

公告本

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：93105362

※ 申請日期：93.3.2

※IPC 分類：

C07D 487/02, 491/02 (2006.01)
A61K 31/46, 31/505 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

P38 抑制劑及其使用方法

P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

陣列生化製藥公司 / ARRAY BIOPHARMA, INC.

代表人：(中文/英文)

約翰 摩爾 / MOORE, JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80301 圓石市核桃街 3200 號

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

參、發明人：(共 11 人)

發明人 1

姓 名：(中文/英文)

馬克 慕森 / MUNSON, MARK

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80027 路易斯市西仙人掌街 513 號

513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人2

姓 名：(中文/英文)

大衛 A 馬瑞斯卡 / MARESKA, DAVID A.

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80503 隆蒙特市栗子路 1000 號
1000 Chestnut Drive, Longmont, CO 80503, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人3

姓 名：(中文/英文)

揚保 金 / KIM, YOUNGBOO

住居所地址：(中文/英文)

日本 563-0029 大阪池田五月丘 5-1-3
5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, JAPAN 563-0029

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人4

姓 名：(中文/英文)

羅伯特 葛羅伯格 / GRONEBERG, ROBERT

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80304 圓石市黃松木街 958 號
958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人5

姓 名：(中文/英文)

詹姆士 利茲 / RIZZI, JAMES

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80503 隆蒙特市長景路 7180 號
7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人6

姓 名：(中文/英文)

瑪莎 羅德利古茲 / RODRIGUEZ, MARTHA

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80503 隆蒙特市飛燕草路 3549 號

3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人7

姓 名：(中文/英文)

金康赫 / KIM, GANGHYEOK

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80027 卓越市哈尤克路 2217 號

2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

韓國 / KOREA

發明人8

姓 名：(中文/英文)

蓋伊 威傑斯 / VIGERS, GUY

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80304 圓石市麥斯威爾街 510 號

510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人9

姓 名：(中文/英文)

強 瑞歐 / RAO, CHANG

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80503 隆蒙特市苜蓿溪路 1425 號

1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人 10

姓 名：(中文/英文)

迪梵 巴拉夏利 / BALACHARI, DEVAN

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80503 隆蒙特市弓木街 730 號

730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

發明人 11

姓 名：(中文/英文)

達瑞 哈威 / HARVEY, DARREN

住居所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州 80211 丹佛市西美景街 3250 號

3250 West Fairview Place, Denver, CO 80211, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

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 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2003.03.03；10/378,164

2. 美國；2003.10.15；10/688,849

2.

3.

4.

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。

是涉及到抑制調控前發炎細胞激素（像是 p38）的合成及產生之訊息途徑。

p38（也稱為 CSBP 或 RK）是一種絲胺酸/蘇胺酸有絲分裂原活化蛋白質激酶（MAPK），其已顯示可調控前發炎細胞激素。p38 一開始被鑑定為激酶，在以脂多糖（LPS）處理之後，於老鼠的單核細胞中變成酪胺酸磷酸化。在 p38 及細胞對細胞激素的反應間之連結，是由 Saklatvala J. 等人，*Cell* 78：1039-1049（1994）首先建立，其顯示 IL-1 可活化蛋白質激酶系列反應，導致小的熱休克蛋白 Hsp27 可能藉由有絲分裂原活化蛋白質活化的蛋白質激酶 2（MAPKAP 激酶-2）而磷酸化。衍生自純化激酶的肽序列之分析顯示，它是有關於在老鼠的單核細胞中被 LPS 活化的 p38 MAPK，Han J. 等人，*Science* 265：808-811（1994）。同時顯示 p38 MAPK 本身是受到對各種細胞逆境（包括暴露於 UV 輻射及滲透休克）反應的上游激酶而活化，以及直接磷酸化 Hsp27 的激酶本體經證實為 MAPKAP 激酶-2，Rouse J. 等人，*Cell* 78：1027-1037（1994）。其後，在史克必成公司（SmithKline Beecham）工作同仁，顯示 p38 MAPK 是一系列吡啶咪唑化合物的分子標的，可抑制 TNF 從 LPS-激發的人類單核細胞中產生，Lee J. 等人，*Nature* 372：739-746。這是一項關鍵性的發現，並且導致許多 p38 MAPK 的選擇性抑制劑之開發以及它在細胞激素訊息傳遞中的角色之評估。

目前已知多種形式的 p38 MAPK（ α 、 β 、 γ 、 δ ），

J. Respir. Crit. Care Med. 161: 659-668 (1999)。許多疾病狀態的破壞作用是由前發炎細胞激素的過量產生所引起。p38 抑制劑調控這個過量產生的能力，可使它們成為修飾疾病作用劑的優異候選者。

p38 抑制劑在各種廣泛認知的疾病模式中是活性的，並且在許多標準的發炎動物模式中顯示陽性的作用，包括大鼠膠原蛋白誘發的關節炎，Jackson J.R. 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284: 687-692 (1998)；大鼠佐劑誘發的關節炎，Badger A.M. 等人，*Arthritis Rheum.* 43: 175-183 (2000)、Badger A.M. 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1453-1461 (1996)；以及在老鼠中鹿角膠誘發的腳爪水腫，Nishikori T. 等人，*Eur. J. Pharm.* 451: 327-333 (2002)。在動物模式中，可阻斷 p38 的功能之分子，已顯示是有效於抑制骨骼溶蝕作用、發炎以及其他的免疫及發炎為基礎的病狀。因此，安全及有效的 p38 抑制劑將可提供一種治療使人衰弱的疾病之工具，該等疾病可藉由調節 p38 訊息傳遞而調控，像是但並不限於類風溼性關節炎。

p38 抑制劑是在此技藝中之人士所熟知的。早期的抑制劑之回顧有助於建立對於活體外及活體內增強的活性而言是重要的結構活性關連。參見，Salituro E.G. 等人，*Curr. Med. Chem.* 6: 807-823 (1999) 及 Foster M.L. 等人，*Drug News Perspect.* 13: 488-497 (2000)。較近代的回顧已集中於新抑制劑的結構歧異性，被探究作為 p38

$C=CHR^1$ 或 $CHOR^1$;

R^1 是 H 、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

Z 是具有 1 至 4 個碳的伸烷基，或具有 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中該伸烷基、伸烯基或伸炔基可以是經取代或未經取代的；

R^7 是 H 或經取代或未經取代的甲基；

Ar^1 是經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

A 是 H 、 OH 、胺保護基、 $Z_n-NR^2R^3$ 、 $Z_n-NR^2(C=O)R^2$ 、 $Z_n-SO_2R^2$ 、 Z_n-SOR^2 、 Z_n-SR^2 、 Z_n-OR^2 、 $Z_n-(C=O)R^2$ 、 $Z_n-(C=O)OR^2$ 、 $Z_n-O-(C=O)R^2$ 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

R^2 及 R^3 獨立地是 H 、 OH 、胺保護基、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、

炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的，或 R² 與 R³ 及 N 一起形成具有一個或多個雜原子的飽和或部份未飽和的雜環，其中該雜環可以是經取代或未經取代的，以及其中該雜環可稠合至芳香環；

B 是 H、NH₂ 或經取代或未經取代的甲基；

E 是 H、 Z_n -NR²R³、 Z_n -(C=O)R⁴、 Z_n -(C=O)R⁵、 Z_n -NR⁵(C=O)R⁵、 Z_n -O(C=O)R⁵、 Z_n -OR⁵、 Z_n -SO₂R⁵、 Z_n -SOR⁵、 Z_n -SR⁵、 Z_n -NH(C=O)NHR⁵ 或 R⁵；

R⁴ 是經取代或未經取代的天然或非天然胺基酸、經保護的天然或非天然胺基酸、NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵（其中 m 是 1 至 4 的整數）或 NR²R³；

R⁵ 是 H、OH、胺保護基、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

R⁶ 是天然胺基酸側鏈、 Z_n -NR²R³、 Z_n -OR⁵、 Z_n -SO₂R⁵、 Z_n -SOR⁵ 或 Z_n -SR⁵；以及

n 是 0 或 1；

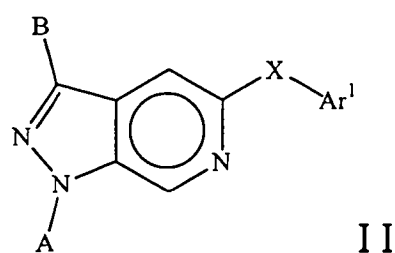
其限制條件為當 B 是 H 以及 A 是 CH=CH-R⁸ 時（其中 R⁸ 是經取代或未經取代的烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、

芳基或雜芳基)，則 $X-Ar^1$ 是取代基，其中當 X 是 O 、 S 、 $C=O$ 、 $S=O$ 、 $C=CH_2$ 、 CO_2 、 NH 或 $N(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 時， Ar^1 是不同之經取代或未經取代的芳基、雜芳基、 NH -烷基、 NH -環烷基、 NH -雜環烷基、 NH -芳基、 NH -雜芳基、 NH -烷氧基或 NH -二烷基鹼胺。

本發明也有關於式 I 化合物之醫藥上可接受的前藥物、醫藥上活性的代謝物以及醫藥上可接受的鹽。本發明也說明製造式 I 化合物之方法。

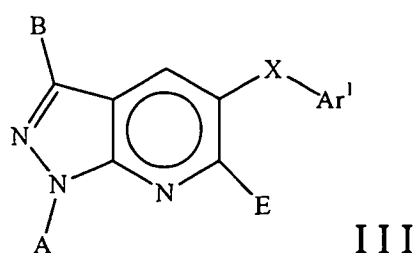
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 II 之化合物

:



其中 A 、 B 、 X 及 Ar^1 是如上述之定義。

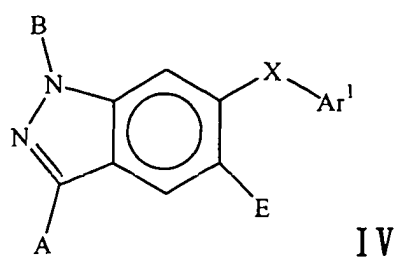
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 III 之化合物：



其中 A 、 B 、 X 、 E 及 Ar^1 是如上述之定義。

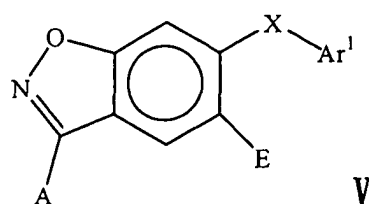
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 IV 之化合物

:



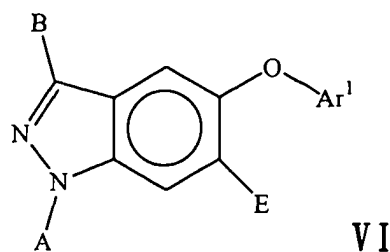
其中 A、B、X、E 及 Ar^1 是如上述之定義，其限制條件為當 B 是 H 以及 A 是 $CH=CH-R^8$ 時（其中 R^8 是經取代或未經取代的烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基），則 $X-Ar^1$ 是取代基，其中當 X 是 O、S、C=O、S=O、C=CH₂、CO₂、NH 或 N(C₁-C₈ 烷基)時， Ar^1 是不同之經取代或未經取代的芳基、雜芳基、NH-烷基、NH-環烷基、NH-雜環烷基、NH-芳基、NH-雜芳基、NH-烷氧基或 NH-二烷基鹼胺。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 V 之化合物：



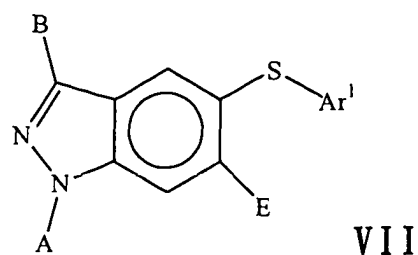
其中 A、X、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 VI 之化合物：



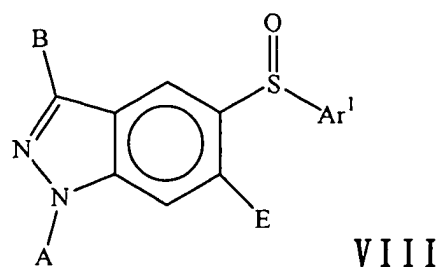
其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 VII 之化合物：



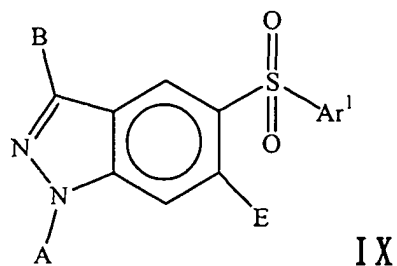
其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 VIII 之化合物：



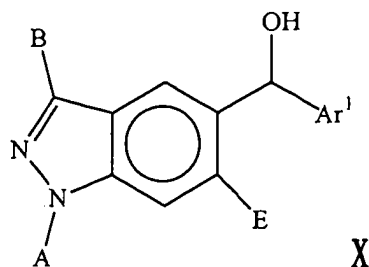
其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 IX 之化合物：



其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

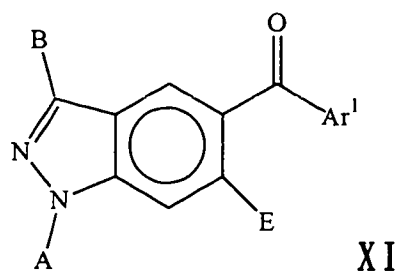
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 X 之化合物：



其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

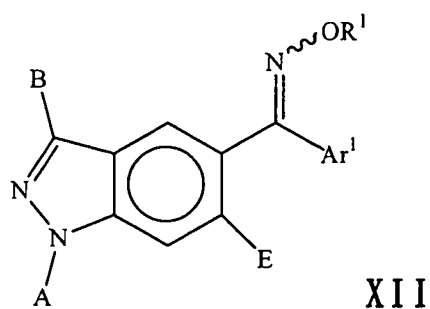
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XI 之化合物

:



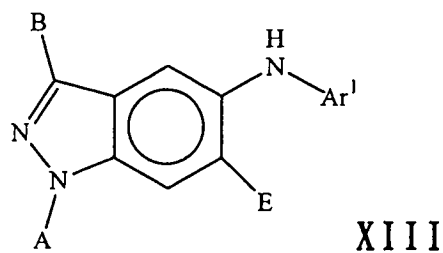
其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XII 之化合物：



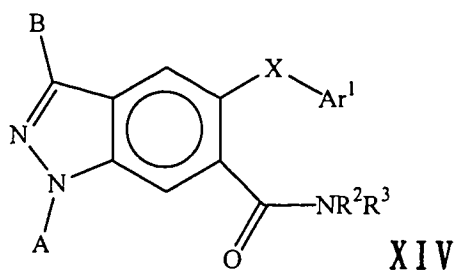
其中 A、B、E、 R^1 及 Ar^1 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XIII 之化合物：



其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

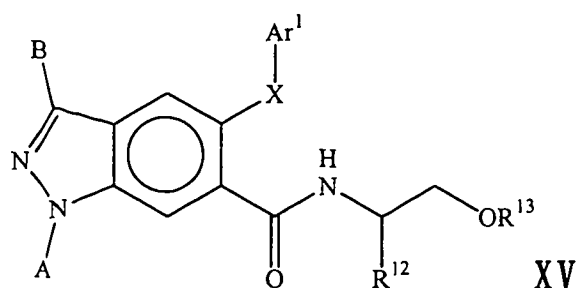
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XIV 之化合物：



其中 A、B、X、Ar¹、R² 及 R³ 是如上述之定義。

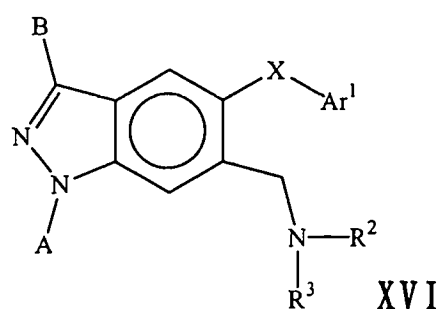
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XV 之化合物

:



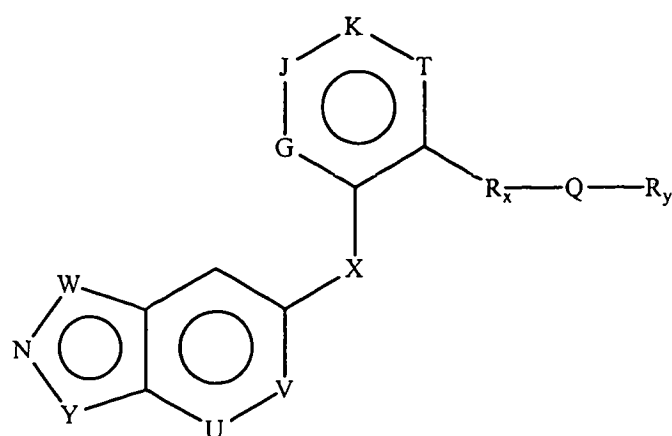
其中 A、B、X 及 Ar¹ 是如上述之定義，以及 R¹² 及 R¹³ 獨立地是烷基、烯丙基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可以是經取代或未經取代的。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XVI 之化合物：



其中 A、B、X、R²、R³ 及 Ar¹ 是如上述之定義。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XVII 之化合物：



其中

Y 是 CR^1 、O、S 或 NR^2 ；

W 是 CR^3 、N、 NR^4 、S 或 O，其限制條件為當 Y 是 CR^1 時，W 是 NR^4 、S 或 O，以及當 Y 是 NR^2 時，W 是 CR^3 或 N；

R^3 是 H、 NH_2 、F、Cl、甲基或經取代的甲基；

R^4 是 H 或甲基或經取代的甲基；

R^1 及 R^2 獨立地是 H、OH、胺保護基、 $Z_n-NR^aR^b$ 、 $Z_n-NR^a(C=O)R^b$ 、 $Z_n-SO_2R^a$ 、 Z_n-SOR^a 、 Z_n-SR^a 、 Z_n-OR^a 、 $Z_n-(C=O)R^a$ 、 $Z_n-(C=O)OR^a$ 、 $Z_n-O-(C=O)R^a$ 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

Ar^1 是芳基或雜芳基，其每一個都可以是經取代或未經取代的；

R^a 及 R^b 獨立地是 H、OH、胺保護基、醇保護基、酸保

護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n -Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

或 R^a 及 R^b 與它們連接的原子一起形成飽和或部份未飽和的雜環，在該環中具有一個或多個雜原子，其中該雜環可以是經取代或未經取代的，以及其中該雜環可稠合至芳香環；

Z 是具有 1 至 4 個碳的伸烷基，或具有 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中該伸烷基、伸烯基或伸炔基可以是經取代或未經取代的；

n 是 0 或 1；

U 是 CR^c 或 N；

V 是 CR^c 或 N；

R^c 是 H、F、Cl、甲基或經取代的甲基；

X 是 O、S、SO、SO₂、NR⁵、C=O、CH₂、CH₂Z_n-OH 或 C=NOR^d；

R⁵ 是 H、甲基或經取代的甲基；

R^d 是 H、PO₃H₂、SO₃H₂、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、

未飽和的)、 Z_n -雜環烷基(其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的)或 Z_n -Ar², 其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -Ar² 及 Z_n -雜環烷基可以是經取代或未經取代的;

Ar² 是芳基或雜芳基, 其每一個都可以是經取代或未經取代的, 其中該取代可以是獨立地選自 F、Cl、Br、CF₃、CN、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、-OR¹²、-SR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR¹³R¹²、-NR¹³SO₂R¹²、 Z_n -環烷基(其中該環烷基是飽和或部份未飽和的)、 Z_n -雜環烷基(其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的)或 Z_n -Ar¹ 的 1-3 個取代基, 其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的;

R¹² 及 R¹³ 獨立地是 H、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、 Z_n -環烷基(其中該環烷基是飽和或部份未飽和的)、 Z_n -雜環烷基(其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的)或 Z_n -Ar¹, 其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的;

其中當 Ar² 是以 -SO₂NR¹³R¹² 取代時, R¹² 及 R¹³ 可形成環烷基環或雜環烷基環, 其可以是經取代或未經取代的, 其

中該取代可以是選自烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 $-\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{SOR}^{12}$ 、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 $Z_n\text{-Ar}^1$ 的取代基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 $Z_n\text{-Ar}^1$ 可以是經取代或未經取代的；

其中當 Q 是 $-\text{CONR}^{11}$ 時， R_y 結合 R^{11} 是另外的環烷基環或雜環烷基環，其可以選自烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）、 $Z_n\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 的基團而取代或是未取代的，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基、 $Z_n\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 可以是經取代或未經取代的；以及

R^{14} 是烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 $Z_n\text{-Ar}^1$ ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 $Z_n\text{-Ar}^1$ 可以是經取代或

W 是 C、N、S 或 O，其限制條件為當 Y 是 C 時，W 是 N、S 或 O，以及當 Y 是 N 時，W 是 C 或 N；

U 是 CH 或 N；

V 是 C-E 或 N；

X 是 O、S、SO、SO₂、NR⁷、C=O、CHR⁷、-C=NOR¹、-C=CHR¹ 或 CHOR¹；

R¹ 是 H、PO₃H₂、SO₃H₂、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、Z_n-環烷基、Z_n-雜環烷基或 Z_n-Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、Z_n-環烷基、Z_n-雜環烷基或 Z_n-Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

Z 是具有 1 至 4 個碳的伸烷基，或具有 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中該伸烷基、伸烯基或伸炔基可以是經取代或未經取代的；

R⁷ 是 H 或經取代或未經取代的甲基；

Ar¹ 是經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

A 是 H、OH、胺保護基、Z_n-NR²R³、Z_n-NR²(C=O)R²、Z_n-SO₂R²、Z_n-SOR²、Z_n-SR²、Z_n-OR²、Z_n-(C=O)R²、Z_n-(C=O)OR²、Z_n-O-(C=O)R²、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、Z_n-環烷基、Z_n-雜環烷基或 Z_n-Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、Z_n-環烷基、Z_n-雜環烷基或 Z_n-Ar¹ 可以是經取代

或未經取代的；

R^2 及 R^3 獨立地是 H、OH、胺保護基、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的，或 R^2 與 R^3 及 N 一起形成具有一個或多個雜原子的飽和或部份未飽和的雜環，其中該雜環可以是經取代或未經取代的，以及其中該雜環可稠合至芳香環；

B 是 H、NH₂ 或經取代或未經取代的甲基；

E 是 H、 Z_n -NR²R³、 Z_n -(C=O)R⁴、 Z_n -(C=O)R⁵、 Z_n -NR⁵(C=O)R⁵、 Z_n -O(C=O)R⁵、 Z_n -OR⁵、 Z_n -SO₂R⁵、 Z_n -SOR⁵、 Z_n -SR⁵、 Z_n -NH(C=O)NHR⁵ 或 R⁵；

R^4 是經取代或未經取代的天然或非天然胺基酸、經保護的天然或非天然胺基酸、NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵（其中 m 是 1 至 4 的整數）或 NR²R³；

R^5 是 H、OH、胺保護基、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基或 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

R^6 是天然胺基酸側鏈、 $Z_n-NR^2R^3$ 、 Z_n-OR^5 、 $Z_n-SO_2R^5$ 、 Z_n-SOR^5 或 Z_n-SR^5 ；以及

n 是 0 或 1；

其限制條件為當 B 是 H 以及 A 是 $CH=CH-R^8$ 時（其中 R^8 是經取代或未經取代的烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基），則 $X-Ar^1$ 是取代基，其中當 X 是 O 、 S 、 $C=O$ 、 $S=O$ 、 $C=CH_2$ 、 CO_2 、 NH 或 $N(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 時， Ar^1 是不同之經取代或未經取代的芳基、雜芳基、 NH -烷基、 NH -環烷基、 NH -雜環烷基、 NH -芳基、 NH -雜芳基、 NH -烷氧基或 NH -二烷基鹼胺。

此處所使用的名詞“烷基”是指具有 1 至 12 個碳原子之飽和的直鏈或支鏈單價烴基，其中烷基視需要可獨立地以一個或多個下述之取代基而取代。烷基的例子包括，但並不限於，甲基、乙基、正-丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、第三-戊基、己基、異己基以及類似物。

“伸烷基”是指具有 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的飽和二價烴基，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基以及類似物。

名詞“烯基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的單價烴基，其包含至少一個雙鍵，例如，乙烯基、丙烯基以及類似物，其中烯基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代，並且包括具有“順式”或“反式”方向性或另一種選擇地“E”或“Z”方向性的基團。

名詞“伸烯基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的二價烴基，其包含至少一個雙鍵，其中伸烯基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。例子包括，但並不限於，伸乙烯基、伸丙烯基以及類似物。

名詞“炔基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的單價烴基，其包含至少一個三鍵。例子包括，但並不限於，乙炔基、丙炔基以及類似物，其中炔基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。

名詞“伸炔基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的二價烴基，其包含至少一個三鍵，其中炔基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。

名詞“烯丙基”是指具有式 $RC=CHCH_2R$ 之基團，其中 R 是烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基或此處所定義的任何取代基，其中烯丙基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。

名詞“環烷基”是指具有 3 至 12 個碳原子之飽和或部份未飽和的環狀烴基，其中環烷基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。名詞“環烷基”更包括二環及三環的環烷基結構，其中二環及三環結構可包括飽和或部份未飽和的環烷基，其稠合至飽和或部份未飽和的環烷基或雜環烷基環或芳基或雜芳基環。環烷基的例子包括，但並不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及類似物。

名詞“雜烷基”是指 1 至 12 個碳原子之飽和的直鏈或

“胺保護基”是指在合成步驟期間，欲保護氮原子對抗不想要的反應之有機基團，並且包括，但並不限於，苄基、苄氧羰基（CBZ）、第三-丁氧羰基（Boc）、三氟乙醯基以及類似物。

“醇保護基”是指在合成步驟期間，欲保護醇基或取代基對抗不想要的反應之有機基團，並且包括，但並不限於，（三甲基甲矽烷基）乙氧基甲基（SEM）、第三-丁基、甲氧基甲基（MOM）以及類似物。

“硫保護基”是指在合成步驟期間，欲保護硫基或取代基對抗不想要的反應之有機基團，並且包括，但並不限於，苄基、（三甲基甲矽烷基）乙氧基甲基（SEM）、第三-丁基、三苯甲基以及類似物。

“酸保護基”是指在合成步驟期間，欲保護酸基或取代基對抗不想要的反應之有機基團，並且包括，但並不限於，苄基、（三甲基甲矽烷基）乙氧基甲基（SEM）、甲基乙基酯及第三-丁基酯以及類似物。

一般而言，式 I 至 XVII 的化合物之各種分子部份或官能基，視需要可藉由一個或多個取代基而取代。適合於本發明目的之取代基的例子包括，但並不限於，鹵素、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基、 Z_n -OR、 Z_n -NO₂、 Z_n -CN、 Z_n -CO₂R、 Z_n -(C=O)R、 Z_n -O(C=O)R、 Z_n -O-烷基、 Z_n -OAr、 Z_n -SH、 Z_n -SR、 Z_n -SOR、 Z_n -SOSR、 Z_n -S-Ar、 Z_n -SOAr、 Z_n -SO₂Ar、芳基、雜芳基、 Z_n -Ar、 Z_n -

$(C=O)NR^2R^3$ 、 $Z_n-NR^2R^3$ 、 $Z_n-NR(C=O)R$ 、 $Z_n-SO_2NR^2R^3$ 、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、胺保護基、醇保護基、硫保護基或酸保護基，其中：

Z 是具有 1 至 4 個碳的伸烷基，或具有 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中該伸烷基、伸烯基或伸炔基可以是經取代或未經取代的；

n 是 0 或 1；

R^1 、 R^2 及 R^3 是烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基或 Z_n -雜環烷基；以及

Ar 是芳基或雜芳基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基、 Ar 、 R^1 、 R^2 及 R^3 可以是進一步經取代或未經取代的。

本發明之化合物可具有一個或多個非對稱中心；這樣的化合物可因此以個別的(R)-或(S)-立體異構物或其混合物的形式而製造。除非有其他不同的指明，否則在說明書及申請專利範圍中特定化合物的說明或命名，都想要包括個別的對映異構物及其混合物、外消旋物或其他。因此，本發明也包括式 I 至 XVII 的外消旋物及分解的對映異構物以及非對映異構物化合物。用於測定立體化學及分離立體異構物的方法是在此技藝中所熟知的（參見“高級有機化學”第四章中的討論，第四版，J. March 編輯，John Wiley and Sons，紐約，1992）。

除了式 I 至 XVII 化合物之外，本發明也包括該等化合物之溶劑化物、醫藥上可接受的前藥物、醫藥上活性的代謝物以及醫藥上可接受的鹽。

名詞“溶劑化物”是指分子與一種或多種溶劑分子之聚集體。

“醫藥上可接受的前藥物”是一化合物，其在生理條件下或藉由溶劑分解作用，可轉換成特定化合物或該化合物之醫藥上可接受的鹽。

“醫藥上活性的代謝物”是特定化合物或其鹽經由體內的代謝作用所產生的藥學活性產物。化合物的代謝物可利用在此技藝中已知的例行技術而鑑定，以及它們的活性可利用測試（例如此處所說明的測試）而測定。

化合物的前藥物及活性代謝物，可利用在此技藝中已知的例行技術而鑑定。各種形式的前藥物是在此技藝中已知的。這樣的前藥物衍生物的例子，例如，參見：a) 前藥物之設計，H. Bundgaard 編輯（Elsevier，1985）及酵素學方法，第 42 卷，第 309-396 頁，K. Widder 等人編輯（大學出版，1985）；b) 藥物設計及開發之教科書，Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編輯，第五章，H. Bundgaard，“前藥物之設計及應用”，第 113-191 頁（1991）；c) H. Bundgaard，高級藥物傳遞回顧，8：1-38（1992）；d) H. Bundgaard 等人，*J. Pharm. Sci.* 77：285（1988）；以及 e) N. Kakeya 等人，*Chem. Pharm. Bull.* 32：692（1984），其每一篇都以引用方式納入本文

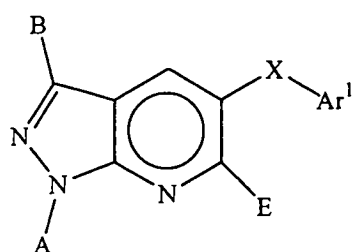
中。

“醫藥上可接受的鹽”是可保持特定化合物的游離酸及鹼之生物有效性，並請不是生物上或其他不想要的鹽。本發明之化合物可具有足夠的酸性基團、足夠的鹼性基團或兩個官能基，並且因此可與許多無機或有機鹼以及無機或有機酸的任一個反應，以形成醫藥上可接受的鹽。醫藥上可接受的鹽的例子，包括藉由將本發明化合物與無機或有機酸或無機鹼反應所製備的鹽，這樣的鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異-丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、鹼式醋酸鹽、反式丁烯二酸鹽、順式丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基-苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽以及扁桃酸鹽。

如果本發明之化合物是鹼的話，則所要之醫藥上可接受的鹽可藉由在此技藝中可獲得之適合方法而製備，例如，將游離鹼以無機酸（例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物）或以有機酸（醋酸、順式丁烯二酸、

在一般的合成方法中，式 II 的吡唑化合物是以下述方法製備。將 2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶在適合的無水溶劑中，以芳基或雜芳基苯酚或苯硫酚及鹼（例如氫化鈉）處理。在適當的時間之後，將反應混合物在有機溶劑及水之間分配，並且將 2-O-芳基或 S-芳基取代的-4-甲基-5-硝基吡啶中間產物化合物自有機層中分離。然後藉由例如在醋酸中以鐵粉處理，加熱一段時間，接著以適合的鹼（例如氫氧化鈉）處理，而還原 NO_2 取代基。藉由將反應混合物以有機溶劑萃取，而分離所得的苯胺中間產物。中間產物苯胺化合物接著與四氟硼酸銨結合，然後加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），以形成式 II 的二環吡唑化合物，其中 A 是氫。為了製備式 II 之 1-N-取代的吡唑化合物（其中 A 是不同於氫者），因此，將吡唑化合物與適合的鹼及式 RX 化合物反應（其中 X 是鹵素，以及 R 是上述定義的烷基、烯丙基、烯基、炔基、烯丙基、環烷基、雜環烷基、苄基或 CH_2 -雜芳基）。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 III 之化合物：



III

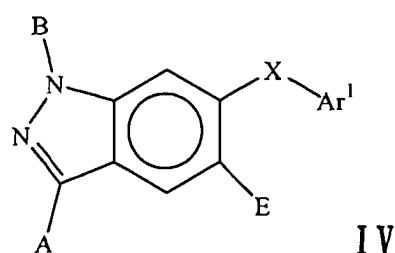
其中 A、B、X、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 7-8 圖顯示具有通式 III 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 III 的化合物是以下述方法製

備。將芳基苯硫酚或芳基苯酚在無水溶劑中加到強鹼，然後與 5-氯-3-甲基-2-硝基吡啶反應，得到 6-S-芳基或 6-O-芳基取代的 2-甲基-3-硝基吡啶中間產物化合物。藉由例如在醋酸中以鐵粉處理，加熱一段時間，接著以適合的鹼（例如氫氧化鈉）處理，而還原 NO_2 取代基。藉由將反應混合物以有機溶劑萃取，而分離所得的苯胺中間產物。中間產物苯胺化合物接著與四氟硼酸銨結合，然後加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），以形成式 III 的二環氮雜吡啶化合物，其中 A 是氫。為了製備式 III 之 1-N-取代的氮雜吡啶化合物（其中 A 是不同於氫者），因此，將氮雜吡啶化合物與適合的鹼及式 RX 化合物反應（其中 X 是鹵素，以及 R 是上述定義的烷基、烯丙基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苄基或 CH_2 -雜芳基）。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 IV 之化合物

:



其中 A、B、X、E 及 Ar^1 是如上述之定義，其限制條件為當 B 是 H 以及 A 是 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^8$ 時（其中 R^8 是經取代或未經取代的烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基），則 $\text{X}-\text{Ar}^1$ 是取代基，其中當 X 是 O、S、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{CH}_2$ 、 CO_2 、NH 或 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 時， Ar^1 是不同之經取代或未經取代的芳基、雜芳基、NH-烷基、NH-環烷基、NH-雜環烷基

、NH-芳基、NH-雜芳基、NH-烷氧基或NH-二烷基醯胺。

第 9-13 圖顯示具有通式 IV 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 IV 的化合物是以下述方法製備。將 6-硝基吡啶以鹼及碘處理，並將得到的 3-碘-6-硝基吡啶以鹼及胺保護基作用劑處理（例如，三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯（SEM-Cl））。將保護的 6-硝基吡啶化合物以反式-2-苯基乙烯基硼酸及適合的觸媒（例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）處理，得到 1-N-苯基乙烯基-6-硝基吡啶中間產物化合物。以還原劑（例如肼）及適合的觸媒（例如碳上的鈀）還原 6- NO_2 取代基，得到 1-N-取代的-6-胺基吡啶衍生物。將這個衍生物以亞硝酸鈉處理，然後再加入碘化鈉及碘，得到 1-N-保護的-3-苯基乙烯基-6-碘吡啶衍生物。將這個衍生物以氧化劑（例如，四氧化銨或高碘酸鈉）處理，得到 1-N-保護的 3-碳醛-6-碘吡啶衍生物。這個衍生物可接著用於許多的合成步驟，以得到本發明之各種的吡啶化合物，例如，在實施例中所說明的吡啶化合物。

在另一個合成方法中，式 IV 之 6-OAr-取代的化合物是以下述方法製備。將 2-氟-4-羥基乙醯苯以適合的苯酚保護基試劑處理，然後再加入肼同時加熱，以誘發環化作用，得到吡啶化合物。吡啶化合物是以適合的胺保護基試劑而 1-N-保護的。將苯酚保護基移除，並以芳基硼酸處理，然後再移除胺保護基，得到式 IV 之 6-OAr-取代的化合物。

在另一個合成方法中，式 IV 之 6-SAr-取代的化合物

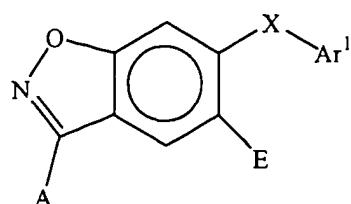
是以下述方法製備。將 4-氟苯硫酚以強鹼（例如第三-丁醇鉀）處理，並將 2,4-二氟苯丙酮加到所得的酚鹽。將肼加到所得的中間產物，然後加熱至誘發環化作用，得到式 IV 之 6-SAr-取代的化合物。

在另一個合成方法中，式 IV 之 5-OAr-及 5-SAr-取代的化合物是以下述方法製備。將 5-氟-2-硝基苯甲酸進行酯化作用，然後以 ArOH 或 ArSH 及強鹼的混合物處理所得的酯，得到 5-XAr-取代的 2-硝基苯甲酸甲酯，其中 X 是 O 或 S。將這個酯進行皂化作用，然後加入氫氧化銨，得到 2-硝基苯醯胺中間產物。將 2-硝基苯醯胺藉由以草醯氯處理，而轉換成 2-硝基苄腈中間產物。將硝基取代基還原，然後加入亞硝酸鈉，得到式 IV 之 3-胺基-5-XAr-取代的吡啶化合物，其中 X 是 O 或 S。

在另一個合成方法中，式 IV 之 6-OAr-取代的化合物是以下述方法製備。將 2-氟-4-羥基苄腈與芳基硼酸、醋酸銅及鹼結合，得到 2-氟-4-芳氧基苄腈中間產物。將這個衍生物與肼之攪拌溶液迴流，得到 3-胺基-6-芳氧基-吡啶化合物。這個化合物可利用熟悉於此技藝者所熟知之標準醯胺合成化學，而使用作為合成 3-醯胺吡啶衍生物之原料。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 V 之化合物

:

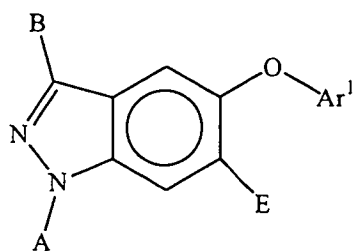


V

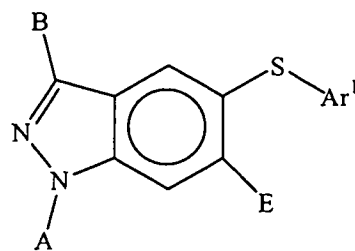
其中 A、X、E 及 Ar¹ 是如上述之定義。

第 24-26 圖顯示具有通式 V 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 V 的化合物是以下述方法製備。將 4-氟-2-羥基苯甲酸酯化，並將 2-羥基以適合的醇保護基而保護。氟基團以 O-Ar 或 S-Ar 之取代，是藉由以鹼及 ArOH 或 ArSH 的處理而達成，其中 Ar 是如上述定義之芳基或雜芳基。移除醇保護基並將酯皂化，然後以羧基二咪唑處理至產生環化作用，得到 6-OAr 或 6-SAr-3-羥基苯並異噁唑化合物。將 3-羥基苯並異噁唑化合物藉由以 POCl_3 及鹼處理，而轉換成 3-氯苯並異噁唑衍生物。產物接著可用於製備本發明之 3-O-Ar-或 3-NH-Ar-取代的苯並異噁唑化合物。例如，6-取代的-3-氯苯並異噁唑化合物可加到 ArOH 及強鹼（例如氫化鈉）的混合物，得到 6-取代的-3-O-Ar-苯並異噁唑衍生物。在另一個合成方法中，6-取代的-3-氯苯並異噁唑化合物可加到 ArNH_2 及強鹼的混合物，得到 6-取代的-3-NHAr-苯並異噁唑衍生物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 VI 及 VII 之化合物：



VI



VII

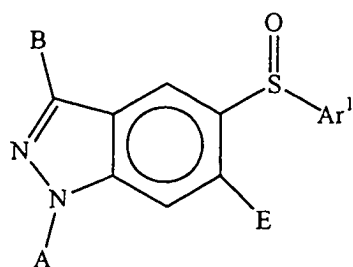
其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 14-15 圖顯示具有通式 VI 的特定化合物之合成實例，以及第 18、19 及 23 圖顯示具有通式 VII 的特定化合物

之合成實例。在一般的合成方法中，式 VI 及 VII 的化合物是以下述方法製備。5-碘-1H-吡啶是藉由將 5-胺基-1H-吡啶以 NaNO_2 於水中的溶液處理，然後加入碘化鉀而製備。藉由將反應混合物以有機溶劑萃取而分離產物之後，產物可進一步用於各種合成方法中，以得到本發明之吡啶化合物。在一種方法中，5-碘-1H-吡啶的 1-胺基是以適合的胺保護基而保護，並將保護的 5-碘吡啶以鹼、銅粉及芳基苯酚或芳基苯硫酚處理，得到 5-O-芳基取代的吡啶（式 VI）或 5-S-芳基取代的吡啶（式 VII）。將胺保護基移除，得到具有式 VI 或 VII 的本發明化合物。

在另一途徑中，5-碘-1H-吡啶是以鹼及 RX 或 $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{X}$ 處理，其中 R 是烷基或烯丙基， Ar^1 是如上述定義之芳基或雜芳基，以及 X 是鹵素或其他適合的離基。1-N-取代的 5-碘吡啶接著以鹼、銅粉及芳基苯硫酚或芳基苯酚處理，得到本發明之 5-O-芳基取代的吡啶（式 VI）或 5-S-芳基 1-N-取代的吡啶（式 VII）化合物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 VIII 之化合物：



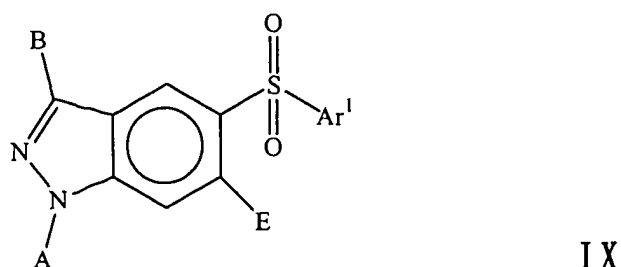
VIII

其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 22 圖顯示具有通式 VIII 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 VIII 化合物是藉由將式 VII 化

合物以氧化劑氧化而製備，該氧化劑可將芳硫醚氧化成對應的芳基亞磺醯衍生物。

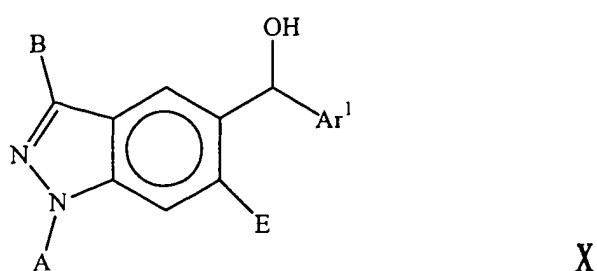
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 IX 之化合物：



其中 A、B、E 及 Ar¹ 是如上述之定義。

第 21 圖顯示具有通式 IX 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 IX 化合物是藉由將式 VII 化合物以氧化劑氧化而製備，該氧化劑可將芳硫醚氧化成對應的芳基亞磺醯衍生物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 X 之化合物：



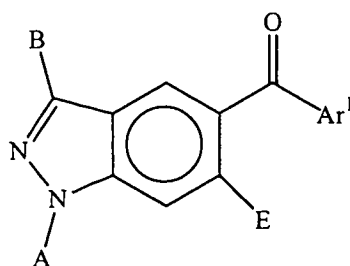
其中 A、B、E 及 Ar¹ 是如上述之定義。

第 31 圖顯示具有通式 X 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 X 化合物是以下述方法製備。將 4-溴-2-甲基苯胺加到四氯硼酸銨及醋酸的混合物中。於一段時間之後，將亞硝酸鈉加到混合物，然後再加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），得到 5-溴吡啶

。在鹼的存在下，將溴吡啶以 RBr 處理，得到 1-N-取代的 5-溴吡啶衍生物，其中 R 是如上述定義式 X 中的“A”，但除了氫以外。在強鹼的存在下（例如丁基鋰），將 1-N-取代的衍生物以 Ar^1CHO 處理（其中 Ar^1 是如上述之定義），得到式 X 之醇化合物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XI 之化合物

:



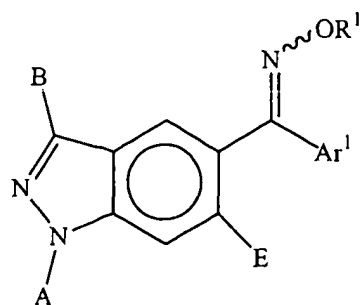
XI

其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 32 圖顯示具有通式 XI 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 XI 化合物是以下述方法製備。將 4-溴-2-甲基苯胺加到四氟硼酸銨及醋酸的混合物中。於一段時間之後，將亞硝酸鈉加到混合物，然後再加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），得到 5-溴吡啶。在鹼的存在下，將溴吡啶以 RBr 處理，得到 1-N-取代的 5-溴吡啶中間產物，其中 R 是如上述定義式 XI 中的“A”，但除了氫以外。在強鹼的存在下（例如丁基鋰），將 1-N-取代的中間產物以 Ar^1CHO 處理（其中 Ar^1 是如上述之定義），然後再以適合的氧化劑處理，得到式 XI 之 1-N-取代的化合物。另一個合成式 XI 化合物之方法是顯示於第 33 圖。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XII 之化合

物：

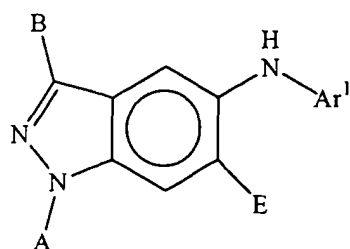


XII

其中 A、B、E、R¹ 及 Ar¹ 是如上述之定義。

第 27 圖顯示具有通式 XII 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 XII 化合物是以下述方法製備。將 4-溴-2-甲基苯胺加到四氟硼酸銨及醋酸的混合物中。於一段時間之後，將亞硝酸鈉加到混合物，然後再加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），得到 5-溴吡啶。在鹼的存在下，將 5-溴吡啶以 RBr 處理，得到 1-N-取代的 5-溴吡啶衍生物，其中 R 是如上述定義之烷基、烯丙基、ArCH₂ 或雜芳基-CH₂。在強鹼的存在下（例如丁基鋰），將 1-N-取代的衍生物以 Ar¹CHO 處理（其中 Ar¹ 是如上述之定義），然後再以適合的氧化劑處理，得到 1-N-取代的 5-C=OR 衍生物。將 NH₂OR¹ 於吡啶中加到這個衍生物，其中 R⁶ 是如上述之定義，得到式 XII 之肟化合物。另一個合成式 XII 化合物之方法是顯示於第 28 圖。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XIII 之化合物：

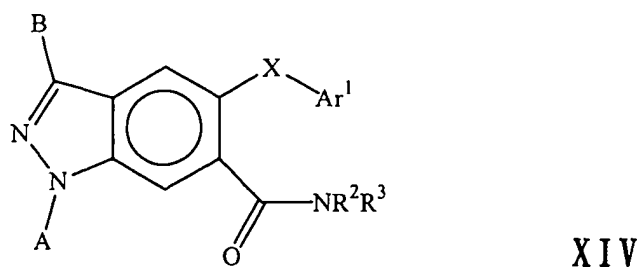


XIII

其中 A、B、E 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 34 圖顯示具有通式 XIII 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 XIII 化合物是以下述方法製備。將 4-溴-2-甲基苯胺加到四氟硼酸銨及醋酸的混合物中。於一段時間之後，將亞硝酸鈉加到混合物，然後再加入鹼（例如醋酸鉀）及相移轉觸媒（例如 18-冠-6），得到 5-溴吡啶。在鹼的存在下，將吡啶以 RBr 處理，得到 1-N-取代的 5-溴吡啶中間產物，其中 R 是如上述定義式 XIII 中的“A”，但除了氫以外。將 1-N-取代的中間產物以強鹼（例如第三-丁基鋰）處理，然後加入三甲基硼酸，得到 5-硼酸吡啶中間產物。加入銅(II)觸媒，然後再加入經取代或未經取代的苯胺，得到式 XIII 之化合物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XIV 之化合物：

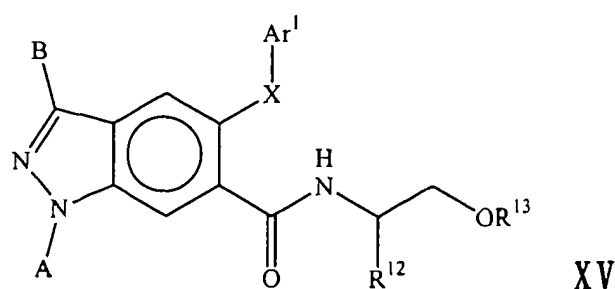


其中 A、B、X、 Ar^1 、 R^2 及 R^3 是如上述之定義。

第 30A-30C 圖顯示具有通式 XIV 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 XIV 化合物是以下述方法製備。使 1-氟-3-甲基苯經過加成反應，以形成 2-氟-4-甲基苯甲酸，然後進行硝化作用，得到 2-氟-4-甲基-5-硝基苯甲酸。將酸基酯化，然後在 $ArOH$ 及強鹼的處理下，將氟基以 $ArO-$ 置換。將硝基還原，然後進行重氮化作用（

diazotization) 及環化作用，得到 5-OAr-6-CO₂Me 吡唑衍生物，接著在鹼的存在下以 RBr 處理，得到 1-N-取代的衍生物。將酯基水解，然後進行醯胺化作用，得到具有式 XIV 之 6-醯胺吡唑衍生物。

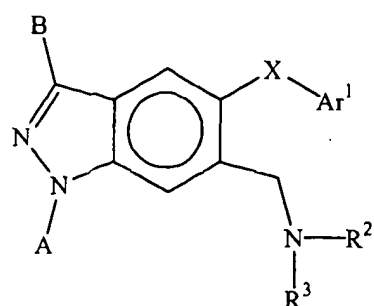
在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XV 之化合物：



其中 A、B、X 及 Ar¹ 是如上述之定義，以及 R¹² 及 R¹³ 獨立地是烷基、烯丙基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可以是經取代或未經取代的。

第 34 圖顯示具有通式 XV 的特定化合物之合成實例。在一般的合成方法中，式 XV 化合物是以下述方法製備。5-OAr-6-CO₂Me 吡唑衍生物是如上所述以關於合成式 XIV 之方式而製備，然後在鹼的存在下以 RBr 處理，得到 1-N-取代的衍生物。將酯基水解，然後以羧基二咪唑及胺基酸處理，得到具有式 XV 之 6-取代的吡唑衍生物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XVI 之化合物：

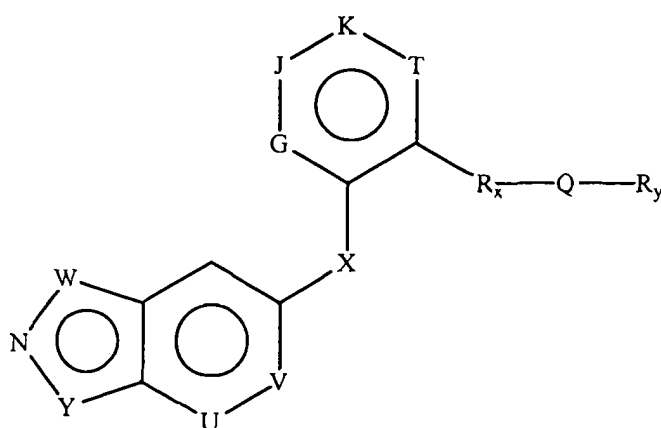


XVI

其中 A、B、X、R²、R³ 及 Ar¹ 是如上述之定義。

在一般的合成方法中，式 XVI 化合物是以下述方法製備。5-OAr-6-CO₂Me 咪唑衍生物是如上所述以關於合成式 XIV 之方式而製備，然後藉由例如於 THF 中以 BH₃ 處理而還原。純化得到式 XVI 化合物。

在另一具體實例中，本發明是有關於通式 XVII 之化合物：



XVII

其中

Y 是 CR¹、O、S 或 NR²；

W 是 CR³、N、NR⁴、S 或 O，其限制條件為當 Y 是 CR¹ 時，W 是 NR⁴、S 或 O，以及當 Y 是 NR² 時，W 是 CR³ 或 N；

R³ 是 H、NH₂、F、Cl、甲基或經取代的甲基；

R⁴ 是 H 或甲基或經取代的甲基；

R¹ 及 R² 獨立地是 H、OH、胺保護基、Z_n-NR^aR^b、Z_n-NR^a(C=O)R^b、Z_n-SO₂R^a、Z_n-SOR^a、Z_n-SR^a、Z_n-OR^a、Z_n-

$(C=O)R^a$ 、 $Z_n-(C=O)OR^a$ 、 $Z_n-O-(C=O)R^a$ 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

Ar^1 是芳基或雜芳基，其每一個都可以是經取代或未經取代的；

R^a 及 R^b 獨立地是 H、OH、胺保護基、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

或 R^a 及 R^b 與它們連接的原子一起形成飽和或部份未飽和的雜環，在該環中具有一個或多個雜原子，其中該雜環可以是經取代或未經取代的，以及其中該雜環可稠合至芳香環；

Z 是具有 1 至 4 個碳的伸烷基，或具有 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中該伸烷基、伸烯基或伸炔基可以是

R^8 是 H 或低級 (C_1-C_4) 烷基；

R^{11} 是 H 或低級 (C_1-C_4) 烷基；

R_x 是 $-(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-NH(CR^9R^{10})_m-$ 或 $-S(CR^9R^{10})_m-$ ，其限制條件為當 R_x 是 $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-NH(CR^9R^{10})_m-$ 或 $-S(CR^9R^{10})_m-$ 時，Q 是 $-CONR^{11}-$ ；

R^9 及 R^{10} 獨立地是 H 或低級烷基，或 R^9 及 R^{10} 與它們連接的原子一起形成飽和或部份未飽和的環烷基；

m 是 1-3；

R_y 是 H、 PO_3H 、胺保護基、氧保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^2 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n-Ar^2 及 Z_n -雜環烷基可以是經取代或未經取代的；

Ar^2 是芳基或雜芳基，其每一個都可以是經取代或未經取代的，其中該取代可以是獨立地選自 F、Cl、Br、 CF_3 、CN、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{12}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^1 的 1-3 個取代基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基

、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

R^{12} 及 R^{13} 獨立地是 H、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n -Ar¹，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

其中當 Ar² 是以 $-SO_2NR^{13}R^{12}$ 取代時， R^{12} 及 R^{13} 可形成環烷基環或雜環烷基環，其可以是經取代或未經取代的，其中該取代可以是選自烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 $-COR^{12}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n -Ar¹ 的取代基，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的；

其中當 Q 是 $-CONR^{11}$ 時， R_y 結合 R^{11} 是另外的環烷基環或雜環烷基環，其可以選自烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）、

合物、疾病症狀及其嚴重性、需要治療的哺乳動物之特性（例如體重）的因素而改變，但仍可由在此技藝中之人士例行性地決定。“治療”意指至少緩和哺乳動物（例如人類）的疾病，該疾病是至少部份受到一種或多種蛋白質激酶（例如 p38）的活性而影響，並且包括但並不限於。在哺乳動物中預防疾病症狀的發生，特別是當哺乳動物被發現具有疾病症狀的傾向但尚未被診斷為具有該疾病症狀時；調節及/或抑制該疾病症狀；及/或緩和該疾病症狀。

為了將式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物，用於哺乳動物（包括人類）的治療性治療（包括預防性治療），通常根據標準的藥學操作而將其調配為醫藥組合物。根據這個形態，本發明提供醫藥組合物，其包括如上述定義之式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物，並結合醫藥上可接受的稀釋劑或載體。

本發明之組合物可以是適合於口服使用（例如，錠劑、錠片、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散的粉末或顆粒、糖漿或萬能藥）、局部使用（例如，乳霜、油膏、凝膠、或水性或油性溶液或懸浮液）、藉由吸入而投予（例如，細微分離的粉末或液態氣溶膠）、藉由吹氣而投予（例如，細微分離的粉末）或非腸胃道投予（例如，無菌的水性或油性溶液，用於靜脈、皮下或肌肉內給藥，或作為栓劑以用於直腸給藥）之形式。例如，希望用於口服使用的組合物可包含，例如，一種或多種的色劑、

甘味劑、香味劑及/或防腐劑。

用於錠劑調配物之適合的醫藥上可接受的賦形劑包括，例如，惰性稀釋劑（例如，乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣）、粒化劑或崩散劑（例如，玉米澱粉或藻酸）、黏結劑（例如，澱粉）、潤滑劑（例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石）、防腐劑（例如，對-羥基苯甲酸乙酯或對-羥基苯甲酸丙酯）以及抗氧化劑（例如，抗壞血酸）。錠劑調配物可以是未包覆的或包覆的，在個別的例子中，利用在此技藝中所熟知的傳統包覆劑及方法，以修飾它們的崩散性以及後續在胃腸道內活性成份的吸收，或改善它們的穩定性及/或外觀。

用於口服使用的組合物可以是硬明膠膠囊的形式，其中活性成份是與惰性固體稀釋劑混合（例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土），或是軟明膠膠囊的形式，其中活性成份是與水或油混合（例如，花生油、液態石蠟或橄欖油）。

水性懸浮液一般係包含細微粉末形式的活性成份，伴隨一種或多種的懸浮劑，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、特拉加康斯膠及阿拉伯膠；分散劑或溼潤劑，例如，卵磷脂或氧化伸烷基與脂肪酸之縮合產物（例如，硬脂酸聚氧乙烯酯）或氧化乙烯與長鏈脂肪醇之縮合產物（例如，十七碳乙烯氧鯨蠟醇）或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇的部份酯之縮合產物（例如，單油酸聚氧乙烯山梨糖醇酯）或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐的部份酯之縮合產

物（例如，單油酸聚氧乙烯山梨聚糖酯）。水性懸浮液也可包含一種或多種防腐劑（例如，對-羥基苯甲酸乙酯或對-羥基苯甲酸丙酯）、抗氧化劑（例如，抗壞血酸）、色劑、香味劑及/或甘味劑（例如，蔗糖、糖精或阿斯巴甜）。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油（例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油）或礦物油（例如，液態石蠟）而調配。油性懸浮液也可包含增稠劑（例如，蜜蠟、硬石蠟或鯨蠟醇）。也可加入甘味劑（例如上述所列舉者）及香味劑，以提供使人愉快的口服製劑。這些組合物可藉由加入抗氧化劑（例如，抗壞血酸）而保存。

適合於藉由加入水而製備水性懸浮液之可分散的粉末及顆粒，一般係包含活性成份，伴隨分散劑或溼潤劑、懸浮劑以及一種或多種防腐劑。適合的分散劑或溼潤劑及懸浮劑，已如上述所舉例。其他的賦形劑（例如，甘味劑、香味劑及色劑）也可以存在。

本發明之醫藥組合物也可以是油於水乳液的形式。油層可以是植物油（例如，橄欖油或花生油）或礦物油（例如，液態石蠟）或這些中任何的混合物。適合的乳化劑可以是，例如，天然存在的膠（例如，阿拉伯膠或特拉加康斯膠）、天然存在的磷脂質（例如，黃豆、卵磷脂）、衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或部份酯（例如，單油酸山梨聚糖酯）以及該部份酯與氧化乙烯之縮合產物（例如，單油酸聚氧乙烯山梨聚糖酯）。乳液也可包含甘味劑、香味

劑及防腐劑。

糖漿及萬能藥可與甘味劑一起調配（例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜或蔗糖），也可包含緩和劑、防腐劑、香味劑及/或色劑。

醫藥組合物也可以是無菌可注射的水性或油性懸浮液之形式，其可根據已知的方法，利用一種或多種已如上述之適合的分散劑或溼潤劑及懸浮劑而調配。無菌可注射的製劑也可以是在無毒性非腸胃道可接受的稀釋劑或溶劑中之無菌可注射的溶液或懸浮液，例如，在 1,3-丁二醇中的溶液。

栓劑調配物可藉由將活性成份與適合的非刺激性賦形劑混合而製備，在常溫時是固體，但在直腸溫度時是液體，並且在直腸中將因此溶解以釋放藥物。適合的賦形劑包括，例如，可可油及聚乙二醇。

局部調配物（例如，乳霜、油膏、凝膠及水性或油性溶液或懸浮液）一般可藉由將活性成份與傳統局部可接受的載劑或稀釋劑，利用在此技藝中所熟知的傳統方法調配而獲得。

藉由吹氣而投予的組合物可以是細微分離的粉末之形式，其包含平均直徑例如 30 微米或更小的顆粒，該粉末本身包括單獨的活性成份，或以一種或多種生理上可接受的載體（例如，乳糖）而稀釋。然後將用於吹氣的粉末方便地保留於膠囊中，其包含例如 1 至 50 毫克的活性成份，以用於渦輪吸入裝置，例如，用於已知作用劑色甘酸鈉之吹

氣。

藉由吸入而投予的組合物可以是安排用以分散活性成份的傳統加壓氣溶膠之形式，如包含細微分離的固體或液滴之氣溶膠。可使用傳統的氣溶膠推進劑（例如，揮發性氟化碳氫化合物或碳氫化合物），並可方便地安排氣溶膠裝置，以分散一計量的活性成份。

對於調配物的進一步資訊，可參見綜合醫學化學，第 5 卷，第 25.2 章（Corwin Hansch；編輯委員會主席），Pergamon 出版（1990），其特別以引用方式納入本文中。

可與一種或多種賦形劑結合以產生單一劑型之本發明化合物的量，將必須根據被治療的宿主以及投藥的特定途徑而改變。例如，希望用於人類口服投藥的調配物，將可包含，例如，0.5 毫克至 2 克的活性作用劑，並與適合及方便量的賦形劑混合，其可從總組合物的約 5 改變至約 98 重量%。單位劑型一般包含約 1 毫克至 500 毫克的活性成份。對於投藥途徑及劑量療程之進一步資訊，可參見綜合醫學化學，第 5 卷，第 25.2 章（Corwin Hansch；編輯委員會主席），Pergamon 出版（1990），其特別以引用方式納入本文中。

治療或預防目的之式 I 至 XVII 化合物的劑量大小，將根據症狀的本質及嚴重性、動物或患者的年齡及性別以及投藥途徑，根據熟知的醫藥原理而當然地改變。

在本發明的一種形態中，本發明之化合物或其醫藥上的鹽或前藥物，可調配成投予動物或人類的醫藥組合物，

發炎有關的症狀。

本發明之化合物可結合其他用於治療疾病狀況的藥物及療法，將有利於抑制細胞激素，例如，IL-1、TNF、IL-6或IL-8。

例如，藉由它們可抑制細胞激素的能力，式 I 至 XVII 之化合物具有治療特定發炎及非發炎疾病的價值，而這些疾病目前係以環氧化酶-抑制性的非類固醇類消炎藥物（NSAID）而治療，例如，吲哚美辛酮咯酸（indomethacin ketorolac）、乙醯水楊酸、布洛芬（ibuprofen）、舒林酸（sulindac）、托美丁（tolmetin）以及吡咯喜康（piroxicam）。共同投予式 I 至 XVII 化合物以及 NSAID，可導致需要產生治療作用的後者作用劑的量之減少，並且因此減少 NSAID 的不利副作用（例如，胃腸影響）之可能性。因此，本發明的另一形態係提供醫藥組合物，其包括式 I 至 XVII 化合物，或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的酯，結合或混合環氧化酶-抑制性的非類固醇類消炎藥物，以及醫藥上可接受的稀釋劑或載體。

式 I 至 XVII 之化合物也可併用抗關節炎作用劑（例如，金、胺甲碟呤、類固醇及青黴素胺），而用於治療例如類風溼性關節炎的症狀，以及可併用類固醇用於治療例如骨關節炎的症狀。

本發明之化合物也可與軟骨保護性、抗退化及/或修補性作用劑（例如，雙酯瑞因（Diacerhein））、透明質酸調配物（例如，Hyalan、Rumalon、Arteparon）及葡萄糖

胺鹽（例如，Antril）而投予退化性疾病（例如，骨關節炎）。

式 I 至 XVII 之化合物也可併用抗氣喘作用劑（例如，支氣管擴張劑及白三烯素拮抗劑），而用於治療氣喘。

雖然式 I 至 XVII 之化合物主要的價值是作為用於溫血動物（包括人）的治療作用劑，但每當需要時，它們也有效於抑制細胞激素的作用。因此，它們是有效於作為藥物標準品，以用於開發新的生物試驗及搜尋新的藥物作用劑。

本發明化合物的活性可對活體外、活體內或細胞株中的 p38 抑制進行分析。活體外分析包括測定活化的 p38 之激酶活性或 ATP 酶活性之抑制。另一種活體外分析則定量抑制劑可結合至 p38 的能力，並可藉由再結合前放射性標示抑制劑、分離抑制劑/p38 複合物以及測定結合的放射性標誌的量而測量，或藉由進行競爭性實驗而測量，其中新的抑制劑是與結合至已知放射性配體的 p38 而培育。這些及其他有效的活體外及細胞培養分析，是在此技藝中之人士所熟知的。

本發明化合物的抑制作用之細胞培養分析，可用於測定在全血中所產生的 TNF- α 、IL-1、IL-6 或 IL-8 的量，或在以抑制劑處理的細胞中與以陰性對照組處理的細胞中，測定在其細胞流份中所產生的 TNF- α 、IL-1、IL-6 或 IL-8 的量。這些細胞激素的水平，可經由使用市售的酵素連結免疫吸附分析（ELISA）或如下節生物學實施例之說明

而測定。

【實施方式】

物學實施例

本發明化合物的生物活性是藉由以下的活體外分析而顯示。

p38 生化分析：

p38 活性是在室溫中，於包含 25 mM HEPES (pH 7.4) 中之 5 nM 活化的 p38 α 酵素及 1 μ M ATF-2 (活化的轉錄因子 2 融合蛋白質) 作為基質、100 μ M 鈳酸鹽、1 mM DTT、10 mM 氯化鎂及 10 μ M [γ -³³P]-ATP (約 0.1 微居禮 P³³/反應) 的 100 微升反應中而分析。在 30-40 分鐘之後，藉由加入 25% TCA 而終止反應，靜置 5 分鐘，然後直接轉移到 GF-B 膜濾盤。將濾紙以 0.5% 磷酸，使用 Tomtec Mach III 自動化收集器而清洗兩次 30 秒。在清洗之後，持續真空 30 秒以乾燥濾紙。將大約 30 微升的閃爍劑/槽孔加到濾盤，然後在液體閃爍計數器中判讀 (Packard TopCount HTS)。

PBMC 分析：

本發明化合物可抑制 TNF- α 產生的能力，是藉由使用人類周圍血單核細胞 (“PBMC”) 而評估，當以脂多醣刺激時，人類周圍血單核細胞可合成以及分泌 TNF- α 。

化合物測試溶液是藉由在二甲基亞碲中進行 5 倍連續稀釋液而製備，然後將稀釋液藉由以 MEM、2% 熱失活的胎牛血清 (“FBS”)、20 mM HEPES、2 mM L-麩胺酸及 1%

青黴素/鏈黴素稀釋，而稀釋成 5x 母液。

人類周圍血單核細胞是以下述方式而自人類血液中分離。從人類志願者中將全血樣本收集至 Vacutainer™ CPT (Becton Dickinson)。將試管混合，於室溫 (18-25°C)，在水平轉子中以 1500-1800 RCF (相對離心力) 而離心最少 15 分鐘。對於每個供體，將白血球層收集到單一試管中，並以磷酸鹽緩衝溶液 ("PBS") 清洗兩次。將細胞沈澱物再懸浮於 MEM、2% 熱失活的胎牛血清 ("FBS")、20 mM HEPES、2 mM L-麩胺酸及 1% 青黴素/鏈黴素中。總細胞數是利用血球計而測定，並且將細胞懸浮液調整至 2×10^6 個細胞/毫升。

將 0.1 毫升的細胞懸浮液加到 96 槽孔細胞培養盤的每一個槽孔。加入 30 微升的化合物測試溶液，並將細胞在 37°C / 5% 二氧化碳的培養箱中培養 1 小時。然後將 20 微升的 75 奈克/毫升脂多糖 (LPS 大腸桿菌 K-235) 加到每一個槽孔，並使細胞回到 37°C / 5% 二氧化碳的培養箱中 16-20 小時。將細胞在 1100 的相對離心力下離心 15 分鐘。將大約 0.12 毫升的上清液移到乾淨的 96 槽孔聚丙烯盤中。立即分析樣本，或儲存在 -80°C 直到要分析時為止。在每個樣本中之 TNF- α 的量是利用人類 TNF- α ELISA 分析而測定 (例如以下所說明者)。

TNF- α 的量是利用以下的分析而測定。TNF- α 抗體覆蓋的培養盤，是藉由將碳酸鹽-重碳酸鹽緩衝液 (BupH™ 碳酸鹽-重碳酸鹽緩衝液包) 中之 150 微升的 2 微克/毫升抗

TNF- α 純化的老鼠單株 IgG，加到 96 槽孔的 Immulon 4 培養盤（Immulon 4 ELISA 平底盤；Dynex，目錄編號 011-010-3855），並且於 2-8°C 培養隔夜而製備。將覆蓋溶液移除，加入 200 微升的“阻斷緩衝液”（20 mM HEPES（pH 7.4），150 mM 氯化鈉，2% 牛血清白蛋白），並將培養盤儲存於 2-8°C 直到要使用為止。十點的重組人類 TNF- α 標準曲線，是藉由在“樣本稀釋液”（20 mM HEPES（pH 7.4），150 mM 氯化鈉，2 mM 氯化鎂，1% 牛血清白蛋白）中 1：2 的連續稀釋而製備，最高濃度為 6000 微微克/毫升。

將阻斷溶液從 TNF- α ELISA 盤中，藉由以 300 微升的“清洗緩衝液”（20 mM HEPES（pH 7.4），150 mM 氯化鈉，2 mM 氯化鎂，0.02% Tween-20）清洗三次而移除。將 50 微升的“樣本稀釋液”加到每個槽孔，然後將 50 微升的 TNF- α 標準曲線溶液或測試化合物上清液加到所有的槽孔中。將培養盤於室溫培養 1 小時同時搖晃（300 轉/分鐘）。將盤子以 300 微升的“清洗緩衝液”清洗五次。於“抗體稀釋液”（20 mM HEPES（pH 7.4），150 mM 氯化鈉，2 mM 氯化鎂，1% 牛血清白蛋白，0.02% Tween-20），將 100 微升的 0.2 微克/毫升生物素化山羊抗人類 TNF- α 加到每個槽孔，並將培養盤於室溫培養 1 小時同時搖晃（300 轉/分鐘）。將盤子以 300 微升/槽孔的“清洗緩衝液”清洗五次。每個槽孔加入在“抗體稀釋液”中之 100 微升的 0.02 微克/毫升抗生蛋白鏈菌素鹼性磷酸酶，並將培養盤於室溫培養 1 小時同時搖晃（300 轉/分鐘）。將盤子以 300 微

