

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96113729

※ 申請日期：96.4.19

※IPC 分類：

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 407/02 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/62 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C-FMS 激酶之抑制劑(一)

INHIBITORS OF C-FMS KINASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾卡爾/ILLIG, CARL R.

2. 貝雪利/BALLENTINE, SHELLEY K.

3. 陳錦生/CHEN, JINSHENG

4. 德斯佳/DESJARLAIS, RENEE LOUISE

5. 梅沙納/MEEGALLA, SANATH K.

6. 渥馬克/WALL, MARK

7. 威爾森/WILSON, KEN

國 籍：(中文/英文)

1.2.4.5.7.均為美國/U.S.A.

3.為中國大陸/CHINA

6.為加拿大/CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2006 年 04 月 20 日；60/793,697

2. 美國；西元 2007 年 01 月 05 日；60/883,539

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

3.為中國大陸/CHINA

6.為加拿大/CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2006 年 04 月 20 日；60/793,697

2. 美國；西元 2007 年 01 月 05 日；60/883,539

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參照

本申請案係申請 2006 年 4 月 20 日所申請案號 60/793,667 及 2007 年 1 月 5 日所申請案號 60/883,539 之美國臨時申請案之優先權，其二者之全文係以引用的方式併入本文中。

本發明係關於作為蛋白質酪胺酸激酶抑制劑之新穎化合物。更特而言之，本發明係關於作為 c-fms 激酶抑制劑之新穎化合物。

【先前技術】

蛋白質激酶係藉由催化由腺核苷-三磷酸 5'-三磷酸(ATP)末端的磷酸轉移至蛋白質之酪胺酸、絲胺酸及蘇胺酸殘基上的羥基基團，而為訊號傳導路徑主要成份之酵素。因此，蛋白質激酶抑制劑及物質係為評估蛋白質激酶活性生理結果之有價值的工具。哺乳動物中正常或突變的蛋白質激酶之過度表現或不適當表現已證實在許多疾病的發展上(包括癌症和糖尿病)扮演一個重要的角色。

蛋白質激酶可分成二類：優先磷酸化酪胺酸殘基者(蛋白質酪胺酸激酶)及優先磷酸化絲胺酸及/或蘇胺酸殘基者(蛋白質酪絲胺酸/蘇胺酸激酶)。蛋白質酪胺酸激酶進行著範圍從刺激細胞生長和分化至阻抑細胞增殖之各種功能。其可分成受體蛋白質酪胺酸激酶或胞內蛋白質酪胺酸激酶。具有一胞外配體結合區及一胞內催化區

之帶有原酪胺酸激酶活性的受體蛋白質酪胺酸激酶，係分為20個亞群族。

包括HER-1、HER-2/neu及HER-3受體之表皮生長因子("EGF")群族之受體酪胺酸激酶，包含一胞外結合區、一跨膜區及一胞內細胞質催化區。受體結合促發了多胞內酪胺酸激酶依賴之磷酸化過程，其最後導致致癌基因轉錄。乳癌、大腸直腸癌及前列腺癌與此受體之群族有關。

胰島素受體("IR")及類胰島素生長因子I受體("IGF-1R")具結構及功能上相關性，但運用完全不同的生物效應。IGF-1R過度表現與乳癌有關。

血小板衍生生長因子("PDGF")受體介導了包括增生、遷移和存活之細胞反應，並包括PDGFR、幹細胞因子受體(c-kit)及c-fms。這些受體係與例如動脈硬化、纖維化及增生性玻璃體視網膜病變等疾病有關。

纖維母細胞生長因子("FGR")受體係由四種受體所組成，其負責血管生成、四肢自然生長以及許多類型細胞之生長和分化。

血管內皮生長因子("VEGF")，一種強力的內皮細胞促分裂源，係由許多腫瘤(包括卵巢惡性瘤)以升高的量所產生。已知的VEGF之受體有VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)。一相關的受體群族，tie-1及tie-2激酶已在血管內皮細胞及造血細胞上辨識出。VEGF受體係與血管發生及血管新生有關。

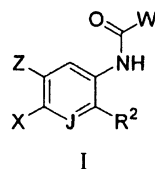
胞內蛋白質酪胺酸激酶亦稱為非受體蛋白質酪胺

酸激酶。超過24種此種激酶已辨識出並分成11個亞群族。絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，如同細胞蛋白質酪胺酸激酶，係在胞內較佔優勢。

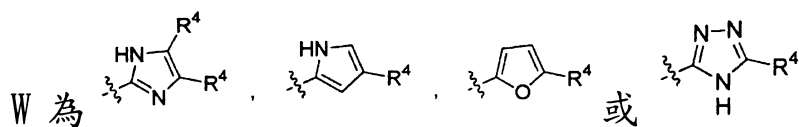
糖尿病、血管新生、乾癬、再狹窄、眼部疾病、精神分裂症、類風濕性關節炎、心血管疾病及癌症為與蛋白質酪胺酸激酶活性異常相關之病理症狀之示例。因此，需要選擇性及有效力之小分子蛋白質酪胺酸激酶抑制劑。美國專利第6,383,790號、第6,346,625號、第6,235,746號、第6,100,254號及PCT國際申請案WO 01/47897、WO 00/27820和WO 02/068406為最近試圖合成此等抑制劑之代表。

【發明內容】

本發明係藉由提供有效的 c-fms 激酶抑制劑來說明目前對選擇性及有效的蛋白質酪胺酸激酶之需要。本發明係關於新穎的式 I 化合物：



或其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽，其中：



其中 $R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, -C_{(1-3)}$ 烷基、 $-CO_2R^5, CONR^6R^7, C \equiv CR^8$ 或 CN；

其中 $R^5 = H$ 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

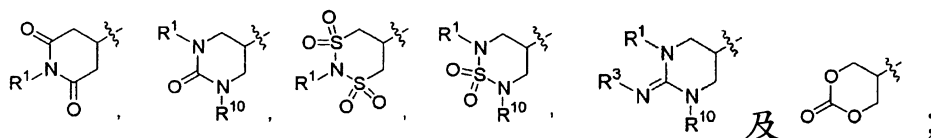
$R^6 = \text{H}$ 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；

$R^7 = \text{H}$ 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；及

$R^8 = \text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^2 為環烷基(包括環己烯基及環庚烯基)、經螺-取代之環烯基(包括螺[2.5]辛-5-烯基、螺[3.5]壬-6-烯基、螺[4.5]癸-7-烯基及螺[5.5]十一-2-烯基)雜環基(包括哌啶基)、經螺-取代之哌啶基(包括 3-氮雜-螺[5.5]十一烷基及 8-氮雜-螺[4.5]癸烷基)、噻吩基、二氫磺醯基哌喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二氫哌喃基噻唑基，其任一項可獨立地經一或二個下列各基取代：氯、氟、羥基、 $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基及 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基(該經取代之環烷基包括 4,4-二甲基環己烯基、4,4-二乙基環己烯基、4-甲基環己基、4-乙基環己烯基、4-正丙基環己烯基、4-異丙基環己烯基及 4-第三丁基環己烯基；該經取代之哌啶基包括 4-甲基哌啶基、4-乙基哌啶基、4-(1' 羥基乙-2' 基)哌啶基及 4,4 二甲基哌啶基)；

X 係由下列組成之群中選出：



其中 R^1 及 R^{10} 係獨立地為 H 、 $-\text{CH}_3$ 或視需要經 1 或 2 個下列之基取代之 $-\text{C}_2$ 至 C_5 烷基： Me 、 Et 、 OH 、 NH_2 、 NHMe 、 NMe_2 、 NHet 、 NEt_2 、吡咯啶基、吡啶基、嗎啉基、 CONH_2 或 COOH ，而當任何二個雜原子與該 C_2 至 C_5 烷基基團相連結時，則在其間至少有二個碳原子存在，及

R^3 為 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 SO_2Et 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

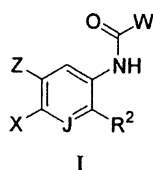
其中 $R^9 = H$ 或 $C_{(1-3)}$ 烷基；

Z 為 H、F、Cl、Br、 C_1-C_3 烷基或 $-CH_2OH$ ；及

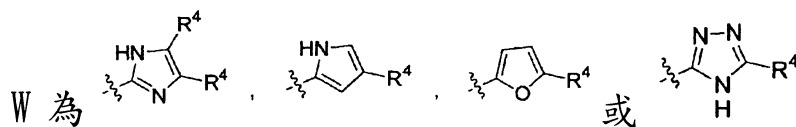
J 為 CH 或 N。

本文或本申請書之全文，術語「Me」、「Et」、「Pr」及「Bu」分別係指甲基、乙基、丙基及丁基。

本發明係關於新穎的式 I 化合物：



或其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽，其中：



其中 $R^4 = H$ 、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-CO_2R^5$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C \equiv CR^8$ 或 CN；

其中 $R^5 = H$ 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

$R^6 = H$ 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

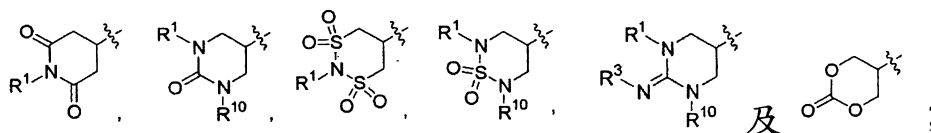
$R^7 = H$ 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；及

$R^8 = H$ 、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OH$ ；

R^2 為環烷基(包括環己烯基及環庚烯基)、經螺-取代之環烯基(包括螺[2.5]辛-5-烯基、螺[3.5]壬-6-烯基、螺[4.5]癸-7-烯基及螺[5.5]十一-2-烯基)雜環基(包括哌啶基)、經螺-取代之哌啶基(包括 3-氮雜-螺[5.5]十一烷基及 8-氮雜-螺[4.5]癸烷基)、噻吩基、二氫磺醯基、哌喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二氫哌喃基噻唑

基，其任一項可獨立地經一或二個下列各基取代：氯、
 氟、羥基、 $C_{(1-3)}$ 烷基及 $C_{(1-4)}$ 烷基(該經取代之環烷基包括
 4,4-二甲基環己烯基、4,4-二乙基環己烯基、4-甲基環
 己烯基、4-乙基環己烯基、4-正丙基環己烯基、4-異丙
 基環己烯基及 4-第三丁基環己烯基；該經取代之哌啶基
 包括 4-甲基哌啶基、4-乙基哌啶基、4-(1' 羥基乙-2' 基)
 哌啶基及 4,4 二甲基哌啶基)；

X 係由下列組成之群中選出：



其中 R^1 及 R^{10} 係獨立地為 H、 $-CH_3$ 或視需要經 1 或 2 個下
 列之基取代之 $-C_2$ 至 C_5 烷基：Me、Et、OH、 NH_2 、NHMe、
 NMe_2 、NHEt、 NEt_2 、吡咯啶基、吡啶基、嗎啉基、 $CONH_2$
 或 $COOH$ ，而當任何二個雜原子與該 C_2 至 C_5 烷基基團相連
 結時，則在其間至少有二個碳原子存在，及

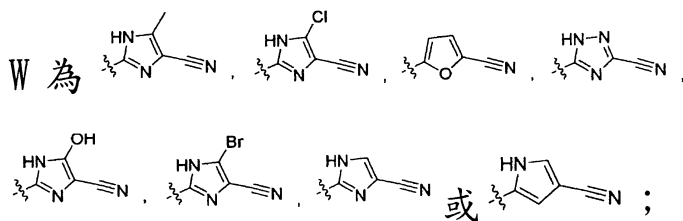
R^3 為 $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

其中 $R^9 = H$ 或 $C_{(1-3)}$ 烷基；

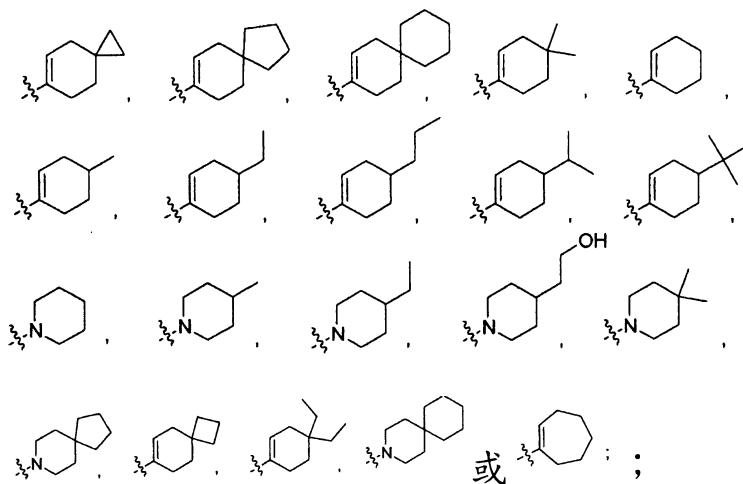
Z 為 H、F、Cl、Br、 C_1-C_3 烷基或 $-CH_2OH$ ；及

J 為 CH 或 N。

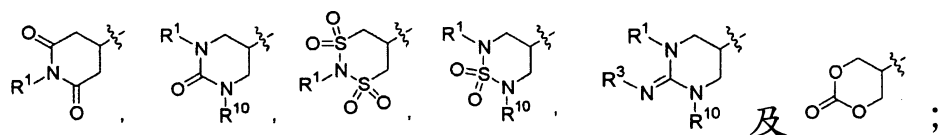
在本發明一較佳的實施例中：



R^2 為



X 係由下列組成之群中選出：



其中 R^1 及 R^{10} 係獨立地為 H、 $-\text{CH}_3$ 或視需要經 1 或 2 個下列之基取代之 $-\text{C}_2$ 至 C_5 烷基：Me、Et、OH、 NH_2 、NHMe、 NMe_2 、NHEt、 NEt_2 、吡咯啉基、吡啶基、嗎啉基、 CONH_2 或 COOH ，而當任何二個雜原子與該 C_2 至 C_5 烷基基團相連結時，則在其間至少有二個碳原子存在，及

R^3 為 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 SO_2Et 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

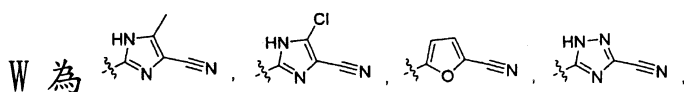
其中 $R^9 = \text{H}$ 或 $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；

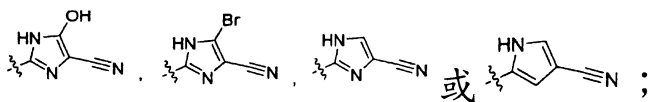
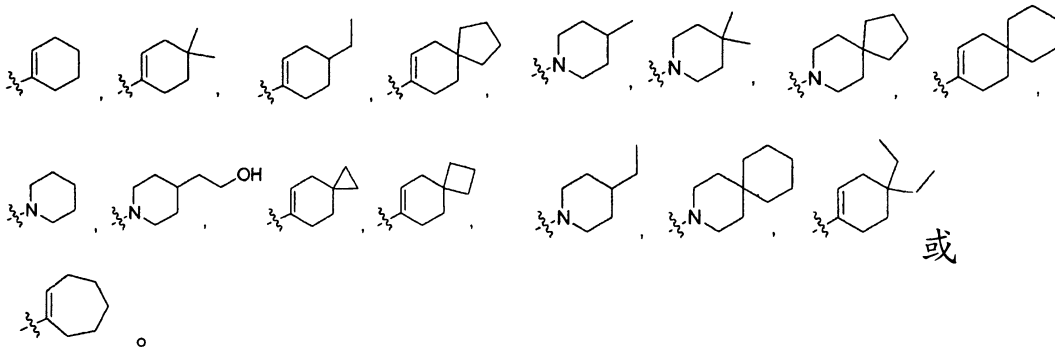
Z 為 H、F、Cl、Br、 C_1 – C_3 烷基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；及

J 為 CH 或 N；

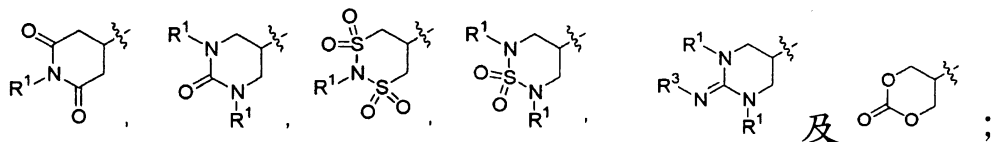
及其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

在本發明另一實施例中：



 R^2 為

X 係由下列組成之群中選出：



其中 R¹ 為 H、-CH₃ 或視需要經 1 或 2 個下列之基取代之 -C₂ 至 C₅ 烷基：Me、Et、OH、NH₂、NHMe、NMe₂、NHEt、NEt₂、吡咯啉基、吡啶基、嗎啉基、CONH₂ 或 COOH，而當任何二個雜原子與該 C₂ 至 C₅ 烷基基團相連結時，則在其間至少有二個碳原子存在，及

R^3 為 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

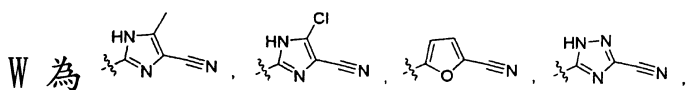
其中 $R^9 = H$ 或 $C_{(1-3)}$ 烷基；

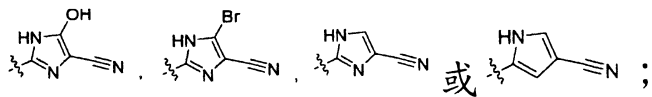
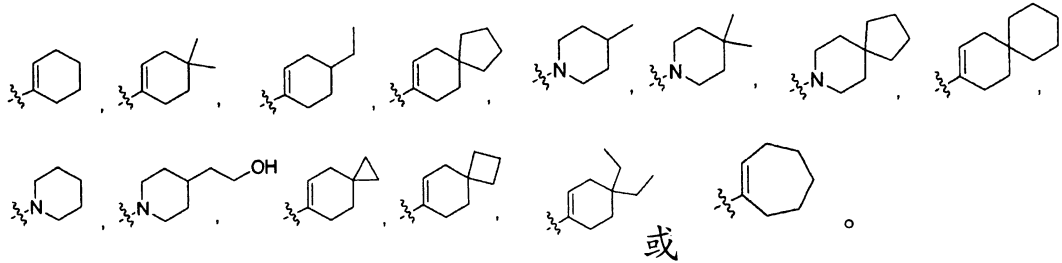
Z 為 H、C₁-C₃ 烷基或 -CH₂OH；及

J 為 CH 或 N；

及其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

在本發明另一實施例中：

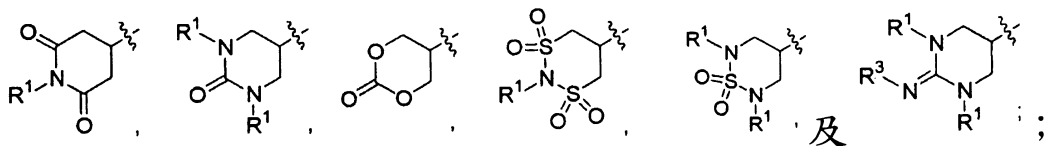


 R^2 為

Z 為 H、F、Cl、Br、C₁-C₃ 烷基或-CH₂OH；及

J 為 CH 或 N；

X 係由下列組成之群中選出：

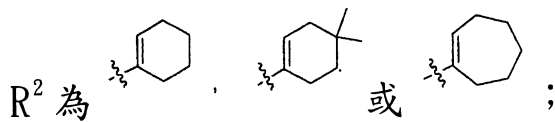
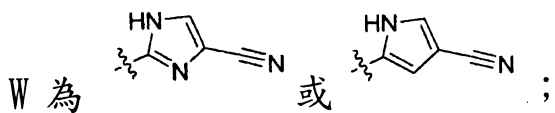


其中 R^1 為 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_3$ ；及

R^3 為 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

及其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽。

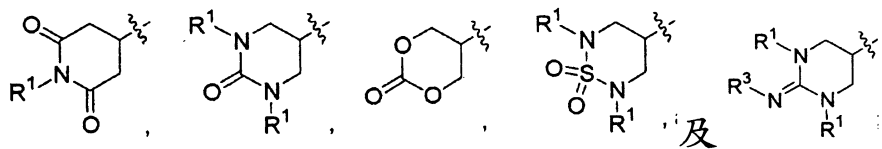
在本發明另一實施例中：



Z 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

J 為 CH ;

X 係由下列組成之群中選出：



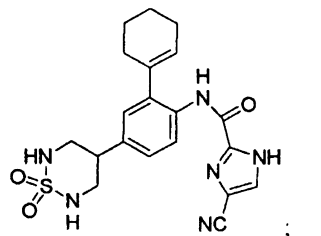
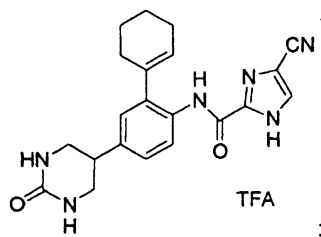
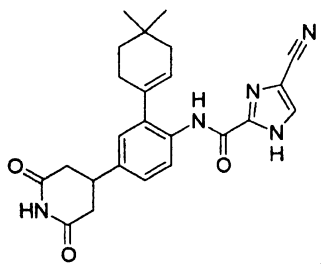
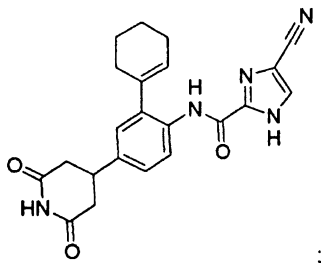
其中 R^1 為 H 或 $-CH_3$

R^3 為 $-SO_2CH_3$ 或 $-CN$;

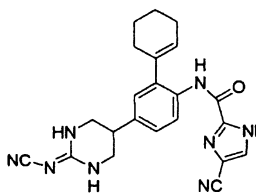
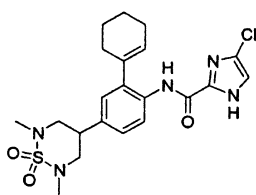
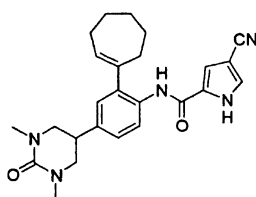
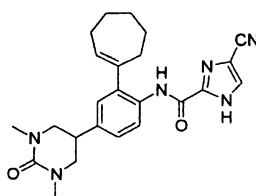
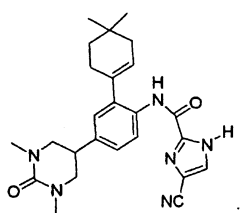
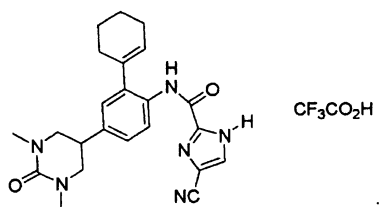
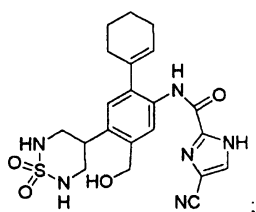
及其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽類。

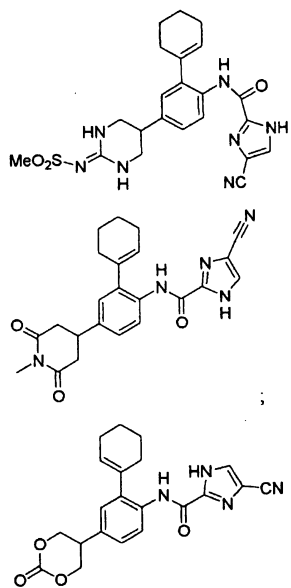
本發明之一實施例係為由實例 1 至 53 化合物組成之群中選出之化合物、這些化合物之溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類，以及其任何組合。

又另一實施例為由下列組成之群中選出之化合物：



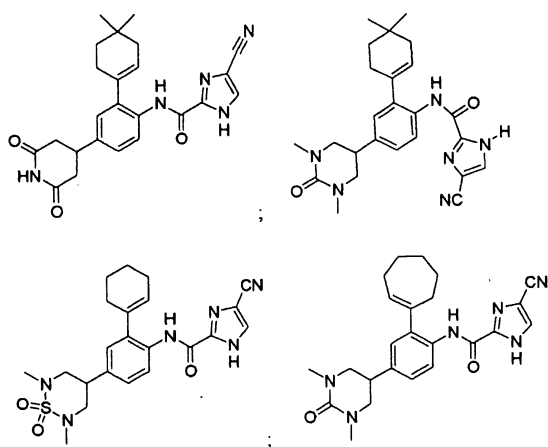
200811162





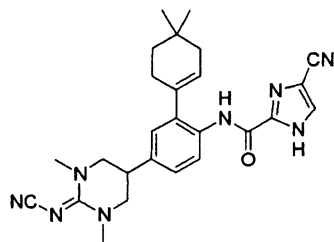
及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。此實施例之化合物係為實例 1-15。

又另一實施例為由下列組成之群中選出之化合物：



及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。此實施例之化合物為實例 3、8、9 及 11。

又另一實施例為化合物



及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。此實施例之化合物為實例 54。

本發明亦關於藉由投予一治療上有效量之至少一種式 I 化合物來抑制哺乳動物蛋白質酪胺酸激酶活性之方法。較佳的酪胺酸激酶為 c-fms。

本發明可考慮包括所有式 I 化合物之鏡像異構物、非對映異構物及互變異構物形式以及其外消旋混合物。此外，某些以式 I 表示之化合物可為前藥，亦即相較於作用藥劑其具有較優良的傳遞能力及治療價值之作用藥劑之衍生物。前藥在活體中藉由酵素或化學處理轉變為活性藥劑。

1. 定義

除非另有說明，否則術語「烷基」係指高至 12 個碳原子，較佳地高至 6 個碳原子之直鏈或支鏈基，並包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基及十二烷基。

術語「羥基烷基」係指高至 6 個碳原子之直鏈或支鏈基，其中一個氫原子經 OH 基團取代。

術語「羥基烷基胺基」係指羥基烷基基團其中碳

鏈上的一個氮原子經一個胺基基團取代，其中該氮為與分子的其他部分之連接點。

術語「環烷基」係指包含3至8個碳原子之飽和或部分不飽和環。在環上視需要可存在有高至四個烷基取代基。實例包括環丙基、1,1-二甲基環丁基、1,2,3-三甲基環戊基、環己基、環戊烯基、環己烯基及4,4-二甲基環己烯基。

術語「胺基烷基」係指至少一個一級或二級胺基基團與烷基鏈上的任何一個碳原子相鍵結，其中烷基基團為與分子的其他部分之連接點。

術語「烷基胺基」係指具有一個烷基取代基之胺基，其中該胺基基團為與分子的其他部分之連接點。

術語「二烷基胺基」係指具有二個烷基取代基之胺基，其中該胺基基團為與分子的其他部分之連接點。

術語「雜芳香」或「雜芳基」係指5-至7-員單芳香環系或8-至10-員雙芳香環系，其任何環可含有一至四個選自N、O或S之雜原子，其中該氮及硫原子可以任何允許的氧化態存在。實例包括苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩、苯并呋唑基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異呋唑基、呋唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基及噻吩基。

術語「雜原子」係指氮原子、氧原子或硫原子，其中氮及硫原子可以任何允許的氧化態存在。

除非另有說明，否則術語「烷氧基」係指與氧原子鍵結、高至12個碳原子之直鏈或支鏈基。實例包括

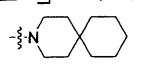
甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基。

術語「芳基」係指環中含有 6 至 12 個碳之單環或雙環芳香環系。環上可視需要存在有烷基取代基。實例包括苯、聯苯及萘。

術語「芳烷基」係指含有一個芳基取代基之 C_{1-6} 烷基基團。實例包括苯甲基、苯基乙基或 2-萘基甲基。

術語「磺醯基」係指 $-S(O)_2R_a$ 基團，其中 R_a 為氫、烷基、環烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基。「磺醯化劑」係將 $-S(O)_2R_a$ 基團加到一分子。

術語「經螺-取代之環烯基」係指一對環烷基環共享單一個碳原子，且其中至少一個環為部分不飽和，例如：.

