮氣下攪拌並以勞森氏試劑(0.116克)處理。混合物在65°C加熱16小時，接著真空濃縮。殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)並以環己烷:Et₂O(1:2接著1:3、1:4、1:5、0:1)梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮。使用質量導入之自動製備性HPLC進一步純化，獲得實例4(0.002克)。LCMS顯示MH⁺=339；T_{RET}=3.23分鐘。

實例5：N-環戊基-1-乙基-5-{5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物5(0.07克)之乙腈(3毫升)溶液在氮氣下攪拌並以勞森氏試劑(0.085克)處理。混合物在65°C加熱136小時，接著真空濃縮。殘留物分配於DCM及水之間且有機相真空濃縮。使用質量導入之自動製備性HPLC進一步純化，獲得實例5(0.008克)。LCMS顯示MH⁺=407；T_{RET}=2.98分鐘。

實例6：N-環戊基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



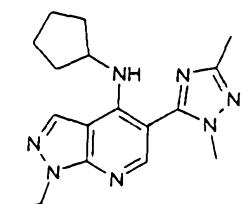
中間物 10 溶於乙腈(5毫升)接著以勞森氏試劑(0.125克)處理並在氮氣及65°C加熱66小時。真空移除揮發物且殘留物藉質量導入之自動製備性HPLC進一步純化，獲得實例6。LCMS顯示 $MH^+ = 357$ ； $T_{RET} = 3.59$ 分鐘。

實例7：1-乙基-N-(4-氟苯基)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-4-胺



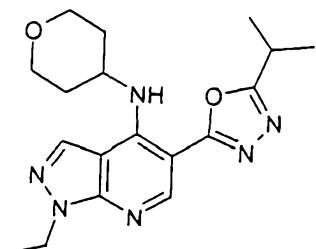
中間物6(0.04克)之乙醇(1毫升)溶液於粉末4埃分子篩(0.290克)上攪拌並以中間物9(0.045克)處理，接著以乙氧化鈉(0.020克)處理。混合物回流加熱18小時，接著冷卻並過濾。濾液真空濃縮後，殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)，以環己烷:Et₂O(1:1)溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得實例7(0.017克)。LCMS顯示 $MH^+ = 339$ ； $T_{RET} = 3.23$ 分鐘。

實例8：N-環戊基-5-(1,3-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-4-胺



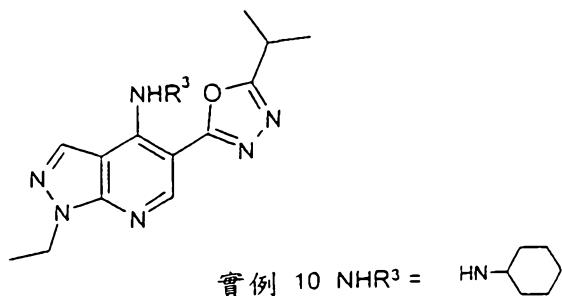
中間物 7(0.06 克)之乙醇(2 毫升)溶液以三乙胺(0.101 克)處理，接著以乙醯胺酸甲酯鹽酸鹽(0.033 克)處理且混合物回流加熱(80°C)42 小時。反應未完全因而又添加乙醯胺酸甲酯鹽酸鹽(0.033 克)並繼續回流攪拌 6 天。混合物真空濃縮且殘留物分配於 DCM 及 2M HCl 水溶液之間。有機層真空濃縮並藉質量導入之自動製備性純化獲得實例 8(0.003 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 326$ ； $T_{\text{RET}} = 2.66$ 分鐘。

實例 9：1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 13(0.016 克)溶於無水乙腈(1 毫升)。接著添加 4-胺基四氫吡喃鹽酸鹽(中間物 21A，0.008 克)，接著添加二異丙基乙基胺(0.05 毫升)且混合物在氮氣及 75°C 攪拌 19 小時。又添加 4-胺基四氫吡喃(0.002 克)且在 85°C 繼續攪拌 16 小時。混合物真空濃縮並分配於 DCM 及水之間。真空濃縮有機相並施加至 SPE 匣(矽膠，1 克)，依序以 EtOAc:環己烷(i)1:8、(ii)1:4、(iii)1:2、(iv)1:1 及 (v)1:0 溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得實例 9(0.013 克)。LCMS 顯示 $\text{MH}^+ = 357$ ； $T_{\text{RET}} = 2.89$ 分鐘。

實例 10：N-環己基-1-乙基-5-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

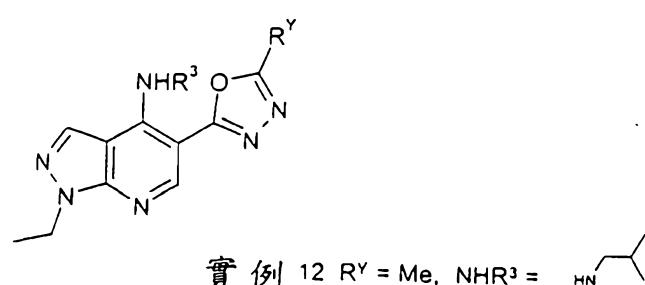


中間物 13(0.016 克，0.055 毫莫耳)溶於無水乙腈(1毫升)。接著添加環己基胺(0.007毫升，0.061 毫莫耳)接著添加二異丙基乙基胺(0.05毫升，0.29 毫莫耳)且混合物在氮氣及75°C攪拌16小時。混合物真空濃縮並分配於DCM及水之間。有機相真空濃縮並施加至SPE匣(矽膠，1克)，依序以EtOAc:環己烷(i)1:16、(ii)1:8、(iii)1:4、(iv)1:2及(v)1:1溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得實例 10(0.015 克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+ = 355$ ； $T_{\text{RET}} = 3.59$ 分鐘。

使用相同或類浴莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

	NHR^3	起始物	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例 11	$\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_11$	異丁胺	329	3.40

實例 12：1-乙基-N-異丁基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



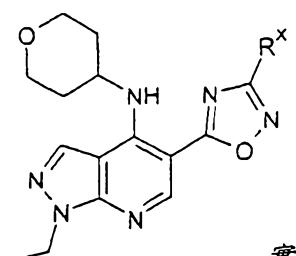
中間物12(0.026克，0.1毫莫耳)溶於乙醇(1.5毫升)中並以異丁基胺(0.007克，0.1毫莫耳)之乙醇(1毫升)溶液處理。混合物接著以二異丙基乙基胺(0.075毫升，0.4毫莫耳，4莫耳當量)處理並在75°C攪拌16小時。混合物真空濃縮並施加至SPE匣(矽膠，5克)，依序以(i)氯仿、(ii) Et_2O 及(iii)甲醇溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得實例12(0.024克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+ = 301$ ； $T_{\text{RET}} = 2.90$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

	R^Y	NHR^3	起始物	胺試劑	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例13	Me		中間物12	環己胺	327	3.12
實例14	Me		中間物12	4-胺基四氫吡喃	329	2.49
實例15	Me		中間物12	(R)-(-)-3-甲基-2-丁胺	315	3.00
實例16	Me		中間物12	(S)-(-)-3-甲基-2-丁胺	315	3.00
實例17	'Bu		中間物14	4-胺基四氫吡喃	371	2.99
實例18	'Bu		中間物14	環己胺	369	3.64
實例19	'Bu		中間物14	環戊胺	355	3.48
實例20	'Bu		中間物14	異丁胺	343	3.43
實例21	'Bu		中間物14	(S)-(-)-3-甲基-2-丁胺	357	3.53
實例22	'Bu		中間物14	(R)-(-)-3-甲基-2-丁胺	357	3.53
實例23			中間物15	4-胺基四氫吡喃	407	2.44

實例24			中間物15	環己胺	405	3.00
實例25			中間物15	異丁胺	379	2.81
實例26			中間物15	(S)-(-)-3-甲基-2-丁胺	393	2.90
實例27			中間物15	(R)-(-)-3-甲基-2-丁胺	393	2.91

實例 28：1-乙基-5-(3-甲基-1,2,4-𫫇二唑-5-基)-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



實例 28 $R^X = Me$

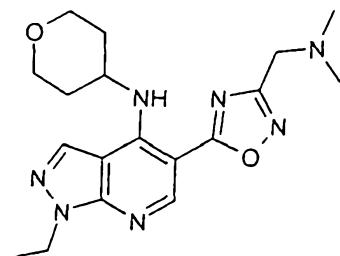
中間物 16(0.05 克，0.157 毫莫耳)之乙醇(2 毫升)溶液在粉末 4 埃分子篩(0.30 克)上攪拌並以中間物 9(0.059 克，0.8 毫莫耳)及乙氧化鈉(0.027 克，0.4 毫莫耳)之乙醇(1 毫升)溶液處理。混合物在氮氣下回流加熱 18 小時接著冷卻並過濾。濾液真空濃縮後，殘留物施加至 SPE 匣(矽膠，5 克)，以環己烷:EtOAc(1:1)溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮獲得實例 28(0.024 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 329$ ； $T_{RET} = 2.86$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

	R^X	起始醯胺肟	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例29	CH_2OMe	中間物22	359	2.78

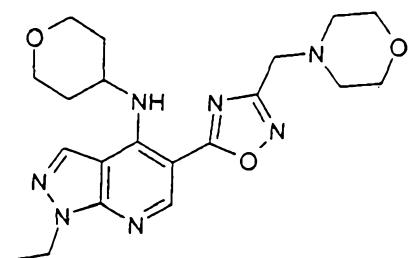
實例 30：5-{3-[(二甲基胺基)甲基]-1,2,4-𫫇二唑-5-基}-1-

乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 16(0.05克)之乙醇(2毫升)溶液在粉末4埃分子篩(0.30克)上攪拌並以中間物 23(0.094克)及乙氧化鈉(0.027克)之乙醇(1毫升)溶液處理。混合物在氮氣下回流加熱18小時接著冷卻並過濾。濾液真空濃縮後，殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)，以2-5%甲醇之DCM溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，接著施加至又一SPE匣(胺基丙基，1克)上，以甲醇溶離，獲得實例30(0.02克)。LCMS顯示 $MH^+ = 372$ ； $T_{RET} = 2.10$ 分鐘。

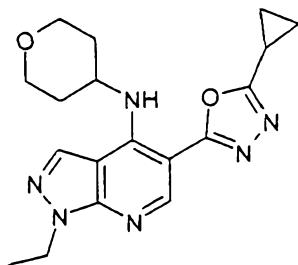
實例 31：1-乙基-5-[3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-𫫇二唑-5-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 16(0.05克)之乙醇(2毫升)溶液在粉末4埃分子篩(0.30克)上攪拌並以中間物 24(0.128克)及乙氧化鈉(0.027克)之乙醇(1毫升)溶液處理。混合物在氮氣下回流加熱18小時

