

公告本

9814757N

申請日期	June 25, 1998
案 號	87110245
類 別	01112000000000000000

INT. OFF

A4
C4

426666

(以上各欄由本局填註)

403/02

11/23/2005

6

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	磺胺化合物及其醫藥用途
	英 文	SULFONAMIDE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF
二、發明 人	姓 名	1. 茅切浩 2. 阿部義人 3. 濱島仁 4. 澤田仁 5. 水谷剛 ABE YOSHITO HAMASHIMA JITSUHI SAWAOKA JITSUHI MIZUTANI TOSHIYUKI
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本 5. 日本
	住、居所	1. 茨城縣つくば市(筑波市)梅園2-31-15 2. 茨城縣つくば市(筑波市)松代4丁目21-2-1-501 3. 茨城縣つくば市(筑波市)松代3丁目25-4-202 4. 茨城縣つくば市(筑波市)松代2丁目25-10 5. 茨城縣つくば市(筑波市)松代2丁目25-10
三、申請人	姓 名 (名稱)	藤澤藥品工業股份有限公司 (藤澤藥品工業株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府中央區道修町三丁目4番7號
	代 表 人 姓 名	藤山朗

裝

訂

線

426666

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	6. 山崎 則次 7. 尾野 村 8. 西川 正 9. 平 隆 10. 奧 弘 11. 井 夫 6. 日本 7. 日本 8. 日本 9. 日本 10. 日本 11. 日本 6. 兵庫縣 姫路市 飾磨區 構 1049-32 7. 長崎縣 長崎市 梁川町 19番 1-502 8. 新潟縣 新潟市 白山市 2丁目 5-2-6 9. 茨城縣 つくば市 (筑波市) 千現 1丁目 14-14-403 10. 大阪府 高槻市 天神町 2-4-1-504 11. 茨城縣 つくば市 (筑波市) 千現 1丁目 14-14-204
	國 籍	6. 日本 7. 日本 8. 日本 9. 日本 10. 日本 11. 日本 6. 兵庫縣 姫路市 飾磨區 構 1049-32 7. 長崎縣 長崎市 梁川町 19番 1-502 8. 新潟縣 新潟市 白山市 2丁目 5-2-6 9. 茨城縣 つくば市 (筑波市) 千現 1丁目 14-14-403 10. 大阪府 高槻市 天神町 2-4-1-504 11. 茨城縣 つくば市 (筑波市) 千現 1丁目 14-14-204
三、申請人	住、居所	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

426666
426666

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

1997年6月27日特願平9-208295(主張優先權)

1998年4月24日特願平10-114718(主張優先權)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

發明技術領域

本發明係關於一種新穎磺醯胺化合物。特言之，本發明係關於一種新穎磺醯胺化合物及其鹽，其具降低血糖活性或PDE-V抑制活性。此外，本發明係關於一種方法以製備上述磺醯胺化合物及其鹽。本發明亦關於一種含上述磺醯胺化合物或其鹽為活性成份之醫藥組成物。

發明背景

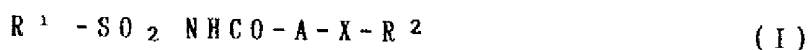
本發明目的係提供磺醯胺化合物，其製藥容許鹽及含上述磺醯胺化合物或其製藥容許鹽為活性成份之醫藥組成物，其可用以防治葡萄糖抗性失控異常，糖尿病(II型糖尿病)，糖尿病複合症(如糖尿病性壞疽，糖尿病性關節炎，糖尿病性骨耗損，糖尿病性血管球硬化，腎性糖尿病，糖尿病性皮膚炎，神經性糖尿病，糖尿病性白內障，糖尿病性視網膜炎等)，胰島素抗性(如胰島素受器異常，Rabson-Mendenhall症，leprechaunism，Kobberlig-Dunnigan症，Seip症，Lawrence症，Cushing症，肢端肥大症等)，多囊性卵巢症，高脂症，動脈硬化，心動脈異常(狹心症，心衰竭等)，高血糖症(具糖代謝異常特徵如餓食異常)，高血壓，峽心症，肺部壓力過大，充血性心衰竭，血管球病(如糖尿病性血管球硬化)，管間質異常(如由FK506，環孢菌素等引起之腎病)，腎衰竭，血管狹窄(經皮動脈成形術後)，未稍血管成形術，腦中風，慢性可逆閉塞(如支氣管炎，含慢性氣喘及過敏性氣喘之氣喘)，自體免疫症，過

五、發明說明(>)

敏性鼻炎，蕁麻疹，青光眼，腸蠕動病（如過敏性腸病），陽萎（如器質性陽萎，精神性陽萎等），腎炎，癌症惡病質或PTCA後再狹窄，胰炎，惡病質（如於癌症，肺結核，內分泌病及AIDS之脂溶性，肌崩解，水腫，厭食症等引起體重降低等）。

發明總結

本發明新穎磺醯胺化合物如下式(I)所示：



式中

R^1 為可任意被取代之烷基，可任意被取代之烯基，可任意被取代之炔基，可任意被取代之環低烷基，可任意被取代之芳基或可任意被取代之雜環基；

A 為可任意被取代之雜環基，但不為苯駢咪唑基，吡啶基，4,7-二氫苯駢咪唑基及2,3-二氫苯駢噁吡基；

X 為伸烷基，氧基，氧低伸烷基，低伸烷噁基，巰基，低伸烯基，可任意被取代之亞胺基，可任意被取代之亞胺低伸烷基，可任意被取代之低伸烷亞胺基，硫低伸烷基或低伸烷硫基；且

R^2 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基；

當 A 為 3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基取代以低烷基時， R^2 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或聯苯基取代以四唑基以外之基，且當 A 為噁啉基取代以低烷基時， R^2 為可任意被取代之芳基，可任意被取代

五、發明說明()

之雜環基或聯苯基取代以一以上取代基選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基但不為已取代四唑甲基，鹵素，胺基，已取代胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氰基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷氧基取代以已取代胺基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低烷基取代以可任意被取代之二價雜環基及可任意被取代之雜環基（此後稱為目的化合物(I)）。目的化合物(I)之較佳鹽為習用無毒性鹽且為製藥容許鹽。含鹼金屬（如鈉及鉀）之鹽，鹼土金屬（如鈣及鎂）之鹽，無機鹼鹽（如氫鹽），有機鹼（如三乙胺，吡啶，皮考林，乙醇胺及三乙醇胺）之鹽，與無機酸（如氫氯鹽，氫溴酸，硫酸及磷酸）之鹽，與有機羧酸（如甲酸，乙酸，三氟乙酸，順丁烯二酸及酒石酸）之鹽，與磺酸（如甲磺酸，苯磺酸及對甲苯磺酸）之加成鹽，與鹼（如精胺酸）之鹽，及與酸性胺基酸（如天冬胺酸及麩胺酸）之加成鹽。目的化合物(I)及其鹽可由下列反應流程而製得。

五、發明說明(4)

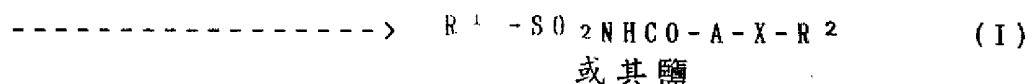
製備方法1:



或其鹽

或其在羧基之反應

衍生物或其鹽

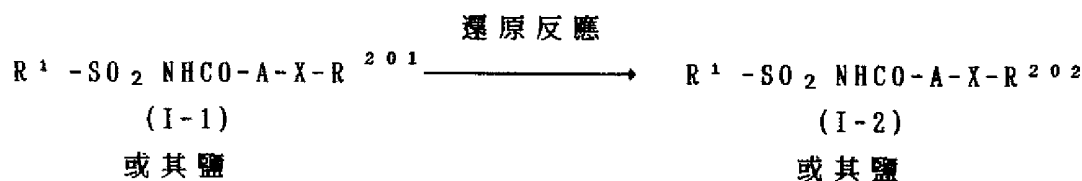


或其鹽

式中各符號之定義如上。

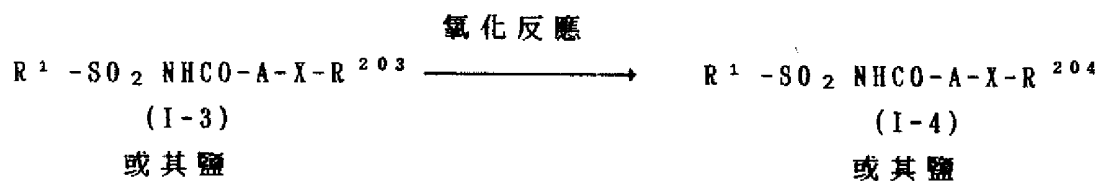
目的化合物(I)及其鹽亦可由下列反應流程而製得。

製備方法2:



式中 R^{201} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含炔基，芳低烯基，端硝基或終端甲醯基， R^{202} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含烷基，芳低烷基，終端胺基或羥甲基，且其它符號之定義如上。

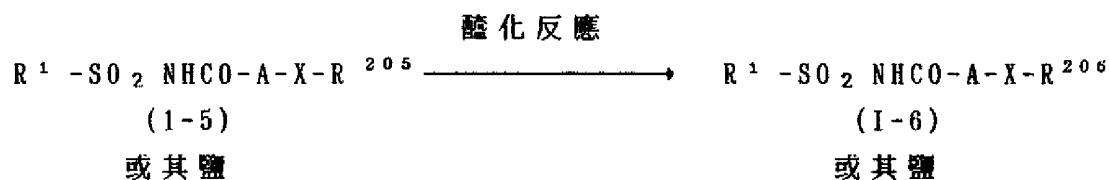
製備方法3:



五、發明說明(5)

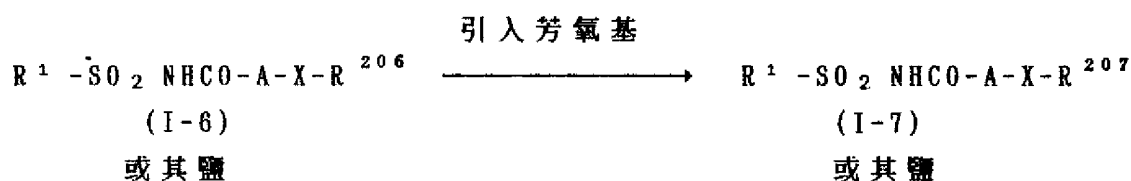
式中 R^{203} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含終端甲醯基， R^{204} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含羧基，且其它符號之定義如上。

製備方法 4：



式中 R^{205} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含羧低烷基， R^{206} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含醯氧低烷基，且其它符號之定義如上。

製備方法 5：

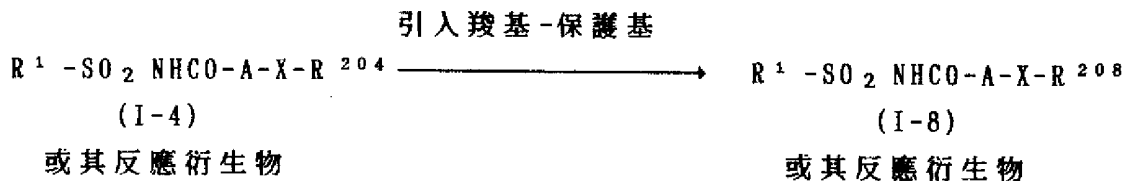


式中 R^{207} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含芳氧低烷基，且其它

五、發明說明(6)

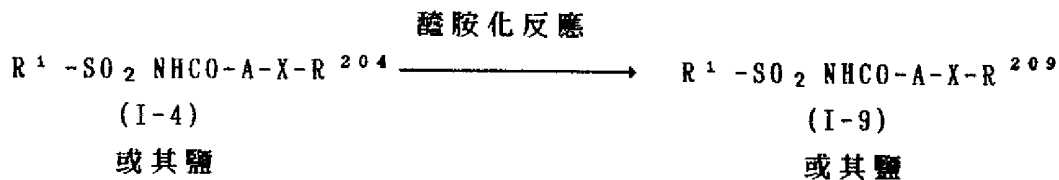
符號之定義如上。

製備方法6：



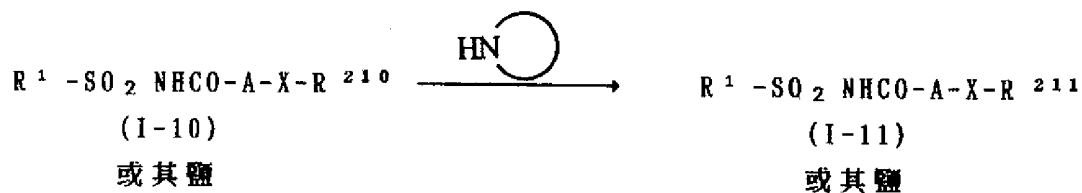
式中 R^{208} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含被保護羧基，且其它符號之定義如上。

製備方法7：

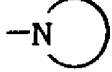


式中 R^{209} 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，所有皆至少含可任意被取代之醯胺基，且其它符號之定義如上。

製備方法8：



五、發明說明(7)

式中 R^{210} 為可任意被取代之芳基，其至少含一個鹵原子，
 $-N$  為含 N 雜環基， R^{211} 為芳基取代以至少一個含 N 雜環基，且其它符號之定義如上。

發明之詳細說明

在本文中，包括在本發明範圍內之種種定義之適例詳述如下。

"低"一詞若無特別說明係指 C_{1-8} 。

"高"一詞若無特別說明係指 C_{7-20} 。

適當之"烷基"及"烷基部份"各宜為直鏈或分枝低烷基及高烷基。如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，第二丁基，正戊基，異戊基，第二戊基，第三戊基，甲基丁基，1,1-二甲基丙基，正己基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，3-乙基丁基，1,1-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1-乙基-1-甲基丙基，正庚基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1-乙基戊基，2-乙基戊基，3-乙基戊基，4-乙基戊基，1,1-二甲基戊基，2,2-二甲基戊基，3,3-二甲基戊基，4,4-二甲基戊基，1-丙基丁基，正辛基，1-甲基庚基，2-甲基庚基，3-甲基庚基，4-甲基庚基，5-甲基庚基，6-甲基庚基，1-乙基己基，2-乙基己基，3-乙基己基，4-乙基己基，5-乙基己基，1,1-二甲基己基，2,2-二甲基己基，3,3-二甲基己基，4,4-二甲基己基，5,5-二甲基己基，1-丙基戊基等。

五、發明說明(8)

其中，較佳烷基為 C_{1-8} 。

"烯基"及"低烯基"宜為直鏈或分枝低烯基及高烯基，如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1,3-丁二烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，5-己烯基等。

"炔基"宜為直鏈或分枝低炔基及高炔基，如乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，2-甲基-3-丁炔基，1,1-二甲基-2-丁炔基，1-己炔基及5-己炔基。

其中，較佳炔基為 C_{2-8} 。

"環低烷基"為 C_{3-10} 環烷基，宜為 C_{3-7} 環烷基。如環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

較佳芳基含 C_{6-10} 芳基，如苯基，萘基及茂冷基。

其中，較宜為苯基及萘基。

"雜環基"為含一以上選自 O, I, N 及 Se 之雜原子之飽和或未飽和，雜單環或雜多環基。尤宜為雜多環基（特為雜雙環基）及含 1~2 個 S 之未飽和 3~8 員雜單環基。

較佳雜環基如下。

含下列之雜單環基。

含 1~4 個 N 之未飽和 3~8 員（宜 5~6 員）雜單環基，如吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡啶基，吡啶基，二氫吡啶基，噻啶基，吡嗪基，噻嗪基，三嗪基（如 4H-1,2,4-三嗪基，1H-1,2,3-三嗪基及 2H-1,2,3-三嗪基），

五、發明說明(9)

四唑基(如1H-四唑基及2H-四唑基)等。

含1~4個N之飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如吡咯啉基,咪唑啉基,哌啉基,哌啞基等。

含1~2個S及1~3個N之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如噻唑基,異噻唑基,噻二唑基(如1,2,4-噻二唑基,1,3,4-噻二唑基及1,2,5-噻二唑基)等。

含1~2個O及1~3個N之飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如嗎啉基,雪梨酮基等。

含1~2個S及1~3個N之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如噻唑基,異噻唑基,噻二唑基(如1,2,3-噻二唑基,1,2,4-噻二唑基,1,3,4-噻二唑基及1,2,5-噻二唑基),二氫噻啞基等。

含1~2個S及1~3個N之飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如噻唑啉基等。

含1~2個S之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如噻吩基,二氫噻英基,二氫二噻嗪基等。

含1~2個S之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如四氫呋喃基,四氫吡喃基等。

含1個O之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如呋喃基等。含1~2個O之螺雜環基,如二噻螺十一烷基(如1,5-二噻螺[5,5]十一烷基)等。

含1個O及1~2個S之未飽和3~8員(宜5~6員)雜單環基,如二氫噻噻英基等。

雜多環基之例子如下。

五、發明說明 (10)

含 1~4 個 N 之飽和或未飽和 7~12 員 (宜 8~10 員) 雜多環基 (宜雜雙環基) , 但不含苯駢咪唑基及吡啶基。

其適例含 2,3-二氫苯駢咪唑基, 吡啶駢噻啉基 (如吡啶酮 [1,5-a] 噻啉基) , 四氫吡啶駢噻啉基 (如 4,5,6,7-四氫吡啶駢 [1,5-a] 噻啉基) , 咪唑駢吡啶基 (如 4H-咪唑駢 [1,2-b] 吡啶基) , 二氫咪唑駢吡啶基 (如 2,3-二氫咪唑駢 [1,2-b] 吡啶基) , 咪唑駢吡啶基 (如咪唑駢 [1,5-a] (或 [1,2-a] 或 [3,4-a]) 吡啶基) , 1H (或 3H) 咪唑駢 [4,5-b] (或 [4,5-c]) 吡啶基 , 吡咯駢吡啶基 (如 1H-吡咯駢 [3,2-b] 吡啶基) , 吡啶駢吡啶基 (如吡啶駢 [1,5-a] (或 [2,3-a]) 吡啶基 , 1H (或 2H) 吡啶駢 [4,3-b] 吡啶基) , 苯駢吡啶基 (如 1H (或 2H) 苯駢 [c] 吡啶基) , 二氫苯駢咪唑基, 苯駢三唑基 (如苯駢 [d] [1H-1,2,3] 三唑基) , 吡啶基, 異吡啶基 (如 1H-異吡啶基) , 吡啶基 (如 1H [或 2H 或 3H] -吡啶基) , 吡啶基, 異吡啶基, 噻啉基, 噻啉基 (如 4H-噻啉基) , 異噻啉基, 噻啉基, 吡啶基, 噻啉基 (如 1,8-噻啉基) , 噻啉基, 二氫噻啉基 (如 1,2-二氫噻啉基) , 四氫噻啉基 (如 1,2,3,4-四氫噻啉基) , 噻啉基, 二氫噻啉基 (如 1,4 (或 3,4) -二氫噻啉基) , 四氫噻啉基 (如 1,2,3,4-四氫噻啉基) , 噻啉基, 噻啉基, 吡啶駢噻啉基 (如吡啶駢 [2,3-d] 噻啉基) , 咪唑駢三吡啶基 (如咪唑駢 [1,2-b] [1,2,4] 三吡啶基 , 咪唑駢吡啶基 (如 1H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶基) , 咪唑駢噻啉基 (如

五、發明說明 (11)

3H-噁吟基及咪唑駢[1,5-a](或[3,4-a])噻啞基), 咪唑駢噻吡基(如咪唑駢[2,3-b](或[3,4-b])噻吡基), 1H-1(或2)吡啶基等。

含1~3個O之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含苯駢呋喃基(如苯駢[b](或[c])呋喃基), 異苯駢呋喃基, 呋喃駢吡啞基, 吡啞基(如2H-吡啞基), 吡啞基, 異吡啞基, 苯駢噻庚因基(如3-苯駢噻庚因基), 環戊吡喃基(如環戊[b]吡喃基, 呋喃駢吡喃基(如2H-呋喃駢[3,2-b]吡喃基等。

含1~3個S之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含苯駢噻吩基(如苯駢[b]噻吩基), 二氫二噻苯基(如4H-1,3-二氫二噻苯基), 二噻基(如1,4-二噻基)等。

含1~3個N及1~2個O之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含二噻茂咪唑基(如4H-1,3-二噻茂[4,5-d]咪唑基), 苯駢噻吡基(如4H-3,1-苯駢噻吡基), 吡啞駢噻吡基(如5H-吡啞駢[2,3-d]噻吡基), 吡啞駢噻基(如1H-吡啞駢[4,3-d]噻基), 呋喃駢吡啞基等。

含1~3個N及1~2個S之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

五、發明說明(12)

其適例含噻吩駢咪唑基(如噻吩駢[2,3-d]咪唑基), 噻吩駢吡啶基, 二噻二吡節滿基(如2,3-二噻-1,5-二吡節滿基)。

含1~3個O及1~2個S之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含噻吩駢呋喃基(如噻吩駢[2,3-b]呋喃基)。

含1個N, 1個O及1個S之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含噁硫醇駢吡咯基(如4H[1,3]-噁硫醇駢[5,4-b]吡咯基)等。

含1~2個Se之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含苯駢硒苯基(如苯駢[b](或[c])硒苯基)等。

含1~2個Se及1~3個N之飽和或未飽和7~12員(宜8~10員)雜多環基(宜雜雙環基)。

其適例含硒駢吡啶基(如硒駢[3,2-b]吡啶基)等。

較佳低伸烷基含亞甲基, 伸乙基, 伸丙基, 伸丁基, 伸戊基, 伸己基等, 其中宜為C₁₋₄伸烷基。

較佳低伸烯基含伸乙烯基, 1-伸丙烯基, 2-伸丙烯基, 1-伸丁烯基, 2-伸丁烯基, 3-伸丁烯基, 1-伸戊烯基, 2-伸戊烯基, 3-伸戊烯基, 4-伸戊烯基, 1-伸己烯基, 2-伸己烯基, 3-伸己烯基, 4-伸己烯基, 5-伸己烯基等, 其中宜為C₁₋₄伸烯基。

於噁低伸烷基, 低伸烷噁基, 亞胺低伸烷基, 低伸烷

五、發明說明(13)

亞胺基，噻嗎基低伸烷基，及低伸烷噻嗎基中低伸烷基部份如上述伸烷基。低烷醯基為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷羧基。如乙醯基，丙醯基，正丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，異戊醯基，第二丁羧基，第三丁羧基，正戊羧基，異戊羧基，第二戊羧基，第三戊羧基，2-甲基丁基羧基等。

醯基尤宜為 C_{1-4} 醯基。

低烷氧基為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷氧基。如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，正戊氧基，異戊氧基，第二戊氧基，第三戊氧基，2-甲基丁氧基，正己氧基，異己氧基，第三己氧基，第二己氧基，2-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，1-乙基丁氧基，2-乙基丁氧基，1,1-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，3,3-二甲基丁氧基，1-乙基-1-甲基丙氧基，等。

尤宜為 C_{1-4} 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基等。

雜環低烷基意指上述雜環基取代以低烷基。

鹵素為如 F, Cl, Br 及 I。

於“已取代胺基”及“可任意被取代胺基”中被取代胺基為如低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-醯胺基，低烷磺醯胺基，芳低烷胺基，N-雜環基-N-低烷胺基，芳磺醯胺基，芳羧胺基等。N-低烷基

五、發明說明(14)

-N-醯胺基之例如N-低烷基-N-芳族胺基等。

“低烷基醯胺基”為上述低烷基醯基取代以胺基。

“單或二低烷基胺基”為胺基取代以直鏈或分枝C₁₋₆烷基。如甲胺基，乙胺基，正丙胺基，異丙胺基，正丁胺基，異丁胺基，第二丁胺基，第三丁胺基，正戊胺基，異戊胺基，第二戊胺基，第三戊胺基，2-甲基丁胺基，正己胺基，1-甲基戊胺基，2-甲基戊胺基，3-甲基戊胺基，4-甲基戊胺基，1-乙基丁胺基，2-乙基丁胺基，3-乙基丁胺基，1,1-二甲基丁胺基，2,2-二甲基丁胺基，3,3-二甲基丁胺基，1-乙基-1-甲基丙胺基等。

尤宜為C₁₋₄烷基胺基，如甲胺基，乙胺基，正丙胺基，異丙胺基，正丁胺基，異丁胺基，第二丁胺基，第三丁胺基等。

“N-低烷基-N-醯胺基”中“醯基”宜為胺甲醯基，脂族醯基，芳族醯基，及含雜環基之醯基（如雜環醯基）。上述醯基適例含胺甲醯基；低或高（含高於7個碳原子，宜7~25個碳原子）烷基醯基，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，2-甲基丙醯基，戊醯基，2,2-二甲基丙醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，壬醯基，癸醯基，十一醯基，十二醯基，十三醯基，十四醯基，十五醯基，十六醯基，十七醯基，十八醯基，十九醯基，二十醯基等；）低或高烷基氧羰基，如甲氧羰基，乙氧羰基，第三丁氧羰基，第三戊氧羰基，庚氧羰基等；低或高烷磺醯基，如甲磺醯基，乙磺醯基等；脂族醯基，低或高烷基磺

五、發明說明(15)

醯基(甲氧磺醯基及乙氧磺醯)；芳醯基如苄醯基，甲
 苯醯基，萘醯基等；芳低烷醯基，如苯乙醯基，苯丙醯
 基，苯丁醯基，苯異丁醯基，苯戊醯基，苯己醯基等及
 芳低烷醯基(如萘低烷醯基(如萘乙醯基，萘丙醯基及
 萘丁醯基等))；芳低烯醯基如苯丙烯醯基，苯丁烯醯
 基，苯甲基丙烯醯基，苯戊烯醯基，苯己烯醯基等)及
 芳低烯醯基如萘低烯醯基(如萘丙烯醯基，萘丁烯醯基
 及萘戊烯醯基等)；芳低烷氧羰基如苯氧羰基，萘氧羰
 基等；芳氧低烷醯基如苯氧乙醯基，苯氧丙醯基等；芳
 胺甲醯基如苯胺甲醯基等；芳硫胺甲醯基如苯硫胺甲醯
 基等；芳乙醛醯基如苯乙醛醯基，萘乙醛醯基等；芳族
 醯基如芳磺醯基(如苯磺醯基及對甲苯磺醯基)；雜環
 羰基；雜環低烷醯基如噻吩乙醯基，噻吩丙醯基，噻吩
 丁醯基，噻吩戊醯基，噻吩己醯基，噻唑乙醯基，四唑
 乙醯基等；雜環低烯基如雜環丙烯基，雜環丁烯基，雜
 環戊烯基，雜環己烯基等；雜環乙醛醯基如噻唑乙醛醯
 基，噻吩乙醛醯基等。

上述“雜環羰基”，“雜環低烷醯基”，“雜環低烯
 醯羰基”及“雜環乙醛醯基”中較佳雜環基部份為含一
 以上選自O，S，N等雜原子之飽和或未飽和雜單環或雜
 多環基，尤宜為上述雜環基。

上述醯基部份可含1~10個相同或不同適當取代基，
 如鹵素(如F，Cl，Br及I)，羥基，硝基，低烷基(如
 甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基

五、發明說明(四)

，戊基及己基），胺基，已保護胺基，雜環低烷基其含上述雜環部份及低烷基部份，低烷氧基（如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，第三丁氧基，戊氧基及己氧基），羧基，已保護羧基，N,N-二低烷基低烷基（如N,N-二甲胺甲基，N,N-二乙胺甲基，N,N-二丙胺甲基，N,N-二甲胺乙基，N,N-二乙胺乙基，N,N-二丙胺乙基，N,N-二甲胺丙基，N,N-二乙胺丙基，N,N-二丙胺丙基，N,N-二丁胺甲基，N,N-二戊胺甲基及N,N-二己胺甲基），經亞胺低烷基（如經亞胺甲基，經亞胺乙基，經亞胺丙基，經亞胺丁基，經亞胺戊基及經亞胺己基），芳亞胺低烷基如苯亞胺低烷基（如苯亞胺甲基，苯亞胺乙基，苯亞胺丙基，苯亞胺丁基，苯亞胺戊基及苯亞胺己基），醯基如低烷基醯基（如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基及己醯基），經低烷基雜環低烷基其含上述低烷基部份及雜環部份，單（或二或三）鹵低烷基，芳胺基（如苯胺基）等。

“低烷磺醯基”及“低烷亞磺醯基”各如上述烷基取代以磺醯基及亞磺醯基。

“低烷硫基”為直鏈或分枝C₁₋₆烷硫基。如甲硫基，乙硫基，正丙硫基，異丙硫基，正丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基，第三丁硫基，正戊硫基，異戊硫基，第二戊硫基，第三戊硫基，2-甲基丁硫基，正己硫基，異己硫基，第三己硫基，第二己硫基，2-甲基戊硫基，3-甲基戊硫基，1-乙基丁硫基，2-乙基丁硫基，1,1-二甲基

五、發明說明(17)

丁硫基，2,2-二甲基丁硫基，3,3-二甲基丁硫基，1-乙基-1-甲基丙硫基等。

較佳烷硫基為C₁₋₄烷硫基，如甲硫基，乙硫基，正丙硫基，異丙硫基，正丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基，第三丁硫基等。

“單或二低烷胺甲醯基”為上述胺甲醯基單或二取代以低烷基。

“鹵低烷基”為直鏈或分枝C₁₋₆烷基，其取代以氟，氯，溴或碘，較佳例為直鏈或分枝C₁₋₆烷基取代以氟，氯或溴。如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，溴甲基，二溴甲基，三溴甲基，1-氟乙基，1-氯乙基，1-溴乙基，2-氟乙基，2-氯乙基，2-溴乙基，1,2-二氟乙基，1,2-二氯乙基，1,2-二溴乙基，2,2,2-三氟乙基，七氟乙基，1-氟丙基，1-氯丙基，1-溴丙基，2-氟丙基，2-氯丙基，2-溴丙基，3-氟丙基，3-氯丙基，3-溴丙基，1,2-二氟丙基，1,2-二氯丙基，1,2-二溴丙基，2,3-二氟丙基，2,3-二氯丙基，2,3-二溴丙基，3,3,3-三氟丙基，2,2,3,3,3-五氟丙基，2-氟丁基，2-氯丁基，2-溴丁基，4-氟丁基，4-氯丁基，4-溴丁基，4,4,4-三氟丁基，2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基，對氟丁基，2-氟戊基，2-氯戊基，2-溴戊基，5-氟戊基，5-氯戊基，5-溴戊基，對氟戊基，2-氟己基，2-氯己基，2-溴己基，6-氟己基，6-氯己基，6-溴己基，對氟己基，2-氟庚基，2-氯庚基，2-溴庚基，7-氟庚基

五、發明說明 (18)

， 7-氯庚基， 7-溴庚基， 過氟庚基等。

芳低烷基之適例含 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， 如苄基， 苯乙基， 苯丙基， 苯丁基， 苯戊基， 苯己基， 萘甲基， 萘乙基， 萘丙基， 萘丁基， 萘戊基， 萘己基等。

“芳低烯基”及“芳低烷氧基”各為上述低烯基及低烷氧基取代以上述芳基。

“已保護羧基”宜為酯化羧基。

酯化羧基中較佳酯部份含低烷酯如甲酯， 乙酯， 丙酯， 異丙酯， 丁酯， 異丁酯， 第三丁酯， 戊酯及己酯。其可含一上適當取代基， 如低烷醯氧低烷酯如乙醯氧甲酯， 丙醯氧甲酯， 丁醯氧甲酯， 戊醯氧甲酯， 特戊醯氧甲酯， 己醯氧甲酯， 1(或2)-乙醯氧乙酯， 1(或2或3)-乙醯氧丙酯， 1(或2或3或4)-乙醯氧丁酯， 1(或2)-丙醯氧乙酯， 1(或2或3)-丙醯氧丙酯， 1(或2)-丁醯氧乙酯， 異丁醯氧甲酯， 2-乙基丁醯氧甲酯， 3,3-二甲基丁醯氧甲酯， 1(或2)-戊醯氧乙酯等， 低烷磺醯低烷酯 (2-甲磺醯乙酯)， 單 (或二或三) 鹵低烷酯 (如2-碘乙酯及2,2,2-三氯乙酯)， 低烷氧羧低烷酯 (如甲氧羧甲酯， 乙氧羧甲酯， 2-甲氧羧乙酯， 1-乙氧羧乙酯及1-異丙氧羧乙酯)， 酞二烯低烷酯及5-低烷基-2-氧-1,3-二噁-4-基低烷酯 (如5-甲基-2-氧-1,3-二噁-4-基乙酯， 5-乙基-2-氧-1,3-二噁-4-基甲酯， 及5-丙基-2-氧-1,3-二噁-4-基乙酯)；

低烯酯 (如乙烯酯及丙烯酯)；

五、發明說明(19)

低炔酯(如乙炔酯及丙炔酯)；

芳低烷酯其任意含一以上適當取代基，如任意含一以上適當取代基之單(或二或三)苯低烷酯，如苄酯，4-甲氧苄酯，4-硝苄酯，苯乙酯，三苯甲酯，二苯甲酯，雙甲氧苯基甲酯，3,4-二甲氧苄酯及4-羥基-3,5-二第三丁基苄酯；

芳酯其任意含一以上適當取代基，如苯酯，4-氯苯酯，甲苯酯，第三丁基苯酯，二甲苯酯，三甲苯酯及茴香酯；環低烷酯(如環己酯)；等。

含N之雜環基，其如-N $\bigcirc$ 所示者之適例如上述含N之雜環基。較佳目的化合物(I)為式(I)化合物及其製藥容許鹽，其中R¹為可任意被取代之烷基，可任意被取代之烯基，可任意被取代之炔基，可任意被取代之環低烷基，可任意被取代之芳基或可任意被取代之雜環基，其中當上述基為被取代時，一以上取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，芳基，雜環低烷基，鹵素，胺基，已取代胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氰基，羧基，已保護羧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷氧基取代以已取代胺基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基

五、發明說明()

，芳低炔基，低烷基取代以任意被取代之二價雜環基及任意被取代之雜環基。

A 為含一以上如 O, S, Se 及 N 雜原子之雜多環基，但不為苯駢咪唑基，吡啶基，4,7-二氫苯駢咪唑基及 2,3-二氫苯駢噁吡基，該雜環基可任意取代以一以上取代基選自烷基，氧基，硫基，鹵素，低烷氧基，低烷硫基，環低烷基，可任意取代之胺基，芳基，雜環基，低烷磺醯基及低烷亞磺醯基。

R² 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基，其中當上述基為被取代時，取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，芳基，雜環低烷基，鹵素，胺基，已取代胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氧基，羧基，已保護羧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷氧基取代以已取代胺基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳駢基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低烷基取代以任意被取代之二價雜環基及任意被取代之雜環基，

當 A 為 3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基取代以低烷基時，R² 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或聯苯基取代以非四唑基之取代基，當 A 為噻吩基取代以低烷

五、發明說明(一)

基時， R^2 為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基。

當上述芳基及雜環基為已取代時，取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基，鹵素，胺基，已取代胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氰基，羧基，已保護羧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷氧基取代以已取代胺基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低烷基取代以任意被取代之二價雜環基及任意被取代之雜環基。

上述聯苯基之取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基而非已取代四唑甲基，鹵素，胺基，已取代胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氰基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷氧基取代以已取代胺基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低

五、發明說明(22)

烷基取代以任意被取代之二價雜環基及任意被取代之雜環基。

上述化合物中，尤宜為式(I)化合物含下列化合物及其製藥容許鹽。

R^1 為可任意被取代之烷基，可任意被取代之烯基，可任意被取代之炔基，可任意被取代之環低烷基，可任意被取代之苯基或可任意被取代之雜環基，其中當上述基為被取代時，取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基，鹵素，胺基，低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-醯胺基，低烷磺醯胺基，芳低烷胺基，N-雜環基-N-低烷胺基，芳磺醯胺基，芳胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氧基，羧基，已保護羧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷醯胺低烷氧基，單低烷胺基，低烷氧基，二低烷胺低烷氧基，N-低烷基-N-醯胺低烷氧基，低烷磺醯胺低烷氧基，芳低烷胺低烷氧基，N-雜環-N-低烷胺低烷氧基，芳磺醯胺低烷氧基，芳胺低烷氧基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，醯氧低烷基，羥低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔。A 為下列(A)~(I)之雜雙環基，但不為苯駢咪唑基，吡啶基，4,7-二氫苯駢咪唑基及

五、發明說明 (>>)

2,3-二氫苯駢噁咁基，其中該雜環基可取代以一以上取代基選自烷基，氧基，硫基，鹵素，低烷氧基，低烷硫基，環低烷基，胺基，低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-醯胺基，低烷磺醯胺基，芳低烷胺基，N-雜環-N-低烷胺基，芳磺醯胺基，芳胺基，芳基，雜環基，低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧基，低烷氧基，芳低炔基，低烷磺醯基及低烷亞磺醯基，當A為3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基取代以低烷基時，R²為可任意被取代之芳基，可任意被取代之雜環基或聯苯基取代以非四唑基之取代基，且當A為喹啉基取代以低烷基時，R²為可任意被取代之苯基，可任意被取代之萘基，可任意被取代之雜環基或被取代聯苯基。

上述苯基，萘基及雜環基之取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基，鹵素，胺基，低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-醯胺基，低烷磺醯胺基，芳低烷胺基，N-雜環-N-低烷胺基，芳磺醯胺基，芳胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氧基，羧基，已保護羧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷醯胺低烷氧基，單低烷胺低烷氧基，二低烷胺低烷氧基，N-低烷基-N-醯胺低烷氧基，低烷磺醯胺低烷氧基，芳低烷胺低烷氧基，N-雜環-N-低烷胺低烷氧基，芳磺醯胺低烷氧基，芳胺低烷氧基，環低烷低

五、發明說明(24)

烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，鹵氧低烷基，羧低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低烷基取代以可任意被取代之二價雜環基及可任意被取代之雜環基。

上述聯苯基之取代基係選自烷基，環低烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，雜環低烷基而非已取代四唑甲基，鹵素，胺基，低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-醯胺基，低烷磺醯胺基，芳低烷胺基，N-雜環-N-低烷胺基，芳磺醯胺基，芳羧胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氧基，胺甲醯基，單低烷胺甲醯基，二低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，芳低烷基，芳低烯基，芳低烷氧基，低烷醯胺低烷氧基，單低烷胺低烷氧基，二低烷胺低烷氧基，N-低烷基-N-醯胺低烷氧基，低烷磺醯胺低烷氧基，芳低烷胺低烷氧基，N-雜環-N-低烷胺低烷氧基，芳磺醯胺低烷氧基，芳羧胺低烷氧基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，芳氧低烷基，鹵氧低烷基，羧低烷基，單或二低烷胺低烷基，芳低烷氧低烷基，芳硫低烷基，雜環低烷氧基，雜環氧低烷基，芳低烷硫基，芳脲基，低烷氧低烷氧基，芳低炔基，低烷基取代以可任意被取代之二價雜環基及可任意被取代之雜環基，

上述雜環基意指下列(A)~(T)之基：

(A) 含1~4個N之飽和或未飽和7~12員雜雙環基

五、發明說明(ㄨ)

- (B) 含 1~3 個 O 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (C) 含 1~3 個 S 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (D) 含 1~3 個 N 及 1~2 個 O 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (E) 含 1~3 個 N 及 1~2 個 S 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (F) 含 1~2 個 O 及 1~2 個 S 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (G) 含 1 個 N, 1 個 O 及 1 個 S 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (H) 含 1~2 個 Se 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (I) 含 1~2 個 Se 及 1~3 個 N 之飽和或未飽和 7~12 員雜雙環基
- (J) 含 1~4 個 N 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (K) 含 1~4 個 N 之飽和 3~8 員雜單環基
- (L) 含 1~2 個 O 及 1~3 個 N 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (M) 含 1~2 個 O 及 1~3 個 N 之飽和 3~8 員雜單環基
- (N) 含 1~2 個 S 及 1~3 個 N 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (O) 含 1~2 個 S 及 1~3 個 N 之飽和 3~8 員雜單環基
- (P) 含 1~2 個 S 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (Q) 含 1~2 個 O 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (R) 含 1 個 O 之未飽和 3~8 員雜單環基
- (S) 含 1~2 個 O 之螺雜環基
- (T) 含 1 個 O 及 1~2 個 S 之未飽和 3~8 員雜單環基

五、發明說明 (7)

啉基，四氫哇啉基，二氫哇啉基，四氫哇啉基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基及噻吩駢咪唑基，該雜環基可任意取代以低烷基或氧；X為低伸烷基，氧低伸烷基或氧基；且R²為苯基任意取代以一群取代基選自烷基，烯基，炔基，低烷醯基，低烷氧基，苯基，咪唑低烷基，吡啶低烷基，鹵素，胺基，低烷醯胺基，單低烷胺基，二低烷胺基，N-低烷基-N-低烷醯胺基，N-低烷基-N-苄醯胺基，低烷磺醯胺基，苯低烷胺基，苯磺醯胺基，苄醯胺基，低烷磺醯基，低烷亞磺醯基，低烷硫基，氧基，羧基，低烷氧羰基，環低烷氧羰基，單低烷胺甲醯基，硝基，鹵低烷基，苯低烷基，苯低烯基，苯低烷氧基，N-吡啶基-N-低烷胺低烷氧基，環低烷低烷氧基，環低烷低烷基，苯氧低烷基，低烷磺醯氧低烷基，羥低烷基，二低烷胺低烷基，苯低烷氧低烷基，苯硫低烷基，噻吩低烷氧基，吡啶氧低烷基，苯低烷硫基，苯脲基，低烷氧低烷氧基，苯低炔基，二噁哇啉亞低烷基及噻吩基任意取代以鹵素；苯基任意取代以鹵素；4-苯基苯基取代以鹵素；噻吩基任意取代以鹵素；苯駢噻吩基任意取代以鹵素；哇啉基任意取代以鹵素；或苯駢噁茂烷基任意取代以鹵素。

上述化合物中，宜為式(I)化合物其中R¹為烷基，烯基，苯低烯基，苯基任意取代以一群取代基選自烷基及烯基，或噻吩基任意取代以鹵素；A為雜環基選自一群含3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基，吡啶駢[1,5-a]吡啶基，

五、發明說明 (8)

吡啶基，1H-吡啶基，苯駢[b]呋喃基及苯駢[b]噻吩基，該雜環基可任意取代以1~2個烷基；X為伸烷基；且R²為苯基任意取代以一群取代基選自烷基，烯基，炔基，低烷氧基，苯基，鹵素，二低烷胺基，低烷硫基，低烷氧羰基，硝基，鹵低烷基，苯低烷基，苯低烯基，苯低烷氧基，環低烷低烷氧基，苯氧低烷基，苯低烷氧低烷基，苯低炔基及噻吩基任意取代以鹵素；苯基任意取代以鹵素；或4-苯基苯基取代以鹵素。

上述化合物中，宜為磺醯胺化合物(I)或其鹽其中A為3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基，1H-吡啶基或苯駢[b]呋喃基，此雜環基可任意取代以烷基；且R²為苯基取代以鹵素，該苯基可任意取代以一群取代基選自烷基，烯基，炔基，低烷氧基，苯基，鹵素，二低烷胺基，低烷硫基，低烷氧羰基，硝基，鹵低烷基，苯低烷基，苯低烯基，苯低烷氧基，環低烷低烷氧基，苯氧低烷基，苯低烷氧低烷基，苯低炔基及噻吩基任意取代以鹵素或苯基取代以鹵素。其中，宜為磺醯胺化合物(I)其中A為3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基取代以1~2個低烷基，1H-吡啶基取代以1個低烷基，或苯駢[b]呋喃基取代以1個低烷基。

尤以下列為宜。

R¹：苯基，2-硝苯基，鄰或對甲苯基，正戊烯基，正丁基，正戊基，正己基，噻吩基，8-噻啉基，(E)-2-苯乙烯基，4-戊烯基，4-乙烯苯基，5-氯噻吩-2-基，5-溴噻吩-2-基，4-乙苯基，

五、發明說明 (>9)

X: 亞甲基, $-OCH_2-$, 氧基,

R²: 2,4-二氯苯基, 2-氯苯基, 4-溴-2-氯苯基, 2,4-二氯-5-氟苯基, 3,4-二氯苯基, 2,3-二氯苯基, 2,5-二氯苯基, 2-溴-4-氯苯基, 4-氯-2-甲氧苯基, 4-苯基苯基, 2-氯-4-苯基苯基, 1-溴-2-苯基, 3-氟苯基, 2-基, 2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苯基, 2-氯-4-乙苯基, 2-氯-4-乙烯苯基, 2-氯-4-甲苯基, 2-氯-4-(正戊基)苯基, 2-氯-4-(異丁基)苯基, 2-氯-4-(環己基甲基)苯基, (E)-2-氯-4-(2-苯乙烯基)苯基, 4-苄氧基-2-氯苯基, 2-氯-4-甲氧苯基, 2-氯-4-異丙氧苯基, 2-氯-4-(正丁氧基)苯基, 2-氯-4-((環己基甲基)氧)苯基, 2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基氧)苯基, 2-氯-4-(甲硫基)苯基, 2-氯-4-(甲亞磺醯基)苯基, 2-氯-4-(甲磺醯基)苯基, 4-(苄胺基)-2-氯苯基, 4-(正丁胺基)-2-氯苯基, 2-氯-4-(N,N-二甲胺基)-苯基, 4-乙醯胺基-2-氯苯基, 2-氯-4-(甲磺醯胺基)苯基, 2-氯-4-硝基, 2-氯-4-甲醯基, 2-氯-4-[(2,4-二氯-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基, 2-氯-4-氟苯基, 2,4,6-三氯苯基, 2,3,4-三氯苯基, 2-氯-4-碘苯基, 2,5-二氯噻吩-3-基, 2-氯-4,5-亞甲二氧苯基, 2-氯噻吩-3-基, 2-氯-4-三氟甲苯基, 2-氯-4-氯苯基, 2-氯-4-(2-苯乙基)苯基, 2-氯-4-胺苯基, 2-氯-4-(經甲基)苯基, 4-羧基-2-氯苯基, 2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苯基, 2-氯-4-((苯氧基)甲基)苯基, 2-氯-4-((乙氧羰

五、發明說明(20)

基))苯基, 2-氯-4-(甲胺甲醯基))苯基, 2-氯-4-(二甲胺甲基))苯基, 2-氯-4-((咪唑-1-基)甲基)苯基, 2-氯-4-((吡啶-1-基)甲基)苯基, 2-氯-4-(苯硫甲基)苯基, 4-((苄氧基)甲基)-2-氯苯基, 4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苯基, 4-(1-甲苯駢咪唑-2-基)-2-氯苯基, 1-乙苯駢咪唑-2-基, 2-氯-4-(正戊烷硫基)苯基, 4-(苄硫基)-2-氯苯基, 2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苯基, 2-氯-4-乙噻吩基, 4-(N-丁醯胺基)-2-氯苯基, 4-(N-苄醯胺基)-2-氯苯基, 4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苯基, 4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苯基, 2-氯-4-(N-正戊胺基)苯基, 2-氯-4-(N-甲基-N-正戊胺基)苯基, 4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苯基, 2-氯-4-(異丙氧羰基)苯基, 2-氯-4-(環己氧羰基)苯基, 2-氯-4-(3-苯脲基)苯基, 2-氯-4-丙氧苯基, 2-氯-4-(正戊氧基)苯基, 2-氯-4-乙氧苯基, 2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苯基, 2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲氧基]苯基, 2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲氧基]苯基, 2-氯-4-苯乙炔苯基, 2-氯-4-(環戊甲氧基)苯基, 2-氯-4-(1-己炔基)苯基, 2-氯-4-己苯基, 2-氯-4-吡啶苯基, 2-氯-4-嗎啉苯基, 2-氯-4-(六亞甲亞胺基)苯基, 2-氯-4-吡咯啶苯基, 2-氯-4-(4-甲吡啶-1-基)苯基

A: 4H-咪唑駢[1,2-b]吡啶基, 3H-噻吩駢[2,3-d]咪唑基, 1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑基, 咪唑駢[1,2-a]吡啶基, 1H-吡咯酮[3,2-b]吡啶基, 2,3-二氫苯駢[d]咪唑基, 1H-噻吩基, 吡啶基, 苯駢三唑基, 1H-咪唑駢

五、發明說明(21)

[4,5-b] 吡啶基, 3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶基, 吡唑駢[1,5-a] 吡啶基, 苯駢[b]呋喃基, 苯駢[b]噻吩基, 3,4-二氫噻唑啉基, 1,2-二氫噻啉基, 1,2,3,4-四氫噻啉基, 噻啉基, 1,2,3,4-四氫噻唑啉基, 1,4-二氫噻唑啉基, 2H-吡唑基, A 之取代基: 甲基, 乙基, 正丙基, 氫

較佳目的化合物(I)如下所示。

- 3-(3,4-二氫苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩
- 3-(2,3-二氫苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩
- 3-(2,5-二氫苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩
- 3-(2,4-二氫苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 吡唑駢[1,5-a] 吡啶
- 3-(2,4-二氫苄基)-2-甲基-5-(苯磺醯胺甲醯基) 吡唑駢[1,5-a] 吡啶
- 1-(2,4-二氫苄基)-2-甲基-7-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 吡啶
- 7-正丁烷磺醯胺甲醯基-1-(2,4-二氫苄基)-2-甲吡啶
- 1-(2,4-二氫苄基)-2-甲基-7-(苯磺醯胺甲醯基) 吡啶
- 2-甲基-7-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-1-(4-苯基苄基) 吡啶
- 6-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苄基) 噻啉

五、發明說明 (22)

- 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-苯磺醯胺甲醯基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(1-溴-2-乙基)甲基-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-溴-4-氯苄基)-5-(正丁烷磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

五、發明說明(23)

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(正戊烷磺醯胺甲醯基)

吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(正丁烷磺醯胺甲醯基)

吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(苯磺醯胺甲醯基) 吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 2-乙基-7-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(苯磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正丁烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-(4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-(2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩

• 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)-甲基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基) 苯駢[b]噻吩

• 3-(1-溴 A-2-基) 甲基-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)

五、發明說明(24)

基)-苯駢[b]噻吩

· 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-正戊烷磺醯胺甲醯基

-1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑

· 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-正戊烷磺醯胺甲醯基-3H-

噻吩駢[2,3-d]咪唑

· 1-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-6-(正戊烷磺醯胺甲醯基)

-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)

-吡咯酮[3,2-b]吡啶

· 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(苯磺醯胺甲醯基)-吡

咯酮[3,2-b]吡啶

· 3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯

基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-

咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 5-(正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯

基)-苯駢[b]呋喃

· 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苄駢[b]

五、發明說明 (25)

呋喃

- 2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲基-7-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃
- 7-(苯磺醯胺甲醯基)-2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲苯駢[b]呋喃
- 2-甲基-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃
- 5-(1-苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃
- 5-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正己烷磺醯胺甲醯基)-2-甲苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(2-噻吩磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(8-喹啉磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((2-甲苯基)磺醯胺甲醯基)苯駢[b]呋喃
- 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-2-丙

五、發明說明 (2b)

苯駢 [b] 呋喃

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙苯駢

[b] 呋喃

• 3-(2,4-二氯苄基)-5-乙基-(2-硝基磺醯胺甲醯基)

-2-丙苯駢 [b] 呋喃

• 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢

[b] 呋喃

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(1-正戊烷磺醯胺甲醯

基)-苯駢 [b] 噻吩

• 2-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-7-(1-正戊烷磺醯胺甲醯

基)-苯駢 [b] 噻吩

• 7-(苯磺醯胺甲醯基)-2-(2,4-二氯苄基)-3-乙苯駢

[b] 噻吩

• 6-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲

基-2-苯駢咪唑酮

• 1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-6-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)

-1H-吡啶

• 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-

吡啶

• (E)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-1H-吡啶

• 6-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-苯駢

三嗪

• 6-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲

五、發明說明(27)

基-1H-吡嗪

- 7-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-4(3H)-哇唑啉酮
- 7-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-4(3H)-哇唑啉酮
- 7-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-2-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-4(3H)-哇唑啉酮
- 6-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氫-2-甲基哇唑啉鹽酸鹽
- 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-7-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-4(1H)-哇唑啉酮
- 7-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-哇唑啉酮
- 1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氫-2-甲基-7-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-哇唑啉鹽酸鹽
- 7-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2(1H)-哇唑啉酮
- 7-(1-正丁烷磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-2,3-(1H,4H)-哇唑啉二酮
- 4-(2,4-二氯苄基)-5-乙基-3-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)咪唑駢[1,2-b]吡嗪
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)咪唑駢[1,2-a]吡啶
- 6-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苯氧基)哇啉

五、發明說明(28)

- 6-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苄氧基)喹啉
- 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(((E)-戊烯-1-磺醯基)胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃
- 1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-6-(1-正戊烷磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶
- 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-1H-吡啶
- 6-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]吡啶
- 3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)-甲基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(((E)-1-戊烯-1-磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶
- 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶
- (E)-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶
- 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-(((E)-1-戊烯-1-磺

五、發明說明(29)

醯基)胺甲醯基)-1H-吡啶

• 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶

• 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶

• 1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-6-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶

• 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶

• (E)-1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(((E)-戊烯-1-磺醯基)胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• (E)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-苯駢[b]呋喃

• (E)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(4-乙烯苯磺醯胺甲

五、發明說明(40)

醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(((E)-1-戊烯-1-磺

醯基)胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)

-苯駢[b]呋喃

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲 苯駢

[b]呋喃

• (E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯

基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲

醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄

基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄

基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲

醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺

五、發明說明(41)

甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲

醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲

醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基

苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-((4-乙苯)磺醯胺甲醯基)-2-

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄

基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H

-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯

基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基

五、發明說明(4)

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-正戊苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(環己基甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-苄氧基氯-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-正丁氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

五、發明說明(43)

- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-苄胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-正丁胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-乙醯胺基-2-氯苄基)-5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-硝基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-[(2,4-二氯-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明(44)

-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H

-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲

基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-

咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)甲基)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4,5-(亞甲二氧基)苄

基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-((2-氯噻啉-3-基)甲基)-2-

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯

胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺

醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(1-溴 A-2-基甲基)-2-甲基-3H

-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(1-溴 A-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-(戊烷磺醯胺甲

五、發明說明(45)

醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(1-溴A-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(1-溴A-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(1-溴A-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(1-溴A-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(1-溴A-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((5-氣噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氣苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氣苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(4-溴-2-氣苄基)-2,7-二甲基-5-[(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氣苄基)-5-[(5-氣噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氣苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-溴-2-氣苄基)-5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氣-4-硝苄基)-2,7-二甲