術語「經螺-取代之雜環基」係指共享單一碳原子之雜環基及環烷基環，例如：.

治療用途

式 I 化合物係代表新穎有效的蛋白質酪胺酸激酶 (例如 c-fms) 之抑制劑，並可用於預防及治療因這些激酶作用所產生之病症。

本發明亦提供抑制蛋白質酪胺酸激酶之方法，其包括將蛋白質酪胺酸激酶與一有效抑制量之至少一種式 I 化合物接觸。較佳的酪胺酸激酶為 c-fms。本發明化合物亦為 FLT3 酪胺酸激酶活性之抑制劑。在抑制蛋白質酪胺酸激酶之一實施例中，係將至少一種式 I 化合物與已知的酪胺酸激酶抑制劑組合。

在本發明各種實施例中，藉由式 I 化合物所抑制之

蛋白質酪胺酸激酶係位於細胞中、哺乳動物中或活體外。就哺乳動物(包括人類)之情況，係投予一治療上有效量之醫藥上可接受形式之至少一種式I化合物。

本發明進一步係藉由投予一治療上有效量之至少一種式I化合物之醫藥上可接受的組合物，提供治療哺乳動物(包括人類)癌症之方法。示例之癌症包括(但不限於)急性骨髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、卵巢癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌及毛細胞白血病。本發明亦提供治療某些癌前病變(包括骨髓纖維化)之方法。在本發明一實施例中，係將一有效量之至少一種式I化合物與一有效量之化療劑組合給藥。

本發明進一步係提供治療及預防癌症引起之轉移，該等癌症包括(但不限於)卵巢癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌及毛細胞白血病。

本發明進一步係提供治療骨質疏鬆症、柏哲德氏症(Paget's disease)及其他由骨再吸收介導病症之疾病，包括類風濕性關節炎及其他形式之炎性關節炎、骨關節炎、人工關節失效、蝕骨性惡性腫瘤、骨髓瘤及如常發生於包括(但不限於)乳癌、前列腺癌及大腸癌等癌症腫瘤轉移至骨骼之方法。

本發明亦提供治療疼痛，特別是由腫瘤轉移或骨關節炎所引起之骨骼疼痛，以及內臟、發炎性及神經性疼痛之方法。

本發明亦藉由投予一治療上有效量之醫藥上可

接受形式之至少一種式I化合物，提供治療哺乳動物（包括人類）心血管、發炎及自體免疫疾病之方法。具發炎成份之疾病之實例包括腎絲球腎炎、發炎症腸道疾病、人工關節失能、類肉瘤、充血性阻塞性肺疾病、特發性肺纖維化、氣喘、胰臟炎、HIV感染、乾癬、糖尿病、腫瘤有關的血管新生、老化有關的黃斑部退化、糖尿病視網膜病變、再狹窄、精神分裂症或阿茲海默失智症。這些疾病可有效地以本發明化合物來治療。其他可有效治療之疾病包括（但不限於）動脈硬化及心肌肥大。

自體免疫疾病例如全身性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎及其他發炎症關節炎、乾癬、修格連氏症候群（Sjogren's syndrome）、多發性硬化症或葡萄膜炎亦可以本發明化合物治療。

本文所用之術語「治療上有效量」係指研究者、獸醫、醫師或臨床醫師企圖引起組織系統、動物或人類之生物或醫學反應之活性化合物或醫藥劑之量，其包括減緩、預防、治療或延緩所治療之疾病或病症之症狀發生或惡化。

當用作蛋白質酪胺酸激酶抑制劑時，本發明化合物可以約0.5 mg至約10 g，較佳地約0.5 mg至約5 g劑量範圍之有效量，以單一或分開的每日劑量來給藥。所給予之劑量將受到例如給藥路徑、病患之健康、體重及年齡、治療頻率及有無共同和非相關治療等因素影響。

熟習本項技術者亦了解，本發明化合物或其醫藥組

合物之治療上有效劑量將依所欲之效用而不同。因此，所投予之最適劑量可由熟習本項技術者容易地決定並將依所用之特定化合物、投藥模式、製備物之效力及疾病症狀之改善而不同。此外，與所治療的特定對象有關之因素，包括對象的年齡、體重、飲食及給藥時間將需要調整以適應治療層級。因此，上述劑量為平均狀況下之示例。當然，可能有高於或低於劑量範圍之個別狀況，而此等狀況係在本發明之範圍內。

式I化合物可調配成包含任何已知醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。示例之載劑包括(但不限於)任何適合的溶劑、分散媒劑、塗膜、抗細菌劑和抗真菌劑以及等張劑。亦可作為調配物組份之示例的賦形劑包括填充劑、結著劑、崩解劑及潤滑劑。

式I化合物之醫藥上可接受鹽類包括由無機或有機酸或鹼所形成之習用無毒鹽類或四級銨鹽。此等酸加成鹽之實例包括醋酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽及酒石酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽類例如鈉和鉀鹽、鹼土金屬鹽類例如鈣和鎂鹽、帶有有機鹼之鹽類例如二環己基胺基鹽類及帶有胺基酸(例如精胺酸)之鹽類。又，含鹼性氮之基團可以(例如)烷基鹵化物四級化。

本發明之醫藥組合物可以任何能達成其所欲目的之方法來給藥。實例包括以非經腸、皮下、靜脈、肌肉

內、腹腔內、皮膚滲透、頰內或眼部路徑來給藥。另外或同時地，可以口服路徑給藥。適合非經腸給藥之調配物包括水溶形式之活性化合物之水性溶液，例如水溶性鹽類、酸性溶液、鹼性溶液、右旋糖水溶液、等張碳水化合物溶液及含環狀糊精之複合物。

本發明亦涵蓋製造包含醫藥上可接受載劑與任何本發明化合物混合之醫藥組合物之方法。此外，本發明包括藉由將醫藥上可接受載劑與任何本發明化合物混合所製造之醫藥組合物。如本文所用之術語「組合物」係希望涵蓋包含特定量之特定成份之產品，以及任何直接或間接由特定量之特定成份組合所產生之產品。

同質異形物及溶劑化物

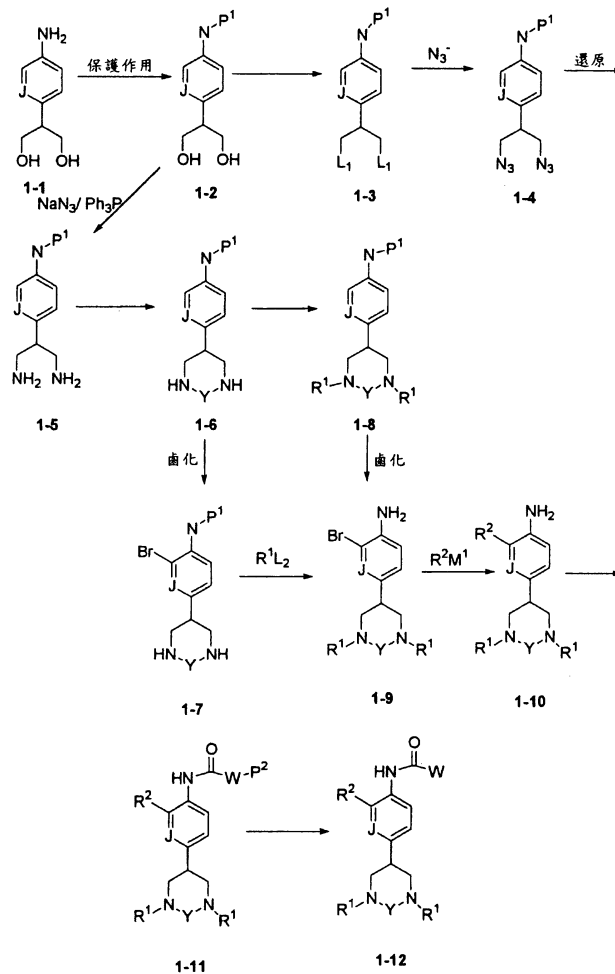
再者，本發明化合物可具有一或多種同質異形物或非晶之晶體形式，且係希望包含於本發明之範圍內。此外，化合物可與例如水(亦即水合物)或常見的有機溶劑形成溶劑化物。如本文所用之術語「溶劑化物」係指本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理性結合。此物理性結合係涉及不同程度之離子性和共價性鍵結，包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑化物能解離，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。術語「溶劑化物」係希望涵蓋溶液相及可解離的溶劑化物。適合的溶劑化物之非限定實例包括乙醇化物、甲醇化物及其類似物。

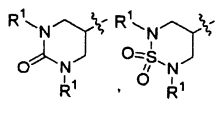
希望本發明將本發明化合物之溶劑化物包含於其範圍內。因此，在本發明之治療方法中，術語「給藥 (administering)」應涵蓋以本發明之化合物或其溶劑

化物治療、改善或預防文中所述之症狀、病症或疾病，其雖然並無特別揭示出，但明顯地應包含在本發明之範圍內。

製備方法

流程 1



流程 1 係描述其中 X 為  (流程 1 中 Y 為 CO 及 SO₂) 之式 I 化合物之合成。

市售之 2-苯基-丙烷-1,2-二醇可根據 *Journal of Medicinal Chemistry* 40(25), 4030-4052, (1997) 中所描述之製程轉變為胺基二醇 1-1 (其中 J 為 CH)。應了解，

當 J 為 N 時，可使用類似的製程，以(2-吡啶基)丙二醇為起始物(*tetrahedron : Asymmetry* 8(13), 2175-2187, (1997))。

使用標準的保護基團化學將胺基二醇 1-1 轉變為化合物 1-2。適合的 N-保護基團 P^1 之實例可參見 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999)之"Protective Groups in Organic Synthesis,"。較佳的保護基團為第三丁基氧基羰基(BOC)，其可藉由將胺基二醇 1-1 與二碳酸二第三丁酯((BOC)₂O)於四氫呋喃(THF)及 Na₂CO₃ 溶液中反應來導入。二醇 1-2 轉變為二胺 1-5 可經由對應的二疊氮化物 1-4 來進行，其係藉由將中間物 1-3 之離去基團 L^1 以二疊氮陰離子置換並以已知之方法例如 Ph₃P 或較佳的催化性氮化作用還原成二胺 1-5。適合的離去基團 L^1 實例為甲磺醯基、甲苯磺醯基及鹵素 Br 或 I。中間物 1-3 之 L^1 可使用已知文獻的方法轉變中間物 1-2 之二醇功能基來導入。較佳的離去基為甲磺醯基，其可藉由將二醇 1-2 與甲磺醯氯(MsCl)及三級胺鹼例如三乙胺(Et₃N)之 DCM 溶液反應來製備。另外，中間物 1-2 可以單一步驟利用已知的合成方法例如 Ph₃P/NaN₃ (*Synthetic Communications* 30(12), 2233, (2000))或此等方法之適合的修改轉變為 1-5。

二胺 1-5 轉變為環狀尿素 1-6(其中 Y 為 CO)可藉由將二胺與羰基化劑(「光氣同等物」)例如 S, S-二甲基二硫代碳酸酯(DMDTC) (*J. Org. Chem.*, 61, 4175,

(1996))、雙(4-硝基苯基)碳酸酯(*Helvetica Chimica Acta* 82(8), 1195, (1999))、尿素(*J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 317, (1981))、苯甲基琥珀醯亞胺碳酸酯(*Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 71, 699, (1998))、六氯丙酮(*Liebigs Annalen/Recueil*, (5), 925, (1997))、三光氣(*Tet. Lett.*, 32, 4185, (1991))及碳二咪唑(*J. Med. Chem.*, 40, 1707, (1997))於適合的溫度及溶劑中或使用過渡金屬例如鎢(*J. Org. Chem.*, 67, 4086, (2002))、N(*J. Organomet. Chem.*, 419, 251, (1991))、Pd(*Macromolecules*, 26, 1784, (1993))、Ru(*J. Mol. Catal. A: Chem.*, 122, 103, (1997))、Mn(*Inorg. Chem.* 4, 293, (1965,))及 *J. Organomet. Chem.*, 134, 203, (1977))或 Co (*J. Mol. Catal.*, 60, 41, (1990))之複合物反應來進行。主要的基團元素例如 S(*J. Org. Chem.* 26, 3306 and 3309, (1961,))及 Se(*Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 60, 1793, (1987))亦可用於催化此轉化作用。

較佳的環狀尿素1-6(Y為CO)合成之方法為二胺1-5與雙(4-硝基苯基)碳酸酯於1,2-二氯乙烷中之反應。磺醯尿素1-6(Y為SO₂)可用類似的方法以羰基化劑取代磺醯化劑，例如硫磺醯氯(*Acta. Chem. Scand*, 17, 2141, (1963))及磺醯胺(*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 755, (2005))來製造。因此，可使用二胺1-5與磺醯胺於吡啶中之反應來製造磺醯尿素1-6。

磺醯尿素及尿素1-6可使用已知的文獻製程N-烷基

化(*Synthetic Communications*, 18(5), 487-494 (1988)), WO 9600708, DE 4028040)。較佳的烷化方法包括(但不限於)與烷化劑之熱反應，例如烷基鹵化物 R^1L^2 (L^2 為鹵素)及硫酸酯 ($R^1OSO_2OR^1$)於適合的相轉移催化劑例如四丁基銨鹽的存在下，於溶劑例如甲苯及二噁烷中產生中間物1-8其中(Y為CO或SO₂，而R¹為烷基)。

中間物1-8(其中Y為CO、SO₂)之保護基團P¹可於適合的條件下移除，去除胺功能基之遮蔽。就移除中間物1-8(其中Y為CO、SO₂)之BOC基團，可使用TFA並將生成的苯胺分離成其TFA鹽或游離鹼。

式1-10之化合物(其中Y為CO或SO₂)，可藉由鄰位鹵化作用來製得，較佳地為去保護胺基化合物之溴化作用，接著將溴胺基中間物1-9以硼酸或硼酸酯(Suzuki反應，其中R²M¹為R²B(OH)₂或硼酯)或錫試劑(Stille反應，其中R²M¹為R²Sn(烷基)₃)(請參見N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995), J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25:508024 (1986)及A. Suzuki之Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988))進行金屬催化偶合反應。同樣地，BOC保護中間物1-6可進行鄰位鹵化作用得到中間物1-7，然後其可在酸性條件下去保護，產生中間物1-9其中R¹為H，而Y為CO或SO₂。

上述溴化作用之較佳的條件為N-溴琥珀醯亞胺(NBS)於適合的溶劑例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)或較佳地乙腈中。金屬催化偶合，較佳地

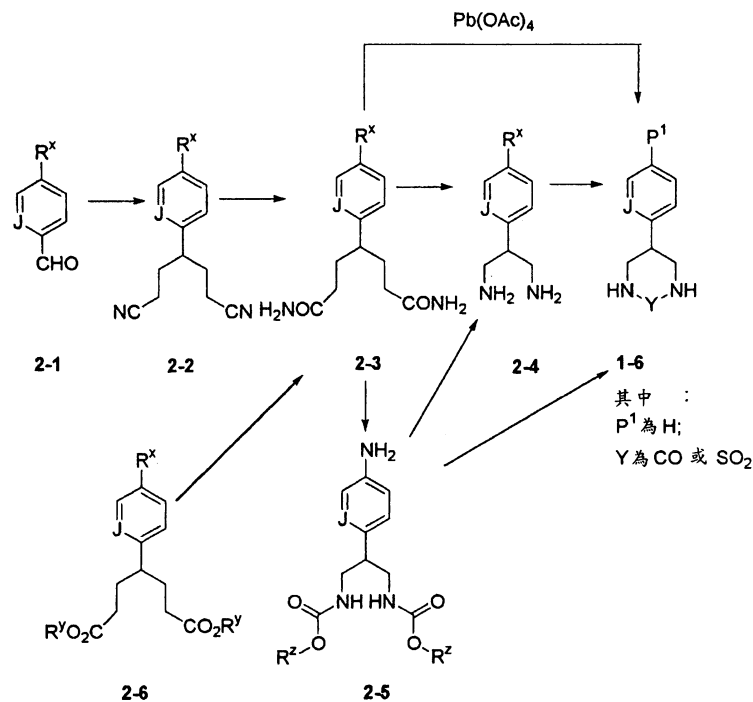
Suzuki反應，可根據上述之標準方法來進行，較佳地係在鈀催化劑例如肆(三苯基膦)鈀(0)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、鹼水溶液例如 Na_2CO_3 溶液之存在下，及適合的溶劑例如甲苯、乙醇、二甲氧基乙烷(DME)或DMF中。

然後可將化合物1-10之胺基與雜環酸 $\text{P}^2\text{-WCOOH}$ (或其對應鹽 $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$ ， M^2 為Li、Na或K)根據形成胺鍵之標準方法偶合(參見：M. Bodansky及A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984))或與氯酸 WCOC1 或活化酯 WCO_2Rq (其中Rq為離去基例如五氟苯基或N-琥珀醯亞胺)反應形成產物1-11。與 $\text{P}^2\text{-WCOOH}$ 或 $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$ 偶合之較佳的反應條件為：當W為咪喃(視需要之保護基 P^2 不存在)，草醯氯於二氯甲烷中，以DMF為催化劑形成氯酸 WCOC1 ，然後在三烷基胺例如N,N-二異丙基乙基胺(DIEA)之存在下偶合；當W為吡咯、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及1-羥基苯并三唑-6-磺醯胺基甲基鹽酸鹽(HOBt)；而當W為咪唑或三唑，較佳的條件為溴三吡咯啉六氟磷酸鎂(PyBrOP)及DIEA於溶劑例如DCM或DMF中。

當化合物1-11之W含有如上述視需要之保護基 P^2 時，可在此時移除。例如當W為咪唑視需要在氮上以2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)保護時，該SEM基團可以酸性試劑或三氟醋酸TFA或氟化物來源例如第三丁基氟化銨(TBAF)來移除，得到所欲的最終產物1-12(Y為CO、 SO_2)。此去保護作用之較佳的反應條件係以在有或無乙二胺之存在下於適合的溶劑例如DMF中處理物質，

產生最終產物 1-12。

流程 2

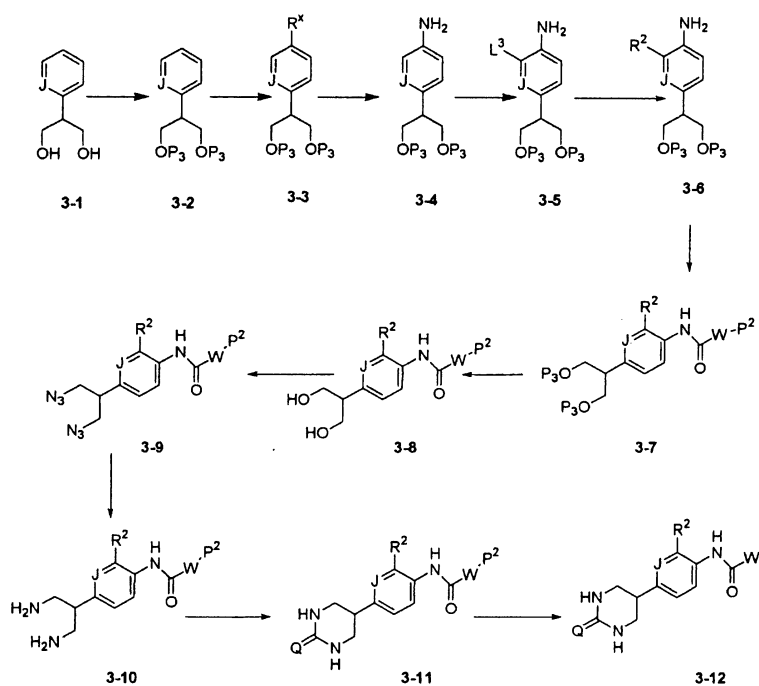


製備式 1-6 之中間物(其中 Y 為 CO 或 SO_2)之另一種合成路徑係如流程 2 所述。此合成路徑主要的中間物為 4-經取代苯基戊二腈 2-2，其可由對應的 4-甲醯基化合物 2-1 根據文獻之製程 (EP 24776) 來製備。應了解，此合成路徑中之 R^x 可為式當保護之胺或可轉變為胺例如 NO_2 之功能性基團。 R^x 可存在於起始物質中或其可於流程 1 中所述之適當的步驟中導入。苯基戊二腈 2-2 之腈功能基可根據適合的文獻之製程水解，得到苯基戊二醯胺 2-3 (參照 "Comprehensive Organic Transformations", by Richard C. Larock, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999))。此外，二酯中間物 2-6 (R^x 為烷基)，其可使用類似文獻之製程來製備 (*Journal of the Indian Chemical Society*, 55(9), 897-901, (1978))，亦可根

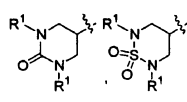
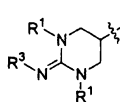
據文獻之製程 (*Synthesis*, (11), 973-4, (1982)) 轉變為苯基戊二醯胺 2-3。

苯基戊二醯胺 2-3 可經由胺甲酸酯中間物 2-5 在有或無分離下，以霍夫曼重排之方法轉變為所欲的環狀尿素 1-6 (Y 為 CO) (US 6022968)。此外，當霍夫曼重排係以例如 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 之試劑為起始物時，當然環狀尿素 1-6 (Y 為 CO) 亦可由中間物 2-3，對文獻製程 (W0 9943659) 作小幅修正來進行而直接製得。對熟習技術者應明瞭，此 R^x 可在適合的階段調整，將胺基功能基置入中間物 1-6 (Y 為 CO、 SO_2) 中。此外，胺甲酸酯 2-5 (R^z 為 t-Bu) 亦可於酸性條件下，較佳地 TFA 中，轉變為二胺 2-4。然後可使用二胺 2-4 作為前驅物，藉由流程 1 中合成 1-6 所述之各種方法，用於合成環狀尿素及環狀磺醯胺 1-6。

流程 3



流程 3 係說明製備環狀尿素、環狀磺醯基尿素(其中

X 為 )及式 I 之環狀胍(例如 )之另一合成路徑。

就此流程中合成方法之說明，試劑和條件係以其中 J 為 CH 之物質來定義。如前面流程 1 所提，當然，當 J 為 N 時，類似的合成方法亦可做小幅修改來應用。

此合成順序中可應用市售之 2-苯基-丙-1,2-二醇 3-1 作為起始物質，將其加保護得到 3-2。適合的 O-保護基團之實例可參見 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999)之 "Protective Groups in Organic Synthesis"。二醇之較佳的保護為轉變為對應的二醋酸酯 3-2 其中 P³ 為 Ac(*Tetrahedron*, 46(20), 7081, (1990))。

中間物 3-2 轉變為胺 3-4 可由二種方法來進行。一種方法為 3-2 之鹵化，較佳地溴化，接著可運用鹵基中間物 3-3(其中 R^x 為鹵素)之金屬催化胺化反應(參見：S. L. Buchwald, 等人, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001)及 J. F. Hartwig 之 "*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*," Wiley Interscience, NY (2002))。另一種方法係將化合物 3-2 硝化，然後將硝基中間物 3-3(其中 R^x 為 NO₂)還原(請參見 *The Nitro Group in Organic Synthesis*" by Noboru Ono, John Wiley & Sons. Inc,)。此轉化作用之較佳的方法為以濃 HNO₃ 將中間物 3-2 硝化得到化合物 3-3(R^x 為 NO₂)，接著進行催化

性氫化作用，將硝基基團轉變為 3-4 中對應的胺基基團。

式 3-6 之化合物可由苯胺物質 3-4 之鄰位鹵化作用，較佳的溴化作用，得到中間物 3-5 (L^3 為鹵素)，接著如前面流程 1 所述將後者以適合的夥伴進行金屬催化偶合反應，導入 R^2 。中間物 3-4 溴化之較佳的條件為 NBS 於適合的溶劑例如 DMF、DCM 或乙腈中。金屬催化偶合，較佳的 Suzuki 反應，可根據流程 1 所述之標準方法，較佳地在鈀 (0) 催化劑例如 參 (二苯亞甲基丙酮) 二鈀 ($Pd_2(dba)_3$) 及非水溶液鹼例如 K_3PO_4 及膦配體例如 2-二環己基膦基-2', 6'-二甲氧基-1, 1'-聯苯 (S-Phos) 之存在下於適合的溶劑例如甲苯、DME 或二噁烷中來進行。

式 3-7 化合物可藉由式 3-6 之化合物與羧酸 P^2 - $WC(=O)OH$ 如前述來製備。然後可將中間物 3-7 之保護基團 P^3 移除，將二醇功能基去遮蔽。較佳的去保護方法包括將二醋酸酯 3-7 (P^3 為 Ac) 以無機鹼例如 KOH 於適合的溶劑例如乙醇 (EtOH) 中皂化。中間物 3-8 之二醇功能基可如前面流程 1 所述，經由二疊氮化物 3-9，以適合的還原方法 (其不會還原烯烴) 例如 Zn/NH_4Cl 取代催化性氫化作用，轉變為二胺 3-10。

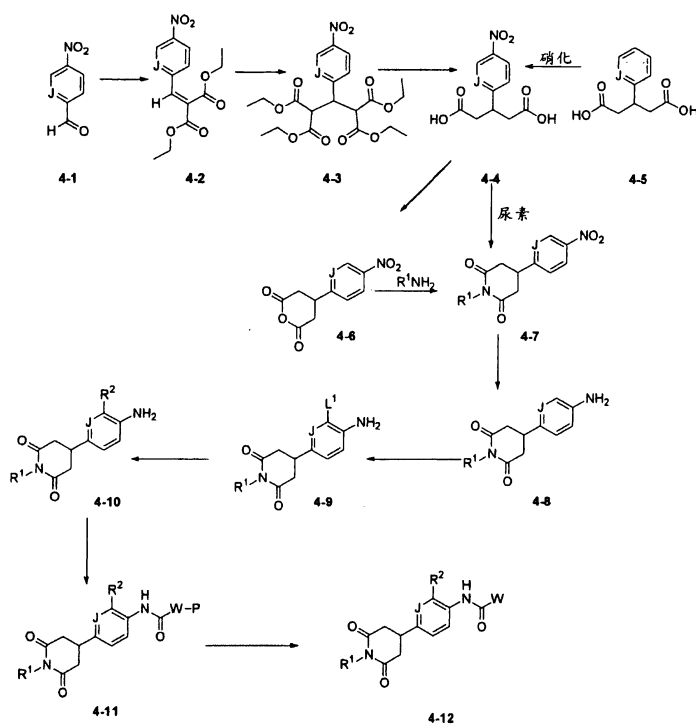
當 X 為環狀胍時，二胺可與適合的胍基化試劑例如 S, S'-二甲基氰基二硫代醯亞胺碳酸酯、N-[雙(甲基硫基)伸甲基]甲磺醯胺及二甲基 N-硝基醯亞胺二硫代碳酸酯 (*Australian Journal of Chemistry*, 46(6), 873, (1993)、二甲基 N-硝基醯亞胺二硫代碳酸酯 (WO 9204329) 及甲基[雙(甲基硫基)伸甲基]胺甲酸酯 (US 3839416))