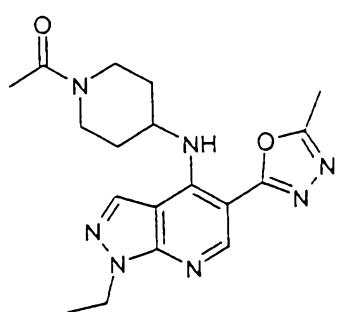
接著冷卻並過濾。濾液真空濃縮後，殘留物施加至 SPE 壓(矽膠，5克)，以2-5%甲醇之DCM溶離。合併含所需物質之溶離份並真空濃縮，獲得實例31(0.025克)。LCMS顯示
 $MH^+=415$ ； $T_{RET}=2.46$ 分鐘。

實例32：5-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-乙基-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物20(0.020克)之THF(0.2毫升)溶液以Burgess試劑(0.026克)處理並在120°C微波爐(100W)中加熱5分鐘。混合物在氮氣流下蒸發濃縮且殘留物施加至SPE匣(矽膠，1克)，以2%甲醇之DCM溶離，獲得白色固體之實例32(0.014克)。LCMS顯示
 $MH^+=355$ ； $T_{RET}=2.78$ 分鐘。

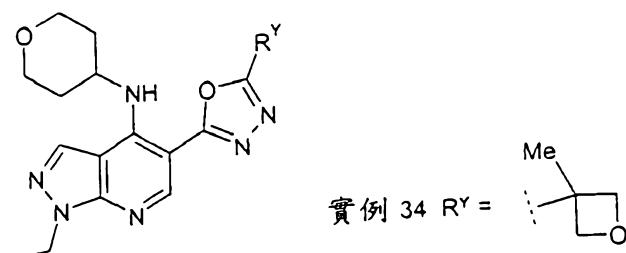
實例33：N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物12(0.03克)溶於乙腈(2毫升)並以DIPEA(0.1毫升)及中間物25(0.022克)處理。混合物在85°C攪拌18小時接著

真空濃縮並分配於 DCM 及水之間。分離層且有機層真空濃縮，接著藉質量導入自動製備性 HPLC 純化，獲得實例 33(0.01 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 370$ ； $T_{RET} = 2.48$ 分鐘。

實例 34：1-乙基-5-[5-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-四氫-2H-吡喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



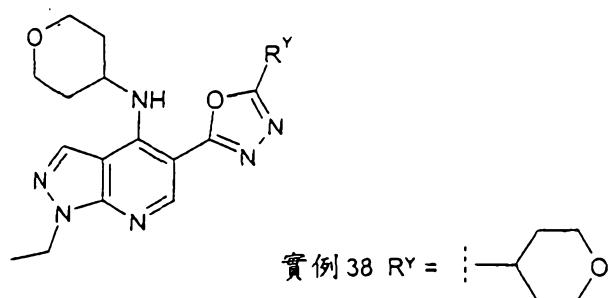
中間物 19(0.05 克，0.133 毫莫耳)、TBTU(0.045 克，0.14 毫莫耳)及 DIPEA(0.1 毫升，約 0.5 毫莫耳)之 DMF(1 毫升)溶液在室溫及氮氣下攪拌 5 分鐘。接著添加中間物 26(0.024 克，0.21 毫莫耳)之 DMF(1 毫升)溶液並繼續攪拌 18 小時。反應發現未完成，隨後又添加中間物 26(0.012 克，0.10 毫莫耳)並在氮氣下繼續攪拌 18 小時。混合物真空濃縮接著殘留物施加至 SPE 塓(氨基丙基，2 克)，以甲醇(2×3 毫升)溶離。含所需物質之溶離份真空濃縮。部分純化之中間物未經進一步特徵化並溶於 THF(0.5 毫升)接著以 Burgess 試劑(0.025 克，約 0.1 毫莫耳)處理。混合物在 120°C 微波爐(120 W)中加熱 5 分鐘。混合物接著真空濃縮並藉質量導入之自動製備性 HPLC 純化獲得實例 34(0.006 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 385$ ； $T_{RET} = 2.65$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備

下列：

	R^Y	起始酸	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例35		中間物27	427	2.14
實例36		中間物28	400	2.87
實例37		中間物29	412	2.39

實例38：1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5-[5-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



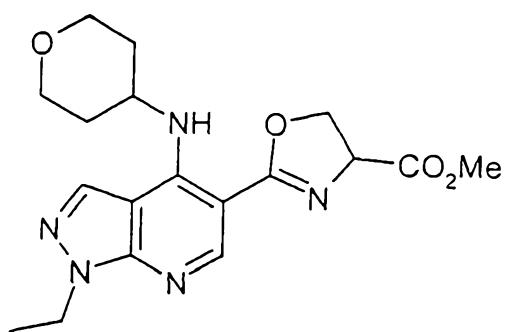
中間物19(0.05克，0.133毫莫耳)、TBTU(0.045克，0.14毫莫耳)及DIPEA(0.1毫升，約0.5毫莫耳)之DMF(1毫升)溶液在室溫及氮氣下攪拌5分鐘。接著添加中間物30(0.018克，0.14毫莫耳)之DMF(1毫升)溶液並繼續攪拌18小時。反應發現未完成，隨後又添加中間物30(0.009克，0.07毫莫耳)並在氮氣下繼續攪拌18小時。混合物真空濃縮接著殘留物施加至SPE匣(胺基丙基，2克)，以甲醇(2x3毫升)溶離。含所需物質之溶離份真空濃縮。部分純化之中間物未經進一步特徵化並溶於THF(0.5毫升)接著以Burgess試劑(0.025克，約0.1毫莫耳)處理。混合物在120°C微波爐(120 W)中加

熱 5 分鐘。反應發現未完成，因此又添加 Burgess 試劑 (0.012 克，約 0.05 毫莫耳) 且混合物在 140°C 微波爐 (120 W) 中又加熱 10 分鐘。混合物接著真空濃縮並藉質量導入之自動製備性 HPLC 純化獲得實例 38 (0.006 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 399$ ； $T_{RET} = 2.64$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

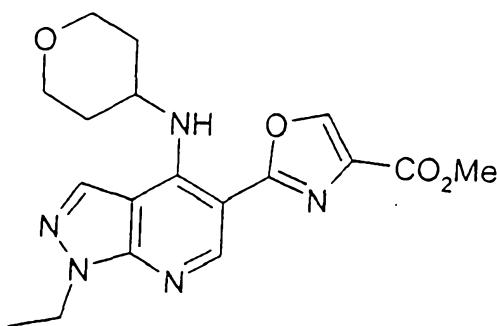
	R^Y	起始酸	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例 39		中間物 31	414	2.44
實例 40	CH_2O^tBu	中間物 32	401	2.98

實例 40A：2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯

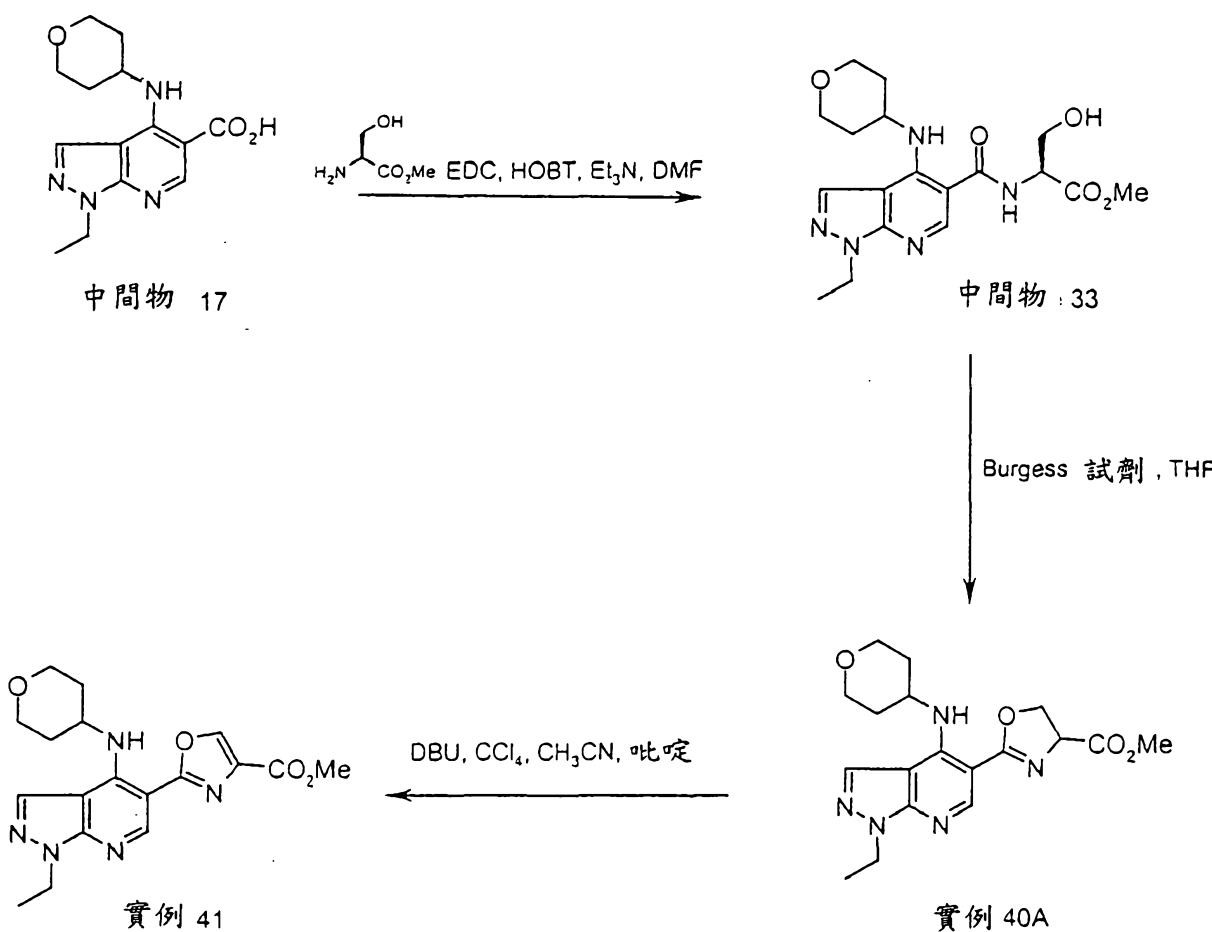


中間物 33 (0.055 克，0.14 毫莫耳) 及 Burgess 試劑 (0.037 克，0.16 毫莫耳) 懸浮於 THF (2 毫升) 中並回流加熱 4 小時。真空蒸發溶劑且殘留物施加至 SPE 匣 (矽膠，2 克)，以環己烷：乙酸乙酯 (1:2) 溶離。真空濃縮獲得實例 40A (0.03 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 374$ ； $T_{RET} = 2.78$ 分鐘。