升/槽孔的清洗緩衝液清洗五次。每個槽孔加入在二乙醇胺緩衝液與 0.5 mM 氯化鎂中之 200 微升的 1 毫克/毫升 pNPP (磷酸對-硝苯基酯)，並將培養盤於室溫培養 30 至 45 分鐘同時搖晃 (300 轉/分鐘)。反應過程是藉由測定光學密度而監控：當最高標準達到 2.0 至 3.0 之間的 OD 時，將 50 微升的 2N 氫氧化鈉加入每個槽孔。利用設定在 405 nm 的微滴定盤判讀器，在 30 分鐘之內測定每個槽孔的光學密度。數據是利用 4-參數的曲線配合而在 XL 配件中分析。

以下的試劑是用於上述的分析中。無鈣或鎂之 Dulbecco 氏磷酸鹽緩衝溶液 (Gibco, 目錄編號 14190)；最低必需培養液 Eagle (MEM; Gibco, 目錄編號 11090)；青黴素-鏈黴素 (Gibco, 目錄編號 15140)；L-麩胺酸，200 mM (Gibco, 目錄編號 25030)；HEPES, 1 M (Gibco, 目錄編號 15630)；胎牛血清 ("FBS" ; HyClone, 目錄編號 SH30070.03)；得自大腸桿菌 K-235 的脂多醣 ("LPS" ; Sigma, 目錄編號 L2018)；抗-TNF- α 純化的老鼠單株 IgG (R&D 系統, 目錄編號 MAB210)；HEPES (FW238.3; Sigma, 目錄編號 H3575)；氯化鈉 (Sigma, 目錄編號 S7653)；牛血清白蛋白 ("BSA" ; Jackson 免疫研究, 目錄編號 001-000-162)；聚氧乙烯 20 山梨聚糖單月桂酸酯 (Sigma, 目錄編號 P2287)；氯化鎂·六水合物 (Sigma, 目錄編號 M2670)；重組的人類 TNF- α (R&D 系統, 目錄編號 210TA010)；生物素化 TNF- α 親和力純化的山

羊 IgG (R&D 系統, 目錄編號 BAF210) ; 抗生蛋白鏈菌素鹼性磷酸酶 (Jackson 免疫研究, 目錄編號 016-050-084) ; 二乙醇胺基質緩衝液 (Pierce, 目錄編號 34064) ; 磷酸對-硝苯基酯 (Sigma, 目錄編號 N2765) 。

表 3 顯示 p38 抑制以及 LPS-誘發的 TNF- α 分泌自周邊血單核細胞 ("PBMC") 之抑制的結果。 "活性" 化合物是定義為具有半數抑制濃度 (IC₅₀) 低於 500 nM 的化合物。

表 3

化合物	p38 抑制 IC ₅₀ (nM)	PBMC IC ₅₀ (nM)
7f-1	活性	活性
7f-2	活性	活性
7f-3	活性	活性
7f-4	活性	未測試
7f-7	活性	未測試
7f-9	活性	未測試
7f-12	活性	未測試
7f-13	活性	未測試
7f-14	活性	未測試
7f-15	活性	未測試
7f-17	活性	未測試
11g-1	活性	未測試
11g-10	活性	活性
11g-14	活性	未測試
4f-1	活性	活性
4f-2	活性	活性
4f-7	活性	未測試
4f-8	活性	未測試
4f-9	活性	失活性
4f-10	活性	未測試
5f-1	活性	活性
5f-2	活性	活性
5f-7	活性	活性

5f-8	活性	未測試
5f-9	活性	活性
5f-10	活性	活性
5f-11	活性	未測試
5f-12	活性	未測試
2h-1	活性	活性
2h-2	活性	活性
2h-10	活性	活性
1j-2	活性	未測試
1j-4	活性	未測試
2h-1	活性	活性
28t	活性	-
9q-2	活性	-
7t-1	活性	-
6n	活性	-
16p	活性	-

老鼠分析

LPS-誘發的 TNF- α 產生之老鼠模式

在雄性 DBA-2J 老鼠中（得自 Jackson 實驗室），TNF- α 是藉由尾靜脈注射 2 毫克/公斤的脂多醣（得自 Sigma，聖路易斯）而誘發。90 分鐘之後，將異氟烷麻醉的老鼠藉由心臟穿刺而放血。然後使血液樣本於 4°C 凝結 2 小時並且離心。TNF- α 分析是利用 ELISA 套組（Quantikine，明尼蘇達州）而進行，並且係根據附隨於套組的操作指南而進行。

化合物 AR-00112190 是與 10% 二甲基亞砷加上 90% 的 20% 2-羥基- β -環糊精（HPCD）而製備。化合物 AR-00112190 是化合物 14g 的一種衍生物（參見第 3 圖），其中 A 是異丁基。然後將化合物以載劑連續稀釋（10% 二甲基亞砷，90% 的 20% HPCD），以製備較低劑量水平所需之

濃度。化合物溶入溶液同時添加二甲基亞碲，但藉由添加 20% HPCD 而溶出溶液。因此，化合物是以懸浮液而給藥。在 LPS 注射前 30 分鐘，將 7 組的雄性 DBA-2J 老鼠（7 隻/組）以口服給予 AR-00112190（10、30 及 100 毫克/公斤）。

以化合物 AR-00112190 處理（10、30 及 100 毫克/公斤），也明顯地減少 TNF- α 的水平。AR-00112190 顯示以 100 毫克/公斤劑量觀察到之類似的抑制（42%）（表 4）。

這個研究的結果，顯示 10、30 及 100 毫克/公斤的 AR-00112190 之明顯有利的效果（29%、44% 及 42%）。

表 4

組別	處理	動物	TNF 水平 (微微克/毫升)	平均	標準差	%抑制
I	LPS+載劑	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS+AR-00112190 10 毫克/公斤	1	3373	2706	06	2 ²⁹
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
III	LPS+AR-00112190 30 毫克/公斤	1	2815	2126	292	44
		2	1826			
		3				
		4	1464			
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS+AR-00112190 100 毫克/公斤	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

製備實施例

為了說明本發明，因此納入以下的實施例。然而，應瞭解的是，這些實施例並非限制本發明，且僅希望用於建議實施本發明的一種方法。熟悉於此技藝者將可理解，所

說明的化學反應可立即適應於製備本發明許多其他的 p38 抑制劑，以及製備本發明化合物的其他方法是視為在本發明的範疇內。例如，本發明之非例示性的化合物之合成，可由對熟悉於此技藝者而言是顯而易見的修飾而成功地進行，例如，藉由適當地保護干擾基、藉由利用在此技藝中熟知除了此處所說明以外的其他適合試劑、及/或藉由使反應條件產生例行性的修飾。另一選擇為，此處所揭露或在此技藝中熟知的其他反應，將被理解成具有製備本發明其他化合物的適用性。

實施例

在以下說明的實施例中，除非有其他不同的指明，否則所有的溫度都是以攝氏而表示。試劑是購自市面上的供應廠商，例如，Aldrich 化學公司、Lancaster、TCI 或 Maybridge，並且係直接使用而無須另外的純化，除非有不同的指明。四氫呋喃（THF）、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、二氯甲烷（DCM）、甲苯、二氧雜環己烷以及 1,2-二氟乙烷，是以確實密封瓶購自 Aldrich，並且以收受時而使用。

以下所列舉的反應一般是在正壓的氮氣或氬氣下或在無水溶劑中的乾燥試管（除非有不同的指明）進行，以及反應錐形瓶通常裝配有橡膠隔板，以經由注射器而導入基質及試劑。玻璃器皿是在烘箱中乾燥及/或加熱乾燥。

管柱色層分析是在具有矽膠管柱的 Biotage 系統上（製造商：Dyax 公司），或在二氧化矽 SepPak 匣子上（

Waters) 進行。

^1H -NMR 光譜是在 300 MHz 操作的 Bruker 儀器上記錄，或在 400 MHz 操作的 Varian 儀器上記錄。 ^1H -NMR 光譜是以 CDCl_3 溶液而獲得（以 ppm 報導），利用氯仿作為參考標準（7.25 ppm）。其他的 NMR 溶劑視需要而使用。當報導波峰重複性時，則使用以下的縮寫：s（單一）、d（二重）、t（三重）、m（多重）、br（廣泛）、dd（一對二重）、dt（一對三重）。當提供時，偶合常數是以赫茲（Hz）而報導。

實施例 1：製備 5-(4-氟苯基硫烷基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶 (7a)

第 1 圖顯示合成具有通式 II 的化合物 7a 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 7a 的合成（其中 R 是 4-甲氧基苄基以及 X 是硫）。

步驟 A：將 1.285 克的 2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶（化合物 1a）及 1.023 克的 4-氟苯硫𢵇，在乾燥氮氣下，溶解於 15 毫升的無水四氫呋喃。將 207 毫克的氫化鈉（95% 於油中）緩慢加到這個溶液。然後將反應混合物在乙酸乙酯及 0.1 N 氫氧化鈉水溶液之間分配（以移除任何未反應的硫𢵇），然後將有機層以濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 1:1 己烷/二氯甲烷到 100% 二氯甲烷梯度的沖提而純化，得到 1.90 克的化合物 2a。

步驟 B：將約 1.90 克的化合物 2a 及 1.88 克的鐵粉，

在乾燥氮氣氣氛下，加到 20 毫升的醋酸中。然後將反應混合物加熱到 90°C 約 45 分鐘，以形成中間產物 3a。將約 1.90 克的中間產物 3a 及 1.160 克的氫氧化鈉，在乾燥氮氣氣氛下，溶解於 20 毫升的甲醇約 3.5 小時，然後將反應混合物冷卻至周圍溫度，並且在周圍溫度攪拌 12 小時。將反應混合物在真空中濃縮，然後在二氯甲烷及水之間分配。然後將二氯甲烷層以濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 4a。

步驟 C：無須另外的純化，將 1.54 的化合物 4a 及 896 毫克的四氟硼酸銨，溶解在 10 毫升丙酮及水的 1:1 溶液中。然後將反應混合物置於冰浴（0°C），並加入 600 微升的濃鹽酸，再加入 514 毫克的亞硝酸鈉。然後將反應混合物攪拌約 45 分鐘，之後，形成中間產物化合物 5a 的沈澱物。收集沈澱物，風乾，然後藉由從乙醇及甲苯中共沸而進一步乾燥，得到約 800 毫克的化合物 5a。無須另外的純化，將 800 毫克的化合物 5a、312 毫克的醋酸鉀以及 190 毫克的 18-冠-6，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 5 毫升的氯仿中。然後將反應混合物在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 388 毫克的化合物 6a。

步驟 D：將 173.3 毫克的化合物 6a、195 毫克的碳酸鉀、110 微升的 4-甲氧基苄基氯以及 10.5 毫克的碘化鈉，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 1 毫升的無水二甲基甲醯

胺中。將反應混合物加熱到 85°C 約 1.5 小時，然後冷卻至周圍溫度。將反應混合物在二氯甲烷及水之間分配，將二氯甲烷層以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到約 100 毫克的化合物 7a。

實施例 2：製備 1-烯丙基-5-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡唑並 [3,4-*c*]吡啶 (14a)

第 2 圖顯示合成具有通式 II 的化合物 14a 之反應方案。

步驟 A：在圓底錐形瓶中，將 4-氟苯酚（化合物 8a；1.3 毫升，2.0 毫莫耳）以 25 毫升的無水四氫呋喃稀釋，並將反應混合物在冰浴中冷卻，緩慢地加入第三-丁醇鉀（12.0 毫升，12.0 毫莫耳）。接著，加入 2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶（化合物 1a；2.23 克，12.5 毫莫耳），並使反應混合物回溫至室溫，並且攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮，並將殘留物以二氯甲烷稀釋。將有機層以 1 N 氫氧化鈉溶液及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，並且過濾。將濾液濃縮成深色殘留物，在 Biotage 40 M 二氧化矽管柱上，以 50：50 的二氯甲烷/己烷沖提而純化，得到 2.84 克的化合物 10a，為白色固體。

步驟 B：在圓底錐形瓶中，將化合物 10a（2.6 克，11 毫莫耳）以 40 毫升的乙醇稀釋，然後加入氫氧化鈣（230 毫克，2 毫莫耳），再加入甲酸銨（3.3 克，53 毫莫耳）。將反應混合物加熱到 80°C 直到原料 10a 消失為止（由

HPLC 測定)。將反應混合物經由玻璃紙過濾，並將濾液濃縮。將殘留物以二氯甲烷稀釋，並將有機層以飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且濃縮，得到 1.92 克的化合物 11a，為白色固體。

步驟 C：根據實施例 1 步驟 C 所說明的方法，將化合物 11a 轉換成化合物 13a。將化合物 11a 及四氟硼酸銨溶解於丙酮及水的 1:1 溶液中。然後將反應混合物置於冰浴中 (0°C)，加入濃鹽酸，再加入亞硝酸鈉，並且形成沈澱物。收集沈澱物，風乾，然後藉由從乙醇及甲苯中共沸而進一步乾燥，得到中間產物化合物 12a。將化合物 12a、醋酸鉀以及 18-冠-6，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於氯仿中。然後將反應混合物在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到化合物 13a。

步驟 D：在圓底錐形瓶中，將化合物 13a 以 4 毫升的二甲基甲醯胺稀釋，然後加入 22 毫克的氫化鈉，並且開始產生氣泡。在沈澱之後，加入 0.8 毫升的烯丙基溴，將混合物在氮氣氣氛下，於室溫攪拌。將反應混合物以水終止反應，然後濃縮。將殘留物以二氯甲烷稀釋，並將有機層以飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，在薄膜上濃縮，並且乾燥。將所得的殘留物在具有 12 M 二氧化矽的 Biotage 管柱上，以 4% 乙酸乙酯：二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 14a。

實施例 3：製備 3-[5-(4-氟苯氧基)-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基]-丙-1,2-二醇 (15a)

第 3 圖顯示合成具有通式 II 的化合物 15a 之反應方案。在圓底錐形瓶中，將實施例 2 所製備之 79 毫克 (0.3 毫莫耳) 的化合物 14a 以 2 毫升的無水二氯甲烷稀釋。在氮氣氣氛下，加入三甲基胺-N-氧化物 (27 毫克，0.35 毫莫耳)。在所有的固體都溶解之後，加入四氧化鐵 (11 毫克，0.04 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫攪拌。然後將反應混合物在二氯甲烷及水之間分配。將有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾，然後濃縮成薄膜。將薄膜在 Biotage 12M 二氧化矽管柱上，以乙酸乙酯沖提而純化，得到 82 毫克的化合物 15a。

實施例 4：製備 [5-(4-氟苯氧基)-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基]-乙醛 (16a)

第 4 圖顯示合成化合物 16a 之反應方案。將 0.3 M 的 NaIO_4 溶液 (2 毫升) 與 1 克的矽膠結合，得到漿體。將漿體以 3 毫升的二氯甲烷稀釋，並將實施例 3 所製備之 82 毫克 (0.3 毫莫耳) 的化合物 15a，加到含有 1 毫升二氯甲烷的漿體中，並將漿體攪拌 2 小時。3 小時之後，將反應混合物過濾，並將墊子以二氯甲烷清洗。將濾液濃縮，得到 35 毫克的化合物 16a，為棕色薄膜。

實施例 5：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-噁唑-5-基甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (17a)

第 5 圖顯示合成具有通式 II 的化合物 17a 之反應方案

。在圓底錐形瓶中，將實施例 4 所製備的化合物 16a (32 毫克，0.11 毫莫耳) 與甲醇 (2 毫升) 及碳酸鉀 (32 毫克，0.2 毫莫耳) 結合，然後加入甲苯磺醯甲基異氰化物 (25 毫克，0.13 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至迴流。然後將反應混合物濃縮，並將殘留物以二氯甲烷稀釋。將二氯甲烷以水及 1 N 鹽酸清洗，分離，並且濃縮。將所得的殘留物在二氧化矽管柱上，以 80% 乙酸乙酯/二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 17a。

實施例 6：製備 1-烯丙基-5-(4-氟苯基硫烷基)-1*H*-吡唑並[3,4-*c*]吡啶 (18a)

第 6 圖顯示合成具有通式 II 的化合物 18a 之反應方案。在具有氮氣入口的圓底錐形瓶中，將實施例 1 所製備的化合物 6a 以 4 毫升的二甲基甲醯胺稀釋，然後加入 22 毫克的氮化鈉，並且開始產生氣泡。在沈澱之後，加入烯丙基溴 (0.8 毫升)，將混合物在氮氣氣氛下，於室溫攪拌。將反應混合物以水終止反應，然後濃縮。將殘留物溶解於二氯甲烷，並以飽和的碳酸氫鈉溶液及濃鹽水清洗，然後乾燥至橙色薄膜。將薄膜在具有 12 M 二氧化矽的 Biotage 管柱上，並以 4% 乙酸乙酯/二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 18a。

實施例 7：製備 1-*N*-取代的 4-氮雜吡唑 (7b)

第 7 圖顯示合成具有通式 III 的化合物 7b 之反應方案。

步驟 A：在圓底錐形瓶中，將 4-氟苯硫脒以無水四氫

呋喃稀釋。將反應混合物以冰浴冷卻至 0°C ，然後將四氫呋喃中之 1.0 M 的第三-丁醇鉀緩慢加到反應混合物。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後加入 5-氯-3-甲基-2-硝基吡啶（化合物 1b），將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後回溫至室溫。將反應混合物濃縮，並將殘留物以二氯甲烷稀釋。將二氯甲烷以 1 N 氫氧化鈉溶液及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並將濾液濃縮成黃色油狀物。將所得的殘留物在 Biotage 40 M 管柱上，以 50:50 己烷/二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 3b。

步驟 B：將化合物 3b 以如實施例 1 步驟 B 所說明的鐵粉及醋酸還原，得到化合物 4b。

步驟 C：然後將化合物 4b 以四氟硼酸銨處理，再以如實施例 1 步驟 C 所說明的濃鹽酸及亞硝酸鈉處理，得到中間產物 5b。無須另外的純化，將化合物 5b 與如實施例 1 步驟 C 所說明的醋酸鉀以及 18-冠-6 結合，得到化合物 6b。

步驟 D：化合物 7b-1、7b-2 及 7b-3 是如第 7 圖所示，各自從化合物 6b 而製備。為了製備化合物 7b-1，將化合物 6b 以如實施例 6 所說明的氫化鈉及烯丙基溴處理。

實施例 8：製備 3-[5-(4-氟苯基硫烷基)-吡啶並[4,3-b]吡啶-1-基]-丙胺 (18a)

第 8 圖顯示合成具有通式 III 的化合物 8b 之反應方案。在圓底錐形瓶中，將實施例 7 所製備的化合物 7b 以二氯甲烷及三氟醋酸稀釋。攪拌反應混合物直到原料消失為止

(由 TLC 測定)，然後濃縮，並將所得的殘留物以二氯甲烷稀釋。將二氯甲烷以 1 N 氫氧化鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 12 M 二氧化矽管柱上，以 10% 甲醇/二氯甲烷/氨水沖提而純化，得到化合物 8b。

實施例 9：製備 6-(4-氟苯基硫烷基)-3-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶 (10c)

第 9 圖顯示合成具有通式 IV 的化合物 10c 之反應方案。

步驟 A：在圓底錐形瓶中，將 6-硝基吡啶 (化合物 1c；15.5 克，95 毫莫耳) 溶解於 1,4-二氧雜環己烷 (400 毫升)。加入氫氧化鈉 (3.8 克，95 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 10 分鐘。接著，將 266 毫升的 2 N 氫氧化鈉加到反應混合物，再加入碘晶體 (兩份的 54.4 克，總共加入 214 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 12 小時。將反應混合物以 10% 檸檬酸終止反應，並以乙酸乙酯稀釋。將有機層以 10% 硫酸氫鈉、碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮，得到 27.5 毫克的化合物 2c，為橙色固體。

步驟 B：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 2c (5.18 克) 溶解於 50 毫升的無水四氫呋喃中。將四氫呋喃中之 18.8 毫升的 1.0 M 第三-丁醇鉀溶液加到這個溶液。將反應混合物攪拌約 15 分鐘，之後，加入 3.20 毫升的氯三甲基矽烷。然後將反應混合物在乙酸乙酯及飽和的碳酸氫鈉水溶液

之間分配。將有機相在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 3.85 克的化合物 3c，為黃色固體。

步驟 C：將化合物 3c（3.85 克）、766 克的反式-2-苯基乙烯基硼酸、531 毫克的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 14.20 毫升的 2.0 M 碳酸鈉，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 50 毫升的二氧雜環己烷。將反應混合物加熱至迴流隔夜，然後冷卻至周圍溫度，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到化合物 4c。

步驟 D：將化合物 4c（573 毫克）及 103 毫克的 10% 鈦/碳，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 10 毫升的乙醇/四氫呋喃之 3:1 的溶液中。將 500 微升的胼加到這個溶液，並將反應混合物在周圍溫度攪拌 2 小時。然後將反應混合物經由矽藻土（Celite）過濾，將矽藻土以乙醇及二氯甲烷清洗，並將濾液在真空中濃縮。將所得的殘留物在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 5c。

步驟 E：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 5c（2.51 克）溶解於 30 毫升醋酸及 6 毫升水的溶液中。將 3.2 毫升的濃鹽酸加到這個反應混合物。然後將反應冷卻至 0°C ，並加入 535 毫克的亞硝酸鈉。然後將反應混合物攪拌約 30 分鐘

，之後，將 1.23 毫克的碘化鈉及 885 毫克的碘之 4.0 毫升水溶液加到反應混合物。約 4 小時之後，將反應混合物以飽和的碳酸氫鈉水溶液終止反應（緩慢加入），然後在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 1.90 克的化合物 6c。

步驟 F：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 6c（1.90 克）及 509 毫克的三甲基胺-N-氧化物二水合物溶解於 30 毫升的二氯甲烷中。將 51 毫克的四氧化鐵加到這個反應混合物。將反應混合物於室溫攪拌 12 小時。加入溶解於約 30 毫升水的高碘酸鈉（1.71 克），並將反應混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物在乙酸乙酯及水之間分配。將乙酸乙酯層以濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 889 毫克的化合物 7c。

步驟 G：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 7c（460 毫克）加到 10 毫升的無水四氫呋喃中。將混合物冷卻至 -78°C ，然後加入 2.8 毫升於四氫呋喃中的 4-甲氧基苯基溴酸鎂（0.5 M）。將反應混合物緩慢回溫至室溫，以水終止反應，並且在乙酸乙酯及飽和的碳酸氫鈉水溶液之間分配。將有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 320 毫克的中間產物。在乾燥氮氣氣氛下，將中間產物（151 毫克）溶解於 1 毫升的二氯甲烷及 60 微升的三乙基矽烷。將 1 毫升的三氯

醋酸加到這個反應混合物。然後將反應混合物在真空中濃縮，並將殘留物在二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 10:1 己烷/二氯甲烷到 100% 二氯甲烷的梯度沖提而純化，得到 76.6 毫克的化合物 8c。

步驟 H：將化合物 8c (151 毫克)、80 微升的 4-氟苯基硫脲、12.0 毫克的銅粉及 300 微升的 5.0 M 氫氧化鈉水溶液，加到在密封試管中之 1 毫升的無水二甲基甲醯胺，然後加熱至 90°C 達 16 小時。將反應混合物在二氯甲烷及 1.0 M 氫氧化鈉水溶液之間分配。將二氯甲烷層以 1.0 M 氫氧化鈉水溶液、3.0 N 氨水溶液及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 76.6 毫克的化合物 9c。

步驟 I：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 9c (76.6 毫克) 及 100 微升的乙二胺溶解於 1.6 毫升在四氫呋喃中的 1.0 M 四丁基氟酸銨溶液中。將反應混合物加熱至迴流約 12 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，並在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以 10% 檸檬酸水溶液及飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘留物在 Biotage 管柱上，以 5:1 己烷/二氯甲烷到 100% 二氯甲烷的梯度沖提而純化，得到 25 毫克的化合物 10c。

實施例 10：製備 [6-(4-氟苯基硫烷基)-1H-吡唑-3-基]

甲醇 (14c)

第 10 圖顯示合成具有通式 IV 的化合物 14c 之反應方案。

步驟 A：在乾燥氮氣氣氛下，將實施例 9 所製備之化合物 7c (520 毫克) 溶解於 5 毫升的甲醇中。將 98.3 毫克的硼氫化鈉加到這個溶液。約 30 分鐘之後，將反應混合物在真空中濃縮，然後在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到化合物 12c。

步驟 B：將化合物 12c (151 毫克)、甲醇、100 微升的 4-氟苯基硫脲、6.0 毫克的銅粉及 250 微升的 5.0 M 氫氧化鈉水溶液，加到在密封試管中之 1 毫升的無水二甲基甲醯胺，然後加熱至 90°C 約 30 小時，之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度，並且在二氯甲烷及 1.0 M 氫氧化鈉水溶液之間分配。將二氯甲烷層以 1.0 M 氫氧化鈉水溶液、3.0 N 氨水溶液及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 5:1 二氯甲烷/乙酸乙酯沖提而純化，得到 67.9 毫克的化合物 13c。

步驟 C：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 13c (67.9 毫克) 及 100 微升的乙二胺溶解於 1.5 毫升在四氫呋喃中的四丁基氟酸銨 (1.0 M)。將反應混合物加熱至迴流約 12 小時，然後冷卻至室溫，並在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以 10% 檸檬酸水溶液及飽和的碳酸氫鈉水溶液

清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 18 毫克的化合物 14c。

實施例 11：製備 6-(4-氟苯基硫烷基)-3-甲氧基甲基-1H-吡唑 (17c)

第 11 圖顯示合成具有通式 IV 的化合物 17c 之反應方案。

步驟 A：在乾燥氮氣氣氛下，將實施例 10 所製備之化合物 12c (186 毫克) 溶解於 5 毫升的無水四氫呋喃中。將 36.8 毫克的氫化鈉 (60% 於油中) 加到這個溶液。將反應攪拌約 15 分鐘，然後將 60 微升的甲基碘加到反應混合物。約 1 小時之後，將反應混合物以水終止反應，然後在二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 100:1 二氯甲烷/乙酸乙酯沖提而純化，得到 76.1 毫克的化合物 15c。

步驟 B：將化合物 15c 與 4-氟硫酚、銅粉及氫氧化鈉水溶液於二甲基甲醯胺中，以相同於實施例 10 步驟 B 之方式而反應，得到產率 22% 的化合物 16c。

步驟 C：將化合物 16c 與四丁基氟酸銨及乙二胺於四氫呋喃中，以相同於實施例 10 步驟 C 之方式而反應，得到產率 53% 的化合物 17c。

實施例 12：製備 6-(4-氟苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑 (18c-2)

第 12 圖顯示合成具有通式 IV 的族性結構 18c 化合物之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 18c-2 的合成（其中 Ar 是 4-氟苯基）。

步驟 A：將 2-氟-4-羥基乙醯苯（化合物 19c；1.42 克）以及 1.40 克的碳酸鉀，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 30 毫升的無水二甲基甲醯胺中。將 1.20 毫升的苄基溴加到這個反應混合物。約 90 分鐘之後，將反應混合物加熱到 65°C 約 45 分鐘，然後冷卻至室溫。將反應混合物在真空中濃縮，並將殘留物在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 20c。

步驟 B：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 20c（1.87 克）加到 20 毫升的乙二醇。將 250 微升的無水吡啶加到這個反應混合物。將混合物於室溫中攪拌 1 小時，然後加熱至 160°C 約 7 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，並以水終止反應。收集沈澱的鹽並風乾，然後藉由與乙醇及甲苯共沸移除水而進一步乾燥。將沈澱的鹽以無水乙腈稀釋，然後加入 500 毫克的二甲胺基吡啶以及 311 毫克的二碳酸-二-第三-丁基酯（BOC 酐）。在所有的固體都溶解之後，將反應混合物在真空中濃縮，並將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 710 毫克的化合物 21c。

步驟 C：將化合物 21c（710 毫克）、662 毫克的甲酸鉍以及 223 克的 Pearlman 氏觸媒（氫氧化鈮/碳），在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於 20 毫升的乙醇中。將反應加

熱至 85°C 約 30 分鐘，然後經由矽藻土過濾。將矽藻土以乙醇清洗，並將結合的濾液在真空中濃縮。將所得的殘留物在二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液之間分配，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 22c。

步驟 D：將化合物 22c (103 毫克)、174 毫克的 4-氟苯基硼酸、75 毫克的醋酸銅(II)以及 300 微升的三乙胺，溶解/懸浮於 2 毫升的無水二氯甲烷中，並將 4A 分子篩加到這個溶液。將反應暴露至空氣約 5 小時，然後過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以二氯甲烷沖提而純化，得到 85 毫克的化合物 23c。

步驟 E：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 23c (85 毫克) 溶解於 2 毫升 1:1 的二氯甲烷/三氟醋酸溶液。將反應混合物攪拌約 30 分鐘，之後，在真空中濃縮。將所得的殘留物在二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液之間分配。將二氯甲烷層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到 18c-2。

為了製備其他具有族性結構 18c 的化合物，將化合物 22c 與步驟 D 所說明的硼酸苯酯或經適當取代的硼酸苯基酯反應，

實施例 13：製備 3-乙基-6-(4-氟苯基硫烷基)-1H-吡唑 (26c)

第 13 圖顯示合成具有通式 IV 的化合物 26c 之反應方案。

步驟 A：在乾燥氮氣氣氛下，將 4-氟硫苯酚 (化合物

24c; 900 微升) 溶解於 40 毫升的無水四氫呋喃中。將 8.4 毫升在四氫呋喃中之第三-丁醇鉀 (1.0 M) 加到這個溶液，再加入 10 毫升的無水二甲基甲醯胺。將反應混合物在周圍溫度攪拌 10 分鐘，之後，加入 1.43 克的 2,4-二氟丙醯苯，並使混合物於室溫反應約 12 小時。然後將反應混合物在乙醚及水之間分配。將乙醚層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 25c。

步驟 B：將化合物 25c (2.34 克) 以及 260 微升的無水肼，在乾燥氮氣氣氛下，溶解/懸浮於乙二醇中。然後將反應混合物加熱至約 70°C 約 1 小時，然後加熱至約 160°C 約 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並以約 100 毫升的水終止反應，然後在二氯甲烷及水之間分配。將二氯甲烷層以水及飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上純化，得到 770 毫克的化合物 26c。

實施例 14：製備 5-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡唑-3-基胺 (34c)

第 14 圖顯示合成具有通式 VI 的化合物 34c 之反應方案。

步驟 A：在圓底錐形瓶中，將 50 毫升的甲醇及 200 毫升的甲苯加入 5-氟-2 硝基苯甲酸 (化合物 27c; 10.0 克，54.0 毫莫耳)。緩慢加入約 41 毫升的三甲基甲矽烷基重氮甲烷 (2.0 M)，同時攪拌。在氣泡產生停止之後，將反

應以 1 毫升的醋酸終止。將反應混合物在真空中濃縮，得到化合物 28c。

步驟 B：在圓底錐形瓶中，將 4-氟苯酚（4.0 克，35 毫莫耳）以 100 毫升的無水四氫呋喃稀釋。將反應以冰浴冷卻至 0°C，然後緩慢加入在四氫呋喃中的 1.0 M 第三-丁醇鉀（35 毫升，35 毫莫耳）。將反應混合物攪拌 10 分鐘，然後加入在 50 毫升四氫呋喃中的化合物 28c（7.4 克，37 毫莫耳）。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後回溫至室溫，並且攪拌約 12 小時。將反應混合物濃縮，並將殘留物以二氯甲烷稀釋。將二氯甲烷以 1 N 氫氧化鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物在 Biotage 40M 管柱上，以 50：50 己烷/二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 29c，為油狀物。

步驟 C：在圓底錐形瓶中，將化合物 29c（40 克，13 毫莫耳）加到 60 毫升的甲醇，再加入 6 N 氫氧化鈉（4.3 毫升，26 毫莫耳）。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時，然後濃縮，並將所得的殘留物以 50 毫升的水稀釋。加入約 5 毫升的 2 N 鹽酸（pH= 2.0），並使固體從溶液中沈澱。將固體溶解於二氯甲烷，並將有機層以濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，然後在甲苯中濃縮，得到化合物 30c，為白色固體。

步驟 D：在圓底錐形瓶中，將化合物 30c 溶解於 40 毫升亞硫醯氯，並且加熱至 90°C 達 2 小時。將反應混合物冷卻，然後濃縮成淡黃色的固體。將固體溶解於 20 毫升的丙

酮，並且在冰浴中冷卻至 0°C ，然後非常緩慢地加入 10 毫升的氨水。將反應混合物以水終止反應，然後冷卻。將所得的殘留物以二氯甲烷萃取，將二氯甲烷在硫酸鈉上乾燥，並且濃縮，得到化合物 31c。

步驟 E：在圓底錐形瓶中，將化合物 31c（4.3 克，12.3 毫莫耳）溶解於 100 毫升的二氯乙烷中然後加入草醯氯（5.4 毫升，62 毫莫耳），並將反應混合物加熱至 55°C 達 2 小時。將反應混合物濃縮，並將所得的油狀物在水中攪拌（50 毫升），然後在冰浴中冷卻至約 0°C ，同時緩慢加入氨水以終止過量的草醯氯。將反應混合物以二氯甲烷萃取，並將有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且濃縮，得到化合物 32c，為深色油狀物。

步驟 F：在圓底錐形瓶中，將化合物 32c（2.21 克，8.5 毫莫耳）以 100 毫升的乙醇稀釋，然後加入氫氧化鈮（300 毫克），再加入甲酸銨（2.7 克，43 毫莫耳）。將反應混合物加熱至迴流 18 小時，經由玻璃紙過濾以移除鈮，並將玻璃紙以乙醇清洗。將濾液濃縮，並將所得的殘留物溶於二氯甲烷，並以飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且濃縮，得到化合物 33c，為黃色固體。

步驟 G：將化合物 33c（280 毫克，1.3 毫莫耳）置於冰水浴中的圓底錐形瓶，並且加入 5 毫升的醋酸及 2.5 毫升的水。將反應混合物維持在 0°C ，加入鹽酸（0.35 毫升，6 毫莫耳），5 分鐘之後，加入亞硝酸鈉（93 毫克，1.3

毫莫耳)。約 1 小時之後，加入氯化亞錫(II)二水合物 (554 毫克，2.5 毫莫耳)，並將反應攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物回溫至室溫，並且濃縮，並將殘留物溶於二氯甲烷。將有機層以水及濃鹽水清洗，過濾，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且濃縮成薄膜。將薄膜以二氯甲烷磨碎，並且收集固體。然後在加壓試管中，將固體於 1-丁醇中加熱 12 小時 (120°C)，以誘發環化作用，然後將反應冷卻，並藉由過濾而收集固體，得到化合物 34c。

實施例 15：製備 N-[6-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醯胺 (38c-1)

第 15 圖顯示合成具有通式 VI 的化合物 38c 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 38c-1 的合成 (其中 X 是氧)。

步驟 A：將 2-氟-4-羥基苄腈 (化合物 35c-1；1.40 克)、2.86 克的 4-氟苯基硼酸、1.86 克的醋酸銅(II)以及 7.20 毫升的三乙胺，溶解/懸浮於 100 毫升的無水二氯甲烷中，並將 4A 分子篩加到這個反應混合物。將反應混合物經由乾燥試管而暴露至空氣，並於周圍溫度中攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，並將濾液以 10% 硫酸氫鈉水溶液、1 N 氫氧化鈉水溶液及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到 530 毫克的化合物 36c-1。

步驟 B：將化合物 36c-1 (208 毫克) 及 150 微升的無水吡啶，溶解於 5 毫升的丁醇中。在乾燥氮氣氣氛下，將反應混合物加熱至迴流 15 小時，然後冷卻至周圍溫度，在真

空中濃縮，並以乙醚磨碎。將所得的粉紅色固體（化合物 37c-1）經由過濾而收集，以乙醚清洗，然後風乾。

步驟 C：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 37c-1（97 毫克）及 40 微升的醋酸酐懸浮/溶解於二氯乙烷中。將反應混合物加熱至 60°C 約 1 小時，然後冷卻至室溫，並且攪拌 12 小時。將白色沈澱物（化合物 38c-1）經由抽吸過濾而收集，然後風乾。

實施例 16：製備 2-[6-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡啶-3-基]-異吡啶-1,3-二酮 (39c)

第 16 圖顯示合成具有通式 VI 的化合物 39c 之反應方案。

步驟 A：在乾燥氮氣氣氛下，將實施例 15 所製備的化合物 37c-1，溶解於 1 毫升在四氫呋喃中的甲硼烷（1.0 M）。將溶液加熱至 60°C 約 2 小時，然後冷卻至室溫，並藉由緩慢加入甲醇（3 毫升）而終止反應。將反應混合物在真空中濃縮，並將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 3：1 二氯甲烷/乙酸乙酯沖提而純化，得到化合物 37c-1。

步驟 B：在乾燥氮氣氣氛下，將化合物 37c-1（660 毫克）及 654 毫克的 *N*-碳乙氧基酞醯亞胺，在室溫懸浮/溶解於 15 毫升的二氯乙烷中約 13 小時。約 20 分鐘之後，將反應混合物加熱至 65°C 約 5.5 小時，之後，將其冷卻至室溫並過濾。將白色沈澱物（化合物 39c）以二氯乙烷清洗，然後風乾。

實施例 17：製備 3-(1,3-二氫異吡啶-2-基)-6-(4-氟

苯氧基)-1*H*-呋唑 (40c)

第 17 圖顯示合成具有通式 VI 的化合物 40c 之反應方案。在乾燥氮氣氣氛下，將實施例 16 所製備的化合物 39c (25 毫克)，懸浮於 1 毫升的四氫呋喃中。將 1 毫升在四氫呋喃中的 1.0 M 甲硼烷溶液加到這個溶液。將反應混合物於室溫攪拌約 1 小時，然後加熱至迴流 2 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，並且小心加入 2.0 毫升的甲醇。將混合物攪拌約 10 分鐘，然後在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱純化，得到 5 毫克的化合物 40c。

實施例 18：製備 5-(4-氟苯基硫烷基)-1*H*-呋唑 (4d)

第 18 圖顯示合成具有通式 VII 的化合物 4d 之反應方案。

步驟 A：將乙腈 (11 毫升) 中的 6-碘-1*H*-呋唑 (化合物 1d) 之混合物，以三乙胺及二甲胺基吡啶處理。冷卻至 0°C 之後，逐滴加入在乙腈 (10 毫升) 中的二碳酸-二-第三-丁基酯 (BOC 酐) 溶液。於室溫中攪拌 3 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮，並將所得的殘留物在水及乙醚之間分配。將 pH 以 1 N 鹽酸調整至 2，並分離有機相，乾燥 (硫酸鈉)，過濾，並在真空中濃縮，得到化合物 2d，為油狀物。

步驟 B：將二甲基甲醯胺 (25 毫升) 中的化合物 2d 之混合物，以 5 N 氫氧化鉀、銅粉及 ArSH 處理。在這個實施例中，ArSH 是 4-氟硫苯酚。將反應混合物於 110°C 加熱 48 小時，然後冷卻至室溫，在真空中濃縮，以 1 N 鹽酸而酸

化，並且萃取至二氯甲烷。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 100% 二氯甲烷、5% 乙醚/二氯甲烷、然後 10% 乙醚/二氯甲烷沖提而純化，得到化合物 4d。

實施例 19：製備 5-(4-氟苯基硫烷基)-1-異丙基-1H-吡唑 (5d-1)

第 19 圖顯示合成具有通式 VII 的族性結構 5d 化合物之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 5d-1 的合成（其中 R 是異丙基）。

將實施例 18 所製備於四氫呋喃（1 毫升）中之化合物 4d 溶液以粉末化的氫氧化鉀處理，再加入 18-冠-6 以及 RI。在這個實施例中，RI 是異丙基碘。在氮氣氣氛下，將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。然後將反應混合物以二氯甲烷稀釋並過濾，將濾液在真空中濃縮，並將殘留物以二氯甲烷稀釋。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 4:1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 5d-1，為黃色油狀物。

實施例 20：製備 5-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑 (8d-1)

第 20 圖顯示合成化合物 8d 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 8d-1 的合成（其中 Ar¹ 是 4-甲氧基苯基）。

步驟 A：將 6 M 鹽酸（150 毫升）中之 5-胺基吡唑（

化合物 6d) 之懸浮液冷卻至 0°C，並以在水中 (15 毫升) 的亞硝酸鈉溶液而逐滴處理。於 0°C 攪拌 30 分鐘之後，將反應混合物加到在水中 (105 毫升) 的碘化鉀冰冷溶液。使混合物回溫至室溫，並於室溫中持續攪拌 18 小時。將混合物以 10% 硫代硫酸鈉終止反應，並以乙醚萃取。將雙相混合物過濾，並將不溶的固體以水清洗，並在真空中乾燥隔夜。將有機相分離，並進一步以飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗，經由 1PS 濾紙過濾，在真空中蒸發成粉紅色殘留物。

步驟 B：在氮氣氣氛下，將二甲基甲醯胺中的化合物 1d 溶液以碳酸鉀處理，於室溫中再加入經取代或未經取代的苄基鹵。在這個實施例中，苄基鹵是苄基氯。在氮氣氣氛下，將混合物於 100°C 加熱 48 小時。將混合物以 0.2 當量的碘化鈉 (123 毫克) 處理，並且持續加熱 18 小時。將溶劑在真空中蒸發，並將殘留物溶於二氯甲烷及 1 N 鹽酸中。將有機相分離，以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，並且濃縮，得到油狀物。將油狀物在 Biotage 管柱上，以 3:1 己烷/乙醚至 3:2 己烷/乙醚的梯度沖提而純化，得到化合物 8d-1。

實施例 21：製備 5-(4-氟苯磺醯)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (10d-1)

第 21 圖顯示合成具有通式 IX 的化合物 10d 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 10d-1 的合成 (其中 Ar¹ 是 4-甲氧基苯基，以及 Ar² 是 4-氟苯基)。

步驟 A：將化合物 8d、5 N 氫氧化鉀、銅粉及 Ar_2SH 於水及二甲基甲醯胺中的溶液，在迴流中加熱約 18 小時。在這個實施例中， Ar_2SH 是 4-氟硫苯酚。然後將混合物冷卻至室溫，以 1 N 鹽酸而酸化，並以二氯甲烷萃取。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並將所得的殘留物在矽膠 SepPak 匣子上，以 4：1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 9d。

步驟 B：將丙酮（0.2 毫升）中包含硫酸鎂的化合物 9d 溶液，以在水中（0.2 毫升）的 NaIO_4 及 KMnO_4 之溶液處理，並將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。然後將反應混合物以酸性亞硫酸鈉水溶液處理，並以二氯甲烷萃取。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中濃縮，得到 2.1 毫克的化合物 10d，為黃色油狀物。

實施例 22：製備 5-(4-氟苯亞磺醯)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (11d-1)

第 22 圖顯示合成具有通式 VIII 的化合物 11d-1 之反應方案。將實施例 21 所製備於水/乙腈中的化合物 9d-1 之溶液，以 NaIO_4 處理，並將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。然後將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮。將所得的殘留物在水及二氯甲烷之間分配。將有機層分離，經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並且在矽膠 SepPak 匣子上，以 4：1、2：1 及 1：1 己烷/乙醚的梯度沖提而純化，得到化合物 11d-1。

實施例 23：製備 1-苯磺醯-5-(4-氟苯基硫烷基)-1H-

吡啶 (13d)

第 23 圖顯示製備具有通式 VIII 的化合物 13d 之反應方案。

步驟 A：在氮氣氣氛下，將吡啶中之 5-碘吡啶（化合物 1d）溶液，於室溫以苯磺醯氯處理 18 小時。將反應混合物在真空中濃縮，並將殘留物溶於二氯甲烷及 1 N 鹽酸中。將有機層分離，經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中濃縮。將所得的殘留物在 Biotage 管柱上，以 5：1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 12d。

步驟 B：將化合物 12d、5 N 氫氧化鉀、銅粉及 4-氟硫苯酚於水及二甲基甲醯胺中的溶液，在迴流中加熱約 18 小時。然後將混合物冷卻至室溫，以 1 N 鹽酸而酸化，並以二氯甲烷萃取。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並將所得的殘留物在矽膠 SepPak 匣子上，以 4：1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 13d。

實施例 24：製備 3-氯-6-苯氧基苯並[d]異喹啉 (8e-1)

第 24 圖顯示合成具有通式 V 的化合物 8e 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 8e-1 的合成（其中 Ar² 是苯基）。

步驟 A：將甲醇中的 4-氯-2 羥基苯甲酸（化合物 1e）之溶液，緩慢地以濃硫酸處理，然後在迴流中加熱 12 天。接著將反應混合物在真空中濃縮成黃色油狀物，並將油狀物溶於二氯甲烷中。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液、

濃鹽水及水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到 12.7 克的化合物 2e，為琥珀色油狀物。

步驟 B：將化合物 2e、碳酸鉀及苄基氯在二甲基甲醯胺（200 毫升）中的溶液，於 95°C 加熱 18 小時。將混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮成黃色油狀物。將油狀物在 Biotage 管柱上，以 7：2 己烷/乙酸乙酯沖提而純化，得到 19.4 克的化合物 3e，為澄清油狀物。

步驟 C：在氮氣氣氛下，將化合物 3e 於二甲基亞砜（2 毫升）中的溶液以碳酸鉀處理，於室溫中再加入 Ar_2OH 。在這個實施例中， Ar_2OH 是苯酚。在氮氣氣氛下，將混合物於 90°C 加熱 3 天。緩慢地加入水（1 毫升），並將產物以乙酸乙酯萃取。將水溶液層分離，並以乙酸乙酯萃取。將結合的有機萃取物以濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並在真空中濃縮成深色油狀物。將油狀物在 Biotage 管柱上，以 6：1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 4e-1，為澄清油狀物。

步驟 D：在甲醇（30 毫升）中之化合物 4e-1 的 1.0 M 溶液以氮氣潔淨，並以 20% 氫氧化鈣/碳處理（15 重量% = 297 毫克）。將反應混合物以另外的氮氣潔淨，然後在氮氣下，於室溫攪拌 2 天。將觸媒濾除，並以甲醇清洗。將濾液在真空中蒸發成澄清油狀物，在 Biotage 管柱上，以 5% 乙醚/己烷沖提而純化，得到化合物 5e-1，為澄清油狀物。

步驟 E：將 3 N 氫氧化鈉（9 毫升）加到鹽酸羥氨於水

中 (14 毫升) 的溶液，再加入化合物 5e-1 於二氧雜環己烷 (10 毫升) 中之溶液。在氮氣氣氛下，將混濁的混合物於室溫攪拌 18 小時。將所得的澄清混合物在冰浴中冷卻，以 2 M 鹽酸而酸化，並以乙酸乙酯萃取。將結合的有機層以濃鹽水清洗，經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中蒸發，得到 235 毫克的米黃色固體。將這個固體於 4:1 己烷/乙酸乙酯中磨碎，並藉由過濾而收集所得的白色固體 (化合物 6e-1)。

步驟 F: 將四氫呋喃中的羰基二咪唑溶液，加到於四氫呋喃中的化合物 6e-1 之迴流溶液中，並且持續迴流 18 小時。然後將混合物在真空中濃縮，以水稀釋，以 1 N 鹽酸而酸化，並以二氯甲烷萃取。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中蒸發，得到化合物 7e-1，為淺黃色固體或泡沫。

步驟 G: 於室溫中，將化合物 7e-1 於 POCl_3 中的懸浮液以三乙胺處理，並將混合物於 110°C 加熱 6 小時。將混合物冷卻至室溫，並且倒入含有冰水的燒杯中。將產物以二氯甲烷萃取，經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中蒸發，得到 10 毫克的化合物 8e-1，為琥珀色油狀物。

實施例 25: 製備 3,6-二苯氧基-苯並[d]異噁唑 (9e-1)

第 25 圖顯示合成具有通式 V 的化合物 9e 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 9e-1 的合成 (其中 Ar^1 是苯基，以及 Ar^2 是苯基)。將實施例 24 所製備於二甲基甲

醯胺 (1 毫升) 中之化合物 8e-1 的溶液，加到在二甲基甲醯胺中的氫化鈉及苯酚 (1 毫升) 之混合物。將反應混合物於 110°C 加熱 18 小時。將溶劑在真空中蒸發，並將殘留物在 1 N 鹽酸及二氯甲烷之間分配。將有機層分離，經由 1PS 濾紙過濾。將溶劑蒸發，得到棕色油狀物，在矽膠 SepPak 匣子上，以 4:1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 9e-1，為澄清油狀物，其固化成長白針狀物。

實施例 26：製備(4-甲氧基苯基)-(6-苯氧基-苯並[d]異噁唑-3-基)胺 (10e-1)

第 26 圖顯示合成具有通式 V 的化合物 10e 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 10e-1 的合成 (其中 Ar¹ 是 4-甲氧基苯基，以及 Ar² 是苯基)。將四氫呋喃中的 Ar¹NH₂ 溶液冷卻至 -78°C，並在氮氣氣氛下，以正-丁基鋰處理。在這個實施例中，Ar¹NH₂ 是苯胺。於 -78°C 攪拌 20 分鐘之後，在氮氣下加入實施例 25 所製備於四氫呋喃中之化合物 8e-1 的溶液。將混合物緩回溫至室溫，然後以飽和的氯化銨水溶液終止反應，並以二氯甲烷萃取。將有機層以 1 N 鹽酸及水清洗，經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並在 SepPak 匣子上，以 4:1 己烷/乙醚沖提而純化，得到化合物 10e-1，為黃色油狀物。

實施例 27：製備(2,4-二氯苯基)-(1-異丁基-1H-噁唑-5-基)甲酮肟 (7f-1)

第 27 圖顯示合成具有通式 XII 的化合物 7f 之反應方案。在這個實施例中，說明化合物 7f-1 的合成 (其中 R¹

是異丁基、 R^2 是 H 以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。

步驟 A: 將四氟硼酸鉍 (20.97 克, 200 毫莫耳) 溶解於醋酸水溶液 (500 毫升醋酸/250 毫升水), 並且冷卻至 0°C 。依序加入 4-溴-2-甲基苯胺 (化合物 1f, 18.61 克, 100 毫莫耳) 及 42 毫升的濃鹽酸水溶液 (36% 重量/重量, 12 N, 500 毫莫耳)。將混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘, 然後加入亞硝酸鈉 (7.59 克, 110 毫莫耳)。將反應於 0°C 攪拌 1 小時, 並回溫至室溫。於室溫 16 小時之後, 將混合物在減壓下濃縮, 並將殘留物與甲苯共沸並在高度真空下乾燥。將固體懸浮於 500 毫升的三氯甲烷, 並且加入醋酸鉀 (12.76 克, 130 毫莫耳) 以及 18-冠-6 (7.93 克, 30 毫莫耳)。將反應於室溫攪拌 1.5 小時。將混合物以水清洗, 在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到 30 克的 5-溴-1*H*-吡啶 (2f), 為棕褐色固體。使用粗材料而無須另外純化。

步驟 B: 將粗材料 2f (100 毫莫耳) 溶解於 250 毫升的二甲基甲醯胺。加入碳酸鉀 (20.7 克, 150 毫莫耳) 及 1-溴-2-甲基丙烷 (16.3 毫升, 150 毫莫耳)。在氮氣氣氛下, 將混合物加熱至 120°C 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。將水 (200 毫升) 及二氯甲烷 (200 毫升) 加到殘留物, 並且劇烈攪拌 30 分鐘。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到約 30 克的粗產物。將粗產物藉由色層分析 (1:9 到 1:4 乙醚/

己烷) 而純化, 得到 12.87 克的化合物 3f-1, 為深紅色油狀物, 步驟 A 及 B 的產率 50.8%。偵測到 MS ESI (+) m/z 253 及 255 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)。

步驟 C: 將化合物 3f-1 (121.0 毫克, 0.478 毫莫耳) 溶解於 2 毫升的乙醚, 並冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰 (1.70 M 於戊烷, 0.59 毫升, 1.004 毫莫耳) 加到溶液。將反應於 -78°C 再攪拌 1 小時。於 -78°C 加入 2,6-二氟苯甲醛 (58 微升, 0.526 毫莫耳), 移除冰浴, 並使反應緩慢地回溫至室溫。將反應以 10 毫升的水終止反應。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取數次。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 在減壓下濃縮, 並藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到化合物 4f-1, 為淺黃色結晶固體 (104.5 毫克, 69.1% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 317 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.92 (m, 6H)。

步驟 D: 將化合物 4f-1 (316.3 毫克, 1.00 毫莫耳)、三醋酸基高碘烷 (445.3 毫克, 1.05 毫莫耳) 及 10 毫升的二氯甲烷, 於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以 10 毫升

飽和的碳酸鉀溶液終止反應，並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取，並將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將粗產物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 237.6 毫克的化合物 5f-1，為黏性淡棕色油狀物（75.6% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 315 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H)。

步驟 E: 將化合物 5f-1 (96.7 毫克, 0.308 毫莫耳)、羥基胺-鹽酸鹽 (化合物 6f-1; 213.8 毫克, 3.076 毫莫耳) 及 5 毫升的吡啶之混合物，於室溫攪拌 65 小時。將過量的吡啶在減壓下移除。將殘留物溶解於 20 毫升的二氯甲烷中。有白色固體沈澱，並將混合物轉移至分離用的漏斗並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 66.5 毫克的化合物 7f-1，為淺黃色泡沫狀固體 (65.5% 產率)，其為 1:4 的異構物之混合物。偵測到 MS ESI (+) m/z 330 ($M+1$)。

實施例 28: 製備 (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 O-乙基-脲 (7f-3)

在這個實施例中，說明如第 27 圖所示具有通式 XII 的化合物 7f-3 之合成 (其中 R^1 是異丁基、 R^2 是乙基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。化合物 5f (其中 R^1 是異丁基以及 Ar

是 2,4-二氟苯基) 是根據實施例 27 的步驟 A-D 而製備。將化合物 5f (43.3 毫克, 0.138 毫莫耳)、0-乙基-羥基胺-鹽酸鹽 (53.8 毫克, 0.551 毫莫耳) 及 2 毫升的吡啶之混合物, 於室溫中攪拌。將混合物於室溫攪拌 90 小時。將過量的吡啶在減壓下移除。將 2 毫升的水及 2 毫升的二氯甲烷加到這個殘留物。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸 (20 毫升) 清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 21.2 毫克的化合物 7f-3, 為油狀物 (43.1% 產率), 其為 1:9 的異構物之混合物。

實施例 29: 製備 {2-[(2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1H-吡啶-5-基)亞甲基胺氧基]乙基}氨基甲酸第三-丁基酯 (7f-5)

在這個實施例中, 說明如第 27 圖所示具有通式 XII 的化合物 7f-5 之合成 (其中 R^1 是異丁基、 R^2 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ 以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。化合物 5f (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基) 是根據實施例 27 的步驟 A-D 而製備。將化合物 5f (50 毫克, 0.159 毫莫耳)、實施例 30 所說明而製備的 (2-胺氧基乙基) 氨基甲酸第三-丁基酯 (112 毫克, 0.636 毫莫耳)、吡啶 (1.5 毫升) 及一滴 6 N 鹽酸-甲醇 (濃鹽酸及甲醇體積 1:1 的混合物) 之混合物, 於室溫攪拌 64 小時。將過量的吡啶在減壓下移除, 並將殘留物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到

63.9% 產率的化合物 7f-5。

實施例 30：製備(2-胺氧基-乙基)氨基甲酸第三-丁基酯

第 28 圖顯示合成(2-胺氧基-乙基)氨基甲酸第三-丁基酯之反應方案。

步驟 A：將(2-溴-乙基)氨基甲酸第三-丁基酯(2.77 克，12.39 毫莫耳)、N-羥基酞醯亞胺(2.02 克，12.39 毫莫耳)、三乙胺(5.18 毫升，37.16 毫莫耳)及 25 毫升的二甲基甲醯胺之混合物，於室溫攪拌 64 小時。將混合物以 100 毫升的水稀釋。有白色固體沈澱，並且藉由過濾而收集。將固體溶解於二氯甲烷(50 毫升)，並將溶液以 1 N 鹽酸(20 毫升)、飽和的碳酸氫鈉(20 毫升)、水(20 毫升)及濃鹽水(20 毫升)清洗。將溶液在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 0.842 克的白色固體(22% 產率)。

步驟 B：將[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吲哚-2-氧基)乙基]氨基甲酸第三-丁基酯(0.842 克，2.749 毫莫耳)溶解於 20 毫升的二氯甲烷中，並於室溫加入甲基胼(150 微升、2.776 毫莫耳)。一加入甲基胼，隨即形成白色沈澱物。將反應於室溫攪拌 72 小時。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮，得到 0.496 克的黏稠油狀物(102% 產率)。將粗材料直接使用，而無須另外純化。

實施例 31：製備(4-氟苯基)-(1-異丁基-1H-吲唑-5-基)甲酮肟(7f-2)

在這個實施例中，說明如第 27 圖所示具有通式 XII 的化合物 7f-2 之合成（其中 R^1 是異丁基、 R^2 是 H 以及 Ar 是 2,4-二氟苯基）。

步驟 A 及 B：化合物 3f 是如實施例 27 的步驟 A 及 B 之說明而製備。

步驟 C：將化合物 3f-2（616.3 毫克，2.436 毫莫耳）溶解於 20 毫升的乙醚，並且冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰（1.70 M 於戊烷中，2.94 毫升）逐滴加到溶液中。在加入第三-丁基鋰之後，將混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘。於 -78°C 逐滴加入 4-氟苯甲醛（290 微升，2.678 毫莫耳）。將混合物緩慢回溫至室溫。將反應以二氯甲烷終止，並將結合的萃取物以濃鹽水（20 毫升）清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並且濃縮得到 750 毫克的化合物 4f-2，為棕褐色固體。將固體藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 554 毫克的化合物 4f-2，為淡棕色固體（76.3% 產率）。

步驟 D：將化合物 4f-2（100.6 毫克，0.337 毫莫耳）溶解於 10 毫升的二氯甲烷，並將“Dess Martin 高碘烷”（三醋酸基高碘烷；150.2 毫克，0.354 毫莫耳）加到溶液中。於室溫中 25 分鐘之後，混合物變得混濁。將反應於室溫再攪拌 30 分鐘，並且轉移至分離用的漏斗。將混合物以 30 毫升的二氯甲烷稀釋，並以飽和的碳酸氫鈉清洗。黃色不溶性固體是在有機層及水溶液層之間形成，並且將其移除。將有機層在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並

在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 85.4% 產率的化合物 5f-2，為油狀物。

步驟 E：將化合物 5f-2 (41.6 毫克，0.140 毫莫耳) 及羥基胺鹽酸鹽 (20.0 毫克，0.281 毫莫耳) 於 1 毫升吡啶中之混合物，於室溫攪拌隔夜。一天之後，HPLC 追蹤顯示約 50% 的轉換。加入另外 5 當量的鹽酸羥氨，並將反應攪拌 72 小時。將過量的吡啶在減壓下移除，並將殘留物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 31.4 毫克的化合物 7f-2 (71.8% 產率)，為 1:2 的異構物之混合物。

實施例 32：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 0-乙基-脞 (7f-4)

在這個實施例中，說明如第 27 圖所示具有通式 XII 的化合物 7f-4 之合成 (其中 R¹ 是異丁基、R² 是乙基以及 Ar 是 4-氟苯基)。

步驟 A-D：化合物 5f-2 是如實施例 31 的步驟 A-D 之說明而製備。

步驟 E：將化合物 5f-2 (51.2 毫克，0.173 毫莫耳)、0-乙基-羥基胺-鹽酸鹽 (67.4 毫克，0.691 毫莫耳) 及 2 毫升的無水吡啶之混合物，於室溫中攪拌。將混合物於室溫攪拌 90 小時。將過量的吡啶在減壓下移除。將 2 毫升的水及 2 毫升的二氯甲烷加到這個殘留物。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸 (20 毫升) 清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾

，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 47.1 毫克的化合物 7f-4，為油狀物（80.3% 產率），其為 1:2 的異構物之混合物。偵測到 MS ESI (+) m/z 340 ($M+1$)。

實施例 33：製備 {2-[(4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)亞甲基胺氧基]乙基}氨基甲酸第三-丁基酯 (7f-6)

在這個實施例中，說明如第 27 圖所示具有通式 XII 的化合物 7f-6 之合成（其中 R^1 是異丁基、 R^2 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ 以及 Ar 是 4-氟苯基）。

步驟 A-D：化合物 5f-2 是如實施例 31 的步驟 A-D 之說明而製備。

步驟 E：將化合物 5f-2、如實施例 30 之說明而製備的 (2-胺氧基乙基)氨基甲酸第三-丁基酯（120 毫克，0.675 毫莫耳）、吡啶（1.5 毫升）及一滴 6 N 鹽酸/甲醇（濃鹽酸及甲醇體積 1:1 的混合物）之混合物，於室溫攪拌 39 小時。將過量的吡啶在減壓下移除，並將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 65.6 毫克（85.5% 產率）的化合物 7f-6，為淡黃色油狀物。 $^1\text{H-NMR}$ 顯示化合物 7f-6 是比例 1:1.8 的異構物。

實施例 34：製備 (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 O-苄基-脒 (7f-7)

具有通式 XII 的化合物 7f-7 之合成是顯示在第 27 圖

步驟 A：化合物 5f 是如實施例 27 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f (76.9 毫克, 0.224 毫莫耳) 溶解於 2 毫升的吡啶, 並加入 O-苄基羥基胺-鹽酸鹽 (0.195 克, 1.22 毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌 2 天, 並且在減壓下濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷, 並將懸浮液經由棉塞過濾, 並且藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 0.069 克的化合物 7f-7, 為 1:4 的 E-及 Z-異構物之混合物 (67.2% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 420 (M+H)。

實施例 35：製備 (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1H-吡唑-5-基)甲酮 O-(2-胺乙基)-脒 (7f-8)

具有通式 XII 的化合物 7f-8 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 7f-5 是如實施例 29 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 7f-5 (32.3 毫克, 0.0656 毫莫耳) 溶解於 2 毫升的二氯甲烷：三氟醋酸之 1:1 混合物中, 並將混合物於室溫攪拌 0.5 小時。將整個混合物在減壓下濃縮, 並在高度真空下乾燥隔夜。將殘留物溶解於 5 毫升的二氯甲烷, 並以飽和的碳酸鉀清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到 18.6 毫克的化合物 7f-8, 為油狀物 (76.1% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 373 (M+H)。

實施例 36：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1H-吡唑-5-基)甲酮 O-甲基-脒 (7f-9)

具有通式 XII 的化合物 7f-9 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 5f-2 是如實施例 31 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f-2 溶解於乙基-氨基甲酸第三-丁基酯（120 毫克，0.675 毫莫耳）、吡啶（1.5 毫升），並加入一滴 2 毫升吡啶及甲氧基胺-鹽酸鹽。將混合物於室溫攪拌 2 天，並在減壓下濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷，並將懸浮液經由棉塞過濾，並且藉由以 1：4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 33.5 毫克的流份 1、1.0 毫克的流份 2 以及 17.7 毫克的混合流份，總共 52.2 毫克的化合物 7f-9（58% 產率）。偵測到 MS（ESI+） m/z 344（M+H）。

實施例 37：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 0-(2-胺乙基)-𠵿 (7f-10)

具有通式 XII 的化合物 7f-10 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 7f-6 是如實施例 33 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 7f-6（50.5 毫克，0.107 毫莫耳）溶解於 4 毫升的二氯甲烷，並將三氟醋酸（4 毫升）加到溶液中。於室溫 0.5 小時之後，將混合物在減壓下濃縮，並在高度真空下乾燥隔夜。將油狀物溶解於 10 毫升的二氯甲烷，並以飽和的碳酸鉀溶液清洗。將有機層在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 34.9 毫克的化合物 7f-10，為油狀物，其包括 1：2 的異構物之混合物（88.6% 產率）。偵測到 MS（ESI+） m/z 355（M+H）。

實施例 38：製備 (2,4-二氟苯基)-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 0-甲基-肼 (7f-11)

具有通式 XII 的化合物 7f-11 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 9f-1 是如實施例 74 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 9f-1 (622 毫克, 2.409 毫莫耳)、碳酸鉀 (499 毫克, 1.50 當量) 及二甲基甲醯胺 (10 毫升) 置於 Schlenk 試管中。加入甲基碘 (225 微升、1.50 當量)，並將試管密封。將試管加熱至 100°C。於 100°C 23 小時之後，將混合物冷卻至室溫並拆封。將混合物轉移至圓底錐形瓶，並在減壓下濃縮。將殘留物以水及二氯甲烷終止反應，並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的有機萃取物在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 176 毫克的化合物 5f-13，為黃色固體 (26.9% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 273 (M+H)。

步驟 C：將化合物 5f-13 (0.040 克, 0.147 毫莫耳) 及甲氧基胺-鹽酸鹽 (0.123 克, 1.47 毫莫耳) 置於 5 毫升的反應小瓶，並且加入 1 毫升的吡啶。將反應小瓶密封並加熱至 50°C。於 18 小時之後，將過量的吡啶在減壓下移除，並將水加到殘留物。將水溶液混合物以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到

0.033 克的化合物 7f-11 (74.6% 產率)，為黏性油狀物，其包括 1:9 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 302 (M+H)。

實施例 39：製備 (2,4-二氟苯基)-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基]甲酮肟 (7f-12)

具有通式 XII 的化合物 7f-12 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 5f-11 是如實施例 74 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f-11、羥基胺-鹽酸鹽 (0.051 克，0.735 毫莫耳) 及 1 毫升的吡啶置於小瓶中，並將混合物加熱至 50°C。於 14.5 小時之後，將吡啶在減壓下移除，並將殘留物以二氯甲烷及水稀釋。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 22.9 毫克 (87.7% 產率) 的化合物 7f-12，為白色泡沫，其包括 1:4 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 356 (M+H)。

實施例 40：製備 (2,4-二氟苯基)-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-5-基]甲酮 O-甲基肟 (7f-13)

具有通式 XII 的化合物 7f-13 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 5f-11 是如實施例 74 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f-11 (0.023 克，0.067 毫莫耳)

、羥基胺-鹽酸鹽 (0.056 克, 0.676 毫莫耳) 及 1 毫升的吡啶置於小瓶中, 並將混合物加熱至 50°C。於 14.5 小時之後, 將吡啶在減壓下移除, 並將殘留物以二氯甲烷及水稀釋。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗, 在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 19.6 毫克的化合物 7f-13 (78.5% 產率), 為白色泡沫, 其包括 1:4 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 370 ($M+H$)。

實施例 41: 製備 (2,4-二氟苯基)-(1-甲烷磺醯-1*H*-吡唑-5-基)甲酮肟 (7f-14)

具有通式 XII 的化合物 7f-14 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A: 化合物 9f-1 是如實施例 13 之說明而製備。

步驟 B: 將化合物 9f-1 (258 毫克, 1.00 毫莫耳) 溶解於 5 毫升的吡啶中, 並且加入甲烷磺醯氯 (81 微升, 1.05 毫莫耳)。於 15 小時之後, 將過量的吡啶在減壓下移除, 並將水加到殘留物。將水溶液混合物以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 238.1 毫克的化合物 5f-14, 為白色固體 (70.8% 總產率)。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s,

1H) , 8.18 (d, 1H) , 8.07 (d, 1H) , 7.66 (q, 1H) , 7.06 (t, 1H) , 6.95 (t, 2H) , 3.36 (s, 3H) 。

步驟 C：將化合物 5f-14 (0.060 克, 0.177 毫莫耳)、羥基胺-鹽酸鹽 (0.123 克, 1.77 毫莫耳) 及 1 毫升的吡啶置於小瓶中，並將混合物加熱至 50°C。於 26 小時之後，將過量的吡啶在減壓下移除，並將殘留物以二氯甲烷及水稀釋。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 2:1 乙醚/己烷的色層分析而純化。將化合物溶解於甲醇-二氯甲烷的混合物中，並裝到管柱上，得到 37.4 毫克 (60.0% 產率) 的化合物 7f-14，為白色粉末，其包括 1:2 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 352 (M+H) 。

實施例 42：製備 (2,4-二氟苯基)-(1-甲烷磺醯-1H-吡唑-5-基)甲酮 0-甲基脲 (7f-15)

具有通式 XII 的化合物 7f-15 之合成是顯示在第 27 圖

。

步驟 A：化合物 5f-14 是如實施例 41 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f-14 (0.060 克, 0.250 毫莫耳)、甲氧基胺-鹽酸鹽 (0.209 克, 2.50 毫莫耳) 及 1 毫升的吡啶置於小瓶中。並將混合物加熱至 50°C。於 26.5 小時之後，將過量的吡啶在減壓下移除，並將殘留物以二氯甲烷及水稀釋。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。

將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 44.8 毫克的化合物 7f-15，為白色固體，其包括 1:4 的異構物之混合物（49% 產率）。偵測到 MS (ESI+) m/z 366 (M+H)。

實施例 43：製備 (2,4-二氟苯基)-(1*H*-吡啶-5-基)甲酮 O-甲基脛 (7f-16)

具有通式 XII 的化合物 7f-16 之合成是顯示在第 27 圖。

步驟 A：化合物 9f-1 是如實施例 13 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 9f-1 及甲氧基胺-鹽酸鹽置於 5 毫升的反應小瓶，並且加入 1 毫升的吡啶。將反應小瓶密封並加熱至 50°C。於 18 小時之後，將過量的吡啶在減壓下移除，並將水（10 毫升）加到殘留物。將水溶液混合物以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸（20 毫升）及飽和的碳酸氫鈉（20 毫升）清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 33.0 毫克（74.6% 產率）的化合物 7f-16，為黏性油狀物，其包括 1:4 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 288 (M+H)。

實施例 44：製備 (1-烯丙基-1*H*-吡啶-5-基)-(2,4-二氟苯基)-甲酮脛 (7f-17)

具有通式 XII 的化合物 7f-17 之合成是顯示在第 27 圖

。

步驟 A：化合物 9f-1 是如實施例 13 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 9f-1（0.516 克，2.00 毫莫耳）、碳酸鉀（0.0415 克，3.00 毫莫耳）、二甲基甲醯胺（10 毫升）及烯丙基溴（0.363 克，3.00 毫莫耳），加到 Schlenk 型試管中。將試管密封，並加熱至 100℃。於 19 小時之後，將上清溶液丟棄，並將鹽以二甲基甲醯胺清洗（5 毫升×3）。將結合的上清溶液在減壓下濃縮。將殘留物溶解於二氯甲烷，並以水清洗。將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的有機萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1：1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 142.1 毫克（23.8% 產率）的化合物 5f-12。偵測到 MS（ESI+） m/z 299（M+H）。

步驟 C：將化合物 5f-12（0.027 克，0.090 毫莫耳）、羥基胺-鹽酸鹽（0.063 克，0.90 毫莫耳）及吡啶（1 毫升）置於反應小瓶中，並將混合物加熱至 50℃。於 21.5 小時之後，將混合物轉移至分離用的漏斗並加入水（10 毫升）。將混合物以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸（20 毫升）及飽和的碳酸氫鈉清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1：1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 23.1 毫克（81.6% 產率）的化合物 7f-17，為泡沫狀固體，其包括 1：3 的異構物之混合物。偵測到 MS（ESI+） m/z 356（M+H）。

實施例 45：製備 (1-烯丙基-1*H*-吡唑-5-基)-(2,4-二氟

苯基)-甲酮 0-甲基肼 (7f-18)