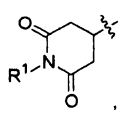
反應，得到化合物 3-11(Q 為 NR^3)。

當化合物 3-11 之 W 含有如前面所提之視需要保護基時，其可在此時如前面流程 1 中所述移除，得到最終產物 3-12。

當 Q 為環狀尿素或磺醯基尿素時，二胺 3-10 亦可與羰基化試劑及磺醯化試劑如流程 1 所述反應，接著再次移除 P^2 (若存在時)。

流程 4



製備式 I 之環狀醯亞胺(其中 X 為 )之合成路

徑，係如流程 4 所示。對熟習技術者顯而易見的，雖然試劑和條件係以其中 J 為 CH 之物質定義來說明合成之方法，但是，當 J 為 N 時，類似的合成方法亦可做小幅修改來應用。

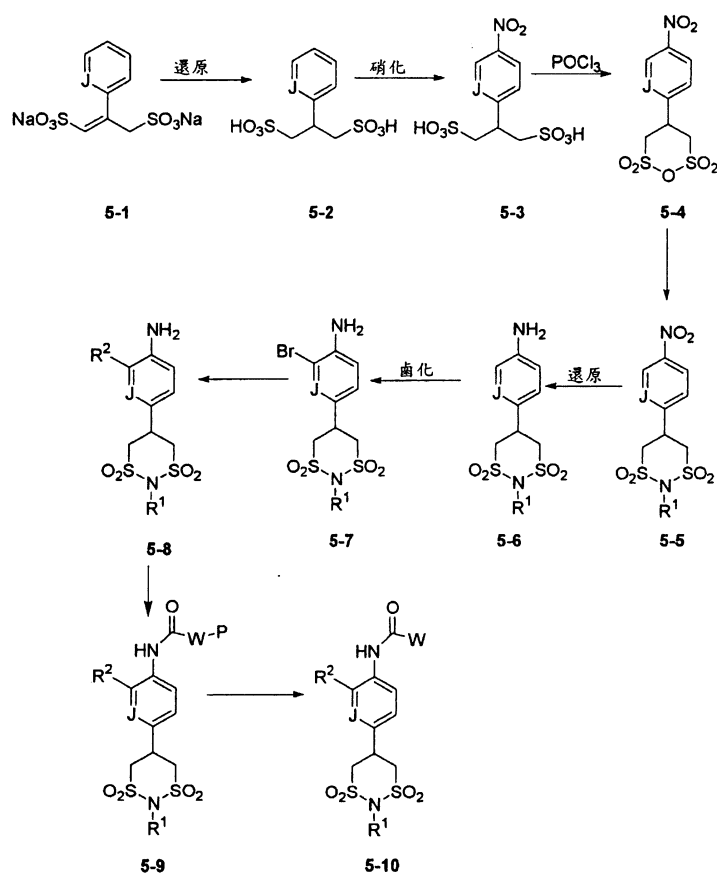
在此合成路徑中 4-硝基苯基戊二酸 4-4 可用作主要的中間物。此物質可由苯基戊二酸 4-5 之直接硝化來製備。此轉化作用較佳的條件為以濃 HNO_3 處理苯基戊二酸 4-5 (WO 9923063)。另外，此物質可以 4-硝基苯甲醛 4-1 為起始物經由中間物 4-2 及 4-3 利用文獻中所述合成苯基戊二酸之製備方法 (*Journal of Medicinal Chemistry*, 47(8), 1900, (2004)) 來製備。醯亞胺環構造之建構可經由將硝基苯基戊二酸 4-4 轉變為對應的酸酐 4-6，接著以胺 R^1NH_2 開環以及隨後將生成的醯胺酸中間物進行閉環，得到 4-7。4-硝基苯基戊二酸 4-4 亦可藉由與尿素稠合直接轉變為醯胺 4-7 (R^1 為 H) (*Chemistry-A European Journal*, 7(20), 4512, (2001))。在某些情況下， R^1 為最終產物中所欲之基團。當此反應中所用之胺 R^1NH_2 含有一保護基團例如對甲氧基苯甲基 (PMB) 時，未經取代之醯亞胺 4-7 (R^1 為 H) 可藉由已知文獻中之方法移除對甲氧基苯甲基基團來製得 (去保護之方法之實例請參見：Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991))。此轉化作用之較佳方法係以硝酸銨銻(IV) (CAN) 來處理中間物 4-7 (R^1 為對甲氧基苯甲基) (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58, 1413, (1985))。

可藉由已知文獻之方法如前面流程 2 所述轉化中間物 4-7 之硝基基團得到胺基化合物 4-8。此轉化作用之較佳方法為催化性氫化作用。 R^2 取代基可經由中間物 4-8 之鄰位鹵化作用來導入，並如前述將生成的產物

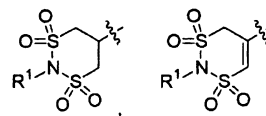
4-9(其中 L^1 為鹵素，較佳的為 Br)進行金屬-催化偶合反應，得到 4-10。

化合物 4-11 可藉由將化合物 4-10 與羧酸 P^2 -WCOOH 如前面流程 1 所述反應來製備。當化合物 4-11 之 W 含有如前面所提之視需要保護基 P^2 時，可如前面流程 1 所述將之移除，得到最終產物 4-12。

流程 5



製備式 I 之化合物(其中 X 為

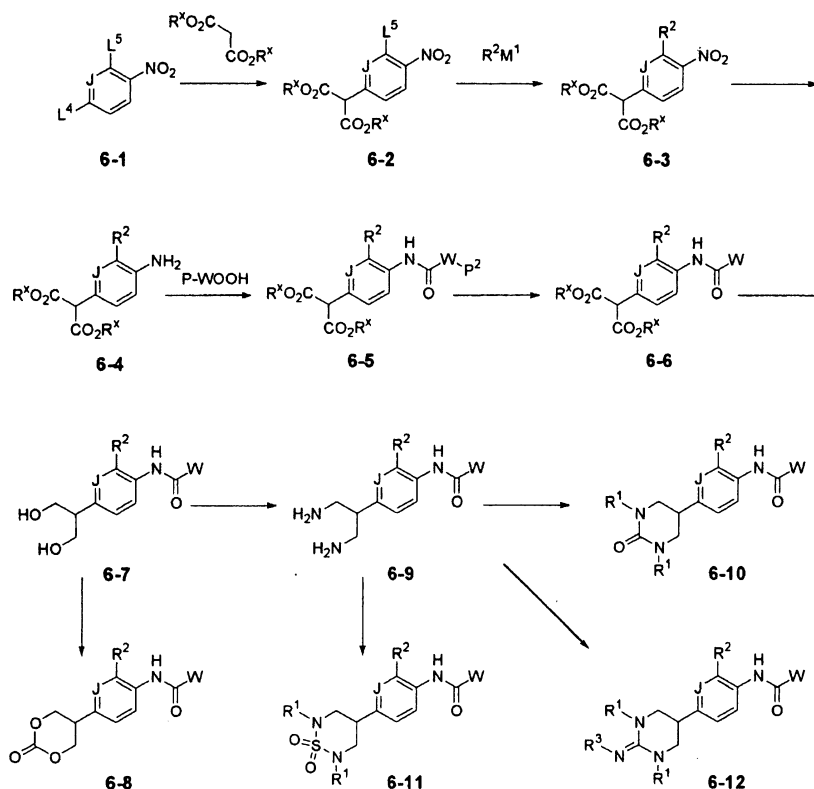


路徑，係如流程 5 所示。對熟習技術者顯而易見的，雖然試劑和條件係以其中 J 為 H 之物質定義來說明合成之方法，但是，當 J 為 N 時，類似的合成方法亦可做小幅

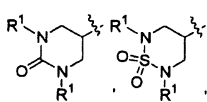
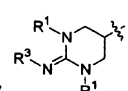
修改來應用。

2-苯基-1-丙烯-1,3-二磺酸 5-1 (*1 Amer. Chem. Soc.*, 66, 1105-9, (1944)) 可作為此合成之起始物質 (J 為 CH)。此物質可進行催化性氫化反應得到 5-2，然後其可如流程 4 所述進行硝化，得到中間物 5-3。中間物 5-3 可根據文獻之方法 (*Chem. Ber.* 91, 1512-15, (1958)) 轉變為酸酐 5-4。此環狀磺醯胺 5-5 可由中間物 5-4 利用如前面流程 4 所述將酸酐 4-6 轉變為環狀醯亞胺 4-7 之合成方法來製得。在某些案例中，中間物磺醯胺磺酸之環化可使用文獻所述之方法來進行 (*Ann.*, 657, 86-94 (1962))，較佳的係使用 POCl_3 。中間物 5-5 之硝基基團可還原成胺基基團得到中間物 5-6，其可應用如流程 4 所述將中間物 4-8 轉變為 4-12 中描述之化學經由下 4 個步驟來進行。

流程 6



流程 6 係說明製備式 I 之環狀碳酸酯(其中 X 為 )之合成路徑，及製備式 I 之環狀尿素和環狀磺醯基尿素(其

中 X 分別為  (R¹ 為 H)) 以及式 I 之環狀脲(其中 X 為  (R¹ 為 H))之合成路徑。

起始物質 6-1 為二鹵基硝基化合物，其中離去基 L⁴ 為氯或較佳地氟，且其中 L⁵ 為溴或碘。化合物 6-1 可與丙二酸二烷基酯例如丙二酸二乙酯(R^x 為 Et)或較佳地丙二酸二甲酯(R^x 為 Me)，於極性非質子溶劑例如 N,N-二甲基丙醯胺(DMA)、二甲基亞砷(DMSO)或較佳地 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中，在鹼例如 KH、LiH、KOtBu 或較佳地 NaH 之存在下反應，得到化合物 6-2。

然後可將化合物 6-2 之第二鹵化物 L^5 與硼酸或硼酸酯 (Suzuki 反應, 其中 R^2M^1 為 $R^2B(OH)_2$, 分別例如環己-1-烯基硼酸或 $R^2B(OR)_2$ 其中 $(OR)_2$ 為戊醯基) 或與錫試劑 (Stille 反應, 其中 R^2M^1 為 $R^2Sn(\text{烷基})_3$) 在適合的鈀催化劑例如 $Pd(Ph_3P)_4$ 或較佳地二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) 及適合的鹼例如 Cs_2CO_3 較佳地 K_3PO_4 之存在下, 進行金屬催化偶合反應, 得到化合物 6-3。這些偶合反應之參照請參見 N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95, 2457 (1995), J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25, 508-24 (1986) 及 A. Suzuki 之 Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)。

化合物 6-3 之硝基基團可藉由還原劑(其不會還原烯烴)例如鐵粉在 NH_4Cl 之存在下, 於溶劑例如乙醇水溶液中還原成胺基基團, 形成胺 6-4。

然後將化合物 6-4 之胺基與雜環酸 $P^2-WCOOH$ (或其對應鹽 $P^2-WCOOM^2$, M^2 為 Li、Na 或 K), 根據流程 1 所述形成醯胺鍵之製程來偶合, 形成醯胺產物 6-5 (P^2 為如流程 1 所定義之視需要之保護基團)。當 W 含有一咪唑或三唑時, 化合物 6-5 之 W 上視需要之保護基團, 例如視需要用於保護氮之 2-(三甲基矽烷基)乙氧基-甲基 (SEM) 若存在, 可在如流程 1 所述之條件下較佳地酸性條件及最佳地以三氟醋酸來移除, 得到化合物 6-6。另外, 視需要之保護基團 P^2 可以氟化物試劑, 較佳地四丁基氟化

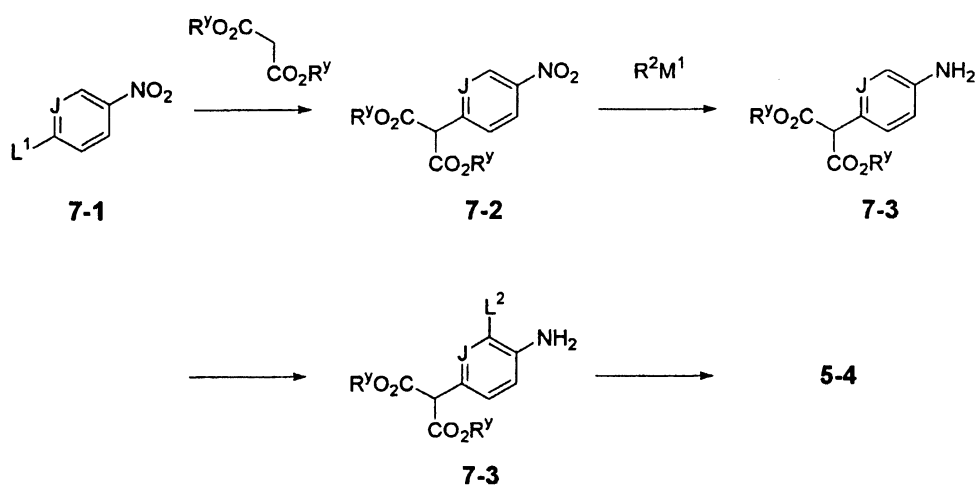
銨於適合的溶劑例如 DMF 或 THF 中來移除。

化合物 6-6 之二個酯基團可以適合的還原劑例如硼氫化鈉，於適合的溶劑例如甲醇及第三丁醇混合物之存在下進行選擇性還原，形成化合物 6-7。

二醇 6-7 可與適合的羰基化劑例如光氣、羰基二咪唑、雙(4-硝基苯基)碳酸酯或較佳地三光氣，於鹼例如吡啶或二甲基吡啶之存在下，於有機溶劑例如 THF 中，得到化合物 6-8。

二醇 6-7 亦可藉由如流程 3 將二醇 3-8 轉變為二胺 3-10 中所述之方法作為二胺 6-9 之前驅物。二胺 6-9 係如流程 1 合成化合物 1-6 中所述用於合成環狀尿素 6-10(R^1 為 H)及環狀磺醯基尿素 6-11(R^1 為 H)，以及如流程 3 合成化合物 3-10 中所述用於合成環狀脲 6-12(R^1 為 H)。

流程 7

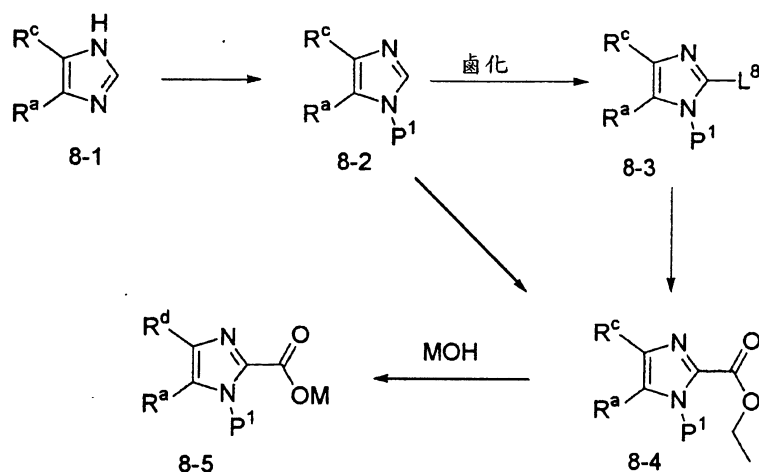


流程 6 之中間物 6-4 之另一路徑係於流程 7 說明，且特別可用於合成如流程 6 所示其中 J 為 N 之化合物 6-8、6-10、6-11 及 6-12。

化合物 7-1 可作為起始物質其中 L^1 為氯或較佳地氟，並可如流程 6 所述經丙二酸酯取代，得到化合物 7-2。硝基化合物 7-2 還原成胺 7-3 可以任何標準還原方法來進行(請參見 M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry," Wiley, NY (1984))，較佳地以氫於適合的催化劑例如鈀碳上，於適合的溶劑例如乙醇中進行。

胺 7-3 之鹵化，較佳地溴化，導入 L^2 可如流程 1 製備化合物 1-9 中所述來進行。然後可如流程 6 中所述以硼酸或硼酯 R^2M^1 進行 Suzuki 偶合，得到中間物 6-4，其亦如流程 6 所述進行得到最終化合物。

流程 8



流程 8 係說明製備式 8-5 之 2-咪唑羧酸酯其中 R^a 為 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基，而 R^d 為 H、烷基、 $-CN$ 或 $-CONH_2$ 之路徑，其係用作合成其中 W 為咪唑之式 I 化合物之中間物。式 8-1 之咪唑(其中 R^a 為 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基而 R^c 為 H、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 $-CN$)可從市面上購得或，在 R^c 為 $-CN$ 之情況下可由市售之醛(8-1 其中 R^c 為 CHO)藉由與羥基胺反應，接著以適合的試劑例如氧氯化磷或醋酸酐脫水，容易地製

得 (*Synthesis*, 677, 2003)。式 8-1 之咪唑可以適合的基團 (P^1) 例如甲氧基甲基胺 (MOM)，或較佳地 SEM 基團保護，得到式 8-2 之化合物 (參見 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991))。

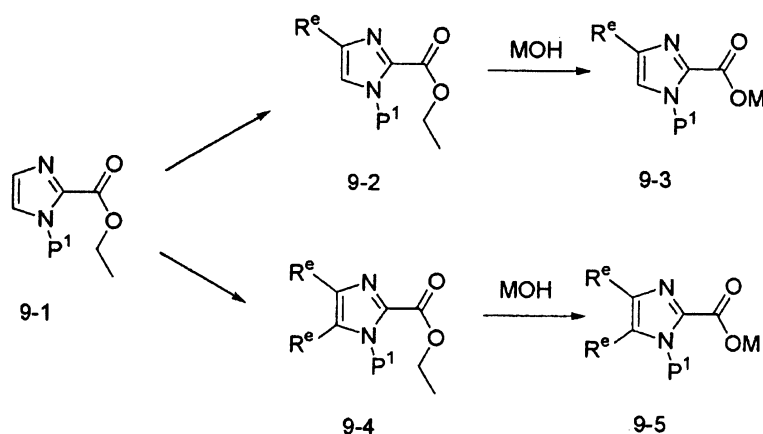
將式 8-2 之咪唑 (其中 R^c 為 $-CN$) 與適合的試劑例如 N-溴琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺於親電子條件下，於溶劑例如 DCM 或 CH_3CN 中，或於自由基條件下，在引發劑例如偶氮雙 (異丁腈) (AIBN) 存在下，於溶劑例如 CCl_4 中鹵化，得到式 8-3 之化合物其中 L^8 為離去基團 (較佳地溴或碘)。式 8-3 化合物之鹵素-鎂交換得到有機基鎂物類，然後將其以適合的親電子劑反應，得到式 8-4 之化合物。鹵素-鎂交換之較佳的條件係使用烷基-鎂試劑，較佳地異丙基氯化鎂於適合的溶劑例如 THF 中，在介於 $-78^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 溫度。較佳的親電子劑為氯甲酸乙酯。氰基咪唑上鹵素-鎂交換之實例請參見 *J. Org. Chem.* 65, 4618, (2000)。

式 8-2 之咪唑 (其中 R^c 不為 $-CN$)，可藉由去質子化以適合的鹼例如烷基鋰，接著如上文有機基鎂物類所述與親電子劑反應，直接轉變為式 8-4 之咪唑。較佳的條件係以正丁基鋰於 THF 中在 $-78^\circ C$ 下處理咪唑，並將生成的有機基鋰物類以氯甲酸乙酯進行驟冷 (例如，參見 *Tetrahedron Lett.*, 29, 3411-3414, (1988))。

然後式 8-4 之酯可使用一當量之金屬氧化物 (MOH) 之水溶液較佳地氫氧化鉀，於適合的溶劑例如乙醇或甲醇中，水解成式 8-5 之羧酸 (M 為 H) 或羧酸鹽 (M 為 Li、Na

或K)。式8-5化合物(其中 R^d 為 $-\text{CONH}_2$)之合成首先係將式8-4之化合物(其中 R^c 為 $-\text{CN}$)以適合的烷氧化物例如乙醇鉀處理，將氰基基團轉變為亞胺酯基團(Pinner反應)，接著將酯及亞胺酯二個基團以二當量的金屬氧化物水溶液水解。

流程 9

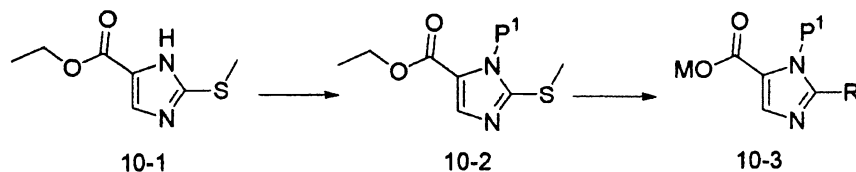


流程 9 係說明式 9-3 或 9-5 之 2-咪唑羧酸酯(其中 R^e 為氯或溴而 M 為 H、Li、K 或 Na)之路徑，其係用於合成其中 W 為咪唑之式 I 化合物之中間物。

首先係將市售之咪唑羧酸乙酯根據流程 8 所概述之方法，較佳地係以 SEM 基團來製備式 9-1。

式 9-2 化合物係藉由將式 9-1 化合物與一當量適合的鹵化劑例如 NBS 或 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)於適合的溶劑例如 CH_3CN 、DCM 或 DMF 中在 25°C 反應來製備。式 9-4 化合物係藉由將式 9-1 化合物與二當量適合的鹵化劑例如 NBS 或 NCS 於適合的溶劑例如 CH_3CN 或 DMF 在 30°C 至 80°C 間之溫度反應來製備。然後如流程 8 所述由各別的酯藉由水解得到式 9-3 及 9-5 之咪唑。

流程 10



流程 10 係說明製備式 10-3 之咪唑之方法，其中 R^f 為 $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ 或 $-SO_2CH_3$ ，M 為 H、Li、K 或 Na，其係用於合成其中 W 為咪唑之式 I 化合物之中間物。將咪唑 10-1 (WO 1996011932) 根據流程 8 所述之方法，較佳地以 SEM 保護基保護，得到式 10-2 之化合物。根據流程 8 之製程將酯水解，得到式 10-3 化合物，其中 R^f 為 $-SCH_3$ 。將式 10-2 之 2-甲基硫咪唑以一當量適合的氧化劑氧化，接著根據流程 8 之製程將酯水解，得到式 10-3 之化合物，其中 R^f 為 $-SOCH_3$ 。以二當量適合的氧化劑氧化，接著根據流程 8 之製程將酯水解，得到式 10-3 之化合物，其中 R^f 為 $-SO_2CH_3$ 。較佳的氧化試劑為 MCPBA 於 DCM 中。當式 I 化合物含有非環狀或環狀之硫化物時，該硫化物可進一步氧化成對應的亞砷或砷。亞砷可藉由氧化作用使用適當的氧化劑例如一當量的間-氯過苯甲酸 (MCPBA)，或以 $NaIO_4$ 處理來製得 (參見，例如 *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003))，而砷可使用二當量的 MCPBA 或以 4-甲基嗎啉 N-氧化物和催化的四氧化鐵處理來製得 (參見，例如 PCT 申請案 WO 01/47919)。又，亞砷和砷可分別使用一當量及二當量的 H_2O_2 ，於異丙氧基鈦 (IV) 之存在下來製備 (參見，例如 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002))。

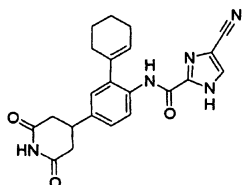
【實施方式】

實例

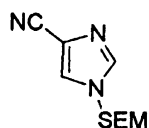
下列實例僅作為示例之目的，且不得以任何方式意圖限制本發明。

實例 1

4-氯基-1*H*-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二氧基-吡啶-4-基)苯基]-醯胺



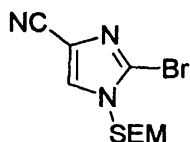
a) 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-甲腈



將裝有咪唑-4-甲腈(0.50 g, 5.2 mmol) (*Synthesis*, 677, 2003)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(SEMC1)(0.95 mL, 5.3 mmol)、K₂CO₃(1.40 g, 10.4 mmol)及丙酮(5 mL)之燒瓶於室溫下攪拌 10 小時。將混合物以 EtOAc(20 mL)稀釋，以水(20 mL)及鹽水(20 mL)清洗並將有機層以 MgSO₄乾燥。將粗產物由 20-g SPE 濾心(矽膠)以 30% EtOAc/己烷溶離，得到 0.80 g (70%) 標題化合物之無色油狀物。質譜(CI(CH₄), m/z)：

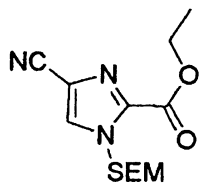
C₁₀H₁₇N₃OSi 之理論值 224.1 (M+H)，實測值 224.1。

b) 2-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-甲腈



於 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(0.70 g, 3.1 mmol)(如前述步驟所製備)之 CCl_4 (10 mL)溶液中加入 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)(0.61 g, 3.4 mmol)及偶氮雙(異丁腈)(AIBN)(cat)，並將混合物於 60°C 加熱 4 小時。將反應以 EtOAc(30 mL)稀釋，以 NaHCO_3 (2 x 30 mL)、鹽水(30 mL)清洗並將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，然後濃縮。將標題化合物由 20-g SPE 濾心(矽膠)以 30% EtOAc/己烷溶離，得到 0.73 g (77 %) 黃色固體。質譜($\text{CI}(\text{CH}_4)$, m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OSi}$ 之理論值 302.0/304.0 (M+H)，實測值 302.1/304.1。

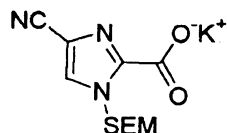
c) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



於 2-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(0.55 g, 1.8 mmol)(如前述步驟所製備)之四氫呋喃(THF)(6 mL)溶液中於 -40°C 逐滴加入 2M 的異丙基氯化鎂($i\text{-PrMgCl}$)之 THF(1 mL)溶液。將反應於 -40°C 下攪拌 10 分鐘，然後冷卻至 -78°C ，並加入氰基甲酸乙酯(0.30 g, 3.0 mmol)。讓反應達到室溫並攪拌 1 小時。將反應以 NH_4Cl 飽和水溶液進行驟冷，以 EtOAc(20 mL)稀釋，以鹽水(2 x 20 mL)清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，然後濃縮。將標題化合物由 20-g SPE 濾心(矽膠)以 30% EtOAc/己烷溶離，得到 0.40 g (74%)之無色油狀物。質

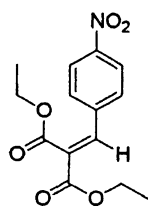
譜(ESI, m/z): $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$ 之理論值 296.1 ($M+H$), 實測值 296.1。

d) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽



於 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.40 g, 1.3 mmol)(如前述步驟所製備)之乙醇(3 mL)溶液中加入 6M KOH(0.2 mL, 1.2 mmol)並將反應攪拌 10 分鐘, 然後濃縮得到 0.40 g (100 %) 標題化合物之黃色固體。 1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). 質譜(ESI-neg, m/z): $C_{11}H_{16}KN_3O_3Si$ 之理論值 266.1 ($M-K$), 實測值 266.0。

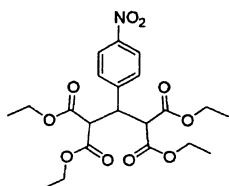
e) 2-(4-硝基-苯亞甲基)-丙二酸二乙酯



將 3.00 g (19.9 mmol) 的 4-硝基-苯甲醛之甲苯(30 mL)溶液以 3.62 mL (23.8 mmol) 的丙二酸二乙酯及 0.5 mL 的吡啶處理。將混合物加熱至 $100^\circ C$ 歷時 24 小時, 冷卻至室溫(RT), 以甲苯(80 mL)稀釋並以水(1 x 100 mL), 飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 100 mL)及 1.0 M HCl 水溶液(1 x 100 mL)清洗。將有機層乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。將殘餘物以 25% EtOAc-己烷進行矽膠層析, 得到

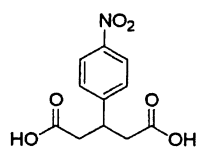
5.09 g (87 %)之標題化合物： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz)：
 δ 8.25 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77(s1H),
 7.63(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.35(gd, 4H, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$), 1.30
 (t, 6H, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

f) 2, 4-雙-乙氧基羰基-3-(4-硝基-苯基)戊二酸二乙酯



將 1.42 g (20.8 mmol)固態 NaOEt 之 EtOH (30 mL)
 溶液以 3.43 mL(22.6 mmol)的丙二酸二乙酯於 RT 下處
 理 20 分鐘。將此混合物以 5.09 g (17.4 mmol)的 2-(4-
 硝基-苯亞甲基)- 丙二酸二乙酯(如前述步驟所製備)
 於 RT 下處理 6 小時。加入 AcOH (5 mL)，並將混合物攪
 拌 5 分鐘。將混合物置於水(50 mL)及 CH_2Cl_2 (125 mL)
 間分溶。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)並真空濃縮，得到
 7.32 g (93 %)之標題化合物： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz)：
 δ 8.12 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.58 (d, 2H, $J = 8.8$
 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.26-4.11 (m,
 9H), 1.32-1.20 (m, 12H)。

g) 3-(4-硝基-基)戊二酸



將 7.32 g (16.1 mmol)的 2, 4-雙-乙氧基羰基
 -3-(4-硝基-苯基)-戊二酸二乙酯(如前述步驟所製備)
 之濃 HCl (15 mL)懸浮液加熱至 100°C 歷時 22 小時。將

混合物冷卻至室溫，並將生成的沉澱過濾，以冷水清洗並風乾，得到 3.58 g (88 %) 標題化合物之灰白色固體：
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.87-2.66 (m, 4H).