實例 41：2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯



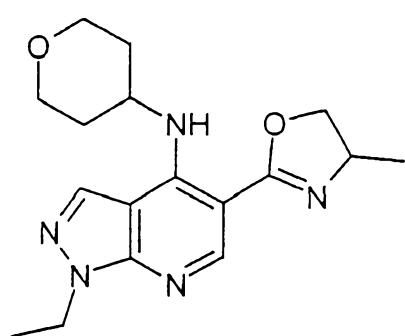
使用下列路徑、試劑及溶劑合成實例 41 之化合物：



一具體例中，最初兩個步驟之適宜詳細程序見於上述"中間物 33"及"實例 40A"。一具體例中，自實例 40A 合成實例 41 之適宜詳細程序如下：

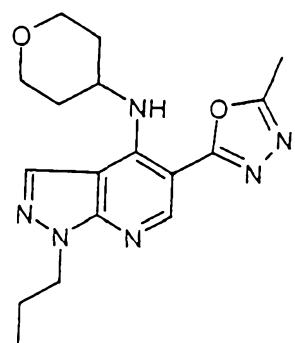
實例 40A(0.023克，0.062毫莫耳)及DBU(0.028克，0.18毫莫耳)溶於四氯化碳/乙腈/吡啶(2:3:3，1.6毫升)並在室溫及氮氣下攪拌48小時。真空蒸發溶劑且殘留物藉質量導入之自動製備性HPLC純化，獲得實例41(0.0017克)。LCMS顯示 $MH^+ = 372$ ； $T_{RET} = 9.24$ 分鐘。

實例 42：1-乙基-5-(4-甲基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

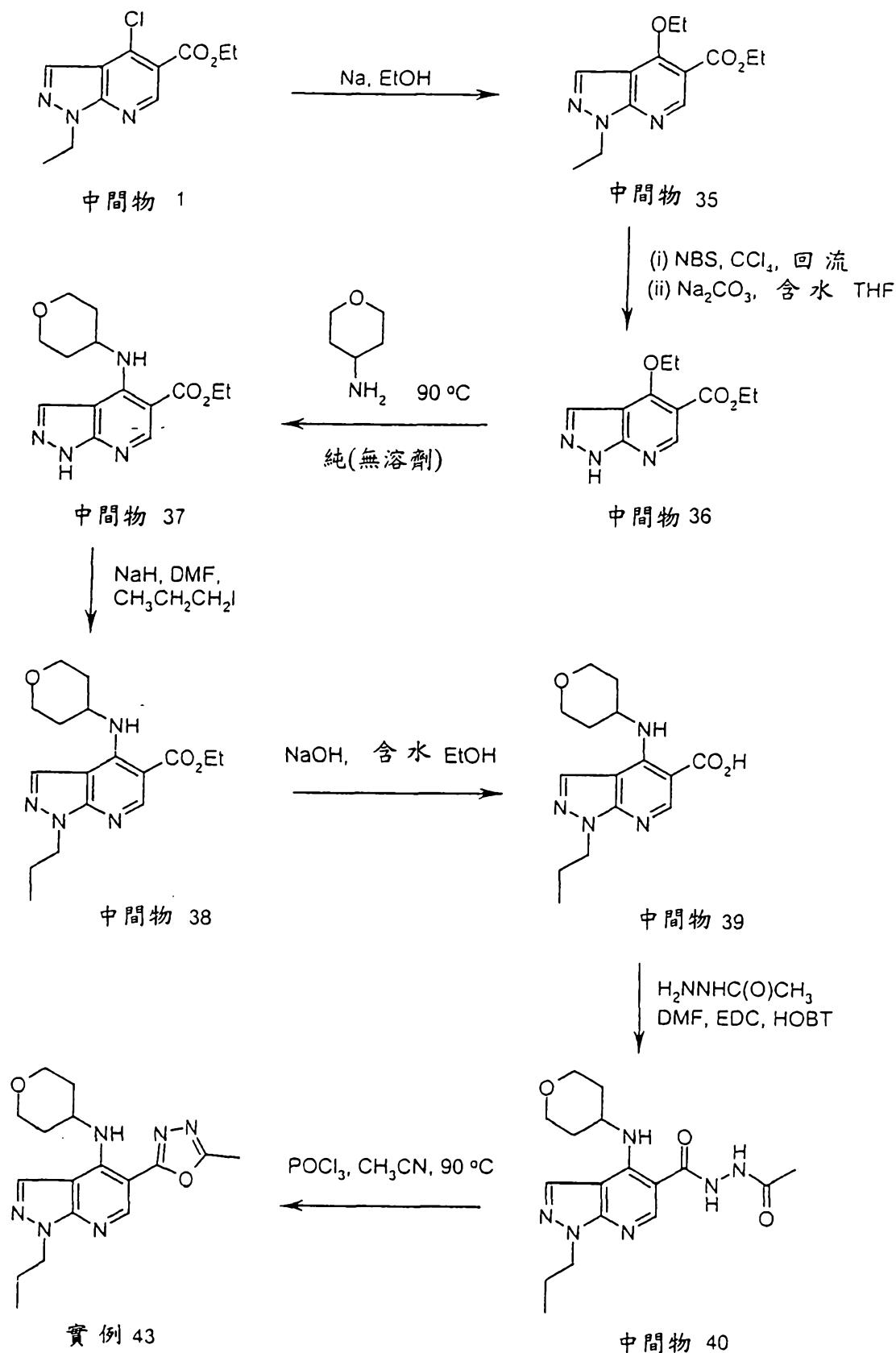


中間物34(0.095克，0.27毫莫耳)及Burgess試劑(0.071克，0.30毫莫耳)懸浮於THF(2毫升)中並回流加熱4小時。真空蒸發溶劑且殘留物施加至SPE匣(矽膠，5克)，以乙酸乙酯溶離獲得實例42(0.045克)。LCMS顯示 $MH^+ = 330$ ； $T_{RET} = 2.84$ 分鐘。

實例 43：1-正丙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



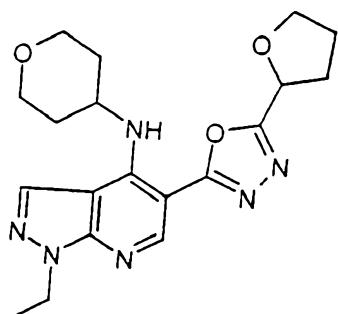
依據下列反應圖合成實例 43：



可用於自中間物1至中間物40之最初六個反應之詳細條件見於上述對中間物35、36、37、38、39及40之"中間物"合成。

使用類似實例1、2、3所述之類似程序使用類似或相同莫耳量之試劑及/或體積之溶劑，自中間物40製備實例43。LCMS顯示 $MH^+ = 343$ ； $T_{RET} = 2.70$ 分鐘。

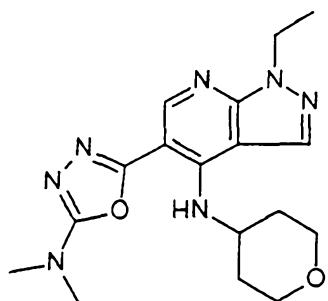
實例44：1-乙基-5-[5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物19(0.012毫升，0.12毫莫耳)、TBTU(0.039克，0.12毫莫耳)及DIPEA(0.084毫升，0.48毫莫耳)之DMF(2毫升)溶液在室溫及氮氣下攪拌。添加四氫-2-呋喃甲酸=2-(四氫呋喃)甲酸(購自Sigma-Aldrich)(0.045克，0.12毫莫耳)且反應攪拌2天。反應真空濃縮接著殘留物施加至SPE匣(胺基丙基，2克)，以甲醇溶離。含所需物質之溶離份真空濃縮。部分純化之物質之一半溶於THF(0.1毫升)接著以Burgess試劑(0.015克，0.06毫莫耳)處理。混合物在120°C微波爐(100 W)中加熱5分鐘。混合物接著真空濃縮並施加至SPE匣(矽膠，0.5克)。匣以二氯甲烷:甲醇(19:1)溶離，含所需物質之溶離份真空濃縮。樣品接著分配於二氯甲烷及水之間，且有機

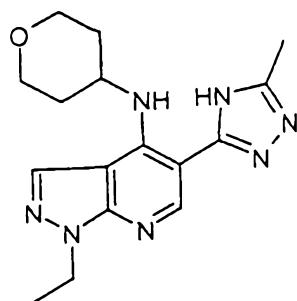
相蒸發獲得實例 44(0.0065 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 385$ ； $T_{RET} = 2.69$ 分鐘。

實例 45：1-乙基-5-[5-(二甲基胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



實例 45 之 LCMS 顯示 $MH^+ = 358$ ； $T_{RET} = 2.57$ 分鐘。

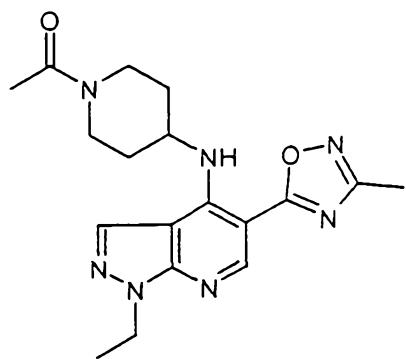
實例 46：1-乙基-5-(5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 19(0.1 克，0.29 毫莫耳)、二異丙基乙基胺(0.3 毫升，1.74 毫莫耳)及乙醯胺酸甲酯鹽酸鹽(0.095 克，0.87 毫莫耳，構自 Aldrich)之乙醇(3 毫升)溶液回流加熱。17 小時後，反應混合物蒸發成油殘留物，其分配於二氯甲烷(10 毫升)及水(2 毫升)之間。分離相且有機相以無水硫酸鈉脫水並蒸發成蠟狀固體(0.053 克)。部分此固體(0.025 克)藉質量導入之自動製備性 HPLC 純化，獲得實例 46(0.005 克)。LCMS 顯

