



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000476 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098103478

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/06 美國 61/026,563

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)  
英國

(72)發明人：卡拉漢 詹姆斯 CALLAHAN, JAMES FRANCIS (US)；林國良 LIN, GUOLIANG (CN)；萬澤紅 WAN, ZEHONG (CN)；嚴洪興 YAN, HONGXING (CN)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 343 頁

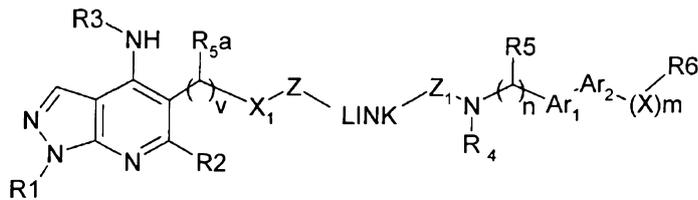
(54)名稱

雙重藥效團－PDE4－蕁毒鹼拮抗劑（一）

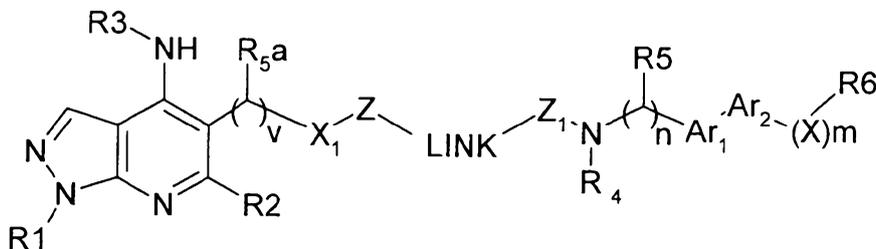
DUAL PHARMACOPHORES-PDE4-MUSCARINIC ANTAGONISTICS

(57)摘要

本發明係有關新穎式(I)之化合物和其醫藥上可接受的鹽、



醫藥組成物及彼等作為具有抵抗 PDE4 和蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)之抑制活性的雙重藥效團且因此可用於治療呼吸道疾病之用途。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000476 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098103478

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)*

*A61K31/519 (2006.01)*

*A61P11/00 (2006.01)*

*A61P11/06 (2006.01)*

(30)優先權：2008/02/06

美國

61/026,563

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：卡拉漢 詹姆斯 CALLAHAN, JAMES FRANCIS (US)；林國良 LIN, GUOLIANG

(CN)；萬澤紅 WAN, ZEHONG (CN)；嚴洪興 YAN, HONGXING (CN)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 343 頁

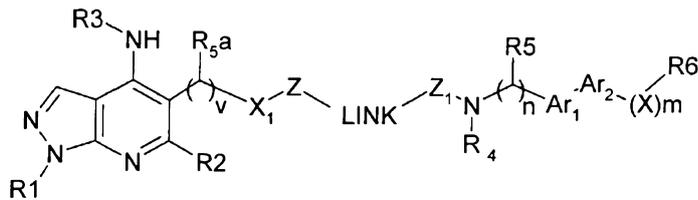
(54)名稱

雙重藥效團－PDE4－蕁毒鹼拮抗劑 (一)

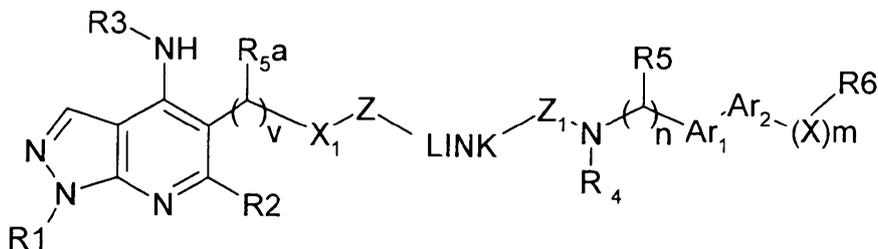
DUAL PHARMACOPHORES-PDE4-MUSCARINIC ANTAGONISTICS

(57)摘要

本發明係有關新穎式(I)之化合物和其醫藥上可接受的鹽、



醫藥組成物及彼等作為具有抵抗 PDE4 和蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)之抑制活性的雙重藥效團且因此可用於治療呼吸道疾病之用途。



(I)

## 六、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

## 發明領域

5 本發明係關於新穎式(I)之化合物或其鹽、其製備方法、可用於此等方法之中間物、及包含該等化合物或鹽類之醫藥組成物。本發明也關於這些化合物或其鹽在治療上之用途，例如作為磷酸二酯酶型 IV (PDE4)之抑制劑及作為蕁毒鹼乙醯膽鹼受體之拮抗劑(mAChRs)，且可用於呼吸道疾病包括抗發炎和過敏性病例如慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、氣喘、鼻炎(例如過敏性鼻炎)、  
10 異位性皮膚炎或牛皮癬之治療及/或預防。

## 【先前技術】

## 發明背景

15 在末梢及中樞神經系統中從膽鹼能神經元釋出的乙醯膽鹼經由與主要兩種乙醯膽鹼受體 - 菸鹼及蕁毒鹼乙醯膽鹼受體作用而影響許多不同的生物過程。蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)屬於 G-蛋白質偶合受體的超級家族，其具有七個跨膜區。mAChRs 有稱為 M1-M5  
20 之五種亞型且各為獨特基因之產物，這五個亞型各顯示獨特的藥理性質。蕁毒鹼乙醯膽鹼受體廣泛分布在脊椎動物器官中且這些受體可調節抑制及激發作用二者。例如在發現於氣道之平滑肌中，M3 mAChRs 調節收縮反應。評論文獻請參考 Caulfield (1993 Pharmac. Ther. 58 :  
25 319-79)。

在肺中，mAChRs 是位在氣管及支氣管內之平滑肌、黏膜下腺及副交感神經神經結中。蕁毒鹼受體密度在副交感神經神經結中最大且然後密度從黏膜下腺下降至氣管及然後支氣管平滑肌。蕁毒鹼受體在肺泡中幾乎不存在。對於 mAChR 在肺中的表現及作用之評論，請參見 Fryer and Jacoby (1998 Am J Respir Crit Care Med 158(5, pt 3)S 154-60)。

三種亞型的 mAChRs 已被鑑別為在肺部是重要的，M1、M2 及 M3 mAChRs。M3 mAChRs 位在氣道平滑肌，調節肌肉收縮。M3 mAChRs 的刺激經由刺激性 G 蛋白質 Gq/11(Gs)的結合活化酵素磷酸酶 C，導致釋出磷脂醯基肌醇-4,5-雙磷酸酯，造成收縮性蛋白質的磷酸化。M3 mAChRs 也被發現在肺部黏膜下腺。此 M3 mAChRs 群體的刺激造成黏液分泌。

M2 mAChRs 組成約 50-80%的氣道平滑肌上之乙醯膽鹼受體群體。雖然精確的功能仍未知，但其經由抑制 cAMP 產生來抑制氣道平滑肌的兒茶酚胺性放鬆。神經元 M2 mAChRs 位於後神經節的副交感神經。在正常生理條件下，神經元 M2 mAChRs 提供乙醯膽鹼從副交感神經釋出的嚴格控制。抑制性 M2 mAChRs 也被證實在某些物種之肺部的交感神經上。這些受體抑制腎上腺素的釋出，因此減少對肺的交感神經輸入。

M1 mAChRs 被發現於肺部副交感神經腺體，其中它們的功能為增進神經傳導。這些受體也定位於末梢肺部薄壁組織，然而其在薄壁組織中的功能為未知。

在各種不同病理生理狀況中已注意到毒蕁鹼乙醯

膽鹼受體在肺部的功能障礙。特別地，在氣喘及慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)中，發炎狀況導致在供應肺部平滑肌之副交感神經上的抑制性 M2 毒蕈鹼乙醯膽鹼自動受體功能的喪失，造成迷走神經刺激後增加乙醯膽鹼釋放(Fryer 等人，1999 Life Sci 64(6-7)449-55)。此 mAChR 功能障礙造成由 M3 mAChRs 之增加刺激所調節的氣道過度敏感及過度反應。

最近的文獻已集中於在肺中之非神經元型膽鹼能系統，其中有領先文獻支持蕈毒鹼受體在呼吸道疾病例如氣喘和 COPD 中調節免疫調節和發炎功能之角色。許多膽鹼能訊息傳遞之成份已被報告為包含在肺之發炎和駐留(resident)細胞中，包括在淋巴細胞、肺泡巨噬細胞、肥胖細胞和上皮細胞上之蕈毒鹼受體表現。乙醯膽鹼單獨地為副交感神經系統之神經傳導物的觀點現在被質疑，增加中之證據提議其在宿主防禦和呼吸道發炎中具有不可缺少的作用。對於全部評論參見 Gwilt 等人，2007 (Gwilt CR. 等人，The non-neuronal cholinergic system in the airways: An unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? Pharmacol. Ther. 2007; 115: 208-222)和 Kummer & Lips 2006 (Kummer W 和 Lips KS. KS. Non-neuronal acetylcholine release and its contribution to COPD pathology. Drug Discovery Today : Disease Mechanisms 2006; 3 : 47-52)。此領先科學之結果暗示抗膽鹼能拮抗劑可具有很廣泛的用於具有抗發炎之呼吸道疾病和改良疾病的活性之治療可能性以及已為大家接受的利用性如支氣管擴張

劑。

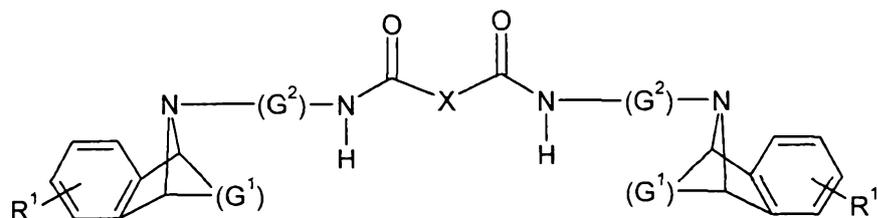
COPD 是一種不精確的用語，其包含各種漸進性的健康問題，包括慢性支氣管炎、慢性細支氣管炎及肺氣腫，並且其為世界之死亡率及發病率的主要原因。抽煙為 COPD 發展的主要危險因素；單在美國近 5 千萬人抽煙，且估計每天有 3,000 人從事該嗜好。結果，預期 COPD 在 2020 時為排名前五名的全球健康負擔。吸入抗膽鹼能醫療目前被視為 COPD 第一線醫療之“黃金標準”(Pauwels 等人，Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163 : 1256-1276)。

雖然有許多證據支持抗膽鹼能治療使用於治療氣道高反應性疾病，但相當少的抗膽鹼能化合物可在臨床上使用於肺適應症。異丙托溴銨 (Ipratropium Bromide)(Atrovent©；及 Combivent©，與沙丁胺醇 (albuterol)組合)是少數幾個市售治療氣道高反應性疾病之吸入性抗膽鹼能劑之一。同時此化合物為有效力的抗毒蕈鹼試劑，其作用短暫，且因此必須投藥每日多到四次以便提供 COPD 病人之舒解。在許多國家中，最近核准長效性抗膽鹼能噻托溴銨 (Tiotropium Bromide)(Spiriva©)。

因為 mAChRs 廣泛分佈於身體中，區域性及/或局部性對呼吸道投用抗乙醯膽鹼能劑是特別有利的，因為其可降低欲利用藥劑之劑量。而且，設計具有長期作用且特別是維持在受體或肺的局部活性藥劑之能力，將可避免見於全身性抗膽鹼能使用之不要的副作用。

WO 2004/091482 揭述一種具有抗-蕈毒鹼受體活性

之二聚合雙環胺衍生物：

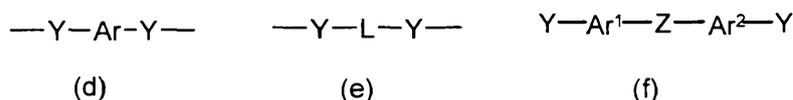


其中，尤其，X 表示式(d)或(e)之基：



5 Y 係選自由一鍵、OR<sup>2</sup>、SR<sup>2</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 和 C<sub>1-4</sub> 烷基；  
及 L 表示一鍵、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基所組成之群組。

WO 2005/095407 也揭示一種具有抗-蕁毒鹼受體活性之與上述相似的二聚合雙環胺衍生物，其中尤其，X 為式(d)、(e)和(f)之基：



10

Y 係獨立地選自由一鍵、O、S、NR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> 烷基-、及 C<sub>1-4</sub> 烷基-所組成之群組；各烷基可包含選自 O、NR<sup>2</sup> 或 S 之雜原子；及

15

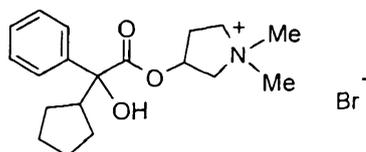
Z 表示一鍵、O、NR<sup>2</sup>、S、C<sub>1-4</sub> 亞烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷基。

20

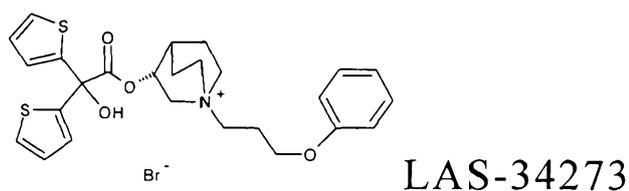
其他 mAChR 拮抗劑，結構上非二聚合，可發現於  
WO 2004/012684；WO 2005/009439；WO 2005/09362；  
WO 2005/09440；WO 2005/037280；WO 2005/037224；  
WO 2005/046586；WO 2005/055940；WO 2005/055941；  
WO 2005/067537；WO 2005/087236；WO 2005/086873；  
WO 2005/094835；WO 2005/094834；WO 2005/094251；

WO 2005/099706 ; WO 2005/104745 ; WO 2005/112644 ;  
 WO 2005/118594 ; WO 2006/005057 ; WO 2006/017767 ;  
 WO 2006/017768 ; WO 2006/050239 ; WO 2006/055503 ;  
 WO 2006/055553 ; WO 2006/062931 ; WO 2006/062883 ;  
 5 WO 2006/065788 ; WO 2006/065755 ; WO 2007/018514 ;  
 WO 2007/018508 ; WO 2007/016639 ; WO 2007/016650 ;  
 及 WO 2007/022351 。

10 NVA237 (甘羅溴銨(glycopyrrolate)) 甘羅溴銨或格隆溴銨(glycopyrronium bromide) , 具有抗膽鹼能和抗蕈毒鹼性質之四級銨衍生物。其已被 Novartis 發展用於 COPD 之每天一次治療。



15 LAS-34273 , 也稱為阿地溴銨 (aclidinium bromide), 為由 Almirall 發明且咸信發展用於治療 COPD 之 3 期的四級銨抗膽鹼能蕈毒鹼 M3 拮抗劑。



20 有關於 PDE4 部分：US 3,979,399、US 3,840,546 和 US 3,966,746 (E.R.Squibb & Sons) 揭示吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲醯胺類之 4-胺基衍生物，其中 4-胺基 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

可為非環胺基，其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 可各自為氫、低級烷基(例如丁基)、苯基、等等；NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 或者可為 3-6-員雜環基例如吡咯啉基、哌啉基和哌啶基。該等化合物被揭示為可用作精神安定劑、止痛劑和降血壓劑之中樞神經系統抗憂鬱劑。

US 3,925,388、US 3,856,799、US 3,833,594 和 US 3,755,340 (E.R.Squibb & Sons) 揭示吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸類和酯類之 4-胺基衍生物。該等化合物被提及為可用作鎮靜劑或寧神劑之中樞神經系統憂鬱劑，同樣地具有抗發炎和鎮痛性質。該等化合物被提及為增加腺苷-3',5'-環單磷酸之細胞內濃度和用於減輕氣喘之症狀。

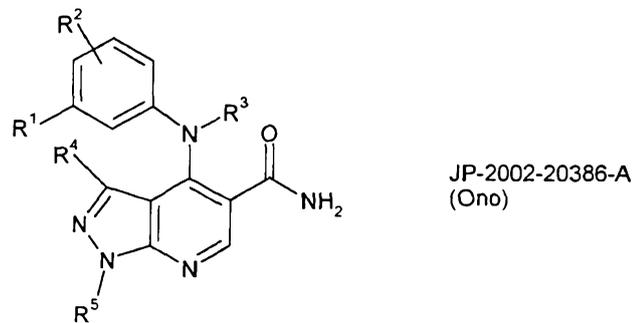
H. Hoehn 等人，J. Heterocycl. Chem, 1972, 9(2), 235-253 揭示一系列的具有 4-羥基、4-氯、4-烷氧基、4-胍基、及 4-胺基取代基之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸衍生物。在此揭示 4-(正-丁基胺基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]-吡啶-5-甲酸乙酯；此化合物為卡他唑酯 (Cartazolate)。

化合物曲卡唑酯(tracazolate)，4-(正-丁基胺基)-1-乙基-6-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]-吡啶-5-甲酸乙酯，以抗焦慮劑而知名(例如參見 J.B. Patel 等人，Eur. J. Pharmacol., 1982, 78, 323)。其他 1-取代之 4-(NH<sub>2</sub> 或 NH-烷基)-1H-吡啶并[3,4-b]-吡啶-5-甲酸酯類和醯胺類在 T.M. Bare 等人，J. Med. Chem., 1989, 32, 2561-2573 中被揭示為可能的抗焦慮劑。

CA 1003419、CH 553 799 和 T.Denzel, Archiv der

Pharmazie, 1974, 307(3), 177-186 揭示在 1-位置未經取代之 4,5-二經取代之 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

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



JP-2002-20386-A 之化合物被陳述為具有 PDE4 抑制活性且有效預防及/或治療發炎性疾病和許多其他疾病。

10 具有 5-C(O)NH<sub>2</sub> 取代基之 1,3-二甲基-4-(芳胺基)-吡唑并[3,4-b]吡啶(與該等在 JP-2002-20386-A 中相似或相同)在下列文獻中被小野藥品工業公司(Ono Pharmaceutical Co.)之作者揭示為口服活性 PDE4 抑制劑：H. Ochiai 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, vol. 14(1), pp. 29-32。這些和相似化合物作為口服活性  
15 PDE4 抑制劑之全部論文為：H. Ochiai 等人，Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(15), 4089-4100, 和 H. Ochiai 等人，Chem. Pharm. Bull., 2004, 52(9), 1098-1104。

20 EP 0 076 035 A1(美國 ICI)揭示作為可用作減輕焦慮和緊張狀態的寧神劑或鎮靜劑之中樞神經系統抗憂鬱劑的吡唑并[3,4-b]吡啶衍生物。

J.W. Daly 等人，Med. Chem. Res., 1994, 4, 293-306

和 D. Shi 等人，Drug Development Research，1997，42，41-56 揭示一系列之 4-(胺基)取代之 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸衍生物，包括 4-環戊基胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯，及其於 A<sub>1</sub>-和 A<sub>2A</sub>-腺苷受體之親和性和拮抗劑活性，且後一論文揭示它們在 GABA<sub>A</sub>-受體通道之各種結合位置的親和性。S. Schenone 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett.，2001，11，2529-2531，和 F. Bondavalli 等人，J. Med. Chem.，2002，45(22)，pp. 4875-4887 揭示一系列之作為 A<sub>1</sub>-腺苷受體配位體之 4-胺基-1-(2-氯-2-苯基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯類。

WO 02/060900 A2 明顯揭示，作為治療過敏性、發炎性或自體免疫失調或疾病之 MCP-1 拮抗劑，一系列具有 -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 取代基之雙環雜環化合物，包括具有 -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基作為 5-取代基且在 1-、3-、4-、及/或 6-位置視需要經取代之噁唑并[5,4-b]吡啶類和 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶類(名為吡唑并[5,4-b]吡啶類)。具有 -C(O)NH<sub>2</sub> 取代基替代 -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 取代基之雙環雜環化合物在 WO 02/060900 中據說是作為在 -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 取代之化合物的合成中的中間物。參見 WO 02/081463 A1 的相似 MCP-1 拮抗劑。

WO 00/15222 (Bristol-Myers Squibb) 特別揭示尤其是在環系統之 5-位置具有 C(O)-X<sub>1</sub> 基和在 4-位置之 E<sub>1</sub> 基的吡唑并[3,4-b]吡啶。尤其，X<sub>1</sub> 可例如為 -OR<sub>9</sub>、-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)或 -N(R<sub>5</sub>)(-A<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>)，和 E<sub>1</sub> 可例如為 -NH-A<sub>1</sub>-

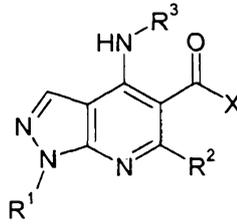
環烷基、-NH-A<sub>1</sub>-取代之環烷基或-NH-A<sub>1</sub>-雜環；其中 A<sub>1</sub> 為 1 至 10 個碳的伸烷基或經取代之伸烷基橋聯和 A<sub>2</sub> 可例如為直接鍵或 1 至 10 個碳的伸烷基或經取代之伸烷基橋聯。該等化合物被揭示為可用作 cGMP 磷酸二酯酶(特別是 PDE 型 V)之抑制劑，且用於治療各種 cGMP-有關之疾病例如勃起障礙。

H. de Mello, A. Echevarria, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(22), 5427-5432, 揭示 4-苯胺基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 5-羧酸 3-甲酯或 3-苯酯類作為可能的抗利什曼原蟲(Leishmania)藥。

WO 2004/056823 A1 (PCT/EP2003/014867, 申請於 2003 年 12 月 19 日, 公開於 2004 年 7 月 8 日, 葛蘭素集團公司), 且其以全文以引用方式合於本文中, 揭示和主張具有 4-NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> 基(R<sup>3a</sup> 較佳地為 H)且在吡唑并[3,4-b]吡啶之 5-位置具有 Het 基的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物或其鹽, 其中 Het 通常為 5-員視需要經取代之雜芳基。

WO 2004/056823 A1 也揭示這些化合物作為 PDE4 抑制劑和用於治療及/或預防尤其是 COPD、氣喘或過敏性鼻炎之用途。

WO 2004/024728 A2 (PCT/EP2003/011814, 申請於 2003 年 9 月 12 日, 公開於 2004 年 3 月 25 日, 葛蘭素集團公司), 揭示具有下列通式之吡唑并[3,4-b]吡啶。

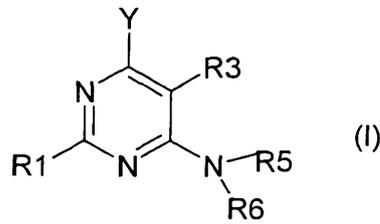


在 WO 2004/024728 A2 中，吡唑并[3,4-b]吡啶化合物被揭示為 PDE4 之抑制劑。WO 2004/024728 和 WO  
 5 2004/056823 被記錄在 Expert Opin. Ther. Patents, 2005 (January edition), 15(1), 111-114 中。

WO 2005/058892 A1 (PCT/EP2004/014490, 申請於 2004 年 12 月 17 日, 公開於 2005 年 6 月 30 日, 葛蘭素集團公司) 揭示用作治療發炎或過敏性病例如  
 10 COPD、氣喘、風濕性關節炎、過敏性鼻炎或異位性皮膚炎之 PDE4 抑制劑的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物。

另外的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物及其作為 PDE4 抑制劑之用途係揭示於專利申請案 WO 2005/090353 A1 (PCT/GB2005/000976)、WO 2005/090348 A1 (PCT/GB2005/000983)、WO 2005/090354 A1 (PCT/GB2005/000987)、及 WO 2005/090352 A1 (PCT/EP2005/003038)(全部葛蘭素集團公司)中。  
 15 PCT/EP2005/003038、PCT/GB2005/000987 和 PCT/GB2005/000983 全部申請於 2005 年 3 月 15 日。

20 WO 03/087064 係有關具有 M3 蕁毒鹼受體之拮抗作用和 PDE4 之抑制作用的化合物, 其具有下式:



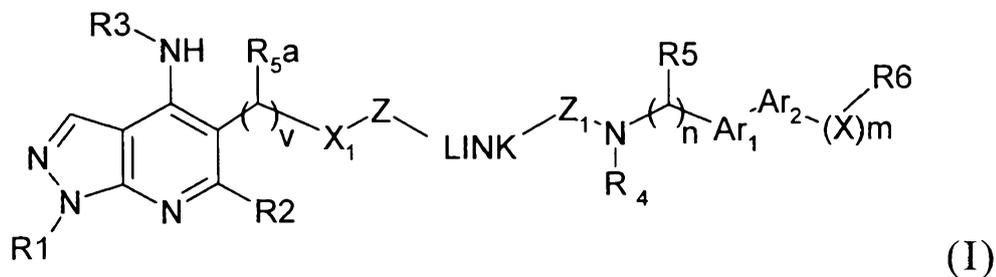
其中，尤其，Y 為  $\text{-NH-R2}$  或  $\text{-N(Ra)Rb}$ 。二篇後來的論文描述引導化合物鼻內劑量之後的活體外輪廓和活體內活性。Provins, L., 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 1834-1839 (2006), 和 Provins, L. 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 3007-3080 (2007)。雖然預示資料證明化合物不顯示遞送由各分子目標最佳化的化合物所顯示之活體內輪廓的活體外輪廓。

因此，仍需要用治療及/或預防呼吸道疾病(例如慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、氣喘或發炎或過敏性病例如鼻炎(例如過敏性鼻炎)、異位性皮膚炎或牛皮癬)之包含 PDE4 之抑制活性和葷毒鹼拮抗劑活性之組合的強度和利益之化合物。本發明係關於提供具有二種活性之雙重藥效團的新穎概念。

### 【發明內容】

本發明提供式(I)之新穎化合物，及包含式(I)化合物和醫藥上可接受的載劑或稀釋劑之醫藥組成物。

式(I)之化合物係以下列結構表示：



其中

LINK

為

5 ((CReRe)<sub>s3</sub>-(CRf=CRf)<sub>v1</sub>-(CRgRg)<sub>s4</sub>-X<sub>3</sub>-((CReRe)<sub>t2</sub>-(  
CRf=CRf)<sub>v2</sub>-(CRgRg)<sub>t3</sub>;

X<sub>1</sub> 為氧或 N(R<sub>4a</sub>);

X<sub>3</sub> 為視需要經取代之雜芳基環;

R<sub>4a</sub> 為氫、甲基或乙基;

R<sub>5a</sub> 為氫、甲基或乙基;

10 Z 係選自由 C(O)、S(O)<sub>q</sub>、C(O)NH、及 C(O)O 所組成  
之群組;

Z<sub>1</sub> 係選自由 C(O)、S(O)<sub>q</sub>、HNC(O)、及 OC(O) 所組成  
之群組;

n 為具有 1、2 或 3 之值的整數;

15 m 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數;

q 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數;

v 為具有 1 至 5 之值的整數;

v<sub>1</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數;

v<sub>2</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數;

20 s<sub>3</sub> 為 0 或整數 1 至 5;

s<sub>4</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數;

t<sub>2</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數;

$t_3$  為 0 或 1 至 5 之整數；

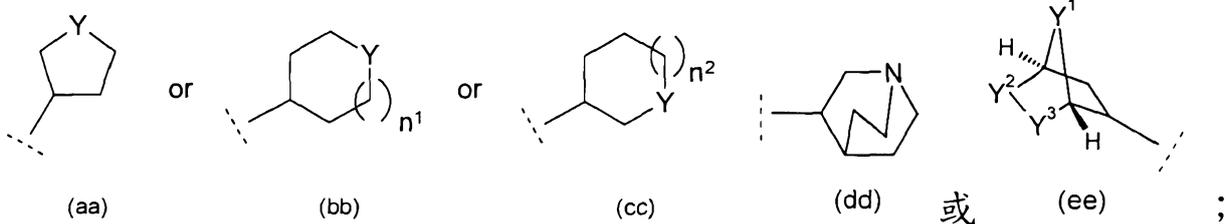
$R_e$ 、 $R_f$  和  $R_g$  在每次出現時係獨立選自氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^1$  係選自由  $C_{1-3}$  烷基、 $-CH_2-C_{1-2}$  氟烷基、及  $-CH_2CH_2OH$  所組成之群組；

5  $R^2$  係選自由氫原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-2}$  氟烷基、環丙基、環丁基、及(環丙基)甲基-所組成之群組；

$R^3$  係選自由視需要經取代之  $C_{4-7}$  環烷基、視需要經取代之單-不有飽和- $C_{5-7}$  環烯基、視需要經取代之亞式 (aa)、(bb)或(cc)之雜環基、及亞式(dd)、及(ee)之雙環基

10 所組成之群組；



$n^1$  為具有 1 或 2 之值的整數；

$n^2$  為具有 1 或 2 之值的整數；

$Y$  為 O、S、 $SO_2$  或  $NR^{10a}$ ；

15  $R^{10a}$  為氫原子(H)、甲基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)$ -甲基或  $C(O)-C_1$  氟烷基；

$Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Y^3$  獨立地為  $CH_2$  或氧，其限制條件為不超過一個  $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Y^3$  為氧；

20 及其中當  $R^3$  為  $C_{4-7}$  環烷基時，其在環碳上視需要經一或二個獨立地選自側氧(=O)；OH；甲氧基； $C_1$  氟烷氧基； $NH_2$ ； $C_{1-2}$  烷基； $C_1$  氟烷基； $-CH_2OH$ ； $-CH(Me)OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NHR^{24}$ ，其中  $R^{24}$  為 H 或甲基； $-C(O)$  甲基；氟；羥亞胺基(=N-OH)；

或(C<sub>1-2</sub> 烷氧基)亞胺基(=N-OR<sup>26</sup>, 其中 R<sup>26</sup> 為 C<sub>1-2</sub> 烷基)之取代基取代;

及其中任何 OH、甲氧基、氟烷氧基或 NH<sub>2</sub> 取代基不鍵結至其鍵結至式(I)之-NH-基的 R<sup>3</sup> 環碳; 和 C<sub>4-7</sub> 環烷基之環碳上的任何 OH、甲氧基、氟烷氧基-CH<sub>2</sub>OH-CH(Me)OH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或 -C(O)OH 取代基係在 R<sup>3</sup> 環丁基環之 3-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環戊基環之 3-或 4-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環己基環之 3-、4-或 5-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置;

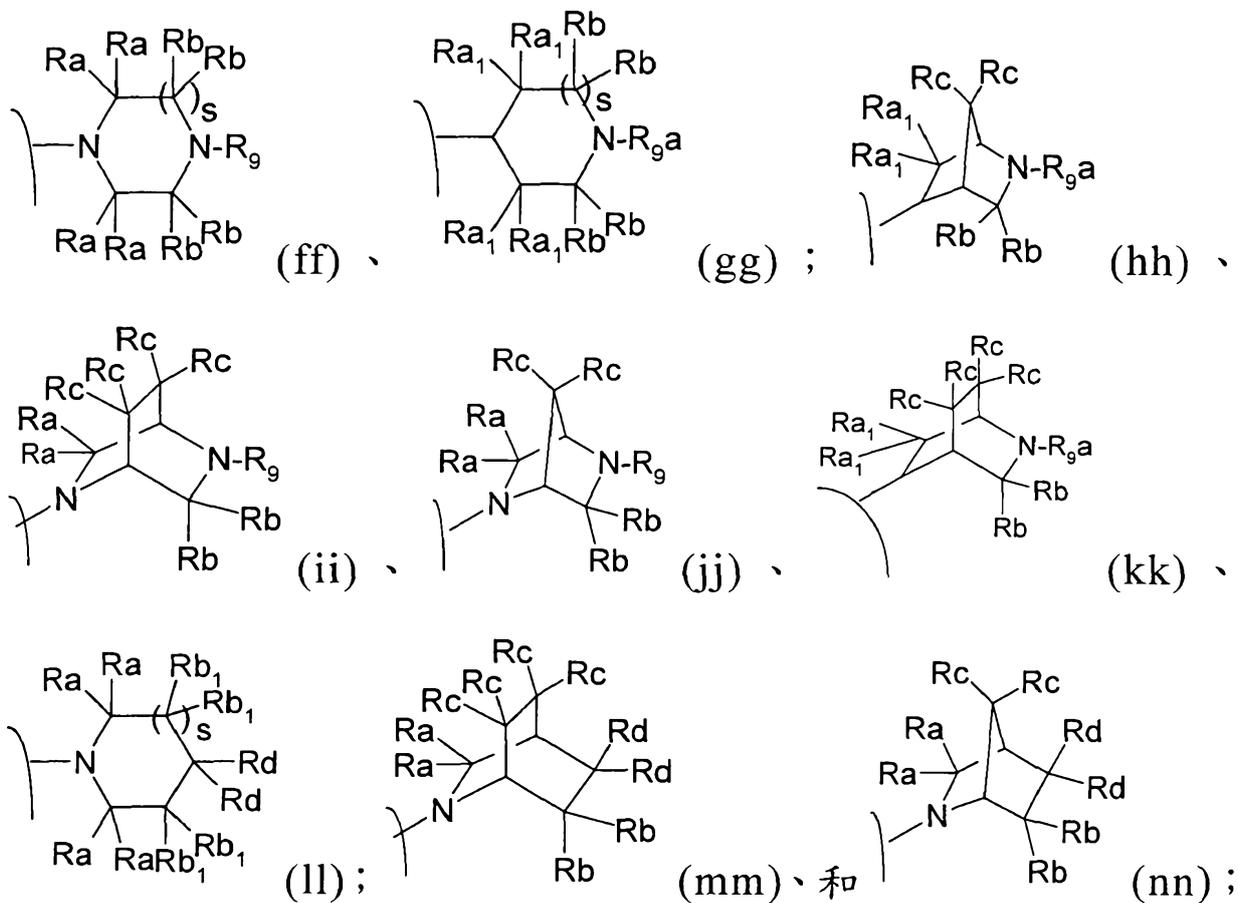
及如果 C<sub>4-7</sub> 環烷基在環碳上經-C(O)NHR<sup>24</sup> 或 -C(O)甲基取代基取代, 則其係在 R<sup>3</sup> 環丁基環之 3-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環戊基環之 3-或 4-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環己基環之 4-位置; 或在 R<sup>3</sup> 環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置 (其中, 就此而言, R<sup>3</sup> 環烷基環之 1-位置被認是至式(I)中-NH-之連接點, 也就是連接至式(I)中之-NH-的環原子);