具有通式 XII 的化合物 7f-18 之合成是顯示在第 27 圖

。

步驟 A：化合物 5f-12 是如實施例 44 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 5f-12 (0.027 克, 0.090 毫莫耳)、甲氧基胺-鹽酸鹽 (0.063 克, 0.90 毫莫耳) 及吡啶 (1 毫升) 置於反應小瓶中, 並將混合物加熱至 50°C。於 21.5 小時之後, 將反應混合物轉移至分離用的漏斗並加入水 (10 毫升)。將混合物以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物以 1 N 鹽酸及飽和的碳酸氫鈉清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 24.7 毫克 (83.1% 產率) 的化合物 7f-18, 為油狀物, 其包括 1:3 的異構物之混合物。偵測到 MS (ESI+) m/z 328 (M+H)。

實施例 46-61 說明本發明具有族性式 XIII 的醯胺化合物之合成。第 29 圖顯示合成具有族性結構 1g 的化合物之反應方案。

實施例 46：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸醯胺 (1g-1)

步驟 A：將 1-氟-3-甲基-苯 (化合物 1g; 18.7 克, 170 毫莫耳) 加到三頸 500 毫升的錐形瓶, 並且冷卻至 -78°C。接著, 藉由注射器緩慢加入在四氫呋喃中的第三-丁醇鉀溶液 (11.0 克, 170 毫莫耳)。於 10 分鐘之後, 藉由導管將在戊烷中的第三-丁醇鉀 (19.0 克, 170 毫莫耳) 於

氮氣下緩慢加到反應中。攪拌 2.5 小時之後，將反應以大量壓碎的新鮮乾冰而終止反應，移除 -78°C 浴，並以金屬小鏟手動攪拌，以將深棕色材料轉變成更淺色的黃色漿體。用手混合 20 分鐘之後，加入約 500 毫升的水，並且攪拌反應混合物。然後將反應混合物以乙醚清洗，然後以 6 N 鹽酸酸化至 pH 小於 3，並以乙醚萃取。將有機層以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮，得到 10 克（45% 產率）的化合物 2g。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 2.39 (s, 3H)。

步驟 B: 將化合物 2g (8.0 克, 52 毫莫耳) 加到 500 毫升的錐形瓶，並且冷卻至鹽水冰浴溫度。加入硫酸 (150 毫升)，並且攪拌混合物。接著，將新鮮製備的硫酸 (6.11 克, 62.3 毫莫耳) 及硝酸 (5.2 克, 83 毫莫耳) 之混合物，以 10 分鐘的時間滴到反應混合物。於 0°C 3 小時之後，將反應終止，並加到 1500 毫升的冰/冰水，並且攪拌 1 小時。將反應物過濾，並以冰水潤洗數次，並在高度真空下乾燥，得到 8 克 (80% 產率) 的化合物 3g。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.69 (s, 3H)。

步驟 C: 將化合物 3g (8 克, 40.0 毫莫耳) 溶解於甲醇中，並且緩慢加入硫酸 (20.0 克, 201 毫莫耳)。將反應加熱至 65°C 達 20 小時。將反應物濃縮，以冰及水稀釋，超音波震盪，過濾，以冰水潤洗數次，並在高度真空下乾燥 2 天。將粗材料 (化合物 4g) 直接使用於下個步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

步驟 D: 將化合物 4g (5.4 克, 41 毫莫耳) 加到四氫呋喃, 並且冷卻至 0°C 。將 4-氟苯酚 (5.1 克, 45 毫莫耳) 加於此。接著, 將氫化鈉 (60% 於油中) (1.8 克, 45 毫莫耳) 分次加入。1 小時之後, 使反應回溫至室溫, 並且攪拌超過 2 小時。將反應濃縮, 並以大量過量的 0.5 N 碳酸鈉終止反應至 pH 7.0。將反應進行超音波震盪 30 分鐘, 過濾並以多量的緩衝液及水潤洗。將反應在高度真空中乾燥 1 小時, 然後加到四氫呋喃及硫酸鎂至乾燥, 過濾並蒸發, 得到約 8 克 (75% 產率) 的化合物 5g。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

步驟 E: 將化合物 5g (10.0 克, 33.0 毫莫耳) 及鋅 (11.0 克, 164 毫莫耳) 加到甲醇中並且攪拌。緩慢加入醋酸 (4.0 克, 66 毫莫耳)。將反應攪拌隔夜, 超音波震盪, 並且通過矽藻土。將溶液濃縮得到約 14 克的化合物 6g 及鋅副產物。

將粗材料用於下個步驟。

步驟 F: 將化合物 6g (9.0 克, 33.0 毫莫耳)、四氟硼酸銨 (6.0 克, 65 毫莫耳) 及鹽酸 (17.0 克, 163 毫莫耳) 加到 200 毫升的醋酸/水 (2:1), 並進行超音波震盪。將材料從圓底側挖出, 並加入亞硝酸鈉 (2.7 克, 3 毫莫耳)。將反應進行超音波震盪 10 分鐘轉成深棕色, 同時形

成新沉澱物的外觀（產物鹽）。使反應攪拌 4 小時。將反應於 65°C 快速真空中濃縮，然後溶於甲苯，並且蒸發至乾燥。將粗材料（化合物 7g）直接使用於下個步驟，而無須任何處理。

步驟 G：將化合物 7g（11.0 克，31 毫莫耳）、醋酸鉀（5.2 克，53 毫莫耳）及 18-冠-6（0.1 當量）加到氯仿，並且進行超音波震盪 10 分鐘。將反應於室溫進行隔夜。將管柱裝入到 1000 毫升的過濾錐形瓶，其包含約 2 英吋的矽膠、2 英吋位於矽膠頂端的矽藻土、一片在矽藻土頂端的濾紙以及 1/2 英吋在濾紙頂端的砂。將管柱以三氯甲烷清洗。將粗材料直接裝在三氯甲烷中的管柱上，並將管柱以三氯甲烷沖提，直到出現大量黃色材料為止。接著，將產物從管柱中以乙酸乙酯沖提，將乙酸乙酯收集物集合在一起並濃縮，得到約 7 克（95% 產率）的化合物 8g。偵測到 MS (ESI+) m/z 287 (M+H)。

步驟 H：將化合物 8g（0.250 克，0.87 毫莫耳）加到無水二甲基甲醯胺，並將異丁基溴（0.15 毫升，1.2 毫莫耳）及碳酸鉀（0.5 克，3.6 毫莫耳）加於此。然後將這個反應混合物置於隔板覆蓋的小瓶，並於 95°C 攪拌隔夜。將材料藉由以 1:1 二乙醚/己烷的管柱色層分析而純化，得到 0.1 克（33% 產率）的化合物 9g-1。偵測到 MS (ESI+) m/z 343 (M+H)。

步驟 I：將化合物 9g-1（0.100 克，0.292 毫莫耳）置於 1 N 氫氧化鋰/四氫呋喃的 1:1 混合物中，並於 55°C 攪

拌。於 4 小時之後，將四氫呋喃蒸發，並且加入 1 N 鹽酸。將反應混合物超音波震盪並過濾，分離出約 0.075 克（78% 產率）的化合物 10g，為純物質。偵測到 MS (ESI+) m/z 329 (M+H)。

步驟 J：將化合物 10g（20 毫克，0.061 毫莫耳）於四氫呋喃（1 毫升）中之溶液，在氮氣氣氛下，於室溫以 1,1-羰基二咪唑（1.2 當量）處理。攪拌 18 小時之後，將反應以二氧雜環己烷（0.11 毫升，0.67 毫莫耳）中的 0.5 M 氨水處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將混合物在 SepPak 匣子上，以二氯甲烷-5% 甲醇/二氯甲烷沖提而純化，以 12% 的產率得到 2.2 毫克的化合物 11g-1，為油狀物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (s, 1H)，7.99 (s, 1H)，7.73 (s, 1H)，7.57 (s, 1H)，7.26 (s, 1H)，7.20 (m, 2H)，7.05 (m, 2H)，4.27 (d, 2H)，2.24 (m, 1H)，0.86 (d, 6H)。

實施例 47：製備 [5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-基]嗎啉-4-基甲酮 (11g-2)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以嗎啉（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 93% 的產率得到化合物 11g-2，為油狀物。

殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 63% 的產率得到化合物 11g-7，為油狀物。

實施例 53：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-羧酸(3-嗎啉-4-基-丙基)醯胺 (11g-8)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 3-嗎啉-4-基-丙胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 70% 的產率得到化合物 11g-8，為油狀物。

實施例 54：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-羧酸(3-二甲基胺基丙基)醯胺 (11g-9)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 N1-二甲基-丙烷-1,3-二胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 44% 的產率得到化合物 11g-9，為油狀物。

實施例 55：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-

6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺 (11g-10)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸溶液 (化合物 10g, 如實施例 46 之說明而製備), 在氮氣氣氛下, 於室溫中以羰基二咪唑 (1.2 當量) 處理。於攪拌 18 小時之後, 將反應以 *N*1-二甲基-乙烷-1,2-二胺 (1 當量) 處理。於另外 18 小時之後, 使溶劑緩慢蒸發, 並將殘留物在 SepPak 匣子上, 以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化, 以 58% 的產率得到化合物 11g-10, 為油狀物。

實施例 56: 製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸甲基-(1-甲基哌啶-4-基)醯胺 (11g-11)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸溶液 (化合物 10g, 如實施例 46 之說明而製備), 在氮氣氣氛下, 於室溫中以羰基二咪唑 (1.2 當量) 處理。於攪拌 18 小時之後, 將反應以甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)胺 (1 當量) 處理。於另外 18 小時之後, 使溶劑緩慢蒸發, 並將殘留物在 SepPak 匣子上, 以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化, 以 3% 的產率得到化合物 11g-11, 為油狀物。

實施例 57: 製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸[3-(甲基苯基胺基)丙基]醯胺 (11g-12)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸溶液 (化合物 10g, 如實施例 46 之說明而製備), 在氮氣氣氛下, 於室溫中以羰基二咪唑 (1.2 當量) 處理

克 (24% 產率) 的化合物 9g-2。偵測到 MS (ESI+) m/z 369 (M+H)。

步驟 C：將化合物 9g-2 (0.075 克, 0.20 毫莫耳) 置於 1 N 氫氧化鋰/四氫呋喃的 1:1 混合物中，並於室溫攪拌 18 小時。將四氫呋喃蒸發，並將 1 N 鹽酸加到反應混合物，然後超音波震盪並過濾，分離出約 0.070 克 (97% 產率) 的化合物 10g-2，為純物質。偵測到 MS (ESI+) m/z 355 (M+H)。

步驟 D：將化合物 10g-2 (0.03 克, 0.847 毫莫耳)、苯並三唑-1,3-二醇 (0.022 克, 0.25 毫莫耳) 及 (3-二甲基胺基丙基)乙基碳化二亞胺 (0.011 克, 0.10 毫莫耳) 加到二氯乙烷，並且攪拌 5 分鐘。接著，加入 *N*¹-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.019 克, 0.10 毫莫耳)，並將反應攪拌 3 小時。濃縮反應混合物，溶於二氯甲烷，在高度真空下乾燥，並藉由反相 HPLC 根據方法 C (見下述) 而純化，得到 25 毫克 (56% 產率) 的化合物 11g-14，為三氟醋酸鹽。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.02 (q, 2H), 3.93 (br, 2H), 3.34 (br, 6H), 2.72 (s, 6H)。

實施例 60：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺 (11g-15)

步驟 A：化合物 8g 是如實施例 46 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 8g、甲基碘及碳酸鉀加到二甲基甲醯胺，並且加熱至約 75°C。於 48 小時之後，將反應過濾

以移除碳酸鉀，濃縮，溶於甲苯，並藉由管柱色層分析（以 1:1 乙醚/己烷沖提）而純化，得到 70 毫克（36.7% 產率）的化合物 9g-3。偵測到 MS (ESI+) m/z 301 (M+H)。

步驟 C：將化合物 9g-3（0.075 克，0.25 毫莫耳）置於 1 N 氫氧化鋰/四氫呋喃的 1:1 混合物中，並於室溫攪拌 18 小時。將四氫呋喃蒸發，並將 1 N 鹽酸加到反應混合物，然後超音波震盪並過濾，分離出約 0.060 克（84% 產率）的化合物 10g-3，為純物質。偵測到 MS (ESI+) m/z 287 (M+H)。

步驟 D：將化合物 10g-3（0.030 克，0.105 毫莫耳）、苯並三唑-1,3-二醇（0.028 克，0.31 毫莫耳）及(3-二甲基胺基丙基)乙基碳化二亞胺（0.019 克，0.13 毫莫耳）加到二氯乙烷，並且攪拌 5 分鐘。接著，加入 *N*¹-二甲基乙烷-1,2-二胺（0.024 克，0.13 毫莫耳），並將反應攪拌 3 小時。濃縮反應混合物，溶於二氯甲烷，在高度真空下乾燥，並藉由反相 HPLC 根據實施例 86 的方法 C 而純化，得到 25 毫克（52% 產率）的化合物 11g-15，為三氟醋酸鹽。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 2.92 (s, 6H)。

實施例 61：製備 5-(4-氟苯氧基)-1*H*-吡唑-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺 (11g-16)

步驟 A：化合物 8g 是如實施例 46 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 8g 於四氫呋喃中攪拌，加入 1 體積

當量的 1 N 氫氧化鋰，並將反應於 60°C 攪拌 6 小時。將反應濃縮，以 1 N 鹽酸終止反應，冷卻，超音波震盪，過濾並乾燥，得到 0.40 克的化合物 10g-4 (84% 純物質)。偵測到 MS (ESI+) m/z 287 (M+H)。

步驟 C: 將化合物 10g-4 (0.030 克, 0.110 毫莫耳)、苯並三唑-1,3-二醇 (0.029 克, 0.33 毫莫耳) 及 (3-二甲基胺基丙基)乙基碳化二亞胺 (0.020 克, 0.13 毫莫耳) 加到二氯乙烷，並且攪拌 5 分鐘。接著，加入 *N*¹-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.025 克, 0.13 毫莫耳)，並將反應攪拌 3 小時。將反應物蒸發，溶於二氯甲烷，在高度真空下乾燥，並藉由反相 HPLC 根據實施例 86 的方法 B 而純化，得到 25 毫克 (51% 產率) 的化合物 11g-16，為三氟醋酸鹽。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 3.85 (br, 2H), 3.20 (br, 2H), 2.90 (s, 6H)。

實施例 62-67 說明具有通式 IX 的醇化合物之合成。第 30 圖顯示合成族性化合物 4f 之合成反應方案。

實施例 62: 製備 (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (4f-1)

在這個實施例中，說明如第 30 圖所示的化合物 4f-1 之合成 (其中 R¹ 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。

步驟 A: 將 4-氟硼酸銨 (20.97 克, 200 毫莫耳) 溶解於醋酸水溶液 (500 毫升醋酸/250 毫升水)，並且冷卻至 0°C。依序加入 2-甲基-4-溴苯胺 (化合物 1f, 18.61 克,

100 毫莫耳) 及 42 毫升的濃鹽酸水溶液 (36% 重量/重量, 12 N, 500 毫莫耳)。將混合物於 0℃ 攪拌 20 分鐘, 然後加入亞硝酸鈉 (7.59 克, 110 毫莫耳)。將反應於 0℃ 攪拌 1 小時, 並回溫至室溫。於室溫 16 小時之後, 將混合物在減壓下濃縮, 並將殘留物與甲苯共沸並在高度真空下乾燥。將固體懸浮於 500 毫升的三氯甲烷, 並且加入醋酸鉀 (12.76 克, 130 毫莫耳) 以及 18-冠-6 (7.93 克, 30 毫莫耳)。將反應於室溫攪拌 1.5 小時。將混合物以水清洗, 在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到 30 克的 5-溴-1*H*-吡啶 (化合物 2f), 為棕褐色固體。使用粗材料而無須另外純化。

步驟 B: 將粗材料 5-溴-1*H*-吡啶 (化合物 2f; 100 毫莫耳) 溶解於 250 毫升的二甲基甲醯胺。加入碳酸鉀 (20.7 克, 150 毫莫耳) 及 1-溴-2-甲基丙烷 (16.3 毫升, 150 毫莫耳)。在氮氣氣氛下, 將混合物加熱至 120℃ 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。將水 (200 毫升) 及二氯甲烷 (200 毫升) 加到殘留物, 並且劇烈攪拌 30 分鐘。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到約 30 克的粗產物。將粗產物藉由色層分析 (1:9 到 1:4 乙醚/己烷) 而純化, 得到 12.87 克的化合物 3f, 為深紅色油狀物, 步驟 A 及 B 的產率 50.8%。偵測到 MS ESI (+) m/z 253 及 255 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43

(m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)。

步驟 C: 將化合物 3f (121.0 毫克, 0.478 毫莫耳) 溶解於 2 毫升的乙醚, 並冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰 (1.70 M 於戊烷, 0.59 毫升, 1.004 毫莫耳) 加到溶液。將反應於 -78°C 再攪拌 1 小時。於 -78°C 加入 2,6-二氟苯甲醛 (58 微升, 0.526 毫莫耳), 移除冰浴, 並使反應緩慢地回溫至室溫。將反應以 10 毫升的水終止反應。將層分離, 並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 在減壓下濃縮, 並藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 104.5 毫克 (69.1% 產率) 的化合物 4f-1, 為淺黃色結晶固體。偵測到 MS ESI (+) m/z 317 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.92 (m, 6H)。

實施例 63: 製備 (4-氯-2-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-基)甲醇 (4f-7)

在這個實施例中, 說明如第 30 圖所示的化合物 4f-7 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 4-氯-2-氟苯基)。

步驟 A-B: 5-溴-1-異丁基-1*H*-吡啶 (化合物 3f) 是如實施例 1 步驟 A-B 之說明而製備。

步驟 C: 將 1 毫升乙醚中的化合物 3f (132 毫克,

0.521 毫莫耳) 冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰 (1.70 M 於戊烷, 0.64 毫升, 1.10 毫莫耳) 加到溶液。於 -78°C 中 1 小時之後, 加入 1 毫升乙醚中的 4-氯-2-氟苯甲醛溶液 (86.8 毫克, 0.548 毫莫耳), 並使混合物緩慢地回溫至室溫。將混合物以水 (5 毫升) 終止反應, 並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取, 並將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮。將粗產物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 43.7 毫克的化合物 4f-7, 為淺黃色固體 (25.2% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 333 及 335 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.91 (m, 6H)。

實施例 64: 製備 (2-氯-4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (4f-8)

在這個實施例中, 說明如第 30 圖所示的化合物 4f-8 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2-氯-4-氟苯基)。

步驟 A-B: 5-溴-1-異丁基-1*H*-吡唑 (化合物 3f) 是如實施例 1 步驟 A-B 之說明而製備。

步驟 C: 將 1 毫升乙醚中的化合物 3f (116.2 毫克, 0.459 毫莫耳) 冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰 (1.70 M 於戊烷, 0.57 毫升) 加到溶液。於 -78°C 中 1 小時之後, 加入 1 毫升乙醚中的 2-氯-4-氟苯甲醛溶液 (76.4 毫克,

0.482 毫莫耳)，並使混合物緩慢地回溫至室溫。將混合物以水（5 毫升）終止反應，並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取，並將結合的萃取物在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將粗產物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 47.6 毫克的化合物 4f-8，為淺黃色固體（31.2% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 333 及 335 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.92 (m, 6H)。

實施例 65：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (4f-2)

在這個實施例中，說明如第 30 圖所示的化合物 4f-2 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 4-氟苯基）。

步驟 A-B：5-溴-1-異丁基-1*H*-吡唑（化合物 3f）是如實施例 1 步驟 A-B 之說明而製備。

步驟 C：將化合物 3f（1.49 克，5.89 毫莫耳）溶解於 50 毫升的乙醚，並將溶液冷卻至 -78°C 。將第三-丁基鋰（1.70 M 於戊烷，7.01 毫升，12.07 毫莫耳）逐滴加到溶液。隨著加入第三-丁基鋰，形成棕色固體，以及混合物變成漿體。在完全加入第三-丁基鋰之後，將混合物於 -78°C 再攪拌 30 分鐘。於 -78°C 逐滴加入 4-氟苯甲醛（700 微升，6.475 毫莫耳），之後移除冰浴，並使混合物緩慢地回溫至室溫。將混合物以 20 毫升的水終止反應，並將層分離

。將水溶液層以二氯甲烷萃取，並將結合的萃取物以濃鹽水（20 毫升）清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 1.70 克的棕褐色固體。然後將固體藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 1.233 克的化合物 4f-2，為淡棕色固體（70.2% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 299 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.92 (m, 6H)。

實施例 66：製備 (2,4-二氯苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (4f-9)

在這個實施例中，說明如第 30 圖所示的化合物 4f-9 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氯苯基）。

步驟 A-B：5-溴-1-異丁基-1*H*-吡唑（化合物 3f）是如實施例 1 步驟 A-B 之說明而製備。

步驟 C：將化合物 3f（106.8 毫克，0.422 毫莫耳）溶解於 2 毫升的乙醚中。將溶液冷卻至 -78°C ，並攪拌 15 分鐘。將第三-丁基鋰（1.70 M 於戊烷，0.52 毫升，0.886 毫莫耳）緩慢加到混合物。混合物變成紅色漿體，並於 -78°C 再攪拌 1 小時。將 2,4-二氯苯甲醛（81.2 毫克，0.464 毫莫耳）溶解於 1 毫升的乙醚中，並且藉由雙頭針而將溶液轉移至漿體。移除冰浴，並使反應緩慢地回溫至室溫。將反應以 10 毫升的水終止，並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由

矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到化合物 4f-9，為黃色泡沫（99.6 毫克，67.6% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 349 ($M+1$)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 (m, 1H, -OH), 2.37-2.26 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)。

實施例 67：製備(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-鄰-甲基苯基甲醇 (4f-10)

在這個實施例中，說明如第 30 圖所示的化合物 4f-10 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2-甲基苯基）。

步驟 A-B：5-溴-1-異丁基-1*H*-吡唑（化合物 3f）是如實施例 1 步驟 A-B 之說明而製備。

步驟 C：將化合物 3f（123.3 毫克，0.487 毫莫耳）溶解於 2 毫升的乙醚中。將溶液冷卻至 -78°C ，並攪拌 15 分鐘。將第三-丁基鋰（1.70 M 於戊烷，0.62 毫升，1.023 毫莫耳）緩慢加到混合物。混合物變成紅色漿體，並於 -78°C 再攪拌 1 小時。將鄰-甲苯甲醛（62 微升，0.536 毫莫耳）於 -78°C 加入，並移除冰浴，以使反應緩慢地回溫至室溫。將反應以 10 毫升的水終止，將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到化合物 4f-10，為非常黏性的淺黃色油狀物（96.4 毫克，67.2% 產率）。偵測到 MS ESI

(+) m/z 395 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (m, 1H, -OH), 0.91 (m, 6H)。

實施例 68-75 說明具有通式 X 的化合物之合成。第 31 圖顯示合成族性化合物 5f 之合成反應方案。

實施例 68：製備(2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-甲酮 (5f-1)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-1 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基）。

步驟 A：將 4-氟硼酸銨（20.97 克，200 毫莫耳）溶解於醋酸水溶液（500 毫升醋酸/250 毫升水），並且冷卻至 0°C 。依序加入 2-甲基-4-溴苯胺（18.61 克，100 毫莫耳）及 42 毫升的濃鹽酸水溶液（36% 重量/重量，12 N，500 毫莫耳）。將混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘，然後加入亞硝酸鈉（7.59 克，110 毫莫耳）。將反應於 0°C 攪拌 1 小時，並回溫至室溫。於室溫 16 小時之後，將混合物在減壓下濃縮，並將殘留物與甲苯共沸並在高度真空下乾燥。將固體懸浮於 500 毫升的三氯甲烷，並且加入醋酸鉀（12.76 克，130 毫莫耳）以及 18-冠-6（7.93 克，30 毫莫耳）。將反應於室溫攪拌 1.5 小時。將混合物以水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 30 克的 5-溴-1*H*-吡唑（化合物 2f），為棕褐色固體。使用粗

材料而無須另外純化。

步驟 B：將粗材料 5-溴-1*H*-吡唑（化合物 2f；100 毫莫耳）溶解於 250 毫升的二甲基甲醯胺。加入碳酸鉀（20.7 克，150 毫莫耳）及 1-溴-2-甲基丙烷（16.3 毫升，150 毫莫耳）。在氮氣氣氛下，將混合物加熱至 120℃ 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將水（200 毫升）及二氯甲烷（200 毫升）加到殘留物，並且劇烈攪拌 30 分鐘。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到約 30 克的粗產物。將粗產物藉由色層分析（1：9 到 1：4 乙醚/己烷）而純化，得到 12.870 克的化合物 3f，為深紅色油狀物，步驟 A 及 B 的產率 50.8 %。偵測到 MS ESI (+) m/z 253 及 255 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)。

步驟 C：將化合物 3f（121.0 毫克，0.478 毫莫耳）溶解於 2 毫升的乙醚，並冷卻至 -78℃。將第三-丁基鋰（1.70 M 於戊烷，0.59 毫升，1.004 毫莫耳）加到溶液。將反應於 -78℃ 再攪拌 1 小時。於 -78℃ 加入 2,6-二氟苯甲醛（58 微升，0.526 毫莫耳），移除冰浴，並使反應緩慢地回溫至室溫。將反應以 10 毫升的水終止反應。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並藉由以

1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到化合物 4f-1，為淺黃色結晶固體（104.5 毫克，69.1% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 317 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H, 與 -OH 重疊), 0.92 (m, 6H)。

步驟 D：將化合物 4f-1 (316.3 毫克，1.00 毫莫耳)、“Dess Martin 高碘烷” (三醋酸基高碘烷；445.3 毫克，1.05 毫莫耳) 及 10 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以 10 毫升飽和的碳酸鉀溶液終止反應，並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將粗產物藉由以 1:2 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 237.6 毫克的化合物 5f-1，為黏性淡棕色油狀物 (75.6% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 315 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H)。

實施例 69：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-基)-甲酮 (5f-2)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-2 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 4-氟苯基)。

步驟 A-C: (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-甲醇 (化合物 4f-2) 是如實施例 27 步驟 A-C 之說明而製備，例外是 4-氟苯甲醛係用於取代 2,4-二氟苯甲醛。

步驟 D: 將 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-甲醇 (化合物 4f-2; 745.9 毫克, 2.50 毫莫耳)、“Dess Martin 高碘烷” (三醋酸基高碘烷; 1.166 克, 2.75 毫莫耳) 及 50 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將反應以 20 毫升飽和的碳酸鉀溶液終止。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 599 毫克的化合物 5f-2，為淡棕色固體 (80.9% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 297 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 0.96 (m, 6H)。

實施例 70: 製備 (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-甲酮 (5f-9)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-9 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。

步驟 A-C: (2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-甲醇 (化合物 4f-9) 是如實施例 27 步驟 A-C 之說明而製備，例外是 2,4-二氟苯甲醛係用於取代 2,4-二氟苯甲醛。

步驟 D：將化合物 4f-9、“Dess Martin 高碘烷”（三醋酸基高碘烷；20 毫克，0.046 毫莫耳）及 1 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將混合物裝到 Biotage 系統上，並以 1：2 乙醚/己烷沖提，得到 12.9 毫克的化合物 5f-9（85% 產率）。偵測到 MS ESI（+） m/z 347（ $M+1$ ）。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.09（s，1H），8.06（m，1H），7.53（m，1H），7.47（m，1H），7.41-7.34（m，2H），4.21（m，2H），2.36（m，1H），0.95（m，6H）。

實施例 71：製備 (1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-鄰-甲基苯基甲酮 (5f-10)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-10 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2-甲基苯基）。

步驟 A-C：(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-鄰-甲基苯基甲醇（化合物 4f-10）是如實施例 27 步驟 A-C 之說明而製備，例外是鄰-甲基苯甲醛係用於取代 2,4-二氟苯甲醛。

步驟 D：將化合物 4f-10（21 毫克，0.070 毫莫耳）、“Dess Martin 高碘烷”（三醋酸基高碘烷；31 毫克，0.0735 毫莫耳）及 1 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將混合物裝到 Biotage 系統上，並以 1：2 乙醚/己烷沖提，得到 18.7 毫克的化合物 5f-10（91.4% 產率）。偵測到 MS ESI（+） m/z 293（ $M+1$ ）。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.07（s，1H），8.06（s，1H），8.04（m，1H），7.46（m，1H），7.41（m，1H），7.35-7.30（m，2H），7.30-7.25（m，1H），4.21（m，2H），2.36（m，1H），

2.33 (s, 3H), 0.95 (m, 6H)。

實施例 72：製備(2-氯-4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 (5f-8)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-8 之合成（其中 R¹ 是異丁基以及 Ar 是 2-氯-4-氟苯基）。

步驟 A-C：(2-氯-4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇（化合物 4f-8）是如實施例 27 步驟 A-C 之說明而製備，例外是 2-氯-4-氟苯甲醛係用於取代 2,4-二氟苯甲醛。

步驟 D：將(2-氯-4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇（化合物 4f-8；16.2 毫克，0.0487 毫莫耳）、“Dess Martin 高碘烷”（三醋酸基高碘烷；21.7 毫克，0.0511 毫莫耳）及 1 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將混合物裝到 Biotage 系統上，並以 1：2 乙醚/己烷沖提，得到 13.0 毫克的化合物 5f-8，為油狀物（80.7% 產率）。MS ESI (+) m/z。

實施例 73：製備(4-氯-2-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲酮 (5f-7)

在這個實施例中，說明如第 31 圖所示的化合物 5f-7 之合成（其中 R¹ 是異丁基以及 Ar 是 4-氯-2-氟苯基）。

步驟 A-C：(4-氯-2-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇（化合物 4f-7）是如實施例 27 步驟 A-C 之說明而製備，例外是 4-氯-2-氟苯甲醛係用於取代 2,4-二氟苯甲醛。

步驟 D：將 (4-氯-2-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-基) 甲醇 (化合物 4f-7；20.4 毫克，0.0613 毫莫耳)、“Dess Martin 高碘烷” (三醋酸基高碘烷；27.3 毫克，0.0644 毫莫耳) 及 1 毫升的二氯甲烷，於室溫攪拌 2 小時。將混合物裝到 Biotage 系統上，並以 1：2 乙醚/己烷沖提，得到 12.0 毫克的化合物 5f-7，為固體 (59.2% 產率)。MS ESI (+) m/z 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H)，8.11 (s, 1H)，7.99 (m, 1H)，7.53 (m, 1H)，7.47 (m, 1H)，7.30 (m, 1H)，7.24 (m, 1H)，4.21 (m, 1H)，2.37 (m, 1H)，0.95 (m, 6H)。

實施例 74：製備 (2,4-二氟苯基)-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-5-基] 甲酮 (5f-11)

步驟 A：將 5-溴吡啶 (化合物 2f；9.852 克，50.0 毫莫耳) 溶解於 150 毫升的乙醚，並將溶液冷卻至 -78°C。將第三-丁基鋰 (1.70 M 於戊烷，88.2 毫升，150 毫莫耳) 於 -78°C 緩慢加入。於 -78°C 中 0.5 小時之後，將反應以 2,4-二氟苯甲醛 (10.9 毫升，100.0 毫莫耳) 終止，並使反應緩慢地回溫至室溫。在氮氣氣氛下，將反應於室溫攪拌 72 小時，並以 100 毫升的水終止反應。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取 (6×50 毫升)。將結合的萃取物以飽和的氯化鈉溶液清洗 (100 毫升)，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到黃色固體。將反應藉由色層分析，以 5% 二氯甲烷中的甲醇沖提而純化。在色層分析的樣本操作期間，發現所要的流份在

二氯甲烷中具有不佳的溶解度。結合混合的流份，並在減壓下濃縮。將所得的油狀物以二氯甲烷處理（約 50 毫升），並且形成固體。將固體藉由過濾而收集。對於閃現及過濾的 $^1\text{H-NMR}$ 是相同的。由於樣本在三氯甲烷中具有不佳的溶解度，因此，將 2 滴 $\text{DMSO-}d_6$ 加到 $^1\text{H-NMR}$ 樣本中，得到 6.034 克的 8f-1，為淺黃色固體（46.4% 產率）。偵測到 $\text{MS (ESI +) } m/z$ 261 ($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 B：將化合物 8f-1（4.954 克，19.04 毫莫耳）懸浮於 150 毫升的二氯甲烷，並於室溫中分次加入 Dess Martin 高碘烷（9.156 克，1.10 當量）。於室溫 3 小時之後，將混合物在減壓下濃縮，裝到 Samplet 上，並以 2% 二氯甲烷中的甲醇沖提，而得到固體。將固體懸浮於 300 毫升的二氯甲烷及 100 毫升的飽和碳酸鉀溶液，並且劇烈攪拌 2 小時。將混合物過濾，並將濾液以二氯甲烷萃取（ 3×100 毫升）。將飽和的氯化鈉溶液加到水溶液層，並將層以二氯甲烷萃取（ 3×100 毫升）。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 9f-1，為淡棕色固體（3.407 克，69.3% 產率）。偵測到 $\text{MS (ESI +) } m/z$ 259 ($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 C：將化合物 9f-1（0.258 克，1.0 毫莫耳）、碳酸鉀（0.207 克，1.50 毫莫耳）及二甲基甲醯胺（5 毫升）置於小的 Schlenk 型可在密封試管中。將空氣從試管中排空，並將試管在乾冰浴中預冷（無丙酮）。將注射器及三氯乙基溴（0.244 克，1.5 毫莫耳）在乾冰浴中預冷。打

開試管並注射三氟乙基溴，同時整個系統是冰冷的。將試管密封並加熱至 100°C。於 18 小時之後，將過量的二甲基甲醯胺在減壓下移除。將殘留物以水（20 毫升）及二氯甲烷（20 毫升）處理。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取（4×10 毫升）。將結合的萃取物以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1：1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 64.7 毫克（19% 產率）的化合物 5f-11。偵測到 MS (ESI +) m/z 341 (M+H)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.62 (q, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.00 (q, 2H)。

實施例 75：製備(1-烯丙基-1*H*-吡唑-5-基)-(2,4-二氟苯基)甲酮 (5f-12)

步驟 A：化合物 9f-1 是如實施例 74 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 9f-1（0.516 克，1.0 毫莫耳）、碳酸鉀（0.415 克，1.5 毫莫耳）、二甲基甲醯胺（10 毫升）及烯丙基溴（0.363 克，1.5 毫莫耳）置於 Schlenk 型試管內。將試管密封並加熱至 100°C。於 19 小時之後，將上清溶液丟棄，並將鹽以二甲基甲醯胺清洗（5 毫升×3）。將結合的上清溶液在減壓下濃縮。將殘留物溶解於二氯甲烷（20 毫升），並以水清洗。將水溶液層以二氯甲烷萃取（10 毫升×2）。將結合的有機萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以 1：1 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 142.1 毫克（

23.8% 產率) 的化合物 5f-12。偵測到 MS (ESI+) m/z 299 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.06 (dt, 2H)。

實施例 76-79 說明通式 XI 的苯胺化合物之合成。第 32 圖顯示合成具有族性結構 1j 的化合物之合成反應方案。

實施例 76：製備(2,4-二氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺 (2h-1)

在這個實施例中，說明如第 32 圖所示的化合物 2h-1 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氟苯基)。

步驟 A：將四氟硼酸銨 (20.97 克，200 毫莫耳) 溶解於醋酸水溶液 (500 毫升醋酸/250 毫升水)，並且冷卻至 0°C 。依序加入 2-甲基-4-溴苯胺 (18.61 克，100 毫莫耳) 及 42 毫升的濃鹽酸水溶液 (36% 重量/重量，12 N，500 毫莫耳)。將混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘，然後加入亞硝酸鈉 (7.59 克，110 毫莫耳)。將反應於 0°C 攪拌 1 小時，並回溫至室溫。於室溫 16 小時之後，將混合物在減壓下濃縮，並將殘留物與甲苯共沸並在高度真空下乾燥。將固體懸浮於 500 毫升的三氯甲烷，並且加入醋酸鉀 (12.76 克，130 毫莫耳) 以及 18-冠-6 (7.93 克，30 毫莫耳)。將反應於室溫攪拌 1.5 小時。將混合物以水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 30

克的 5-溴-1*H*-吡唑 (2f)，為棕褐色固體。使用粗材料而無須另外純化。

步驟 B：將粗材料 5-溴-1*H*-吡唑 (化合物 2f；100 毫莫耳) 溶解於 250 毫升的二甲基甲醯胺。加入碳酸鉀 (20.7 克，150 毫莫耳) 及 1-溴-2-甲基丙烷 (16.3 毫升，150 毫莫耳)。在氮氣氣氛下，將混合物加熱至 120°C 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將水 (200 毫升) 及二氯甲烷 (200 毫升) 加到殘留物，並且劇烈攪拌 30 分鐘。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到約 30 克的粗產物。將粗產物藉由色層分析 (1:9 到 1:4 乙醚/己烷) 而純化，得到 12.870 克的化合物 3f-1，為深紅色油狀物，步驟 A 及 B 的產率 50.8%。偵測到 MS ESI (+) m/z 253 及 255 ($M+1$)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H)，7.87 (m, 1H)，7.43 (m, 1H)，7.29 (m, 1H)，7.29 (m, 1H)，4.15 (m, 2H)，2.33 (m, 1H)，0.92 (m, 6H)。

步驟 C：將化合物 3f (2.53 克，10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升的乙醚，並將溶液冷卻至 -78°C。將 12.4 毫升的第三-丁基鋰 (1.7 M，21.0 毫莫耳) 逐滴加入，並將混合物於 -78°C 再攪拌 30 分鐘。將反應以三甲氧基硼酸 (2.4 毫升，21.0 毫莫耳) 終止，並使反應緩慢地回溫至室溫。15 分鐘之後，將反應以 6 N 鹽酸 (10 毫升，60 毫莫耳) 終止。將反應物轉移至分離用的漏斗，並加入水 (100 毫升)

及二氯甲烷 (100 毫升)。將層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取。將結合的萃取物在無水硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並藉由以 2:1 乙醚/己烷至 5% 二氯甲烷中的甲醇的色層分析而純化，得到化合物 1h，為淺黃色固體 (1.41 克，64.7% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 219 ($M+1$)。

步驟 D：將化合物 1h (109 毫克，0.50 毫莫耳)、醋酸銅(II) (50.3 毫克，0.10 毫莫耳)、肉豆蔻酸 (46 毫克，0.20 毫莫耳) 及 2 毫升的無水甲苯置於錐形瓶中。加入 2,6-二甲基吡啶 (58 微升，0.50 毫莫耳)，並將混合物攪拌數分鐘。加入 2,4-二氯苯胺 (0.75 毫莫耳，76 微升)，並將混合物在空氣氣氛下劇烈攪拌 90 小時。將混合物以 10 毫升乙醚稀釋，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到黏性深綠色油狀物。將粗產物藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 59 毫克的化合物 2h-1，為棕褐色油狀物 (39% 產率)。偵測到 MS ESI (+) m/z 302 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H, NH), 4.16 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.95 (m, 6H)。

實施例 77：製備 (4-氟苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺 (2h-2)

在這個實施例中，說明如第 32 圖所示的化合物 2h-2 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 4-氟苯基)。

步驟 A-C：化合物 1h 是如實施例 1 步驟 A-C 之說明而製備。

步驟 D：將化合物 1h (109 毫克, 0.50 毫莫耳)、醋酸銅(II) (25.2 毫克, 0.05 毫莫耳)、肉豆蔻酸 (23 毫克, 0.10 毫莫耳) 及 2 毫升的無水甲苯置於錐形瓶中。將 2,6-二甲基吡啶 (58 微升, 0.50 毫莫耳, 1.0 當量) 加到混合物, 並將混合物攪拌數分鐘。加入 4-氟苯胺 (71 微升, 0.75 毫莫耳, 1.5 當量), 並將混合物在空氣下 (銅觸媒的空氣氧化條件) 劇烈攪拌 21 小時。將混合物以 10 毫升乙醚稀釋, 經由矽藻土過濾, 並在減壓下濃縮, 得到非常黏性的深綠色油狀物。將粗產物藉由以 1:1 乙醚/己烷的色層分析而純化, 得到 41 毫克 (28.9% 產率) 的化合物 2h-2, 為棕褐色油狀物。偵測到 MS ESI (+) m/z 284 ($M+1$)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.94 (6H)。

實施例 78：製備 (2,4-二氯苯基)-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺 (2h-9)

在這個實施例中, 說明如第 32 圖所示的化合物 2h-9 之合成 (其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2,4-二氯苯基)。

步驟 A-C：化合物 1h 是如實施例 1 步驟 A-C 之說明而製備。

步驟 D：將化合物 1h (109 毫克, 0.50 毫莫耳)、醋酸銅(II) (50.3 毫克, 0.10 毫莫耳)、肉豆蔻酸 (46 毫

克，0.20 毫莫耳）及 2 毫升的無水甲苯置於錐形瓶中。將 2,6-二甲基吡啶（58 微升，0.50 毫莫耳，1.0 當量）加到混合物，並將混合物攪拌數分鐘。加入 2,4-二氯苯胺（122 毫克，0.75 毫莫耳，1.5 當量），並將混合物在空氣下（銅觸媒的空氣氧化條件）劇烈攪拌 90 小時。將混合物以 10 毫升乙醚稀釋，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到非常黏性的深綠色油狀物。將粗產物藉由以 1：4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 59 毫克的化合物 2h-9，為棕褐色油狀物（35% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 334 ($M+1$)。

實施例 79：製備(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-基)-鄰-甲苯基胺 (2g-10)

在這個實施例中，說明如第 32 圖所示的化合物 2h-10 之合成（其中 R^1 是異丁基以及 Ar 是 2-甲基苯基）。

步驟 A-C：化合物 1h 是如實施例 1 步驟 A-C 之說明而製備。

步驟 D：將化合物 1h（109 毫克，0.50 毫莫耳）、醋酸銅(II)（50.3 毫克，0.10 毫莫耳）、肉豆蔻酸（46 毫克，0.20 毫莫耳）及 2 毫升的無水甲苯置於錐形瓶中。將 2,6-二甲基吡啶（58 微升，0.50 毫莫耳，1.0 當量）加到混合物，並將混合物攪拌數分鐘。加入 80 微升的鄰-甲苯胺（0.75 毫莫耳，1.5 當量），並將混合物在空氣下（銅觸媒的空氣氧化條件）劇烈攪拌 90 小時。將混合物以 10 毫升乙醚稀釋，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到

非常黏性的深綠色油狀物。將粗產物藉由以 1:4 乙醚/己烷的色層分析而純化，得到 77 毫克的化合物 2h-10，為棕褐色油狀物（55% 產率）。偵測到 MS ESI (+) m/z 280 ($M+1$)。

實施例 80-82 說明通式 XV 的胺基酸化合物之合成。第 33 圖顯示合成具有族性結構 2h 的化合物之合成反應方案。

實施例 80：製備 4-胺基-2-[[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-咪唑-6-羰基]胺基]丁酸甲酯 (1j-2)

步驟 A：化合物 10g-1 是如實施例 46 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 10g-1（50 毫克，0.15 毫莫耳）於四氫呋喃（0.5 毫升）中之溶液，在氮氣氣氛下，於室溫以 1,1-羰基二咪唑（1.1 當量）處理。攪拌 18 小時之後，加入 2-胺基-4-第三-丁氧基羰胺基丁酸甲酯（36 毫克，0.165 毫莫耳），再加入 N,N-二異丙基乙胺（29 毫克，0.225 毫莫耳）。攪拌 18 小時之後，將反應物濃縮，將殘留物溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在 SepPak 匣子上，以 10:1 二氯甲烷/乙醚沖提而純化。將所要的流份濃縮，得到 72 毫克的化合物 1j-1，為米黃色泡沫（99% 產率）。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.65（br，1H），8.10（s，1H），7.9（s，1H），7.28（s，1H），4.21（d，2H），4.42（m，2H），3.6（s，3H），2.95（m，2H）。

步驟 C：將化合物 1j-1（72 毫克，0.13 毫莫耳）於二

氯甲烷 (0.2 毫升) 中之溶液，於室溫以三氟醋酸 (0.1 毫升) 處理。於 18 小時之後，將溶劑濃縮並從乙醚中共同蒸發，得到 70 毫克 (98% 產率) 的化合物 1j-2，為琥珀色油狀物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (br, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (m, 2H)。

實施例 81：製備 4-胺基-2-[[5-(4-氟苯氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-6-羰基]胺基]丁酸甲酯 (1j-4)

步驟 A：化合物 10g-2 是如實施例 59 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 10g-2 (0.026 克, 0.073 毫莫耳)、苯並三唑-1,3-二醇 (0.013 克, 0.088 毫莫耳) 及 (3-二甲基胺基丙基)乙基碳化二亞胺 (0.017 克, 0.088 毫莫耳) 加到二氯乙烷，並且混合 10 分鐘。接著，加入 2-胺基-4-第三-丁氧基羰胺基丁酸甲酯 (0.039 克, 0.147 毫莫耳) 的鹽酸鹽及三乙胺 (0.030 克, 0.29 毫莫耳) 於二氯乙烷之異質性混合物。將反應混合物攪拌 3 小時，濃縮，並藉由反相 HPLC 根據實施例的 86 方法 A 而純化，得到約 30 毫克的純化合物 1j-3 (71.9% 產率)。偵測到 MS (ESI +) *m/z* 569 (M+H)。

步驟 C：將化合物 1j-3 (0.0012 克, 0.024 毫莫耳) 加到 1:1 的二氯甲烷/三氟醋酸中 1.5 小時，然後濃縮，得到 2.3 毫克 (100% 產率) 的化合物 1j-4。¹H-NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 9.21 (br, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.04 (br, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.05 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (br, 1H), 2.97 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.92 (br, 1H)。

實施例 82：製備 4-胺基-2-{[5-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-6-羰基]胺基}丁酸甲酯 (1j-6)

步驟 A：化合物 10g-3 是如實施例 60 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 10g-3 (0.026 克, 0.090 毫莫耳)、苯並三唑-1,3-二醇 (0.017 克, 0.11 毫莫耳) 及 (3-二甲基胺基丙基)乙基碳化二亞胺 (0.021 克, 0.017 毫莫耳) 加到二氯乙烷, 並且混合 10 分鐘。接著, 加入 2-胺基-4-第三-丁氧基羰胺基丁酸甲酯 (0.05 克, 0.20 毫莫耳) 的鹽酸鹽及三乙胺 (0.037 克, 0.36 毫莫耳) 於二氯乙烷之異質性混合物。將反應混合物攪拌 3 小時, 然後藉由反相 HPLC 根據實施例的 86 方法 A 而純化, 得到約 30 毫克 (66% 產率) 的純化合物 1j-5, 為純物質。偵測到 MS (ESI+) m/z 501 (M+H)。

步驟 C：將化合物 1j-5 (0.0012 克, 0.024 毫莫耳) 加到 1:1 的二氯甲烷/三氟醋酸中 1.5 小時, 然後濃縮, 得到 1.2 毫克 (100% 產率) 的化合物 1j-6。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (br, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 4.75 (br, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.65 (s, 3H),

3.30 (br, 1H) , 2.92 (br, 1H) , 2.51 (br, 1H) , 1.82 (br, 1H) 。

實施例 83-85 說明如第 34 圖所示通式 XVI 的化合物之合成。

實施例 83：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)胺 (1k-1)

將實施例 59 之說明所製備的化合物 1lg-10 (0.05 克, 0.12 毫莫耳) 以 6 當量在四氫呋喃中的甲硼烷 (1 M 溶液) 處理, 並於 65°C 攪拌 6 小時, 然後於室溫攪拌 14 小時。將溶劑藉由蒸發而移除, 並將殘留物藉由製備級 TLC, 利用 1:1 己烷/乙酸乙酯及 5% 三乙胺純化, 得到 0.014 克 (30% 產率) 的產物。觀察到 MH^+ : 385。

實施例 84：製備化合物 1k-2

將實施例 83 所製備的化合物 1k-1, 於室溫中以過量的醋酸酐及在四氫呋喃中的三乙胺處理 4 小時, 然後濃縮得到 0.010 克的 1k-2。觀察到 MH^+ : 427。

實施例 85：製備化合物 1k-3

將實施例 83 所製備的化合物 1k-1, 於室溫中以過量的醋酸酐及在四氫呋喃中的三乙胺處理 4 小時。將反應混合物濃縮, 並將殘留物藉由製備級 TLC, 利用 1:1 己烷/乙酸乙酯及 5% 三乙胺純化, 得到 0.005 克 (50% 產率)。觀察到 MH^+ : 463。

實施例 86：製備級反相-高效能液態色層分析 (RP-HPLC) 條件

方法 A：

管柱：YMC ODS-AQ，250×20 公釐內徑，s-10/20 微米，12 nm。溶劑 A：含 0.1% 三氟醋酸的水。溶劑 B：含 0.05% 三氟醋酸的乙腈。藉由質譜儀而啟動收集。

	%A	%B	流速
0.03 分鐘	85	15	10 毫升/分鐘
1.50 分鐘	85	15	20 毫升/分鐘
22.5 分鐘	15	85	20 毫升/分鐘
24.0 分鐘	5	95	20 毫升/分鐘
32.25 分鐘	5	95	15 毫升/分鐘
32.75 分鐘	95	5	15 毫升/分鐘

方法 B：

管柱：YMC ODS-AQ，250×20 公釐內徑，s-10/20 微米，12 nm。溶劑 A：含 0.1% 三氟醋酸的水。溶劑 B：含 0.05% 三氟醋酸的乙腈。藉由質譜儀而啟動收集。

	%A	%B	流速
0.03 分鐘	95	5	10 毫升/分鐘
1.50 分鐘	95	5	20 毫升/分鐘
22.5 分鐘	5	95	20 毫升/分鐘
24.0 分鐘	5	95	15 毫升/分鐘
30.5 分鐘	95	5	15 毫升/分鐘

方法 C：

管柱：YMC ODS-AQ，250×20 公釐內徑，s-10/20 微米，12 nm。溶劑 A：含 0.1% 三氟醋酸的水。溶劑 B：含 0.05% 三氟醋酸的乙腈。藉由質譜儀而啟動收集。

	%A	%B	流速
0.03 分鐘	95	5	10 毫升/分鐘
1.50 分鐘	95	5	15 毫升/分鐘
18.5 分鐘	5	95	15 毫升/分鐘
20.0 分鐘	5	95	15 毫升/分鐘
20.85 分鐘	95	5	15 毫升/分鐘

實施例 87：製備化合物 1m-1

化合物 1m-1 之合成是如第 37 圖所示。

步驟 A：將類似於化合物 1j-3 之說明所製備的化合物 1j-7 (0.07 克, 0.13 毫莫耳)，以硼氫化鈉 (10 當量, 0.049 克, 1.3 毫莫耳) 於 1:1 的甲醇/四氫呋喃中處理，並加熱至 60°C 達 3 小時。將反應混合物濃縮，然後與甲醇共同蒸發，得到化合物 1l-1。

步驟 B：將化合物 1l-1 甲醇/4 M 鹽酸於二氧雜環己烷的 1:1 混合物中 1.5 小時，然後將反應混合物濃縮。將殘留物溶於氯仿，以 0.6 M 碳酸鈉溶液 (pH 7.0) 及飽和的氯化鈉水溶液清洗，並在硫酸鎂上乾燥。過濾之後，將濾液蒸發，得到化合物 1m-1 (99% 純度)，為游離鹼。¹H-NMR (400 MHz) CDCl₃: δ 8.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)。

實施例 88-109 說明通式 XVII 的苯胺化合物之合成。

實施例 88：製備 (5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-氧基)-吡啶-3-基甲基]脲 (6n)

合成化合物 6n 之反應方案是顯示於第 38 圖。

步驟 A：2-(1-甲基-1H-吡唑-5-氧基)菸醯腓 (3n)：將 1-甲基-1H-吡唑-5-醇 (1n) (如實施例 94 之說明而合

成) (0.1 克, 0.68 毫莫耳) 及 2-氯-菸醯腈 (2n) (0.11 克, 0.81 毫莫耳) 懸浮於二甲基亞碲 (2 毫升)。將反應混合物加熱至 110°C 達 18 小時。將反應混合物以水稀釋, 並萃取至乙酸乙酯。將結合的有機層在硫酸鈉上乾燥, 並在減壓下濃縮, 得到粗產物。藉由快速管柱色層分析之純化 (20-100% 乙酸乙酯/己烷), 得到所要的產物 (3n) (0.152 克, 90% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.10 (s, 3H); 偵測到 MS (ESI +) m/z 251 (M+H)。

步驟 B: C-[2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-氧基)吡啶-3-基]甲胺 (4n): 將 2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-氧基)菸醯腈 (3n) (0.132 克, 0.528 毫莫耳) 懸浮於甲醇 (6 毫升)。在氮氣氣氛下加入氫氧化鈣 (0.060 毫克, 0.427 毫莫耳), 再加入濃鹽酸水溶液 (0.6 毫升)。將系統以氮氣潔淨, 並且在氮氣氣氛下, 將反應於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物經由矽藻土片過濾, 以甲醇流洗。將有機層在減壓下濃縮, 得到粗產物, 將其藉由快速管柱色層分析而純化 (甲醇/三乙胺/乙酸乙酯), 得到所要的產物 (4n) (0.047 克, 35% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.07 (

步驟 A：1-烯丙氧基-4-氟苯（3p）：將無水碳酸鉀（65 克，468.3 毫莫耳）加到 4-氟苯酚（1p）（30 克，268.0 毫莫耳）在丙酮（250 毫升）的溶液中，再加入 3-溴-丙烯（2p）（28 毫升，321.1 毫莫耳）。使所得的混合物迴流 16 小時，冷卻至室溫，然後將其倒在冰水上（500 毫升）。將水溶液層以乙醚萃取（3×250 毫升），並將結合的有機層以 2 M 氫氧化鈉清洗（2×150 毫升），並且在無水碳酸鉀及硫酸鈉的混合物上乾燥。將溶劑在真空下移除，得到所要的產物（3p）（40.4 克，99%），為淡黃色油狀物。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.01-6.92（m，2H），6.89-6.82（m，2H），6.10-6.82（m，1H），5.44-5.41（m，1H），5.39-5.37（m，1H），4.51-4.448（m，2H）。

步驟 B：2-烯丙基-4-氟苯酚（4p）：將中間產物（3p）（14.7 克，96.6 毫莫耳）加熱到 210℃ 達 7 小時，冷卻至室溫，並使其靜置隔夜。藉由薄層色層分析而檢視反應。在 TLC 上觀察到一個新的斑點（R_f：約 0.65，於己烷/乙酸乙酯，7：3）。粗混合物的 HPLC 在滯留時間 2.07 分鐘時得到主要的波峰，以及在 2.36 分鐘時得到次要的波峰。主要的產物粗產物（4p）經證實為所要的產物，並將其直接帶至下個步驟而無須純化。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 6.88-6.78（m，2H），6.78-6.72（m，1H），6.05-5.93（m，1H），5.21-5.13（m，2H），4.8（br s，OH），3.38（d，J= 6.26 Hz，2H）。

步驟 C：醋酸 2-烯丙基-4-氟苯基酯 (5p)：將醋酸酐 (36.5 毫升，386.4 毫莫耳) 及吡啶 (37.5 毫升，463.7 毫莫耳) 加到粗產物 (4p)。將所得的混合物於室溫攪拌 18 小時，次日以 HPLC 檢視 (反應顯示大部分完成)。然後將混合物倒在冰冷的水/乙醚上，將水溶液層以乙醚萃取 (2×)，將結合的有機層連續以 10% 鹽酸 (3×)、飽和的碳酸氫鈉 (2×)、水 (2×) 及濃鹽水清洗，然後在無水硫酸鈉上乾燥。於濃縮之後，粗產物的純度是藉由薄層色層分析 (己烷/乙酸乙酯，7:3) 及 HPLC 而檢視。沒有觀察到大量離子。將粗產物 (5p) 直接帶至下個步驟而無須後續純化。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.04-6.91 (m, 3H), 6.09-5.65 (m, 1H), 5.19-5.06 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 6.26$ Hz, 2H), 2.30 (s, CH_3)。

步驟 D：(2-醋酸基-5-氟苯基)-醋酸 (6p-2)：將偏高碘酸鈉 (NaIO_4 , 33.6 克，154.5 毫莫耳) 於 500 毫升水的溶液，加到 (5p) (10 克，51.5 毫莫耳) 於 100 毫升四氯化碳/乙腈 (1:1) 的溶液中。於攪拌數分鐘之後，加入三氯化釕水合物 (0.93 克，4.12 毫莫耳)。將深色混合物於室溫攪拌 2 小時，並加入二氯甲烷 (600 毫升)。將層分離，將水溶液相以二氯甲烷萃取 (3×)，並將結合的有機層以水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。經由矽藻土 545 過濾並且蒸發，得到醛 (6p-1) 及酸 (6p-2) 的混合物 (9.1 克，83%)，為棕色油狀物，將其直接帶至下個步驟而無須純化。

步驟 E：(2-醋酸基-5-氟苯基)-醋酸 (7p)：將亞氯酸鈉 (52.16 克, 576.7 毫莫耳) 及磷酸氫鈉 (44.5 克, 371 毫莫耳) 於 225 毫升水中的溶液，於 0℃ 加到酸 (6p-2) 及醛 (6p-1) 於 100 毫升異丙醇的溶液。將所得的溶液於 0℃ 攪拌 3 小時，以乙醚稀釋，然後將層分離。將有機相以水、10% 硫代硫酸鈉 (2×)、

水及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。在蒸發至小體積之後，加入數滴己烷。結晶逐漸形成，並且藉由過濾而收集，並以冰冷的乙醚/己烷清洗，得到所要的化合物 (7p) (3.95 克, 36% 分離的產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.12-6.98 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.29 (s, CH₃) ; 偵測到 MS (APCI-) m/z 422.7 (2M-H)。

步驟 F：(5-氟-2-羥苯基)-醋酸 (8p)：將化合物 (7p) (3.5 克, 16.5 毫莫耳) 溶解於 65 毫升的甲醇，並加入 7 毫升的氫氧化銨 (49.5 毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌隔夜，然後以 TLC (二氯甲烷/甲醇/醋酸 (9:1:0.15))、HPLC 及 MS 檢視。沒有觀察到原料。將材料濃縮至乾燥，得到所要的產物 (8p)，將其直接帶至下個步驟。偵測到 MS (APCI-) m/z 168.9 (M-H), 388.7 (2M-H)。

步驟 G：[2-(1-環丁甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)-5-氟苯基]-醋酸 (10p)：將碳酸銨 (24.2 克, 74.24 毫莫耳) 加到 (8p) (2.8 克, 16.5 毫莫耳) 於 6 毫升 N-甲基吡咯烷酮的溶液中，並將反應混合物固化。加入另外 12 毫升的 N-甲基吡咯烷酮及碳酸銨 (6.29 克, 19.3 毫莫耳)，並將反

液濃縮，並將所得的殘留物藉由以 9.5 : 0.5 己烷/乙酸乙酯色層分析而純化，得到所要的產物 (14p)。

步驟 B： [2-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-氧基)苯基]醋酸 (15p)：將 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮 (0.41 毫升，1.97 毫莫耳) 及化合物 14p (2.0 克，7.90 毫莫耳) 加到 2-羥基苯甲酸 (2.4 克，15.8 毫莫耳) 及碳酸鉍 (7.72 克，23.7 毫莫耳) 於 *N*-甲基吡咯烷酮 (13 毫升) 的抽氣懸浮液中，再加入小量的 *N*-甲基吡咯烷酮以用於潤洗。將所得的混合物再次以氮氣抽氣，然後加入氯化亞銅，並將反應再次抽氣。將混合物加熱至 140-150°C。於混合 22 小時之後，將反應混合物倒在乙醚/水上。將兩個層分離，並將水溶液層 (pH 約 11) 以乙醚清洗。將水溶液層酸化至 pH 7，並以乙醚萃取 (4×)，並將結合的有機層在無水硫酸鈉上乾燥。將溶劑在減壓下移除。在小量乙醚/己烷/二氯甲烷的混合溶劑中逐漸形成沈澱物，並且經由過濾而收集，得到所要的化合物 (15p) (0.93 克，36% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (br s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); 偵測到 MS (APCI+) *m/z* 325 (M+H), MS (APCI-) *m/z* 328 (M-H) 及 646.8 (2M-H)。

步驟 C： 2-[2-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-氧基)苯基]-*N*-

(4-嗎啉-4-基苯基)乙醯胺 (16p) : 將 4-嗎啉-4-基苯基胺 (0.044 克, 0.247 毫莫耳) 加到 (15p) (0.04 克, 0.123 毫莫耳)、PyBOP (0.135 克, 0.26 毫莫耳) 及 DIEA (0.02 毫升, 0.12 毫莫耳) 於三氯甲烷 (2 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 16 小時, 以 AP-三(羥甲基)胺基甲烷樹脂 (0.25 克, 2.49 毫莫耳/克) 處理, 從樹脂過濾之後, 最終將溶劑在減壓下移除。將所得的殘留物藉由以乙醚色層分析 (Sep-Pak 10g) 而純化, 得到所要的產物 (16p) (0.024 克, 40%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.83, 1.57 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 7.83, 1.57 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 3H), 4.17 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 4H), 2.41-2.29 (m, 1H), 0.95 (s, CH₃), 0.94 (s, CH₃) ; 偵測到 MS (APCI+) m/z 485.2 (M+H)。

實施例 91 : 製備 1-[5-環丙基-2-(4-三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-3-[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基胺基)苄基]脲 (9q-1) 及 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[2-(1-環丁基-1H-吡唑-5-基胺基)-5-氟苄基]脲 (9q-2)

合成化合物 9q-1 及 9q-2 的反應方案是顯示於第 41A 及 B 圖。

步驟 A：2-疊氮基-5-氟苄腈（1q）：將疊氮化鈉（1.17 克，1.8 毫莫耳）及二氟苄腈（0.5 克，3.6 毫莫耳）於二甲基乙醯胺（60 毫升）中的混合物，於 100°C 加熱 30 分鐘。將混合物接著以水（300 毫升）及乙醚（300 毫升）稀釋。將有機層以水及濃鹽水清洗三次。將有機層乾燥（硫酸鎂）並濃縮。將粗產物藉由快速管柱色層分析，利用乙醚：己烷（1：5）作為沖提液而純化，得到所要的產物（1q），為白色結晶（0.3 克，53% 分離產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.38-7.31（m，2H），7.27-7.18（m，1H）。

步驟 B：2-胺基-5-氟苄腈（2q）：於室溫中，將 2,2'-二吡啶基（10 毫克，0.068 毫莫耳）加到溴化鈷（15 毫克，0.068 毫莫耳）於乙醇（3 毫升）的溶液中，再加入硼氫化鈉（40 毫克，1.02 毫莫耳）。將反應混合物冷卻至 -10°C，然後以 10 分鐘的時間逐滴加入於乙醇（1 毫升）中的中間產物（2q）（0.22 克，1.36 毫莫耳）。將反應混合物攪拌 15 分鐘，然後以醋酸及甲醇於 -10°C 終止反應。然後將殘留物溶解於乙酸乙酯，並以飽和的碳酸氫鈉、濃鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），並將溶劑在減壓下移除。將粗產物藉由快速管柱色層分析，利用乙醚：己烷（1：2）作為沖提液而純化，得到化合物（2q），為白色結晶（0.16 克，87% 分離產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.12-7.08（m，2H），6.7（dd，*J* = 10.4，4.8 Hz，1H），4.3（br s，2H）。

步驟 C：(2-氟基-4-氟苯基)-雙(氨基甲酸第三-丁基酯) (3q)：於室溫中，將 Boc_2O (200 毫克，0.72 毫莫耳) 及 DMAP (5.9 毫克，0.048 毫莫耳) 加到 (2q) (33 毫克，0.24 毫莫耳) 於四氫呋喃 (3 毫升) 的溶液中。將反應混合物迴流 2.5 小時，然後冷卻至室溫，並將溶劑在減壓下蒸發。將粗產物藉由快速管柱色層分析，利用乙醚：己烷 (1：3) 作為沖提液而純化，得到化合物 (3q)，為白色結晶 (0.08 克，98% 分離產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 7.4-7.26 (m, 3H)，1.45 (s, 18H)。

步驟 D：(2-胺甲基-4-氟苯基)-雙(氨基甲酸第三-丁基酯) (4q)：於室溫中，將溴化鈷 (27 毫克，0.12 毫莫耳)、2,2'-二吡啶基 (57 毫克，0.36 毫莫耳) 加到 (3q) (1 克，2.97 毫莫耳) 於乙醇 (30 毫升) 的溶液中，再加入硼氫化鈉 (350 毫克，9.2 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，並以醋酸及甲醇於 -10°C 終止反應。然後將殘留物溶解於乙酸乙酯，並以飽和的碳酸氫鈉、濃鹽水清洗，乾燥 (硫酸鎂)，並將溶劑在減壓下移除。將粗產物 (4q) 直接用於下個步驟 (1 克，100% 分離的粗產率)。

步驟 E：2-胺甲基-4-氟苯基胺鹽酸鹽 (5q)：將粗中間產物 (4q) (0.95 克，2.8 毫莫耳) 溶解於甲醇/二氯甲烷 (15 毫升)。接著，加入在二氧雜環己烷中的 4 N 鹽酸 (10.5 毫升，42.0 毫莫耳)，並於室溫攪拌 1 小時。將溶劑在減壓下移除，並將殘留物 (5q) 帶至下個步驟而無須

另外純化或定性。

步驟 F：(2-胺基-5-氟苄基)-氨基甲酸第三-丁基酯 (6q)：將 Boc 酐 (0.49 克，2.5 毫莫耳) 於二氧雜環己烷 (5 毫升) 中的溶液，逐滴加到在 5.7 毫升 1 M 碳酸氫鈉 (5.63 毫莫耳) 及二氧雜環己烷 (11.2 毫升) (1:2) 中的 (5q) (2.8 毫莫耳；1 當量) 之冰浴冷卻溶液。使反應混合物回溫至室溫，並持續於室溫攪拌 18 小時。次日，將混合物以乙醚稀釋，並以濃鹽水清洗。將層分離。將水溶液層 (濃鹽水) 以乙醚萃取 (3×)，並將結合的有機層以 10% 硫酸氫鉀萃取 (3×)，以水及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。於濃縮之後，將所得的粗產物藉由以己烷、己烷/乙酸乙酯 (9:1) 的色層分析 (Sep-Pak) 而純化，得到產物 (6q) (0.34 克，50% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)：δ 6.85-6.75 (m, 2H)，6.6 (dd, *J*= 7.8, 4.7 Hz, 1H)，4.82 (br s, NH)，4.21 (d, *J*= 6.2 Hz, 2H)，4.06 (br s, NH₂)，1.45 (s, 9H)。偵測到 LC-MS (ESI+) *m/z* 241 (M+H)。

步驟 G：[5-氟-2-(1-環丁甲基-1*H*-吡啶-5-基胺基)苄基]氨基甲酸第三-丁基酯 (7q-2)：將三乙胺 (0.52 毫升，3.7 毫莫耳) 緩慢加到含有硼酸 (0.175 克，0.76 毫莫耳)、胺 (6q) (0.22 克，0.915 毫莫耳)、醋酸銅 (0.135 克，0.76 毫莫耳) 及 4 Å 篩 (0.2 克) 於二氯甲烷的錐形瓶中。將混合物於室溫攪拌 3 天。將二氯甲烷加到反應混合物並且過濾。將濾液以水 (2×) 及濃鹽水清洗，

並在硫酸鈉上乾燥。於濃縮之後，將殘留物藉由以己烷/乙醚（3：1）的色層分析（Sep-Pak；10g）而純化。將含有產物的流份結合，得到（7q-2）（0.12 克，37%產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.82（s，1H），7.34（d，*J*= 8.6 Hz，1H），7.24（br s，1H），7.13（d，*J*= 8.6 Hz，1H），6.94-6.84（m，3H），5.02（br s，NH），4.35（d，*J*= 7.8 Hz，2H），4.29（d，*J*= 6.2 Hz，2H），2.98-2.85（m，1H），2.10-1.98（m，2H），1.95-1.79（m，4H），1.44（s，9H）。偵測到 MS（APCI+）*m/z* 425（*M*+H）。

步驟 H：（2-胺甲基-4-氟苯基）-（1-環丁甲基-1*H*-吡啶-5-基）胺（8q-2）：將中間產物（7q-2）（0.076 克，0.18 毫莫耳）溶解於二氯甲烷/異丙醇（5 毫升，1：1），加入在二氧雜環己烷中的 0.5 毫升鹽酸（1.97 毫莫耳），並將反應混合物攪拌 3 天。將溶劑蒸發，得到產物（8q-2），將其帶至下個步驟。偵測到 LC-MS（ESI+）*m/z* 308（*M*-NH₂）。利用類似於 7q-2 及 8q-2 的方法，將（7q-1）及（8q-1）帶至最終步驟。

步驟 I：1-[5-環丙基-2-（4-三氟甲基-2*H*-吡啶-3-基）-3-[5-氟-2-（1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氨基）苄基]脲（9q-1）：將二甲基甲醯胺（4.5 毫升）中的（8q-1）（0.15 克，0.54 毫莫耳）溶液，於室溫中以氨基甲酸 10q（0.26 克，0.6 毫莫耳）處理，再以 DIEA（0.35 毫升，2.0 毫莫耳）處理。將混合物於 80°C 加熱 18 小時，然後將溶劑在減

壓下蒸發。將殘留物溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並且蒸發至乾燥。然後將粗產物藉由 HPLC 而純化，得到產物 (9q-1) (0.027 克，9% 分離產率)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.43 Hz, 2H), 7.57 (br s, NH), 7.37 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H)。偵測到 MS (APCI+) m/z 564 (M+H)。

步驟 J: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[2-(1-環丁甲基-1*H*-吡唑-5-基胺基)-5-氟苄基]脲 (9q-2) : 將化合物 (8q-2) (0.18 毫莫耳) 溶解於二甲基甲醯胺 (2.5 毫升)，加入氨基甲酸 10q (0.08 克，0.20 毫莫耳)，再加入 DIEA (0.1 毫升，0.57 毫莫耳)。將混合物加熱至 80°C 達 18 小時。將溶劑在減壓下蒸發，並將殘留物溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在減壓下蒸發成油狀物。然後將粗產物藉由 HPLC 而純化，得到產物 (9q-2) (0.045 克，44% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.81 (s, 1H), 7.7 (br s, NH), 7.32 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 7H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 6H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.34 (s,

9H) ; 偵測到 MS (APCI+) m/z 580 (M+H) 。

實施例 92：製備 1-(5-第三-丁基-2-對-氯苯基-2H-吡啶-3-基)-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基硫烷基)-5-氟苄基]脲 (6r-2)