五、發明說明(4b)

基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺

甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-[(2-苯乙烯

基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯

胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-

3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• (E)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-(2-苯乙

烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺

醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(三

氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲苯

駢[b]噻吩

• 1-(2-氯-4-苯基苄基)-6-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲

醯基)-3-甲基-1H-吡啶

• 6-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-1-(2-氯-4-甲基

苄基)-3-甲基-1H-吡啶

• 3-(1-溴-A-1-基甲基)-5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲

五、發明說明(47)

醯基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-苯磺醯胺甲醯基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲胺甲醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

- 基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(E)-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯基)苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
 - 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺

五、發明說明(49)

甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺

甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((環己基甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯

五、發明說明(50)

胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯

胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺

甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯基)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯

乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺

醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(乙

氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯

胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯基)磺

醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙

烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺

五、發明說明(51)

胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯氧基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((咪唑-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-((苄氧基)甲基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3-(4-(1-苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-((1-乙苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)

五、發明說明 (5)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

- 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲

五、發明說明(53)

醯基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-5-((4-乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-((E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-((E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明(54)

吡啶

- 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(正戊硫基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-(苯硫基)-2-氯)苄基-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-(N-苄醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鈉鹽
- 5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鈉鹽
- 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鈉鹽
- 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺

五、發明說明(55)

甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鎂鹽

- 3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(N-甲基-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(異丙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-丙氧苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(正丙氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
- 3-(2-氯-4-((噻吩-2-基)甲氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

五、發明說明(56)

(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-((噻吩-3-基)甲氧基)苄基)-2-甲基-5-(

(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(環戊甲氧基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)

磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-5-(N-(4-甲苯磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-((1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺

五、發明說明(57)

甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(對甲苯磺醯胺甲醯基)-苄駢[b]呋喃

• 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-苄駢[b]呋喃

• 5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-苄駢[b]呋喃

• 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((4-戊烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 2-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-(對甲苯磺醯胺甲醯基)-2H-吡嗪

• 3-(2-氯-4-己基苄基)-2-甲基-5-(N-(4-甲苯磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-哌啶苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-嗎啉苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(六亞甲亞胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(1-吡咯啶基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

• 3-(2-氯-4-(4-甲哌啶-1-基)苄基)-2,7-二甲基-5-(

五、發明說明(58)

(4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 3-(2-氯-4-(4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

· 3-(2-氯-4-(4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊烷磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

製備目的化合物(I)之方法詳述如下。

製法1:

目的化合物(I)或其鹽可令化合物(II)或其鹽與化合物(III)或其在羥基之反應衍生物或其鹽反應而製得。

化合物(II), 化合物(III)及其在羥基之反應衍生物如化合物(I)所例示者。化合物(III)在羧基之適當反應衍生物含醯鹵, 酐(如分子外酐, 分子內酐及混合酐), 活化醯胺, 活化酯等。反應衍生物之適例含醯氯, 醯基疊氮, 與如已取代磷酸(如二烷磷酸, 苯磷酸, 二苯磷酸, 二苄磷酸, 鹵化磷酸等), 二烷亞磷酸, 亞硫酸, 硫代硫酸, 硫酸, 磺酸(如甲磺酸, 乙磺酸等), 脂族羧酸(如乙酸, 丙酸, 丁酸, 異丁酸, 特戊酸, 戊酸, 異戊酸, 2-乙基丁酸, 三氯乙酸等), 芳族羧酸(如苄酸等)等酸之混合酐; 對稱酐; 與咪唑, 4-取代咪唑, 二甲吡唑, 三唑或四唑之活化醯胺; 活化酯(如氰甲酯, 甲氧甲酯, 二甲亞胺甲基 $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ 酯, 乙烯酯, 炔丙酯, 對-硝基苯酯, 2,4-二硝基苯酯, 三氯苯酯, 五氯苯酯, 甲磺醯苯酯, 苯偶氮苯酯, 苯硫酯, 對-硝基苯硫酯, 對-甲苯酚硫酯, 羧甲硫酯, 吡喃硫酯,

五、發明說明 (59)

吡啶酯，哌啶酯及8-哌啶哌啶硫酯等)；與N-羥基化合物(如N,N-二甲羥胺，N-羥丁二醯亞胺及1-羥基-1H-苯駢三唑等)之酯等。此反應衍生物可視所用化合物(III)之種類而選用。反應於習用溶劑如水，醇[如甲醇及乙醇等]，丙酮，二噁烷，乙腈，氯仿，二氯甲烷，二氯乙烷，四氫呋喃，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲醯胺及吡啶，或任何對反應無不良影響之有機溶劑下進行。此習用溶劑可單獨或混合使用。反應中當使用化合物(III)為自由酸或其鹽形式，反應宜於存在習用縮合劑下進行，如N,N'-二環己基碳化二亞胺，N-環己基-N'-嗎啉乙基碳化二亞胺，N-環己基-N'-(4-二乙胺環己基)碳化二亞胺，N,N'-二乙基碳化二亞胺，N,N'-二異丙基碳化二亞胺，N-乙基-N'-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺，N,N'-癩雙(2-甲咪唑基)，五亞甲烯酮-N-環己亞胺，二苯烯酮-N-環己亞胺，乙氧乙炔，1-烷氧基-1-氯乙烯，三烷膦，聚磷酸乙酯，聚磷酸異丙酯，氯氣亞磷(磷醯氯)，三氯亞磷；磷醯疊氮二苯酯，氯磷酸二苯酯，二苯磷醯氮，磷醯氮，草醯氮，鹵甲酸低烷酯(如氯甲酸甲酯，氯甲酸異丙酯)，三苯膦，2-乙基-7-羥苯駢異噁唑啉鹽，2-乙基-5-(間-磷酸苯基)異噁唑啉氮氣分子內鹽，1-(對-氯苯磷醯氮基)-6-氯-1H-苯駢三唑，及由N,N-二甲基甲醯胺與亞磷醯氮，光氣，氯甲酸三氯甲酯，氯氯化磷等反應所得所謂Vilsmeier試劑等。反應可於存在無機鹼或有機鹼下進行，如鹼金屬重碳酸鹽，三低烷胺，吡

五、發明說明 (60)

啖，4-甲胺吡啖，N-低烷嗎啉，N,N-二低烷基胺（如N,N-二甲胺），N,N-二低烷基胺等。

反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱下進行。

製法 2：

目的化合物 (I-2) 或其鹽可令化合物 (I-1) 或其鹽還原而製得。

由還原反應以製得目的化合物 (I-2) 之方法含化學還原及觸媒還原。

化學還原所用適當還原劑含金屬（如錫，鋅及鐵），或金屬化合物之組合（如氯化鉻及乙酸鉻），有機酸或無機酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，對甲苯磺酸，氫氯酸及氫溴酸）。

觸媒還原所用適當觸媒為如鉑觸媒（如鉑板，海綿鉑，鉑黑，膠狀鉑，鉑氧化物及鉑線），鈀觸媒（如海綿鈀，鈀黑，鈀氧化物，鈀碳，膠狀鈀，Pd-硫酸鉍及Pd-碳酸鉍），鎳觸媒（如還原鎳及阮來鎳），鈷觸媒（如還原鈷及阮來鈷），鐵觸媒（如還原鐵及阮來鐵），酮觸媒（如還原酮，阮來酮及烏曼酮），等。

反應於存在對反應無不良影響之習用溶劑下進行如水，甲醇，乙醇，丙醇及N,N-二甲基甲醯胺，或其混液下進行。當上述化學還原反應中所用酸為液體時，其亦可作為溶劑。

觸媒還原中適用溶劑除上述溶劑外，可含如乙醚，二噁烷及四氫呋喃之習用溶劑，或其混液。

五、發明說明 (61)

反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱下進行。

製法 3 :

目的化合物 (I-4) 或其鹽可令化合物 (I-3) 或其鹽氧化而製得。

當以氧化製得目的化合物 (I-4)，可用如亞氯酸鈉，三氯化鉻及過錳酸鉀之氧化劑，並使用如水及丙酮。反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱下進行。

製法 4 :

目的化合物 (I-6) 或其鹽可令化合物 (I-5) 或其鹽醯化而製得。

當以醯化製得目的化合物 (I-6)，化合物 (I-5) 之終端羥基與醯化劑反應。醯化劑之例如低烷磺醯鹵（如甲磺醯氯）及低烷磺酸酐（如甲磺酸酐）。溶劑可為二氯甲烷，四氫呋喃等，且反應於冷卻至加熱下進行。

製法 5 :

目的化合物 (I-7) 或其鹽可由引入芳氧基至化合物 (I-6) 或其鹽醯化而製得。

為引入芳氧基，可將化合物 (I-6) 之終端羥基低烷與經芳基化合物（如酚），於存在如 NaH 之鹼下反應。溶劑可為 N,N-二甲基甲醯胺，四氫呋喃等，且反應於冷卻至加熱下進行。

製法 6 :

目的化合物 (I-8) 或其鹽可由引入羧基保護基至化合物 (I-4) 或其反應衍生物而製得。

五、發明說明 (b2)

為引入羧基保護基，可將化合物 (I-4) 之終端羧基或其反應衍生物與如乙醇之烷醇反應。溶劑可為 N,N-二甲基甲醯胺，二氯甲烷等，且反應於冷卻至加熱下進行。

在羧基之適當反應衍生物含醯鹵，酐，活化醯胺，活化酯等。反應衍生物之適例含醯氣，醯基疊氮，與如已取代磷酸（如二烷磷酸，苯磷酸，二苯磷酸，二苄磷酸，鹵化磷酸等），二烷亞磷酸，亞硫酸，硫代硫酸，硫酸，磺酸（如甲磺酸），脂族羧酸（如乙酸，丙酸，丁酸，異丁酸，特戊酸，戊酸，異戊酸，2-乙基丁酸，三氯乙酸等），芳族羧酸（如苄酸等）等酸之混合酐；對稱酐；與咪唑，4-取代咪唑，二甲吡唑，三唑或四唑之活化醯胺；活化酯（如氯甲酯，甲氧甲酯，二甲亞胺甲基 $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ 酯，乙烯酯，炔丙酯，對-硝基苯酯，2,4-二硝基苯酯，三氯苯酯，五氯苯酯，甲磺醯苯酯，苯偶氮苯酯，苯硫酯，對-硝基苯硫酯，對-甲苯酚硫酯，羧甲硫酯，吡喃硫酯，吡啶酯，哌啶酯及 8-喹啉硫酯等）；N-羥基化合物（如 N,N-二甲基羥胺，1-羥基-2-(1H)-吡啶酮，N-羥丁二醯亞胺，N-羥酞醯亞胺及 1-羥基-1H-苯駢三唑）等。此反應衍生物可視所用化合物之種類而選用。

製法 7：

目的化合物 (I-9) 或其鹽可由引入羧基保護基至化合物 (I-4) 或其鹽而製得。

當化合物 (I-4) 與如甲胺及乙胺反應，則此化合物為

五、發明說明 (b)

己醯胺化。溶劑可為四氫呋喃，二氯甲烷，N,N-二甲基甲醯胺，二氯甲烷等，且反應於冷卻至加熱下進行。

製法 8：

目的化合物 (I-11) 或其鹽可由引入含 N 之雜環基至化合物 (I-10) 或其鹽而製得。

反應宜於存在如第三丁酸鈉及上述無機或有機鹼下進行。反應宜於存在如三(二亞苄丙酮)二鈹 (0)，(R)-(+)-BINAP[2,2'-雙(二苯磷)-1,1'-二萘基]等之觸媒下進行。

反應溫度無嚴定，一般於室溫至加熱下進行，反應亦可於存在如甲苯且對反應無不良影響之溶劑下進行。

上述化合物可視需要依如再結晶，柱層析，薄層層析，HPLC 等習用方法純化。化合物可由 NMR 光譜分析，質譜分析，IR 光譜分析，元素分析，測量熔點等而確認。

本發明化合物可含一以上對掌中心且含對映體及非對映異構物。此化合物當含烯基時可表為順或反型異構物。所有異構物及其混物皆於本發明範圍內。

本發明化合物及其鹽可為媒合物型式，某亦於本發明範圍內。媒合物宜為水合物及乙醇鹽。

下列化合物 (I) 之藥理數據可闡明本發明目的化合物 (I) 之用途。

實驗例 1

於 dd/db 鼠中血糖量之抑制活性，

試驗化合物

五、發明說明 (b4)

化合物 A

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(1-正戊烷磺醯胺甲基
基)-苯駢[b]呋喃 (例 30-1 化合物)

試驗動物

購買雌 C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m
(傑克森實驗室) 鼠 (5週齡), 適應 2~3週後進行試
驗。

投予藥物

將試驗藥物於研鉢中混合以粉狀飼料 (CE-2, Clea 日
本)。當投予 100mg/kg 時, 試驗藥物與飼料之混合比率
為 0.1%, 當投予 30mg/kg 時, 其混合比率為 0.03% 且當投
予 10mg/kg 時, 其混合比率為 0.01%。飼料每週換 2 次。
計錄給予之飼料量及剩下飼料量, 相減可計算得食用飼
料量。

試驗方法

將雌 db/db 鼠依體重, 血糖量及血中三甘油量分群。
給予混合以飼料之藥物 14 天, 其間鼠為 8~10 週齡。於
第 7 天及第 14 天早晨, 由眶上靜脈叢使用微細管 (Chase
Heparinized 微細管) 抽血, 離心可得血漿。於第 0 天
及第 14 天測量血漿中血糖量, 血中三甘油量及血漿中胰
島素濃度, 並於第 7 天測量血漿中血糖量及血中三甘油
量。於第 0 天, 第 7 天及第 14 天測量體重。於終血液抽
樣後, 以二氧化碳氣體殺死鼠。

測量方法

五、發明說明 (65)

依葡萄糖氧化酶方法，使用 $10-15 \mu\text{l}$ 血漿可測量血糖量（葡萄糖 CII-試驗 Waco Pure Chemicals Co., Ltd）。依 GPO-對氮酚方法（三甘油 G-試驗 Waco）或 GPO-DAOS 方法（三甘油 E-試驗 Waco），使用 $10-15 \mu\text{l}$ 血漿可測量血漿中三甘油量。抽樣後立即進行此測量。依抗體方法（Phadesef Insulin RIA Kit, Kabi Pharmacia），使用 $20 \mu\text{l}$ 血漿可測量血漿中胰島素濃度。

結果

將 db/db 鼠對照組及 +/+ 鼠中血漿中血糖量及三甘油量之差異定為 100%，測量投予以試驗化合物後血漿中血糖量及三甘油量之降低比例（%）。結果列於表 1。

表 1

試驗化合物	劑量 (mg/kg)	血糖降低比例 (%)
化合物 A	10	71

本發明目的化合物 (I) 可以醫藥製劑形式作為醫藥使用。此醫藥製劑可含化合物 (I) 為活性成份摻合如適合經口，非經腸胃或外用（局部）投予之固體，半固體或液體以製藥容許有機或無機賦形劑。劑形含膠囊，錠劑，糖衣錠，粒劑，栓劑，液體，洗液，懸浮液，乳化液，油膏，膠等。若需要，製劑可含佐劑，輔助物，安定劑，潤濕劑，乳化劑，緩衝液及其它習用添加劑。化合物

五、發明說明 (bb)

(I)劑量可視病人年齡及情況而定，當投予化合物(I)以治療上述疾病時，平均單一劑量約為0.1mg, 1mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg或1000mg。一般每日劑量為0.1mg/病人至1000/mg/病人。

本發明將由製備例及實施例闡述。

製備例 1-1

3-(3,4-二氯苄醯基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿後述製備例 16-2之方法，由2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯及3,4-二氯苄醯氯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 3.89(3H, s), 7.52-7.68(2H, m), 7.79-8.04(3H, m), 8.23(1H, s)
Mass(ESI): m/e 377(M-H)⁻

製備例 1-2

3-(3,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

於含3-(3,4-二氯苄醯基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(259mg)之四氫呋喃(2.6ml)-甲醇(0.26ml)，於冰冷卻下加入硼氫化鈉(36mg)並攪拌10分。將三氯乙酸(15ml)置於不同反應管中，於冰冷卻攪拌下分批加入硼氫化鈉(255mg)。將此混液加至上述反應液中，於室溫下攪拌3小時。濃縮反應液，於冰冷卻下稀釋以水，並以15% NaOH中和。以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物白粉(224mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51(3H, s), 3.91(3H, s), 4.14(2H, s), 6.97(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.20(1H, d, J=2Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=3Hz), 7.93(1H, dd, J=8 and 2Hz), 8.18(1H, d, J=2Hz)

Mass(ESI): m/e 363(M-H)⁻

五、發明說明 (b7)

製備例 1-3

3-(3,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿後述製備例 4-7 之方法，由 3-(3,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.56(3H, s), 4.24(2H, s), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 7.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 349(M-H) $^-$

製備例 2-1

3-(2,3-二氯苄醯基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-1 之方法，使用 2,3-二氯苄醯氯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 3.90(3H, s), 7.31-7.41(2H, m), 7.58-7.69(1H, m), 7.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.59(1H, s)

Mass(ESI): m/e 377(M-H) $^-$

製備例 2-2

3-(2,3-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-2 之方法，由所得甲酯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.45(3H, s), 3.89(3H, s), 4.27(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, s)

Mass(ESI): m/e 363(M-H) $^-$

製備例 2-3

3-(2,3-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 1-3 之方法，由所得甲酯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 4.32(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 349(M-H) $^-$

製備例 3-1

3-(2,5-二氯苄醯基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (68)

仿製備例 1-1 之方法，使用 2,5-二氯苄酯氯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.42(3H, s), 3.90(3H, s), 7.35-7.51(3H, m), 7.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, s)

Mass(ESI): m/e 377(M-H) $^+$

製備例 3-2

3-(2,5-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-2 之方法，由所得甲酯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 3.90(3H, s), 4.21(2H, s), 6.64(1H, s), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, s)

Mass(ESI): m/e 363(M-H) $^+$

製備例 3-3

3-(2,5-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 1-3 之方法，由所得甲酯可得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 4.28(2H, s), 6.75(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89-8.11(2H, m)

Mass(ESI): m/e 349(M-H) $^+$

製備例 4-1

N-胺異菸鹼酸乙酯 2,4-二硝酚鹽

將異菸鹼酸乙酯 (10.0g) 溶於四氫呋喃 (100ml)，於室溫下加入鄰-(2,4-二硝苯基)羥胺 (11.9g)，並加熱回流 2 小時。減壓蒸除溶劑，將殘渣以乙醚及乙酸乙酯洗可得目的化合物之琥珀色粉 (10.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.36(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.40(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.32(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 4-2

2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

五、發明說明 (69)

將 N-胺異菸鹼酸乙酯 2,4-二硝酚鹽 (10.2g) 溶於乙醇 (147ml), 加入碳酸鉀 (3.77g) 並於室溫攪拌 30 分。加入乙酸乙酯 (3.69ml), 於 60°C 加熱攪拌回流 5 小時。濾除不溶物, 減壓濃縮濾液至乾燥。由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 7/1) 純化可得目的化合物之琥珀色固體 (2.70g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.42(3H, t, J=6Hz), 1.46(3H, t, J=6Hz), 2.70(3H, s), 4.36-4.50(4H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.43(1H, d, J=8Hz), 8.78(1H, s)

製備例 4-3

2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-3,5-二羧酸

將 2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 (100mg), 50% NaOH (160mg), 水 (0.5ml) 及乙醇 (1.0ml) 加熱回流 0.5 小時。於冰冷卻下調至 pH4 並於同溫攪拌 30 分。濾集沈澱並水洗可得目的化合物之淡棕色粉 (50mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.55(3H, s), 7.43(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, s), 8.56 (1H, d, J=8Hz)

製備例 4-4

2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-3,5-羧酸

將 2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-3,5-二羧酸 (1.39g) 及聚磷酸 (13.9g) 於 150°C 加熱攪拌 2 小時, 於冰冷卻下加入冰 (14g), 再攪拌以均質化。於同溫下至 pH4 並以二氯甲烷/甲醇 (4:1) 及水稀釋。濾集沈澱並水洗可得目的化合物之淡棕色粉 (610mg)。收集母液之有機層, 將水層以二氯甲烷/甲醇 (4:1) 萃取。結合有機層, 於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮至乾燥。以醚洗可得第二結晶之淡棕色粉

五、發明說明(70)

(200mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.42(3H, s), 6.67(1H, s), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, s), 8.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 4-5

2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸乙酯

將 2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸(723mg)溶於 10% 硫酸/乙醇(20ml), 加熱回流 2.5 小時。於冰冷卻下中和反應液, 以乙酸乙酯萃取並於硫酸鎂下乾燥。減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(己烷/乙酸乙酯=4/1)純化可得目的化合物之淡棕色粉(707mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.41(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.49(1H, s), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 8.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 4-6

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸乙酯

於三氟乙酸(558mg)及三乙矽烷(1.14g)之無水二氯甲烷(2.0ml)中加入 2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸乙酯(200mg)及 2,4-二氯苄醛(189mg), 並於室溫下攪拌 3 天。加入 2,4-二氯苄醛(189mg)並於室溫下攪拌 1 天。重複此步驟 3 次。將此混液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉溶液洗。將水層以二氯甲烷萃取。結合有機層, 於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(己烷/乙酸乙酯=9/1)純化並以異丙醚洗可得目的化合物之白色粉(233mg)。

五、發明說明(7)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.38(3H, s), 4.12(2H, s), 4.38(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 8.00(1H, s), 8.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 4-7

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸

將 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡唑駢[1,5-a]吡啶-5-羧酸乙酯(230mg), 1N NaOH(2.0ml)及乙醇(2.3ml)加熱回流 25 分。於冰冷卻下以 1N HCl 調至 pH4。濾集沈澱並水洗可得目的化合物之白色粉(208mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.30(3H, s), 4.19(2H, s), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.06(1H, s), 8.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 5-1

1-(2,4-二氯苄基)-1-三甲矽烷氧乙烯

將二異丙胺(16.2g)溶於四氫呋喃(133ml), 於冰冷卻下滴加入 1.6N 正丁鋰(100ml)。於同溫下攪拌 10 分, 於乾冰-丙酮浴冷卻下滴加入含 2,4-二氯苯乙酮(25.2g)之四氫呋喃(133ml)。緩慢加入六甲磷醯胺(26.7ml)。於同溫下攪拌 5 分, 滴加入氯三甲矽烷(20.3ml), 再攪拌 30 分。將此混液於冰冷卻正己烷及冰水中分層。將有機層以冰水洗二次, 以飽和食鹽水洗一次, 於硫酸鈉下乾燥並減壓濃縮乾燥可得目的化合物之粗製物(37.5g), 淡黃色油。

製備例 5-2

1-(2,4-二氯苄基)-3-羥基-3-甲基丁酮

將含四氯化鈦(17.8ml)之二氯甲烷(160ml)於乾冰-丙

五、發明說明(72)

酮浴冷卻下滴加入丙酮(10ml)，1分後加入含1-(2,4-二氯苯基)-1-三甲矽烷氧乙烯粗製物(37.5g)之二氯甲烷(160ml)。於乾冰-丙酮浴冷卻下攪拌過夜再於室溫下攪拌3小時。將此混液水洗，將水層以二氯甲烷萃取一次。結合有機層，以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥可得棕色油。由矽膠柱層析(溶離液：己烷/乙酸乙酯=9/1~4/1)純化可得目的化合物之淡黃色油(16.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.34(6H, s), 3.13(2H, s), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, s)

製備例 5-3

1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-3-三氟乙醯氧丁酮

將含1-(2,4-二氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁酮(16.16g)及三乙胺(27.4ml)之二氯甲烷(160ml)，於冰浴冷卻下加入三氟乙醯(13.9ml)。於同溫下攪拌10分並於室溫下攪拌1小時。將此混液以水及飽和碳酸氫鈉溶液洗，於硫酸鈉下乾燥並減壓濃縮乾燥可得粗製目的化合物之棕色油(19.9g)。

製備例 5-4

1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2-丁烯酮

將含1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-3-三氟乙醯氧丁酮粗製物(19.9g)之甲苯(100ml)加入1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯(4.0ml)，於室溫下攪拌0.5小時。將此混液依次以冰水，1N HCl，飽和食鹽水，飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由

五、發明說明 (73)

矽膠柱層析 (溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 49/1) 純化可得目的化合物之淡棕色油 (12.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.00(3H, s), 2.24(3H, s), 6.43(1H, s), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39-7.46(2H)

製備例 5-5

(E) 4-溴-1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2-丁烯酮

於含 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2-丁烯酮 (9.30 mg) 之四氯化碳 (93 ml) 中加入 N-溴丁二醯亞胺 (7.95 g) 及苄醯過氧化物 (983 mg), 加熱回流 1 小時。將此混液以冰冷卻並濾除沈澱。結合濾液及洗液, 以飽和碳酸氫鈉溶液洗三次再以飽和食鹽水洗一次。將有機層於硫酸鎂下乾燥, 減壓濃縮乾燥可得粗製目的化合物之黑色油 (14.6 g)。

製備例 5-6

(E) 1-(2,4-二氯苯基)-4-(4-乙氧羰吡啶基)-3-甲基-2-丁烯酮

將 (E) 4-溴-1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2-丁烯酮粗製物 (14.60 mg) 溶於丙酮 (140 ml), 加入異菸鹼酸乙酯 (12.1 ml)。加熱回流 6 小時。減壓濃縮乾燥可得粗製目的化合物之棕色固體 (22 g)。

製備例 5-7

1-(2,4-二氯苯基)-2-甲吡啶-7-羧酸乙酯

將 (E) 1-(2,4-二氯苯基)-4-(4-乙氧羰吡啶基)-3-甲基-2-丁烯酮粗製物 (22 g) 溶於乙醇 (146 ml) 並加入碳酸鉀 (5.61 g)。加熱回流 12 小時。將此混液於乙酸乙酯及飽和食鹽水中分層, 將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓濃

五、發明說明(74)

縮乾燥可得琥珀色固體。以乙醚粉化可得目的化合物之黃色粉(3.54g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.16(3H, s), 4.35(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.30-7.42(3H), 7.52(1H, s), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.36(1H, s)

製備例 5-8

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧酸乙酯

將 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧酸乙酯(3.17g)溶於四氫呋喃(32ml), 於冰冷卻下滴加入 10M 硼烷-二甲硫複合物(9.5ml)。於室溫下攪拌 3.5 小時, 中和並於乙酸乙酯及水中分層。將有機層以水洗三次, 以飽和食鹽水洗, 於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(溶離液: 己烷/乙酸乙酯=19/1)純化可得目的化合物之淡黃色油(1.81g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.13(3H, s), 4.16(2H, s), 4.33(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.29(1H, s), 7.40(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98(1H, s).

製備例 5-9

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧酸乙酯(1.81g)可得目的化合物之黃色粉 1.63g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.10(3H, s), 4.17(2H, s), 6.84-6.91(2H), 7.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(2H, s), 7.93(1H, s), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 6-1

(E)-4-甲基-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶

將 4-苯基苄醛(6.45g), 2,4-肅替啶(7.59g)及乙酐

五、發明說明 (75)

(10ml)於150°C浴中加熱12小時並加熱回流12小時。減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(溶離液:己烷/乙酸乙酯=9/1~5/1)純化可得目的化合物之黃色固體(4.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.38(3H, s), 6.98(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.12-7.28(2H), 7.34(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.56-7.71(7H), 8.47(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

製備例 6-2

(E)-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸

將(E)-4-甲基-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶(4.24g), 二氯化硒(2.08g)及吡啶(43ml)加熱回流24小時。減壓濃縮乾燥。以氯仿/甲醇/氨水(65:25:4)萃取。減壓濃縮乾燥。以乙酸乙酯粉化可得目的化合物之棕色粉(3.81g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 7.32-7.53(4H), 7.63(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.70-7.84(8H), 7.96(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

製備例 6-3

(E)-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸乙酯

將(E)-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸(3.6g)及硫酸/乙醇(9:1)加熱回流2小時後於冰中中和。於二氯甲烷及水中分層, 將水層以二氯甲烷萃取一次。結合有機層, 於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(溶離液:己烷/乙酸乙酯=9/1-4/1)純化可得目的化合物之白色固體(3.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.43(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.45(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 7.22-7.50(4H), 7.60-7.79(8H), 7.97(1H, s), 8.74(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

製備例 6-4

五、發明說明 (7b)

2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸乙酯

將 (E)-2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸乙酯 (1.84 g), 10% Pd-C (184 mg), 二噁烷 (18 ml) 及乙醇 (9.0 ml) 於氮氣, 5 大氣壓及 40°C 下攪拌 5 小時。加入二噁烷 (9 ml) 及乙醇 (9.0 ml), 於氮氣, 5 大氣壓及 50°C 下攪拌 3 小時。加入 10% Pd-C (184 mg), 於相同條件下攪拌 3 小時。濾經 Celite 及以氯仿/甲醇 (4:1) 洗。結合濾液及洗液, 減壓濃縮乾燥可得粗製目的化合物之淡黃色固體 (1.97 g)。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.40(3H, t, J=6Hz), 3.12(2H, m), 3.22(2H, m), 4.40(2H, q, J=6Hz), 7.22-7.36(3H), 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.52(2H, d, J=8Hz), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.67-7.72(2H), 8.72(1H, d, J=5Hz)

製備例 6-5

2-甲基-1-(4-苯基苄基)吡啶-7-羧酸乙酯

將含 2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸乙酯粗製物 (1.62 g) 及溴丙酮 (803 mg) 溶於丙酮 (32 ml)。加熱回流 24 小時並減壓濃縮乾燥。溶於乙醇 (16 ml)。加入碳酸氫鈉並加熱回流 12 小時。稀釋以乙酸乙酯並以水洗。將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 19/1) 純化可得目的化合物之黃綠色固體 (383 mg)。回收未反應起始化合物, 2-(4-苯基苯基)乙烯吡啶-4-羧酸乙酯 (1.04 g)。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.21(3H, s), 4.19(2H, s), 4.35(2H, q, J=6Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.36(4H), 7.40(2H, t, J=8Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, s)

製備例 6-6

2-甲基-1-(4-苯基苄基)吡啶-7-羧酸

五、發明說明 (77)

仿製備例 4-7 之方法，由 2-甲基-1-(4-苯基苄基) 吡
啶-7-羧酸乙酯 (710mg) 可得目的化合物之黃色粉 (612mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.20(3H, s), 4.16(2H, s), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.52-7.64(5H), 8.06(1H, s), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 7-1

6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-喹啉

將喹啉-6-羧酸 (4g) 及磷醯氯 (10.1ml) 於室溫下攪拌 3 小時並減壓濃縮乾燥。加入二氯甲烷 (60ml) 及三乙胺 (16ml)，再於冰冷卻下攪拌入 2-胺基-2-甲丙醇 (4.12g)。於室溫下攪拌 3 小時。加入水並分離有機層。將水層以二氯甲烷萃取二次。結合有機層，於硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥可得淡棕色固體 (5.55g)。於冰冷卻及氮氣下攪拌入磷醯氯 (16.8ml)，再於室溫下攪拌 3 小時。減壓濃縮乾燥。加入水及 1N NaOH 以鹼化並以乙酸乙酯萃取 3 次。將萃取液於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析 (溶離液：乙酸乙酯) 純化可得目的化合物之淡棕色固體 (3.26g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.43(6H, s), 4.20(2H, s), 7.45(1H, dd, $J=4\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 8.97(1H, m)

製備例 7-2

1-乙氧羰基-6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-二甲氧
磷基-1,2-二氫喹啉

將 6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-喹啉 (543mg) 及
氣甲酸乙酯 (0.275ml) 於室溫下攪拌 3 小時。於冰冷卻下

五、發明說明 (78)

加入磷酸三甲酯 (0.34 ml) 並於室溫下攪拌 15 小時。減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析 (溶離液：乙酸乙酯，乙酸乙酯 / 甲醇 = 20 / 1) 純化可得目的化合物之淡黃色油 (974 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39(6H, s), 3.52(3H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.64(3H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 4.26-4.38(2H, br), 5.61-5.75(1H, br), 6.06-6.14(1H, m), 6.62(1H, m), 7.68(1H, s), 7.78(1H, dd, $J=4\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$)

製備例 7-3

1-乙氧羰基-6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-二甲氧磷基-4-(4-苯基苄基)-1,2-二氫喹啉

將 1-乙氧羰基-6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-二甲氧磷基-1,2-二氫喹啉 (934 mg) 溶於 THF (10 ml)，於乾冰-丙酮浴冷卻下加入 1.6N 正丁鋰己烷 (1.8 ml)。於同溫下攪拌 1 小時。於乾冰-丙酮浴冷卻下加入 4-碘甲聯苯基 (740 mg, 2.52 ml)，於 -20°C 下攪拌 1 小時再於 0°C 下攪拌 1 小時。加入水，於室溫下攪拌 30 分，再以乙酸乙酯萃取三次。於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析 (溶離液：乙酸乙酯，乙酸乙酯 / 甲醇 = 20 / 1) 純化可得目的化合物之黃色粉 (738 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38(6H, s), 3.49(3H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.61(3H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.99(2H, br), 4.10(2H, m), 4.30(2H, m), 5.54-5.74(2H, br), 7.29-7.60(10H, m), 7.84(1H, m), 7.91(1H, s)

MS (m/z) 575.

製備例 7-4

6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-4-(4-苯基苄基)-喹啉

將 1-乙氧羰基-6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁唑-2-基)-二

五、發明說明 (79)

甲氧磷基-4-(4-苯基苄基)-1,2-二氫喹啉(738mg), 乙醇(20ml)及1N NaOH(4ml)加熱回流2小時。減壓濃縮乾燥。加入水, 以乙酸乙酯萃取2次。結合有機層, 以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮乾燥。由矽膠柱層析(溶離液: 乙酸乙酯)純化可得目的化合物之白色固體(140mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.42(6H, s), 4.18(2H, s), 4.54(2H, s), 7.18(1H, br), 7.27-7.46(5H, m), 7.52-7.60(4H, m), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.73(1H, br), 8.83(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

製備例 7-5

4-(4-苯基苄基)-喹啉-6-羧酸

將6-(4,5-二氫-4,4-二甲噁嗪-2-基)-4-(4-苯基苄基)-喹啉(132mg), 乙醇(1ml)及3N HCl(3ml)加熱回流2小時。加入6N HCl(3ml)並回流4小時。加入NaOH以鹼化, 並以氣仿洗1次。將水層以1N HCl調至pH4。濾集沈澱, 水洗可得目的化合物之白色粉(87mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 4.61(2H, s), 7.30-7.50(6H, m), 7.57-7.68(4H, m), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.83(1H, s), 8.94(1H, d, $J=4\text{Hz}$)

製備例 8-1

2,3-二胺基-6-氯吡啶

仿製備例9-2之方法, 由2-胺基-6-氯-3-硝吡啶(10.2g)可得目的化合物之紅棕色固體(8.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 4.77(2H, br s), 5.79(2H, br s), 6.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 MASS(ESI): m/z 142(M-1)

製備例 8-2

五、發明說明(80)

5-氯-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

仿製備例9-3之方法，由2,3-二胺基-6-氯吡啶(8.1g)可得目的化合物之淡棕色結晶(6.64g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.52(3H, s), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 166(M-1)

mp 254-255°C

製備例8-3

5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

仿製備例9-1之方法，由5-氯-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(6.54g)可得目的化合物之淡紫色結晶(7.54g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.51(3H, s), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 210(M-1)

mp 239-241°C

製備例8-4

2-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲脞

將5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(1.92g)溶於N,N-二甲基甲醯胺(48ml)，加入氰化銅(I)(2.04g)，於150°C下攪拌9小時。減壓蒸除溶劑，加入水(45ml)及仲乙二胺(2.7g)並於70°C下加熱15分。減壓濃縮並由矽膠柱層析純化可得目的化合物之棕色粉(927mg)。由矽膠柱層析(溶離液：二氯甲烷/甲醇=10/1)純化可得較純目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.58(3H, s), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 157(M-H)⁺

製備例9-1

2-胺基-6-溴-3-噻吡啶

五、發明說明 (81)

於含 30% 溴化氫之乙酸 (10ml) 於室溫下加入 2-胺基-6-氯-3-硝吡啶 (1.0g) 並加熱至 100℃。24 小時後，加入含 30% 溴化氫之乙酸 (5ml)。48 小時，冷卻並濃縮。中和以 28% 氨水並以乙酸乙酯萃取 3 次。將有機層於無水硫酸鎂下乾燥，過濾並濃縮。由異丙醚結晶可得目的化合物之黃色結晶 (1.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 217(M-1)

製備例 9-2

2,3-二胺基-6-溴吡啶

於含 2-胺基-6-溴-3-硝吡啶 (21.8g) 之乙醇 (220ml) 及水 (22ml) 於室溫下加入鐵粉 (39.0g)。加入濃鹽酸，緩慢加熱攪拌以起始反應。加熱回流 2 小時並趁熱濾除不溶物。減壓蒸除溶劑，將水 (200ml) 及活性碳加至加熱後所形成殘渣。趁熱濾除不溶物。減壓蒸除水可得目的化合物之綠棕色結晶 (9.0g)。加入乙醇 (100ml)-水 (100ml) 至上述固體，加熱溶解並濾除不溶物。減壓蒸除並由矽膠柱層析 (溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 1/3) 純化可得目的化合物之黑色粉 (8.25g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 4.78(2H, br s), 5.80(2H, br s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass(ESI): m/e 188, 190 ($M+H$)⁺

製備例 9-3

5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

將 2,3-二胺基-6-溴吡啶 (8.16g) 及鄰乙酸三乙酯 (12.0ml) 混合以乙酸 (41ml)，加熱回流 29 小時。冷卻後

五、發明說明 (8)

蒸除溶劑可得粗製物 (10 g)。將粗製物溶於足量二氯甲烷。加入無水碳酸鉀及活性碳並於室溫下攪拌。濾除不溶物，蒸除溶劑可得目的化合物之淡黃色粉 (7.59 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI): m/e 212, 214 ($M+H$)⁺

製備例 10-1

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈及 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (200 mg) 可得二個異構物：3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (138 mg) 及 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (67 mg) 之淡棕色結晶。

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.48(1H, br s), 7.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, br d, $J=8\text{Hz}$)
 MASS(ESI): m/z 317($M+1$), mp 180-182°C

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, br s), 5.42(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49-7.60(3H, m)
 MASS(ESI): m/z 317($M+1$)

製備例 10-2

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸

五、發明說明(82)

將含 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈(113mg)之乙醇(0.6ml)加入 30% NaOH(0.3ml), 加熱回流 12 小時。12 小時後, 加入 30% NaOH(0.5ml), 並加熱回流 3 小時。冷卻後以 6N HCl 調至 pH1, 攪拌 1 小時後再以飽和碳酸氫鈉溶液調至 pH4。濾集沈澱可得目的化合物之無色結晶(144mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, br s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 334(M-1)

mp $>260^\circ\text{C}$

製備例 11-1

2-氯-4-苯基苄醇

將含氯化鋰(482mg)及 1,4-二噁烷(12ml)之懸浮液, 於氮氣下加入 4-溴-2-氯苄醇(1.05g), 三丁基苯錫(1.74g)及四叉(三苯膦)鉑(0)(110mg), 並加熱回流。5 小時後, 將此混液冷卻並加入水。以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。濃縮濾液, 由矽膠層析(矽膠 50g, 50ml, 溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 2/1)純化。將溶離物以己烷洗可得目的化合物之無色結晶(220mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m)

mp $69-70^\circ\text{C}$

製備例 11-2

2-氯-4-苯基苄醇

將含四叉(三苯膦)鉑(0)(16mg)之甲苯(1ml), 於室溫下加入 4-溴-2-氯苄醇(100mg)並攪拌。10 分後, 加入含

五、發明說明 (84)

苯硼酸鹽 (83mg) 之乙醇 (0.1ml) 及 2M 碳酸鈉溶液 (0.9ml) , 並加熱回流。1小時後, 將此混液冷卻, 加入乙酸乙酯, 並濾經 Celite。將有機層以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。濃縮濾液, 由矽膠層析 (矽膠 50g, 40ml, 溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 純化可得粗製物。將結晶以己烷洗可得目的化合物之無色結晶 (76mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m)

mp 69-70°C

製備例 11-3

2-氯-1-甲磺醯氧甲基-4-苯基苯

仿製備例 14-1 之方法, 由 2-氯-4-苯基苄醇 (305mg) 可得目的化合物之無色油 (422mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.05(3H, s), 5.39(2H, s), 7.34-7.60(7H, m), 7.66(1H, br s)

製備例 11-4

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈及 1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈

仿製備例 14-2 之方法, 由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈 (200mg) 可分別得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈之淡黃色結晶 (163mg) 及 1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈之淡黃色不定形物 (113mg)。

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-甲腈

五、發明說明 (85)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.64(2H, s), 6.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31-7.56(6H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.10(1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 359(M+1), mp 202-205°C

1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, br s), 5.52(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31-7.60(8H, m), 7.70(1H, br d, $J=1\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 359(M+1)

製備例 11-5

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
-5-羧酸

仿製備例 10-2 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈可得目的化合物之無色結晶 (159mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.55(3H, m), 7.65(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 376(M-1)

mp 238-243°C

製備例 12-1

3-(1-溴萘-2-基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
-5-甲腈及 1-(1-溴萘-2-基)甲基-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b]吡啶-5-甲腈

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (200mg) 可分別得 3-(1-溴萘-2-基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈之淡棕色結晶 (139mg) 及 1-(1-溴萘-2-基)甲基-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈之淡棕色不定形物 (96mg)。

五、發明說明 (86)

3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.58(3H, s), 5.85(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.62-7.71(3H, m), 7.81(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.39(1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 377(M+1)

mp 215-218°C

1-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, s), 5.69(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49-7.74(5H, m), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 377(M+1)

製備例 12-2

3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

-5-羧酸

仿製備例 10-2 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (138 mg) 可得目的化合物之淡黃色結晶 (235 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.40(3H, s), 5.80(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 394(M-1)

mp >250°C

製備例 13-1

2-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲

腈及 2-甲基-1-(4-苯基苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

-5-甲腈

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (200 mg) 可分別得 2-甲基-3-(4-苯基苄基)

五、發明說明(87)

-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈之淡棕色結晶(140mg)
及2-甲基-1-(4-苯基苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-
甲腈之淡黃色色不定形物(113mg)。

2-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 7.22-7.59(9H, m), 7.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 325(M+1)

mp 225-226°C

2-甲基-1-(4-苯基苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.72(3H, br s), 5.41(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.68(9H, m)

MASS(ESI): m/z 325(M+1)

製備例 13-2

2-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-
-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈(135mg)可得目的化合物
之無色結晶(133mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.58(3H, s), 5.61(2H, s), 7.30(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.40-7.49(2H, m), 7.59-7.68(4H, m), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 342(M-1)

mp >250°C

製備例 14-1

4-溴-2-氯-1-甲磺醯氧甲苯

將含 4-溴-2-氯醯氧(3.56g)及無水三乙胺(3ml)之無
水二氯甲烷(36ml)於氮氣及冰冷卻下滴加入甲磺醯氧
(1.4ml)。攪拌 1 小時，以水，飽和碳酸氫鈉溶液及飽和
食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。濃縮濾液可得目的化

五、發明說明(88)

合物之淡棕色固體(4.77g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.03(3H, s), 5.29(2H, s), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 298(M-1)

製備例 14-2

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈及1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

將含2-甲基-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈(200mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2ml)於於冰冷卻下加入NaI(70%油中, 55mg)並攪拌30分。加入甲磺酸4-溴-2-氯苄酯(450mg)後於室溫攪拌2小時。倒至水中並以乙酸乙酯萃取3次。結合有機層, 依次以水及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥並蒸除溶劑。由矽膠柱層析(溶離液: 二氯甲烷/乙酸乙酯=5/1)可得二個異構物: 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈之白色粉(R_f 0.4, 233mg)及1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈之淡黃色粉(R_f 0.1 163mg) 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.61(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 359, 361 (M-H) $^+$

1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 5.39(2H, s), 6.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.53(2H, s), 7.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 359, 361 (M-H) $^+$

五、發明說明 (89)

製備例 14-3

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸

將 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (226mg) 加入 6N HCl (2.5ml) 並加熱回流 1.5 小時。以冰冷卻後，加入 1N NaOH 調至 pH5。濾集沈澱。減壓乾燥可得目的化合物之白色粉 (226mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.85(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 378, 380 (M-H) $^+$

製備例 15-1

5-溴-3-(2-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶及 5-溴-1-(2-溴-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

仿製備例 14-2 之方法，由 5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (2.12g) 可得 5-溴-3-(2-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (2.30g) 及 5-溴-1-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之白色粉 (1.32g)。

5-溴-3-(2-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51(3H, s), 5.49(2H, s), 6.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$); 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 414, 416, 418 (1:2:1, M+H) $^+$

5-溴-1-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

五、發明說明(90)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.34(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.29(2H, s), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 414, 416, 418 (1:2:1, $M+H$)⁺

製備例 15-2

3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈

仿製備例 8-4 之方法，由 5-溴-3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (2.07 g) 可得目的化合物之淡黃色粉 (268 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.59(3H, s), 5.04(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 361, 363 ($M+H$)⁺

製備例 15-3

3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸

仿製備例 14-3 之方法，由 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-甲腈 (253 mg) 可得目的化合物之淡黃色粉 (214 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.54(3H, s), 5.56(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.90(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/e 378, 380 ($M-H$)⁻

製備例 16-1

2-甲吡啶-6-羧酸甲酯

將 6-甲基-3-吡啶羧酸甲酯 (9.83 g) 及溴丙酮 (11.8 g) 混合於丙酮 (98 ml) 並加熱回流 20 小時。減壓蒸除溶劑後溶於甲醇 (98 ml)。加入碳酸氫鈉 (16.4 g) 並加熱回流 24 小時。減壓濃縮，加入水並濾集沈澱，由己烷-乙酸乙

五、發明說明(91)

酯結晶得目的化合物之淡黃色固體(5.94g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.31(3H, s), 3.89(3H, s), 6.29(1H, s), 7.06-7.29(3H, m), 8.63(1H, s)
Mass(ESI): m/e 190(M+H)⁺

製備例 16-2

3-(2,4-二氯苄醯基)-2-甲吡啶-6-羧酸甲酯

將含無水氯化鋰(3.18g)之二氯甲烷(19ml), 於冰冷卻下加入2,4-二氯苄醯氯(2.93g)並攪拌10分。加入2-甲吡啶-6-羧酸甲酯(1.89g)並於室溫下攪拌4小時。緩慢倒至冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層依次以水, 飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑, 由矽膠層析(溶離液: 己烷/乙酸乙酯=5/1)純化可得目的化合物之淡黃色固體(2.39g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.85(3H, s), 3.95(3H, s), 6.39(1H, s), 7.25(1H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.41-7.52(2H, m), 7.76(1H, d, J=8Hz)
Mass(ESI): m/e 362(M-H)⁺

製備例 16-3

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸甲酯

將含3-(2,4-二氯苄醯基)-2-甲吡啶-6-羧酸甲酯(2.34g)之四氫呋喃(47ml)於冰冷卻下滴加入硼烷-二甲硫複合物(10.0M, 6.5ml)。於室溫下攪拌4小時。於冰冷卻下小心滴加入1N HCl(6.5ml), 於室溫下攪拌0.5小時。中和以飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取三次。結合有機層, 將有機層以飽和食鹽水洗, 於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑, 由矽膠柱層析(溶離液: 己烷/乙酸乙酯=5/1)純化可得目的化合物之淡黃色固體(490.4mg)。

五、發明說明 (92)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.27(3H, s), 3.83(3H, s), 4.28(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.29(1H, s)

Mass(ESI): m/e 348 ($M+H$) $^+$

製備例 16-4

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸甲酯 (460 mg) 可得目的化合物之淡黃色粉 (487 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.24(3H, s), 4.38(2H, s), 6.46(1H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=8$ and 3Hz), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.33(1H, s)

製備例 17-1

3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b]

吡啶-5-羧酸乙酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-乙基-7-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (300 mg) 可得目的化合物 (210 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73(3H, s), 2.79(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.45(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8$, 1Hz), 7.45(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.95(1H, s)

Mass(ESI): m/e 394 ($M+1$)

mp: 143-144 $^{\circ}\text{C}$

製備例 17-2

3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b]

吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (200 mg) 可得目的化合物 (181 mg)。

五、發明說明 (9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, br s), 8.05(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 362(M-1)

mp : 214-216°C

製備例 18-1

2-乙基-7-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-乙基-7-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (292 mg) 可得目的化合物 (294 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73(3H, s), 2.78(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.48(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.19-7.29(2H, m), 7.30-7.45(3H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.95(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 400(M+1)

mp : 153-154°C

製備例 18-2

2-乙基-7-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 2-乙基-7-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (287 mg) 可得目的化合物 (249 mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 2.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.24(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.48(3H, m), 7.59-7.68(4H, m), 7.78(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 370(M-1)

mp 171-174°C

製備例 19-1

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲苄駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

五、發明說明(94)

仿製備例 1-1 之方法，由 2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯 (191mg) 可得目的化合物之淡綠色結晶 (297mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.43(3H, s), 3.92(3H, s), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.49(1H, s)

製備例 19-2

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯

仿製備例 1-2 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯 (280mg) 可得目的化合物之白色結晶 (271mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.47(3H, s), 3.90(3H, s), 4.20(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, s)

製備例 19-3

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯 (255mg) 可得目的化合物之白色結晶 (237mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 4.22(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 20-1

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯

仿製備例 16-2 之方法，由 2-甲 苯 駢 [b] 噻 吩 -5-羧 酸 甲 酯 (200mg) 可得目的化合物之淡綠色結晶 (341mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.47(3H, s), 3.92(3H, s), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.51(1H, s)

五、發明說明(95)

製備例 20-2

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-2 之方法，由 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (318mg) 可得目的化合物之白色結晶 (307mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.10(1H, s)

製備例 20-3

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (290mg) 可得目的化合物之白色結晶 (241mg)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.78(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.04(1H, s)

製備例 21-1

3-((3-氯苄駢[b]噻吩-2-基)羧基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 16-2 之方法，由 2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (200mg) 可得目的化合物之淡黃色結晶 (389mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.56(3H, s), 3.87(3H, s), 7.48-7.63(2H, m), 7.82-8.05(4H, m), 8.37(1H, s)

製備例 21-2

3-((3-氯苄駢[b]噻吩-2-基)經甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 35-5 之方法，由 3-((3-氯苄駢[b]噻吩-2-

五、發明說明 (96)

基)羧基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(380mg)可得
目的化合物之白色結晶(297mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, s), 3.91(3H, s), 6.72(1H, s), 7.32-7.43(2H, m), 7.72-7.77(3H, m),
7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.84(1H, s)

製備例 21-3

3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩
-5-羧酸甲酯

仿製備例 35-6之方法，由 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-
基)羥甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(280mg)可
得目的化合物之白色結晶(266mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 3.92(3H, s), 2.47(2H, s), 7.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.60(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.78-7.82(2H, m), 7.94(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.41(1H, s)

製備例 21-4

3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩
-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)
甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(250mg)可得目的
化合物之白色結晶(243mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.64(3H, s), 4.57(2H, s), 7.39(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H,
d, $J=7\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30(1H, s)

製備例 22-1

3-(1-溴萘-2-基)羧基-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 16-2之方法，由 2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸
甲酯(200mg)可得目的化合物之淡綠色結晶(358mg)。

五、發明說明 (97)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.30(3H, s), 3.83(2H, s), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62-7.72(2H, m), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90-8.03(3H, m), 8.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.73(1H, s)

製備例 22-2

3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-2 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (342 mg) 可得目的化合物之白色結晶 (331 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 3.85(3H, s), 4.52(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.55-7.63(2H, m), 7.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 8.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 22-3

3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (315 mg) 可得目的化合物之白色結晶 (284 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.57(3H, s), 4.53(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.70(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 8.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 23-1

4,5-二溴-2-甲基-1-(2-三甲砂烷基)乙氧甲基)-咪唑

將 4,5-二溴-2-甲咪唑 (4.91 g) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (50 ml)，於冰冷卻下緩慢加入 60% NaH (901 mg)。於室溫下攪拌 1 小時，於冰冷卻下緩慢滴加入 (三甲砂烷基)乙氧甲基氯 (3.75 g) 並於室溫攪拌過夜。減壓蒸除溶劑並加入乙酸乙酯。以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗。將有機層於無水硫酸鎂下乾燥並減壓蒸除溶劑。由砂膠

五、發明說明(98)

柱層析(溶離液:己烷/乙酸乙酯=3/1)純化可得目的化合物之無色油(7.6g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.00(9H, s), 0.92(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.47(3H, s), 3.55(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.24(2H, s)

製備例 23-2

4-溴-2-甲基-1-(2-三甲砂烷基)乙氧甲基)-咪唑-5-羧醛

將4,5-二溴-2-甲基-1-(2-三甲砂烷基)乙氧甲基)-咪唑(29.2g)溶於四氫呋喃(250ml),於 $-55\sim -60^\circ\text{C}$ 及20分內滴加入1.63N正丁鋰/己烷(58.1ml)。於 -60°C 下攪拌30分,於 $-55\sim -60^\circ\text{C}$ 滴加入N,N-二甲基甲醯胺(58g),並於室溫下攪拌1小時。加入飽和食鹽水並以乙酸乙酯萃取。將有機層於無水硫酸鈉下乾燥並減壓蒸除溶劑。由矽膠柱層析(溶離液:己烷/乙酸乙酯=3/1)純化可得目的化合物之淡黃色油(18.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.00(9H, s), 0.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 3.58(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.70(2H, s), 9.71(1H, s)

製備例 23-3

2-甲基-1-(2-三甲砂烷基)乙氧甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯

將2.68M乙酸鈉溶於乙醇(50ml),加入含硫羧乙酸乙酯之乙醇(25ml)。加入含4-溴-2-甲基-1-(2-三甲砂烷基)乙氧甲基)-咪唑-5-羧醛(3.16g)之乙醇(150ml),並於 80°C 攪拌2小時。減壓蒸除溶劑並加入水。以乙酸乙酯萃取2次。將有機層以食鹽水洗,無水硫酸鎂下乾燥並減壓蒸除溶劑。由矽膠柱層析(溶離液:己烷/乙酸

五、發明說明(99)

乙酯 = 9/1) 純化。加入己烷並濾集結晶可得目的化合物之淡棕色結晶 (765 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.00(9H, s), 0.94(2H, t, 8Hz), 1.43(3H, t, 8Hz), 2.15(3H, s), 3.56(2H, t, 8Hz), 4.40(2H, q, 8Hz), 5.42(2H, s), 7.64(1H, s)