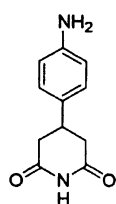
h) 4-(4-硝基-苯基)哌啶-2, 6-二酮

將 250 mg (0.987 mmol) 的 3-(4-硝基-苯基)-戊二酸(如前述步驟所製備)及 119 mg (1.98 mmol) 的尿素混合物加熱至 150°C 歷時 40 分鐘(直到所有固體溶解及氣體產生停止)。將混合物冷卻至 RT，以 EtOAc (70 mL) 處理，以飽和的 NaHCO_3 水溶液 (2 x 40 mL) 清洗，乾燥 (MgSO_4) 並真空濃縮，得到 52.0 mg (22 %) 標題化合物之棕色固體：
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8.28 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H).

另外，標題化合物可由下列方法來製得：將 500 mg (1.97 mmol) 的 3-(4-硝基-苯基)-戊二酸(如前述步驟所製備)之 50 mL 二噁烷溶液冷卻至 10°C 並以 229 μL (2.96 mmol) 的氯甲酸甲酯基及 936 μL (6.71 mmol) 的三乙胺處理 7.2 小時。於 10°C 加入 0.5 M 氨之二噁烷 (15.8 mL, 7.90 mmol) 溶液並將混合物於 RT 下攪拌 72 小時。將混合物經由矽藻土 (Celite) 過濾，將濾餅以 EtOAc 清洗，並真空蒸發溶劑。將殘餘物以 1.30 g (15.8 mmol) 固體之 NaOAc 及醋酸酐 (4 mL) 處理，及加熱至 100°C 歷時 1 小時。將混合物冷卻至 RT 並濃縮至原來體

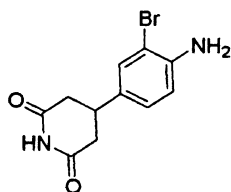
積之一半。將殘餘物品以 EtOAc(100 mL)處理，以飽和的 NaHCO_3 水溶液(1 x 75 mL)、鹽水(1 x 75 mL)及水(1 x 75 mL)清洗。將有機層乾燥(MgSO_4)並真空濃縮。將殘餘物由 50-g Varian MegaBond Elut SPE 管柱以 50-60% EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 197 mg (43 %)標題化合物之灰白色固體(參見上述之質譜)。

i) 4-(4-胺基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮



將 197 mg (0.841 mmol)的 4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮(如前述步驟所製備)之甲醇(MeOH)(15 mL)溶液於 10% Pd/C 上於 20 psi 及室溫下氫化 5 小時。將混合物以矽藻土過濾，以 MeOH 清洗濾餅真空蒸發溶劑，得到 106 mg (62%)標題化合物之灰白色固體：質譜(ESI, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 之理論值 205.1 (M+H)，實測值 205.1。

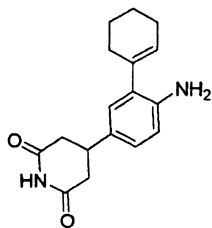
j) 4-(4-胺基-3-溴-苯基)-哌啶-2, 6-二酮



將 106 mg (0.519 mmol)的 4-(4-胺基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮(如前述步驟所製備)之 CH_2Cl_2 (20 mL)溶液冷卻至 0°C 及以 92.4 mg(0.519 mmol)的 NBS 處理 35 分鐘。將混合物以 CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋並以飽和的 NaHCO_3

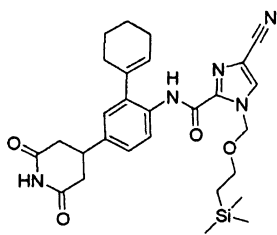
水溶液(2 x 40 mL)及水(1 x 40 mL)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮，得到 138 mg (94 %)標題化合物之黃褐色固體：質譜(ESI, m/z)：C₁₁H₁₁N₂O₂Br 之理論值 283.0/285.0(M+H)，實測值 283.1/285.1。

k)4-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮



將 69.0 mg (0.244 mmol)的 4-(4-胺基-3-溴-苯基)-哌啶-2, 6-二酮(如前述步驟所製備)之甲苯(10 mL)及二噁烷(10 mL)溶液以 30.7 mg (0.244 mmol)的環己-1-烯基硼酸、104 mg (0.487 mmol)的 K₃PO₄及 34.2 mg (0.0975 mmol)的 2-(二環己基磷)聯苯。將混合物以超音波脫氣，置於 Ar 下，以 5.50 mg (0.0244 mmol)的 Pd(OAc)₂處理並加熱至 90°C 歷時 5 小時。將混合物以 EtOAc(30 mL)稀釋，以水(2 x 20 mL)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮，得到 73.5 mg (106%, 一些溶劑經集補)標題化合物之褐色固體：質譜(ESI, m/z)：C₁₇H₂₀N₂O₂ 之理論值 285.2 (M+H)，實測值 285.2。

l)4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸環己-1-烯基-4-(2, 6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺



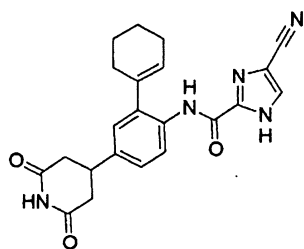
將73.5 mg (0.259 mmol)的4-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-哌啶-2,6-二酮(如前述步驟所製備)之CH₂Cl₂(20 mL)溶液以64.4 mg(0.388 mmol)的PyBroP、86.8 mg(0.284 mmol)的4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如本實例步驟(d)中所製備)及135 μ L(0.775 mmol)的DIEA於RT下處理2小時。將混合物以CH₂Cl₂(50 mL)稀釋並以飽和的NaHCO₃水溶液(2 x 30 mL)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮,得到70.0 mg (51%)標題化合物之灰白色固體:質譜(ESI, m/z): C₂₈H₃₅N₅O₄Si之理論值534.3 (M+H), 實測值534.2。
***m*)4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺**

將70.0 mg (0.131 mmol)的4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二氧基-哌啶-4-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)之CH₂Cl₂ (10 mL)溶液以EtOH (2滴)及TFA (3 mL)於RT下處理1.5小時。真空移除溶劑。將殘餘物以逆相高壓液相層析(RP-HPLC)(C18)以10-80% CH₃CN之0.1% TFA/H₂O溶液於30分鐘內純化,得到5.3 mg (8%)標題化合物之白色固體:¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.85-5.78 (m, 1H),

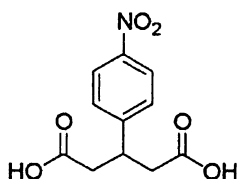
3.48-3.38 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 4H), 2.32-2.22 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 4H)。質譜(ESI, m/z): $C_{22}H_{21}N_5O_3$ 之理論值404.2 (M+H), 實測值404.0。

實例 2

製備實例 1 之 4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二氧嘧啶-4-基)苯基]-醯胺之另一種方法

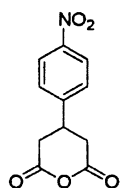


a) 3-(4-硝基-苯基)-戊二酸



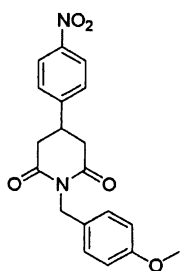
將裝有濃 H_2SO_4 (400 mL) 之燒瓶冷卻至 $0^\circ C$ 並以 50.0 g (240 mmol) 的 3-苯基-戊二酸於 20 分鐘內逐滴處理及以發煙 HNO_3 (10 mL) 於 20 分鐘內逐滴處理。將混合物於 RT 下攪拌 3 小時，倒於冰上(約相當 1000 mL 之量)及過濾沉澱，以冷水清洗，風乾並於真空乾燥器中乾燥。將固體以最低量之 CH_3CN 濕磨，過濾並風乾。將濾液濃縮並再次以最低量之 CH_3CN 濕磨，過濾並風乾，得到第二批。將二批次組合，得到 56.9 g (94 %) 標題化合物之灰白色固體： 1H -NMR ($DMSO-d_6$; 400 MHz): δ 8.15 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 4H).

b) 4-(4-硝基-苯基)-二氫-哌喃-2, 6-二酮



將燒瓶裝入 20.0 g (79.0 mmol) 的 3-(4-硝基-苯基)-戊二酸(如前述步驟所製備)及 22.4 mL (237 mmol) 的醋酸酐。將混合物加熱至 80°C 歷時 1 小時，冷卻至 RT 並緩慢地以乙醚處理直到產物開始沉澱。待固體完全沉澱後，將固體過濾，以乙醚清洗並風乾，得到 13.0 g (70 %) 標題化合物之灰白色固體：¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H)。

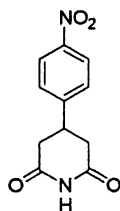
c) 1-(4-甲氧基-苯甲基)-4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮



將 12.6 g (53.6 mmol) 的 4-(4-硝基-苯基)-二氫-哌喃-2, 6-二酮(如前述步驟所製備)之 THE (160 mL) 溶液以 9.04 mL (6.96 mmol) 的 4-甲氧基-苯甲基胺於 RT 下處理 2 小時。真空蒸發溶劑。將殘餘物溶於 1.0 N HCl (200 mL) 及以 EtOAc (2 x 250 mL) 萃取。將組合的有機層以水 (1 x 200 mL) 清洗，乾燥 (MgSO₄) 並真空濃縮。將殘餘

物以醋酸酐(200 mL)及三乙胺(30 mL)處理，並加熱至 85°C 歷時 1.5 小時。將混合物真空濃縮，以 1.0 N HCl (200 mL) 處理，以 EtOAc (3 x 200 mL) 萃取。將組合的有機層以飽和的 NaHCO₃ 水溶液 (1 x 200 mL) 及水 (1 x 200 mL) 清洗，乾燥 (MgSO₄) 並真空濃縮。將固體使用超音波以己烷濕磨，過濾並風乾，得到 16.5 g (87 %) 標題化合物之淡褐色固體：質譜 (ESI, m/z): C₁₉H₂₁N₂O 之理論值 325.1 (M-OCH₃+2H)，實測值 325.0。

d) 4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮



將 22.8 g (64.2 mmol) 的 1-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮) 之 CH₃CN (150 mL) 溶液以 70.4 g (128 mmol) 的硝酸銣銨 (CAN) 之水溶液 (100 mL) 處理。將混合物於 RT 攪拌 5 小時，以水 (100 mL) 稀釋，以 EtOAc (2 x 150 mL) 萃取。將組合的有機層以飽和的 NaHCO₃ 水溶液 (1 x 100 mL) 及水 (1 x 100 mL) 清洗。將組合的水層以 EtOAc (1 x 100 mL) 萃取。將組合的有機層乾燥 (MgSO₄) 並真空濃縮。將固體殘餘物以最低量之 CH₃CN 濕磨，過濾並風乾。將濾液濃縮並再次以最低量之 CH₃CN 濕磨，過濾並風乾為第二批次。將二批次組合，得到 7.00 g (47 %) 之灰白色固體：¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.26 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.97 (br s, 1H), 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.62-3.52 (m,

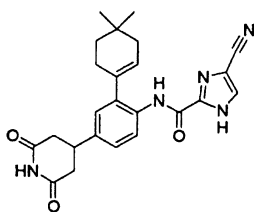
1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H).

e) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺

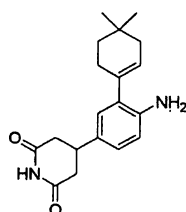
標題化合物係由4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2,6-二酮(如前述步驟所製備)使用實例1步驟(i)-(m)中之相同製程所製備。光譜與實例1步驟(m)之光譜相同。

實例 3

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺



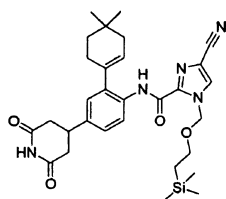
a) 4-[4-胺基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-哌啶-2,6-二酮



將 600 mg (2.12 mmol) 的 4-(4-胺基-3-溴-苯基)-哌啶-2,6-二酮(如實例 1 步驟(j)中所製備)之甲苯(20 mL)及二噁烷(20 mL)溶液以 900 mg (4.24 mmol) 的 K_3PO_4 、424 mg (2.76 mmol) 的 4,4-二甲基-環己-1-烯基硼酸及 297 mg (0.848 mmol) 的 2-(二環己基膦基)聯苯處理。將混合物以超音波脫氣，置於 Ar 下，以 47.6 mg (0.212 mmol) 的 $Pd(OAc)_2$ ，並加熱至 80°C 歷時 2.5 小

時。將混合物以 EtOAc (100 mL) 稀釋，並以水 (2 x 70 mL) 清洗。將水層以 EtOAc (100 mL) 萃取，將組合的有機層乾燥 (MgSO₄) 並真空濃縮。將殘餘物置於 50-g Varian MegaBond Elut SPE 管柱上以 25-50% EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 140 mg (21 %) 標題化合物之褐色固體：質譜 (ESI, m/z): C₁₉H₂₄N₂O₂ 之理論值 313.2 (M+H)，實測值 313.1。

b) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺



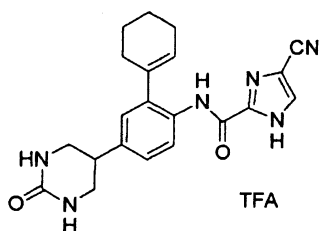
將 140 mg (0.448 mmol) 的 4-[4-胺基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-哌啶-2,6-二酮 (如前述步驟所製備) 之 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液以 313 mg (0.672 mmol) 的 PyBroP、151 mg (0.493 mmol) 的 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽 (如實例 1 步驟(d)中所製備) 及 234 μ L (1.34 mmol) 的 DIEA 於 RT 下處理 30 分鐘。將混合物以 CH₂Cl₂ (30 mL) 稀釋及以飽和的 NaHCO₃ 水溶液 (1 x 30 mL) 清洗。將有機層乾燥 (MgSO₄) 並真空濃縮。將殘餘物以 10-42% EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 192 mg (76 %) 標題化合物之灰白色固體：質譜 (ESI, m/z): C₃₀H₃₉N₅O₄Si 之理論值 562.3 (M+H)，實測值 562.0。

c) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺

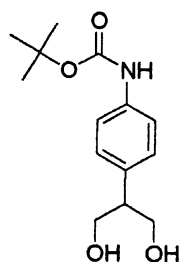
將190 mg (0.338 mmol)的4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)之CH₂Cl₂(10 mL)溶液以MeOH (200 μL)及TFA (3 mL)於RT下處理1.5小時。加入MeOH (30 mL)，將混合物濃縮至一半體積，加入MeOH(15 mL)並在真空中於<35°C下完全移除溶劑。將殘餘物以25-75% EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到92.9 mg (64 %)標題化合物之白色固體：¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 4H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.10 (s, 6H)。質譜(ESI, m/z): C₂₄H₂₅N₅O₃之理論值432.2 (M+H)，實測值432.1。

實例 4

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]醯胺三氟醋酸鹽

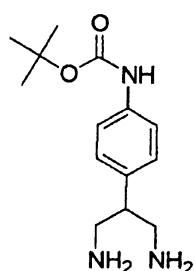


a) [4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



將 2-(4-胺基-苯基)-丙-1,3-二醇(1.6 g, 9.6 mmol, *J. Med. Chem.*, 40(25), 4030-4052, (1997))、二碳酸二第三丁酯(BOC)₂O(2.30 g, 10.5 mmol)、THE (200 mL)、水(100 mL)及 Na₂CO₃ (1.12 g, 10.5 mmol)之混合物於 RT 攪拌至隔夜。將反應混合物以 EtOAc (200 mL)及鹽水(200 mL)稀釋。將有機層分離及將水層以 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將有機層組合，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-100 % EtOAc-己烷)，得到標題化合物(1.2 g, 47 %)：質譜(ESI, m/z):C₁₄H₂₁NO₄之理論值 290.3 (M+Na)，實測值 290.0。

b)[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)苯基]-胺甲酸第三丁酯



於[4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(267 mg, 1.00 mmol, 如前述步驟所製備)之 DCM (10 mL)及 Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol)懸浮液中於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯(MsCl)(0.15 mL, 2.0 mmol)。將生成的混合物於 RT 下攪拌 30 分鐘，以 DCM (10 mL)稀釋及以

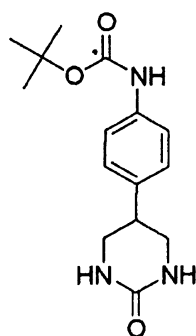
飽和的 NaHCO_3 溶液 (20 mL) 清洗。將有機層分離，乾燥 (MgSO_4) 並濃縮，得到甲磺酸 2-(4-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-3-甲磺醯基氧基-丙基酯，將其真空乾燥並直接用於下個步驟：質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}_2$ 之理論值 446.1 ($M+\text{Na}$)，實測值 446.0。

於粗甲磺醯酸 2-(4-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-3-甲磺醯基氧基-丙基酯 (如前述所製備) 之 DMF (10 mL) 溶液中加入 NaN_3 (130 mg, 2.00 mmol)。將生成的混合物於 70°C 加熱至隔夜。讓反應混合物冷卻至 RT，以乙醚 (10 mL) 稀釋並以水 (3 x 10 mL) 清洗。將有機層分離，乾燥 (Na_2SO_4) 並濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化 (10% EtOAc-己烷)，得到 [4-(2-疊氮基-1-疊氮甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯 (206 mg, 總共 65%)： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 3.48 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

將 [4-(2-疊氮基-1-疊氮甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯 (240 mg, 0.757 mmol, 如前述所製備) 於 40 psi H_2 及 10% Pd/C (120 mg) 上氫化 1 小時。將反應混合物以矽藻土墊過濾，濃縮並真空乾燥，得到 [4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯 (169 mg, 64 %)： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 7.35 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 2.90 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

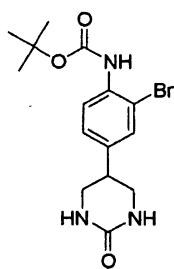
c) [4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁

酯



將[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備, 739 mg, 2.78 mmol)及雙4-硝基苯基碳酸酯(850 mg, 2.79 mmol)之1,2-二氯乙烷(250 mL)溶液加熱回流24小時。將反應混合物真空濃縮並將生成的殘餘物於矽膠上純化(50% EtOAc-己烷-5% MeOH-EtOAc), 得到標題化合物(437 mg, 53%): 質譜(ESI, m/z): $C_{15}H_{21}N_3O_3$ 之理論值 292.3 (M+H), 實測值 292.0。

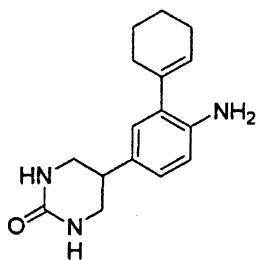
d) [2-溴-4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



於[4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備, 29 mg, 0.10 mmol)之 CH_3CN (1 mL)溶液中加入NBS(19.5 mg, 0.100 mmol)。將生成的混合物攪拌至隔夜並濃縮至一半體積。過濾收集所生成的沉澱, 得到標題化合物(12 mg, 32%): 質譜(ESI, m/z): $C_{15}H_{20}BrN_3O_3$ 之理論值 370.0 及 372.0

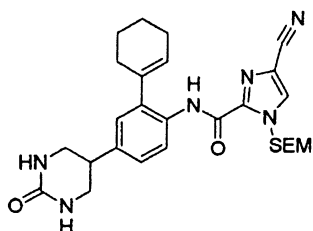
(M+H), 實測值 370.1 及 372.1。

e) 5-(4-氨基-3-環己-1-烯基-苯基)-四氫-嘓啶-2-酮



將 [2-溴-4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯 (99 mg, 0.26 mmol, 如前述步驟所製備) 溶於 TFA (1 mL)。將生成的混合物於 RT 下攪拌 30 分鐘並真空濃縮。將得到的殘餘物真空乾燥 1 小時並溶於 EtOH (0.5 mL) 及甲苯 (1 mL) 中。於此溶液中加入環己-1-烯基硼酸 (20.5 mg, 0.16 mmol)、2M Na₂CO₃ (0.5 mL, 1 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.025 mmol)。將生成的混合物於 80°C 加熱至隔夜。讓反應混合物冷卻至 RT 並以 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取。將 EtOAc 層組合, 乾燥 (Na₂SO₄) 並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化 (2% MeOH-EtOAc), 得到參雜 Ph₃PO 之標題化合物 (31 mg), 將其用於下個步驟不需進一步純化: 質譜 (ESI, m/z): C₁₆H₂₁N₃O 之理論值 272.1 (M+H), 實測值 272.1。

f) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-鹽胺



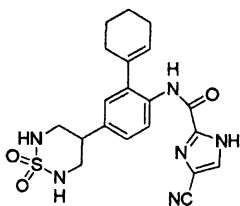
將 5-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-四氫-嘓啶-2-酮(22 mg, 如前述步驟所製備)與 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例 1 步驟(d)中所製備, 27.2 mg, 0.0890 mmol)如實例 1 步驟(I)所述偶合, 於矽膠上純化(3 % MeOH-EtOAc)後得到標題化合物(14 mg, 二個步驟): 質譜(ESI, m/z): $C_{27}H_{36}N_6O_3Si$ 之理論值 521.2 (M+H), 實測值 521.1。

g)4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-六氫嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽

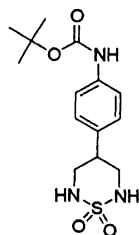
將 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 14 mg, 0.026 mmol)溶於 DCM (1 mL)、EtOH (30 μ L)及 TFA (0.3 mL)。將生成的混合物攪拌至隔夜並濃縮。將得到的殘餘物置於 RP-HPLC 以 20%至 100% CH_3CN 之 0.1% TFA/ H_2O 溶液於 20 分鐘期間於 C18 管柱上溶離, 得到標題化合物(1.1 mg, 8%): 1H -NMR ($CD_3OD/CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 5.75 (br s, 1H), 3.47 (4H, m), 3.17 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 4H)。質譜(ESI, m/z): $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 之理論值 391.3 (M+H), 實測值 391.2。

實例 5

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)苯基]-醯胺

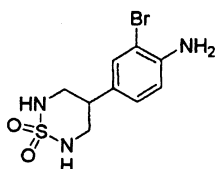


a) [4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



將[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如實例4步驟(b)中所製備, 30.4 mg, 0.114 mmol)及磺醯胺(15.4 mg, 0.802 mmol)之吡啶(0.7 mL)溶液加熱回流4小時。將反應混合物真空濃縮並將殘餘物於矽膠上純化(20%-70% EtOAc-己烷), 得到標題化合物(24 mg, 64 %): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 9.35 (br s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

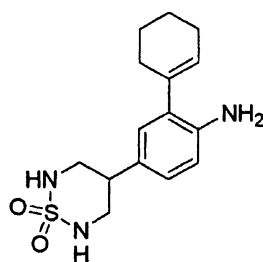
b) 2-溴-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基胺



將[4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備, 100 mg,

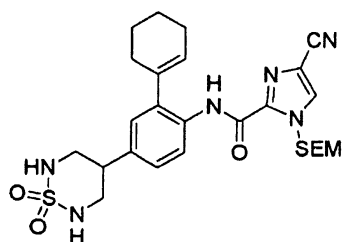
0.305 mmol)溶於TFA(1 mL)。將生成的溶液於RT下攪拌30分鐘並真空濃縮。將得到的殘餘物真空乾燥1小時並溶於HOAc(2 mL)。將生成的混合物冷卻至0°C並加入NBS(42.6 mg, 0.239 mmol)。將生成的溶液攪拌30分鐘並真空濃縮，以NaHCO₃溶液(2 mL)清洗並濃縮。將殘餘物於矽膠上純化(20-100 % EtOAc-己烷)，得到標題化合物(49 mg, 52 %)：¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): δ 7.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.63 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.82 (m, 1H)。

c) 2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基胺



將2-溴-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基胺(如前述步驟所製備, 46.9 mg, 0.153 mmol)與環己烷-1-烯基硼酸(24.1 mg, 0.191mmol)根據實例4步驟(e)之Suzuki偶合製程及於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷), 得到標題化合物(30.7 mg, 65%): 質譜(ESI, m/z): C₁₅H₂₁N₃O₂S之理論值308.1(M+H), 實測值308.1。

d) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]醯胺



將2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-yl)-苯基胺(如前述步驟所製備, 30.7 mg, 0.100 mmol)與4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例1步驟(d)所製備, 33.6 mg, 0.260 mmol)如實例1步驟(1)所述偶合, 於矽膠上純化後(20-50% EtOAc-己烷)得到標題化合物(14 mg, 25%): 質譜(ESI, m/z): C₂₆H₃₆N₆O₄SSi之理論值557.2 (M+H), 實測值556.8。

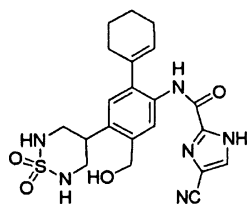
e) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-醯胺

於4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 17.8 mg, 0.0320 mmol)之DM (35 p.L)及乙二胺(13 p.L, 0.18 mmol)溶液中, 加入固體四丁基氟化銨(TBAF) (25 mg, 0.090 mmol)。將生成的溶液於60°C下攪拌12小時。將反應混合物真空濃縮並將生成的殘餘物於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷), 得到標題化合物(9.3 mg, 68%): ¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.19 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.81 (br s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.93 (m,

1H), 2.24-2.34 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 4H). 質譜 (ESI, m/z): $C_{20}H_{22}N_6O_3S$ 之理論值 427.1 (M+H), 實測值 427.2。

實例6

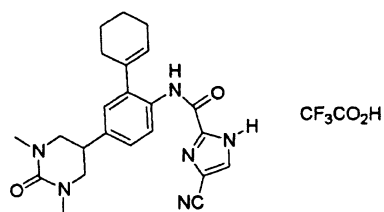
4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-5-羥基甲基-苯基]-醯胺