合成化合物 6r-2 的反應方案是顯示於第 42 圖。

步驟 A：5-溴-1H-吡啶 (1r)：將 4-溴-2-甲基苯胺 (20 克，107 毫莫耳)、四氟硼酸銨 (23 克，215 毫莫耳) 及濃鹽酸 (45 毫升，537 毫莫耳) 加到醋酸/水 (350 毫升，2:1)，並進行超音波震盪。接著，緩慢加入亞硝酸鈉 (8.9 克，129 毫莫耳)，並將反應混合物再超音波震盪 10 分鐘 (反應物變成棕色，並且立即形成沈澱)。使反應攪拌隔夜。次日沒有觀察到原料。將混合物於 65°C 快速真空中蒸發，然後與甲苯共沸至乾燥。將材料直接使用於下個步驟，而無須另外純化。將上述粗材料、醋酸鉀 (42 克，428 毫莫耳) 及 18-冠-6 (2.8 克，11 毫莫耳) 加到氯仿 (300 毫升)，並進行超音波震盪 10 分鐘。將反應於室溫攪拌隔夜。使材料通過具有矽膠/矽藻土/砂的過濾漏斗，並以三氯甲烷重複清洗 (材料未收集)。接著，將管柱以乙酸乙酯清洗，得到橙色材料，將其收集、集合並蒸發，得到約 16 克的材料。然後將粗產物以矽膠，利用二氯甲烷：甲醇 (5%) 作為沖提液而快速色層分析，在高度真空中乾燥隔夜，得到所要的產物 (1r) (8 克，50% 產率)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.9 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H),

7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) ; MS (ESI) m/z 197.1 ($M+H$)⁺。

步驟 B：5-溴-1-甲基-1*H*-吡啶 (2r)：將四氫呋喃中的 5-溴-1*H*-吡啶 (1r) (10 克, 51 毫莫耳)，在氮氣下，緩慢加到在四氫呋喃中的氫化鈉 (2.2 克, 60 重量%於油中, 51 毫莫耳) 之冰冷溶液。於 15 分鐘之後，將甲基碘 (10.8 克, 76 毫莫耳) 於 0°C 加到深色溶液中。於 2 小時之後，將混合物倒在 1 N 鹽酸 (30 毫升)，並以乙酸乙酯萃取 (2×50 毫升)，並將結合的萃取物以濃鹽水清洗 (50 毫升)，在硫酸鈉上乾燥，過濾並且濃縮。管柱色層分析 (矽膠)：己烷：乙酸乙酯 (10-40%) 得到 8.2 克的最終產物 (2r)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.9 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 213 ($M+H$)⁺。

步驟 C：5-(三異丙基甲矽烷基硫烷基)-1-甲基-1*H*-吡啶 (3r)：將氫化鉀 (1.3 克, 30 重量%, 9.8 毫莫耳) 以四氫呋喃清洗，然後於 5°C 懸浮在四氫呋喃 (10 毫升)。以 15 分鐘的時間加入三異丙基甲矽烷基硫酹 (1.8 克, 9.3 毫莫耳)，同時強烈釋出氫氣。將混合物於 5°C 攪拌 1 小時，然後於 25°C 攪拌 1 小時。將這個溶液加到 1-甲基-5-溴吡啶 (2r) (2 克, 9.5 毫莫耳) 及 (Ph₃P)₄Pd (1.1 克, 0.93 毫莫耳) 於四氫呋喃 (15 毫升) 的溶液中。將黃色懸浮液於 70°C 攪拌 1 小時。冷卻之後加入乙醚，並將溶液

以濃鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），並且濃縮。將殘留物色層分析（矽膠，3%乙酸乙酯於己烷中），得到 5-(三異丙基硫烷基)-1-甲基-1*H*-吡啶 (3r) (1.8 克，59%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 18H)。

步驟 D: 2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基硫烷基)-5-氟苄腈 (4r): 將化合物 (3r) (0.65 克, 2 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.34 克, 2.4 毫莫耳)、氟化鈾 (0.46 克, 3 毫莫耳)、2,5-二氟苄腈 (0.56 克, 4.1 毫莫耳) 及二甲基甲醯胺 (5 毫升) 置於 60 毫升的反應小瓶，並將小瓶密封。將混合物加熱至 100°C 達 16 小時。將過量的二甲基甲醯胺在減壓下移除。將這個材料溶於二氯甲烷 (50 毫升)，並以水清洗 (20 毫升)。將水溶液層以二氯甲烷萃取 (3×)。將結合的有機層以濃鹽水清洗 (2×)，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土/矽膠的塞子過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物藉由以己烷/乙酸乙酯 (20%) 的矽膠色層分析而純化，得到最終產物為黏性液體 (4r) (0.43 克, 75% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 16.8, 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.1 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 284.2 (M+H)⁺。

步驟 E: 2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基硫烷基)-5-氟苄基

胺 (5r) : 將化合物 (4r) (0.43 克, 1.5 毫莫耳) 於甲醇 (30 毫升) 中的溶液以氮氣潔淨, 並以氫氧化鈣/碳觸媒 (15 重量%, 280 毫克, 0.3 毫莫耳) 處理, 再以濃鹽酸 (0.38 毫升, 4.6 毫莫耳) 處理。在以更多氮氣潔淨之後, 將充滿氮氣的氣球置於錐形瓶頂端。於室溫攪拌 18 小時之後, 液態色層分析顯示沒有更多的原料。接著, 加入碳酸鉀 (0.5 克)。將觸媒經由矽膠/矽藻土/砂的塞子過濾, 以三氯甲烷/三乙胺清洗, 並將溶劑在減壓下移除。將所得的淺黃色泡沫 (5r) (0.43 克, 87% 分離產率) 在氮氣氣氛下儲存。MS (ESI) m/z 287.9 ($M+H$)⁺。

步驟 F: 1-(5-環丙基-2-對-氯苄基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基硫烷基)-5-氟苄基]脲 (6r-1)
 : 將化合物 (5r) (70 毫克, 0.21 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中的溶液以對應的氨基甲酸酯 (97 毫克, 0.24 毫莫耳) 處理, 再以 DIEA (70 微升, 0.54 毫莫耳) 處理。將混合物在氮氣氣氛下於 80°C 加熱 18 小時。然後將粗產物藉由製備級薄層色層分析, 利用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 作為沖提液而純化 (R_f = 0.6), 得到最終產物 (6r-1) (80 毫克, 68% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.2-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.7 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.4 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.95-0.9 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H); MS (ESI)

m/z 547.1 ($M+H$)⁺。

步驟 G：1-(5-第三-丁基-2-對-氯苄基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基硫烷基)-5-氯苄基]脲 (6r-2)：將胺 (70 毫克，0.21 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中的溶液以對應的氨基甲酸酯 (100 毫克，0.24 毫莫耳) 處理，再以 DIEA (70 微升，0.54 毫莫耳) 處理。將混合物在氮氣氣氛下於 80°C 加熱 18 小時。然後將粗產物藉由製備級薄層色層分析，利用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 作為沖提液而純化 (R_f = 0.6)，得到最終產物 (6r-2) (80 毫克，66% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d(t), J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.3 (s, 9H); MS (ESI) m/z 563.1 ($M+H$)⁺。

實施例 93：製備 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-{2-[1-(3-異丙胺基丙基)-1*H*-吡唑-5-基胺基]苄基}脲 (8s-2)

合成化合物 8s-2 的反應方案是顯示於第 43A-B 圖。

步驟 A：1-烯丙基-5-溴-1*H*-吡唑 (1s)：將 5-溴吡唑 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 1153-1156 (2001)) (3.94 克，20.0 毫莫耳)、烯丙基溴 (2.6 毫升，30 毫莫耳) 及碳酸鉀 (4.15 克，30.0 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺中

(25 毫升)，於 100°C 加熱 18 小時。將反應冷卻，經由矽藻土過濾，並將固體以乙酸乙酯清洗。將溶液濃縮至接近乾燥，然後在乙酸乙酯及水之間分配。將有機相以碳酸氫鈉清洗，乾燥（硫酸鎂），濃縮，並藉由管柱色層分析（矽膠，7% 乙酸乙酯/己烷）而純化，得到 *N*1 異構物（較快速的沖提）1-烯丙基-5-溴-1*H*-吡啶（1s）（1.7 克，36% 產率）。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.01-5.00 (m, 2H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 237, 239 (M+H, Br 模式); HPLC (5 至 95%) 2.98 分鐘。

步驟 B: 3-(5-溴吡啶-1-基)丙-1-醇 (2s): 將 1-烯丙基-5-溴-1*H*-吡啶（1s）（0.50 克，2.1 毫莫耳）溶解於 2 毫升的四氫呋喃，並且冷卻至 0°C。然後在氮氣下，將 9-BBN 於四氫呋喃中的溶液（0.5 M 溶液，8.9 毫升，4.4 毫莫耳）經由注射器緩慢加入並且攪拌。將反應以 6.5 小時的期間回溫至室溫。接著，將過氧化氫（30 重量% 溶液，1.4 毫升）於 1 N 氫氧化鈉（14 毫升，14 毫莫耳）的水溶液，緩慢加到溶液中。將反應於室溫攪拌隔夜，導致白色沈澱物的形成。將反應以水及乙醚稀釋。將層分離，並將有機相以濃鹽水清洗。將水溶液相以乙醚萃取一次。結合有機相，乾燥（硫酸鎂），過濾，並在真空中濃縮。將

粗材料 (2s) 帶至下個步驟而無須定性。

步驟 C: 5-溴-1-[3-(第三-丁基-二苯基-矽烷氧基)丙基]-1*H*-吡唑 (3s) : 將粗 3-(5-溴吡唑-1-基)丙-1-醇 (2s) (2.1 毫莫耳) 及咪唑 (0.22 克, 3.2 毫莫耳) 溶解於 10 毫升的二氯甲烷中。將第三-丁基二苯基甲矽烷鹽氣 (0.58 克, 2.1 毫莫耳) 加到溶液中, 並將反應於室溫攪拌 4 小時。加入額外量的咪唑 (0.07 克, 1.0 毫莫耳) 及第三-丁基二苯基甲矽烷鹽氣 (0.16 克, 0.63 毫莫耳), 並將反應於室溫攪拌隔夜。將混合物以乙醚稀釋, 並以 3% 鹽酸水溶液及濃鹽水接續清洗。將水溶液相以乙醚萃取一次。結合有機相, 乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 並在真空中濃縮。將粗產物在矽膠上以 1:6 乙醚/己烷純化, 得到 (3s) (1.0 克, 兩個步驟 96%), 為無色油狀物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 5H), 4.53 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); HPLC (5 至 95%) 4.72 分鐘。

步驟 D: 1-[3-(第三-丁基-二苯基矽烷氧基)丙基]-1*H*-吡唑-5-硼酸 (4s) : 將 5-溴-1-[3-(第三-丁基-二苯基矽烷氧基)丙基]-1*H*-吡唑 (3s) (200 毫克, 0.41 毫莫耳) 溶解於 0.4 毫升的四氫呋喃, 並且冷卻至 -78°C。緩慢加入正-丁基鋰於己烷中的溶液 (2.5 M 溶液, 0.17 毫升)。將黃色溶液攪拌 30 分鐘。加入硼酸三甲酯 (130 毫克,

1.2 毫莫耳)，使反應回溫至室溫，並攪拌 30 分鐘。將反應以 10 毫升的 0.3% 鹽酸水溶液終止，並將所得的混合物攪拌 30 分鐘。將反應以乙醚稀釋，並將層分離。將有機相以濃鹽水清洗。將水溶液相以乙醚萃取一次。結合有機相，乾燥（硫酸鎂），過濾，並在真空中濃縮。將粗產物在矽膠上以 3% 甲醇/二氯甲烷而部份純化，得到 (4s) (97 毫克，52%)。MS (ESI+) m/z 459 ($M+H$)⁺。HPLC (5 至 95%) 3.74 分鐘。將這個混合物帶至下個步驟而無須另外純化。

步驟 E: 1-(2-胺苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)脲 (5s)：將 5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基胺 (10s) (4.8 克，31 毫莫耳) 及羰基二咪唑 (4.6 克，32 毫莫耳) 部份溶解於 DCE (100 毫升)，並於 70°C 加熱 2 小時。將反應冷卻，加入 2-胺甲基-苯胺基 (9s) (4.2 克，34 毫莫耳)，並將反應攪拌 14 小時。將反應濃縮以移除溶劑，然後在乙酸乙酯及 0.5 N 鹽酸 (60 毫升) 之間分配。將有機相以氯化銨及水清洗，並且乾燥 (硫酸鎂)。將溶液濃縮，並從乙酸乙酯 (200 毫升) 中再結晶，得到所要的產物 (5s) (4.6 克，49% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.16 (s, 9H)。

步驟 F：1-(2-{1-[3-(第三-丁基二苯基矽烷氧基)丙基]-1*H*-吡啶-5-基胺基}苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)脲 (6s)：將硼酸 4 (240 毫克，0.52 毫莫耳)、1-(2-胺苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)脲 (5s) (170 毫克，0.58 毫莫耳)、醋酸銅(II) (90 毫克，0.52 毫莫耳) 及 240 毫克的 4 Å 分子篩，懸浮於 10 毫升的二氯甲烷中。加入三乙胺 (0.36 毫升，2.6 毫莫耳)，並將混合物於室溫攪拌隔夜，同時暴露於空氣中。加入另外 3 毫升的二氯甲烷，並將混合物經由矽藻土過濾，並將揮發物在真空中移除。將粗產物在矽膠上以 2-4% 甲醇/二氯甲烷而純化，得到 (6s) (170 毫克，45% 產率)，為棕色焦油。MS (ESI+) m/z 714 ($M+H$)⁺。HPLC (5 至 95%) 4.32 分鐘。

步驟 G：1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)-3-{2-[1-(3-羥丙基)-1*H*-吡啶-5-基胺基]苄基}脲 (7s)：將 1-(2-{1-[3-(第三-丁基二苯基矽烷氧基)丙基]-1*H*-吡啶-5-基胺基}苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)脲 (6s) (40 毫克，0.056 毫莫耳) 溶解於 0.5 毫升的四氫呋喃，並以 TBAF (1.0 M 溶液於四氫呋喃中，0.11 毫升，0.11 毫莫耳) 處理。將反應於室溫攪拌 1 小時。加入另外的 TBAF (0.3 毫升，0.3 毫莫耳)，並將反應再攪拌 2 小時。將反應物以二氯甲烷稀釋，並以水清洗。將水溶液相以二氯甲烷萃取一次。結合有機相，乾燥 (硫酸鎂)，過濾，並在真空中濃縮。將產物在矽膠上以 5% 甲醇/二氯

甲烷純化，得到所要的化合物 (7s) (8 毫克，30%，以 ^1H NMR 及 HPLC 檢視約 90% 純度)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.49 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); MS (APCI) m/z 476 ($M+H$)⁺; HPLC (5 至 95%) 2.79 分鐘。

步驟 H: 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-{2-[1-(3-二甲胺基丙基)-1*H*-吡唑-5-基胺基]苄基}脲 (8s-1): 將甲烷磺酸酐 (12 毫克, 0.070 毫莫耳) 於室溫加到醇 (7s) (24 毫克, 0.050 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (20 毫克, 0.15 毫莫耳) 的溶液中。將溶液攪拌 1 小時。加入二甲基胺 (2.0 M 於四氫呋喃中, 0.25 毫升, 0.50 毫莫耳)，並將反應攪拌隔夜。加入另外的二甲基胺 (2.0 M 於四氫呋喃中, 0.25 毫升, 0.50 毫莫耳)，並將反應再攪拌 2 天。然後將混合物在三氯甲烷及水之間分配。將水溶液相以三氯甲烷萃取一次。結合有機相，乾燥 (硫酸鎂)，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物在矽膠上以包含 1% 三乙胺的 5% 甲醇/二氯甲烷而純化，得到所要的化合物 (8s-1) (11 毫克, 43% 產率)，為深色泡沫。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.80-6.75 (

m, 2H) , 5.94 (s, 1H) , 5.55 (m, 1H) , 4.43 (t, $J=$ 6.6 Hz, 2H) , 4.38 (t, $J=$ 10.5 Hz, 2H) , 3.57 (s, 3H) , 2.24 (t, $J=$ 10.5 Hz, 2H) , 2.19 (s, 6H) , 2.08-2.01 (m, 2H) , 1.24 (s, 9H) ; MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺ ; HPLC (5 至 95%) 2.59 分鐘。

步驟 I : 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-{2-[1-(3-異丙氨基丙基)-1*H*-吡唑-5-基氨基]苄基}脲 (8s-2) : 將甲烷磺酸酐 (18 毫克, 0.11 毫莫耳) 於室溫加到醇 (7s) (36 毫克, 0.076 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (29 毫克, 0.23 毫莫耳) 的溶液中。將溶液攪拌 1 小時。加入異丙基胺 (0.13 毫升, 1.50 毫莫耳), 並將反應於室溫攪拌 60 小時。將揮發物在真空中移除。將粗產物在矽膠上以包含 1% 三乙胺的 5% 甲醇/二氯甲烷純化, 然後在 C₁₈ 二氧化矽上以乙腈/水純化, 得到所要的化合物 (8s-2) (8 毫克, 20% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H) , 7.51 (d, $J=$ 8.6 Hz, 1H) , 7.31-7.24 (m, 3H) , 7.17-7.16 (m, 2H) , 6.93-6.89 (m, 1H) , 6.05 (s, 1H) , 4.52 (t, $J=$ 10.2 Hz, 2H) , 4.41 (s, 2H) , 3.57 (s, 3H) , 3.35-3.30 (m, 1H) , 3.03 (t, $J=$ 11.7 Hz, 2H) , 2.29-2.22 (m, 2H) , 1.29 (d, $J=$ 6.3 Hz, 6H) , 1.26 (s, 9H) ; MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺ ; HPLC (5 至 95%) 2.61 分鐘。

實施例 94 : 製備 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]脲 (

7t-1) 及 1-[5-第三-丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-
3-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]脲 (7t-2)

合成化合物 7t-2 的反應方案是顯示於第 44 圖。

步驟 A: 5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑 (2t) : 將 6-甲氧基吡唑 (1t) (5 克, 33.75 毫莫耳; 參見 *Tet. Lett.* 43(15): 2695 (2002)) 於二甲基甲醯胺 (200 毫升) 的溶液, 於室溫以碳酸鉀 (6.06 克, 43.87 毫莫耳) 處理。攪拌 15 分鐘之後, 加入甲基碘 (2.33 毫升, 37.12 毫莫耳)。將所得的混合物於 110°C 加熱 18 小時。液態色層分析顯示少量的原料剩餘。加入另外的甲基碘 (2.33 毫升), 並且持續再攪拌 18 小時。液態色層分析顯示 N1 及 N2 烷基化異構物之 2:1 的混合物。將溶劑在真空中蒸發, 將殘留物溶於二氯甲烷, 並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾, 在真空中蒸發, 並且在 Biotage 管柱上, 以 4:3、3:1 己烷/乙醚沖提而純化, 將所要的結合流份 (N1 異構物) 在真空中蒸發, 得到所要的產物 (2t), 為黃色油狀物 (2.57 克, 47%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 163 (M+H)。

步驟 B: 1-甲基-1H-吡唑-5-醇 (3t) : 將三氯化鋁 (2.44 克, 18.3 毫莫耳) 於室溫加到 (2t) (0.99 克, 6.1

毫莫耳) 在甲苯 (30 毫升) 的溶液中，之後形成紫色的混合物。於迴流 20 分鐘之後，形成橄欖色的混合物。將混合物迴流 2 小時，使其冷卻至室溫，並且倒在冰水浴內。不溶性的固體是藉由過濾而收集 (398 毫克)。將濾液以二氯甲烷萃取，經由 1PS 濾紙過濾，在真空中蒸發，並且在 Biotage 管柱上，以 (1:9) 然後 (3:7) 的乙醚/二氯甲烷，以及最後以 (1:1) 的二氯甲烷/乙醚沖提而純化，將產物流份在真空中蒸發，得到化合物 (3t)，為棕色泡沫 (122 毫克)。總結合產量 520 毫克 (58%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) m/z 149 (M+H)。

步驟 C: 5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄腈 (4t): 將 (3t) (0.70 克, 4.74 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (50 毫升) 中的溶液冷卻至 0°C，並以 60 重量%的氫化鈉 (0.28 克, 7.11 毫莫耳) 處理。在這個溫度攪拌 20 分鐘之後，將芳基氟 (0.79 克, 5.69 毫莫耳) 於 0°C 加入。使反應混合物回溫至室溫，並且攪拌 1 小時。然後將混合物冷卻至 0°C，並以水 (50 毫升) 處理，以乙醚 (3×150 毫升) 萃取，並將結合的有機層以水 (2×20 毫升)、濃鹽水 (2×20 毫升) 清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在真空中蒸發成油狀物。將這個材料藉由快速管柱色層分析 (乙酸乙酯/己烷

= 2 : 3 ; 裝載於溫暖的甲苯及二甲基甲醯胺混合物中) 而純化。將所要的流份在真空中蒸發，並與甲苯共沸。得到化合物 (4t) 為白色結晶，1.09 克 (86% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 268 (M+H)。

步驟 D: 5-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基胺鹽酸鹽 (5t) : 將化合物 (4t) (0.32 克, 1.22 毫莫耳) 於甲醇 (20 毫升) 中的溶液以氮氣潔淨，並以 20% 氫氧化鈣/碳觸媒 (15 重量%, 180 毫克) 處理，再以濃鹽酸 (0.3 毫升, 3.6 毫莫耳) 處理。在進一步以氮氣潔淨之後，將包含氫氣的氣球置於錐形瓶頂端。於室溫攪拌 18 小時之後，液態色層分析顯示沒有更多的原料存在。將觸媒經由矽膠/矽藻土/砂的塞子過濾，並以甲醇清洗。將溶劑在真空中蒸發，並將殘留物從乙醚中共同蒸發。將所得的淺黃色泡沫 (5t) 在氮氣氣氛下儲存，0.34 克 (91% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 272 (M+H)。

步驟 E: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基

)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]脲 (7t-1)

：將 (5t) (70 毫克，0.23 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中的溶液以對應的氨基甲酸酯 (6t-1) (100 毫克，0.25 毫莫耳) 處理，再以 DIEA (99 微升，0.57 毫莫耳) 處理。將混合物在氮氣潔淨下於 80°C 加熱 18 小時。將溶劑在真空中蒸發，並將殘留物溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中蒸發至油狀物，將其在矽膠 SepPak 匣子上，以 10:1 二氯甲烷/乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到所要的化合物 (7t-1)，為淺黃色油狀物 (80 毫克，67% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H)；偵測到 MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H)。

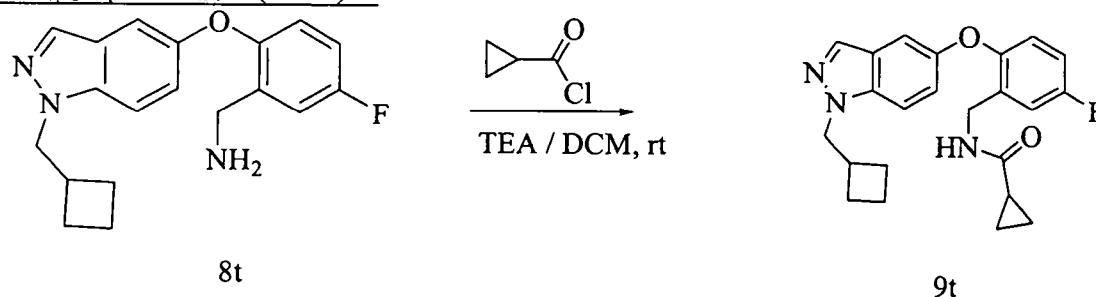
步驟 F：1-[5-第三-丁基-2-(4-氟苄基)-2*H*-吡唑-3-基]-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]脲 (7t-2)

：將 (5t) (74 毫克，0.57 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中的溶液以對應的氨基甲酸酯 (6t-2) (110 毫克，0.25 毫莫耳) 處理，再以 DIEA (99 微升，0.57 毫莫耳) 處理。將混合物在氮氣潔淨下於 80°C 加熱 18 小時。將溶劑在真空中蒸發，並將殘留物溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，並在真空中蒸發至油狀物，將其在矽膠 SepPak 匣子上，以 (10:1) 二氯

甲烷/乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到所要的化合物 (7t-2)，為淺黃色油狀物 (80 毫克，64 % 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 547 (M+H)。

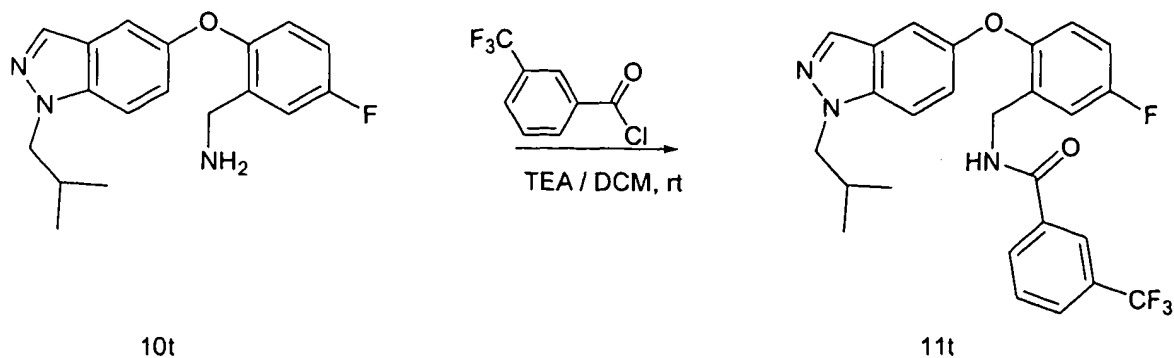
以下化合物係以相似的方式而合成。

實施例 95：製備環丙烷羧酸 2-(1-環丁甲基-1*H*-吡唑)-5-氟苯醯胺 (9t)



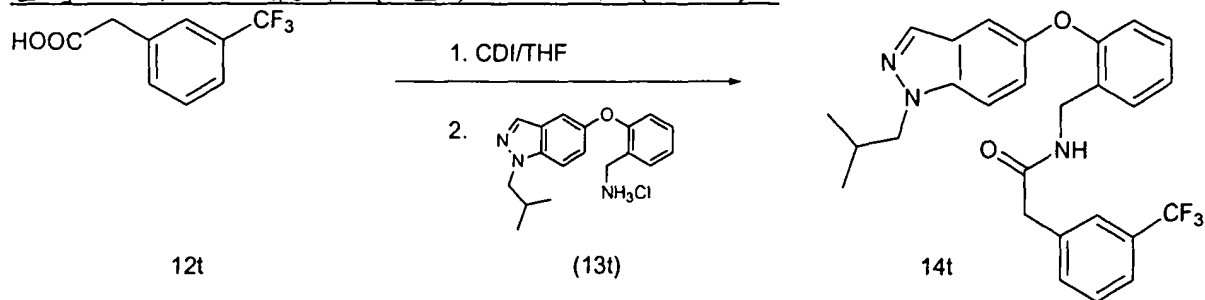
將 (8t) (20 毫克，0.06 毫莫耳；如實施例 94 步驟 A-E 而製備) 於二氯甲烷 (0.5 毫升) 中的溶液，在氮氣潔淨下，於室溫以鹼 (13 微升，0.09 毫莫耳) 處理，再以環丙烷碳醯氯 (6 微升，0.07 毫莫耳) 處理。將混合物於室溫攪拌 18 小時，然後在矽膠 SepPak 匣子上，以 (10:1) 二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到產物 (9t)，為淺黃色油狀物，10.2 毫克 (42 % 分離產率)。偵測到 MS (ESI+) *m/z* 394 (M+H)。

實施例 96：製備 N-[5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡唑)-5-氧基]苄基]-3-三氟甲基苯醯胺 (11t)



將 (10t) (14 毫克, 0.05 毫莫耳; 如實施例 94 步驟 A-E 而製備) 於二氯甲烷 (0.5 毫升) 中的溶液, 在氮氣潔淨下, 於室溫以鹼 (11 微升, 0.06 毫莫耳) 處理, 再以 3-三氟甲基苄醯氯 (12 毫克, 0.075 毫莫耳) 處理。將混合物於室溫攪拌 18 小時, 然後在矽膠 SepPak 匣子上, 以 (10:1) 二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發, 得到產物 (11t), 為黃色油狀物, 16.6 毫克 (53% 分離產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)。

實施例 97: 製備 N-[2-(1-異丁基-1*H*-咪唑-5-氧基)苄基]-2-(3-三氟甲基苄基)乙醯胺 (14t)

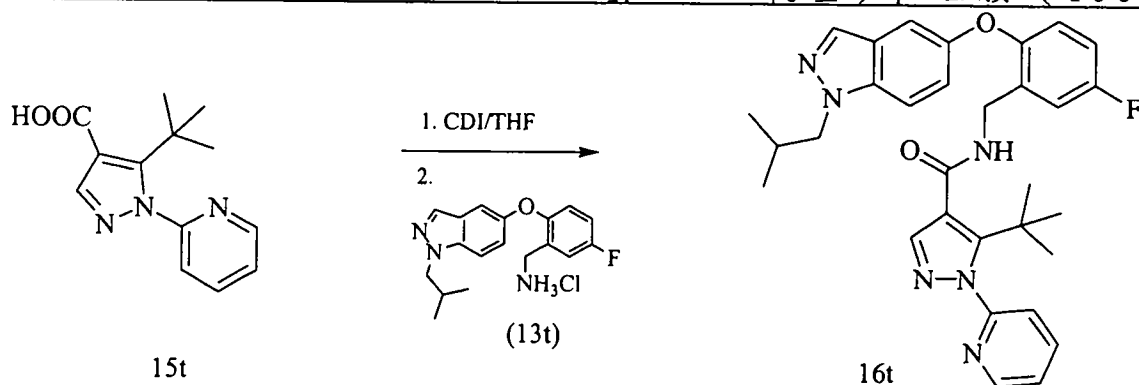


製備 N-[2-(1-異丁基-1*H*-咪唑-5-氧基)苄基]-2-(3-三

氟甲苄基)乙醯胺 (14t)

將(3-三氟甲苄基)醋酸(12t)(10毫克, 0.051毫莫耳)於四氫呋喃(0.5毫升)中的溶液, 於室溫以1,1-羰基二咪唑(CDI, 9毫克, 0.055毫莫耳)處理。在氮氣潔淨下, 於室溫攪拌18小時之後, 於室溫加入苄基胺(13t)(17毫克, 0.05毫莫耳; 如實施例94步驟A-E而製備)。另外再持續攪拌18小時。將溶劑在真空中蒸發, 並將殘留物溶於二氯甲烷, 在矽膠SepPak匣子上, 以(10:1)二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發, 得到產物(14t), 為淺黃色油狀物(10毫克, 42%分離產率)。偵測到MS(ESI+) m/z 482 (M+H)。

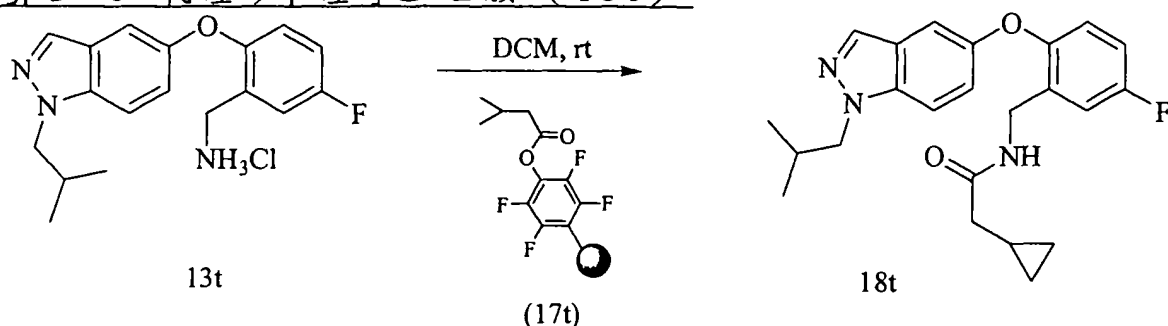
實施例 98: 製備 5-第三-丁基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 5-氟-2-(1-異丁基-1H-吡唑-5-氧基)苄醯胺 (16t)



將 5-第三-丁基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (15t) (12 毫克, 0.05 毫莫耳) 於四氫呋喃 (0.5 毫升) 中的溶液, 於室溫以 1,1-羰基二咪唑 (CDI, 9 毫克, 0.05 毫莫耳) 處理。在氮氣潔淨下, 於室溫攪拌 18 小時之後, 於室溫加入苄基胺 (13t) (15 毫克, 0.05 毫莫耳; 如實施例 94 步驟 A-E 而製備)。另外再持續攪拌 18 小時。將溶劑

在真空中蒸發，並將殘留物溶於二氯甲烷，在矽膠 SepPak 匣子上，以 2-10% 於二氯甲烷中的甲醇沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到產物 (16t)，為黃色油狀物，5.2 毫克 (23% 分離產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 541 (M+H)。

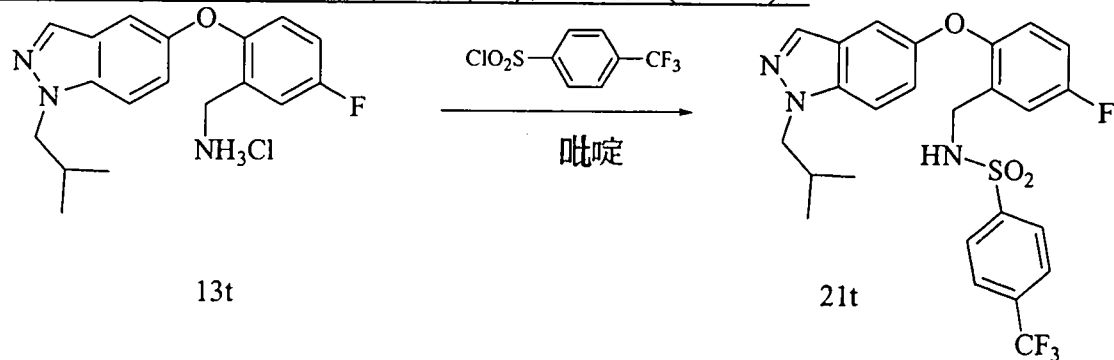
實施例 99：製備 2-環丙基-N-[5-氟-2-(1-異丁基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]乙醯胺 (18t)



將化合物 (13t) (15 毫克，0.05 毫莫耳；如實施例 94 步驟 A-E 而製備) 於二氯甲烷 (0.5 毫升) 中的溶液，於室溫加到對應的 TFP 酸 (17t) (1 毫莫耳/克)。將混合物搖晃 18 小時。將樹脂以二氯甲烷清洗。將結合的濾液在真空中蒸發，並在矽膠 SepPak 匣子上，以 (10:1) 二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到產物 (18t)，為黃色油狀物 (12.6 毫克，66% 分離產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 400 (M+H)。

實施例 100：製備 3-氟-N-[5-氟-2-(1-異丁基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]乙醯胺 (20t)

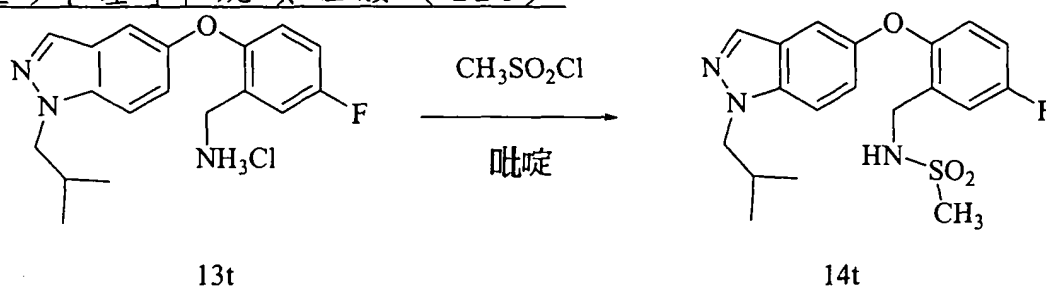
實施例 101：製備 N-[5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]-4-三氟甲基苯磺醯胺 (21t)



190

上，以 (10:1) 二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發，得到產物 (21t)，為黃色油狀物，15.6 毫克 (70% 分離產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 522 (M+H)。

實施例 102：製備 N-[5-氟-2-(1-異丁基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]甲烷磺醯胺 (22t)



將化合物 (13t) (15 毫克，0.043 毫莫耳；如實施例 94 步驟 A-E 而製備) 於吡啶 (0.5 毫升) 中的溶液，在氮氣潔淨下，於室溫以甲烷磺醯氯 (4 微升，0.05 毫莫耳) 處理。將混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑在真空中蒸發，溶於二氯甲烷，並以 1 N 鹽酸清洗。將有機層經由 1PS 濾紙過濾，在真空中濃縮，並在矽膠 SepPak 匣子上，以 (10:1) 二氯甲烷-乙醚沖提而純化。將所要的流份在真空中蒸發至黃色油狀物 (22t)，13.1 毫克 (78% 分離產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 392 (M+H)。

實施例 103：製備 5-氟-2-(1H-吡唑-5-氧基)苄腈 (26t)

合成化合物 26t 的反應方案是顯示於第 45 圖。

步驟 A：5-氟-2-羥基苄腈 (23t)：將 2,5-二氟苄腈 (14.9 克，107 毫莫耳) 及苄基醇 (11.1 毫升，107 毫莫耳) 溶解於二甲基甲醯胺 (330 毫升)，並且冷卻至 0°C。

於 0°C 將氫化鈉（60% 於油中，6.40 克，161 毫莫耳）加到溶液中，並使反應混合物回溫至室溫。於室溫攪拌 1 小時之後，將反應溶液冷卻至 0°C，並將水（330 毫升）逐漸加到溶液中。將混合物轉移至分離用的漏斗，並以 500 毫升的乙醚萃取三次。將結合的有機層以 100 毫升的水清洗兩次，以濃鹽水清洗一次，然後在硫酸鎂上乾燥。在過濾之後，將溶液在減壓下濃縮，得到粗產物淺黃色固體。將粗產物固體溶解於甲醇（500 毫升）。在氮氣氣氛下，將 10% 在活性碳上的鈀加到溶液中。以氫氣取代氮氣，將反應混合物於室溫攪拌（如果反應未於 30 分鐘內開始的話，則將碳上的鈀濾除並再次設定）。攪拌 2 小時之後，將碳上的鈀濾除，並以甲醇清洗。將溶液在減壓下濃縮，得到淺黃色固體。將固體從熱甲苯中（100 毫升），藉由加入己烷（10 毫升），接著冷卻至 0°C 而再結晶。將所得的白色針狀物以甲苯及己烷的 1:1 混合物清洗（7.23 克，49% 產率）。將母液濃縮，並且在矽膠上以乙醚/己烷（2:3-1:1）而純化，得到所要的化合物（23t）（6.94 克，47% 產率）。兩個步驟總共 14.2 克（96% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，*d*₆-DMSO）：δ 11.09（s，1H），7.58（dd，*J* = 8.4，3.2 Hz，1H），7.40（td，*J* = 8.6，3.2 Hz，1H），7.03（dd，*J* = 9.2，4.4 Hz，1H）ppm。

步驟 B：5-氟-2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苄腈（24t）
：將中間產物（23t）（10.0 克，72.9 毫莫耳）、4-氟-2-甲基-1-硝基苯（13.6 克，87.5 毫莫耳）及碳酸鉀（11.1

克，80.2 毫莫耳）溶解於二甲基乙醯胺（DMA，400 毫升），然後將混合物在劇烈攪拌下加熱至 100°C。攪拌 16 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，然後將 400 毫升的水加到混合物。將混合物以 500 毫升的乙醚萃取三次，並以濃鹽水萃取一次。然後將溶液在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將所得的橙色粗產物固體以 100 毫升溫的（約 50°C）己烷清洗，再以 400 毫升的己烷（非溫的）清洗，得到淺黃色固體（16.4 克）。將橙色濾液濃縮，並將殘留物在矽膠上以乙醚/己烷（1：4-1：3）純化，得到稍微橙色的固體，將其以乙醚及己烷（1：3）的混合物清洗（1.2 克）。結合兩批次的淺黃色固體，得到化合物（24t）（17.6 克，89% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 8.08（d，*J*= 8.6 Hz，1H），7.43（dd，*J*= 7.6，3.1 Hz，1H），7.35（ddd，*J*= 9.7，3.1 Hz，1H），7.09（dd，*J*= 9.5，4.7 Hz，1H），6.95-6.87（m，2H），2.62（s，3H）ppm。

步驟 C：2-(4-胺基-3-甲基苯氧基)-5-氟苄腈（25t）
：將中間產物（24t）（14.3 克，毫莫耳）及鋅粉（17.2 克，263 毫莫耳）懸浮於甲醇/四氫呋喃的混合溶劑中（1：1，125 毫升），並加入飽和的氯化銨（125 毫升）。使反應混合物回溫。在鋅懸浮液中有明顯的變化。將反應於 10 分鐘內結束。將反應混合物經由矽膠塞子過濾，並以乙酸乙酯及飽和的碳酸氫鈉稀釋。將層分離，並將結合的有機物在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。粗產物（25t）在

NMR 光譜上是足夠純的。 ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.83 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H) , 7.47 (td, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H) , 6.83-6.77 (m, 2H) , 6.74 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H) , 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H) , 4.88 (s, 1H) , 2.06 (s, 3H) ppm。

步驟 D: 5-氟-2-(1*H*-吡啶-5-氧基)苄腈 (26t) : 將中間產物 (25t) (13.2 克, 54.5 毫莫耳) 及 NH_4BF_4 溶解於 550 毫升醋酸及水 (2:1) 的混合溶劑中, 並冷卻至 0 $^\circ\text{C}$ 。將濃鹽酸 (12 N, 23 毫升, 272 毫莫耳) 及亞硝酸鈉 (4.14 克, 59.9 毫莫耳) 於 0 $^\circ\text{C}$ 加到溶液, 然後使混合物回溫至室溫並攪拌。攪拌 3 小時之後, 將溶液在減壓下濃縮, 並與甲苯共沸四次至乾燥, 得到淺黃色粗產物固體。將固體溶解於 600 毫升的乙酸乙酯, 並將醋酸鉀加到溶液, 然後將混合物在室溫下攪拌。於 30 分鐘內, 黃色溶液變成橙色, 並且繼續攪拌。攪拌隔夜之後, 將橙色懸浮液過濾, 並以乙酸乙酯清洗數次至 1000 毫升的總體積。將有機溶液轉移至分離用的漏斗, 並以飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並蒸發。將所得的粗產物橙色固體在矽膠上以乙酸乙酯/己烷 (1:2-1:1) 純化, 得到橙色固體 (13.2 克), 將其以甲苯清洗。將橙色的甲苯溶液濃縮, 並再次以甲苯清洗。重複相同的甲苯清洗, 得到化合物 (26t), 為稍微橙色的固體 (11.7 克, 兩個步驟 84% 產率)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H) , 7.40 (d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H) , 7.37 (dd, $J = 7.9$, 3.1 Hz, 1H) , 7.18 (ddd, $J = 9.4$, 7.9, 3.1 Hz, 1H) , 7.13 (dd, $J = 8.5$, 2.3 Hz, 1H) , 6.80 (dd, $J = 9.3$, 3.9 Hz, 1H) ppm

實施例 104：製備 3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-1-[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-氧基)苄基]-1-甲基脲 (28t)

合成化合物 28t 之反應方案是顯示於第 46 圖。

步驟 A：5-氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-氧基)苄基胺鹽酸鹽 (5t)：將中間產物 (4t) (1.13 克, 4.23 毫莫耳；如實施例 94 步驟 A-C 而製備) 溶解於甲醇中 (50 毫升)，並在氮氣氣氛下，將 20% 在活性碳上的氫氧化鈣 (0.50 克, 0.71 毫莫耳) 加到溶液中。加入濃鹽酸 (12 N, 5.0 毫升, 60 毫莫耳) 之後，將混合物在氮氣氣氛下攪拌隔夜 (18 小時)。將混合物過濾，並將氫氧化鈣以甲醇清洗。於蒸發之後，將粗殘留物與甲苯及乙醇的混合物共沸至乾燥，得到化合物 (5t)，為白色粉末 (1.29 克, 99% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br, 3H) , 8.01 (s, 1H) , 7.73 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H) , 7.57 (dd, $J = 9.4$, 2.3 Hz, 1H) , 7.38 (s, 1H) , 7.19 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H) , 7.04 (td, $J = 74.8$, 3.1 Hz, 1H) , 7.02 (dd, $J = 195.1$, 4.7 Hz, 1H) , 4.07 (s, 3H) ppm。

步驟 B：[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-氧基)苄基]氨基甲酸第三-丁基酯 (26t)：將中間產物 (5t) (134 毫克

，0.43 毫莫耳）溶解於二氯甲烷中（5 毫升），並將二異丙基乙胺（151 微升，112 毫克，0.87 毫莫耳）及二-第三-丁基二碳酸酯（94.7 毫克，0.43 毫莫耳）加到溶液。攪拌隔夜之後（12 小時），將反應混合物以乙酸乙酯（100 毫升）稀釋，以 0.2 N 鹽酸（5 毫升）、飽和的碳酸氫鈉（5 毫升）及濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮，得到黃色粗油狀物，將其在矽膠上以乙酸乙酯/己烷（1：2）純化，得到產物（26t），為無色油狀物（150 毫克，93% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 7.85（s，1H），7.35（d， J = 9.4 Hz，1H），7.15-7.08（m，3H），6.87（t， J = 9.4 Hz，1H），6.75（dd， J = 8.7，4.7 Hz，1H），5.09（br，1H），4.35（d， J = 6.3 Hz，2H），4.06（s，3H），1.42（s，9H）ppm。

步驟 C：[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-氧基)苄基]甲基氨基甲酸第三-丁基酯（27t）：將中間產物（26t）（50 毫克，0.135 毫莫耳）溶解於二甲基甲醯胺中（2 毫升），並冷卻至 0°C。將氫化鈉（60%，8.1 毫克，0.20 毫莫耳）及甲基碘（42 微升，95.5 毫克，0.67 毫莫耳）於 0°C 加到溶液，然後使混合物回溫至室溫。攪拌 1 小時之後，將混合物倒在飽和的氯化銨溶液中，並以 30 毫升乙醚萃取三次。將結合的有機層以 5 毫升的水清洗兩次，以濃鹽水清洗一次，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下蒸發。將淺黃色殘留物在矽膠上以乙酸乙酯/己烷（1：2）純化，得到化合物（27t），為無色油狀物（52 毫克，定量）。¹H-NMR（400

MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 0.4H), 7.33 (s, 0.6H), 7.11 (s, 0.6H), 7.08 (s, 1.4H), 6.98 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 4.49 (s, 0.8H), 4.45 (s, 1.2H), 4.04 (s, 3H), 2.89 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 1.45 (s, 5.4H) ppm.

步驟 D: 3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-1-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]-1-甲基脲 (28t): 將中間產物 (27t) (52 毫克, 0.135 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷 (2 毫升), 並將三氟醋酸 (1 毫升) 於室溫加到溶液。攪拌 1 小時之後, 將反應溶液在減壓下蒸發。將殘留物以乙酸乙酯 (50 毫升) 稀釋, 並以飽和的碳酸氫鈉中和, 以濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下蒸發。將氨基甲酸酯 (6t-1) 及二異丙基乙胺加到溶液, 並在密封試管中將溶液加熱至 80°C 。攪拌 16 小時之後, 將反應混合物以乙醚 (50 毫升) 稀釋, 以 5 毫升的水清洗三次, 並以濃鹽水清洗一次, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下蒸發。將粗油狀物藉由快速管柱色層分析 (乙酸乙酯/己烷 1:1) 純化, 得到化合物 (28t), 為白色泡沫 (63.8 毫克, 兩個步驟 87% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H)

, 6.39 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm。

實施例 105：製備 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]-1-甲基脲 (32t)

合成化合物 32t 之反應方案是顯示於第 47 圖。

步驟 A：[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-氧基)苄基]-(4-甲氧基苄基)胺 (29t)：將中間產物 (5t) (136 毫克，0.442 毫莫耳；如實施例 106 步驟 A 而製備) 溶解於乙酸乙酯中 (100 毫升)，並以飽和的碳酸氫鈉中和，然後以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下蒸發，得到游離胺。將游離胺溶解於 1,2-二氯乙烷 (5 毫升)，並將對-茴香醛於室溫加到溶液。攪拌 2 小時之後，將溶液在減壓下蒸發。將殘留物溶解於甲醇 (5 毫升)，並冷卻至 0°C。將硼氫化鈉於 0°C 加到溶液。於 0°C 攪拌 40 分鐘之後，將反應混合物於 0°C 以數滴醋酸終止，然後將反應混合物在減壓下蒸發。將殘留物以乙酸乙酯 (50 毫升) 稀釋，並以飽和的碳酸氫鈉中和，以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥並蒸發，得到粗油狀物，將其在矽膠上，以含有 1% 三乙胺的乙酸乙酯/己烷 (1:1) 純化，得到化合物 (29t)，為無色油狀物 (139 毫克，80% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H

), 6.41 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H) ppm。

步驟 B: 3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-1-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]-1-(4-甲氧基苄基)脲 (30t): 將中間產物 (29t) (135 毫克, 0.354 毫莫耳)、氨基甲酸三氯乙基酯 (6t-1) (154 毫克, 0.379 毫莫耳) 及二異丙基胺 (120 微升, 89 毫克, 0.69 毫莫耳) 溶解於二甲基乙醯胺 (5 毫升), 並加熱至 80°C。於 80°C 攪拌 12 小時之後, 將反應混合物冷卻至室溫, 以乙醚 (50 毫升) 稀釋, 並以 5 毫升的水清洗三次, 以濃鹽水清洗一次, 在硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。將所得的粗油狀物在矽膠上以乙酸乙酯/己烷 (2:3) 純化, 得到化合物 (30t), 為無色油狀物 (180 毫克, 83% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 8H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm。

步驟 C: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]-3-(4-甲氧基苄基)-1-甲基脲 (31t): 將中間產物 (30t) (150 毫克, 0.23 毫莫耳) 溶解於二甲基甲醯胺 (2 毫升), 並冷

卻至 0°C。將氫化鈉（60%於油中，14 毫克，0.36 毫莫耳）及甲基碘（73.8 微升，168 毫克，1.19 毫莫耳）於 0°C 加到溶液，並將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物藉由於 0°C 加入 5 毫升的水而終止，然後以 50 毫升的乙醚萃取三次。將結合的有機層以 5 毫升的水清洗兩次，以濃鹽水清洗一次，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。將殘留物在矽膠上以乙酸乙酯/己烷（1：2）純化，得到化合物（31t），為淺黃色非結晶物（134 毫克，87% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 7.82（s，1H），7.37（d，*J*= 8.6 Hz，2H），7.28（d，*J*= 9.4 Hz，1H），7.15-7.02（m，2H），7.00-6.81（m，6H），6.80-6.60（m，3H），5.85（s，1H），4.21（s，2H），4.20（s，2H），4.05（s，3H），2.98（s，3H），2.29（s，3H），1.23（s，9H）ppm。

步驟 D：1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)苄基]-1-甲基脲（32t）：將中間產物（31t）（85 毫克，0.131 毫莫耳）溶解於 5 毫升 2%（體積/體積）茴香醚於三氟醋酸中的溶液，並且於室溫攪拌 1.5 小時。於蒸發之後，將粗殘留物溶解於乙酸乙酯（80 毫升），並以飽和的碳酸氫鈉中和，以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。將所得的粗油狀物在矽膠上以乙酸乙酯/己烷（2：3）純化，得到化合物（32t），為白色非結晶物（68.6 毫克，99% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 7.84（s，1H），

7.32 (d, $J=9.4$ Hz, 1H) , 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H) ,
 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2H) , 7.07 (t, $J=10.2$ Hz, 1H)
 , 7.20-6.96 (m, 1H) , 6.93 (td, $J=8.6, 3.1$ Hz, 1H)
 , 6.85 (td, $J=8.6, 3.1$ Hz, 1H) , 6.68 (dd, $J=8.6,$
 4.7 Hz, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 5.31 (t, $J=6.3$ Hz,
 0.8H) , 5.17 (t, $J=6.3$ Hz, 0.2H) , 4.48-4.26 (m, 2H)
) , 4.05 (s, 3H) , 3.00 (s, 3H) , 2.33 (s, 2.4H) ,
 2.32 (s, 0.6H) , 1.36 (s, 1.8H) , 1.29 (s, 7.2H) ppm
 。

實施例 106：製備 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-5-氧基)苄基]脲 (4u)

合成化合物 4u 之反應方案是顯示於第 48 圖。

步驟 A：5-氟-2-羥基苄腈 (23t)：將 2,5-二氟苄腈 (14.9 克, 107 毫莫耳) 及苄基醇 (11.1 毫升, 11.6 克, 107 毫莫耳) 溶解於二甲基甲醯胺 (330 毫升), 並且冷卻至 0°C。於 0°C 將氫化鈉 (60% 於油中, 6.40 克, 161 毫莫耳) 加到溶液中, 並使反應混合物回溫至室溫。於室溫攪拌 1 小時之後, 將反應溶液冷卻至 0°C, 並將水 (330 毫升) 逐漸加到溶液中。將混合物轉移至分離用的漏斗, 並以 500 毫升的乙醚萃取三次。將結合的有機層以 100 毫升的水清洗兩次, 以濃鹽水清洗一次, 然後在硫酸鎂上乾燥。在過濾之後, 將溶液在減壓下濃縮, 得到粗產物淺黃色固體。將粗產物固體溶解於甲醇 (500 毫升)。在氮氣氣氛

下，將 10% 在活性碳上的鈀加到溶液中。以氫氣取代氮氣，將反應混合物於室溫攪拌（如果反應未於 30 分鐘內開始的話，則將鈀/碳濾除並將反應再次設定）。攪拌 2 小時之後，將碳上的鈀濾除，並以甲醇清洗。將溶液在減壓下濃縮，得到淺黃色固體。將固體從熱甲苯中（100 毫升），藉由加入己烷（10 毫升），接著冷卻至 0°C 而再結晶。將所得的白色針狀物以甲苯及己烷的 1:1 混合物清洗（7.23 克，49% 產率）。將母液濃縮，並且在矽膠上以乙醚/己烷（2:3-1:1）而純化，得到所要的化合物（23t）（6.94 克，47% 產率）。兩個步驟總共 14.2 克（96% 產率）。¹H-NMR（400 MHz, *d*₆-DMSO）：δ 11.09（s, 1H），7.58（dd, *J*= 8.4, 3.2 Hz, 1H），7.40（td, *J*= 8.6, 3.2 Hz, 1H），7.03（dd, *J*= 9.2, 4.4 Hz, 1H）ppm。

步驟 B：5-氟-2-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-氧基)苄腈（1u）：將中間產物（23t）（1.78 克，13.0 毫莫耳）、2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶（2.31 克，13.0 毫莫耳）及碳酸鉀（1.80 克，13.0 毫莫耳）溶解於二甲基甲醯胺（120 毫升）。當混合物溫熱至 60°C 時，無色的溶液在 10 分鐘內變成藍色。於 60°C 攪拌 16 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，然後以 100 毫升的乙醚稀釋。將無機沈澱物藉由過濾而移除，並以乙醚清洗。將結合的有機溶液（共 600 毫升）轉移至分離用的漏斗，並以 60 毫升的水清洗三次，以濃鹽水清洗一次。將溶液在硫酸鎂上乾燥，然後在減壓下濃縮，得到粗產物棕色固體。將粗產物固體溶解於甲醇（

240 毫升)。在氮氣氣氛下，將 10% 在活性碳上的鈀加到溶液中。以氫氣取代氮氣，將反應混合物於室溫攪拌（如果反應未於 30 分鐘內開始的話，則將鈀/碳濾除並將反應再次設定）。攪拌 1.5 小時之後，將碳上的鈀濾除，並以甲醇清洗。將溶液在減壓下濃縮，得到淺黃色固體。將粗化合物在矽膠上以乙醚/己烷（1/1-3/2）而純化，得到（1u），為白色固體（2.21 克，兩個步驟 70% 產率）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.57（s，1H），7.33（ddd，*J* = 7.8，3.1，1.6 Hz，1H），7.29-7.22（m，1H），7.15（ddd，*J* = 9.3，4.7，1.6 Hz，1H），6.82（s，1H），2.22（s，3H）ppm。

步驟 C：5-氟-2-(1*H*-吡唑[3,4-*c*]吡啶-5-氧基)苄腈（2u）：將中間產物（1u）（0.25 克，1.03 毫莫耳）及 NH₄BF₄（0.22 克，2.06 毫莫耳）溶解於 10 毫升醋酸/水（2：1）的混合溶劑中，並冷卻至 0℃，然後將濃鹽酸（0.43 毫升，5.16 毫莫耳）及亞硝酸鈉（0.078 克，1.13 毫莫耳）於 0℃ 加到溶液。隨著硝酸鈉的加入，溶液的顏色立即變成黃色。然後使反應混合物回溫至室溫。攪拌 2 小時之後，將溶劑在減壓下移除，並與甲苯共沸三次以移除水，得到淺黃色粗產物固體。將固體溶解於 10 毫升的乙酸乙酯，並將醋酸鉀加到溶液。懸浮液的顏色於 30 分鐘內變成深橙色，然後再攪拌 1 小時。將白色無機鹽藉由過濾而移除，並以乙酸乙酯清洗。將結合的濾液以乙酸乙酯稀釋至 100 毫升的總體積，並轉移至分離用的漏斗，以飽和的碳

酸氫鈉 (10 毫升) 及濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，過濾並蒸發，得到深橙色的固體。將粗產物固體在矽膠上以乙酸乙酯/己烷 (2:3) 純化，得到橙黃色固體 (2u) (0.23 克，兩個步驟 88% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H) ppm。

步驟 D: 5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑[3,4-*c*]吡啶-5-氧基)苄腈 (3u): 將中間產物 (2u) (0.23 克) 溶解於二甲基甲醯胺 (9 毫升)，並冷卻至 0°C。將氫化鈉 (60% 於油中, 0.054 克, 1.36 毫莫耳) 及甲基碘 (0.28 毫升, 642 毫克, 4.52 毫莫耳) 於 0°C 加到溶液，然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物以 10 毫升的水終止反應，並以 30 毫升的乙醚萃取三次。將結合的有機層以 5 毫升的水清洗兩次，以濃鹽水清洗一次，在硫酸鎂上乾燥。在過濾之後，將溶液在減壓下濃縮。將粗油狀殘留物在矽膠上以乙酸乙酯/己烷 (1:1) 純化，得到無色油狀物 (3u) (0.124 克, 51% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.17 (s, 3H) ppm。

步驟 E: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-甲基-1*H*-吡唑[3,4-*c*]吡啶-5-氧基)苄基]脲 (4u): 將中間產物 (3u) 溶解於 10 毫升的甲醇，然後

合成化合物 7v 及 8v 之反應方案是顯示於第 49 圖。

步驟 A：5-氟-2-(3-甲基-苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄腈 (3v)：將 3-甲基苯並[d]異噁唑-6-醇 (1v) (合成之參考文獻，參見 *Indian J. Chem. Sect. B*, 19: 571-575 (1980)) (1.58 克，10.6 毫莫耳) 及 2,5-二氟苄腈 (2v) (1.47 克，10.6 毫莫耳)，於 15 毫升的無水二甲基乙醯胺中與碳酸鉀 (1.46 克，10.6 毫莫耳) 結合。將反應在 100°C 浴中加熱 6 小時。將反應冷卻，並以乙酸乙酯 (200 毫升) 稀釋，並以水、氯化銨、碳酸氫鈉及濃鹽水清洗。將有機溶液在硫酸鎂上乾燥並濃縮。將粗殘留物藉由管柱色層分析 (二氧化矽，70-80% 二氯甲烷/己烷) 純化，得到化合物 (3v) (1.65 克，58% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 269 (M+H)。

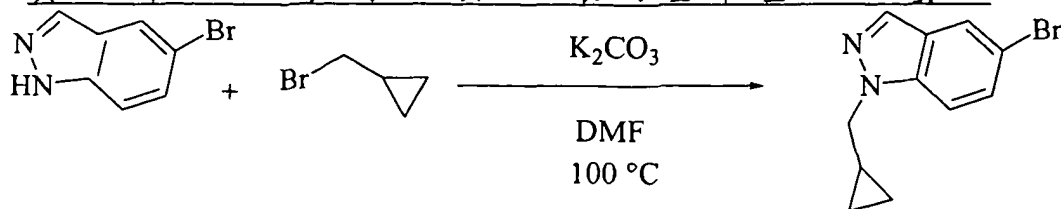
步驟 B：2-(3-溴甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)-5-氟苄腈 (4v)：將 5-氟-2-(3-甲基-苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄腈 (3v) (0.87 克，3.2 毫莫耳)、N-溴琥珀醯亞胺 (0.82 克，4.6 毫莫耳)、過氧化苯醯 (0.12 克，0.49 毫莫耳) 及鄰-二氯苯 (6 毫升)，於 15 毫升的加壓試管中結合。攪拌混合物，並於 150°C 浴中加熱。於 2.5 小時之後，將反應冷卻，並將殘留物直接藉由管柱色層分析 (二氧化矽，70% 二氯甲烷/己烷) 純化，得到化合物 (4v) (

步驟 A：5-氟-2-(3-甲基-苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基胺 (9v)：將 5-氟-2-(3-甲基-苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄腈 (3v) (84 毫克，0.31 毫莫耳；如實施例 108 之說明而製備) 溶解於四氫呋喃 (3 毫升)，並冷卻至 0°C。緩慢加入在四氫呋喃中的氫化鋰鋁溶液 (0.35 毫升，0.35 毫莫耳)，並使反應回溫至室溫。於 1 小時之後，將反應藉由於 0°C 逐步加入硫酸鈉十水合物而終止，直到停止排氣為止。加入四氫呋喃，並將混合物經由矽藻土過濾，並以乙酸乙酯沖提。將溶液濃縮，得到粗產物 (9v) (66 毫克)，將其直接使用而無須另外純化。

步驟 B：1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基]脲 (10v)：將 5-氟-2-(3-甲基-苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基胺 (9v) (60 毫克，0.22 毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙基酯 (12v) (89 毫克，0.22 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.058 毫升，0.33 毫莫耳)，於二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中結合，並於 75°C 加熱 3 小時。將反應物冷卻，在真空中濃縮，並藉由管柱色層分析 (二氧化矽，30 至 40% 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到化合物 (10v) (90 毫克，77% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.53 (s,

3H) , 2.36 (s, 3H) , 1.31 (s, 9H) ; 偵測到 MS (ESI+) m/z 528 (M+H) ; HPLC (5 至 95%) 3.49 分鐘。

實施例 109：製備 5-溴-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶



將碳酸鉀 (16 克 , 114.0 毫莫耳) 加到 5-溴吡啶 (15 克 , 76.1 毫莫耳) 及 (溴甲基) 環丙烷 (8.12 毫升 , 83.7 毫莫耳) 於 75 毫升二甲基甲醯胺的溶液中。將混合物加熱至 $105^\circ C$ 。於 24 小時之後 , 仍然觀察到原料。加入另外的 (溴甲基) 環丙烷 (5.7 毫升 , 57.0 毫莫耳) , 並將反應加熱至 $105^\circ C$ 又 24 小時。再次觀察到 5-溴吡啶 , 於是再加入另外的 (溴甲基) 環丙烷 (4 毫升 , 38 毫莫耳) , 並將反應於 $95^\circ C$ 再加熱 48 小時。於 5-溴吡啶消失之後 , 將反應混合物倒在二氯甲烷 / 濃鹽水上。將兩個層分離 , 並將水溶液層以二氯甲烷萃取 (2 $\times$) , 並以 TLC 檢視。在水溶液層沒有觀察到產物。將結合的有機物以水 (2 $\times$) 及濃鹽水清洗 , 並在硫酸鈉上乾燥。在過濾之後 , 將濾液濃縮 , 並將所得的殘留物藉由以 9.5 : 0.5 己烷 / 乙酸乙酯的色層分析而純化 , 得到 5-溴-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶 (8.74 克 , 45% 分離產率) 。 ^1H -NMR (400 MHz , $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H) , 7.86 (d, J = 1.57 Hz, 1H) , 7.43 (dd, J = 8.61, 1.57 Hz, 1H) , 7.31 (d, J = 8.61 Hz, 1H) , 4.24 (d, J = 6.26 Hz, 2H) , 1.37-1.26 (m, 1H) , 0.62-0.55 (m, 2H) , 0.43-0.37 (m, 2H) ; 偵測到 MS (APCI+) m/z

251/253 (M/M+2H, 1:1)。

實施例 110：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-腈 (17d)

合成這個實施例的化合物 17d 之反應方案是顯示於第 51 圖。

步驟 A：1,2-二溴-4-甲基-5-硝基苯：在氮氣氣氛下，將 3,4-二溴甲苯 (108.11 毫升，800 毫莫耳) 以 4 小時的時間，逐滴加到冷卻至 0°C 的硝酸 (90%，280 毫升，6000 毫莫耳)，同時機械攪拌。在加入期間，將混合物的內部溫度維持在低於 10°C，並於加入完成後，於 0°C 攪拌 1 小時。將水 (840 毫升) 逐滴加到內部溫度維持在低於 10°C 的混合物。粗產物是藉由過濾而收集，並以水 (5 × 500 毫升) 清洗，以移除過量的硝酸。將固體在高度真空下乾燥，並藉由從乙醇 (800 毫升) 中再結晶而純化，得到 180.9 克 (77% 產率) 所要的產物，為固體。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H)，7.64 (s, 1H)，2.55 (s, 3H)。

步驟 B：1-溴-2-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲基-5-硝基苯：將 1,2-二溴-4-甲基-5-硝基苯 (84.3 克，286 毫莫耳)、2,4-二氟苯酚 (37.2 克，286 毫莫耳) 及碳酸鉀 (43.5 克，315 毫莫耳) 的混合物，加熱至 100°C 達 45 小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後在 5°C 冰箱中儲存隔夜。將反應混合物全部一次倒在 1200 毫升的冰水中。收集所得的潮溼固體，部份研磨，並且於 900 毫升的水中攪拌 45 分鐘。

。將固體藉由過濾而收集，並以 700 毫升的水分次潤洗。將所得的固體在高度真空下乾燥隔夜，得到 93.5 克的棕色固體（95% 產率）。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

步驟 C：5-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基胺：
將 1-溴-2-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲基-5-硝基苯（87.0 克，253 毫莫耳）溶解於四氫呋喃（300 毫升），並以甲醇（900 毫升）稀釋。加入鋅粉（82.7 克，1.26 毫莫耳），並且緩慢加入 1 公升飽和的氯化銨，使得反應溫度絕不超過 42°C。將反應劇烈地機械攪拌 16 小時。將反應經由矽藻土過濾，並將濾餅以乙酸乙酯清洗。然後將濾液與 1.2 公升飽和的醋酸銨濃縮。當移除四氫呋喃/甲醇時，將固體收集，並以水清洗。然後將固體在 1 公升的水中攪拌 30 分鐘，然後經由過濾而收集，並以水（1 公升）分三部份潤洗。將所得的固體在高度真空下乾燥 48 小時，得到 64 克所要的產物（81% 產率）。偵測到 MS (ESI+) m/z 314, 316 ($M+1$, Br 模式)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

步驟 D：6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1*H*-吡啶（14d）：
四氟硼酸 5-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯二重氮酯：將 5-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基胺（30 克，96 毫莫耳）溶解於 2:1 醋酸/水中（960 毫升）。加入

NH_4BF_4 (20.0 克, 191 毫莫耳), 並將混合物冷卻至 3°C (約 30 分鐘)。然後將濃鹽酸 (40 毫升) 全部一次加入, 並將混合物回溫至 6°C 。將混合物冷卻至 2°C , 然後加入亞硝酸鈉 (7.25 克, 105 毫莫耳)。將反應混合物在冰浴中攪拌 5 分鐘, 然後在室溫攪拌 1 小時。將混合物在減壓下濃縮, 並將殘留物與甲苯共沸 (3×400 毫升)。將粗材料 (四氟硼酸 5-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯二重氮酯) 用於下個反應而無須另外純化。

6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1H-吡啶: 將粗四氟硼酸 5-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯二重氮酯懸浮於乙酸乙酯 (650 毫升), 並以 10 當量的醋酸鉀處理。將混合物於室溫劇烈攪拌 1.5 小時, 然後過濾, 並且以乙酸乙酯稀釋至 1 公升的總體積。將混合物以飽和的碳酸氫鈉/濃鹽水清洗 (800 毫升, 1:1)。將水溶液相以乙酸乙酯萃取 (400 毫升)。結合有機物, 乾燥 (硫酸鎂), 並濃縮至棕色固體 (31 克, 99% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.55 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (m, 1H)。

步驟 E: 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶 (15d): 將 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1H-吡啶 (60.0 克, 185 毫莫耳) 溶解於二甲基甲醯胺, 並以碳酸鉀 (76.5 克, 554 毫莫耳) 及異丁基溴 (126.4 克, 923 毫莫耳) 處理。攪拌混合物, 並且加熱至 80°C 達 16 小時。加入另外

15 克的碳酸鉀，並將混合物劇烈攪拌超過 24 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且溶解於乙醚中（1 公升）。將混合物以 1:5 濃鹽水/水清洗（2×600 毫升）。將水溶液相以乙醚（300 毫升）萃取，並將結合的有機物乾燥（硫酸鎂），並在減壓下濃縮。將粗產物以二批次（每批次約 35 克）在 Biotage Flash 75 上進行色層分析，以 5% 在己烷中的乙酸乙酯沖提。結合純化的產物，得到 30.1 克所要的產物，為固體（43% 產率）。偵測到 MS (ESI+) m/z 381, 383 ($M+1$, Br 模式)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 2.34 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)。

步驟 F：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-腈 (16d)：將 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶 (31.2 克，82 毫莫耳) 及 Cu(I)CN (13.9 克，156 毫莫耳) 溶解於二甲基乙醯胺，並且在真空下以氮氣抽氣。將反應混合物加熱至 150°C 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫，並以乙酸乙酯稀釋，再以 7 M 氨水清洗兩次。將有機物以濃鹽水清洗，並以氮氣抽氣，再於硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將粗產物進行色層分析，以 10% 在己烷中的乙酸乙酯沖提，得到 25.1 克的產物（95% 產率）。

步驟 G：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸 (17d)：將 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-

腈 (25.1 克, 77 毫莫耳) 懸浮於甲醇 (620 毫升) 及氫氧化鉀 (2.5 M, 310 毫升), 並且加熱至迴流達 24 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮以移除乙醇。將所得的水溶液以水稀釋, 並以乙醚清洗。將水溶液層以濃鹽酸酸化至 pH 1, 並以乙酸乙酯萃取數次。結合有機層, 並在減壓下濃縮, 得到 25.5 克的產物 (96% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 2.36 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)。

實施例 111: 製備 {3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-氧基]丙基}-二甲基胺 (20d)