及其中, 當 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基時, 則 R<sup>3</sup> 為在環碳上視需要經一個或二個側氧(=O)取代基取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基;

及其中, 當 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之單-不飽和-C<sub>5-7</sub> 環烯基時, 則環烯基在環碳上視需要經一個為氟或甲基之取代基取代, 和結至式(I)之-NH-基的 R<sup>3</sup> 環碳鍵不參與環烯基雙鍵中;

Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 係獨立地選自由視需要經取代之苯基和視需要經取代之單環雜芳基所組成之群組;

R<sub>6</sub> 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, 或為亞式(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)或(nn)之雜環基;



或

5 R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環；

10 R9 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、及 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；

15 R9a 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、及 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；

Rd 在每次出現時係獨立選自由氫、羥基、視需要經取代之 C1-6 烷基、胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、=O、C(O)C1-2 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、及 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> 所組成之群組；

R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫或 C1-4 烷基；

R<sub>17</sub> 在每次出現時係獨立選自由視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C3-7 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、雜環、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>a</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>a1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取

代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

5 R<sub>b</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

10 R<sub>b1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>c</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R<sub>10</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R<sub>13a</sub> 係選自氫或 C1-2 烷基；

25 R<sub>13</sub> 係獨立地選自由氫、C1-2 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OH、及=O 所組成之群組；

X 為  $(C(R_{13}))_p$  或  $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$  ;

$X_2$  為 NR<sub>13a</sub>、O、S(O)<sub>m</sub> 或 C(O) ;

s 為 0 或為具有 1 或 2 之值的整數 ;

s<sub>1</sub> 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數 ;

5 s<sub>2</sub> 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數，其限制條件為當 R<sub>6</sub> 為下列亞式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 之雜環基，和  $X_2$  為 NR<sub>13a</sub>、O 或 S(O)<sub>m</sub> 和 m 為 0 或 1 時，則 s<sub>2</sub> 為 1 或 2，或 X 為  $(CH(R_{13}))_p$  ;

p 為具有 1 或 2 之值的整數 ;

10 t 為具有 1 至 4 之值的整數 ;

t<sub>1</sub> 為 0 或具有 1 至 4 之值的整數 ;

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 係獨立地選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基 ;

15 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 係各自獨立地選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組 ;

20 R<sub>7</sub> 係選自氫或視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基 ;

R<sub>8</sub> 為  $(CR_{d1}R_{d1})_t - NR_{11}R_{12}$  或  $(CR_{d1}R_{d1})_{t1} - R_{14}$  ;

R<sub>d1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜環所組成之群組 ; 及

25 R<sub>14</sub> 係選自由 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、視需要經取代之雜環、及視需要經取代之雜芳基部分所組成之群組 ;

或其醫藥上可接受的鹽。

5 本發明提供一種治療蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChR)調節之疾病(其中乙醯膽鹼結合至 M<sub>3</sub> mAChR)和磷酸二酯酶型 IV(PDE4)調節之疾病(因此化合物也結合至 PDE4 同型)二者之方法，其包含將有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽投藥至需要其之哺乳動物。

式(I)之化合物或其醫藥上可接受的鹽之一用途係於治療及/或預防哺乳動物之發炎及/或過敏性病。

10 在本發明化合物範圍內之一或更多特定化合物經由投藥之吸入路徑可適合於用作雙重 PDE4/mAChR 抑制劑。

本發明之化合物提供單一化合物，其具有各藥效團以平衡方式最佳化各分子目標之屬性。此所得活體內輪廓允許在上述劑量範圍內於二目標之作用(例如 PDE-IV 之抑制作用和 mAChR 之拮抗作用)的效能和期間。現也可能製備一種可開發用於治療至少二個複雜疾病病因之觀點(例如發現於疾病例如 COPD 和氣喘之支氣管收縮和發炎)的化合物。

20 本發明係有關一種在一個分子中保有橫跨兩種藥理基團的效力之具有雙重藥效團之新穎概念。本發明之另一觀點為除了保有雙重藥理活性之外，化合物可發展商業活性。

25 在本發明之一具體實例中化合物可投藥至需要其之哺乳動物，適當地每日一到四次，和較佳地每日治療一次或二次、適當地，化合物被局部或藉由吸收(經由鼻子或嘴)投藥以用於治療及/或預防一種先前已有用

任一藥效團相關治療之疾病。為了在本文中之目的局部投藥包括皮膚和肺組織二者。在此特別的例子中，PDE4 或 M3 調節疾病。通常此將為發炎及/或過敏性病，例如 COPD、氣喘、成人呼吸窘迫徵候群、鼻炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性結膜炎、牛皮癬、潰瘍性結腸炎或克隆氏病之治療。

一或多個在本發明化合物範圍內之特定化合物可適合於用作經由吸入投藥路徑的雙重 PDE4/mAChR 抑制劑。

一或多個在本發明化合物範圍內之特定化合物可適合於用作經由鼻內投藥路徑的雙重 PDE4/mAChR 抑制劑。

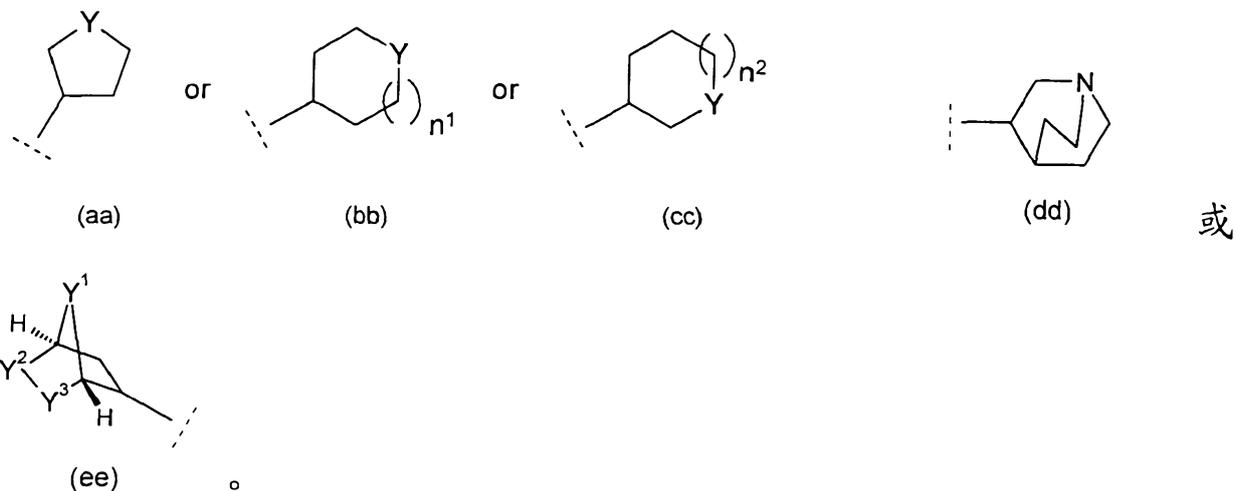
一或多個在本發明化合物範圍內之特定化合物可適合於用作經由局部投藥路徑的雙重 PDE4/mAChR 抑制劑。

在式(I)之化合物中， $R^1$  係適當地選自  $C_{1-3}$  烷基、 $-CH_2-C_{1-2}$  氟烷基或  $-CH_2CH_2OH$ 。在本發明之一具體實例中  $R^1$  係適當地選自  $C_{1-3}$  烷基，例如甲基、乙基、正-丙基或異丙基。在另一具體實例中  $R^1$  為乙基。

適當地， $R^2$  為氫、 $C_{1-4}$  烷基，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或正-丁基、 $C_{1-2}$  氟烷基、環丙基、環丁基或(環丙基)甲基。在本發明之一具體實例中， $R^2$  為甲基、乙基、正-丙基、異丙基或正-丁基。在本發明之另一具體實例中， $R^2$  為乙基。

適當地， $R^3$  為視需要經取代之  $C_{4-7}$  環烷基或視需要經取代之單-不飽和- $C_{5-7}$  環烯基或視需要經取代之

亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基或亞式(dd)或(ee)之雙環基；



5 適當地， $n^1$  和  $n^2$  係獨立地選自具有 1 或 2 之值的整數。

適當地，Y 為 O、S、SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>10a</sup>。在本發明之一具體實例中 Y 為 O。

10 適當地，R<sup>10a</sup> 為氫原子(H)、甲基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)-甲基或 C(O)-C<sub>1</sub> 氟烷基。

適當地，Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 係各自獨立地選自 CH<sub>2</sub> 或氧，其限制條件為只有一個 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 為氧。

15 當 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之 C<sub>4-7</sub> 環烷基時，則 C<sub>4-7</sub> 環烷基環在環碳上視需要經一或二個獨立地選自側氧(=O)；OH；甲氧基；C<sub>1</sub> 氟烷氧基；NH<sub>2</sub>；C<sub>1-2</sub> 烷基；C<sub>1</sub> 氟烷基；-CH<sub>2</sub>OH；-CH(Me)OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-C(O)OH；-C(O)NHR<sup>24</sup>，其中 R<sup>24</sup> 為 H 或甲基；-C(O)甲基；氟；羥基亞胺基(=N-OH)；或(C<sub>1-2</sub> 烷氧基)亞胺基(=N-OR<sup>26</sup>，其中 R<sup>26</sup> 為 C<sub>1-2</sub> 烷基)之取代基取代；且其中任何 OH、甲氧基、氟烷氧基或 NH<sub>2</sub>

20

取代基不鍵結至其鍵結至式(I)之-NH-基的  $R^3$  環碳。

當  $R^3$  為視需要經取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基時，則  $R^3$  為在環碳上視需要經一或二個側氧(=O)取代基取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基。

5 當  $R^3$  為視需要經取代之單-不飽和-C<sub>5-7</sub> 環烯基時，則環烯基在環碳上視需要經一為氟或甲基之取代基取代，且鍵結至式(I)之-NH-基的  $R^3$  環碳不參與環烯基雙鍵。

10 在本發明之一具體實例中當  $R^3$  為亞式(aa)及 Y 為  $NR^{10}$  之雜環基時，則  $R^{10}$  不為 C(O)-甲基或 C(O)-C<sub>1</sub> 氟烷基；及當  $R^3$  為亞式(bb)之雜環基及 Y 為  $NR^{10}$  時，則  $R^{10}$  不為甲基；及當  $R^3$  為亞式(cc)之雜環基時，則 Y 為 O、S、SO<sub>2</sub> 或  $NR^{10}$ ，其中  $R^{10}$  為 H 或甲基。

15 當  $R^3$  為視需要經取代之 C<sub>4-7</sub> 環烷基時，則任何在環碳上之-C(O)NHR<sup>24</sup> 或-C(O)R<sup>25</sup> 取代基為：在  $R^3$  環丁基環之 3-位置；或在  $R^3$  環戊基環之 3-或 4-位置；或在  $R^3$  環己基環之 4-位置；或在  $R^3$  環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置(其中，就此而言， $R^3$  環烷基環之 1-位置被認是至式(I)中-NH-之連接點，也就是連接至式(I)中之-NH-的環原子))。

20 當  $R^3$  為視需要經取代之 C<sub>4-7</sub> 環烷基時，則任何在環碳上之 OH、甲氧基、氟烷氧基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(Me)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或-C(O)OH 取代基為：在  $R^3$  環丁基環之 3-位置；或在  $R^3$  環戊基環之 3-或 4-位置；或在  $R^3$  環己基環之 3-、4-或 5-位置；或在  $R^3$  環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置。

在本發明之一具體實例中  $R^3$  為亞式(bb)和(cc)。在本發明之另一具體實例中  $R^3$  為亞式(bb)和(cc)，且  $n_1$  和  $n_2$  獨立地為 1 或 2。在另一具體實例中，Y 為 O，且  $n_1$  和  $n_2$  為 1。

5 在本發明之一具體實例中  $R^3$  為亞式(bb)。在另一具體實例中  $R^3$  為亞式(bb)，和 Y 為 O。在另一具體實例中  $R^3$  為亞式(bb)，Y 為 O，和  $n_1$  為 1。

適當地， $X_1$  為氧或  $N(R_{4a})$ 。在本發明之一具體實例中 X 為  $N(R_{4a})$ 。

10 適當地， $R_{4a}$  為氫、甲基或乙基。在本發明之一具體實例中  $R_{4a}$  為氫或甲基。在本發明之另一具體實例中  $R_{4a}$  為氫。

適當地，LINK 為  
 15  $((CReRe)s_3-(CRf=CRf)v_1-(CRgRg))s_4-X_3-((CReRe)t_2-(CRf=CRf)v_2-(CRgRg))t_3$ 。

適當地， $X_3$  為視需要經取代之雜芳基環。該雜芳基環係適當地選自視需要經取代之 C5-C7 單雜芳基環或視需要經取代之 C8-C12 稠合雙環雜芳基環。應了解只有一個稠環可為芳族，且其他部分飽和或飽和並包含一個或更多額外雜原子，適當地一或二個雜原子選自氧、氮或硫。也應了解在非芳族系統中環氮可視需要經 C1-6 烷基或  $C(O)R_{18}$  部分取代，其中  $R_{18}$  為氫、C1-6 烷基、C3-7 環烷基、環烷基 C1-4 烷基、芳基或芳基 C1-4 烷基。非芳族環系統中之環硫原子也可氧化成亞磺醯基或磺醯基衍生物。

20  
25

出現在本文中之術語“雜芳基環”、“雜芳基部分”，

和“雜芳基”可交換地使用。LINK 雜芳基環之適當例子包括(但不限制於)呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒警基、嘧啶基、吡警基、三警基、及尿嘧啶。

LINK 雙環稠合芳族環之適當例子包括(但不限制於)吡啶基、異吡啶基、吡唑基、吡警基、氮雜吡啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、倝啶基、啉基、嘌呤基、及吡警基。

包含非芳族環之 LINK 雙環稠環系統的適當例子包括(但不限制於)吡啶啉、二氫節基、1,4-二噁英並(dioxino)[2,3-c]吡咯、1,4-二噁英並[2,3-c]呋喃或 1,4-二噁英並[2,3-c]噻吩。

在本發明之一具體實例中 LINK 雜芳基係選自吡啶(例如 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)、嘧啶、呋喃、噻吩基、吡咯、1,4-二噁英並[2,3-c]吡咯或苯并咪唑。

LINK 雜芳基環可視需要經部分  $(Y_4)_{n_3}$  取代，其中  $Y_4$  在每次出現時係獨立選自氫、鹵素、羥基、C1-4 烷基或 C1-4 烷氧基。應該指出的是  $Y_4$  部分可在稠合雙環系統之任一環上經取代。

適當地， $n_3$  為具有 1 至 4 之值的整數。

適當地， $Re$ 、 $Rf$  和  $Rg$  在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基。在本發明之一具體實例中  $Re$ 、 $Rf$  和  $Rg$  全部為氫。

適當地， $v_1$  為 0 或 1 至 5 之整數。在本發明之一具體實例中， $v_1$  為 0。

適當地， $v_2$  為 0 或 1 至 5 之整數。在本發明之一具體實例中， $v_2$  為 0。

5 適當地， $s_3$  為 0 或整數 1 至 5。在本發明之一具體實例中， $s_3$  為 0。

適當地， $s_4$  為 0 或 1 至 5 之整數。在本發明之一具體實例中， $s_4$  為 0。

10 適當地， $t_2$  為 0 或 1 至 5 之整數。在本發明之一具體實例中， $t_2$  為 0。

適當地， $t_3$  為 0 或 1 至 5 之整數。在本發明之一具體實例中， $t_3$  為 0。

在本發明之一具體實例中， $v_1$ 、 $v_2$ 、 $s_3$ 、 $s_4$ 、 $t_2$  和  $t_3$  全部為零。

15 適當地， $Z$  係選自  $C(O)$ 、 $S(O)_q$ 、 $C(O)NH$  或  $C(O)O$ 。

適當地， $Z_1$  係選自  $C(O)$ 、 $S(O)_q$ 、 $HNC(O)$  或  $OC(O)$ 。

在本發明之一具體實例中， $Z$  和  $Z_1$  皆為  $C(O)$ 。在本發明之另一具體實例中  $Z$  為  $C(O)$  和  $Z_1$  為  $S(O)_q$ 。在本發明之另一具體實例中  $Z$  為  $C(O)$  和  $Z_1$  為  $HNC(O)$ 。  
20 在本發明之另一具體實例中  $Z$  為  $C(O)$  和  $Z_1$  為  $OC(O)$ 。  
在本發明之一具體實例中， $Z$  和  $Z_1$  皆為  $S(O)_q$ 。在本發明之另一具體實例中  $Z$  為  $S(O)_q$ ，和  $Z_1$  為  $C(O)$ 。在另一具體實例中  $Z$  為  $S(O)_q$ ，和  $Z_1$  為  $HNC(O)$ 。在另一具體實例中  $Z$  為  $S(O)_q$ ，和  $Z_1$  為  $OC(O)$ 。  
25 在另一具體實例中  $Z$  為  $C(O)NH$  和  $Z_1$  為  $C(O)$ 。在另一具體實例中  $Z$  為  $C(O)NH$  和  $Z_1$  為  $S(O)_q$ 。在另一具體實例中  $Z$  為

C(O)NH 和 Z1 為 S(O)<sub>q</sub>。在另一具體實例中 Z 為 C(O)NH 和 Z1 為 OC(O)。在另一具體實例中 Z 為 C(O)O 和 Z1 為 HNC(O)。在另一具體實例中 Z 為 C(O)O 和 Z1 為 C(O)。在另一具體實例中 Z 為 C(O)O 和 Z1 為 S(O)<sub>q</sub>。在另一具體實例中 Z 為 C(O)O 和 Z1 為 HNC(O)。在另一具體實例中 Z 為 C(O)O 和 Z1 為 OC(O)。適當地，當 Z 或 Z1 為 S(O)<sub>q</sub> 時，q 為 2。適當地，q 在每次出現時係獨立選自 0 或具有 1 或 2 之值的整數。在本發明之一具體實例中當 Z 為 S(O)<sub>q</sub> 時，q 為 2。在本發明之另一具體實例中當 Z1 為 S(O)<sub>q</sub> 時，q 為 2。在本發明之另一具體實例中當時 Z 和 Z1 皆為 S(O)<sub>q</sub>，q 為 2。

適當地，R<sub>5a</sub> 為氫、甲基或乙基。在本發明之一具體實例中 R<sub>5a</sub> 為氫。

適當地，v 為具有 1 至 5 之值的整數。在本發明之一具體實例中 v 為 1。

適當地，Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 係獨立地選自由視需要經取代之苯基和視需要經取代之單環雜芳基所組成之群組。在一具體實例中，Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 係獨立地選自視需要經取代之芳基。在另一具體實例中 Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 皆獨立地選自視需要經取代之苯基。

Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 在每次出現時係獨立地經下列取代一或多次，適當地 1 至 4 次：鹵素，例如氟、氯、溴或碘；氰基；羥基；經羥基取代之 C1-4 烷基；C1-4 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；S(O)<sub>m'</sub>C1-10 烷基，其中 m' 為 0、1 或 2，例如甲硫基、甲基亞醯基或甲基磺醯基；胺基、單或二-經取代之 C1-2 烷胺基；C1-4 烷基，例如甲基、

乙基、丙基、異丙基或三級-丁基；C<sub>2-4</sub> 烷基烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或 2-甲基-1-丙烯基；或鹵取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基，如 CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F 或 CF<sub>3</sub>。在本發明之一具體實例中視需要之取代基係獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基或氰基。在另一具體實例中視需要之取代基係獨立地選自氟、氯、甲基、甲氧基或氰基。

Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 之適當雜芳基環的例子包括(但不限制於) 呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基，和三吡基。在本發明之一具體實例中雜芳基環為吡啶。

在本發明之一具體實例中，Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 皆獨立地選自視需要經取代之芳基，較佳地視需要經取代之苯基。在本發明之一具體實例中 Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 皆獨立地選自視需要經取代之苯基。

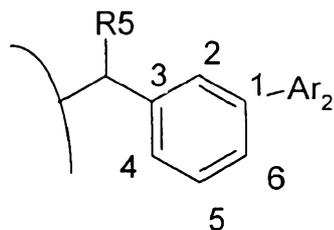
在本發明之一具體實例中，Ar<sub>2</sub> 環為苯基。

在本發明之一具體實例中，Ar<sub>1</sub> 環為雜芳基環。在另一具體實例中 Ar<sub>1</sub> 環為吡啶環。

在本發明之另一具體實例中，Ar<sub>1</sub> 環為視需要獨立地經鹵素、烷基、烷氧基或氰基取代一或多次之苯基。在另一具體實例中 Ar<sub>1</sub> 環為視需要獨立地經氟、氯、甲基、甲氧基或氰基取代一或多次之苯基。

在本發明之另一具體實例中，Ar<sub>2</sub> 環為苯基，和 Ar<sub>1</sub> 環為視需要獨立地經鹵素、烷基、烷氧基或氰基取代一或多次之苯基。

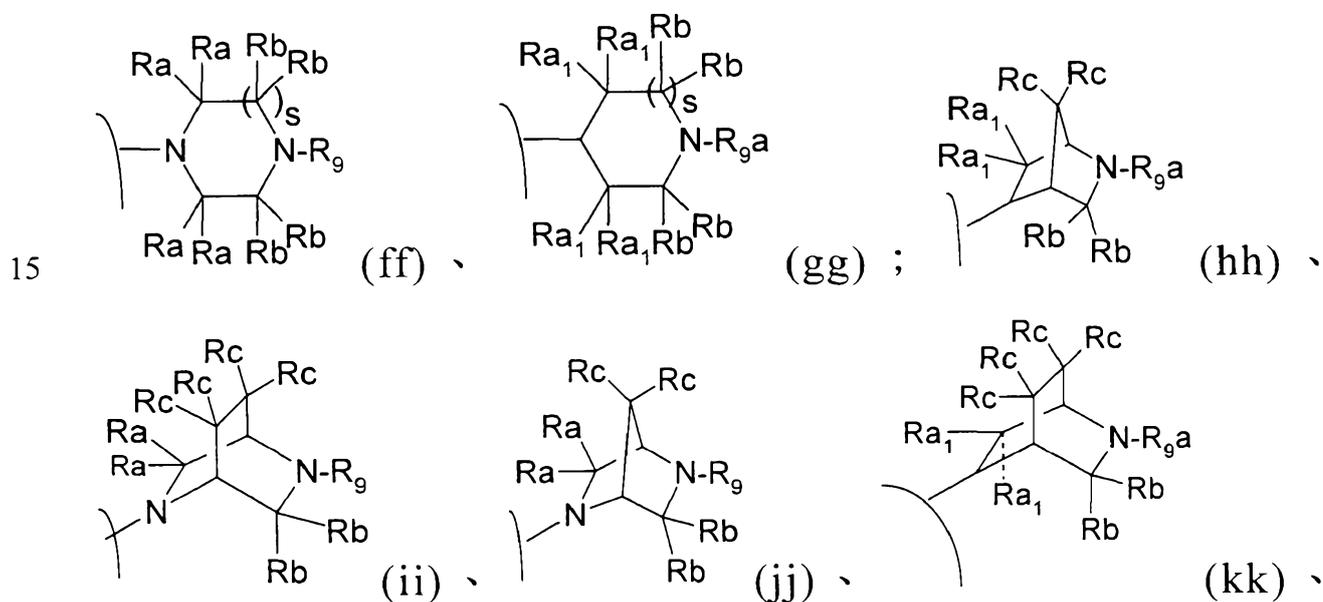
為了本文之目的，當  $Ar_1$  為苯基環時，在  $Ar_1$  部分上編號之環位置如下所示：

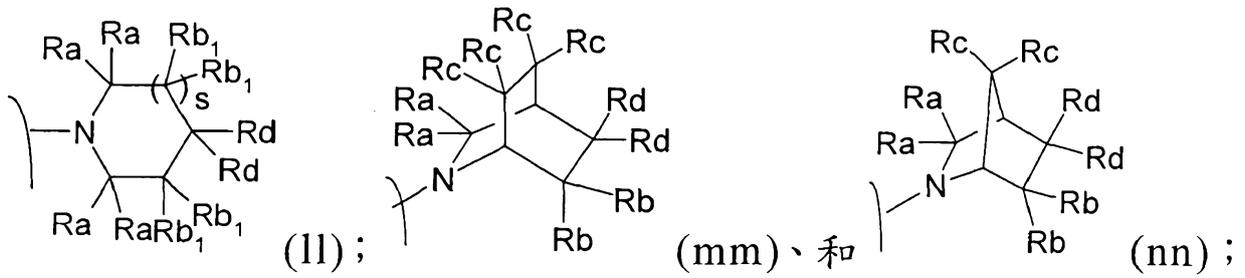


5 在一具體實例中  $Ar_1$  環在 5-或在 6-位置經單取代。在另一具體實例中如果  $Ar_1$  環為二-取代，則其在 5 和 6-位置經取。

10 在一具體實例中， $Ar_1$  環為視需要經取代之苯基環。在另一具體實例中苯基環係經下列取代一或多次，適當地 1 至 2 次：鹵素、氰基或 C1-4 烷氧基。在另一具體實例中， $Ar_1$  環為苯基或在 6-位置視需要經例如氟或甲氧基取代之苯基。

適當地， $R_6$  為  $NR_7R_8$  或為亞式(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)或(nn)之雜環基：



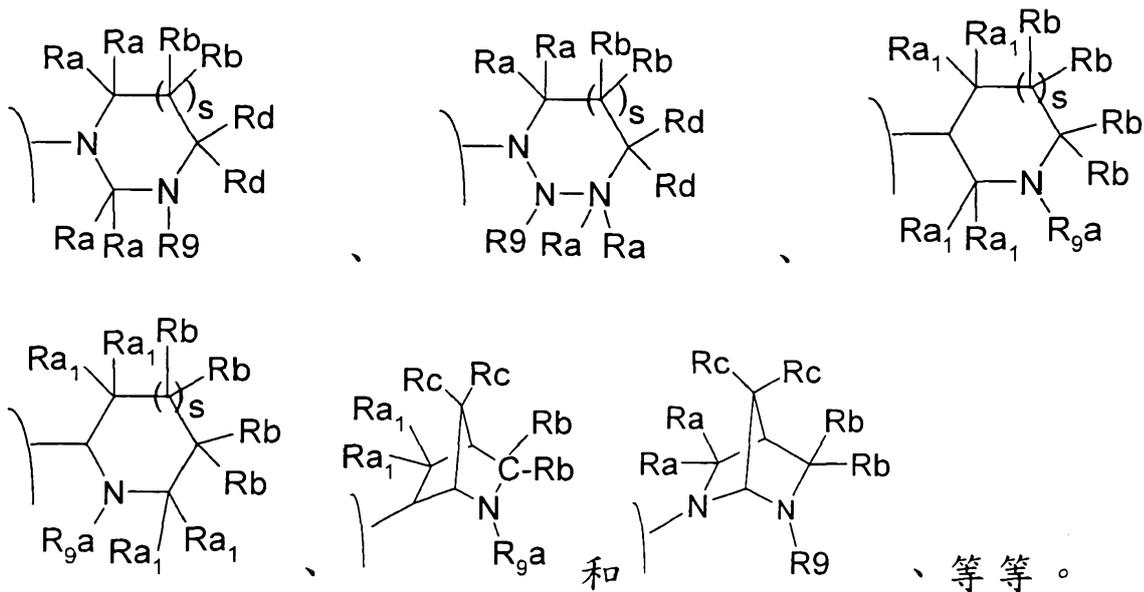


或

R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環。

5 適當地，當 R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環時，該環包括環氮位置從亞式(ff)至(nn)之變化。例如，在式(ff)中，氮在 1-4 位置，其他選項包括 1-3 或 1-2 氮具有同樣地經取代之 Ra、Rb、Rb1、R9、等等取代基。一些這些

10 例示環系統顯示於下：



適當地 s 為 0 或為具有 1 或 2 之值的整數。在本發明之一具體實例中 s 為 1 或 2。在本發明之另一具體實例中 s 為 1。

在本發明之一具體實例中，R6 為亞式(ff)之雜環

基，和  $s$  為 1 或 2。在另一具體實例中， $R_6$  為亞式(ff)之雜環基， $s$  為 1 或 2，和  $R_b$  獨立地選自氫或甲基。

在另一具體實例中， $R_6$  為亞式(jj)之雜環基。

適當地， $R_7$  係選自氫或視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基。在本發明之一具體實例中  $R_7$  為氫或甲基。

適當地， $R_8$  為  $(CR_{d1}R_{d1})_{t1} - NR_{11}R_{12}$  或  $(CR_{d1}R_{d1})_{t1} - R_{14}$ 。

適當地， $t_1$  為 0 或具有 1 至 4 之值的整數。

適當地， $R_{d1}$  在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜環所組成之群組。

適當地， $R_{14}$  係選自  $C_{1-4}$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環或視需要經取代之雜芳基部分。當  $R_{14}$  為亞式(ff)、(ii)、(jj)、(ll)、(mm)和(nn)之雜環基時，則  $t_1$  不是 0。

適當地，當  $R_{14}$  為雜芳基時，其為包含至少一個雜選自氧、氮和硫之原子的單環五-至七-員不有飽和烴環；或包含至少一個選自氧、氮和硫之雜原子的稠合  $C_8-C_{12}$  芳族環。

雜芳基環的例子包括(但不限制於)呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、尿嘧啶、嘧啶基、異嘧啶基、嘧啶基、嘧啶基、氮雜嘧啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、

喹啉基、喹噁啉基、喹啶基、喹啉基、喹啶基，和吡啶基。在一具體實例中當  $R_{14}$  為視需要經取代之雜芳基時，其係選自視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡啶基或視需要經取代之嘧啶基。

5           適當地，當  $R_{14}$  為雜環時，其為包含至少一個選自氮、氧、硫或氧化硫部分(例如  $S(O)_m$ ，和  $m$  為 0 或具有 1 或 2 之值的整數)之雜原子的 C3-C7 單環非-芳族烴環或該雜環為稠合 C8-C12 飽和或部分飽和環系統，其中一個環可為芳族或雜芳族。各稠環可具有從四至七個  
10 環原子。適當雜環基的例子包括(但不限制於)如上述所定義之雜芳基部分的飽和或部分飽和變型，例如四氫吡咯、四氫吡喃、四氫呋喃、四氫噻吩(包括硫部分之氧化變型)、氮吡、二氮吡、氮丙啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、2-側氧-1-吡咯啶基、3-側氧-1-吡咯啶基、1,3-苯并二噁茂(benzdioxol)-5-基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡啶啉基、吡啶啉基、吡啶啶基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基和硫嗎福啉基(包括硫部分之氧化變型)。在一具體實例中當  $R_{14}$  為視需要經取代之雜環時，該環為視需要  
15 經取代之哌啶基、哌啶基、視需要經取代之側氧六氫-1H-氮吡或視需要經取代之 3'-[(1-氮雜雙環-[2.2.2]辛-3-基。

          在一具體實例中當  $R_{14}$  為 C3-C6 環烷基時，其適當地選自環丙基、環戊基或環己基。在另一具體實例中當  $R_{14}$  為 C1-4 烷基時，其為乙基、異丙基、正-丙基、正-  
20 丁基、二級-丁基或三級-丁基。

          適當地， $t$  為具有 1 至 4 之值的整數。在一具體實

例中，t 為 1 或 2。

適當地，t1 為 0 或具有 1 至 4 之值的整數。在一具體實例中，t1 為 0 或 1。在另一具體實例中，t1 為 0。

適當地，R11 和 R12 係獨立地選自氫或 C1-4 烷基。

5 適當地，Rd 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基，和視需要經取代之雜環部分所組成之群組。當 Rd 為視需要經取代之部分時，排除氫，該部分可獨立地經下列取代一或多次，適當地 1 至 4 次：鹵素，例如氟或氯或 C1-2 烷基。在本發明之一具體實例中 Rd 獨立地為氫或甲基。

適當地，R9 為氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 15 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基或 C(O)C1-2 烷基。當 R9 為視需要經取代之 C1-6 烷基時，烷基係獨立地經下列取代一或多次，適當地 1 至 2 次：鹵素、羥基、NR15R16、C1-4 烷氧基、S(O)qC1-4 烷基。在本發明之一具體實例中，R9 為氫或甲基。

20 適當地，R9a 為氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 25 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、C(O)C1-2 烷基。在本發明之一具體實例中，R9a 為氫或視需要經取代之 C1-3 烷基。