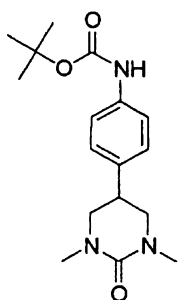
將 TFA(0.3 mL)加到 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-醯胺(如實例 5 步驟(d)所製備, 21 mg, 0.030 mmol)之 DCM(1 mL)及 EtOH(304)溶液中。將生成的溶液於 RT 下攪拌 2 小時並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-50% EtOAc-己烷), 得到標題化合物(8.0 mg, 46%): 1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.7 (ABq, 1H, J = 16 Hz), 4.48 (ABq, 1H, J = 16 Hz), 4.3 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.72-1.90 (m, 4H). 質譜 (ESI, m/z): $C_{21}H_{24}N_6O_4S$ 之理論值 439.1 (M-H₂O+H), 實測值 439.2。

實例7

4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽

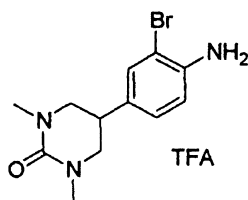


a) [4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



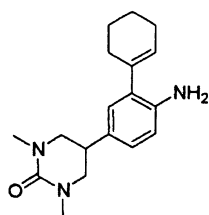
將[4-(2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如實例 4 步驟(c)所製備, 376 mg, 1.29 mmol)、 K_2CO_3 粉末(744 mg, 5.39 mmol)、 Bu_4NBr (41.9 mg, 0.130 mmol)、1,2-二氯乙烷(8 mL)及 Me_2SO_4 (0.5 mL)之混合物於密封管中加熱至 $60^\circ C$ 至隔夜。讓反應混合物冷卻至 RT 並將無機固體濾出。以 1:1 二噁烷/DCM(3 x 20 mL)清洗濾餅。將有機層組合並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷), 得到標題化合物(259 mg, 63 %): 質譜(ESI, m/z): $C_{17}H_{25}N_3O$ 之理論值 320.2 (M+H), 實測值 320.0。

b) (4-胺基-3-溴-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮三氟醋酸鹽



將[4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備, 106 mg, 0.333 mmol)溶於TFA (2 mL)中。將生成的溶液於RT下攪拌30分鐘並真空濃縮。將得到的殘餘物真空乾燥30分鐘並再溶於DCM (5 mL)中。將生成的溶液冷卻至0°C並加入NBS(64 mg, 0.35 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌30分鐘並以DCM(20 mL)及飽和的NaHCO₃溶液(20 mL)處理。將有機層分離, 乾燥(Na₂SO₄)並濃縮, 得到標題化合物(92 mg, 92 %), 將其用於下個步驟不需進一步純化。質譜(ESI, m/z): C₁₂H₁₆BrN₃O之理論值298.0及300.0 (M+H), 實測值298.2及300.2。

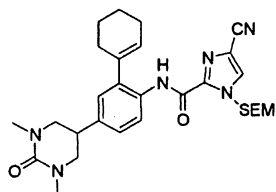
c) 5-(4-氨基-3-環己-1-烯基-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮



將5-(4-氨基-3-溴-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮三氟醋酸鹽(如前述步驟所製備, 92 mg, 0.30 mmol)與環己-1-烯基硼酸(48.7 mg, 0.375 mmol)根據實例4步驟(e)之Suzuki偶合製程反應, 並於矽膠上純化(2 % MeOH-EtOAc)得到標題化合物(35 mg, 38%): 質譜(ESI, m/z): C₁₈H₂₅N₃O之理論值300.2 (M+H), 之實

測值 300.3。

d) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺



將 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 41 mg, 0.13 mmol)與 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例 1 步驟(d)所製備, 50 mg, 0.16 mmol)如實例 1 步驟(1)所述偶合, 於矽膠上純化(50-100 % EtOAc-己烷)後得到標題化合物(66 mg, 87 %): 質譜(ESI, m/z): C₂₉H₄₀N₆O₃Si 之理論值 549.2 (M+H), 實測值 549.2。

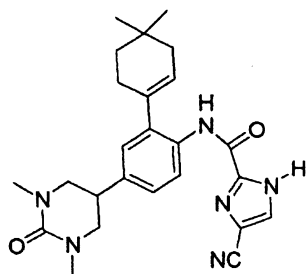
e) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽

於 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 66 mg, 0.12 mmol)之 DMF (2 mL)溶液中加入固體 TBAF (109 mg, 0.410 mmol)。將生成的混合物於 60°C 攪拌 6 小時。真

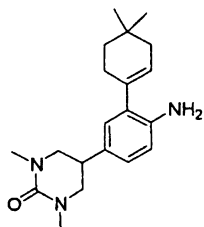
空移除 DMF，並將生成的殘餘物於 RP-HPLC 以 20% 至 100% CH₃CN 之 0.1% TFA/H₂O 溶液於 20 分鐘期間於 C18 管柱上溶離純化，得到標題化合物 (26 mg, 52 %)：¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz)： δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.87 (br s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.72-1.90 (m, 4H)。質譜 (ESI, m/z)：C₂₃H₂₆N₆O₂ 之理論值 419.2 (M+H)，實測值 419.3。

實例 8

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺



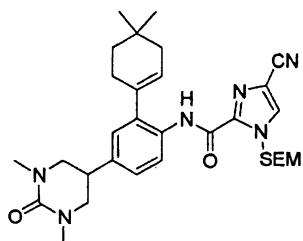
a) S-[4-胺基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-酮



標題化合物係根據實例 4 步驟(e)之 Suzuki 偶合製程，使用 4,4-二甲基-環己-1-烯基硼酸取代環己-1-烯

基硼酸所製備：質譜(ESI, m/z): $C_{28}H_{29}N_3O$ 之理論值 328.2 (M+H)，實測值 328.3。

b) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺



標題化合物係由 5-[4-胺基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-酮(如前述步驟所製備)如實例 1 步驟(1)之描述所合成：

$C_{31}H_{44}N_6O_3Si$ 之理論值 577.3 (M+H)，實測值 577.2。

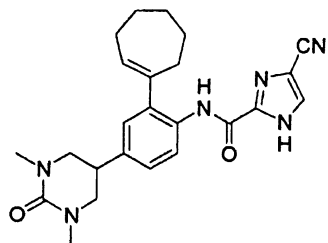
c) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽

標題化合物係由 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)如實例 7 步驟(e)之描述所合成： 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.06 (s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.13 (s, 6H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.16 (s, 6H); 質譜(ESI, m/z): $C_{25}H_{30}N_6O_2$ 之理論值 447.2 (M+H)，

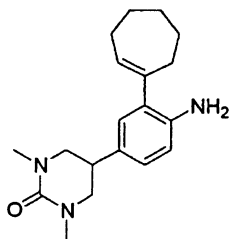
實測值 447.3。

實例 9

4-氯基-1*H*-咪唑-2-羧酸[2-環庚-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺

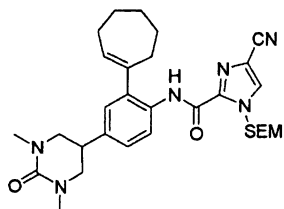


a) *S*-(4-胺基-3-環庚-1-烯基-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮



將 5-(4-胺基-3-溴-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮三氟醋酸鹽(如實例 7 步驟(b)所製備, 105 mg, 0.352 mmol)、環庚烯-1-基硼酸(74 mg, 0.52 mmol)、 K_3PO_4 (224 mg, 1.05 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)($Pd_2(dba)_3$)(32 mg, 0.034 mmol)及 2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(S-Phos)(57.5 mg, 0.350 mmol)之甲苯(0.7 mL)溶液於 100°C 及 Ar 下加熱 1 小時。讓反應混合物冷卻至 RT 並過濾。以 DCM (2 x 10 mL)清洗濾餅。將有機層組合, 乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-100 % EtOAc-己烷), 得到標題化合物(95 mg, 86 %): 質譜(ESI, m/z): $C_{19}H_{27}N_3O$ 之理論值 314.2 (M+H), 實測值 314.3。

b) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環庚-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺



將5-(4-胺基-3-環庚-1-烯基-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮(如前述步驟所製備, 47.5 mg, 0.151 mmol)與4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例1步驟(d)所製備, 27.2 mg, 0.0890 mmol)如實例1步驟(1)之描述偶合, 於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷)後得到標題化合物(82 mg, 96%): 質譜(ESI, m/z): C₃₀H₄₂N₆O₃Si之理論值563.3 (M+H), 實測值563.1。

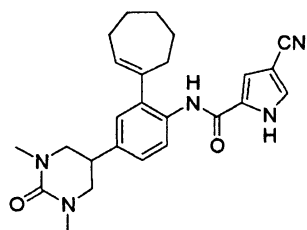
c) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環庚-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺三氟醋酸

於4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環庚-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備86 mg, 0.15 mmol)之DMF (2 mL)溶液中加入固體TBAF(213 mg, 0.816 mmol)。將生成的混合物於60°C攪拌6小時。真空移除DMF, 並將生成的殘餘物於RP-HPLC以20%至100% CH₃CN之0.1% TFA/H₂O溶液於20分鐘期間於C18管柱上分離純化, 得到標題化合物(39 mg, 47%): ¹H-NMR (CD₃OD;

400 MHz): δ 8.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.98 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.53–3.38 (m, 5H), 2.96 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65–1.83 (m, 4H)。質譜(ESI, m/z): $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 之理論值433.2 (M+H), 實測值433.2。

實例10

4-氰基-1H-吡咯基-2-羧酸[2-環庚-1-烯基-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺

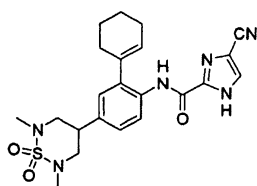


將 5-(4-胺基-3-環庚-1-烯基-苯基)-1,3-二甲基-四氫嘧啶-2-酮(如實例 9 步驟(a)所製備, 21 mg, 0.067 mmol), 4-氰基吡咯基羧酸(*Canadian J. Chem.* 59: 2673 (1981)) (24.6 mg, 0.180 mmol)、EDCI(19.4 mg, 0.101 mmol)、HOBt (9.2 mg, 0.068 mmol)、DIEA(35 p. L, 0.20 mmol)之 DCM (0.5 mL)混合物於 RT 下攪拌至隔夜。將反應混合物真空濃縮並將殘餘物於 RP-HPLC 以 20%至 100% CH_3CN 之 0.1% TFA/ H_2O 溶液於 20 分鐘期間於 C18 管柱上溶離純化, 得到標題化合物(4.2 mg, 14 %): 1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): δ 7.58 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.15–7.24 (m, 3H), 5.93 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 3.38–3.61 (m, 5H), 2.96 (m, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.45–1.23 (m,

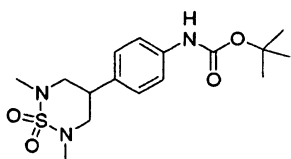
4H)；質譜(ESI, m/z)：C₂₅H₂₉N₅O₂之理論值 432.2 (M+H)，實測值 432.2。

實例 11

4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-醯胺



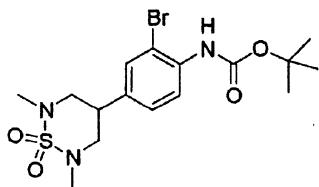
a)[4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]噻二吡烷-4-基)苯基]-胺甲酸第三丁酯



將[4-(1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如實例 5 步驟(d)所製備, 327 mg, 1.00 mmol)、K₂CO₃ 粉末(1.88 g, 10.0 mmol)及 MeI (0.64 mL, 15 mmol)之 DMF(10 mL)之混合物於密封管中於 50°C 加熱 12 小時。讓反應混合物冷卻至 RT 並將無機固體濾出。以 1:1 二噁烷/DCM(3 x 20 mL)清洗濾餅。將有機層組合並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷)，得到標題化合物(233 mg, 65.6%)：質譜(ESI, m/z)：C₁₆H₂₅N₃O₄S 之理論值 356.1(M+H)，實測值 356.1。

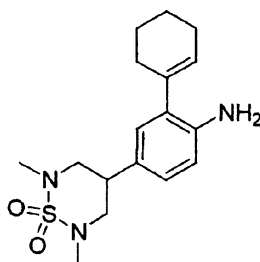
b)[2-溴-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]噻

二吡啶-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



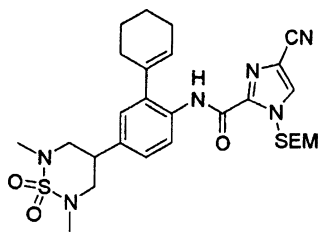
標題化合物係由[4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡啶-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例 5 步驟(b)描述之製程所製備：質譜(ESI, m/z)：C₁₁H₁₆BrN₃O₂S 之理論值 334.0 及 336.0 (M+H)，實測值 334.0 及 336.0。

c)2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡啶-4-基)-苯基胺



標題化合物係由[2-溴-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡啶-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例 4 步驟(e)描述之製程所製備：質譜(ESI, m/z)：C₁₇H₂₅N₃O₂S 之理論值 336.1 (M+H)，實測值 336.2。

d)4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡啶-4-基)苯基]-醯胺



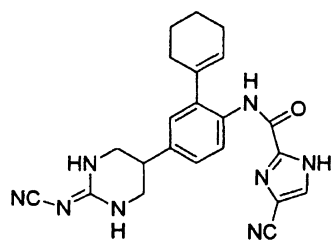
標題化合物係由 2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基胺(如前述步驟所製備)根據實例 1 步驟(1)描述之製程所製備:質譜(ESI, m/z):C₂₈H₄₀N₆O₄SSi 之理論值 585.2 (M+H), 實測值 584.9。

e)4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)苯基]-醯胺三氟乙酸鹽

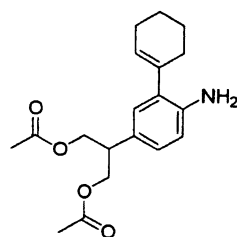
標題化合物係由 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)根據實例 9 步驟(b)描述之 SEM 去保護製程所製備:¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 11.85 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H,), 8.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.04 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.65-1.92 (m, 4H): 質譜(ESI, m/z): C₂₂H₂₆N₆O₂S 之理論值 455.1 (M+H), 實測值 455.2。

實例 12

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氟基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺



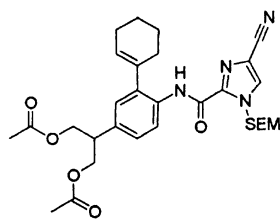
a) 醋酸 3-乙醯氧基-2-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)丙酯



於醋酸3-乙醯氧基-2-(4-胺基-苯基)-丙酯
(*Tetrahedron*, 46(20), 7081, (1990), 1.2 g, 5.0 mmol)
之DCM (50 mL)溶液中於0°C加入NBS (903 mg, 5.07
mol)。將生成的混合物於RT下攪拌2小時並進行一般的後
續處理，得到醋酸3-乙醯氧基-2-(4-胺基-3-溴-苯基)-
丙酯(1.4 g, 89%)，將其直接用於下個步驟。

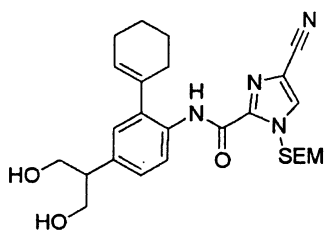
標題化合物係根據實例9步驟(a)之Suzuki偶合製
程，使用醋酸3-乙醯氧基-2-(4-胺基-3-溴-苯基)-丙酯
(如前述所製備)及環己-1-烯基硼酸所製備：質譜(ESI,
m/z)：C₁₉H₂₅NO₄之理論值332.1 (M+H)，實測值332.1。

**b) 醋酸 3-乙醯氧基-2-(4-[[4-氟基-1-(2-三甲基矽烷
基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-胺基]-3-環己-1-
烯基-苯基)丙酯**



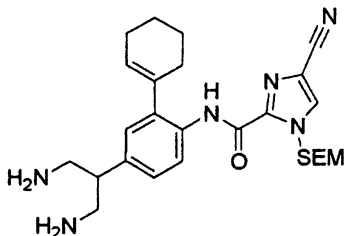
將醋酸3-乙醯氧基-2-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-丙酯(如前述步驟所製備)與4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例1步驟(d)所製備)如實例1步驟(1)之描述偶合，得到標題化合物：質譜(ESI, m/z): $C_{30}H_{40}N_4O_6Si$ 之理論值581.2 (M+H)，實測值581.0.

c) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-醯胺



於3-乙醯氧基-2-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧基]-胺基}-3-環己-1-烯基-苯基)-丙酯(如前述步驟所製備, 580 mg, 1.00 mmol)之*i*-PrOH (15 mL)溶中加入2N NaOH(1 mL, 2 mmol)。將生成的混合物於RT下攪拌1小時並加入DCM (200 mL)及水(200 mL)。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。將殘餘物於矽膠上純化(40 % EtOAc-己烷)得到標題化合物(312 mg, 63 %)：質譜(ESI, m/z): $C_{26}H_{36}N_4O_4Si$ 之理論值497.2 (M+H)，實測值497.0。

d) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺

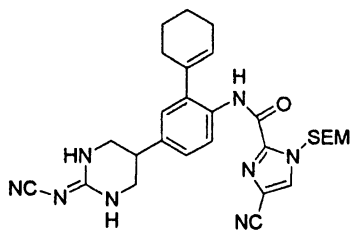


將4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)如前面實例4步驟(b)所述,轉變為對應的二疊氮化物4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-疊氮基-1-疊氮甲基-乙基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺,將其直接用於下個步驟不需進一步純化。

將4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-疊氮基-1-疊氮甲基-乙基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺(如前述所製備, 546 mg, 1.00 mmol)溶於THE (1 mL)、水(2 mL)及MeOH (10 mL)中。將此溶液於冷卻下加入NH₄Cl(534 mg, 25.0 mmol)及Zn粉(653 mg, 10.0 mmol)。將生成的混合物於RT下攪拌30分鐘並以薄矽藻土墊過濾。將濾餅以MeOH(2 x 10 mL)清洗。將濾液濃縮,溶於5% i-PrOH/DCM並以飽和的NaHCO₃溶液(20 mL)。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並濃縮,得到標題化合物(207 mg, 42%): 質譜(ESI, m/z): C₂₆H₃₈N₆O₂Si之理論值495.3 (M+H), 實測值495.2。

e) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

-2-羧酸[4-(2-氰基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺



於 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 15 mg, 0.030 mmol)之 DCM (10 mL)溶液中加入二甲基 N-氰基二硫代亞胺碳酸酯(4.2 mg, 0.28 mmol)。將生成的溶液加熱回流 4 小時。讓反應混合物冷卻至 RT 並真空濃縮。將得到的殘餘物於矽膠上純化(20-100% EtOAc-己烷)後得到標題化合物(11 mg, 62 %)：質譜(ESI, m/z): $C_{28}H_{36}N_8O_2Si$ 之理論值 545.3 (M+H), 實測值 545.1。

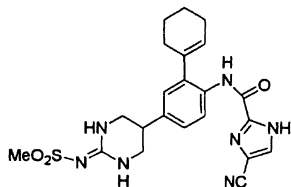
f) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氰基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺

將 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氰基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)如實例 9 步驟(c)所述進行 SEM 去保護, 得到標題化合物： 1H -NMR ($CD_3OD/CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.25 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.85 (br s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H): Mass spectrum, (ESI, m/z): $C_{22}H_{27}N_8O_2$ 之理

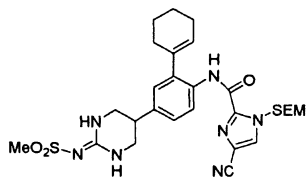
論值 415.2 (M+H)，實測值 415.2。

實例 13

4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲磺醯基亞胺基-六氫-嘓啶-5-基)-苯基]-醯胺



a) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲磺醯基亞胺基-六氫-嘓啶-5-基)苯基]-醯胺

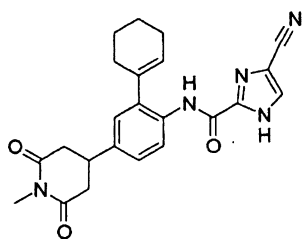
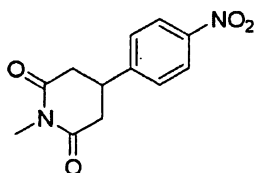


將 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-2-環己-1-烯基-苯基]-醯胺(如實例 12 步驟(d)所製備, 250 mg, 0.506 mmol)及 N-(雙-甲基硫基-伸甲基)-甲磺醯胺 (*Australian Journal of Chemistry*, 46(6), 873, (1993), 100 mg, 0.506 mmol)之 1,2-二氯乙烷(20 mL)溶液加熱回流 4 小時。將反應混合物濃縮並將殘餘物於矽膠上純化(20-100 % EtOAc-己烷)得到標題化合物(117 mg, 39 %): 質譜(ESI, m/z): C₂₈H₃₉N₇O₄SSi 之理論值 598.2 (M+H)，實測值 598.2。

b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基4(2-甲磺醯

基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)苯基]-醯胺

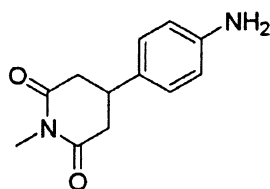
將 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲磺醯基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)如實例 9 步驟(c)所述進行 SEM 去保護，得到標題化合物 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 14.2 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 5.65 (br s, 1H), 3.32-3.36 (m, 4H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.45-1.68 (m, 4H): 質譜(ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 之理論值 468.2 (M+H), 實測值 468.3。

實例 14**4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1-甲基-2,6-二氧哌啶-4-基)-苯基]-醯胺****a) 1-甲基-4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2,6-二酮**

將 399 mg (1.70 mmol) 的 4-(4-硝基-苯基)-二氫-哌喃-2,6-二酮(如實例 2 步驟(b)所製備)之 THE (8 mL) 溶液以 1.10 mL (2.21 mmol) 2.0 M 甲基胺之 THF 溶液

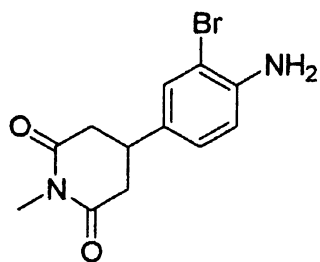
處理。將混合物於 RT 下攪拌 45 分鐘，真空濃縮，於 1N HCl 水溶液(10 mL)處理，以 EtOAc(2 x 20 mL)萃取。將組合的有機層分離，乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。將殘餘物置於醋酸酐(7 mL)中處理，以三乙胺(1 mL)處理並加熱至 80 °C 歷時 1 小時。真空移除溶劑。將殘餘物置於 EtOAc (20 mL)中處理並連續以 1N HCl 水溶液、飽和的 NaHCO₃ 水溶液及水清洗(各 1 x 10 mL)。將有機層分離，乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。將殘餘物以 25-50 % EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 348 mg (83 %)標題化合物之灰白色固體：¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H)。

b) 4-(4-氨基-苯基)-1-甲基-哌啶-2, 6-二酮



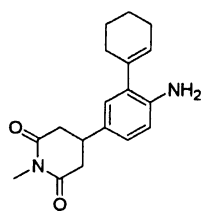
將 348 mg (1.40 mmol) 的 1-甲基-4-(4-硝基-苯基)-哌啶-2, 6-二酮(如前述步驟所製備)之 MeOH (10 mL) 溶液於 10% Pd/C 上於 20 psi 及 RT 下氫化 1 小時。將混合物經由矽藻土過濾，以 MeOH 清洗濾餅，並真空蒸發溶劑，得到 289 mg (94 %)標題化合物之灰白色固體：質譜(ESI, m/z): C₁₂H₁₄N₂O₂ 之理論值 219.1 (M+H)，實測值 219.1。

c) 4-(4-氨基-3-溴苯基)-1-甲基-哌啶-2, 6-二酮



將 289 mg (1.32 mmol) 的 4-(4-胺基-苯基)-1-甲基-哌啶-2,6-二酮(如前述步驟所製備)之 CH_2Cl_2 (15 mL) 逐滴以 224 mg (1.29 mmol) 之固體 NBS 處理 20 分鐘。將混合物以 CH_2Cl_2 (30 mL) 稀釋並以飽和的 NaHCO_3 水溶液 (2 x 30 mL) 清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4) 並真空濃縮。將殘餘物以 25-50% EtOAc-己烷進行矽膠層析, 得到 265 mg (67 %) 標題化合物之褐色固體: 質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ 之理論值 297.0/299.0 (M+H), 實測值 297.0/299.0。

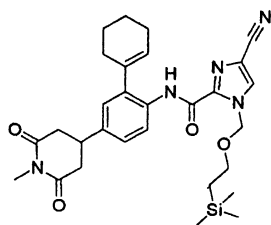
d) 4-(4-胺基-3-環己-1-烯基苯基)-1-甲基-哌啶-2,6-二酮



將 265 mg (0.892 mmol) 的 4-(4-胺基-3-溴-苯基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮(如前述步驟所製備)之甲苯 (15 mL) 及二噁烷 (15 mL) 懸浮液以 379 mg (1.78 mmol) 的 K_3PO_4 、146 mg (1.16 mmol) 的環己-1-烯基硼酸及 125 mg (0.357 mmol) 的 2-(二環己基膦)-聯苯處理。將混合物以超音波脫氣, 置於 Ar 下, 以 20.0 mg (0.00892 mmol) 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

處理並加熱至 80°C 歷時 2.5 小時。將混合物以 EtOAc(70 mL)稀釋及以水(2 x 50 mL)清洗。將組合的有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。將殘餘物於 50-g Varian MegaBond Elut SPE 管柱上以 25-50 % EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 266 mg (100 %)標題化合物之褐色固體：質譜(ESI, m/z)：C₁₈H₂₂N₂O₂之理論值 299.2 (M+H)，實測值 299.1。

e)4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1-甲基-2,6-二氧基-哌啶-4-基)-苯基]-醯胺



將 266 mg (0.891 mmol)的 4-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-1-甲基-哌啶-2,6-二酮(如前述步驟所製備)之 CH₂Cl₂(10 mL)溶液以 623 mg (1.34 mmol)的 PyBroP、300 mg (0.981 mmol)的 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例 1 步驟(d)所製備)及 466 μL (2.67 mmol)的 DIEA 於 RT 下處理 16 小時。將混合物以 CH₂Cl₂(30 mL)稀釋並以飽和的 NaHCO₃水溶液(1 x 30 mL)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。將殘餘物於 50-g Varian MegaBond Elut SPE 管柱上以 25% EtOAc-己烷進行矽膠層析，得到 130 mg (27 %)標題化合物之灰白色固體：質譜(ESI, m/z)：C₂₉H₃₇N₅O₄Si之理論值 548.3 (M+H)，實測值 547.9。

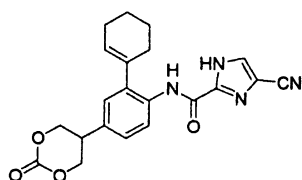
J)4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1-甲

基-2,6-二氧基-哌啶-4-基)苯基]-醯胺

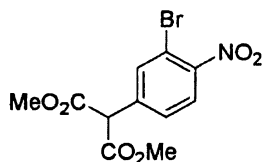
將 130 mg (0.237 mmol) 的 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(1-甲基-2,6-二氧哌啶-4-yl)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)之 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液以 MeOH (200 μL) 及 TFA (3 mL) 於 RT 處理 1.25 小時。加入 MeOH (30 mL)，將混合物濃縮至一半體積，加入 MeOH (20 mL) 並在真空中於 $<35^\circ\text{C}$ 下完全移除溶劑。將殘餘物於 50-g Varian MegaBond Elut SPE 管柱上以 25-50 % EtOAc-己烷進行矽膠層析及藉由 RP-HPLC(C18) 於 30 分鐘期間以 10-80% CH_3CN 之 0.1% TFA/ H_2O 溶液，得到 8.0 mg (8 %) 標題化合物之白色固體： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.87-5.82 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.1.6 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 4H), 1.92-1.77 (m, 4H). 質譜(ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ 之理論值 418.2 (M+H)，實測值 418.1。

實例 15

4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-[1,3]二噁烷-5-基)-苯基]-醯胺

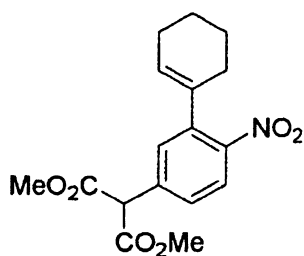


a) 2-(3-溴-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯



於 NaH (364 mg, 9.08 mmol) 之 10 mL 的 DMF 溶液於 0°C 加入丙二酸二甲酯 (519 μ L, 4.54 mmol)。將生成的混合物升溫至 RT 並於 Ar 下攪拌 0.5 小時。將 2-溴-4-氟-1-硝基-苯 (500 mg, 2.27 mmol) 加到混合物中並將反應於 RT 及 Ar 下攪拌 16 小時。將混合物以並以飽和的 NH_4Cl 溶液處理，接著以 10 mL 的 H_2O 處理並以 DCM (3 x 10 mL) 萃取。將組合的萃取液以水 (10 mL)、鹽水 (5 mL) 清洗並乾燥 (Na_2SO_4)。真空移除溶劑接著將殘餘物於矽膠進行快速層析 (1:4 己烷-DCM)，得到 604 mg (80 %) 含有純標題化合物黃綠色油狀物之二酯 (A) 及其烯醇互變異構物 (B) 混合物： ^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): A: δ 8.48 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 8.21 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.34 (s, 1H), 3.81 (s, 6H). B: δ 7.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.9$ Hz), 4.68 (s, 1H), 3.80 (s, 6H).