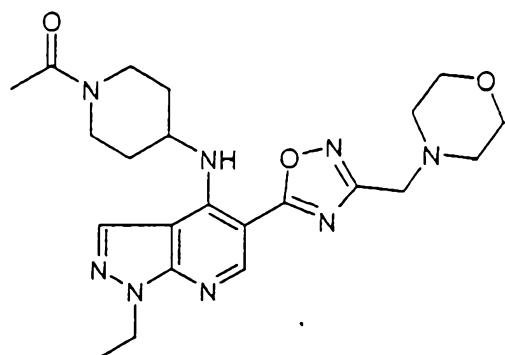
示 $MH^+ = 328$; $T_{RET} = 2.25$ 分鐘。

實例 47： $N-(1\text{-乙醯基哌啶}-4\text{-基})\text{-1-乙基-5-}(3\text{-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基})\text{-1H-吡唑并}[3,4-b]\text{吡啶-4-胺}$



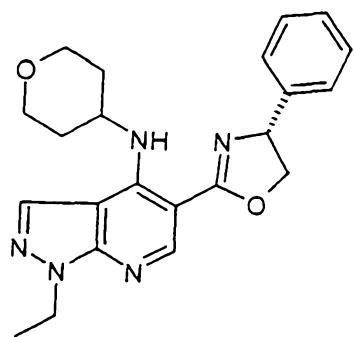
中間物 41(0.049 毫克，0.14 毫莫耳)、中間物 9(0.051 克，0.68 毫莫耳)、乙氧化鈉(0.13 毫升，21% 於乙醇之溶液，購自 Aldrich) 及粉末 4 埃分子篩(0.3 克)之乙醇(2 毫升)混合物在 80°C 及氮氣中加熱 16 小時。混合物冷卻及過濾且濾液真空濃縮。殘留物施加至 SPE 壓(矽膠，5 克)並以環己烷、環己烷:乙酸乙酯(1:1)及乙酸乙酯溶離。合併所需溶離份並蒸發獲得實例 47(0.005 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 370$; $T_{RET} = 2.77$ 分鐘。

實例 48： $N-(1\text{-乙醯基哌啶}-4\text{-基})\text{-1-乙基-5-}[3\text{-}(嗎啉-4-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-吡唑并}[3,4-b]\text{吡啶-4-胺}$



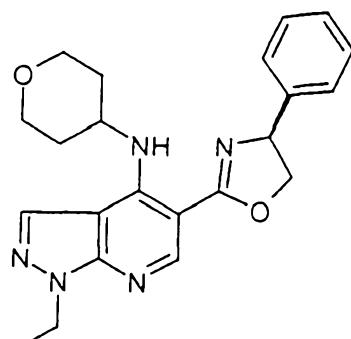
使用類似實例47之方法自中間物41及中間物24製備實例
48。LCMS顯示 $MH^+=455$ ； $T_{RET}=2.59$ 分鐘。

實例49：1-乙基-5-[(4R)-4-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



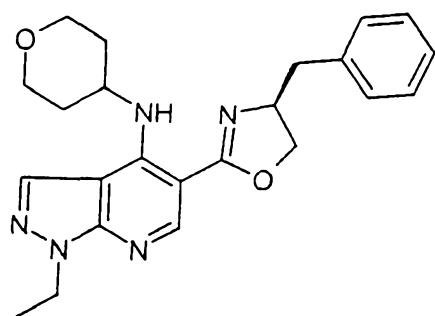
Burgess試劑(0.189克，0.79毫莫耳)在室溫及氮氣下，於3分鐘內逐次添加至中間物42(0.293克，0.72毫莫耳)之無水四氫呋喃(13毫升)攪拌溶液中。所得溶液在70°C及氮氣下加熱4小時。反應混合物蒸發獲得灰白色固體，其溶於二氯甲烷(5毫升)並施加至SPE匣(矽膠，10克)。該匣依序以乙酸乙酯-石油醚(1:8、1:4、1:2、1:1、1:0)梯度溶離。合併含所需物質之溶離份並蒸發獲得白色結晶固體之實例49(0.169克)。LCMS顯示 $MH^+=392$ ； $T_{RET}=3.31$ 分鐘。

實例50：1-乙基-5-[(4S)-4-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



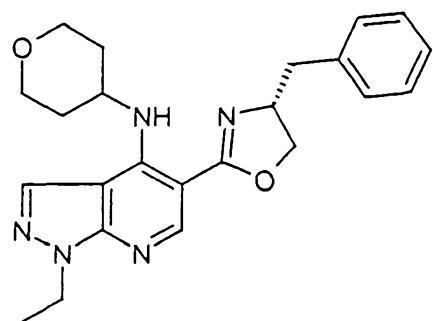
使用類似實例 49 之方法自中間物 43 製備實例 50。LCMS 顯示 $MH^+ = 392$ ； $T_{RET} = 3.32$ 分鐘。

實例 51：1-乙基-5-[(4S)-4-(苯基甲基)-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



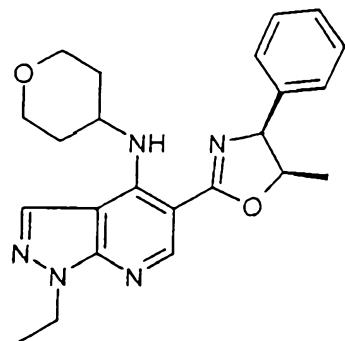
使用類似實例 49 之方法自中間物 44 製備實例 51。LCMS 顯示 $MH^+ = 406$ ； $T_{RET} = 3.38$ 分鐘。

實例 52：1-乙基-5-[(4R)-4-(苯基甲基)-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



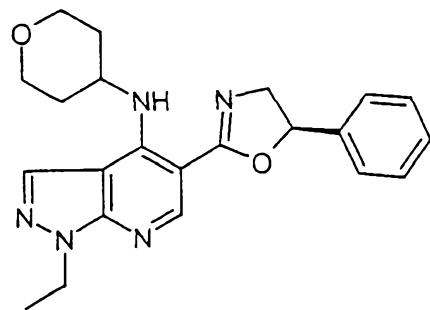
使用類似實例 49 之方法自中間物 45 製備實例 52。LCMS 顯示 $MH^+ = 406$ ； $T_{RET} = 3.38$ 分鐘。

實例 53：1-乙基-5-[(4S,5R)-5-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



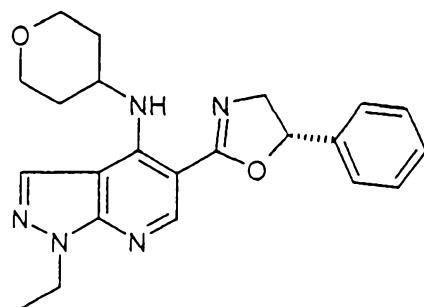
使用類似實例 49 之方法自中間物 46 製備實例 53。LCMS
顯示 $MH^+ = 406$ ； $T_{RET} = 3.37$ 分鐘。

實例 54：1-乙基-5-[(5R)-5-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



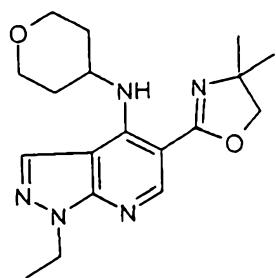
使用類似實例 49 之方法自中間物 47 製備實例 54。LCMS
顯示 $MH^+ = 392$ ； $T_{RET} = 3.29$ 分鐘。

實例 55：1-乙基-5-[(5S)-5-苯基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



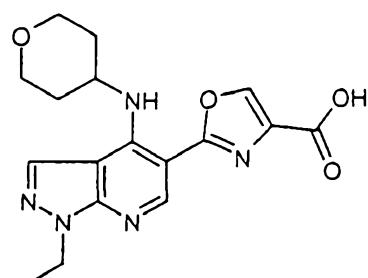
使用類似實例 49 之方法自中間物 48 製備實例 55。LCMS 顯示 $MH^+ = 392$ ； $T_{RET} = 3.29$ 分鐘。

實例 56：5-(4,4-二甲基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-2-基)-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



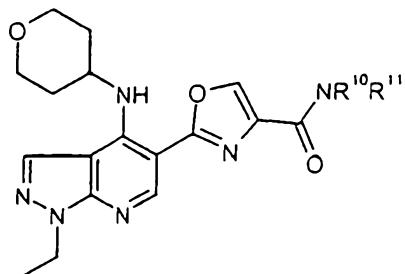
使用類似實例 49 之方法自中間物 49 製備實例 56。LCMS 顯示 $MH^+ = 344$ ； $T_{RET} = 2.95$ 分鐘。

實例 57：2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1,3-𫫇唑-4-甲酸



氫氧化鋰(0.12克，5.2毫莫耳)之水(6毫升)溶液添加至實例 41(0.48克，1.3毫莫耳)之甲醇(20毫升)懸浮液中且所得混合物在50°C加熱2小時。真空蒸發溶劑且殘留物溶於水(50毫升)中，於冰浴中冷卻並藉添加鹽酸水溶液酸化至pH3。過濾沉澱物，以水洗滌並在40°C真空乾燥，獲得白色固體之實例 57(0.3克)。LCMS顯示 $MH^+ = 358$ ； $T_{RET} = 2.62$ 分鐘。

實例 58：2-[1-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-(1-甲基乙基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺



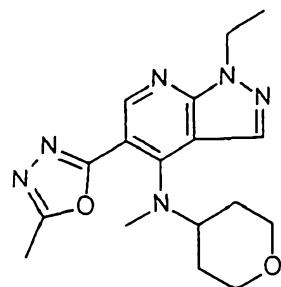
實例 58, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11} = \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

實例 57(0.05克，0.14毫莫耳)、HOBT(0.023克，0.17毫莫耳)、EDC(0.038克，0.2毫莫耳)之DMF(2毫升)混合物在20°C攪拌20分鐘。添加異丙胺(0.013毫升，0.15毫莫耳)且反應混合物攪拌隔夜。真空濃縮溶劑且殘留物溶於DCM。有機相以水洗滌接著以碳酸氫鈉溶液洗滌。水相以DCM萃取且合併之有機相真空濃縮。殘留物施加至SPE匣(胺基丙基，2克)並以MeOH溶離，合併適當溶離份並真空蒸發。殘留物又在SPE(矽膠，0.5克)上層析純化，以環己烷:乙酸乙酯(2:1接著1:1)溶離，獲得白色固體之實例58(0.012克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+ = 399$ ； $T_{\text{RET}} = 2.78$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