製備例 23-4

2-甲咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯

將 2-甲基-1-(2-三甲苄基)乙氧甲基)-1H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯 (745 mg) 溶於乙醇 (10 ml), 加入 6N HCl (10 ml) 並加熱回流 1 小時。於冰冷卻下加入飽和碳酸氫鈉溶液直到溶液呈弱鹼, 並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及食鹽水洗, 於無水硫酸鈉下乾燥。減壓蒸除溶劑可得目的化合物之白色結晶 (370 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39(3H, t, 7Hz), 2.56(3H, s), 4.36(2H, q, 7Hz), 7.62(1H, s)

製備例 23-5

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯及 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯

仿製備例 14-2 之方法, 由 2-甲咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯 (350 mg) 可各得 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯之白色結晶 (340 mg) 及 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯之白色結晶 (168 mg)。由 NOE 可各測得其結構。

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪吩駢[2,3-d]咪唑-5-

五、發明說明 (100)

羧酸乙酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(3H, t, 7Hz), 2.54(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.29(2H, s), 6.62(1H, d, 8Hz), 7.17(1H, dd, 2, 8Hz), 7.38(1H, s), 7.47(1H, d, 2Hz)

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-噻吩駢[2,3-d]-咪唑-5-

羧酸乙酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(3H, t, 8Hz), 2.60(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.23(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.29(1H, dd, 2, 8Hz), 7.47(1H, d, 2Hz), 7.80(1H, d, 2Hz)

製備例 23-6

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-

羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯 (170mg) 可得目的化合物之白色結晶 (1511mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 5.48(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.44(1H, dd, 2, 8Hz), 7.50(1H, s), 7.73(1H, d, 2Hz)

製備例 23-7

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-

羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸乙酯 (130mg) 可得目的化合物之白色結晶 (112mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.57(3H, s), 5.40(2H, s), 7.50(1H, d, 8Hz), 7.56(1H, dd, 2, 8Hz), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, 2Hz)

製備例 24-1

五、發明說明(101)

6-胺基-5-硝基-菸酸乙酯

仿製備例4-5之方法，由6-胺基-5-硝基-菸酸(18.2g)可得目的化合物之黃色結晶(9.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.41(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.40(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 8.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.01(1H, s).
 $\text{MASS}(\text{ESI})$: m/z 210($M-1$)

製備例24-2

5,6-二胺基-菸酸乙酯

於含6-胺基-5-硝基-5-菸酸乙酯(500g)及氯化銨(50mg)之水(0.5ml)及乙醇(4.5ml)，於50℃下加入鐵粉(496mg)並加熱回流。3小時後加入環原鐵(200mg)並加熱回流3小時。冷卻後濾經Celite並以氯仿洗。將濾液水洗，將有機層於無水硫酸鈉下乾燥，過濾並濃縮。由異丙醚結晶可得目的化合物之紅棕色結晶(307mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

$\text{MASS}(\text{ESI})$: m/z 182($M+1$)

製備例24-3

6-胺基-5-(1-吡-2-(2,4-二氯苯基)乙烯基)-菸酸乙酯

於5,6-二胺基-菸酸乙酯(3.17g)，苧醛(4g)及分子篩4Å(15g)之四氫呋喃混液(60ml)加熱回流2天。過濾，濃縮並由乙酸乙酯結晶可得目的化合物之黃色結晶(2.89g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

$\text{MASS}(\text{ESI})$: m/z 182($M+1$)

製備例24-4

6-胺基-5-(2,4-二氯苧胺基)-菸酸乙酯

五、發明說明 (102)

於含 6-胺基-5-(1-吡-2-(2,4-二氯苄基)乙烯基)-菸鹼酸乙酯 (2.88g) 之乙醇 (30ml) 中，於室溫下加入硼氫化鈉 (644mg) 並攪拌。3 小時後，加入水並以氯仿萃取。將有機層以水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。濃縮濾液並由乙酸乙酯結晶可得目的化合物黃色結晶 (1.68g)。濃縮母液並由乙酸乙酯結晶可得目的化合物黃色結晶 (594mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.37(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.49(1H, br t, $J=6\text{Hz}$), 4.32(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.40(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.69(2H, br s), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, br s), 7.45(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 340(M+1)

製備例 24-5

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-6-羧酸乙酯

將含 6-胺基-5-(2,4-二氯苄胺基)-菸鹼酸乙酯 (300mg) 及乙酸 (132mg) 之聚磷酸 (6g) 加熱至 100°C 。2 小時後冷卻並加入冰 (5g)。中和以飽和碳酸氫鈉溶液並以二氯甲烷萃取。將有機層以水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。濃縮濾液，由異丙醚結晶可得目的化合物之淡棕色結晶 (288mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 4.41(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.41(2H, s), 6.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 8.12(1H, br s), 9.20(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 364(M+1)

製備例 24-6

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-6-羧酸

五、發明說明 (103)

仿製備例 4-7 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑啉[4,5-b]-吡啶-6-羧酸乙酯 (337mg) 可得目的化合物之淡棕色結晶 (309mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.57(3H, s), 5.68(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.91(1H, s)

MASS(ESI): m/z 334(M-1)

製備例 25-1

2-氯-3-吡啶-胺甲酸乙酯

將 3-胺基-2-氯吡啶 (10g) 之 1N NaOH (156ml) 及 1,4-二噁烷 (100ml) 於 10~20°C 冰冷卻下滴加入氯甲酸乙酯 (9ml)。於室溫下攪拌 10 分。2 小時後加入氯甲酸乙酯 (4ml)。

4,5 及 6 小時後各加入氯甲酸乙酯 (4ml) 及 NaOH (40ml)。

靜置過夜，加入水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。濃縮並由矽膠層析 (矽膠 400ml, 溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 5/1) 純化可得目的化合物之無色固體 (14.8g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.34(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.28(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.11(1H, br s), 7.25(1H, dd, $J=8-5\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 199(M-1)

製備例 25-2

2-(1-丙炔-1-基)-3-吡啶-胺甲酸乙酯

將含氯化鋰 (7g) 及 1,4-二噁烷 (135ml) 之懸浮液，加入 2-氯-3-吡啶-胺甲酸乙酯 (13.5g)，三丁基(1-丙炔-1-基)錫 (22g) 及四叉(三苯膦)鉑 (0) (1.56g)，並加熱回流。1.5 小時後，將此混液冷卻，加入水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗

五、發明說明 (104)

，於無水硫酸鎂下乾燥。濃縮萃取液，由矽膠層析（矽膠 400 ml，溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 2/1）純化可得目的化合物之淡黃色固體（10.9 g）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.19(3H, s), 4.25(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.33(1H, br s), 8.20(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.45(1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 205 ($M+1$)

mp 90-91°C

製備例 25-3

2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶

於含 2-(1-丙炔-1-基)-3-吡啶-胺甲酸乙酯 (10.9 g) 之乙醇中，加入含乙基鈉之乙醇溶液 (21%, 50 ml)，並加熱回流。1.5 小時後，將此混液冷卻，加入水並以二氯甲烷萃取 3 次。將有機層於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。濃縮濾液並由乙酸乙酯結晶可得目的化合物淡棕色結晶 (6.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 6.23(1H, s), 6.97(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, br d, $J=5\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 133 ($M+1$)

mp 193-195°C

製備例 25-4

3-(2,4-二氯苄醯基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶

仿製備例 16-2 之方法，由 2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶 (500 mg) 可得目的化合物之無色固體 (1.23 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.75(3H, s), 7.07(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 303 ($M-1$)

製備例 25-5

五、發明說明 (105)

3-((2,4-二氯苯基)經甲基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶

仿後述製備例 35-5 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶 (1.11g) 可得目的化合物之無色固體 (850mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.28(3H, s), 5.69(1H, d, J=5Hz), 6.30(1H, d, J=5Hz), 6.98(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41-7.48(2H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=5Hz)
 MASS(ESI) : m/z 307(M+1)
 mp 195-197°C

製備例 25-6

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶

仿後述製備例 35-6 之方法，由 3-((2,4-二氯苯基)經甲基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶 (840mg) 可得目的化合物之無色固體 (580mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.39(3H, s), 4.18(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.21-7.33(2H, m), 7.62(1H, d, J=2Hz), 8.06(1H, br d, J=8Hz), 8.38(1H, d, J=5Hz)
 MASS(ESI) : m/z 291(M+1)
 mp 228-229°C

製備例 25-7

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯

仿製備例 14-2 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶 (528mg) 可得目的化合物之無色結晶 (405mg)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.58(3H, s), 4.21(2H, s), 4.52(2H, q, J=7Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.19(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 8.49(1H, d, J=5Hz)
 MASS(ESI) : m/z 363(M+1)
 mp 92-93°C

製備例 25-8

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯 N 氧化物

於含 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯 (400mg) 之氯仿 (6ml) 於室溫下加入間氯過苯酸 (462mg), 攪拌過夜。由矽膠驟層析 (矽膠 40ml, 溶離以乙酸乙酯後溶離以乙酸乙酯/甲醇=10/1) 純化, 由乙醚結晶可得目的化合物無色結晶 (417mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.51(3H, s), 4.53(2H, q, J=7Hz), 4.61(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.39(1H, s), 8.00-8.09(2H, m)

MASS(ESI): m/z 379(M+1)

mp 126-127°C

製備例 25-9

3-(2,4-二氯苄基)-5-氟基-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯

於含 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯 N 氧化物 (14g) 之無水三乙胺 (4ml), 於室溫及氮氣下加入三甲矽化氟 (704mg)。將此混液冷卻, 加入飽和碳酸氫鈉溶液。以乙酸乙酯萃取, 以水及飽和食鹽水洗。將有機層於無水硫酸鎂下乾燥。過濾並濃縮濾液, 由矽膠驟層析 (矽膠 80ml, 溶離液: 己烷/乙酸乙酯=5/1) 純化, 再由異丙醚結晶可得目的化合物無色結晶 (204mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51(3H, t, J=7Hz), 2.62(3H, s), 4.21(2H, s), 4.55(2H, q, J=7Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz)

MASS(ESI): m/z 388(M+1)

mp 112-113°C

製備例 25-10

五、發明說明 (107)

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸

將含 3-(2,4-二氯苄基)-5-氰基-2-甲吡咯駢[3,2-b]吡啶-1-羧酸乙酯 (180mg) 之乙酸 (1ml) 及濃鹽酸 (1ml) 加熱回流。反應過夜，加入濃鹽酸 (1ml)，再加熱回流 10 小時。冷卻後以 30% NaOH 調至 pH7。攪拌 2 小時後濾集沈澱可得目的化合物之黃色結晶 (135mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.37(3H, s), 4.19(2H, s), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.85(2H, s)

MASS(ESI): m/z 333(M-1)

mp 235-236°C

製備例 26-1

5-溴-3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶及 5-溴-1-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

仿製備例 14-2 之方法，由 5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (305mg) 可各得 5-溴-3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之淡黃色結晶 (200mg) 及 5-溴-1-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之淡棕色油 (138mg)。

5-溴-3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.69(3H, s), 3.86(3H, s), 5.41(2H, s), 6.85-6.95(3H, m), 7.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 368(M+1)

mp 149-150°C

5-溴-1-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明 (108)

吡啶

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : 2.67(3\text{H}, \text{s}), 3.81(3\text{H}, \text{s}), 5.25(2\text{H}, \text{s}), 6.68(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 6.84-6.91(2\text{H}, \text{m}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz})$
MASS(ESI) : m/z 368(M+1)

製備例 26-2

3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
-5-羧酸甲酯

於含 5-溴-3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (200mg) 之無水甲醇 (1.8ml) 及含無水三乙胺 (129mg), 乙酸鉑 (35mg) 及 1,3-雙(二苯膦)丙烷 (72mg) 之無水 N,N-二甲基甲醯胺 (2ml) 置於高壓滅菌鍋。換一氧化碳 4 次後於 85°C 及 10atm 下攪拌。18 小時後將此混液冷卻並加入水。以乙酸乙酯萃取。將有機層以水 (3 次) 及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。由矽膠層析 (矽膠 40ml, 溶離液: 二氯甲烷/甲醇 = 50/1) 純化, 再由乙醇結晶可得目的化合物淡黃色結晶 (148mg)。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : 2.70(3\text{H}, \text{s}), 3.86(3\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 5.53(2\text{H}, \text{s}), 6.81-6.90(2\text{H}, \text{m}), 6.98(1\text{H}, \text{br d}, J=8\text{Hz}), 8.10(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 8.17(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz})$
MASS(ESI) : m/z 346(M+1), mp 166-168°C

製備例 26-3

3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (144mg) 可得目的化合物無色結晶 (105mg)。

五、發明說明 (109)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 3.90(3H, s), 5.44(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 330(M-1)

mp 243-246°C

製備例 27-1

5-溴-3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶及 5-溴-1-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b] 吡啶

仿製備例 14-2 之方法，由 5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b] 吡啶 (305mg) 可得 5-溴-3-(4-氯-2-甲苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶及 5-溴-1-(4-氯-2-甲苄
基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶之淡棕色固體混物
(399mg)。此異構物可不經分離用於下列反應。

製備例 27-2

3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-
羧酸甲酯及 1-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b] 吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(4-氯-2-甲苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶及 5-溴-1-(4-氯-2-甲苄基)
-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶混物 (390mg) 可得 3-(4-
氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-羧酸
甲酯之無色結晶 (148mg) 及 1-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基
-1H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-羧酸甲酯之棕色粉 (87mg)。
3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-
羧酸甲酯

五、發明說明 (110)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, br s), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 330(M+1)

mp 175-176°C

1-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-

羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.38(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.30(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, br s), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 330(M+1)

製備例 27-3

3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-

羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-氯-2-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (163 mg) 可得目的化合物無色結晶 (144 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 2.45(3H, s), 2.49(3H, s), 5.51(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.37(1H, br s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 314(M-1)

mp 219-212°C

製備例 28-1

5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶及 5-溴-1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢

[4,5-b] 吡啶

仿製備例 14-2 之方法，由 5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (800 mg) 可得 5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶無色結晶 (883 mg) 及 5-溴-1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明()

吡啶之淡黃色結晶(681mg)。

5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b]

吡啶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.47(5H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.66(1H, br s), 7.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 414(M+1), mp 150-155°C

5-溴-1-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-1H-咪唑𪚇[4,5-b]

吡啶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 5.44(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24-7.55(8H, m), 7.69(1H, s)

MASS(ESI): m/z 414(M+1)

mp 181-185°C

製備例 28-2

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b] 吡啶

-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-苯基苄基)

-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b] 吡啶(822mg)可得目的化合

物之淡黃色結晶(504mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 4.00(3H, s), 5.73(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.54(6H, m), 7.67(1H, br s), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI): m/z 392(M+1)

mp 200-201°C

製備例 28-3

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b] 吡啶

-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲

基-3H-咪唑𪚇[4,5-b] 吡啶-5-羧酸甲酯(500mg)可得目

的化合物之無色結晶(403mg)。

五、發明說明 (112)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.55(3H, m), 7.65(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 MASS(ESI): m/z 376(M-1)
 mp 238-243°C

製備例 29-1

5-溴-大茴香醛

將 5-溴-柳酸醛 (25g, 124mmol) 溶於丙酮 (300ml) 及無水碳酸鉀 (17.2g, 124mmol)。加熱並於溫和回流及 45 分內滴加入硫酸二甲酯 (15.7g, 124mmol)。加完後，回流 1 小時後冷卻。減壓蒸除丙酮。加入甲苯及水並分離甲苯層。將結合有機層水洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶 (27.3g, 量)。

製備例 29-2

(5-溴-2-甲氧苯基)-丙酮

將 5-溴-大茴香醛 (19.4g, 90mmol)，甲苯 (25ml)，硝乙烷 (8.1g, 108mmol) 及丁胺 (2.0g, 27mmol) 於加熱下劇烈回流，同時以 Dean-Stark 蒸餾管移除生成之水。回流時，分批加入 N-丁胺 (4.5ml) 及硝乙烷 (4ml) 並持續反應 6 小時。冷卻並以甲苯及 3N HCl 萃取。將有機層以飽和食鹽水洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得含 3-(2-硝丙烯-1-基)-4-甲氧溴苯之棕色油。將此油溶於甲苯 (30ml)，加入氯化鐵(III)六水合物 (1.0g)。加入鐵粉 (15.1g, 270mmol) 並加熱至 75°C。當劇烈攪拌反應液時，於 2 小時期間滴加入濃鹽酸 (37.5ml)

五、發明說明 (11)

, 450 mmol)。滴加完後，於 75°C 攪拌 1 小時。冷卻後濾除不溶物並將濾液分層。將水層以甲苯萃取。結合有機層，以 3N HCl 洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。由矽膠柱層析（溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 4/1）純化可得目的化合物無色油（6.9 g, 33%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.36(1\text{H}, \text{dd}, J=2.4 \text{ and } 8.7\text{Hz}), 7.24(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 6.75(1\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 3.78(3\text{H}, \text{s}), 3.63(2\text{H}, \text{s}), 2.15(3\text{H}, \text{s})$

製備例 29-3

5-溴-2-甲 苯 駢 [b] 呋喃

將 (5-溴-2-甲氧苯基)-丙酮 (6.6 g, 28.6 mmol) 溶於二氯甲烷 (50 ml) 並冷卻至 -70°C。於 15 分內滴加入含三溴化硼之二氯甲烷 1M 溶液 (28.6 ml, 28.6 mmol)。滴加完後，加熱至室溫並攪拌 1.5 小時。於冰冷卻下加入水 (50 ml)。濾除不溶物並將濾液分層。將水層以二氯甲烷萃取。結合有機層，以 3N HCl 洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。由矽膠柱層析（溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 30/1）純化可得目的化合物無色液體 (3.45 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.58(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz}), 7.29(1\text{H}, \text{dd}, J=1.8 \text{ and } 8.6\text{Hz}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 6.31(1\text{H}, \text{d}, J=0.7\text{Hz}), 2.45(3\text{H}, \text{s})$

製備例 29-4

5-羧基-2-甲 苯 駢 [b] 呋喃

將鎂 (2.34 g, 97 mmol) 溶於乙醚，於 50 分內加入含 5-溴-2-甲 苯 駢 [b] 呋喃 (3.4 g, 16.1 mmol) 及甲基碘 (6.86 g

五、發明說明(114)

，48.3mmol)之乙醚並維持溫合回流。滴加完後，加熱回流30分並於乾冰-丙酮浴中冷卻。將反應液緩慢地加至含乾冰之乙醚攪拌液中。加入2N HCl並攪拌。將有機層萃取以2N NaOH(100ml)。將水層以濃鹽酸酸化，並將沈澱結晶溶於乙醚。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物無色結晶(1.9g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 8.28(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=1.7$ and 8.5Hz), 7.45(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.46(1H, s), 2.48(3H, s)

製備例 29-5

5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃

將5-羧基-2-甲苯駢[b]呋喃(1.9g, 10.7mmol)溶於甲醇(50ml)，加入濃硫酸(0.1ml)，加熱回流14小時。冷卻後加入飽和碳酸氫鈉溶液。減壓蒸除甲醇，以甲基第三丁醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。由矽膠柱層析(溶離液：己烷/乙酸乙酯=9/1)純化可得目的化合物之無色結晶(1.66g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 8.20(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.93(1H, dd, $J=1.5$ and 8.5Hz), 7.42(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J<1\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 2.47(3H, d, $J=0.6\text{Hz}$)

製備例 29-6

3-(2,4-二氯苄醯基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃

將氯化鋁(2.52g, 18.9mmol)溶於二氯甲烷(25ml)，加入2,4-二氯苄醯氯(1.98g, 9.5mmol)。加入5-甲氧

五、發明說明 (115)

羰基-2-甲苯駢[b]呋喃(1.5g, 7.9mmol)並於室溫下攪拌1.5小時。倒至冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液(2次)及飽和食鹽水洗,於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶(2.9g, 量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 8.28(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 8.04(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{dd}, J=0.6 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 7.43(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ and } 7.9\text{Hz}), 7.37(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 3.91(3\text{H}, \text{s}), 2.43(3\text{H}, \text{s})$

製備例 29-7

3-((2,4-二氯苄基)羥甲基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃

將3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃(0.84g, 2.31mmol)溶於四氫呋喃(20ml),加入硼烷-四氫呋喃複合物之溶液(1.0M, 5ml, 5mmol)。於室溫下攪拌0.5小時再於50°C下攪拌2小時。減壓濃縮並加入飽和氯化氫溶液,以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗並於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色油(0.8g)。此粗製物可直接使用。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 8.27(1\text{H}, \text{s}), 7.92(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=9.2\text{Hz}), 7.39(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.36(2\text{H}, \text{m}), 6.27(1\text{H}, \text{d}, J=2.9\text{Hz}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 2.46(3\text{H}, \text{s}), 2.04(1\text{H}, \text{brs})$

製備例 29-8

3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃

將硼氫化鈉(873mg, 23.1mmol)於20分內,氮氣及5~7°C下逐漸加至冰冷卻之三氟乙酸(50ml)。於20分內滴加入

五、發明說明 (116)

3-((2,4-二氯苯基)羥甲基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃之二氯甲烷，於室溫下攪拌45分。反應後倒至冰水並以25% NaOH鹼化。以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。由矽膠柱層析純化可得目的化合物之無色結晶(0.58g, 2步驟72%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.98(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{dd}, J=1.8 \text{ and } 8.7\text{Hz}), 7.43(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.42(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.10(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 6.96(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 4.03(2\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 2.40(3\text{H}, \text{s})$

製備例 29-9

5-羥基-3-((2,4-二氯苯基)-2-甲苯駢[b]呋喃

將3-((2,4-二氯苯基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃(0.57g, 1.6mmol), 甲醇(6ml), 四氫呋喃(6ml)及2M NaOH(8.5ml)加熱回流40分。減壓濃縮並加入水。以3N HCl酸化，將沈澱固體以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶(0.54g, 量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 12.70(1\text{H}, \text{brs}), 7.88(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.8 \text{ and } 8.7\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.55(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 4.09(2\text{H}, \text{s}), 2.44(3\text{H}, \text{s})$

製備例 30-1

5-甲柳酸乙酯

將5-甲柳酸(9.90g)之乙醇(100ml)加入濃硫酸(1.0g)，加熱回流21小時。濃縮反應液可得主含目的化合物之油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.40(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.26(3\text{H}, \text{s}), 4.38(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.1\text{Hz}), 6.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ and } 2.3\text{Hz}), 7.61(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz}), 10.66(1\text{H}, \text{s})$

五、發明說明 (17)

製備例 30-2

2-乙醯氧基-5-甲苄酸乙酯

於此油中加入乙酸(40ml)及乙酐(40ml)，加熱至100℃ 20分。濃縮後，加入乙醚，以水及飽和碳酸氫鈉溶液洗並於硫酸鎂下乾燥。濃縮可得目的化合物之黃色油(9.66g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.37(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.2\text{Hz}), 2.33(3\text{H}, \text{s}), 2.38(3\text{H}, \text{s}), 4.33(2\text{H}, \text{quartet}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 6.98(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.6\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{s})$

製備例 30-3

3-乙醯基-5-甲柳酸乙酯

將氯化鋁(8.8g)加至含2-乙醯氧基-5-甲苄酸乙酯(8.50g)之1,2-二氯乙烷(25ml)，於室溫下攪拌0.5小時。加入冰並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水洗，於硫酸鈉下乾燥並濃縮。由矽膠柱層析純化可得目的化合物之白色固體(2.28g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.43(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.2\text{Hz}), 2.32(3\text{H}, \text{s}), 2.69(3\text{H}, \text{s}), 3.92(2\text{H}, \text{quartet}, \text{J}=7.2\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{s}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=2.3\text{Hz}), 12.08(1\text{H}, \text{s})$

製備例 30-4

2-(2,4-二氯苄醯基)-7-乙氧羰基-3,5-二甲苯駢[b]呋喃

將3-乙醯基-5-甲柳酸乙酯(2.40g)，2,2',4'-三氯苯乙酮(2.10g)，KI(1.50g)及碳酸鉀(2.76g)中於室溫及7小時下攪拌入丙酮(70ml)。蒸除丙酮(50ml)。加入水(20ml)並濾集沈澱。將固體以二異丙醚洗並乾燥可得目的化合物之白色固體(0.8g)。

KOH 0.75g, 石 150°C 攪拌 4 小時。冷卻後, 加入
426666, A7
B7

五、發明說明 (118)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.20(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.52(3\text{H}, \text{s}), 2.65(3\text{H}, \text{s}), 4.32(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.2\text{Hz}), 7.39(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.50(1\text{H}, \text{s}), 7.53(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.67(1\text{H}, \text{s}), 7.99(1\text{H}, \text{s})$

製備例 30-5

7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲苯駢[b]呋喃

將 2-(2,4-二氯苄醯基)-7-乙氧羰基-3,5-二甲苯駢[b]呋喃 (0.78g) 及 胼單水合物 (0.7g), 於 140°C 及 2 小時下攪拌入 乙二醇 (6.5ml)。冷卻後, 加入冰及濃鹽酸並濾集沈澱。將沈澱以水及二異丙醚洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶 (0.66g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 2.16(3\text{H}, \text{s}), 2.42(3\text{H}, \text{s}), 4.23(2\text{H}, \text{s}), 7.27(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 2.1\text{Hz}), 7.57(2\text{H}, \text{2s}), 7.63(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz})$

製備例 31-1

5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃

將 4-羧苄酸甲酯 (25.51g), 2,3-二氯丙烯 (22.33g) 及碳酸鉀 (27.65g) 於 2-丁酮 (150ml) 及 70°C 加熱 20 小時。濃縮後加入水並以甲苯萃取。將萃取液以飽和食鹽水洗並濃縮。於此濃縮液 (34.5g) 加入二乙苯胺 (100ml) 並於 200°C 攪拌 89 小時。冷卻後, 加入甲苯及濃鹽酸, 將甲苯層以飽和食鹽水洗並於硫酸鈉下乾燥。濃縮後加入甲酸 (80ml) 至殘渣 (34.5g), 回流 25 小時。濃縮後加入乙酸乙酯及水。將甲苯層以飽和碳酸氫鈉溶液洗, 於硫酸鈉下乾燥。由矽膠柱層析純化可得目的化合物 (3.30g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 2.47(3\text{H}, \text{s}), 3.93(3\text{H}, \text{s}), 6.44(1\text{H}, \text{s}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ and } 1.7\text{Hz}), 8.20(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz})$

五、發明說明(119)

製備例 31-2

5-甲氧羰基-2-甲基-3-(4-苯基苄醯基)苯駢[b]呋喃

將氯化鋁(0.80g)於室溫下攪拌入二氯甲烷(10ml)。
加入4-苯基苄醯氯(0.67g)及含5-甲氧羰基-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.67g)之二氯甲烷(5ml),攪拌4小時。加入冰並以乙酸乙酯萃取。將萃取液以飽和碳酸氫鈉溶液洗(2次),飽和食鹽水洗(1次),於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物(1.36g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 2.58(3\text{H}, \text{s}), 3.88(3\text{H}, \text{s}), 7.39-8.28(12\text{H}, \text{m})$

製備例 31-3

5-甲氧羰基-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃

將硼烷-四氫呋喃複合物之溶液(1.0M, 8ml)於室溫下攪拌,將5-甲氧羰基-2-甲基-3-(4-苯基苄醯基)苯駢[b]呋喃(1.36g)之四氫呋喃(20ml)於20分內滴加至上述溶液,再於50°C攪拌50分。冷卻後加入乙酸乙酯及10%氯化氫溶液,並將有機層於硫酸鈉下乾燥並濃縮。於另一容器中,將硼氫化鈉(1.51g)於冰冷卻及10分內加至三氟乙酸(50ml)。於40分內滴加入含上述濃縮液(1.51g)之二氯甲烷(20ml)。滴加完後於室溫下攪拌15分。加入乙酸乙酯及10% NaOH,分離乙酸乙酯層並以10% NaOH洗以鹼化。於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物(1.31g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 2.46(3\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.04(2\text{H}, \text{s}), 7.22-7.58(10\text{H}, \text{m}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{s})$

五、發明說明 (120)

製備例 31-4

5-羧基-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃

將 5-甲氧羧基-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃 (1.31g) 於 10% NaOH (10ml), 甲醇 (10ml) 及 四氫呋喃 (10ml) 中回流。濃縮並加入濃鹽酸以酸化。濾集沈澱, 以水及二異丙醚洗並乾燥可得目的化合物 (0.68g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 2.52(3\text{H}, \text{s}), 4.07(2\text{H}, \text{s}), 7.29-7.36(3\text{H}, \text{m}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.53-7.63(5\text{H}, \text{m}), 7.81(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{s})$

製備例 32-1

2-乙醯基-5-溴苯駢[b]呋喃

將 5-溴-大茴香醛 (10.05g), 溴丙酮 (8g) 及碳酸鉀 (13.8g) 於 2-丁酮 (100ml) 回流。蒸除 2-丁酮並加入冰。濾集沈澱, 以水及己烷洗並乾燥可得目的化合物 (10.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 2.62(3\text{H}, \text{s}), 7.44(1\text{H}, \text{s}), 7.47(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{dd}, J=8.9 \text{ and } 2.0\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz})$

製備例 32-2

5-溴-2-乙苯駢[b]呋喃

將 2-乙醯基-5-溴苯駢[b]呋喃 (10.0g) 及胼單水合物 (8g), 於乙二醇 (60ml) 中於 150°C 下攪拌 2 小時。冷卻後, 加入氫氧化鉀 (9g) 並於 150°C 下攪拌 2 小時。冷卻後加入甲苯 (200ml) 及水 (200ml), 分離甲苯層並以 10% 氯化氫洗, 於硫酸鎂下乾燥並濃縮可得目的化合物 (8.30g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.33(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.79(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.5\text{Hz}), 6.32(1\text{H}, \text{s}), 7.24-7.31(2\text{H}, \text{m}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz})$

五、發明說明 (121)

製備例 32-3

5-羧基-2-乙苯駢[b]呋喃

將鎂((1.5g)於室溫下溶於乙醚(30ml)。於30分內滴加入含5-溴-2-乙苯駢[b]呋喃(8.3g,)及甲基碘(0.55g)之乙醚(30ml)。回流50分後於冰浴中冷卻。於另一容器中,於粉狀冰中攪拌入乙醚並於5分內將上述Grignard試劑移入。加入2N HCl以酸化並分離乙醚層。將反應液以5% NaOH鹼化並將分離之水層以2N HCl酸化。以乙醚萃取,將萃取液於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物(2.48g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta \text{ ppm}): 1.26(3\text{H}, t, J=7.6\text{Hz}), 2.80(2\text{H}, \text{quartet.}, J=7.5\text{Hz}), 6.69(1\text{H}, s), 7.56(1\text{H}, dd, J=8.6\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, dd, J=8.6 \text{ and } 1.8\text{Hz}), 8.16(1\text{H}, d, J=1.7\text{Hz}), 12.73(1\text{H}, s)$

製備例 32-4

2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃

將5-羧基-2-乙苯駢[b]呋喃(2.48g)及濃硫酸(0.3g)於甲醇(50ml)中加熱攪拌至60°C 16小時。濃縮反應液並加入氯仿。將反應液以飽和碳酸氫鈉溶液洗。分離氯仿層,於硫酸鎂下乾燥並濃縮可得目的化合物(2.4g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.35(3\text{H}, t, J=7.6\text{Hz}), 2.82(2\text{H}, \text{quartet.}, J=7.6\text{Hz}), 3.93(3\text{H}, s), 6.44(1\text{H}, s), 7.42(1\text{H}, dd, J=8.8\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, dd, J=8.6 \text{ and } 1.8\text{Hz}), 8.22(1\text{H}, d, J=1.6\text{Hz})$

製備例 32-5

3-(2,4-二氯苄醯基)-2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-2之方法,由2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃(2.40g),氯化鋁(3.33g)及2,4-二氯苄醯氯(2.80g)

五、發明說明 (122)

可得目的化合物 (2.28 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.30(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.79(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=8.1$ and 1.9Hz), 7.50(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.05(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 8.18(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

製備例 32-6

3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-3 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃 (2.28 g) 可得目的化合物 (2.20 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.28(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.76(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.04(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.42-7.46(2H, m), 7.96(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 7.98(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

製備例 32-7

5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-4 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃 (2.20 g) 可得目的化合物 (1.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.20(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.81(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 4.11(2H, s), 7.20(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.58(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 7.89(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 12.78(1H, brs)

製備例 33-1

5-溴-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 32-1 之方法，由 5-溴-大茴香醛 (5.5 g)，1-溴-2-丁酮 (5 g) 及碳酸鉀 (8 g) 可得目的化合物 (7.10 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.26(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.00(2H, quartet, $J=7.3\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 7.46(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8$ and 2.0Hz), 7.84(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

製備例 33-2

五、發明說明 (12)

5-溴-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 32-2 之方法，由 5-溴-2-丙基苯駢[b]呋喃 (7.0 g)，肼單水合物 (5 g) 及氫氧化鉀 (6 g) 可得目的化合物 (5.85 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.01(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.72-1.81(2H, m), 2.73(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 7.25-7.30(2H, m), 7.59(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

製備例 33-3

5-羧基-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 32-3 之方法，由 5-溴-2-丙基苯駢[b]呋喃 (5.85 g)，甲基碘 (10 g)，鎂 (2.67 g) 及乾冰可得目的化合物 (3.01 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.95(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.67-1.75(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=0.70\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 8.15(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

製備例 33-4

5-甲氧羧基-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 32-4 之方法，由 5-羧基-2-丙基苯駢[b]呋喃 (3 g) 可得目的化合物 (3.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.02(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.76-1.81(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.42(1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 8.21(1H, s)

製備例 33-5

3-(2,4-二氯苄醯基)-5-甲氧羧基-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-2 之方法，由 5-甲氧羧基-2-丙基苯駢[b]呋喃 (3.2 g)，氯化鋁 (4 g) 及 2,4-二氯苄醯氯 (3.84 g) 可得目的化合物 (4.29 g)。

五、發明說明 (124)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 0.91(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.72-1.80(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=8.2$ and 1.9Hz), 7.50(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.04(1H, dd, $J=8.7$ and 1.8Hz), 8.15(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

製備例 33-6

3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-3 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-丙基苯駢[b]呋喃 (2.42 g) 可得目的化合物 (2.27 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 0.94(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.69-1.77(2H, m), 2.71(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.04(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.1Hz), 7.43-7.46(2H, m), 7.94-7.98(2H, m)

製備例 33-7

5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-4 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-丙基苯駢[b]呋喃 (2.25 g) 可得目的化合物 (2.04 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.87(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60-1.68(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.11(2H, s), 7.18(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 7.89(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 12.75(1H, brs).

製備例 34-1

4-((2,2-二甲氧基)-乙氧基)苯酸甲酯

將 4-羧基苯酸甲酯 (15.52 g)，溴乙醛二甲縮醛 (16.9 g) 及 60% NaH (5.00 g) 於二甲基甲醯胺 (50 ml) 於 80°C 下攪拌 18 小時。蒸除於二甲基甲醯胺並加入甲苯。分離甲苯層並於硫酸鎂下乾燥，蒸除溶劑可得目的化合物 (16.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 3.47(6H, s), 3.89(3H, s), 4.06(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.54(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

五、發明說明 (125)

製備例 34-2

5-甲氧羰基苯駢[b]呋喃

將 4-((2,2-二甲氧基)-乙氧基)苯酸甲酯 (10.00 g) 及聚磷酸 (20.00 g) 於 1,2-二氯乙烷 (50 ml) 中回流 1 小時。冷卻後加入冰，分離有機層並以 10% HCl 洗。於硫酸鎂下乾燥，濃縮並由柱層析純化可得目的化合物 (0.86 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 3.94(3\text{H}, \text{s}), 6.85(1\text{H}, \text{dd}, J=2.4 \text{ and } 0.8\text{Hz}), 7.53(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 8.03(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ and } 1.7\text{Hz}), 8.35(1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz})$

製備例 34-3

3-(2,4-二氯苄醯基)-5-(甲氧羰基)-2-丙基苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-2 之方法，由 5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃 (0.85 g)，氯化鋁 (1.11 g) 及 2,4-二氯苄醯氯 (1.0 g) 可得目的化合物 (0.34 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 3.96(3\text{H}, \text{s}), 7.38(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 1.9\text{Hz}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.50(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{s}), 8.13(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ and } 1.8\text{Hz}), 8.94(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz})$

製備例 34-4

3-(2,4-二氯苄基)-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃

仿製備例 16-2 之方法，由 3-(2,4-二氯苄醯基)-5-(甲氧羰基)苯駢[b]呋喃 (0.34 g) 可得目的化合物 (0.28 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 3.93(3\text{H}, \text{s}), 4.11(2\text{H}, \text{s}), 7.13-7.18(2\text{H}, \text{m}), 7.41(1\text{H}, \text{s}), 7.50(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.03(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ and } 1.8\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz})$

製備例 34-5

5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-苯駢[b]呋喃

仿製備例 35-5 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-5-(甲氧

五、發明說明 (126)

羰基)苯駢[b]呋喃(0.28g)可得目的化合物(0.26g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 4.13(2H, s), 7.17-7.18(2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.10(1H, dd, $J=8.7$ and 1.7Hz), 8.30(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

製備例 35-1

5-溴-2-甲苯駢[b]噻吩

將4-溴苯乙醇(10.0g, 52.8mmol)溶於丙酮(100ml), 加入無水碳酸鉀(8.8g, 63mmol)及2,3-二氯丙烯(7g, 63mmol)。於室溫攪拌14小時。減壓蒸除丙酮並加入甲苯及水。分離甲苯層。將有機層以水洗並於硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得淡黃色油(13.9g)。將此油溶於二乙苯胺(45ml)並於205°C加熱攪拌50小時。減壓蒸除二乙苯胺並加入3N HCl及甲苯。分離甲苯層, 將有機層於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。將所得結晶油溶於己烷, 倒掉不溶油。減壓濃縮, 由少量熱己烷結晶可得目的化合物之無色結晶(5.9g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 7.77(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=1.9$ and 8.4Hz), 6.90(1H, s), 2.58(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)

製備例 35-2

5-羰基-2-甲苯駢[b]噻吩

將鎂(1.93g, 79mmol)溶於乙醚, 於30分內加入含5-溴-2-甲苯駢[b]噻吩(3.0g, 13.2mmol)及甲基碘(5.62g, 40mmol)之乙醚(50ml)並維持溫合回流。加完後, 加熱回流50分並於冰浴中冷卻。將反應液緩慢地加至含乾

五、發明說明 (127)

冰之乙醚攪拌液中。將含油之反應液以 2N HCl 萃取，將有機層萃取以 1N NaOH。將水層以 3N HCl 酸化，並將沈澱結晶以乙醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物無色結晶 (2.1g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.84(1H, brs), 8.30(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=1.6$ and 8.4Hz), 7.26(1H, s), 2.57(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)

製備例 35-3

5-(甲氧羰基)-2-甲苯駢[b]噻吩

將 5-羧基-2-甲苯駢[b]噻吩 (2.1g, 10.9mmol) 溶於甲醇 (50ml) 並加入濃硫酸。加熱回流 6 小時。冷卻後，加入飽和碳酸氫鈉溶液並蒸除甲醇。以甲基第三丁醚萃取，將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物無色結晶 (2.0g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 8.35(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.91(1H, dd, $J=1.5$ and 8.4Hz), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04(1H, m), 3.94(3H, s), 2.60(3H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

製備例 35-4

3-(2,4-二氯苄醯基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]噻吩

將氯化鋁 (1.24g, 9.3mmol) 溶於二氯甲烷 (10ml)，加入 2,4-二氯苄醯氯 (0.97g, 4.7mmol) 及 5-(甲氧羰基)-2-甲苯駢[b]噻吩 (0.8g, 3.9mmol)。於室溫下攪拌 4 小時。倒至冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗 2 次及飽和食鹽水洗 1 次，於無水硫酸鈉下乾燥。

五、發明說明 (128)

濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之淡黃色結晶 (1.5 g, 量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta \text{ ppm})$: 8.49(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=1.4$ and 8.4Hz), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=1.9$ and 8.3Hz), 3.90(3H, s), 2.43(3H, s)

製備例 35-5

3-((2,4-二氯苯基)羥甲基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]

噻吩

將 3-((2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]噻吩 (600 mg, 1.58 mmol) 溶於四氫呋喃 (10 ml) 及甲醇 (1 ml), 於冰冷卻下加入硼氫化鈉 (72 mg, 1.9 mmol)。於冰冷卻下攪拌 40 分。加入水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶 (580 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 8.46(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.90(1H, dd, $J=1.5$ and 8.4Hz), 7.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=2.1$ and 8.4Hz), 6.44(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 2.52(3H, s), 2.04(1H, brs)

製備例 35-6

3-((2,4-二氯苄基)羥甲基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]

噻吩

將硼氫化鈉 (537 mg, 14.2 mmol) 於 20 分內, 氮氣及 $5 \sim 7^\circ\text{C}$ 下逐漸加至冰冷卻之三氟乙酸 (30 ml)。於 50 分內滴加入 3-((2,4-二氯苄基)羥甲基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]噻吩之二氯甲烷, 於室溫下攪拌 70 分。反應後倒至冰水並以 25% NaOH 鹼化以中和三氟乙酸。以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。濾除

五、發明說明 (19)

乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶

(0.582g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 8.13(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.01(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 6.61(1\text{H}, J=8.3\text{Hz}), 4.20(2\text{H}, \text{s}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 2.46(3\text{H}, \text{s})$

製備例 35-7

5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩

將 3-(2,4-二氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]噻吩 (520mg, 1.42mmol), 甲醇 (5ml), 四氫呋喃 (5ml) 及 2M NaOH (7ml) 加熱回流 1 小時。減壓濃縮並加入水。以 3N HCl 酸化並以熱乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液可得目的化合物之無色結晶 (0.45g, 2 步驟 90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 12.91(1\text{H}, \text{brs}), 8.01(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 8.00(1\text{H}, \text{s}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 7.66(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 6.77(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 4.24(2\text{H}, \text{s}), 2.50(3\text{H}, \text{s})$

製備例 36-1

2-溴苄基 (N-丁-2-酮-1-基) 硫醚

將 2-溴噻吩 (3.5ml), 1-溴-2-丁酮 (3.1ml) 及碳酸鉀 (6.90g) 於丙酮及室溫攪拌 30 分。加入水 (100ml)。以甲苯 (100ml) 萃取, 於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物之油 (8.46g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.07(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.66(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.3\text{Hz}), 7.05-7.09(1\text{H}, \text{m}), 7.27-7.29(2\text{H}, \text{m}), 7.55(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$

製備例 36-2

7-溴-3-乙苯駢[b]噻吩

五、發明說明 (10)

將聚磷酸 (15.0 g) 加至 2-溴苯基 (N-丁-2-酮-1-基) 硫醚 (6.81 g), 於 160°C 攪拌 2 小時。加入冰並以甲苯萃取。將萃取液以 10% 氯化氨溶液及飽和碳酸氫鈉溶液洗, 於硫酸鎂下乾燥並濃縮可得目的化合物之油 (4.43 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.36(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.84(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.5\text{Hz}), 7.16(1\text{H}, \text{s}), 7.27(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.50(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.70(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz})$

製備例 36-3

7-羧基-3-乙苯駢[b]噻吩

將鎂 (2.67 g) 於室溫下溶於乙醚 (15 ml)。於 30 分內滴加入含 7-溴-3-乙苯駢[b]噻吩 (4.40 g) 及甲基碘 (7.76 g) 之乙醚 (50 ml)。回流 50 分後於冰浴中冷卻。於另一瓶中, 於粉狀乾冰中攪拌入乙醚, 於 5 分內將上述 Grignard 試劑移入。加入 2N HCl 酸化並分離乙醚層。以 5% NaOH 鹼化。將分離水層以 2N HCl 酸化。以乙醚萃取後, 將萃取液於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物結晶 (3.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.40(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.91(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.5\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{s}), 7.52(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{dd}, J=7.9 \text{ and } 0.9\text{Hz}), 8.25(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz})$

製備例 36-4

3-乙基-7-(甲氧羰基)苯駢[b]噻吩

將 7-羧基-3-乙苯駢[b]噻吩 (3.20 g) 及濃硫酸於甲醇 (100 ml) 中加熱攪拌至 60°C 16 小時。濃縮反應液並加入氯仿。將反應液以飽和碳酸氫鈉溶液洗。分離氯仿層, 於硫酸鎂下乾燥並濃縮可得目的化合物 (3.04 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.89(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.5\text{Hz}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 7.22(1\text{H}, \text{s}), 7.47(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{dd}, J=7.9 \text{ and } 0.9\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz})$

五、發明說明 (121)

製備例 36-5

2-(2,4-二氯苄醯基)-3-乙基-7-(甲氧羰基)苯駢[b]噻吩

將氯化鋁(2.48g)溶於二氯甲烷(10ml),於5分內滴加入含2,4-二氯苄醯氯(1.94g)之二氯甲烷(10ml)。攪拌2小時,加入冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗2次及飽和氯化銨溶液洗1次,於硫酸鈉下乾燥。濃縮可得目的化合物(3.12g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.32(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.28(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 7.37(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.45(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

製備例 36-6

7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3-乙氧苯駢[b]噻吩

將2-(2,4-二氯苄醯基)-3-乙基-7-(甲氧羰基)苯駢[b]噻吩(2.85g)及胼單水合物(3.5g),於乙二醇(30ml)中於 160°C 下攪拌1小時。冷卻後,加入氫氧化鉀(3.3g)並於 160°C 下攪拌2小時。冷卻後加入冰及濃鹽酸並以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉下乾燥並濃縮,由矽膠柱層析可得目的化合物之白色結晶(1.98g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.20(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.88(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 4.31(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.42(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=7.9$ and 0.8Hz), 8.16(1H, dd, $J=7.8$ and 0.8Hz)

製備例 37-1

3-(2,4-二氯苄胺基)-4-硝苄酸乙酯

將3-氯-4-硝苄酸(5.2g), 2,4-二氯苄胺(14.8g)及甲苯(35ml)加熱回流24小時。加熱至室溫,加入水及乙酸乙酯。攪拌並濾集沈澱。分離氣仿層並蒸除溶劑。加入

五、發明說明 (132)

乙醚並濾集沈澱。結合結晶，以乙醚洗並乾燥可得 3-(2, 4-二氯苄胺基)-4-硝苄酸。加入硫酸 (2.3 g)，於乙醇下加熱回流 6 小時。濃縮並倒至飽和碳酸氫鈉溶液。以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗並乾燥。蒸除溶劑並由乙酸乙酯及己烷結晶。濾集沈澱並乾燥可得目的化合物 (4 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.66(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.22-7.32(3H, m), 7.46(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.37(1H, brs).

製備例 37-2

4-胺基-3-(2,4-二氯苄胺基)-苄酸乙酯

將乙醇 (7 ml)，四氫呋喃 (7 ml) 及水 (28 ml) 加至 3-(2, 4-二氯苄胺基)-4-硝苄酸乙酯 (1.40 g)，於室溫下加入亞硫酸氫鈉 (4.50 g)。於 50°C 攪拌 20 分。以氯仿及水萃取，將有機層以飽和食鹽水洗，乾燥濃縮可得目的化合物 (1.4 g，粗製物)。粗製物可直接使用。

製備例 37-3

1-(2,4-二氯苄胺基)-2-羥基-6-(乙氧羰基)苯駢咪唑

將含粗製 4-胺基-3-(2,4-二氯苄胺基)-苄酸乙酯 (1.4 g) 及四甲氧甲烷 (2.60 g) 之乙酸 (4 ml) 於 60°C 攪拌 5 小時。濃縮並加入乙醇 (10 ml) 及濃鹽酸 (0.5 g)。加熱回流 2 小時。加熱至室溫，中和以飽和碳酸氫鈉溶液。減壓蒸除溶劑。收集所沈澱之膠，懸浮於乙醇，過濾並乾燥可得目的化合物 (0.4 g)。

五、發明說明 (133)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.24(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=2.1$ and 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, brs)

製備例 37-4

1-(2,4-二氯苄胺基)-6-(乙氧羰基)-3-甲基-2-苯駢咪唑酮

將 NaH (0.08g, 60%油中) 加至含 1-(2,4-二氯苄胺基)-2-羥基-6-(乙氧羰基)苯駢咪唑 (0.396g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (4ml), 於室溫攪拌 1 小時。加入甲基碘 (0.307g) 並攪拌 2 小時。濾集沈澱, 以水及乙醇洗並乾燥可得目的化合物 (0.348g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.41(3H, s), 4.25(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.17(2H, s), 7.05(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.69(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

製備例 37-5

6-羥基-1-(2,4-二氯苄胺基)-3-甲基-2-苯駢咪唑酮

將 10% NaOH (0.650g) 加至 1-(2,4-二氯苄胺基)-6-(乙氧羰基)-3-甲基-2-苯駢咪唑酮 (0.308g), 乙醇 (4ml), 四氫呋喃 (8ml) 及水 (4ml), 於 60°C 下攪拌 2.5 小時。濃縮部份反應液, 中和以飽和碳酸氫鈉溶液。濾集沈澱並乾燥可得目的化合物 (0.276g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.41(3H, s), 5.16(2H, s), 7.03(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=2.1$ and 8.4Hz), 7.55(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=1.4$ and 8.3Hz)

製備例 38-1

1-(2,4-二氯苄基)-6-(乙氧羰基)苯駢三唑

將 4-胺基-3-(2,4-二氯苄胺基)-苯酸乙酯 (0.89g),

五、發明說明(14)

濃硫酸(1.0g)於乙酸(20ml),水(10ml)及四氫呋喃(20ml)中攪拌。加入亞硝酸鈉(3.0g)並於室溫下攪拌30分。蒸除溶劑,加入水並分離甲苯層。以飽和碳酸氫鈉溶液洗。濃縮甲苯層可得目的化合物之粗製物(0.64g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.43(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 4.43(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.1\text{Hz}), 5.97(2\text{H}, \text{s}), 6.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.18(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ and } 2.1\text{Hz}), 7.48(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 8.06(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ and } 1.3\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{dd}, J=8.9 \text{ and } 0.9\text{Hz}), 8.23(1\text{H}, \text{d}, J=1.0\text{Hz})$

製備例 38-2

6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-苯駢三唑

將1-(2,4-二氯苄基)-6-(乙氧羰基)苯駢三唑(0.6g)於5% NaOH(6g)及乙醇(20g)之混合溶劑下加熱回流0.5小時。冷卻後加入濃鹽酸(4ml)及水(10ml),並以乙酸乙酯萃取,濃縮乾燥可得目的化合物之粗製物(0.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 6.13(2\text{H}, \text{s}), 7.24(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.43-7.46(1\text{H}, \text{m}), 7.70-7.72(1\text{H}, \text{m}), 7.95(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.14(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.47(1\text{H}, \text{s})$

製備例 39-1

4-乙基-3-硝苄酸

將4-乙苄酸(20g, 133mmol)以冰冷卻,於40分內滴加入發煙硝酸(94%, $d=1.50$, 50ml)。於4-5°C攪拌1.25小時。將所得黃色液體倒至冰水並濾集沈澱。將結晶溶於乙醇,加入水以再結晶可得目的化合物之無色結晶(24.6g, 94.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 8.59(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 8.24(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ and } 8.0\text{Hz}), 7.52(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 3.00(2\text{H}, \text{quartet}, J=7.5\text{Hz}), 1.33(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz})$

製備例 39-2

五、發明說明(135)

3-胺基-4-乙苄酸

將4-乙基-3-硝苄酸(5.0g, 27.4mmol)溶於甲醇(50ml)並加入Pd-C觸媒(5%, 250mg)。於氮氣由0~室溫攪拌1小時。反應後, 濾除觸媒並減壓濃縮濾液。將所得結晶以甲基第三丁基醚/己烷洗並乾燥可得目的化合物(3.2g, 70.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.40(1H, brs), 7.21(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=1.6$ and 7.6Hz), 6.99(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.06(2H, brs), 2.45(2H, quartet, $J=7.4\text{Hz}$), 1.11(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

製備例 39-3

6-羧基-3-甲基-1H-吡嗪

將已通以鋁柱之氮仿(75ml)中加入三氟化硼乙醚複合物(3.75g, 26.4mmol)並冷卻至 -12°C 。於20分內滴加入3-胺基-4-乙苄酸(2.5g, 15.1mmol)之四氫呋喃(25ml)。加完後, 加入第三丁基亞硝酸(1.87g, 18.1mmol)並加熱至 5°C 。於 5°C 攪拌1.5流小時。加入乙酸鉀(7.4g, 75.4mmol)及18-crown-6-乙醚(400mg, 1.51mmol)並於室溫攪拌40小時。減壓濃縮反應液。加入乙酸乙酯/丙酮(7/3, 100ml)及1N HCl(25ml), 於室溫攪拌1小時。加入飽和食鹽水(25ml)。濾除不溶物並將濾液分層。將水層以乙酸乙酯/丙酮(7/3, 40ml)萃取, 將結合有機層於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮。將所得棕色油(4.3g)溶於乙酸乙酯, 加入氯化氫-乙醚(61g氯化氫於40ml乙醚)及乙醚(100ml)。濾集固體。將所得固體以乙酸乙酯/丙酮(7/3, 100ml)及飽和食鹽水(25ml)

五、發明說明 (136)

萃取，再將水層以乙酸乙酯萃取。將結合有機層於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮。將所得固體以乙醚洗可得目的化合物之棕色結晶 (0.46 g, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.94(2H, brs), 8.04(1H, s), 7.77(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=1.1$ and 8.4Hz), 2.48(3H, s).

製備例 39-4

6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶

將 6-羧基-3-甲基-1H-吡啶 (359 mg, 2.11 mmol) 溶於甲醇 (50 ml) 並加入濃硫酸 (0.1 ml)。加熱回流 22 小時。冷卻後加入飽和碳酸氫鈉溶液並蒸除甲醇。以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮可得目的化合物之棕色結晶 (340 mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 8.18(1H, s), 7.82(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 2.61(3H, s).