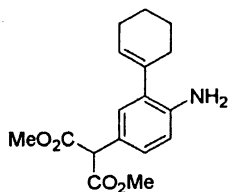
b) 2-(3-環己-1-烯基-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯



於 2-(3-溴-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯 (如前述步

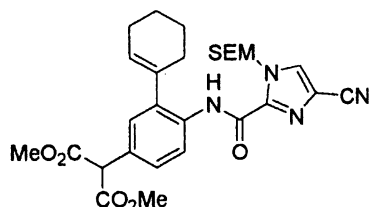
驟所製備, 300 mg, 0.903 mmol)、環己烷-1-烯基硼酸 (125 mg, 0.994 mmol)及二氯[1,1'-雙(聯苯膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (66.0 mg, 0.0903 mmol)之 5 mL 的 DMF 混合物中加入 K_3PO_4 (765 mg, 3.61 mmol)。將生成的混合物於 60°C 及 Ar 下攪拌 9 小時。冷卻至 RT, 將混合物以 50 mL 的 EtOAc 處理, 以 H_2O (3 x 10 mL) 及鹽水 (10 mL) 清洗。將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 並真空濃縮。將殘餘物於矽膠上以 10% EtOAc-己烷進行快速層析純化, 得到 210 mg (70 %) 標題化合物之黃色油狀物: 質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ 之理論值 334.1 (M+H), 實測值 334.0。

c) 2-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-丙二酸二甲酯



將 2-(3-環己-1-烯基-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯 (如前述步驟所製備, 200 mg, 0.600 mmol)、鐵粉 (168 mg, 3.00 mmol) 及 NH_4Cl (321 mg, 6.00 mmol) 之 6 mL 乙醇混合物於 80°C 攪拌 16 小時。冷卻至 RT 後, 將混合物以 30 mL 的 H_2O 處理並以 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取。將組合的有機層乾燥 (Na_2SO_4) 並真空濃縮。將殘餘物於矽膠上以快速層析純化 (30% EtOAc-己烷), 得到 129 mg (71 %) 標題化合物之淡黃色油狀物: 質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 之理論值 304.2 (M+H), 實測值 304.1。

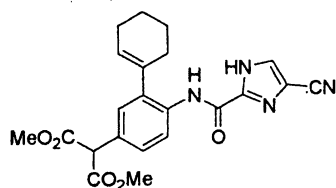
d) 2-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-胺基}-3-環己-1-烯基-苯基)-丙二酸二甲酯



於 2-(4-胺基-3-環己-1-烯基-苯基)-丙二酸二甲酯 (如前述步驟所製備, 100 mg, 0.330 mmol)、4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀 (如實例 1 步驟(d)所製備, 106 mg, 0.346 mmol)及溴三吡咯啶六氟磷酸鎂(PyBroP)(154 mg, 0.330 mmol)之 3 mL 的 DMF 混合物中加入 N,N-二異丙基乙基胺(DIEA)(0.172 mL, 0.990 mmol)。於 RT 下攪拌 16 小時後, 將混合物以 50 mL 的 EtOAc 處理並以 H₂O (2 x 15 mL)、鹽水(15 mL)清洗並乾燥(Na₂SO₄)。將有機溶劑蒸發並將殘餘物於矽膠上(5-10 % EtOAc-己烷)以快速層析純化, 得到 118 mg (85 %)標題化合物之無色油狀物: 質譜(ESI, m/z):

C₂₈H₃₆N₄O₆Si 之理論值 553.2 (M+H), 實測值 552.6。

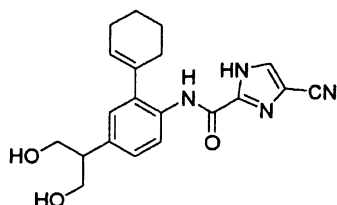
e) 2-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羰基)-胺基]-3-環己-1-烯基-苯基}-丙二酸二甲酯



於 2-(4-{[4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羰基]-胺基}-3-環己-1-烯基-苯基)-丙

二酸二甲酯(如前述步驟所製備, 145 mg, 0.262 mmol)之 1.0 mL 的 DCM (CH_2Cl_2) 溶液中加入 1.0 mL 的 TFA。於 RT 下攪拌 4 小時後將混合物真空濃縮。將殘餘物於矽膠上(20-30% EtOAc-己烷)以快速層析純化, 得到 93 mg (84%) 標題化合物之白色固體: 質譜(ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ 之理論值 423.1 ($M+H$), 實測值 422.8。

***f*) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-醯胺**



於 2-{4-[(4-氰基-1H-咪唑-2-羧基)-胺基]-3-環己-1-烯基-苯基}-丙二酸二甲酯(如前述步驟所製備, 30.0 mg, 0.0710 mmol)及 NaBH_4 (13.4 mg, 0.355 mmol) 之 1 mL 的第三丁醇($t\text{-BuOH}$)混合物於 80°C 於 5 分鐘內加入 MeOH (50 μL)。將生成的混合物於 80°C 及 Ar 下攪拌 16 小時。冷卻至 RT 後, 將混合物以 10% 檸檬酸溶液處理至 pH 7。然後將混合物以 30 mL 的 EtOAc 處理, 以水 H_2O (5 mL) 及鹽水(10 mL)清洗。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮。將殘餘物於矽膠上以 1-5% MeOH-DCM 進行快速層析純化, 得到 14.1 mg (61%) 標題化合物之白色固體: ^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.59 (m, 1H), 3.71-3.84 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.67-1.84

(m, 4H)。質譜(ESI, m/z) : $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 之理論值 367.2 (M+H), 實測值 366.8。

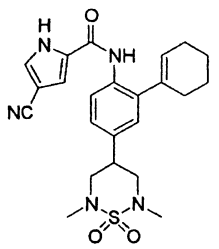
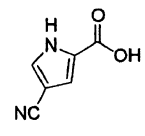
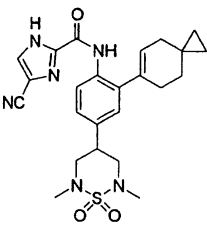
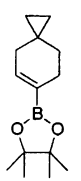
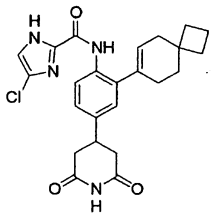
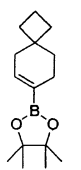
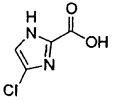
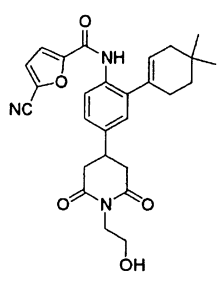
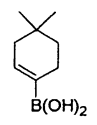
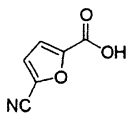
g) 4-氟基-1*H*-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-氧基-[1,3]二噁烷-5-基)苯基]-醯胺

於 4-氟基-1*H*-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備, 5.4 mg, 0.015 mmol)及吡啶(3.0 μ L, 0.037 mmol)之 0.5 mL 的 THE 溶液於 -78°C 加入三光氣(1.8 mg, 0.0061 mmol)之 0.5 mL 的 DCM 溶液。將生成的混合物升溫至 RT 並於 Ar 下攪拌 1 小時。減壓下移除溶劑接著將殘餘物於矽膠上進行快速層析(1-2% MeOH-DCM), 得到 2.8 mg (48 %)標題化合物之白色固體: ^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.66 (m, 1H), 4.65 (dd, 2H, $J = 10.9, 10.9$ Hz), 4.45 (dd, 2H, $J = 10.9, 4.9$ Hz), 3.72 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 4H)。質譜(ESI, m/z) : $C_{21}H_{20}N_4O_4$ 之理論值 393.2 (M+H), 實測值 393.1。

下列實例係根據前面實例之製程以如下表所示之對應試劑所製備:

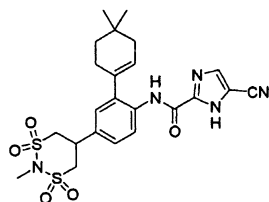
實例 編號	名稱	結構	製程 參照	試劑
----------	----	----	----------	----

16	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸{4-[1,3-雙-2-羥基-乙基)-2-氧基-(六氫-嘧啶-5-基)-2-環己-1-烯基-苯基}-醯胺		實例 4, 步驟 (a)-(c); 實例 7	$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OSi-t-BuMe}_2$ (Aldrich Chemical Co.)
17	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(1,3-二乙基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺		實例 4, 步驟 (a)-(c); 實例 7	EtI; (Combi-Blocks, Inc.)
18	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二乙基-環己-1-烯基)-4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-苯基]-醯胺		實例 4, 步驟 (a)-(c); 實例 7	 (W02005063705)
19	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(1,1-二氧基-1λ ⁶ -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-2-(4-乙基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺		實例 4, 步驟 (a)-(b); 實例 5	 (W02005063705)
20	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1λ ⁶ -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-2-螺[4.5]癸-7-烯-8-基-苯基]-醯胺		實例 4, 步驟 (a)-(b); 實例 5 步驟(a); 實例 11	 (W02005063705)

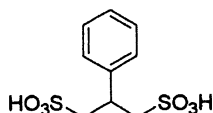
21	4-氟基-1H-吡咯-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-苯基]-鹽胺		實例 11	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981))
22	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]噻二吡烷-4-基)-2-螺[2.5]辛-5-烯-6-基-苯基]-鹽胺		實例 4, 步驟 (a)-(b); 實例 5 步驟(a); 實例 11	 (W02005063705)
23	4-氯-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二氧基-哌啶-4-基)-2-螺[3.5]壬-6-烯-7-基-苯基]-鹽胺		實例 2	 (W02005063705)  (實例 44, 步驟(b))
24	5-氟基-呋喃-2-羧酸{2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-[1-(2-羥基-乙基)-2,6-二氧基-哌啶-4-基]-苯基}-鹽胺		實例 15	 (Combi-Blocks, Inc.);  (W0200496795 A2)

實例 25

5-氟基-1*H*-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2-甲基-1,1,3,3-四氧基-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]二噻吡烷-5-基)-苯基]-醯胺

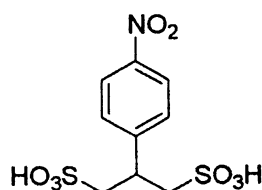


a) 2-苯基-丙-1,3-二磺酸



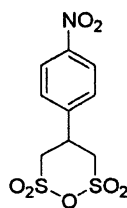
於 2-苯基-丙-1,3-二磺酸(J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9 (1944))之 THE-水(1:1)溶液中加入 10 重量% 之 5%鈹碳，並將混合物於 Parr 震盪器中於 15 磅的氫氣壓下氫化直到薄層層析(TLC)顯示反應完全。將混合物過濾(矽藻土)並真空濃縮，得到標題化合物。

b) 2-(4-硝基-苯基)-丙-1,3-二磺酸



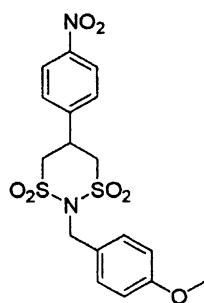
將 2-苯基-丙-1,3-二磺酸(如前述步驟所製備)以濃 H₂SO₄ 及發煙 HNO₃ 根據實例 2 步驟(a)之製程處理，得到標題化合物。

c) 4-(4-硝基-苯基)-[1,2,6]嘓二噻烷 2,2,6,6-四氧化物



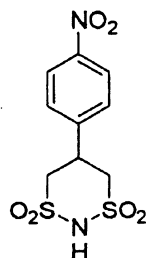
將 2-(4-硝基-苯基)-丙-1,3-二磺酸(如前述步驟所製備)以 POCl_3 如 Chem. Berichte., 91, 1512-15 (1958) 中所述處理, 分離出標題化合物並用於下列步驟無需進一步純化。

d) 2-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二噻嗪烷 1,1,3,3-四氧化物



將 4-(4-硝基-苯基)-[1,2,6]噁二噻烷 2,2,6,6-四氧化物(如前述步驟所製備)以 4-甲氧基-苯甲胺根據實例 2 步驟(c)之製程處理, 得到標題化合物。

e) 5-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二噻嗪烷 1,1,3,3-四氧化物



2-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二噻嗪烷 1,1,3,3-四氧化物(如前述步驟所製備)以硝

酸銣銨(CAN) 根據實例 2 步驟(d)之製程處理，得到標題化合物。

f)5-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-4-(2-甲基-1,1,3,3-四氧基-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]二噻吡烷-5-基)-苯基]-醯胺

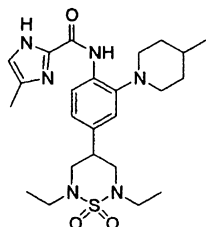
標題化合物係由 5-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二噻吡烷 1,1,3,3-四氧化物(如前述步驟所製備)使用類似實例 1 步驟(i)-(m)中之製程所製備。

下列實例係以類似前面實例之方法及以如下表所示之對應試劑所製備：

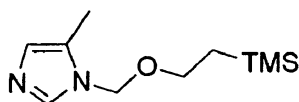
實例 編號	名稱	結構	製程 參照	試劑
26	4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-乙基-1,1,3,3-四氧基-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]二噻吡烷-5-基)-苯基]-醯胺		上述實例 25, 步驟 (a)-(c), (e)-(f)	 (實例 28, 步驟 (c))
27	4-氟基-1H-吡咯-2-羧酸[2-螺[5.5]十一-2-烯-3-基-4-(1,1,3,3-四氧基-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]二噻吡烷-5-基)-苯基]-醯胺		上述 實例 25	 (WO 2005063705) (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))

實例 28

4-甲基-1*H*-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-醯胺



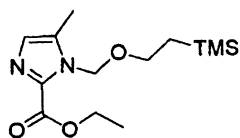
a) 5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑



於 4-甲基咪唑(2.70 g, 33.0 mmol)之 10 mL 的乙腈溶液中於 0°C 加入三乙胺(NEt₃)(4.00 g, 39.6 mmol)及乙醯氯(2.80 g, 36.3 mmol)。讓混合物達到 RT 然後過濾移除 ppt 並濃縮濾液得到 1-(4-甲基-咪唑-1-基)-乙酮，將其用於下個步驟無需進一步純化。於 1-(4-甲基-咪唑-1-基)-乙酮(4.10 g, 33.0 mmol)之 15 mL 乙腈溶液中加入 SEM-Cl (5.80 g, 35.0 mmol)並將溶液於 25°C 攪拌 10 小時。蒸發移除溶劑，於殘餘物中加入 100 mL 的 2.5 M NaOH 並將混合物於 25°C 攪拌 1 小時。然後將反應混合物以乙醚萃取，以乾燥並濃縮。於矽膠上以 75% EtOAc/己烷溶離進行層析純化標題化合物，得到 4.30 g (61%)之無色油狀物：質譜(ESI, *m/z*)：

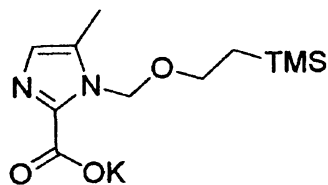
C₁₀H₂₀N₂O₄Si 之理論值 213.1 (M+H)，實測值 213.1。

b) 5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑

-2-羧酸乙酯

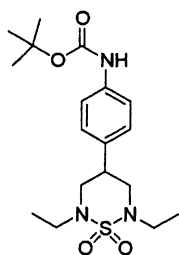
於 5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑 (如前述步驟所製備, 0.320 g, 1.50 mmol) 之 5 mL 的 THE 溶液中於 -78°C 加入 n-BuLi (0.80 mL, 2 M 之環己烷溶液) 並讓混合物達到 RT 及攪拌 30 分鐘。將混合物冷卻至 -78°C 及加入氰基甲酸乙酯 (0.160 g, 1.65 mmol) 並將混合物於 RT 攪拌 10 小時。將反應以 15 mL 的 EtOAc 稀釋及以 NaHCO_3 (2 x 15 mL) 和鹽水 (15 mL) 清洗。以 50% EtOAc/己烷由 20-g SPE 溶離標題化合物, 得到 0.160 g (38%) 之淡棕色油狀物: 質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 之理論值 285.2 (M+H), 實測值 284.9。

c) 5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽



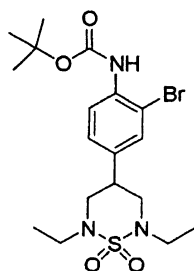
於 5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (如前述步驟所製備, 0.090 g, 0.32 mmol) 之 2 mL 的乙醇 (EtOH) 溶液中於 RT 下加入 0.16 mL 的 2N KOH。將混合物攪拌 1 小時然後濃縮, 及於真空下乾燥得到標題化合物之固體, 其使用時無需進一步純化。

d) [4-(2, 6-二乙基-1, 1-二氧基-1 λ^6 -[1, 2, 6]二噻吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



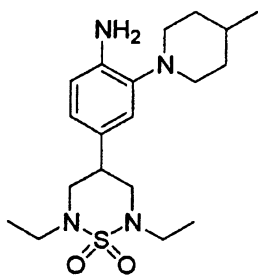
標題化合物係由 N-[4-(1, 1-二氧基-1 λ^6 -[1, 2, 6]二噻吡烷-4-基)-苯基]-乙醯胺(如實例 5 步驟(a)所製備)及 EtI 依照實例 11 步驟(a)之製程所製備。

e) [2-溴-4-(2, 6-二乙基-1, 1-二氧基-1 λ^6 -[1, 2, 6]二噻吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



標題化合物係由 [4-(2, 6-二乙基-1, 1-二氧基-1 λ^6 -[1, 2, 6]二噻吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)依照實例 11 步驟(b)之製程所製備。

f) 4-(2, 6-二乙基-1, 1-二氧基-1 λ^6 -[1, 2, 6]二噻吡烷-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-苯基胺

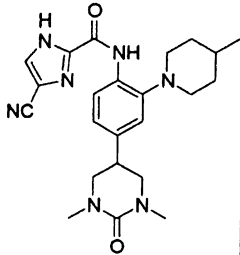
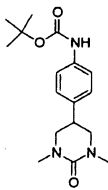


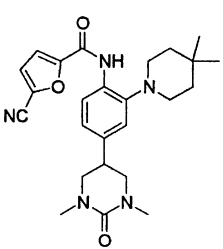
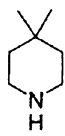
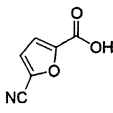
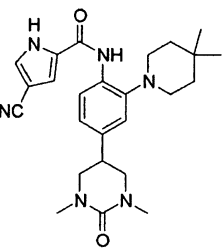
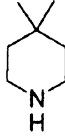
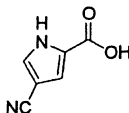
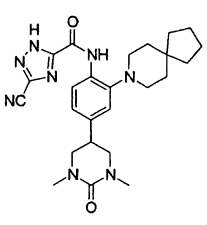
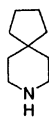
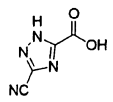
標題化合物係由[2-溴-4-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)及4-甲基哌啶依照文獻 Buchwald 之製程(*Org. Lett.*, 4, 2885-8 (2002))所製備。將得到的殘餘物以適合的溶劑混合物由矽膠層析純化。分離後,於RT下TFA-DCM(1:2)中攪拌從生成的中間物移除BOC保護基團,以TLC監測反應完成,然後真空濃縮。

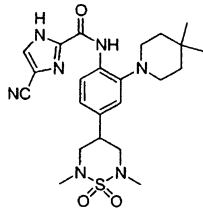
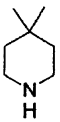
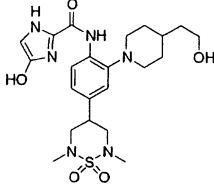
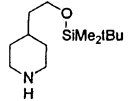
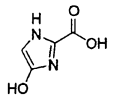
g) 4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺

標題化合物係由4-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺(如前述步驟所製備)及5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如此實例步驟(c)所製備)依照實例11步驟(d)-(e)之製程所製備。

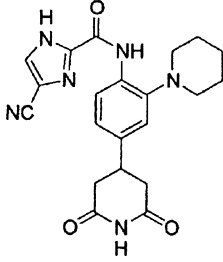
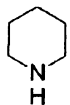
下列實例係以類似前面實例之方法及以如下表所示之對應試劑所製備：

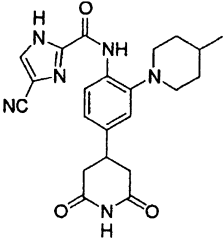
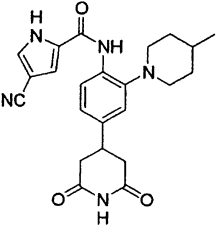
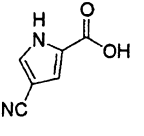
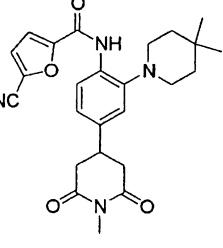
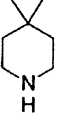
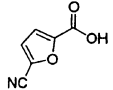
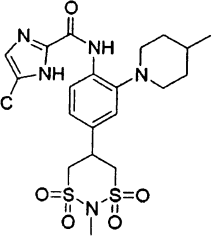
實例編號	名稱	結構	製程參照	試劑
29	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺		實例 7, 步驟(a); 實例 4, 步驟(b); 實例 7, 步驟(d); 實例 28, 步驟(e)-(f);	 (實例 7, 步驟(a))

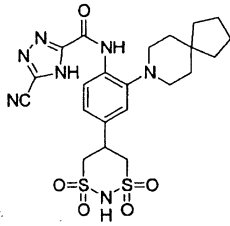
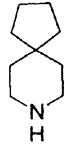
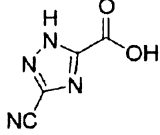
30	5-氟基-2-呋喃 -2-羧酸[4-(1,3- 二甲基-2-氧基- 六氫-嘓啶-5- 基)-2-(4,4-二甲 基-哌啶-1-基)- 苯基]-醯胺		實例 29	 (US 200323647)  (WO 200496795 A2)
31	4-氟基-1H-吡咯 -2-羧酸[4-(1,3- 二甲基-2-氧基- 六氫-嘓啶-5- 基)-2-(4,4-二甲 基-哌啶-1-基)- 苯基]-醯胺		實例 29	 (US 200323647)  (<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981))
32	5-氟基 -2H-[1,2,4]三唑 -3-羧酸[2-(8-氟 雜-螺[4.5]癸-8- 基)-4-(1,3-二甲 基-2-氧基-六氫- 嘓啶-5-基)-苯 基]-醯胺		實例 29	 (<i>J. Med. Chem.</i> 8, 766-76(1965))  (<i>Hecheng Huaxue</i> , 11(4), 351-353(2003))

33	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二甲基-2-氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-2-(4,4-二甲基-哌啶-1-基)-苯基]-鹽胺		實例 28	 (US 200323647)
34	4-羥基-1H-咪唑-2-羧酸{4-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-2-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-基]-苯基}-鹽胺		實例 28	 (WO 9811086 A1)  Berichte, 58B, 1346-53 (1925)

下列化合物係以類似前面實例之方法以額外之製程及以如下表所示之對應試劑所製備：

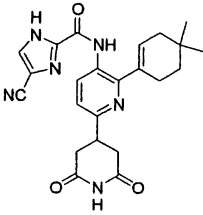
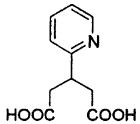
實例編號	名稱	結構	製程參照	試劑
35	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二氧基-哌啶-4-基)-2-哌啶-1-基-苯基]-鹽胺		實例 1, 步驟 (a)-(j); 實例 28, 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	

36	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2,6-二氧基-哌啶-4-基)-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺		實例 1, 步驟 (a)-(j); 實例 28, 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	
37	4-氟基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(2,6-二氧基-哌啶-4-基)-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺		實例 1, 步驟 (a)-(j); 實例 28, 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981))
38	5-氟基-2-呋喃-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-(1-甲基-2,6-二氧基-哌啶-4-基)-苯基]-醯胺		實例 15, 步驟(a)-(b); 4, (a)及(d); 實例 28 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	MeNH ₂ ;  (US 200323647)  (WO 2004096795 A2)
39	5-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-4-(2-甲基-1,1,3,3-四氧基-1λ ⁶ ,3λ ⁶ -[1,3,2]二噻吡烷-5-基)-苯基]-醯胺		實例 25, 步驟 (a)-(d); 實例 1, 步驟 (i); 實例 43, 步驟(c); 實例 4, 步驟	MeNH ₂ ;

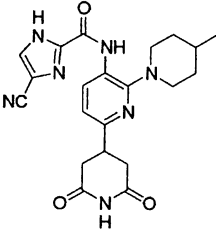
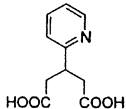
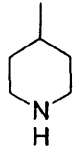
			(d); 實例 28 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	
40	5-氯基-4H-[1, 2, 4] 三唑-3-羧酸[2-(8- 氯雜-螺[4. 5]癸-8- 基)-4-(1, 1, 3, 3-四 氧基-1λ ⁶ , 3λ ⁶ - [1, 3, 2]二噻吡烷-5 -基)-苯基]-醯胺		實例 25, 步驟 (a)-(d); 實例 15, 步 驟(c); 實例 43, 步驟(c); 實例 4, 步驟 (a)及(d); 實例 28 步驟(e); 實例 1, 步驟 (1)-(m); 實例 2, 步驟 (d)	 <i>(J. Med. Chem.</i> 8, 766-76(1965)  <i>(Hecheng</i> <i>Huaxue</i> , 11(4), 351-353(2003))

下列化合物係以類似前面實例之方法以額外之製
程及以如下表所示之對應試劑所製備。

實例 編號	名稱	結構	製程 參照	試劑
----------	----	----	----------	----

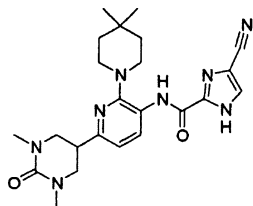
41	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[6-(4, 4-二甲基-環己-1-烯基)-2', 6'-二氧基-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氫-[2, 4]二吡啶-5-基]-醯胺		實例 2	 (WO 9737979 A1)  (Combi-Blocks, Inc.)
----	---	---	------	---