合成這個實施例的化合物 20d 之反應方案是顯示於第 52 圖。

步驟 A: 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-醇 (15d; 根據實施例 110 步驟 A-E 而製備): 將 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1H-吡啶 (1.36 克, 3.6 毫莫耳) 溶解於無水乙醚 (17.5 毫升), 並冷卻至 -78°C。以 10 分鐘的時間逐滴加入正-丁基鋰 (2.5 M 於己烷, 1.7 毫升), 並將混合物攪拌 30 分鐘。以 10 分鐘的時間逐滴加入硼酸三甲酯 (6 毫升, 53.5 毫莫耳), 使反應混合物回溫至室溫, 並攪拌 18 小時。將混合物冷卻至 -10°C, 加入 2 N 氫氧化鈉 (3.6 毫升) 及水 (3 毫升), 再加入過氧化氫 (3.6 毫升) 及 2 N 氫氧化鈉 (3.6 毫升)。當形成白色沈澱物

時，將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。加入水（3 毫升）、4 N 氫氧化鈉（4 毫升）及過氧化氫（1 毫升），並將混合物再攪拌 20 分鐘。然後將混合物以乙醚稀釋，並將層分離。將水溶液層以乙醚清洗，酸化，然後以乙醚萃取（2×）。將結合的乙醚萃取物以水及濃鹽水清洗，在硫酸鈉上乾燥，並在減壓下濃縮，得到 0.465 克的產物（41% 產率）。

步驟 B：6-(3-氯丙氧基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶（19d）：將碳酸鉀加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-醇（0.015 克，0.05 毫莫耳）於二甲基甲醯胺（1 毫升）中的溶液。將反應混合物攪拌 30 分鐘，再加入 1-溴-3-氯丙烷（0.01 克，0.08 毫莫耳），然後加熱至 80°C 達 25 小時。冷卻至室溫之後，將反應混合物以水及乙醚稀釋，並將層分離。將水溶液層以乙醚萃取，並將結合的有機層以 1 N 氫氧化鈉、水及濃鹽水清洗。將粗混合物在硫酸鈉上乾燥，並在減壓下濃縮，得到具有少量雜質的產物。將粗混合物用於下個反應而無須另外純化。

步驟 C：{3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-氧基]丙基}二甲基胺（20d）：將 6-(3-氯丙氧基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶（0.019 克，0.05 毫莫耳）加到 2 N 二甲基胺於四氫呋喃（1.4 毫升）的溶液中。將混合物於室溫攪拌 62 小時，然後加熱至 45°C 達 3 小時。將溶劑在減壓下移除，並將殘留物在二氯甲烷及

0.1 N 氫氧化鈉之間分配。將層分離，並將水溶液以二氯甲烷萃取（3×）。將結合的有機層以水及濃鹽水清洗，然後在硫酸鈉上乾燥。將混合物在減壓下濃縮，得到粗混合物，將其藉由反相 HPLC 純化。將所要的流份濃縮成三氟醋酸鹽（7 毫克，37% 產率）。偵測到 MS (ESI+) m/z 404 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 0.95 (d, 6H)。

實施例 112：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1*H*-吡唑 (21d)

將碘化鈉 (0.014 克, 0.009 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.08 克, 0.56 毫莫耳) 加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-醇 (0.06 克, 0.19 毫莫耳) 及 4-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.08 克, 0.20 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (3 毫升) 的溶液中。將反應混合物加熱至 70°C 達 20 小時。將混合物以乙醚及水稀釋，並將層分離。將水溶液以乙醚萃取 (2×)，並將結合的有機層以水及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。將粗混合物在減壓下濃縮，並藉由反相 HPLC 純化。將所要的流份濃縮至 0.037 克，然後以鹽酸 (4 N 於二氧雜環己烷中) 處理 7 小時。將溶劑在減壓下移除，並將最終產物在高度真空下乾燥，得到 0.031 克的固體 (37% 產率)。偵測到 MS (

(0.66 克, 3.18 毫莫耳; *Synth. Comm.* (1980) 10: 59-73) 於甲醇 (20 毫升) 的溶液中, 再加入靶/碳 (0.66 克, 6.20 毫莫耳)。將混合物在氫氣氣氛下攪拌 60 小時。將觸媒藉由過濾而移除, 並將濾液在減壓下濃縮, 得到產物為無色油狀物 (0.69 克, 99% 產率)。

步驟 B: 2-溴甲基嗎啉-4-羧酸第三-丁基酯: 將四溴化碳 (1.98 克, 5.98 毫莫耳) 加到 2-羥甲基嗎啉-4-羧酸第三-丁基酯 (1.04 克, 4.79 毫莫耳, 參見步驟 A) 於二氯甲烷 (20 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。於攪拌混合物 10 分鐘之後, 分次加入三苯基膦 (2.20 克, 8.38 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 攪拌 6 小時, 然後使其回溫至室溫, 並且攪拌 60 小時。將混合物在減壓下濃縮, 然後以乙醚稀釋。將粗材料過濾, 並將濾液濃縮, 得到粗產物, 將其在 Biotage 上以二氯甲烷沖提而進行色層分析。結合所要的流份並濃縮, 得到 0.50 克的產物 (37% 產率)。

步驟 C: 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(嗎啉-2-基甲氧基)-1*H*-吡啶: 將碳酸鉀 (0.11 克, 0.33 毫莫耳) 加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-醇 (0.035 克, 0.11 毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (3.5 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 1 小時, 再加入 2-溴-甲基嗎啉-4-羧酸第三-丁基酯 (0.062 克, 0.22 毫莫耳)。將所得的混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物以乙醚及水稀釋, 並將層分離。將水溶液層以乙醚萃取 (3×), 並將結合的有機層以水及濃鹽水清洗, 在硫酸鈉上乾燥。將粗混合物

純化，得到最終產物，為三氟醋酸鹽（0.037 克，59% 產率）。偵測到 MS (APCI+) m/z 446 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 0.94 (d, 6H)。

實施例 116：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸(3-二甲基氨基丙基)醯胺 (26d)

合成這個實施例的化合物 26d 之反應方案是顯示於第 53 圖。

步驟 A：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺醯氯 (25d)：在氮氣氣氛下，將正-丁基鋰 (2.5 M, 1.5 毫升) 逐滴加到 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶 (15d；如實施例 110 步驟 A-E 而製備) (2.0 克，5.2 毫莫耳) 於四氫呋喃 (50 毫升) 的冰冷 (-78°C) 溶液中。將所得的溶液於 -78°C 攪拌 5 分鐘，然後經由套管而轉移至二氧化硫 (0.34 克，5.25 毫莫耳) 於四氫呋喃 (5 毫升) 的冰冷 (-78°C) 懸浮液中。將混合物於 -78°C 攪拌 2 小時，然後以乙醚 (20 毫升) 稀釋，並於室溫攪拌 1 小時。將懸浮液在減壓下濃縮，並將殘留物在冰浴中與飽和的碳酸氫鈉 (15 毫升) 及 NCS (0.77 克，5.8 毫莫耳) 攪拌 45 分鐘。將反應混合物以乙酸乙酯萃取 (3 $\times$)，並將結

合的有機層以濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。將溶液在減壓下濃縮，得到高度黏性的液體，將其用於下個反應而無須另外純化。

步驟 B：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-磺酸(3-二甲基胺基丙基)醯胺 (26d)：在氮氣氣氛下，將 3-(二甲基胺基)丙基胺 (0.05 克，0.50 毫莫耳) 及三乙胺 (0.15 克，1.5 毫莫耳) 逐滴加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-磺醯氯 (0.20 克，0.50 毫莫耳) 於二氯甲烷的冰冷 (0°C) 溶液中。將反應混合物攪拌 4 小時，然後以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋，以水、飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，然後在硫酸鎂上乾燥。將混合物在減壓下濃縮，並在製備級 TLC 平板上，以二氯甲烷/甲醇/三乙胺 (95:4:1) 沖提而進行色層分析，得到 93 毫克的最終產物 (40% 產率)。偵測到 MS (APCI-) m/z 466；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.94 (d, 6H)。

實施例 117：製備 2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡唑-6-磺醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯 (27d)

如實施例 116 步驟 A 及 B 而製備，以 2-胺基-4-二甲基胺基丁酸甲酯二鹽酸鹽取代 3-(二甲基胺基)丙基胺。將粗產物在製備級 TLC 平板上，以己烷/乙酸乙酯/三乙胺 (

步驟 B：(S)-2-(第三-丁氧羰基)-4-羥基丁酸-二環己基胺錯合物：將二環己基胺（73 毫升，331 毫莫耳）逐滴加到(S)-2-(第三-丁氧羰基)-4-羥基丁酸（72.6 克，331 毫莫耳）於乙醇（500 毫升）的溶液中。將混合物於室溫攪拌 2 小時，然後在減壓下濃縮。將白色固體在高度真空下乾燥，然後以乙醚（1000 毫升）磨碎。細微的白色粉末是藉由過濾而收集，以乙醚清洗，並在高度真空下乾燥（125.6 克，95% 產率）。

步驟 C：(S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-羥基丁酸甲酯：將甲基碘（20.5 毫升，330 毫莫耳）加到(S)-2-(第三-丁氧羰基)-4-羥基丁酸-二環己基胺錯合物（110 克，275 毫莫耳）於二甲基甲醯胺（900 毫升）的懸浮液中。將混合物於室溫攪拌 16 小時。將澄清的溶液在減壓下濃縮，並與甲苯共沸（5×200 毫升）。將殘留物以水（500 毫升）及乙酸乙酯（500 毫升）稀釋，並且攪拌 2 小時，再將層分離。將水溶液層以乙酸乙酯萃取（9×250 毫升）。將結合的萃取物以濃鹽水（250 毫升）清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到黃色油狀物。將粗油狀物在二氧化矽上，以乙醚/己烷（3：1）沖提而進行色層分析，得到 53 克的無色油狀物（83% 產率）。

步驟 D：(S)-4-溴-2-第三-丁氧羰胺基丁酸甲酯：將四溴化碳（51.0 克，154 毫莫耳）加到(S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-羥基丁酸甲酯（28.7 克，123 毫莫耳）於二氯甲烷（500 毫升）的冰冷（0℃）溶液中。將混合物攪拌 5 分鐘

，再分次加入三苯基膦（48.41 克，185 毫莫耳）。將混合物於 0℃ 持續攪拌 1 小時，然後使其回溫至室溫。將溶劑在減壓下移除，然後以乙醚（500 毫升）稀釋，並且攪拌 30 分鐘。將混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘留物以乙醚/己烷（1：2）沖提而進行色層分析，得到 27.5 克的白色固體（76% 產率）。

步驟 E：(S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-二甲基胺基丁酸甲酯：在加壓反應管中，將三乙胺（26 毫升）及二甲胺（93 毫升，2.0 M 於四氫呋喃）加到 (S)-4-溴-2-第三-丁氧羰胺基丁酸甲酯（27.5 克，93 毫莫耳）於四氫呋喃（100 毫升）的溶液中。將反應管密封，並且加熱至 60℃ 達 16 小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物在減壓下濃縮，然後溶解於二氯甲烷（500 毫升）。將溶液以水（3×200 毫升）及濃鹽水（200 毫升）清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將粗產物在高度真空下乾燥，得到 23.4 克的黃色油狀物（97% 產率）。

步驟 F：2-胺基-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯二鹽酸鹽：將鹽酸（225 毫升，4 M 於二氧雜環己烷）逐滴加到 (S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-二甲基胺基丁酸甲酯（23.4 克，90 毫莫耳）於二氧雜環己烷（100 毫升）的冰冷（0℃）溶液中。使混合物回溫至室溫，並且攪拌 3 小時。將固體過濾，以乙醚清洗（3×100 毫升），並在高度真空下乾燥，得到 20.2 克的產物（96% 產率）。

步驟 G：2-(5-(2,4-二氯苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-

水 (20 毫升)、濃鹽水 (20 毫升) 清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物以包含 1% 三乙胺的 10% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 1.53 克的油狀物 (85% 產率)。

步驟 B：4-溴-2-(第三-丁氧羰基)丁酸(S)-甲酯：將三乙胺 (4.53 克，32.5 毫莫耳) 及 Boc 酐 (1.49 克，6.83 毫莫耳) 加到 2-胺基-4-溴丁酸(S)-甲酯 (1.80 克，6.5 毫莫耳) 於四氫呋喃 (20 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後回溫至室溫，並且攪拌 18 小時。將反應混合物以 1 N 鹽酸 (50 毫升) 終止反應，並將層分離。將水溶液層以乙醚萃取 (2×20 毫升)，並將結合的有機萃取物以水 (20 毫升)、濃鹽水 (20 毫升) 清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到淺黃色油狀物。將油狀物以乙醚：己烷 (1：2) 沖提而進行色層分析，得到 1.45 克的無色油狀物，將其高度真空下固化 (75% 產率)。

步驟 C：4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-2-(第三-丁氧羰基)丁酸(S)-甲酯鹽酸鹽：將異丙基-(4-甲氧基苄基)胺 (0.111 克，0.62 毫莫耳)、4-溴-2-(第三-丁氧羰基)丁酸(S)-甲酯 (0.150 克，0.51 毫莫耳) 及三乙胺 (0.21 毫升，1.52 毫莫耳) 於四氫呋喃 (5 毫升) 中的混合物，加熱至迴流達 65 小時。然後將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將殘留物以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 0.026 克的無色油狀物 (13% 產率)。

(17 毫升, 4 M 於二氧雜環己烷) 加到混合物, 再於減壓下濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷並過濾。將濾液在減壓下濃縮, 得到 2.23 克的產物 (68% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 475 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.87 (d, 6H)。

實施例 124: 製備 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡唑-6-羧酸(1-羥甲基-3-哌啶-1-基丙基)醯胺 (34d)

步驟 A: (S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-哌啶-1-基丁酸甲酯
酯: 將 (S)-4-溴-2-第三-丁氧羰胺基丁酸甲酯 (0.10 克, 0.34 毫莫耳) (如實施例 120 步驟 A-D 而製備) 及哌啶 (1 毫升) 加熱至 50°C 達 16 小時, 然後冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。將殘留物與甲苯共沸 (3×10 毫升), 然後以甲醇/二氯甲烷 (1:9) 沖提而進行色層分析, 得到 93 毫克的無色油狀物 (97% 產率)。

步驟 B: (S)-2-胺基-4-哌啶-1-基丁酸甲酯二鹽酸鹽
: 將鹽酸 (0.45 毫升, 4 M 於二氧雜環己烷) 加到 (S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-哌啶-1-基丁酸甲酯, 並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮, 並在高度真空下乾燥 16 小時, 得到產物 (46% 產率)。

步驟 C: (S)-2-([5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-

吡啶-6-羧基]胺基}-4-哌啶-1-基丁酸甲酯：將 DIEA (0.093 克, 0.72 毫莫耳) 逐滴加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸 (0.050 克, 0.14 毫莫耳)、(S)-2-胺基-4-哌啶-1-基丁酸甲酯二鹽酸鹽 (0.043 克, 0.16 毫莫耳)、EDCI (0.033 克, 0.17 毫莫耳) 及 HOBt (0.023 克, 0.17 毫莫耳) 於二氯甲烷的溶液中。將反應混合物於室溫攪拌, 直到 HPLC 分析顯示原料已消耗為止, 然後以二氯甲烷稀釋, 並以飽和的碳酸氫鈉清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物進行色層分析, 得到 0.051 克的產物 (67% 產率)。

步驟 D: (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-哌啶-1-基丙基)醯胺 (34d)：將硼氫化鈉 (0.012 克, 0.031 毫莫耳) 分次加到 (S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧基]胺基}-4-哌啶-1-基丁酸甲酯 (0.022 克, 0.042 毫莫耳) 於甲醇的加熱 (50°C) 溶液中。將反應混合物於 50°C 攪拌, 直到 HPLC 分析顯示原料已消耗為止。將混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯及 1 N 鹽酸稀釋。將有機物以 1 N 鹽酸萃取, 直到 HPLC 分析所獲得的有機層沒有產物為止。將水溶液以氫氧化鈉鹼化至 pH 14, 然後以二氯甲烷萃取數次。將結合的有機物在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮, 得到 9.1 毫克的油狀物 (44% 產率)。偵測到 MS (APCI+) m/z 501 ($M+1$)

實施例 125: 製備 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-

基] 醯胺 (38d)

將甲基溴化鎂 (2.00 毫升, 1.4 M 溶液) 逐滴加到 (S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-呋唑-6-羰基] 胺基}-4-二甲基胺基丁酸甲酯 (參見實施例 123 步驟 A-B) (0.112 克, 0.229 毫莫耳) 於四氫呋喃 (2 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使反應混合物回溫至室溫, 並且在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。將混合物在乙酸乙酯及飽和的氯化銨之間分配。將層分離, 並將水溶液層以乙酸乙酯萃取兩次。將結合的有機層在硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。將殘留物在 Isolute SPE 管柱快速 Si (5g) 上, 以三乙胺/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3:99.7)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3:0.5:99.2)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3:2.5:97.2)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3:5:94.7) 的梯度沖提而進行色層分析。最終產物是以 41% 的產率而獲得。偵測到 MS (APCI+) m/z 489 ($M+1$) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (dd, 6H)。

實施例 129: 製備 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-呋唑-6-羧酸 {1-羥甲基-3-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基] 丙基} 醯胺 (39d)

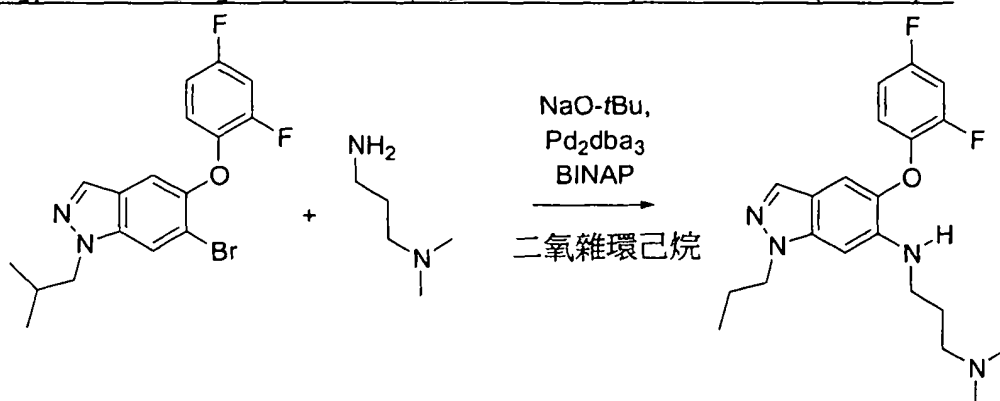
步驟 A：(S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-碘丁酸甲酯：將 (S)-4-溴-2-第三-丁氧羰胺基丁酸甲酯 (1.19 克，4.0 毫莫耳) (實施例 120，步驟 A-D) 及碘化鈉 (6.0 克，40.0 毫莫耳) 於丙酮 (25 毫升) 中的混合物，加熱至 70°C 達 2 小時。然後將混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，並且在水 (10 毫升) 及乙醚 (40 毫升) 之間分配。將層分離，並將有機層以水 (10 毫升) 清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 1.26 克的產物 (92% 產率)。

步驟 B：(S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯：將 (S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-碘丁酸甲酯 (0.200 克，0.58 毫莫耳)、(2-甲氧基乙基)甲基胺 (0.062 克，0.70 毫莫耳) 及三乙胺 (0.41 毫升，2.9 毫莫耳) 於二氧雜環己烷 (1 毫升) 中的混合物，於 70°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，並且溶解在二氯甲烷 (20 毫升)。將溶液以水 (3×10 毫升)、濃鹽水 (10 毫升) 清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將棕褐色油狀物以乙醚沖提而進行色層分析，得到 0.87 克的淺黃色油狀物 (49% 產率)。

步驟 C：(S)-2-胺基-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯二鹽酸鹽：將 (S)-2-第三-丁氧羰胺基-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯 (0.086 克，0.28 毫莫耳) 以鹽酸 (1 毫升，4 M 於二氧雜環己烷) 處理，並進行超音波震盪。將混合物在高度真空下濃縮並乾燥，得到產物。

根據實施例 125 的方法而製備，以 2-氨基乙醇取代二甲基胺。產物是以 51% 的產率而獲得。偵測到 MS (APCI+) m/z 518 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 7.81 (t, 1H) , 7.18 (m, 1H) , 7.02 (m, 1H) , 7.00 (s, 1H) , 6.92 (m, 1H) , 4.82 (m, 1H) , 4.21 (d, 2H) , 3.42 (m, 2H) , 2.86 (m, 1H) , 2.49 (m, 2H) , 2.35 (m, 1H) , 2.23 (s, 6H) , 2.17 (m, 2H) , 1.94 (m, 1H) , 0.92 (d, 6H) 。

實施例 131：製備 N'-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺 (41d)



將 6-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶 (15d ; 實施例 110, 步驟 A-E) (0.030 克, 0.079 毫莫耳)、3-(二甲基胺基)丙胺 (0.012 克, 0.118 毫莫耳)、BINAP (0.009 克, 0.016 毫莫耳)、Pd₂dba₃ (0.007 克, 0.008 毫莫耳) 及 NaOtBu (0.008 克, 0.087 毫莫耳) 於二氯雜環己烷中的混合物在錐形瓶中混合，並以氮氣潔淨三次。然後將反應混合物加熱至 100°C 達 16 小時。將混合物冷卻至室溫，並且在乙酸乙酯 (20 毫升) 及濃鹽水 (20 毫升)

之間分配。將水溶液相以乙酸乙酯萃取，並將結合的有機物在硫酸鎂上乾燥，並且在減壓下濃縮。將殘留物在二氧化矽上，以包含 0.2% 三乙胺的丙酮/乙醚 (1:1.5) 沖提而進行色層分析。將產物以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而再次進行色層分析，得到 0.022 克的產物，為無色油狀物 (69% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 403 ($M+1$) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H) , 6.95 (m, 3H) , 6.80 (m, 1H) , 6.40 (s, 1H) , 5.48 (br s, 1H) , 4.06 (d, 2H) , 3.28 (m, 2H) , 2.43 (m, 2H) , 2.35 (m, 1H) , 2.20 (s, 6H) , 1.86 (m, 2H) , 0.94 (d, 6H) 。

實施例 132：製備 [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-4-基胺

步驟 A：4-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯：如實施例 131 而製備，以 4-胺基哌啶-1-羧酸第三-丁基酯取代 3-(二甲基胺基)丙胺。將粗產物在二氧化矽上，以乙醚/己烷 (1:2) 沖提而進行色層分析，得到 0.035 克的產物，為黃色油狀物 (78% 產率)。

步驟 B：[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-4-基胺 (42d)：將鹽酸 (2 毫升，4 M 於二氧雜環己烷) 加到 4-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基胺基]-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.035 克，0.070 毫莫耳) 溶解於甲醇 (2 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫

攪拌 40 分鐘，然後在減壓下濃縮。將殘留物與甲醇共沸 (2×)，得到 0.032 克的黃色固體，為二鹽酸鹽 (97% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 0.95 (d, 6H)。

實施例 133：製備 [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-吡啶-3-基甲基胺 (43d)

步驟 A：3-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基胺基]甲基}-吡啶-1-羧酸第三-丁基酯：如實施例 131 而製備，以 3-胺基甲基吡啶-1-羧酸第三-丁基酯取代 3-(二甲基胺基)丙胺。將粗產物在二氧化矽上，以乙醚/己烷 (1:2) 沖提而進行色層分析，得到 0.051 克的產物，為黃色泡沫 (94% 產率)。

步驟 B：[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-吡啶-3-基甲基胺 (43d)：將濃鹽酸 (0.18 毫升) 加到 3-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基胺基]甲基}-吡啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.051 克, 0.099 毫莫耳) 溶解於甲醇 (3 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使反應混合物回溫至室溫，並且攪拌 16 小時。加入另外的濃鹽酸 (0.4 毫升)，並將混合物於室溫攪拌超過 24 小時。將混合物在減壓下濃縮，並與甲醇共沸 (3×)，得到 0.037 克的白色固體 (77% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 415 (M+1)

)。

實施例 134：製備 2-(5-{2-[3-(5-第三-丁基-2-對-甲
苯基-2*H*-吡唑-3-基)脲甲基]-4-氟苯氧基}吡唑-1-基)-
N,N-二甲基乙醯胺 (47d)

合成這個實施例的化合物 47d 之反應方案是顯示於第 54 圖。

步驟 A：2-[5-(2-氟基-4-氟苯氧基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺 (45d)：將 2-氟-N,N-二甲基乙醯胺 (0.115 克，0.948 毫莫耳) 及四丁基碘化銨 (0.088 克，0.237 毫莫耳) 加到 5-氟-2-(1*H*-吡唑-5-氧基)苄腈 (44d) (0.200 克，0.790 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (6 毫升) 的溶液中，再加入碳酸鉀 (0.164 克，1.19 毫莫耳)。在氮氣氣氛下，將混合物加熱至 110°C 達 48 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並且溶解於二氯甲烷。將溶液以 1 N 鹽酸清洗，過濾，並且在 Biotage 上，以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 0.032 克的產物 (12 % 產率)。

步驟 B：2-[5-(2-胺甲基-4-氟苯氧基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺 (46d)：將溴化鈷 (27 微升，0.005 毫莫耳) 加到 2-[5-(2-氟基-4-氟苯氧基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺 (0.090 克，0.266 毫莫耳) 於乙醇 (0.5 毫升) 的溶液中，再加入 [2,2']二吡啶基 (81 微升，0.015 毫莫耳)。將硼氫化鈉 (0.030 克，0.798 毫莫耳) 加到混合物，並於室溫攪拌 18 小時。將混合物以另一份個別的溴

化鈷、[2,2']二吡啶基及硼氫化鈉處理，並且再攪拌 18 小時。將混合物以甲醇再以醋酸終止反應，並在減壓下濃縮。將白色殘留物在飽和的碳酸氫鈉及乙酸乙酯之間分配。將有機層過濾，並在減壓下濃縮，得到 10 毫克的白色固體（11% 產率）。

步驟 C：5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基胺：將對-甲苯基胼鹽酸鹽（15.86 克，100 毫莫耳）及特戊醯乙腈（17.9 克，143 毫莫耳）溶解於甲醇（65 毫升）中的溶液，在氮氣氣氛下加熱至迴流 18 小時。將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將殘留物以乙醚磨碎，並藉由過濾而收集。將固體在高度真空下乾燥，得到 26.6 克的白色固體（99% 產率）。

步驟 D：(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯：將 5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基胺（26.6 克，100 毫莫耳）於水（80 毫升）及乙酸乙酯（180 毫升）中的冰冷（0°C）雙相溶液，以氫氧化鈉（10 克，250 毫莫耳）處理，再以氯甲酸三氯乙酯（29.7 克，140 毫莫耳）處理。使反應混合物回溫至室溫，並且攪拌 1 小時。將層分離，並將有機層以濃鹽水（100 毫升）清洗，在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 40.3 克的淺黃色固體（99% 產率）。

步驟 E：2-(5-{2-[3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)脲甲基]-4-氟苯氧基}吡唑-1-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺（47d）：將 DIEA（0.01 毫升，0.058 毫莫耳）加

到 2-[5-(2-胺甲基-4-氟苯氧基)-呋唑-1-基]-N,N-二甲基乙醯胺 (46d) (0.010 克, 0.029 毫莫耳) 及 (5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (0.013 克, 0.032 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (1 毫升) 的溶液中。將混合物在氮氣氣氛下加熱至 80°C 達 18 小時。將混合物在減壓下濃縮, 並且溶解於二氯甲烷。將溶液以 1 N 鹽酸清洗, 過濾, 並在減壓下濃縮。將油狀物以二氯甲烷/乙醚 (10:1) 接著以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析, 得到 6.3 毫克的淺黃色油狀物 (36% 產率)。偵測到 MS (APCI+) m/z 598 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。

實施例 135: 製備 1-(5-第三-丁基-異呋唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-呋唑-5-氧基)苄基]脲 (48d)

步驟 A: 1-異丁基-5-甲氧基-1*H*-呋唑: 將 5-甲氧基-1*H*-呋唑 (5.00 克, 33.7 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (100 毫升) 中的溶液以碳酸鉀 (5.83 克, 42.2 毫莫耳) 處理, 並於室溫攪拌 15 分鐘。將 1-溴-2-甲基丙烷 (5.09 克, 37.1 毫莫耳) 加到這個溶液, 並將所得的混合物加熱至 110°C 達 18 小時。加入另一當量的 1-溴-2-甲基丙烷, 並

將混合物持續加熱超過 48 小時。將混合物在減壓下濃縮，並且溶解於二氯甲烷。將溶液以 1 N 鹽酸清洗，過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物在 Biotage 上，以己烷/乙醚 (5 : 1) 沖提而進行色層分析，得到 2.51 克的橙色油狀物 (36% 產率)。

步驟 B：1-異丁基-5-甲氧基-1*H*-吡啶-5-醇：將三溴硼烷 (25 毫升，1 M 於二氯甲烷的溶液) 加到 1-異丁基-5-甲氧基-1*H*-吡啶 (2.57 克，12.6 毫莫耳) 於二氯甲烷 (100 毫升) 的冰冷 (-78°C) 溶液中。將混合物於 -78°C 攪拌 2 小時，然後回溫至室溫，並且攪拌 18 小時。將反應混合物倒在冰水中，並以二氯甲烷萃取。將有機萃取物過濾，並在減壓下濃縮，得到 2.3 克的固體 (96% 產率)。

步驟 C：5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-氧基)苄腈：將 2,5-二氟苄腈 (1.87 克，13.5 毫莫耳) 加到 1-異丁基-5-甲氧基-1*H*-吡啶-5-醇 (2.33 克，12.2 毫莫耳) 及碳酸鉀 (2.03 克，14.7 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (75 毫升) 的溶液中。將混合物在氮氣氣氛下加熱至 110°C 達 18 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘留物溶解於二氯甲烷。將溶液以 1 N 鹽酸清洗，過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物在 Biotage 上，以己烷/乙醚 (5 : 2) 沖提而進行色層分析，得到 3.05 克的淺黃色油狀物 (81% 產率)。

步驟 D：5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-氧基)苄基胺：在氮氣潔淨下，將濃鹽酸 (1.6 毫升) 及氫氧化鈉/碳 (15 重量%，0.457 克) 加到 5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-

2.79 (m, 4H) , 2.43 (m, 4H) , 1.26 (s, 9H) 。

實施例 137：製備 1-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-3-{2-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1*H*-噁唑-5-氧基]-5-氟苄基}脲 (50d)

步驟 A：2-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1*H*-噁唑-5-氧基]-5-氟苄腈：將 5-氟-2-[1-(2-氧乙基)-1*H*-噁唑-5-氧基]苄腈 (0.110 克, 0.372 毫莫耳) (根據實施例 136 步驟 A-B 之方法而製備) 及三醋酸基硼氫化鈉 (0.39 克, 1.9 毫莫耳) 於二氯乙烷 (3 毫升) 中的溶液, 以二甲基胺 (0.17 克, 3.7 毫莫耳) 處理, 並於室溫攪拌 3 小時。將反應以甲醇 (1 毫升) 終止, 並以乙酸乙酯 (30 毫升) 稀釋。將溶液以碳酸氫鈉水溶液、濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯, 然後以丙酮/己烷 (2:3, 含 1% 三乙胺) 沖提而進行色層分析, 得到 0.115 克的產物 (95% 產率) 。

步驟 B：{2-[5-(2-氨基甲基-4-氟苯氧基)-噁唑-1-基]乙基}二甲基胺：將 LAH (0.61 毫升, 1 M 於四氫呋喃) 加到 2-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1*H*-噁唑-5-氧基]-5-氟苄腈 (0.115 克, 0.303 毫莫耳) 於四氫呋喃 (3 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使混合物回溫至室溫, 並且攪拌 1.5 小時。將混合物以水 (23 微升)、3 N 氫氧化鈉 (23 微升) 及水 (69 微升) 終止反應。將鹽藉由過濾而移除, 並將濾液在減壓下濃縮, 得到 0.113 克的產物 (97% 產率) 。

步驟 C：1-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-3-{2-[1-(2-

二甲基胺基乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]-5-氟苄基}脒：將{2-[5-(2-胺基甲基-4-氟苯氧基)-吡啶-1-基]乙基}二甲基胺(0.020 克，0.061 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(1 毫升)中的溶液，以(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-氨基甲酸 4-硝苯基酯(0.020 克，0.067 毫莫耳)(根據實施例 136 步驟 E 而製備)處理。在氮氣氣氛下，將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物以二氯甲烷/乙醚(10:1)然後以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 5.3 毫克的淺黃色油狀物(18% 產率)。偵測到 MS (APCI+) m/z 495 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.14 (s, 1H)，7.98 (s, 1H)，7.74 (d, 1H)，7.22 (d, 1H)，7.16 (m, 2H)，7.08 (m, 1H)，6.88 (m, 2H)，5.93 (s, 1H)，4.48 (t, 2H)，4.35 (d, 2H)，2.70 (t, 2H)，2.17 (s, 6H)，1.23 (s, 9H)。

實施例 138：製備 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)-3-{5-氟-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苄基}脒 (51d)

步驟 A：5-氟-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苄脒：將 5-氟-2-(1*H*-吡啶-5-氧基)苄脒(0.100 克，0.395 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(4 毫升)中的溶液，以氫化鈉(0.022 克，60%，0.056 毫莫耳)處理，並且攪拌 5 分鐘。加入 2,2-二甲基環氧乙烷(0.035 克，0.48 毫莫耳)，並將溶液於室溫攪拌 1 小時。然後將反應混合物加熱至 80°C 達 1.5 小時。將溶液冷卻至室溫，以乙醚(50 毫

升) 稀釋，以水 (3×5 毫升)、濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯/己烷 (1:1) 沖提而進行色層分析，得到 0.070 克的產物 (47% 產率)。

步驟 B: 2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-呋唑-5-氧基}-5-氟苄腈：將 TBSOTf (0.063 克, 0.240 毫莫耳) 加到 5-氟-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-呋唑-5-氧基]苄腈 (0.070 克, 0.215 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.030 克, 0.284 毫莫耳) 於二氯甲烷 (2 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使反應回溫至室溫，並且攪拌 1 小時。將混合物以乙醚 (50 毫升) 稀釋，並以 0.2 N 鹽酸、碳酸氫鈉及濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將殘留物以乙醚/己烷 (1:3) 沖提而進行色層分析，得到 0.071 克的淺黃色油狀物 (94% 產率)。

步驟 C: 2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-呋唑-5-氧基}-5-氟苄基胺：將 LAH (0.32 毫升, 1 M 於四氫呋喃) 加到 2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-呋唑-5-氧基}-5-氟苄腈 (0.071 克, 0.162 毫莫耳) 於四氫呋喃 (2 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使溶液回溫至室溫，並且攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 0°C，並以水 (12 微升)、3 N 氫氧化鈉 (12 微升) 及水 (36 微升) 終止反應。將鹽藉由過濾而移除，並將濾液在減壓下濃縮，將濾液用於下個反應而無須另外純化。

步驟 D: (5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯: 以 5 分鐘的時間, 將氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (7.52 克, 35.5 毫莫耳) 加到 5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基胺 (3.75 克, 24.5 毫莫耳) 及氫氧化鈉 (1.5 克於 20 毫升水中) 於乙酸乙酯 (45 毫升) 中的冰冷 (0°C) 溶液。使反應混合物回溫至室溫, 並且攪拌 2 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋, 並將層分離。將有機層以水、濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯/二氯甲烷稀釋, 並以胺甲基二氧化矽 (10 克) 處理 1 小時。將混合物過濾, 並將濾液在減壓下濃縮, 得到產物。

步驟 E: 1-(2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-吡唑-5-氧基}-5-氟苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)脲: 將 2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-吡唑-5-氧基}-5-氟苄基胺 (0.072 克, 0.162 毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (0.080 克, 0.24 毫莫耳) 及 DIEA (0.06 毫升, 0.324 毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (3 毫升) 中的混合物, 加熱至 80°C 達 16 小時。將混合物以乙醚 (60 毫升) 稀釋, 並以水 (3×5 毫升)、濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物在二氧化矽上, 以乙酸乙酯/己烷 (3:1) 沖提而進行色層分析, 得到 0.084 克的產物 (83% 產率)。

步驟 F: 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-

{5-氟-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-5-氧基]苄基}脲：將 TBAF (0.70 毫升，1 M 於四氫呋喃) 加到 1-(2-{1-[2-(第三-丁基-二甲基矽烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-吡唑-5-氧基}-5-氟苄基)-3-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)脲 (0.084 克，0.135 毫莫耳) 於二氯甲烷 (3 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 5 天。將反應混合物倒在氯化銨中，並以乙酸乙酯萃取 (3×30 毫升)。將結合的萃取物以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將殘留物在二氧化矽上，以丙酮/己烷 (2:1) 沖提而進行色層分析，得到 0.060 克的產物 (87% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 509 ($M+1$) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.45 (s, 1H) , 7.98 (s, 1H) , 7.74 (d, 1H) , 7.17 (m, 3H) , 7.08 (m, 1H) , 6.85 (m, 2H) , 5.95 (s, 1H) , 4.66 (t, 1H) , 4.33 (d, 2H) , 4.30 (s, 2H) , 2.50 (s, 3H) , 1.18 (s, 9H) , 1.12 (s, 6H) 。

以上說明僅應視為本發明原理之解釋。此外，由於許多修飾及變動對於在此技藝中之人士將是顯而易見的，因此，並不希望將本發明限制在如上述說明所示之嚴格的解釋及方法。因此，所有適合的修飾及同等均可復原為落入本發明如以下申請專利範圍所定義之範疇內。

當使用於本說明書及以下申請專利範圍時，名詞“包括” (comprise、comprising)、“包含” (include、including、includes) 是希望具體指明所說明的特徵、整體、成份或步驟之存在，但它們並不排除加入一種或多種

其他特徵、整體、成份、步驟或其族群之存在。

【圖式簡單說明】

(一) 圖式部分

納入此處並形成說明書一部份的附隨圖示，說明本發明之非限定的具體實例，並且與發明說明一同作為解釋本發明之原理，在圖示中：

第 1 圖顯示合成具有通式結構 7a 的化合物之反應方案；

第 2 圖顯示合成化合物 14a 之反應方案；

第 3 圖顯示合成化合物 15a 之反應方案；

第 4 圖顯示合成化合物 16a 之反應方案；

第 5 圖顯示合成化合物 17a 之反應方案；

第 6 圖顯示合成化合物 18a 之反應方案；

第 7 圖顯示合成具有通式結構 7b 的化合物之反應方案；

第 8 圖顯示合成化合物 8b 之反應方案；

第 9A-9B 圖顯示合成化合物 10c 之反應方案；

第 10 圖顯示合成化合物 14c 之反應方案；

第 11 圖顯示合成化合物 17c 之反應方案；

第 12 圖顯示合成具有通式結構 18c 的化合物之反應方案；

第 13 圖顯示合成化合物 26c 之反應方案；

第 14A-14B 圖顯示合成化合物 34c 之反應方案；

第 15 圖顯示合成化合物 38c-1 之反應方案；

第 33 圖顯示合成具有通式結構 5f 的化合物之另一反應方案；

第 34 圖顯示合成具有通式結構 2h 的化合物之反應方案；

第 35 圖顯示合成具有通式結構 1j 的化合物之反應方案；

第 36 圖顯示合成具有通式結構 1k 的化合物之反應方案；

第 37 圖顯示合成具有通式結構 1m 的化合物之反應方案；

第 38 圖顯示合成化合物 6n 之反應方案；

第 39 圖顯示合成化合物 13p 之反應方案；

第 40 圖顯示合成化合物 16p 之反應方案；

第 41A-B 圖顯示合成化合物 9q-1 及 9q-2 之反應方案

；

第 42 圖顯示合成化合物 6r-2 之反應方案；

第 43A-B 圖顯示合成化合物 8s-2 之反應方案；

第 44 圖顯示合成化合物 7t-2 之反應方案；

第 45 圖顯示合成化合物 26t 之反應方案；

第 46 圖顯示合成化合物 28t 之反應方案；

第 47 圖顯示合成化合物 32t 之反應方案；

第 48 圖顯示合成化合物 4u 之反應方案；

第 49 圖顯示合成化合物 7v 及 8v 之反應方案；以及

第 50 圖顯示合成化合物 10v 之反應方案。

第 51 圖顯示合成化合物 17d 之反應方案。

第 52 圖顯示合成化合物 20d 之反應方案。

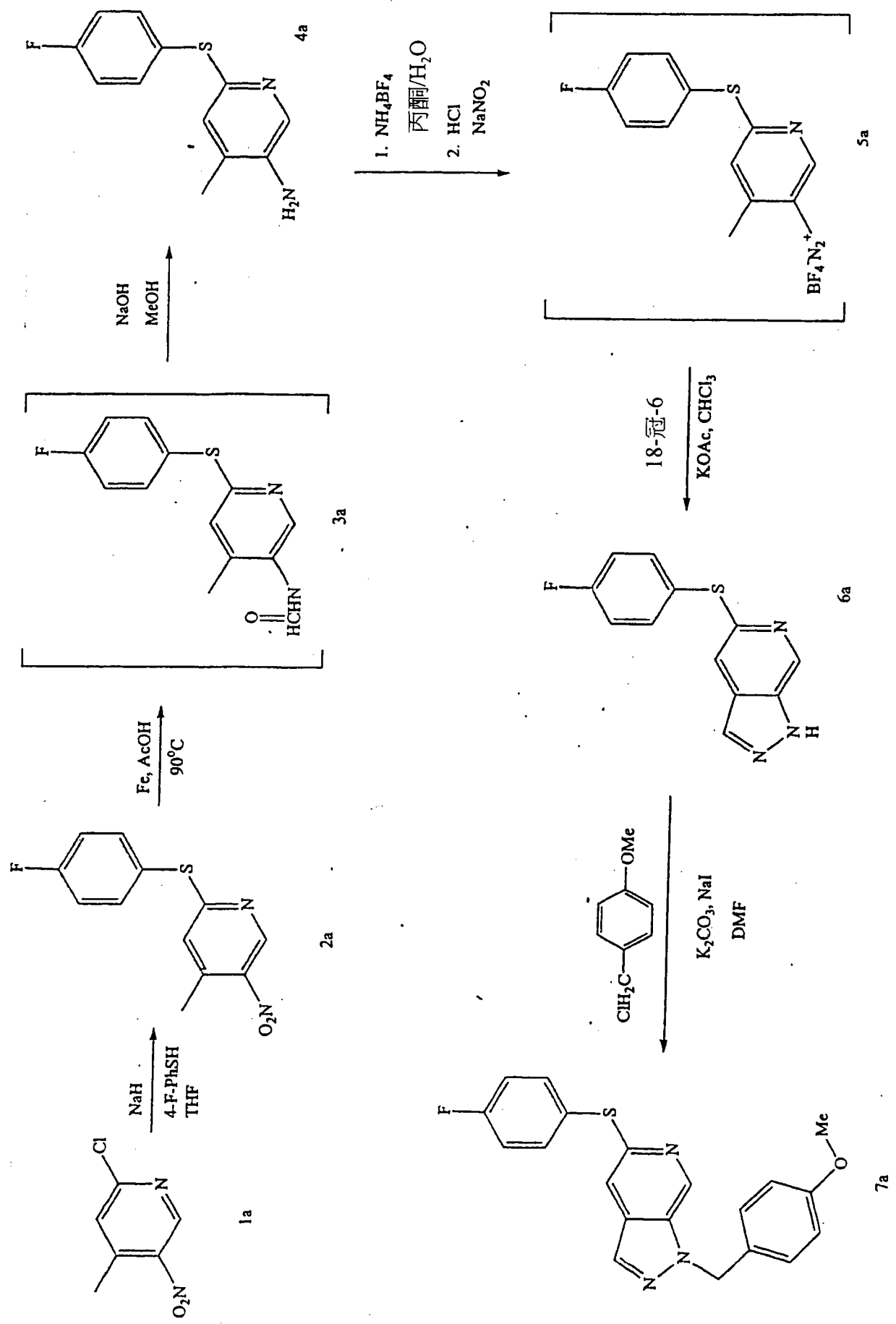
第 53 圖顯示合成化合物 26d 之反應方案。

第 54 圖顯示合成化合物 47d 之反應方案。

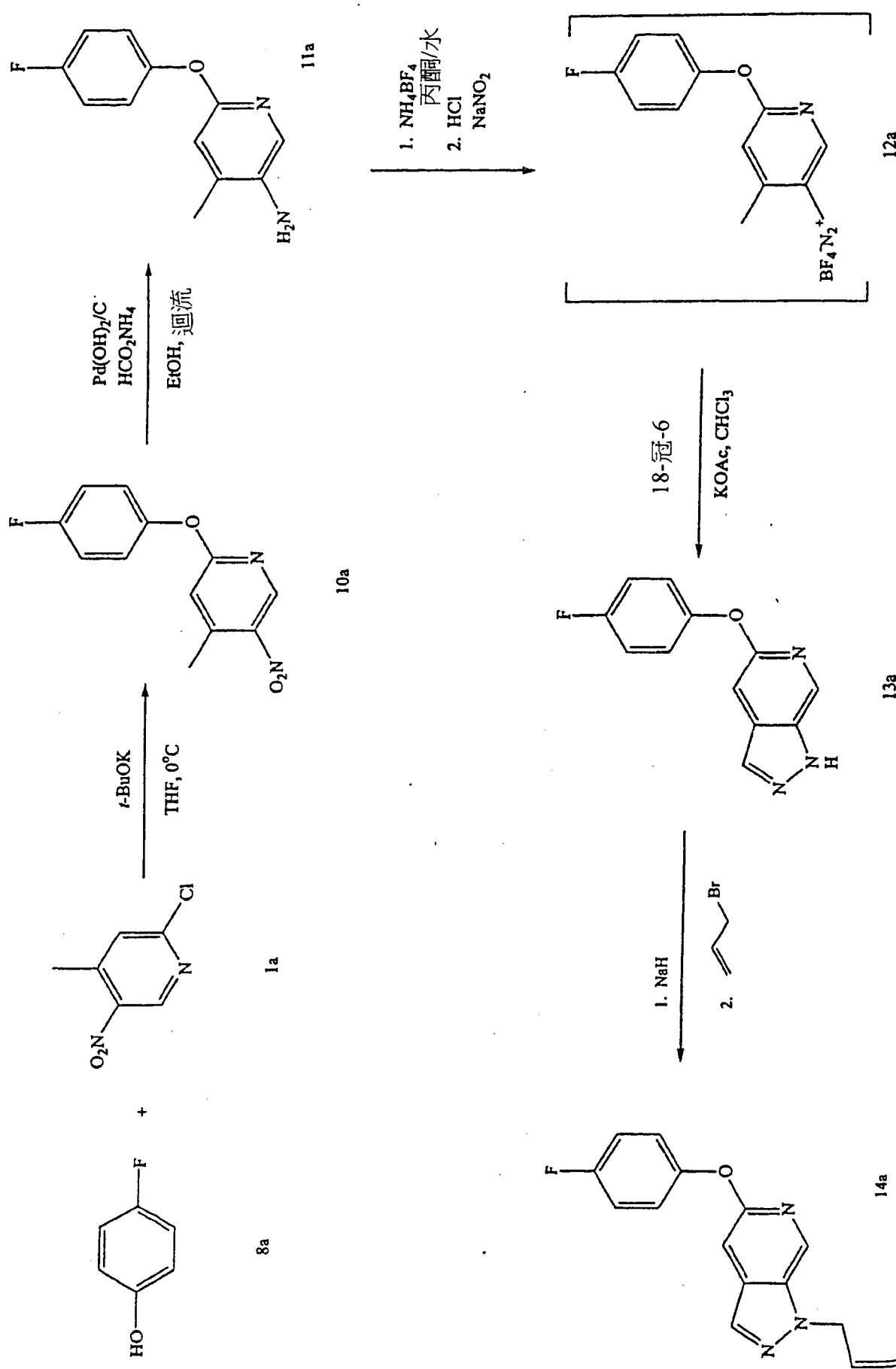
(二) 元件代表符號

(無)