製備例 39-5

1-(2,4-二氯苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶

將 6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶 (400 mg, 2.1 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (15 ml) 並於冰冷卻。加入 NaH (85 mg, 60% 油中, 2.1 mmol) 並於 0°C 攪拌 0.5 小時。加入 2,4-二氯苄基氯 (0.45 g, 2.31 mmol) 並於室溫攪拌 18 小時。以乙酸乙酯/水萃取。將有機層以飽和食鹽水洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮。分離所得結晶，由矽膠柱層析 (溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 9/1) 純化可得

五、發明說明 (137)

目的化合物之無色結晶 (0.54 g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 8.06(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.1$ and 8.4Hz), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=2.0$ and 8.3Hz), 6.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 3.94(3H, s), 2.61(3H, s)

製備例 39-6

6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡嗪

將 1-(2,4-二氯苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡嗪 (0.2 g, 0.57 mmol) 溶於乙醇 (10 ml) 並加入 1M NaOH (2 ml)。於 90°C 攪拌 40 分。當原料消失後，減壓蒸除乙醇。以 1N HCl 酸化並以乙酸乙酯/水萃取。將有機層以飽和食鹽水洗並於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮。分離所得結晶，由矽膠柱層析 (溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 9/1) 純化可得目的化合物之無色結晶 (0.19 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 8.14(1H, s), 7.87(1H, dd, $J=1.1$ and 8.4Hz), 7.76(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=2.1$ and 8.3Hz), 6.67(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.65(2H, s), 2.63(3H, s)

製備例 40-1

3-乙基-7-甲氧羰基-2,4-(1H,3H)-嘔啉二酮

將含 2-胺對酞酸二甲酯 (4.18 g), 異氰酸乙酯 (2.58 ml) 及三乙胺 (1.0 ml) 之甲苯 (20 ml) 加熱至 70°C 15 小時。濃縮後加入甲醇 (50 ml) 及濃鹽酸 (10 ml), 並於室溫攪拌 5 小時。濃縮後以水 (50 ml) 及甲醇 (50 ml) 洗並乾燥可得目的化合物 (2.23 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.14(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 3.92(2H, quartet, $J=7.1\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=8.3$ and 1.4Hz), 7.75(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 11.58(1H, brs)

五、發明說明 (128)

製備例 40-2

1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-7-甲氧羰基-2,4(1H,3H)-
噻唑啉二酮

將含 3-乙基-7-甲氧羰基-2,4(1H,3H)-噻唑啉二酮
(2.17g), 2,4-二氯苄基氯 (2.05g), KI (1.45g) 及碳酸
鉀 (5g) 中之丙酮 (80ml) 加熱回流 1.5 小時。冷卻後, 加
入水 (50ml) 並濾集沈澱。將沈澱以水 (30ml) 及甲基第三
丁醚 (30ml) 洗並乾燥可得目的化合物 (2.60g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.83(3H, s), 4.02(2H, quartet, $J=7.0\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 7.16(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29-7.31(1H, m), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

製備例 40-3

7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-2,4(1H,3H)-噻
唑啉二酮

將含 1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-7-甲氧羰基-2,4(1H,
3H)-噻唑啉二酮 (2.36g) 之 5% NaOH (10g) 及甲醇 (30g)
加熱回流 1 小時。冷卻後, 加入濃鹽酸 (3.9g) 並濾集沈
澱。將沈澱以水 (100ml) 及甲苯 (20ml) 洗並乾燥可得目
的化合物之白色結晶 (2.27g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.02(2H, quartet, $J=7.0\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.48(1H, s), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1724, 1704, 1662 cm^{-1}

mp: 238-240°C.

製備例 41-1

3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-2,4(1H,3H)-噻唑啉二

五、發明說明 (19)

酮

將含 2-胺對酞酸二甲酯 (4.18g), N,N'-羰基二咪唑 (3.89g) 及 N-甲咪嗎 (4.0ml) 之四氫呋喃 (30ml) 於室溫攪拌 21 小時。濃縮後加入乙腈 (70ml) 及 2,4-二氯苄胺 (5.47g), 於回流溫度下攪拌 2 小時。將沈澱以水 (50ml) 及乙腈 (50ml) 洗並乾燥可得目的化合物 (4.64g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.90(3H, s), 5.09(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.65(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.3$ and 1.4Hz), 7.81(1H, s), 8.06(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.8(1H, brs)

製備例 41-2

3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-1-甲基-2,4-(1H,3H)-
咪唑啉二酮

將含 3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-2,4-(1H,3H)-咪
唑啉二酮 (2.3g), 甲基碘 (2.13g) 及碳酸鉀 (2.07g) 中之
丙酮 (30ml) 加熱回流 2 小時。冷卻後, 濃縮並以水 (60ml)
及甲基第三丁醚 (20ml) 洗並乾燥可得目的化合物之白色
結晶 (2.25g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.58(3H, s), 3.93(3H, s), 5.14(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.2$ and 1.2Hz), 7.91(1H, s), 8.18(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

製備例 41-3

7-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-1-甲基-2,4-(1H,3H)-咪
唑啉二酮

將含 3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-1-甲基-2,4-(1H,
3H)-咪唑啉二酮 (2.02g) 之 5% NaOH (10g) 及甲醇 (30g)
加熱回流 1 小時。冷卻後, 加入濃鹽酸 (5.5g) 並濾集沈

五、發明說明(140)

澱。將沈澱以水(50g)及甲醇(50g)洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(1.90g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 3.58(3H, s), 5.14(2H, s), 7.16(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.65(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 8.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1712, 1691, 1667 cm^{-1}

mp: 308-310°C.

製備例 42-1

3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-4(3H)-喹唑啉酮

將含 2-胺對酞酸二甲酯(4.18g), $\text{N,N}'$ -二甲基甲醯胺二甲縮醛(4.77g)之二甲基甲醯胺(20ml)加熱至 135°C 2 小時。濃縮可得油(5.4g)。於此油(2.70g)中加入 2,4-二氯苄胺(3.52g)並加熱至 100°C 5 分。冷卻後,以水(50ml)及 2-丙醇(50ml)洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(3.1g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 3.99(3H, s), 5.26(2H, s), 7.24-7.27(2H, m), 7.42(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.12(1H, dd, $J=8.3$ and 1.7Hz), 8.25(1H, s), 8.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)

製備例 42-2

7-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-4(3H)-喹唑啉酮

將含 3-(2,4-二氯苄基)-7-甲氧羰基-4(3H)-喹唑啉酮(2.0g)之 5% NaOH (20ml)及甲醇(20ml)加熱回流 1 小時。冷卻後,加入濃鹽酸並濾集沈澱。將沈澱以水(50g)及甲苯(30ml)洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(1.50g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 5.25(2H, s), 7.19(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8.4$ and 2.3Hz), 7.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=8.2$ and 1.5Hz), 8.18(1H, s),

五、發明說明 (141)

8.23(1H, d, J=8.4Hz), 8.58(1H, s)

IR(Nujol): 1724, 1679, 1660 cm^{-1} .

mp: 244-246°C.

製備例 43-1

2-((2,4-二氯苯基)乙醯胺基)-對酞酸二甲酯

將含 2-胺對酞酸二甲酯 (2.09g), 2,4-二氯苯基乙酸 (2.05g), N,N'-二甲胺吡啶 (1.32g) 及二環己基碳化二亞胺 (2.22g) 之四氫呋喃 (20ml) 於室溫攪拌 2 小時後於 80°C 攪拌 4 小時。冷卻後，濾除沈澱並將濾液以 1N HCl 洗。將氯仿加至有機層，以飽和碳酸氫鈉溶液洗並於硫酸鈉下乾燥。蒸除溶劑，以水及甲醇洗可得目的化合物之白色結晶 (2.54g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(2H, s), 7.45(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.73(1H, dd, J=8.2 and 1.7Hz), 7.97(1H, d, J=8.2Hz), 8.74(1H, d, 1.7Hz), 10.64(1H, s).

製備例 43-2

2-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-7-(甲胺甲醯基)-4(3H)-喹啉酮

將含 2-((2,4-二氯苯基)乙醯胺基)-對酞酸二甲酯 (0.96g) 及 40% 甲胺溶液 (5ml) 之甲醇 (20ml) 及四氫呋喃 (20ml) 於室溫攪拌 1 小時。濃縮後，加入甲醇 (20ml) 及濃鹽酸 (5ml)，於 50°C 攪拌 0.5 小時。濃縮可得目的化合物之白色結晶 (0.9g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 3.05(3H, d, J=4.9Hz), 3.56(3H, s), 4.28(2H, s), 6.24(1H, brs), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.22(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.48(1H, d, J=2.2Hz), 7.86(1H, dd, J=8.2 and 1.7Hz), 7.90(1H, d, J=1.6Hz), 8.32(1H, d, J=8.4Hz).

製備例 43-3

五、發明說明 (142)

7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-4(3H)-喹唑啉酮

將含 2-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-7-(甲胺甲醯基)-4(3H)-喹唑啉酮 (0.88g) 之濃硫酸 (2g) 及水 (2g) 於 100°C 攪拌 7 小時。冷卻後加入水 (5ml)。濾集沈澱，以甲醇洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶 (0.69g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.58(3H, s), 4.37(2H, s), 7.37-7.44(2H, m), 7.66(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=8.2$ and 1.6Hz), 8.20(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1719, 1676 cm^{-1}

mp: 266-271°C.

製備例 44-1

6-(乙氧羰基)-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氯-2-甲喹唑啉鹽酸鹽

將含 3-甲基-4-硝苄酸乙酯 (2.09g), N-溴丁二醯亞胺 (2.78g) 及 AIBN (0.12g) 之四氯化碳 (10ml) 加熱回流 12 小時。冷卻後，濾除沈澱並濃縮濾液。加入 2,4-二氯苄胺 (2.76g), 碳酸鉀 (2.76g) 及甲苯 (20ml) 並於 100°C 攪拌 1.5 小時。冷卻後，將反應液以水洗並加入濃鹽酸 (5ml) 至甲苯層。濾集沈澱，以水及甲苯洗並乾燥可得 3-(2,4-二氯苄胺基)-甲基-4-硝苄酸乙酯鹽酸鹽之粗製物 (2.74g)。

於此粗製物中加入亞硫酸氫鈉 (17g), 四氫呋喃 (20ml), 乙醇 (20ml) 及水 (80ml) 並加熱回流 1 小時。冷卻後，分離濃縮四氫呋喃層。此殘渣含 4-胺基 3-(2,4-二氯苄胺基)-甲苄酸乙酯為主成份，加入乙酸 (20ml) 及乙酐 (20ml)，並於 100°C 攪拌 1 小時。濃縮含 4-乙醯胺基-3-

五、發明說明 (143)

(2,4-二氯苄胺基)-甲苄酸乙酯為主成份之反應液，加入甲醇(20ml)及濃鹽酸(5ml)並加熱回流1小時。濃縮可得含目的化合物(0.68g)之粗製物。

製備例 44-2

6-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氫-2-甲哇唑啉鹽酸鹽

將含6-(乙氧羧基)-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氫-2-甲哇唑啉鹽酸鹽(0.68g)之10% NaOH(5ml)及乙醇(10ml)於60℃攪拌1小時。冷卻後，加入濃鹽酸(5ml)並濾集沈澱。將沈澱以甲苯及2-丙醇洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(0.41g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 3.55(3H, s), 4.74(2H, s), 4.90(2H, s), 7.31(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 7.76(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.96(1H, brs)

IR(Nujol): 1718cm^{-1}

mp: 277°C (decomposition)

製備例 45-1

2-((2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸二甲酯

將含2-胺對酞酸二甲酯(10.45g), 2,4-二氯苄基氯(11.74g), KI(8.33g)及碳酸鉀(13.82g)中之甲苯(50ml)及水(0ml)加熱回流20小時。冷卻後，加入甲苯(50ml)並濾集所得黃色沈澱。將結晶以水及甲苯洗並乾燥可得目的化合物(7.87g)。濃縮母液並由乙酸乙酯結晶可得第二結晶(4.43g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20-8.28(1H, m)

五、發明說明(144)

製備例 45-2

2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸二甲酯

將含 2-((2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸二甲酯 (12.0g), N,N-二甲苯胺 (7.92g) 及乙醯氯 (5.5ml) 之甲苯 (140ml) 於 50℃ 加熱 15 小時。冷卻後, 加入冰及濃鹽酸以酸化並分離甲苯層。將甲苯層依次以水及飽和碳酸氫鈉溶液洗, 於硫酸鈉下乾燥並濃縮。由 2-丙醇結晶可得目的化合物之白色結晶 (8.40g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 3.88(3\text{H}, \text{s}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 7.19-7.27(4\text{H}, \text{m}), 7.42(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.20-8.28(1\text{H}, \text{m})$

製備例 45-3

2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸

將含 2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸二甲酯 (2.05g) 之 10% NaOH (8g) 及甲醇 (20ml) 於 60℃ 加熱 1 小時。冷卻後, 加入濃鹽酸以酸化並濾集沈澱。將沈澱以水 (60ml) 洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶 (1.87g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}) : 1.73(3\text{H}, \text{s}), 4.30(1\text{H}, \text{d}, J=10.30\text{Hz}), 5.28(1\text{H}, \text{d}, J=10.30\text{Hz}), 7.37(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 2.0\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.52(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.55(1\text{H}, \text{s}), 7.97-7.99(2\text{H}, \text{m})$

製備例 45-4

2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-1,4-二胺甲醯苯

將含 2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-對酞酸 (1.8g) 及 N,N'-羰基二咪唑 (1.62g) 之四氫呋喃 (10ml) 於室溫攪拌 1 小時。加入 25% 氨水 (50ml)。攪拌 10 分並濃縮。以水及 2-丙醇洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶

五、發明說明 (145)

(1.56g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.80(3H, s), 4.27(1H, d, $J=15.75\text{Hz}$), 5.28(1H, d, $J=15.75\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.44(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50(1H, brs), 7.54(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66(1H, brs), 7.88(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.01(1H, brs), 8.04(1H, brs)

製備例 45-5

7-胺甲醯基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲哇啞啉-4-酮

將含 2-((N-乙醯基)-(2,4-二氯苄基)胺基)-1,4-二胺甲醯苯 (1.5g) 之濃鹽酸 (10ml) 及甲醇 (30ml) 加熱回流 30 分。濃縮可得目的化合物之白色結晶 (1.46g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.70(3H, s), 5.70(2H, s), 7.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.77(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.09(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.37(1H, brs)

製備例 45-6

7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-哇啞啉酮

將含 7-胺甲醯基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲哇啞啉-4-酮 (1.4g) 之濃硫酸 (6ml) 及水 (6ml) 加熱至 100°C 1 小時。冷卻後濾集沈澱，水洗，乾燥並濃縮可得目的化合物之白色結晶 (1.46g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.54(3H, s), 5.56(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.81(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

製備例 46-1

4-溴甲基-3-硝基苯酸甲酯

將含 3-硝基-4-甲苄酸甲酯 (4.147g), N-溴丁二醯亞胺 (7.12g) 及 AIBN (0.4g) 之四氯化碳 (30ml) 於 70°C 攪拌 42 小時。冷卻後，濾除沈澱並濃縮濾液可得含目的化合

五、發明說明 (146)

物之油 (7.4 g)。

製備例 46-2

2-((N-乙醯基)胺甲基)-5-((N-乙醯基)胺甲醯基)-1-硝苯

將含上述粗製 4-溴甲基-3-硝苄酸甲酯 (7.40 g) 之 25% 氨水 (140 ml) 及甲醇 (70 ml) 於 50°C 攪拌 1 小時。濃縮並加入乙酸 (50 ml) 及乙醚 (50 ml)。回流 30 分，冷卻並加入飽和碳酸氫鈉溶液洗。以乙酸乙酯萃取，於硫酸鎂下乾燥並濃縮。以氯仿洗可得目的化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.91(3H, s), 2.34(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.9Hz), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 8.19(1H, d, J=8.2Hz), 8.48-8.53(2H, m), 11.26(1H, brs)

製備例 46-3

2-((N-乙醯基)胺甲基)-5-((N-乙醯基)胺甲醯基)苯胺

將含 2-((N-乙醯基)胺甲基)-5-((N-乙醯基)胺甲醯基)-1-硝苯 (1 g) 及亞硫酸氫鈉 (7.0 g) 之四氫呋喃 (5 ml)，乙醇 (5 ml) 及水 (20 ml) 加熱回流 60 分。冷卻後，分離有機層，於硫酸鈉下乾燥並濃縮。由矽膠柱層析純化可得目的化合物 (1.06 g)。

製備例 46-4

7-乙醯胺甲醯基-1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氫-2-甲唑啉鹽酸鹽

將含 5-乙醯胺甲醯基-2-(乙醯胺甲基)-苯胺 (1.06 g)，碳酸鉀 (1.4 g)，KI (0.8 g) 及 2,4-二氯苄基氯 (1.4 g) 之二甲基甲醯胺 (15 ml) 及水 (10 ml) 於 90°C 攪拌 15 小時。濃縮後加入水並以乙酸乙酯萃取。結合萃取液，加入甲醇

五、發明說明 (147)

(5ml)及濃鹽酸(5ml)。回流1小時。濃縮並以薄層層析純化可得目的化合物(0.46g)。

製備例 46-5

7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氫-2-甲哇唑啉 1/2 硫酸鹽

將7-乙醯胺甲醯基-1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氫-2-甲哇唑啉鹽酸鹽(0.46g)中加入水(1.2g)及濃硫酸(1.0g),加熱至70°C 1.5小時。冷卻後加入冰,濾集沈澱。將沈澱以水及2-丙醇洗並乾燥可得目的化合物(0.145g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 2.24(3H, s), 4.67(2H, s), 5.14(2H, s), 7.14(1H, s), 7.23(2H, t, J=7.2Hz), 7.38(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, d, J=7.2Hz), 7.75(1H, s)

製備例 47-1

1-(2,4-二氯苄基)-7-乙氧羰基-3-甲基-2(1H)-哇啞啉

將含4-胺基-3(2,4-二氯苄胺基)苯酸乙酯(1.90g)及丙酮酸甲酯(0.55ml)之甲苯(15ml)加熱回流1小時。濃縮反應液。以甲醇洗並乾燥可得目的化合物之黃色結晶(0.5g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 2.53(3H, s), 4.28(2H, quartet, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 6.99(1H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.63(1H, s), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.84-7.91(1H, m)

製備例 47-2

7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2(1H)-哇啞啉酮

將含1-(2,4-二氯苄基)-7-乙氧羰基-3-甲基-2(1H)-哇啞啉(0.50g)之5% NaOH(3g)及甲醇(20ml)加熱回流1小時。冷卻後,加入濃鹽酸(4ml)及水(10ml)並濾集沈

五、發明說明(148)

澱。將沈澱以水(30g)洗並乾燥可得目的化合物之黃色結晶(0.36g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 2.52(3H, s), 5.47(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.62(1H, s), 7.76(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84-7.89(1H, m)

製備例 48-1

1-(2,4-二氯苄基)-7-乙氧羰基-2,3(1H,4H)-喹啉二酮

將含4-胺基-3-(2,4-二氯苄胺基)苯酸乙酯(1.53g)及二甲苯胺(0.71g)之甲苯中加入草醯二氯(0.51ml)。於室溫攪拌1.5小時，加入冰。分離甲苯層，將甲苯層6N HCl洗。濃縮甲苯層，以甲基第三丁醚洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(1.03g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 1.24(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.21(2H, quartet., $J=7.1\text{Hz}$), 5.34(2H, s), 7.24-7.32(3H, m), 7.30(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=8.3$ and 1.7Hz), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 12.38(1H, brs)

製備例 48-2

1-(2,4-二氯苄基)-7-乙氧羰基-4-甲基-2,3(1H,4H)-喹啉二酮

將含1-(2,4-二氯苄基)-7-(乙氧羰基)-喹啉-2,3-二酮(0.9g)，甲基碘(0.49g)及碳酸鉀(0.63g)中之丙酮(20ml)加熱回流2小時。冷卻後濃縮。以水(150ml)及甲基第三丁醚(100ml)洗並乾燥可得目的化合物之白色結晶(0.84g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.59(3H, s), 4.23(2H, quartet., $J=7.1\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 7.24(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8.5$ and 2.1Hz), 7.42(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8.6$ and 1.6Hz).

五、發明說明(149)

製備例 48-3

7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-2,3(1H,4H)-嘧啶
啉二酮

將含 1-(2,4-二氯苄基)-7-乙氧羰基-4-甲基-2,3(1H,4H)-嘧啶啉二酮(0.80g)之 3% NaOH(10g)及甲醇(15ml)加熱回流 1 小時。冷卻後，加入濃鹽酸(4ml)及水(10ml)並濾集沈澱。將沈澱以水(50g)及甲基第三丁醚(30ml)洗並乾燥可得目的化合物之黃色結晶(0.56g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 3.59(3\text{H}, \text{s}), 5.35(2\text{H}, \text{s}), 7.20(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.29(1\text{H}, \text{dd}, J=8.5 \text{ and } 2.2\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ and } 1.7\text{Hz})$.

$\text{IR}(\text{Nujol}): 1716, 1681, 1659\text{cm}^{-1}$

$\text{mp}: 320-322^\circ\text{C}$

製備例 49-1

4-(2,4-二氯苄基)-3-乙氧羰基-5-乙咪唑駢[1,2-b]-吡啶

將依日本專利未審核專利號 163267/1993 所製得 3-乙氧羰基-5-乙咪唑駢[1,2-b]-吡啶(0.348g)溶於 N,N-二甲基甲醯胺，加入 NaH(100mg, 60%油中)並於室溫攪拌 0.5 小時。加入 2,4-二氯苄基氯(0.87g)並於室溫攪拌 6 小時。濃縮乾燥後溶於乙酸乙酯。將有機層以水洗並乾燥。蒸除溶劑並由矽膠柱層析(溶離液：氯仿/酸乙酯 = 2/1)純化可得目的化合物(0.51g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 1.19-1.25(6\text{H}, \text{m}), 2.45(2\text{H}, \text{q}), 4.18(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.73(2\text{H}, \text{s}), 6.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ and } 2.0\text{Hz}), 7.18(1\text{H}, \text{s}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{s})$

製備例 49-2

五、發明說明 (150)

3-羧基-4-(2,4-二氯苄基)-5-乙咪唑駢[1,2-b]-吡嗪

由4-(2,4-二氯苄基)-3-甲氧羰基-5-乙咪唑駢[1,2-b]-吡嗪(0.51g)可製得目的化合物(0.445g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 1.13(3H, dt, $J=7.3$ and 1.7Hz), 2.45(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.75(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 11.82(1H, brs)

製備例 50-1

5-(4-氯苯胺基)-亞甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

將對胺苄腈(2.00g), Meldrum氏酸(2.56g), 正甲酸乙酯(2.76g)及乙醇(10ml)於 120°C (水浴溫度)加熱以蒸除乙醇。加入乙酸乙酯可得橘色固體。粉化固體, 濾集沈澱並以乙酸乙酯洗可得目的化合物之白色粉(3.28g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.77(6H, s), 7.34(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 11.24(1H, br)

製備例 50-2

4-羥基-6-喹啉甲腈

將聯苯(10ml)及二苯醚(30ml)加熱至 250°C 後, 加入5-(4-氯苯胺基)-亞甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(3.28g)。攪拌混液1小時。攪拌冷至 80°C 並加入己烷(100ml)。於冰浴下攪拌0.5小時。濾集所得固體, 以己烷洗可得目的化合物之黃棕色粉(1.86g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 6.15(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96-8.04(2H, m), 8.42(1H, d, $J=4\text{Hz}$)

製備例 50-3

五、發明說明 (151)

4-氯-6-喹啉甲腈

將氯氧化磷 (0.518ml) 於冰冷攪拌內溫 5-7°C 下加入 DMF (9ml), 於室溫下攪拌 0.5 小時。於冰冷卻攪拌下加入 4-羥基-6-喹啉甲腈 (860mg) 並於冰冷卻下攪拌 1 小時。加入 1N NaOH 水溶液 (18ml) 並於室溫下攪拌 10 分鐘。濾集所得沈澱, 以水洗得淡棕色粉。將所得粉末由矽膠柱層析 (溶離液: 氯仿-甲醇 = 50/1) 純化得目的化合物之淡黃色粉 (800mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.62 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)

製備例 50-4

4-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

將 4-氯-6-喹啉甲腈 (910mg) 之甲醇懸浮液 (50ml) 於冰冷卻攪拌下緩慢滴加入濃硫酸 (5ml)。加熱回流混液 15 小時並加入濃硫酸 (10ml)。再加熱回流混液 24 小時。於冰冷卻下加入碳酸氫鈉水溶液以鹼化混液。以氯仿萃取混液 1 次。將有機層分別以水及飽和食鹽水洗 1 次, 於硫酸鎂下乾燥。減壓縮乾有機層可得白色固體。固體由 IPE 粉化可得目的化合物之白色粉 (910mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.98 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$)

製備例 50-5

4-溴-6-喹啉羧酸甲酯

將 4-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (910mg) 之 DMF 中 (7ml) 於

五、發明說明 (152)

冰冷卻攪拌下加入三溴化磷(1.57ml)。加入 DMF 中 (7ml) 並於 80°C 加熱 3 小時。加入水 (50ml) 並以 1N NaOH 鹼化混液。濾集所得沈澱，由矽膠柱層析 (溶離液：氯仿-甲醇 = 100/0 ~ 100/1) 純化得目的化合物之黃色粉 (420mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.03 (s, 3H), 7.78 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$)

製備例 50-6

4-(4-苯基苯氧基)-6-喹啉羧酸

將 60% NaH (38mg) 懸浮於二甲咪唑啉酮 (1ml)。於冰冷卻攪拌下加入 4-苯酚 (160mg) 並於冰冷卻下攪拌 0.5 小時。於冰冷卻下加入 4-溴-6-喹啉羧酸甲酯並於 100°C 攪拌 5 小時後，再於 140°C 攪拌 3 小時。加入水 (10ml) 並以乙酸乙酯萃取 1 次。將水層以 1N HCl 調至 pH4，濾集所得沈澱可得目的化合物之淡棕色粉 (73 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 6.78 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.37-7.53 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.97 (1H, s)

製備例 50-7

4-溴-6-喹啉羧酸

將 4-溴-6-喹啉羧酸甲酯 (6.00g) 溶於甲醇 (60ml) 及四氫呋喃 (40ml)。於室溫攪拌下加入 1N NaOH (30ml) 並於室溫攪拌 3 小時。加入 1N NaOH 溶液 (20ml) 並加熱回流 2 小時。以 1N HCl 調至 pH4，濾集所得沈澱並以水及乙醚洗可得目的化合物之白色粉 (4.65g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.06 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)

五、發明說明 (153)

製備例 50-8

4-(4-苯基苄氧基)-6-喹啉羧酸

仿製備例 50-6 之方法由 4-溴-6-喹啉羧酸 (731 mg) 可製得目的化合物之白色粉 (1.04 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 5.49 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.35-7.51 (3H, m), 7.64-7.79 (6H, m), 8.04 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.80 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=7$ Hz)

製備例 51-1

3-(4-苯基苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-1 之方法由 2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (200 mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (263 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.39-7.51 (3H, m), 7.63-7.72 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.92-7.97 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8.30 (1H, s)

製備例 51-2

3-((4-苯基苄基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 1-2 之方法由 3-(4-苯基苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (240 mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (177 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.20-7.24 (2H, m), 7.28-7.57 (7H, m), 7.80 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8.30 (1H, s)

製備例 51-3

3-((4-苯基苄基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法由 3-((4-苯基苄基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (153 mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (134 mg)。

五、發明說明 (154)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.59(3H, s), 4.23(2H, s), 7.23-7.34(3H, m), 7.42(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.52-7.61(4H, m), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, s)

製備例 52-1

3-(2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 16-2 之方法由 2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (200mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (220mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 7.38-7.52(4H, m), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.52(1H, s)

製備例 52-2

3-((2-氯苄基)羥甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 35-5 之方法由 3-(2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (207mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (189mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 3.89(3H, s), 6.51(1H, s), 7.20-7.38(3H, m), 7.68(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.51(1H, s)

製備例 52-3

3-(2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

仿製備例 35-6 之方法由 3-((2-氯苄基)羥甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (170mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (162mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.47(3H, s), 3.89(3H, s), 4.26(2H, s), 6.69(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.02(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.13(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, s)

製備例 52-4

五、發明說明 (15)

3-(2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法由 3-(2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯 (145mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (137mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, s)

製備例 53-1

3-硝基-4-丙基苯酸

仿製備例 39-1 之方法由 4-丙基苯酸 (25g) 及發煙硝酸可製得目的化合物之白色結晶 (31.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.02(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.67-1.76(2H, m), 2.94(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.22(1H, dd, $J=8.0$ and 1.7Hz), 8.59(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

製備例 53-2

3-胺基-4-丙基苯酸甲酯

於 3-硝基-4-丙基苯酸 (31g) 中加入硫酸 (1.0g) 及甲醇 (300ml) 並加熱回流混液 24 小時。冷卻後，加入 5% Pd-C (0.60g) 並於氫氣 (大氣壓) 下攪拌 6 小時。濾經 Celite 並濃縮。加入飽和碳酸氫鈉溶液洗並以甲苯萃取。將甲苯層於硫酸鈉下乾燥並濃縮可得目的化合物之棕色油 (28.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.00(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.72(2H, brs), 3.88(3H, s), 7.09(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=7.8$ and 1.7Hz)

製備例 53-3

3-乙基-6-甲氧羰基-1H-吡啶

五、發明說明 (56)

於含 3-胺基-4-丙基苯酸甲酯 (5.07g) 之乙酸 (150ml), 於 5 分內滴加入亞硫酸鈉 (2.07g) 之水 (5ml)。攪拌 20 分後濃縮, 加入甲苯及飽和碳酸氫鈉溶液。分離甲苯層, 於硫酸鈉下乾燥並濃縮。將殘渣靜置並部份固化。將固體以己烷洗並乾燥可得目的化合物之棕色固體 (2.44g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.43(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.04(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 7.75(1H, dd, $J=8.4$ and 0.8Hz), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ and 1.3Hz), 8.19(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$)

製備例 53-4

1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-6-甲氧羰基-1H-吡啶

仿製備例 39-5 之方法, 由 3-乙基-6-甲氧羰基-1H-吡啶 (1.84g), 60% NaH (0.36g) 及 2,4-二氯苄基氯可製得目的化合物之粗製物 (3.73g)。此粗製物可不經純化用於下列反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.42(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.04(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 5.65(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.43(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ and 1.0Hz), 8.05(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)

製備例 53-5

6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-1H-吡啶

仿製備例 39-6 之方法, 由未純化 1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-6-甲氧羰基-1H-吡啶 (3.70g) 可製得目的化合物之棕色結晶 (2.1g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.29(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.94(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 5.73(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.65-7.69(2H, m), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.23(1H, s)

製備例 54-1

五、發明說明 (157)

6-胺甲醯基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]-吡啶

將由 GB205177A 所製得 3-溴-4-(2,4-二氯苄基)-2-丁酮 (2.14g) 及 6-胺基鹼鹼胺 (2.10g) 之二甲基甲醯胺 (5ml) 於 100°C 攪拌 64 小時。濃縮後以水及甲苯洗，乾燥可製得目的化合物之棕色固體粗製物 (2g)。此粗製物可不經純化用於下列反應。

製備例 54-2

6-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]-吡啶

將含 6-胺甲醯基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]-吡啶粗製物 (2g) 之水 (8.0g) 及濃硫酸 (8.0g) 於 100°C 攪拌 1 小時。冷卻後加入冰並濾集沈澱。將沈澱以水洗並乾燥可得目的化合物之棕色固體粗製物 (1.50g)。此粗製物可不經純化用於下列反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 2.31(3\text{H}, \text{s}), 4.45(2\text{H}, \text{s}), 6.88(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 2.1\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.61-7.66(1\text{H}, \text{m}), 7.67(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 8.63(1\text{H}, \text{s})$

製備例 55

2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (1.06g) 可製得目的化合物之白色結晶 (330mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): 2.80(3\text{H}, \text{s}), 4.03(3\text{H}, \text{s}), 8.07(2\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz})$

製備例 56-1

3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (158)

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯可製得目的化合物之白色結晶 (70 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 4.00(3H, s), 5.72(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(2H, q, $J=8\text{Hz}$)

製備例 56-2

3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (106 mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (111 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.68(3H, s), 4.03(3H, s), 5.88(2H, s), 7.35-7.48(2H, m), 7.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 57-1

3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (63 mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (55 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 57-2

3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法由 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲

五、發明說明 (159)

基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(95mg)

可製得目的化合物之白色結晶(82mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.65(3H, s), 5.90(2H, s), 7.42-7.55(2H, m), 7.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 58-1

3-((2-氯-4-苯基苯基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯

由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(484mg)可製得目的化合物之白色結晶(288mg)。

製備例 58-2

3-((2-氯-4-苯基苯基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-((3-氯-4-苯基苯基)甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸甲酯(273mg)可製得目的化合物之白色結晶(237mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.55(3H, s), 4.31(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.48(4H, m), 7.62-7.66(2H, m), 7.81(1H, s), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, s)

製備例 59

3-氯苄駢[b]噻吩-2-亞甲基氮

仿製備例 14-1 之方法，由 3-氯苄駢[b]噻吩-2-甲醇(200mg)可製得目的化合物之白色結晶(220mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.92(2H, s), 7.39-7.50(2H, m), 7.78-7.83(2H, m)

製備例 60-1

五、發明說明 (160)

1-(2-氯-4-苯基苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶

仿製備例 39-5 之方法，由 6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶 (0.475 g)，60% NaH (0.1 g) 及 2-氯-4-苯基苄基溴 (0.70 g) 可製得目的化合物之粗製物 (1.1 g)。此粗製物可不經純化用於下列反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.64(3H, s), 3.94(3H, s), 5.73(2H, s), 6.74(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.1$ and 1.8Hz), 7.33-7.38(1H, m), 7.42(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50-7.53(2H, m), 7.64-7.67(2H, m), 7.74(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.4$ and 1.3Hz), 8.13(1H, s)

製備例 60-2

6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶

仿製備例 39-6 之方法，由 1-(2-氯-4-苯基苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶 (1.10 g) 可製得目的化合物 (0.85 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.67(3H, s), 5.77(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.2$ and 1.7Hz), 7.65(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.67-7.71(1H, m), 7.77(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.28(1H, s)

製備例 61-1

1-(4-溴-2-氯苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶

仿製備例 39-5 之方法，由 6-甲氧羰基-3-甲基-1H-吡啶 (0.63 g)，60% NaH (0.13 g) 及 4-溴-2-氯苄基氯 (1.30 g) 可製得目的化合物之粗製物 (2.00 g)。此粗製物可不經純化用於下列反應。

製備例 61-2

1-(4-溴-2-氯苄基)-6-羧基-3-甲基-1H-吡啶

五、發明說明 (b)

仿製備例 39-6 之方法，由未純化 1-(4-溴-2-氯苄基)-6-甲氧羰基-3-甲基 1H-吡啶 (2.00 g) 可製得目的化合物 (1.00 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.68(1H, dd, $J=8.4$ and 1.0Hz), 7.77(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.24(1H, s)

製備例 62-1

3-(4-溴-2-氯苄醯基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃

仿製備例 31-2 之方法，由 5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (1.90 g)，4-溴-2-氯苄醯氯 (2.80 g) 及氯化鋁 (2.67 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (3.09 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.43(3H, s), 3.924(3H, s), 7.31(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.28(1H, s)

製備例 62-2

3-(4-溴-2-氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃

仿製備例 31-3 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄醯基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (3.09 g) 可製得含目的化合物為主成份之淡黃色油 (4.00 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 4.01(2H, s), 6.89(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.98(1H, s)

製備例 62-3

3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃

於未純化 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (4.00 g) 中加入苯硼酸 (1.34 g) 之乙醇 (3 ml)，四叉 (三苯膦) 鉑 (0.40 g)，碳酸鈉 (1.59 g)，水 (7.50 g) 及

五、發明說明 (162)

甲苯 (30 ml) 並加熱回流 80 分。冷卻後，由 Celite 濾除不溶物並將濾液以乙酸乙酯及水洗。加入飽和食鹽水。分離有機層，於無水硫酸鎂下乾燥並濃縮可得含目的化合物為主成份之油 (3.5 g)。此油可不經純化用於下列反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 2.44(3\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.12(2\text{H}, \text{s}), 7.09-8.09(11\text{H}, \text{m})$

製備例 62-4

5-羧基-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-4 之方法，由未純化 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃 (3.50 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (1.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 2.48(3\text{H}, \text{s}), 4.15(2\text{H}, \text{s}), 7.30(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{dd}, J=8.0 \text{ and } 1.9\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.66(2\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=1.9\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ and } 1.7\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz})$

製備例 63

3-(4-溴-2-氯苄基)-5-羧基-2-甲苯駢[b]呋喃

仿製備例 31-4 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-甲氧羰基-2-甲苯駢[b]呋喃 (1.15 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (0.67 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 2.44(3\text{H}, \text{s}), 4.08(2\text{H}, \text{s}), 7.18(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.47(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 2.0\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.74(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ and } 1.7\text{Hz}), 7.89(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz})$

製備例 64-1

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (163)

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.68g) 及 2,4-二氯苄基氯 (3.29g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.20g) 及 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.00g) 之淡黃色粉。

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass(ESI): m/e 350 ($M+H$) $^+$

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 4.02(3H, s), 5.41(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.50(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass(ESI): m/e 350 ($M+H$) $^+$

製備例 64-2

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.17g) 可製得目的化合物之白色粉 (1.98g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass(ESI): m/e 334 ($M-H$) $^-$

製備例 65-1

2-氯-4-(嘧吩-2-基)-苄醇

仿製備例 11-2 之方法，由 4-溴-2-氯苄醇 (500mg) 及 2-

五、發明說明 (164)

噻吩硼酸 (318mg) 可製得目的化合物之淡黃色油 (196mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.93(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.79(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=3\text{Hz}$), 7.29-7.34(2H, m), 7.46-7.54(2H, m), 7.61(1H, s)

製備例 65-2

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(噻吩-2-基)-苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄醇 (196mg) 可製得目的化合物。此化合物可不經純化用於下列反應。

製備例 65-3

3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (148mg) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(噻吩-2-基)-苯 (210mg) 可製得 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (120mg) 及 1-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (86mg)。

3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.58(3H, s), 4.00(2H, s), 5.69(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.25-7.36(3H, m), 7.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI) : m/z 398 ($M+1$)

五、發明說明 (165)

1-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.68(3H, s), 4.01(2H, s), 5.45(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.28-7.39(3H, m), 7.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70(1H, br s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 398 (M+1)

製備例 65-4

3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-2 之方法，由 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (70 mg)

可製得目的化合物之無色結晶 (61 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 382 (M-1)

mp 247-248°C

製備例 66-1

3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

於含 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (50 mg, 0.126 mmol) 之乙酸 (1 ml) 中於室溫下加入 N-氯-丁二醯亞胺 (19 mg, 0.138 mmol)。30 分後加入二氯甲烷 (0.5 ml) 可得澄清液。4 小時後再加入 N-氯-丁二醯亞胺 (19 mg, 0.138 mmol)。靜置過夜並濃縮。由 p-TLC 純化 (氯仿/甲醇 = 40/1) 可得目的化合物之無色油 (52 mg, 95.7%)。

五、發明說明 (166)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.56(3H, s), 3.99(2H, s), 5.69(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 432 (M+1)

製備例 66-2

3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)-
-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(50mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (33mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 416 (M-1)

mp 242-243°C

製備例 67-1

2-氯-4-乙烯苄醇

仿製備例 11-1 之方法，由 4-溴-2-氯苄醇 (2.0g) 及第
三丁基乙烯錫 (3.32g) 可製得目的化合物之無色固體
(1.23g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.91(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.78(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.76(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.65(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39-7.47(2H, m)

製備例 67-2

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-乙烯苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-乙烯苄醇 (600mg) 可
製得目的化合物。此化合物可不經純化用於下列反應。

五、發明說明(167)

製備例 67-3

3-(2-氯-4-乙烯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-乙烯苄基)-2-甲基-1H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯 (478mg) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲
基)-4-乙烯苯 (678mg) 可製得 3-(2-氯-4-乙烯苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結
晶 (387mg) 及 1-[2-氯-4-乙烯苄基]-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (264mg)。

3-(2-氯-4-乙烯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.23(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.02(1H, dd, J=5, 3Hz), 7.10-7.14(2H, m), 7.30-7.36(3H, m), 8.00-8.10(4H, m), 10.09(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 565(M-1)

mp 184-185°C

1-(2-氯-4-乙烯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.87(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.11(1H, d, J=2Hz), 7.14(1H, br d, J=5Hz), 7.28-7.39(4H, m), 8.00-8.09(4H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 565(M-1)

mp 198-200°C

製備例 67-4

3-[2-氯-4-乙基苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (168)

將 3-(2-氯-4-乙基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (230mg, 0.76mmol) 之 1,4-二噁烷 (4.6ml) 中加入二氧化鉑 (23mg), 於一般溫度下進行觸媒還原。6 小時後由 Celite 濾除不溶物並將濾液濃縮可得黑色結晶。將結晶由砂膠層析 (砂膠 40ml, 溶離液: 氯仿/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 4/1) 並由二異丙醚結晶可得目的化合物之無色結晶 (213mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 2.60(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 344 ($M+1$)

mp 172-173°C

製備例 67-5

3-(2-氯-4-乙基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(2-氯-4-乙基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (209mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (61mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.14(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 2.59(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 328 ($M-1$)

mp 194-196°C

製備例 68

3-(2-氯-4-乙基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

五、發明說明 (169)

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-乙炔苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (150 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (128 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.5(3H, s), 5.32(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 5.89(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 326 (M-1)

mp 229-230°C

製備例 69-1

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-甲苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-甲苄醇 (259 mg) 可製得目的化合物之無色油 (383 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 2.98(3H, s), 5.31(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 69-2

3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (152 mg) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-甲苯 (230 mg) 可製得 3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (74 mg) 及 1-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白粉 (80 mg)。

3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-

五、發明說明 (170)

羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.29(3H, s), 2.51(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 Mass(ESI): m/E 330 (M+H)⁺

1-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-

羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 Mass(ESI): m/E 330 (M+H)⁺

製備例 69-3

3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-

羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (68mg) 可製得目的化合物之白粉 (98mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.26(3H, s), 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
 Mass(ESI): m/E 314 (M-H)⁺

製備例 70-1

4-溴-1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯苯

於含 4-溴-2-氯苄醇 (14.48g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (72ml) 於冰冷卻下加入咪唑 (5.34g) 及第三丁氯聯苯矽烷 (19.8g) 並攪拌 1 小時。加入水並以己烷萃取 2 次。結合有機層，依次以水，飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，由矽膠柱層析純化 (己烷) 可得目的化合物之無色油 (29.22g)。

五、發明說明 (171)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.10(9H, s), 4.75(2H, s), 7.32-7.50(8H, m), 7.55-7.72(5H, m)

製備例 70-2

1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(正戊基)苯

將四氫呋喃(5ml)於氮氣下加入鎂(438mg)，滴加入含4-溴-1-((第三丁聯苯矽烷氧基)-2-氯苯(7.92g)之四氫呋喃(10ml)。起始反應後，將反應液以四氫呋喃(6.5ml)稀釋並加熱至60℃。於45分加入剩餘原料。滴加完後，加熱回流30分可得4-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-3-氯苯基溴化鎂之四氫呋喃。

於氮氣下將1-碘戊烷(910mg)加至含溴化銅-二甲硫複合物(62mg)之六甲磷醯三胺(0.3ml)並加熱至60℃。移除未反應鎂後，於10內滴加入含上述4-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-3-氯苯基溴化鎂之四氫呋喃(5ml)。滴加完後，加熱回流2小時。加入氯化銨溶液，並以己烷萃取3次。結合有機層，依次以水及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，由矽膠柱層析純化(己烷)可得目的化合物之無色油(914mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.11(9H, s), 1.22-1.40(4H, m), 1.52-1.68(2H, m), 2.52-2.62(2H, m), 4.80(2H, s), 7.07-7.16(2H, m), 7.31-7.48(6H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.74(4H, m), 7.64-7.74(4H, m).

製備例 70-3

2-氯-4-(正戊基)苯醇

將四丁氟化氫/四氫呋喃(1.0M, 2.4ml)於冰冷卻下加至含1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(正戊基)苯之四氫呋喃(4.5ml)並攪拌2小時。加入水並以乙酸乙

五、發明說明 (17)

酯萃取3次。結合有機層，依次以稀鹽酸，飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，由矽膠柱層析純化(己烷/乙酸乙酯=7/1)可得目的化合物之無色油(345mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.21-1.41(4H, m), 1.51-1.66(2H, m), 1.90(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 2.51-2.63(2H, m), 4.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H, s), 7.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 70-4

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(正戊基)苯

仿製備例 14-1之方法，由2-氯-4-(正戊基)-苄醇(333mg)可製得目的化合物(530mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.44(4H, m), 1.51-1.67(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 2.99(3H, s), 5.31(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 70-5

3-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及1-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2之方法，由2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(230mg)及2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(正戊基)苯(440mg)可製得3-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(147mg)及1-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃粉(176mg)。

3-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (173)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19-1.40(4H, m), 1.48-1.64(2H, m), 2.48-2.59(2H, m), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 386 (M+H)⁺

1-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19-1.40(4H, m), 1.50-1.64(2H, m), 2.49-2.61(2H, m), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 386 (M+H)⁺

製備例 70-6

3-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(正戊基)-苄基)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (135mg)

可製得目的化合物之白色粉 (119mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.13-1.37(4H, m), 1.43-1.60(2H, m), 2.44-2.60(2H, m), 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 370 (M-H)⁻

製備例 71-1

1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-異丁苯

仿製備例 70-2 之方法，由 4-溴-1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯苯及異丁基碘可製得目的化合物之無色油 (1.644g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.10(9H, s), 1.75-1.96(1H, m), 2.44(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.80(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.30-7.46(6H, m), 7.56-7.74(5H, m).

五、發明說明 (174)

製備例 71-2

2-氯-4-異丁苄醇

仿製備例 70-3 之方法，由 1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-異丁苄 (1.71g) 可製得目的化合物之無色油 (568mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.74-1.95(1H, m), 1.18(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 2.44(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.75(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 71-3

2-氯-4-異丁基-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-異丁基苄醇 (293mg) 可製得目的化合物之無色油 (458mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.75-1.96(1H, m), 2.48(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.00(3H, s), 5.31(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 71-4

3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (212mg) 及 2-氯-4-異丁苄基-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (390mg) 可製得 3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (124mg) 及 1-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (152mg) 之淡黃色粉。

3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

五、發明說明(175)

-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.71-1.90(1H, m), 2.40(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/E 372 ($M+H$) $^+$

1-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(6H, d $J=7\text{Hz}$), 1.71-1.92(1H, m), 2.42(2H, d $J=7\text{Hz}$), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 5.41(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 372 ($M+H$) $^+$

製備例 71-5

3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(116mg)可製得目的化合物之白色粉(122mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.82(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.68-1.89(1H, m), 2.42(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12 d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 356 ($M-H$)-

製備例 72-1

1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(環己甲基)苯

仿製備例 70-2 之方法，由 4-溴-1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯苯及環己甲碘可製得目的化合物之無色油(797mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82-1.75(11H, m), 1.11(9H, s), 2.45(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.79(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.31-7.48(6H, m), 7.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63-7.73(4H, m)

五、發明說明 (176)

製備例 72-2

2-氯-4-(環己甲基)苄醇

仿製備例 70-3 之方法，由 1-((第三丁聯苯矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(環己甲基)苯 (1.03 g) 可製得目的化合物之無色油 (378 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82-1.74(11H, m), 1.87(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 2.44(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 72-3

2-氯-4-(環己甲基)-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-(環己甲基)苄醇 (365 mg) 可製得目的化合物之無色油 (543 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80-1.75(11H, m), 2.46(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 5.30(2H, s), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.20(1H, s), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 72-4

3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (170mg) 及 1-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (229 mg) 及 2-氯-4-(環己甲基)-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (469 mg) 可製得 3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (170 mg) 及 1-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色粉 (222 mg)。

3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明(177)

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80-1.74(11H, m), 2.40(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 412 ($M+H$) $^+$

1-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80-1.75(11H, m), 2.43(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.04(2H, s), 6.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/E 412 ($M+H$) $^+$

製備例 72-5

3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (156mg)

可製得目的化合物之白色粉 (180mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.78-1.68(11H, m), 2.42(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/E 396 ($M-H$) $^-$

製備例 73-1

4-溴-1-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-2-氯苯

仿製備例 70-1之方法，由 4-溴-2-氯苄醇 (4.42g) 可製得目的化合物之無色油 (6.10g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 4.71(2H, s), 7.37-7.50(3H, m).

製備例 73-2

五、發明說明 (178)

4-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-3-氯苄醛

將正丁鋰 / 己烷 (1.6M, 8.3ml) 於氮氣及 -60°C 下加至含 4-溴-1-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-2-氯苯 (4.03g) 之四氫呋喃 (10ml) 並攪拌 45 分。加熱至 0°C 並冷卻至 -40°C, 於 3 分內滴加入 1-甲醯吡啶 (1.63g)。加熱至 0°C 2 小時。加入氯化銨溶液並以己烷萃取 2 次。結合有機層, 依次以稀鹽酸, 飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑, 由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷 / 乙酸乙酯 = 30/1) 純化可得目的化合物之無色油 (2.49g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.16(6H, s), 0.98(9H, s), 4.83(2H, s), 7.70-7.86(3H, m), 9.96(1H, s).
Mass(ESI): m/E 283 (M-H)⁻

製備例 73-3

(E)-1-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(2-苯乙烯基)苯

將 NaH (81mg, 70% 油中) 於氮氣及室溫下加至含 4-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-3-氯苄醛 (571mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (2ml), 於 40°C 攪拌 2 小時。加入水並以乙醚萃取 3 次。結合有機層, 以水及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑, 由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷 / 乙酸乙酯 = 50/1) 純化可得目的化合物之無色油 (448mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.14(6H, s), 0.97(9H, s), 4.80(2H, s), 7.03(1H, d, J=16Hz), 7.10(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.58(8H, m).

製備例 73-4

五、發明說明(179)

(E)-2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄醇

仿製備例 70-3 之方法，由 (E)-1-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-2-氯-4-(2-苯乙烯基)苯 (745mg) 可製得目的化合物之白色粉 (422mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.91(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 4.79(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.24-7.55(8H, m).

製備例 73-5

(E)-2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(2-苯乙烯基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 (E)-2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄醇 (412mg) 可製得目的化合物之白色固體 (583mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.01(3H, s), 5.34(2H, s), 7.02(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.61(8H, m).

製備例 73-6

(E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 (E)-1-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (250mg) 及 (E)-2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(2-苯乙烯基)苯 (518mg) 可製得 (E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (163mg) 及 (E)-1-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (194mg) 之白色粉。

(E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢

五、發明說明 (180)

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.68(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.16-7.62(7H, m), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 418 (M+H)⁺

(E)-1-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.44(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.19-7.64(8H, m), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 418 (M+H)⁺

製備例 73-7

(E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 (E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

(158mg) 可製得目的化合物之白色粉 (149mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.63(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16-7.48(6H, m), 7.53-7.63(2H, m), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 402 (M-H)⁻

製備例 74-1

2-氯-4-羧苄酸

將 4-胺基-2-氯苄酸 (10.01g) 加熱至 70°C 以均質溶於 12.5% 硫酸後冰冷卻。於 5 分內及低或 8°C 滴加入亞硝酸鈉 (4.24g/水 12ml)。5 分後，80°C 逐漸倒至水 (500ml)，此時會劇烈生成氣泡且溶液轉為紅色。再於 80°C 攪拌 1 小時。冷卻後以乙醚萃取 3 次。結合有機層，以稀鹽酸，水及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑

五、發明說明 (18)

，加入少量二異丙醚以結晶可得目的化合物之橘色粉 (6.32g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 6.79(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.88(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 171 ($M-H$) $^-$

製備例 74-2

4-苄氧基-2-氯苄酸苄酯

將碳酸鉀 (1.67g) 及苄溴 (1.73g) 加至含 2-氯-4-羥苄酸 (695mg) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (3.5ml) 並於室溫攪拌 14 小時。加入 1N HCl 後以乙醚萃取 3 次。結合有機層，依次以水，飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，由二異丙醚/己烷可得目的化合物之淡黃色粉 (1.13g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 5.09(2H, s), 5.32(2H, s), 6.87(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.05(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29-7.50(10H, m), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 353 ($M+H$) $^+$

製備例 74-3

4-苄氧基-2-氯苄酸

將乙醇 (8.8ml)，1,4-二噁烷 (2.2ml) 及 1N NaOH (4.7ml) 加至 4-苄氧基-2-氯苄酸苄酯 (1.12g)。於 70°C 攪拌 1.5 小時。蒸除溶劑並加入水以溶解。以乙醚洗，以 1N HCl 酸化，濾集沈澱可得目的化合物之淡黃色粉 (0.81g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 5.20(2H, s), 7.06(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.18(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29-7.50(5H, m), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 261 ($M-H$) $^-$

製備例 74-4

4-苄氧基-2-氯苄醇

五、發明說明 (182)

將含 4-苄氧基-2-氯苄酸 (788mg) 之四氫呋喃 (7.9ml) 於室溫及氮氣下滴加入硼烷-二甲硫複合物 (10.0M, 0.6ml), 加熱回流 2.5 小時。回溫至室溫, 小心滴加入 1N HCl (1.5ml) 後攪拌 0.5 小時。加入水並以乙酸乙酯萃取三次。結合有機層, 將有機層依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 並於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物之白色粉 (778mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.83(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 4.70(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.05(2H, s), 6.88(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.01(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.46(6H, m)。

製備例 74-5

4-苄氧基-2-氯苄基氯

仿製備例 14-1 之方法, 由 4-苄氧基-2-氯苄醇 (523mg) 可製得目的化合物之無色油 (639mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.67(2H, s), 5.05(2H, s), 6.87(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.02(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.44(6H, m)。

製備例 74-6

3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法, 由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (229mg) 及 4-苄氧基-2-氯苄基氯 (509mg) 可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (130mg) 及 1-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (141mg) 之淡

五、發明說明(183)

黃色粉。

3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.62(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.06(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.30-7.42(5H, m), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

1-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 4.01(3H, s), 5.02(2H, s), 5.38(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.08(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.47(5H, m), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

製備例 74-7

3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (116mg) 可製
得目的化合物之白色粉 (110mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.39(3H, s), 5.08(2H, s), 5.51(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.23(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.45(5H, m), 7.85(2H, s).