適當地，Ra 在每次出現時係獨立選自氫、C1-4 烷

基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、  
 $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$  烷基、 $S(O)_qC_{1-4}$  烷基、 $=O$ 、 $-CH(O)$ 、  
 $C(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $OC(O)C_{1-4}$  烷基、 $C(O)N(R_{10})_2$ 、視需  
 5 要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視  
 需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環  $C_{1-4}$  烷基、  
 視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基  $C_{1-4}$   
 烷基。在一具體實例中， $R_a$  獨立地為氫或甲基。

適當地， $R_{a1}$  在每次出現時係獨立選自氫、鹵素、  
 視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷  
 10 基、視需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧  
 基、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$  烷基、 $S(O)_qC_{1-4}$  烷基、羥  
 基、 $=O$ 、 $-CH(O)$ 、 $C(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $OC(O)R_{17}$ 、  
 $C(O)N(R_{10})_2$ 、視需要經取代之芳基、視需要經取代之  
 芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代  
 15 之雜環  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要  
 經取代之雜芳基  $C_{1-4}$  烷基。在一具體實例中， $R_a$  獨立  
 地為氫或甲基。

適當地， $R_b$  在每次出現時係獨立選自氫、視需要  
 經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷基、視  
 20 需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、  
 $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$  烷基、 $S(O)_qC_{1-4}$  烷基、 $=O$ 、 $-CH(O)$ 、  
 $C(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $C(O)N(R_{10})_2$ 、視需要經取代之芳基、  
 視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜  
 環、視需要經取代之雜環  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之  
 25 雜芳基、及視需要經取代之雜芳基  $C_{1-4}$  烷基。在本發  
 明之一具體實例中， $R_b$  係獨立選自氫或甲基。

適當地，R<sub>b1</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、鹵素、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基、  
5 基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基。在本發明之一具體實例  
10 中，R<sub>b1</sub> 係獨立選自氫或甲基。

適當地，R<sub>d</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、羥基、視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-2</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-2</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-2</sub> 烷基、=O、  
15 C(O)C<sub>1-2</sub> 烷基、OC(O)R<sub>17</sub> 或 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>。當 R<sub>d</sub> 為視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基時，烷基係獨立地經下列取代一或多次，適當地 1 至 2 次：鹵素、羥基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基。在本發明之一具體實例  
20 中，R<sub>d</sub> 為氫或甲基。

適當地，R<sub>c</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基。

適當地，R<sub>10</sub> 係獨立選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基。

適當地，R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 係獨立地選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基。  
25 在本發明之一具體實例中 R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 為氫或甲基。

適當地，R<sub>17</sub> 係選自視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視

需要經取代之 C3-7 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、雜環、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及  
 5 視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基。

適當地，X 為 (C(R<sub>13</sub>))<sub>p</sub> 或 (C(R<sub>e</sub>R<sub>e</sub>)<sub>s1</sub>- X<sub>2</sub>-(C(R<sub>f</sub>R<sub>f</sub>)<sub>s2</sub>

適當地，X<sub>2</sub> 為 NR<sub>13a</sub>、O、S(O)<sub>m</sub> 或 C(O)。

適當地，R<sub>13</sub> 係選自氫、C<sub>1-2</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、  
 -CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OH 或 =O。在本發明之一  
 10 具體實例中 R<sub>13</sub> 為氫。

適當地，R<sub>13a</sub> 係選自氫、C<sub>1-2</sub> 烷基。在本發明之一  
 具體實例中 R<sub>13</sub> 為氫。

適當地，s<sub>1</sub> 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數。在本發  
 明之一具體實例中 s<sub>1</sub> 為 0。

15 適當地，s<sub>2</sub> 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數。然而，  
 當 R<sub>6</sub> 為亞式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 之雜環基，和 X<sub>2</sub> 為  
 NR<sub>13a</sub>、O 或 S(O)<sub>m</sub> (及 m 為 0 或 1) 時，則 s<sub>2</sub> 為 1 或 2  
 或 X 為 (CH(R<sub>13</sub>))<sub>p</sub> 基。

適當地，p 為具有 1 或 2 之值的整數。

20 適當地，q 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數。

適當地，n 為具有 1、2 或 3 之值的整數。

適當地，n<sub>3</sub> 為具有 1 至 3 之值的整數。

適當地，m 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數。

25 適當地，Y<sub>4</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、鹵素或  
 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-C7</sub> 環烷基或 C<sub>3-C7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基。  
 在本發明之一具體實例中 Y<sub>4</sub> 為氫，及 n<sub>3</sub> 為 1。

適當地，R4 和 R5 係獨立地選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>2-4</sub> 烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組。

在一具體實例中 R5 為氫，及 n 為 1。在一具體實例中 R4 為氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基。在另一具體實例中，R4 和 R5 皆為氫，及 n 為 1。

在本發明之一具體實例中，R3 為嗎福啉基，X1 為 N(R<sub>4a</sub>)，Z 為 C(O)，Z1 為 C(O)，n 為 1，v 為 1，R5 為氫、Ar1 和 Ar2 為視需要經取代之苯基環，X 為 (C(R13))<sub>p</sub>，R13 為氫，m 為 1，s3、v1、s4、t2、v2 和 t3 全部為零。

在另一具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R3 為嗎福啉基，X1 為 N(R<sub>4a</sub>)，Z 為 C(O)，Z1 為 C(O)，n 為 1，v 為 1，R5 為氫、Ar1 和 Ar2 為視需要經取代之苯基環、(C(R13))<sub>p</sub>，R13 為氫，m 為 1，s3、v1、s4、t2、v2 和 t3 全部為零。

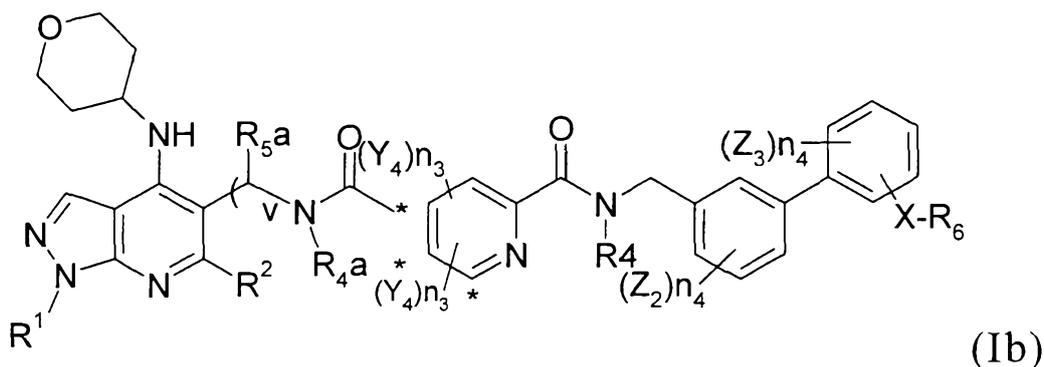
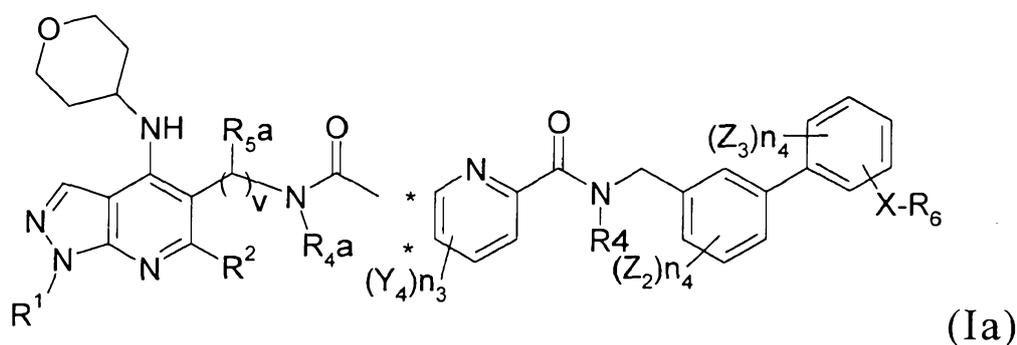
在另一具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R3 為嗎福啉基，X1 為 N(R<sub>4a</sub>)，Z 為 C(O)，Z1 為 C(O)，n 為 1，v 為 1，R5 為氫，Ar1 和 Ar2 為視需要經取代之苯基環、(C(R13))<sub>p</sub>，R13 為氫，m 為 1，s3、v1、s4、t2、v2 和 t3 全部為零，和 R6 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>。

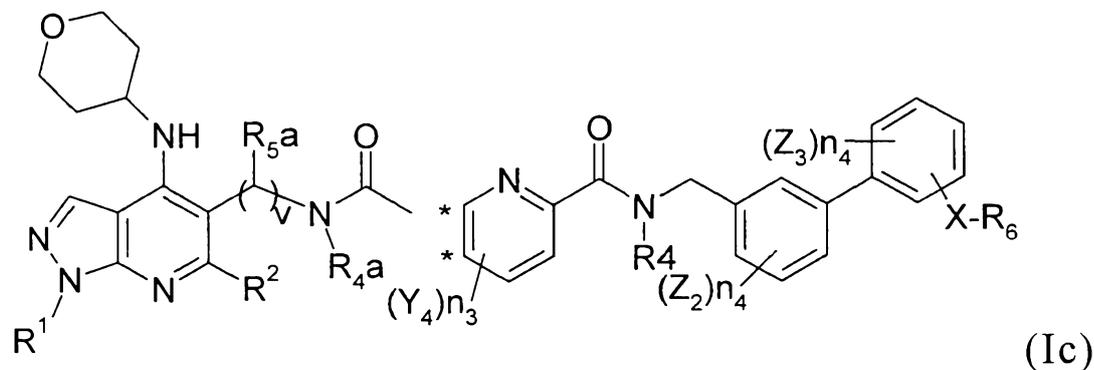
在另一具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub>

烷基，R3 為嗎福啉基，X1 為 N(R<sub>4a</sub>)，Z 為 C(O)，Z1 為 C(O)，n 為 1，v 為 1，R5 為氫、Ar1 和 Ar2 為視需要經取代之苯基環、(C(R13))<sub>p</sub>，R13 為氫，m 為 1，s3、v1、s4、t2、v2 和 t3 全部為零，和 R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環或為亞式(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)或(nn)之雜環基。

在另一具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，R3 為嗎福啉基，R<sup>4</sup> 為 N(R<sub>4a</sub>)，Z 為 C(O)，Z1 為 C(O)，n 為 1，v 為 1，R5 為氫，Ar1 和 Ar2 為視需要經取代之苯基環，(C(R13))<sub>p</sub>，R13 為氫，m 為 1，s3、v1、s4、t2、v2 和 t3 全部為零，和 LINK 為視需要經取代之吡啶。

本發明之另一具體實例為式(Ia)、(Ib)和(Ic)之化合物，上示式(I)之化合物之子集：





其中，

R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基；

5 R<sub>4a</sub> 係選自氫、甲基或乙基；

R<sub>5a</sub> 係選自氫、甲基或乙基；

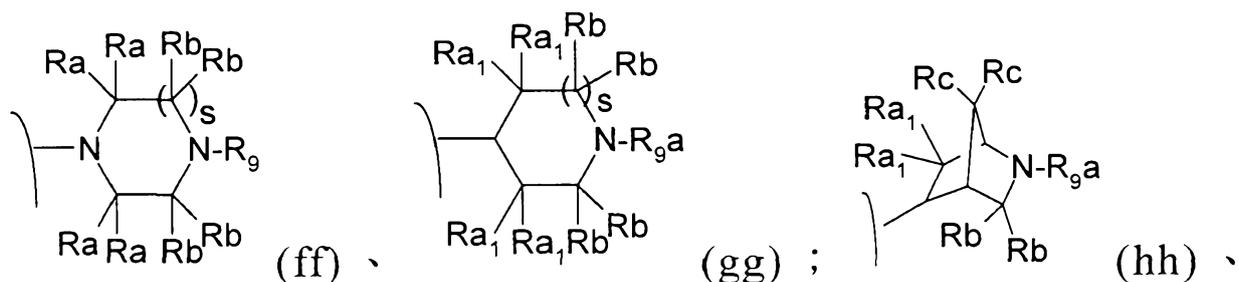
Z<sub>2</sub> 和 Z<sub>3</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、氰基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；

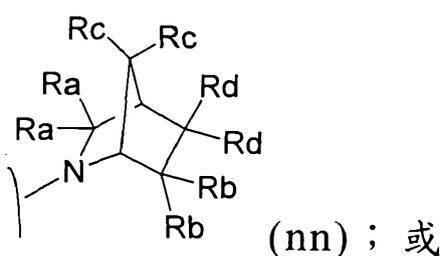
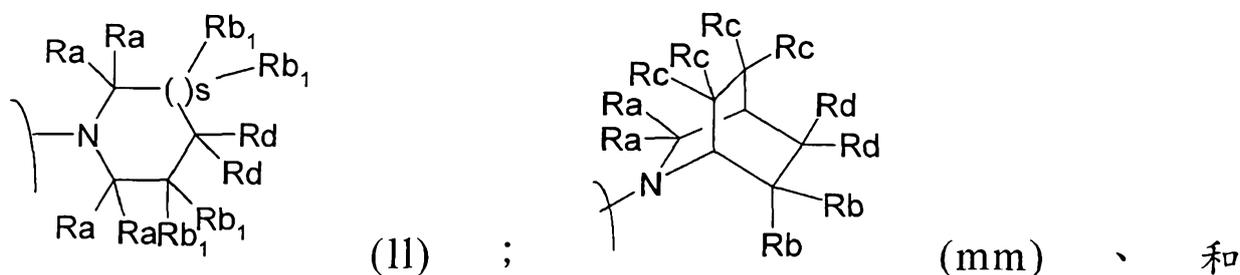
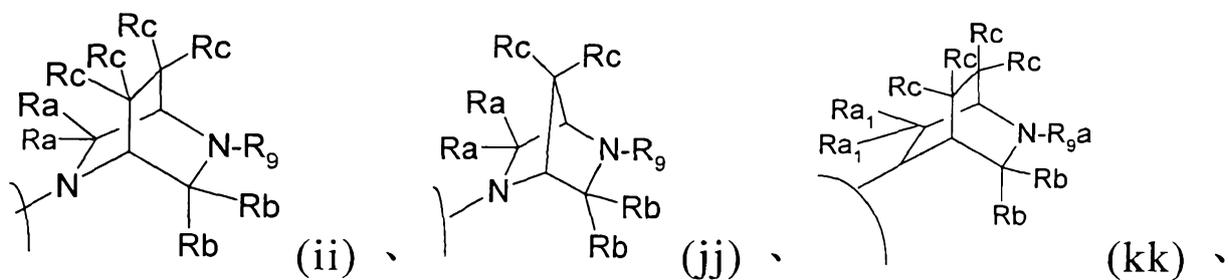
n<sub>3</sub> 為具有 1 至 4 之值的整數所組成之群組；

10 n<sub>4</sub> 在每次出現時係獨立選自 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

Y<sub>4</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；及二個 Y<sub>4</sub> 部分與它們所連接之碳一起形成 5-6 員飽和、部分飽和或完全不飽和 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 環所組成之群組；

15 R<sub>6</sub> 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> 或為亞式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 之雜環基：





5 R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環；

10 R9 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基，視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基，和 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；

15 R9a 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基，和 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；

Rd 在每次出現時係獨立選自由氫、羥基、視需要經取代之 C1-6 烷基、胺基、視需要經取代之芳基、視需要

經取代之芳基 C<sub>1-2</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-2</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-2</sub> 烷基、=O、C(O)C<sub>1-2</sub> 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、和 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> 所組成之群組；

- 5 R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基；  
R<sub>17</sub> 在每次出現時係獨立選自由視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、雜環、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組；
- 10 R<sub>a</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組；
- 15 R<sub>a1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要
- 20
- 25

經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基  
所組成之群組；

R<sub>b</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、視需要經取代之 C1-4  
烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之  
5 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、  
S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、  
C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之  
芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之  
雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要  
10 經取代之雜芳基 C1-4 烷基；

R<sub>b1</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、鹵素、視需要經取代之  
C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經  
取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、  
NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、羥基、=O、-CH(O)、  
15 C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取  
代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經  
取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要  
經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基；

R<sub>c</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

20 R<sub>10</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R<sub>13a</sub> 係選自氫、C1-2 烷基；

R<sub>13</sub> 係獨立地選自由氫、C1-2 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、  
-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OH、和=O 所組成之群組；

X 為 (C(R<sub>13</sub>))<sub>p</sub> 或 (CR<sub>e</sub>R<sub>e</sub>)<sub>s1</sub>-X<sub>2</sub>-(CR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>)<sub>s2</sub>；

25 X<sub>2</sub> 為 NR<sub>13a</sub>、O、S(O)<sub>m</sub> 或 C(O)；

Re，和 Rf 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

s 為 0 或為具有 1 或 2 之值的整數；

s1 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數；

s2 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數，其限制條件為當 R6  
 為亞式(ff)、(ii)、(jj)和(II)之雜環基，和 X<sub>2</sub> 為 NR<sub>13a</sub>、  
 5 O 或 S(O)<sub>m</sub> 和 m 為 0 或 1 時，則 s2 為 1 或 2 或 X 為  
 (CH(R<sub>13</sub>))<sub>p</sub>；

p 為具有 1 或 2 之值的整數；

q 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

R4 係選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經  
 10 取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基  
 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜  
 環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之  
 芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之  
 雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成  
 15 之群組；

R7 係選自由氫或視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R8 為 (CR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>)<sub>t</sub> - NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 或 (CR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>)<sub>t1</sub> - R<sub>14</sub>；

Rd1 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之  
 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜  
 20 芳基、及視需要經取代之雜環所組成之群組；

R<sub>14</sub> 係選自由 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、視需要經取代之  
 雜環、及視需要經取代之雜芳基部分所組成之群組；

t 為具有 1 至 4 之值的整數；

t1 為 0 或具有 1 至 4 之值的整數；

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 係獨立地選自由氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基；及  
 25 星號指示連接至吡啶環的點；

或其醫藥上可接受的鹽。

化學式中之星號指示 Z 術語之連接點或上式中加註於雜芳基環之羰基部分。在上式中此被描寫為吡啶環，且可連接於吡啶環之 1-3、1-4 或 1,-5 位置[從分子的左手側的視點顯示]。

為了本文中之目的，式(Ia)、(Ib)和(Ic)之所有取代基與如上述式(I)之定義，除非本文另明確地指示。

將瞭解的是，本發明涵蓋上述的特定及較佳基團之所有組合。也可瞭解的是本發明包含式(I)化合物，其中特定基團或參數例如例如 S(O)<sub>m</sub> 等可出現超過一次。在該類化合物中，將可理解的是，各基團或參數係獨立地選自所列之值。當任何變數於化學式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義係與其在每一次其他出現之定義無關。

根據本發明之特定化合物包括那些於實施例中提及者及其等醫藥上可接受的衍生物。

如使用在本文中，術語“醫藥上可接受”表示適合於醫藥及獸醫使用之化合物。適合使用於醫學之本發明化合物的鹽類及溶劑合物為那些其中相對離子或關聯溶劑為醫藥上可接受者。然而，具有非醫藥上可接受的相對離子或關聯溶劑之鹽類及溶劑合物係在於本發明之範圍內，例如，用作製備本發明其他化合物及其等醫藥上可接受的鹽類及溶劑合物之中間物。

如使用在本文中，術語“醫藥上可接受的衍生物”表示本發明化合物之任何醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥例如酯類，其在投藥至接受者時能夠提供(直接或

間接)本發明之化合物或其活性代謝物或殘基。該類衍生物可為熟習該項技術者無須過度實驗而可認知。然而，參照 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, 第1冊: Principles and Practice 之教示, 其以教示該類衍生物之範圍併於本文中以供參考。在一具體實例中醫藥上可接受的衍生物為鹽類、溶劑合物、酯類、胺甲酸酯類和磷酸酯類。在另一具體實例中醫藥上可接受的衍生物為鹽類、溶劑合物和酯類。在本發明另一具體實例中醫藥上可接受的衍生物為鹽類和酯類, 特別是鹽類。

本發明之化合物可呈醫藥上可接受的鹽之形式/或以醫藥上可接受的鹽投藥。對適當鹽類之評論參見 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。

典型地, 醫藥上可接受的鹽如適當的話可使用所要的酸或鹼容易地製備。該鹽可從溶液中沉澱且藉由過濾收集或藉由蒸發溶劑而回收。

本發明化合物之鹽類可(例如)包含酸與式(I)化合物中存在的氮原子反應而得之酸加成鹽。涵蓋於術語“醫藥上可接受之鹽”範圍內之鹽類係指本發明化合物之非毒性鹽類。適當加成鹽係由形成非毒性鹽類之酸類所形成, 且例子為乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴鹽、依地酸鈣、右旋樟腦磺酸(camsylate)、碳酸鹽、氯鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸(edisylate)、依托酸鹽(estolate)、依席酸鹽(esylate)、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、

葡庚糖酸鹽(glucaptate)、葡糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇醯基亞砷酸鹽(glycolylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、磷酸氫鹽、氫碘酸鹽、羥基萘酸鹽、碘鹽、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、馬來酸單鉀、黏液酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺、草酸鹽、草乙酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、丙酮酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽(polygalacturonate)、蔗糖酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物(triethiodide)、三氟乙酸鹽、及戊酸鹽。

醫藥上可接受之鹼鹽類包括銨鹽類例如三甲銨鹽、鹼金屬鹽類例如該等之鈉及鉀鹽、鹼土金屬鹽類例如該等之鈣及鎂鹽、及與有機鹼之鹽類，包括一級、二級和三級胺類，例如異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺及 N-甲基-D-葡糖胺之鹽類。

那些熟習有機化學技術者將瞭解許多有機化合物可與溶劑形成複合物，其中彼等係反應或彼等由此沉澱或結晶。這些複合物稱為“溶劑合物”。如使用在本文中，術語“溶劑合物”係指由溶質(在本發明中為式(I)化合物或其鹽)和溶劑所形成之可變化學計量之複合物。為了本發明目的這類溶劑合物可不干擾溶質之生物活性。適當溶劑的例子包括水、甲醇、乙醇及乙酸。較佳

地，所使用之溶劑為水。與水之複合物稱為“水合物”。  
本發明化合物之溶劑合物係在本發明範圍內。

如使用在本文中，術語“前藥”表示在體內例如藉由  
血液中水解作用而轉化成為具有醫藥效果的活性形式  
5 之化合物。醫藥上可接受的前藥係敘述於 T.Higuchi and  
V.Stella, 作為新穎傳送系統之前藥 (Prodrugs as Novel  
Delivery Systems), A.C.S.Symposium Series 之第.14  
冊; Edward B.Roche, 編輯, 藥物設計上生物可逆轉的  
載劑 (Bioreversible Carriers in Drug Design), American  
10 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 及  
於 D.Fleisher, S.Ramon and H.Barbra “改良經口藥物傳  
送: 使用前藥克服溶解度限制 (Improved oral drug  
delivery: solubility limitations overcome by the use of  
prodrugs)” , Advanced Drug Delivery Reviews  
15 (1996)19(2)115-130 中, 其各併於本文中以供參考。

前藥為任何共價鍵結合之載劑, 當這類前藥投與至  
患者時其會於體內釋放出(I)化合物。前藥通常以經由例  
行操作或在體內裂解修飾而產生母化合物之方式而藉  
由修飾官能基而製備。前藥包括(例如)其中羥基或胺基  
20 鍵結至任何基團之本發明化合物, 當投藥至患者時, 裂  
解而形成羥基或胺基。因此, 前藥之代表性例子包括(但  
不限制於)式(I)化合物的醇及胺官能基之乙酸酯、甲酸  
酯及苯甲酸酯衍生物。此外, 在羧酸(-COOH)之情況  
下, 可使用酯類, 例如甲酯、乙酯及類似者。酯類本身  
25 可具有活性及/或在人體活體內條件下可水解。適當之  
醫藥上可接受的活體內可水解之酯基包括那些在人體

內容容易被分解而留下母酸或其鹽者。

如使用在本文中，“視需要經取代”除非特別定義否則應表示該類基團為鹵素，例如氟、氯、溴或碘；羥基；羥基取代之 C1-10 烷基；C1-10 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；鹵取代之 C1-10 烷氧基；S(O)<sub>m</sub> 烷基，例如甲硫基、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基；酮(-C(O))或醛(-C(O)R<sub>6'</sub>)，例如 C(O)C<sub>1-10</sub> 烷基或 C(O)芳基，其中 R<sub>6'</sub> 為氫、C1-10 烷基、C3-7 環烷基、雜環基、雜環基 C1-10 烷基、芳基、芳基 C1-10 烷基、雜芳基或雜芳基 C1-10 烷基(及其中 R<sub>6'</sub> 部分，排除氫，本身可視需要獨立地經下列取代 1 至 2 次：鹵素；羥基；羥基取代之烷基；C1-4 烷氧基；S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基；胺基、單&二-取代之 C1-4 烷胺基；C<sub>1-4</sub> 烷基或 CF<sub>3</sub>)；C(O)OR<sub>6'</sub>；NR<sub>4'</sub>R<sub>14'</sub>，其中 R<sub>4'</sub>和 R<sub>14'</sub>獨立地為氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基，例如胺基或經單或-二取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基或其中 R<sub>4'</sub>R<sub>14'</sub>可與與它們所連接之氮一起環化而形成視需要地包含選自 O/N/S 之額外雜原子的 5 至 7 員環；C1-10 烷基、C3-7 環烷基或 C3-7 環烷基 C1-10 烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、三級-丁基、等等或環丙基甲基；鹵取代之 C1-10 烷基，如 CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H 或 CF<sub>3</sub>；視需要經取代之芳基，例如苯基或視需要經取代之芳烷基，例如苯甲基或苯乙基，其中這些包含芳基之部分也可經鹵素；羥基；羥基取代之烷基；C1-4 烷氧基；S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基；胺基、單&二-取代之 C<sub>1-4</sub> 烷胺基；C<sub>1-4</sub> 烷基或 CF<sub>3</sub> 取代一至二次。

術語“鹵”或“鹵素”被使用本文中係表示鹵素、氯、

氟、溴和碘。

如使用在本文中，術語“C1-10 烷基”或“烷基”或“烷基 1-10”被使用本文中係表示包含指定碳原子數之直鏈或支鏈烴鏈，例如 C1-10 烷基表示至少一個且至多 10  
5 個碳原子之直鏈或分支烷基鏈，除非本文中另外限定鏈長。如使用在本文中“烷基”的例子包括(但不限制於)甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、正-戊基、異丁基、異丙基、二級-丁基、三級-丁基或三級-丁基和己基及類似者。

如使用在本文中，術語“烯基”係指包含指定碳原子  
10 數且包含至少一個雙鍵之直鏈或支鏈烴鏈。例如，C2-6 烯基表示包含至少 2 個且至多 6 個碳原子並包含至少一個雙鍵之直鏈或支鏈烯基。如使用在本文中“烯基”的例子包括(但不限制於)乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲  
15 基丁-2-烯基、3-己烯基、1,1-二甲基丁-2-烯基，及類似者。

如使用在本文中，術語“烷氧基”係指包含指定碳原  
子數之直鏈或支鏈烷氧基。例如，C1-6 烷氧基表示至少一個且至多 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。如使用  
20 在本文中“烷氧基”的例子包括(但不限制於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲  
基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基與己氧基。

如使用在本文中，術語“環烷基”係指環基，例如包  
含指定碳原子數之非芳族烴環。例如，C3-7 環烷基表  
25 示至少三個且至多七個環碳原子之非芳族環。如使用在本文中“環烷基”的代表例包括(但不限制於)環丙基、環

丁基、環戊基、環己基和環庚基及類似者。

術語“環烯基”被使用本文中係表示環基，例如包含指定碳原子數，較佳為 5 至 7 個碳之非芳族烴環，其具有至少一個鍵，包括但不限於環戊烯基、環己烯基，及類似者。

術語“烯基”被使用本文中在每次出現時係表示 2-10 個碳原子之直鏈或支鏈基，除非本文中另限定鏈長，其包括(但不限制於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基，等等。

術語“芳基”被使用本文中係表示苯基、萘基和蒽。

術語“雜芳基環”、“雜芳基部分”和“雜芳基”被使用本文中係表示包含至少一個選自氧、氮和硫的雜原子之單環五-至七-員不有飽和烴環。雜芳基環的例子包括(但不限制於)呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、三吡基，和尿嘧啶。術語“雜芳基環”、“雜芳基部分”和“雜芳基”也被使用在本文中係指包含至少一個選自氧、氮和硫的雜原子之稠合芳族環。各稠合環可包含五或六個環原子。稠合芳族環的例子包括(但不限制於)吡啶基、異吡啶基、吡唑基、吡吡基、氮雜吡啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、喹啶基、喹啉基、嘧啶基，和呋吡基。

術語“雜環”、“雜環部分”和“雜環基”被使用本文

中係表示包含至少一個選自氧、氮、硫或氧化硫部分例如 S(O)<sub>m</sub>(其中 m 為 0 或 1 或 2 之整數)的雜原子之單環三至七員飽和或非芳族不飽和烴環。術語“雜環”、“雜環部分”和“雜環基”亦指稠環、飽和或部分飽和，且其中一個環可為芳族或雜芳族。各稠合環可具有從四至七個環原子。雜環基之例子包括(但不限制於)如上述所定義之雜芳基部分的飽和或部分飽和變型，例如四氫吡咯、四氫吡喃、四氫呋喃、四氫噻吩(包括硫部分之氧化變型)、氮呋、二氮呋、氮丙啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、2-側氧-1-吡咯啉基、3-側氧-1-吡咯啉基、1,3-苯并二噁茂(benzdioxol)-5-基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基和硫嗎福啉基(包括硫部分之氧化變型)。

術語“芳烷基”或“雜芳烷基”或“雜環烷基”被使用本文中係表示連接芳基、雜芳基或雜環部分(也如上述定義)之 C<sub>1-4</sub> 烷基(如上述定義)，除非本文另有指明。

術語“亞磺醯基”被使用本文中係表示對應硫化物之氧化物 S(O)，術語“硫基”係指硫化物，和術語“磺醯基”係指完全氧化之 S(O)<sub>2</sub> 部分。

術語“芳醯基”被使用本文中係表示 C(O)Ar，其中 Ar 為苯基、萘基或芳烷基衍生物，例如上述定義者，這類基包括(但不限制於)苯甲基與苯乙基。

術語“烷醯基”被使用本文中係表示 C(O)C<sub>1-10</sub> 烷基，其中烷基係如上述定義。

如使用在本文中，術語“視需要地”表示隨後敘述之事件可能發生或可能不發生，且包括發生之事件及不

發生之事件二者。

如使用在本文中，術語“經取代”係指經指定之一個或多個取代基取代，容許出現多重取代，除非本文中另有說明。

5           關於立體異構物，本文所示化學式之化合物可具有一個或多個不對稱碳原子，且可能出現消旋物、消旋混合物及個別鏡像異構物或非鏡像異構物。所有該等異構型均包括在本發明內，包括其混合物。

10           順式(E)與反式(Z)異構性亦可發生。本發明包括本發明化合物之個別立體異構物，且若適當時，包括其個別互變異構型與其混合物。

15           非鏡像異構物或順式與反式異構物之分離可藉由習知技術達成，例如採用分段結晶法、層析法或H.P.L.C.。試劑之立體異構性混合物亦可藉由從對應純光學中間物或藉由使用適當對掌性支持物解析(例如H.P.L.C.)對應消旋物或由對應消旋物與適當光學活性酸或鹼之反應所形成的非鏡像異構性鹽之分段結晶而製得，如適當的話。

20           此外，本文所示化學式之化合物的一些結晶型可呈多晶型，其係包括於本發明中。

          本發明化合物之實例化合物包括本文中實施例之化合物的消旋物或光學活性形式，及其醫藥上可接受的鹽。

## 25           治療方法

          為了使用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽於治

療上，通常根據標準醫藥實務將其調配成醫藥組成物。因此，本發明亦有關一種醫藥組成物，其包含有效量之式(I)化合物和醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。

式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽與含其之醫藥組成物可以用於投藥之習用任何途徑，例如，口服、局部、非經腸胃或藉由吸入方便地投藥。式(I)化合物可根據習用步驟組合式(I)化合物與標準醫藥載劑所製得之習用劑型投藥。式(I)化合物亦可以與已知之第二種治療活性化合物組合之習知劑型投藥。這些步驟如適當的話可包括混合、製粒與壓製或溶解成份形成所需製劑。將可瞭解，醫藥上可接受之特性或稀釋劑之形式與特性由與其組合之活性成份的量、投藥路徑及其他已知之變數決定。載劑從與調配物中之其他活性成份相容且對其接受者無害的意義上而言必需是“可接受”。

所使用之醫藥載劑可為例如固體或液體。固體載劑之典型為乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、洋菜、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及類似者。液體載劑之典型為糖漿、花生油、橄欖油、水及類似者。類似地，載劑或稀釋劑可包括此技藝已知之時延物質，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨或與蠟混合。

可使用種種醫藥形式。因此，若使用固體載劑時，該製劑可被製錠，以粉末或小粒形式放置於硬明膠囊中，或於糖衣錠或口含片形式。固體載劑之量將變化很大，但較佳將為約 25 毫克至約 1 公克。當使用液體載劑時，該製劑可於糖漿、乳液、軟明膠囊、無菌注射液例如安瓿或非水性液體懸浮液形式。