下列化合物係以類似前面實例之方法以額外之製程及以如下表所示之對應試劑所製備。

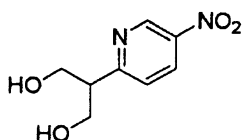
實例編號	名稱	結構	製程參照	試劑
42	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-甲基-2' 6'-二氧基-3, 4, 5, 6, 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''-十氫-2H-[1, 2', 6', 4'']四吡啶-5-基]-3'-基)-醯胺		實例 2, 步驟 (a)-(d); 實例 1, 步驟 (i); 實例 4, 步驟(a); 實例 43, 步驟(h); 實例 1, 步驟 (1)-(m);	 (WO 9737979 A1) 

實例 43

4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[6'-(1, 3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-4, 4-二甲基-3, 4, 5, 6-四氫-2H-[1, 2']二吡啶-3'-基]-醯胺



a) 2-(5-硝基-吡啶-2-基)-丙-1, 3-二醇

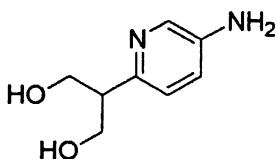


標題化合物係由 2-吡啶-2-基-丙-1, 3-二醇

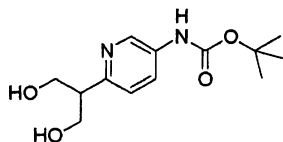
(*Tetrahedron : Asymmetry* 8(13), 2175-2187 (1997))

根據實例 2 步驟(a)之製程所製備。

b) 2-(5-胺基-吡啶-2-基)-丙-1, 3-二醇

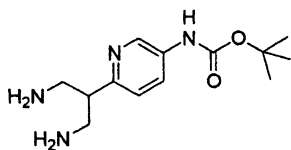


標題化合物係由 2-(5-硝基-吡啶-2-基)-丙-1, 3-二醇(如前述步驟所製備) 根據實例 1 步驟(i)之製程所製備。 **c) [6-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯**



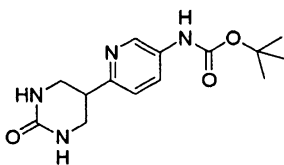
標題化合物係由 2-(5-胺基-吡啶-2-基)-丙-1, 3-二醇(如前述步驟所製備)及(BOC)₂O 根據 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc. NY, (1999)之"Protective Groups in Organic Synthesis"中標準製程所製備。

d)[6-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯



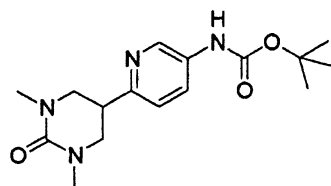
標題化合物係由[6-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例 4 步驟(b)之製程所製備。

e)[6-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯



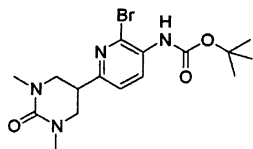
標題化合物係由[6-(2-胺基-1-胺基甲基-乙基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例 4 步驟(c)之製程所製備。

f)[6-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯



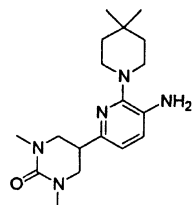
標題化合物係由[6-(2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例 7 步驟(a)之製程所製備。

g)[2-溴-6-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯



標題化合物係由[6-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)根據實例4步驟(d)之製程所製備。

h)5-(3'-胺基-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-6'-基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮



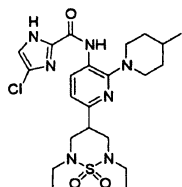
標題化合物係由[2-溴-6-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-吡啶-3-基]-胺甲酸第三丁酯(如前述步驟所製備)及4,4-二甲基哌啶(US 2003236247)依照文獻 Buchwald 之製程(*Org. Lett.*, 4, 2885-8 (2002))所製備。將得到的殘餘物以適合的溶劑混合物由矽膠層析純化。分離後，藉由於 RT 下 TFA-DCM (1:2) 中攪拌從生成的中間物移除 BOC 保護基團，以 TLC 監測反應完成，然後真空濃縮。

i)4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[6'-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘧啶-5-基)-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-3'-基]-醯胺

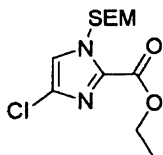
標題化合物係由5-(3'-胺基-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶基-6'-基)-1,3-二甲基-四氫-嘧啶-2-酮(如前述步驟所製備)根據實例1步驟(1)及(m)之製程所製備。

實例 44

4-氯-1H-咪唑-2-羧酸[6'-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2]二吡啶基-3'-基]-醯胺

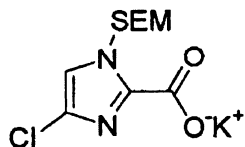


a) 4-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



標題化合物係根據實例 51 步驟(b)之製程以 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)取代 NBS 所製備。質譜(ESI, m/z): C₁₂H₂₁ClN₂O₃Si 之理論值 305.1 (M+H), 實測值 304.7.

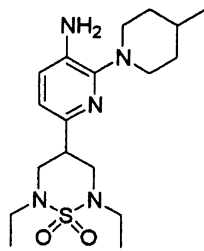
b) 4-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽



標題化合物係由 4-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(如前述步驟所製備)根據實例 1 步驟(d)之製程所製備。質譜(ESI, m/z):

C₁₀H₁₆ClKN₂O₃Si 之理論值 277.1 (M+H-K), 實測值 276.7。

c) 6'-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2]二吡啶-3'-

基胺

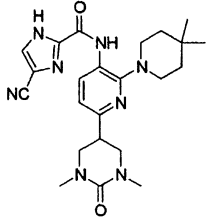
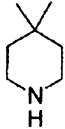
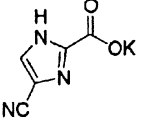
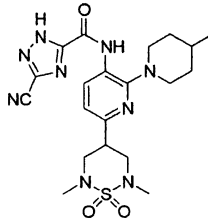
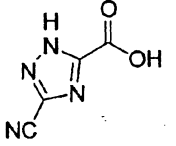
標題化合物係由 4-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(如前述步驟所製備) 根據實例 2 步驟(a)-(h)之製程以 EtI 取代 Me₂SO₄所製備。

d) 4-氯-1H-咪唑-2-羧酸[6'-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-3'-基]-醯胺

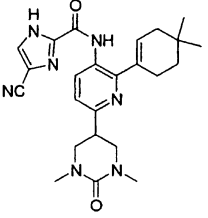
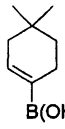
標題化合物係由 6'-(2,6-二乙基-1,1-二氧基-1λ⁶-[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-3'-基胺(如前述步驟所製備)及 4-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如本實例步驟(b)，依照實例 1 步驟(1)之製程所製備)，依照實例 1 步驟(m)之製程所製備。

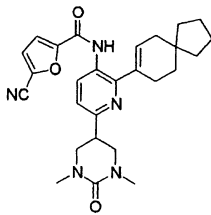
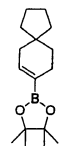
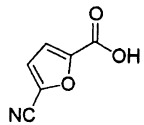
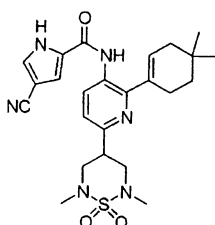
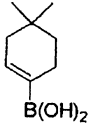
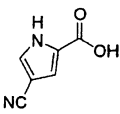
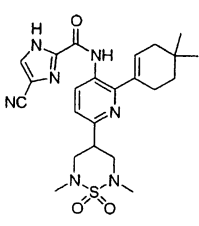
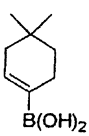
下列化合物係以類似前面實例之方法以如下表所示之對應試劑所製備。

實例 編號	名稱	結構	製程 參照	試劑
----------	----	----	----------	----

45	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[6'-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-4,4-二氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-3'-基]-醯胺		實例 44	 (US 2003236247)  實例 1, 步驟(d)
46	5-氟基-4H-[1,2,4]三唑-3-羧酸[6'-(2,6-二甲基-1,1-二氧基-1λ ⁶ -[1,2,6]二噻吡烷-4-基)-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶-3'-基]-醯胺		實例 44	 (Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353(2003))

下列化合物係以類似前面實例之方法經修改及以如下表所示之對應試劑所製備。

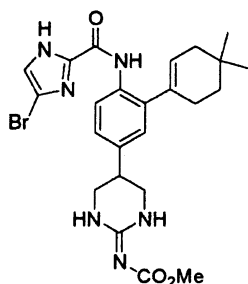
實例編號	名稱	結構	製程參照	試劑
47	4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯)-6-(1,3-二甲基-2-氧基-六氫-嘓啶-5-基)-吡啶-3'-基]-醯胺		實例 43, 步驟(a)-(g); 實例 3, 步驟(a)及(c); 實例 1, 步驟(1)-(m);	 (Combi-Blocks, Inc.)

48	5-氟基-2-呋喃 -2-羧酸[6- (1,3-二甲基-2- 氧基-六氫-嘓啶 -5-基)-2-螺 [4,5]癸-7-烯 -8-基-吡啶-3- 基]-醯胺		實例 43, 步驟 (a)-(g); 實例 3, 步 驟(a)及 (c); 實例 1, 步 驟 (1)-(m);	 (WO 2005063705)  (WO 2004096796 A2)
49	4-氟基-1H-吡咯 -2-羧酸[2- (4,4-二甲基-環 己-1-烯)-6- (2,6-二甲基 -1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二 噻吡烷-4-基)- 吡啶-3-基]-醯 胺		實例 43, 步驟 (a)-(g); 實例 5, 步 驟(a); 實例 11, 步 驟 (a)-(d);	 (Combi-Blocks, Inc.)  (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))
50	4-氟基-1H-咪唑 -2-羧酸[2- (4,4-二甲基-環 己-1-烯)-6- (2,6-二甲基 -1,1-二氧基-1 λ^6 -[1,2,6]二 噻吡烷-4-基)- 吡啶-3-基]-醯 胺		實例 43, 步驟 (a)-(d); 實例 5, 步 驟(a); 實例 11, 步 驟 (a)-(e);	 (Combi-Blocks, Inc.)

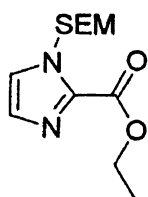
實例 51

[5-[4-[(4-溴-1H-咪唑-2-羧基)-胺基)-3-(4,4-二甲基

-環己-1-烯基)-苯基]-四氫-嘓啶-2-亞基}-胺甲酸甲酯

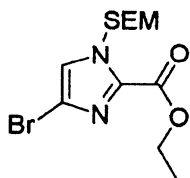


a) 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



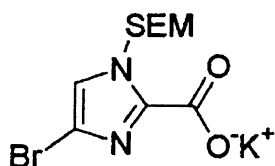
將裝有 1H-咪唑-2-羧酸乙酯(1.03 g, 7.36 mmol)、 K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol)、SEM-Cl (1.56 mL, 8.89 mmol) 及 20 mL 丙酮之燒瓶於 RT 下攪拌 10 小時。將反應以 EtOAc (100 mL) 稀釋，以 $NaHCO_3$ (2 x 100 mL)、鹽水清洗(100 mL)，並將有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。將標題化合物以 50% EtOAc/己烷由 20-g SPE 中溶離出，得到 1.50 g (76%) 之無色油狀物。質譜(ESI, m/z): $C_{12}H_{22}N_3O_3Si$ 之理論值 271.1 (M+H)，實測值 271.1。

b) 4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯



於 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.20 g, 0.74 mmol)(如前述步驟所製備)之 2 mL 的 CH₃CN 溶液中加入 NBS (0.13 g, 0.74 mmol)並將

混合物加熱至 60°C 歷時 2 小時。將混合物濃縮並將標題化合物以 20% EtOAc/己烷由 20-g SPE 管柱溶離純化，得到 0.10 g (39%)之無色油狀物。質譜(ESI, m/z)： $C_{12}H_{21}BrN_2O_3Si$ 之理論值 349.0 (M+H)，實測值 348.7。
c)4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽



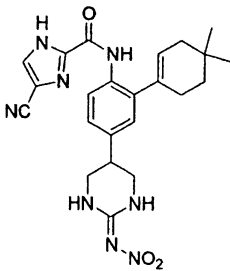
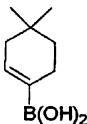
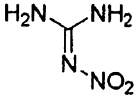
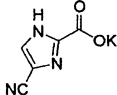
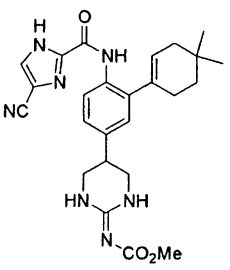
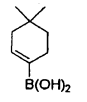
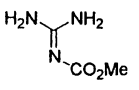
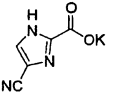
標題化合物係根據實例 1 步驟(d)之製程所製備。質譜(ESI, m/z)： $C_{10}H_{16}BrKN_2O_3Si$ 之理論值 322.0(M+H-K)，實測值 322.6。

d){S-[4-[(4-溴-1H-咪唑-2-羧基)-胺基]-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-四氫-嘓啶-2-亞基}-胺甲酸甲酯

標題化合物係根據實例 12 步驟(d)之製程以 4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸甲鹽(如本實例步驟(c)所製備)取代 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽及以 4,4-二甲基-環己-1-烯基硼酸取代環己-1-烯基硼酸所製備。

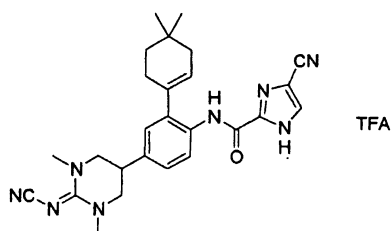
實例 52 及 53 係以類似前面實例之方法以如下表所示之對應試劑所製備。

實例 編號	名稱	結構	製程 參照	試劑
----------	----	----	----------	----

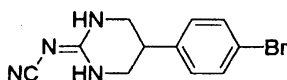
52	4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-硝基亞胺基-六氫-嘧啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺		實例 51	 (Combi-Blocks, Inc.)  (Aldrich Chemical Co., Inc.);  (實例 1, 步驟(d))
53	[5-[4-[(4-氯基-1H-咪唑-2-羧基)-胺基]-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基) 苯基]-四氫-嘧啶-2-亞基]-胺甲酸甲酯		實例 51	 (Combi-Blocks, Inc.)  (Helv. Chim. Ada, 35, 1005-20(1952))  實例 1, 步驟(d)

實例 54

4-氯基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氯基亞胺基-1,3-二甲基-六氫-嘧啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽



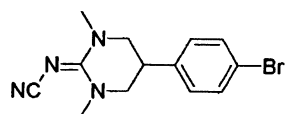
a) 5-(4-溴苯基)-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺



於經攪拌的 2-(4-溴-苯基)-丙-1,3-二醇(462 mg, 2.00 mmol, *JACS*, 125(46), 13948)之 DCM (50 mL)及 Et₃N (0.7 mL, 5 mmol)懸浮液中於 0°C 加入 MsCl (0.3 mL, 4.0 mmol)。讓生成的混合物升溫至 RT 並攪拌 4 小時，及以飽和的 NaHCO₃ (50 mL)處理。將 DCM 層分離出並以 DCM (2X20 mL)萃取水層二次。將有機層組合，乾燥 (Na₂SO₄)並真空濃縮。將生成的二甲磺酸酯於高真空下乾燥 2 小時並溶於 DMF (5 mL)中。於此混合物中加入 NaN₃ (0.52 g, 8.0 mmol)。將生成的混合物於 70°C 加熱至隔夜。讓反應混合物冷卻至 RT 並以水(10 mL)處理。然後以 EtOAc(3 x 10 mL)萃取產物。將有機層組合，乾燥 (Na₂SO₄)並真空濃縮。將生成的二疊氮化物於高真空下乾燥 2 小時並用於下個步驟中不需進一步純化。將二疊氮化物(280 mg, 1 mmol)溶於 MeOH (5 mL)及 Et₃N(1.4 mL, 10 mmol)中並將生成的溶液置於 N₂下。於此溶液中加入 丙二硫醇(1.0 mL, 10 mmol)。將生成的混合物於 RT 下攪拌至隔夜並濃縮得到黏稠油狀物，將其於高真空下乾燥 2 小時，溶於乙醚(20 mL)並以 2M HCl 之乙醚溶液(10 mL, 20 mmol)處理。將生成的懸浮液以超音波處理 5 分

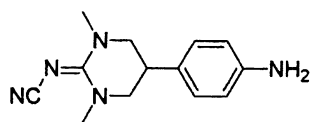
鐘及攪拌 5 小時。抽氣過濾收集所形成的沉澱並於真空下乾燥，得到 2-(4-溴-苯基)-丙-1,3-二胺二鹽酸鹽，將其用於下個步驟中不需進一步純化。將二鹽酸鹽 (302 mg, 1 mmol) 加到 Et₃N (0.7 mL, 5 mmol) 及 N-氰基二硫代亞胺碳酸二甲酯 (146 mg, 1.00 mmol) 之 EtOH (10 mL) 溶液中。將生成的混合物於 80 °C 加熱至隔夜。讓反應混合物冷卻至 RT 並再攪拌 2 小時。抽氣過濾收集所形成的沉澱，得到 92 mg (33%) 之標題化合物。質譜 (ESI, m/z): C₁₁H₁₁BrN₄ 之理論值 279.0 (M+H)，實測值 279.1。

b) 5-(4-溴苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺



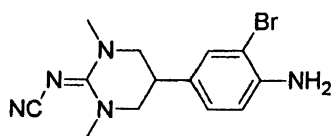
於 NaH (80 mg, 2 mmol) 之無水 DMF (10 mL) 懸浮液中於 0 °C 逐滴加入 5-(4-溴苯基)-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺 (279 mg, 1.00 mmol, 如前述步驟所製備) 之 DMF (5 mL) 溶液。將生成的混合物於 RT 攪拌 30 分鐘並冷卻回 0 °C，及以 MeI (0.24 mL, 4.0 mmol) 處理。讓反應混合物升溫至 RT 並攪拌 2 小時，以水 (10 mL) 稀釋及以 DCM (3 x 20 mL) 萃取。將 DCM 層組合，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮。將得到的固體懸浮於己烷中並以超音波處理 5 分鐘，抽氣過濾收集沉澱，173 mg, 62%。質譜 (ESI, m/z): C₁₃H₁₅BrN₄ 之理論值 307.0 (M+H)，實測值 307.4。

c) 5-(4-胺基-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺



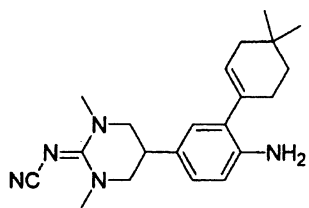
於含有三第三丁基膦 (5.0 mg, 0.025 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.3 mg, 0.0250 mmol)、 $\text{Zn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ (116 mg, 0.300 mmol) 及 LiCl (12.6 mg, 0.300 mmol) 之加旋轉蓋的小瓶中於 Ar 下加入 5-(4-溴-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺 (153 mg, 0.500 mmol, 如前述步驟所製備) 之 THE (1 mL) 溶液。然後將反應混合物於 60°C 攪拌至隔夜並冷卻至 RT 及以 1N HCl (0.2 mL) 處理。然後將讓反應混合物轉置於分液漏斗中, 以 DCM (10 mL) 稀釋及以 1N NaOH (5 mL) 清洗。將 DCM 層組合, 乾燥 (Na_2SO_4) 並濃縮。將得到的固體於矽膠上純化 (50%-100% EtOAc/己烷) 得到 40 mg, 33% 之標題化合物。質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5$ 之理論值 244.10 ($M+H$), 實測值 244.2。

d) 5-(4-氨基-3-溴-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺



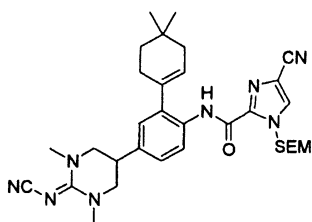
標題化合物係根據實例 1 步驟 (j) 之溴化製程, 使用 5-(4-氨基-苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺為起始物質所製備: 質譜 (ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_5$ 之理論值 322.1 ($M+H$), 實測值 322.2。

e) 5-[4-氨基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺



標題化合物係根據實例 3 步驟(a)之 Suzuki 偶合製程，使用 4,4-二甲基-環己-1-烯基硼酸及 5-(4-胺基-3-溴苯基)-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺所製備。質譜(ESI, m/z): $C_{21}H_{29}N_5$ 之理論值 352.2 (M+H)，實測值 352.4。

f) 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氟基亞胺基-1,3-二甲基-六氫-嘓啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺



將 5-[4-胺基-3-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-1,3-二甲基-四氫-嘓啶-2-亞基-氰胺 5-[4-胺基(如前述步驟所製備)與 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽(如實例 1 所製備)如實例 1 步驟(1)所述進行偶合，得到標題化合物：質譜(ESI, m/z): $C_{32}H_{44}N_8O_2Si$ 之理論值 601.3 (M+H)，實測值 601.3。

g) 4-氟基-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氟基亞胺基-1,3-二甲基六氫-嘓啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺三氟醋酸鹽

標題化合物係由 4-氟基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基

基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[4-(2-氰基亞胺基-1,3-二甲基-六氫-嘧啶-5-基)-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-苯基]-醯胺(如前述步驟所製備)如實例 7 步驟(e)之描述所合成：¹H-NMR (CD₃OD； 400 MHz)：S 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.82 (br s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.25 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)；質譜(ESI, m/z)：Calcd. for C₂₆H₃₀N₈O 之理論值 471.2 (M+H)，實測值 471.3。

IV. 結果

螢光偏極競爭免疫分析

使用螢光偏極競爭免疫分析

使用自身磷酸化螢光偏極競爭免疫分析於合成的 CSF-1R555 568 胜肽(SYEGNSYTFIDPTQ)上測量化合物對酪胺酸之 CSF-1R 磷酸化之抑制作用。此分析係在黑色 96 孔微量盤(型號 42-000-0117, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)中進行。於每個孔槽中將 5 μ L 的化合物(4% DMSO 溶液)與 2 μ L 的 3.5 nM CSF-1R、25 mM MgCl₂ 之分析緩衝液(100 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 0.01% Tween-20)及 2 μ L 的 1540 μ M 胜肽之分析緩衝液混合。激酶之反應係藉由加入 1 μ L 的 10 mM ATP 分析緩衝液引發。10 μ L 反應混合物之最終濃度為 100 mM HEPES、pH 7.5、1 mM DTT、0.01% Tween-20、2% DMSO、308 μ M SYEGNSYTFIDPTQ、1 mM ATP、5 mM MgCl₂ 及 0.7 nM CSF-1R。

各測定盤包含正性及負性對照的孔槽，其中係以 4% DMSO 之分析緩衝液取代化合物；此外，在反應開始前於正性對照的孔槽中加入 1.2 μ L 之 50 mM 乙二胺四醋酸(EDTA)。

將測定盤加蓋並於室溫下培養 80 分鐘。加入 1.2 μ L 的 50 mM EDTA 使反應停止。然後於各孔槽中加入 1:1:3 之 10X 抗磷酸化酪胺酸、10X PTK 氯色追蹤劑及 FP 稀釋緩衝液之混合物(型號# P2837, Invitrogen, Carlsbad, CA)。將測定盤加蓋，於室溫培養 30 分鐘並於分析盤式判讀機上讀取螢光偏極度。儀器之設定為：485 nm 激發光；530 nm 發射光，帶有 505 nm 切斷濾光片；Z 高度：孔槽一半；G 因子：0.93。在這些條件下，正性及負性對照之螢光偏極值分別約為 390 及 160，並將其用於定義 100%及 0%之 CSF-1R 反應抑制性。所提出之 IC₅₀ 值為至少三次測量之平均。

CSF-1-驅動之小鼠骨髓衍生巨噬細胞分析

將小鼠骨髓置於添加 10% FCS(胎牛血清)及 50 ng/ml 重組小鼠 CSF-1 之 α -MEM 的細菌盤中培養進行衍生。在第六天，將巨噬細胞由盤中分離出，清洗及再懸浮於含 10% FCS 之 α -MEM 中至 100,000 細胞/ml。於 96 孔的培養培盤之各孔中加入 100 μ L 之細胞懸浮液。孔槽中進一步補充加入 50 μ L 含 15 ng/ml CSF-1、3 μ M 吲哚美辛(Indomethacin)及試驗化合物 3X 連續稀釋液之培養基。將細胞於 37°C 及 5% CO₂ 下培養 30 小時。在最後的 6 小時期間，於培養中添加 30 μ L 含 1:500 溴脫氧尿苷(BrDU)稀釋液之培養基。在培養終了期間，將培養基移出，以 200 固定溶液取代於室

溫下放置30分鐘。然後由盤中移除固定溶液並將測定盤風乾。將BrDU併入固定、乾燥的細胞使用Exalpha公司(Watertown MA)專一性ELISA(型號X1327K)定量。背景值係由無BrDU試劑之孔槽中測出。IC₅₀值係以無化合物存在、經CSF-1刺激細胞所的發出訊號為基準來計算。

表 1 係列出各別的本發明化合物之分析結果。

表1

實例 編號	IC ₅₀ (MM)	mCSF 驅動增生 BMDM(小鼠)(μ M)
1	0.001	0.01
3	0.001	0.007
4	0.003	0.07
5	0.003	0.06
6	0.01	0.06
7	0.001	0.01
8	0.0004	0.003
9	0.001	0.005
10	N/A	0.1
11	0.002	0.002
12	0.003	0.04
13	0.002	0.1
14	0.001	0.004
15	>0.3	N/A
54	0.00042	0.039

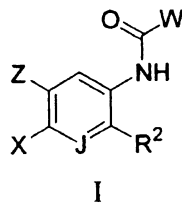
在前述說明中以說明為目的提供實例來教導本發明原理之同時，應了解，本發明之施行包含了所有常見

的變化，調整及/或修正，如同在下列申請專利範圍及其同等之範圍內。

於上述說明中所揭示之所有的刊物其全文係以引用的方式併入本文中。

五、中文發明摘要：

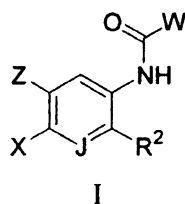
本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶，特別是c-fms激酶之式I化合物：



其中 Z、X、J、R² 及 W 係如說明書中所述，以及其溶劑化物、水合物、互變異構物及醫藥上可接受鹽類。亦提供以式 I 化合物治療自體免疫疾病、及具發炎成份之疾病；治療卵巢癌、子宮癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、大腸癌、胃癌、毛細胞白血病之轉移；及治療疼痛包括由腫瘤轉移或骨關節炎所引起之骨骼疼痛或內臟、發炎性及神經性疼痛；以及骨質疏鬆症、柏哲德氏症(Paget's disease)及其他骨再吸收介導之疾病，包括類風濕性關節炎及其他形式之炎性關節炎、骨關節炎、人工關節失效、蝕骨性惡性腫瘤、骨髓瘤及腫瘤轉移至骨骼之方法。

六、英文發明摘要：

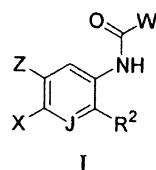
The invention is directed to compounds of Formula I:



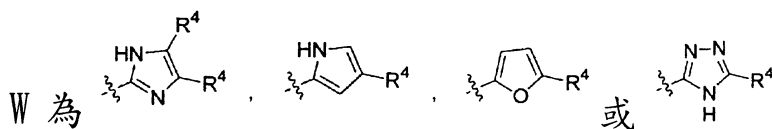
wherein Z, X, J, R^2 and W are set forth in the specification, as well as solvates, hydrates, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit protein tyrosine kinases, especially c-fms kinase. Methods of treating autoimmune diseases; and diseases with an inflammatory component; treating metastasis from ovarian cancer, uterine cancer, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, colon cancer, stomach cancer, hairy cell leukemia; and treating pain, including skeletal pain caused by tumor metastasis or osteoarthritis, or visceral, inflammatory, and neurogenic pain; as well as osteoporosis, Paget's disease, and other diseases in which bone resorption mediates morbidity including rheumatoid arthritis, and other forms of inflammatory arthritis, osteoarthritis, prosthesis failure, osteolytic sarcoma, myeloma, and tumor metastasis to bone with the compounds of Formula I, are also provided.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物：