Mass(ESI): m/E 406 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

製備例 75-1

3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪
唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-

五、發明說明 (184)

吡啶-5-羧酸甲酯 (145 mg) 及 2-氯-4-甲氧苄基溴 (215 mg) 可製得 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (62 mg) 及 1-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (62 mg) 之白色粉。3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (62 mg)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.52(3H, s), 3.77(3H, s), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.65(2H, s), 6.97(1H, s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/E 346 (M+H)⁺

1-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.65(3H, s), 3.78(3H, s), 4.01(3H, s), 5.38(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/E 346 (M+H)⁺

製備例 75-2

3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (78 mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (83 mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.50(3H, s), 3.55(3H, s), 5.53(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/E 330 (M-H)⁻

製備例 76-1

2-氯-4-異丙氧苄酸異丙酯

五、發明說明 (185)

仿製備例 74-2 之方法，由 2-氯-4-羥苄酸 (500mg) 及異丙基碘 (1.18g) 可製得目的化合物之淡棕油 (839mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(12H, m), 4.59(1H, m), 4.59(1H, m), 5.24(1H, m), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 76-2

2-氯-4-異丙氧苄醇

將鋁氫化鋰 (100mg) 加至含 2-氯-4-異丙氧苄酸異丙酯 (675mg) 2 小時。於冰冷卻下依次滴加入水 (0.8ml), 1N NaOH (0.8ml) 及水 (2.4ml), 並於室溫攪拌 0.5 小時。加入乙醚及水並分離有機層。由水層以乙醚萃取。結合有機層，以飽和食鹽水洗，並於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物之棕色油 (513mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.97(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.52(1H, m), 4.70(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 76-3

2-氯-4-異丙氧苄醯氯

將吡啶 (0.5ml) 及磺醯氯 (0.18mg) 於冰冷卻下依次加至 2-氯-4-異丙氧苄醇 (401mg) 之二氯甲烷 (2ml) 並攪拌 1 小時。加入水並以己烷萃取 3 次。結合有機層，依序以 1N HCl 及飽和食鹽水洗，並於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物之黃色油 (353mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.52(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 4.65(2H, s), 6.76(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.91(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

製備例 76-4

五、發明說明 (186)

3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯及1-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-1H-
咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例14-2之方法，由2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯(194mg)及2-氯-4-異丙氧苄基氯(340mg)
可製得3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯(73mg)及1-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-
甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(80mg)之白
色粉。

3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 4.47(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 374 (M+H)⁺

1-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 4.48(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.35(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.98(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 374 (M+H)⁺

製備例76-5

3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸

仿製備例4-7之方法，由3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(67mg)可製

五、發明說明 (187)

得目的化合物之淡黃色粉 (66mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.23(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 4.60(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.11(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 358 (M-H) $^+$

製備例 77-1

4-正丁氧基-2-氯苄酸正丁酯

仿製備例 74-2 之方法，由 2-氯-4-羥苄酸 (500mg) 及正丁基碘 (1.28g) 可製得目的化合物之淡棕色油 (839mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98(6H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.48(4H, m), 1.76(4H, m), 3.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.30(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, s), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 77-2

4-正丁氧基-2-氯苄醇

仿製備例 80-2 之方法，由 4-正丁氧基-2-氯苄酸正丁酯 (835mg) 可製得目的化合物之淡棕色油 (513mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.48(2H, m), 1.76(2H, m), 1.86(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.71(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 77-3

4-正丁氧基-2-氯苄基氯

仿製備例 14-1 之方法，由 4-正丁氧基-2-氯苄醇 (475mg) 可製得目的化合物之無色油 (505mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.56(2H, m), 1.68-1.82(2H, m), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.67(2H, s), 6.78(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 77-4

五、發明說明(188)

3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及1-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例14-2之方法，由2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(230mg)及4-(正丁氧基)-2-氯苄基氯(443mg)可製得3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(105mg)及1-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(111mg)之淡黃色粉。

3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.54(2H, m), 1.65-1.81(2H, m), 2.52(3H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 388 ($M+H$) $^+$

1-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.53(2H, m), 1.66-1.81(2H, m), 2.65(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 5.37(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 388 ($M+H$) $^+$

製備例77-5

3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例4-7之方法，由3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(90mg)可

五、發明說明 (189)

製得目的化合物之淡黃色粉 (90 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.90(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.48(2H, m), 1.57-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 372 (M-H)-

製備例 78-1

2-氯-4-((環己甲基)氧基)苄酸環己甲酯

仿製備例 74-2 之方法，由 2-氯-4-羥苄酸 (500 mg) 及環己甲基溴 (1.23 g) 可製得目的化合物之淡棕色油 (1.14 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.08(4H, m), 1.26(6H, m), 1.78(12H, m), 3.78(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.12(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 78-2

2-氯-4-((環己甲基)氧基)苄醇

仿製備例 80-2 之方法，由 2-氯-4-((環己甲基)氧基)苄酸環己甲酯 (1.13 g) 可製得目的化合物之淡棕色油 (903 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.85-1.90(11H, m), 3.44(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.73(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.70(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 78-3

2-氯-4-((環己甲基)氧基)苄基氯

仿製備例 76-3 之方法，由 2-氯-4-((環己甲基)氧基)苄醇 (855 mg) 可製得目的化合物之無色油 (844 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82-1.91(11H, m), 3.72(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.66(2H, s), 6.78(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 78-4

五、發明說明(190)

3-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(58mg)及1-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例14-2之方法，由2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(194mg)及2-氯-4-((環己基)氧基)苄氯(403mg)可製得3-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(58mg)及1-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(36mg)之無色油。

3-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90-1.90(11H, m), 2.52(3H, s), 3.69(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 428 (M+H) $^+$

1-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92-1.92(11H, m), 2.64(3H, s), 3.69(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.37(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.65(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.98(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 428 (M+H) $^+$

製備例78-5

3-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例4-7之方法，由3-(2-氯-4-((環己基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(53mg)可製得目的化合物之淡黃色粉(53mg)。

五、發明說明 (191)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.90-1.82(11H, m), 2.50(3H, s), 3.76(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 412 ($M-H$)⁺

製備例 79-1

2-氯-4-((2-(正甲基-正(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄醛

將含 2-[N-(2-羥乙基)-N-甲胺基]-吡啶 (3.87g) 之無水 N,N-二甲基甲醯胺 (39ml) 加入 NaH (60% 油, 1.12g), 並於室溫下攪拌 0.5 小時。加入 2-氯-4-氟苄醛 (4.43g) 並攪拌 3 天。稀釋以乙酸乙酯並以水洗。將水層以乙酸乙酯萃取 2 次。結合有機層, 於無水硫酸鎂下乾燥並減壓蒸乾。由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 9/1) 純化可得目的化合物之淡黃色油 (3.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.13(3H, s), 4.01(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.28(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.48(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 10.00(1H, s).

製備例 79-2

2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄醛

於含 2-氯-4-((2-(正甲基-正(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄醛 (438mg) 之乙醇 (3ml), 於室溫下加入硼氫化鈉 (58mg) 並攪拌 2 小時。滴加入 1N HCl (1.5ml) 以分解過多試劑並以乙酸乙酯稀釋。加入飽和碳酸氫鈉溶液中和並以乙酸乙酯萃取 2 次。結合有機層, 以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物之無色油 (437mg)。

五、發明說明 (19)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.12(3H, s), 3.97(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.17(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.70(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=8$ and 5Hz), 6.79(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.97(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=5\text{Hz}$).
 Mass(ESI): m/E 293 ($M+H$)⁺

製備例 79-3

2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基氯

仿製備例 76-3 之方法，由 2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄醇 (557mg) 可製得目的化合物之淡黃色油 (662mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.13(3H, s), 3.99(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.65(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=8$ and 5Hz), 6.79(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=5\text{Hz}$).
 製備例 79-4

3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (290mg) 及 2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基氯 (577mg) 可製得 3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (156mg) 及 1-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (160mg) 之無色油。

五、發明說明(19)

3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)

苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51(3H, s), 3.11(3H, s), 3.95(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 4.14(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55(1H, dd, $J=8$ and 5Hz), 6.63(2H, s), 7.02(1H, s), 7.44(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 466 ($M+H$) $^+$

1-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)

苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 3.11(3H, s), 3.95(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 4.15(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.35(2H, s), 6.45-6.60(3H, m), 6.68(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.08(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.44(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 466 ($M+H$) $^+$

製備例 79-5

3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)

苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (143 mg) 可製得目的化合物之

白色粉 (114 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 3.03(3H, s), 3.87(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.13(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.50-6.65(3H, m), 6.82(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.20(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.49(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/E 450 ($M-H$) $^-$

製備例 80-1

2-氯-4-(甲硫基)苄酸甲酯

五、發明說明 (194)

將硫甲氧化鈉 (459mg) 於冰冷卻下加至含 4-溴-2-氯苄酸甲酯 (1.25g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml), 並攪拌 2 小時。加入 1N HCl 並以乙醚萃取 3 次。結合有機層, 依次以水及飽和食鹽水洗並於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑, 由矽膠柱層析 (己烷/乙酸乙酯 = 10/1) 純化可得目的化合物之無色油 (835mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 80-2

2-氯-4-(甲硫基)苄醇

將 2-氯-4-(甲硫基)苄酸甲酯 (806mg) 於冰冷卻下滴加至含鋁氫化鋰 (139mg) 之四氫呋喃 (8ml) 並攪拌 1 小時。以乙醚稀釋並滴加入 1N HCl (10ml)。以乙醚萃取 3 次。結合有機層, 依次以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 並於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得目的化合物之無色油 (725mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.92(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 80-3

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(甲硫基)苯

仿製備例 14-1 之方法, 由 2-氯-4-(甲硫基)苄醇 (687mg) 可製得目的化合物之無色油 (1.02g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.26(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

五、發明說明(195)

製備例 80-4

3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基
-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯 (573mg) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲
基)-4-(甲硫基)苯 (955mg) 可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(457mg) 及 1-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (402mg) 之白色粉。

3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.44(3H, s), 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.28(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 362 ($M+H$) $^+$

1-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.45(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.39(3H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.30(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 362 ($M+H$) $^+$

製備例 80-5

3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-

五、發明說明 (19b)

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(146mg)可製得目的化合物之白色粉(184mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.45(3H, s), 2.50(3H, s), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 346 (M-H) $^-$

製備例 81-1

3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(148mg)之二氯甲烷(2.8ml)於冰冷卻下加入間-氯過苄酸(81mg)並攪拌1小時。以氯仿稀釋，依次以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，並於無水硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，加入乙腈以結晶可得目的化合物之白色粉(118mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 2.71(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 378 (M+H) $^+$

製備例 81-2

3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(112mg)可製得目的化合物之白色粉(112mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.54(3H, s), 2.76(3H, s), 5.67(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 362 (M-H) $^-$

製備例 82-1

五、發明說明 (197)

2-氯-4-(甲磺醯基)-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-(甲磺醯基)-苄醇 (457mg) 及 甲磺醯氯 (261mg) 可製得目的化合物之白色粉 (737mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 3.31(3H, s), 3.33(3H, s), 5.42(2H, s), 7.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, s).

製備例 82-2

3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 及 2-氯-4-(甲磺醯基)-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (344mg) 可製得 3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (233mg) 之白色結晶及 1-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (25mg) 之白色結晶。

3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.56(3H, s), 3.03(3H, s), 3.99(3H, s), 5.72(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, s), 3.10(3H, s), 4.03(3H, s), 5.62(2H, s), 6.62-6.70(1H, m), 7.75-8.12(4H, m).

五、發明說明 (198)

製備例 82-3

3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)
-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯可製得目
的化合物之白色結晶 (199mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.53(3H, s), 3.25(3H, s), 5.70(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 83-1

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-硝基

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-硝基苄醇 (2.5g) 及甲
磺醯基氯 (1.68g) 可製得目的化合物之棕色結晶 (3.56g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, dd,
 $J=2, 8\text{Hz}$), 8.79(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製備例 83-2

3-(2-氯-4-硝基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-硝基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.00g) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲
基)-4-硝基 (3.06g) 可製得 3-(2-氯-4-硝基苄基)-2-甲基-
3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (1.02g)
及 1-(2-氯-4-硝基苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶
-5-羧酸甲酯之淡棕色結晶 (330mg)。

五、發明說明 (199)

3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, s).

1-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.51(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製備例 83-3

3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (705mg) 懸浮於乙醇 (6ml) 並加入還原鐵 (437mg) 及乙酸 (1.01ml)。加熱回流 2 小時。再加入還原鐵 (218mg) 及乙酸 (1.01ml) 並再加熱回流 1 小時。濾經 Celite, 將不溶物以乙醇洗並減壓濃縮濾液。加入飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯以鹼化。沈澱部份目的化合物。濾集沈澱並將濾液分層。將有機層依次以洗飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鈉乾燥並過濾。結合濾液並減壓濃縮可得目的化合物之白色粉 (608mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 3.75(2H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.40(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.54(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 83-4

3-(4-(苄胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明 (200)

-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (100mg) 溶於甲醇 (1ml), 加入 苄醛 (39mg), 氯化鋅 (49mg) 及 氰硼氫化鈉 (23mg)。於室溫攪拌 2 小時後加熱回流 15 分。加入 苄醛 (16mg), 氯化鋅 (21mg) 及 氰硼氫化鈉 (10mg) 並於室溫攪拌 1 小時。加入冰水及飽和碳酸氫鈉溶液。以乙酸乙酯萃取, 將有機層依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。加入己烷, 將淡黃色結晶水洗, 濾集沈澱並減壓乾燥可得目的化合物 (120mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 3.98(3H, s), 4.17(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.27(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.34(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.25-7.37(5H, m), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 83-5

3-(4-(苄胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(4-(苄胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯可製得目的化合物之白色結晶 (82mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 4.22(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 6.43(2H, s), 6.58-6.63(1H, m), 6.68(1H, s), 7.17-7.25(1H, m), 7.27-7.30(4H, m), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 84-1

3-(4-(正丁胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 84-4 之方法, 由 3-(4-(胺基-2-氯苄基)-2-

五、發明說明 (201)

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(100mg)及正丁醛(37mg)可製得目的化合物之淡黃色結晶(87mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.37-1.48(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.55(3H, s), 4.00(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.72(1H, br s), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6.32(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 84-2

3-(4-(正丁胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(正丁胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(75mg)可製得目的化合物之白色粉(54mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.88(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.23-1.40(2H, m), 1.42-1.53(2H, m), 2.49(3H, s), 2.92(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 5.93(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 85-1

3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(100mg)懸浮於乙腈(1ml)，加入 37% 甲醛溶液(0.123ml)及氰硼氫化鈉(29mg)，並於室溫攪拌 1 小時。加入 37% 甲醛溶液(0.123ml)及氰硼氫化鈉(29mg)，加入乙酸以中和再於室溫攪拌過夜。減壓濃縮並加入冰水。加入飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。加入己烷

五、發明說明 (>0>)

，將淡黃色結晶水洗，濾集沈澱並減壓乾燥可得目的化合物 (97 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 2.90(6H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 6.42(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 85-2

3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(90 mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (65 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 2.87(6H, s), 5.48(2H, s), 6.78(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 86-1

3-(4-(乙醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯 (150 mg) 懸浮於 1,2-二氯乙烷 (1.5 ml)
，於室溫加入乙酐 (148 mg) 及乙酸 (87 mg)。加熱回流 1
小時。減壓濃縮，依序加入冰水，飽和碳酸氫鈉溶液。
濾集白色結晶，水洗，並減壓乾燥可得目的化合物
(139 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.12(3H, s), 2.52(3H, s), 3.40(1H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 86-2

五、發明說明(204)

3-(4-(乙醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例4-7之方法，由3-(4-(乙醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(123mg)可製得目的化合物之白色結晶(116mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.03(3H, s), 2.50(3H, s), 5.55(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

製備例87-1

3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(150mg)溶於吡啶(1.5ml)，於室溫下加入含甲磺醯氯(114mg)之吡啶(0.5ml)。加熱回流1小時。於室溫下加入含甲磺醯氯(114mg)之吡啶(0.5ml)，並於室溫靜置過夜。減壓濃縮並加入冰水。以氯仿萃取。將有機層依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。加入乙醇，將結晶水洗，濾集沈澱並減壓乾燥可得目的化合物之淡黃色結晶(101mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.52(3H, s), 3.04(3H, s), 3.97(3H, s), 5.60(2H, s), 6.10(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=3Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.87(1H, s).

製備例87-2

3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

五、發明說明 (204)

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯可製得目的化合物之淡黃色結晶 (88mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.48(3H, s), 3.01(3H, s), 5.55(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 88

3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (300mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (258mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.52(3H, s), 5.70(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.40(1H, s).

製備例 89-1

3-氯-4-(羥甲基)-苄醛

仿製備例 70-3 之方法，由 4-((第三丁二甲矽烷氧基)甲基)-2-氯苄醛 (228mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (112mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.04(1H, br.s), 4.88(2H, br.s), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 9.98(1H, s).

製備例 89-2

3-氯-4-(甲磺醯氧基)甲基-苄醛

仿製備例 14-1 之方法，由 3-氯-4-(羥甲基)-苄醛 (393mg) 可製得目的化合物之淡黃色油 (577mg)。

五、發明說明 (305)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 9.98(1H, s).

製備例 89-3

3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯 (2.60 g) 及 3-氯-4-((甲醯醯氧基)甲基)-苄醛 (3.72 g) 可製得 3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯之無色結晶 (1.71 g) 及 1-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯之不定形物 (1.40 g)。

3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.94(1H, s)

Mass(ESI): m/z 344 ($M+1$)

mp 189-191°C

1-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 5.50(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.64(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.95(1H, s)

Mass(ESI): m/z 344 ($M+1$)

製備例 89-4

3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉

五、發明說明 (206)

-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (202mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.70(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, s), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.96(1H, s).

Mass(ESI): m/z 328 (M-1).

mp 188-192°C

製備例 90-1

3-(2-氯-4-[(2,4-二氧-1,3-噻唑啶-5-亞基)甲基]苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將含 3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (200mg, 0.582mmol), 噻唑啶-2,4-二酮 (82mg, 0.698mmol) 及 吡啶 (25mg, 0.291mmol) 之乙醇 (4ml) 加熱回流過夜。冷卻後濾集沈澱可製得目的化合物之淡黃色結晶 (189mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.54(3H, s), 3.85(3H, s), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.82(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 441 (M-1)

mp >300°C

製備例 90-2

3-(2-氯-4-[(2,4-二氧-1,3-噻唑啶-5-亞基)甲基]苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻唑啶-5-亞基)甲基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (80mg) 可製得目的化合物 (63mg)。

五、發明說明 (207)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.51(3H, s), 5.67(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 427 (M-1)

mp $>300^\circ\text{C}$

製備例 91-1

2-氯-4-氟苄醇

仿製備例 74-4 之方法，由 2-氯-4-氟苄酸 (5 g) 可製得目的化合物之白色結晶 (4.2 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.92(1H, br s), 4.75(2H, br d), 6.99(1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.47(1H, t, $J=7\text{Hz}$).

製備例 91-2

2-氯-4-氟-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-氟苄醇 (0.4 g) 及甲磺醯氯 (314 mg) 可製得目的化合物之無色油 (572 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.02(3H, s), 5.30(2H, s), 7.03(1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.49(1H, t, $J=8\text{Hz}$).

製備例 91-3

3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (150 mg) 及 2-氯-4-氟-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (206 mg) 可製得 3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (100 mg) 及 1-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

五、發明說明(續)

-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶(55mg)。

3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.70(1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.85(1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.02(3H, s), 5.40(2H, s), 6.50(1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.87(1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 91-4

3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(90mg)可製得目的化合物之白色結晶(75mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.67(1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.11(1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 92-1

2,4,6-三氯苄醇

仿製備例 74-4之方法，由 2,4,6-三氯苄酸(5g)可製得目的化合物之白色結晶(4.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.04(1H, br s), 4.91(2H, s), 7.36(2H, s).

製備例 92-2

2,4,6-三氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

五、發明說明(209)

仿製備例 14-1 之方法，由 2,4,6-三氯苄醇 (300mg) 及甲磺醯氯 (179mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (407mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.08(3H, s), 5.48(2H, s), 7.42(2H, s).

製備例 92-3

2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 2-甲基-1-(2,4,6-三氯苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (150mg) 及 2,4,6-三氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (250mg) 可製得 2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (129mg) 及 2-甲基-1-(2,4,6-三氯苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (100mg)。

2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.46(3H, s), 4.00(3H, s), 5.79(2H, s), 7.39(2H, s), 7.97(1H, d, $J=1, 8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=1, 8\text{Hz}$).

2-甲基-1-(2,4,6-三氯苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.73(3H, s), 4.00(3H, s), 5.56(2H, s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(2H, s), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 92-4

2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

五、發明說明 (210)

仿製備例 4-7 之方法，由 2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (94mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (83mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.71(2H, s), 7.72(2H, s), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 93-1

2,4,4-三氯苄基溴

將 2,4,6-三氯甲苯 (2.00g) 溶於四氯化碳 (20ml)，加入 2,2'-疊氮雙 (2,4-二甲基-4-甲氧戊月青) (158mg) 及正溴丁二醯亞胺 (2.00g)。加熱回流 2 小時，加入己烷再於冷卻下攪拌 0.5 小時。過濾並將濾紙上不溶物以少量己烷洗。結合濾液並減壓濃縮。加入二異丙醚，依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。減壓濃縮濾液可得目的化合物之混物 (2.40g) 及 2,3,4-三氯甲苯之棕色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.57(2H, s), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 93-2

2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 2-甲基-1-(2,3,4-三氯苄基)-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 及 2,4,6-三氯苄基溴 (1.44g) 可製得 2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明 (>')

-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (196mg) 及 2-甲基-1-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡棕色結晶 (82mg)。

2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.65(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

2-甲基-1-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 93-3

2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (185mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (156mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 94-1

2,4-二氯-5-氟苄醇

仿製備例 74-4 之方法，由 2,4-二氯-5-氟苄酸 (1.25g) 可製得目的化合物之白色結晶 (1.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.96(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=7\text{Hz}$).

五、發明說明 (5/2)

製備例 94-2

2,4-二氯-5-氟-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2,4-二氯-5-氟苄醇 (300 mg) 及甲磺醯氧 (194 mg) 可製得目的化合物之無色油 (404 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.08(3H, s), 5.27(2H, s), 7.32(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=7\text{Hz}$).

製備例 94-3

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (234 mg) 及 1-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200 mg) 及 2,4-二氯-5-氟-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (314 mg) 可製得 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (234 mg) 及 1-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (86 mg)。

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.57(3H, s), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.28(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 94-4

五、發明說明 (21)

3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (215mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (198mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.55(3H, s), 5.58(2H, s), 6.82(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$).

製備例 95-1

2-氯-4-碘苄基溴

仿製備例 93-1 之方法，由 2-氯-4-碘甲苯 (5.1g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (5.83g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.52(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, s).

製備例 95-2

3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (150mg) 及 2-氯-4-碘苄基溴 (780mg) 可製得 3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (163mg) 及 1-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (108mg) 之淡棕色粉。

3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

五、發明說明 (14)

1-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 95-3

3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (160mg) 可製得目的化合物之白色粉 (115mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 96-1

2,5-二氯-3-(羥甲基)-嘧吩

仿製備例 76-2 之方法，由 2,5-二氯嘧吩-3-羧酸甲酯 (835mg) 可製得目的化合物之淡黃色油 (718mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.70 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.58(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.88(1H, s).

製備例 96-2

2,5-二氯-3-((甲磺醯基)甲基)-嘧吩

仿製備例 14-1 之方法，由 2,5-二氯-3-(羥甲基)-嘧吩 (300mg) 及甲磺醯氯 (206mg) 可製得目的化合物之無色油 (384mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.02(3H, s), 5.12(2H, s), 6.90(1H, s).

製備例 96-3

五、發明說明 (15)

3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-
甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯 (150mg) 及 2,5-二氯-3-((甲磺醯氧基)
甲基)-嘧吩 (225mg) 可製得 3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲
基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白
色結晶 (87mg) 及 1-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲基)-2-甲
基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶
(59mg)。

3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.66(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, s), 4.02(3H, s), 5.20(2H, s), 6.30(1H, s), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 96-4

3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)-甲
基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (77mg)
可製得目的化合物之白色結晶 (67mg)。

五、發明說明 (a, b)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.60(3H, s), 5.43(2H, s), 6.94(1H, s), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 97-1

3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 及 6-氯向日葵醯氯 (236mg) 可製得 3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (169mg) 及 1-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (75mg)。

3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 5.91(2H, s), 6.23(1H, s), 6.89(1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 4.02(3H, s), 5.33(2H, s), 5.94(2H, s), 5.99(1H, s), 6.92(1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 97-2

3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)

五、發明說明 (17)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (160mg)

可製得目的化合物之黃色結晶 (144mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.46(3H, s), 5.47(2H, s), 6.00(2H, s), 6.11(1H, s), 7.19(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 98-1

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-3-(羥甲基)-哇啉 (300mg) 及甲磺醯氯 (89mg) 可製得 2-氯-3-((甲磺醯氧基)甲基)-哇啉及 2-氯-3-(氯甲基)哇啉之混合物，淡黃色粉 (377mg)。此化合物可不經純化用於下列反應。

製備例 98-2

3-((2-氯哇啉-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-((2-氯哇啉-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 及 2-氯-3-((甲磺醯氧基)甲基)-哇啉 (313mg，與 2-氯-3-(氯甲基)哇啉之混物) 可製得 3-((2-氯哇啉-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (112mg) 及 1-((2-氯哇啉-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (100mg)。

3-((2-氯哇啉-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 3.97(3H, s), 5.80(2H, s), 7.39(1H, s), 7.50(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$).

五、發明說明 (218)

1-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.70(3H, s), 4.03(3H, s), 5.59(2H, s), 7.10(1H, s), 7.49-7.62(3H, m), 7.70-7.78(1H, m), 8.02-8.20(2H, m).

製備例 98-3

3-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-((2-氯喹啉-3-基)甲基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (100 mg) 可製
得目的化合物之白色結晶 (90 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.60(3H, s), 5.74(2H, s), 7.58(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.70(1H, s),
7.80(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 99-1

3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲
基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯 (150 mg) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲
基)-4-(三氟甲基)苯 (226 mg) 可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲
基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
之白色結晶 (129 mg) 及 1-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-
甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶
(129 mg)。

3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

五、發明說明(29)

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

1-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.49(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 99-2

3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (119mg) 可製得目的化合物之白色結晶 (103mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.69(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 100-1

3-(1-溴苄-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1122mg) 及 1-(1-溴苄-2-基甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (150mg) 及 1-溴苄-2-基甲基溴 (259mg) 可製得 3-(1-溴苄-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色結晶 (1122mg) 及 1-(1-溴苄-2-基甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (>>>)

之白色結晶 (198mg)。

3-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.50(3H, s), 3.97(3H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, t, J=8Hz), 7.64(2H, dt, J=1, 8Hz), 7.77(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz).

1-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.67(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.68(2H, dt, J=2, 7Hz), 7.81(1H, d), 8.07(1H, d), 8.36(1H, d, J=7Hz).

製備例 100-2

3-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基
-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (105mg) 可製得目
的化合物之白色結晶 (81mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.51(3H, s), 5.83(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, t, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz).

製備例 101

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯及 1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸甲酯 (400mg) 及 4-溴苯-2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)
苯 (689mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑

五、發明說明(21)

駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之白色粉(400mg) 1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色粉(250mg)。

3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 396 ($M+1$)

1-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 4.01(3H, s), 5.49(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 102-1

2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-4-氯化物

於含 2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(4.29g)之氯仿(43ml)於室溫下加入間氯過苯酸(80%, 7.55g)並加熱回流 1 小時。冷卻至室溫後，直接由矽膠柱層析純化(氯仿/甲醇=9/1)並於乙酸乙酯粉化可製得目的化合物之棕色粉(4.61g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 2.52(3H, s), 6.93(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

製備例 102-2

5-氯-2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

於含 2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-4-氯化物(4.45g)之氯仿(4.5ml)及氯氯化磷(25.4ml)於 80°C 攪拌 3 小時後減壓濃縮乾燥。倒至冰(75g)並於冰冷卻下中

五、發明說明 (>22)

和以氨水。於室溫攪拌30分，將沈澱水洗可製得目的化合物之灰色粉(3.66g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.49(3H, s), 2.52(3H, s), 7.08(1H, s).

製備例 102-3

5-溴-2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

仿製備例 9-1之方法，由6-氯-2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(3.6g)可製得目的化合物之棕色結晶(4.07g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.44-2.57(6H, overlapped with DMSO-d 6), 7.20(1H, s).
Mass(ESI): m/z 226 (M-1)

製備例 102-4

2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 110-4之方法，由5-溴-2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(4.02g)可製得目的化合物之白色粉(2.44g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.72(3H, s), 2.80(3H, s), 3.49(1H, br s), 4.02(3H, s), 7.91(1H, s).
Mass(ESI): m/e 206 (M+1)⁺

製備例 102-5

3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將含2,7-二甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(625mg)之N,N'-二甲基甲醯胺(6ml)中於冰冷卻下加入NaH(70%油, 125mg)，並攪拌0.5小時。加入(1-溴苯-2-基甲基溴(1.05g)並於冰冷卻下攪拌3小時。加入二異丙

五、發明說明 (23)

醚 (12 ml), 濾集沈澱可得目的化合物之白色粉 (1.35 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 2.75(3H, s), 3.98(3H, s), 5.91(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49-7.83(4H, m), 8.00 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 426 ($M+1$)⁺

製備例 102-6

3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.34 g) 可製得目的化合物之白色粉 (1.01 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.82(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55-8.00(5H, m), 8.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 408, 410 ($M-1$)⁻

製備例 103-1

3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-6 之方法, 由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (550 mg) 及 4-溴-2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)苯 (963 mg) 可製得目的化合物之無色粉 (950 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 103-2

3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二

五、發明說明 (224)

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(950mg)可製得目的化合物之無色結晶(870mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=1\text{Hz}$).

製備例 104

3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶可製得目的化合物之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 350 ($M+H$) $^+$

製備例 105-1

3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-6 之方法，由 2,7-二甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(500mg)及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-硝苯(777mg)可製得目的化合物之淡棕色粉(759mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 2.65(3H, s), 3.83(3H, s), 5.68(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.08(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製備例 105-2

3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二

五、發明說明 (25)

甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(755mg)可製得目的化合物之淡棕色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.52(3H, s), 2.62(3H, s), 5.69(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.05(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製備例 106-1

2-胺基-6-溴-3-硝吡啶

將 2,6-二溴-3-硝吡啶(5.00g)懸浮於乙醇(10ml), 於室溫下加入氨水/乙醇溶液(6.8M, 15ml), 將混液置於密閉反應瓶中並於室溫攪拌19小時。加入水(25ml)並濾集沈澱。將沈澱以乙醇洗, 懸浮於乙醇(55ml), 加熱後冷卻。濾集沈澱可得目的化合物之黃色粉(3.19g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 6.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25(2H, br s).
Mass(ESI): m/e 216, 218 (M-H)

製備例 106-2

2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶

將 2-胺基-6-溴-3-硝吡啶(23.9g)懸浮於乙酸(48ml), 加入乙酐(48ml)及硫酸(2.9ml), 於65°C加熱40分。反應液轉為含沈澱之懸浮液。冷卻後, 倒至冰水(480ml)並攪拌30分。濾集沈澱, 以水洗可得粗製物。將粗製物懸浮於乙醚(60ml), 濾集沈澱可得目的化合物之淡黃色粉(27.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.95(1H, br s).
Mass(ESI): m/e 258, 260 (M-H).

製備例 106-3

五、發明說明(226)

6-溴-2-(N-(2-氯-4-氟苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

將2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶(3.21g)溶於無水N,N-二甲基甲醯胺(16ml),於冰冷卻下加入NaH(60%油, 326mg)。攪拌0.5小時,於同溫下滴加入含2-氯-4-氟苄基溴(2.34g)之無水N,N-二甲基甲醯胺(4ml),並於室溫攪拌1小時。倒至冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸縮。由矽膠柱層析(溶離液:己烷/乙酸乙酯=5/1)純化可得目的化合物之淡黃色粉(4.17g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.17(3H, s), 5.39(2H, s), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 106-4

5-溴-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

將-溴-2-(N-(2-氯-4-氟苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶(21.8g)懸浮於乙醇(33ml)-乙酸乙酯(8.3ml),於室溫加入鐵粉(2.29g),加熱回流2小時。冷卻,濾除不溶物並蒸除溶劑。加入二氯甲烷以萃取。蒸除溶劑並由矽膠柱層析(溶離液:二氯甲烷/甲醇=30/1)純化可得目的化合物之淡黃色粉(1.90g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 361, 363 (M^+H^+)

製備例 106-5

3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (227)

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (546 mg) 可製得目的化合物之白色粉 (482 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.70(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 341 ($M+H$) $^+$

製備例 106-6

3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (67 mg) 可製得目的化合物之淡棕色粉 (39 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.68(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, s).

Mass(ESI): m/e 325 ($M-H$) $^-$

製備例 107-1

2-氯-4-苯甲苯

仿製備例 11-2 之方法，由 2-氯-4-碘甲苯 (2.3 g) 可製得目的化合物之淡棕色油 (1.9 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 7.23-7.60(8H, m).

製備例 107-2

2-氯-4-苯苄基溴

仿製備例 93-1 之方法，由 2-氯-4-苯甲苯 (3.6 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (3.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).

mp 73-74°C

五、發明說明(>8)

製備例 107-3

6-溴-2-(N-(2-氯-4-苯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (1.0 g) 及 2-氯-4-苯苄基溴 (1.1 g) 可製得目的化合物之不定形物 (1.6 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.25(3H, br s), 5.42(2H, br s), 7.32-7.70(9H, m), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 458 (M-H)

製備例 107-4

5-溴-3-(2-氯-4-苯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 6-溴-2-(N-(2-氯-4-苯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶 (3.56 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (2.89 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.55(7H, m), 7.68(1H, s), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 414 (M+1)

製備例 108-1

6-溴-2-(N-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (2.0 g) 及 2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(三氟甲基)苯 (2.33 g) 可製得目的化合物 (2.6 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.20(3H, br s), 5.40(2H, br s), 7.53(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, br s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 108-2

五、發明說明(229)

5-溴-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 6-溴-2-(N-(2-氯-4-(三氟
甲基)苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶 (2.6 g) 可製得目的化
合物之淡黃色結晶 (1.55 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, br s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 406 (M+1)

mp 106-107°C

製備例 108-3

3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(三氟甲基)
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡 (1.5 g) 可製得目的
化合物之淡棕色結晶 (1.47 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 109-1

2-胺基-6-溴-3-硝吡啶氫溴酸鹽

將 2-胺基-6-氯-3-硝吡啶 (20.2 g) 溶於 30% 氫溴酸 / 乙
酸溶液 (100 ml)，於 90°C 攪拌。4 小時後，加入 30% 氫溴
酸 / 乙酸溶液 (100 ml)，再於 90°C 攪拌 1 小時。於緩慢引
入氫溴酸氣體下於 100°C 攪拌 8 小時。冷卻後濾集沈澱並
以己烷洗可得目的化合物之淡黃色粉 (33 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 7.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

五、發明說明 (30)

製備例 109-2

2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶

仿製備例 106-2 之方法，由 2-胺基-6-溴-3-硝吡啶氫溴酸鹽 (50.0 g) 及乙酐 (100 ml) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (40.7 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.98(1H, br s).
Mass(ESI): m/e 260 (M-1)⁺

製備例 109-3

5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (4.0 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (2.48 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.51(3H, s), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
Mass(ESI): m/z 210 (M-1)
mp 239-241°C

製備例 109-4

2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將乙酸鉍 (1.18 g), 1,3-雙(聯苯膦)丙烷 (2.31 g) 及 5-溴-2-甲基-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (3.72 g) 置於滅菌鍋，加入 N,N-二甲基甲醯胺 (18.6 ml), 甲醇 (14.9 ml) 及三乙胺 (5.4 ml)。於 85°C 及 10 大氣壓之 CO_2 下攪拌 14 小時。冷卻並蒸除溶劑。加入甲醇 (60 ml) 並加熱。趁熱濾除不溶物。濃縮可得目的化合物之白色粉 (2.95 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.82(3H, s), 4.05(3H, s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
Mass(ESI): m/e 192 (M+1)⁺

製備例 110-1

五、發明說明 (21)

6-溴-2-(N-(2,4-二氯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (10.0 g) 及 2,4-二氯苄基氯 (8.3 g) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (11.71 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.20(3H, br s), 5.33(2H, br s), 7.24(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.68(3H, m), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製備例 110-2

5-溴-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 6-溴-2-(N-(2,4-二氯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶 (11.7 g) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (4.27 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 5.50(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 370, 372 ($M+H$)⁺

製備例 111-1

3-氯-4-甲苄醇

仿製備例 74-4 之方法，由 3-氯-4-甲苄酸 (25 g) 可製得目的化合物之無色油 (23 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 4.65(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, s).

製備例 111-2

3-氯-4-甲苄醛

將含 3-氯-4-甲苄醇 (2.00 g) 及三乙胺 (8.9 ml) 之二甲亞碲 (10 ml)，於冰冷卻下加入三氯化硫-吡啶複合物 (4.47 g)，於室溫下攪拌 3 小時。倒至冰水並以乙酸乙

五、發明說明 (24)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.39(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, s)

製備例 113-3

6-溴-2-(N-(4-羧乙氧基-2-氯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (24.7g) 及 4-溴甲基-3-氯苄酸乙酯 (44.8g) 可製得目的化合物 (40.91g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.20(3H, s), 4.40(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 7.16-8.22(5H)

製備例 113-4

5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 2-[N-乙醯基-N-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)]胺基-6-溴-3-硝吡啶 (40.8g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (32.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, s)

製備例 113-5

3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸

於密閉管中，將 5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (4.92g) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (27.6ml) 及第三丁醇 (21.7ml)，加入三乙胺 (2.84g)，1,3-雙(聯苯磷)丙烷 (1.59g) 及乙酸鉑 (II) (865mg)。

五、發明說明 ()

及大氣壓下攪拌6小時。濾經 Celite 並減壓濃縮乾燥。

由矽膠柱層析 (溶離液 : 乙酸乙酯 / 氯仿 = 1/3) 純化。

收集目的化合物部份並減壓濃縮可得目的化合物之白色粉 (1.92 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 2.88(4H, s), 4.01(3H, s), 5.64(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.12-7.30(6H, m), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$) .

製備例 112-2

3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.89 g) 可製得目的化合物之白色結晶 (1.79 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(4H, s), 2.84(3H, s), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.15-7.20(5H, m), 7.43(1H, s) 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 113-1

3-氯-4-甲苄酸乙酯

仿製備例 74-2 之方法，由 3-氯-4-甲苄酸 (28.7 g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (28.7 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.43(3H, s), 4.38(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(1H, s)

製備例 113-2

4-溴甲基-3-氯苄酸乙酯

仿製備例 93-1 之方法，由 3-氯-4-甲苄酸乙酯 (28.7 g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (39.9 g)。

五、發明說明 (24)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.39(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, s)

製備例 113-3

6-溴-2-(N-(4-巰乙氧基-2-氯苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (24.7g) 及 4-溴甲基-3-氯苄酸乙酯 (44.8g) 可製得目的化合物 (40.91g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.20(3H, s), 4.40(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 7.16-8.22(5H)

製備例 113-4

5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧巰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 2-[N-乙醯基-N-(2-氯-4-(乙氧巰基)苄基)]胺基-6-溴-3-硝吡啶 (40.8g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (32.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, s)

製備例 113-5

3-(2-氯-4-(乙氧巰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸

於密閉管中，將 5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧巰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (4.92g) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (27.6ml) 及第三丁醇 (21.7ml)，加入三乙胺 (2.84g)，1,3-雙(聯苯磷)丙烷 (1.59g) 及乙酸鉑 (II) (865mg)。

五、發明說明 (25)

密封後，於 10 大氣壓之 CO_2 及 85°C 攪拌 24 小時。依次加入三乙胺 (1.42 g)，1,3-雙(聯苯麟)丙烷 (795 mg) 及乙酸鉑 (II) (433 mg)。密封後，於 10 大氣壓之 CO_2 及 85°C 攪拌 12 小時。過濾並以氯仿洗。減壓濃縮濾液，由矽膠柱層析 (溶離液：甲醇/氯仿 = 1/49) 純化。收集目的化合物部份並減壓濃縮。加入乙酸乙酯 (50 ml) 並於水浴中回溫。於室溫攪拌冷卻。濾集沈澱可得目的化合物之淡黃色結晶 (3.61 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 4.28(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.08(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.03(2H, m), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 114-1

5-溴-3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶

仿製備例 76-2 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (15 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (11.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 4.47(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.32(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, s), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 366, 368.

製備例 114-2

3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (12.7 g) 可製得

五、發明說明 (22b)

目的化合物之淡黃色結晶 (9.95 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 3.86(3H, s), 4.46(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.31(1H, t, $J=3\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

$\text{MS}(\text{ESI}) m/e$: 346(M+H), 691(2M+H), 713(2M+Na).

製備例 114-3

3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-1 之方法，由 3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (3.6 g) 及甲磺醯氧 (1.43 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (4.2 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 3.00(3H, s), 4.00(3H, s), 5.16(2H, s), 5.68(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

$\text{MS}(\text{ESI}) m/e$: 424(M+H), 446(M+Na).

製備例 114-4

3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿例 118 之方法，由 3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.8 g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (1.94 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.69(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91-7.01(3H, m), 7.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25-7.34(2H, m), 7.55(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

$\text{MS}(\text{ESI}) m/e$: 422(M+H).

製備例 114-5

3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢

五、發明說明 (27)

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.94g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (1.54g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.08(2H, s), 5.64(2H, s), 6.52(1H, br peak), 6.89-7.03(3H, m), 7.23-7.34(3H, m), 7.64(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 406(M-H).

製備例 115-1

3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 116-1 之方法，由 3-(2-氯-4-((甲磺酰氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 及二甲胺鹽酸鹽 (115mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (128mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.25(6H, s), 2.52(3H, s), 3.40(2H, s), 3.99(3H, s), 5.67(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 373(M+H)

製備例 115-2

3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (120mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (116mg)。

五、發明說明 (28)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.45-2.61(9H, m), 4.04(2H, br peak), 5.63(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 357(M-H)

製備例 116-1

3-(2-氯-4-((咪唑-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (300mg) 溶於二氯甲烷 (6.0ml), 加入咪唑 (193mg), 於室溫攪拌過夜。倒至水並以氯仿萃取。將有機層以飽和食鹽水洗, 於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸縮。以乙醚洗, 過濾可得目的化合物之淡黃色粉 (213mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.08(2H, s), 5.65(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.84-6.93(2H, m), 7.11(1H, s), 7.21(1H, s), 7.53(1H, s), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 396(M+H).

製備例 116-2

3-(2-氯-4-((咪唑-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法, 由 3-(2-氯-4-((咪唑-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (235mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (204mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.50(3H, s), 5.21(2H, s), 5.58(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, s), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.47(1H, s), 7.93(1H, s), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 380.1(M-H).

五、發明說明(229)

製備例 117-1

3-(2-氯-4-((哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 116-1之方法，由 3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)
甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲
酯(200mg)及哌啶(80mg)可製得目的化合物之淡黃色結
晶(174mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36-1.48(2H, m), 1.48-1.64(4H, m), 2.27-2.40(4H, m), 2.54(3H, s), 3.40(2H, s), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 413.2(M+H)

製備例 117-2

3-(2-氯-4-((哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7之方法，由 3-(2-氯-4-((哌啶-1-基)甲
基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(169mg)可製得目的化合物之淡黃色結晶(153mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.45(2H, br peak), 1.64(4H, br peak), 2.54(3H, s), 2.79(4H, br peak), 4.02(2H, br peak), 5.62(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
MS(ESI) m/e : 399.3(M+H).

製備例 118-1

3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

仿例118之方法，由 3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (x40)

苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(200mg)及噻吩(62mg)可製得目的化合物之淡黃色結晶
(182mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.50(3H, s), 4.00(3H, s), 4.01(2H, s), 5.63(2H, s),
6.51(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.30(5H, m), 7.36(1H, s),
8.04(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e: 438

製備例 118-2

3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

由 3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(217mg)可製得目的化合物之
淡黃色結晶(191mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.47(3H, s), 4.21(2H, s), 5.58(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz),
7.11-7.22(2H, m), 7.22-7.34(4H, m), 7.53(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d,
J=8Hz)

MS(ESI) m/e: 422(M-H)

製備例 119-1

3-(4-((苄氧基)甲基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

於含 3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(400mg)之二甲基甲醯胺(8.0ml)
，於冰冷卻下加入 NaH(51mg)及苄溴(277mg)，於同溫下
攪拌4小時。減壓濃縮。加入氯仿及碳酸氫鈉並分層。
將有機層以飽和食鹽水洗，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除
溶劑。由矽膠柱層析(溶離液: 氯仿/甲醇=50/1)純化

五、發明說明 (241)

可得目的化合物之淡黃色粉 (322mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(2H, s), 4.55(2H, s), 5.66(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.41(5H, m), 7.46(1H, s), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 436.

製備例 119-2

3-(4-((苄氧基)甲基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-((苄氧基)甲基)-2-氯
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(352mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (232mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 4.51(4H, s-like), 5.62(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24-7.40(5H, m), 7.53(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 420(M-H)

製備例 120-1

5-溴-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶

仿製備例 4-7 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (6.0g) 可製得目
的化合物之淡黃色結晶 (5.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95-8.09(2H, m)

MS(ESI) m/e : 378, 380, 382.

製備例 120-2

5-溴-3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基]-2-甲基-3H-咪
唑駢[4,5-b]-吡啶

五、發明說明 (xv)

將 5-溴-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (2.75g) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (30ml), 於室溫加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.66g), 1-羥苯駢三唑 (1.37g) 及 1,2-伸苯二胺 (781mg) 並攪拌 1 小時。靜置過夜並減壓蒸縮。於氯仿及飽和碳酸氫鈉溶液分層。濾集部份沈澱固體。將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸除溶劑。結合先前收集固體及殘渣並以乙醚洗可得醯胺化合物 (2.97g)。

將醯胺化合物 (2.97g) 溶於乙醇 (100ml), 加入對甲苯磺酸單水合物 (150mg), 加熱回流 48 小時。於氯仿及飽和碳酸氫鈉溶液分層。將水層以氯仿及甲醇 (10:1) 萃取。將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸除溶劑。以乙酸乙酯洗並濾集可得目的化合物之淡黃色粉 (2.39g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17-7.26(2H, m), 7.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55-7.65(2H, m), 7.97-8.06(2H, m), 8.33(1H, s),

MS(ESI) m/e : 450, 452, 454

製備例 120-3

3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法, 由 5-溴-3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (1.85g) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (1.38g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.58(3H, s), 3.86(3H, s), 5.68(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17-7.27(2H, m), 7.55-7.66(2H, m), 7.98-8.09(2H, m), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35(1H, s)

MS(ESI) m/e : 430(M-H).

五、發明說明 (243)

製備例 120-4

3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氣苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氣
苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(300mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (260mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.58(3H, s), 5.70(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.21-7.31(2H, m), 7.60-7.69(2H, m), 7.98-8.06(2H, m),
8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.37(1H, s)

MS(ESI) m/e : 416(M-H).

製備例 121-1

2-甲基-3-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基)-2-氣苄基]-3H-咪
唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-[4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氣苄基]-2-甲基-3H-咪
唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸鹽 (325mg)，甲基碘 (107mg)
，碳酸鉀 (198mg) 及二甲基甲醯胺 (10ml) 於室溫下攪拌
過夜並減壓濃縮乾燥。懸浮於氯仿並以飽和碳酸氫鈉溶
液及飽和食鹽水洗。將有機層於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸
縮。以乙醚粉化可得目的化合物之淡黃色粉 (282mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 3.85(3H, s), 4.01(3H, s), 5.78(2H, s),
6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.44(3H, m), 7.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.76-7.84(1H, m), 7.95(1H, s), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 446(M+H)

製備例 121-2

2-甲基-3-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基)-2-氣苄基]-3H-咪
唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

五、發明說明 (>44)

仿製備例 4-7 之方法，由 2-甲基-3-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基)-2-氣苄基]-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (268mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (215mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.59(3H, s), 3.88(3H, s), 5.74(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.20-7.40(2H, m), 7.59-7.80(3H, m), 7.98-8.13(2H, m), 8.18(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e: 430(M-H).

製備例 122-1

3-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (100mg) 可製得 3-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (20mg) 及 1-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (20mg) 之棕色粉。

3-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.88(3H, s), 4.10(3H, s), 5.69(2H, s), 7.20-7.80(4H), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

1-((苯駢咪唑-2-基)甲基)-2-甲基]-1H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 2.30(3H, s), 3.83(3H, s), 5.66(2H, s), 7.18-7.88(6H)

製備例 122-2

3-[(1-乙苯駢咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑駢

五、發明說明 (45)

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 121-1 之方法，由 3-[(苯駢咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (380 mg) 及乙基碘 (194 mg) 可製得目的化合物之黃色結晶 (192 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.08(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.85(3H, s), 4.04(3H, s), 4.51(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.83(2H, s), 7.23-7.38(3H, m), 7.71-7.80(1H, m), 8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 350(M+H).

製備例 122-3

3-[(1-乙苯駢咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[(1-乙苯駢咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (226 mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (110 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.33(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.68(3H, s), 4.53(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.91(2H, s), 7.14(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/e : 334(M-H)

製備例 123-1

2-氯-4-(咪吩-2-基)甲苯

仿製備例 11-2 之方法，由 2-氯-4-碘甲苯 (7.89 g) 及咪吩-2-硼酸 (4.8 g) 可製得目的化合物 (6.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.38(3H, s), 7.07(1H, dd, $J=5, 4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24-7.30(2H), 7.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, s)

製備例 123-2

2-氯-4-(咪吩-2-基)苄基溴

五、發明說明 (246)

仿製備例 93-1 之方法，由 2-氯-4-(噻吩-2-基)甲苯 (1g) 可製得目的化合物 (1.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.61(2H, s), 7.09(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.30-7.52(4H), 7.63(1H, s)

製備例 123-3

6-溴-2-(N-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶

仿製備例 106-3 之方法，由 2-乙醯胺基-6-溴-3-硝吡啶 (1.24g) 及 2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基溴 (1.35g) 可製得目的化合物 (1.60g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.24(3H, br. s), 5.39(2H, br. s), 7.09(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.29-7.34(2H), 7.50(1H, br. d, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, br. d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 123-4

5-溴-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶

仿製備例 106-4 之方法，由 6-溴-2-(N-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-乙醯胺基)-3-硝吡啶 (836mg) 可製得目的化合物 (647g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.52(3H, br. s), 5.56(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.26-7.42(4H), 7.67(1H, s), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 123-5

3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 26-2 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (4.7g) 可製

五、發明說明 (>47)

得目的化合物之淡黃色結晶 (4g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(3H, s),
6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=5, 4\text{Hz}$), 7.22-7.37(3H, m),
7.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
MS(ESI) m/e : 398.0(M+H).

製備例 124-1

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-5 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (900mg) 可製得目的化合物之
無色結晶 (1.48g)。

mp 202-204°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.58(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.70(2H, s),
6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.45(4H, m), 7.51(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, s),
7.99(1H, s)

MS(ESI) m/z : 406(M+1)

製備例 124-2

3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.85mg) 可製得目的化合物之無色結
晶 (4.6g)。

mp 160-164°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.57(3H, s), 2.75(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s),
6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.25-7.35(3H, m),
7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/z : 412(M+1).

製備例 125-1

3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-

五、發明說明 (48)

吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.45 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (1.33 g)。mp>250°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.55(3H, s), 2.64(3H, s), 5.64(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.54(4H, m), 7.62-7.67(2H, m), 7.84-7.89(2H, m)
MS(ESI) m/z : 392(M+1).

製備例 125-2

3-(2-氯-4-(嘧吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-(嘧吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.0 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (1.81 g)。
mp>250°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 2.64(3H, s), 5.61(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 7.60(1H, br s), 7.87(2H, s)
MS(ESI) m/z : 396(M-1)

製備例 126-1

3-[2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 66-1 之方法，由 3-(2-氯-4-(嘧吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.55 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (1.72 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.55(3H, s), 2.74(3H, s), 3.98(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.98(1H, s)
MS(ESI) m/z : 446(M+1)

五、發明說明 (249)

製備例 126-2

3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.23 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (1.08 g)。

mp>250°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.53(3H, s), 2.63(3H, s), 5.60(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=4Hz), 7.42(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.49(1H, d, J=4Hz), 7.84-7.88(2H, m)

MS(ESI) m/z: 430(M-1).

製備例 127-1

2-氯-4-(正戊硫基)苄酸甲酯

仿製備例 80-1 之方法，由 4-溴-2-氯苄酸甲酯 (1 g) 可製得目的化合物之無色油 (438 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.90(3H, t, J=8Hz), 1.29-1.51(4H, m), 1.64-1.76(2H, m), 2.96(2H, t, J=8Hz), 3.90(3H, s), 7.14(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.29(1H, d, J=1Hz)

製備例 127-2

4-苄硫基-2-氯苄酸甲酯

仿製備例 80-1 之方法，由 4-溴-2-氯苄酸甲酯 (1 g) 可製得目的化合物之無色油 (908 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.23-7.43(6H, m), 7.75(1H, d, J=8Hz)

製備例 127-3。

2-氯-4-乙硫苄酸甲酯

五、發明說明 (>50)

仿製備例 80-1 之方法，由 4-溴-2-氯苄酸甲酯 (3.65 g) 可製得目的化合物之無色油 (2.01 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.37(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 7.15(1H, dd, $J=8$, 1Hz), 7.29(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 128-1

2-氯-4-(正戊乙硫基)苄醇

仿製備例 80-2 之方法，由 2-氯-4-(正戊乙硫基)苄酸甲酯 (430 mg) 可製得目的化合物之無色油 (354 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.29-1.49(4H, m), 1.60-1.72(2H, m), 1.89(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, br s), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 128-2

4-苄硫基-2-氯苄醇

仿製備例 80-2 之方法，由 4-苄硫基-2-氯苄酸甲酯 (900 mg) 可製得目的化合物之無色油 (787 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.88(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.11(3H, s), 4.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.19(2H, s), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21-7.32(6H, m), 7.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 128-3

2-氯-4-乙硫苄醇

仿製備例 80-2 之方法，由 2-氯-4-乙硫苄酸甲酯 (2 g) 可製得目的化合物之無色油 (1.69 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.92(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.95(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8$, 1Hz), 7.30(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 129-1

五、發明說明 (51)

2-氯-1-((甲磺醯氧基)甲基)-4-(正戊硫基)苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-(正戊硫基)苄醇 (350mg) 可製得目的化合物。此化合物可不經純化使用。

製備例 129-2

4-苄硫基-1-((甲磺醯氧基)甲基)-2-氯苯

仿製備例 14-1 之方法，由 4-苄硫基-2-氯苄醇 (350mg) 可製得目的化合物。此化合物可不經純化使用。

製備例 129-3

2-氯-4-乙硫基-1-((甲磺醯氧基)甲基)-苯

仿製備例 14-1 之方法，由 2-氯-4-乙硫苄醇 (1.66g) 可製得目的化合物。此化合物可不經純化使用。

製備例 130-1

3-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及 1-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (273mg) 可製得 3-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (207mg) 及 1-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (293mg)。

3-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (52)

mp 64-65°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.46(4H, m),
1.59-1.70(2H, m), 2.54(3H, s), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 4.00(3H, s),
5.63(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz),
7.34(1H, d, J=1Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)
MS(ESI) m/z: 418(M+1).