式(I)化合物可局部投藥，亦即非全身性投藥。此包括於將式(I)化合物外部塗覆至表皮或頰腔上及將該類化合物滴至耳內、眼內和鼻內，以使該化合物不會顯著進入血流中。相反地，全身性投藥法係指口服、靜脈內、  
5 腹膜內與肌內投藥。

適合局部投藥之調配物包括適合用於滲透皮膚進入發炎位置之液體或半液體製劑，例如擦劑、洗液、乳霜、油膏或糊劑，及適合投藥至耳、眼或鼻之滴劑。對於局部投藥，活性成份可包含以調配物重量計之從  
10 0.001%至 10%重量/重量，例如從 1%至 2%。然而，其可包含調配物之高達 10%重量/重量，但較佳低於 5%重量/重量，更佳為從 0.1%至 1%重量/重量。

根據本發明之洗液包括那些適合於塗覆至皮膚或眼睛者。眼用洗液可包含無菌水溶液，可視需要地含有殺菌劑且可以類似滴劑之製法製備。用於塗覆在皮膚上  
15 之洗液或擦劑亦可包括加速乾燥並冷卻皮膚之試劑，例如酒精或丙酮、及/或保濕劑，例如甘油或油類如蓖麻油或花生油。

根據本發明之乳霜、油膏或糊劑為外部施用之活性成份的半固體調配物。其可藉由混合細碎或粉狀形式之活性成份、單獨使用或在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液使用，借助適當機器，使用油脂性或非油脂性基質而製成。該基質包括烴類，例如硬性、軟性或液態石蠟、甘油、蜂蠟、金屬皂；膠漿；天然來源之油類例如  
20 杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄欖油；羊毛脂或其衍生物或脂肪酸例如硬脂酸或油酸，與醇例如丙二醇  
25

或聚乙二醇一起。該調配物可包含任何適當界面活性劑，例如陰離子性、陽離子性或非離子性界面活性劑，如山梨糖醇酐酯或其聚氧乙烯衍生物。亦可包括懸浮劑例如天然膠、纖維素衍生物或無機物質如含矽矽石，及其他成份例如羊毛脂。

根據本發明之滴劑可包括無菌水性或油性溶液或懸浮液，且其可藉由將活性成份溶解於適當殺細菌劑與/或殺真菌劑與/或任何其他適當防腐劑之水溶液中，且較佳包含界面活性劑而製得。所得溶液接著再經過濾澄清，移至適當容器中，其接著密封且利用高壓滅菌或保持 98-100°C 下殺菌半小時。或者，溶液可藉由過濾而滅菌，並利用無菌技術移至容器中。適合用於加入滴劑中之殺細菌劑與殺真菌劑之實例為苯基汞硝酸鹽或乙酸鹽(0.002%)、氯苄烷胺(0.01%)與雙氯苯雙胍己烷乙酸鹽(0.01%)。用於製備油性溶液之適當溶劑包括甘油、稀釋酒精與丙二醇。

式(I)化合物可非經腸道投藥，其係經靜脈內、肌內、皮下、鼻內、直腸內、陰道內或腹膜內投藥。非經腸道投藥之皮下及肌內形式通常為較佳。該類投藥之適當劑型可藉由習知技術製備。式(I)化合物亦可經由吸入投藥，亦即經鼻與口吸入投藥。該類投藥之適當劑型例如氣霧劑調配物或定量劑量吸入器可藉由習知技術製備。

在本發明之一具體實例中，本發明藥劑係經由口吸入或經鼻內投藥輸送。該類投藥之適當劑型，例如氣霧劑調配物或定量劑量吸入器可藉由習知技術製備。

對於藉由吸入投藥，化合物可以氣霧劑噴霧呈現從加壓包裝或噴霧器並用適當推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氫氟烷如四氟乙烷或七氟丙烷、二氧化碳或其他適當氣體輸送。在加壓氣霧劑之情況中，該劑量單位可由提供輸送定量數量之閥決定。用於吸入器或吹入器之例如明膠的膠囊與筒 (catridge) 可調配成包含本發明化合物與適當粉末基質 (例如乳糖或澱粉) 之粉末混合物。

經由吸入用於局部輸送至肺之乾粉組成物可例如存在於例如明膠之膠囊或筒內或例如層狀鋁箔之泡殼內，供用於吸入器或吹入器中。粉末混合調配物通常包含本發明化合物與適當粉末基質 (載劑/稀釋劑/賦形劑物質)，例如單糖、雙糖或多糖 (例如乳糖或澱粉) 之吸入用粉末混合物。以乳糖較適用。

各膠囊或筒通常含 20 微克-10 毫克之間的式(I)化合物，可視需要與另一種醫療活性成份組合。或者，本發明化合物可在沒有賦形劑下存在。

適當地，包裝/藥物分配器具有選自包括貯器乾粉吸入器 (RDPI)、多劑量乾粉吸入器 (MDPI) 及定量吸入器 (MDI) 所組成之群組的類型。

貯器乾粉吸入器 (RDPI) 意指一種具有適合於包含多重 (未定量) 乾粉形式醫藥之貯器形式包裝且包括從貯器計量醫藥給藥量至輸送位置的裝置之吸入器。計量裝置可例如包括一個量杯，其可從量杯從貯器裝滿醫藥之第一個位置移至計量的醫藥給藥量可供病人吸入的第二個位置。

多劑量乾粉吸入器(MDPI)意指一種適合於供分配呈乾粉狀醫藥之吸入器，其中醫藥係包含在多劑量包裝內，該包裝包含(或帶有)多重、限定劑量(或其部分)的醫藥。在一較佳觀點中，此載劑具有泡殼包裝形式，但也可以(例如)-包含一以膠囊為主的包裝型式或其上已以任何適當方法(例如印刷、塗上或真空閉合)施加醫藥之載劑。

在多劑量輸送之情況中，調配物可預先計量(例如於 Diskus，參見 GB 2242134、美國專利號 6,632,666、5,860,419、5,873,360 與 5,590,645 或 Diskhaler，參見 GB 2178965、2129691 與 2169265、美國專利號 4,778,054、4,811,731、5,035,237，其揭示特此以引用方式併入)或使用時計量(例如於 Turbuhaler，參見 EP 69715 或美國專利號 6,321,747 中敘述之裝置，其揭示特此以引用方式併入)。一種單位劑量裝置之例子為 Rotahaler(參見 GB 2064336 與美國專利號 4,353,656，其揭示特此以引用方式併入)。

Diskus 吸入裝置包括一由基底片形成之長條，具有延著其長度隔開之複數個凹孔與一個密封但可撕開地密封於其上之蓋薄片，以界定為複數個容器，各容器中具有可吸入之調配物，其包含式(I)或(Ia)化合物，較佳與乳糖組合。

較佳地，該長條具有可被彎曲成捲之充份可撓性。蓋薄片與基底片較佳具有一個沒有彼此密封之前端部份，且該前端部份至少一個被建構至附接在捲繞裝置上。且，較佳地基底與蓋薄片之間之密封片延伸於其整

個寬度。蓋片較佳依縱向從該基底片第一端自基底片撕開。

5 一方面，多劑量包裝為泡殼包裝，其中包含多個用於包含乾粉末形式的醫藥之泡殼。泡殼典型係以規則方式排列，以便容易從其中釋出醫藥。

一方面，多劑量泡殼包裝包含一般依圓形方式排列在盤狀形式泡殼包裝上之複數個泡殼。另一方面，該多劑量泡殼包裝呈長形，例如包含長條或貼布。

10 一方面，多劑量泡殼包裝係界定在兩個可撕開之密封組件之間。美國專利號 5,860,419；5,873,360 及 5,590,645 敘述此一般類型之醫藥包裝。在此方面，裝置通常提供一開放平台，其包含用於撕開組件以取得醫藥劑量之撕開裝置。適當地，裝置可適用於其中可撕開之組件為長條片，其界定延著其長度隔開之複數個醫藥  
15 容器，該裝置提供一依序指示各容器之索引裝置。更佳地，裝置適用於其中一個密封片為具有許多口袋之基底片，且另一片則為蓋薄片，各口袋與相鄰蓋片之部份界定個別之容器，該裝置於平台包含一用於拉開之蓋薄片與基底片的驅動裝置。

20 定量吸入器(MDI)意指適合於以氣霧形式配送醫藥之醫藥配送器，其中該醫藥包含在適合包含以推進劑為主之氣霧劑醫藥調配物的氣霧劑容器內。該氣霧劑容器典型地提供一定量閥，例如滑蓋閥，用於釋放氣霧劑形式醫藥調配物至患者。該氣霧劑容器通常設計成每次以  
25 閥啟動時，即輸送預定劑量之醫藥，其可在容器固定時壓下閥，或在閥固定時壓縮容器。

在醫藥容器為氣霧劑容器之情形，該閥典型地包含一具有入口之閥主體(醫藥氣霧劑調配物通過該入口進入該閥主體)、一氣霧劑通過其離開該閥主體之出口、以及一流出該出口之物流可藉其控制之開/關機構。

5 該閥可為滑蓋式閥，其中開/關機構包括一密封環與被該密封環接收之具有配送通道之閥桿，該閥桿可在環內適當地自閥關閉位置滑移至閥開放位置，其中閥主體內部係經由該配送通道與閥主體的外部相通。

10 典型地，該閥為定量閥。該定量體積典型從 10 至 100 微升，例如 25 微升、50 微升或 63 微升。適當地，該閥主體界定一用於定量醫藥調配物之定量室，以及一開/關機構，經由其可控制通過入口進入定量室之流。較佳地，閥主體具有一取樣室，其經由第二個入口與定量室相通，該入口可利用開/關機構控制，藉此調節進入定量室之醫藥調配物流。

15 該閥亦可包含“自由流動氣霧劑閥”，其具有一個室與延伸至室中之閥桿且可相對於該槽在配送位置與非配送位置之間移動。該閥桿具有一組態且該室具有一內部組態，其致使定量體積被限定在其間且在非配送位置與配送位置之間移動期間，該閥桿依序：(i)使氣霧劑調配物自由流動至室中，(ii)將該封閉定量體積之加壓氣霧劑調配物僅限定在閥桿外表面與室之內表面之間，及(iii)使該封閉定量之體積在室內移動而不會減少該封閉定量體積，直到該定量體積與出口通道相通為止，藉此允許配送定量之加壓氣霧劑調配物。此類型之閥係敘述於美國專利號 5,772,085 中。此外，本發明化

合物之鼻內輸送為有效的。

5 為了調配有效之鼻用醫藥組成物時，該醫藥必需容易輸送至鼻腔內所有部份(目標組織)，在其中進行其藥理作用。此外，該醫藥應保持與目標組織接觸相當長時間。醫藥保持與目標組織接觸時間越長時，該醫藥必需可對抗鼻通道中為了自鼻內除去粒子之作用力。該類力係指“黏膜纖毛清除力”，被認為其以快速之方式，例如在粒子進入鼻內 10 至 30 分鐘內，可極為有效自鼻內除去粒子。

10 鼻用組成物之其他所要特性為其必須不含會引起使用者不適之成份，其具有令人滿意之安定性與保存期性質，且其不包含對環境有害之成份，例如臭氧耗竭劑。

15 當投藥至鼻內時，本發明調配物之適當劑量療程係在患者鼻腔清潔之後深呼吸吸入。在吸入期間調配物被施用於一個鼻孔，而另一個鼻孔則用手壓住。然後對另一個鼻孔重覆此過程。

20 在一具體實例中，用於施用本發明調配物至鼻通道之方式為使用預壓縮幫浦。最佳地，該預壓縮幫浦將為 Valois SA 公司製造之 VP7 型。這類幫浦之優點在於其可確保調配物在施用足夠力量之前不會釋出，否則可能施用較小劑量。預壓縮幫浦之另一項優點為可確保噴液之氣霧化直到已達有效氣霧化噴液之壓力閥值為止不會釋出調配物。典型地，VP7 型可配合使用保留 10 至 50 毫升調配物之瓶子。每次噴液典型地輸送 50 至 100  
25 微升之該類調配物；因此，VP7 型能夠提供至少 100 份定量劑量。

用於藉由吸入局部輸送至肺部之噴霧組成物例如可調配成水溶液或懸浮液或以使用適當液化推進劑從加壓包裝(例如定量吸入器)輸送之氣霧劑。適合用於吸入之氣霧劑組成物可為懸浮液或溶液，且通常含有式(I)化合物，可視需要組合另一種治療活性成份與適當推進劑，例如氟碳或含氫之氣氟碳或其混合物，特別是氫氟烷類，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，尤其是 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正-丙烷或其混合物。也可使用二氧化碳或其他適當氣體作為推進劑。該氣霧劑組成物可不含賦形劑或可視需要包含此技藝已知之額外調配賦形劑，例如界面活性劑，如油酸或卵磷脂及共溶劑，例如乙醇。加壓調配物通常將保留在容器內(例如鋁罐)，其以閥(例如定量閥)關閉，且安裝於附有接嘴器之啟動器中。

用於吸入投藥之醫藥較佳具有控制之粒子大小。用於吸入至支氣管系統內之最適當粒子大小通常為 1-10 微米，較佳為 2-5 微米。當吸入到達小呼吸道時，具有超過 20 微米大小之粒子一般太大。為達到這些粒子大小，可利用習知方式(例如微粒化)減少所產生之活性成份粒子。利用吹風分類或過篩法分離所需部份。適當地，粒子呈結晶形式。當使用例如乳糖之賦形劑時，通常，賦形劑之粒子大小遠大於本發明中的吸入用醫藥。當賦形劑為乳糖時，其典型將以研磨乳糖存在，其中不超過 85%之乳糖粒子具有為 60-90 微米之 MMD，且不少於 15%具有小於 15 微米之 MMD。

鼻內噴霧可以水性或非水性媒液調配，且添加試劑

例如增稠劑、調整 pH 之緩衝鹽或酸或鹼類、等張性調整劑或抗氧化劑。

5 用於藉由霧化吸入之溶液可用水性媒液，且添加試劑例如酸或鹼、緩衝鹽類、等張性調整劑或抗微生物劑調配。它們可藉由過濾或於高壓滅菌釜中加熱而殺菌，或呈非無菌產物。

10 對於本文所揭示之使用式(I)化合物的所有方法，每日局部劑量療程較佳從 0.01 毫克至 1000 毫克，每天投藥一至四次。每日吸入劑量療程較佳為每天從約 0.05 毫克/公斤至約 1 毫克/公斤，更佳地從約 0.2 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤，每天投藥一次或以上。每日鼻內劑量療程較佳為每天從約 0.05 毫克/公斤至約 1 毫克/公斤，更佳地從約 0.2 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤，每天投藥一次或以上。熟習該項技術者也應瞭解式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽之最佳量與個別劑量間隔將  
15 由欲治療病症之性質與程度、投藥之形式、途徑及位置及欲要治療之特定患者來決定，且此等最佳條件可由習知技術決定。熟習該項技術者也應瞭解最適當的治療過程，亦即每天給與式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽之劑量數所維持之指定天數可由熟習該項技術者使用習知治療測定試驗過程確定。  
20

25 新穎之式(I)化合物也可用於與需要葷毒鹼受體或 PDE-IV 酵素之拮抗作用的人類以外之哺乳動物有關的獸醫治療。特定言之，動物治療性或預防性治療包括例如該等本文中在治療方法段中所指出的疾病狀態。

為了使用於本文中，治療可包括預防性。其亦包括

針對患者之病症減輕症狀、緩和症狀、減少嚴重性、減少發生率或任何其他變化，以改善治療結果。

應了解除了上述特別提及的成份之外，本發明之調配物可包括其他在該技藝中關於所討論的調配物類型的習知試劑，例如該等適合於口服投藥者可以包括調味劑或該等用於吸入者可包括載劑，例如乳糖。

單一分子內雙重藥效團蕁毒鹼受體之拮抗劑和 PDE4 酵素之抑制劑的預期治療活性係在肺內作為支氣管擴張劑(由蕁毒鹼受體拮抗劑活性和 PDE4 抑制作用提供)和作為抗發炎(藉由透過 PDE4 酵素之抑制作用提高 3',5'-環腺苷單磷酸(cAMP)的細胞內含量和藉由透過阻斷在免疫和駐留(resident)細胞上的蕁毒鹼受體調節之其他前-發炎機制)。透過經由調節在相同細胞內之二個目標的下游信號途徑之同時交互作用也有可能進一步協力地正向作為抗發炎劑。

蕁毒鹼受體係結合至 G-蛋白質( $M_1$ 、 $M_3$  &  $M_5$  經由  $G_{q/11}$  和  $M_2$  &  $M_4$  經由  $G_{i/0}$ )，其會導致許多的細胞內目標和信號級聯之活化。例如， $M_2$  和  $M_4$  受體經由  $G_{i/0}$  可減少細胞腺苷酸環化酶含量和增加 MAP 激酶活化，然而  $M_1$ 、 $M_3$  &  $M_5$  受體經由  $G_{q/1}$  可提高 磷脂酶  $C\beta$ (PLC $\beta$ )和增加 MAP 激酶活化(Nathanson NM. A multiplicity of muscarinic mechanisms: enough signaling pathways to take your breathe away. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97:6245-6247. Lanzafame AA. Cellular signaling mechanisms for muscarinic acetylcholine receptors. Recept. Chann. 2003; 9:241-260)。

因此透過 PDE4 酵素之抑制作用有可能提高 cAMP 之細胞內含量，反應 cAMP 分解成 5'-AMP 之酵素和藉由增加腺苷酸環化酶活性 P 之酵素，反應 ATP 轉化成 cAMP 之酵素，經由阻斷免疫細胞上的  $M_2$  受體，因此抑制乙醯膽鹼信號通過  $G_{i/o}$  和因此抑制腺苷酸環化酶活性之減少。 $M_2$  受體阻斷和 PDE4 抑制作用在相同細胞之同時活性因此藉由二種增加細胞內 cAMP 之總濃度的獨立機制會導致提高細胞內 cAMP。提高之環 AMP 含量已顯示在包括 T-細胞、巨噬細胞和嗜中性球以及駐留肺細胞例如上皮和呼吸道平滑肌細胞的免疫細胞之範圍具有抗發炎活性。提高之 cAMP 也會引起呼吸道平滑肌鬆弛且可提供與  $M_3$  受體阻斷而引發支氣管擴張無關之進一步機制。對於 PDE4 抑制劑於呼吸道疾病之可能性治療活性的全部評參見：Kroegel C & Foerster M. Phosphodiesterase-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16:109-124. Dastidar SG. 等人., Therapeutic benefit of PDE4 inhibitors in inflammatory diseases. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2007; 8:364-372. Krymskaya VP & Panettieri RA. Phosphodiesterases regulate airway smooth muscle function in health and disease *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007; 79:61-74. Spina D. The potential of PDE4 inhibitors in respiratory disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2004; 3:231-236。

於相同細胞之作用於蕁毒鹼受體和作為 PDE4 抑制劑二者之單一藥物的肺內配置透過這些獨立目標的調

節提供抗發炎或支氣管擴張劑活性合作的最大機會。此方法提供將這二種獨立機制最大化之較大可能性，當透過第二方式不能夠被保證共配置於肺細胞時。新穎單一雙重藥效團方法概略說明於此，因此與二種分開藥效團直接投藥至各目標比較，提供顯著較大能性之共配置至肺細胞。根據這個結果，該類藥效團也將更經得起與已存在的或其他新穎的用於呼吸道疾病之吸入治療組合。

因此，根據本發明之化合物及醫藥調配物可與或包括一或多種其他治療劑，例如選自抗發炎劑、其他選擇性抗膽鹼劑(特別是  $M_1/M_2/M_3$  受體拮抗劑)、 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗感染劑(例如，抗生素、抗病毒劑)或抗組織胺類組合使用。另一方面，本發明因此提供一種包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或生理功能衍生物與一或多種治療劑，例如選自抗發炎劑(例如皮質類固醇或 NSAID)、抗膽鹼劑、 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗感染劑(例如抗生素或抗病毒劑)或抗組織胺之組合物。本發明之一觀點為一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或生理功能衍生物與皮質類固醇、及/或抗膽鹼劑、及/或 PDE-4 抑制劑之組合物。較佳組合物該等包含一或二種其他治療劑者。

熟習本項技術者應了解，若適當，其他治療成份可以鹽類之形式(例如鹼金屬或胺鹽類或以酸加成鹽類)，或前藥或以酯類例如(低碳烷酯)，或以溶劑合物(例如水合物)使用，以使治療成份之活性及/或穩定性及/或物理特性(例如溶解度)最適化。也應了解，若適當，可使用純光學形式之治療成份。

本發明之一適當組合物包含本發明之化合物與  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑。 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑的例子包括沙美特羅(salmeterol)(其可為外消旋物或單一鏡像異構物例如 R-鏡像異構物)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙甲胺醇(salmefamol)、非諾特羅(fenoterol)或特布他林(terbutaline)及其鹽類，例如沙美特羅之羥萘甲酸鹽(xinafoate)、沙丁胺醇之硫酸鹽或游離鹼或福莫特羅之延胡索酸鹽。長效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑為較佳，特別是該等具有經 24 小時周期之療效者，例如沙美特羅或福莫特羅。

適當長效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑包括該等 WO02/66422A、WO02/270490、WO02/076933、WO03/024439、WO03/072539、WO 03/091204、WO04/016578、WO04/022547、WO04/037807、WO04/037773、WO04/037768、WO04/039762、WO04/039766、WO01/42193 和 WO03/042160(其揭示以引用方式合併於本文中)中所描述者。

較佳長效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑為：

3-(4-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丁基)苯磺醯胺；

3-(3-{[7-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-羥甲基)苯基]乙基}-胺基)庚基]氧基}丙基)苯磺醯胺；

4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苯甲基)氧基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)酚}；

4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)酚}；

N-[2-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[2-4-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]苯基]乙基]胺基]乙基]苯基]甲醯胺，及  
 N-2{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)胺基苯基]乙基}-2-羥基-2-(8-羥基-2(1H)-喹啉酮-5-基)乙胺。

5 適當抗發炎劑包括皮質類固醇類。可與本發明化合物組合使用之適當皮質類固醇類為該等口服及吸入之皮質類固醇類及其具有抗發炎活性之前藥。例子包括甲基去氫皮質醇、去氫皮質醇、地塞米松 (dexamethasone)、氟替卡松丙酸鹽 (fluticasone propionate)、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-17 $\alpha$ -[(2-呋喃羰基)氧基]-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-3-側氧-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-氟甲酯、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-3-側氧-17 $\alpha$ -丙醯氧基-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-(2-側氧-四氫-呋喃-3S-基)酯、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-17 $\alpha$ -(1-甲基環丙基羰基)氧基-3-側氧-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-氟甲酯、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-3-側氧-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -甲酸氟基甲酯、倍氯米松 (beclomethasone) 酯類 (例如 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯)、布地奈德 (budesonide)、氟尼縮鬆 (flunisolide)、莫美他松 (mometasone) 酯 (例如 莫美他松糠酸酯)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、羅氟奈德 (rofleponide)、環索奈德 (ciclesonide)、(16 $\alpha$ ,17-[[R)-環己基亞甲基]雙(氧基)]-11 $\beta$ ,21-二羥基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮)、布替可特丙酸酯、RPR-106541，和 ST-126。較佳皮質類固醇類包括氟地卡松丙酸鹽、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基

-17 $\alpha$ -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-側氧-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-氟甲酯和 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-17 $\alpha$ -[(2-咪喃羰基)氧基]-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-3-側氧-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-氟甲酯，更佳地 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-17 $\alpha$ -[(2-咪喃羰基)氧基]-11 $\beta$ -羥基-16 $\alpha$ -甲基-3-側氧-雄甾烷-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代羧酸 S-氟甲酯。

對交替活化之轉錄抑制可具有選擇性且其可用於組合治療之具有糖皮質激素促進作用之非類固醇化合物包括該等下列專利所涵蓋者：WO03/082827、  
10 WO01/10143、WO98/54159、WO04/005229、  
WO04/009016、WO04/009017、WO04/018429、  
WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、  
WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、  
WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、  
15 WO04/026248、WO03/061651、WO03/08277。

適當抗發炎劑包括包括非類固醇抗發炎藥(NSAID)。適當 NSAID 包括色甘酸鈉(sodium cromoglycate)、尼多考米鈉(nedocromil sodium)、白三烯(leukotriene)拮抗劑、白三烯合成之抑制劑(例如孟魯司特(montelukast))、iNOS 抑制劑、胰蛋白酶及彈力蛋白酶抑制劑、 $\beta$ -2 整合素拮抗劑和腺苷受體促效劑或拮抗劑(例如，腺苷 2a 促劑進)、細胞激素拮抗劑(例如，趨化激素拮抗劑，例如 CCR3 拮抗劑)或細胞激素合成之抑制劑、5-脂氧化酶抑制劑、p38 抑制劑，和 IKK2 抑制劑。適當其他  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑包括沙美特羅(例如，如羥萘甲酸鹽(xinafoate))、沙丁胺醇(例如，

如硫酸鹽或游離鹼)、福莫特羅(例如,如延胡索酸鹽)、非諾特羅或特布他林及其鹽。iNOS(誘生性一氧化氮合成酶抑制劑)較佳地用於口服投藥。適當 iNOS 抑制劑包括該等 WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、  
5 WO95/34534 和 WO99/62875 中所揭示者。適當 CCR3 抑制劑包括該等 WO02/26722 中所揭示者。

適當抗組織胺(亦指 H<sub>1</sub>-受體拮抗劑)包括已知其抑制 H<sub>1</sub>-受體且對人類使用安全之多種拮抗劑中任一種或多種。所有均為組織胺與 H<sub>1</sub>-受體的相互作用之可逆性、競爭性抑制劑。多數的這些抑制劑,大部份第一代拮抗劑,通常以三類型抗組織胺表示:乙醇胺類、乙二  
10 胺類與烷胺類。此外,其他第一代抗組織胺包括該等以基於哌啶與吩噻啶為特徵者。第二代拮抗劑,其為非鎮定劑類,具有類似之結構-活性關係,在於其保留核心  
15 乙烯基(烷基胺)或模擬哌啶或哌啶之三級胺基。典型的拮抗劑如下:

乙醇胺類:卡比沙明(carbinoxamine)馬來酸鹽、氣馬斯汀(clemastine)富馬酸鹽、二苯基羥胺鹽酸鹽與苯海拉明(dimenhydrinate)。

20 乙二胺類:吡拉明(pyrilamine)馬來酸鹽、曲吡那敏(tripelennamine)HCl 與曲吡那敏檸檬酸鹽。

哌啶類:羥嗪(hydroxyzine)HCl、羥雙羥萘酸鹽、賽克利(cyclizine)HCl、賽克利乳酸鹽、美克洛嗪(meclizine)HCl 與西替立嗪(cetirizine)HCl。

25 哌啶類:阿司咪唑(Astemizole)、左卡巴汀(levocabastine)HCl、氯雷他定(loratadine)或其去乙酯基

(descarboethoxy)類似物與特非那定(terfenadine)與非索非那定(fexofenadine)鹽酸鹽或其他醫藥上可接受的鹽。

5 如上述所指之組合物可方便地以呈醫藥調配物之形式使用呈現，且因此包含如上述定義之組合物與生理上可接受之稀釋劑或載劑的醫藥調配物係代表本發明之另一觀點。

10 該類組合物之個別化合物可依序或同時以分開或以組合醫藥調配物投藥。已知治療劑之適當劑量將為熟習該項技術者所容易理解者。

### 【實施方式】

本發明現將藉由參考下列生物實例而說明，其僅為說明性且並未不被解釋為限制本發明之範圍。

15

生物例

因式(I)之化合物具有雙重藥效團，將二活性最大化是測試方法之部分。期望蕁毒鹼  $M_3$  受體之拮抗作用與 PDE4 酵素之抑制作用平衡。雖然  $M_3$  拮抗作用測量於表現於如本文中所述之哺乳動物細胞株的人類受體，但 PDE4 通常在分離人類酵素上測量，因此第二細胞分析為監測細胞內 PDE4 抑制作用之反映。該類細胞分析之例子為如下所示之 PBMC 分析。因此希望最佳化細胞中的 PDE4 抑制作用(使用 PBMC 分析測量)。要維持或改良  $M_3$  藥效團效力而沒有或部分  $M_1$  激動作用(agonism)之所要之分子屬性通常以計算器指示。另一屬性為減少 PDE4 酵素分析和在 PBMC 分析中所反映的抑制作用之間的下降。因為二種藥效團在單一分子中，所以希望提高在 PBMC 分析中所反映的 PDE4 之細胞內抑制作用而保持抵抗跨膜  $M_3$  受體之顯著活性。除此之外，活體內效力和作用期間不總是由活性的活體外測量反映。因此其他分子之物理化學性質對於二種目標之平衡效力可能很重要。因此，本發明之一具體實例為具有適當平衡藥理學且具有所要之物理化學性質(例如溶解度、溶離率、滲透性、結晶性、微粉化性、和賦形劑相容性)的化合物。如果化合物以吸入投藥，則低水溶解度通常不適合於霧化/溶液調配物。

本發明之一具體實例為顯示於  $M_3$  受體之足夠拮抗作用，其中  $pIC_{50} \geq 8.0$  和  $pA_2 \geq 8.0$ ，以及具有  $pIC_{50} \geq 8.0$  之 PDE4 酵素和具有  $pIC_{50} \geq 7.0$  之細胞活性(如

PBMC 分析所反映)的抑制作用。

在本發明之一具體實例中式(I)之化合物通常選擇性抵抗各種蕁毒鹼受體( $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ )之激動作用(agonism)或部份激動作用和 PDE4 > 100-倍對其他 PDEs。

本發明之化合物於 mAChR(muscarinic) 受體和 PDE4 酵素的抑制效果係藉由下列活體外和活體內功能分析測定。

### mAChR(蕁毒鹼)受體分析

#### 活體外分析

#### 蕁毒鹼受體 放射性配體結合分析

測定於克隆人類受體之交互作用的放射性配體結合研究

將人類  $M_1$  -  $M_3$  受體克隆和穩定表現於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株中。 $M_2$  ACh 受體係與嵌合 G 蛋白質(Gqi5)共表現於 CHO 細胞中。 $[^3\text{H}]\text{-N-甲基莨菪鹼}(0.5 \text{ nM})$  結合之競爭係使用粗製 CHO 細胞膜使用閃爍接近分析(Scintillation Proximity Assay)(SPA)進行。在各分析中試驗阿托品(Atropine)作為對照組。

在 SPA 分析中將膜用小麥胚芽凝集素珠(GE)在 50 mM HEPES 緩衝液(Sigma, St. Louis MO)(pH 7.4)中於 4 °C 下預培養 30 分鐘，及然後用 0.5 nM  $[^3\text{H}]\text{-N-甲基莨菪鹼}$ (PerkinElmer)在 96-孔 Optiplate (Perkin Elmer)中在媒液(1%DMSO)或化合物(0.01-1000 nM)存在下於 0.2 毫升最後體積、在室溫下培養 2 小時。在培養結束時，

以 2000 RPM 將該盤離心(Beckman CS-6R)5 分鐘，且在 Top Count 閃爍計數器(型號 A9912 Packard, Meriden CT) 中計算。在 3 個獨立實驗中各化合物之濃度-反應曲線係使用重複樣品操作。特異性結合係藉由從總數結合減去非特異性結合(在 0.3  $\mu$ M 阿托品(Atropine)存在下界定)而測定。IC<sub>50</sub> 值係使用 Cheng 和 Prusoff 方程式從濃度-反應曲線估計且用以測定各抑制劑之抑制常數(K<sub>i</sub>) [用於競爭拮抗劑：利用於計算 M1、M2 和 M3 之 K<sub>d</sub> 分別地為：0.17、0.28 和 0.16nM。

10

$$K_i = \rightarrow \frac{IC_{50}}{[L]/K_d + 1}$$

### 膜製備

細胞係藉由在 4°C 下以 1000 x g 離心 10 分鐘收穫。細胞團塊為用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) 洗滌並以液態氮冷快速凍結。在進行膜製備之前將團塊儲存在 - 80°C 下。將冷凍團塊解凍且再懸浮於冷低滲壓膜緩衝液 (40 mM Tris, pH 7.5, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.5 mM EDTA, 1 mM 苯基甲磺醯氟, 2.5 毫克/升亮抑蛋白酶肽 (leupeptin), 0.1 毫克/毫升抑肽酶(aprotinin))且在冰上培養 5 分鐘。將細胞懸浮液在 40 毫升 Dounce 均質機中均質化且在 4°C 下以 2000 rpm 離心 6 分鐘而除去核和細胞碎屑。將 2000 rpm 團塊再懸浮於均質化緩衝液中且再次以 2000 rpm 旋轉 6 分鐘。此程序重複二次以上。

20

收集合併之上澄液且將細胞膜在 4°C 下以 100000 x g 成團 1 小時。將膜團塊再懸浮於膜緩衝液中及將等分試樣儲存於 - 80°C 下。使用 Bio-Rad 蛋白質分析試劑將蛋白質濃度定量。