其中：



其中 $R^4 = \text{H}$ 、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 CONR^6R^7 、 $\text{C}\equiv\text{CR}^8$ 或 CN；

其中 $R^5 = \text{H}$ 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；

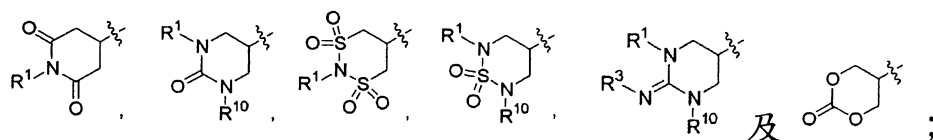
$R^6 = \text{H}$ 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；

$R^7 = \text{H}$ 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；及

$R^8 = \text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^2 為環烷基、經螺-取代之環烯基、雜環基、經螺-取代之哌啶基、噻吩基、二氫磺醯基哌喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二氫哌喃基噻唑基，其任一項可獨立地經一或二個下列各基取代：氯、氟、羥基、 $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基及 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

X 係由下列組成之群中選出：



其中 R^1 及 R^{10} 係獨立地為 H、 $-\text{CH}_3$ 或視需要經 1 或 2 個下列之基取代之 $-\text{C}_2-\text{C}_5$ 烷基：Me、Et、OH、 NH_2 、 NHMe 、 NMe_2 、 NHEt 、 NEt_2 、吡咯啶基、吡啶基、嗎啉基、 CONH_2

或 COOH，而當任何二個雜原子與該 C₂ 至 C₅ 烷基基團相連結時，則在其間至少有二個碳原子存在，及

R³ 為 -SO₂Me、SO₂Et、-CO₂R⁹、-NO₂ 或 -CN；

其中 R⁹ = H 或 C₍₁₋₃₎ 烷基；

Z 為 H、F、Cl、Br、C₁-C₃ 烷基或 -CH₂OH；及

J 為 CH 或 N；或

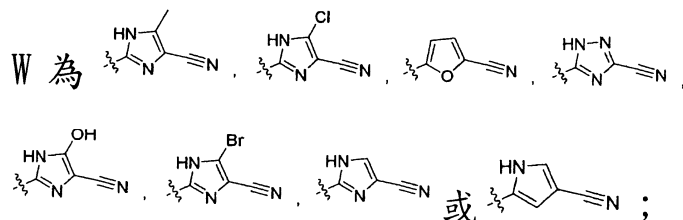
或其溶劑化物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

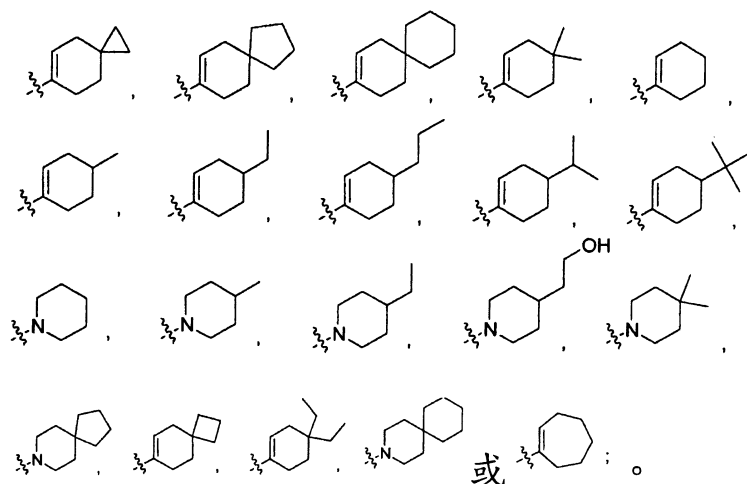
R² 為係由下列組成之群中選出：

環己烯基、4,4-二甲基環己烯基、4,4-二乙基環己烯基、4-甲基環己烯基、4-乙基環己烯基、4-正丙基環己烯基、4-異丙基環己烯基及 4-第三丁基環己烯基、環庚烯基、螺[2.5]辛-5-烯基、螺[3.5]壬-6-烯基、螺[4.5]癸-7-烯基、螺[5.5]十一-2-烯基、3-氮雜-螺[5.5]十一烷基、8-氮雜-螺[4.5]癸烷基、4-甲基哌啶基、4-乙基哌啶基、4-(1' 羥基乙-2' 基)哌啶基及 4,4 二甲基哌啶基、噻吩基、二氫磺醯基哌喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基及二氫哌喃基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

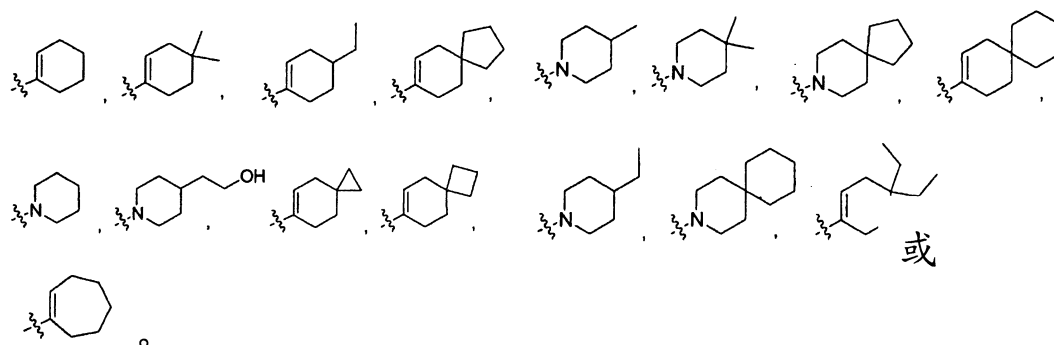


R² 為

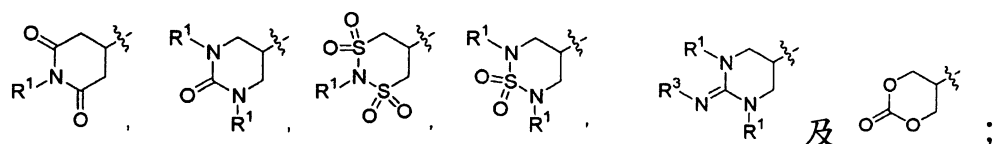


4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

R^2 為



X 係由下列組成之群中選出：



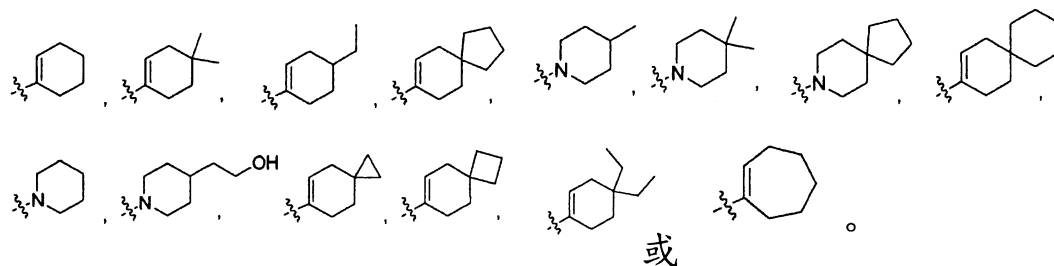
其中 R^1 為 H、 $-CH_3$ 或視需要經 1 或 2 個下列之基取代之 $-C_2-C_5$ 烷基：Me、Et、OH、 NH_2 、NHMe、NMe₂、NHEt、NEt₂、吡咯啉基、吡啶基、嗎啉基、CONH₂ 或 COOH，而當任何二個雜原子與該 C_2-C_5 烷基基團相連結時，則在其間至少有二個碳原子存在；

R^3 為 $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

其中 $R^9 = H$ 或 $C_{(1-3)}$ 烷基；及

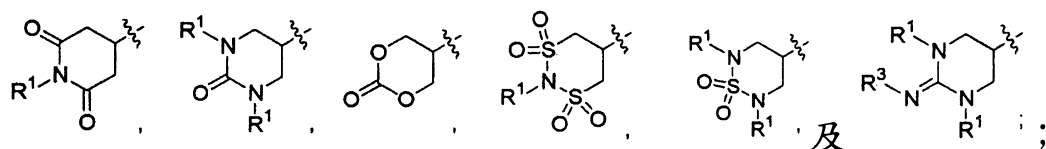
Z 為 H、C₁-C₃ 烷基或 -CH₂OH。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

 R^2 為

Z 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

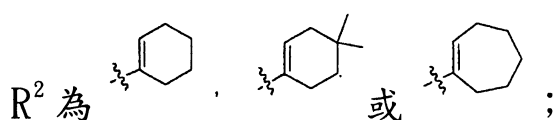
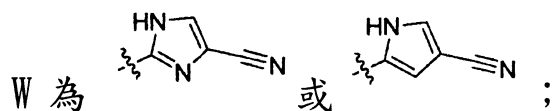
X 係由下列組成之群中選出：



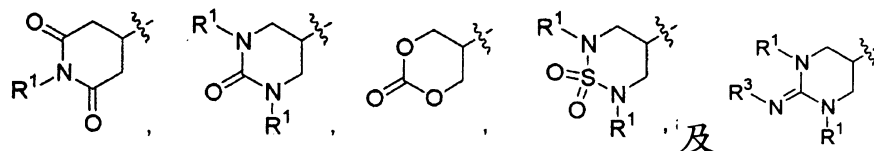
其中 R^1 為 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_3$ ；及

R^3 為 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：



X 係由下列組成之群中選出：

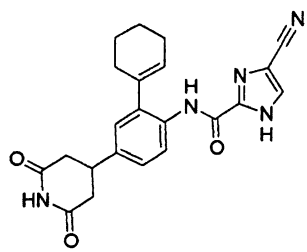


其中 R1 為 H 或 -CH₃；及

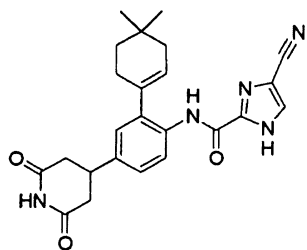
R3 為 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。

7. 一種由下列組成之群中選出之化合物：

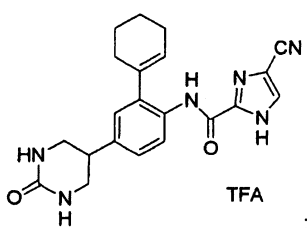
200811162



;



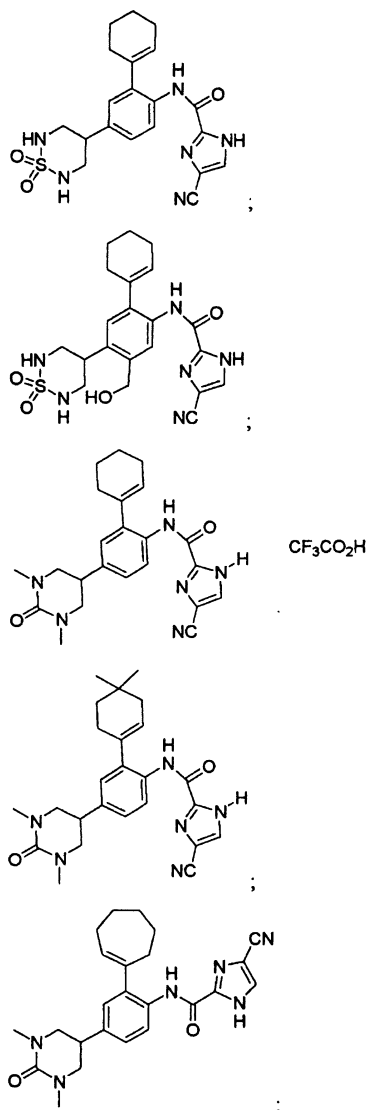
;



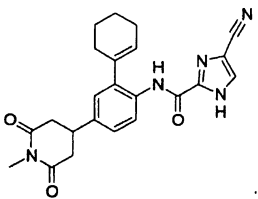
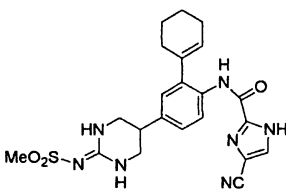
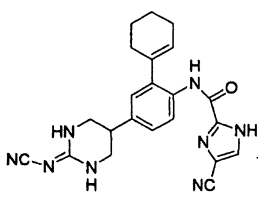
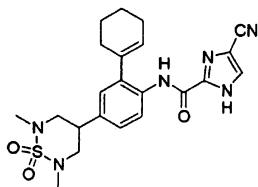
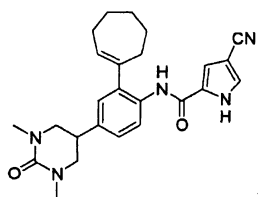
TFA

;

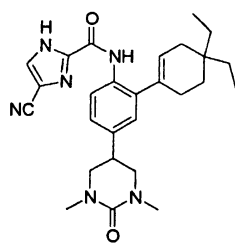
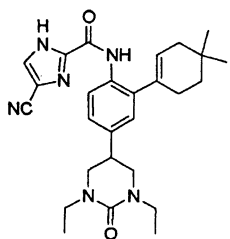
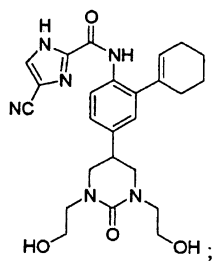
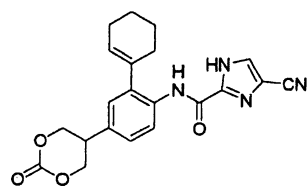
200811162



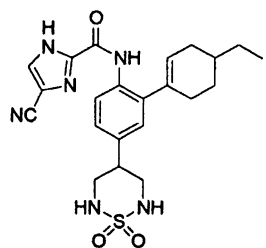
200811162



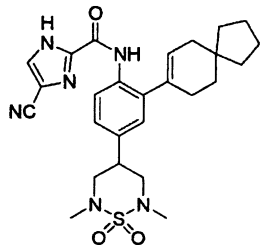
200811162



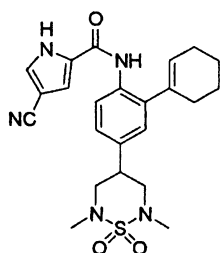
200811162



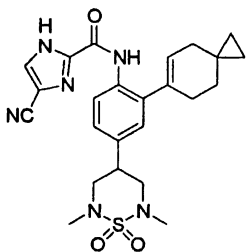
;



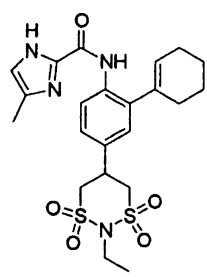
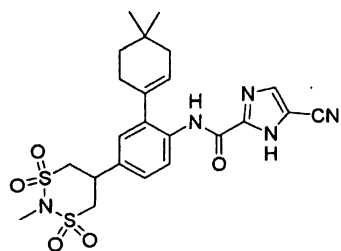
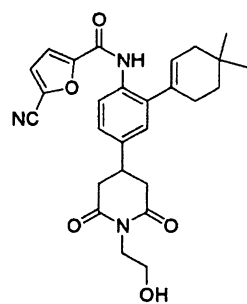
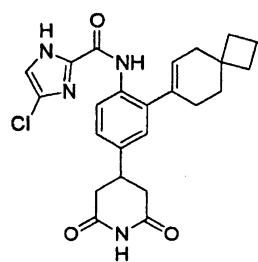
;



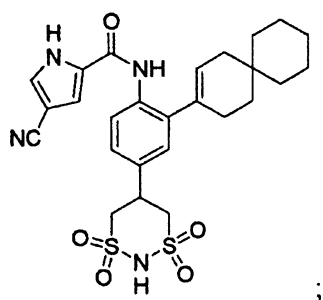
;



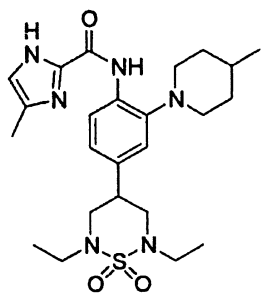
;



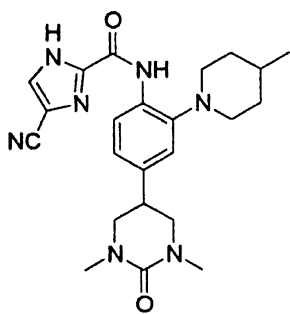
200811162



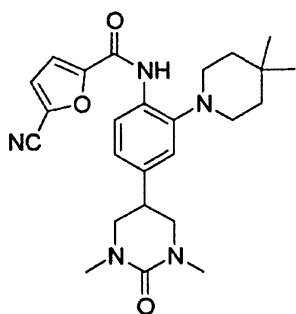
;



;

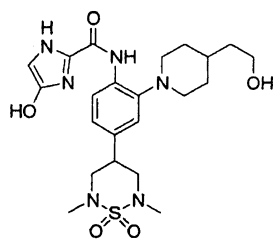
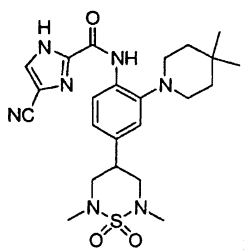
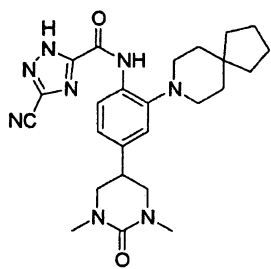
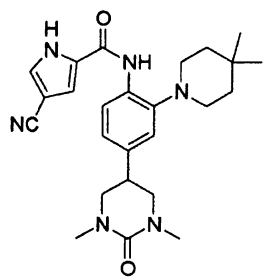


;

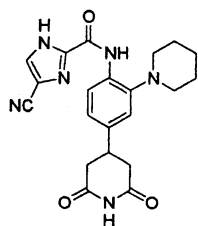


;

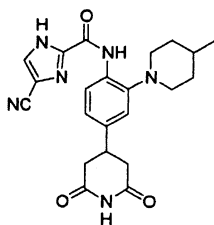
200811162



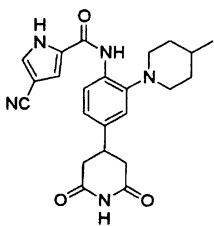
200811162



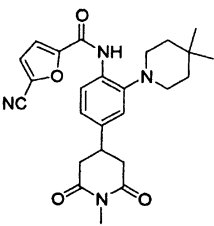
;



;

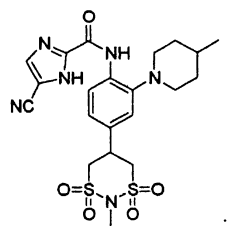


;

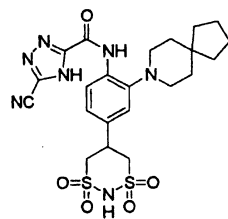


;

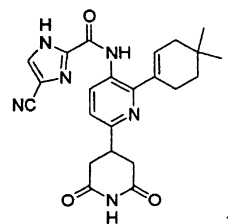
200811162



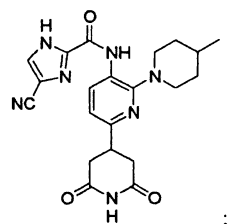
;



;

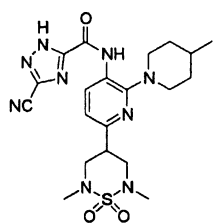
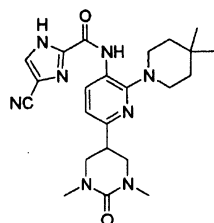
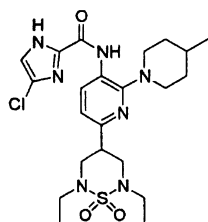
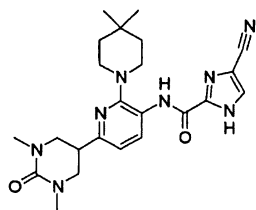


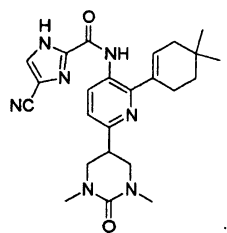
;



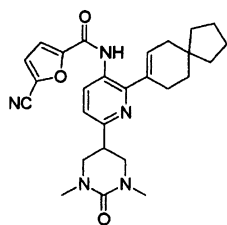
;

200811162

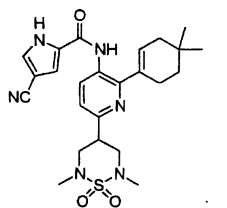




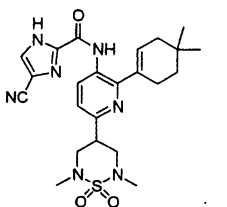
;



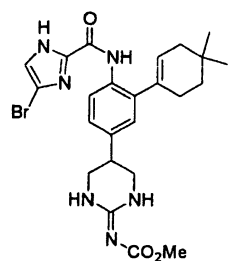
;



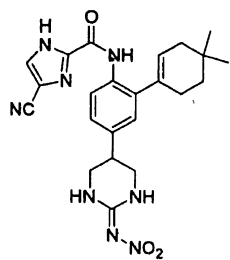
;



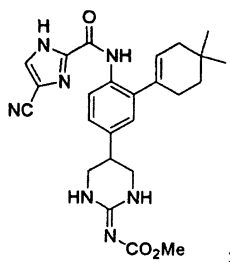
;



;



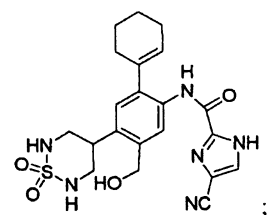
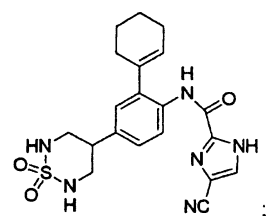
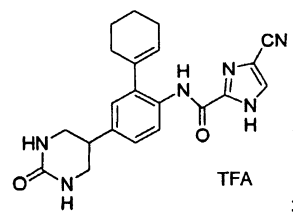
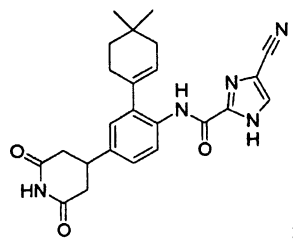
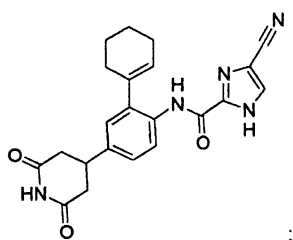
;



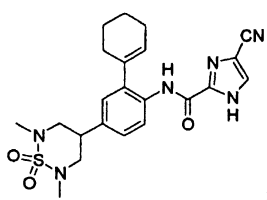
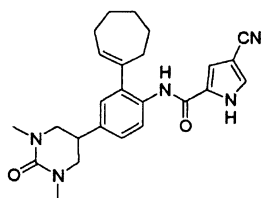
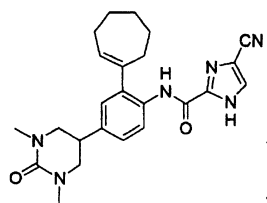
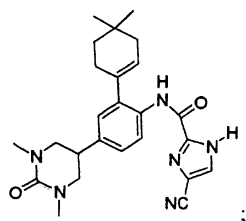
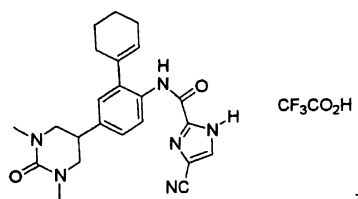
;

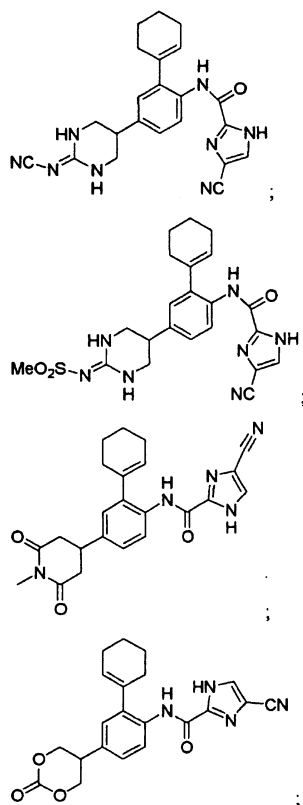
及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。

8. 一種如申請專利範圍第 7 項之化合物，其係由下列組成之群中選出：



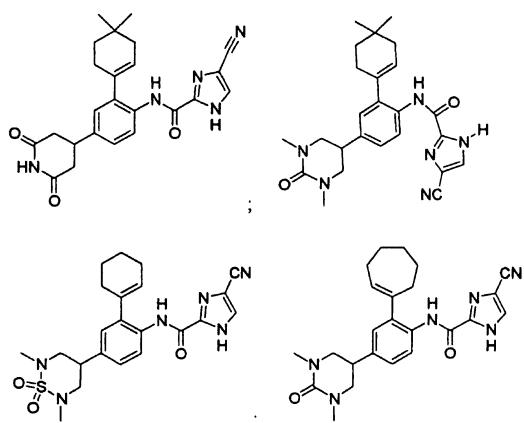
200811162





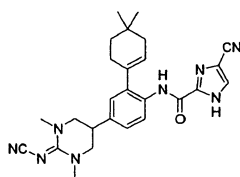
及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。

9. 一種如申請專利範圍第 8 項之化合物，其係由下列組成之群中選出：



及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。

10. 一種化合物，其為



及其溶劑化物、水合物、互變異構物和醫藥上可接受鹽類。

11. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥上可接受載劑。

12. 一種醫藥劑型，其包含醫藥上可接受載劑及從約 5 mg 至約 10g 之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物。

13. 如申請專利範圍第 11 項之劑型，係適用於非經腸或口服給藥。

14. 一種抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之方法，其包含將激酶與一有效抑制量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物接觸。

15. 如申請專利範圍第 13 之方法，其中該蛋白質酪胺酸激酶為 c-fms。

16. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物發炎之醫藥品。

17. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物癌症之醫藥品。

18. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物心血

管疾病之醫藥品。

19. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物具發炎成份之疾病之醫藥品，其中該疾病係由下列組成之群中選出：腎絲球腎炎、發炎性腸道疾病、人工關節失能、類肉瘤、充血性阻塞性肺疾病、特發性肺纖維化、氣喘、胰臟炎、HIV 感染、乾癬、糖尿病、腫瘤有關的血管新生、老化有關的黃斑部退化、糖尿病視網膜病變、再狹窄、精神分裂症或阿茲海默失智症。
20. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物由下列組成之群中選出之疼痛之醫藥品：由腫瘤轉移或骨關節炎所引起之骨骼疼痛，或內臟、發炎性及神經性疼痛。
21. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療骨質疏鬆症、柏哲德氏症(Paget's disease)及其他骨再吸收介導之疾病，包括類風濕性關節炎及其他炎性關節炎形式、骨關節炎、人工關節失效、蝕骨性惡性腫瘤、骨髓瘤及腫瘤轉移至骨骼之醫藥品。
22. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造供治療及預防哺乳動物卵巢癌、子宮癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、大腸癌、胃癌、毛細胞白血病轉移之醫藥品。
23. 一種治療上有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項

之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物由下列組成之群中選出之自體免疫疾病之醫藥品：全身性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎及其他形式之發炎性關節炎、乾癬、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化症或葡萄膜炎。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