1-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

¹H-NMR(CDCl₃): 0.89(H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.47(4H, m),
1.59-1.71(2H, m), 2.65(3H, s), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 4.01(3H, s),
5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 1Hz),
7.35(1H, br s), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)
MS(ESI) m/z: 418(M+1).

製備例 130-2

3-[4-(苄硫基)-2-氯]苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯及 1-[4-(苄硫基)-2-氯]苄基-2-甲基-
3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯 (554mg) 可製得 3-[4-(苄硫基)-2-氯]
苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡
黃色結晶 (592mg) 及 1-[4-(苄硫基)-2-氯]苄基-2-甲基
-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (495mg)。
3-[4-(苄硫基)-2-氯]苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-

吡啶-5-羧酸甲酯

mp 140-142°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.51(3H, s), 4.00(3H, s), 4.09(2H, s), 5.61(2H, s), 6.51(1H, d,
J=8Hz), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.31(5H, m),
7.34(1H, br s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)
MS(ESI) m/z: 438(M+1).

- 254 -

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

水

五、發明說明 (53)

1-[4-(苄硫基)-2-氯]苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 4.10(2H, s), 5.38(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.20-7.31(5H, m),

7.36(1H, br s), 7.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/z : 438(M+1).

製備例 130-3

3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸甲酯及 1-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑

駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.57 g) 可製得 3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶 (1.21 g) 及 1-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物 (947 mg)。

3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸甲酯

mp 116-117°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.54(3H, s), 2.92(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.01(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS(ESI) m/z : 376(M+1).

1-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶

-5-羧酸甲酯

mp 150-151°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66(3H, s),

2.93(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 5.39(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

五、發明說明 (>14)

7.02(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.36(1H, d, J=1Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz),
8.07(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z: 376(M+1).

製備例 131-1

3-[2-氯-4-(正戊乙硫基)-苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-(正戊硫基)-苄基]-
2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200 mg)

可製得目的化合物之無色結晶 (182 mg)。

mp 178-179°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.83(3H, t, J=7.5Hz), 1.19-1.41(4H, m),
1.49-1.62(2H, m), 2.51(3H, s), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 5.57(2H, s),
6.50(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.46(1H, d, J=1Hz),
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z: 404(M+1).

製備例 131-2

3-[4-(苄硫基)-2-氯]-苄基-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[4-(苄硫基)-2-氯]-苄基
-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (462 mg)

可製得目的化合物之無色結晶 (413 mg)。

mp 177-185°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.48(3H, s), 4.25(2H, s), 5.55(2H, s),
6.49(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.39(6H, m), 7.50(1H, d, J=1Hz),
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e: 424(M+1).

五、發明說明 (55)

製備例 131-3

3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.2 g) 可製得目的化合物之無色結晶 (1.07 g)。

mp 202-204°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s), 2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z: 360(M-1).

製備例 132-1

3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿例 118 之方法，由 3-(2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (300 mg) 及 3-羥吡啶 (77 mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (197 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 5.06(2H, s), 5.69(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.19-7.30(2H, m), 7.55(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.21-8.19(1H, m), 8.36(1H, s)

MS(ESI) m/e: 423.1(M+H).

製備例 132-2

3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲

五、發明說明 (56)

基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(210mg)可製得目的化合物之淡黃色結晶(162mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.17(2H, s), 5.63(2H, s),
6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.36(2H, m), 7.43(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$),
7.68(1H, s), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10-8.20(2H, m), 8.34(1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 $\text{MS}(\text{ESI}) m/e$: 407.2 (M-H).

製備例 133-1

3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 133-2之方法，由 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(500mg)及苯
磺醯氯(191mg)可製得目的化合物之無色結晶(510mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.64-1.78(2H, m),
2.32(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 3.98(3H, s), 5.48(2H, s),
6.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.86(1H, s),
8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.67(1H, s)

製備例 133-2

3-(4-(N-苄醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯(300mg)之二氯甲烷(3ml)加入三乙胺
(110mg)。於冰冷卻下加入苄醯氯(134ml)並於室溫下攪
拌12小時。加入水並以氯仿萃取。將有機層以飽和食鹽
水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮。加入己烷以結
晶，濾集結晶並減壓乾燥可得目的化合物之無色結晶
(317mg)。

五、發明說明 (257)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.50(3H, s), 3.49(3H, s), 5.55(2H, s),
6.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.37-7.53(3H, m),
7.89(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06-8.17(3H, m), 8.70(1H, s)

製備例 134-1

3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (239mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (228mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.52-1.63(2H, m),
2.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 5.56(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.28(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.97-8.02(2H, m), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 134-2

3-(4-(N-苄醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(N-苄醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (165mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.52(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.50-7.62(4H, m), 7.92-8.15(5H, m)

製備例 135-1

3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪
唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將含 3-(4-(N-苄醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (300mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3ml) 中，於室溫下加入 NaH (60% 油，30.4mg)。15 分

五、發明說明 (258)

後，加入甲基碘 (108mg) 並於室溫攪拌 2 小時。倒入冰水並以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮可得目的化合物之淡黃色粉 (305mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.45(3H, s), 3.45(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18-7.25(6H, m), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 135-2

3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (288mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (257mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.40(3H, s), 2.50(3H, s), 5.55(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.22-7.32(5H, m), 7.49(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 136-1

3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 135-1 之方法，由 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (250mg) 及甲基碘 (97mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (107mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.85(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.56-1.64(2H, m), 2.06(2H, br), 2.58(3H, s), 3.22(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 136-2

五、發明說明 (59)

3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (102mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (99mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.77(3H, t, J=7Hz), 1.39-1.51(2H, m), 2.03(2H, br), 2.53(3H, s), 3.13(3H, s), 5.64(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

製備例 137-1

3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 83-4 之方法，由 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (500mg) 及戊醛 (169mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (481mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.40(4H, m), 1.55-1.63(2H, m), 2.55(3H, s), 3.00-3.06(2H, m), 3.73(1H, br), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.55-6.60(2H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

製備例 137-2

3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

(200mg) 可製得目的化合物之無色粉 (186mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.86(3H, t), 1.22-1.34(4H, m), 1.43-1.46(2H, m), 2.49(3H, s), 2.93(2H, m), 5.46(2H, s), 5.96(1H, br), 6.37-6.43(2H, m), 6.64(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

製備例 137-3

五、發明說明 (26)

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 85-1 之方法，由 3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (201mg) 及 37% 甲醛溶液 (151mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (95mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.38(4H, m), 1.46-1.56(2H, m), 2.85(3H, s), 2.91(3H, s), 3.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 5.72(2H, s), 6.43(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 137-4

3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (85mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (50mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15-1.32(4H, m), 1.38-1.48(2H, m), 2.77(3H, s), 2.86(3H, s), 5.66(2H, s), 6.55(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 138-1

3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

於含 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (200mg) 之二氯甲烷 (2ml) 加入吡啶 (95.7mg)。於冰冷卻下加入苯磺醯氯 (117mg) 並於室溫攪拌 12 小時。加入水並以氯仿萃取。將有機層以飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃縮。加入甲醇以

五、發明說明 (561)

結晶，濾集結晶並減壓乾燥可得目的化合物之無色結晶
(213mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.45(3H, s), 3.99(3H, s), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.54(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.76-7.79(2H, m), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 138-2

3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯
苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯
(200mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (179mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.43(3H, s), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.52-7.62(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 139-1

5-溴-3-(2-氯-4-(異丙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
駢[4,5-b]-吡啶

將含 5-溴-3-(2-氯-4-羧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶 (400mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (4ml) 中依序
加入碳酸鉀 (218mg) 及異丙基碘 (197mg)，於室溫下攪拌
24 小時。加入水及乙酸乙酯以分層。將有機層依序以水
及飽和食鹽水洗，於無水硫酸鎂下乾燥並減壓蒸縮。加
入己烷並加熱後冷卻。濾集結晶。將結晶減壓乾燥並加
熱可得目的化合物之灰棕色結晶 (394mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.34(3H, s), 1.36(3H, s), 2.48(3H, s), 5.17-5.39(1H, m), 5.58(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

五、發明說明 (續)

製備例 139-2

5-溴-3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑
 駢[4,5-b]-吡啶

將含 5-溴-3-(2-氯-4-羧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢
 [4,5-b]-吡啶 (525mg) 之二氯甲烷 (5ml) 加入草酸氯
 (0.36ml) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (0.03ml), 於室溫下攪拌
 1 小時並減壓蒸縮。加入二氯甲烷 (5ml), 於冰冷卻下
 依序加入三甲胺 (698mg), 4-二甲胺吡啶 (10mg) 及環己
 醇 (1.38g)。於冰冷卻下攪拌 0.5 小時再於室溫下攪拌 0.5
 小時。減壓蒸縮, 加入水及乙酸乙酯以分層。將有機層
 依序以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和食鹽水洗, 於無水硫酸
 鎂下乾燥並減壓蒸縮。加入己烷 (20ml) 並加熱。濾除不
 溶黑色物質並冷卻。濾集結晶, 將結晶減壓乾燥並加熱
 可得目的化合物之無色結晶 (533mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.15-1.90(10H, m), 2.48(3H, s), 4.96-5.04(1H, m), 5.58(2H, s),
 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 8.10(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 464($\text{M}+\text{H}^+$)

製備例 140-1

3-(2-氯-4-(異丙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
 -吡啶-5-羧酸

仿製備例 113-5 之方法, 由 5-溴-3-(2-氯-4-(異丙氧
 羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (370mg) 可
 製得目的化合物之淡黃色粉 (282mg)。

五、發明說明 (264)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.29(3H, s), 1.31(3H, s), 2.52(3H, s), 5.06-5.18(1H, m), 5.69(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8$, 2Hz), 8.00-8.03(2H, m), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 140-2

3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 113-5 之方法，由 5-溴-3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶 (514 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (317 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.28-1.58(6H, m), 1.69(2H, br s), 1.83(2H, br s), 2.52(3H, s), 4.87-4.95(1H, m), 5.69(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 8.01-8.03(2H, m), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 141-1

3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(4-胺基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (275 mg) 溶於甲苯 (10 ml)，於室溫下加入異氰酸苯酯 (218 mg)。加熱回流 5 小時並減壓蒸縮。加入己烷並加熱後冷卻。濾集結晶。將結晶溶於乙酸乙酯 (10 ml) 並加熱後冷卻。濾集結晶，減壓乾燥並加熱可得目的化合物之無色結晶 (328 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.49(3H, s), 4.01(3H, s), 5.46(2H, s), 5.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20-7.26(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 8.05(1H, s), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.34(1H, s)

Mass (ESI): m/z 448(M-H) $^+$

製備例 141-2

3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]

五、發明說明 (54)

-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (300 mg) 可製得目的化合物之淡黃色粉 (222 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.52(3H, s), 5.57(2H, s), 5.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.28(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.72(1H, s), 8.93(1H, s)
Mass (ESI): m/z 434(M-H) $^-$

製備例 142-1

4-乙醯氧基-2-氯甲苯

將含 3-氯-4-甲酚 (500 mg) 之乙醚 (5.0 ml)，加入乙酐 (430 mg) 及吡啶 (416 mg)，於室溫下攪拌 2 小時。以 1N HCl 洗 1 次再以飽和食鹽水洗 2 次，於無水硫酸鎂下乾燥並減壓蒸縮可得目的化合物之淡黃色油 (645 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.30(3H, s), 2.36(3H, s), 6.90(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 142-2

2-溴甲基-5-乙醯氧基苯

仿製備例 93-1 之方法，由 4-乙醯氧基-2-氯甲苯 (13.4 g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (18.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.30(3H, s), 4.58(2H, s), 7.02(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 142-3

3-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]

-吡啶-5-羧酸甲酯

五、發明說明 (65)

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (5g) 及 2-溴甲基-5-乙醯氧氣苯 (6.89g) 可製得目的化合物之淡棕色粉 (4.64g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.28(3H, s), 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.64(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

另可得 1-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡棕色 (3.84g) 之副產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.30(3H, s), 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.43(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 142-4

3-(2-氯-4-羥苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將含 3-(4-乙醯氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.87g)，甲醇 (29ml)，1,4-二噁烷 (29ml) 及水 (2.9ml) 中加入碳酸氫鈉 (968mg) 並於室溫下攪拌 2.5 小時。加入 1,4-二噁烷 (29ml) 以溶解不溶物並攪拌 2 小時。加入碳酸氫鈉 (968mg) 並於室溫下攪拌 2 天，於 60°C 下攪拌 3 小時再靜置過夜。加入水及乙酸乙酯以分層，將水層以乙酸乙酯萃取 1 次。結合有機層並減壓蒸縮。以乙醚粉化可得目的化合物之淡黃色粉 (1.94g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.52(3H, s), 3.86(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.00(1H, br s)

製備例 143-1

五、發明說明 (566)

2-甲基-5-乙氧氣苯

仿製備例 74-2 之方法，由 3-氯-4-甲酚 (3.0 g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (3.56 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.28(3H, s), 4.00(3H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 143-2

2-溴甲基-5-乙氧氣苯

仿製備例 93-1 之方法，由 2-甲基-5-乙氧氣苯 (3.56 g) 可製得目的化合物之淡黃色油 (3.99 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.02(3H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.59(2H, s), 6.78(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 144-1

3-[2-氯-4-丙氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯

仿製備例 74-2 之方法，由 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯 (240 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (220 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.70-1.85(2H, m), 2.53(3H, s), 3.86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.63(2H, s), 6.96(1H, br s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 374(M+1).

製備例 144-2

3-[2-氯-4-(正戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啉-5-羧酸甲酯

仿製備例 74-1 之方法，由 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基

五、發明說明 (>67)

-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(240mg)可製得目的化合物之無色結晶(247mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.92(3H, br t, $J=7\text{Hz}$), 1.29-1.48(4H, m), 1.69-1.81(2H, m), 2.53(3H, s), 3.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.63(2H, s), 6.96(1H, br s), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 402(M+1)

製備例 144-3

3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯及1-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯(554mg)可製得 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之淡黃色結晶(380mg)及 1-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之不定形物(415mg)。

3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 3.93-4.03(5H, m), 5.62(2H, s), 6.63(1H, s), 6.64(1H, s), 6.96(1H, br s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass (ESI): m/z 360(M+1).

1-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.66(3H, s), 3.94-4.04(5H, m), 5.37(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 360(M+1).

製備例 144-4

五、發明說明 (568)

3-[2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 74-1 之方法，由 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (240 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (216 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.53(3H, s), 3.43(3H, s), 3.69-3.74(2H, m), 4.00(3H, s), 4.04-4.09(2H, m), 5.62(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.01(1H, d, J=2Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 390(M+1).

製備例 144-5

3-[2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲基]氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (240 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (220 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.17(2H, s), 5.61(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.05-7.10(2H, m), 7.32(1H, d, J=5Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 428(M+1).

製備例 144-6

3-(2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲基]氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將含 3-[2-氯-4-羥苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (240 mg)，3-噻吩甲醇 (68 mg) 及三苯膦 (218 mg) 之無水二氯甲烷，於冰冷卻下加入疊氮二羧酸二乙酯 (139 mg)。2 小時後於室溫下攪拌。6 小時

五、發明說明 (269)

後，於冰冷卻下將疊氮二羧酸二乙酯 (69mg) 加至含 3-噻吩甲醇 (34mg) 及三苯磷 (109mg) 之無水二氯甲烷。20 小時後，通以矽膠層析 (矽膠 60ml, 氯仿)。由乙酸乙酯再結晶可得目的化合物之無色結晶 (143mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.02(2H, s), 5.62(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.12(1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 7.26-7.38(2H, m), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 428($M+1$).

製備例 144-7

3-[2-氯-4-環戊甲氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 74-2 之方法，由 3-[2-氯-4-環戊基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (240mg) 可製得目的化合物之無色不定形物 (83mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.53(3H, s), 3.77(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.64(2H, s), 6.97(1H, br s), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 414($M+1$).

製備例 145-1

3-[2-氯-4-丙氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-丙氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (247mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (205mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.62-1.76(2H, m), 2.51(3H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 358($M-1$).

五、發明說明 (>7°)

製備例 145-2

3-[2-氯-4-(正戊氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，3-[2-氯-4-(正戊氧基)苄基]-2-
-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (247mg) 可
製得目的化合物之無色結晶 (208mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.41(6H, m), 1.61-1.72(2H, m),
2.50(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8,
2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)
Mass (ESI):m/z 386(M-1).

製備例 145-3

3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡
啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲
基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (376mg) 可製得
目的化合物之無色結晶 (380mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s), 2.99(2H, q, J=7.5Hz),
5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz),
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

製備例 145-4

3-[2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，3-[2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄
基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (216mg)
可製得目的化合物之無色結晶 (192mg)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (271)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.63(3H, s), 3.43(3H, s), 3.69-3.76(2H, m), 4.05-4.12(2H, m), 5.54(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 374(M-1).

製備例 145-5

3-[2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲基]氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲基]氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (243mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (195mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.50(3H, s), 5.29(2H, s), 5.55(2H, br s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=5, 3\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 145-6

3-[2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲基]氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲基]氧苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (140mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (118mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.50(3H, s), 5.09(2H, s), 5.55(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.51-7.60(2H, m), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI): m/z 412(M-1).

製備例 145-7

3-[2-氯-4-(環戊甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

五、發明說明 (>7>)

仿製備例 4-7 之方法，由 3-[2-氯-4-(環戊甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (82 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (72 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.64(3H, s), 3.79(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass (ESI): m/z 398(M-1).

製備例 146-1

3-(2-氯-4-碘苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 14-2 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (3 g) 及 2-氯-4-碘苄基溴 (7.00 g) 可製得目的化合物之白色粉 (6.42 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2.51(3H, s), 2.63(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 6.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 7.95(1H, s)

製備例 146-2

3-(2-氯-4-(2-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 147-1 之方法，由 3-(2-氯-4-碘苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (400 mg) 可製得目的化合物之白色粉 (386 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.54(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21-7.72(7H), 7.99(1H, s)

製備例 146-3

3-(2-氯-4-(2-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢

五、發明說明 (>73)

[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (383mg) 可製得目的化合物之白色粉 (348mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2.48(3H, s), 2.61(3H, s), 5.60(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34-7.60(6H), 7.76(1H, s), 7.85(1H, s)

製備例 147-1

3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

將 3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.31g)，1-己炔 (2.00g)，乙酸鉑 (II) (235mg)，三苯磷 (549mg)，碘化銅 (I) (297mg)，三丁胺 (2.91g) 及二甲基甲醯胺 (23ml) 於氮氣及 60°C 下攪拌 1.5 小時。於水及乙酸乙酯分層。將有機層以水洗並減壓蒸縮。由矽膠柱層析 (溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/2) 純化可得目的化合物之灰色粉 (1.44g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.38-1.64(4H), 2.38(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 4.00(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

另外，可得 3-(4-氯-2-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯之灰色粉 (288mg) 之副產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.35-1.65(4H), 2.38(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製備例 147-2

五、發明說明 (>4)

3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)
-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.0 g) 可
製得目的化合物之灰色粉 (872 mg)。

¹H-NMR (DMSO) : 0.86(3H, t, J=6Hz), 1.30-1.54(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.54(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

製備例 148-1

3-(2-氯-4-環己甲氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-5 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (513 mg) 及 2-氯-1-氯甲基-4-
環己甲氧苯 (751 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (954 mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95-1.34(5H, m), 1.68-1.84(6H, m), 2.52(3H, s), 2.72(3H, s), 3.68(2H, d, J=7Hz), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 6.95(1H, d, J=1Hz), 7.96(1H, s)
MS (ESI): m/z 442(M+1)

製備例 148-2

3-(2-氯-4-環己甲氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-環己甲氧苄基)-2
,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (900 mg)
可製得目的化合物之無色結晶 (797 mg)。
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97-1.35(5H, m), 1.67-1.85(6H, m), 2.63(3H, s), 2.75(3H, s), 3.71(2H, d, J=7Hz), 5.50(2H, s), 6.58-6.70(2H, m), 6.98-6.99(1H, m), 8.03(1H, s)
MS (ESI): m/z 426(M-1)

五、發明說明 (275)

製備例 149-1

3-(2-氯-4-乙基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 11-1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二
甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.1 g) 及乙
烯三丁錫 (853 mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (786 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.29(1H, d, $J=10\text{Hz}$),
5.64(2H, s), 5.72(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.54(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$),
7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.97(1H, s)

MS (ESI): m/z 356(M+1)

製備例 149-2

3-(2-氯-4-乙基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-
吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 67-4 之方法，由 3-(2-氯-4-乙基苄基)-2,7-
二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (750 mg)
可製得目的化合物之無色結晶 (502 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 2.59(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.73(3H, s),
3.98(3H, s), 5.63(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H,
overlapped with CDCl_3), 7.97(1H, s)

MS (ESI): m/z 358(M+1)

製備例 149-3

3-(2-氯-4-乙基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-乙基苄基)-2,7-
二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (490 mg) 可
製得目的化合物之無色結晶 (385 mg)。

五、發明說明 (>7b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.21(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.61(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 3.76(3H, s), 5.54(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30(1H, s), 8.04(1H, s)
 MS (ESI): m/z 342(M-1)

製備例 150-1

3-(2-氯-4-三氟甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
 -吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-5 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (467mg) 及 1-溴甲基-2-氯-4-三氟甲基可製得目的化合物之無色結晶 (819mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.54(3H, s), 2.74(3H, s), 3.98(3H, s), 5.69(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.70(1H, br s), 7.98(1H, s)

製備例 150-2

3-(2-氯-4-三氟甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
 -吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-三氟甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (767mg) 可製得目的化合物之淡黃色結晶 (566mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.61(3H, s), 2.78(3H, s), 5.61(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, br s), 8.08(1H, s)

製備例 151-1

3-(2-氯-4-乙氧基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
 -吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-5 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (430mg) 及 1-溴甲基-2-氯-4-

五、發明說明 (277)

乙氧苯可製得目的化合物之淡桔色結晶 (631mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.97(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.97(1H, s)

製備例 151-2

3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (621mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (530mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03(1H, s)

製備例 152-1

2-(2-氯-4-苯氧苄基)-6-(甲氧羰基)-3-甲基-2H-吡啶

將含 6-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡啶 (1.90g)，2-氯-4-苯氧苄基溴 (3.37g)，碳酸鉀 (2.76g)，乙酸乙酯 (10ml) 及水 (5ml) 於 70°C 攪拌 14 天。加入己烷及水，濾集結晶並以乙酸乙酯及己烷 (2/3) 洗。減壓乾燥可得目的化合物 (1.02g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.61(3H, s), 3.96(3H, s), 5.77(2H, s), 6.66(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.33-7.39(2H, m), 7.43(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62-7.66(2H, m), 7.69(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.49(1H, s)

製備例 152-2

6-羧基-2-(2-氯-4-苯氧苄基)-3-甲基-2H-吡啶

仿製備例 39-6 之方法，由 2-(2-氯-4-苯氧苄基)-6-(甲氧羰基)-3-甲基-2H-吡啶 (3.00g) 可製得目的化合物

五、發明說明 (278)

(1.80g)。此可立即用於下一反應。

製備例 153-1

3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸甲酯

仿製備例 102-5 之方法，由 2,7-二甲基-3H-咪唑駢
[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (648mg) 及 2-氯-1-氯甲基-4-
甲硫苯 (767mg) 可製得目的化合物之無色結晶 (904mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45(3H, s), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s),
6.53(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28(1H, d, J=1Hz), 7.97(1H, s),
MS (ESI):m/z 376(M+1)

製備例 153-2

3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]
-吡啶-5-羧酸

仿製備例 4-7 之方法，由 3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-
二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸甲酯 (879mg) 可
製得目的化合物之無色結晶 (797mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 2.76(3H, s), 5.52(2H, s), 6.55(1H, d,
J=8Hz), 6.99(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.30(1H, d, J=1Hz), 8.04(1H, s)
MS (ESI):m/z 360(M-1)

例 1

將 3-(3,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸 (160mg)
溶於無水二甲基甲醯胺 (2ml)。加入巽基二咪唑 (111mg)
並於室溫下攪拌 1 小時。加入正戊磺醯胺 (108mg) 及 1,8-
二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯 (122mg) 並於 100°C 攪拌 1.5 小
時。於冰下冷卻，以 1N HCl 調至 pH4。於水及乙酸乙酯
分層。將有機層以水洗 2 次，於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸

五、發明說明 (79)

縮。由矽膠柱層析 (溶離液 : 己烷 / 乙酸乙酯 = 1 / 1) 純化。由己烷 - 乙酸乙酯結晶可得 3 - (3, 4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 5 - (正戊磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 噻吩 (118 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.51(4H, m), 1.75-1.93(2H, m), 2.52(3H, s), 3.47-3.63(2H, m), 4.16(2H, s), 6.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.59(1H, br s)

Mass(ESI) : m/e 482(M-H) $^-$

mp : 159 - 160 $^\circ\text{C}$

例 2

仿例 1 之方法，由 3 - (2, 3 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯駢 [b] 噻吩 - 5 - 羧酸可製得 3 - (2, 3 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 5 - (正戊磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 噻吩。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.49(4H, m), 1.74-1.92(2H, m), 2.48(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 4.27(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.45(1H, br s)

Mass(ESI) : m/e 482(M-H) $^-$

mp : 196-197 $^\circ\text{C}$

例 3

仿例 1 之方法，由 3 - (2, 5 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯駢 [b] 噻吩 - 5 - 羧酸可製得 3 - (2, 5 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 5 - (正戊磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 噻吩。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.48(4H, m), 1.76-1.92(2H, m), 2.49(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 4.21(2H, s), 6.61(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.52(1H, br s)

Mass(ESI) : m/e 482(M-H) $^-$

mp : 147-148 $^\circ\text{C}$

例 4 - 1

五、發明說明 (>80)

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡唑駢
[1,5-a]吡啶-5-羧酸 (102mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)
-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)吡唑駢 [1,5-a]吡啶
(103mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.46(4H, m), 1.84(2H, m), 2.38(3H, s),
3.54(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.13(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, s),
7.87(1H, s), 8.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

例 4-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡唑駢 [1,5-a]
吡啶-5-羧酸 (101mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基
-5-(苯磺醯胺甲醯基)吡唑駢 [1,5-a]吡啶 (139mg) 之黃
色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32(3H, s), 4.06(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00-7.07(2H),
7.37(1H, s), 7.56(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.67(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.12(2H, d, $J=8\text{Hz}$),
8.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

例 5-1

仿例 1 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧
酸 (200mg) 可製得 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-7-(正戊磺
醯胺甲醯基)吡啶 (208mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.23-1.45(4H), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s),
3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.51(1H, s).

例 5-2

仿例 1 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧
酸 (200mg) 可製得 7-(正丁磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯
苄基)-2-甲吡啶 (151mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.46(2H, m), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s), 3.53(2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.41(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.54(1H, s).

五、發明說明 (>8')

例 5-3

仿例 1 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-7-羧酸 (200mg) 可製得 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-7-苯磺醯胺甲醯基) 吡啶 (208mg) 之黃綠色粉。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.14(3H, s), 4.18(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=8Hz), 7.55-7.75(5H), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, s).

例 6

仿例 1 之方法，由 2-甲基-1-(4-苯基苄基)-吡啶-7-羧酸 (300mg) 可製得 2-甲基-7-(正戊磺醯胺甲醯基)-1-(4-苯基苄基)-吡啶 (329mg) 之黃綠色粉。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.83(3H, t, J=6Hz), 1.29(2H, m), 1.38(2H, m), 1.70(2H, m), 2.17(3H, s), 3.52(2H, t, J=6Hz), 4.18(2H, s), 6.92(1H, d, J=8Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.52-7.64(5H), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, s).

例 7

仿例 1 之方法，由 4-(4-苯基苄基)-喹啉-6-羧酸 (81mg) 可製得 6-(正戊磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苄基)-喹啉 (68mg) 之白色粉。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.80 (3H, t, J= 7 Hz), 1.19-1.42 (4H, br), 1.64-1.76 (2H, br), 3.50 (2H, br), 4.61 (2H, s), 7.30-7.47 (6H, m), 7.64 (4H, m), 8.10 (1H, d, J= 8 Hz), 8.22 (1H, d, J= 8 Hz), 8.89-8.96 (2H, m).

例 8-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (115mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (98mg) 之白色粉。

五、發明說明 (>8>)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.50(4H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.66(3H, s), 3.49-3.59(2H, m), 5.55(2H, s), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.77(1H, br s).

MASS(ESI) : m/z 467(M-1)

mp 174-175°C

例 8-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (150 mg) 可製得 5-(正丁磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (132 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42-1.54(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.54(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.79(1H, br s).

MASS(ESI) : m/z 455(M+1)

mp 153-154°C

例 8-3

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (150 mg) 可製得 5-苯磺醯胺甲醯基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (128 mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.55(2H, s), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.50-7.68(4H, m), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(2H, br d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 475(M+1)

mp 193-194°C

例 9

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明 (283)

咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(160mg)可製得3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(34mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.45(4H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.69(3H, s), 3.50-3.58(2H, m), 5.62(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34-7.48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.70(1H, br s), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.83(1H, br s).
 MASS(ESI): m/z 509(M-1)
 mp 155-156°C

例 10

仿例1之方法，由3-(1-溴-2-萘基)甲基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(140mg)可製得3-(1-溴-2-萘基)甲基-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(40mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.44(4H, m), 1.74-1.87(2H, m), 2.65(3H, s), 3.46-3.55(2H, m), 5.81(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57(1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.74(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.39(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 9.81(1H, br s).
 MASS(ESI): m/z 527(M-1)
 mp 200-201°C

例 11

仿例1之方法，由2-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(130mg)可製得2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(120mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26-1.50(4H, m), 1.83-1.98(2H, m), 2.65(3H, s), 3.52-3.62(2H, m), 5.55(2H, s), 7.20(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.48(3H, m), 7.51-7.61(4H, m), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92(1H, br s).
 MASS(ESI): m/z 475(M-1)
 mp 170-171°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (284)

例 12-1

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (70 mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (66 mg) 之無色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.50(4H, m), 1.78-1.94(2H, m), 2.63(3H, s), 3.49-3.60(2H, m), 5.53(2H, s), 6.60(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.76(1H, br s)

Mass(ESI): m/e 511, 513 (M-H) $^-$

mp: 183-184°C

例 12-2

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (70 mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-(正丁磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (63 mg) 之無色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39-1.56(2H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.64(3H, s), 3.50-3.61(2H, m), 5.53(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.78(1H, br s)

Mass(ESI): m/e 497, 499 (M-H) $^-$

mp: 165-166°C

例 12-3

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (70 mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (68 mg) 之白色粉。

五、發明說明 (>85)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.53(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.50-7.65(3H, m), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.09(2H, s), 8.17(2H, m), 10.08(1H, br s)
 Mass(ESI): m/e 517, 519 (M-H)⁻
 mp: 193-194°C

例 13-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (810 mg) 可製得 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (70 mg) 之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.50(4H, m), 1.79-1.95(2H, m), 2.68(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 5.54(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.70(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13-8.29(2H, m), 9.76(1H, br s)
 Mass(ESI): m/e 511, 513 (M-H)⁻
 mp: 167-168°C

例 13-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (79 mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (56 mg) 之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 5.56(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.50-7.68(3H, m), 7.71(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07-8.22(4H, m), 10.06(1H, br s)
 Mass(ESI): m/e 517, 519 (M-H)⁻
 mp: 189-190°C

例 13-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-溴-4-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (41 mg) 可製得 3-(2-溴-4-氯苄基)-5-(正丁磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-

五、發明說明 (286)

b)-吡啶 (27mg) 之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.56(2H, m), 1.76-1.93(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 5.55(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13-8.29(2H, m), 9.74(1H, br s)

Mass(ESI) : m/e 497, 499 (M-H^-)

mp : 145-146°C

例 14-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸 (150mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(正戊磺醯胺甲醯基) 吡啶 (90mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.82(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.21-1.35(4H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.12-3.18(2H, m), 4.32(2H, s), 6.37(1H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8$ and 3Hz), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.34(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 465 (M-H^-)

例 14-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸 (150mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(正丁磺醯胺甲醯基) 吡啶 (88mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.82(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.29-1.40(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.14-3.20(2H, m), 4.32(2H, s), 6.38(1H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8$ and 3Hz), 7.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.37(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 451 (M-H^-)

例 14-3

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡啶-6-羧酸 (150mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(苯磺醯

五、發明說明 (282)

胺甲醯基) 吡啶 (68 mg) 之黃綠色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.18(3H, s), 4.30(2H, s), 6.33(1H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.30(2H, m), 7.40-7.43(3H, m), 7.66(1H, s), 7.80-7.83(2H, m), 8.28(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 471(M-H) $^-$

例 15

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (177 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-7-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (211 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.29-1.50(7H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.50-3.60(2H, m), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 9.82(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 495(M-1)

mp : 178-180°C

例 16

仿例 1 之方法，由 2-乙基-7-甲基-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (120 mg) 可製得 2-乙基-7-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3-(4-苯基苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (138 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.47(7H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.75(3H, s), 2.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.50-3.59(2H, m), 5.52(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28-7.47(3H, m), 7.50-7.59(4H, m), 8.02(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 503(M-1)

mp : 210-211°C

例 17-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻

五、發明說明 (588)

吩-5-羧酸 (150 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(苯磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 噻吩 (117 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.42(3H, s), 4.25(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.60-7.78(5H, m), 7.97-8.04(3H, m), 8.11(1H, s)

Mass(ESI): 488(M-H) $^-$

例 17-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯駢 [b] 噻吩-5-羧酸 (150 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正丁磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 噻吩 (117 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.83(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.33-1.46(2H, m), 1.60-1.71(2H, m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.27(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, s)

Mass(ESI): 468(M-H) $^-$

例 18

仿例 1 之方法，由 3-(4-苯基苄基)-2-甲基苯駢 [b] 噻吩-5-羧酸 (112 mg) 可製得 3-(4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 噻吩 (87 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.79(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.38(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.57(3H, s), 3.33-3.40(2H, m), 4.26(2H, s), 7.25-7.34(3H, m), 7.41(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.54-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, s)

Mass(ESI): 490(M-H) $^-$

例 19

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯苄基)-2-甲基苯駢 [b] 噻吩-5-羧酸 (120 mg) 可製得 3-(2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 噻吩 (131 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.80(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.42(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 2.47(3H, s), 3.48(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.29(2H, s), 6.74(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7\text{Hz}$),

五、發明說明 (289)

7.24(1H, t, J=7Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, s)

Mass(ESI) : 448(M-H)⁻

例 20

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸 (212mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩 (137mg) 之白色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.41(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.24(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.78(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s)

Mass(ESI) : 528(M-H)⁻

例 21

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸 (222mg) 可製得 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩 (204mg) 之白色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.80(3H, t, J=8Hz), 1.22-1.40(4H, m), 1.03-1.73(2H, m), 2.48(3H, s), 3.51(2H, t, J=8Hz), 4.27(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=7Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s)

Mass(ESI) : 500(M-H)⁻

例 22

仿例 1 之方法，由 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)-甲基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸 (218mg) 可製得 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)-甲基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩 (176mg) 之白色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.79(3H, t, J=7Hz), 1.18-1.40(4H, m), 1.63-1.74(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.56(2H, s), 7.38(1H, t, J=7Hz), 7.47(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=7Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.41(1H, s)

Mass(ESI) : 504(M-H)⁻

五、發明說明 (290)

例 23

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基)甲基-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸(200mg)可製得 3-(1-溴苯-2-基)-甲基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩(207mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 0.75(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15-1.37(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.48(3H, s), 3.47(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.54(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.096(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26(1H, s), 8.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): 544(M-H) $^-$

例 24-1

仿例 1 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸(120mg)可製得 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-1H-噻吩駢[2,3-d]咪唑(112mg)之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, 7Hz), 1.27-1.47(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 2.57(3H, s), 3.50-3.54(2H, m), 5.30(2H, s), 6.69(1H, d, 8Hz), 7.18(1H, d, 8Hz), 7.38(1H, s), 7.46(1H, d, 2Hz)

Mass(ESI): 472(M-H) $^-$

例 24-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-噻吩駢[2,3-d]咪唑-5-羧酸(90mg)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-噻吩駢[2,3-d]咪唑(77mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87(3H, t, 8Hz), 1.25-1.43(4H, m), 1.68-1.85(2H, m), 2.60(3H, s), 3.32-3.53(2H, m), 5.27(2H, s), 7.38(2H, s), 7.48(1H, s), 7.84(1H, s)

Mass(ESI): 472(M-H) $^-$

五、發明說明(291)

例 25

仿例 1 之方法，由 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑
 駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(150mg)可製得 1-(2,4-二氯苄
 基)-2-甲基-6-(正戊磺醯胺甲醯基)-1H-咪唑駢[4,5-
 [b]吡啶(151mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.82(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.42(4H, m), 1.64-1.78(2H, m),
 2.55(3H, s), 3.51(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8$,
 2Hz), 7.76(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.44(1H, s), 8.90(1H, s).

MASS(ESI): m/z 467(M-1)

mp 103-106°C

例 26-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]
 吡啶-5-羧酸(100mg)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基
 -5-(正戊磺醯胺甲醯基)吡咯駢[3,2-b]吡啶(87mg)之
 無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.50(3H,
 s), 3.49-3.57(2H, m), 4.19(2H, s), 7.14-7.22(2H, m), 7.39(1H, s), 7.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.32(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 466(M-1)

mp 147-148°C

例 26-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲吡咯駢[3,2-b]
 吡啶-5-羧酸(60mg)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-
 (苯磺醯胺甲醯基)吡咯駢[3,2-b]吡啶(70mg)之無色
 結晶。

五、發明說明 (292)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.39(3H, s), 4.25(2H, s), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58-7.74(5H, m), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 472(M-1)

mp $>250^\circ\text{C}$

例 27

仿例 1 之方法，由 3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (50 mg) 可製得 3-(4-氯-2-甲氧苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (47 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.94(2H, m), 2.78(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.86(3H, s), 5.47(2H, s), 6.84-6.95(3H, m), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.79(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 463(M-1)

mp $168-170^\circ\text{C}$

例 28-1

仿例 1 之方法，由 3-(4-氯-2-甲基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (70 mg) 可製得 3-(4-氯-2-甲基苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (73 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.49(4H, m), 1.79-1.95(2H, m), 2.42(3H, s), 2.69(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.45(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, br s), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.78(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 447(M-1)

mp $155-157^\circ\text{C}$

例 28-2

仿例 1 之方法，由 3-(4-氯-2-甲基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (70 mg) 可製得 5-苯磺醯胺

五、發明說明 (293)

甲醯基-3-(4-氯-2-甲基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (85mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.40(3H, s), 2.42(3H, s), 5.72(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, br s), 7.59-7.77(3H, m), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 453(M-1)

mp 235-237°C

例 29-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (130mg) 可製得 5-苯磺醯胺甲醯基-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (78mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 2.76(3H, s), 5.64(2H, s), 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38-7.52(4H, m), 7.59(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, br s), 8.07-8.16(3H, m).

MASS(ESI): m/z 515(M-1)

mp 204-214°C [broad]

例 29-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸 (130mg) 可製得 5-(正丁磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶 (106mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.51(2H, m), 1.77-1.89(2H, m), 2.75(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.65(2H, s), 6.89(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.49(4H, m), 7.55(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.71(1H, br s), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.80(1H, br s).

MASS(ESI): m/z 495(M-1)

mp 199-200°C

例 30-1

五、發明說明 (294)

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (300 mg, 0.90 mmol), N,N'-羧基二咪唑 (218 mg, 1.34 mmol), 1,8-二吡雙環 [5,4,0]-7-十一烯 (DBU, 204 mg, 1.34 mmol) 及 1-正戊磺醯胺 (203 mg, 1.34 mmol) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(1-正戊磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 呋喃 (260 mg, 62%) 之無色結晶。

mp: 149.1-149.9°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 11.94(1H, br s), 7.99(1H, d, J=1.3Hz), 7.82(1H, dd, J=1.7 and 8.6Hz), 7.63(1H, d, J=2.1Hz), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 4.09(2H, s), 3.48(2H, m), 2.41(3H, s), 1.67(2H, quint., J=7.7Hz), 1.35(2H, quint., J=7.4Hz), 1.25(2H, sextet, J=7.6Hz), 0.80(3H, t, J=7.3Hz).

IR(Nujol): 1687cm⁻¹

Mass(FD): m/e 467(M).

例 30-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (220 mg, 0.66 mmol), N,N'-羧基二咪唑 (160 mg, 0.66 mmol), DBU (150 mg, 0.98 mmol) 及 苯磺醯胺 (155 mg, 0.98 mmol) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (168 mg, 54%) 之無色結晶。

mp: 208.5-209.5°C

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 12.45(1H, br s), 7.97(2H, m), 7.93(1H, d, J=1.6 Hz), 7.75(1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 7.70(1H, m), 7.62(3H, m), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 4.06(2H, s), 2.38(3H, s).

IR(Nujol): 1702cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 473(M).

例 31-1

五、發明說明 (295)

仿例 1 之方法，由 7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲苯駢 [b] 咪喃 (0.3 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.28 g)，DBU (0.26 ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.26 g) 可製得 2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲基-7-(1-正戊磺醯胺基) 苯駢 [b] 咪喃 (0.26 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.79(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.28(2H, m), 1.30-1.37(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.19(3H, s), 2.42(3H, s), 3.46(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.24(2H, s), 7.33-7.38(2H, m), 7.46(1H, s), 7.59(1H, s), 7.62(1H, s), 11.57(1H, br s).

IR(Nujol): 1691cm^{-1} .

Mass(FD): m/e 481(M)

mp: 164-165.5°C.

例 31-2

仿例 1 之方法，由 7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲苯駢 [b] 咪喃 (0.3 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.28 g)，DBU (0.26 ml) 及 苯磺醯胺 (0.27 g) 可製得 7-(苯磺醯胺甲醯基)-2-(2,4-二氯苄基)-3,5-二甲苯駢 [b] 咪喃 (0.29 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.17(3H, s), 2.38(3H, s), 4.23(2H, s), 7.33-7.41(3H, m), 7.56(1H, s), 7.58-7.64(3H, m), 7.72(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.97-8.00(2H, m), 12.09(1H, br s).

IR(Nujol): 1703cm^{-1} .

Mass(FD): m/e 487(M)

mp: 214-215°C.

例 32-1

仿例 1 之方法，由 5-羧基-2-甲基-3-(4-苯基苄基)-苯駢 [b] 咪喃 (0.3 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.28 g)，DBU (0.26 ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.27 g) 可製得 2-甲基-5-(1-

五、發明說明 (296)

(正戊磺醯胺基)-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃(0.25g)

之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21-1.26(2H, m), 1.34(2H, quint., $J=7.5\text{Hz}$), 1.67(2H, quint., $J=7.7\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 7.32(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57-7.62(5H, m), 7.82(1H, dd, $J=8.6$ and 1.6Hz), 8.15(1H, s), 11.99(1H, br s).
IR(Nujol): 1687cm^{-1}
mp: $130.5-132^\circ\text{C}$.

例 32-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃(0.3g)， N,N' -羧基二咪唑(0.28g)，DBU(0.26ml)及苯磺醯胺(0.28g)可製得 5-(1-苯磺醯胺甲酯基)-2-甲基-3-(4-苯基苄基)苯駢[b]呋喃(0.31g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.49(3H, s), 4.04(2H, s), 7.30-7.35(3H, m), 7.42(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.54-7.63(7H, m), 7.69(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.97-7.99(2H, m), 8.07(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 12.5(1H, br s).
IR(Nujol): 1686cm^{-1}
mp: $188-190^\circ\text{C}$.

例 33-1

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.335g)， N,N' -羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及 1-正丁磺醯胺(0.275g)可製得 5-(1-正丁磺醯胺甲酯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.26g)之白色結晶。

五、發明說明 (97)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34-1.42(2H, m), 1.61-1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 7.19(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.7$ and 1.9Hz), 7.99(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol): 1698cm^{-1}

mp: $145.5-146^\circ\text{C}$

例 33-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]呋喃(0.335g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及 1-正己磺醯胺(0.33g)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正己磺醯胺甲醯基)-2-甲苯駢[b]呋喃(0.22g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.18-1.23(4H, m), 1.33-1.40(2H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.48(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.7$ and 1.8Hz), 7.99(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 11.94(1H, brs).

IR(Nujol): 1688cm^{-1}

mp: $139-139.5^\circ\text{C}$

例 33-3

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢[b]呋喃(0.335g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及 2-噻吩磺醯胺(0.33g)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(2-噻吩磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃(0.33g)之白色結晶。

五、發明說明 (98)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.32(1H, dd, $J=8.3$ and 2.3Hz), 7.58(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.83(1H, dd, $J=3.7$ and 1.1Hz), 7.95(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.02(1H, dd, $J=4.9$ and 0.9Hz), 12.57(1H, brs).

IR(Nujol) : 1703cm^{-1}

mp : $198-199^\circ\text{C}$

例 34-1

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃 (0.3g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.26g)，DBU (0.26ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.26g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃 (0.15g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22-1.38(4H, m), 1.65-1.71(2H, m), 2.77(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.63-7.66(2H, m), 7.83(1H, dd, $J=8.8$ and 1.9Hz), 8.01(1H, s), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol) : 1689cm^{-1}

mp : $131-132^\circ\text{C}$.

例 34-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃 (0.335g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32g)，DBU (0.3ml) 及 苯磺醯胺 (0.33g) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃 (0.26g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.16(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.75(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58-7.65(4H, m), 7.70(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96-7.99(3H, m), 12.46(1H, brs).

IR(Nujol) : 1704cm^{-1}

mp : $196-197^\circ\text{C}$

五、發明說明(299)

例 34-3

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃(0.335g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及 8-喹啉磺醯胺(0.33g)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(8-喹啉磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃(0.39g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.15(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 7.03(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=8.3$ and 2.1Hz), 7.54(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=8.3$ and 4.3Hz), 7.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.7$ and 1.6Hz), 7.82(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 8.34(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.51(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.80(1H, dd, $J=4.2$ and 1.6Hz).

IR(Nujol): 1687cm^{-1}

mp: $232-233^\circ\text{C}$

例 34-4

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃(0.36g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及 2-甲苯磺醯胺(0.31g)可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-((2-甲苯)磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]呋喃(0.24g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 1.17(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 2.77(2H, quart, $J=7.5\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.38(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.44(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.02(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 12.56(1H, brs).

IR(Nujol): 1694cm^{-1}

mp: $182-183^\circ\text{C}$

例 35-1

五、發明說明 (200)

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.36 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.3 ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.3 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.36 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 0.89(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.95(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30-1.47(4H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.83-1.90(2H, m), 2.77(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.05(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.45(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.6$ and 1.9Hz), 7.76(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.36(1H, brs).