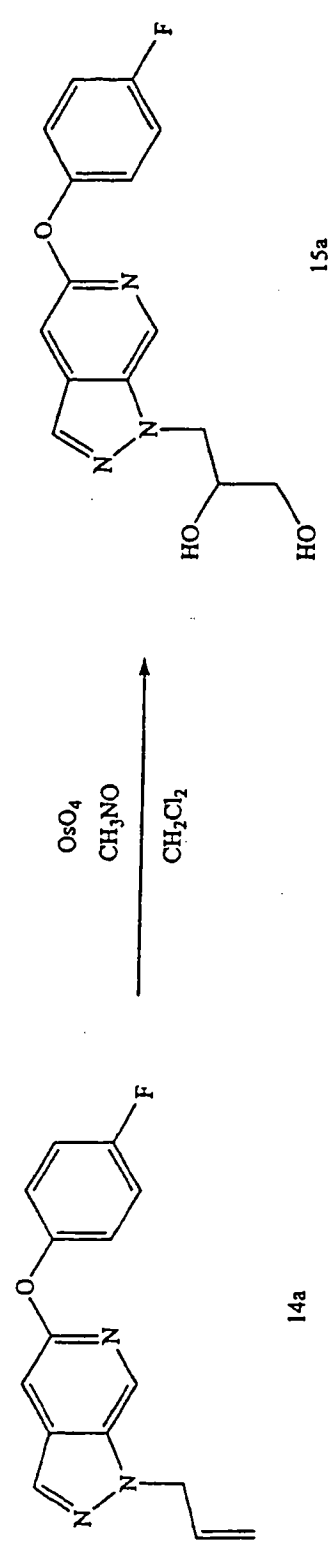
公告本



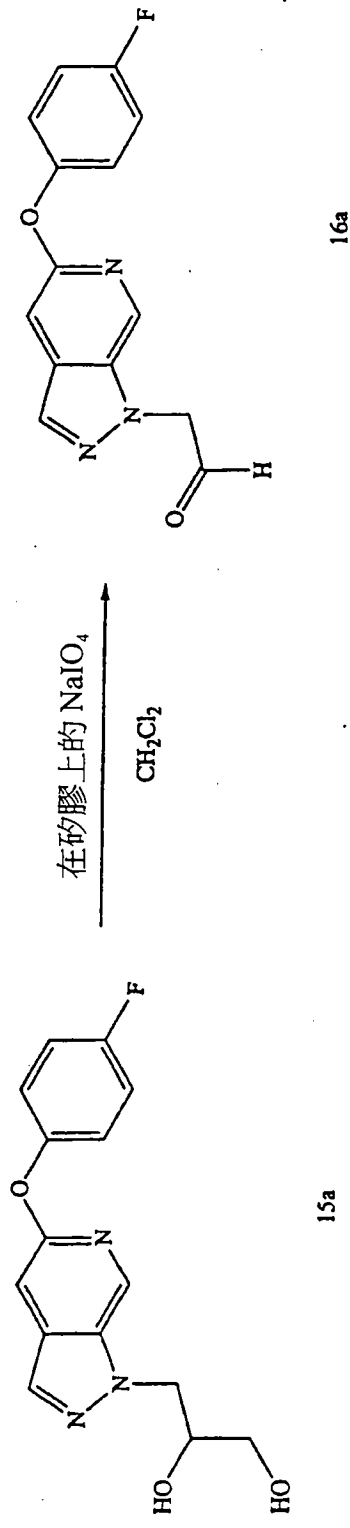
第1圖



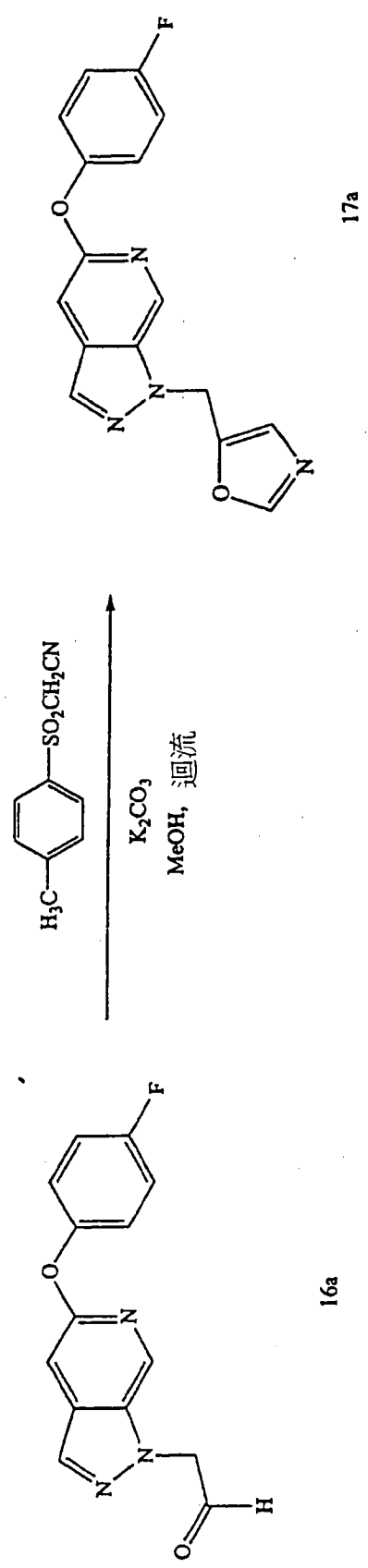
第2圖



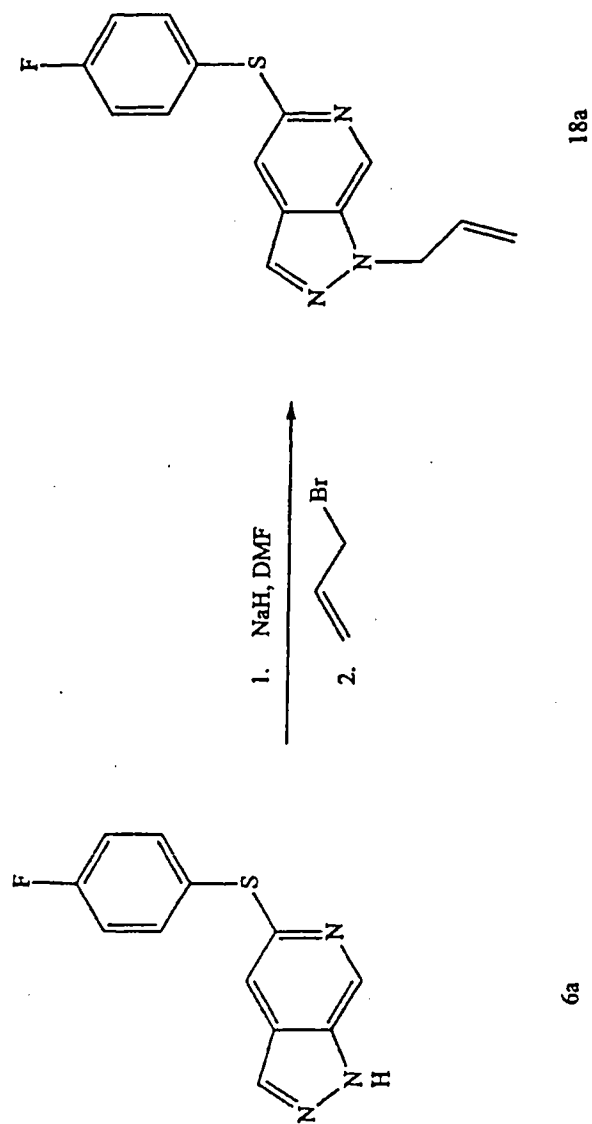
第3圖



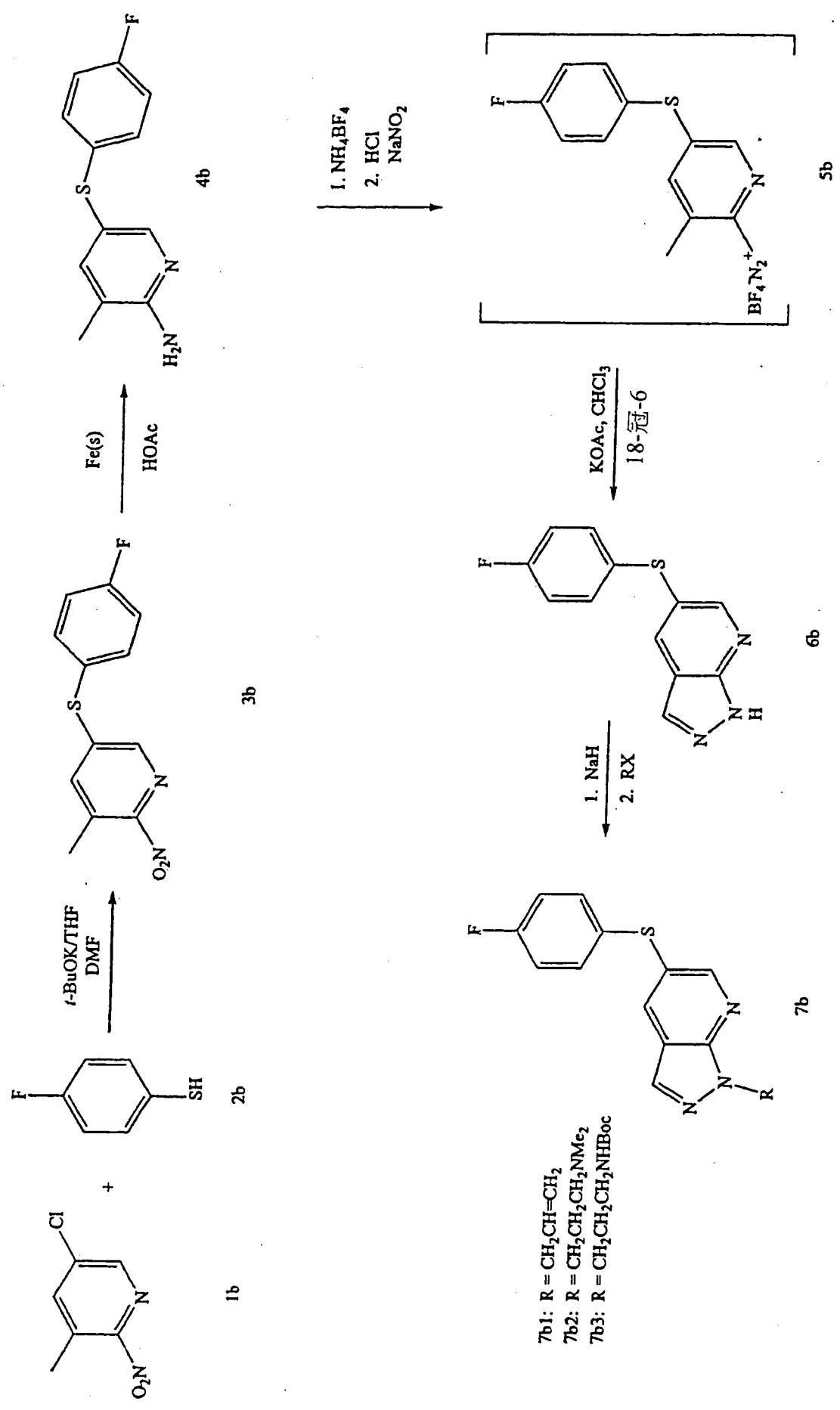
第 4 圖



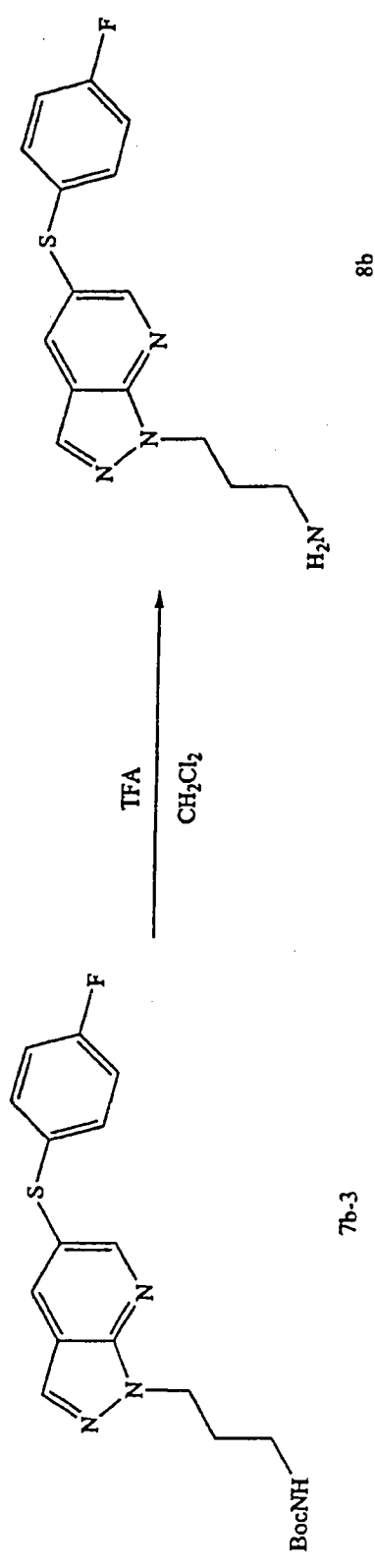
第 5 圖



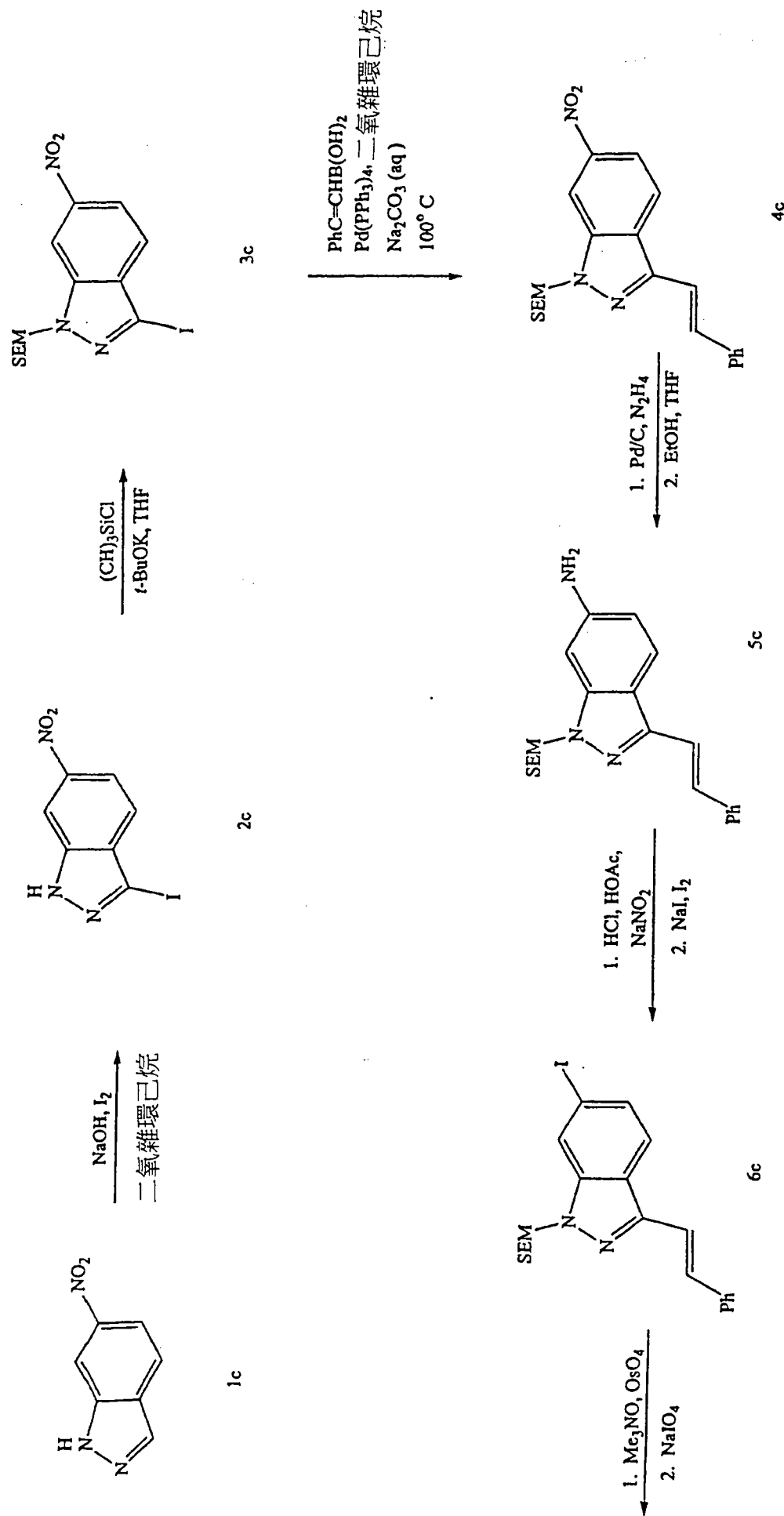
第 6 圖



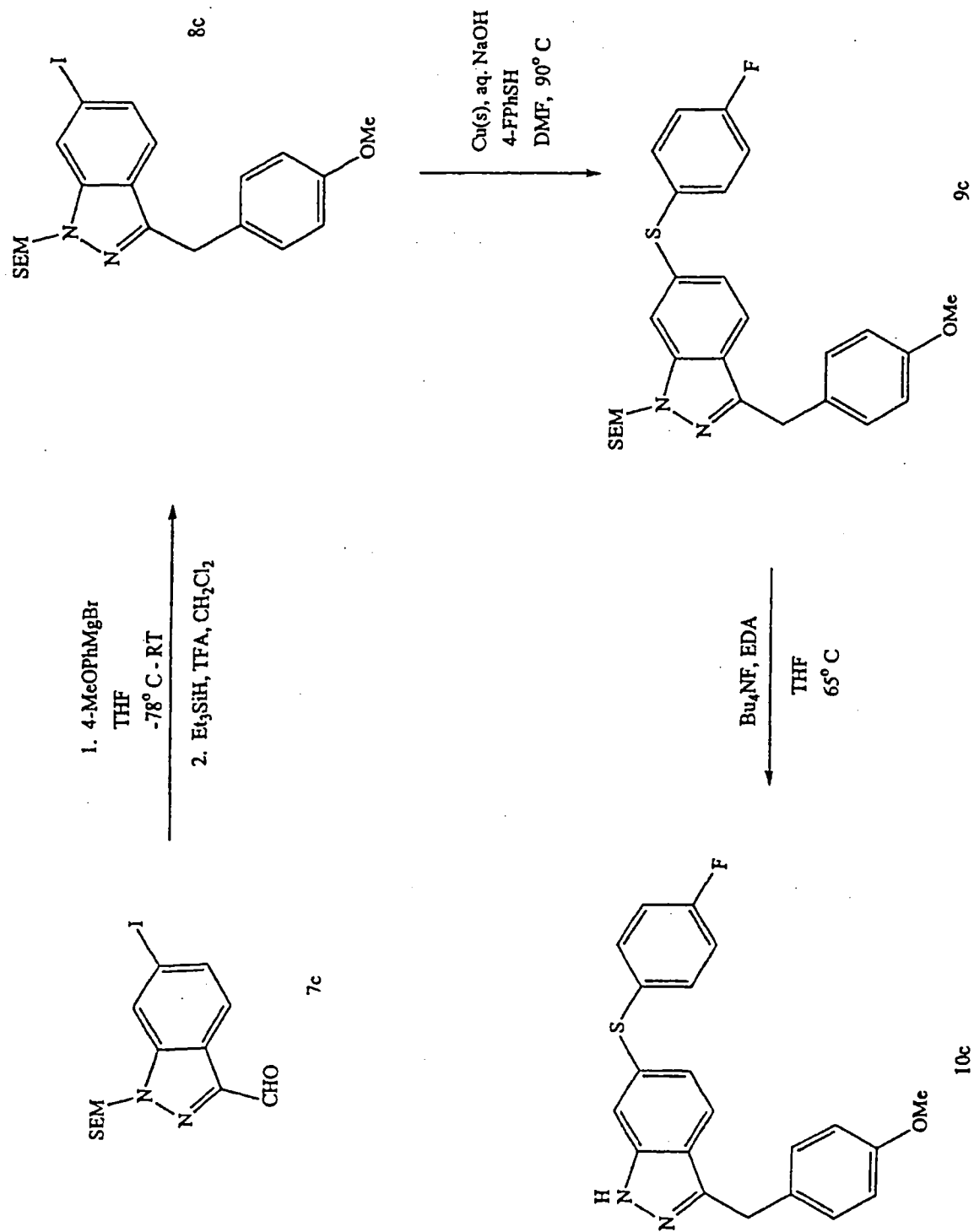
第7圖



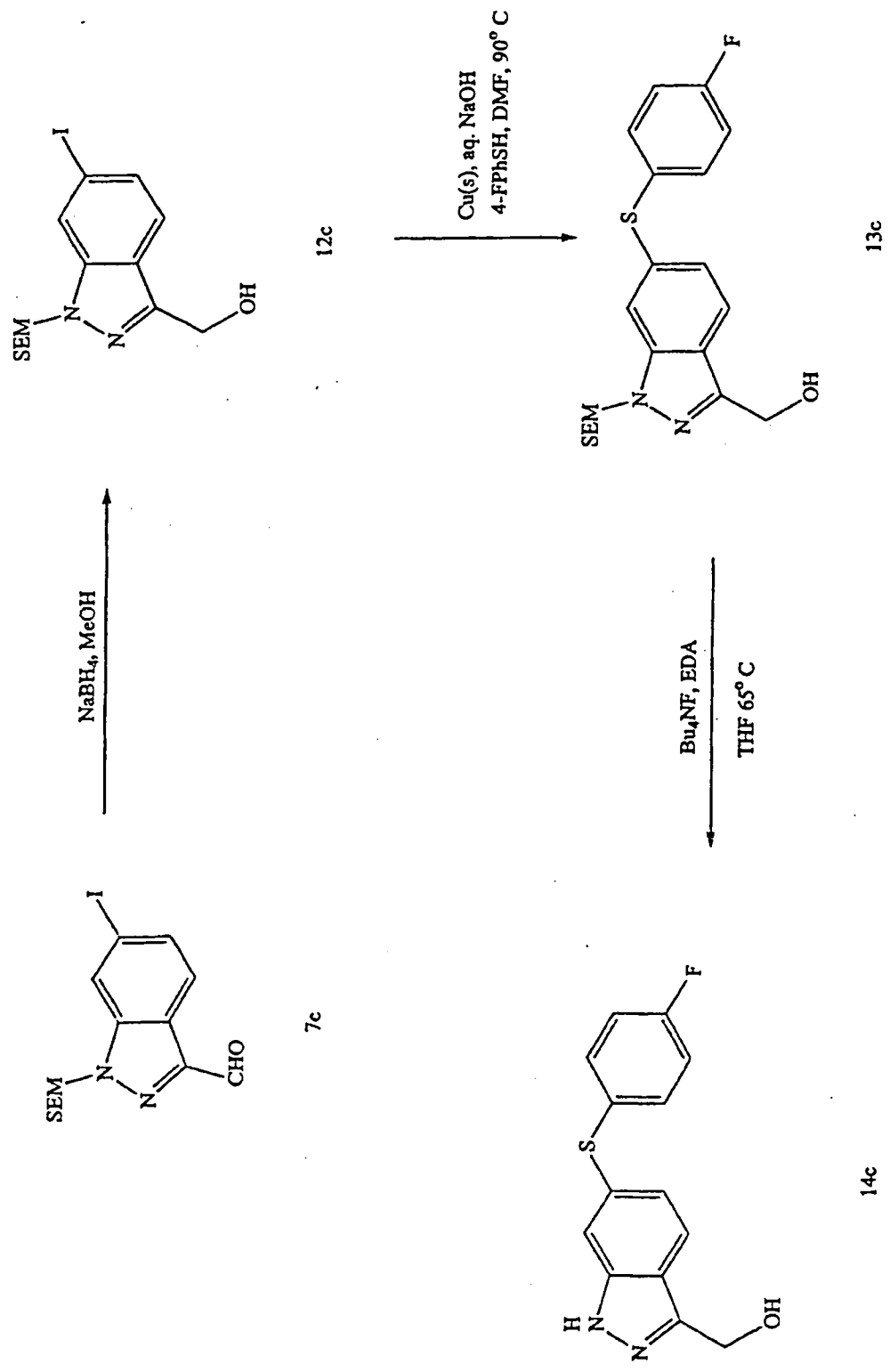
第8圖



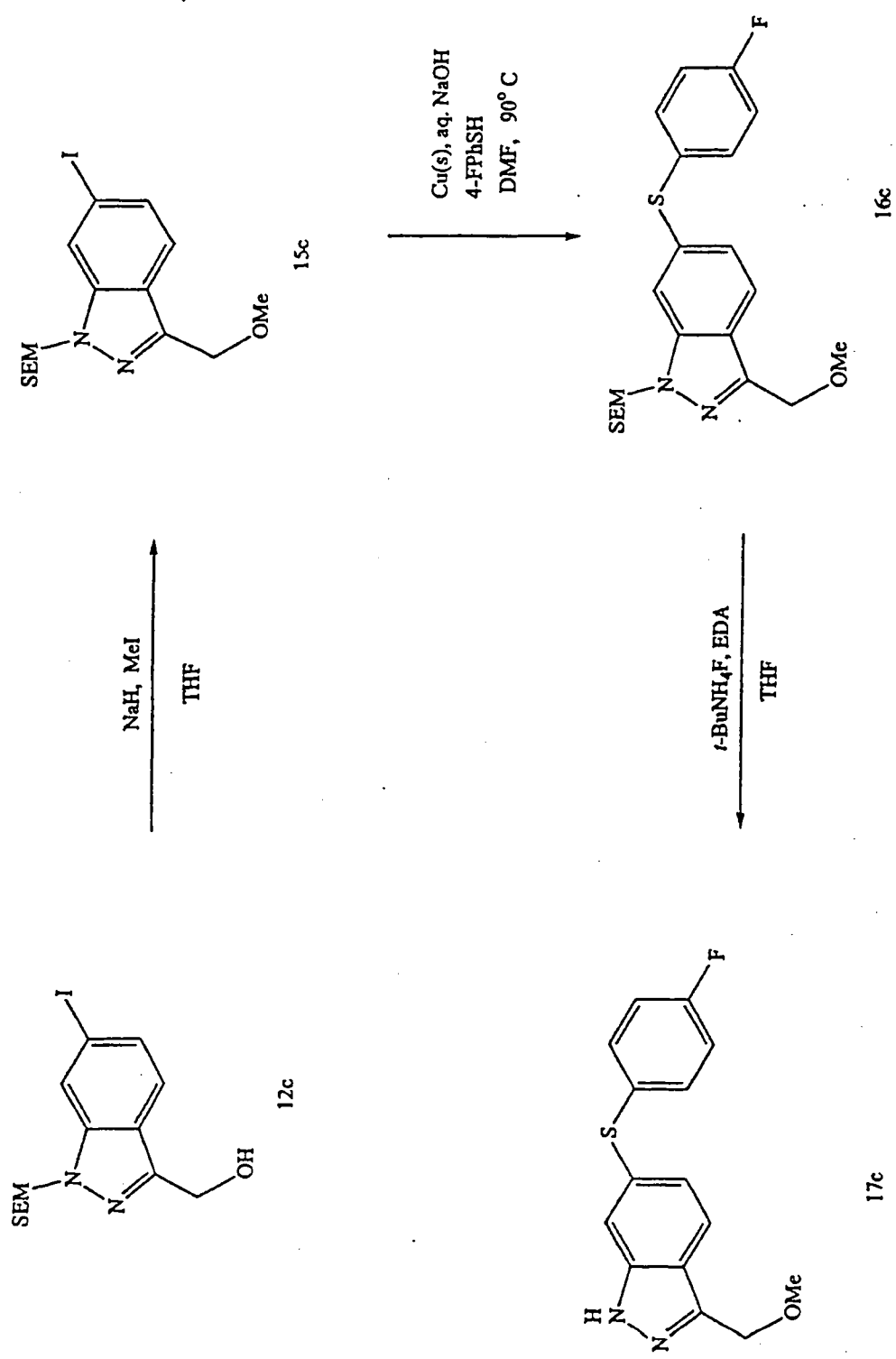
第9A圖



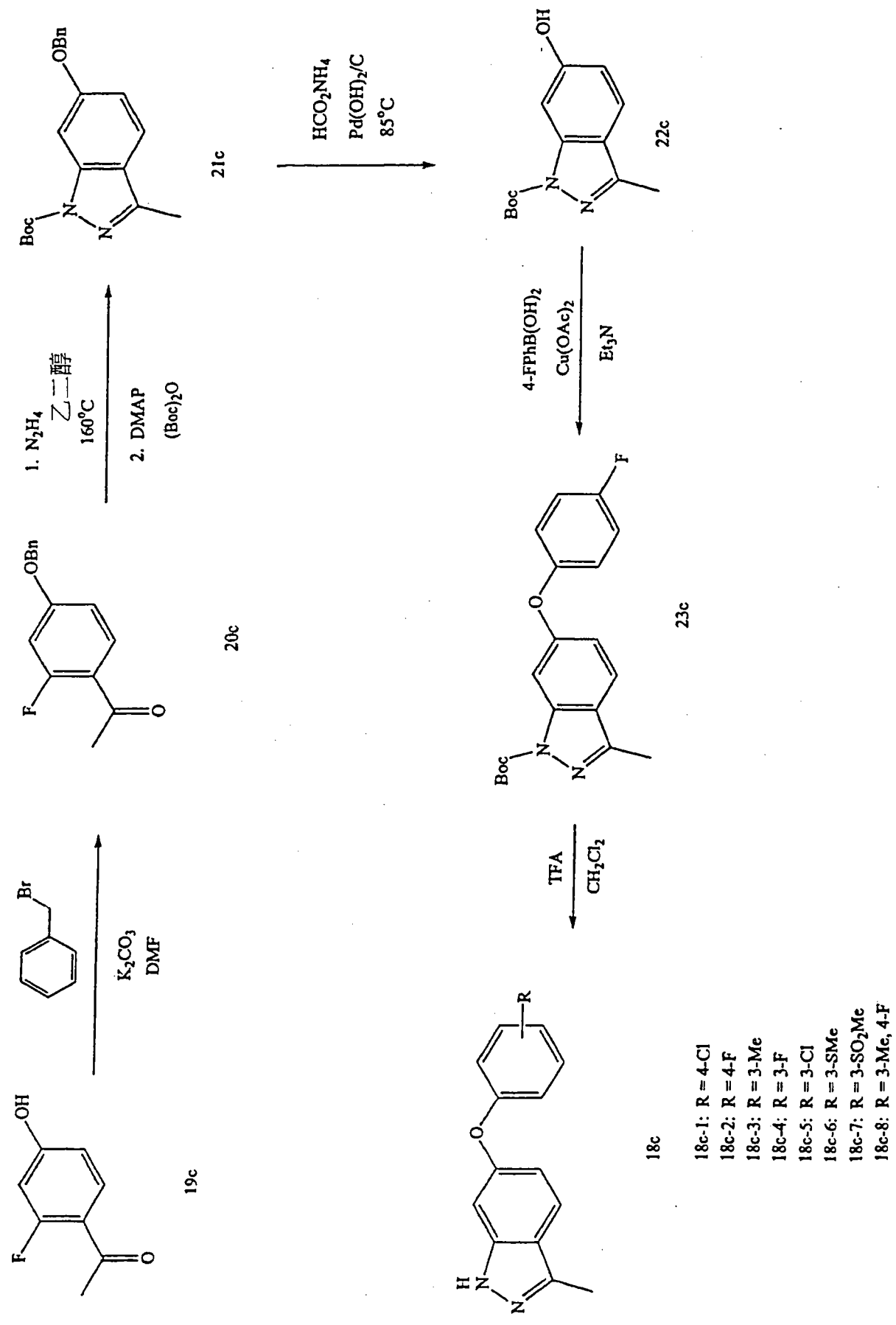
第9B圖



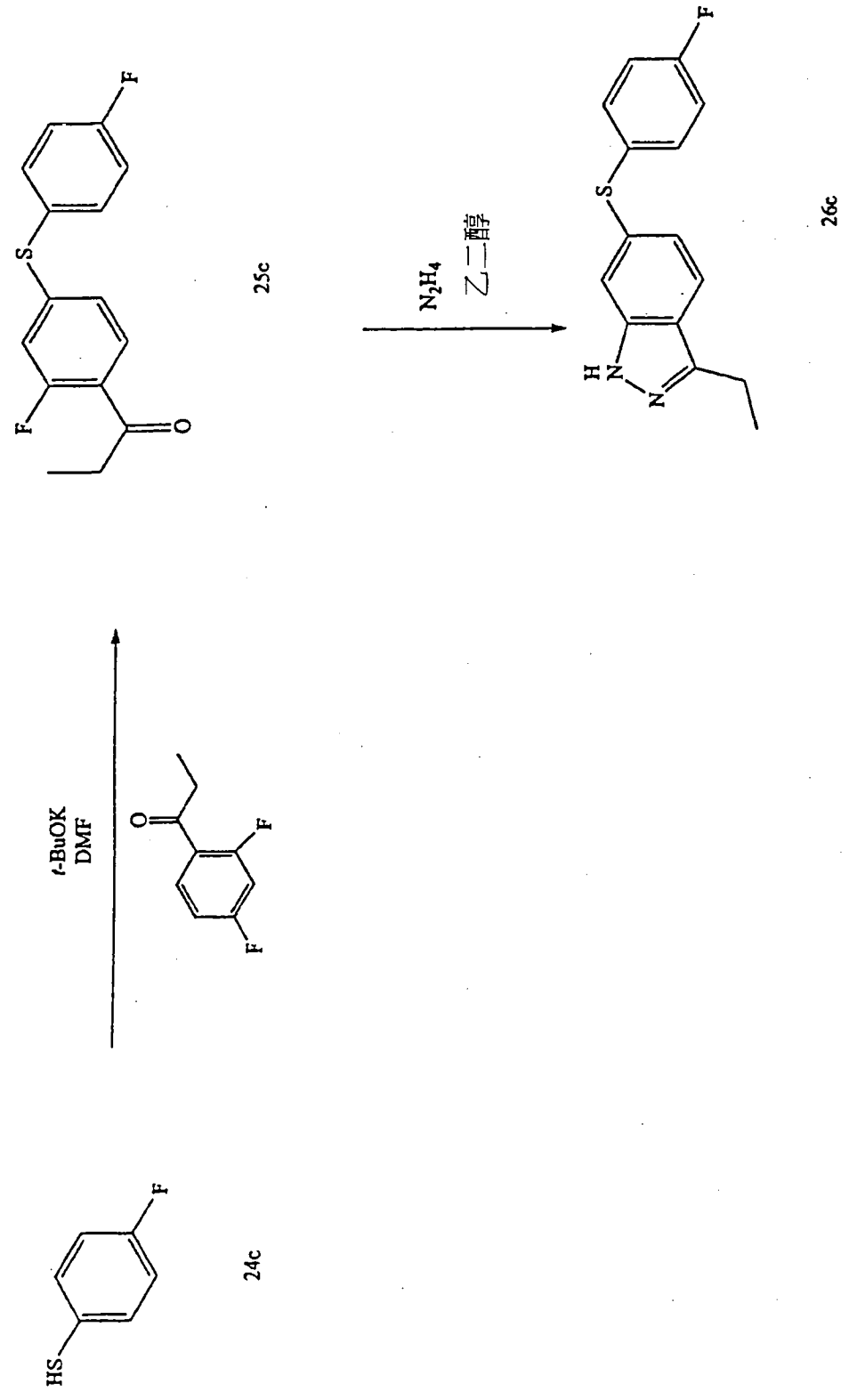
第10圖



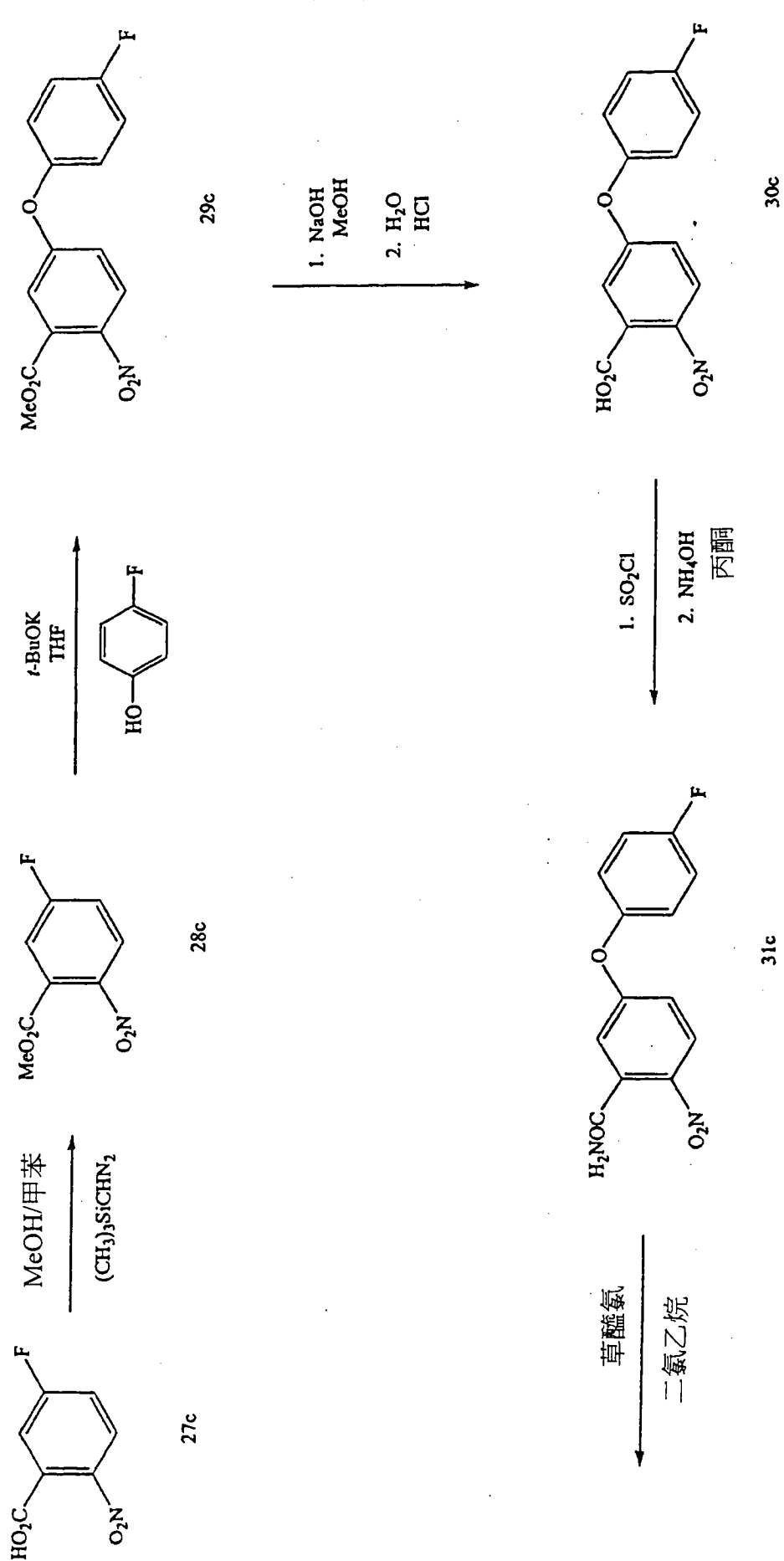
第 11 圖



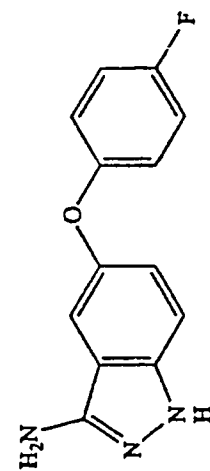
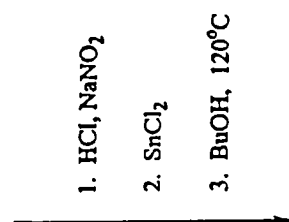
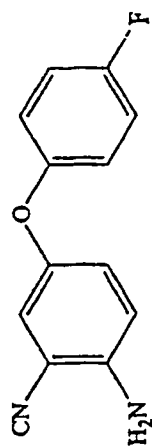
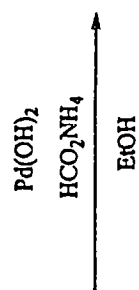
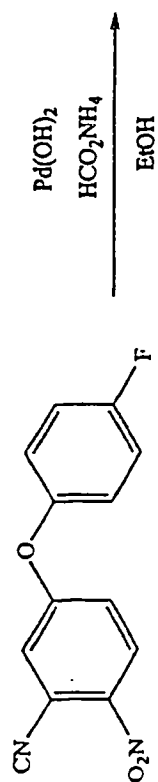
第12圖



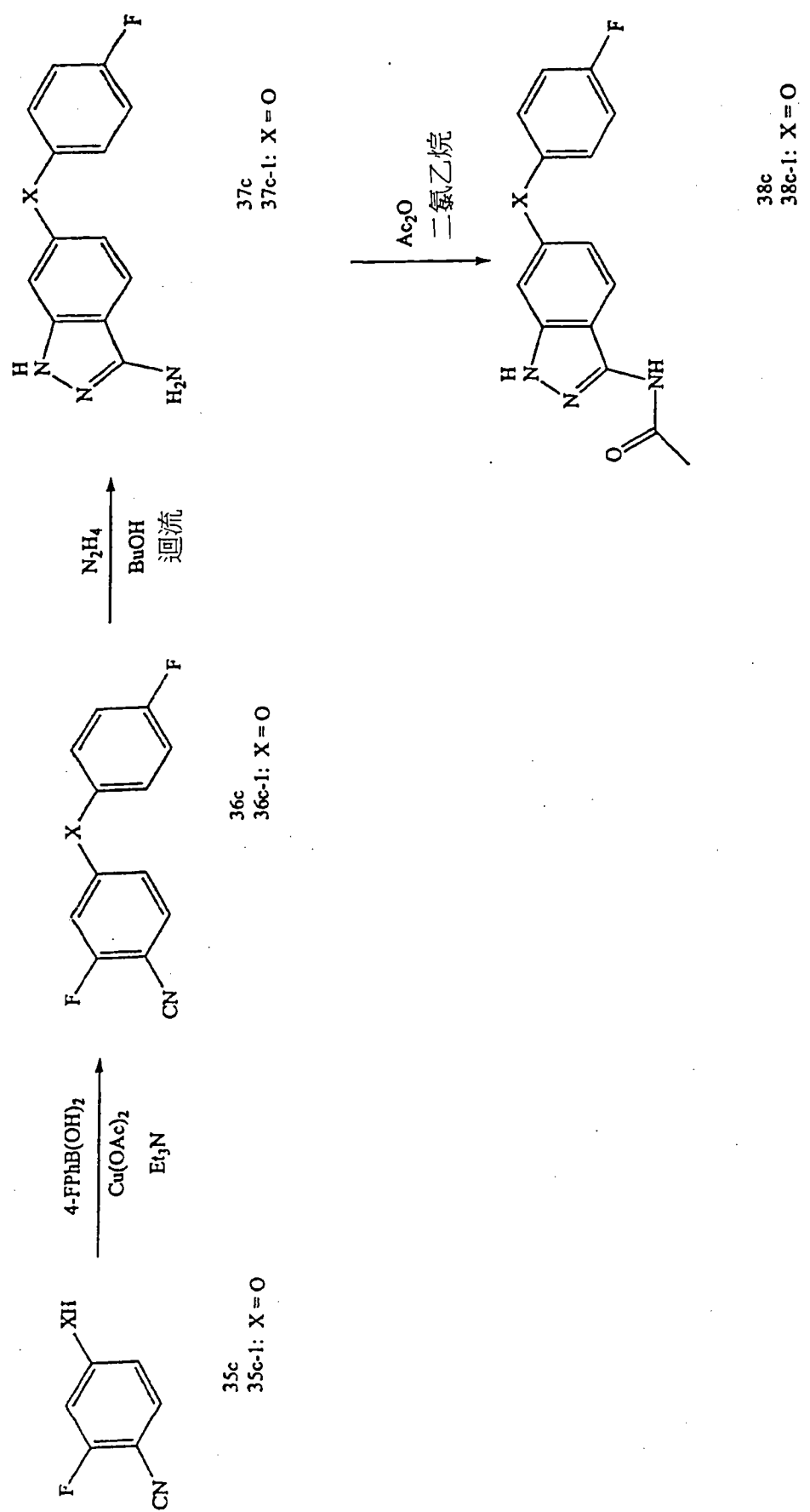
第13圖



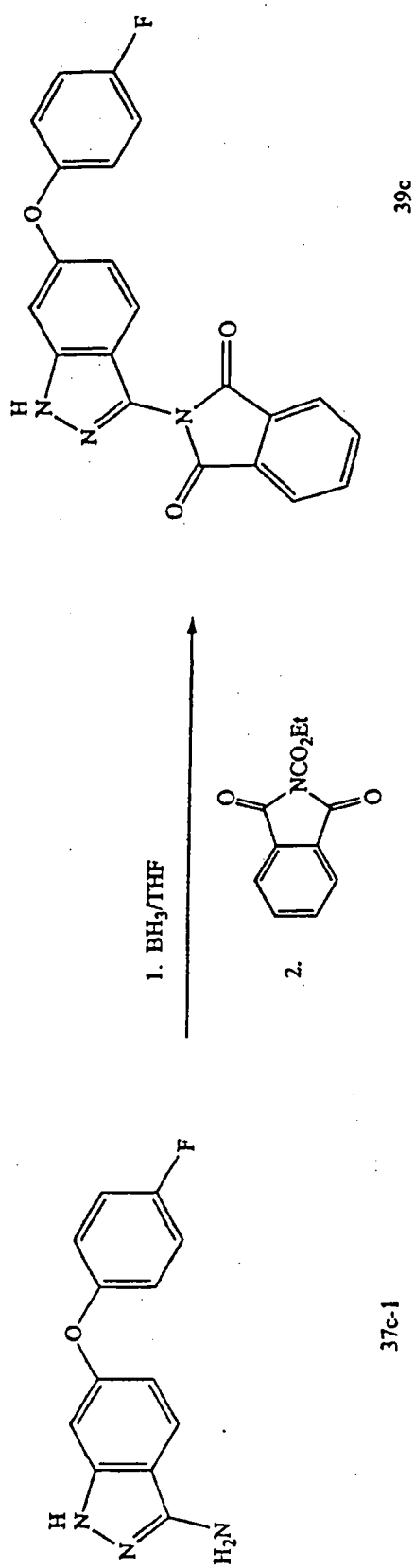
第14A圖

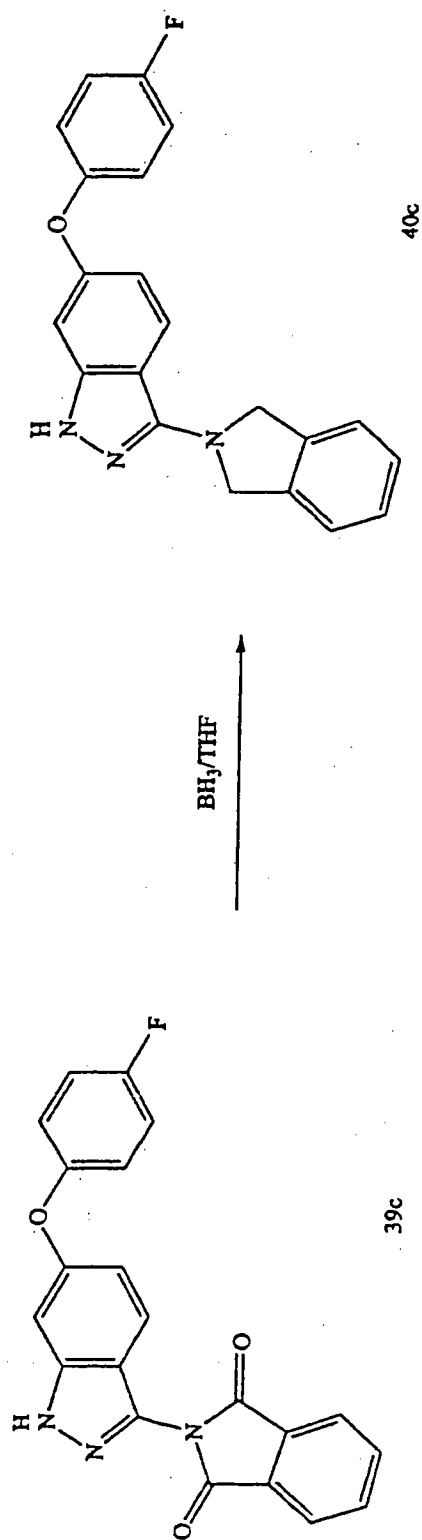


第 14B 圖

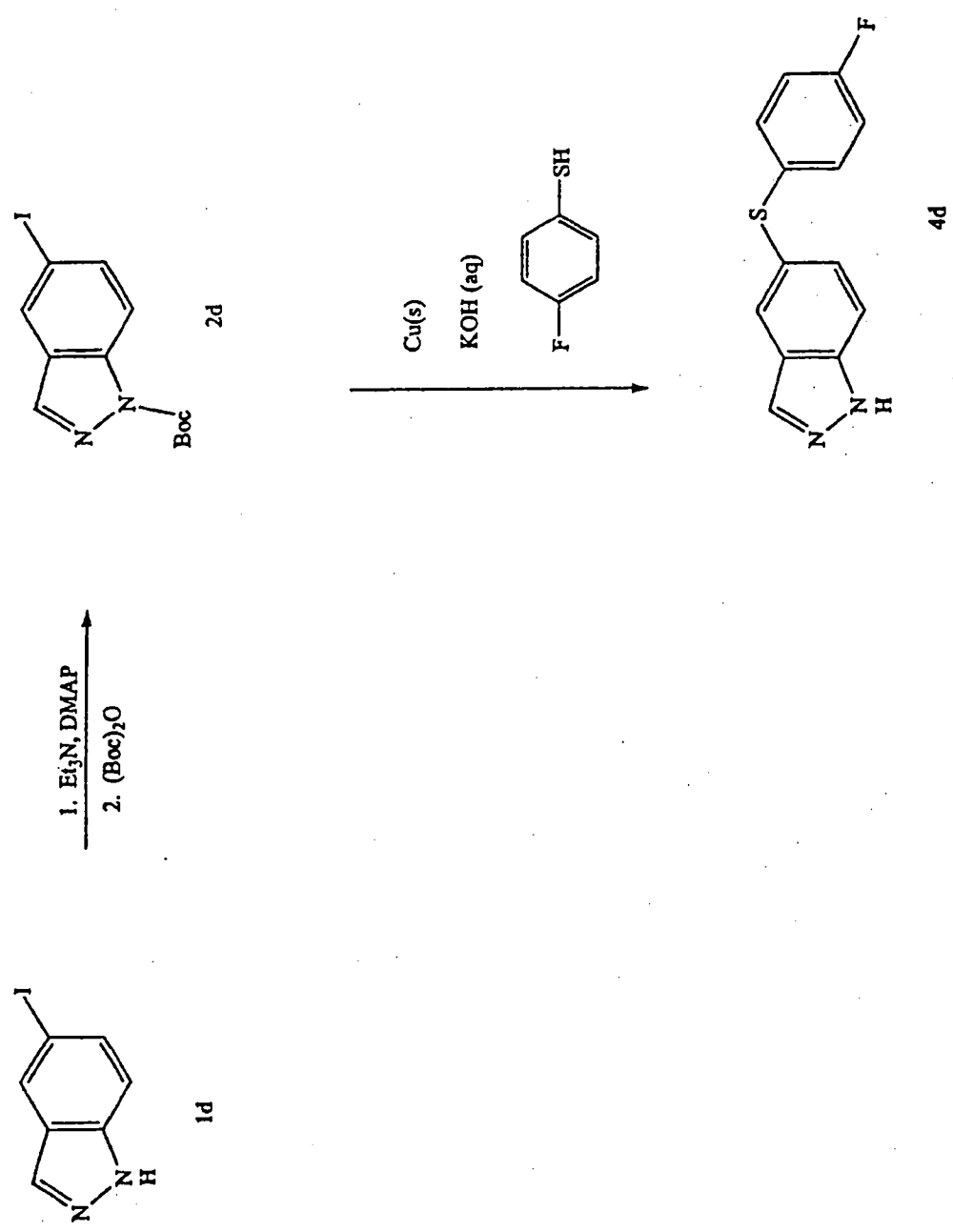


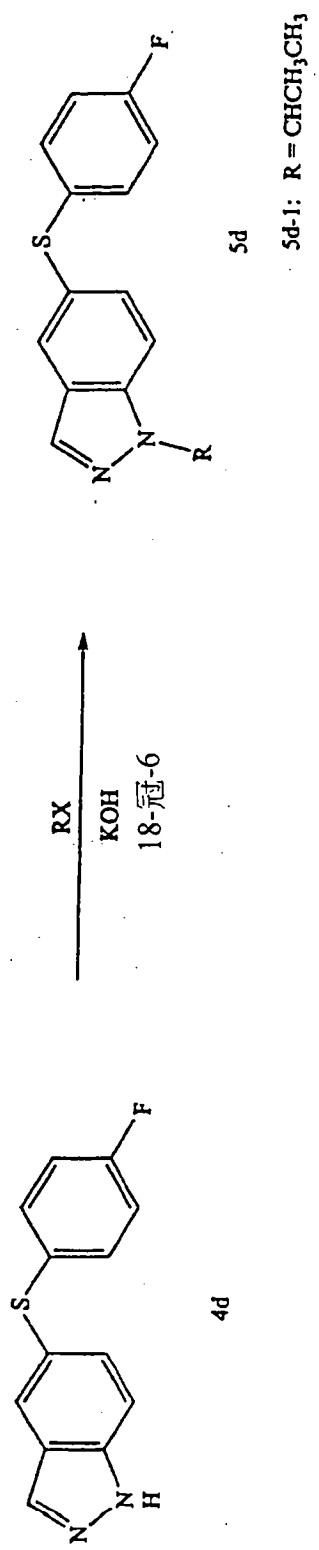
第 15 圖



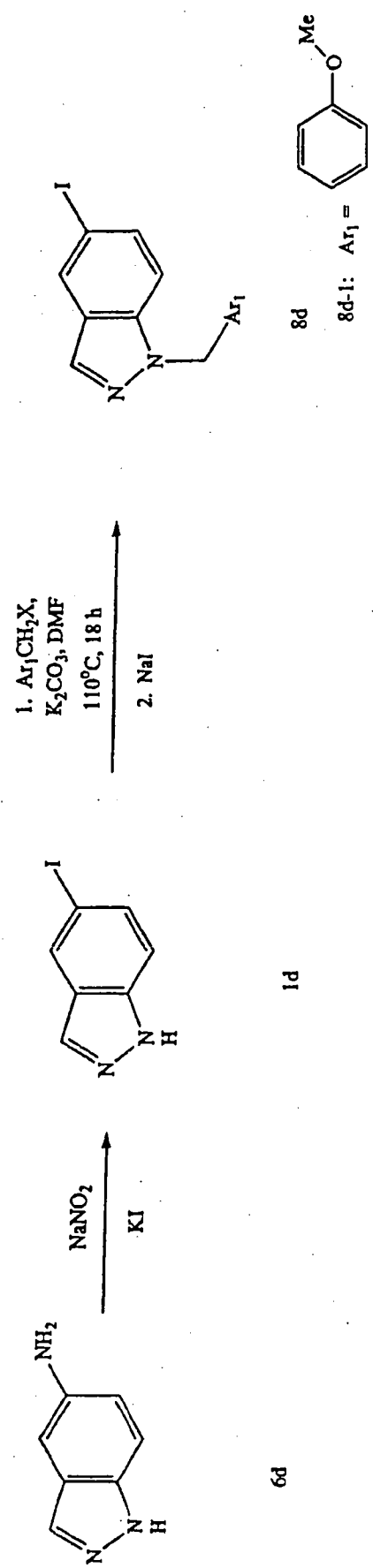


第17圖

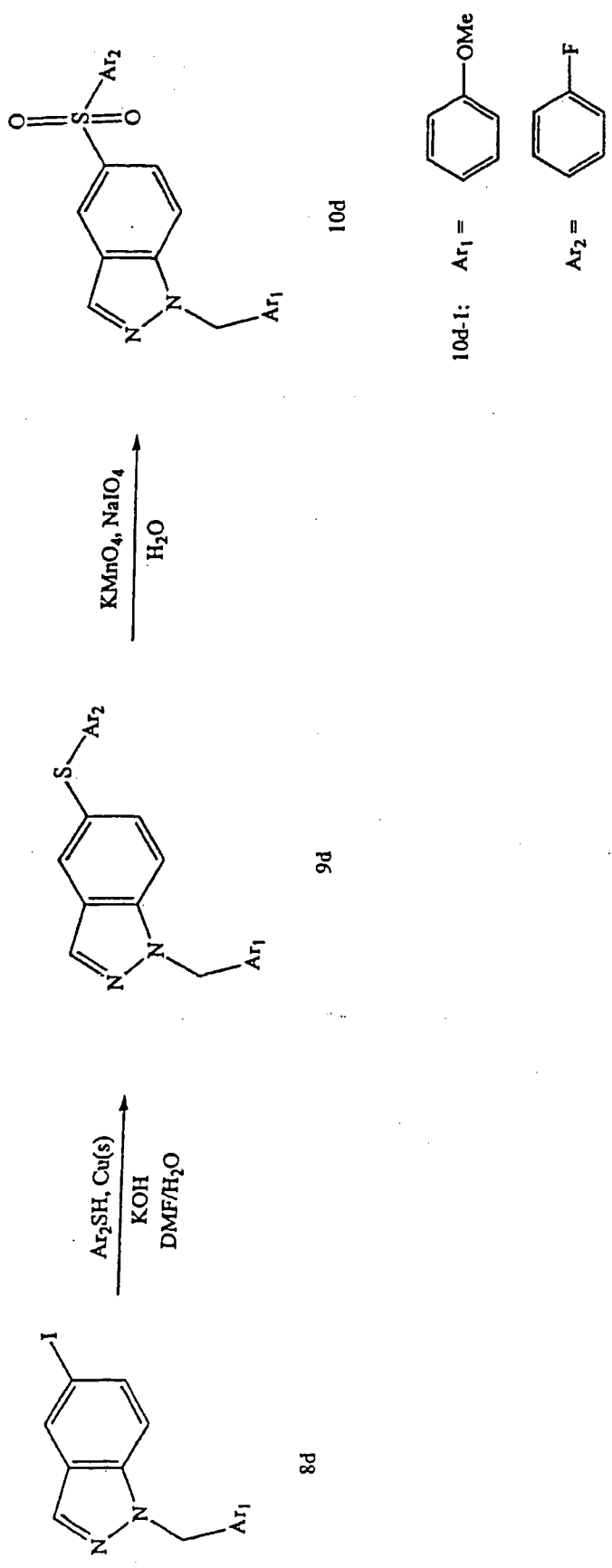




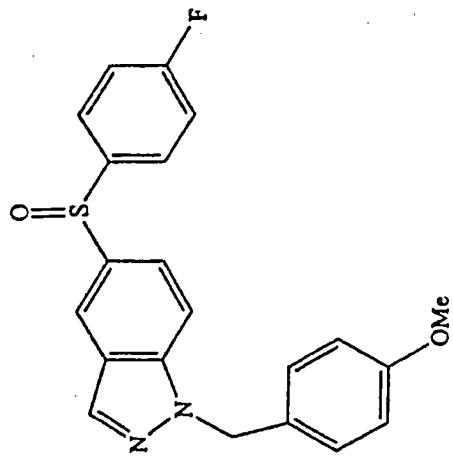
第19圖



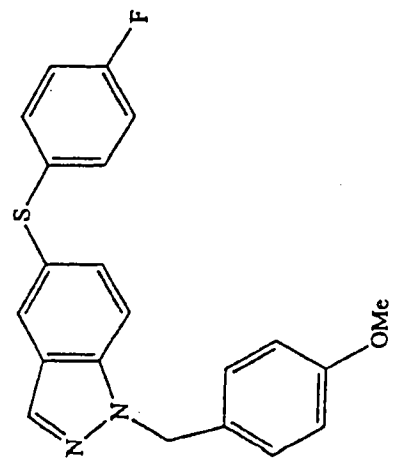
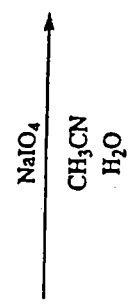
第 20 圖



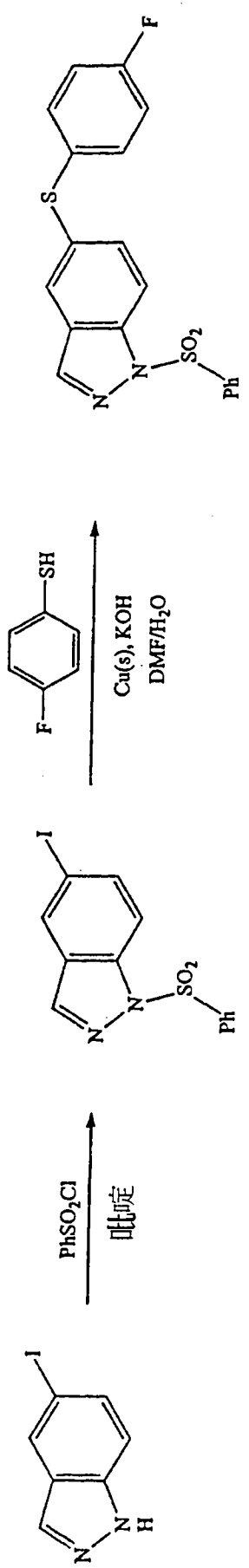
第 21 圖



11d-1



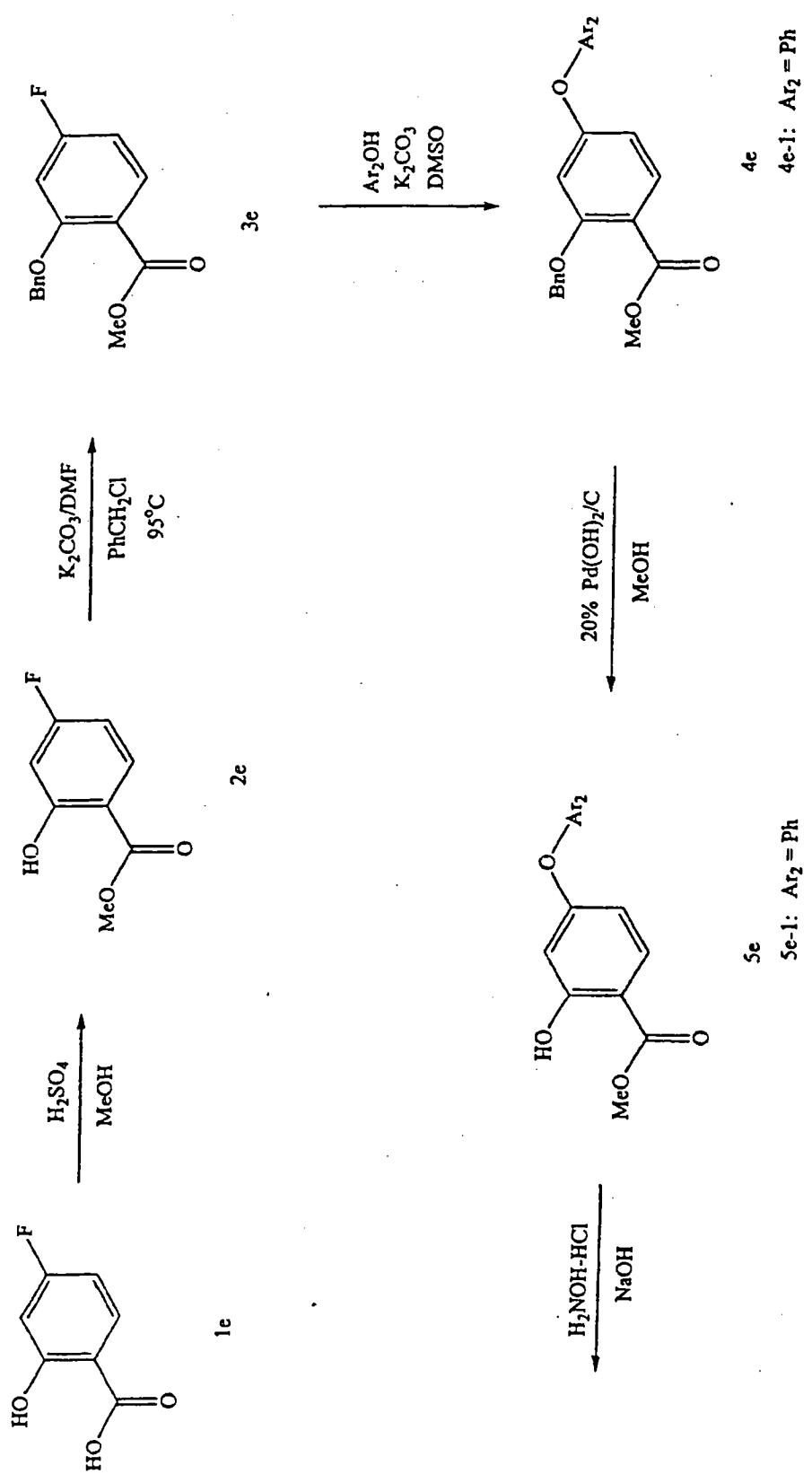
9d-1



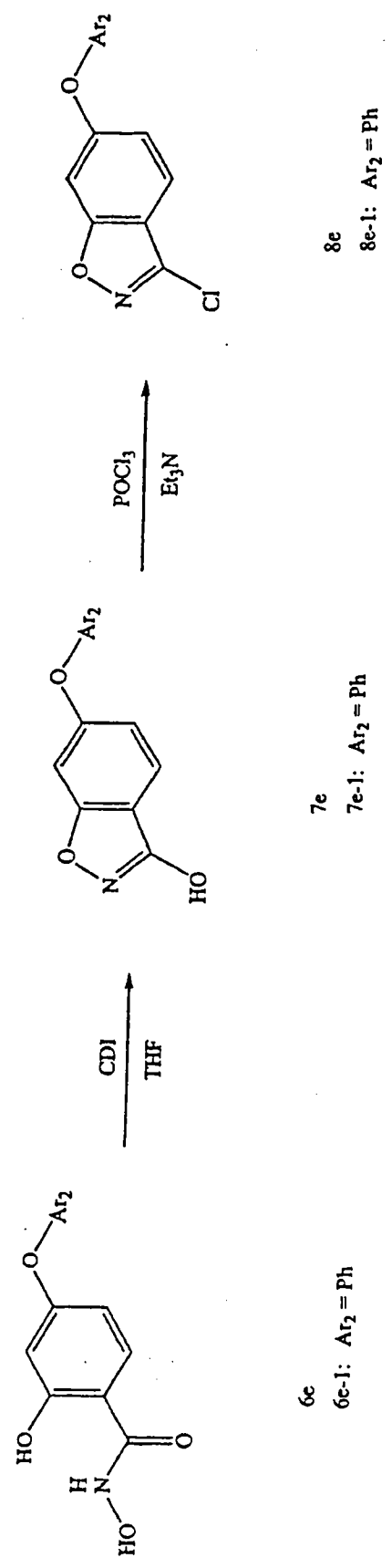
1d

12d

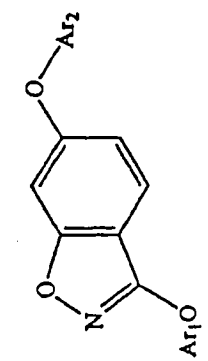
13d



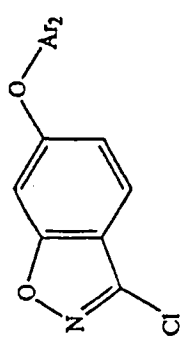
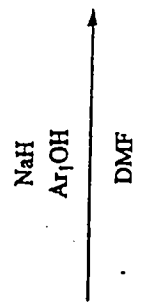
第 24A 圖



第 24B 圖

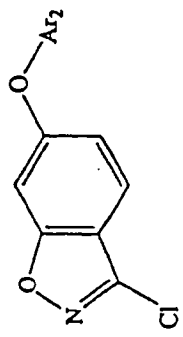


9e
9e-1: $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$
 $\text{Ar}_2 = \text{Ph}$

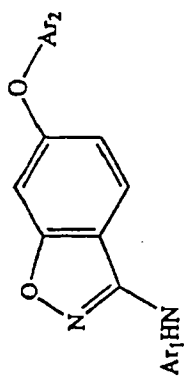
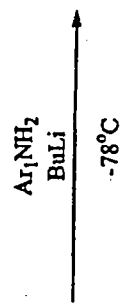


8e

第 25 圖



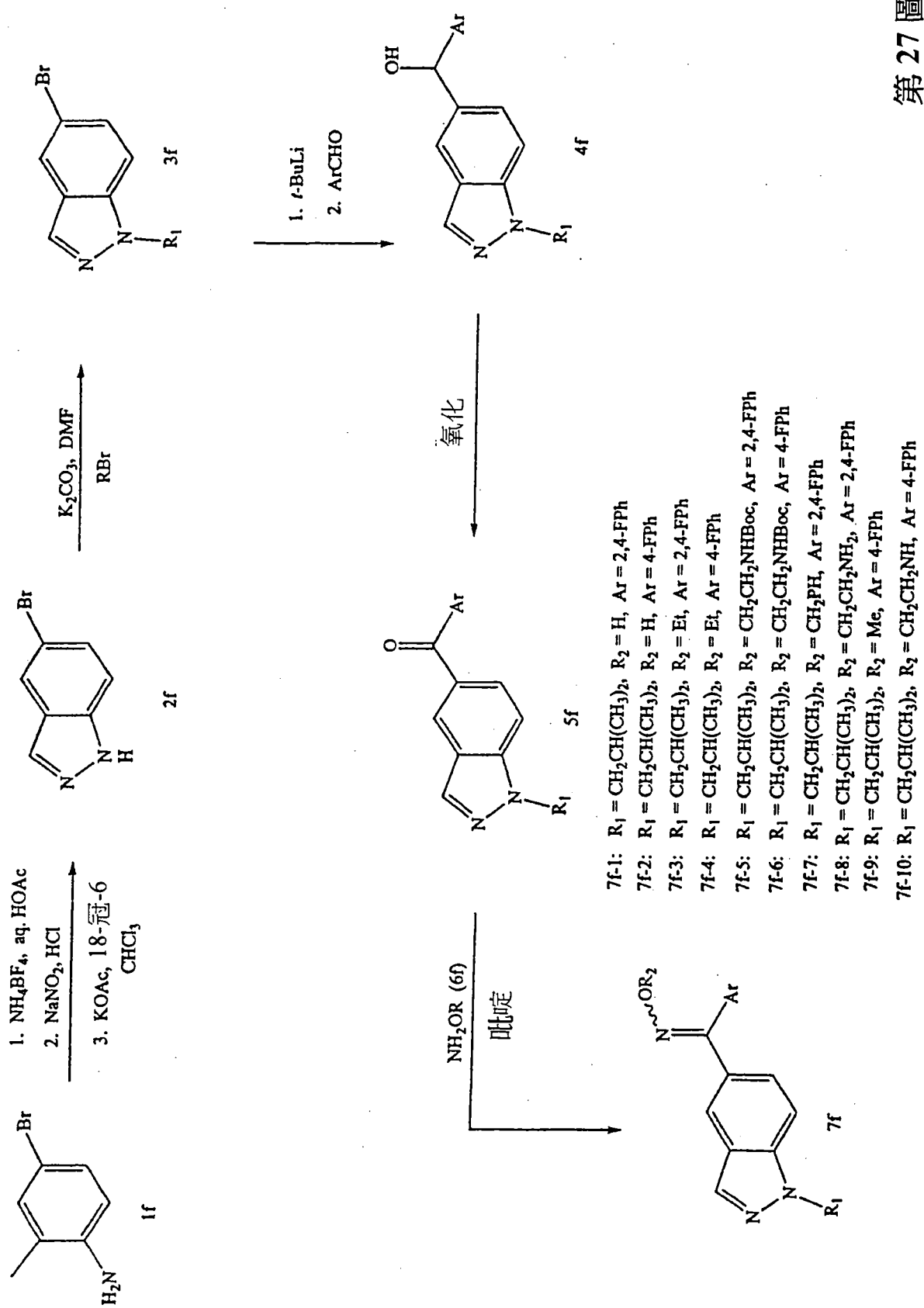
8e



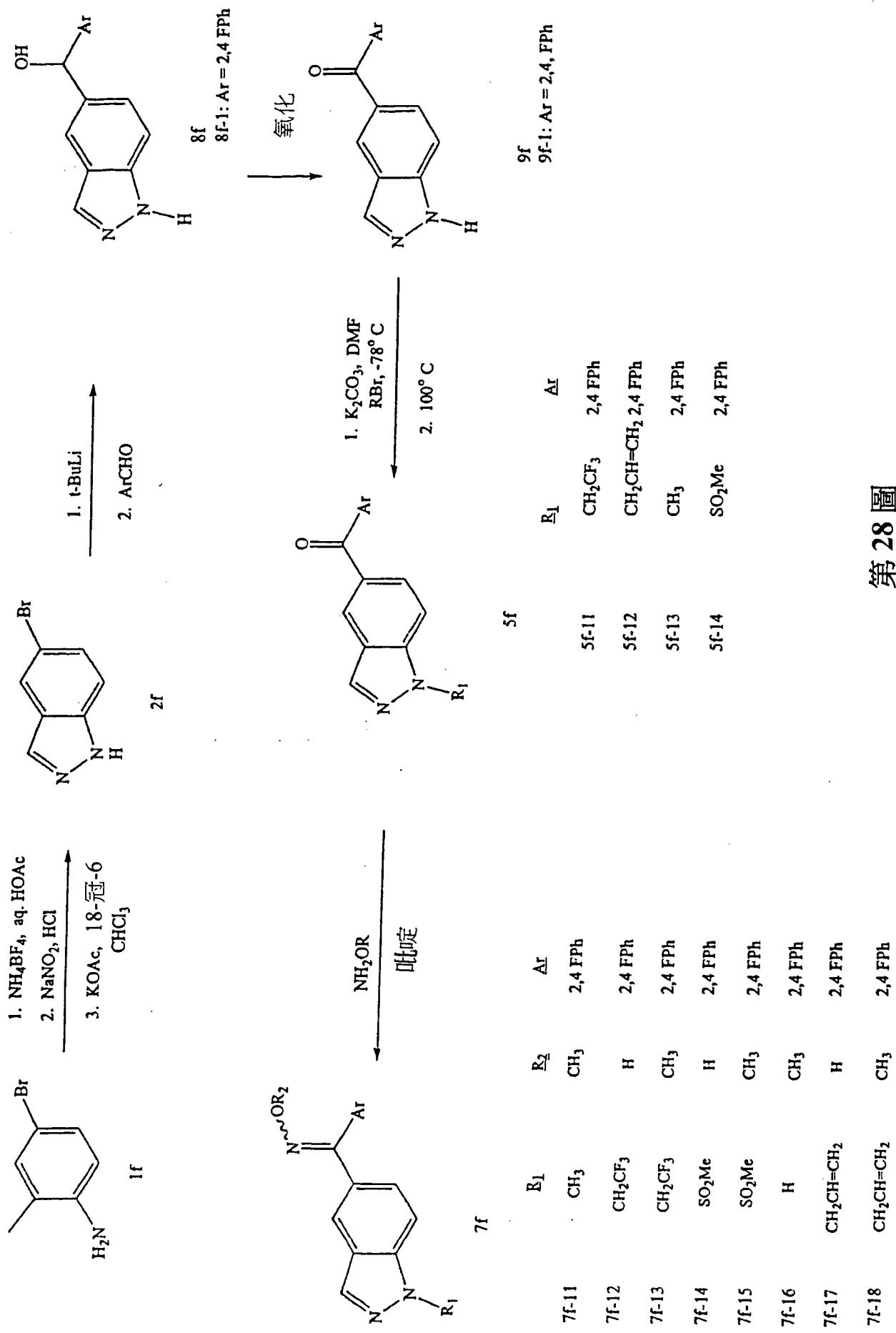
10e

10e-1: Ar₁ = 4-MeO-Ph
Ar₂ = Ph

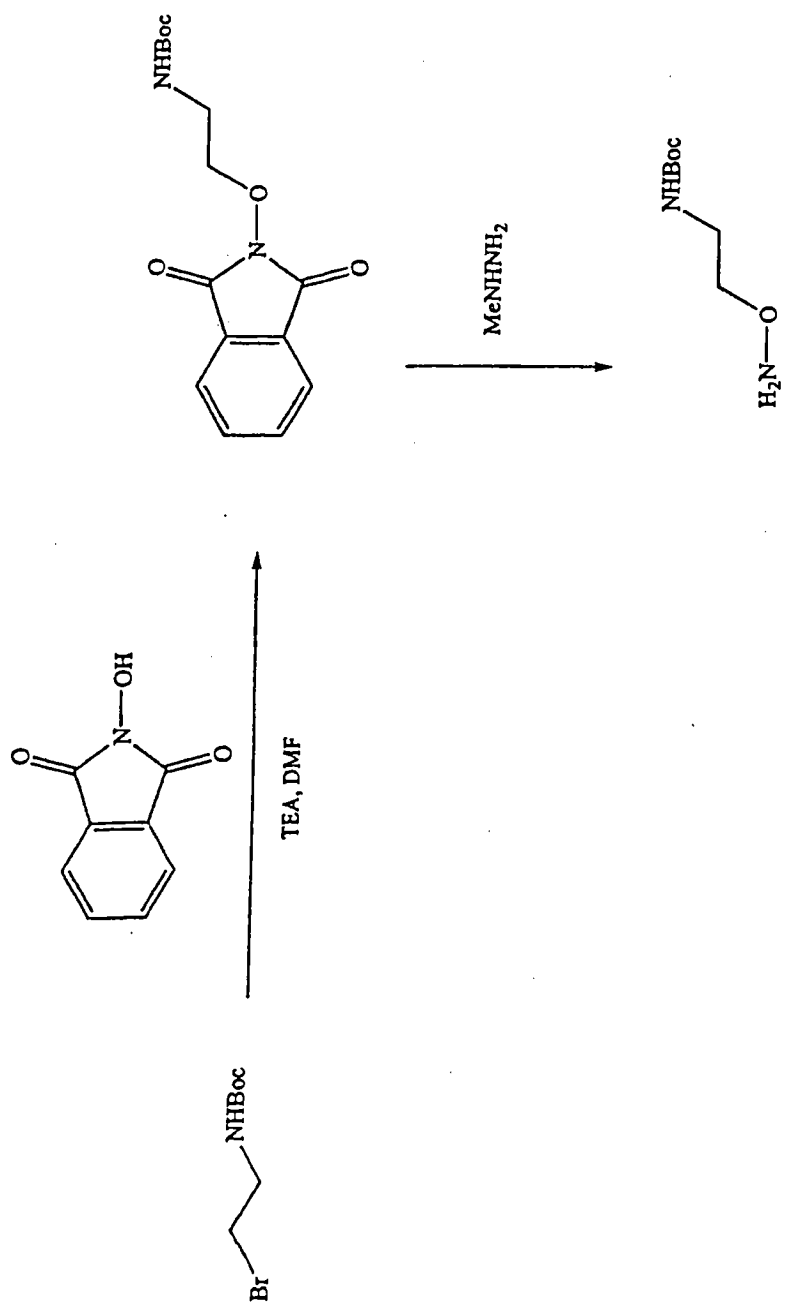
第 26 圖



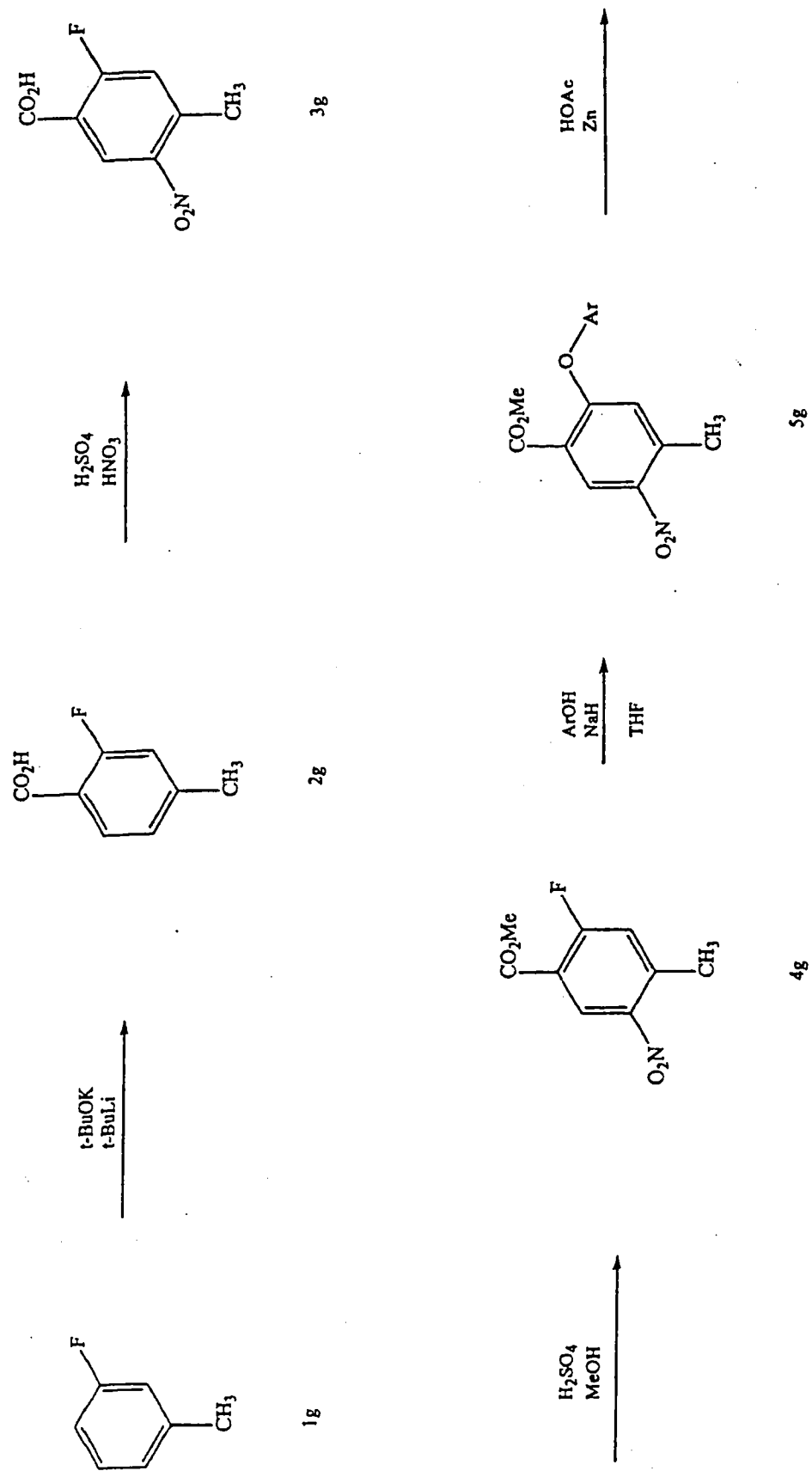
第 27 圖



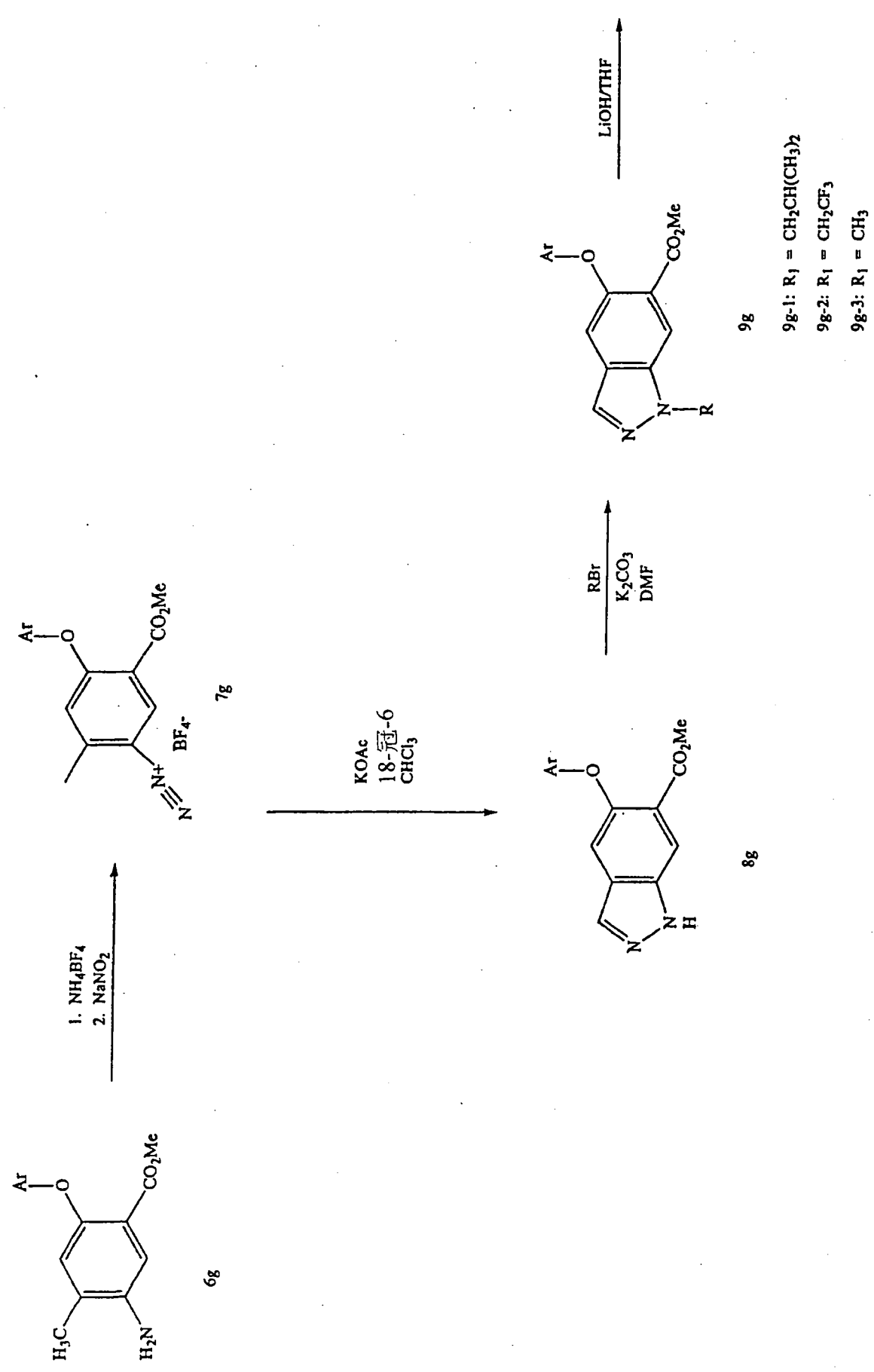
第28圖



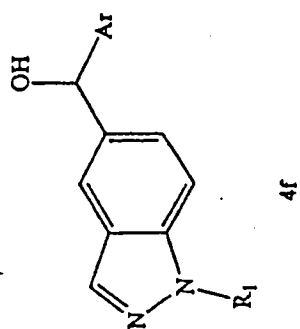
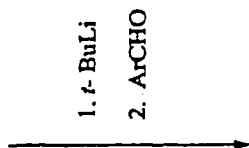
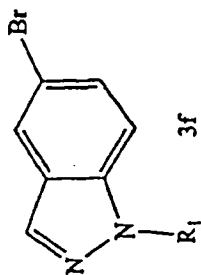
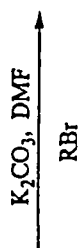
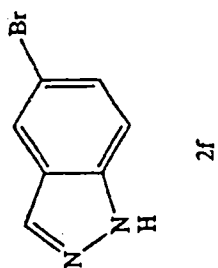
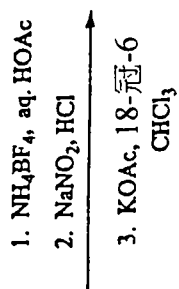
第 29 圖



第 30A 圖

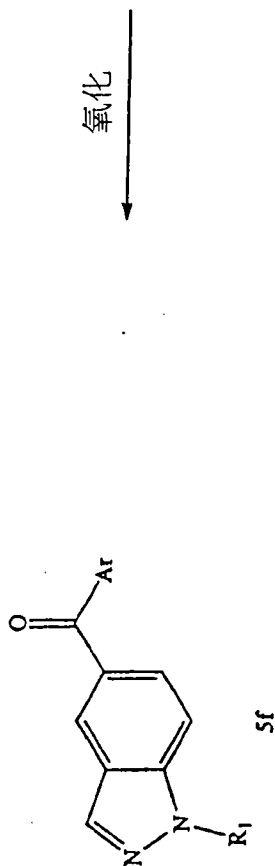
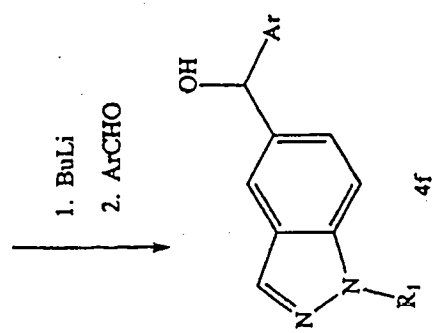
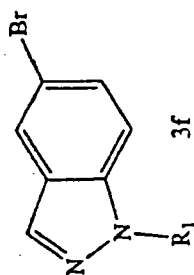
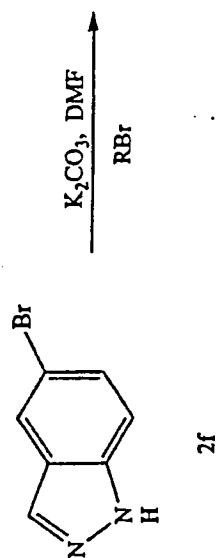
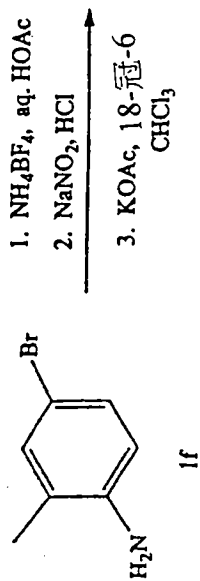


第 30B 圖



4f-1: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
 4f-2: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 4-FPh
 4f-7: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
 4f-8: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
 4f-9: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
 4f-10: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-MePh

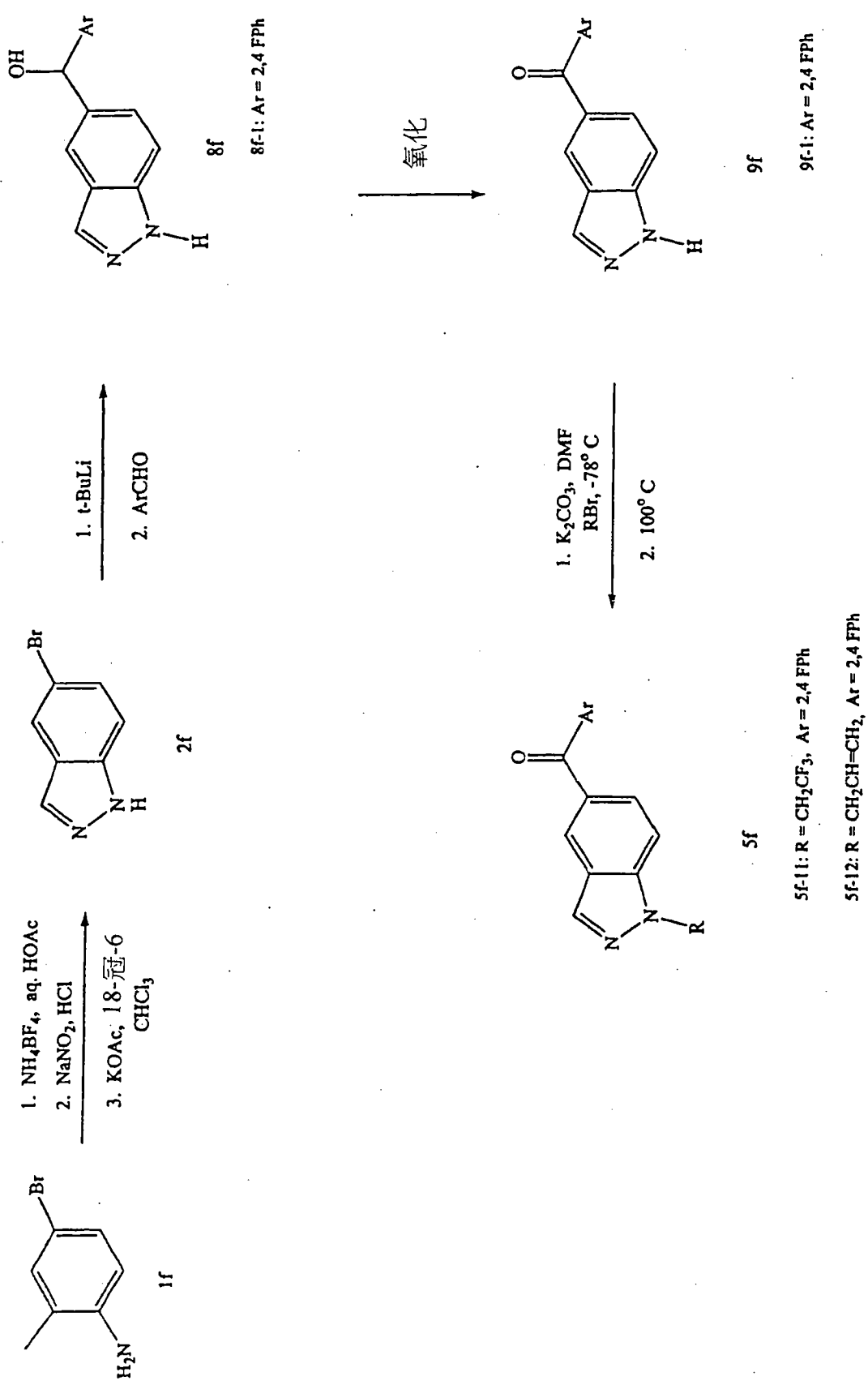
圖
第31



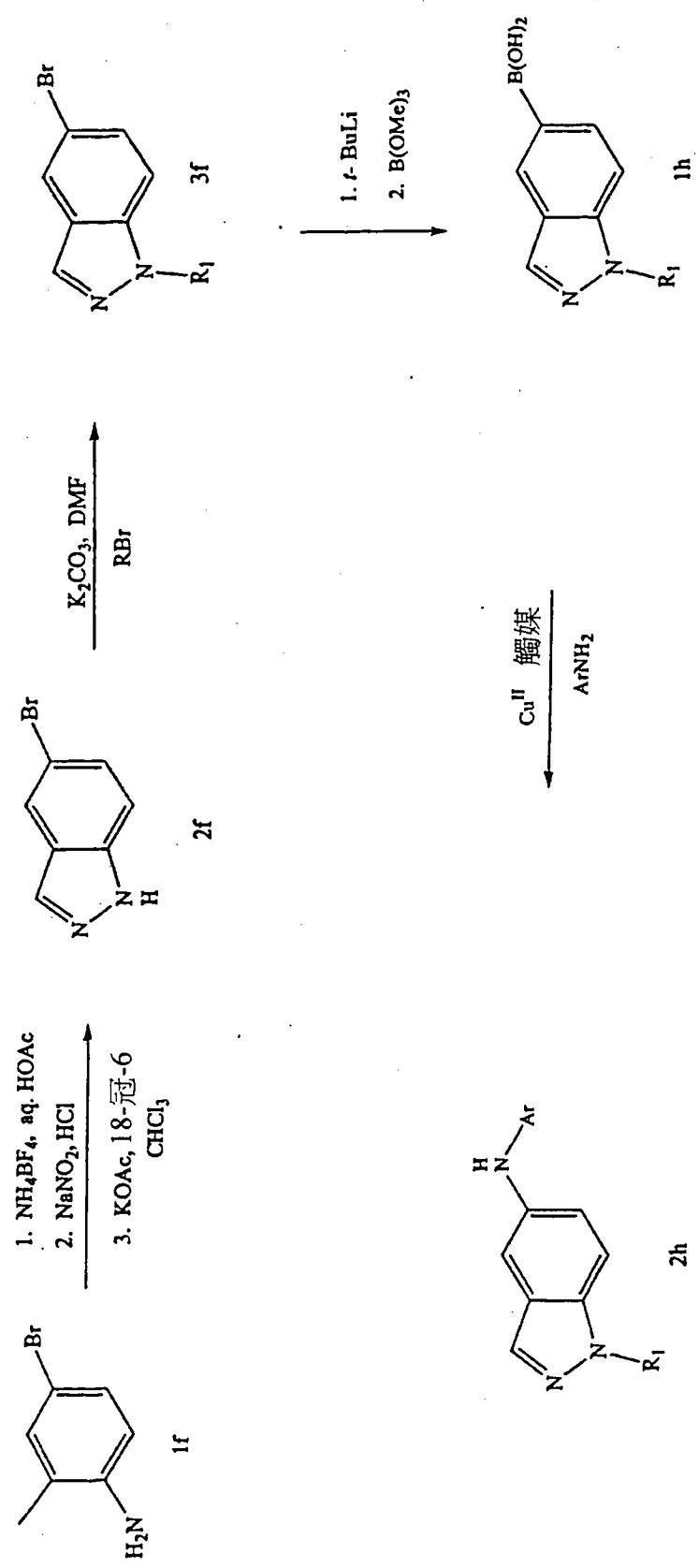
- 5f-1: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
5f-2: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 4-FPh
5f-7: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
5f-8: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
5f-9: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
5f-10: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-MePh