5

### 鈣流動研究(FLIPR)

研究以測定拮抗劑在克隆人類受體之促效劑(ACh)治療之後引起細胞內鈣離子通道(calcium fluxes)的阻斷之有效度。此系統係使用四種不同變化的 FLIPR 方法而用於拮抗劑-受體交互作用之示性：(a) 效力：IC<sub>50</sub> 測定、(b) 效力：pA<sub>2</sub> 測定、(c)拮抗劑 - 受體交互作用之可逆性或(d) 沒有功能促效活性的證實。

10

細胞來源：人類 M1-M3 受體係克隆和穩定表現於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中。M2 受體係與嵌合 G 蛋白質(Gqi5)共表現。

15

細胞株：M1 穩定：Biocat#1044；M2 + Gqi5 穩定：Biocat#95663；M3 穩定： Biocat#1049

培養方法：於 37°C 下在具有 5%CO<sub>2</sub>/95%空氣之增濕培養箱中培養 CHO-M1、CHO-Gqi5-M2 和 CHO-M3 細胞以群集(confluence)。在具有核苷和 L-麩醯胺酸和 10%胎牛血清之 Alpha MEM 中培養 CHO-M1 和 CHO-M3。表現 M2 受體之細胞係在補充 200 毫克/升 G418 (慶大黴素(geneticin))和 10%胎牛血清之 DMEM/F12 培養基中培養。

20

25

分析示值讀數：鈣移動，以細胞內鈣濃度之改變監測，係測量細胞內(cytosolic)荷載 Fluo-4(綠色螢光鈣指示

劑，其顯示對結合至鈣之大(>100-倍)螢光強度增加，因此，強度改變與細胞內鈣含量成正比)之在 516 奈米發射螢光強度的改變。使用冷卻型 CCD 攝影機同時地測量來自全部 96 孔之發射螢光。每秒收集數據點。然後將在促效劑或化合物同時加至 96 孔各孔之後來自各孔的發射最大改變輸出到 excel 試算表。然後將此數據轉移到用於反應對各處理條件作圖的 GraphPad Prism Version 4.03。

### 10 實驗方案：

細胞平板培養：以鈣移動 FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale CA, [Schroeder KS, Neagle, BD. FLIPR: a new instrument for accurate, high throughput optical screening. J. Biomol. Screen. 1996;1:75.])分析為主之微量滴定盤係用以化合物抵抗穩定表現於 CHO 細胞之 M1、M2 (w/Gqi5)和 M3 ACh 受體的功能示性。在分析前一天，將細胞以每孔 40000 細胞之濃度平板培養於 96 孔黑壁透明底盤 (Packard View)且在具有 5%CO<sub>2</sub>/95%空氣之增濕培養箱中於 37°C 下培養 18 至 24 小時。

#### 20 a) 拮抗劑之 IC<sub>50</sub> 測定：

受體拮抗劑示性(IC<sub>50</sub> 測定)，測試化合物的抑制 ACh 誘導的蕁毒鹼受體活化之效力：為了評估化合物抵抗 M1、M2 和 M3 受體的拮抗效力，將細胞培養基抽吸且用 100 微升的染料荷載培養基[具有伊格爾氏鹽類和

L-麩醯胺酸、0.1%BSA (Seriologicals 公司)、4  $\mu$ M 氟-4-乙醯氧基甲酯螢光指示劑染料(Fluo-4 AM, Molecular Probes, Eugene, OR)和 2.5 mM 丙磺舒之伊格爾氏最低限度必需介質培養基(Eagles Minimal Essential Medium (EMEM))替換。然後在 37°C 下培養細胞 1 小時。然後將染料荷載培養基抽吸掉細胞且用沒有 Fluo-4 AM 和有 0.1%明膠(BSA 除去)及 2.5 mM 丙磺舒之相同培養基替換。細胞在 37°C 下培養 10 分鐘和然後用 KRH 分析緩衝液[具有 0.1%明膠和 2.5 mM 丙磺舒之 Krebs Ringer Henseleit(120 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 1.03 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1.0 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.1 mM MgCl<sub>2</sub>, 11 mM 葡萄糖, 20 mM HEPES (pH 7.4))]洗滌 3 次。將 100 微升具有 0.1%明膠和 2.5 mM 丙磺舒之 KRH 分析緩衝液加至染料荷載之孔和洗滌細胞接著 50 微升之 3X 化合物(在分析中最終  $1 \times 10^{-8}$  -  $3.3 \times 10^{-5}$  M)且在放置於其中染料荷載的 FLIPR 之前將盤加熱至 37°C 經 10 分鐘, 將化合物預處理之細胞曝露於來自 6 瓦特氬雷射之激勵光(488 奈米)。測量基本螢光發射, 然後在 FLIPR 中監測細胞對製備於具有 0.1%BSA(沒有明膠)之 KRH 分析緩衝液中的 ACh 之 EC<sub>80</sub> 濃度(3.3 nM 抵抗 M<sub>1</sub>、10 nM 抵抗 M<sub>2</sub> 和 1.0nM 抵抗 M<sub>3</sub>)的反應 90 秒和然後加入 50 微升之 100  $\mu$ M ATP(20 $\mu$ M 之分析濃度)以檢測細胞生存力(H. M. Sarau 等人, 1999. Mol. Pharmacol. 56, 657-663)。然後在 ACh 同時加到媒液或化合物預處理的各 96 孔之後測定來自每孔之發射的最大改變。IC<sub>50</sub> 被定義為化合物預處理濃度, 其抑制 50%之 ACh 誘導的

反應。在此分析中咸信具有活性之化合物為該等具有約 33  $\mu\text{M}$  至約 10nM 或更小的  $\text{IC}_{50}$  者。

$\text{IC}_{50}$  被定義為化合物預處理濃度，其抑制 50% 之 ACh 誘導的反應。在此分析中咸信化合物具有活性，  
5 如果其介於 33  $\mu\text{M}$  和 10 nM 之間或更小的  $\text{IC}_{50}$ 。已在此分析中測試且發現為最有活性的典型式(I)化合物可發現於實施例 126-138、140-144、146-155、157、159-160、162-192、194-197、199-201 和 203-217。

10 b) 拮抗劑之  $\text{pA}_2$  測定：

測試化合物抑制 ACh 誘導的蕁毒鹼受體活化之效力的單一濃度動力學特性： $\text{pA}_2$ ：顯示  $< 1.0 \mu\text{M}$  之  $\text{IC}_{50}$  的化合物可以單一化合物濃度動力學分析進一步示性。為了確定更有效的化合物抵抗 M1、M2 和 M3 受體的拮抗效力，將染料荷載(抽吸培養基，用 100 微升之染料荷載培養基替換且在  $37^\circ\text{C}$  下培養 1 小時)和洗滌之細胞(用 100 微升 KRH 分析緩衝液洗滌三次)用 150 微升之包含具有 0.1% 明膠和 2.5 mM 丙磺舒之媒液(0.01%DMSO)的 KRH 分析緩衝液，用於對照組反應，  
15 或適當濃度之拮抗劑(單一濃度用於 12 孔之各管柱，從  $\text{IC}_{50}$  值測定之濃度)處理且在  $37^\circ\text{C}$  下培養 20 分鐘。抽吸掉緩衝液和加入具有包含 0.1% 明膠和 2.5 mM 丙磺舒之媒液(0.01%DMSO)或適當濃度之化合物的 150 微升之新鮮 KRH 分析緩衝液且在  $37^\circ\text{C}$  下培養 10 分鐘。然後  
20 將盤放進用於螢光測定之 FLIPR。測量基本螢光發射之後，將濃度範圍之 ACh (0.033-100,000 nM 用於 M1/M3  
25

和 0.33-1,000,000 nM 用於 M2)加至媒液或化合物處理 (12 孔之管柱)之細胞以測定反應 Ach 在化合物存在下之受體效力的偏移。於受體之化合物效力係使用下式決定： $pA_2 = \log(DR-1) - \log[B]$ ，其中 DR 為被定義成促效劑在有或沒有拮抗劑存在下之定量濃度( $EC_{50}$ )的劑量比及 [B] 為拮抗劑之濃度。

c) 拮抗劑可逆性之測定

拮抗劑沖洗(可逆性)之後使用 FLIPR 方法評估拮抗劑-受體佔有：抽吸掉生長培養基之後，將細胞用 100 微升包含 0.1% 明膠之 KRH 分析緩衝液洗滌 3 次。將各管柱 (12 孔) 用 150 微升的包含 0.1% 明膠與媒液 (0.01% DMSO) 或在適當濃度的拮抗劑之 EMEM 處理：1.0 nM、10 nM、100 nM 或 1000 nM，(清洗管柱) 或不處理(沒有清洗管柱) 且在 37°C 下培養 60 分鐘。抽吸 EMEM 且將包含 0.1% 明膠與媒液 (0.01% DMSO) 或拮抗劑之 KRH 分析緩衝液加至清洗管柱且在 37°C 下培養 20 分鐘。抽吸掉具有媒液或化合物之緩衝液和將細胞再處理且在 37°C 下培養另外 10 分鐘。然後抽吸具有媒液或化合物之緩衝液且將細胞用包含 0.1% BSA 之 KRH 分析緩衝液洗滌 3 次。然後加入包含 0.1% BSA 之 KRH 緩衝液 (100 微升) 並將細胞在 37°C 下培養 30 分鐘並洗滌 3 次。將細胞培養另 30 分鐘並洗滌 3 次，接著另 30 分鐘培養。此 90 分鐘清洗之後，將所有細胞用包含 0.1% 明膠之 KRH 洗滌 3 次。使用 150 微升用於清洗管柱的具有 0.1% 明膠和 2.5 mM 丙磺舒之染料荷載培養基或用於清洗管柱之具有 0.1% 明膠和 2.5 mM 丙磺舒

與媒液(0.01%DMSO)或適當濃度的化合物(1.0 nM、10 nM、100 nM或1000 nM)之相同染料荷載培養基將細胞用染料荷載且在37°C下培養60分鐘。抽吸染料荷載培養基且將細胞以用於清洗管柱的150微升之包含0.1%明膠和2.5 mM丙磺舒之KRH分析緩衝液或用於沒有清洗管柱的包含0.1%明膠和2.5 mM丙磺舒和媒液或適當濃度之化合物的KRH分析緩衝液再處理。細胞在37°C下培養20分鐘。抽吸預處理緩衝液且然後將150微升的具有0.1%明膠和2.5 mM丙磺舒之新鮮KRH分析緩衝液加至清洗管柱並將包含媒液(0.01%DMSO)或適當濃度的拮抗劑之相同緩衝液加至沒有清洗管柱。將該等盤在37°C下培養10分鐘且將該等盤放進FLIPR，其中螢光被檢測。記錄基線測量和將乙醯膽鹼濃度反應曲線加至各管柱同持繼續檢測螢光。ACh濃度反應曲線之比較係在媒液-處理和拮抗劑-處理[1.0 nM、10 nM、100nM或1000 nM]的細胞之間進行以測定如果在清洗後EC50值保持變化。使用下式測定移位摺疊(fold-shift)(fs)值： $fs = [X]/[V]$ ；其中X為拮抗劑處理和清洗之後引起50%最大鈣移動反應所需要之乙醯膽鹼的濃度；V為在媒液處理和清洗之後引起50%最大鈣移動反應所需要之乙醯膽鹼的濃度。

#### d) 沒有促效劑活性之證明

受體促效劑示性(EC<sub>50</sub>測定)：測試化合物以證明於蕈毒鹼受體之促效劑可能性：為了評估化合物之促效劑可能性和對於M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>和M<sub>3</sub>受體之ACh效力，抽吸

培養基並用 100 微升之染料荷載培養基替換。然後細胞在 37°C 下培養 1 小時。然後將染料荷載培養基抽吸掉細胞並用沒有 Fluo-4 AM 且有 0.1%明膠 (BSA 除去) 和 2.5 mM 丙磺舒之相同培養基替換。細胞在 37°C 下培養 10 分鐘和然後用 100 微升 KRH 分析緩衝液洗滌 3 次。將 100 微升具有 0.1%明膠和 2.5 mM 丙磺舒之 KRH 分析緩衝液加至染料荷載和洗滌細胞之孔且在放置於其中染料荷載的細胞曝露於來自 6 瓦特氬雷射之激勵光(488 奈米)的 FLIPR 之前將盤加熱至 37°C 經 10 分鐘。測量基本螢光發射，然後在 FLIPR 中監測細胞對 ACh 或化合物(50 微升之 3X 在分析緩衝液中) 之濃度範圍的反應 90 秒及然後加入 50 微升之 100 $\mu$ M ATP (25 $\mu$ M 之分析濃度) 以檢測細胞生存力。EC<sub>50</sub> 為獲得 50%最大反應所需要之 ACh 或化合物濃度。

### 灌流實驗方案

所有的步驟係根據 Universal Precautions for Handling Human Blood, Body Fluids, and Tissue (BAR# 88-06-22-060)和包括 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 之學會指導方針 (DHSS #NIH 85-23)和核准實驗方案 #86-077 (Animal Care and Use Committee, GlaxoSmithKline)在鑑定合格的設備中進行。來自器官捐贈者之人肺係從 National Disease Research Interchange (NDRI, Philadelphia, PA, [www.ndriresource.org](http://www.ndriresource.org)) 獲得。從肺移除支氣管的部分且

清理附著的連接、實質和脂肪組織。製備大約 3-4 毫米寬度之支氣管片且放置在改良 Krebs-Henseleit 溶液中。溶液之組成為(mM)：NaCl (113.0)、KCl (4.8)、CaCl<sub>2</sub> (2.5)、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.2)、MgSO<sub>4</sub> (1.2)、NaHCO<sub>3</sub> (25.0)和葡萄糖 (11.0)且用 95%O<sub>2</sub>：5%CO<sub>2</sub> 平衡並維持在 37°C 下；加入甲氯芬那酸(meclofenamic acid)(1 μM)以阻斷內源性環氧酶活性。或者，從雄性 Hartely 天竺鼠 (Charles River, Portage, MI；重量範圍 450-650 克)移出氣管。除去氣管之上皮且切成片，大約 2 個軟骨環寬度。經由絲縫線將個別組織懸掛在灌流室 (Coleman, 1989；Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA, [www.harvardapparatus.com](http://www.harvardapparatus.com)) 中且連接到 BIOPAC TSD125C 轉換器。然後實驗期間將組織用 Krebs-Henseleit 溶液以 2 毫升/分鐘不斷地灌流。經由插入灌流管內之 22-規針注入(0.02 毫升/分鐘)促效劑和拮抗劑之儲備溶液。使用界面聯接電腦的商業上可得之數據獲得系統 (MP100WS/Acknowledge；BIOPAC Systems, Goleta, CA, [www.biopac.com](http://www.biopac.com)) 同等地記錄機械反應。

碳醯膽鹼反應之 PDE4M 化合物-誘導的抑制作用之期間以二種方式研究。所述第一種實驗方案用以評估化合物-誘導的抑制作用之開始和補償(offset)。第二種實驗方案係用以評估碳醯膽鹼反應在注入化合物存在下之抑制作用，與過夜清洗之後的殘留抑制活性比較。

實驗方案 A：將組織懸掛在 1.5 克之最適靜息張力下。到達 60 分鐘平衡期後，在實驗期間用碳醯膽鹼(1

$\mu\text{M}$ )收縮組織。一旦達成保持收縮時，投予異丙基腎上腺素 ( $10 \mu\text{M}$ )以最大地放組織，且此變化作為參考。停止異丙基腎上腺素曝露和使碳醯膽鹼-誘導的張力恢復。將化合物和媒液以單一濃度注入每個組織直到達到持續程序之抑制作用。化合物注入六小時且此時停止化合物和媒液之注入。然後使在組織中碳醯膽鹼-誘導的張力恢復 10 小時。此恢復期之後，從灌注液除去碳醯膽鹼且使組織回至基線張力，然後產生碳醯膽鹼濃度-反應曲線，全對數增量從  $10 \text{ nM}$  至  $100 \mu\text{M}$ ，接著  $1 \text{ mM}$  組織胺-誘導的收縮用於參照。

測定下列各濃度拮抗劑之參數，和表示成  $n$  個個別組織之平均  $\pm \text{SEM}$  ( $n = \text{數目}$ )。碳醯膽鹼-誘導的收縮之抑制作用係以異丙基腎上腺素參考反應之百分比表示。測定張力的最大抑制之開始一半時間( $\text{ON } t_{1/2}$ )。藉由測量張力回到用以測量個別開始一半時間之程度所需要之時間測定張力恢復補償(offset)一半時間( $\text{OFF } t_{1/2}$ )，接著從澆注液(superfusate)除去化合物。張力恢復對時間作圖為最大抑制作用的%恢復之百分比。後-恢復濃度-反應曲線係用數據作圖為  $1 \text{ mM}$  後-組織胺參考收縮之百分比。計算測試各化合物之  $\text{EC}_{50}$  和移位摺疊(fold-shift)對對照組值。

實驗方案 B：將組織懸掛在  $1.5 \text{ 克}$  之最適靜息張力下。到達穩定基本張力之培養期後，注入組織胺( $10 \mu\text{M}$ )以評估定組織收縮反應。張力到達平線區之後，停止組織胺注入且使組織張力回至基線。然後將化合物和媒液

注入至組織上經 6 小時。產生碳醯膽鹼濃度-反應曲線，  
在注入化合物或媒液存在下，藉由以累積半對數增量  
(10 nM 至 100  $\mu$ M)將碳醯膽鹼注入在組織上，接著 1  $\mu$ M  
組織胺-誘導的收縮用於參照。在此曲線的完成時，停  
5 止化合物注入灌注液且使組織張力回至基線。然後將組  
織用灌注液緩衝液洗滌過夜。次日早上，再次注入組織  
胺(10  $\mu$ M)以接觸組織且評估組織反應。張力到達平線  
區之後，停止組織胺注入且使組織張力回至基線。產生  
另一碳醯膽鹼濃度-反應曲線，此時除了過夜清洗之後  
10 殘留者沒有注入化合物。

各組織促效劑-誘導的反應係以於曲線的結束所得  
之參考組織胺(10  $\mu$ M)-誘導的收縮之百分比表示。幾何  
平均  $EC_{50}$  值係從數據之非線性回歸分析(Motulsky,  
2003)計算。計算各化合物測試之  $EC_{50}$  和移位摺疊  
15 (fold-shift)對對照組值。對於其中碳醯膽鹼濃度-反應曲  
線在注入測試化合物存在下產生之組織，計算拮抗劑效  
力且表示為  $pKB$  和  $pA_2$ ，其中適當的話(Arunlakshana &  
Schild, 1958)： $pKB = -\log [拮抗劑]/X-1$ ，其中 X 為在拮  
抗劑存在下引起 50%最大收縮所需要之促效劑濃度與  
20 在拮抗劑不存在下引起 50%最大收縮所需要之促效劑  
濃度的比較之比例。

活體內分析：

在有意識的天竺鼠中乙醯膽鹼-誘導的支氣管收縮之抑制作用

a. 方法

5 濕懸浮液氣管內劑量之步驟。

在劑量之前至少一天製造 5%重量/體積之 Tween 80 的儲備溶液。該溶液係藉由將 1 克之 Tween 80 溶解在 20 毫升總體積無菌生理鹽水中。劑量當天將 5%Tween 儲備溶液稀釋 1:10 在無菌生理鹽水中或 10 0.5%Tween 之最終濃度。將此溶液經過 0.22 微米針頭過濾器過濾以產生最後的濕媒液。將動物秤重且平均重量用於劑量計算：

$$\begin{aligned} & ((\text{動物重[公斤]}) \times (\text{劑量[毫克/公斤]})) / (\text{劑量體積[毫]}) \\ & = \text{劑量濃度 [毫克/毫升]} \end{aligned}$$

15 將藥物秤重且與適當量之媒液一起放進玻璃均質機，也就是如果秤重 1.5 毫克，則加入 1 毫升媒液。然後用手將混合物均質化直到其出現均勻。對於低於 1.0 毫克/公斤之劑量，均質化之後立刻適當稀釋懸浮液。

20 以 200 微升之劑量溶液充入以 22 規 2.5 吋大鼠規針蓋住的一毫升注射器。動物用異氟烷(isoflurane)麻醉之後，將它們向上平臥放置且劑量針經由嘴引進氣管。藥物溶液注入氣管之後將動物放回恢復籠。注意到在 5 分鐘內從麻醉恢復。

25 在有意識天竺鼠中 Penh 之全身體積描計器測定：

四和 24 小時 (用於劑量-反應實驗)和 4、24、48 和

72 小時 (用於作用實驗期間)氣管內藥物或媒液投藥之後，將雄性 Dunkin-Hartley 天竺鼠(650-750 克)(Charles River Labs, St Constance Canada)放進全身體積描計器盒 (約 7 升之內部容積)。將 2 升/分鐘之偏移(bias)氣流施加至該盒和使用 Buxco xA 數據獲得和呼吸器官分析系統 (Buxco Electronics, Wilmington,NC)測量盒子中之流速變化且記錄。在記錄氣流數據之前使動物適應體積描計器盒 3 分鐘。記錄收集 5 分鐘以測定基本呼吸道參數。將動物曝露於由產生噴霧氣進入混合室然後直接進入體積描計器盒氣流之超音波噴霧器 (Delvibiss Pulmosonic 5000D)產生之乙醯膽鹼(ACh)之噴霧氣(3.5 毫克/毫升，以 0.6 毫升/分鐘之涓滴流(trickle flow)推動 36 秒接著 2 分鐘乾燥時間)中。在 ACh 曝露之後收集測量 10 分鐘。保留收集之值和計算 Penh(提高的暫停)。Penh 先前已顯示為呼吸道阻塞之指數且與增加的胸膜內壓有關(Hamelmann E.等人，Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. Am. J. Crit Care Med. 156:766-75)。Penh 計算之算法如下： $Penh = [(吸氣時間 / 鬆弛時間) - 1] \times (最大呼氣流速 / 最大吸氣流速)$ ，其中鬆弛時間為 70%之呼氣潮氣容積所需的時間量。動物回到籠內直到下一記錄的曝露時間點。當測定 ACh 氣霧曝露(aerosol exposure)之效果時，各動物的基線呼吸道參數係用作其本身對照組。

PDE4 分析

## 活體外分析

磷酸二酯酶 IVB 酵素活性之抑制作用

人類重組 PDE4B，特別是其 2B 拼接變異體 (HSPDE4B2B)，係揭示於 WO 94/20079 中也揭示於 M.M. McLaughlin 等人，“A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterization of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA”，J. Biol.Chem.，1993，268，6470-6476 中。例如，在 WO 94/20079 之實例 1 中，人類重組 PDE4B 被描述為表現於 PDE-缺陷啤酒釀母菌菌株 GL62。PDE4B 表現係藉由加入 150  $\mu$ M CuSO<sub>4</sub> 誘導。

為了以亮度-結合分析為主之篩選，酵母細胞溶解產物之上澄液部分進行辛巴藍(Cibacron blue)親和性層析、透析和脫鹽，以濃化 PDE4B 及除去能干擾分析之成份，例如 ATP。人類重組 PDE4D(HSPDE4D3A)係揭示於 P. A. Baecker 等人，“Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV<sub>D</sub>)”，Gene，1994，138，253-256 中。人類 PDE4D 在酵母中之表現，和後來用於分析的重組蛋白之製備如 PDE4B 之描述。

## PDE 活性之抑制作用：螢光素酶-結合 PDE 分析

PDE4B 和 PDE4D 之抑制作用係使用由 Cambrex 開

發之螢光素酶-結合分析系統測定。此分析系統將 AMP 之形成(得自 PDE4-催化 cAMP 之水解)結合至 ATP 之形成。ATP 則用作螢光素酶之受酶質且產生光作為信號輸出。當 PDE 被抑制或為不活性時，沒有產生 AMP，螢光素酶為不活性，且沒有光信號產生。此分析係用於抑止(quenched)分析格式，其中 PDE4 酵素(2.5 微升；~120pM 酵素在 40mM Tris-HCl 中，10mM MgCl<sub>2</sub>，1mM CHAPS，0.01%BSA，pH 7.5.)和 cAMP 受酶質(2.5 微升；2 μM cAMP 在 40mM Tris-HCl 中，10mM MgCl<sub>2</sub>，1mM CHAPS，0.01%BSA，pH 7.5.)順序地加到預先標記於所要濃度之 12.5-50 奈升化合物的 384 孔分析盤(Greiner 784075)。反應在室溫下培養 1 小時，然後藉由加入酵素停止溶液(1.5 微升；如代理商所述製備，目錄 #LT27-253)抑止且然後藉由加入檢測劑(2.5 微升，如代理商所述製備，目錄 # LT27-250)產生光信號。然後在使用 613/55 奈米或 618/40 奈米之發射光濾光片和 5 秒曝光之 Viewlux 成像器(Perkin Elmer)上測量亮度。製備於 10 mM 的濃度的在 DMSO 中之化合物。對於抑制曲線，使用三倍連續稀釋稀釋化合物且於 11 個濃度測試(例如 50 μM-0.8 nM 或 25 μM-0.42NM 或 2.5 μM 至 42 pM)。使用 ActivityBase and XL 擬合分析曲線，且結果以 pIC<sub>50</sub> 值表示。

在此分析中咸信具有約 5 或更大的 pIC<sub>50</sub> 之化合物具有活性，且解析之上限為約 pIC<sub>50</sub> = 10.2。

使用 ActivityBase and XL 擬合分析曲線，且結果以 pIC<sub>50</sub> 值表示。在此分析中咸信化合物具有活性，如果

其具有抗 PDE4B 的約 6 至 10.4 或更大之  $pIC_{50}$ 。已在 PDE4B 分析中測試且發現為最有活性之式(I)化合物可發現於實施例 126-138、140-155、157-189、191-210 和 212-217。

5

其他活體外分析：

在人類 PBMC(末梢血液單核細胞)分析中  
TNF- $\alpha$ (TNF-阿伐)產生之抑制作用

96-孔平底聚苯乙烯組織培養盤(製造碼 167008  
10 Thermo Fisher Scientific, Kamstrupvej 90, Kamstrup,  
Roskilde DK-4000 Denmark )係藉由最初將約 10mM 之  
溶解在 DMSO 中的測試化合物加到管柱 1 而準備，其在  
孔中以 DMSO 稀釋約 7.94 倍而產生 1.26 mM 溶液。對於  
更有效的化合物，可使用更稀之在 DMSO 中的溶液。使  
15 用 Biomek® 2000 實驗室自動化工作台 (Beckman  
Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100,  
Fullerton, CA 92834-3100 USA)以 8 次連續 3-倍稀釋將化  
合物進一步用 DMSO 稀釋作為管柱 2 至 9。管柱 10 用作  
DMSO 陰性對照組(高信號，0%反應)，而管柱 11，其包  
20 含 1.26 mM 之 PDE4 抑制劑羅氟司特(roflumilast)，用作  
陽性對照組(低信號，100%反應)。使用 Biomek® FX 實  
驗室自動化工作台將約 1 微升(約 1ul)之化合物轉移至化  
合物盤。

PBMC 細胞(末梢血液單核細胞)基本上係使用  
25 Accuspin™ System-Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich  
股份有限公司，The Old Brickyard New Rd, Gillingham

Dorset SP8 4XT)從得自正常志願者之肝素化人血 (使用 1%v/v 肝素鈉 1000IU/毫升 無內毒素, Leo Laboratories Ltd., Cashel Road, Dublin 12. Ireland, 目錄號: PL0043/0149)製備。將約20毫升的血液覆加在  
5 Accuspin™管內之15毫升Histopaque®。然後將該管以約800g 離心約20分鐘。從細胞層收集細胞, 以離心(約1300g, 約10分鐘)洗滌和再懸浮於包含10%胎牛血清、1%L-麩醯胺酸(Invitrogen公司, 目錄號: 25030)和1%青黴素/鏈黴素 (Invitrogen公司, 目錄號: 15140)之  
10 RPMI1640培養基(低內毒素 RPMI1640培養基, 目錄號: 31870, Invitrogen Corporation Invitrogen Ltd, 3 Fountain Drive, Inchinnan Business Park, Paisley PA4 9RF, UK)中。以台盼藍染色且稀釋至 $1 \times 10^6$ 活細胞/毫升計算活細胞。將約50微升(約50ul)之稀釋細胞和約75微  
15 升(約75ul)之LPS(約1奈克/毫升最終; Sigma 目錄號: L-6386)加至化合物盤, 其然後在37°C下、5%CO<sub>2</sub>培養約20小時。

將上澄液移除且以測定TNF- $\alpha$ 之濃度電化學發光 (electrochemiluminescence)分析使用中尺度發現(MSD)  
20 技術(Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, 蓋士堡, 馬里蘭州20877, USA)。參見下述典型細節的“TNF- $\alpha$ (TNF-阿伐)MSD分析”。結果可被表示成抑制PBMC中TNF- $\alpha$ (TNF-阿伐)產生的pIC50值, 且應了解這些結果容易遭受變異性或錯誤。

25

TNF- $\alpha$ (TNF-阿伐)MSD分析:

將MSD人類血清細胞介素分析稀釋劑，(25微升，Meso Scale Discovery，9238 Gaither Road，蓋士堡，馬里蘭州20877)加至預塗布抗-hTNF $\alpha$ 捕獲抗體(capture antibody)(MA6000)之96-孔高結合MSD板且然後在4 $^{\circ}$ C  
5 下培養約24小時以防止非特異性結合。然後使用Biomek FX將約20微升(ul)之得自PBMC盤的上澄液從管柱1-11轉移至MSD盤之管柱1-11。將約20微升(ul)之TNF- $\alpha$ 標準品(目錄號210-TA；R&D Systems Inc., 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, USA)加至MSD盤之  
10 管柱12以產生標準校正曲線(約0至30000皮克/毫升最終)。將約20微升(ul)之稀釋磺酸基-TAG 抗體(約1微克/毫升操作濃度)加至各孔，且將盤/孔在室溫下搖動約2小時。最後，加入約90微升(ul)之MSD Read Buffer P(用蒸餾水稀釋至2.5倍)且將該盤在MSD Sector 6000上讀  
15 數。

#### 數據分析：

數據分析係用活性 Base/XC50 模組(ID Business Solution Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB UK)或用生物分析(Cambridgesoft 1 Signet Court Swann's Road, Cambridge, CB5 8LA, UK)進行。使用式子  $100 * ((U - C1) / (C2 - C1))$ ，將數據正規化且表示為%抑制作用，其中U為未知值，C1為高信號(0%)對照組孔(管柱10)的平均，和C2為低信號(100%)對照組孔(管柱11)的平均。曲線擬合用下列  
20 方程式實施： $y = A + ((B - A) / (1 + (10^x / 10^C)^D))$ ，其中A  
25

為最小反應，B 為最大反應，C 為  $\log_{10}(\text{IC}_{50})$ ，和 D 為 Hill 斜率。XC50 模組自動強制 A、B 或 A 和 B，如果可接受的未強制擬合不能夠被達成。應用 QC 標準和拒絕擬合，其中  $A < -40$  或  $> 30$ ， $B < 80$  或  $> 140$  或上和下可信限度在  $C > 10$ 。各化合物之結果被記錄為 pIC<sub>50</sub> 值 (在上述方程式中之 -C)。

在此分析中如果化合物證明大於 5 之 pIC<sub>50</sub> 最多至 10 或更大之 pIC<sub>50</sub> 且於最多至 10  $\mu\text{M}$  的濃度下篩選，則該化合物被認為是活性的。實施例 126-138、140、142-144、146-153、157-160、162-168、173-182、184、187-189、192-197、199-201、203、206-215、和 217 中所述之代表性式(I)化合物係在上述分析中測試且發現為最有活性的。

#### 15 活體內生物分析

此處所描述之活體外 酵素 PDE4B 抑制作用分析或通常相似或通常類似分析 應被視為生物活性的基本測試。然而，另外不是活性、效力或副作用但可用於另進一步地示性之基本測量的活體內生物測試係描述於下。

#### 20 LPS 誘導的大鼠肺嗜中性球增多症：i.t.投藥之 PDE4 抑制劑的效果

肺嗜中性球流入被認為是對肺病家族如慢性阻塞性肺臟疾病(COPD) (其可包括慢性支氣管炎及/或肺氣腫)的重要成份(G.F. Filley, Chest. 2000 ; 117(5) ; 251s-260s)。此嗜中性球增多症模型之目的是為了研究

口服投藥 PDE4 抑制劑於藉由吸入氣霧化模倣 COPD 之嗜中性球發炎成份的脂多醣 (LPS) 誘導的嗜中性球增多症之活體內可能地抗發炎效果。參見下述文獻部分的科學背景。

5           為了初篩選，重約 280-400 克之雄性 Lewis 大鼠 (Charles River, Raleigh, NC, USA) 只用懸浮於在磷酸鹽緩衝鹽或媒液中之 0.5% Tween 80 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) 的 300 微克/公斤或 30 微克/公斤之測試化合物單一氣管內劑量 (200 微升) 預處理。其次，劑量反應曲線可使用 300、30 和 10 微克/公斤之氣管內劑量產生，再次投藥在磷酸鹽緩衝鹽之 0.5% Tween 10           80 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) (每隻大鼠 200 微升，在 LPS 曝露之前 30 分鐘。預測定預處理時間之後，將大鼠曝露於從包含 100 微克/毫升 LPS 溶液之噴霧器產生的氣霧化 LPS (Serotype E. Coli 026 : B6 以三氯乙酸萃取製備，Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)。將大鼠 15           以約 4 升/分鐘之速率的 LPS 噴霧劑曝露 20 分鐘。LPS 曝露係在約略 45 公分長 x 24 公分寬 x 20 公分小高之內部尺寸的劑量室中進行。噴霧器和曝露室係包含在檢定通風櫥中。在約 4 小時-後 LPS 曝露時，藉由腹膜內 20           投藥過劑量之戊巴比妥以 90 毫克/公斤使大鼠安樂死。支氣管肺泡灌洗法 (BAL) 係通過 14 規鈍針至暴露的氣管進行。進行五次 5 毫升洗滌以收集總計 25 微升的 BAL 液體。總細胞計數和白細胞分類係在 BAL 液體上進行 25           以便計算嗜中性球流入肺。對於單一劑量實驗，可計算嗜中性球數之百分比抑制作用、嗜中性球百分比或二者

且報告特定劑量。對於次劑量反應研究，在各劑量(參照媒液)的嗜中性球數或嗜中性球百分比之百分比嗜中性球抑制作用可用以計算通常使用 Prism Graph-Pad 之劑量-反應曲線(可變斜率)。劑量-反應曲線也可用以計算測試化合物抑制 LPS-誘導的嗜中性球增多症之 ED50 值(每公斤體重之毫)。

各種參考文獻包括但不限制於：

Filley G.F. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest*. 2000; 117(5) 251s-260s.