IR(Nujol): 1693cm^{-1}

mp: $114-115^\circ\text{C}$

例 35-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.36 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.3 ml) 及 苯磺醯胺 (0.31 g) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.24 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.83(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.56-1.63(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 7.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.70(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.7$ and 1.8Hz), 7.96-7.99(3H, m), 12.45(1H, brs)

IR(Nujol): 1708cm^{-1}

mp: $197-197.5^\circ\text{C}$

例 35-3

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.36 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU

五、發明說明 (301)

(0.3 ml) 及 2-硝基磺醯胺 (0.4 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-5-(2-硝基磺醯胺甲醯基)-2-丙苯駢 [b] 呋喃 (0.18 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.84(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.58-1.64(2H, m), 2.72(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 7.13(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.61(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.8$ and 1.3Hz), 7.85-8.00(3H, m), 8.03(1H, s), 8.22-8.25(1H, m)

IR(Nujol): 1692cm^{-1}

mp: $219-220^\circ\text{C}$

例 36

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-苯駢 [b] 呋喃 (0.26 g)， N,N' -羧基二咪唑 (0.26 g)，DBU (0.24 ml) 及正戊磺醯胺 (0.24 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-5-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 呋喃 (0.24 g) 之黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.82(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.40(4H, m), 1.65-1.73(2H, m), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 7.37(2H, s), 7.64(1H, s), 7.70(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 7.91(1H, dd, $J=8.7$ and 1.6Hz), 8.269(1H, s), 12.01(1H, brs)

IR(Nujol): 1682cm^{-1}

例 37

仿例 1 之方法，將 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 噻吩 (440 mg, 1.25 mmol) 溶於二甲基甲醯胺，加入羧基二咪唑 (305 mg, 1.88 mmol)，於室溫攪拌 1 小時。加入 1-正戊磺醯胺 (284 mg, 1.88 mmol) 及 DBU (286 mg, 1.88 mmol)，於 100°C 下加熱回流 15 小時。減壓濃縮，加入水及 3N HCl 以酸化。以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗再於無水硫酸鎂下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃

五、發明說明 (202)

縮濾液。由矽膠柱層析 (溶離液: 己烷/乙酸乙酯 = 3/2) 純化, 再由 2-丙醇正己烷結晶可得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(1-正戊磺醯胺甲醯基)苯駢[b]噻吩 (410mg, 68%) 之無色結晶。

mp: 158.5-159.3°C

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 12.01(1H, brs), 8.15(1H, d, J=1.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 7.66(1H, d, J=2.1 Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 6.72(1H, d, J=8.4Hz), 4.25(2H, s), 3.48(2H, m), 2.44(3H, s), 1.66(2H, quint., J=7.5Hz), 1.34(2H, quint., J=7.7Hz), 1.24(2H, sextet, J=7.6Hz), 0.80(3H, t, J=7.3Hz)

IR(Nujol): 1661cm⁻¹

Mass(FD): m/e 483(M)

例 38-1

仿例 1 之方法, 由 7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3-乙苯駢[b]噻吩 (0.25g), N,N'-羧基二咪唑 (0.22g), DBU (0.2ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.21g) 可製得 2-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-7-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-苯駢[b]噻吩 (0.17g) 之白色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.20 (3H, t, J=7.7Hz), 1.30-1.38(2H, m), 1.41-1.48(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 2.89(2H, quartet, J=7.6Hz), 3.62(2H, t, J=8.3Hz), 4.31(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.16(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.49(1H, t, J=7.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 7.96(1H, d, J=7.9Hz), 8.4(1H, brs)

IR(Nujol): 1667cm⁻¹

Mass(FD): m/e 497(M)

mp: 176-178°C

例 38-2

仿例 1 之方法, 由 7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3-乙苯

五、發明說明(續)

駢[b] 噻吩(0.25g), N,N'-羰基二咪唑(0.22g), DBU
(0.2ml)及苯磺醯胺(0.22g)可製得7-(苯磺醯胺甲醯基)
-2-(2,4-二氯苄基)-3-乙基駢[b] 噻吩(0.15g)之白色
結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.14(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.84(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$),
4.24(2H, s), 7.04(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.38(2H, d,
 $J=2.0\text{Hz}$), 7.54(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.62(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
7.87(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1704cm^{-1}

Mass(FD): m/e 503(M)

mp: $181-183^\circ\text{C}$

例 39

仿例1之方法，將N,N'-羰基二咪唑(0.29g)加至6-羧
基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2-苯駢咪唑酮(0.314g)
及N,N-二甲基甲醯胺(9ml)，於室溫攪拌1小時。加入
1-正丁磺醯胺0.246克DBU(273mg)並於 100°C 下攪拌16
小時。蒸除溶劑並以氯仿及水萃取。濃縮有機層，由
製備性薄層矽膠柱層析純化可得6-(1-正丁磺醯胺甲醯
基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2-苯駢咪唑酮(0.123g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.29(2H, m), 1.51(2H, m),
3.00(2H, m), 3.39(3H, s), 5.11(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
7.34(1H, d), 7.50(1H, s), 7.68(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1666cm^{-1}

mp: $358-360^\circ\text{C}$

Mass(FD): m/e 469(M)

例 40

仿例1之方法，由6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-苯駢三

五、發明說明 (304)

唑 (0.12 g), N,N'-羰基二咪唑 (0.12 g), DBU (0.11 ml) 及 1-正丁磺醯胺 (0.1 g) 可製得 6-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-苯駢三唑 (0.13 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 0.90(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 1.40-1.48(2\text{H}, \text{m}), 1.76-1.82(2\text{H}, \text{m}), 3.57(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 5.93(2\text{H}, \text{s}), 6.89(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 7.13(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=8.4 \text{ and } 2.1\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=2.0\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.9\text{Hz}), 8.13(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.7\text{Hz}), 8.26(1\text{H}, \text{s}), 10.0(1\text{H}, \text{brs})$

IR(Nujol): 1688cm^{-1}

Mass(FD): m/e 440 (M)

mp: $158-160^\circ\text{C}$

例 41-1

仿例 1 之方法，將 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡唑 (440 mg, 1.31 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (16 ml)，加入 N,N'-羰基二咪唑 (319 mg, 2.0 mmol)，於室溫攪拌 1 小時。加入 1-正丁磺醯胺 (270 mg, 2.0 mmol) 及 DBU (300 mg, 2.0 mmol)，於 100°C 下加熱回流 14 小時。蒸除二甲基甲醯胺並以 1N HCl 酸化至 pH 3。以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗再於無水硫酸鈉下乾燥。濾除乾燥劑並減壓濃縮濾液。由矽膠柱層析 (溶離液：己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 純化可得 6-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-1H-3-甲吡唑。再由乙酸乙酯-己烷再結晶可得無色結晶 (0.36 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 8.82(1\text{H}, \text{brs}), 7.94(1\text{H}, \text{s}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 7.42(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=1.7\text{Hz}), 7.09(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=1.9 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 6.63(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 5.64(2\text{H}, \text{s}), 3.58(2\text{H}, \text{m}), 2.62(3\text{H}, \text{s}), 1.83(2\text{H}, \text{quint}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 1.47(2\text{H}, \text{sextet}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 0.94(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz})$

IR(Nujol): 1681cm^{-1}

Mass(FD): m/e 453 (M)

五、發明說明 (205)

例 41-2

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.335g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32g)，DBU (0.3ml) 及 1-戊磺醯胺 (0.3g) 可製得 1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-6-(1-戊磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.39g) 之淡黃色不定形物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.82(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.40(4H, m), 1.66-1.74(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.69(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 12.07(1H, brs)

IR(Nujol): 1690 cm^{-1}

例 41-3

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.335g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32g)，DBU (0.3ml) 及 苯磺醯胺 (0.31g) 可製得 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.36g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50(3H, s), 5.68(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.56(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.64(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 12.60(1H, brs)

IR(Nujol): 1699 cm^{-1}

mp: $227.5-229^\circ\text{C}$

例 41-4

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.335g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32g)，DBU

五、發明說明 (206)

(0.3 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺 (0.37 g) 可製得 (E)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲基)1H-吡啶 (0.17 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50(3H, s), 5.68(2H, s), 6.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.43-7.47(3H, m), 7.53(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.76-7.79(2H, m), 7.85(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 12.35(1H, brs)
IR(Nujol): 1694 cm^{-1}

mp: $209.5-210.5^\circ\text{C}$

例 42

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮 (0.79 g), N,N'-羧基二咪唑 (0.44 g), DBU (0.41 g) 及 1-正丁磺醯胺 (0.37 g) 可製得 7-(1-正丁磺醯胺甲基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮 (0.58 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.32-1.40(2H, m), 1.61(2H, quint., $J=8.0\text{Hz}$), 3.46(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.01(2H, quartet, $J=7.2\text{Hz}$), 5.39(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.74(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 12.3(1H, brs)

IR(Nujol): $1712, 1693, 1658\text{cm}^{-1}$

Mass(FD): m/e 511(M)

mp: $212-214^\circ\text{C}$

例 43

仿例 1 之方法，由 7-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-1-甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮 (0.57 g), N,N'-羧基二咪唑 (0.36 g), DBU (0.34 ml) 及 1-正丁磺醯胺 (0.31 g) 可製得

五、發明說明 (307)

7-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-1-甲基-
2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(0.65g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.88(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.46(2H, m), 1.70(2H, quint., $J=7.7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.60(3H, s), 5.14(2H, s), 7.18(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.65(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 12.5(1H, brs)

IR(Nujol): 1712, 1693, 1658 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 497(M)

mp: 212-214 $^{\circ}\text{C}$

例 44

仿例 1 之方法，由 7-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-4(3H)-
喹唑啉酮(0.35g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)
及 1-正丁磺醯胺(0.27g)可製得 7-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-
3-(2,4-二氯苄基)-4(3H)-喹唑啉酮(0.38g)之白色結
晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.87(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.38-1.46(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 3.54(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.25(2H, s), 7.21(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.69(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.3$ and 1.7Hz), 8.23(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.58(1H, s), 12.40(1H, brs)

IR(Nujol): 1694 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 468 (M+1)

mp: 245-247 $^{\circ}\text{C}$

例 45

仿例 1 之方法，由 7-羧基-2-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-
4(3H)-喹唑啉酮(0.19g)，N,N'-羧基二咪唑(0.21g)，
DBU(0.2ml)及 1-正丁磺醯胺(0.2g)可製得 7-(1-正丁磺
醯胺甲醯基)-2-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-4(3H)-喹唑啉

五、發明說明 (308)

酮 (0.09g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.48-1.53(2H, m), 1.84-1.91(2H, m), 3.58-3.62(5H, m), 4.29(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23-7.26(1H, m), 7.50(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.36(1H, brs), 8.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

$\text{IR}(\text{Nujol})$: $1690, 1661\text{cm}^{-1}$

$\text{Mass}(\text{FD})$: m/e 482 ($M+1$)

mp : $244-246^\circ\text{C}$

例 46

仿例 1 之方法，除於後處理步驟中以 3N HCl 調至 pH1，可由 6-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氫-2-甲哇唑啉鹽酸鹽 (0.27g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.34g)，DBU (0.31ml) 及 1-正丁磺醯胺 (0.29g) 可製得 6-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-3,4-二氫-2-甲哇唑啉鹽酸鹽 (0.16g) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.82 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.27-1.33(2H, m), 1.48-1.56(2H, m), 2.43(3H, s), 3.04(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.72(2H, s), 4.86(2H, s), 7.01(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.0(1H, brs)

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1642cm^{-1}

$\text{Mass}(\text{FD})$: m/e 467 (M)

mp : 258°C (decomposition)

例 47-1

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-哇唑啉酮 (0.36g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32g)，DBU (0.3ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.30g) 可製得 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-7-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-4(1H)-哇唑啉酮 (0.47g) 之白色結晶。

五、發明說明(309)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18-1.26(2H, m), 1.29-1.35(2H, m), 1.60-1.67(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 5.70(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.33-7.36(1H, m), 7.83-7.86(2H, m), 8.07(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1738, 1694 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 496(M+1)

mp: 168-170 $^{\circ}\text{C}$

例 47-2

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-噻唑啉酮(0.36g)， N,N' -羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及苯磺醯胺(0.31g)可製得 7-(苯磺醯胺甲基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-噻唑啉酮(0.5g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.66(3H, s), 5.68(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.61(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.71(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 7.84(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.94(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1735, 1698 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 502(M+1)

mp: 214-216 $^{\circ}\text{C}$

例 48

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氯-2-甲基噻唑啉 1/2 硫酸鹽(0.1g)， N,N' -羧基二咪唑(0.122g)，DBU(0.11ml)及苯磺醯胺(0.113g)可製得 1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氯-2-甲基-7-(1-正戊磺醯胺甲基)-噻唑啉鹽酸鹽(0.075g)之白色結晶。

五、發明說明 (mo)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18-1.34(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.43(3H, s), 3.40-3.50(2H, m), 4.86(2H, s), 5.30(2H, s), 7.27(1H, s), 7.37(1H, s), 7.38(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 11.4(1H, brs), 12.1(1H, brs)

IR(Nujol): 1685cm^{-1}

Mass(FD): m/e 482(M+1)

mp: $184-186^\circ\text{C}$

例 49

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2(1H)-喹啉酮 (0.28g)， N,N' -羧基二咪唑 (0.23g)，DBU (0.21ml) 及 1-正丁磺醯胺 (0.19g) 可製得 7-(1-苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-甲基-2(1H)-喹啉酮 (0.17g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.32-1.40(2H, m), 1.62(2H, quint., $J=7.5\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.5$ and 2.3Hz), 7.69(1H, s), 7.75(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.2(1H, brs)

IR(Nujol): $1708, 1692\text{cm}^{-1}$

Mass(FD): m/e 481 (M)

mp: $223-225^\circ\text{C}$

例 50

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-2,3-(1H, 4H)-喹啉二酮 (0.28g)， N,N' -羧基二咪唑 (0.22g)，DBU (0.2ml) 及 1-正丁磺醯胺 (0.18g) 可製得 7-(1-正丁磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-2,3-(1H, 4H)-喹啉二酮 (0.32g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30-1.38(2H, m), 1.60(2H, quint., $J=7.7\text{Hz}$), 3.46(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.59(3H, s), 5.37(2H, s), 7.17(1H, d,

五、發明說明(續)

$J=8.5\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=8.5$ and 2.2Hz), 7.45(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=7.2$ and 1.8Hz), 12.1(1H, brs)

IR(Nujol): 1682cm^{-1}

Mass(FD): m/e 497 (M)

mp: $243-246^{\circ}\text{C}$

例 51

仿例 1 之方法，由 3-羧基-4-(2,4-二氯苄基)-5-乙咪唑駢[1,2-b]吡啶 (0.546g), N,N'-羧基二咪唑 (0.524g), DBU (0.491g) 及 1-正戊磺醯胺 (0.488g) 可製得 4-(2,4-二氯苄基)-5-乙基-3-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-咪唑駢[1,2-b]吡啶 (0.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta \text{ ppm}): 0.77(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.11-1.27(7\text{H}, \text{m}), 1.58(2\text{H}, \text{m}), 2.45(2\text{H}, \text{m}), 3.26(2\text{H}, \text{m}), 5.78(2\text{H}, \text{s}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ and } 2.1\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{s}), 7.43(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 8.01(1\text{H}, \text{s})$

IR(Nujol): 1661cm^{-1}

Mass(FD): m/e 470(M)

mp: $165-166.5^{\circ}\text{C}$

例 52

仿例 1 之方法，由粗製 6-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]吡啶 (0.4g), N,N'-羧基二咪唑 (0.32g), DBU (0.3ml) 及 1-正戊磺醯胺 (0.31g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-咪唑駢[1,2-a]吡啶 (0.07g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}): 0.8(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 1.21-1.37(4\text{H}, \text{m}), 1.61-1.68(2\text{H}, \text{m}), 2.26(3\text{H}, \text{s}), 3.33(2\text{H}, \text{m}), 4.44(2\text{H}, \text{s}), 6.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ and } 2.2\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{d}, J=9.3\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.77(1\text{H}, \text{brs}), 8.84(1\text{H}, \text{s})$

IR(Nujol): 1659cm^{-1}

mp: $264-267^{\circ}\text{C}$

五、發明說明(32)

例 53-1

仿例 1 之方法，由 4-(4-苯基苯氧基)-6-喹啉羧酸 (227 mg) 可製得 6-(正戊磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苯氧基)-喹啉 (91 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.83 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.19-1.39 (4H, br), 1.57-1.70 (2H, br), 3.20 (2H, br), 6.72 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.38-7.53 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.98 (1H, s)

例 53-2

仿例 1 之方法，由 4-(4-苯基苯氧基)-6-喹啉羧酸 (600 mg) 可製得 6-(正戊磺醯胺甲醯基)-4-(4-苯基苯氧基)-喹啉 (814 mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.80 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.20-1.33 (4H, br), 1.52-1.64 (2H, br), 3.03-3.09 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.64-7.75 (6H, m), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.80 (1H, s)

例 54

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-乙苯駢[b]呋喃 (0.3 g), N,N' -羧基二咪唑 (0.28 g), DBU (0.26 ml) 及 1-戊烯-1-磺醯胺 (0.3 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-乙基-5-(((E)-1-戊烯-1-磺醯基)胺甲醯基)-乙苯駢[b]呋喃 (0.24 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.18(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.40-1.48(2H, m), 2.23(2H, quartet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.77(2H, quartet, $J=7.5\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.76(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.83-6.90(1H, m), 7.13(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.62(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.8$ and 1.8Hz), 7.99(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 12.05(1H, brs)

IR(Nujol): 1657cm^{-1}

mp: $191-192^\circ\text{C}$

五、發明說明(つづ)

例 55-1

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-1H-吡啶 (0.35 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.3 ml) 及 1-戊磺醯胺 (0.3 g) 可製得 1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-6-(1-正戊磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.82(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.40(7H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.95(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.70(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.64(1H, dd, $J=8.5$ and 1.3Hz), 7.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 12.07(1H, brs)
IR(Nujol): 1690cm^{-1}

例 55-2

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-1H-吡啶 (0.35 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.3 ml) 及 苯磺醯胺 (0.31 g) 可製得 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2,4-二氯苄基)-3-乙基-1H-吡啶 (0.38 g) 淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.27(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93(2H, quartet, $J=7.6\text{Hz}$), 5.69(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.5$ and 1.3Hz), 7.64(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.28(1H, s), 12.55(1H, brs)
IR(Nujol): 1697cm^{-1}
mp: $208-209^\circ\text{C}$

例 56

仿例 1 之方法，由粗製 6-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]-吡啶 (0.2 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.3 ml) 及 苯磺醯胺 (0.31 g) 可製得 6-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲咪唑駢[1,2-a]-吡啶

五、發明說明(314)

(0.07g)之棕色固體。

mp: 308-310°C

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 2.33(3H, s), 4.51(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.56(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.71(1H, d, J=2.2Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(2H, d, J=7.2Hz), 8.09-8.14(1H, m), 8.98(1H, brs)

IR(Nujol): 1664cm⁻¹

Mass(FD): m/e 473(M)

例 57-1

仿例 1 之方法，由粗製 3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(45mg)可製得 3-(2,3-二氯苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(32mg)之白色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.79(3H, t, J=8Hz), 1.19-1.40(4H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, J=8Hz), 5.86(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, t, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.22(1H, dd, J=8Hz)

Mass(ESI): 467(M-H)⁻

例 57-2

仿例 1 之方法，由 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(78mg)可製得 3-((3-氯苯駢[b]噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(47mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.79(3H, t, J=8Hz), 1.22-1.41(4H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.63(3H, s), 3.57(2H, t, J=8Hz), 6.13(2H, s), 7.43-7.58(2H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, dd, J=2.8Hz)

Mass(ESI): 489(M-H)⁻

例 58

五、發明說明(215)

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲苯駢[b]噻吩-5-羧酸(130mg)可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(正戊磺醯胺甲醯基)苯駢[b]噻吩(125mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.78(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.17-1.38(4H, m), 1.60-1.72(2H, m), 2.47(3H, s), 3.49(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.48(4H, m), 7.65(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80-7.86(2H, m), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, s)
Mass(ESI): 524(M-H) $^-$

例 59

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(78mg)可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(((E)-1-戊烯-1-磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(47mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.49(2H, m), 2.20-2.28(2H, m), 2.52(3H, s), 5.87(2H, s), 6.72-6.80(2H, m), 6.87-6.97(1H, m), 7.35-7.48(3H, m), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 7.98(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
Mass(ESI): 507(M-H) $^-$

例 60-1

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶(0.28g)，N,N'-羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.31ml)及 1-戊磺醯胺(0.3g)可製得 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-(1-戊磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶(0.16g)之淡黃色結晶。

五、發明說明 (516)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.53(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.75(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.0$ and 1.9Hz), 7.64-7.67(3H, m), 7.78(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.38(1H, s), 12.09(1H, brs)

IR(Nujol): 1684 cm^{-1}

mp: $172-173^\circ\text{C}$

例 60-2

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.25 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.3 g)，DBU (0.3 ml) 及 苯磺醯胺 (0.29 g) 可製得 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.17 g) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.2$ and 1.9Hz), 7.56(1H, dd, $J=8.6$ and 1.2Hz), 7.60-7.68(3H, m), 7.69-7.74(1H, m), 7.78(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.99-8.02(2H, m), 8.34(1H, s), 12.57(1H, brs)

IR(Nujol): 1702 cm^{-1}

mp: $211-212^\circ\text{C}$

例 60-3

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.27 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.32 g)，DBU (0.31 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺 (0.37 g) 可製得 (E)-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.25 g) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.52(3H, s), 5.74(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35-7.83(15H, m), 7.87(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.39(1H, s), 12.35(1H, brs).

IR(Nujol): 1687 cm^{-1}

mp: $241-242^\circ\text{C}$

五、發明說明(2/2)

例 60-4

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.22 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.16 g)，DBU (0.15 ml) 及 1-戊烯-1-磺醯胺 (0.15 g) 可製得 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-(((E)-1-戊烯基-1-磺醯基)胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.1 g) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.42-1.48(2H, m), 2.21-2.27(2H, m), 2.53(3H, s), 5.74(2H, s), 6.77-6.83(2H, m), 6.87-6.92(1H, m), 7.38(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=7.8$ and 2.1Hz), 7.61-7.67(3H, m), 7.79(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35(1H, s), 12.20(1H, brs)
 IR(Nujol): 1682 cm^{-1}
 mp: $201-202^\circ\text{C}$

例 60-5

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.25 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.18 g)，DBU (0.18 ml) 及 (4-乙烯苯)磺醯胺 (0.22 g) 可製得 1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-6-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.1 g) 之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51(3H, s), 5.46(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.74(2H, s), 6.02(1H, d, $J=17.7\text{Hz}$), 6.75-6.84(2H, m), 7.34-7.85(11H, m), 7.97(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 12.51(1H, brs)
 IR(Nujol): 1694 cm^{-1}

例 60-6

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.25 g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.18 g)，DBU (0.18 ml) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (0.2 g) 可製得 1-(2-氯-4-苯

五、發明說明 (318)

基苄基)-3-甲基-6-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶

(0.1g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.36(3H, s), 2.50(3H, s), 5.72(2H, s), 6.02(1H, d, $J=17.7\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.37-7.48(5H, m), 7.52(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.27(1H, s), 12.50(1H, brs)

IR(Nujol): 1706 cm^{-1}

mp: $188-190^\circ\text{C}$

例 61-1

仿例 1 之方法，由 1-(4-溴-2-氯苄基)-6-羧基-3-甲基-1H-吡啶 (0.25g)，N,N'-羰基二咪唑 (0.21g)，DBU (0.2ml) 及 1-戊磺醯胺 (0.2g) 可製得 1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-6-(1-戊磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.25g) 之淡黃色不定形物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.82(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24-1.40(4H, m), 1.67-1.73(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.67(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8.3$ and 1.9Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 12.06(1H, brs)

IR(Nujol): 1694 cm^{-1}

例 61-2

仿例 1 之方法，由 1-(4-溴-2-氯苄基)-6-羧基-3-甲基-1H-吡啶 (0.25g)，N,N'-羰基二咪唑 (0.21g)，DBU (0.2ml) 及苯磺醯胺 (0.21g) 可製得 6-(苯磺醯胺甲醯基)-1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (0.19g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8.3$ and 1.9Hz), 7.56(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(2H, brt, $J=6.6\text{Hz}$), 7.71(1H, brd, $J=7.1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.80-7.84(1H, m), 8.01(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.29(1H, s), 12.58(1H, brs)

IR(Nujol): 1702 cm^{-1}

mp: $213-215^\circ\text{C}$

五、發明說明(319)

例 61-3

仿例 1 之方法，由 1-(4-溴-2-氯苄基)-6-羧基-3-甲基-1H-吡啶 (0.25 g)，N,N'-羰基二咪唑 (0.21 g)，DBU (0.2 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺 (0.24 g) 可製得 (E)-1-(4-溴-2-氯苄基)-3-甲基-6-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-1H-吡啶 (0.18 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43-7.48(4H, m), 7.53(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=8.5$ and 1.3Hz), 7.67(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 12.35(1H, brs)

IR(Nujol): 1691 cm^{-1}

mp: $211.5-212.5^\circ\text{C}$

例 62-1

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃 (0.27 g)，N,N'-羰基二咪唑 (0.26 g)，DBU (0.26 ml) 及 1-戊烯-1-磺醯胺 (0.26 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(((E)-1-戊烯基-1-磺醯基)胺甲醯基)苯駢[b]呋喃 (0.095 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.48(2H, m), 2.23(2H, quartet, $J=7.3\text{Hz}$), 2.41(3H, s), 4.08(2H, s), 6.76(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.83-6.90(1H, m), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.60(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.96(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 12.07(1H, brs)

IR(Nujol): 1659 cm^{-1}

mp: $158-159^\circ\text{C}$

例 62-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基

五、發明說明 (320)

駢 [b] 呋喃 (0.27 g), N, N'-羰基二咪唑 (0.26 g), DBU (0.26 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基)-磺醯胺 (0.31 g) 可製得 (E)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)-磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 呋喃 (0.14 g) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.40-7.57(6H, m), 7.62(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.69-7.72(2H, m), 7.83(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.97(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)
 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1685 cm^{-1}
 mp : $184-185^\circ\text{C}$

例 62-3

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (0.27 g), N, N'-羰基二咪唑 (0.26 g), DBU (0.26 ml) 及 4-乙烯苯磺醯胺 (0.31 g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)-磺醯胺甲醯基) 苯駢 [b] 呋喃 (0.23 g) 之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 5.46(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 6.01(1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=17.7$ and 11.1Hz), 7.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 7.57(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.91-7.94(3H, m), 12.40(1H, brs)
 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1684 cm^{-1}
 mp : $210-211^\circ\text{C}$

例 63-1

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (0.25 g), N, N'-羰基二咪唑 (0.23 g), DBU (0.22 ml) 及 1-戊磺醯胺 (0.22 g) 可製得 3-(2-氯-4-苯基

五、發明說明(續)

苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)苯駢[b]呋喃(0.2g)

之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.77(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.19-1.35(4H, m), 1.61-1.67(2H, m), 2.45(3H, s), 3.45-3.55(2H, m), 4.14(2H, s), 7.25(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.0$ and 1.8Hz), 7.61(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.65(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.7$ and 1.8Hz), 8.05(1H, s), 12.01(1H, brs)

IR(Nujol): 1685 cm^{-1}

mp: $150-151^\circ\text{C}$

例 63-2

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.25g)， N,N' -羧基二咪唑(0.23g)，DBU(0.22ml)及苯磺醯胺(0.23g)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.18g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.43(3H, s), 4.12(2H, s), 7.22(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57-7.62(3H, m), 7.63-7.69(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.95-8.00(3H, m), 12.45(1H, brs)

IR(Nujol): 1703 cm^{-1}

mp: $185-186^\circ\text{C}$

例 63-3

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基苯駢[b]呋喃(0.25g)， N,N' -羧基二咪唑(0.23g)，DBU(0.22ml)及(E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺(0.27g)可製得(E)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)苯駢[b]呋喃(0.28g)之白色結晶。

五、發明說明 (324)

(0.18 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基) 磺醯胺 (0.21 g) 可製得 (E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基) 磺醯胺甲酰基) 苯駢 [b] 呋喃 (0.13 g) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.40(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42-7.47(5H, m), 7.49(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.74-7.77(1H, m), 7.82(1H, dd, $J=8.7$ and 1.9Hz), 7.99(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 12.20(1H, brs)

IR(Nujol): 1687 cm^{-1}

mp: $214-215^\circ\text{C}$

例 65-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸 (100 mg) 及 (4-甲苯基) 磺醯胺 (76 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯) 磺醯胺甲酰基]-3H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶 (84 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.35(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.01-8.12(3H, m)

Mass(ESI): m/z 487 (M-1)

mp: $127-128^\circ\text{C}$

例 65-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸 (100 mg) 及 (4-乙烯基) 磺醯胺 (82 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯基) 磺醯胺甲酰基]-3H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶 (96 mg) 之無色結晶。

五、發明說明 (33)

例 64-1

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-羧基-2-甲基
 駢 [b] 呋喃 (0.21g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.19g)，DBU
 (0.18ml) 及 1-戊磺醯胺 (0.18g) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄
 基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基) 駢 [b] 呋喃 (0.07g)
 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23-1.29(2H, m), 1.31-1.38(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=8.3$ and 2.1Hz), 7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.6$ and 1.9Hz), 7.99(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 11.95(1H, brs)
 IR(Nujol): 1688 cm^{-1}
 mp: $133-134.5^\circ\text{C}$

例 64-2

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-羧基-2-甲基
 駢 [b] 呋喃 (0.21g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.19g)，DBU
 (0.18ml) 及 苯磺醯胺 (0.18g) 可製得 5-苯磺醯胺甲醯基
 -3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基駢 [b] 呋喃 (0.21g) 之白色
 結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.39(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
 7.45(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.58(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.68-
 7.72(1H, m), 7.74(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=8.7$ and 1.8Hz), 7.93(1H, d,
 $J=1.7\text{Hz}$), 7.96-7.99(2H, m), 12.45(1H, brs)
 IR(Nujol): 1703 cm^{-1}
 mp: $176-177^\circ\text{C}$

例 64-3

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-羧基-2-甲基
 駢 [b] 呋喃 (0.21g)，N,N'-羧基二咪唑 (0.19g)，DBU

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(324)

(0.18 ml) 及 (E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺 (0.21 g) 可製得 (E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)苯駢[b]呋喃 (0.13 g) 之白色結晶。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 2.40(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.3Hz), 7.42-7.47(5H, m), 7.49(1H, d, J=15.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.7Hz), 7.64(1H, d, J=15.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.77(1H, m), 7.82(1H, dd, J=8.7 and 1.9Hz), 7.99(1H, d, J=1.8Hz), 12.20(1H, brs)

IR(Nujol): 1687 cm⁻¹

mp: 214-215°C

例 65-1

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (100 mg) 及 (4-甲苯基)磺醯胺 (76 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (84 mg) 之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=1Hz), 8.01-8.12(3H, m)

Mass(ESI): m/z 487 (M-1)

mp: 127-128°C

例 65-2

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (100 mg) 及 (4-乙烯基)磺醯胺 (82 mg) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (96 mg) 之無色結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 5.42(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 5.89(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.65-6.80(2H, m), 7.21(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.50-7.59(3H, m), 8.04-8.14(4H, m)

Mass(ESI): m/z 499 (M-1)

mp: 194-195°C

例 65-3

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (100mg) 及 (E)-(2-苯乙烯)磺醯胺 (82mg) 可製得 (E)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(4-苯乙烯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (96mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.21(2H, m), 7.37-7.46(2H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.82(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.0(1H, s)

Mass(ESI): m/z 499 (M-1)

mp: 192-194°C

例 65-4

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (165mg) 及 5-氯噻吩-2-磺醯胺 (140mg) 可製得 5-((5-氯噻吩-2-磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (150mg) 之白粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.55(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.52(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs)

Mass(ESI): m/e 513 (M-H)⁻

mp: 206-207°C

例 65-5

五、發明說明 (a>b)

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(166mg)及 5-溴嘧吩-2-磺醯胺(176mg)可製得 5-((5-溴嘧吩-2-磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(152mg)之白粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.64(3H, s), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.74(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs)

Mass(ESI): m/e 557, 559 (M-H)⁻

mp: 168-169°C

例 66-1

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及 (E)-(2-苯乙烯)-磺醯胺(72mg)可製得 (E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(77mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.38-7.46(3H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.68(1H, brs), 7.81(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.0(1H, brs)

Mass(ESI): m/z 545 (M-1)

mp: 204-205°C

例 66-2

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及 (4-乙烯苯)-磺醯胺(72mg)可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(96mg)之無色結晶。

五、發明說明(327)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 5.44(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 5.89(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=16$ and 10Hz), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69(1H, brs), 8.03-8.15(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 545 (M-1)

mp : 208-210°C

例 67-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及(4-乙烯苯)-磷醯胺(73mg)可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯苯)磷醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(70mg)

之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 5.42(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 5.85(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=16$ and 10Hz), 6.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38-7.52(6H, m), 7.59(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, brs), 8.01-8.12(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 541 (M-1)

mp : 178-179°C

例 67-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及(E)-(2-苯乙烯)-磷醯胺(73mg)可製得(E)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(2-苯乙烯)磷醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶(78mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.61(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.34-7.60(11H, m), 7.71(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.6(1H, brs)

Mass(ESI) : m/z 541 (M-1)

mp : 216-218°C

例 67-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明(228)

咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及5-氯嘧吩-2-磺醯胺(79mg)可製得3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-[(5-氯嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(78mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.69(3H, s), 5.60(2H, s), 6.84-6.91(2H, m), 7.34-7.50(4H, m), 7.52-7.60(2H, m), 7.67-7.74(2H, m), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI): m/z 555 (M-1)
 mp: 210-212°C

例 67-4

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)-磺醯胺(136mg)可製得3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(221mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.39(3H, s), 2.67(3H, s), 5.62(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36-7.50(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI): m/z 529 (M-1)
 mp: 171-173°C
 例 67-5

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及5-溴嘧吩-2-磺醯胺(192mg)可製得5-[(5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(198mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.68(3H, s), 5.61(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36-7.50(4H, m), 7.57(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI): m/z 601 (M-1) - 330 -
 mp: 205-207°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(29)

例 67-6

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-乙苯)-磺醯胺(147mg)可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-[(4-乙苯)磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(213mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.63-2.75(5H, m), 5.62(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36-7.50(4H, m), 7.60(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 529 (M-1)

mp: 205-206°C

例 68

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(58mg)及苯磺醯胺(36mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(53mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.32-7.39(2H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.59(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, brs), 8.05-8.14(4H, m).

Mass(ESI): m/z 521 (M-1)

mp: 225-226°C

例 69

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(30mg)及苯磺醯胺(17mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(5-

五、發明說明 (230)

氣嘍吩-2-基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

(27mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46-7.54(2H, m), 7.59-7.65(2H, m), 8.04-8.19(4H, m).

Mass(ESI): m/z 555 (M-1)

mp: 215-217°C

例 70-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (42mg) 及 1-戊磺醯胺 (29mg) 可製得 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (42mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.22(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.58-2.68(5H, m), 3.51-3.59(2H, m), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, brs), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.81(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 461 (M-1)

mp: 138-139°C

例 70-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (42mg) 及 苯磺醯胺 (30mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (30mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.59-2.70(5H, m), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, brs), 7.51-7.68(3H, m), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 467 (M-1)

mp: 167-168°C

五、發明說明(續)

例 70-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(42mg)及(4-甲苯)磺醯胺(33mg)可製得 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(33mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.41(3H, s), 2.60-2.70(5H, m), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.37(3H, m), 8.01-8.10(4H, m).

Mass(ESI): m/z 481 (M-1)

mp: 190-191°C

例 70-4

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(42mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(35mg)可製得(E)-3-(2-氯-4-乙苄基)-2-甲基-5-[(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(33mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.23(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.57-2.68(5H, m), 5.55(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.31(1H, brs), 7.36-7.46(3H, m), 7.55(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 493 (M-1)

mp: 184-185°C

例 71

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙炔苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(125mg)及苯磺醯胺(69mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-乙炔苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(46mg)之淡黃色結晶。

五、發明說明 (>>>)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.37(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 5.80(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=16$ and 10Hz), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.30(1H, overlapped with H_2O), 7.49-7.69(4H, m), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 465 (M-1)

mp: 174-175°C

例 72

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (60mg) 及 苯磺醯胺 (49mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (50mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 2.61(3H, s), 5.54(2H, s), 6.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(1H, d), 7.31(1H, s), 7.48-7.69(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 453 (M-H) $^+$

mp: 213-215°C

例 73

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(正戊基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (110mg) 及 苯磺醯胺 (70mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(正戊基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (81mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.38(4H, m), 1.50-1.68(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 2.62(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs)

Mass(ESI): m/e 509 (M-H) $^+$

mp: 174-175°C

例 74

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-

五、發明說明(333)

咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(102mg)及苯磺醯胺(70mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丁苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(99mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.76-1.95(1H, m), 2.46(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 495 (M-H) $^-$

mp: 183-184°C

例 75

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(141mg)及苯磺醯胺(88mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(環己甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(120mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82-1.76(11H, m), 2.46(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.49-7.69(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 535 (M-H) $^-$

mp: 170-171°C

例 76

仿例1之方法，由(E)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(140mg)及苯磺醯胺(85mg)可製得(E)-5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-(苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(128mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.66(10H, m), 8.01-8.11(2H, m), 8.11-8.30(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 541 (M-H) $^-$

mp: 262-263°C

五、發明說明(334)

例 77

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(98mg)及苯磺醯胺(57mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(8mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.30-7.45(5H, m), 7.48-7.66(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 545 (M-H) $^-$

mp: 190-191°C

例 78

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(65mg)及苯磺醯胺(50mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(51mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 3.81(3H, s), 5.51(2H, s), 6.80(2H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.50(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 469 (M-H) $^-$

mp: 151-152°C

例 79

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(61mg)及苯磺醯胺(45mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-異丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(53mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 4.53(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 7.48-7.70(3H, m), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.20(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 497 (M-H) $^-$

mp: 177-179°C

五、發明說明 (225)

例 80

仿例 1 之方法，由 3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(75mg)及苯磺醯胺(51mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-(正丁氧基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(88mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39-1.57(2H, m), 1.69-1.82(2H, m), 2.63(3H, s), 3.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.13-8.20(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 511 (M-H) $^+$

mp: 181-182°C

例 81

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(45mg)及苯磺醯胺(301mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(46mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95-1.90(11H, m), 2.62(3H, s), 3.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.01(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 7.99-8.09(2H, m), 8.12-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 551 (M-H) $^+$

mp: 122-125°C

例 82

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(103mg)及苯磺醯胺(56mg)可製得 5-(苯磺醯

五、發明說明 (226)

胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(54mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 3.12(3H, s), 3.98(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57(1H, dd, $J=8$ and 5Hz), 6.78(2H, s), 7.10(1H, s), 7.38-7.67(4H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.21(3H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

mp: 104-105°C

例 83

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(131mg)及苯磺醯胺(92mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(53mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.52(2H, s), 6.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.20(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 485 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

mp: 165-166°C

例 84

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(99mg)及苯磺醯胺(64mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲亞磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(90mg)之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 2.78(3H, s), 5.63(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50-7.71(3H, m), 7.88(1H, s), 8.05-8.15(2H, m), 8.15-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 501 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

mp: 230-231°C

五、發明說明(37)

例 85

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100mg)及苯磺醯胺(62mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(118mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.48(3H, s), 3.29(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.70-7.80(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13-8.18(2H, m).

Mass(ESI): m/z 517 (M-H) $^-$

例 86

仿例 1 之方法，由 3-(4-(苄胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(70mg)及苯磺醯胺(41mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-(苄胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(55mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.45(3H, s), 4.23(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 6.49(1H, dd, $J=2$ and 8Hz), 6.61-6.68(3H, m), 7.20-7.32(5H, m), 7.65(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J=1$ and 8Hz), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 544 (M-H) $^-$

例 87

仿例 1 之方法，由 3-(4-(正丁胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(45mg)及苯磺醯胺(29mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-(正丁胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(50mg)之淡黃色結晶。

五、發明說明 (228)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.89(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.30-1.42(2H, m), 1.43-1.55(2H, m), 2.47(3H, s), 2.93(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 5.97(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J=1$ and 8Hz), 8.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 510 (M-H) $^+$

例 88

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (55 mg) 及 苯磺醯胺 (38 mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(N,N-二甲胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (60 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 2.89(6H, s), 5.68(2H, s), 6.60(1H, dd, $J=2$ and 8Hz), 6.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.64(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 482 (M-H) $^+$

例 89

仿例 1 之方法，由 3-(4-(乙醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (98 mg) 及 苯磺醯胺 (64 mg) 可製得 3-(4-(乙醯胺基)-2-氯苄基)-5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (92 mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.02(3H, s), 2.44(3H, s), 5.73(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.70(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97-8.00(3H, m), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 496 (M-H) $^+$

例 90

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-

五、發明說明 (339)

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(69mg)及苯磺醯胺(41mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(甲磺醯胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(61mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.47(3H, s), 3.04(3H, s), 5.77(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.71(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 532 (M-H) $^-$.

例 91

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(240mg)及苯磺醯胺(163mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(284mg)之淡棕色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.47(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=2$ and 8Hz), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.43(1H, s).

Mass(ESI): m/z 484 (M-H) $^-$.

例 92

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(199mg)及苯磺醯胺(142mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(115mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60-7.69(2H, m), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10-8.19(2H, m), 9.99(1H, s), 12.25(1H, brs)

Mass(ESI): m/z 467 (M-1)

mp: 253-255°C

五、發明說明(40)

例 93

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻唑啉-2,4-二酮-5-亞基)甲基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-羧酸 (59mg) 及 苯磺醯胺 (32mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲酰基)-3-[2-氯-4-[(2,4-二氧-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉 (46mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 5.89(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.60-7.75(3H, m), 7.79(1H, s), 7.86(1H, s), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.05(2H, m), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 566 (M-1)

mp: 271-274°C

例 94

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-羧酸 (65mg) 及 苯磺醯胺 (48mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲酰基)-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉 (67mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.47(3H, s), 5.81(2H, s), 6.85(1H, dt, $J=1$ and 8Hz), 7.15(1H, dt, $J=2$ and 8Hz), 7.58-7.67(3H, m), 7.73(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 457 (M-H) $^+$

例 95

仿例 1 之方法，由 2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉-5-羧酸 (70mg) 及 苯磺醯胺 (45mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲酰基)-2-甲基-3-(2,4,6-三氯苄基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啉 (82mg) 之白色結晶。

五、發明說明 (241)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.68(3H, s), 5.85(2H, s), 7.67(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.73-7.81(3H, m), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 507 (M-H) $^+$

例 96

仿例 1 之方法，由 2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (140mg) 及 苯磺醯胺 (89mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3-(2,3,4-三氯苄基)-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶 (141mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 5.82(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.70(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 507 (M-H) $^+$

例 97

仿例 1 之方法，由 3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (100mg) 及 苯磺醯胺 (67mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯-5-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶 (108mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.80(2H, s), 6.97(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.65(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 491 (M-H) $^+$

例 98

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (70mg) 及 苯磺醯胺 (39mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-碘苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶 (58mg) 之白色結晶。

五、發明說明 (342)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.47(3H, s), 5.78(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60-7.67(3H, m), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 565 (M-H) $^-$

例 99

仿例 1 之方法，由 3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (55mg) 及 苯磺醯胺 (38mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-((2,5-二氯嘧吩-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (57mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.57(3H, s), 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 479 (M-H) $^-$

例 100

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (80mg) 及 苯磺醯胺 (55mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4,5-亞甲二氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (43mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.49(3H, s), 5.72(2H, s), 6.03(2H, s), 6.42(1H, s), 7.20(1H, s), 7.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 483 (M-H) $^-$

例 101

仿例 1 之方法，由 3-((2-氯嘧啶-3-基)甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (80mg) 及 苯磺醯胺 (54mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-((2-氯嘧啶-3-基)

五、發明說明 (34)

甲基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(20mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.53(3H, s), 5.92(2H, s), 7.56-7.72(4H, m), 7.78-8.00(8H, m), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 490 (M-H) $^+$

例 102-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(90mg)及苯磺醯胺(57mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(90mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.61-7.67(3H, m), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01-8.03(3H, m), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 507 (M-H) $^+$

例 102-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及 1-戊磺醯胺(98mg)可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(143mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.27-1.52(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.79(1H, brs), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.75(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 501 (M-1)

mp: 154-155°C

例 102-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及 4-(甲苯)

五、發明說明 (344)

磺醯胺 (111mg) 可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶 (176mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, brs), 8.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 521 (M-1)

mp: 174-175°C

例 103

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸 (65mg) 及苯磺醯胺 (42mg) 可製得 5-苯磺醯胺甲醯基-3-(1-溴苯-2-基甲基)-2-甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶 (67mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.45(3H, s), 6.06(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60-7.80(5H, m), 7.89-7.94(2H, m), 7.99-8.03(3H, m), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 533 (M-H) $^+$

例 104-1

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸 (328mg) 及戊磺醯胺 (183mg) 可製得 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-(戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑啉 [4,5-b] 吡啶 (184mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.43(4H, m), 1.73-1.88(2H, m), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.43-3.55(2H, m), 5.79(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52-7.86(4H, m), 8.02(1H, s), 8.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.85(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 541, 543 (M-H) $^+$

mp: 210-211°C

五、發明說明(345)

例 104-2

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(328mg)及苯磺醯胺(191mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(278mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 2.67(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41-7.88(7H, m), 7.90(1H, s), 8.02-8.12(2H, m), 8.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 547, 549 (M-H^-)

mp: 229-230°C

例 104-3

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(337mg)及(E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺(228mg)可製得(E)-3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(268mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 2.73(3H, s), 5.80(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.32-7.72(8H, m), 7.77(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.80-7.87(1H, m), 7.99(1H, s), 8.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.07(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 573, 575 (M-H^-)

mp: 262-263°C

例 104-4

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(248mg)及(4-甲苯)磺醯胺(156mg)可製得 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶

五、發明說明 (346)

(190mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.38(3H, s), 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.81(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 7.96(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 561, 563 (M-H) $^-$.

mp: 227-228°C

例 104-5

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (250mg) 及 (4-乙烯苯) 磺醯胺 (165mg) 可製得 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (186mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.80(2H, s), 5.85(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=17$ and 10Hz), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 8.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 573, 575 (M-H) $^-$.

mp: 234-236°C

例 104-6

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (249mg) 及 5-氯嘧吩-2-磺醯胺 (180mg) 可製得 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-5-((5-氯嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (207mg) 之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 587, 589 (M-H) $^-$.

mp: 213-214°C

五、發明說明(447)

例 105

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及戊磺醯胺(92mg)可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-(戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(159mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.89(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.28-1.50(4H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.60(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.50(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, brs), 8.02(1H, s), 9.80(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 527 (M-1)

mp: 148-149°C

例 106-1

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及(4-甲苯)磺醯胺(104mg)可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(161mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.59(3H, s), 2.68(3H, s), 5.50(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.38(3H, m), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.90(1H, brs), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 547 (M-1)

mp: 206-208°C

例 106-2

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(111mg)可製得(E)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(162mg)之無色結晶。

五、發明說明 (248)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 2.72(3H, s), 5.50(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.31(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.39-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.67(1H, brs), 7.81(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 10.01(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 559 (M-1)

mp: 225-227°C

例 106-3

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 5-氯嘧吩-2-磺醯胺 (150mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-[(5-氯嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (191mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 2.70(3H, s), 5.50(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.67(1H, brs), 7.76(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.96(1H, s).

Mass(ESI): m/z 573 (M-1)

mp: 214-215°C

例 106-4

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (4-乙烯基)磺醯胺 (139mg) 可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (208mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.43(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 5.88(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=16$ and 10Hz), 7.34(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.55(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.10(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 559 (M-1)

mp: 204-205°C

五、發明說明(349)

例 106-5

仿例 1 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-溴噻吩-2-磺醯胺(184mg)可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(238mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 5.74(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.70(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 7.87(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

mp: 210-211°C

例 107-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(135mg)及苯磺醯胺(88mg)可製得 5-苯磺醯胺甲醯基-3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(81mg)之淡棕色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 5.89(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55-7.76(4H, m), 7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 8.43(1H, s).
Mass(ESI): m/e 498 (M-H)⁻

例 107-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及(4-甲苯)磺醯胺(88mg)可製得 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(151mg)之黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 5.89(2H, s), 6.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.88(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 8.43(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/e 512 (M-H)⁻

五、發明說明(350)

例 107-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180 mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(137 mg)可製得(E)-3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(183 mg)之黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 5.90(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38-7.47(3H, m), 7.49(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.70-7.80(2H, m), 7.84(1H, s), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.42(1H, s).

Mass(ESI): m/e 524 (M-H) $^+$

例 107-4

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180 mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(137 mg)可製得 3-(2-氯-4-硝苄基)-2,7-二甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(85 mg)之黃色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.48(3H, s), 2.60(3H, s), 5.48(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.91(2H, s), 6.02(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=18$ and 12Hz), 6.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67-7.78(3H, m), 7.97(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.44(1H, s).

Mass(ESI): m/e 524 (M-H) $^+$

例 108

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(32 mg)及苯磺醯胺(25 mg)可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-氟苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(24 mg)之淡黃色粉。

五、發明說明(251)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45-7.70(4H, m), 7.81(1H, s), 8.06-8.20(4H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 464 (M-H) $^+$

mp: 242-243°C

例 109-1

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(119mg)可製得(E)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-

咪唑駢[4,5-b]吡啶(152mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.64(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.38-7.48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.78-7.85(2H, m), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.97(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 533 (M-1)

mp: 140-142°C

例 109-2

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(119mg)可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(41mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.44(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 5.88(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68-6.80(2H, m), 7.47(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 8.08-8.16(4H, m).

Mass(ESI): m/z 533 (M-1)

mp: 157-158°C

例 109-3

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲

五、發明說明(252)

基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及5-氯咪吩-2-磺醯胺(128mg)可製得3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-5-((5-氯咪吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(189mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.46(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.80(1H, brs), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 547 (M-1)

mp: 170-171°C

例 109-4

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及5-溴咪吩-2-磺醯胺(157mg)可製得5-((5-溴咪吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(203mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.46(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.79(1H, brs), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 593 (M-1)

mp: 172-173°C

例 110

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-苄基苄基)-2-甲基駢[b]咪吩-5-羧酸(90mg)及苯磺醯胺(54mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苄基苄基)-2-甲基駢[b]咪吩(65mg)之白色結晶。

五、發明說明(25)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.46(3H, s), 4.30(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.45(4H, m), 7.58-7.70(5H, m), 7.76-7.80(2H, m), 7.97(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 530 (M-H) $^-$

例 111-1

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (200mg) 及 5-氯噻吩-2-磺醯胺 (157mg) 可製得 1-(2-氯-4-苯基苄基)-6-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲基)-3-甲基-1H-吡啶 (39mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.48(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.34-7.47(3H, m), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.64-7.68(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 8.11(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 554 (M-H) $^-$

例 111-2

仿例 1 之方法，由 6-羧基-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (200mg) 及 5-溴噻吩-2-磺醯胺 (193mg) 可製得 6-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲基)-1-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲基-1H-吡啶 (197mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.35-7.48(3H, m), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63-7.67(3H, m), 7.73-7.77(2H, m), 8.10(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 600 (M-H) $^-$

例 112

仿例 1 之方法，由 3-(1-溴苯-2-基甲基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (209mg) 及 5-溴噻吩-2-磺醯胺 (166mg) 可製得 3-(1-溴苯-2-基甲基)-5-((5-溴

五、發明說明 (354)

噻吩-2-基)磷醯胺甲醯基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢

[4,5-b]吡啶(216mg)之白色粉。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 631, 633, 635 (1:2:1, M-H) $^+$

mp: 247-248°C

例 113

將(E)-5-(苯磷醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(42mg)懸浮於氯仿(4ml)、1,4-二噁烷(2ml)及甲醇(2ml)中,加入氧化鉑(2mg)。於室溫及1大氣壓氫氣下攪拌6.5小時。過濾並蒸除溶劑。由矽膠柱層析(氯仿/甲醇=20/1)並由乙酸乙酯/己烷結晶可得5-(苯磷醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之白色粉(18mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.32(6H, m), 7.49-7.67(3H, m), 8.02-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI): m/e 543 (M-H) $^+$

mp: 180-181°C

例 114

將5-(苯磷醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-硝苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(245mg)懸浮於乙醇(3ml),加入還原鐵(141mg)及乙酸(0.289ml),加熱回流過夜。濾經Celite,將濾液以甲醇/氯仿(1/4)洗,並減壓濃縮濾液。加入飽和碳酸氫鈉溶液,水及甲醇/氯仿(1/4)混合

五、發明說明 (355)

溶劑並鹼化水層。濾經 Celite，將濾液以甲醇/氯仿 (1/9) 洗。將濾液分層，將有機層於無水硫酸鎂下乾燥並過濾。減壓濃縮濾液可得粗製物之淡棕色粉。將粗製物 (100 mg) 於 N,N-二甲基甲醯胺-水可得 3-(4-胺基-2-氯苄基)-5-(苯磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (75 mg) 之棕色結晶 (75 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.50(3H, s), 5.62(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67(1H, s), 7.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).
Mass(ESI): m/z 454(M-H) $^-$

例 115

由 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (170 mg) 可製得 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(羥甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (80 mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD})$: 2.64(3H, s), 4.68(2H, s), 5.59(2H, s), 6.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13-8.19(2H, m).
Mass(ESI): m/z 469 (M-1)
mp: 198-199°C

例 116

於含 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-甲醯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (95 mg, 0.20 mmol) 之第三丁醇 (2 ml) 及水 (0.5 ml) 中，於室溫下加入 2-甲基-2-丁烯 (63 mg, 0.09 mmol) 及二氫磷酸鈉 (32 mg, 0.20 mmol)。加入亞氨酸鈉 (63 mg, 0.56 mmol) 並於室溫攪拌。1 小時後，加入 2-甲基-2-丁烯 (63 mg, 0.90 mmol) 及二氫磷酸鈉

五、發明說明 (356)

(32mg, 0.20mmol)。2小時後，加入1,4-二噁烷(2ml)並加熱至60℃。當溶液澄清後於室溫下攪拌1小時。加入水並以1N HCl調至pH4。於冰冷卻下攪拌0.5小時後過濾可得無色粉(97mg)。將粉懸浮於丙酮，加熱並於室溫攪拌0.5小時後可得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(70mg)之無色結晶(70mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.48(3H, s), 5.90(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.08(3H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/z 483 (M-1)

mp: 155-160℃

例 117

仿製備例14-1之方法，由5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(羥甲基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(58mg)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶。此化合物可不經純化用於下一反應。

例 118

於含酚(12mg, 0.13mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5ml)於冰冷卻下加入NaH(60%油, 5.2mg)。30分後，滴加入5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-((甲磺醯氧基)甲基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(68mg, 0.12mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1ml)，於室溫下攪拌3小時。以冰冷卻後加入水。滴加入1N HCl以調至pH4。以乙酸乙酯萃取，水洗3次，於無水硫酸鎂下乾燥並濃縮。由矽膠

五、發明說明 (357)

薄層層析(氯仿/甲醇=20/1)並由乙酸乙酯結晶可得5-

(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(30mg)之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.62(3H, s), 5.05(2H, s), 5.59(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.91-7.01(3H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.49-7.67(4H, m), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15-8.21(2H, m).

Mass(ESI): m/z 545 (M-1)

mp: 203-205°C

例 119

於含5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(25mg, 0.052mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(0.3ml), 於室溫下加入乙醇(4mg, 0.088mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞醯胺鹽酸鹽(12mg, 0.062mmol)及1-羥苯駢三唑(10mg, 0.075mmol)。3小時後, 加入乙酸乙酯及水並以1N HCl以調至pH4。將有機層以水洗4次, 於無水硫酸鎂下乾燥並濃縮。由矽膠薄層層析(氯仿/甲醇=10/1)並由乙酸乙酯結晶可得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(18mg)之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.40(3H, t, J=8Hz), 2.60(3H, s), 4.40(2H, q, J=8Hz), 5.63(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.59(2H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.15-8.20(3H, m).

Mass(ESI): m/z 511 (M-1)

mp: 196-197°C

例 120

由5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-羧基-2-氯苄基)-2-甲

五、發明說明(58)

基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(29mg)及甲胺/四氫呋喃溶液(2M, 0.05ml)可製得5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-[2-氯-4-(甲胺甲醯基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(18mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD})$: 2.67(3H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.99(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50-7.69(4H, m), 7.96(1H, brs), 8.05-8.15(4H, m).

Mass(ESI): m/z 496 (M-1)

mp: 257-260°C

例121

5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶仿製備例4-7之方法, 由3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)及苯磺醯胺(96mg)可製得目的化合物(139mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.51(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.51-7.69(4H, m), 7.91(1H, br s), 8.17(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 533 (M-1)

mp 231-232°C

例122

仿例1之方法, 由3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)磺醯胺(126mg)可製得3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(221mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 2.64(3H, s), 5.58(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=19\text{Hz}$), 7.25-7.38(6H, m), 7.50(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.00-8.09(4H, m)

Mass(ESI): m/z 555 (M-H)⁺

五、發明說明(359)

例 123

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(135mg)可製得 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(229mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.65(3H, s), 5.37(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 5.79(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=9, 17\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02-7.53(8H, m), 7.63(1H, s), 8.05-8.08(4H, m)

Mass(ESI): m/z 567(M-H) $^-$

例 124

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(135mg)可製得 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(227mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98-7.17(3H, m), 7.29-7.53(11H, m), 7.63(1H, s), 7.77(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 567(M-H) $^-$

例 125

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-氯噻吩-2-磺醯胺(145mg)可製得 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(227mg)之白色結晶。

五、發明說明 (260)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 5.57(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.29-7.39(4H, m), 7.50(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.75(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI) : m/z 581(M-H) $^-$

例 126

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 5-溴嘧吩-2-磺醯胺 (178mg) 可製得 5-((5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基)3-(E)-(2-氯-4-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (226mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.68(3H, s), 5.57(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00-7.16(3H, m), 7.28-7.38(4H, m), 7.51(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.70(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI) : m/z 627(M-H) $^-$

例 127

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 1-戊磺醯胺 (111mg) 可製得 3-(2-氯-4-(E)-(2-苯乙烯基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (202mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.03(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22-1.43(4H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.67(3H, s), 3.53(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.29-7.36(4H, m), 7.49(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI) : m/z 537(M+H) $^+$

例 128

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲

五、發明說明 (26)

基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)磺醯胺(127mg)可製得3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(193mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.42(3H, s), 2.02(3H, s), 2.86(4H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13-7.33(8H, m), 8.02-8.09(4H, m)

Mass(ESI): m/z 557(M-H) $^-$

例 129

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(226mg)可製得3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(174mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.43(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16-7.33(6H, m), 7.64(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04-8.14(4H, m) Mass(ESI): m/z 569(M-H) $^-$

例 131

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(226mg)可製得3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(242mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.57(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.32(7H, m), 7.42-7.45(3H, m), 7.53(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 569(M-H) $^-$

五、發明說明 (262)

例 131

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-氯噻吩-2-磺醯胺(243mg)可製得 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(199mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 2.92(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16-7.32(6H, m), 7.78(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 583(M-H) $^-$

例 132

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-溴噻吩-2-磺醯胺(298mg)可製得 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(263mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.12-7.30(6H, m), 7.74(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 629(M-H) $^-$

例 133

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 1-戊磺醯胺(186mg)可製得 3-(2-氯-4-(2-苯乙基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(166mg)之白色結晶。

五、發明說明 (b)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.47(4H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 3.56(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13-7.80(6H, m), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 537(M-H) $^+$

例 134

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (230mg) 及 (4-甲苯)磷醯胺 (145mg) 可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磷醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (259mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.64(3H, s), 5.06(2H, s), 5.52(2H, s), 6.78-6.88(2H, m), 7.12(1H, s), 7.29-7.43(7H, m), 8.03-8.07(4H, m)

Mass(ESI): m/z 559(M-H) $^+$

例 135

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (4-乙烯苯)磷醯胺 (135mg) 可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磷醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (214mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 5.07(2H, s), 5.42(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 5.86(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.67-6.90(3H, m), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32-7.43(5H, m), 7.52(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02-8.13(4H, m)

Mass(ESI): m/z 571(M-H) $^+$

例 136

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (E)-(2-苯乙烯)磷醯胺 (135mg) 可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基

五、發明說明(364)

-5-(E)-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶(212mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.13(3H, s), 5.06(2H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 7.10-7.18(2H, m), 7.32-7.43(8H, m), 7.50-7.53(2H, m), 7.82(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 571(M-H) $^-$

例 137

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-氯嘧吩-2-磺醯胺(145mg)可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-5-((5-氯嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶(178mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.67(3H, s), 5.06(2H, s), 5.51(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32-7.42(5H, m), 7.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 585(M-H) $^-$

例 138

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-溴嘧吩-2-磺醯胺(178mg)可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-5-((5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b] 吡啶(227mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.63(3H, s), 5.05(2H, s), 5.52(2H, s), 6.80(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.32-7.42(5H, m), 7.72(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 630(M-H) $^-$

五、發明說明(265)

例 139

仿例 1 之方法，由 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 1-戊磺醯胺(111mg)可製得 3-(4-苄氧基-2-氯苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(184mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.30-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.64(3H, s), 3.53(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 5.51(2H, s), 6.74(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.40(5H, m), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 539(M-H) $^-$

例 140

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)磺醯胺(124mg)可製得 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(211mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.97-1.36(5H, m), 1.67-1.87(6H, m), 2.41(3H, s), 2.63(3H, s), 3.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.77(2H, s), 7.01(1H, s), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02-8.07(4H, m)

Mass(ESI): m/z 565(M-H) $^-$

例 141

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(133mg)可製得 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑啉[4,5-b]吡啶(203mg)之白色結晶。

五、發明說明 (abb)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.98-1.38(5H, m), 1.68-1.88(6H, m), 2.64(3H, s), 3.75(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.43(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 5.87(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.69-6.78(3H, m), 7.00(1H, s), 7.53(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.12(4H, m)

Mass(ESI): m/z 577(M-H) $^-$

例 142

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (E)-(2-苯乙烯)磷醯胺 (133mg) 可製得 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯)磷醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (193mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.96-1.36(5H, m), 1.68-1.84(6H, m), 2.64(3H, s), 3.72(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.69-6.74(2H, m), 7.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.36-7.46(3H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.81(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 577(M-H) $^-$

例 143

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 5-氣噻吩-2-磷醯胺 (143mg) 可製得 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-5-((5-氣噻吩-2-基)磷醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (155mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.97-1.36(5H, m), 1.37-1.87(6H, m), 2.65(3H, s), 3.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.73-6.82(2H, m), 6.94(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.00(1H, s), 7.76(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 591(M-H) $^-$

例 144

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-

五、發明說明(367)

甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及5-溴噻吩-2-磺醯胺(175mg)可製得5-((溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(178mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.97-1.36(5H, m), 1.68-1.87(6H, m), 2.64(3H, s), 3.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.72-6.80(2H, m), 7.00(1H, s), 7.08(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 537(M-H) $^-$

例 145

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 1-戊磺醯胺(110 mg)可製得 3-(2-氯-4-((環己甲基)氧)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(178mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.96-1.48(9H, m), 1.68-1.92(8H, m), 2.64(3H, s), 3.53(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.72(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 6.70-6.76(2H, m), 6.78(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 545(M-H) $^-$

例 146

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(181mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.41(3H, s), 2.50(3H, s), 2.63(3H, s), 5.52(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.37(3H, m), 8.00-8.07(4H, m).