- 4f-1: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
4f-2: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 4-FPh
4f-7: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
4f-8: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
4f-9: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
4f-10: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2-MePh

第 32 圖

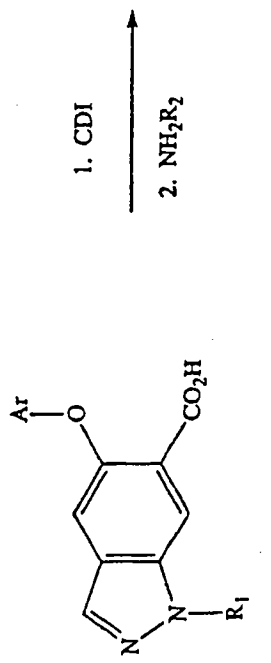


第 33 圖



- 2h-1: R₁ = CH₂CH(CH₃)₂, Ar = 2,4-FPh
2h-2: R₁ = CH₂CH(CH₃)₂, Ar = 4-FPh
2h-9: R₁ = CH₂CH(CH₃)₂, Ar = 2,4-ClPh
2h-10: R₁ = CH₂CH(CH₃)₂, Ar = 2-MePh

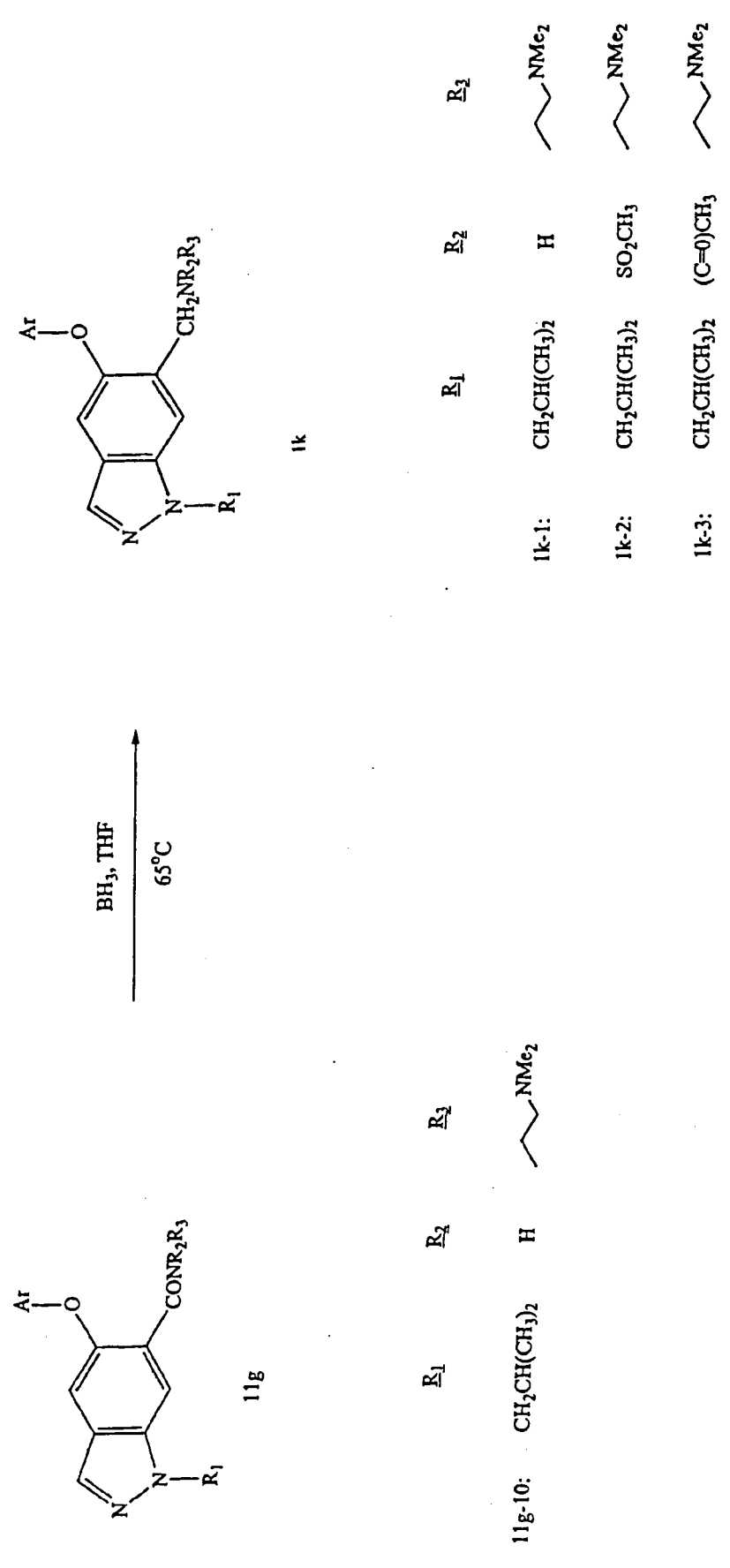
第 34 圖

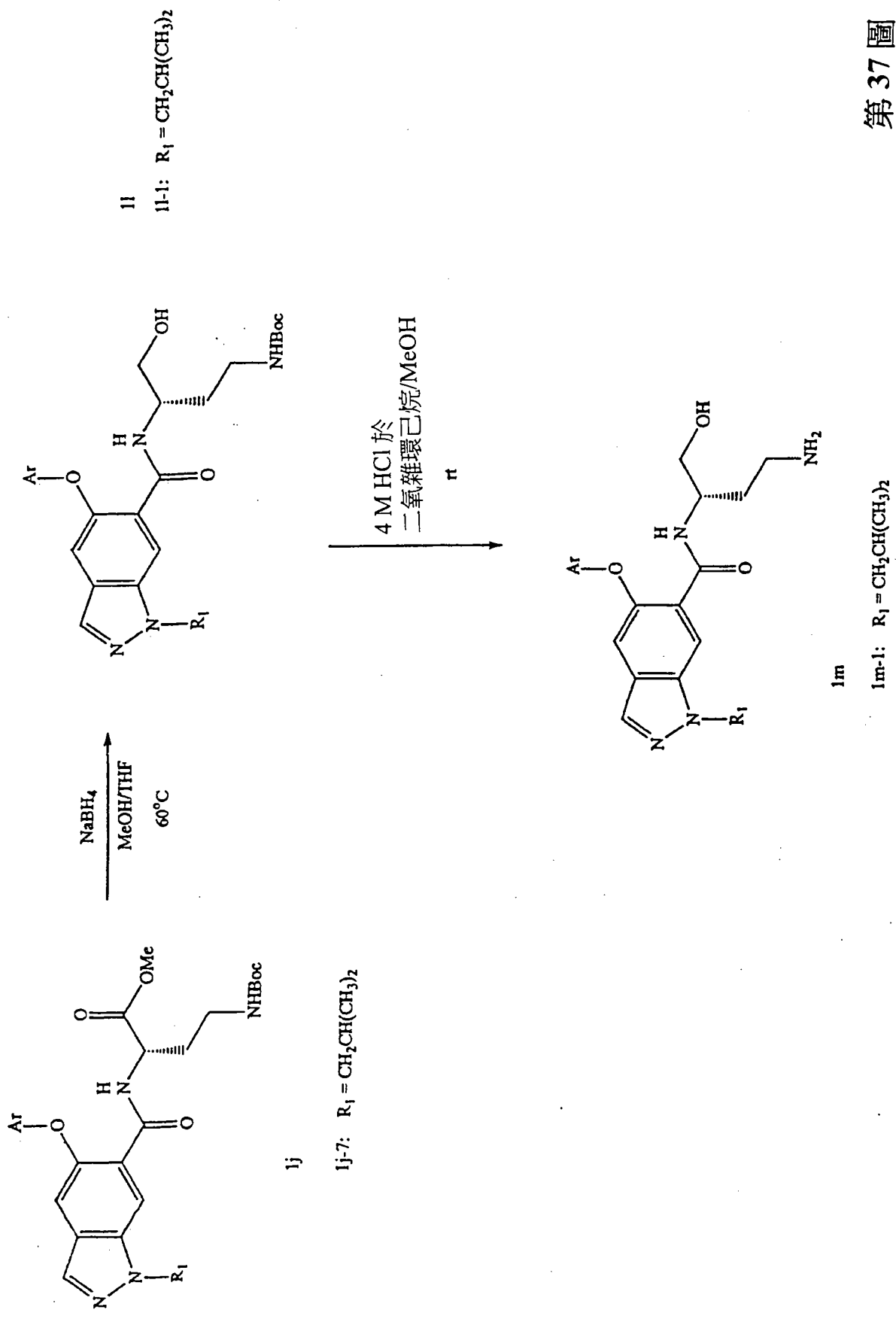


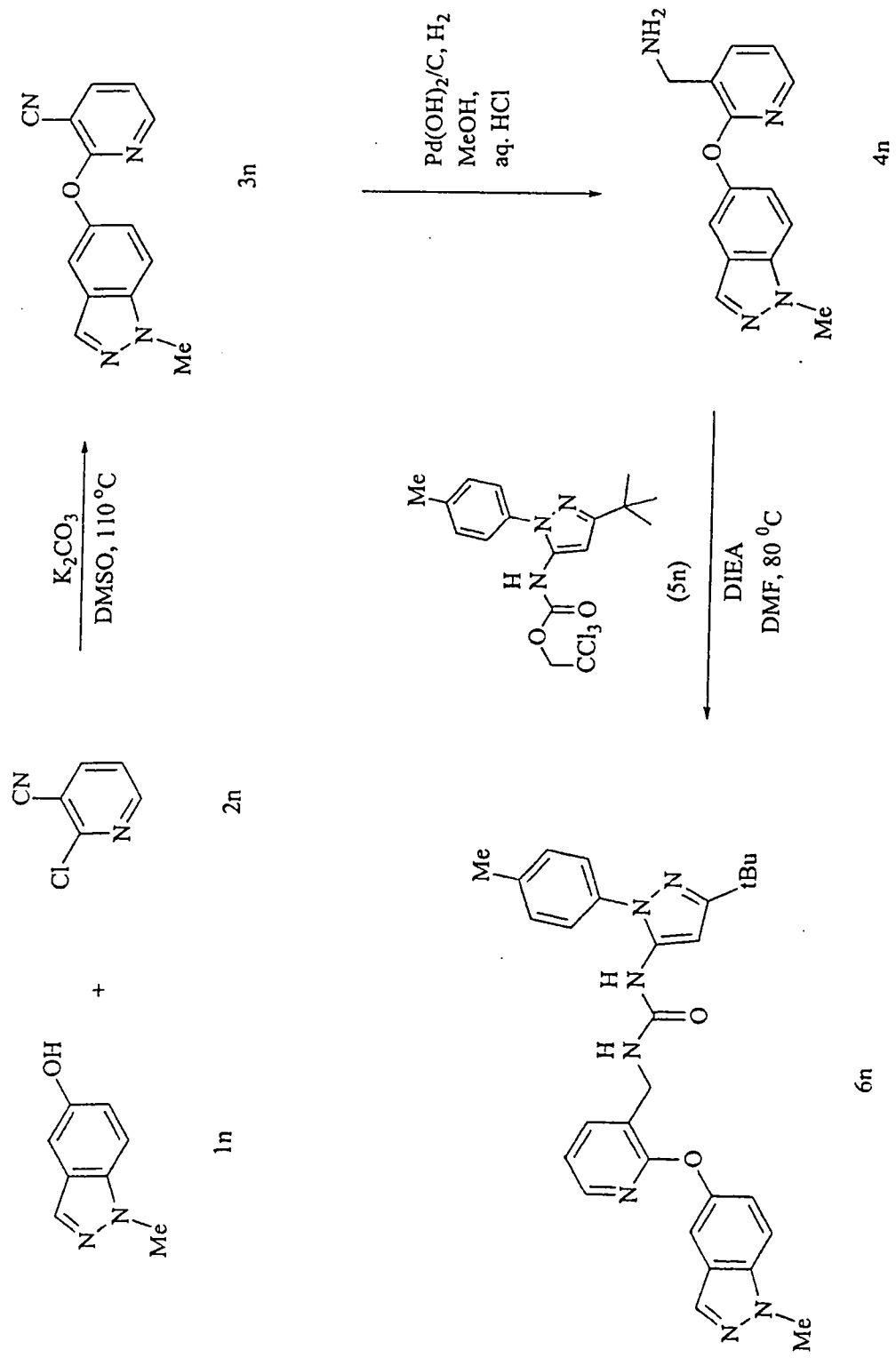
10g

1j

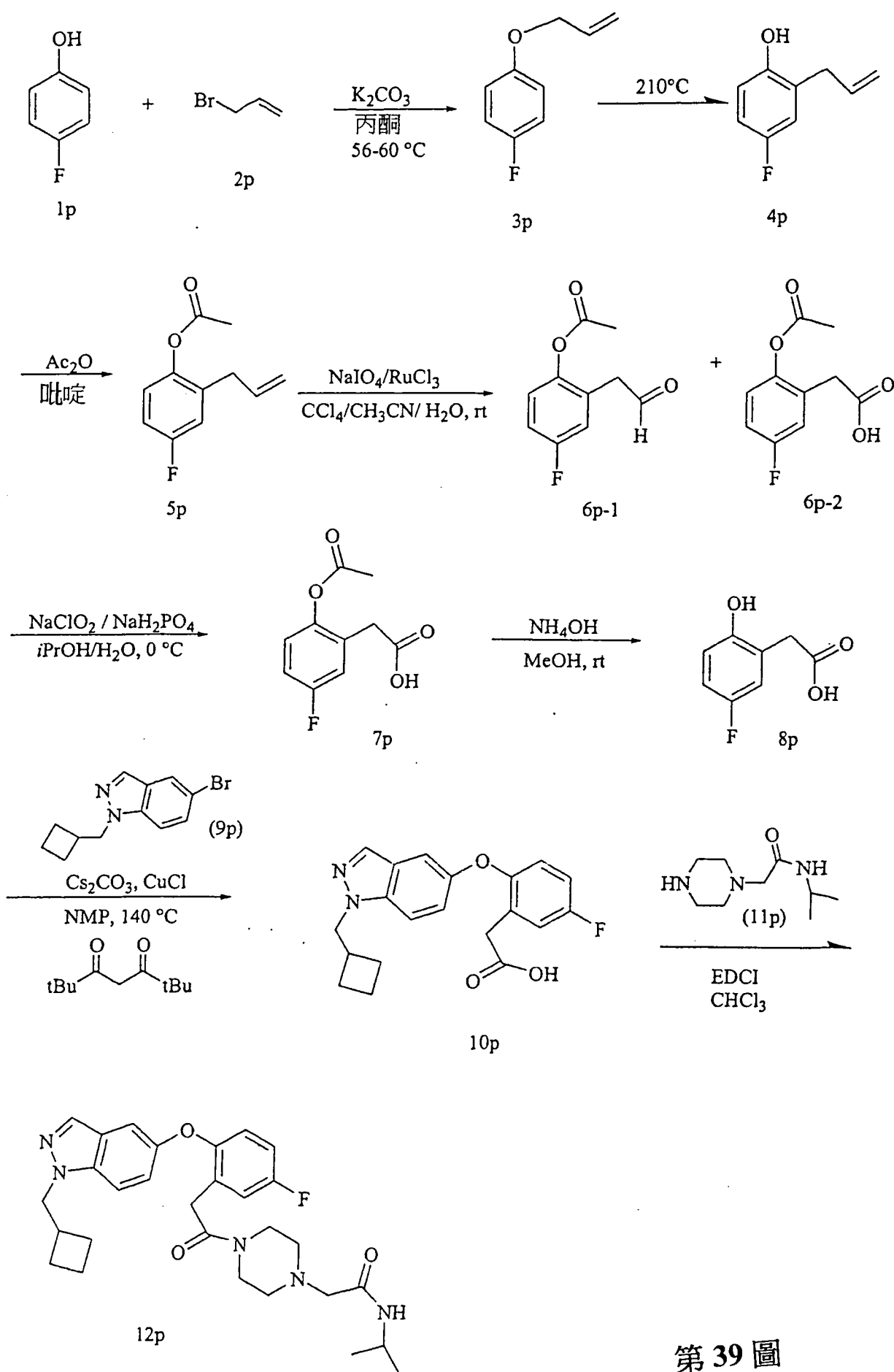
	R_1	R_2	Ar
1j-1:	H	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-2:	H	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-3:	<chem>CC(F)(F)F</chem>	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-4:	<chem>CC(F)(F)F</chem>	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-5:	CH ₃	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-6:	CH ₃	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh
1j-7:	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>CC(CNC(=O)OCC)C(=O)OC</chem>	4-FPh

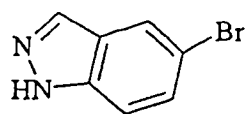




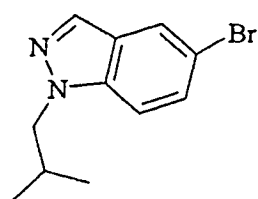
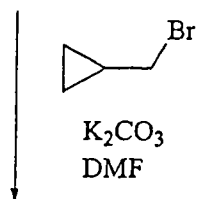


第 38 圖

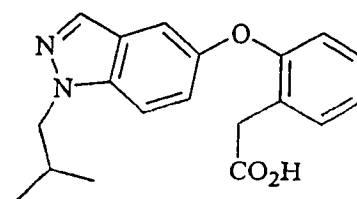
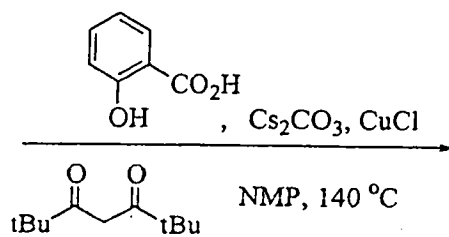




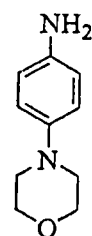
13p



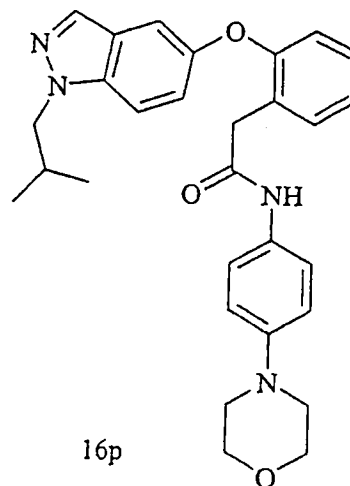
14p



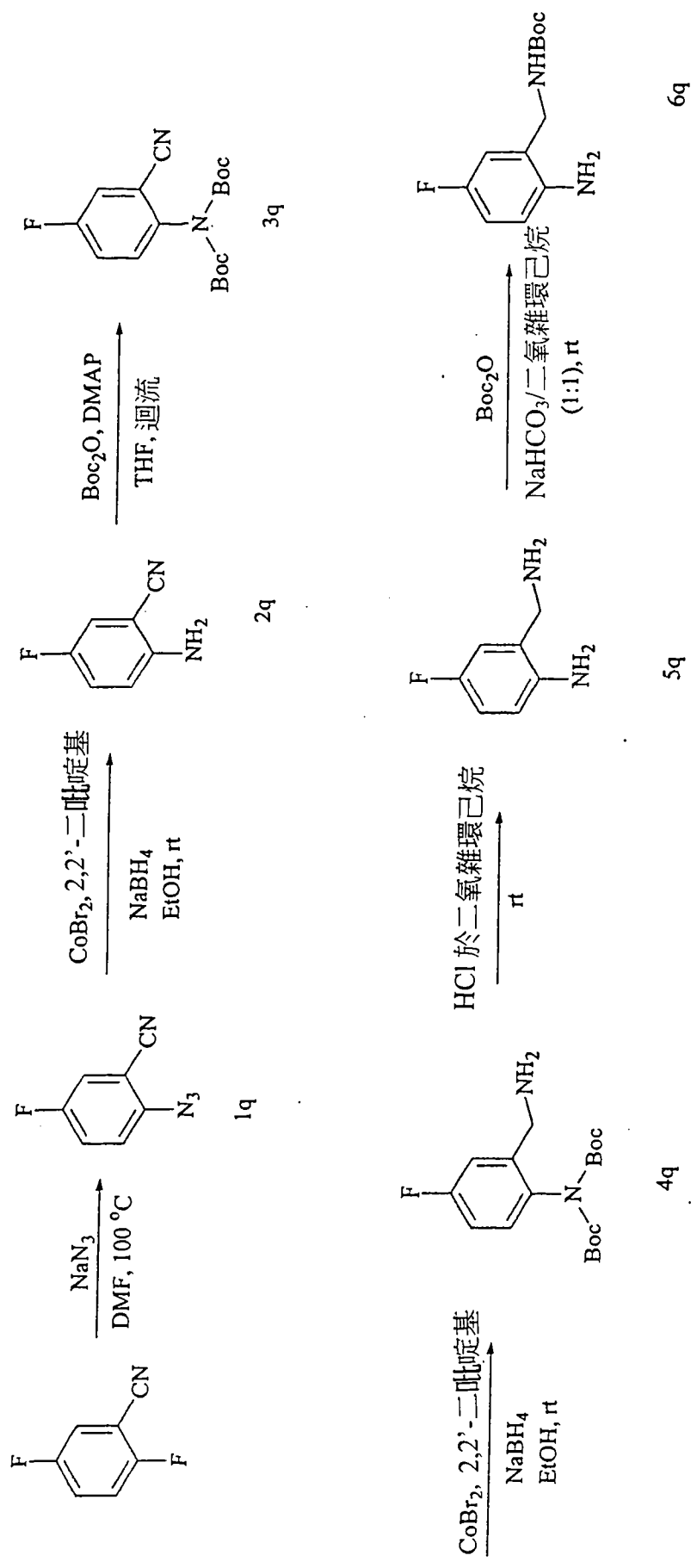
15p



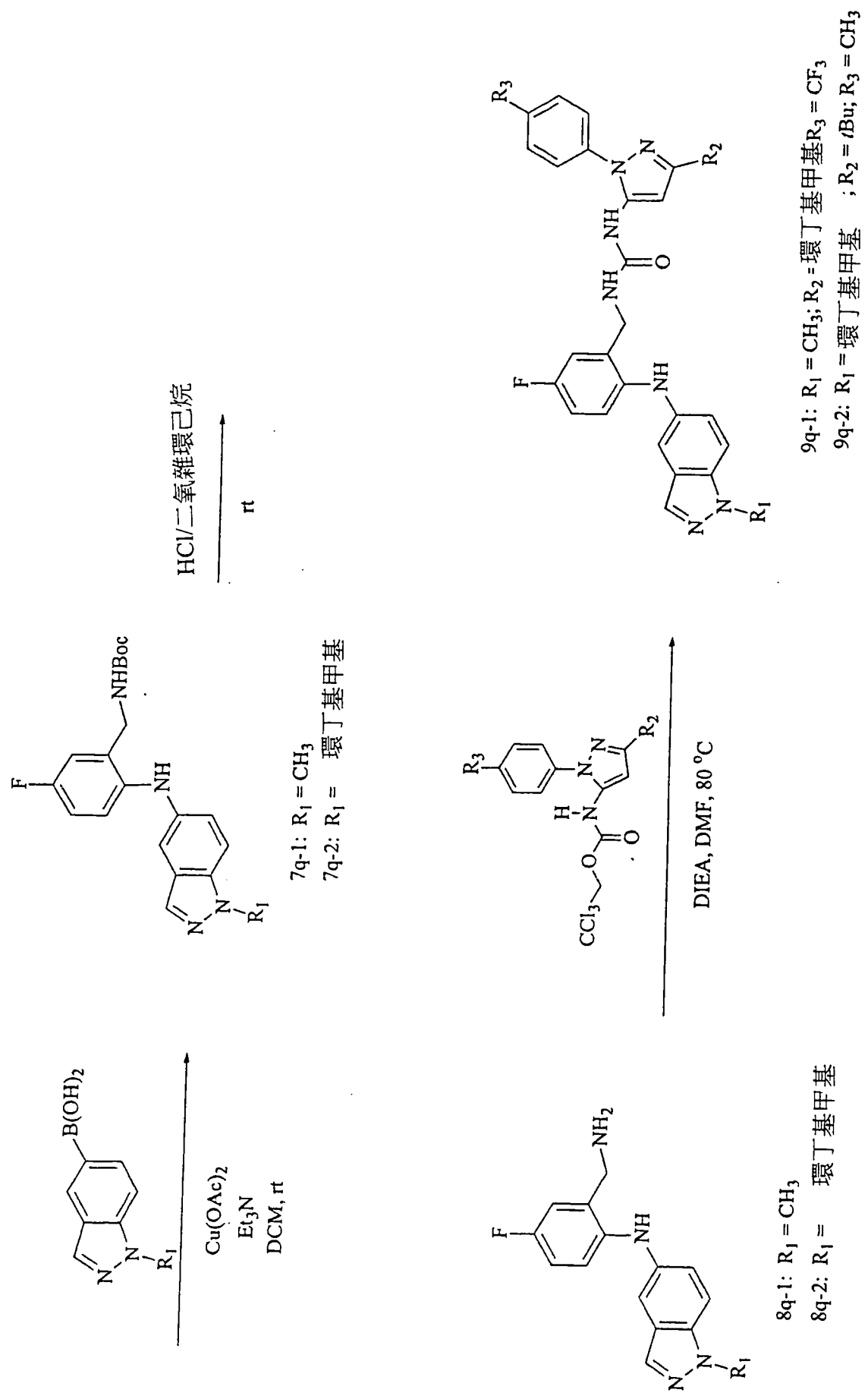
PyBOP
DIEA



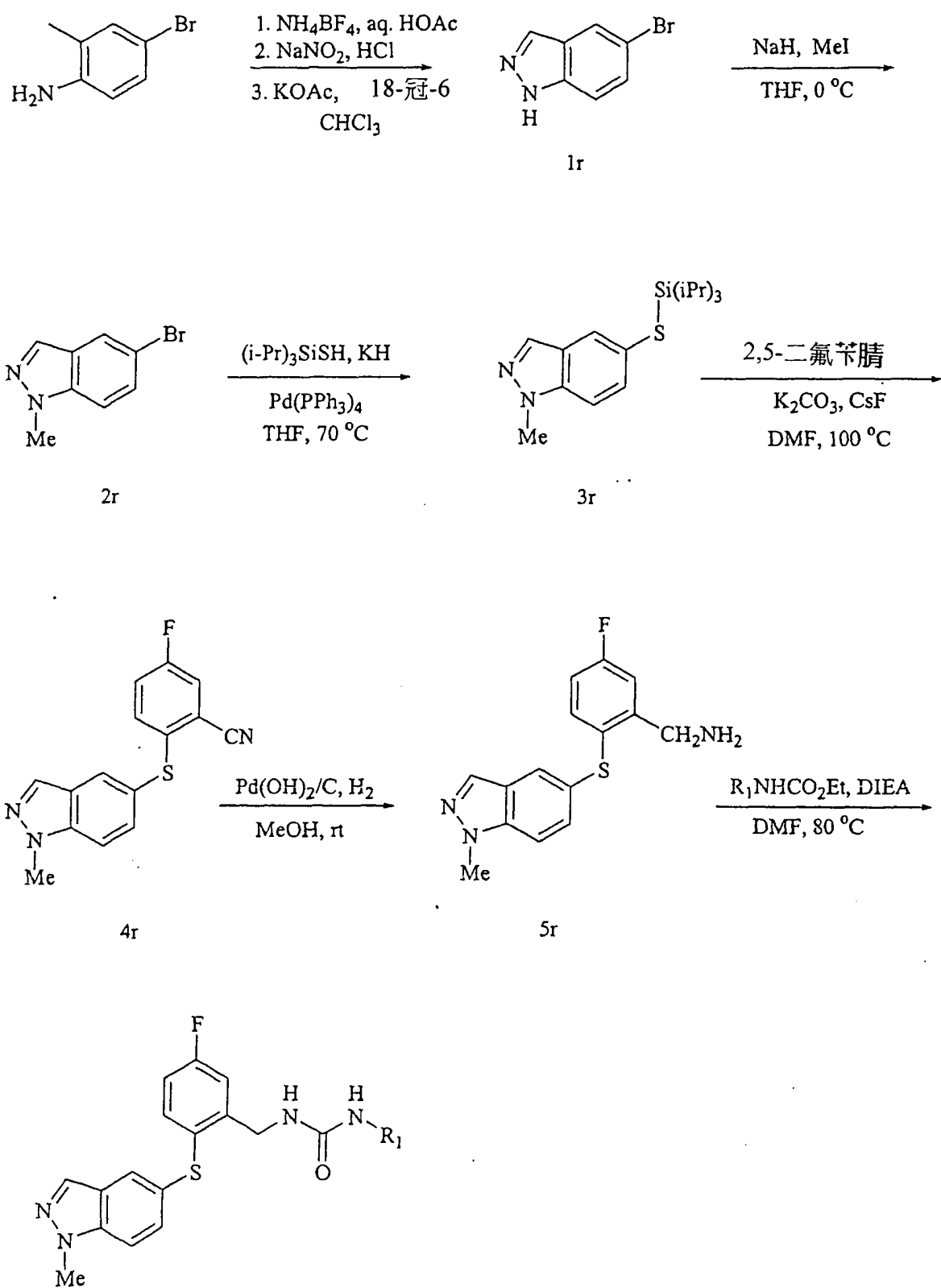
16p

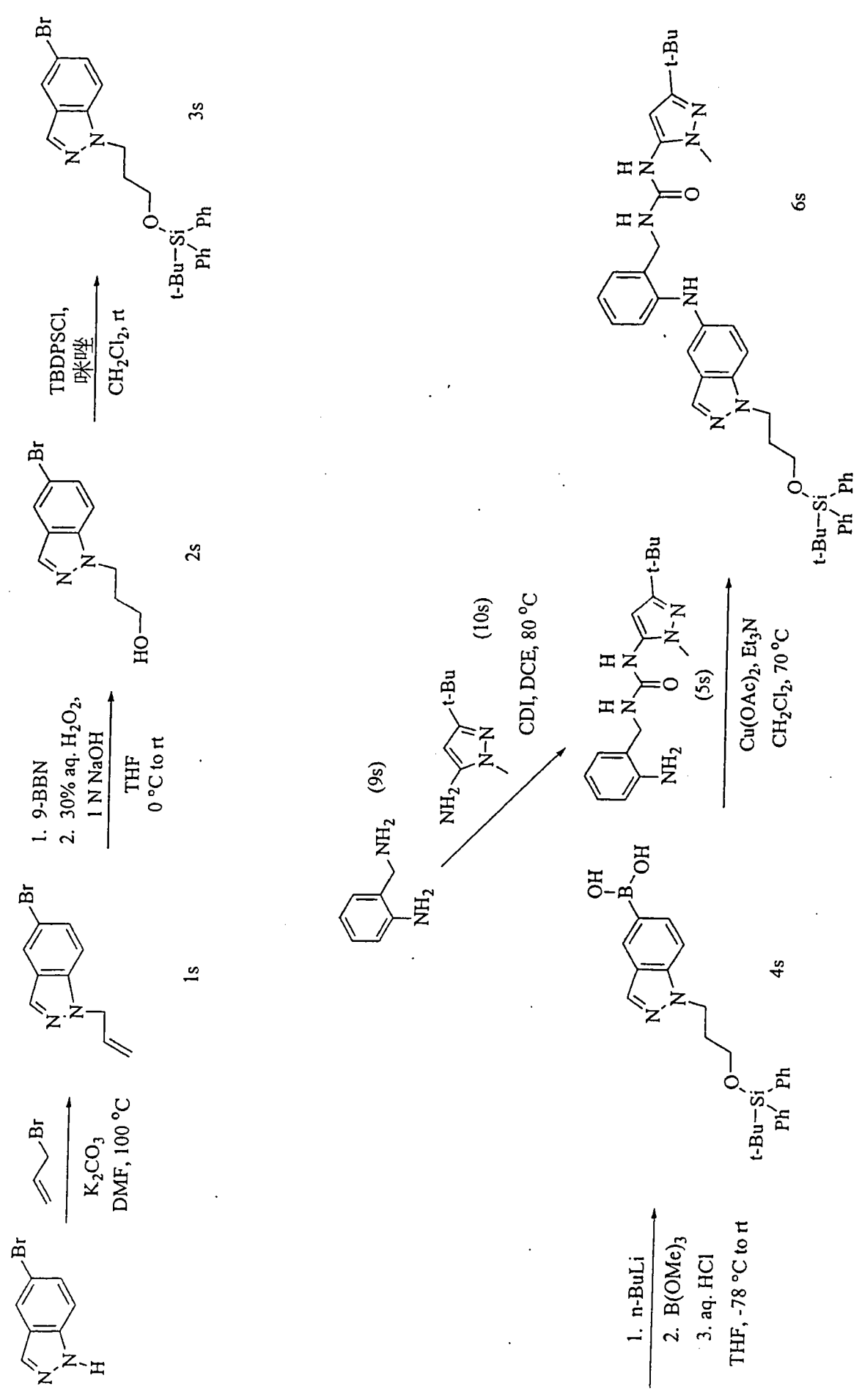


第41A圖

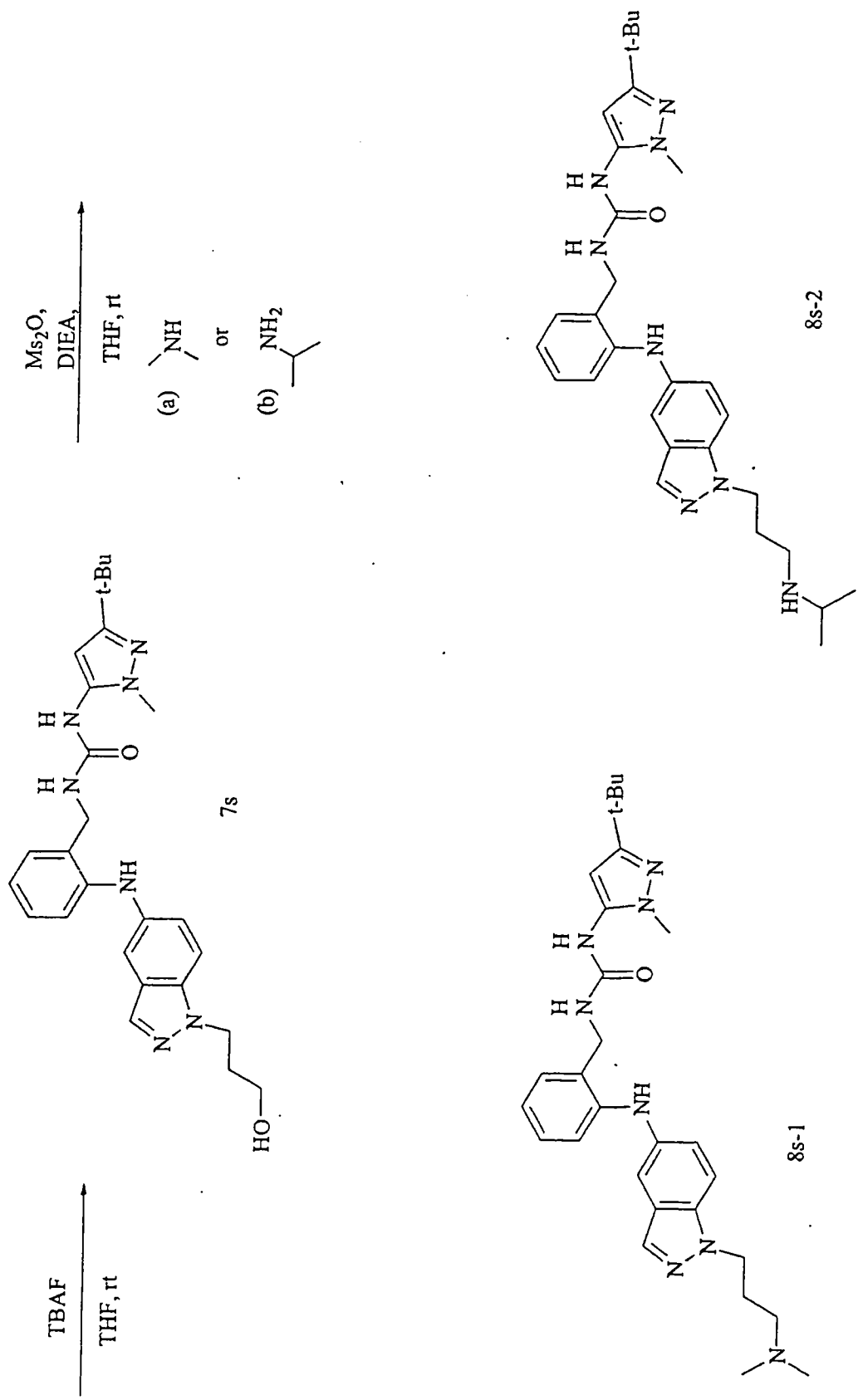


第 41B 圖

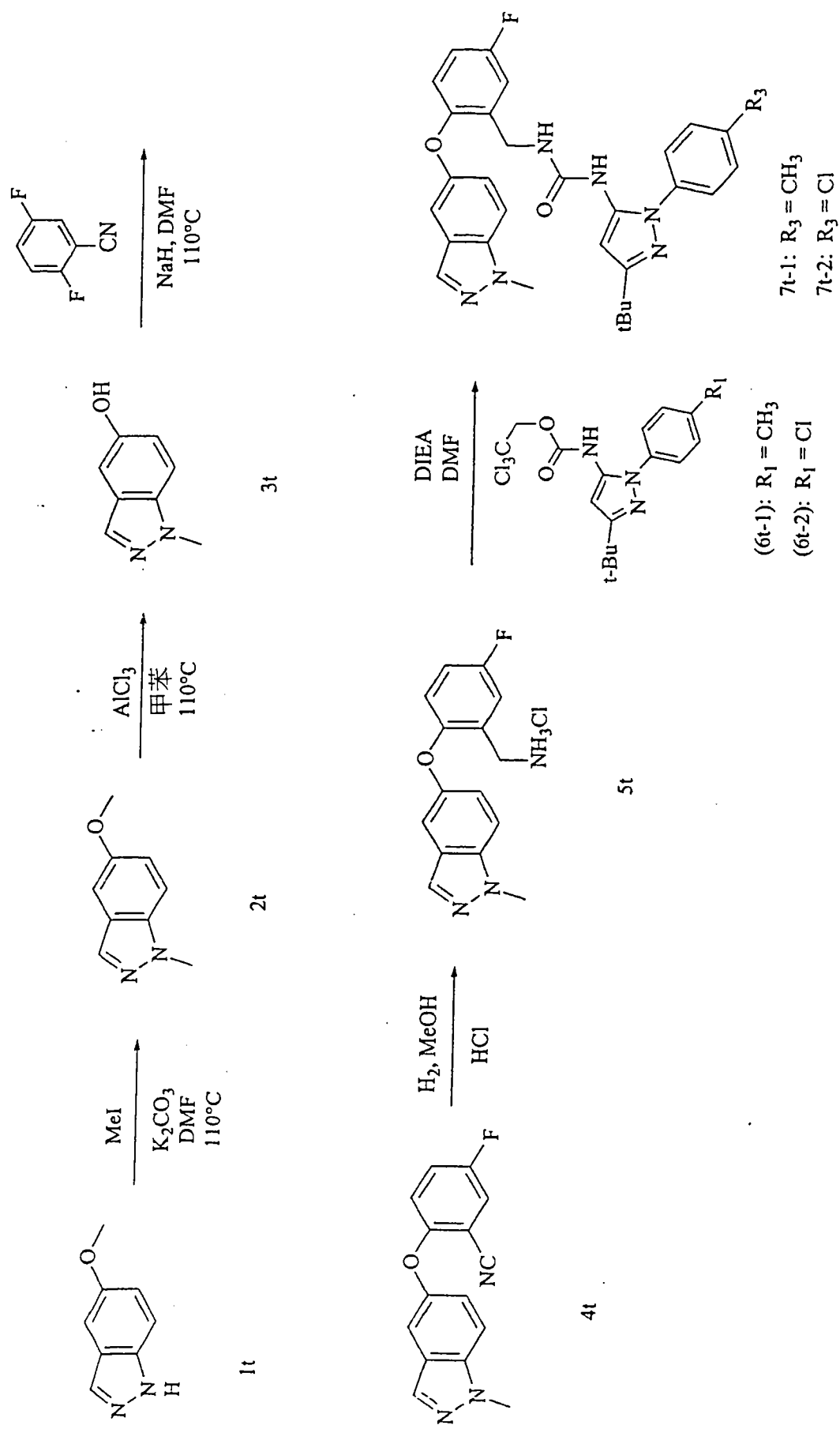


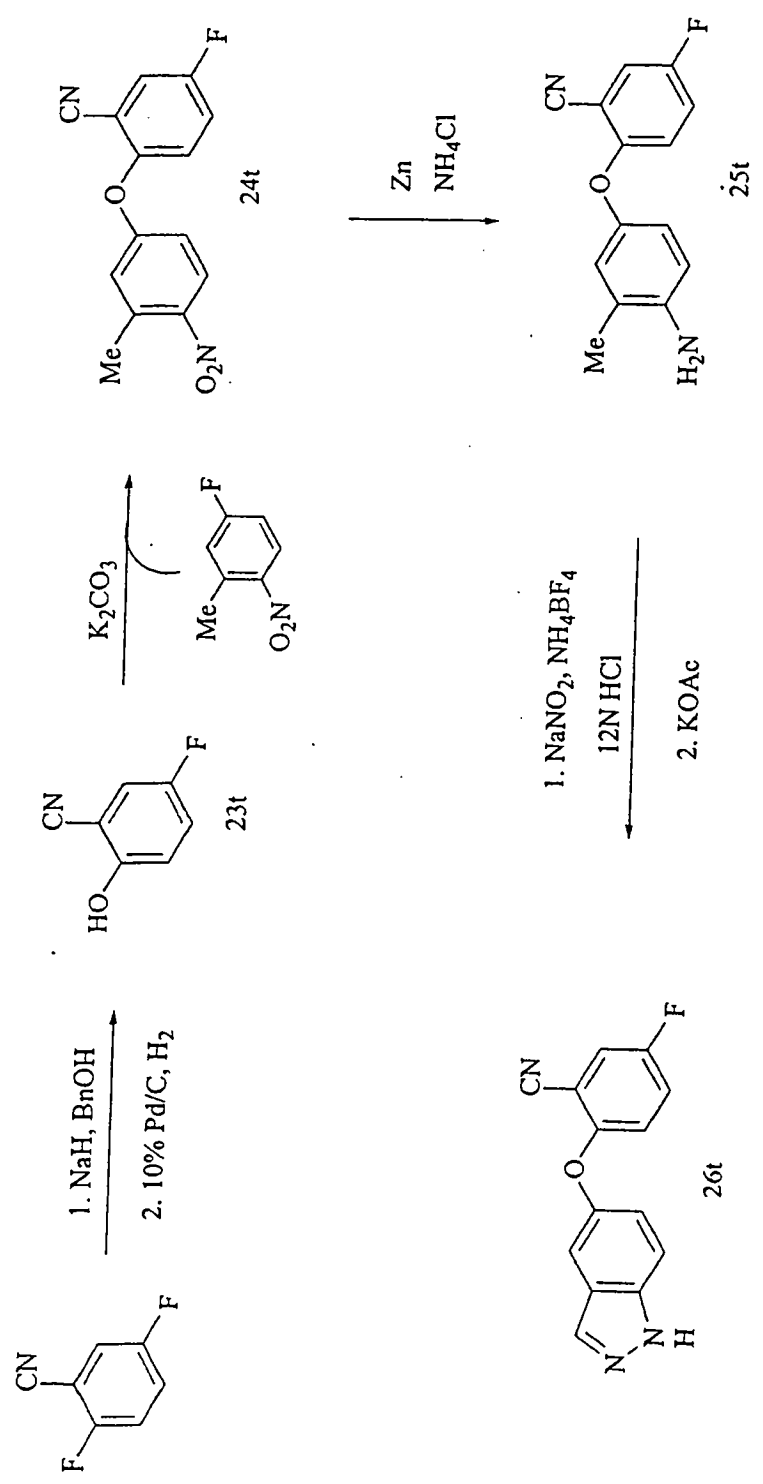


第 43A 圖

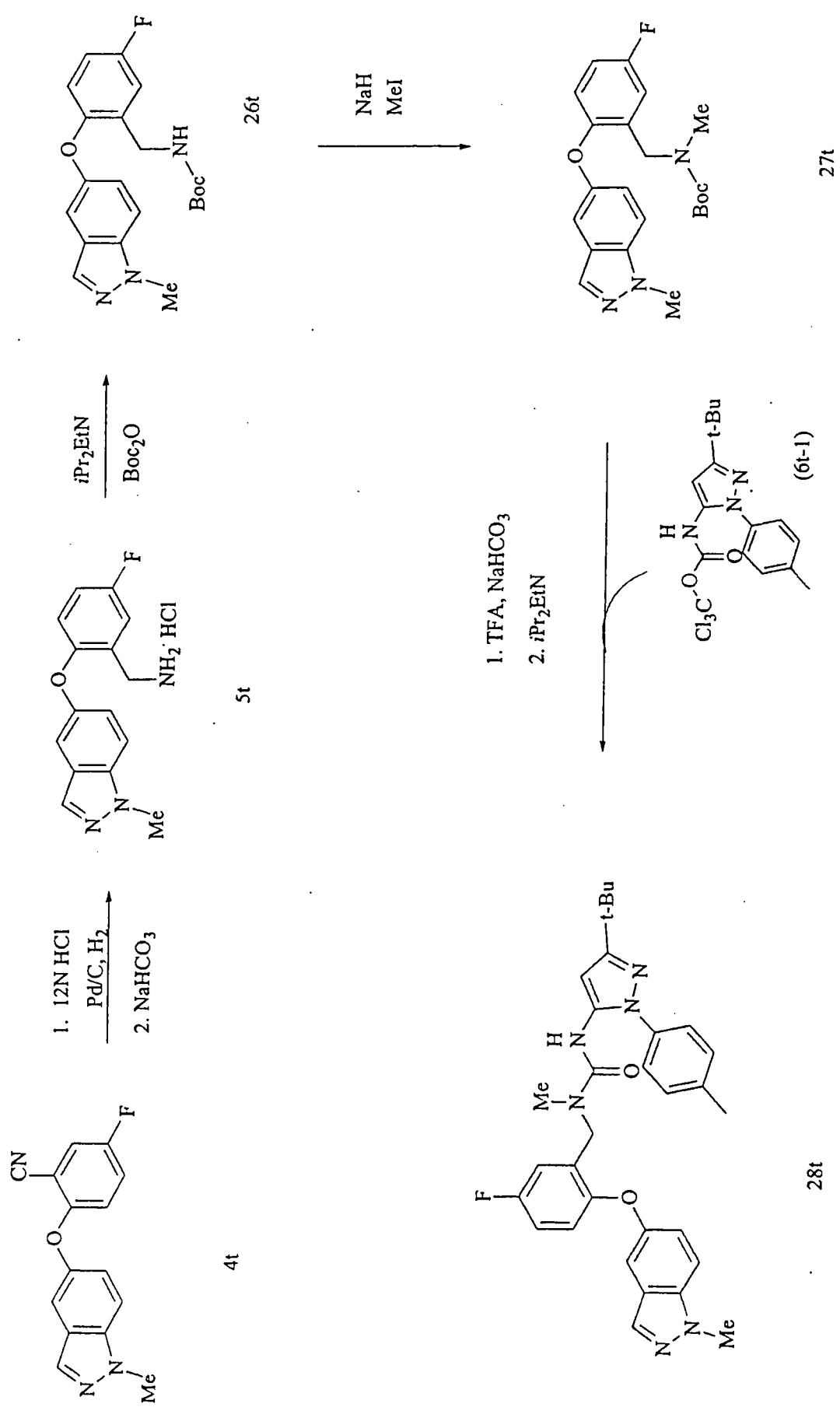


第 43B 圖

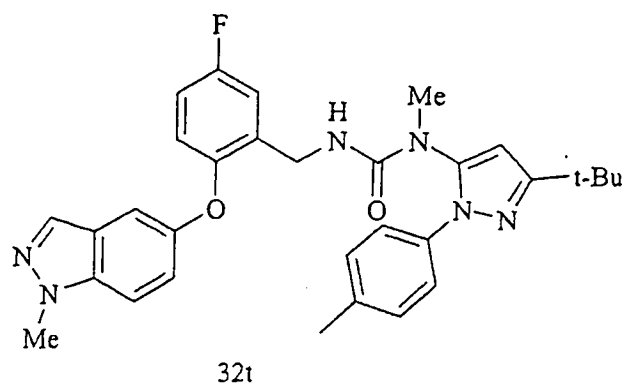
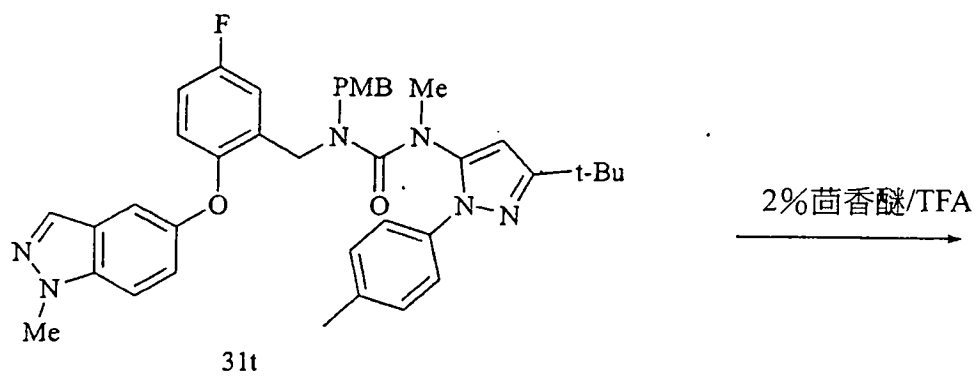
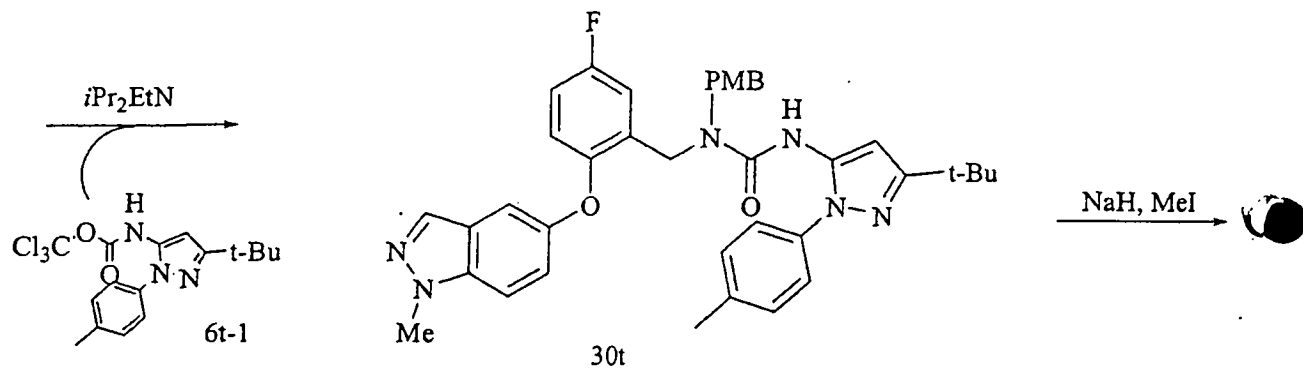
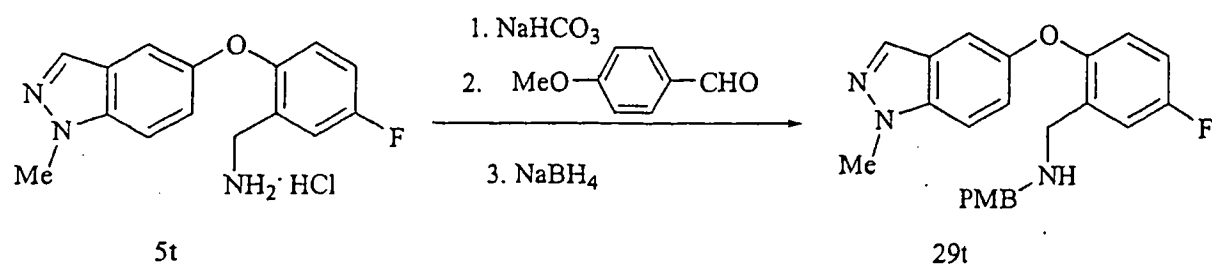


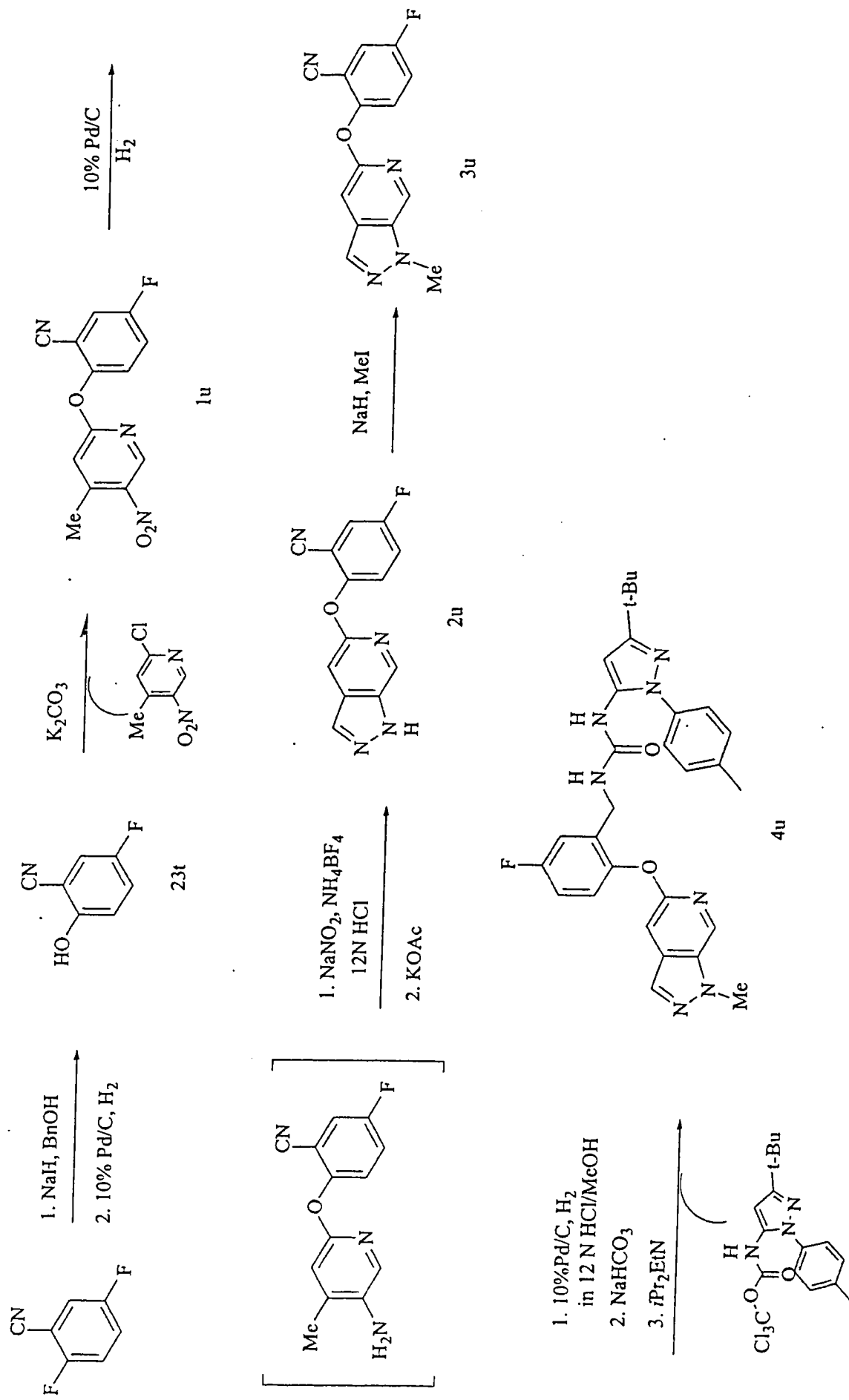


第 45 圖

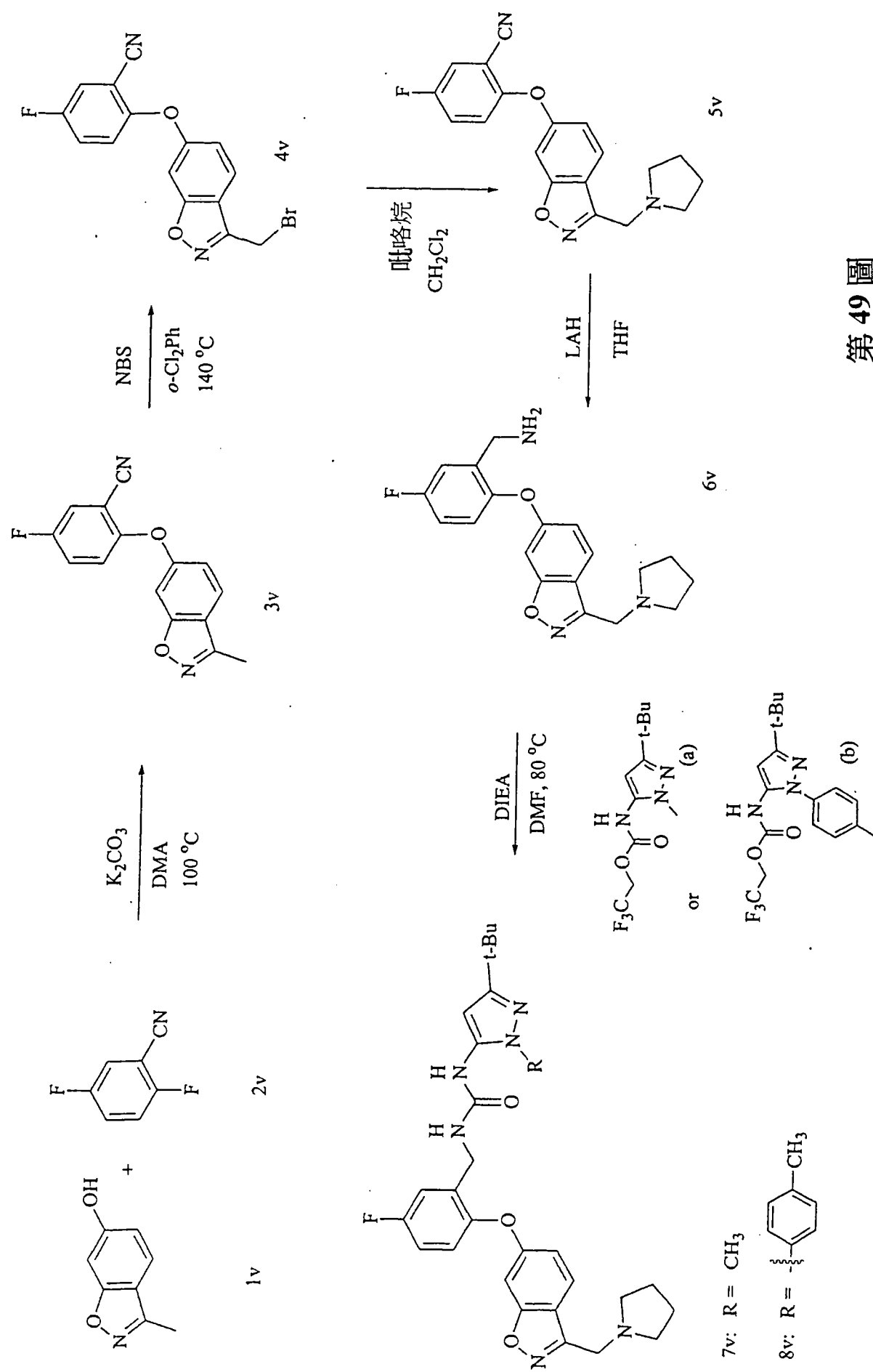


第 46 圖

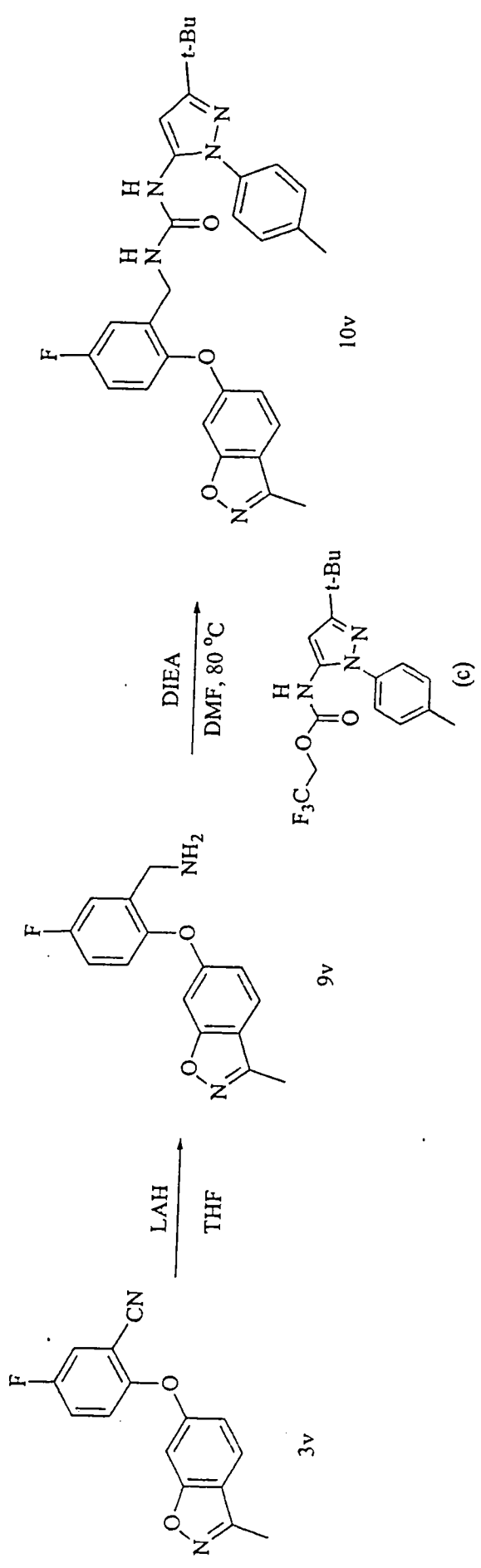




第 48 圖



第 49 圖



第 50 圖

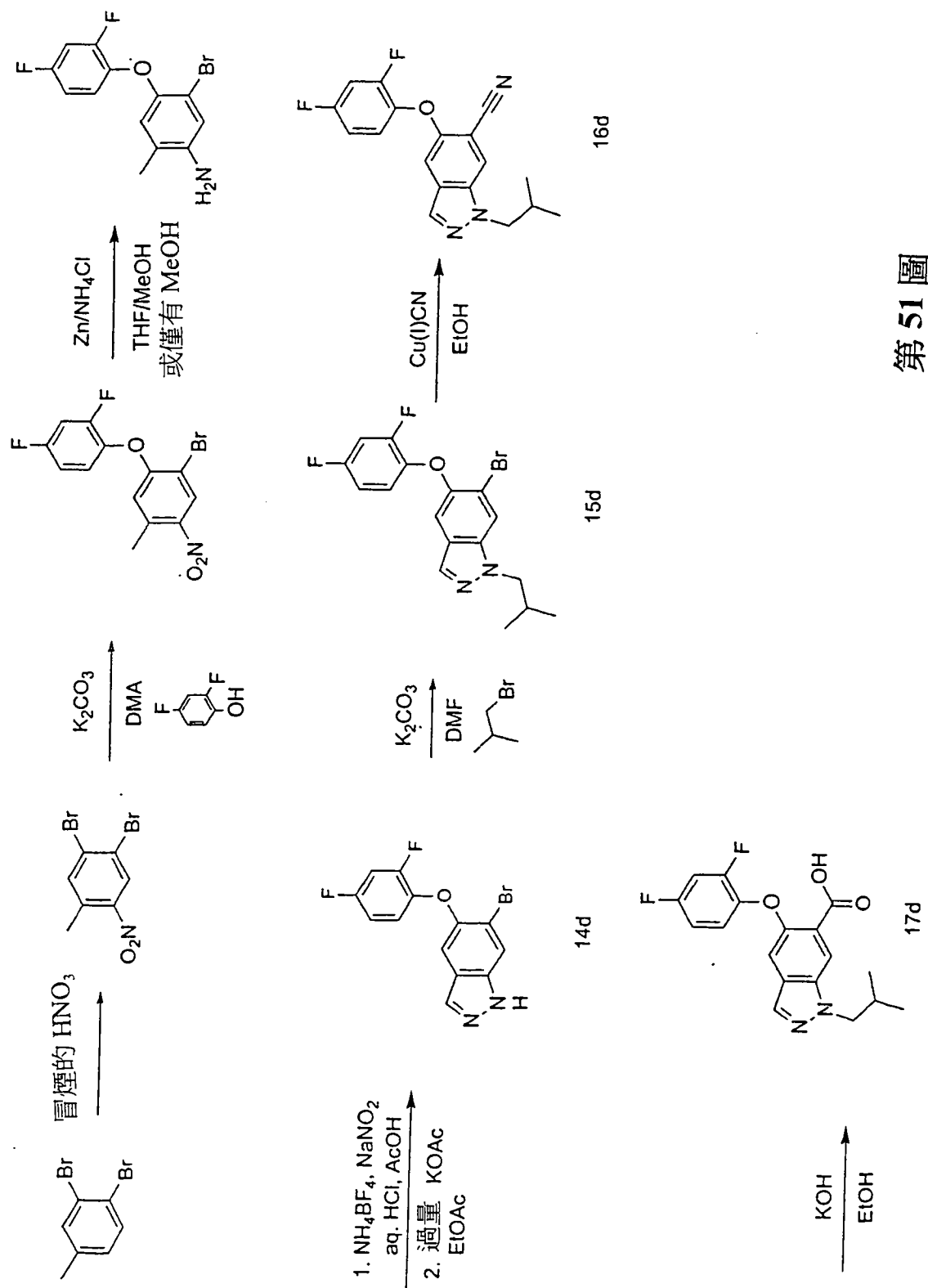
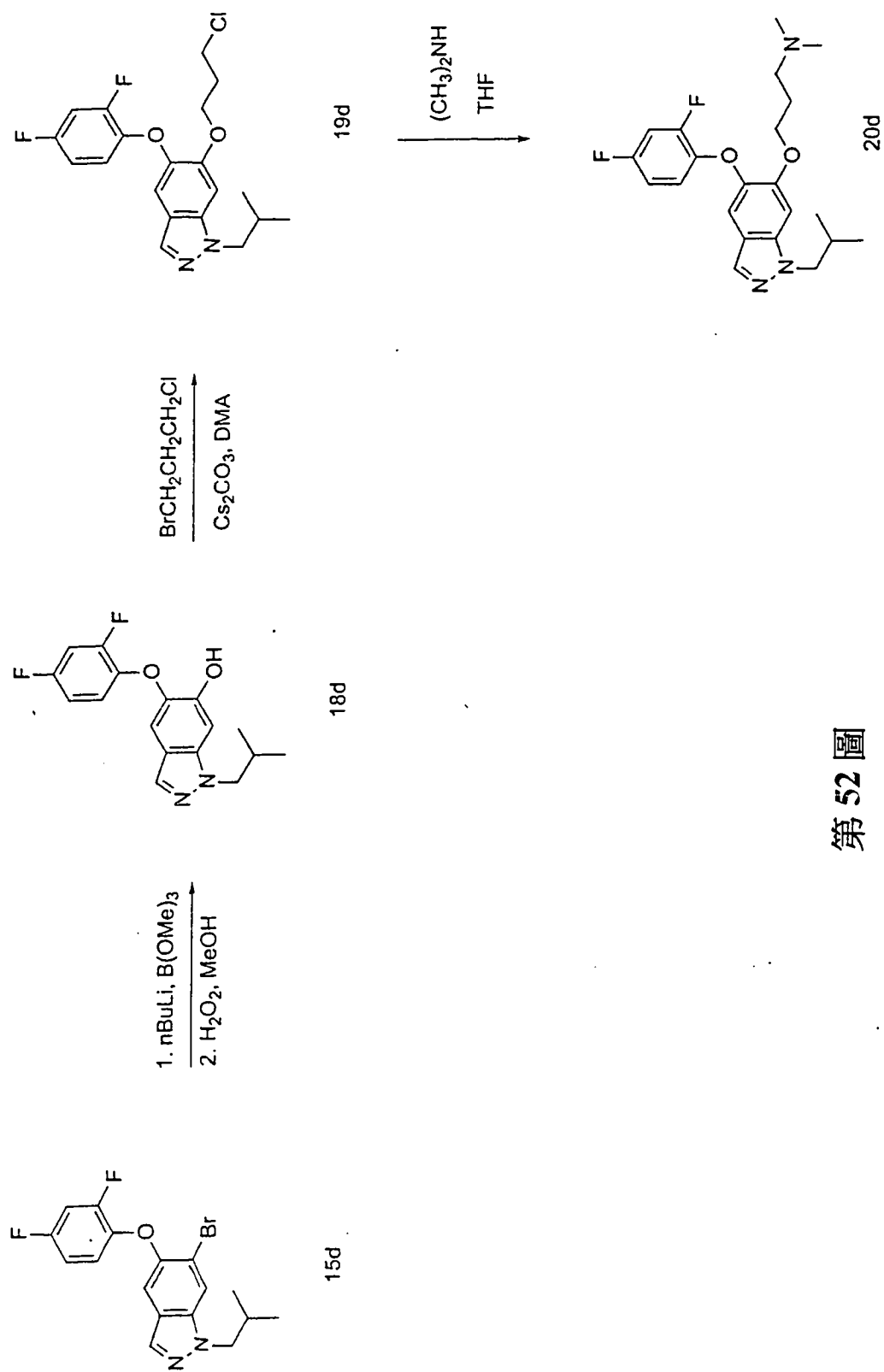
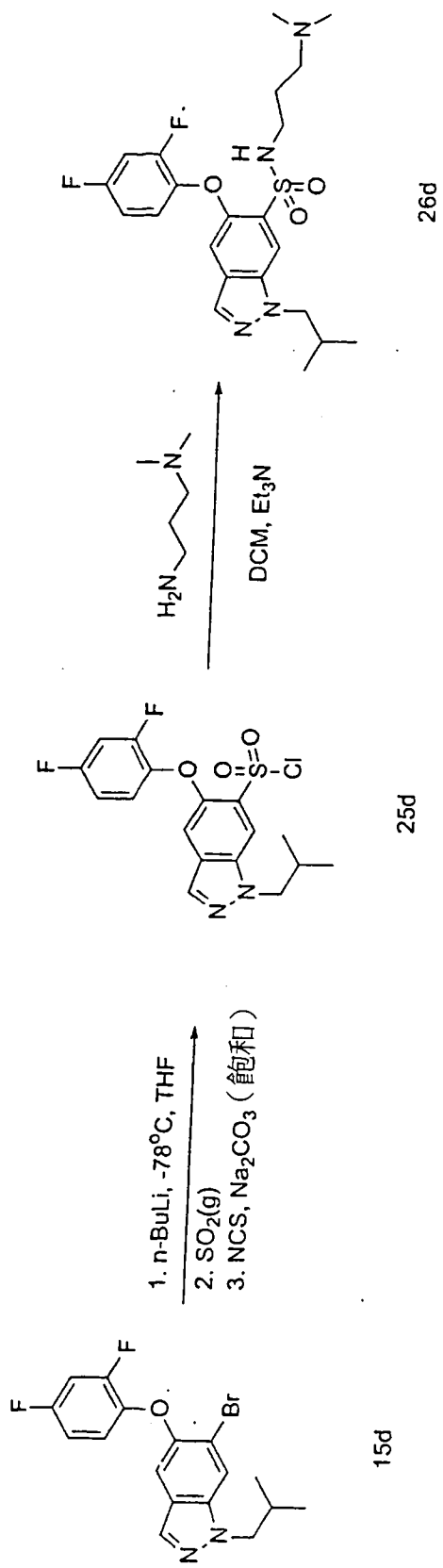