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE, and Grimes D. Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats. *Pulmonary Pharmacology*. 1995; 8: 83-89.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 14: 157-164.

Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP, and Griswold DE. SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279: L895-L902.

當在 LPS 氣霧曝露之前 30 分鐘劑量於 300 或 30 微克/公斤時，如果測試化合物證明是嗜中性球數、嗜中性球百分比或二者之顯著( $p < 0.05$ ，使用以 Microsoft Excel 進行雙尾分布和兩組樣品變異數均等 students T 測試)抑制作用，實施例被列為產生“顯著”抑制作用。

為了本文的目的：

	pIC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (uM)
	4.00	100,000.0	100
10	5.00	100,000.0	10
	6.00	1,000.0	1
	7.00	100.0	0.1
	8.00	10.0	0.01
	9.00	1.0	0.001
15	10.00		0.1 0.0001

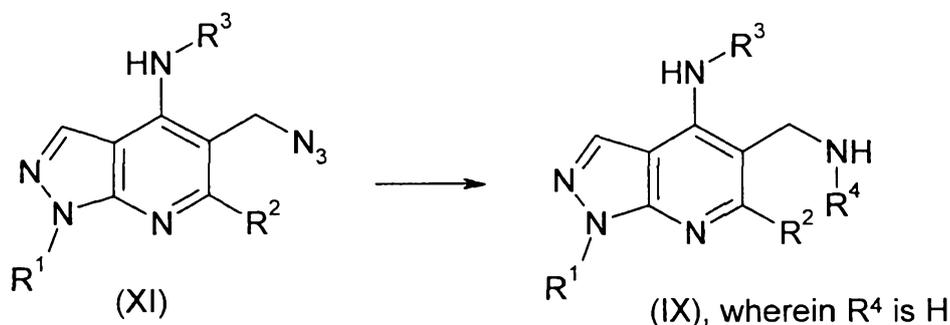
### 製造方法

本發明之化合物可藉由各種方法製備，包括標準化學。任何先前定義之變數將繼續具有先前定義之意義，除非另有指示。說明的一般合成方法描述於下且本發明之特定化合物則在實施例中製備。為了本文中之目的，流程中之化合物用化學式術語屬類地顯示，和 LINK 表示烷基連接子(linker)。其中適當的話另外的取代基如流程中所義，例如 L 為離去基，P 表示保護基，等等。

下示式(IX)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如本文中

所定義和  $R^4$  表示氫)可藉由式(XI)之疊氮化物化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文中所定義)於存在下適當觸媒(例如鈀觸媒，例如鈀碳)、在適當溶劑例如乙醇中、例如於適當溫度例如室溫下的氫化作用而製得：

5

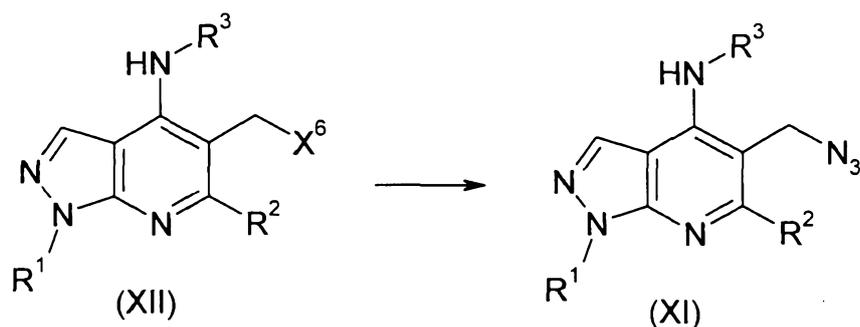


式(XI)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文中所定義)可從式(XII)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文中所定義和其中  $X^6$  為離去基例如鹵素原子、甲磺酸酯(甲烷磺酸酯)、甲苯磺酸酯(對-甲苯磺酸酯)或三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸酯)(適當地鹵素原子例如氯原子))製備。

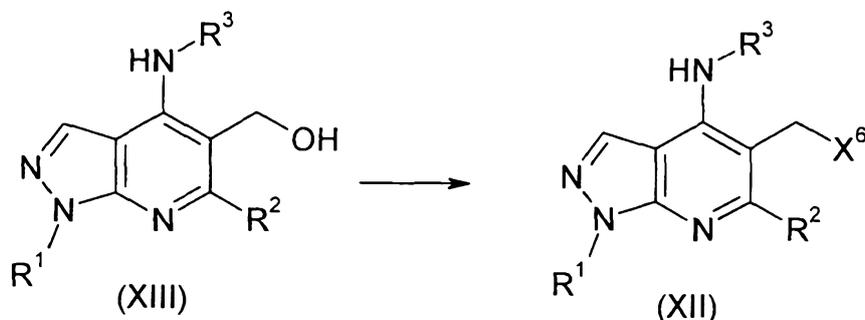
10

例如式(XII)之化合物(例如其中  $X^6$  為 Cl)可與疊氮化物鹽例如疊氮化鈉、鋰或鉀、在適當溶劑例如二甲亞砜例如無水 DMSO 中，例如於適當溫度例如室溫下反應，而產生式(XI)之化合物。

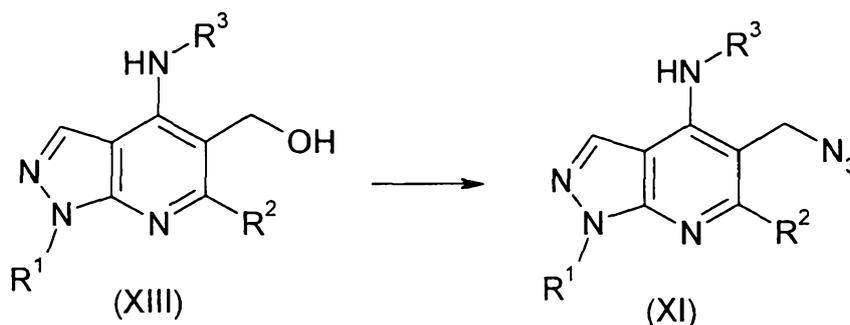
15



式(XII)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  和  $X^6$  如本文中  
 中所定義)可藉由式(XIII)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  
 $R^3$  如本文中所述定義)與適當試劑(例如亞硫醯氯(用於當  
 $X^6$  為 Cl 時)、草醯氯(用於當  $X^6$  為 Cl 時)、甲磺醯氯(用  
 5 於當  $X^6$  為甲磺酸酯時)或對-甲苯磺醯氯(用於當  $X^6$   
 為甲磺酸酯時), 較佳地亞硫醯氯)的反應製備。適當  
 條件, 用於當  $X^6$  為 Cl 時, 包括與亞硫醯氯在適當非水  
 性(例如無水)非質子有機溶劑例如甲苯, 例如並加熱至  
 約 60-90°C 例如約 85°C 下反應。替代條件包括使式(XIII)  
 10 之化合物與亞硫醯氯和甲磺酸在適當非水性(例如無水)  
 非質子有機溶劑例如二氯甲烷中, 例如在適當溫度例如  
 室溫下反應。



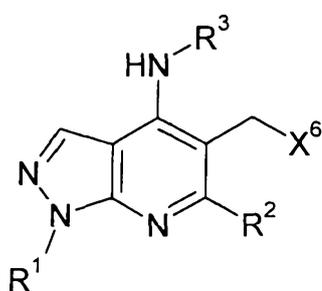
15 或者, 式(XI)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文  
 中所定義)可直接從式(XIII)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  
 $R^3$  如本文中所述定義)製備。例如, 式(XI)之化合物可藉  
 由在適當條下, 例如 N,N-二甲基甲醯胺, 例如在適當  
 溫度例如介於 0°C 和室溫之間下使式(XIII)之化合物與  
 20 疊氮化鹽(例如疊氮化鈉)在鹵化劑例如四溴化碳和磷例  
 如三苯基磷存在下反應而製備(參見例如 Toyota 等人  
 Journal of Organic Chemistry (2000), 65(21),



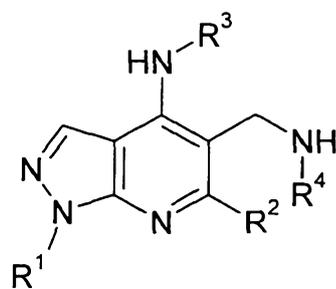
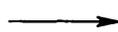
5           此路徑，(XIII)直接至(XI)，可適合於其中  $R^3$  為包含脲之基[例如亞式(bb)或(aa)中之 N-胺羰基-哌啶基或 N-胺羰基-吡咯啶基，因為應注意這些  $R^3$  包含脲之基不可為可使用於將(XIII)轉化至(XII)(其中  $X^6$  為 Cl)和向前到(XI)亞硫醯氯容許的。

10           在另一特別感興趣的替代性具體實例中，式(IX)之胺化合物或其鹽(例如其 HCl 鹽)(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文中所定義和  $R^4$  如本文所定義(特別是其中  $R^4$  為氫原子))可直接從式(XII)之化合物或其鹽(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  和  $X^6$  如本文中所定義)製備而沒有先轉化成式(XI)之疊氮化物化合物。例如，在化合物(XII)中， $x^6$  可特別為氯原子。當  $X^6$  為氯原子時，可例如使用式(XII)之化合物的苯磺酸鹽，特別是當  $R^1$  和  $R^2$  為乙基時和當  $R^3$  為(例如)四氫-2H-吡喃-4-基時。

15



(XII), or salt thereof

(in particular X<sup>6</sup> can be Cl)

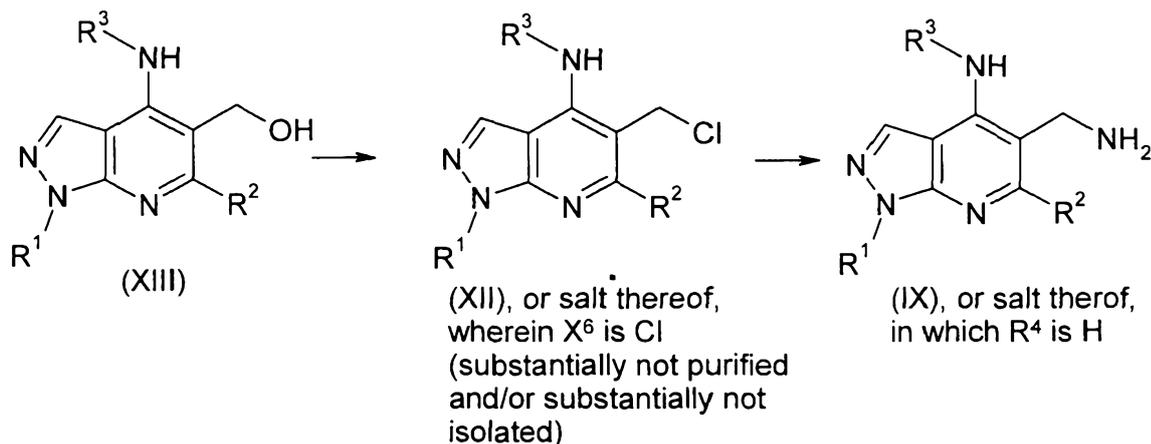
(IX), or salt thereof

(in particular R<sup>4</sup> can be H)

5 化合物(XII)或其鹽至胺化合物(IX)或其鹽之反應  
 可視需要地在適當條件下進行，例如藉由式(XII)之化  
 物或其鹽與胺化劑的反應。當 R<sup>4</sup> 表示氫原子時，和視  
 需要地例如當 X<sup>6</sup> 為氯原子時，可使用適當胺化劑，例  
 如鹼金屬六甲基二矽疊氮化物例如六甲基二矽疊氮化  
 鋰、六甲基二矽疊氮化鈉或六甲基二矽疊氮化鉀(特別  
 是六甲基二矽疊氮化鋰，例如且慢慢混合/加入)，在適  
 10 當非水非醇(非質子)有機溶劑(例如無水溶劑)例如四氫  
 呋喃中，例如在適當溫度例如約 25 至約 50°C，例如約  
 30-45°C 或約 30-40°C 下。與適當胺化劑(例如與鹼金屬  
 六甲基二矽疊氮化物)之反應係適當地接著用酸水溶液  
 例如鹽酸水溶液(例如 2-10M，例如約 5M)，例如在適  
 15 當溫度例如從 0°C 至室溫下，例如在 5-15°C 或約 10°C  
 下處理。可選擇地，(IX)或其鹽之有機溶液用鹼水溶液  
 例如濃(例如 32%重量/重量)NaOH 溶液的萃取可用以形  
 成呈“游離鹼”之胺化合物(IX)。視視要地，胺(IX)之單-  
 酸-加成鹽，例如單鹽酸鹽，可藉由用約 1 當量(例如 1.03  
 20 當量)之適當酸例如 HCl(例如鹽酸水溶液例如約 36%重

量/重量 HCl 水溶液)轉化“游離鹼”胺化合物(IX)而形成。

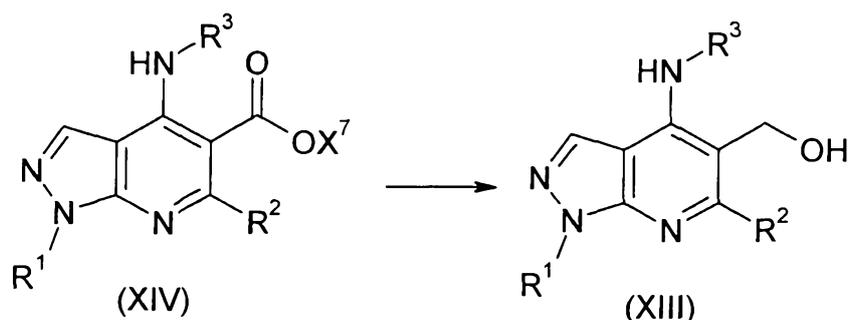
5 在一從化合物(XII)或其鹽至胺化合物(IX)或其鹽之方法的簡化具體實例中，在式(XII)之化合物中當 X<sup>6</sup> 為氯原子時和在式(IX)之化合物中當 R<sup>4</sup> 為氫原子時，式(XIII)之前驅物醇化合物或其鹽被轉化成式(IX)之胺或其鹽，經由式(XII)之化合物或其鹽，沒有實質上純化及/或沒有實質上分離式(XII)之化合物或其鹽(其中 X<sup>6</sup> 為氯原子)。在此具體實例中，式(XII)之化合物或其鹽(其中 X<sup>6</sup> 為氯原子)可例如於苯磺酸鹽之形式，特別是當 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 為乙基時和當 R<sup>3</sup> 為例如四氫-2H-吡喃-4-基時：



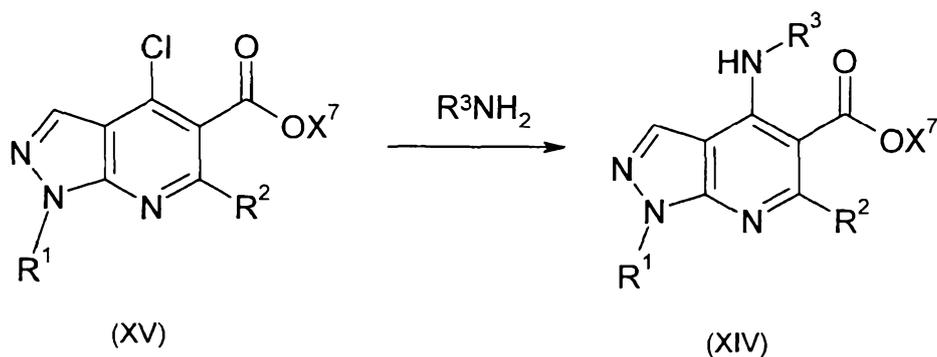
15 下式(XIII)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如本文中所定義)可藉由式(XIV)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如本文中所定義，和其中 X<sup>7</sup> 為烷基例如 C<sub>1-6</sub> 或 C<sub>1-4</sub> 烷基(例如直鏈烷基)例如特別是乙基)與一種適當還原劑在適當溶劑中、例如於適當溫度下的反應而製得。適當還原劑為硼氫化鋰，在該情形中：適當溶劑可為四氫呋

20

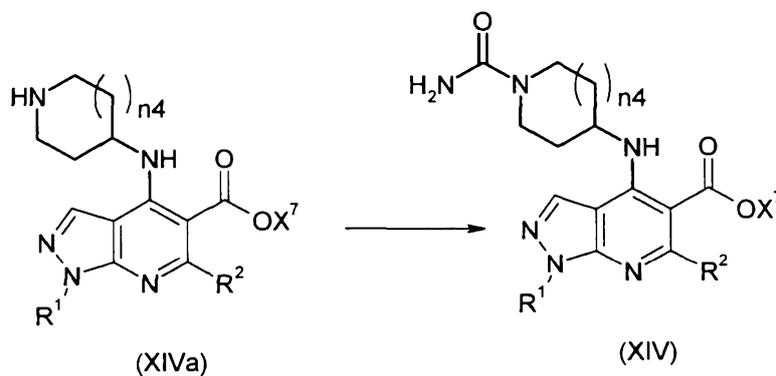
喃(例如無水)和甲醇(例如無水)視需要地也與甲苯(例如無水)或 THF 或甲醇的混合物，及/或適當反應溫度可從室溫至回流溫度，例如約 50 至約 75°C，例如約 60 至約 70°C，例如 63-69°C 或 64-68°C。另一還原劑為氫化二-異-丁基鋁(例如在甲苯中之溶液)，在該情形中：適當溶劑為二氯甲烷及/或甲苯，及/或適當反應溫度可為約 0°C。



式(XIV)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)例如通常根據 Yu 等人在 J. Med Chem.，2001，44，1025-1027 中所描述的方法，可藉由式(XV)之化合物與式 R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> 之胺的反應製備。反應較佳地在鹼例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺存在下、及/或在有機溶劑例如乙醇、二噁烷、1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)或乙腈中進行。反應可能需要加熱例如至約 60-180°C，例如在 115°C 下：



當  $R^3$  為 N-胺羰基-哌啶基或 N-胺羰基-吡咯啶基時，式(XIV)之化合物可藉由使下式(XIVa)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $X^7$  如本文中所述定義和  $n^4 = 0$  或 1)或其鹽(例如其鹽酸鹽)與能夠將式(XIVa)之化合物中的(4-哌啶基)胺基或(3-吡咯啶基)胺基分別地轉化成如式(XIV)中之 [(1-胺基羰基)-4-哌啶基]胺基或 [(1-胺基羰基)-3-吡咯啶基]胺基的脲形成劑反應而製得：



10

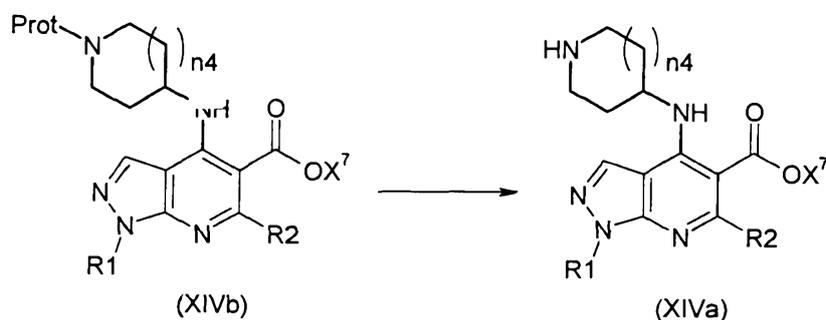
15

脲形成劑可為異氰酸苯甲酯(稍後接著被去苯甲化例如還原去苯甲化)，或較佳地該脲形成劑為異氰酸三(C<sub>1-4</sub> 烷基)矽酯例如異氰酸三(C<sub>1-2</sub> 烷基)矽酯、較佳地異氰酸三甲矽酯。化合物(XIVa)或其鹽轉化至化合物(XIV)可在適當鹼例如 N,N-二異丙基乙胺存在下、於適當溶劑例如二氯甲烷或氯仿中、在適當溫度例如在室溫下或在溶劑之回流溫度下進行。

20

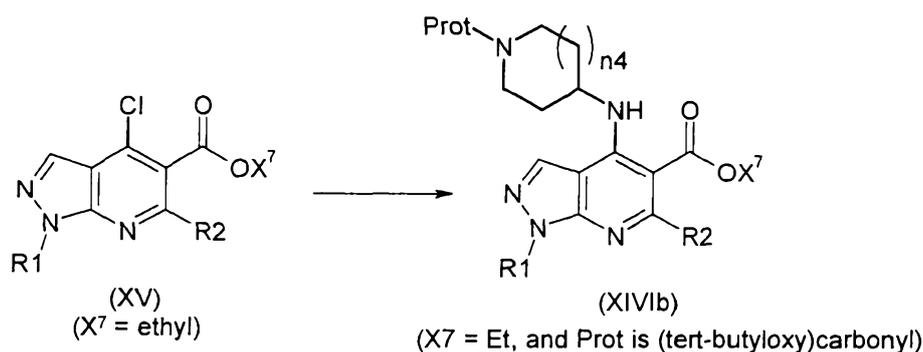
化合物(XIVa)(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $x^7$  和  $n^4$  如本文中所述定義)或其鹽可藉由除去氮保護基而從下述化合物(XIVb)(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $x^7$  和  $n^4$  如本文中所述定義和 Prot

為適當氮保護基 例如(三級-丁氧基)羰基)製備。例如，  
 (三級-丁氧基)羰基之除去可在適當酸性條件下產生，例  
 如用在適當溶劑例如 1,4-二噁烷中之氯化氫(例如 4M):

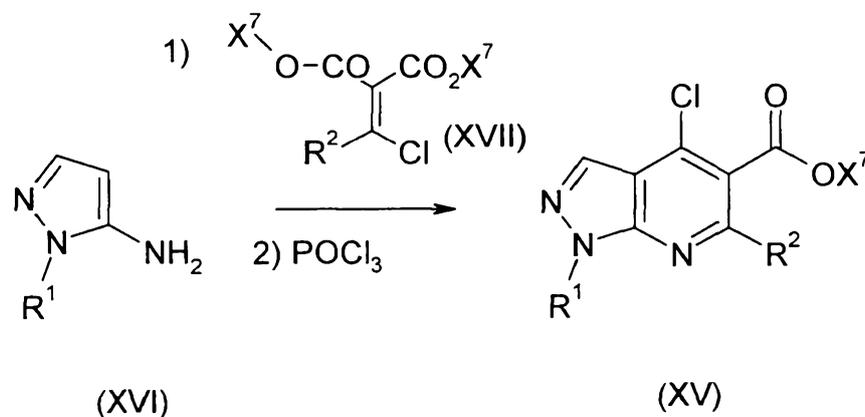


5

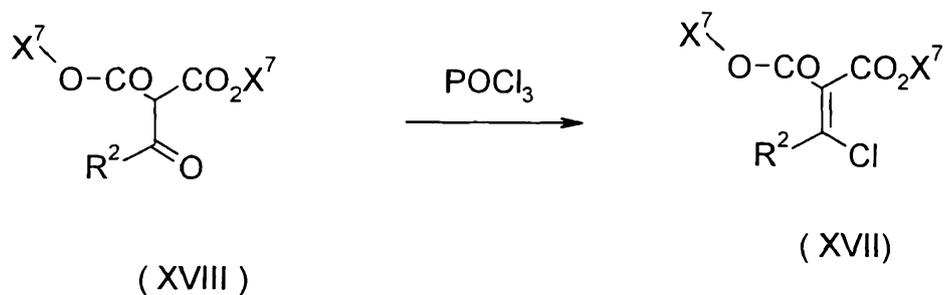
化合物(XIVb)(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、和 n<sup>4</sup> 如本文中所定  
 義，X<sup>7</sup> 為乙基和 Prot 為(三級-丁氧基)羰基)可藉由式  
 (XV)之化合物(其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如本文中所定義和 X<sup>7</sup> =  
 乙基)與 4-胺基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(例如商業上  
 10 可得自 Aldrich, 費城, USA)或 3-胺基-1-吡咯啶甲酸 1,1-  
 二甲基乙酯(例如商業上可得自 Aldrich)的反應製備。該  
 反應視需要地在鹼例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺存  
 在下，視需要地在適當有機溶劑例如乙腈中，於適當溫  
 15 度例如 60-100°C (例如 80-90°C)下進行。



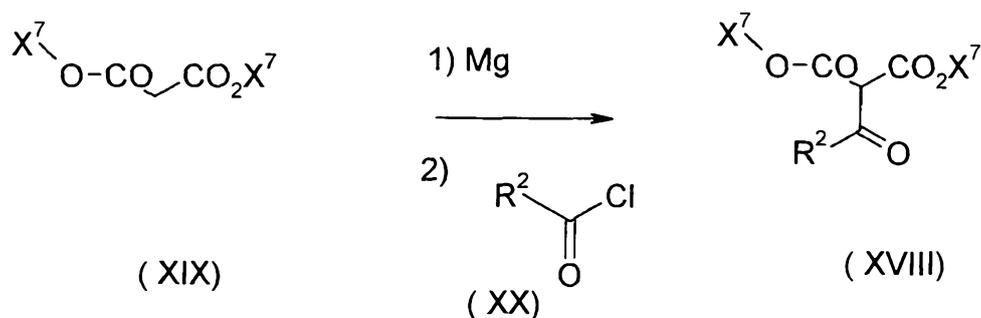
式(XV)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>，和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)可藉由式(XVI)之化合物(其中 R<sup>1</sup> 如本文中所定義)與(1-氯亞烷基)丙二酸二烷酯，例如式(XVII)之(1-氯亞烷基)-丙二酸二乙酯(其中 R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)的反應，接著與氧氯化磷反應而製得。式(XVI)之化合物與式(XVII)之(1-氯亞烷基)丙二酸二烷酯的反應之適當條件包括在適當溶劑例如甲苯中加熱、在適當鹼例如三乙胺存在下、於適當溫度例如溶劑之回流溫度下。中間物與氧氯化磷之反應的適當條件包括在氧氯化磷之回流溫度下加熱。



式(XVII)之化合物(其中 R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)可藉由式(XVIII)之化合物(其中 R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)與氧氯化磷在適當鹼例如三丁胺存在下、在適當溫度例如 80-130°C 下，例如約 100-120°C 之反應製得。



5 式(XVIII)之化合物(其中 R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)可藉由式(XIX)之丙二酸二烷酯(其中 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)與氯化鎂和適當鹼例如三乙胺、在適當溶劑例如乙腈中、在適當溫度例如 5-10°C 下的反應，接著加入式(XIX)之醯氯，例如丙醯氯、在適當溫度例如介於 10°C 和室溫之間而製得。

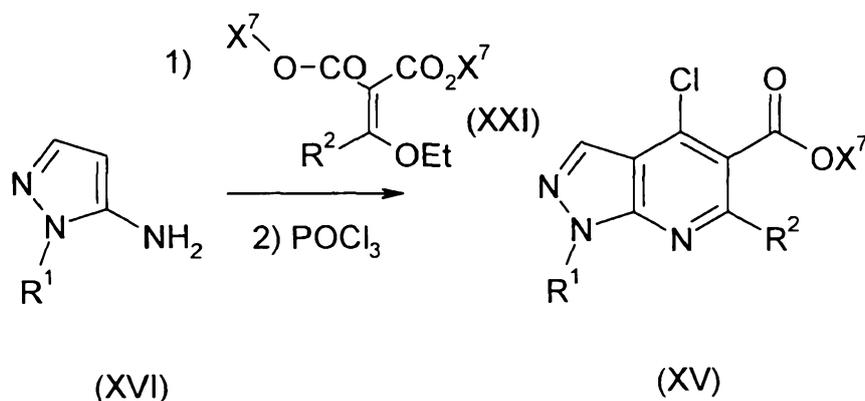


10

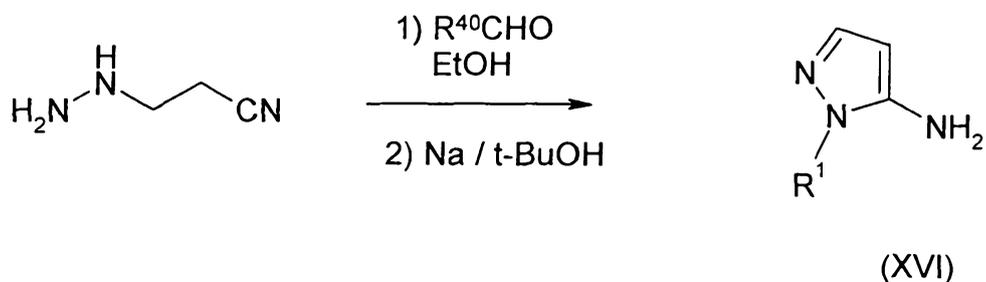
式(XIX)和(XIX)之化合物為已知化合物或可藉由習知方法製備。例如式(XIX)和(XIX)之化合物(其中 X<sup>7</sup> 和 R<sup>2</sup> 分別地表示乙基)係可得自 Aldrich。

15 式(XV)之化合物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)可替代地藉由式(XVI)之化合物(其中 R<sup>1</sup> 如本文中所定義)與式(XXI)之化合物(其中 R<sup>2</sup> 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)的反應，且加熱，接著與氧氯化磷反應，再次加熱而製

得(參見 Yu 等人在 *J. Med Chem.*, 2001, 44, 1025-1027)。  
 式(XVI)之化合物可例如為[(乙氧基)亞甲基]丙二酸二  
 乙酯(其中  $R^2$  為 H 和  $X^7$  為 Et, 可得自 Aldrich)或[1-(乙氧  
 基)亞乙基]丙二酸二乙酯(其中  $R^2$  為 Me 和  $X^7$  為 Et, 參見  
 5 *Eur. Pat. Appl.* (1991), EP 413918 A2)。

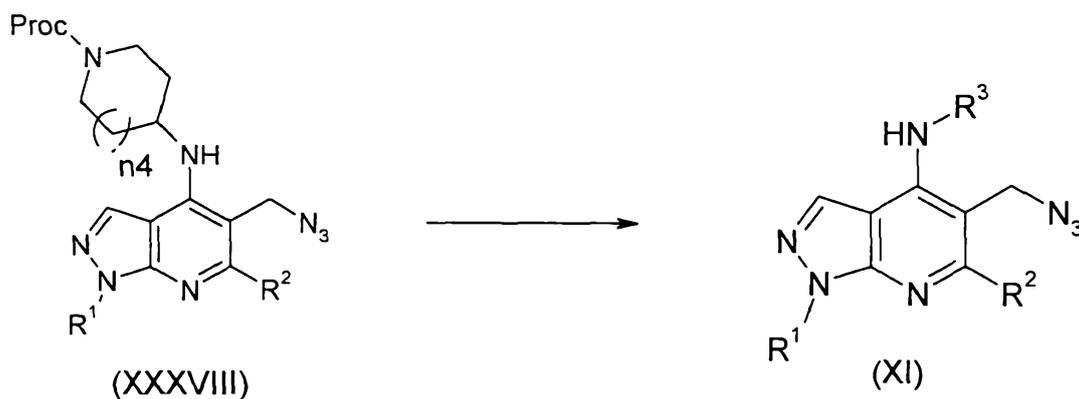


在所製之式(XVI)之胺基吡唑不是商業上可得的情  
 10 形中, 製備可使用由 Dorgan 等人描述於 *J. Chem. Soc.,*  
*Perkin Trans. 1*, (4), 938-42; 1980 中之方法, 藉由 3-肼  
 基丙腈(可得自 Lancaster Synthesis)與式  $R^{40}CHO$  之適  
 當醛在適當溶劑例如乙醇中的反應, 且加熱, 接著與(例  
 如)鈉在適當溶劑例如三級-丁醇中的反應達成。應選擇  
 15  $R^{40}$  以使包含比  $R^1$  少一個碳原子, 例如  $R^{40} =$  甲基將  
 產生  $R^1 =$  乙基。