Mass(ESI): m/z 499(M-1)

mp 180-181°C

五、發明說明(368)

例 147

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(174mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.50(3H, s), 2.64(3H, s), 5.44(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 5.88(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.71(2H, dd, $J=18, 11\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.14(4H, m).

Mass(ESI): m/z 513(M+1)

mp 197-198°C

例 148

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-(E)-[(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(174mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.23-7.33(1H, overlapped with H_2O), 7.36-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.81(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.01(1H, br s).

Mass(ESI): m/z 513(M+1).

mp 175-176°C

例 149

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-5-[(5-氯咪吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(174mg)之無色結晶。

五、發明說明 (269)

基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(186mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 2.65(3H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=8,2\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 528(M+1)

mp 170-171°C

例 150

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-5-[(5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(211mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02-7.13(2H, m), 7.31(1H, br s), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI): m/z 572(M+1)

mp 169-170°C

例 151

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-(甲硫基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(169mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.26-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.47(3H, s), 2.64(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 5.52(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=8,1\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.81(1H, br s).

Mass(ESI): m/z 481(M+1)

mp 184-185°C

五、發明說明(370)

例 152

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(150mg)及(4-甲苯)-磺醯胺(103mg)可製得 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(173mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 4.39(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.33(2H, m), 7.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.07(5H, m)

Mass(ESI): m/z 525(M-H) $^-$

例 153

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-乙烯基)-磺醯胺(147mg)可製得 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-((4-乙烯基)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(212mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.43(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.64(2H, s), 5.88(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68-6.77(2H, m), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 8.05-8.16(5H, m)

Mass(ESI): m/z 537(M-H) $^-$

例 154

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(E)-(2-苯乙烯)-磺醯胺(147mg)可製得 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-(E)-((2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(237mg)之白色結晶。

五、發明說明 (21)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 11.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.65(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.36-7.53(5H, m), 7.77-7.85(2H, m), 8.12-8.20(3H, m)

Mass(ESI): m/z 537(M-H) $^-$

例 155

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-氯噻吩-2-磺醯胺(159mg)可製得 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-5-((5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(210mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 6.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.73(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 8.11-8.17(3H, m)

Mass(ESI): m/z 551(M-H) $^-$

例 156

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 5-溴噻吩-2-磺醯胺(194mg)可製得 5-((5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(229mg)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.19(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$), 8.09-8.15(3H, m)

Mass(ESI): m/z 597(M-H) $^-$

例 157

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及 1-戊磺醯

五、發明說明 (ㄅㄆ)

胺 (121mg) 可製得 3-(2-氯-4-(乙氧羰基)苄基)-2-甲基
5-(1-戊磺醯胺甲酯基)-3H-咪唑𪚇[4,5-b]吡啶 (197mg)
之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.47(7H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.60(3H, s), 3.53(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.14-8.24(3H, m)

Mass(ESI): m/z 505(M-H) $^+$

例 158

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (127mg) 可製得 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲酯基]-3H-咪唑𪚇[4,5-b]吡啶 (182mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.38(s, 3H), 2.48(s, 3H), 5.12(s, 2H), 5.83(s, 3H), 6.76(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.24-7.38(m, 3H), 7.42(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.66(s, 1H), 7.83-7.95(m, 3H), 8.14(d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

MS(ESI): m/e 559(M-H)

例 159

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑𪚇[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (4-乙烯苯)磺醯胺 (135mg) 可製得 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲酯基]-3H-咪唑𪚇[4,5-b]吡啶 (135mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.46(s, 3H), 5.11(s, 2H), 5.46(d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 6.74(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=11, 18\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.03(m, 3H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.64-7.75(m, 3H), 7.90(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 8.13(d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

MS(ESI): m/e 571(M-H)

五、發明說明 (373)

例 160

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 (E)-(2-苯乙烯)磺醯胺 (135mg) 可製得 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-[(E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (152mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.46(s, 3H), 5.60(s, 2H), 5.84(s, 2H), 6.68(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.40-7.59(m, 4H), 7.66(s-like, 2H), 7.73-7.82(m, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 571(M-H)

例 161

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 5-氯噻吩-2-磺醯胺 (178mg) 可製得 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-5-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (120mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45(s, 3H), 5.61(s, 2H), 5.83(s, 2H), 6.70(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 4H), 7.65(s, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 585, 587

例 162

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 5-溴噻吩-2-磺醯胺 (178mg) 可製得 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (153mg) 之淡黃色結晶。

五、發明說明 (374)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45(s, 3H), 5.10(s, 2H), 5.81(s, 2H), 6.69(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.39(d, J=4Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 629,630,633

例 163

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (200mg) 及 1-戊磺醯胺 (111mg) 可製得 3-(2-氯-4-((苯氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (180mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80(t, J=7.5Hz, 3H), 1.17-1.43(m, 4H), 1.63-1.77(m, 2H), 2.48(s, 3H), 3.53(t, J=7.5Hz, 2H), 5.51(s, 2H), 5.83(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.23-7.48(m, 3H), 7.65(s, 1H), 8.02(d, J=8Hz, 1H), 8.20(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 539(M-1)

例 164

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (115mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (83mg) 可製得 3-(2-氯-4-(二甲胺甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (80mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.34(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 5.70(s, 2H), 6.60(d, J=8Hz, 1H), 7.23(d, J=8Hz, 1H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 1H), 7.93(d, J=8Hz, 1H), 8.03(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 512(M+H)

例 165

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-[(咪唑-1-基)甲基]苄基)

五、發明說明(375)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(184mg)及(4-
 甲苯)磺醯胺(125mg)可製得3-(2-氯-4-[(咪唑-1-基)甲
 基]苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑
 駢[4,5-b]吡啶(180mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.39(s, 3H), 2.45(s, 3H), 5.22(s, 2H), 5.77(s, 2H),
 6.67(d, J=8Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.14(d, J=8Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.40(d, J=8Hz,
 2H), 7.48(s, 1H), 7.84-7.93(m, 4H), 8.10(d, J=8Hz, 1H)
 MS(ESI): m/e 533(M-H)

例 166

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-[(哌-1-基)甲基]苄基)-
 -2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(148mg)及(4-
 甲苯)磺醯胺(96mg)可製得3-(2-氯-4-[(哌啶-1-基)甲
 基]苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑
 駢[4,5-b]吡啶(57mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.43(br peak, 2H), 1.55(br peak, 4H), 2.34(s, 3H),
 2.46(s, 3H), 2.66(br peak, 4H), 3.79(br peak, 2H), 5.69(s, 2H), 6.56(d, J=8Hz, 1H),
 7.23(d, J=8Hz, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d,
 J=8Hz, 1H), 8.03(d, J=8Hz, 1H)
 MS(ESI): m/e 552.2(M+H)

例 167

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-甲
 基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(175mg)及(4-甲苯)
 磺醯胺(107mg)可製得3-(2-氯-4-(苯硫甲基)苄基)-2-
 甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]
 吡啶(119mg)之淡黃色結晶。

五、發明說明 (276)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38(s, 3H), 2.41(s, 3H), 4.24(s, 2H), 5.79(s, 2H), 6.68(d, J=8Hz, 1H), 7.12-7.35(m, 6H), 7.43(d, J=8Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.85-7.98(m, 3H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 575.0 (M-H)

例 168

仿例 1 之方法，由 3-(4-氯-((苄氧基)甲基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)磺醯胺(123mg)可製得 3-(4-氯-((苄氧基)甲基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(195mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.53(s, 4H), 5.82(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.20-7.38(m, 6H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.85-7.94(m, 3H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 573 (M-H)

例 169

仿例 1 之方法，由 3-(4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及(4-甲苯)磺醯胺(124mg)可製得 3-(4-(苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(140mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.34(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.90(s, 2H), 6.98(d, J=8Hz, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.38(d, J=8Hz, 2H), 7.57-7.69(m, 2H), 7.86-7.94(m, 3H), 8.06(d, J=8Hz, 1H), 8.16(d, J=8Hz, 1H), 8.37(s, 1H)

Mass (ESI) m/e 569 (M-H)

例 170

仿例 1 之方法，由 2-甲基-3-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基)-2-氯苄基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)及

五、發明說明(續)

(4-甲苯)磺醯胺(120mg)可製得2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3-[4-(1-甲苯咪唑-2-基)-2-氣苄基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(81mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.37(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.21-7.37(m, 3H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.65(d, J=8Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 585 (M+H)

例 171

仿例1之方法，由3-[(1-乙苯咪唑-2-基)-甲基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及(4-甲苯)磺醯胺(139mg)可製得3-[(1-乙苯咪唑-2-基)-甲基]-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(167mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.20(t, J=7.5Hz, 3H), 2.37(s, 3H), 2.65(s, 3H), 4.53(q, J=7.5Hz, 2H), 6.10(s, 2H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 7.26(t, J=8Hz, 1H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 7.60(d, J=8Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 1H), 8.12(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 487.2 (M-H)

例 172

仿例1之方法，由3-(2-氣-4-(咪吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及1-戊磺醯胺(106mg)可製得3-(2-氣-4-(咪吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(174mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 1.10-1.45(m, 4H), 1.56-1.81(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.43-3.63(m, 2H), 5.83(s, 2H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 7.13(t, J=5Hz, 1H), 7.50(d, J=8Hz, 1H), 7.55-7.70(m, 2H), 7.86(s-like, 1H), 8.03(d, J=8Hz, 1H), 8.21(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 515.2 (M-H)

五、發明說明(378)

例 173

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及(4-甲苯)磺醯胺(120mg)可製得 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(199mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.37(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.84(s, 2H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 7.16(t, J=5Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.53(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.82-7.94(m, 4H), 8.13(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 535.1 (M-H)

例 174

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 5-氯噻吩-2-磺醯胺(139mg)可製得 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-5-[(5-氯噻吩-2-基)-磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(194mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.15(t, J=5Hz, 1H), 7.28(d, J=4Hz, 1H), 7.51(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.56-7.65(m, 2H), 7.74(d, J=4Hz, 1H), 7.88(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 561.0

例 175

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 5-溴噻吩-2-磺醯胺(170mg)可製得 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(228mg)之淡黃色結晶。

五、發明說明(379)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.14(t, J=5Hz, 1H), 7.37(d, J=4Hz, 1H), 7.52(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.87(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)
Mass (ESI) m/e 606.7

例 176

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及((E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(129mg)可製得 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(199mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.50(s, 3H), 5.85(s, 2H), 6.71(d, J=8Hz, 1H), 7.15(t, J=5Hz, 1H), 7.36-7.82(m, 10H), 7.88(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)
Mass (ESI) m/e 547.1 (M-H)

例 177

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及(4-乙烯苯)磺醯胺(129mg)可製得 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(194mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.58(s, 3H), 5.45(d, J=11Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d, J=19Hz, 1H), 6.72-6.90(m, 2H), 7.16(t, J=5Hz, 3H), 7.55(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.69(d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.92(m, 2H), 7.97(d, J=8Hz, 2H), 8.14(d, J=8Hz, 1H)
Mass (ESI) m/e 547.1 (M-H)

例 178

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基)

五、發明說明 (380)

-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及1-戊磺醯胺(98mg)可製得3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]

吡啶(177mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$: 0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 1.14-1.41(m, 4H), 1.60-1.75(m, 2H), 2.51(s, 3H), 3.51(t, J=7.5Hz, 2H), 5.83(s, 2H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.41(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.50(d, J=4Hz, 1H), 7.85(d, J=2Hz, 1H), 8.01(d, J=8Hz, 1H), 8.19(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 549.0

例 179

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及(4-甲苯)磺醯胺(111mg)可製得 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(179mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.37(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.20(d, J=4Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.48(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.52(d, J=4Hz, 1H), 7.83-7.95(m, 4H), 8.15(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 569.2

例 180

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 5-氯嘧吩-2-磺醯胺(128mg)可製得 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-5-[(5-氯嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(182mg)之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 7.45(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 595.1, 597.0, 599.0

五、發明說明(381)

例 181

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 5-溴嘧吩-2-磺醯胺(156mg)可製得 5-[(5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲基]-3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(207mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 7.19(d, J=4Hz, 1H), 7.38(d, J=4Hz, 1H), 7.47(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.87(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)
Mass (ESI) m/e 639.1, 641.3, 643.5

例 182

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 (E)-(2-苯乙烯)磺醯胺(118mg)可製得 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(E)-(2-苯乙烯)磺醯胺甲基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(182mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.50(s, 3H), 5.84(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.35-7.60(m, 6H), 7.60-7.84(m, 3H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)
Mass (ESI) m/e 581.0, 583.2

例 183

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)及 (4-乙烯苯)磺醯胺(118mg)可製得 3-(2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基)-2-甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(180mg)之淡黃色結晶。

五、發明說明 (38)

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.49(s, 3H), 5.46(d, J=11Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d, J=18Hz, 1H), 6.70-6.98(m, 2H), 7.20(d, J=4Hz, 1H), 7.46(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.52(d, J=4Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 2H), 7.83-7.92(m, 2H), 7.96(d, J=8Hz, 2H), 8.14(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 581.2

例 184

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (160mg) 可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (165mg) 之無色結晶。mp 227-228°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.85(3H, t, J=8Hz), 1.21-1.44(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.67(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.56(2H, m), 5.60(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.70(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.87(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 523 (M-1)

例 185

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (160mg) 可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-5-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (177mg) 之無色結晶。mp 241-242°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.54-7.58(2H, m), 7.67-7.72(2H, m), 7.96(1H, s)

Mass (ESI) m/z 571 (M+1)

例 186

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (160mg) 可製得 5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,

五、發明說明 (383)

7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(175mg)之無色結晶。
mp 243-244°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.67(3H, s), 2.71(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=5Hz), 7.71(1H, d, J=1Hz), 7.95(1H, s)

Mass (ESI) m/z 615 (M-1)

例 187

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(180mg)之無色結晶。
mp 220-221°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=10Hz), 5.60(2H, s), 5.83(1H, d, J=18Hz), 6.65(2H, dd, J=18, 10Hz), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.50(6H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 555 (M-1)

例 188

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(160mg)可製得 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(165mg)之無色結晶。

mp 220-224°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.85(3H, t, J=8Hz), 1.20-1.44(4H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.47-3.56(2H, m), 5.56(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, t, J=4Hz), 7.28-7.34(2H, m), 7.40(1H, br d, J=8Hz), 7.70(1H, s), 8.01(1H, s), 9.85(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 529 (M-1)

例 189

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-

五、發明說明(384)

二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)可製得
3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)
磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(187mg)之無色
結晶。

mp 224-226°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.39(3H, s), 2.69(3H, s), 2.68(3H, s), 5.56(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, t, J=4Hz), 7.20-7.38(3H, m), 7.45(1H, br d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 7.95-8.02(2H, m), 10.10(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 549 (M-1)

例 190

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基)-2,7-
二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)可製得
5-[(5-溴噻吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-[2-氯-4-(噻吩
-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
(199mg)之無色結晶。

mp 246-248°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.66(3H, s), 2.70(3H, s), 5.55(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=4Hz), 7.10(1H, t, J=4Hz), 7.33-7.36(2H, m), 7.45(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.65(1H, d, J=4Hz), 7.71(1H, s), 7.94(1H, s), 10.19(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 620 (M-1)

例 191

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-
二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)可製得
3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(E)-(2-
苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶
(196mg)之無色結晶。

五、發明說明 (385)

mp 216-217°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.64(3H, s), 2.72(3H, s), 5.57(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.08-7.11(2H, m), 7.30-7.52(8H, m), 7.71(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=15Hz), 7.98(1H, s), 10.06(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 561 (M+1)

例 192

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180 mg) 可製得 3-[2-氯-4-(噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (187 mg) 之

無色結晶。

mp 220-222°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=11Hz), 5.56(2H, s), 5.84(1H, d, J=18Hz), 6.70(2H, dd, J=18, 11Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=4Hz), 7.32-7.37(2H, m), 7.42-7.48(3H, m), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.13(1H, s)

例 193

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180 mg) 可製得 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (187 mg)

之無色結晶。

mp 215-217°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.23-1.45(4H, m), 1.77-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.47-3.56(2H, m), 5.55(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, t, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.31(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.59(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.82(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 563 (M-1)

例 194

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯噻吩-2-基)苄基]

五、發明說明 (286)

-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180mg)

可製得 3-[2-氯-4-(5-氯咪吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (178mg) 之無色結晶。

mp 240-241°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.40(3H, s), 2.64(3H, s), 2.68(3H, s), 5.55(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.23-7.37(3H, m), 7.61(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 7.99(2H, d, J=8Hz), 10.08(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 583 (M-1)

例 195

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯咪吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180mg) 可製得 5-[(5-溴咪吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-[2-氯-4-(5-氯咪吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (175mg) 之無色結晶。

mp 252-253°C

¹H-NMR(CDCl₃): 2.66(3H, s), 2.70(3H, s), 5.54(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.04(1H, d, J=4Hz), 7.11(1H, d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, br s), 7.67(1H, d, J=4Hz), 7.94(1H, s), 10.18(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 654 (M-1)

例 196

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯咪吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180mg) 可製得 3-[2-氯-4-(5-氯咪吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(E)-(2-苯乙烯基)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (208mg) 之無色結晶。

五、發明說明 (387)

mp 224-225°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.64(3H, s), 2.72(3H, s), 5.55(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.35-7.44(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.60(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=15Hz), 7.98(1H, s), 10.03(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

例 197

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180 mg) 可製得 3-[2-氯-4-(5-氯嘧吩-2-基)苄基]-2,7-二甲基-5-[(4-乙烯基)磷醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (184 mg) 之無色結晶。

mp 217-218°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, J=11Hz), 5.55(2H, s), 5.86(1H, d, J=18Hz), 6.65-6.80(2H, m), 6.92(2H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 10.10(1H, s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

例 198

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (170 mg) 可製得 3-[2-氯-4-(正戊硫基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲苯)磷醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (186 mg) 之無色結晶。

mp 153-155°C

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.48(4H, m), 1.55-1.73(2H, m), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.27-7.40(3H, m), 8.00-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 557 (M+1)

五、發明說明 (388)

例 199

仿例 1 之方法，由 3-[4-(苯硫基)-2-氯]苄基-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180mg) 可製得 3-[4-(苯硫基)-2-氯]苄基-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (156mg) 之無色結晶。
mp 165-166°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 4.15(2H, s), 5.52(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.21-7.36(7H, m), 7.39(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 577 ($M+1$)

例 200

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (160mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (101mg) 可製得 3-(2-氯-4-((3-吡啶氧基)甲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (159mg) 之淡黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38(s, 3H), 2.46(s, 3H), 5.19(s, 2H), 5.84(s, 2H), 6.75(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.38(m, 2H), 7.38-7.49(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.84-7.94(m, 3H), 8.13(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.18(dd, $J=5, 2\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J=2\text{Hz}$, 1H)

Mass (ESI) m/e 562.1 ($M+H$)

例 201

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙硫基-苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (180mg) 可製得 3-(2-氯-4-乙硫苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (156mg) 之無色結晶。

mp 162-163°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 2.97(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 360 ($M-1$)

五、發明說明(289)

例 202

仿例 1 之方法，由 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(210mg)及(4-甲苯)磺醯胺(232mg)可製得 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(225mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.69-1.81(2H, m), 2.35(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.51(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.97-8.03(5H, m)

Mass (ESI) m/z 538 (M-H) $^+$

mp 242-246°C

例 203

仿例 1 之方法，由 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(150mg)及(4-甲苯)磺醯胺(153mg)可製得 3-(4-(N-丁醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(139mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.40(3H, s), 2.69(3H, s), 5.57(2H, s), 6.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.46-7.58(4H, m), 7.90(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98-8.11(4H, m)

Mass (ESI) m/z 572 (M-H) $^+$

mp 270-274°C

例 204

仿例 1 之方法，由 3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(225mg)及(4-甲苯)磺醯胺(221mg)可製得 3-(4-(N-苄醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-

五、發明說明(390)

咪唑駢[4,5-b]吡啶(227mg)之淡黃色粉。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.43(3H, s), 2.53(3H, s), 3.49(3H, s), 5.52(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18-7.37(8H, m), 8.03-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 586 (M-H) $^-$

例 205

5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-

咪唑駢[4,5-b]吡啶鎂鹽

將 N,N-二甲基甲醯胺(33ml)加至 5-(苯磺醯胺甲醯基)-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(1.0g)並加熱至 80°C。濾除不溶物，以 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)洗並於室溫下攪拌。於室溫下加入 1N NaOH (12ml)並攪拌 0.5 小時。濾集沈澱，以 N,N-二甲基甲醯胺/水=3/1 及水洗，於 60°C 減壓乾燥 8 小時可得目的化合物之無色結晶(0.6g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.51(7H, m), 7.65(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80-7.86(3H, m), 7.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI) m/z 515

例 206

仿例 205 之方法，由 5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(1g)可製得 5-[(4-乙烯苯)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鎂(532mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.49(3H, s), 5.30(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 5.86(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=17, 10\text{Hz}$), 7.34-7.52(6H, m), 7.64(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75-7.85(3H, m), 7.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI) m/z 541 (M-1)

mp > 300°C

五、發明說明(21)

例 207

仿例 205 之方法，由 5-[(5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(1.2g)可製得 5-[(5-溴嘧吩-2-基)磺醯胺甲醯基]-3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鈉(1.02g)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.49(3H, s), 5.62(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.34-7.53(4H, m), 7.67(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 7.96(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$)
mp > 250°C

例 208

仿例 205 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(1g)可製得 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶鈉(972mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.30(3H, s), 2.43(3H, s), 2.56(3H, s), 5.48(2H, s), 6.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(2H, s)
mp > 250°C

例 209

仿例 1 之方法，由 3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(90mg)及(4-甲苯)磺醯胺(96mg)可製得 3-(4-(N-丁醯基-N-甲胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(58mg)之淡黃色粉。

五、發明說明 (39)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.56-1.69(2H, m), 2.12(2H, br), 2.43(3H, s), 2.63(3H, s), 3.27(3H, s), 5.61(2H, s), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.30-7.39(3H, m), 8.04-8.13(4H, m), 10.09(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 552(M-H) $^+$

例 210

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (170mg) 及 (4-甲苯) 磺醯胺 (188mg) 可製得 3-(2-氯-(N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (189mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.34-1.42(4H, m), 1.57-1.62(2H, m), 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 3.05-3.13(2H, m), 3.83(1H, br), 5.45(2H, s), 6.48(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97-8.05(4H, m), 10.14(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 538(M-H) $^+$

mp 222-223°C

例 211

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (45mg) 及 (4-甲苯) 磺醯胺 (48mg) 可製得 3-(2-氯-4-(N-甲基-N-(正戊基)胺基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (12mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.90(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15-1.45(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.94(3H, s), 5.47(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, s), 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.35(2H, m), 7.98-8.04(4H, m), 10.18(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 552(M-H) $^+$

mp 175-177°C

五、發明說明 (393)

例 212

仿例 1 之方法，由 3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (165mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (155mg) 可製得 3-(4-(N-苯磺醯胺基)-2-氯苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (157mg) 之無色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.37(3H, s), 2.39(3H, s), 5.70(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.55-7.65(3H, m), 7.77(2H, d, J=8Hz), 7.83-7.92(3H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 608(M-H)⁺

mp 234-236°C

例 213

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(異丙氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (250mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (331mg) 可製得 3-(2-氯-4-(異丙氧羰基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (133mg) 之無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.36(3H, s), 1.38(3H, s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 5.20-5.32(1H, m), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.02-8.16(5H, m), 10.07(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 539(M-H)⁺

mp 199-201°C

例 214

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (289mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (231mg) 可製得 3-(2-氯-4-(環己氧羰基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (312mg) 之無色結晶。

五、發明說明(394)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32-1.65(6H, m), 1.78(2H, br s), 1.92(2H, br s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 4.99-5.06(1H, m), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02-8.16(5H, m), 10.09(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 579(M-H) $^+$

例 215

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(207mg)及(4-甲苯)磺醯胺(244mg)可製得 3-(2-氯-4-(3-苯脲基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(60mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38(3H, s), 2.68(3H, s), 5.52(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.27-7.33(4H, m), 7.42(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.98-8.02(5H, m), 8.28(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 587(M-H) $^+$

例 216

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-丙氧苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)可製得 3-(2-氯-4-丙氧苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(213mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.74-1.88(2H, m), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 3.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s), 8.00-8.10(4H, m), 10.12(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 511(M-1)

mp 144-146°C

例 217

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(正戊氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)可製得 3-(2-

五、發明說明 (295)

氯-4-(正戊氧基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲
醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(231mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.50(6H, m), 1.73-1.85(2H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s), 8.00-8.10(4H, m), 10.12(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 539(M-1)

mp 162-163°C

例 218

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(280mg)可製得 3-(2-氯-4-乙氧基)苄基-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(318mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 4.04(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.78(1H, s), 6.79(1H, s), 7.02(1H, br s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.09(4H, m), 10.11(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 497(M-1)

mp 190-191°C

例 219

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(189mg)可製得 3-(2-氯-4-(2-甲氧乙氧基)苄基)-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(203mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 3.46(3H, s), 3.70-3.80(2H, m), 4.08-4.18(2H, m), 5.52(2H, s), 6.74-6.87(2H, m), 7.07(1H, br s), 7.35(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99-8.10(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 527(M-1)

mp 156-158°C

五、發明說明(396)

例 220

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲氧基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(180mg)可製得 3-[2-氯-4-[(噻吩-2-基)甲氧基]苄基]-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(215mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.53(3H, s), 4.00(2H, s), 5.30(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.67(2H, s), 5.73(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.56-6.67(2H, m), 7.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 342 (M+1)

mp 185-186°C

例 221

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲氧基]苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(115mg)可製得 3-[2-氯-4-[(噻吩-3-基)甲氧基]苄基]-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(126mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.66(3H, s), 4.01(2H, s), 5.34(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 5.76(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.61(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 7.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI): m/z 342 (M+1)

例 222

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(125mg)可製得 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺

五、發明說明 (397)

醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(123mg)之無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.39(3H, s), 2.62(3H, s), 2.69(3H, s), 5.58(2H, s), 6.70(1H, br d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.23-7.43(6H, m), 7.48-7.58(2H, m), 7.65(1H, br s), 7.91(1H, br s), 8.00-8.01(2H, m), 10.10(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 567(M-1)

mp 221-222°C

例 223

仿例 1 之方法，由 3-[2-氯-4-(環戊甲氧基)苄基]-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(69mg)可製得 3-[2-氯-4-(環戊甲氧基)苄基]-2-甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(66mg)之無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.36-1.44(2H, m), 1.50-1.71(3H, m), 1.75-1.91(2H, m), 2.35(1H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.83(2H, d, J=5Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 6.02(1H, br s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.10(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 551(M-1)

mp 177-178°C

例 224

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(200mg)可製得 3-(2-氯-4-苯乙炔基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(204mg)之無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.25-1.48(4H, m), 1.81-1.96(2H, m), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.61(2H, m), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.41(4H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.65(1H, br s), 8.03(1H, s), 9.85(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 547(M-1)

mp 201-203°C

五、發明說明 (298)

例 225

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (400mg) 可製得 3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-5-(N-(4-甲苯磺醯基)胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (448mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.95(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.40-1.65(4H), 2.35-2.48(5H), 2.60(3H, s), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 8.02-8.12(4H)

mp 175-176°C

例 226

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (254mg) 及 1-戊磺醯胺 (135mg) 可製得 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-((1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (240mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.96-1.93(17H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.55(2H, m), 3.72(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 6.71(2H, br s), 6.98(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.99(1H, s)

Mass(ESI): m/z 559(M-1)

例 227

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (247mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (148mg) 可製得 3-(2-氯-4-(環己甲氧基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (252mg) 之無色結晶。

五、發明說明 (399)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.98-1.87(11H, m), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 3.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.49 (2H, s), 6.71(2H, br s), 7.00(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI) m/z 579(M-1)

例 228

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (190mg) 及 1-戊磺醯胺 (125mg) 可製得 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (178mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.22(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.48(4H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.62(3H, s), 2.62(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.74(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 5.52 (2H, s), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 8.01(1H, s)

例 229

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (190mg) 及 (4-甲苯)磺醯胺 (142mg) 可製得 3-(2-氯-4-乙苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (173mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.61(3H, s), 2.64(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.68(3H, s), 5.53 (2H, s), 6.61(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.34(3H, m), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

例 230

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (248mg) 及 1-戊磺醯胺 (135mg) 可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶 (210mg) 之淡黃色結晶。

五、發明說明(400)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.25-1.48(4H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2.61(3H, s), 2.76(3H, s), 3.50-3.58(2H, m), 5.60(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, br s), 8.05(1H, s), 9.78(1H, br s)

例 231

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(238mg)及(4-甲苯)磺醯胺(159mg)可製得 3-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(178mg)之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 2.69(3H, s), 5.61(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, br s), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s), 10.05(1H, br s)

例 232

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(260mg)及 1-戊磺醯胺(164mg)可製得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26-1.51(7H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 4.01(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, s), 7.99(1H, s), 9.89(1H, br s)

例 233

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(250mg)及(4-甲苯)磺醯胺(178mg)可製得 3-(2-氯-4-乙氧苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶之無色結晶。

五、發明說明 (401)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.42(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 4.03(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.14(1H, br s)

例 234

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (300mg), N,N' -羧基二咪唑 (218mg), DBU (0.2ml) 及 (4-甲苯) 磺醯胺 (0.23g) 可製得 3-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-(對甲苯磺醯胺甲醯基)-苯駢 [b] 呋喃 (90mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 7.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.2$ and 2.0Hz), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.83(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 12.35(1H, br s)

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1700cm^{-1}

mp: $120-121^\circ\text{C}$

例 235

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (280mg), N,N' -羧基二咪唑 (190mg), DBU (0.18ml) 及 (5-溴嘧吩-2-基) 磺醯胺 (0.28g) 可製得 5-(5-溴嘧吩-2-基) 磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯駢 [b] 呋喃 (350mg) 之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.40(3H, s), 4.08(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.35(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.96(1H, s)

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1699cm^{-1}

mp: $165-167^\circ\text{C}$

例 236

五、發明說明(402)

仿例 1 之方法，由 5-羧基-3-(2,4-二氯苄基)-2-甲苯
駢[b]呋喃(230mg)，N,N'-羧基二咪唑(170mg)，DBU
(0.16ml)及(5-氯咪吩-2-基)磺醯胺(0.21g)可製得 5-
((5-氯咪吩-2-基)磺醯胺甲醯基)-3-(2,4-二氯苄基)-2-
甲苯駢[b]呋喃(210mg)之白色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.40(3H, s), 4.07(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.4Hz),
7.20(1H, d, J=4.0), 7.32(1H, dd, J=8.3 and 2.3Hz), 7.55(1H, d, J=8.6Hz), 7.60-
7.64(2H, m), 7.81(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 7.94(1H, d, J=1.5Hz)
IR(Nujol): 1700cm⁻¹
mp: 181-183°C

例 237

仿例 1 之方法，由 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲
基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶-5-羧酸(150mg)，N,N'-羧
基二咪唑(84mg)，DBU(79mg)及 4-戊烯-1-磺醯胺(77mg)
可製得 3-(2-氯-4-苯基苄基)-2-甲基-5-(4-戊烯)磺醯
胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(91mg)之白色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.75-1.83(2H, m), 2.10-2.16(2H, m), 2.49(3H, s),
3.52(2H, t, J=7.7Hz), 4.94(1H, d, J=11.3Hz), 4.98(1H, dd, J=17.1 and 2.6Hz),
5.70-5.76(1H, m), 5.86(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H,
t, J=7.3Hz), 7.54(1H, dd, J=8.1 and 1.7Hz), 7.66(2H, d, J=7.4Hz), 7.84(1H, d,
J=1.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=8.2Hz), 11.76(1H, br s)
mp: 152-155°C

例 238

仿例 1 之方法，由 6-羧基-2-(2-氯-4-苯基苄基)-3-甲
基-2H-吡嗪(1.131g)，N,N'-羧基二咪唑(0.63g)，DBU
(0.58ml)及對甲苯磺醯胺(0.67g)可製得 2-(2-氯-4-苯
基苄基)-3-甲基-6-(對甲苯磺醯胺甲醯基)-2H-吡嗪(1g)

五、發明說明(403)

之白色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.39(3H, s), 2.65(3H, s), 5.77(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.34-7.47(6H, m), 7.56(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=7.8Hz), 7.78-7.81(2H, m), 7.89(2H, d, J=8.2Hz), 8.22(1H, s), 12.42(1H, br s)
mp: 236-237°C

例 239

將 3-(2-氯-4-(1-己炔基)苄基)-2-甲基-5-(N-(4-甲
苯磺醯基)胺甲醯基-3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶(240mg)以
氧化鉑為觸媒於二噁烷中還原可得 3-(2-氯-4-己基苄基)-
2-甲基-5-(N-(4-甲苯磺醯基)胺甲醯基-3H-咪唑駢
[4,5-b]吡啶(181mg)之無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.22-1.66(8H), 2.43(3H, s), 2.59(2H, t, J=6Hz), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.37(3H), 8.01-8.11(4H)
mp: 162-163°C

例 240

將 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯
胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(500mg)之甲苯(5ml)
於氮氣下依序加入第三丁氧基鈉(123mg), 吡啶(109mg)
, (R)-(+)-BINAP(8mg)及三(二苯叉丙酮)二鉑(0)(4mg)
, 於 90°C 攪拌 30 小時。減壓濃縮並加入水。加入 1N HCl
以達 pH7, 以以氯仿及甲醇(氯仿: 甲醇=4:1)萃取。將
有機層以飽和食鹽水洗, 於無水硫酸鎂下乾燥並減壓濃
縮。加入乙醇, 加熱後冷卻。濾集沈澱。將結晶溶於 N,
N-二甲基甲醯胺(12ml), 於 80°C 油浴中逐漸加入熱水
(8.5ml)。攪拌冷卻並濾集沈澱。將結晶以水洗, 減壓

五、發明說明(404)

加熱乾燥可得 3-(2-氯-4-嘧啶苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苄)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(391mg)之淡黃色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.65-1.70(6H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.19(4H, t, J=7Hz), 5.45(2H, s), 6.75(2H, s), 6.95(1H, s), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.18(1H, s)

Mass(ESI): m/z 550(M-H)⁺

mp: 190-192°C

例 241

仿例 240 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苄)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(500mg)及嗎啉(191mg)可製得 3-(2-氯-4-嗎啉苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苄)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(78mg)之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.18(4H, t, J=7Hz), 3.85(4H, t, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.73-6.82(2H, m), 6.95(1H, d, J=2Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 10.14(1H, s)

Mass(ESI): m/z 552(M-H)⁺

mp: 235-237°C

例 242

仿例 240 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苄)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(600mg)及六亞甲亞胺(206mg)可製得 3-(2-氯-4-(六亞甲亞胺基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苄)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(142mg)之無色結晶。

五、發明說明(405)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50-1.60(4H, m), 1.80(4H, br), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.43(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 6.53(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 Mass(ESI) : m/z 564(M-H)⁻
 mp : 210-212°C

例 243

仿例 240 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶 (600mg) 及 吡咯啉 (148mg) 可製得 3-(2-氯-4-(1-吡咯啉基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶 (195mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98-2.04(4H, m), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.27(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 6.43(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.21(1H, s)
 Mass(ESI) : m/z 536(M-H)⁻
 mp : 212-214°C

例 244

仿例 240 之方法，由 3-(4-溴-2-氯苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶 (600mg) 及 1-甲哌啉 (154mg) 可製得 3-(2-氯-4-(4-甲哌啉-1-基)苄基)-2,7-二甲基-5-((4-甲苯)磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶 (411mg) 之無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.35(3H, s), 2.42(3H, s), 2.55(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.24(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 6.77(2H, s), 6.96(1H, s), 7.33(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass(ESI) : m/z 568(M+H)⁺

mp : 149-151°C

例 245

五、發明說明(406)

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(250mg)及(4-甲苯)磺醯胺(356mg)可製得3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-5-[(4-甲苯)磺醯胺甲醯基]-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(234mg)之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.42(3H, s), 2.50(3H, s), 2.62(3H, s), 2.67(3H, s), 5.51(2H, s), 6.69(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.32-7.35(3H, m), 7.88(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

例 246

仿例1之方法，由3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶-5-羧酸(260mg)及1-戊磺醯胺(326mg)可製得3-(2-氯-4-甲硫苄基)-2,7-二甲基-5-(1-戊磺醯胺甲醯基)-3H-咪唑駢[4,5-b]-吡啶(188mg)之無色結晶。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.55(2H, m), 5.51(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.31(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, s)

上述本發明磺醯胺化合物及其製藥容許鹽基於其cGMP-PDE(尤為PDE-V)抑制活性，平滑肌鬆弛活性，支氣管舒張活性，血管舒張活性，平滑肌細胞抑制活性及抗過敏活性可作為醫藥製劑以防治如葡萄糖抗性失控異常，糖尿病(II型糖尿病)，糖尿病複合症(如糖尿病性壞疽，糖尿病性關節炎，糖尿病性骨耗損，糖尿病性血管球硬化，腎性糖尿病，糖尿病性皮膚炎，神經性糖尿病，糖尿病性白內障，糖尿病性視網膜炎等)，胰島素抗性(如胰島素受器異常，Rabson-Mendenhall症，leprechaunism, Kohberlig-Dunnigan症, Seip症, Lawrence症, Cushing

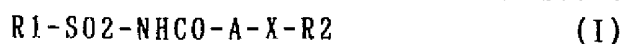
五、發明說明(407)

症，肢端肥大症等），多囊性卵巢症，高脂症，動脈硬化，心動脈異常（狹心症，心衰竭等），高血糖症（具糖代謝異常特徵如餵食異常），高血壓等，基於其血糖量壓抑活性，及狹心症，肺部壓力過大，充血性心衰竭，血管球病（如糖尿病性血管球硬化），管間質異常（如由FK506，環孢菌素等引起之腎病），腎衰竭，血管狹窄（經皮動脈成形術後），未稍血管成形術，腦中風，慢性可逆閉塞（如支氣管炎，含慢性氣喘及過敏性氣喘之氣喘），自體免疫症，過敏性鼻炎，蕁麻疹，青光眼，腸蠕動病（如過敏性腸病），陽萎（如器質性陽萎，精神性陽萎等），腎炎，癌症惡病質或PTCA後再狹窄，胰炎，惡病質（如於癌症，肺結核，內分泌病及AIDS中，之脂溶性，肌崩解，貧血，水腫，厭食症等引起體重降低等）。

此申請書係基於日本申請號208295/1997及114718/1998，其內容可借為參考。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：磺醯胺化合物及其醫藥用途)

本發明係關於一種如下式 (I) 磺醯胺化合物：



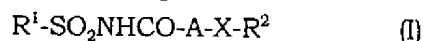
式中 R^1 為烷基，烯基，炔基等；A 為可任意被取代之雜環基，但不為苯駢咪唑基，吲哚基，4,7-二氫苯駢咪唑基及 2,3-二氫苯駢呋喃基；X 為伸烷基，氫基，氧低伸烷基等；

且 R^2 為可任意被取代之芳基，被取代聯苯基等，

其鹽及含其之醫藥組成物。此磺醯胺化合物對可因其抑制血糖量活性，cGMP-PDE (尤為 PDE-V) 抑制活性，平滑肌鬆弛活性，支氣管舒張活性，血管舒張活性，平滑肌細胞抑制活性及抗過敏活性所治療之疾病有效。

英文發明摘要 (發明之名稱：SULFONAMIDE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF)

A sulfonamide compound of the formula (I):



wherein R^1 is alkyl, alkenyl, alkynyl and the like; A is an optionally substituted heteropolycyclic group except benzimidazolyl, indolyl, 4,7-dihydrobenzimidazolyl and 2,3-dihydrobenzoxazinyl; X is alkylene, oxa, oxa(lower)alkylene and the like; and R^2 is optionally substituted aryl, substituted biphenyl and the like, a salt thereof and a pharmaceutical composition comprising the same. The sulfonamide compound is effective for the diseases treatable based on their blood sugar level-depressing activity, cGMP-PDE (especially PDE-V)-inhibiting activity, smooth muscle relaxing activity, bronchodilating activity, vasodilating activity, smooth muscle cell suppressing activity, and antiallergic activity.

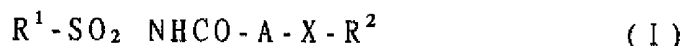
六、申請專利範圍

第 87110245 號「磺醯胺化合物及其醫藥用途」專利案

(88 年 12 月 24 日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如式 (I) 磺醯胺化合物或其鹽



式中

R^1 為 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，苯 C_{2-6} 烯基，噻啉基，苯基任意取代以一群取代基選自硝基， C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，或噻吩基任意取代以鹵素；A 為雜環基選自一群含 2,3-二氫苯駢咪唑基，咪唑駢吡唑基，咪唑駢吡啶基，吡咯駢吡啶基，吡唑駢吡唑基，苯駢三唑基，吡啶基，吡啶基，噻啉基，二氫噻啉基，四氫噻啉基，二氫噻唑基，四氫噻唑基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基及噻吩駢咪唑基，該雜環基可任意取代以 C_{1-6} 烷基或氧；

X 為 C_{1-6} 伸烷基，氧 C_{1-6} 伸烷基或氧基；且

R^2 為苯基任意取代以一群取代基選自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷醯基， C_{1-6} 烷氧基，苯基，咪唑 C_{1-6} 烷基，吡啶 C_{1-6} 烷基，鹵素，胺基， C_{1-6} 烷醯胺基，單 C_{1-6} 烷胺基，二 C_{1-6} 烷胺基，N- C_{1-6} 烷基-N- C_{1-6} 烷醯胺基，N- C_{1-6} 烷基-N-苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯胺基，苯 C_{1-6} 烷胺基，苯磺醯胺基，苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯基， C_{1-6} 烷亞磺醯基， C_{1-6} 烷硫基，氰基，羧基，

六、申請專利範圍

C₁₋₆ 烷氧羰基，環 C₃₋₆ 烷氧羰基，單 C₁₋₆ 烷胺甲鹽基，硝基，鹵 C₁₋₆ 烷基，苯 C₁₋₆ 烷基，苯 C₂₋₆ 烯基，苯 C₁₋₆ 烷氧基，N-吡啶基-N-C₁₋₆ 烷胺 C₁₋₆ 烷氧基，環 C₃₋₆ 烷 C₁₋₆ 烷氧基，環 C₃₋₆ 烷 C₁₋₆ 烷基，苯氧 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷磺鹽氧 C₁₋₆ 烷基，羥 C₁₋₆ 烷基，二 C₁₋₆ 烷胺 C₁₋₆ 烷基，苯 C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷基，苯硫 C₁₋₆ 烷基，噻吩 C₁₋₆ 烷氧基，吡啶氧 C₁₋₆ 烷基，苯 C₁₋₆ 烷硫基，苯脈基，C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷氧基，苯 C₂₋₆ 炔基，二噁噻唑啉亞 C₁₋₆ 烷基，噻吩基任意取代以鹵素苯駢咪唑基任意取代以 C₁₋₆ 烷基，吡咯啉基，哌啶基，高哌啶基，哌啶基任意取代以 C₁₋₆ 烷基及嗎啉基；萘基任意取代以鹵素；4-苯基苯基取代以鹵素；噻吩基任意取代以鹵素；苯駢噻吩基任意取代以鹵素；噻啉基任意取代以鹵素；苯駢噁茂烷基任意取代以鹵素，或苯駢咪唑基任意取代以 C₁₋₆ 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之磺鹽胺化合物或其鹽，其中 R¹ 為 C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，苯 C₂₋₆ 烯基，苯基任意取代以一群取代基選自 C₁₋₆ 烷基及 C₂₋₆ 烯基，或噻吩基任意取代以鹵素；A 為雜環基選自一群含 3H-咪唑駢 [4,5-b] 吡啶基，吡啶駢 [1,5-a] 吡啶基，吡啶基，1H-吡啶基，苯駢 [b] 呋喃基及苯駢 [b] 噻吩基，該雜環基可任意取代以 1~2 個 C₁₋₆ 烷基；X 為 C₁₋₆ 伸烷基；且

六、申請專利範圍

R^2 為苯基任意取代以一群取代基選自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，苯基，鹵素，二 C_{1-6} 烷胺基， C_{1-6} 烷硫基， C_{1-6} 烷氧羰基，硝基，鹵 C_{1-6} 烷基，苯 C_{1-6} 烷基，苯 C_{2-6} 烯基，苯 C_{1-6} 烷氧基，環 C_{3-6} 烷 C_{1-6} 烷氧基，苯氧 C_{1-6} 烷基，苯 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基，苯 C_{2-6} 炔基及噻吩基任意取代以鹵素；萘基任意取代以鹵素；或 4-苯基苯基取代以鹵素。

3. 如申請專利範圍第 2 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 A 為 3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基，1H-吡唑基或苯駢[b]呋喃基，此雜環基可任意取代以烷基；且

R^2 為苯基取代以鹵素，該苯基可任意取代以一群取代基選自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，苯基，鹵素，二 C_{1-6} 烷胺基， C_{1-6} 烷硫基， C_{1-6} 烷氧羰基，硝基，鹵 C_{1-6} 烷基，苯 C_{1-6} 烷基，苯 C_{2-6} 烯基，苯 C_{1-6} 烷氧基，環 C_{1-6} 烷 C_{1-6} 烷氧基，苯氧 C_{1-6} 烷基，苯 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基，苯 C_{2-6} 炔基及噻吩基任意取代以鹵素或萘基取代以鹵素。

4. 如申請專利範圍第 3 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 A 為 3H-咪唑駢[4,5-b]吡啶基取代以 1 ~ 2 個 C_{1-6} 烷基。

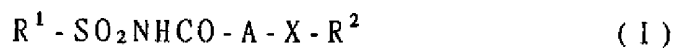
5. 如申請專利範圍第 3 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 A 為 1H-吡唑基取代以 1 個 C_{1-6} 烷基。

6. 如申請專利範圍第 3 項之磺醯胺化合物或其鹽，其中 A

六、申請專利範圍

為苯駢[b]呋喃基取代以 1 個 C_{1-6} 烷基。

7. 一種製備如式 (I) 化合物或其鹽之方法



式中

R^1 為 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，苯 C_{2-6} 烯基，噻啉基，苯基任意取代以一群取代基選自硝基， C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，或噻吩基任意取代以鹵素；A 為雜環基選自一群含 2,3-二氫苯駢咪唑基，咪唑駢吡唑基，咪唑駢吡啶基，吡咯駢吡啶基，吡唑駢吡唑基，苯駢三唑基，吡啶基，吡啶基，噻啉基，二氫噻啉基，四氫噻啉基，二氫噻唑基，四氫噻唑基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基及噻吩駢咪唑基，該雜環基可任意取代以 C_{1-6} 烷基或氧；

X 為 C_{1-6} 伸烷基，氧 C_{1-6} 伸烷基或氧基；且

R^2 為苯基任意取代以一群取代基選自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷醯基， C_{1-6} 烷氧基，苯基，咪唑 C_{1-6} 烷基，吡啶 C_{1-6} 烷基，鹵素，胺基， C_{1-6} 烷醯胺基，單 C_{1-6} 烷胺基，二 C_{1-6} 烷胺基，N- C_{1-6} 烷基-N- C_{1-6} 烷醯胺基，N- C_{1-6} 烷基-N-苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯胺基，苯 C_{1-6} 烷胺基，苯磺醯胺基，苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯基， C_{1-6} 烷亞磺醯基， C_{1-6} 烷硫基，氰基，羧基， C_{1-6} 烷氧羰基，環 C_{3-6} 烷氧羰基，單 C_{1-6} 烷胺甲醯基，硝基，鹵 C_{1-6} 烷基，苯 C_{1-6} 烷基，苯 C_{2-6} 烯基，苯 C_{1-6}

六、申請專利範圍

烷氧基，N-吡啶基-N-C₁₋₆烷胺 C₁₋₆烷氧基，環 C₃₋₆烷 C₁₋₆烷氧基，環 C₃₋₆烷 C₁₋₆烷基，苯氧 C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷磺醯氧 C₁₋₆烷基，羥 C₁₋₆烷基，二 C₁₋₆烷胺 C₁₋₆烷基，苯 C₁₋₆烷氧 C₁₋₆烷基，苯硫 C₁₋₆烷基，噻吩 C₁₋₆烷氧基，吡啶氧 C₁₋₆烷基，苯 C₁₋₆烷硫基，苯脲基，C₁₋₆烷氧 C₁₋₆烷氧基，苯 C₂₋₆炔基，二噁噻唑啉亞 C₁₋₆烷基，噻吩基任意取代以鹵素苯駢咪唑基任意取代以 C₁₋₆烷基，吡咯啶基，哌啶基，高哌啶基，哌啶基任意取代以 C₁₋₆烷基及嗎啉基；萘基任意取代以鹵素；4-苯基苯基取代以鹵素；噻吩基任意取代以鹵素；苯駢噻吩基任意取代以鹵素；噻啉基任意取代以鹵素；苯駢噁茂烷基任意取代以鹵素，或苯駢咪唑基任意取代以 C₁₋₆烷基，此製法包括：

(1) 將式 (II) 化合物或其鹽



其中各符號定義如上，與式 (III) 化合物或其在羧基反應衍生物或其鹽



反應可得式 (I) 化合物或其鹽



其中各符號定義如上。

8. 一種用以治療由抑制血糖量活性可治癒疾病之醫藥組成物，其含如申請專利範圍第 1 項之磺醯胺化合物

六、申請專利範圍

或其製藥容許鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項磺醯胺化合物或其製藥容許鹽，用以防治葡萄糖抗性失控異常，糖尿病複合症，胰島素抗性，多囊性卵巢症，高脂症，動脈硬化，心動脈異常，高血糖症或高血壓。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(309)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18-1.26(2H, m), 1.29-1.35(2H, m), 1.60-1.67(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 5.70(2H, s), 7.14(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.33-7.36(1H, m), 7.83-7.86(2H, m), 8.07(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1738, 1694 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 496(M+1)

mp: 168-170 $^{\circ}\text{C}$

例 47-2

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-噻唑啉酮(0.36g)， N,N' -羧基二咪唑(0.32g)，DBU(0.3ml)及苯磺醯胺(0.31g)可製得 7-(苯磺醯胺甲基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-4(1H)-噻唑啉酮(0.5g)之白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.66(3H, s), 5.68(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.4$ and 2.1Hz), 7.61(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.71(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 7.84(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.94(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

IR(Nujol): 1735, 1698 cm^{-1}

Mass(FD): m/e 502(M+1)

mp: 214-216 $^{\circ}\text{C}$

例 48

仿例 1 之方法，由 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氯-2-甲基噻唑啉 1/2 硫酸鹽(0.1g)， N,N' -羧基二咪唑(0.122g)，DBU(0.11ml)及苯磺醯胺(0.113g)可製得 1-(2,4-二氯苄基)-1,4-二氯-2-甲基-7-(1-正戊磺醯胺甲基)-噻唑啉鹽酸鹽(0.075g)之白色結晶。

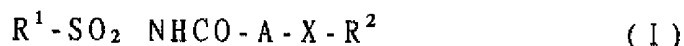
六、申請專利範圍

第 87110245 號「磺醯胺化合物及其醫藥用途」專利案

(88 年 12 月 24 日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如式 (I) 磺醯胺化合物或其鹽



式中

R^1 為 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，苯 C_{2-6} 烯基，噻啉基，苯基任意取代以一群取代基選自硝基， C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，或噻吩基任意取代以鹵素；A 為雜環基選自一群含 2,3-二氫苯駢咪唑基，咪唑駢吡唑基，咪唑駢吡啶基，吡咯駢吡啶基，吡唑駢吡唑基，苯駢三唑基，吡啶基，吡啶基，噻啉基，二氫噻啉基，四氫噻啉基，二氫噻唑基，四氫噻唑基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基及噻吩駢咪唑基，該雜環基可任意取代以 C_{1-6} 烷基或氧；

X 為 C_{1-6} 伸烷基，氧 C_{1-6} 伸烷基或氧基；且

R^2 為苯基任意取代以一群取代基選自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷醯基， C_{1-6} 烷氧基，苯基，咪唑 C_{1-6} 烷基，吡啶 C_{1-6} 烷基，鹵素，胺基， C_{1-6} 烷醯胺基，單 C_{1-6} 烷胺基，二 C_{1-6} 烷胺基，N- C_{1-6} 烷基-N- C_{1-6} 烷醯胺基，N- C_{1-6} 烷基-N-苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯胺基，苯 C_{1-6} 烷胺基，苯磺醯胺基，苄醯胺基， C_{1-6} 烷磺醯基， C_{1-6} 烷亞磺醯基， C_{1-6} 烷硫基，氰基，羧基，