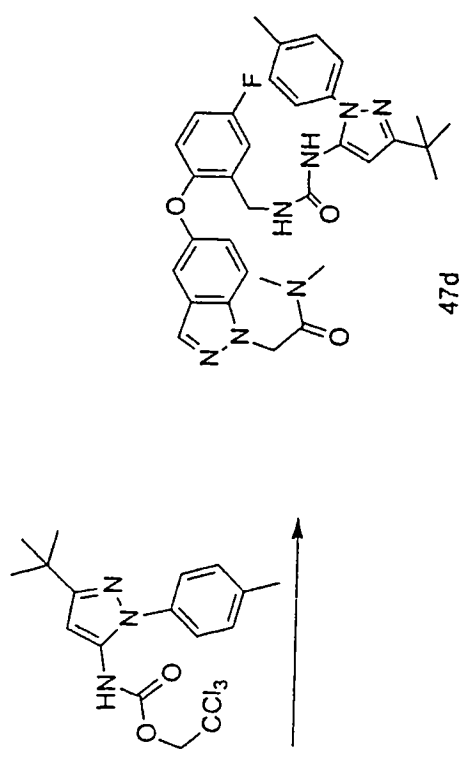
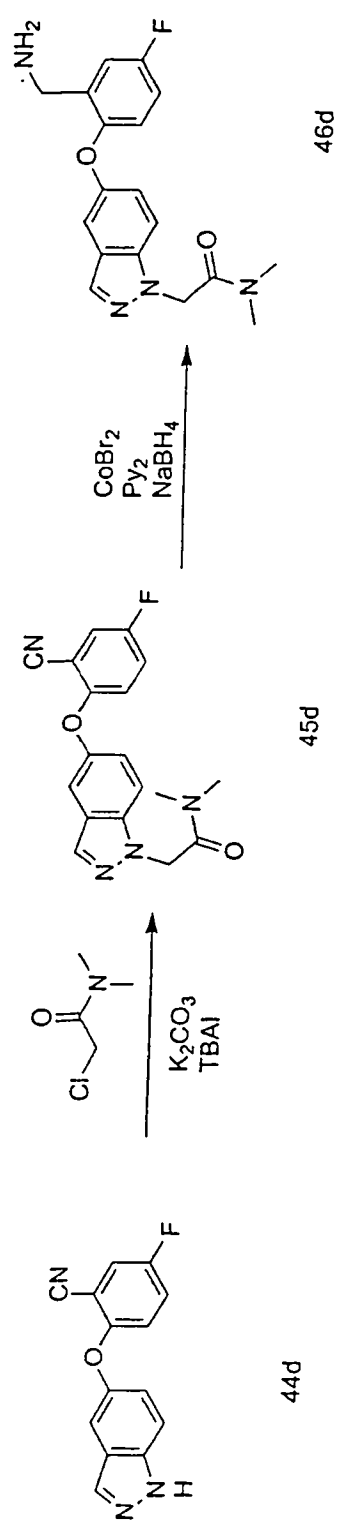
圖 51 第



第 52 圖



第 53 圖



第 54 圖

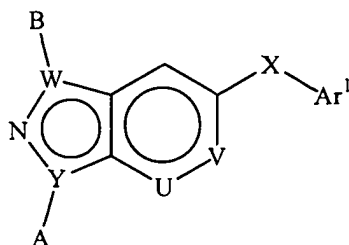
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



玖、發明說明：**關連申請案之交互參考資料**

本申請案主張美國序號 10/688,849，申請日 2003 年 10 月 15 日以及序號 10/378,164，申請日 2003 年 3 月 3 日之優先權，兩者之完整內容均以引用方式納入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於 p38 MAP 激酶及相關激酶之新穎抑制劑、包含該等抑制劑之醫藥組合物、以及製備這些抑制劑之方法。它們是有效於治療發炎、骨關節炎、類風溼性關節炎、牛皮癬、克隆氏病（Crohn's disease）、發炎性腸疾病、癌症、自體免疫疾病，以及有效於治療其他細胞激素介導的疾病。

【先前技術】

許多慢性及急性發炎症狀係與前發炎細胞激素的過量產生有關。這樣的細胞激素包括但並不限於腫瘤壞死因子 α （TNF- α ）、介百素 1 β （IL-1 β ）、介百素 8（IL8）及介百素 6（IL6）。類風溼性關節炎（RA）是一種慢性疾病，其中 TNF- α 及 IL-1 β 是與疾病的發作以及這個使人衰弱的症狀所觀察到的骨骼及關節破壞之進程有關。最近核准的類風溼性關節炎之治療，已包括可溶性的 TNF- α 受體（依那西普（etanercept））及 IL-1 受體拮抗劑（阿那白滯素（anakinra））。這些治療係藉由阻斷它們個別細胞激素結合至它們天然受體的能力而作用。其他治療細胞激素介導的疾病之方法，目前正在研究中。一種這樣的方法

個別由不同的基因所編碼，形成了涉及細胞對各種刺激（包括滲透休克、UV 光及細胞激素介導事件）的反應之激酶系列反應的一部份。這四個 p38 的異構形被認為可調控不同形態的細胞間訊息傳遞。它的活化是訊息傳遞事件系列反應的一部份，可導致前發炎細胞激素（像是 $\text{TNF-}\alpha$ ）的合成及產生。p38 藉由將包括其他激酶及轉錄因子的下游基質磷酸化而作用。可抑制 p38 激酶的作用劑已顯示可阻斷細胞激素的產生，其包括但並不限於活體外及活體內模式中的 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 IL-1 β ，Adams J.L. 等人，*Prog. Med. Chem.* 38：1-60（2001）。

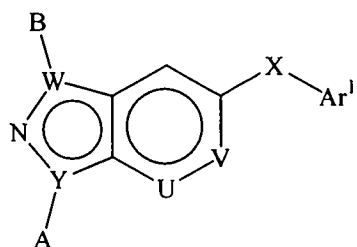
當於活體外以脂多醣（LPS）刺激時，周邊血單核細胞（PBMCs）已顯示可表現並分泌前發炎細胞激素。當 PBMCs 在 LPS 刺激前以這樣的化合物前處理時，p38 抑制劑可有效地阻斷這個作用。Lee J.C. 等人，*Int. J. Immunopharm.* 10：835-843（1998）。在發炎疾病的動物模式中，p38 抑制劑的功效已顯示可說明這些抑制劑的作用之基本機轉的研究。p38 在細胞對 IL-1 及 TNF 的反應中之角色，已在許多關於發炎反應的細胞系統中，利用吡啶咪唑抑制劑而研究：內皮細胞及 IL-8，Hashimoto S. 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293：370-375（2001）；纖維母細胞及 IL-6/GM-CSF/PGE2，Beyaert R. 等人，*EMBO. J.* 15：1914-1923（1996）；嗜中性細胞及 IL-8，Albanyan E.A. 等人，*Infect. Immun.* 164：3018-3025（2000）；以及平滑肌細胞及 RANTES，Maruoka S. 等人，*Am.*

抑制劑，Boehm J.D. 及 Adams J.L.，*Exp. Opin. Ther. Patents* 10：25-37（2000）。本發明說明一系列新穎的經取代之 2-氮雜-[4.3.0]-雙環雜芳香族化合物，作為有效於治療發炎、骨關節炎、類風溼性關節炎、癌症、自體免疫疾病以及治療其他細胞激素介導的疾病之 p38 抑制劑。

【發明內容】

發明概述

本發明提供化合物、製造這些化合物的方法、以及包含這些化合物的醫藥組合物，其可抑制 p38 α 以及相關 p38 介導的事件，例如，抑制細胞激素的產生。這樣的化合物，一般是指 2-氮雜-[4.3.0]-雙環雜芳香環，具有用於疾病的治療作用劑之效用，該等疾病可藉由抑制 p38 訊息傳遞的途徑而治療。一般而言，本發明是有關於通式 I 之 p38 抑制劑：



其中

Y 是 C、N；

W 是 C、N、S 或 O，其限制條件為當 Y 是 C 時，W 是 N、S 或 O，以及當 Y 是 N 時，W 是 C 或 N；

U 是 CH 或 N；

V 是 C-E 或 N；

X 是 O、S、SO、SO₂、NR⁷、C=O、CHR⁷、-C=NOR¹、-

96年2月26日修正替換頁

96.2.26

Z_n -雜環烷基 (其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的) 或 Z_n -Ar¹, 其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n -Ar¹ 可以是經取代或未經取代的;

G、K、J 及 T 獨立地是 N 或 CR², 其限制條件為當該 G、K、J 及 T 中的任一個是 N 時, 則 G、K、J 或 T 是 N 的總數不超過 2;

R² 是 H、F、Cl、Br、CF₃、OR⁶、SR⁶、低級烷基 (C₁-C₄)、CN 或 NR⁶R⁷;

R⁶ 及 R⁷ 獨立地是 H、CF₃、低級烷基 (C₁-C₄) 或低級雜烷基 (C₁-C₄);

Q 是 -NR⁸CONH-、-NHCO-、-NR⁸SO₂NH-、-NHSO₂-、-CONR¹¹-;

R⁸ 是 H 或低級 (C₁-C₄) 烷基;

R¹¹ 是 H 或低級 (C₁-C₄) 烷基;

R_x 是 -(CR⁹R¹⁰)_m-、-O(CR⁹R¹⁰)_m-、-NH(CR⁹R¹⁰)_m- 或 -S(CR⁹R¹⁰)_m-, 其限制條件為當 R_x 是 -O(CR⁹R¹⁰)_m-、-NH(CR⁹R¹⁰)_m- 或 -S(CR⁹R¹⁰)_m- 時, Q 是 -CONR¹¹-;

R⁹ 及 R¹⁰ 獨立地是 H 或低級烷基, 或 R⁹ 及 R¹⁰ 與它們連接的原子一起形成飽和或部份未飽和的環烷基;

m 是 1-3;

R_y 是 H、PO₃H、胺保護基、氧保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基 (其中該環烷基是飽和或部份

97年3月3日修正替換頁

未經取代的。

本發明的另一形態係提供可抑制細胞激素產生（例如，TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IL-8）之化合物，其包括式 I 至 XVII 之化合物。

本發明的另一形態係提供一種治療受細胞激素介導的疾病或醫學症狀之方法，其包括將有效量的式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物，投予至溫血動物。

本發明的另一形態係提供一種抑制細胞激素產生（例如，TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IL-8）之方法，其包括將有效量的式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物，投予至溫血動物。

本發明的另一形態係提供一種可提供 p38 激酶抑制效果之方法，其包括將有效量的式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物，投予至溫血動物。

本發明的另一形態係提供治療或預防 p38-介導的症狀，其包括將有效於治療或預防該 p38-介導的症狀之化合物量或包括該化合物之醫藥組合物，投予至有其需求之人類或動物，其中該化合物是式 I 至 XVII 之化合物或其醫藥上可接受的鹽或活體內可切割的前藥物。可根據本發明方法而治療之 p38-介導的症狀，包括發炎疾病、自體免疫疾病、破壞性骨骼疾病、增殖性疾病、感染性疾病、病毒性疾病或神經退化性疾病。

98年3月3日修正替換頁

本發明之化合物也有效於預防細胞死亡及增殖之方法，並且因此可用於治療或預防中風的再灌流/缺血、心臟病猝發以及器官組織缺氧。本發明之化合物也有效於預防凝血酶誘發的血小板凝集之方法。

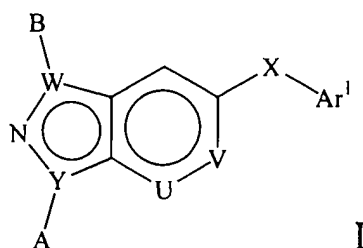
本發明之化合物可有利地併用其他已知的治療作用劑。

本發明也有關於醫藥組合物，其包括有效量之選自式 I 至 XVII 的化合物之作用劑，或其醫藥上可接受的前藥物、醫藥上活性的代謝物或醫藥上可接受的鹽。

本發明的其他優點及新穎特徵，一部份將列舉於以下的說明，以及一部份對於熟悉於此技藝者在檢視以下說明書後，將是顯而易見的，或可藉由實施本發明而認知。本發明的優點可藉由所附申請專利範圍特別指出的工具、組成、組合物及方法而理解及獲得。

發明詳述

本發明式 I 至 XVII 的化合物是有效於抑制 p38 α 以及相關 p38 介導的事件，例如，細胞激素的產生。這樣的化合物具有用於疾病的治療作用劑之效用，該等疾病可藉由抑制 p38 訊息傳遞的途徑而治療。一般而言，本發明是有關於通式 I 之化合物：



其中 Y 是 C、N；

支鏈單價烴基，其中至少一個碳原子是以選自 N、O 或 S 的雜原子而取代，以及其中基團可以是碳基團或雜原子基團（也就是，雜原子可出現在基團的中間或末端）。雜烷基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。名詞“雜烷基”包括烷氧基及雜烷氧基。

名詞“雜環烷基”是指 3 至 8 環原子之飽和或部份未飽和的環狀基團，其中至少一個環原子是選自氮、氧或硫的雜原子，其餘的環原子是碳，其中一個或多個環原子視需要可獨立地以一個或多個以下說明之取代基而取代，以及其中雜環烷基環可以是飽和或部份未飽和的。基團可以是碳基團或雜原子基團。“雜環烷基”也包括雜環基團與芳香環或雜芳香環稠合之雜環基團。雜環烷基環的例子包括，但並不限於，吡咯啉、哌啉、哌啶、四氫吡喃基、嗎啉、硫嗎啉、均哌啶、酞醯亞胺及其衍生物。

名詞“雜烯基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的單價烴基，其包含至少一個雙鍵，例如，乙烯基、丙烯基以及類似物，其中至少一個碳原子是以選自 N、O 或 S 的雜原子而取代，以及其中基團可以是碳基團或雜原子基團（也就是，雜原子可出現在基團的中間或末端）。雜烯基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代，並且包括具有“順式”或“反式”方向性或另一種選擇地“E”或“Z”方向性的基團。

名詞“雜炔基”是指具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈的單價烴基，其包含至少一個三鍵。例子包括，但並不

88年3月3日修正替換頁

限於，乙炔基、丙炔基以及類似物，其中至少一個碳原子是以選自 N、O 或 S 的雜原子而取代，以及其中基團可以是碳基團或雜原子基團（也就是，雜原子可出現在基團的中間或末端）。雜炔基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。

名詞“雜烯丙基”是指具有式 $RC=CHCHR$ 之基團，其中 R 是烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基或此處所定義的任何取代基，其中至少一個碳原子是以選自 N、O 或 S 的雜原子而取代，以及其中基團可以是碳基團或雜原子基團（也就是，雜原子可出現在基團的中間或末端）。雜烯丙基視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。

“芳基”是指 6 至 10 環原子的單價芳香烴單環基或多環芳香烴，視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。更特別地，名詞芳基包括，但並不限於，苯基、1-萘基、2-萘基及其衍生物。

“雜芳基”是指 5 至 10 環原子的單價單環芳香族基團或多環芳香族基團，包含一個或多個選自 N、O 或 S 的環雜原子，其餘的環原子是碳。芳香族基團視需要可獨立地以一個或多個此處說明之取代基而取代。例子包括，但並不限於，呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、引哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯並吡喃基、噻唑基及其衍生物。

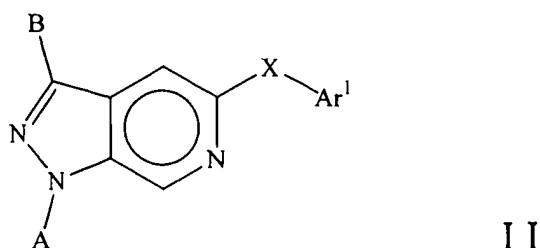
名詞“鹵素”表示氟、氯、溴或碘。

丁二酸、扁桃酸、反式丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、甘醇酸、水楊酸、吡喃糖苷酸（例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸）、 α 氫氧酸（例如檸檬酸或酒石酸）、胺基酸（例如天冬胺酸或麩胺酸）、芳香族酸（例如苯甲酸、肉桂酸）、磺酸（例如對-甲苯磺酸或乙烷磺酸）或類似物）處理。

如果本發明之化合物是酸的話，則所要之醫藥上可接受的鹽可藉由適合的方法而製備，例如，將游離酸以無機或有機鹼處理，例如，胺（一級、二級或三級）、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或類似物。適合的鹽之說明性例子包括，但並不限於，衍生自胺基酸（例如甘胺酸及精胺酸）、氨、一級、二級及三級胺以及環胺（例如哌啶、嗎啉、哌啶）的有機鹽，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰的無機鹽。

本發明之化合物可利用以下說明的反應途徑及合成反應方案，使用在此技藝中可獲得的技術，利用可易於獲得的原料而製備。

除了通式 I 化合物之外，本發明更包括通式 II 之化合物：



其中 A、B、X 及 Ar^1 是如上述之定義。

第 1-6 圖顯示具有通式 II 的特定化合物之合成實例。

96年2月26日修正替換頁

經取代或未經取代的；

n 是 0 或 1；

U 是 CR^c 或 N ；

V 是 CR^c 或 N ；

R^c 是 H 、 F 、 Cl 、甲基或經取代的甲基；

X 是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^5 、 $C=O$ 、 CH_2 、 CH_2Z_n-OH 或 $C=NOR^d$ ；

R^5 是 H 、甲基或經取代的甲基；

R^d 是 H 、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 Z_n-Ar^1 ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 Z_n-Ar^1 可以是經取代或未經取代的；

G 、 K 、 J 及 T 獨立地是 N 或 CR^Z ，其限制條件為當該 G 、 K 、 J 及 T 中的任一個是 N 時，則 G 、 K 、 J 或 T 是 N 的總數不超過 2；

R^Z 是 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 OR^6 、 SR^6 、低級烷基（ C_1-C_4 ）、 CN 或 NR^6R^7 ；

R^6 及 R^7 獨立地是 H 、 CF_3 、低級烷基（ C_1-C_4 ）或低級雜烷基（ C_1-C_4 ）；

Q 是 $-NR^8CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^8SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CONR^{11}-$ ；

$Z_n\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 的基團而取代或是未取代的，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基、 $Z_n\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 可以是經取代或未經取代的；以及

R^{14} 是烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、 Z_n -環烷基（其中該環烷基是飽和或部份未飽和的）、 Z_n -雜環烷基（其中該雜環烷基是飽和或部份未飽和的）或 $Z_n\text{-Ar}^1$ ，其中該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 Z_n -環烷基、 Z_n -雜環烷基及 $Z_n\text{-Ar}^1$ 可以是經取代或未經取代的。

第 38-50 圖顯示具有通式 XVII 的特定化合物之合成實例。

本發明之治療有效量的化合物可用於治療藉由調節或調控蛋白質激酶而介導的疾病。“有效量”意指當投予需要該治療的哺乳動物時，足以產生治療由一種或多種蛋白質激酶的活性所介導的疾病之化合物的量，例如，p38 α 以及相關 p38 介導的事件，例如，細胞激素的產生。因此，例如，選自式 I 至 XVII 之治療有效量的化合物，或其鹽、活性代謝物或前藥物，是足以調節、調控或抑制一種或多種蛋白質激酶的活性的量，使得受該活性而介導的疾病症狀可減輕或減緩。

可對應於該量的指定作用劑的量，將根據例如特定化

98年3月3日修正替換頁

以治療或預防 p38 介導的症狀。此處所使用的名詞“p38 介導的症狀”是指任何疾病或其他有害的症狀，而 p38 已知在其中扮演重要的角色。這包括已知是由 IL-1、IL-6 或 IL-8 過量產生所引起的症狀。這樣的症狀包括，但並不限於，發炎疾病、自體免疫疾病、破壞性骨骼疾病、增殖性疾病、感染性疾病、病毒性疾病及神經退化性疾病。

可治療或預防的發炎疾病包括，但並不限於，急性胰臟炎、慢性胰臟炎、氣喘、過敏以及成人呼吸窘迫症候群。

可治療或預防的自體免疫疾病包括，但並不限於，腎小球腎炎、類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、葛瑞夫茲氏病（Graves' disease）、自體免疫胃炎、胰島素依賴性糖尿病（第 I 型）、自體免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、過敏性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、多發性硬化症、發炎性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、牛皮癬或移植物抗宿主疾病。

可治療或預防的破壞性骨骼疾病包括，但並不限於，骨質疏鬆症、骨關節炎以及多發性骨髓癌相關之骨骼疾病。

可治療或預防的增殖性疾病包括，但並不限於，急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、轉移性黑細胞癌、卡波西氏肉瘤以及多發性骨髓癌。

可治療或預防的感染性疾病包括，但並不限於，敗血

症、拜血性休克以及桿菌性痢疾。

可治療或預防的病毒性疾病包括，但並不限於，急性肝炎感染（包括 A 型肝炎、B 型肝炎及 C 型肝炎）、HIV 感染以及 CMV 視網膜炎。

可藉由本發明化合物而治療或預防的退化性症狀或疾病包括，但並不限於，阿滋海默氏病、帕金森氏症、腦缺血以及其他神經退化性疾病。

“p38 介導的症狀”也包括中風之缺血/再灌流、心臟病發作、心肌缺血、器官組織缺氧、血管增殖、心肌肥大以及凝血酶誘發的血小板凝集。

此外，本發明之 p38 抑制劑也可抑制可誘發的前發炎蛋白質之表現，例如，前列腺素內過氧化物合成酶-2（PGHS-2），也稱為環氧化酶-2（COX-2）。因此，其他“p38 介導的症狀”是水腫、痛覺缺失、發熱及疼痛，例如，神經肌肉疼痛、頭痛、癌症疼痛、牙痛以及關節炎疼痛。

可藉由本發明 p38 抑制劑而治療或預防的症狀或疾病，也可方便地藉由可信對疾病反應的細胞激素而分類（例如，IL-1、TNF、IL-6、IL-8）。

因此，IL-1 介導的疾病或症狀包括類風溼性關節炎、骨關節炎、內毒素血症及/或中毒性休克症候群、內毒素誘發的發炎反應、發炎性腸疾病、結核病、動脈硬化症、肌肉退化、惡病質、乾癬性關節炎、萊特氏（Reiter's）症候群、痛風、創傷性關節炎、麻疹性關節炎、急性滑膜

炎、糖尿病、胰臟 β 細胞疾病以及阿滋海默氏病。

TNF 介導的疾病或症狀包括類風溼性關節炎、類風溼性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎症狀、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、毒性休克症候群、成人呼吸窘迫症候群、腦型瘧疾、慢性肺部發炎疾病、矽肺病、肺部類肉瘤病、骨骼溶蝕疾病、再灌流傷害、移植物抗宿主反應、異體移植排斥、感染所造成的發熱及肌痛、感染第二期的惡病質、AIDS、ARC 或惡性腫瘤、癰疽形成、傷疤組織形成、克隆氏病、潰瘍性結腸炎或發熱症 (pyresis)。TNF 介導的疾病也包括病毒性感染 (例如, HIV、CMV、流行性感冒及疱疹) ; 以及獸醫性病毒感染 (例如, 慢病毒 (lentivirus) 感染), 其包括, 但並不限於, 馬感染性貧血病毒、山羊關節炎病毒、維司納 (visna) 病毒或梅迪 (maedi) 病毒; 或反轉錄病毒感染, 包括貓免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒或狗免疫缺陷病毒。

IL-8 介導的疾病或症狀, 包括特徵為大量嗜中性白血球侵潤的疾病, 例如, 牛皮癬、發炎性腸疾病、氣喘、心臟及腎臟的再灌流傷害、成人呼吸窘迫症候群、血栓形成以及腎小球腎炎。

此外, 本發明之化合物可典型地用於治療或預防由 IL-1 或 TNF 所引起或惡化之症狀。這樣的症狀包括發炎的關節、濕疹、牛皮癬、發炎性皮膚症狀 (例如曬傷)、發炎性眼睛症狀 (例如結膜炎)、發熱症、疼痛以及其他與

98-333/100000

實施例 48：製備 [5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮 (11g-3)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羧基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 1-甲基-哌啶（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 95% 的產率得到化合物 11g-3，為油狀物。

實施例 49：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-苄基哌啶-4-基)醯胺 (11g-4)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羧基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 1-苄基-哌啶-4-基-胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 97% 的產率得到化合物 11g-4，為油狀物。

實施例 50：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-苄基胺乙基)醯胺 (11g-5)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-

98年3月3日修正替換頁

6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 N1-苄基-乙烷-1,2-二胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 100% 的產率得到化合物 11g-5，為油狀物。

實施例 51：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-哌啶基乙基)醯胺 (11g-6)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 2-哌啶-1-基-乙胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 100% 的產率得到化合物 11g-6，為油狀物。

實施例 52：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-吡咯啶-1-基-乙基)醯胺 (11g-7)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羰基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 2-吡咯啶-1-基-乙胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將

98年3月3日修正替換頁

。於攪拌 18 小時之後，將反應以 N1-甲基-N1-苯基丙烷-1,3-二胺（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 78% 的產率得到化合物 11g-12，為油狀物。

實施例 58：製備 3-{[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]胺基}吡咯啉-1-羧酸第三-丁基酯 (11g-13)

將四氫呋喃中的 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸溶液（化合物 10g，如實施例 46 之說明而製備），在氮氣氣氛下，於室溫中以羧基二咪唑（1.2 當量）處理。於攪拌 18 小時之後，將反應以 3-胺基-吡咯啉-1-羧酸第三-丁基酯（1 當量）處理。於另外 18 小時之後，使溶劑緩慢蒸發，並將殘留物在 SepPak 匣子上，以 100% 二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷的梯度沖提而純化，以 94% 的產率得到化合物 11g-13，為油狀物。

實施例 59：製備 5-(4-氟苯氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)鹽胺 (11g-14)

步驟 A：化合物 8g 是如實施例 46 之說明而製備。

步驟 B：將化合物 8g、2-溴-1,1,1-三氟乙烷及碳酸鉀以及二甲基甲醯胺結合，並將反應混合物於 75°C 攪拌隔夜。加入另外 2 當量的 2-溴-1,1,1-三氟乙烷，並將反應於 90°C 攪拌。加入數當量的 2-溴-1,1,1-三氟乙烷，並將反應於 50°C 攪拌 72 小時。將反應物濃縮，溶於甲苯，並藉由管柱色層分析（以己烷/乙醚沖提）而純化，得到 80 毫

s, 3H), 3.95 (s, 2H)。

步驟 C: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)-吡啶-3-基甲基]脲 (6n): 將 C-[2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)吡啶-3-基]甲胺 (4n) (0.017 克, 0.067 毫莫耳) 及 (5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (5n) (0.035 克, 0.087 毫莫耳), 置於 10 毫升的反應小瓶中, 並且溶解於二甲基甲醯胺 (5 毫升)。將 DIEA (0.058 毫升, 0.334 毫莫耳) 加到反應混合物, 並將系統加熱至 80°C 達 18 小時。將反應混合物在減壓下濃縮, 得到粗產物。將粗產物藉由快速管柱色層分析, 利用 Sep-pak 10g (35 毫升) 二氧化矽匣子而純化 (50% 乙酸乙酯/己烷), 得到所要的產物 (6n) (0.034 克, 100% 產率)。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); 偵測到 MS (ESI +) *m/z* 510 (M+H)。

實施例 89: 製備 2-(4-{2-[2-(1-環丁甲基-1*H*-吡唑-5-氧基)-5-氟苯基]乙醯基}哌啶-1-基)-*N*-異丙基乙醯胺 (13p)

合成化合物 13p 的反應方案是顯示於第 39 圖。

9/年3月/日修正替換頁

應混合物以氮氣潔淨。在劇烈攪拌之後，加入化合物 (9p) (5.25 克, 19.8 毫莫耳) 及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮 (0.86 毫升, 4.12 毫莫耳)。將反應混合物抽氣，並以氮氣潔淨。加入氯化亞銅(I) (0.82 克, 8.24 毫莫耳)，並將反應混合物抽氣，以氮氣潔淨，並且加熱至 140 °C。攪拌 18 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫 (約 23 °C)，以乙醚稀釋並過濾。將收集的固體以乙醚清洗數次，溶解於水中，以 6 N 鹽酸而化，並以二氯甲烷萃取 (4x)。將結合的有機層以水及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。於濃縮之後，將殘留物藉由正常相色層分析，利用己烷/乙酸乙酯/醋酸 (9:1:0.15) 而純化，得到所要的產物 (10p) (1.01 克, 17% 分離的產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.61, 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.61, 4.70 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H) ; 偵測到 MS (ESI+) m/z 355 (M+H)。

步驟 H: 2-(4-{2-[2-(1-環丁甲基-1*H*-吡啶-5-氧基)-5-氟苯基]乙醯基}哌啶-1-基)-*N*-異丙基乙醯胺 (12p) : 將化合物 (10p) (0.087 克, 0.247 毫莫耳) 溶解於三氯甲烷 (1.6 毫升)，與 EDCI (0.072 克, 0.372 毫莫耳) 混

2018年3月3日 修正特檢員

合，並於室溫攪拌 30 分鐘。加入 N-異丙基-2-哌啶-1-基-乙醯胺 (12p) (0.069 克, 0.372 毫莫耳)，再加入另外 0.8 毫升的三氯甲烷。將所得的溶液於室溫攪拌 18 小時。加入 PS-異氰酸鹽 (0.850 克, 1.6 毫莫耳/克)，並將反應混合物搖晃 1 小時。過濾之後，將濾液以水清洗 (2×)，在硫酸鈉上乾燥，並且濃縮。將殘留物藉由色層分析 (Sep-Pak 10g) (二氯甲烷, 乙酸乙酯) 而純化，得到所要的產物 (12p) (0.1 克, 77%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J= 8.61 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.91 (ddd, J= 8.61, 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 2H), 4.38 (d, J= 7.04 Hz, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 4H), 1.16 (s, CH₃), 1.15 (s, CH₃) ; 偵測到 MS (APCI+) m/z 522.2 (M+H)。

實施例 90：製備 2-[2-(1-異丁基-1H-吡啶-5-氧基)苯基]-N-(4-嗎啉-4-基苯基)乙醯胺 (16p)

合成化合物 16p 的反應方案是顯示於第 40 圖。

步驟 A：5-溴-1-異丁基-1H-吡啶 (14p)：將碳酸鉀加到 5-溴吡啶於二甲基甲醯胺的溶液中。將混合物加熱至 105°C。在 5-溴吡啶消失之後，將反應混合物倒在二氯甲烷/濃鹽水上。將兩個層分離，並將水溶液層以二氯甲烷萃取 (2×)，並以 TLC 檢視。將結合的有機物以水 (2×) 及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。在過濾之後，將濾

38年3月/日修正替換頁

將濃鹽酸 (12 N, 1.0 毫升, 12 毫莫耳) 及 10% 在活性碳上的鈀加到溶液。將混合物在氫氣氣氛下攪拌。攪拌 24 小時之後, 將活性碳上的鈀濾除, 並將濾液在減壓下濃縮。將所得的殘留物與甲苯及乙醇的混合物共沸數次至乾燥, 得到胺的粗鹽酸鹽。將粗鹽溶解於 5 毫升的二甲基甲醯胺。將二異丙基乙胺及氨基甲酸三氯乙基酯加到溶液, 並且加熱至 80°C。攪拌 16 小時之後, 將二甲基甲醯胺在減壓下蒸發掉, 並將殘留物以 50 毫升的乙酸乙酯稀釋, 並用飽和的碳酸氫鈉及濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。將所得的粗油狀物藉由製備級 TLC, 以乙酸乙酯/己烷 (2:1) 然後再以 100% 二氯甲烷而純化, 得到無色油狀物 (4u) (9.0 毫克, 4% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.91 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.46 (br, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm。

實施例 107: 製備 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基)甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基]苄基]脲 (7v) 及 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基)甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基]苄基]脲 (8v)

88年3月3日修正特換頁

0.29 克，26% 產率) 加上回收的原料 (3v) (0.57 克，65%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H)。

步驟 C: 5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄腈 (5v): 將 2-(3-溴甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)-5-氟苄腈 (4v) (0.295 克, 0.850 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷，並逐滴加入吡咯啉 (0.18 克, 2.5 毫莫耳)。於 2 小時之後，將反應物濃縮，並且在碳酸氫鈉 (15 毫升) 及乙酸乙酯 (30 毫升) 之間分配。將水溶液層以乙酸乙酯萃取，並將有機流份結合，以濃鹽水清洗，乾燥 (硫酸鎂)，得到化合物 (5v) (0.27 克, 94% 產率)，將其直接使用而無須另外純化。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.62 (s, 4H), 1.82 (s, 4H); 偵測到 MS (ESI+) *m/z* 338 (M+H)。

步驟 D: 5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基胺 (6v): 將 5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄腈 (5v) (0.20 克, 0.59 毫莫耳) 溶解於四氫呋喃 (4 毫升)，並冷卻至 0°C。緩慢加入在四氫呋喃中的氫化鋰鋁溶液 (1.0 毫升, 1.0 毫莫耳)，並使反應回溫至室溫。於 1 小時之後，將反應冷卻至 0°C，並加入另外一份在四氫呋喃中的氫化鋰鋁 (0.9 毫升, 0.9

9/年3月3日修正替換頁

毫莫耳)。使反應攪拌 20 分鐘。然後將反應藉由於 0℃ 逐步加入硫酸鈉十水合物而終止，直到停止排氣為止。加入四氫呋喃，並將混合物經由矽藻土過濾，並以乙酸乙酯沖提。將溶液濃縮，得到 5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基甲基苯並[d]異噻唑-6-氧基)苄基胺 (6v) (0.15 克)，將其用於下個步驟而無須另外純化。偵測到 MS (APCI+) m/z 342 ($M+H$)。

步驟 E: 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基甲基苯並[d]異噻唑-6-氧基)苄基]脲 (7v)：將 5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基甲基苯並[d]異噻唑-6-氧基)苄基胺 (6v) (50 毫克，0.15 毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙基酯 (a) (68 毫克，0.21 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.038 毫升，0.22 毫莫耳)，於二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中結合，並於 85℃ 加熱 3 小時。將反應物冷卻，在真空中濃縮，並藉由管柱色層分析 (二氧化矽，4% 甲醇/二氯甲烷/0.5% 三乙胺) 純化，得到 1-(5-第三-丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啶-1-基甲基苯並[d]異噻唑-6-氧基)苄基]脲 (7v) (30 毫克，39% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03-6.80 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.61 (s, 4H), 1.81 (s, 4H), 1.26 (s, 9H)；偵測到 MS (

APCI+) m/z 521 ($M+H$) ; HPLC (5 至 95%) 2.61 分鐘。

步驟 F: 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基]脲 (8v) : 將 5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基胺 (6v) (50 毫克, 0.15 毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙基酯 (b) (75 毫克, 0.18 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.038 毫升, 0.22 毫莫耳), 於二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中結合, 並於 85°C 加熱 3 小時。將反應物冷卻, 在真空中濃縮, 並藉由管柱色層分析 (二氧化矽, 40 至 60% 乙酸乙酯/己烷/0.25% 三乙胺) 純化, 得到 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-吡咯啉-1-基甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基]脲 (8v) (30 毫克, 34% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (s, 4H), 1.32 (s, 9H); 偵測到 MS (ESI+) m/z 597 ($M+H$) ; HPLC (5 至 95%) 2.93 分鐘。

實施例 108: 製備 1-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2*H*-吡唑-3-基)-3-[5-氟-2-(3-甲基苯並[d]異噁唑-6-氧基)苄基]脲 (10v)

合成化合物 10v 之反應方案是顯示於第 50 圖。

APCI+) m/z 416 ($M+1$)。

實施例 113：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1*H*-吡啶 (22d)

將哌啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.059 克, 0.32 毫莫耳) 加到 6-(3-氯丙氧基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶 (0.025 克, 0.063 毫莫耳) 及碘化鈉 (0.019 克, 0.13 毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (0.5 毫升) 及四氫呋喃 (5 毫升) 的溶液中。將反應混合物在密封的反應管中加熱至 65°C 達 20 小時。將混合物在減壓下濃縮, 並將殘留物在水、濃鹽水及乙醚之間分配。將層分離、並將水溶液以乙醚萃取 (2×)。將結合的有機層以水及濃鹽水清洗, 並在硫酸鈉上乾燥。將粗混合物在減壓下濃縮, 並以鹽酸 (4 N 於二氧雜環己烷中) 處理 3 小時。將所得的混合物濃縮, 並藉由反相 HPLC 純化, 得到 0.025 克的三氟醋酸鹽 (51% 產率)。偵測到 MS (APCI+) m/z 445 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 0.92 (d, 6H)。

實施例 114：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(嗎啉-2-基甲氧基)-1*H*-吡啶 (23d)

步驟 A：2-羥甲基嗎啉-4-羧酸第三-丁基酯：將 Boc 酐 (0.83 克, 3.82 毫莫耳) 加到 (4-苄基嗎啉-2-基) 甲醇

98年3月3日修正替換頁

在減壓下濃縮，並藉由反相 HPLC 純化，得到所要的產物。偵測到 MS (APCI+) m/z 418 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)。

實施例 115：製備 1-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-氧基]-3-吡咯啉-1-基丙-2-醇 (24d)

步驟 A：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-環氧乙烷基甲氧基-1*H*-吡啶：將碳酸鉍 (0.46 克, 1.41 毫莫耳) 加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-醇 (0.15 克, 0.47 毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (5 毫升) 的溶液中。攪拌混合物 3 小時之後，加入 2-溴甲基環氧乙烷 (0.13 克, 0.94 毫莫耳)，將所得的混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物以乙醚及水稀釋，並將層分離。將水溶液層以乙醚萃取 (3 $\times$)，並將結合的有機層以水及濃鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。將粗混合物在減壓下濃縮，並用於下一個反應而無須另外純化 (0.135 克, 77% 產率)。

步驟 B：1-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-氧基]-3-吡咯啉-1-基丙-2-醇：將吡咯啉 (0.007 克, 0.0093 毫莫耳) 加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-環氧乙烷基甲氧基-1*H*-吡啶 (0.035 克, 0.0093 毫莫耳, 參見步驟 1) 於甲醇 (3 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 36 小時，然後在減壓下濃縮。將粗產物藉由反相 HPLC

90年3月3日修正替換頁

50 : 50 : 5) 沖提而進行色層分析，得到最終產物 (37% 產率)。偵測到 MS (APCI-) m/z 523 (M-1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H) , 7.90 (s, 1H) , 7.23 (m, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 7.00 (m, 1H) , 6.89 (m, 1H) , 4.32 (t, 1H) , 4.21 (d, 2H) , 3.45 (s, 3H) , 2.37 (m, 3H) , 2.15 (s, 6H) , 2.05 (m, 1H) , 1.90 (m, 1H) , 0.92 (dd, 6H) 。

實施例 118：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]醯胺 (28d)

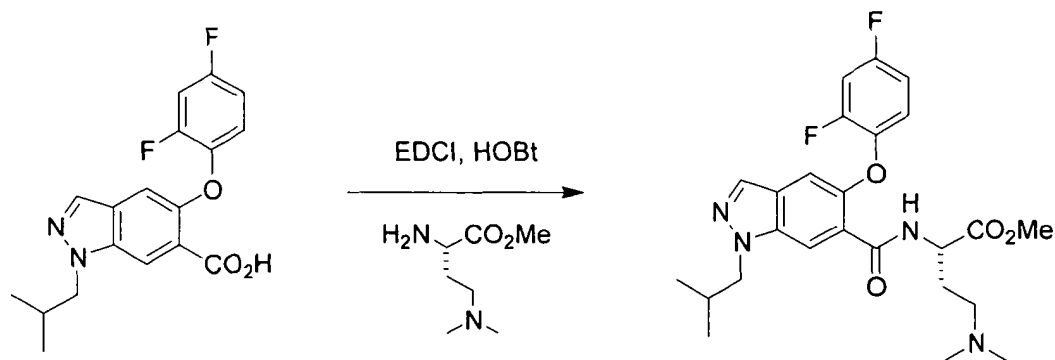
如實施例 116 步驟 A 及 B 而製備，以 2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基胺取代 3-(二甲基胺基)丙基胺。將粗產物在製備級 TLC 平板上，以己烷/乙酸乙酯/三乙胺 (1 : 1 : 0.1) 沖提而進行色層分析，得到最終產物 (24% 產率)。偵測到 MS (APCI+) m/z 493 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 7.00 (m, 1H) , 6.90 (m, 1H) , 4.23 (d, 2H) , 3.12 (m, 3H) , 2.44 (m, 1H) , 2.36 (m, 1H) , 2.34 (s, 3H) , 2.24 (m, 1H) , 1.92 (m, 1H) , 1.77 (m, 4H) , 1.51 (m, 1H) , 0.94 (d, 6H) 。

實施例 119：製備 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺 (29d)

如實施例 116 步驟 A 及 B 而製備，以 2-二甲基胺基乙基胺取代 3-(二甲基胺基)丙基胺。將粗產物在製備級 TLC 平板上，以己烷/乙酸乙酯/三乙胺 (1 : 1 : 0.1) 沖提而進

行色層分析，得到最終產物（24%產率）。偵測到 MS (APCI+) m/z 453 ($M+1$) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.18 (m, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 7.00 (m, 1H) , 6.89 (m, 1H) , 4.23 (d, 2H) , 3.07 (t, 2H) , 2.41 (t, 2H) , 2.36 (m, 1H) , 2.15 (s, 6H) , 0.94 (d, 6H) 。

實施例 120：製備 2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯 (30d)



步驟 A：(S)-2-(第三-丁氧羰基)-4-羥基丁酸：將 Boc 酐（100.6 克，461 毫莫耳）於四氫呋喃（400 毫升）中的溶液，以 15 分鐘的時間加到 L-高絲胺酸（49.9 克，419 毫莫耳）於 1 N 氫氧化鈉（460 毫升）及乙醇（400 毫升）的溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將混合物以乙醚清洗（3×500 毫升），以 1 N 鹽酸酸化至 pH 2，並以乙酸乙酯萃取（6×250 毫升）。將結合的有機萃取物以濃鹽水清洗（2×250 毫升），在硫酸鎂上乾燥，經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮，得到 72.6 克的白色固體（79%產率）。

6-甲醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯(30d)：於室溫中，將 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(17d；根據實施例 110 而製備)(0.396 克，1.14 毫莫耳)與 HOBt(0.192 克，1.26 毫莫耳)及 EDCI(0.241 克，1.26 毫莫耳)在二氯乙烷中(2 毫升)攪拌 10 分鐘。然後將這個混合物加到 2-胺基-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯二鹽酸鹽(0.280 克，1.20 毫莫耳)及三乙胺(1 毫升，6.9 毫莫耳)在二氯甲烷(6 毫升)的懸浮液中。將反應混合物攪拌 3 小時，然後在減壓下濃縮。將殘留物以氯仿(50 毫升)稀釋，並以 1 N 鹽酸(2×25 毫升)、飽和的碳酸鉀(2×50 毫升)、水(25 毫升)、濃鹽水(25 毫升)清洗，並在硫酸鎂上乾燥。將過濾的溶液在減壓下濃縮，得到黃色油狀物。將油狀物以 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到黏性無色油狀物，將其高度真空下乾燥而固化(0.393 克，71% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 489 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 0.92 (d, 6H)。

實施例 121：製備(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-(二甲基胺基)-1-羥基丁-2-基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺(31d)

98年3月/日修出特換頁

將 2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯 (30d; 實施例 120 步驟 A-E) (0.370 克, 0.76 毫莫耳) 及硼氫化鈉 (0.114 克, 3.04 毫莫耳) 於四氫呋喃/乙醇 (20 毫升, 3:2) 的混合物, 加熱至 60°C 達 7 小時。將反應混合物在減壓下濃縮, 並以二氯甲烷稀釋。將漿體在 Biotage 上, 以包含 1% 三乙胺的 10% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析。得到產物為 0.337 克的黏性油狀物 (97% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 461 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.93 (d, 6H)。

實施例 122: 製備 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-異丙基胺基丙基)醯胺 (32d)

步驟 A: 異丙基-(4-甲氧基苄基)胺: 將 4-甲氧基苄基胺 (1.37 克, 10 毫莫耳) 及丙酮 (0.81 毫升, 11 毫莫耳) 於二氯乙烷 (20 毫升) 中的混合物, 於室溫攪拌 30 分鐘。將三醋酸基硼氫化鈉 (3.18 克, 15 毫莫耳) 加到溶液, 並將所得的混合物於室溫攪拌 17 小時。將反應混合物以 1 N 氫氧化鈉 (50 毫升) 終止反應, 並將層分離。將水溶液層以二氯甲烷萃取 (2×20 毫升)。將結合的有機物以

98年3月31日修正替換頁

然後將化合物於室溫以鹽酸（1 毫升，4 N 於二氧雜環己烷）處理 3 小時。將混合物在減壓下濃縮，並在高度真空下乾燥。

步驟 D：4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺基)丁酸(S)-甲酯：於室溫中，將 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸（17d；根據實施例 110 而製備）（0.022 克，0.064 毫莫耳）與 HOBt（0.011 克，0.070 毫莫耳）及 EDCI（0.014 克，0.070 毫莫耳）在二氯乙烷中（1 毫升）攪拌 10 分鐘。然後將 4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-2-(第三-丁氧羰基)丁酸(S)-甲酯鹽酸鹽（0.025 克，0.067 毫莫耳）及三乙胺（0.054 毫升，0.384 毫莫耳）在二氯甲烷（2 毫升）的懸浮液，加到這個混合物中。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將溶液經由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將粗油狀物以包含 1% 三乙胺的 2% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 0.035 克的黏性淺黃色油狀物（89% 產率）。

步驟 E：(S)-N-(4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-1-(羥基丁-2-基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺基)丁酸(S)-甲酯：將 4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺基)丁酸(S)-甲酯（0.035 克，0.057 毫莫耳）及硼氫化鈉（0.022 克，0.57 毫莫耳）溶解於四氫呋喃/甲醇（5 毫升，3:2），並加熱至 50°C 達 3 小時。將混合物冷卻至室溫，並在減

98年3月3日修正替換頁

壓下濃縮。將殘留物以包含 1% 三乙胺的 5% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 0.020 克的膠體（59% 產率）。

步驟 F：(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-異丙基胺基丙基)醯胺(32d)：將溼的鈦/碳(0.020 克，10 重量%)加到(S)-N-(4-((4-甲氧基苄基)(異丙基)胺基)-1-(羥基丁-2-基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-甲醯胺(0.020 克，0.033 毫莫耳)於甲醇(5 毫升)的溶液中。將混合物以氫氣潔淨數次，然後在氫氣氣氛下，於室溫攪拌 5 小時。將觸媒藉由過濾而移除，並將濾液在減壓下濃縮。將殘留物以包含 2% 三乙胺的 10% 在二氯甲烷中的甲醇沖提而進行色層分析，得到 9.4 毫克的無色膠體(60% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 475 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, 1H)，8.31 (s, 1H)，7.87 (s, 1H)，7.13 (m, 1H)，7.03 (s, 1H)，7.01 (m, 1H)，6.91 (m, 1H)，4.33 (m, 1H)，4.22 (d, 2H)，3.69 (m, 2H)，2.69 (m, 2H)，2.37 (m, 2H)，1.32 (m, 2H)，1.09 (d, 3H)，1.01 (d, 3H)，0.93 (d, 6H)。

實施例 123：製備(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧基]胺基}-4-二甲基胺基丁酸(33d)

步驟 A：5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸 2,5-二氧吡咯啶-1-基酯：將 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸(17d；根據實施例 110 而製備)(

98年3月3日修正替換頁

25.0 克，72.2 毫莫耳）、EDCI（18.0 克，93.8 毫莫耳）及 1-羥基吡咯啉-2,5-二酮（9.97 克，86.6 毫莫耳）懸浮於二氯乙烷，並於室溫攪拌 2 小時。將混合物以二氯甲烷（500 毫升）稀釋，並以飽和的氯化銨（2×200 毫升）、飽和的碳酸氫鈉（2×200 毫升）及濃鹽水（200 毫升）清洗。將有機物在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮，得到粗產物為黃色泡沫。

步驟 B：(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧基]胺基}-4-二甲基胺基丁酸甲酯：將三乙胺（35 毫升，253 毫莫耳）加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧酸 2,5-二氧吡咯啉-1-基酯（32.0 克，72.2 毫莫耳）及 2-胺基-4-二甲基胺基丁酸甲酯二鹽酸鹽（19.35 克，83.0 毫莫耳）於二氯甲烷的溶液中，並將混合物於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並以二氯甲烷（400 毫升）稀釋。將溶液以飽和的氯化銨（2×200 毫升）、飽和的碳酸氫鈉（2×200 毫升）及濃鹽水（200 毫升）清洗。將有機物在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮，得到粗產物。

步驟 C：(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧基]胺基}-4-二甲基胺基丁酸（33d）：將三甲基矽烷酸鉀（1.77 克，13.8 毫莫耳）加到 (S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1*H*-吡啶-6-羧基]胺基}-4-二甲基胺基丁酸甲酯（3.36 克，6.88 毫莫耳）於四氫呋喃（5 毫升）的溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。將鹽酸

98年3月3日修正替換頁

1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-二甲基胺甲酯基丙基)
醯胺 (35d)

將 DIEA (0.082 克, 0.63 毫莫耳) 逐滴加到 (S)-2-
 {[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]胺基}
 }-4-二甲基胺基丁酸 (33d; 實施例 123) (0.100 克,
 0.21 毫莫耳)、二甲基胺 (0.095 克, 2.11 毫莫耳)、
 EDCI (0.053 克, 0.27 毫莫耳) 及 HOBt (0.037 克, 0.27
 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷的溶液中。將反應混合物於室溫
 攪拌, 直到 HPLC 分析觀察到原料完全消耗為止。然後將
 反應混合物以二氯甲烷稀釋, 並以飽和的碳酸氫鈉清洗,
 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物在 Isolute
 SPE 管柱快速 Si (5g) 上, 以三乙胺/二氯甲烷 (100 毫升
 , 0.3 : 99.7)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3
 : 0.5 : 99.2)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3
 : 2.5 : 97.2)、三乙胺/甲醇/二氯甲烷 (100 毫升, 0.3
 : 5 : 94.7) 的梯度沖提而進行色層分析。最終產物是以
 86% 的產率而獲得。偵測到 MS (ESI+) m/z 502 ($M+1$) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (d, 1H) , 8.01 (s,
 1H) , 7.96 (s, 1H) , 7.48 (m, 1H) , 7.23 (m, 1H)
 , 7.20 (s, 1H) , 7.09 (m, 1H) , 4.98 (m, 1H) ,
 4.26 (d, 2H) , 3.07 (s, 3H) , 2.84 (s, 3H) , 2.23
 (m, 2H) , 2.13 (m, 1H) , 2.03 (s, 6H) , 1.80 (m,
 1H) , 1.65 (m, 1H) , 0.86 (d, 6H) 。

實施例 126: 製備 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-

98年3月3日修正替換頁

1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-甲基胺甲鹽基丙基)鹽胺(36d)

根據實施例 125 的方法而製備，以甲基胺取代二甲基胺。產物是以 78% 的產率而獲得。偵測到 MS (ESI+) m/z 488 (M+1) ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 7.44 (m, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 7.02 (m, 1H) , 7.01 (s, 1H) , 6.93 (m, 1H) , 4.78 (m, 1H) , 4.21 (d, 2H) , 2.81 (d, 3H) , 2.50 (m, 1H) , 2.42 (m, 1H) , 2.36 (m, 1H) , 2.23 (s, 6H) , 2.15 (m, 1H) , 1.88 (m, 1H) , 0.92 (d, 6H) 。

實施例 127：製備(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-胺甲鹽基-3-二甲基胺基丙基)鹽胺(37d)

根據實施例 125 的方法而製備，以氨水取代二甲基胺。產物是以 70% 的產率而獲得。偵測到 MS (APCI+) m/z 474 (M+1) ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (d, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.50 (m, 1H) , 7.39 (s, 1H) , 7.27 (m, 1H) , 7.19 (s, 1H) , 7.11 (m, 2H) , 4.44 (m, 1H) , 4.27 (d, 2H) , 2.24 (m, 2H) , 2.15 (m, 1H) , 2.00 (s, 6H) , 1.88 (m, 1H) , 1.71 (m, 1H) , 0.86 (d, 6H) 。

實施例 128：製備(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[1-(2-二甲基胺基乙基)-2-羥基-2-甲基丙

78年3月/日修正替換頁

步驟 D：(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]胺基}-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯：將三乙胺（0.23 毫升，1.62 毫莫耳）逐滴加到 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸（如實施例 110 步驟 A-G 而製備）（0.094 克，0.27 毫莫耳）、(S)-2-胺基-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯二鹽酸鹽（0.079 克，0.28 毫莫耳）、EDCI（0.057 克，0.30 毫莫耳）及 HOBt（0.045 克，0.30 毫莫耳）於二氯甲烷（2 毫升）的溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。將混合物在減壓下濃縮，並以乙酸乙酯沖提而進行色層分析，得到 0.100 克的產物（69% 產率）。

步驟 E：(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸{1-羥甲基-3-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丙基}醯胺（39d）：將(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]胺基}-4-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丁酸甲酯（0.023 克，0.043 毫莫耳）及硼氫化鈉（0.016 克，0.43 毫莫耳）溶解於四氫呋喃/甲醇（7 毫升，5：2），並且在密封小瓶中加熱至 70°C 達 5 小時。將混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，並以三乙胺/乙酸乙酯（1：4）沖提而進行色層分析，得到 0.007 克的產物，為黏性油狀物（31% 產率）。偵測到 MS（APCI+） m/z 505（M+1）。

實施例 130：製備(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[3-二甲基胺基-1-(2-羥乙基胺甲醯基)丙基]醯胺（40d）

氧基)苄腈 (3.05 克, 9.86 毫莫耳) 於甲醇 (50 毫升) 的溶液中。在氫氣氣氛下, 將混合物於室溫攪拌 18 小時。將觸媒藉由過濾而移除, 並將溶液在減壓下濃縮, 得到 3.32 克的淺黃色泡沫 (96% 產率)。

步驟 E: 1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-3-[5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-氧基)苄基]脲: 將三光氣 (0.131 克, 0.374 毫莫耳) 加到 5-氟-2-(1-異丁基-1*H*-吡啶-5-氧基)苄基胺 (0.364 克, 1.04 毫莫耳) 及 DIEA (0.5 毫升, 2.08 毫莫耳) 於二氯甲烷 (10 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。將混合物於 0°C 攪拌 1 小時, 然後在氫氣氣氛下於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物在減壓下濃縮, 並懸浮於二氯甲烷 (10 毫升), 產生 0.123 M 的溶液。將 0.4 毫升的這個溶液 (0.015 克, 0.048 毫莫耳) 以 5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺 (0.008 克, 0.053 毫莫耳) 處理。產物是以 44 % 的產率而獲得。偵測到 MS (APCI+) m/z 480 ($M+1$)。

實施例 136: 製備 1-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-3-[5-氟-2-[1-(2-哌咍-1-基乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苄基]脲 (49d)

步驟 A: 2-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]-5-氟苄腈: 將氫化鈉 (0.024 克, 60%, 0.59 毫莫耳) 加到 5-氟-2-(1*H*-吡啶-5-氧基)苄腈 (0.100 克, 0.395 毫莫耳) 及 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (0.114 克, 0.671 毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (4 毫升) 的冰冷 (0°C) 溶液中。使反應混合物回溫至室溫, 並且攪拌 1 小時。將四丁基碘化銨

(0.029 克, 0.079 毫莫耳) 加到混合物, 並將其加熱至 60°C 達 3 小時。將混合物冷卻至室溫, 以水 (4 毫升) 稀釋, 並以乙醚萃取 (3×30 毫升)。將結合的萃取物以水 (2×5 毫升) 及濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯/己烷 (1:2) 沖提而進行色層分析, 得到 0.066 克的產物 (49% 產率)。

步驟 B: 5-氟-2-[1-(2-氧乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苜腓: 將碘三甲基矽烷 (3.33 克, 16.64 毫莫耳) 以 3 小時的時間, 分次加到 2-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]-5-氟苜腓 (1.42 克, 4.16 毫莫耳) 於二氯甲烷 (62 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將碳酸氫鈉水溶液 (60 毫升) 加到混合物, 並將其以乙酸乙酯萃取 (2×50 毫升)。將結合的萃取物以硫代硫酸鈉、濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將粗產物用於下個反應而無須另外純化。

步驟 C: 4-{2-[5-(2-氧基-4-氟苜氧基)-吡啶-1-基]乙基}-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯: 將哌啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.65 克, 3.49 毫莫耳) 加到 5-氟-2-[1-(2-氧乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苜腓 (0.307 克, 1.04 毫莫耳) 及三醋酸基硼氫化物 (0.66 克, 3.1 毫莫耳) 於二氯乙烷 (10 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以甲醇 (2 毫升) 終止, 並以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋。將溶液以碳酸氫鈉水溶液、濃鹽水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 並在減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯/己烷 (2:3, 含

98年3月	日修正替換頁

1% 三乙胺) 沖提而進行色層分析，得到 0.29 克的產物 (60% 產率)。

步驟 D: 4-{2-[5-(2-氨基-4-氟苯氧基)-吡啶-1-基]乙基}-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯: 將硼氫化鈉 (0.039 克, 1.0 毫莫耳) 加到 4-{2-[5-(2-氟基-4-氟苯氧基)-吡啶-1-基]乙基}-哌啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.160 克, 0.344 毫莫耳)、溴化鈷 (0.008 克, 0.034 毫莫耳)、[2,2']二吡啶基 (0.016 克, 0.010 毫莫耳) 於乙醇 (6 毫升) 的溶液中。將混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應以甲醇 (3 毫升) 及醋酸 (10 滴) 終止。將溶液在減壓下濃縮，並以乙酸乙酯稀釋。將混合物以碳酸氫鈉水溶液、濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將粗油狀物以 1% 三乙胺於乙酸乙酯、甲醇/二氯甲烷/己烷 (1:15:15, 1% 三乙胺)、然後甲醇/二氯甲烷/己烷 (1:10:10, 1% 三乙胺) 沖提而進行色層分析。純的產物是以 86% 的產率而獲得。

步驟 E: (3-第三-丁基-異吲哚-5-基)氨基甲酸 4-硝苯基酯: 將 3-第三-丁基-異吲哚-5-基胺 (2.50 克, 17.83 毫莫耳) 於二氯甲烷中的溶液，以吡啶 (2 毫升, 26.7 毫莫耳) 處理，再以氨基甲酸-對-硝苯基酯 (3.77 克, 18.73 毫莫耳) 處理。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以 1 N 鹽酸清洗，過濾，並在減壓下濃縮。將殘留物以乙醚磨碎，並藉由過濾而收集，得到 2.2 克的產物 (41% 產率)。

98年3月3日修正替換頁

步驟 F：4-[2-(5-{2-[3-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)脲甲基]-4-氟苯氧基}吡啶-1-基)乙基]-吡啶-1-羧酸第三-丁基酯：將 4-{2-[5-(2-胺基-4-氟苯氧基)-吡啶-1-基]乙基}-吡啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.050 克, 0.107 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷 (2 毫升) 中的溶液，以 (3-第三-丁基-異噁唑-5-基) 氨基甲酸 4-硝苯基酯 (0.081 克, 0.266 毫莫耳) 處理，並於室溫攪拌 24 小時。將混合物以乙酸乙酯 (60 毫升) 稀釋，以 1 N 氫氧化鈉 (5 毫升)、水 (2×10 毫升)、濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓下濃縮。將殘留物以丙酮/己烷 (2:3, 然後 1:1) 沖提而進行色層分析，得到 0.056 克的產物 (83% 產率)。

步驟 G：1-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-3-{5-氟-2-[1-(2-吡啶-1-基乙基)-1*H*-吡啶-5-氧基]苄基}脲：將 4-[2-(5-{2-[3-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)脲甲基]-4-氟苯氧基}吡啶-1-基)乙基]-吡啶-1-羧酸第三-丁基酯 (0.056 克, 0.088 毫莫耳) 以三氟醋酸/二氯甲烷 (1:1, 2 毫升) 處理、並於室溫攪拌 1 小時。將混合物在減壓下濃縮，並與甲苯共沸。將殘留物以乙酸乙酯 (40 毫升) 稀釋，並以 1 N 氫氧化鈉及濃鹽水清洗。將溶液在減壓下濃縮，得到 0.038 克的產物 (80% 產率)。偵測到 MS (ESI+) m/z 536 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.46 (m, 4H), 2.86 (m, 2H),

90年3月31日修正替換頁

- 第 16 圖顯示合成化合物 39c 之反應方案；
- 第 17 圖顯示合成化合物 40c 之反應方案；
- 第 18 圖顯示合成化合物 4d 之反應方案；
- 第 19 圖顯示合成具有通式結構 5d 的化合物之反應方案；
- 第 20 圖顯示合成化合物 8d 之反應方案；
- 第 21 圖顯示合成化合物 10d-1 之反應方案；
- 第 22 圖顯示合成化合物 11d-1 之反應方案；
- 第 23 圖顯示合成化合物 13d 之反應方案；
- 第 24A-24B 圖顯示合成化合物 8e-1 之反應方案；
- 第 25 圖顯示合成化合物 9e 之反應方案；
- 第 26 圖顯示合成化合物 10e-1 之反應方案；
- 第 27 圖顯示合成具有通式結構 7f 的化合物之反應方案；
- 第 28 圖顯示合成具有通式結構 7f 的化合物之另一反應方案；
- 第 29 圖顯示合成中間產物甲醯胺酸之反應方案，其用於化合物 7f-5 及 7f-6 之合成；
- 第 30A-30C 圖顯示合成具有通式結構 1g 的化合物之反應方案；
- 第 31 圖顯示合成具有通式結構 4f 的化合物之反應方案；
- 第 32 圖顯示合成具有通式結構 5f 的化合物之反應方案；

93年3月31日修正替換頁

伍、中文發明摘要：

本發明是有關於 p38 的抑制劑以及製備這些抑制劑的方法。本發明也提供包括本發明抑制劑的醫藥組合物，以及利用抑制劑及醫藥組合物以治療及預防由 p38 介導的各種疾病之方法。

陸、英文發明摘要：

This invention relates to inhibitors of p38, and methods for producing these inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention and methods of utilizing the inhibitors and pharmaceutical compositions in the treatment and prevention of various disorders mediated by p38.

拾、申請專利範圍：

公告本

1. 一種化合物，包括其溶劑化物和醫藥上可接受的鹽，其係選自：

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸鹽胺；

[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]嗎啉-4-基-甲酮；

[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-(4-甲基哌啶-1-基)-甲酮；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-苄基-哌啶-4-基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-苄基-胺乙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-哌啶-基-乙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-吡咯啶-1-基乙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-嗎啉-4-基丙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基丙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸甲基-(1-甲基哌啶-4-基)鹽胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[3-(甲基苯基氨基)-丙基]醯胺；

3-{[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}-吡咯啉-1-羧酸第三-丁基酯；

5-(4-氟苯氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基氨基乙基)醯胺；

5-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基氨基乙基)醯胺；

5-(4-氟苯氧基)-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基氨基乙基)醯胺；

4-胺基-2-{[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}丁酸甲酯；

4-胺基-2-{[5-(4-氟苯氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}丁酸甲酯；

4-胺基-2-{[5-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}丁酸甲酯；

(S)-N-(4-胺基-1-羥基丁-2-基)-5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺基)-4-(二甲基氨基)丁酸(S)-甲酯；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-(二甲基氨基)-1-羥基丁-2-基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-異丙基氨基丙基)醯胺；

(S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}-4-二甲基胺基丁酸；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-哌啶-1-基丙基)醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-二甲基胺甲醯基丙基)醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-甲基胺甲醯基丙基)醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-胺甲醯基-3-二甲基胺基丙基)醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[1-(2-二甲基胺基乙基)-2-羥基-2-甲基丙基]醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸{1-羥甲基-3-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丙基}醯胺；

(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[3-二甲基胺基-1-(2-羥乙基胺甲醯基)丙基]醯胺；

5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸(3-二甲基胺基丙基)醯胺；

2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯；

5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)-乙基]醯胺；和

5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-磺酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-胺甲醯基-3-二甲基胺基丙基)醯胺。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)醯胺。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸(S)-甲酯。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-(二甲基胺基)-1-羥基丁-2-基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-羥甲基-3-異丙基胺基丙基)醯胺。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-二甲基胺甲醯基丙基)醯胺。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-甲基胺甲醯基丙基)醯胺。

9. 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物結合醫藥上可接受的稀釋劑或載劑。

10. 一種用於治療 p-38 介導之症狀的醫藥組合物，

其包括如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中該 p-38 介導之症狀係發炎疾病、自體免疫疾病、破壞性骨骼疾病、增殖性疾病、感染性疾病、病毒性疾病或神經退化性疾病。

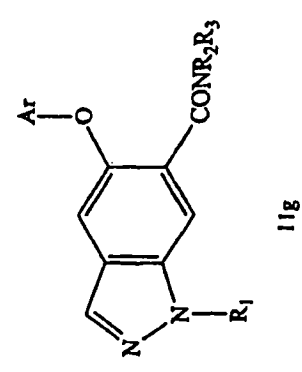
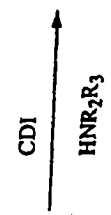
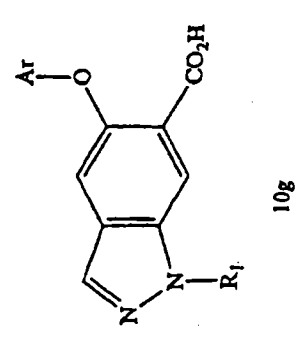
12. 一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於治療 p-38 介導之症狀的醫藥品。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該 p-38 介導之症狀係發炎疾病、自體免疫疾病、破壞性骨骼疾病、增殖性疾病、感染性疾病、病毒性疾病或神經退化性疾病。

拾壹、圖式：

如次頁

98年3月/日修正替換頁



- 10g-1: R₁ = CH₂CH(CH₃)₂
10g-2: R₁ = CH₂CF₃
10g-3: R₁ = CH₃
10g-4: R₁ = H

R ₁	NR ₂ R ₃
11g-1: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	NH ₂
11g-2: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-3: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-4: CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
11g-5: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	H
11g-6: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-7: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-8: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	

R ₁	NR ₂ R ₃
11g-9: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-10: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-11: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-12: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-13: CH ₂ CH(CH ₃) ₃	
11g-14: CH ₂ CF ₃	
11g-15: CH ₃	
11g-16: H	

第30C圖