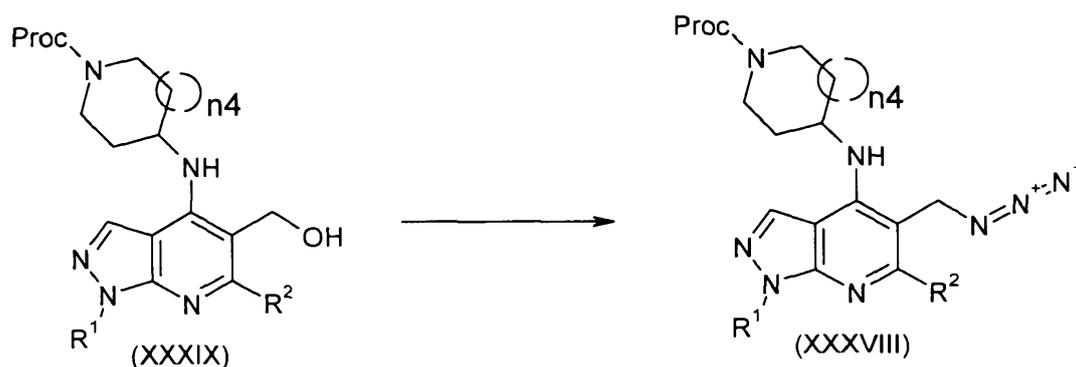


在方法 A 之替代性具體實例中，在式(XV)化合物中之 4-氯取代基可用其他鹵素原子(例如溴原子)取代或以另一被式  $R^3NH_2$  的胺置換的適當離去基取代。離去基可(例如)為烷氧基- $OR^{35}$  例如- $OC_{1-4}$  烷基 (特別是-OEt)或基- $O-S(O)_2-R^{37}$ ，其中  $R^{37}$  為甲基、 $CF_3$  或苯基或 4-甲基-苯基。反應可有或沒有溶劑進行且可能需要加熱。

式(XI)之化合物(其中  $R^1$  和  $R^2$  如本文中所定義和  $R^3$  表示亞式(bb)或(aa)之 N-胺羰基-哌啶基或 N-胺羰基-吡咯啶基)可替代地從式 XXXVIII 之化合物(其中  $R^1$  和  $R^2$  如本文中所定義， $n^3$  為 0 或 1，和 Proc 表示適當保護基例如三級-丁氧羰基)製備。適當條件包括處理適當酸性條件例如氯化氫在適當溶劑例如 1,4-二噁烷中於適當溫度例如室溫下。

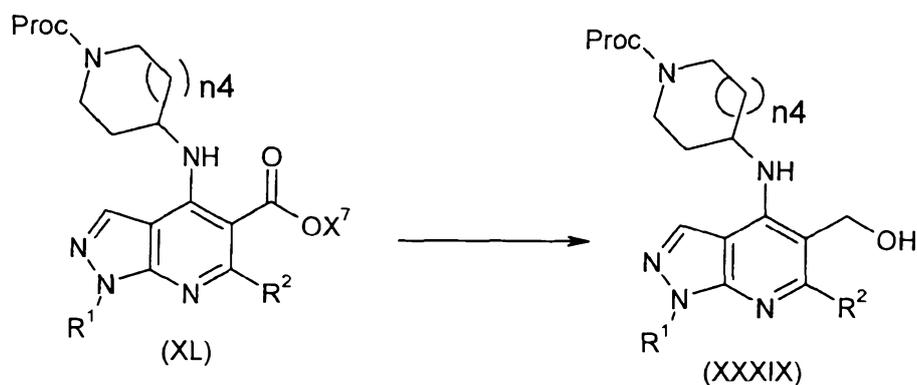


式 XXXVIII 之化合物(其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>、n<sup>4</sup> 和 Proc 如本文中所定義)可從式 XXXIX 之化合物(其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>、n<sup>3</sup> 和 Proc 如本文中所定義)製備。適當條件包括  
 5 of 式 XXXIX 之化合物與疊氮化物例如疊氮化鈉和鹵化劑例如四溴化碳、在適當磷例如三苯基磷存在下，於適當溶劑例如 N,N,-二甲基甲醯胺中、於適當溫度下例如在介於 0°C 和室溫之間的反應。

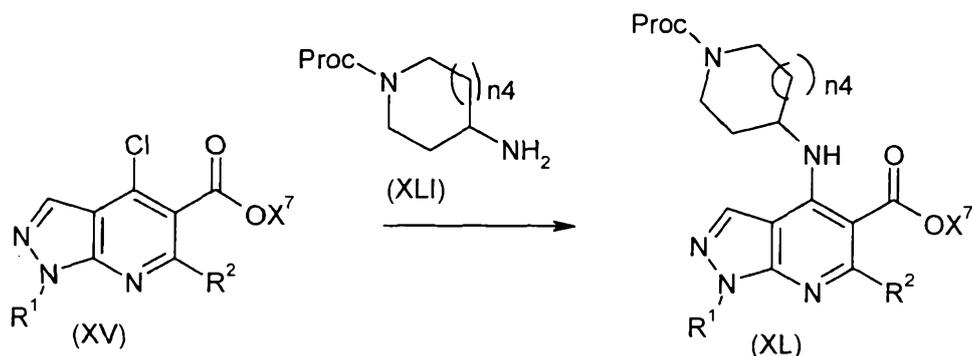


10

式(XXXIX)之化合物(其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>、n<sup>4</sup> 和 Proc 如本文中所定義)可藉由與適當還原劑例如硼氫化鋰、在適當溶劑例如四氫呋喃和甲醇的混合物中、於適當溫度例如在溶劑之回流溫度下反應而從式(XL)之化合物(其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>、n<sup>4</sup>、Proc 和 X<sup>7</sup> 如本文中所定義)製備。  
 15

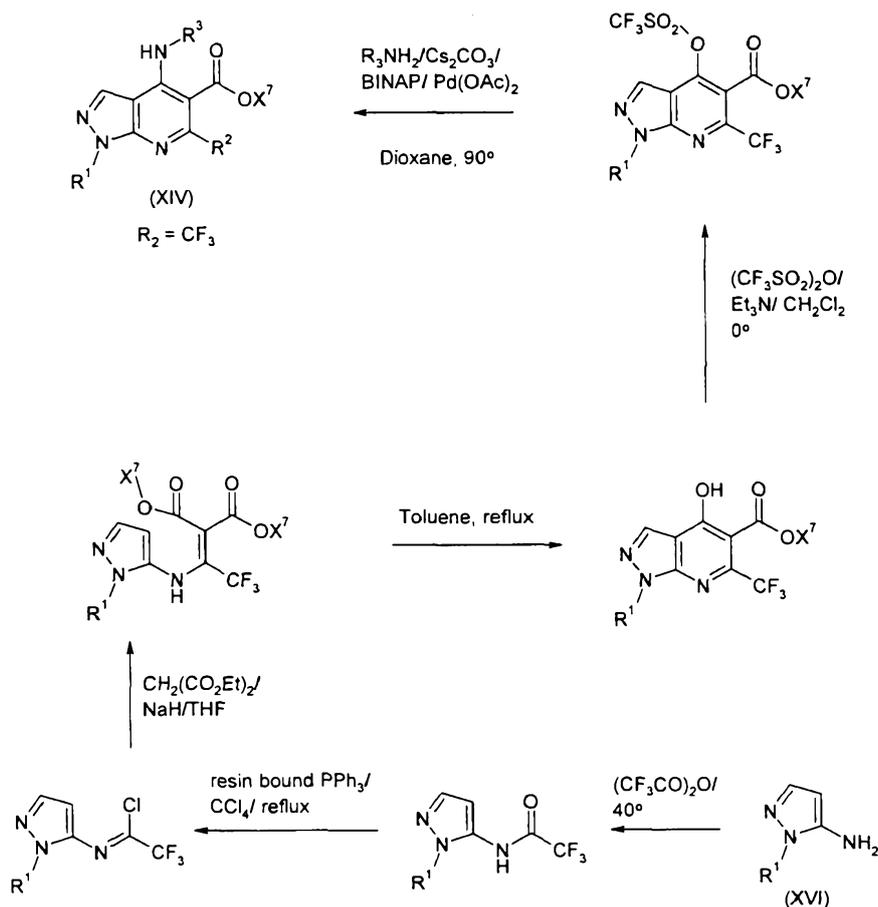


式(XL)之化合物(其中  $R^1$  和  $R^2$ 、 $n^4$ 、Proc 和  $X^7$  如本文中所定義)可藉由式(XV)之化合物與式(XLI)之胺(其中 Proc 和  $n^4$  如本文中所定義)的反應而從式(XV)之化合物(其中  $R^1$ 、 $R^2$ ，和  $X^7$  如本文中所定義)製備。反應較佳地在鹼例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺存在下，及/或在有機溶劑例如乙醇、二噁烷、1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)或乙腈中進行。反應可能需要加熱例如至約 60-180°C，例如在 120°C 下：

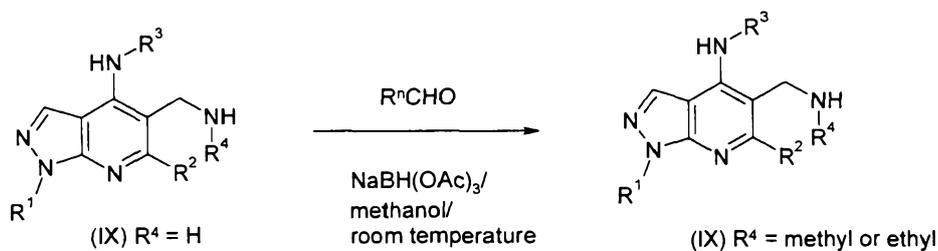


式(XIV)之化合物(其中  $R^2$  表示氟烷基(例如三氟甲基))可根據下列流程 A 和接著後來的步驟例如本文其他流程中所述者製備：

## 流程 A



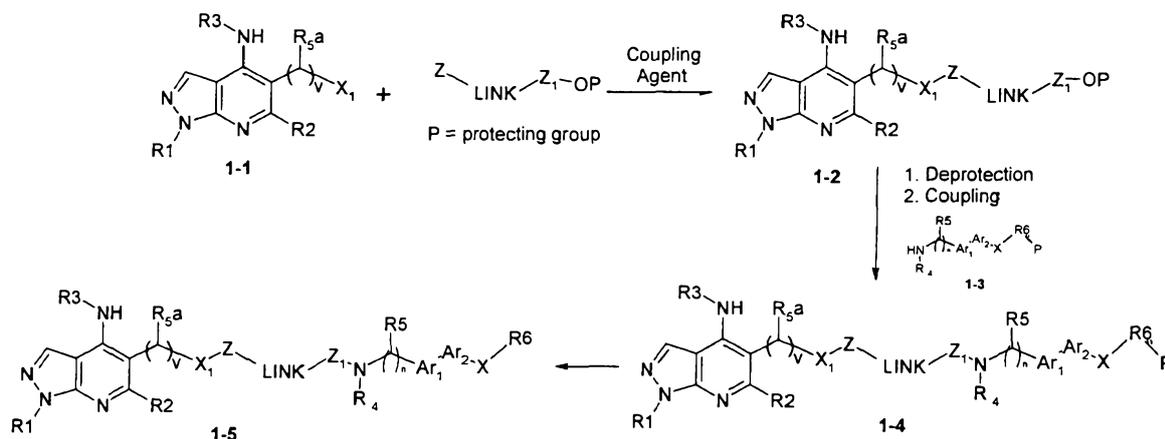
式(IX)之化合物(其中  $R^4$  表示甲基或乙基)可根據下列流程製備，其中當  $R^4$  為甲基時， $R^n$  表示 H 和當  $R^4$  為乙基時， $R^n$  表示甲基：



下列流程係有關製備如本文中所定義之式(I)化合物的

製備。

流程 1。類似物之一般合成



5

上述流程 1 描述式 1-4 之化合物的一般合成。將化合物 1-1 偶合至經適當保護之雙-羧酸 ( $Z = \text{CO}_2\text{H}$ ;  $Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$ )、雙-磺酸 ( $Z = \text{SO}_2\text{H}$ ;  $Z_1 = \text{SO}_2\text{H}$ ) 或羧酸、磺酸 ( $Z = \text{CO}_2\text{H}$ ;  $Z_1 = \text{SO}_2\text{H}$  或  $Z = \text{SO}_2\text{H}$ ;  $Z_1 = \text{CO}_2\text{H}$ ) 而產生 1-2。當  $Z = \text{CO}_2\text{H}$  時，將經適當保護之連接子 (linker) 用偶合劑例如 DCC、EDC、HATU、HBTU，有或沒有加入 HOBt、在三級胺例如三乙胺或二異丙基乙胺存在下、在溶劑例如二氯甲烷或 DMF 中處理。當  $Z = \text{SO}_2\text{H}$  時，先用試劑例如亞硫醯氯或  $\text{POCl}_3$  將磺酸轉化成對應磺醯氯。然後將所得磺醯氯 ( $Z = \text{SO}_2\text{Cl}$ ) 在三級胺例如三乙胺或二異丙基乙胺存在下、在溶劑例如二氯甲烷中加至 1-1 而產生 1-2。然後使用視保護基之性質而定的方法將中間物 1-2 去保護。例如，當 1-2 被保護成甲基或乙酯 ( $Z_1 = \text{CO}_2\text{Me}$  或  $Z_1 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) 時，1-2 用水性鹼 (例如  $\text{NaOH}$ 、 $\text{LiOH}$ ) 在有機溶劑例如甲醇、乙醇或二噁烷

10

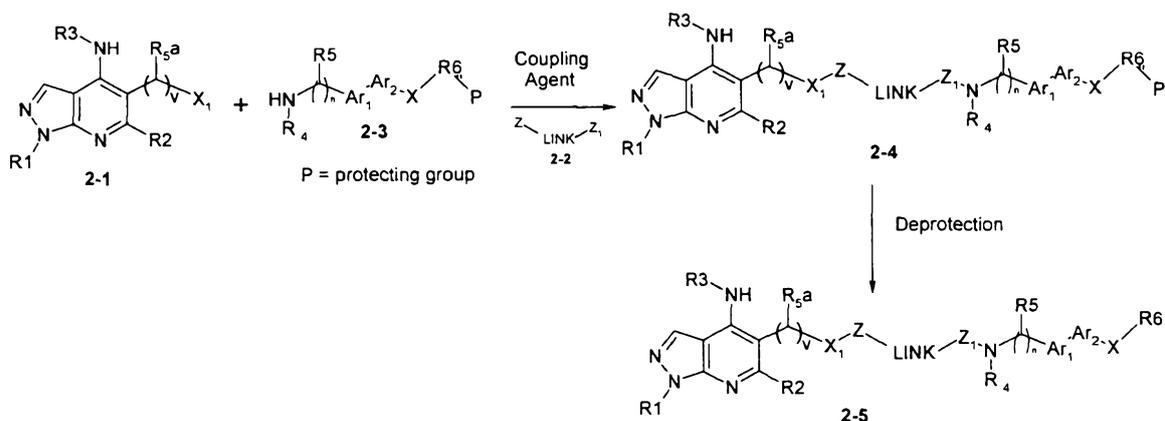
15

20

中之溶液處理。所得甲酸( $Z1 = CO_2H$ )和適當保護之(若需要時) $Ar_1$ - $Ar_2$  胺 1-3 用偶合劑例如 DCC、EDC、HATU、HBTU，有或沒有加入 HOBt、在三級胺例如三乙胺或二異丙基乙胺存在下在溶劑例如二氯甲烷或 DMF 中處理。例如，當  $R_6$  包含一級或二級胺時需要適當保護基。然後使用視所使用之保護基的性質界定之方法將中間物 1-4 去保護。在酸不穩定胺保護基像 Boc 之情形中，去保護可藉由使用在溶劑例如二氯甲烷中之強酸例如 TFA 達成而產生 1-5。

10

### 流程 2。類似物之一般合成



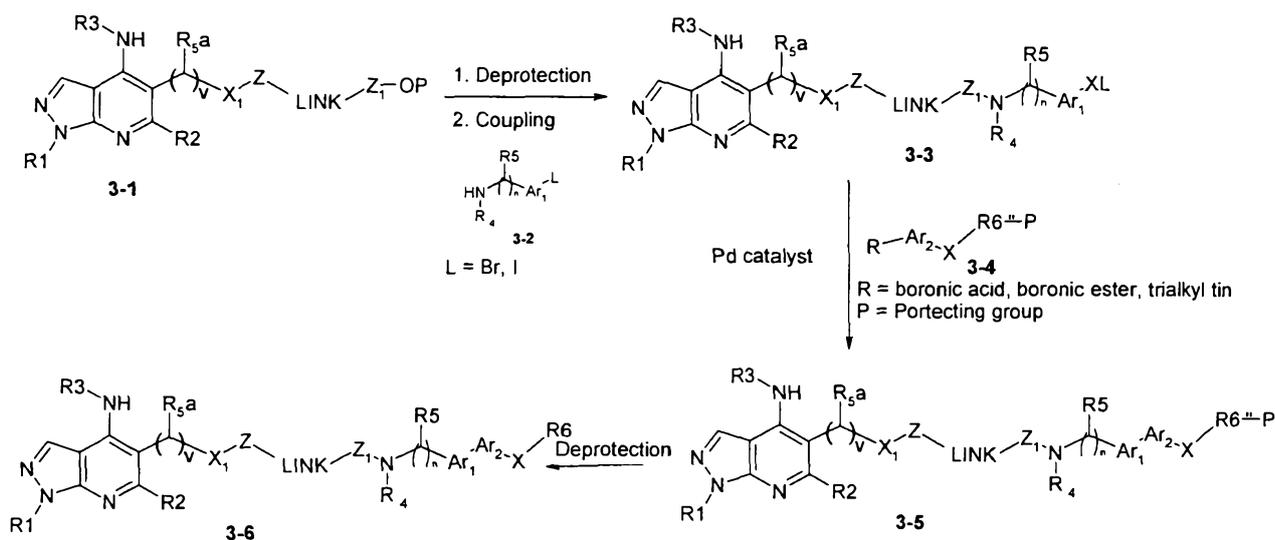
15

上述流程 2 揭述一種其中  $Z$  和  $Z1 = ^\circ CO_2H$  之化合物的合成。此步驟特別適應大批(array)格式。將化合物 2-1，雙-羧酸 2-2 ( $Z = CO_2H$ ； $Z_1 = CO_2H$ )、和適當保護(如需要)之  $Ar_1$ - $Ar_2$  胺 2-3 的混合物用偶合劑例如 DCC、EDC、HATU、HBTU、有或沒有加入 HOBt、在三級胺例如三乙胺或二異丙基乙胺存在下、在溶劑例如

20

二氯甲烷或 DMF 中處理。例如，當  $R_6$  包含一級或二級胺時，需要適當保護基。然後在以所使用之保護基的性質界定之方法中將所得中間物 2-4 去保護。在酸不穩定胺保護基像 Boc 之情形中，去保護可藉由使用在溶劑例如二氯甲烷中之強酸例如 TFA 達成而產生 2-5。

### 流程 3。類似物之一般合成



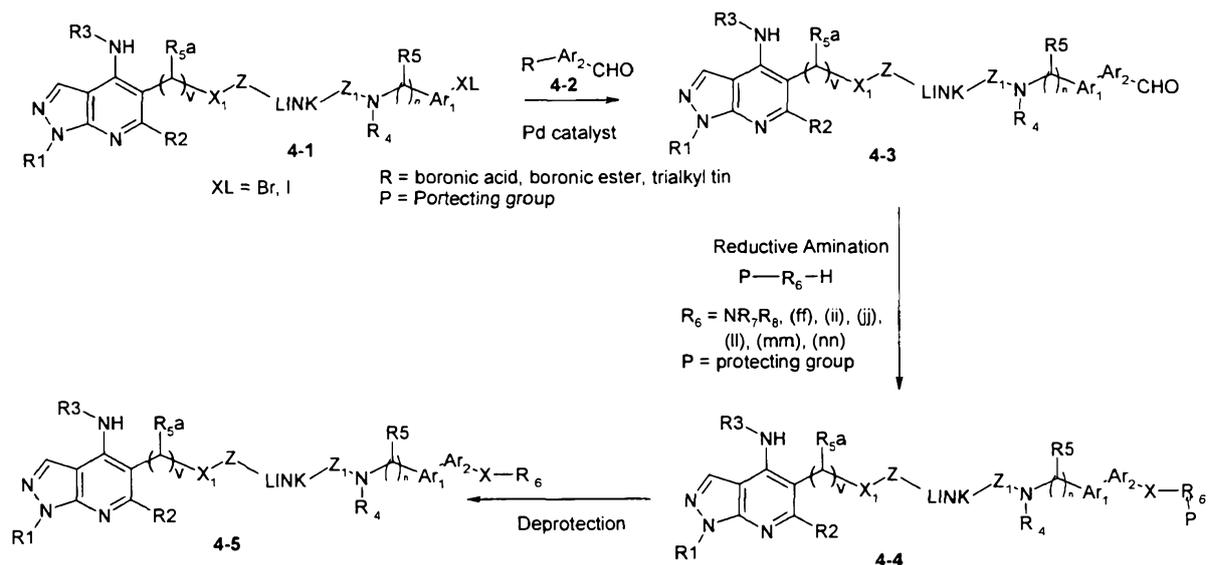
10

上述流程 3 揭述一種化合物 3-5 中之式的化合物(其中  $R_6$  上之  $P$  指定保護官能性)之替代合成。使用視保護基之性質而定的方法將中間物 3-1 去保護。例如，當 3-1 被保護成甲基或乙酯 ( $Z_1 = CO_2Me$  或  $Z_1 = CO_2Et$ ) 時，3-1 係用例如 NaOH、LiOH 在有機溶劑例如甲醇、乙醇或二噁烷中之水溶液處理。所得羧酸 ( $Z_1 = CO_2H$ ) 和具有  $Ar_1$  經溴或碘取代之  $Ar_1$  胺 3-2 ( $XL = Br, I$ ) 係用偶合劑例如 DCC、EDC、HATU、HBTU 處理，有或沒有加入

15

HOBt。在三級胺例如三乙胺或二異丙基乙胺存在下於溶劑例如二氯甲烷或 DMF 中而產生中間物 3-3。3-3 與適當保護之硼酸或硼酸酯 3-4 (R = 硼酸、硼酸酯) 在鈀觸媒(例如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>) 存在下之 Suzuki 偶合產生中間物 3-5。或者, 3-3 與適當保護之三烷基錫 3-4 (R = 三烷基錫) 在鈀觸媒(例如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>) 存在下之 Stille 偶合產生中間物 3-5。然後在以所使用之保護基的性質界定之方法中將所得中間物 3-5 去保護。在酸不穩定胺保護基像 Boc 之情形中, 去保護可藉由使用在溶劑例如二氯甲烷中之強酸例如 TFA 達成而產生 3-6。

#### 流程 4。類似物之一般合成



上述流程 4 揭述一種化合物 4-5 中顯示之通式的化合物(其中 R6 上之 P 指定保護官能性)之替代合成。中間物 4-1 與硼酸或硼酸酯醛 4-2 (R = 硼酸、硼酸酯) 在鈀觸媒(例如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>) 存在下之 Suzuki 偶合產生中間物 4-3。或者, 4-2 與三烷基錫醛(R=

三烷基錫)在鈀觸媒(例如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  或  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ )  
存在下之 Stille 偶合產生中間物 4-3。所得中間物 4-3  
與適當保護之  $\text{R}_6\text{-H}$  使用還原劑例如在甲醇中之  
5  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  或在二氯乙烷或 DMF 中之  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  的還  
原胺化作用產生中間物 4-4。然後在以所使用之保護基  
的性質界定之方法中將中間物 4-4 去保護。在酸不穩定  
胺保護基像 Boc 之情形中，去保護可藉由使用在溶劑例  
如二氯甲烷中之強酸例如 TFA 達成而產生 4-5。

## 10 實驗部分

本發明將參考下列實例說明，該等實例僅為說明性  
且不應被解釋為本發明範圍之限制。

### 一般步驟

15 所有溫度均以攝氏溫度表示，所有溶劑均為可取得  
之最高純度，且所有反應若必要時，係於無水條件下在  
氬氛圍下操作。

20 使用 Analtech SiliCa Gel GF 及 E.Merck 矽膠 60  
F-254 薄層板進行薄層層析法。急驟層析法與重力層析  
法均在 E. Merck Kieselgel 60(230-400 篩目)矽膠上進  
行。在此申請案中用於純化之 CombiFlash 系統係購自  
Isco 公司。CombiFlash 系統純化係使用預充填之矽凝膠  
管柱、具 254nm 之 UV 波長的檢測器及各種溶劑或溶劑  
混合物進行。製備性 HPLC 係使用具有可變波長 UV 檢  
測之 Gilson 製備系統或具有質量和可變波長 UV 檢測二  
25 者之 Agilent 質量引導自動化製備級(MDAP)系統實  
施。於純化中使用各種逆相管柱，例如 Luna 5 $\mu$

C18(2)100A, SunFire™ 18, xBridge™C18 且視純化作用中所使用之條件選擇之管柱載體。使用乙腈和水之梯度溶析化合物。中性條件使用乙腈和水梯度而沒有額外的改質劑,酸性條件使用酸改質劑,通常為 0.1%TFA (加至乙腈和水二者)和鹼性條件使用鹼改質劑,通常為 0.1%NH<sub>4</sub>OH(加至水)。分析性 HPLC 係使用具有可變波長 UV 檢測之 Agilent 系統使用逆相層析法以乙腈和水梯度與 0.05 或 0.1%TFA 改質劑(加至各溶劑)操作。LC-MS 係使用 PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 或 Waters 測定。化合物係使用逆相管柱(例如 Thermo Aquasil/Aquasil C18, Acquity UPLC C18、Thermo Hypersil Gold)使用乙腈和水梯度與低百分比之酸改質劑例如 0.02%TFA 或 0.1%甲酸溶析之分析。

核磁共振光譜係於 400 MHz 下、使用 Bruker AC 400 分光光度計記錄。CDCl<sub>3</sub> 為氘氯仿, DMSO-D<sub>6</sub> 為六氘二甲亞砜, 及 CD<sub>3</sub>OD 為四氘甲醇。化學位移係以離內標準四甲基矽烷(TMS)下磁場或校準在 NMR 溶劑(例如在 CDCl<sub>3</sub> 中之 CHCl<sub>3</sub>)的剩餘質子之百萬分之一( $\delta$ )表示。NMR 數據之縮寫如下: s=單峰, d=雙峰, t=參峰, q=肆峰, m=多峰, dd=雙重雙峰, dt=雙重參峰, app=表觀, br=寬峰。J 表示以赫茲(Hertz)測量之 NMR 偶合常數。熔點係使用電熱 9100 儀器(Electrothermal Engineering Ltd.)測定。

以微波照射加熱反應混合物係在 Smith C reator(購自 Personal Chemistry, Forboro/MA, 現由 Biotage 擁有)、Emrys Optimizer(購自 Personal Chemistry) 或

Explorer(由 CEM Discover, Matthews/NC 提供)微波爐上進行。

5 包含聚合物基官能基之藥筒或管柱(酸、鹼、金屬螯合劑等)可用作化合物處理之部分。“胺”管柱或藥筒可用以中和或鹼化酸性反應混合物或產物。這些包括可得自 Applied Separations 之 NH<sub>2</sub> 胺丙基 SPE-ed SPE 藥筒和可得自 United Chemical Technologies, Inc 之二乙胺基 SPE 藥筒。

10 縮寫列於下表中。所有其他縮寫係如 ACS 縮寫指南(ACS Style Guide)(美國化學學會, Washington, DC, 1986)中所述。

縮寫列表

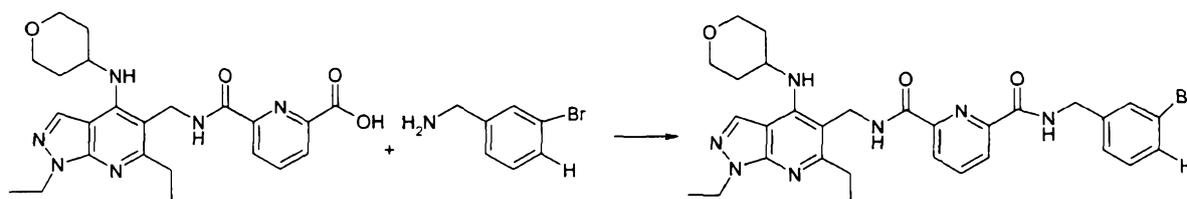
DMAP: 4-(二甲胺基)吡啶	SPE: 固相萃取
DCM: 二氯甲烷	m-CPBA: 3-氯苯-甲過氧 酸
DMF: N,N-二甲基甲醯胺	MDAP: 質量導向式自動 製備
dppf: 1,1'雙(二苯磷基)-二 茂鐵	NIS: N-碘琥珀醯亞胺
DMSO: 二甲亞砜	HATU: O-(7-氮雜苯并三 唑-1-基)-N,N,N',N'-四 甲基脲鎘六氟磷酸鹽
DIPEA: N,N-二異丙基乙胺	HBTU: 鄰-苯并三唑-1- 基-N,N,N',N'-四甲基脲

	鎊六氟磷酸鹽
DSC：差示掃描比熱計	HOBT：1-羥苯并三唑水合物
EtOAc：乙酸乙酯	IPA：異丙醇
EDC：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽	THF：四氫呋喃
TFA：三氟乙酸酐	mol：莫耳
M：莫耳的	mmol：毫莫耳
L：升	satd：飽和
mL：毫升	eq：當量
g：克	min：分鐘
mg：毫克	mp：熔點
h：小時	rt：室溫
NMP：1-甲基-2-吡咯啉酮	Aq 或 aq：水溶液
TEA：三乙胺	

### 實施例-中間化合物

中間物 A N-[(3-溴苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

5

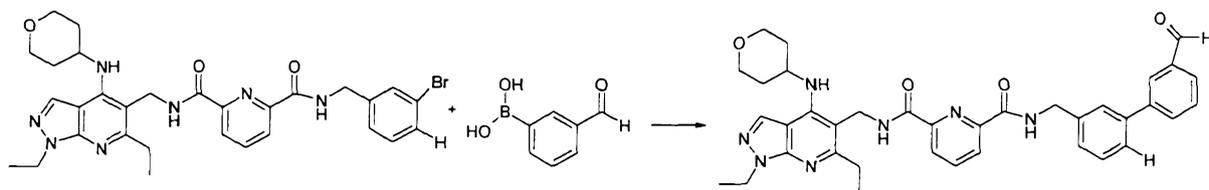


將 6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺

基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(600 毫克, 1.326 毫莫耳)、1-(3-溴苯基)甲胺(247 毫克, 1.326 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽)(603 毫克, 1.591 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.924 毫升, 6.63 毫莫耳)在 DCM 中的混合物於室溫下攪拌過週末。將反應用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生殘餘物。然後將其以急驟層析用 0 至 100% 乙酸乙酯在己烷中溶析純化 (產物於在己烷中之 100% 乙酸乙酯出現)。將產物部分合併而產生 N-[(3-溴苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(632 毫克, 49.9%)。LC-MS m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>, 0.89 分鐘(滯留時間)。

15

中間物 B N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺

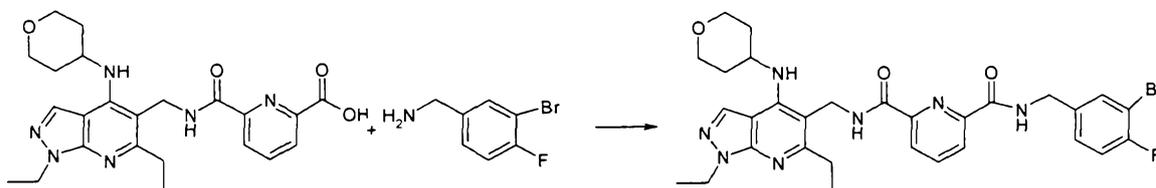


20

將 N-[(3-溴苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(600 毫克, 0.967 毫莫耳)、(3-甲醯基苯基)硼酸(188 毫克, 1.257 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (307 毫克, 2.90 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(70.7 毫克, 0.097 毫

莫耳)的混合物稀釋於在 20 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(9 毫升)和水(3 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 30 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA) 用 15 至 80%CH<sub>3</sub>CN 在水中於 20 毫升/分鐘之速率溶析而純化。將產物部分在 EZ2 Genevac 下乾燥及然後合併而產生呈固體的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(278 毫克, 44.5%)。LC-MS m/z 646.1 (M+H)<sup>+</sup>, 0.91 分鐘(滯留時間)。

中間物 C N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

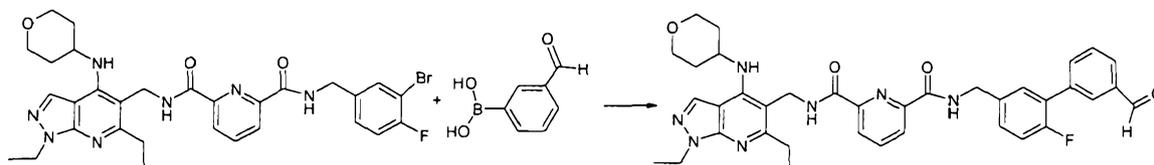


將 6-[[{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(900 毫克, 1.989 毫莫耳)、1-(3-溴-4-氟苯基)甲胺(406 毫克, 1.989 毫莫耳)、HBTU(905 毫克, 2.387 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(1.386 毫升, 9.94 毫莫耳)在 DCM 中的混合物在室溫下攪拌過夜。反應過夜沒有至完全。加入