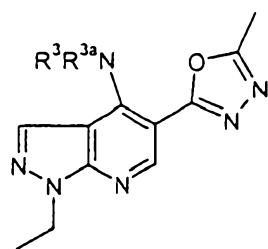
	$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$	起始胺	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例 59		嗎啉	426	2.56

實例 60：1-乙基-N-甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 53(0.076克，0.21毫莫耳)之磷醯氯(3毫升)在120°C加熱3小時接著真空蒸發。殘留物分配於DCM及水之間且有機相真空濃縮。殘留物藉質量導入之自動製備性HPLC純化，獲得實例 60(0.027克)。LCMS顯示 $MH^+ = 343$ ； $T_{RET} = 2.34$ 分鐘。

實例 61：反-4-{[1-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]胺基}環己醇



實例 61, $NR^3R^{3a} = NH-\text{Cyclohexyl}-OH$

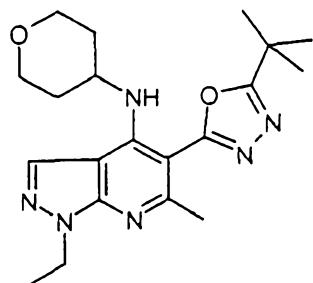
中間物 54(0.072克，0.63毫莫耳)、中間物 12(0.150克，0.57毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.51毫升)之乙腈(3毫升)在85°C加熱18小時接著真空蒸發。殘留物分配於DCM及水之間且有機相真空濃縮。殘留物藉質量導入之自動製備性HPLC純化，獲得實例 61(0.004克)。LCMS顯示 $MH^+ = 343$ ； $T_{RET} = 2.48$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備

下列：

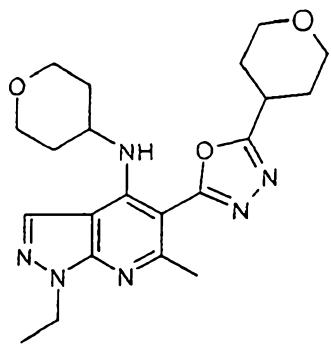
	NR^3R^{3a}	$\text{胺R}^3\text{R}^{3a}\text{NH}$	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例62		中間物55	329	2.59
實例63		中間物56	341	2.53
實例64		中間物57	371	2.60

實例 65：5-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1-乙基-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



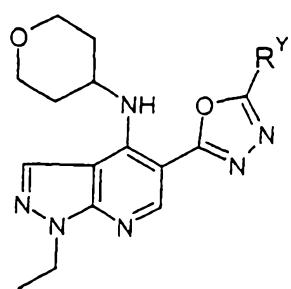
中間物 61(0.266克，0.56毫莫耳)之磷醯氯(10毫升)在120°C 加熱1.5小時接著真空蒸發。殘留物分配於DCM及水之間且有機相真空濃縮。殘留物藉SPE匣(矽膠，5克)以環己烷：乙酸乙酯(2:1、1:1接著2:3)溶離，獲得實例65(0.042克)。LCMS顯示 $\text{MH}^+=385$ ； $T_{\text{RET}}=3.05$ 分鐘。

實例 66：1-乙基-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5-[5-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,4-𫫇二唑-2-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



中間物 64(0.05克，0.11莫耳)及 Burgess試劑(0.053克，0.22莫耳)之 THF/DMF(1毫升，1:1)混合物中，在120°C微波爐(120 W)加熱5分鐘。反應混合物在150°C加熱，每間隔10分鐘添加額外量之 Burgess試劑(0.025克)四次，在第一及第三次期間微波爐額外加熱。反應混合物真空濃縮並藉SPE(矽膠，0.5克)純化，藉環己烷、環己烷:乙酸乙酯(2:3接著1:4)接著乙酸乙酯溶離。含所需物質之溶離份真空蒸發獲得實例 66(0.010克)。LCMS顯示 $MH^+ = 413$ ； $T_{RET} = 2.63$ 分鐘。

實例 67：5-(5-環丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



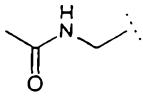
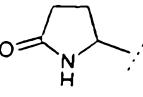
實例 67, $R^Y = \text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8$

中間物 65(0.05克，0.13毫莫耳)及 Burgess試劑(0.07克，0.3毫莫耳)之 THF(2毫升)在80°C加熱7小時。反應混合物真空濃縮且又添加 Burgess試劑(0.07克，0.3毫莫耳)之 THF(0.5毫升)且反應混合物回流18小時。反應真空濃縮且分配於

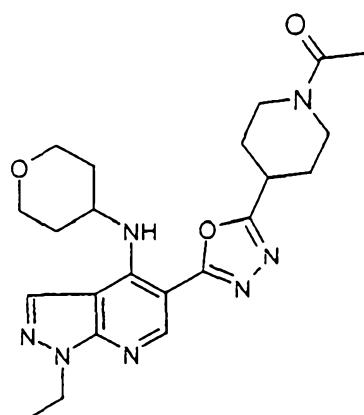
DCM及水之間。使用疏水性熔料(具聚丙烯外罩5微米孔徑之Whatman PTFE Filter Media)分離有機相。有機相真空蒸發且殘留物藉質量導入之自動製備性HPLC純化，獲得實例67(0.018克)。LCMS顯示 $MH^+ = 369$ ； $T_{RET} = 3.03$ 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑類似地製備下列：

	R^Y	起始中間物	MH^+ 離子	T_{RET} (分鐘)
實例68		中間物66	398	2.34
實例69		中間物67	386	2.29
實例70		中間物68	412	2.03
實例71		中間物69	411	2.92
實例72		中間物70	397	2.67
實例73		中間物71	385	2.65
實例74		中間物72	416	2.59
實例75		中間物73	383	3.22
實例76		中間物74	400	2.38
實例77		中間物75	413	2.79
實例78		中間物76	383	3.22

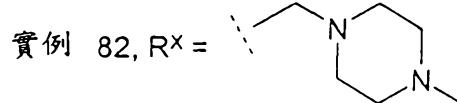
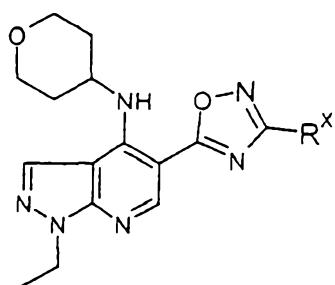
實例 79		中間物 77	396	2.88
實例 80		中間物 78	395	2.91

實例 81：5-[5-(1-乙醯基-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]哌啶-4-胺



中間物 79(0.18 毫莫耳)及 Burgess試劑(0.14 克，0.6 毫莫耳)之 THF(0.75 毫升)在 80°C 及氮氣下加熱 16 小時。反應此用氮氣流濃縮且殘留物溶於 DCM(8 毫升)。溶液以水攪拌並使用疏水性熔料(Whatman)分離有機相。有機相真空濃縮且物質藉質量導入之自動製備性 HPLC 純化，獲得實例 81(0.005 克)。LCMS 顯示 $MH^+ = 440$ ； $T_{RET} = 2.52$ 分鐘。

實例 82：1-乙基-5-{3-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]哌啶-4-胺



中間物 16(0.064 克，0.2 毫莫耳)、中間物 80(0.172 克，1 毫莫耳)、乙氧化鈉之 EtOH 溶液(0.19 毫升，21% 溶液)及粉末 4 埃分子篩(0.38 克)於 EtOH(2 毫升)之混合物在 82°C 及氮氣中攪拌 18 小時。過濾反應混合物，真空蒸發溶劑且殘留物施加至 SPE 匣(矽膠，2 克)。該匣以(i)環己烷、(ii)環己烷：乙酸乙酯(4:1、3:2、1:1、2:3、1:4)、(iii) EtOAc、(iv) MeOH 及(v)10% NH₃水溶液之 MeOH 溶離，獲得白色固體之實例 82(0.038 克)。LCMS 顯示 MH⁺=427；T_{RET}=2.10 分鐘。

使用相同或類似莫耳量之試劑及體積之溶劑，自中間物 16 類似地製備下列：

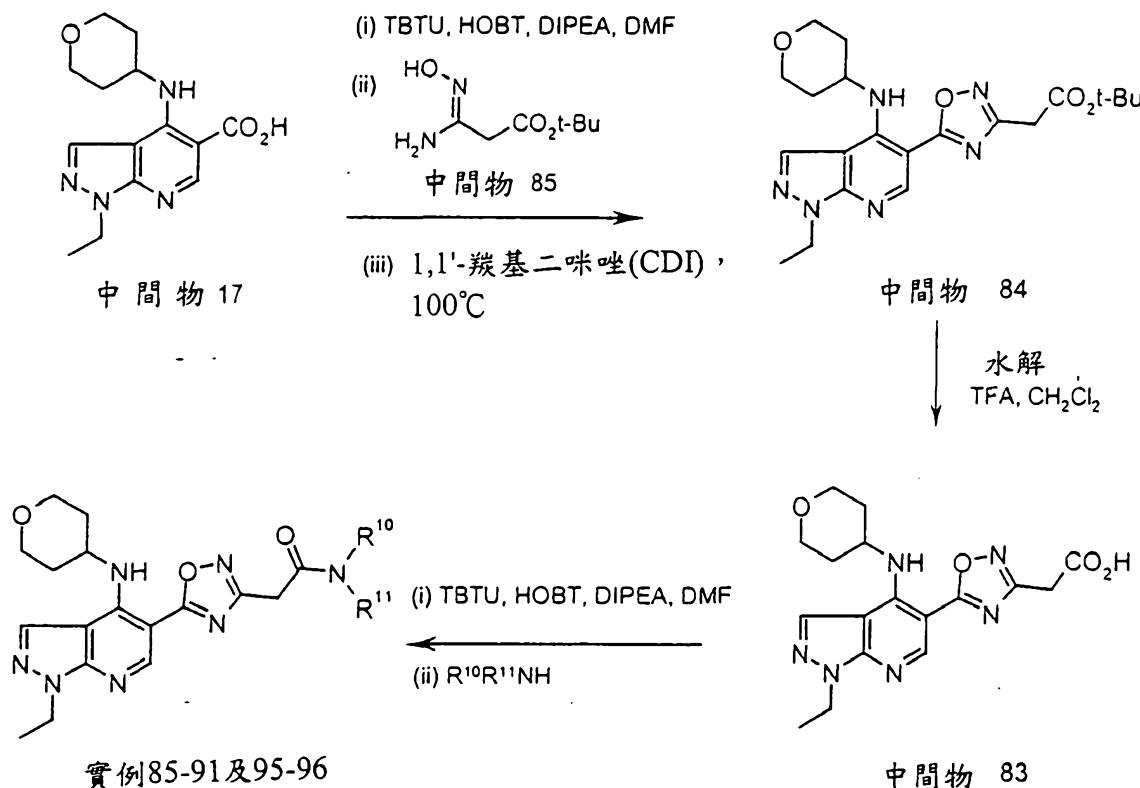
	R ^X	起始中間物(替代中間物 80)	MH ⁺	T _{RET} (分鐘)
實例 83		中間物 81	398	2.34
實例 84		中間物 82	426	2.6

實例 85 至 96：各種 5-{3-[經取代]-1,2,4-噁二唑-5-基}-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

實例 85 至 96 可自中間物 16 使用實例 28-31 或 82-84 所述之類似方法，使用類似或相同莫耳量試劑及/或體積之溶劑製備。

或者，實例 85 至 91 及實例 95 至 96(所有醯胺)可自對應羧酸化合物中間物 83 藉使羧酸基團活化(例如使用偶合劑如 EDC、HATU 或更好為 TBTU)並使活化之羧酸與適當胺

$R^{10}R^{11}NH$ 反應。此反應、較佳之試劑及中間物83結構示於下列反應圖中(中間物83具有如實例84之相同結構，但1,2,4-噁二唑側鏈 R^X 為 $-CH_2-C(O)OH$)：



如上述反應圖所示，中間物83可藉對應之第三丁基酯化合物中間物84(其中1,2,4-噁二唑側鏈 R^X 為 $-CH_2-C(O)-O-t\text{Bu}$)水解而製備。中間物84可自中間物17及中間物85製備，如上述反應圖所示。中間物85之製備已顯示於前文。

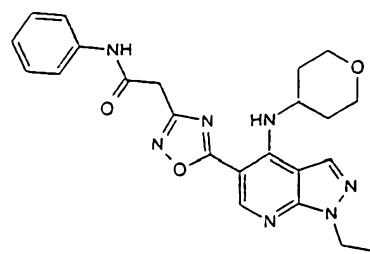
另一具體例中，實例85至91及實例95至96可自羧酸中間物83與 $R^{10}R^{11}NH$ 反應而製備，如上所示，但中間物83(其中1,2,4-噁二唑側鏈 R^X 為 $-CH_2-C(O)OH$)可自實例84藉使實例84之 R^X 內之醯胺鍵水解而製備，形成羧酸中間物83。

實例85至96之實例編號及對應結構如下：

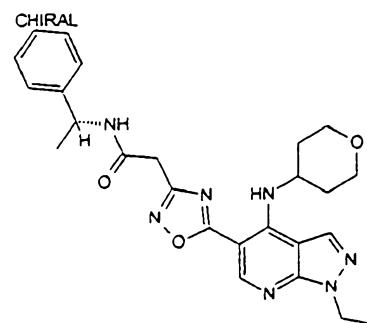
實例編號

結構

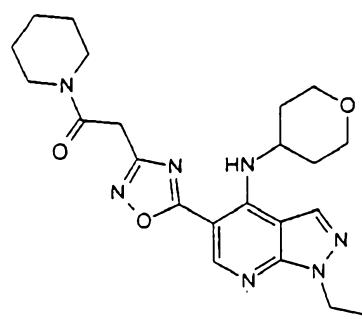
實例 85



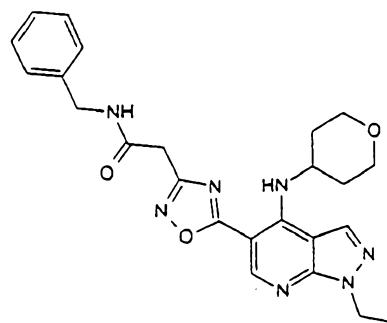
實例 86



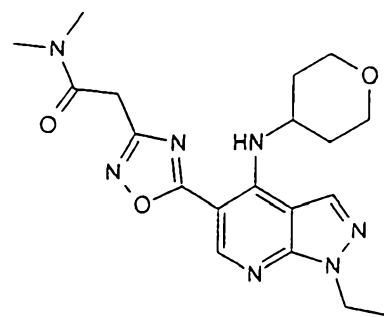
實例 87



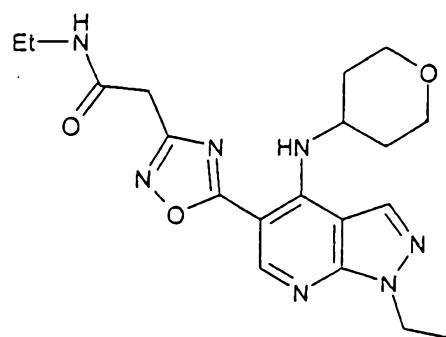
實例 88



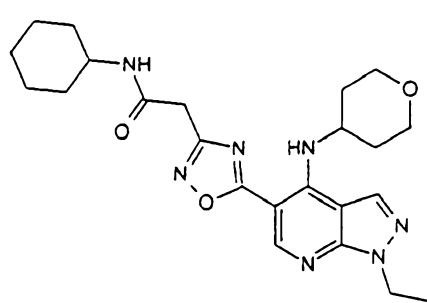
實例 89



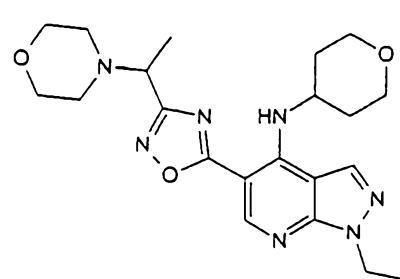
實例 90



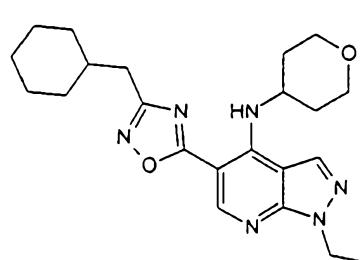
實例 91



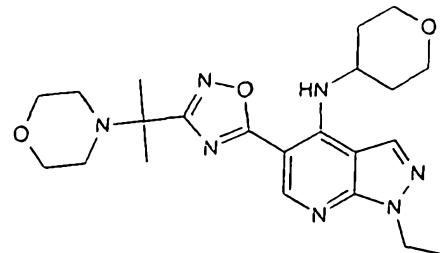
實例 92



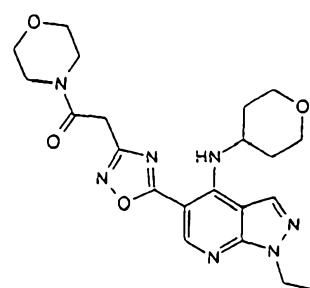
實例 93



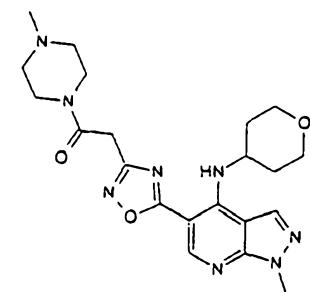
實例 94



實例 95



實例 96



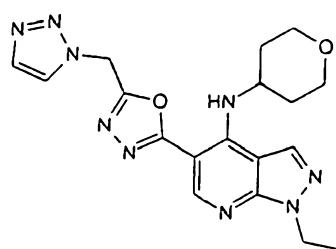
實例 97至125：各種 5-{5-[經取代]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

實例 97至125可使用實例 9、14、32-40、44-45、60-64、65-66及67-81任一實例所述類似方法，使用類似或相同莫耳量試劑及/或體積之溶劑製備。實例 97至125之實例編號及對應結構如下：

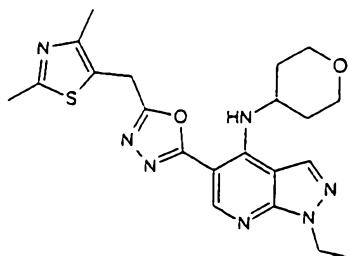
實例編號

結構

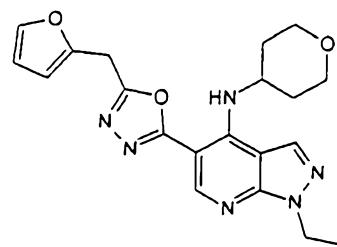
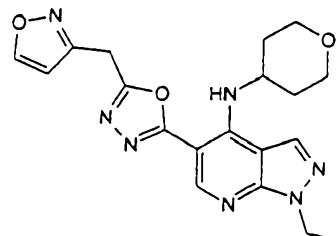
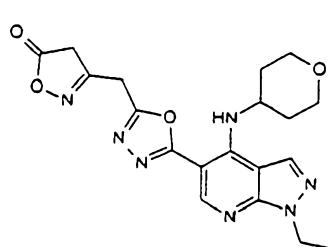
實例 97



實例 98

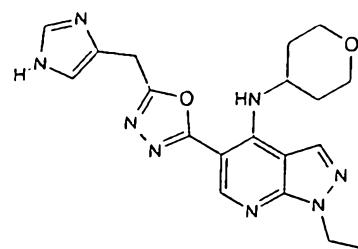


實例 99

實例
100實例
101

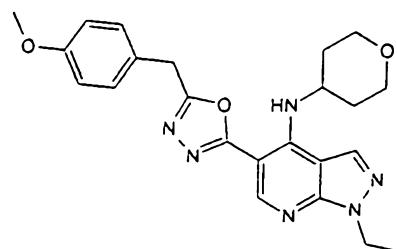
實例

102



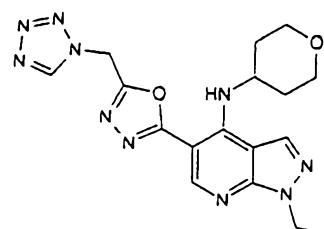
實例

103



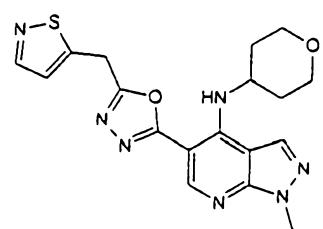
實例

104



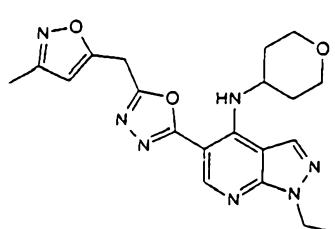
實例

105



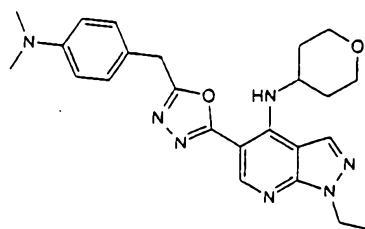
實例

106



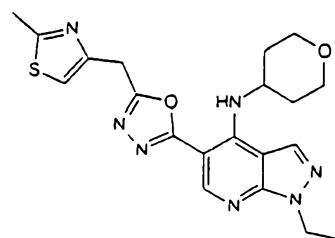
實例

107



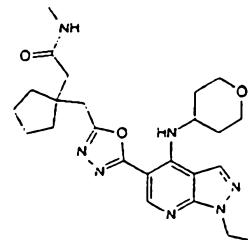
實例

108



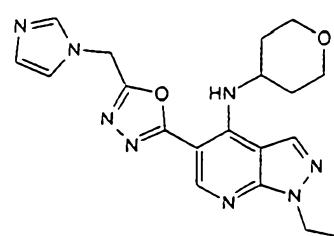
實例

109



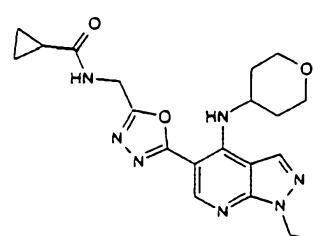
實例

110



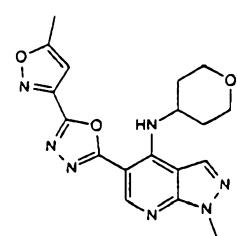
實例

111



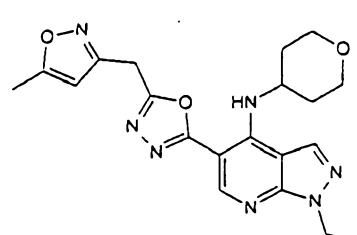
實例

112



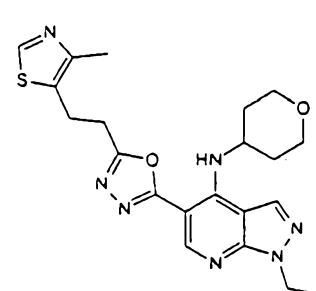
實例

113



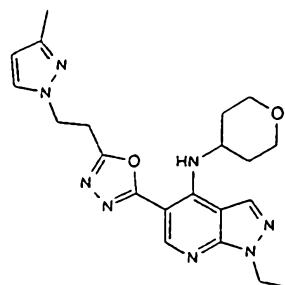
實例

114



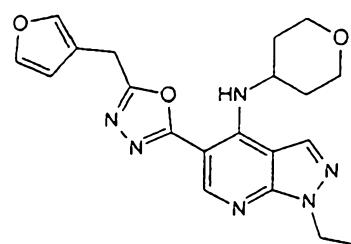
實例

115



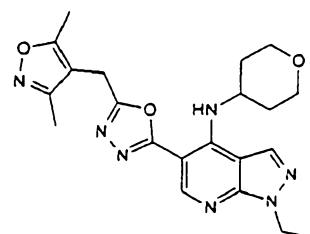
實例

116



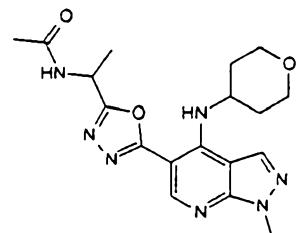
實例

117



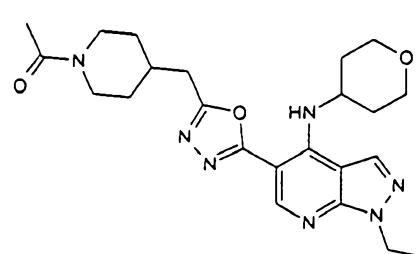
實例

118



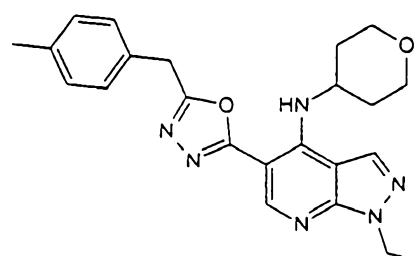
實例

119



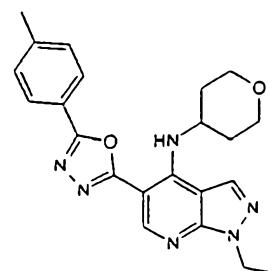
實例

120



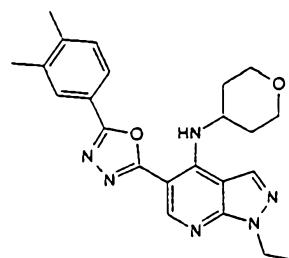
實例

121



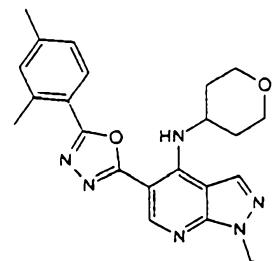
實例

122



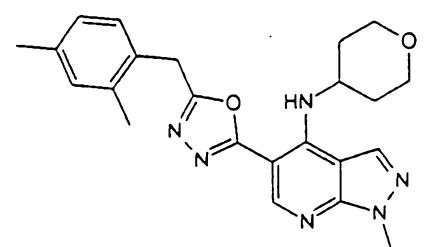
實例

123



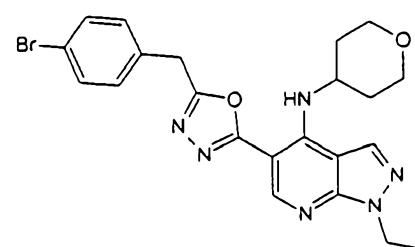
實例

124



實例

125



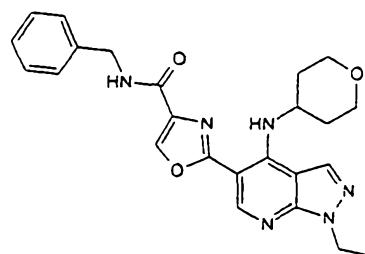
實例 126 至 145：各種 5-{4-[經取代]-噁唑-2-基}-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

實例 126 至 145(所有醯胺)可使用類似前述實例 58 所述方法，藉由使實例 57 與適當胺反應形成醯胺鍵而製備，但較好使用 HATU 替代 EDC 作為偶合劑，並使用與實例 58 類似或相同莫耳量之試劑及/或體積之溶劑。實例 126 至 145 之實例編號及對應結構如下：

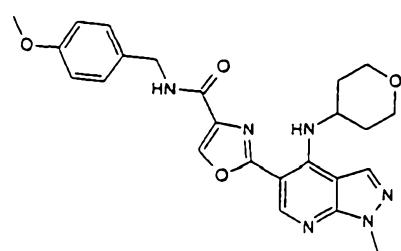
實例編號

結構

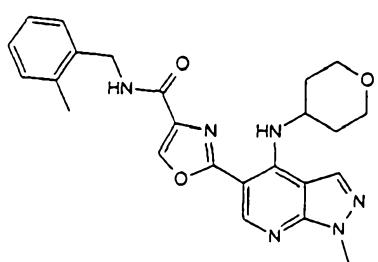
實例
126



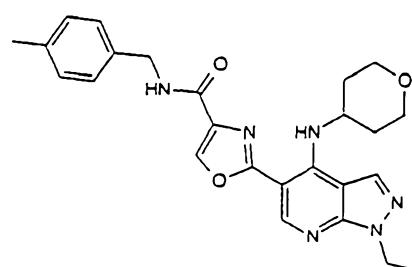
實例
127



實例
128

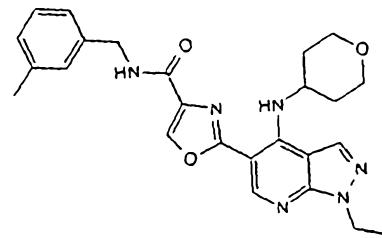


實例
129



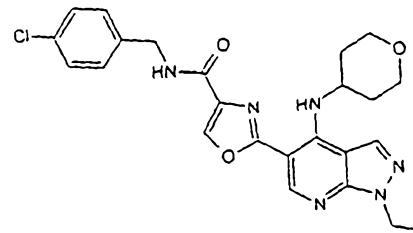
實例

130



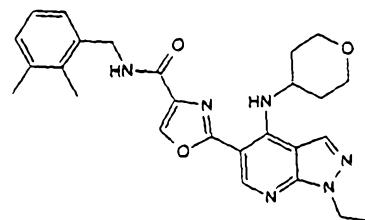
實例

131



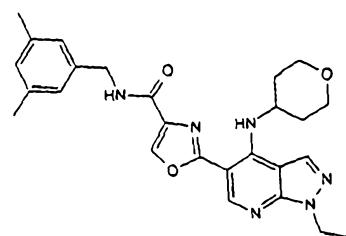
實例

132



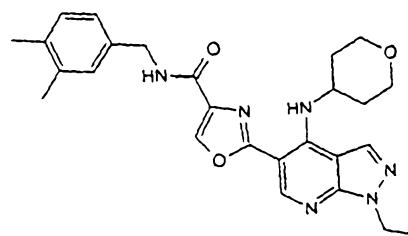
實例

133



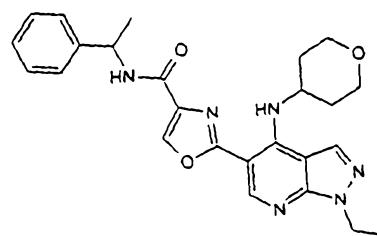
實例

134

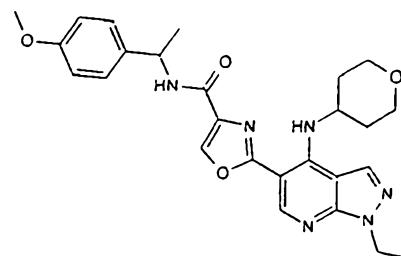


實例

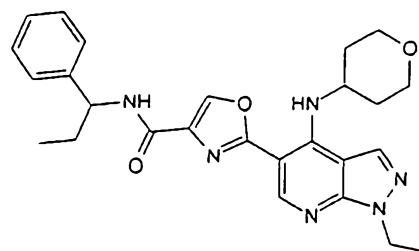
135



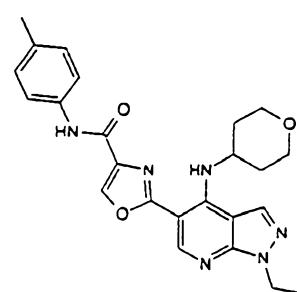
實例
136



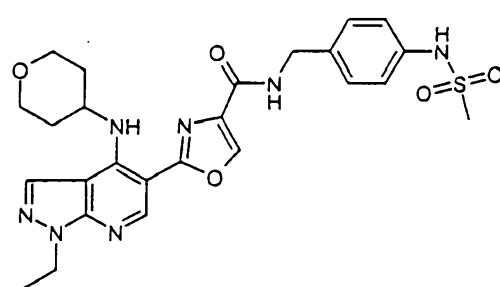
實例
137



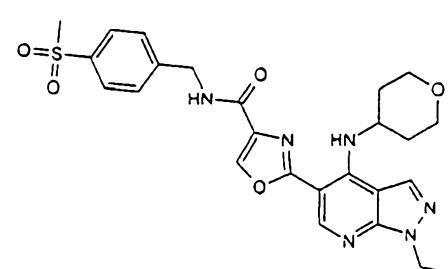
實例
138



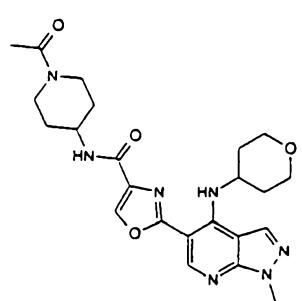
實例
139



實例
140

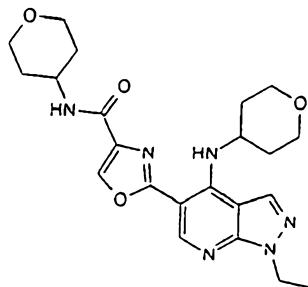


實例
141



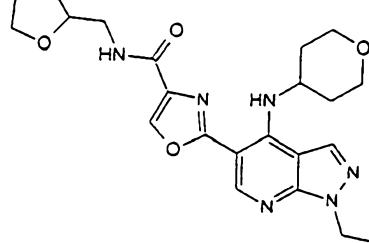
實例

142



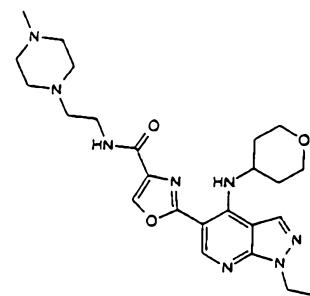
實例

143



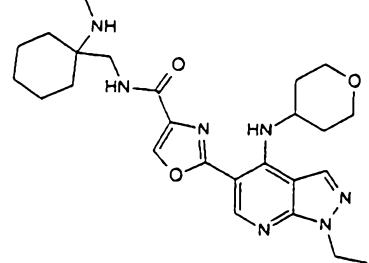
實例

144



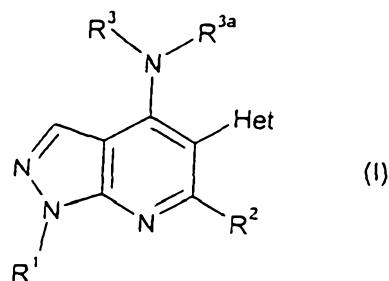
實例

145

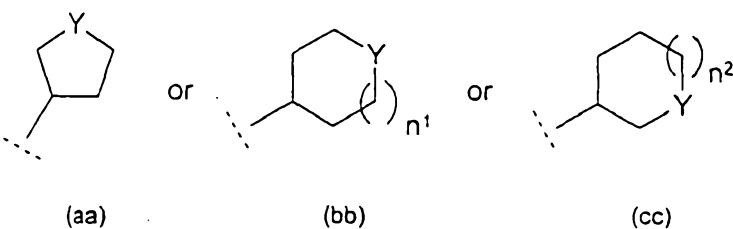


伍、中文發明摘要：

本發明有關式(I)之化合物或其鹽：

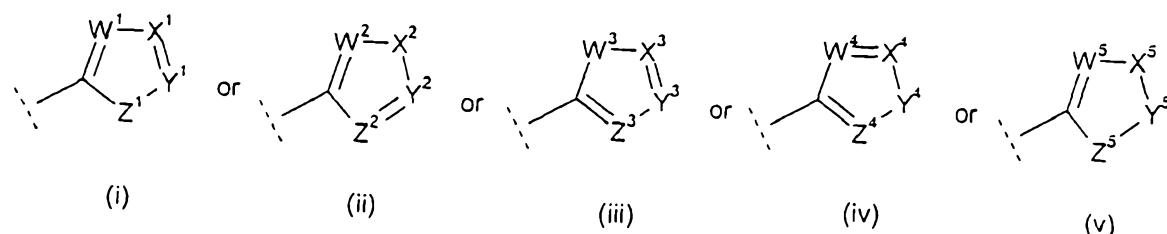


其中： R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 $-(CH_2)_2OH$ ； R^2 為氫原子(H)、甲基或 C_1 氟烷基； R^{3a} 為氫原子(H)或 C_{1-3} 烷基； R^3 為視情況經取代之分支 C_{3-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之單-不飽和- C_{5-7} 環烯基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之次式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基：



其中 n^1 及 n^2 獨立為 1 或 2；及 Y 為 O、S、 SO_2 或 NR^4 ；

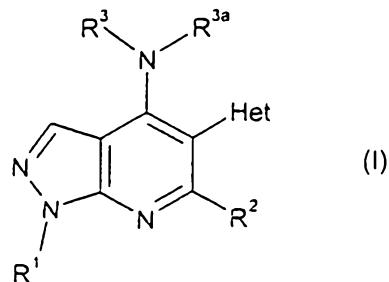
且其中 Het 為次式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)：



該化合物為磷酸二酯酶(PDE)之抑制劑，尤其是PDE4抑制劑。本發明又提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供治療及/或預防哺乳類如人類之發炎及/或過敏疾病例如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘或過敏性鼻炎之疾病之醫藥用途。

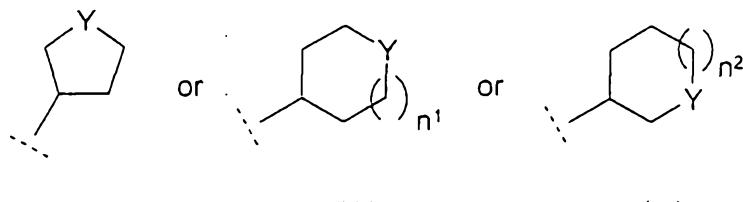
陸、英文發明摘要：

The invention relates to a compound of formula (I) or a salt thereof:



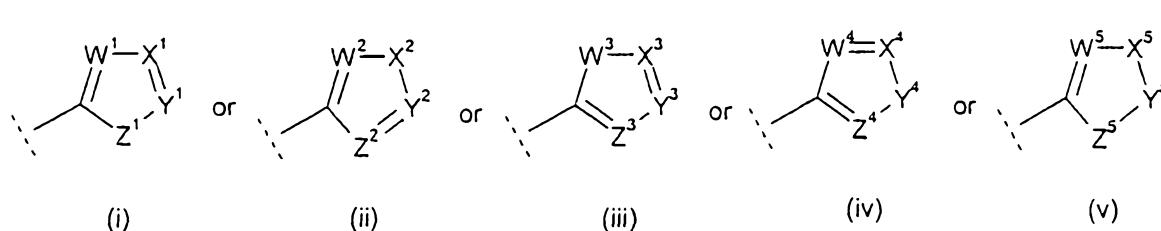
wherein: R¹ is C₁₋₄alkyl, C₁₋₃fluoroalkyl or -(CH₂)₂OH; R² is a hydrogen atom (H), methyl or C₁fluoroalkyl; R^{3a} is a hydrogen atom (H) or C₁₋₃alkyl;

R^3 is optionally substituted branched C₃₋₆alkyl, optionally substituted C₃₋₈cycloalkyl, optionally substituted mono-unsaturated-C₅₋₇cycloalkenyl, optionally substituted phenyl, or an optionally substituted heterocyclic group of sub-formula (aa), (bb) or (cc):



in which n_1^1 and n_2^2 independently are 1 or 2; and Y is O, S, SO_3 or NR_4^+ .

and wherein Het is of sub-formula (i), (ii), (iii), (iv) or (v);



The compounds are phosphodiesterase (PDE) inhibitors, in particular PDE4 inhibitors. Also provided is the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of an inflammatory and/or allergic disease in a mammal such as a human, for example chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, or allergic rhinitis.

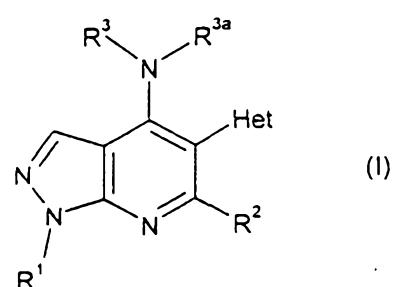
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



98.10.15 修正
補充

拾、申請專利範圍：

1. 5-{5-[(2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-1-乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺，或其鹽。
2. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽，及一或多種醫藥可接受性載體及/或賦型劑。
3. 如申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其適用於及/或採用於供吸入投藥。
4. 如申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其適用於及/或採用於供經口投藥。
5. 如申請專利範圍第2、3或4項之醫藥組合物，係用於治療及/或預防哺乳類如人類之發炎及/或過敏疾病或認知損傷。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該組合物係用於治療及/或預防哺乳類如人類之慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、風濕性關節炎或過敏性鼻炎。
7. 如申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該組合物係用於治療及/或預防哺乳類如人類之慢性阻塞性肺疾病(COPD)。
8. 如申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該組合物係用於治療及/或預防哺乳類如人類之氣喘。
9. 如申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該組合物係經口投藥且係如申請專利範圍第47項中定義之醫藥組合物。

10. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽之用途，係用於製造供治療及/或預防哺乳類如人類之發炎及/或過敏疾病或認知損傷之醫藥。
11. 如申請專利範圍第10項之用途，其中該醫藥係用於治療及/或預防哺乳類如人類之慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、風濕性關節炎或過敏性鼻炎。
12. 如申請專利範圍第11項之用途，其中該醫藥係用於治療及/或預防哺乳類如人類之慢性阻塞性肺疾病(COPD)。
13. 如申請專利範圍第11項之用途，其中該醫藥係用於治療及/或預防哺乳類如人類之氣喘。
14. 如申請專利範圍第10項之用途，其中該醫藥係經口投藥且係如申請專利範圍第4項中定義之醫藥組合物。