另外當量的各試劑且將反應攪拌過周末。反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  停止反應且用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其使用急驟層析用在己烷中之 0 至 100% 乙酸乙酯溶析而純化(產物於在己烷中之 100% 乙酸乙酯出現)。然而，此批產物不純。將其以 Gilson HPLC 純化。將產物從 HPLC 溶液碎出。將固體過濾而獲得呈固體的 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(120 毫克)。母液用 Gilson HPLC 純化而獲得另一批 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(160 毫克)。LC-MS  $m/z$  638.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.89 分鐘(滯留時間)。

15

中間物 D N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺

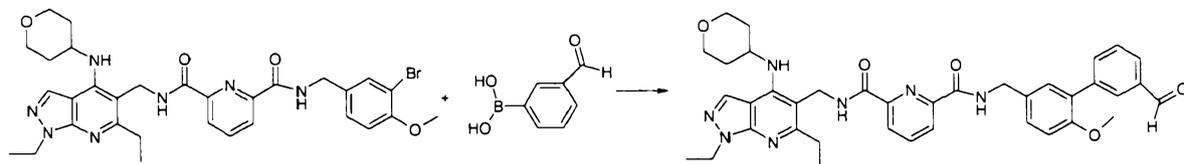


20

將 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(187 毫克, 0.293 毫莫耳)、(3-甲醯基苯基)硼酸(43.9 毫克, 0.293 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (93

毫克，0.879 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(21.43 毫克，0.029 毫莫耳)的混合物稀釋於在 20 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(9 毫升)和水(3 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯洗滌。將合併之有機層用水和鹽水洗滌。將有機層在真空下濃縮而產生殘餘物。然後將其以急驟層析用在二氯甲烷中之 0 至 100%乙酸乙酯溶析純化(產物於在 DCM 中之 70%乙酸乙酯出現)。將產物部分合併且在真空下將混合物濃縮而產生呈微黃色油的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[[6-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺。LC-MS m/z 664.5 (M+H)<sup>+</sup>, 0.89 分鐘(滯留時間)。

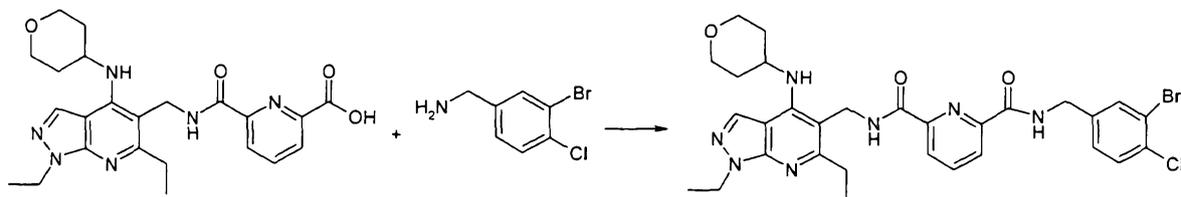
中間物 E N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[3'-甲醯基-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-{{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(900 毫克，1.383 毫莫耳)、(3-甲醯基苯基)硼酸(207 毫克，1.383 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (440 毫克，4.15 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(101 毫

克, 0.138 毫莫耳)的混合物稀釋於在 20 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(9 毫升)和水(3 毫升)的混合物中。以將氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌。將有機層在真空下濃縮而產生殘餘物。然後將其以急驟層析用 0 至 100% 乙酸乙酯在二氯甲烷中(產物於在 DCM 中之 85% 乙酸乙酯出現)溶析而純化。將產物部分合併且在真空下將混合物濃縮而產生呈微黃色油的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-甲醯基-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(458 毫克, 49%)。LC-MS m/z 676.5 (M+H)<sup>+</sup>, 0.91 分鐘(滯留時間)。

中間物 F N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

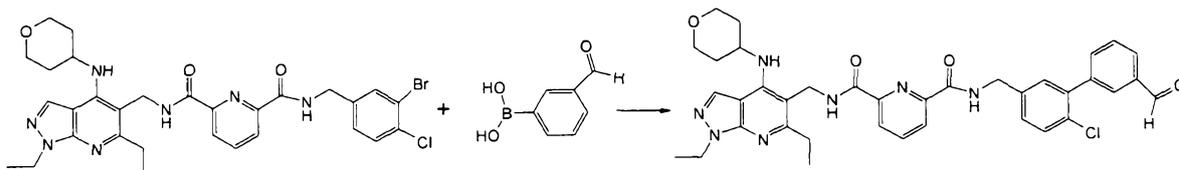


將 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-2-吡啶甲酸(1,000 毫克, 2.210 毫莫耳)、1-(3-溴-4-氯苯基)甲胺(487 毫克, 2.210 毫莫耳)、HBTU(1,006 毫克, 2.65 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(1.540 毫升, 11.05 毫莫耳)在 DCM 中的

混合物於室溫下攪拌過週末。將反應用飽和  $\text{NaHCO}_3$  停止並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其以急驟層析用在己烷中之 0 至 100% 乙酸乙酯溶析而純化(產物於在己烷中之 100% 乙酸乙酯出現)。將產物部分合併而產生 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(1,100 毫克, 41%)。LC-MS  $m/z$  654.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.93 分鐘(滯留時間)。

10

中間物 G N-[(6-氯-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



15

將 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(1,100 毫克, 1.679 毫莫耳)、(3-甲醯基苯基)硼酸(252 毫克, 1.679 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (534 毫克, 5.04 毫莫耳)和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (123 毫克, 0.168 毫莫耳)的混合物稀釋於在 20 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(9 毫升)和水(3 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於  $100^\circ\text{C}$  下在

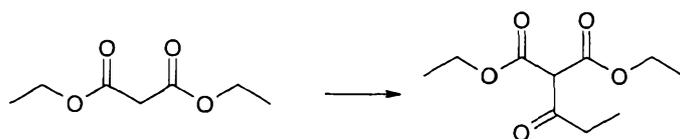
20

Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌。將有機層在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其以急驟層析用在二氯甲烷中之 0 至 100% 乙酸乙酯溶析而純化(產物於在 DCM 中之 85% 乙酸乙酯出現)。將產物部分合併且在真空下將混合物濃縮而產生呈微黃色油的產物。然而，其僅為 50% 純度。然後將其以 HPLC 純化且將產物部分合併並濃縮以產生呈微黃色油的 N-[(6-氯-3'-甲醯基-3-聯苯基)

5 甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(447 毫克, 39.1%)。LC-MS m/z 680.4 (M+H)<sup>+</sup>, 0.93 分鐘(滯留時間)。

10

15 實例 1 丙醯基丙二酸二乙酯



將無水乙腈(5 毫升)加至氯化鎂(2.96 克, 31.2 毫莫耳)和然後將混合物在冰浴中冷卻且用丙二酸二乙酯(5 克, 31.2 毫莫耳)處理。一旦混合物冷卻, 加入三乙胺(8.6 毫升, 62.5 毫莫耳)並將所得懸浮液攪拌 15 分鐘。逐滴加入丙醯氯(2.71 毫升, 31.2 毫莫耳)且將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時和在周圍溫度下經 5 小時。將混合物在冰浴中冷卻且用鹽酸水溶液(2M, 10 毫升)處理及將產物用乙醚萃取。將有機相用水然後鹽水洗滌, 乾燥和蒸

20

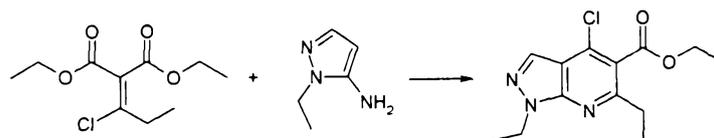
發而提供 6.31 克的黃色油。將此溶解在乙醚中和用鹽酸水溶液(2M)然後鹽水洗滌，乾燥和蒸發而提供 5.93 克的標題化合物。

5 實例 2 (1-氯亞丙基)丙二酸二乙酯



將氧氯化磷(38 毫升)和三丁胺(6.5 毫升，27.4 毫莫耳)加至丙醯基丙二酸二乙酯(5.93 克，27.4 毫莫耳)且將混合物加熱至 115°C 經 6 小時然後在周圍溫度下攪拌 16  
 10 小時。將混合物蒸發至乾和將殘餘物小心地加至鹽酸水溶液(1M，80 毫升)並用乙醚萃取二次。將合併之有機層用水溶液鹽酸(1M)、水、氫氧化鈉水溶液(1M)然後鹽水洗滌，乾燥和蒸發至乾而提供 6.81 克的褐色油。將產物以急驟層析在矽石(250 毫升)上，用乙酸乙酯/環己烷@ 1：10 溶析而純化以提供 3.21 克的標題化合物。  
 15 LC-MS m/z 235，237 (M+H)<sup>+</sup>，3.30 分鐘(滯留時間)。

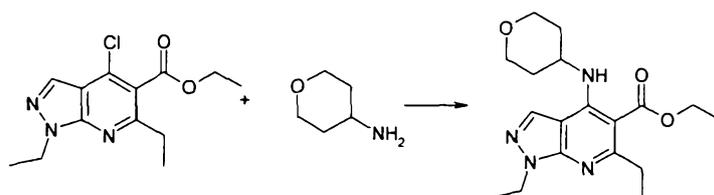
實例 3 4-氯-1,6-二乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



20 將(1-氯亞丙基)丙二酸二乙酯(3.21 克，13.7 毫莫耳)在甲苯(40 毫升)中的溶液接著三乙胺(3.78 毫升，27.3 毫莫耳)加至 1-乙基-1H-吡唑-5-胺(Aldrich, 1.52 克，13.7

毫莫耳)且然後在回流下加熱 6 小時。將冷卻之混合物蒸發至乾且將所得褐色殘餘物用氧氯化磷(25 毫升, 0.274 莫耳)處理並加熱至 110°C 經 17.5 小時。將冷卻之混合物蒸發至乾並將殘餘物加至水中(小心, 放熱)和用 5 乙酸乙酯萃取。將水相用氫氧化鈉水溶液(2M)處理以達成 pH 9 和用另外的乙酸乙酯萃取。合併之有機物用碳酸氫鈉水溶液、然後鹽水洗滌, 乾燥和蒸發至乾而提供 3.6 克的深褐色油。將產物以急驟層析在矽石(150 毫升)上, 用乙酸乙酯/環己烷從 1:10 至 1:8 溶析而純化以 10 提供 1.8 克的標題化合物。LC-MS  $m/z$  282 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 3.46 分鐘(滯留時間)。

實例 4 1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯



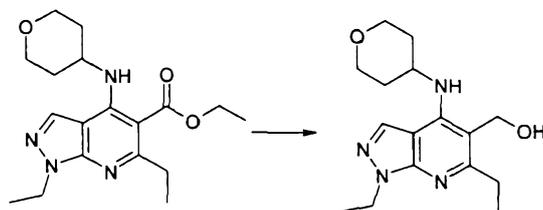
15

20

將 4-氯-1,6-二乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(380 克)在 1-甲基吡咯啶(3166 毫升)中的溶液加至二異丙基乙胺(469.8 毫升)和四氫-2H-吡喃-4-基胺(163 克)及將混合物在回流下加熱 16 小時。將冷卻之混合物用水(12 升)處理和用乙酸乙酯萃取(6 x 1250 毫升)。將合併之有機物用鹽水洗滌, 經過硫酸鎂乾燥, 過濾和蒸發至乾而提供 520 克的深褐色油。將產物以急驟層析在矽石上使用乙酸乙酯/環己烷@1:4 - 1:2 作為溶析液純化而提供 336 克的標題化合物。LC-MS  $m/z$  347

$(M+H)^+$ ，3.02 分鐘(滯留時間)。

實例 5 [1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲醇



5

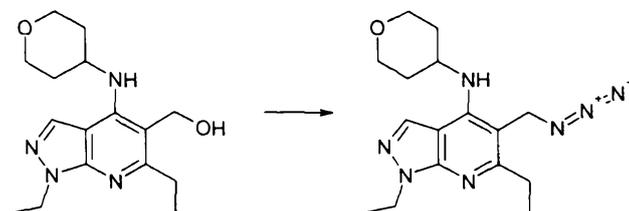
10

15

將無水甲醇(28.3 毫升)加至在無水 THF(300 毫升)中之 1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(60.43 克，174 毫莫耳)，接著經 30 分鐘加入硼氫化鋰(在 THF 中之 2M，262 毫升，523 毫莫耳)。將混合物加熱至回流。1 小時之後加入另外甲醇(14.1 毫升)。另 30 分鐘之後加入另外甲醇(14.1 毫升)。另 30 分鐘之後在冰浴中將混合物冷卻且用甲醇(100 毫升)接著(小心地)用水(1,000 毫升)處理。將混合物攪拌 1 小時及然後用二氯甲烷(總計 1,500 毫升)萃取。將合併之有機物用水然後鹽水洗滌，乾燥和蒸發至乾而提供 49.84 克之標題化合物。LC-MS  $m/z$  305  $(M+H)^+$ ，1.79 分鐘(滯留時間)。

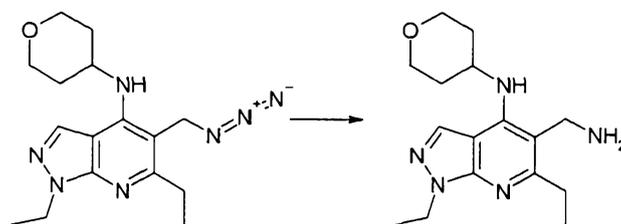
20

實例 6 5-(疊氮基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



將亞硫醯氯(90 毫升, 1.23 毫莫耳)加至[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲醇(24.9 克, 82 毫莫耳)且將混合物在氮氬圍下加熱至 80°C。2 小時之後將混合物冷卻, 蒸發且將殘餘物與甲苯一起共沸。然後將殘餘物溶解在疊氮化鈉(7.98 克, 123 毫莫耳)在 DMSO(120 毫升)中的溶液。將混合物攪拌 16 小時。以相同規模重複上述步驟且將 2 反應合併處理。將合併之 DMSO 混合物分溶在乙酸乙酯和碳酸氫鈉水溶液之間。用乙酸乙酯徹底萃取水相且將合併之有機物用水、然後鹽水洗滌, 乾燥和蒸發而提供 58.9 克的褐色固體。將產物以急驟層析在 1.5 公斤之矽石上使用從 3:1 至 2:1 環己烷/乙酸乙酯之逐段梯度純化而提供 39.94 克的標題化合物。LC-MS m/z 330 (M+H)<sup>+</sup>, 2.21 分鐘(滯留時間)。

實例 7 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺

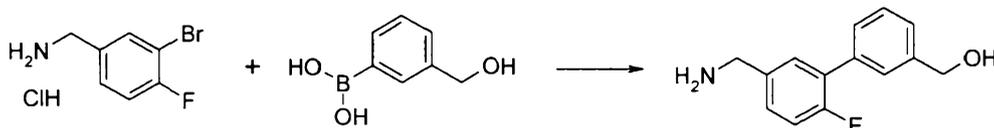


將鈀炭(10%, 50%重量/重量水, 8 克)用乙醇(200 毫升)接著 5-(疊氮基甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(39.94 克, 121 毫莫耳)在乙醇(1,200 毫升)中的溶液處理。在氮氬圍下攪拌混合物 16 小時。藉由過濾除去觸媒且在真空下將濾液除去

溶劑而顯露 41.24 克的黑色油。將產物以急驟層析在 1 公斤之矽石上使用在二氯甲烷中之從 5-20% 甲醇逐段梯度純化而提供 32.66 克的標題化合物。LC-MS  $m/z$  304  $(M+H)^+$ ，1.71 分鐘(滯留時間)。

5

### 實例 8 [5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲醇



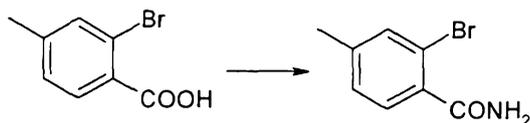
10

將[(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺鹽酸鹽(3.18 克，13.2 毫莫耳)、碳酸鉀(9.1 克，66 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(456 毫克，0.4 毫莫耳)加至[3-(羥甲基)苯基]硼酸(2 克，13.2 毫莫耳)在 1,4-二噁烷(40 毫升)中的溶液。將混合物分在 4 x 20 毫升容量微波瓶中且各以水(3 毫升)處理。混合物各在 150°C 下加熱 20 分鐘。將總反應混合物之六分之一用水(100 毫升)處理和用乙酸乙酯(2 x 80 毫升)萃取。將合併之有機相乾燥(硫酸鎂)和蒸發至乾且將產物以急驟層析在矽石上使用 0-50% 乙酸乙酯/環己烷接著二氯甲烷/氨溶液/甲醇 @ 8:1:1 作溶析液純化。將含產物部分合併且蒸發至乾而提供 402 毫克的標題化合物。LC-MS  $m/z$  463  $(M+H)^+$ ，0.65 分鐘(滯留時間)。

反應混合物之其餘六分之五以相同方式處理且以急驟層析使用乙酸乙酯/環己烷 @ 1:1 接著二氯甲烷/氨溶液/甲醇 @ 8:1:1 作溶析液純化。此產生 1.97 克的標題化合物。LC-MS  $m/z$  463  $(M+H)^+$ ，0.65 分鐘(滯留時間)。

20

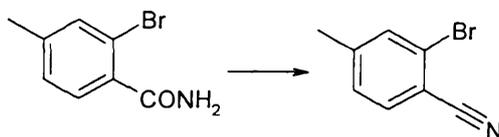
## 實例 9 2-溴-4-甲基苯甲醯胺



5 將亞硫醯氯(10.3毫升)和DMF(0.10毫升)加至2-溴-4-甲基苯甲酸(15.0克, 69.8毫莫耳)在甲苯中(60毫升)的懸浮液, 並在50°C下攪拌3小時。冷卻至室溫之後, 在真空下除去過量亞硫醯氯。將殘餘物溶解在甲苯(50毫升)中, 且將混合物加至氨之溶液(25%, 60毫升)。將白色沉澱物經過矽藻土(Celite)過濾並在真空中乾燥而提供2-溴-4-甲基苯甲醯胺(14.8克, 99%)。

10

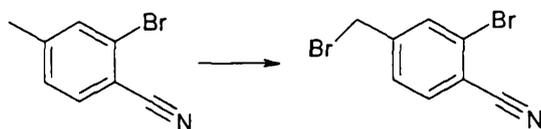
## 實例 10 2-溴-4-甲基苯甲腈



15 將五氧化二磷(24.5克, 172.8毫莫耳)加至2-溴-4-甲基苯甲醯胺(14.8克, 69.1毫莫耳)在CHCl<sub>3</sub>中的懸浮液並將混合物保持回流12小時。使反應冷卻至室溫, 且在攪拌情況下放進冰水中。將有機層分離且水層用CHCl<sub>3</sub>(150毫升x 2)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌, 並經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。溶劑之蒸發提供標題化合物, 2-溴-4-甲基苯甲腈(13.3克, 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (s, 3 H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.54 (m, 2 H)。

20

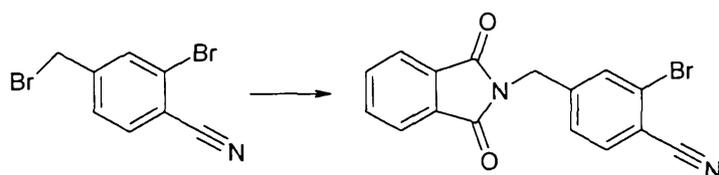
## 實例 11 2-溴-4-(溴甲基)苯甲腈



將2-溴-4-甲基苯甲腈(13.3克，81.4毫莫耳)、NBS (14.4克，84.4毫莫耳)和BPO(0.20克)在 $\text{CCl}_4$ (150毫升)中的混合物在回流下加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫  
5 溫和過濾。然後將固體用 $\text{CCl}_4$  (20毫升x 2)洗滌並用飽和碳酸氫鈉(50毫升)、水(2 x 100毫升)和硫代硫酸鈉(50毫升)連續地洗滌合併之濾液。將有機相經過 $\text{NaSO}_4$ 乾燥且在真空下濃縮而提供化合物，2-溴-4-(溴甲基)苯甲腈(18.7克，100%)。

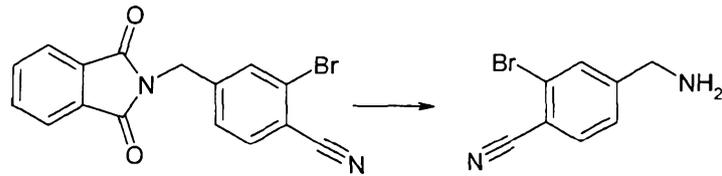
10

實例 12 2-溴-4-[(1,3-二側氧-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]苯甲腈



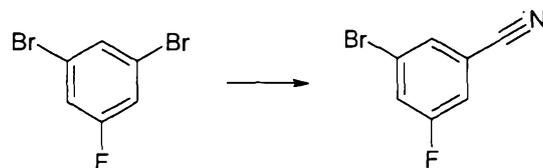
將酞醯亞胺鉀(potassium phthalide)(18.2克，98.2毫  
15 莫耳)加至 2-溴-4-(溴甲基)苯甲腈(18.0克，65.5毫莫耳)在 DMF 中(60 毫升)的溶液，和然後將混合物在回流下攪拌 4 小時。使反應冷卻至室溫。在減壓下除去 DMF 之後，將殘餘物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 毫升)中，和用水(50 毫升 x 2)洗滌。將有機層經過無水硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑之後，  
20 將殘餘物從甲苯和 EtOH 再結晶而產生產物，2-溴-4-[(1,3-二側氧-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]苯甲腈(13.5克，61%)。

## 實例 13 4-(胺甲基)-2-溴苯甲腈



胼水合物(85%，2.76 克)加至 2-溴-4-[(1,3-二側氧  
 -1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基] 苯甲腈(8.0 克，23.5  
 5 毫莫耳)在 EtOH(150 毫升)中的懸浮液。將混合物回流 3  
 小時。在室溫下加入 2N HCl(60 毫升)(pH=3)，且將混  
 合物過濾和用水(50 毫升 x 4)清洗。將濾液蒸發至約 150  
 毫升和再次過濾。加入 NaHCO<sub>3</sub> 調整 pH=9 之後，用  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 毫升 x 3)萃取濾液。將合併之萃取物用鹽  
 10 水洗滌並經過無水硫酸鈉乾燥。在除去溶劑之後，加入  
 在 MeOH 中之 1N HCl(50 毫升)且將溶劑蒸發而提供呈  
 白色固體之粗物質。從 MeOH-Et<sub>2</sub>O 再結晶產生 4.3 克  
 的產物，4-(胺甲基)-2-溴苯甲腈(產率：75.8%)。<sup>1</sup>H  
 NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.21 (s, 2 H), 7.43 (dd, J=8.0 Hz,  
 J=1.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR(100  
 15 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ42.3, 115.5, 118.0, 125.6, 128.4, 133.4,  
 135.5, 139.9; HPLC: 滯留時間: 4.709 分鐘; 純度: 99.7%。

## 實例 14 3-溴-5-氟苯甲腈

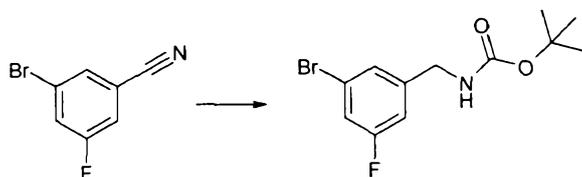


20

在氮氣下將裝有磁攪拌子之 250-毫升圓底燒瓶進  
 料 1,3-二溴-5-氟苯(7.70 克，30.3 毫莫耳)、DMF(45 毫

升)、吡啶(4.9毫升)和氰化亞銅(I)(2.72克, 30.3毫莫耳)。將回流冷凝器連接至燒瓶。將綠色混濁混合物在回流下攪拌3小時。一旦觀察到較低Rf雜質, 使反應冷卻至室溫。反應用30毫升之乙醚停止, 和沈澱物在黑溶液中形成。將沉澱物以矽藻土(Celite)重力-過濾。濾液用乙醚(100 毫升/50克溴化物) 清洗三次。將分離之溶液加至分液漏斗。將有機層用水和濃氫氧化銨之2:1 混合物(30毫升), 接著飽和氯化銨溶液(2 x 30毫升)及飽和碳酸氫鈉(30毫升)洗滌。用乙醚(3 x 40毫升)萃取 水層。將有機層合併並經過無水硫酸鈉乾燥。將產物以急驟管柱層析純化而產生3-溴-5-氟苯甲腈(2.10克, 35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H)。

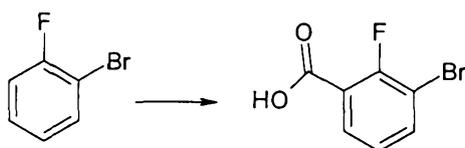
實例 15 [(3-溴-5-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



在0°C下將NaBH<sub>4</sub>(1.99克, 52.5毫莫耳)小心地加至NiCl<sub>2</sub>(1.36克, 10.5毫莫耳)、Boc<sub>2</sub>O(4.58克, 21.0毫莫耳)和3-溴-5-氟苯甲腈(2.10克, 10.5毫莫耳)在絕對乙醇(30毫升)中的溶液(激烈反應且形成黑色沉澱物)。一旦反應已消退將混合物留置在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下除去乙醇和將沉澱物溶解在EtOAc中, 過濾和用EtOAc重複地洗滌。將合併之有機相用飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌, 和乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。在除去溶劑之後, 產物, 以急驟管柱層析

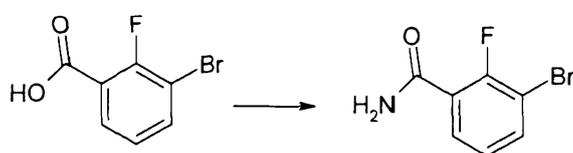
純化而產生[(3-溴-5-氟苯基)甲基]胺甲酸1,1-二甲基乙  
 酯(2.20克, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (s, 9  
 H), 4.28-4.32 (m, 2 H), 4.87 (br, 1 H), 6.93-7.29 (m, 3  
 H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.3, 43.6, 44.1, 79.7,  
 80.0, 113.0, 114.0, 117.7, 122.5, 126.0, 123.0, 141.7,  
 155.9, 161.5, 164.0。

### 實例 16 3-溴-2-氟苯甲酸



在-10°C下將丁基鋰(0.22莫耳)在己烷(146.7毫升)  
 中的溶液逐滴加至2,2,6,6-四甲基哌啶(31.1克, 0.22莫耳)  
 在THF(200毫升)中之攪拌溶液。將混合物在-10°C下攪  
 拌1.5小時且在-75°C下將氟芳烴(1-溴-2-氟苯)在THF中  
 (100毫升)連續地加至溶液。在被注入過量CO<sub>2</sub>氣體之  
 前, 將混合物在-75°C下攪拌2小時。然後將反應混合  
 物加溫至室溫並攪拌過夜。在蒸發溶劑之後, 將殘餘物  
 溶解在水(150毫升)中, 用乙醚(2 x 50毫升)洗滌, 酸化  
 (至pH 1)和過濾固體且在真空下乾燥而產生24.3克的呈  
 白色固體之標題化合物(產率: 55%)。

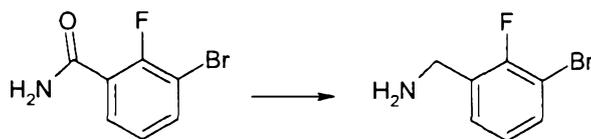
### 實例 17 3-溴-2-氟苯甲醯胺



將SOCl<sub>2</sub> (12.2毫升, 166毫莫耳)加至 3-溴-2-氟苯

甲酸(24.3 克, 111 毫莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 毫升)中之攪拌溶液。混合物在回流下攪拌 6 小時直到溶液為無色。在真空下除去  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。然後將殘餘物溶解在乙酸乙酯(200 毫升)中且然後逐滴加至  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (80 毫升)。將有機層用  $\text{H}_2\text{O}$ (50 毫升 x 2)、鹽水洗滌並經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾和濃縮以產生 23.8 克的呈白色固體之標題化合物(98% 產率)。

實例 18 [(3-溴-2-氟苯基)甲基]胺



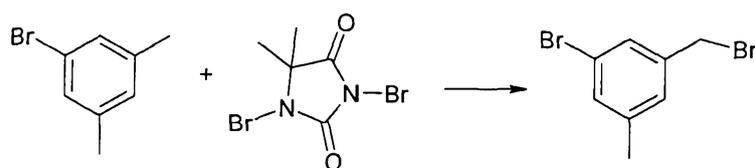
10

15

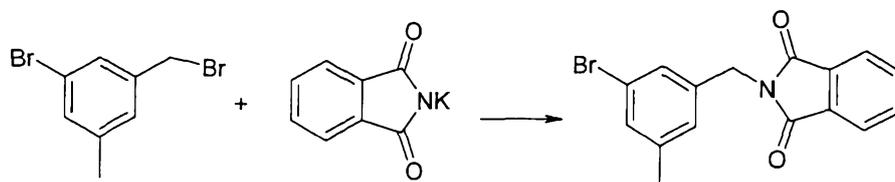
20

將  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (1.57 毫升, 20.6 毫莫耳)加至 3-溴-2-氟苯甲醯胺(3.0 克, 13.76 毫莫耳)在 THF(50 毫升)中的溶液並將混合物在  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時(以 TLC 監測)。反應以加入  $\text{HCl}$ (20 毫升, 3N)停止, 其後將所得混合物攪拌 2 小時且然後在真空下除去 THF。用  $\text{AcOEt}$ (30 毫升)萃取水層, 和然後用  $\text{NaOH}$ (1N)調整至  $\text{pH} = 9.0$ 。然後用  $\text{AcOEt}$ (50 毫升 x 2)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過乾燥  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 過濾和濃縮以產生 1.30 克的無色油之標題化合物(產率: 46%)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.30 (s, 2 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.47 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.73-7.77 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  37.4, 108.9, 121.2, 126.2, 130.7, 135.1, 156.2, 158.6。

## 實例 19 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯



將1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(14.5克，  
 5 54.0毫莫耳)和過氧化二苯甲醯 (BPO)(0.2克)加至1-溴  
 -3,5-二甲基苯(25.0克，135.0毫莫耳)在CCl<sub>4</sub>(150毫升)中  
 的溶液且將混合物回流7小時。反應混合物冷卻至室溫  
 之後，使用矽藻土(Celite)過濾沈澱物，且然後用戊烷(50  
 毫升)清洗固體二次。將合併之濾液用水(50毫升)、接著  
 10 飽和碳酸氫鈉(50毫升)和硫代硫酸鈉(50毫升x 2)洗滌。  
 將有機層經過無水硫酸鈉乾燥。溶劑之蒸發提供化合物  
 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯(35.6克，99%)。

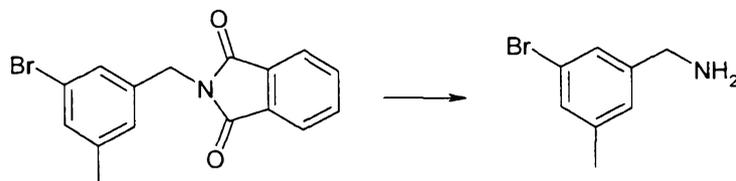
實例 20 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-異吲哚  
 15 -1,3(2H)-二酮

將酞醯亞胺鉀(potassium phthalide)(28.9克，154.6  
 毫莫耳)加至1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯(34.0克，128.8毫  
 莫耳)在DMF中(200毫升)的溶液，且將混合物在回流下  
 20 攪拌2小時。使反應冷卻至室溫。在減壓下除去溶劑之  
 後，將殘餘物溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300毫升)中，並用水洗滌(50  
 毫升x 3)。將有機層經過無水硫酸鈉乾燥。溶劑之蒸發  
 產生白色固體。從甲苯和EtOH再結晶固體而產生產

物，2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮  
(28.5克，67%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87-7.72 (m,  
4 H), 7.36 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.77 (s, 2  
H), 2.30 (s, 3 H)。

5

## 實例 21 [(3-溴-5-甲基苯基)甲基]胺

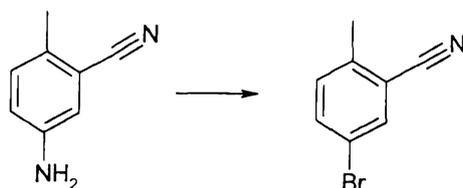


10

將胼水合物(85%，2.3克)加至2-[(3-溴-5-甲基苯基)  
甲基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(6.5克，19.7毫莫耳)在  
EtOH(120毫升)中的懸浮液。將混合物回流3小時。冷卻  
至室溫之後，加入2N HCl(60毫升)而獲得pH=3，且將混  
合物過濾並用水(50毫升x 4)清洗。將濾液蒸發至約150  
毫升和再次過濾。加入2N NaOH(60毫升)(pH=9)之後，  
用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50毫升x 4)萃取濾液。將合併之萃取物用鹽水  
洗滌，經過無水硫酸鈉乾燥，和濃縮以產生2.9克的殘  
餘物。加入MeOH(20毫升)和濃HCl(5毫升)並蒸發而提  
供呈白色固體之粗物質。從MeOH-Et<sub>2</sub>O再結晶產生呈無  
色細針之產物[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]胺(3.1克，73%)。  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.36 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H),  
7.10 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H)；<sup>13</sup>C NMR(400  
MHz, D<sub>2</sub>O) δ 141.9, 134.6, 132.7, 128.7, 128.5, 122.2,  
42.6, 20.4。

20

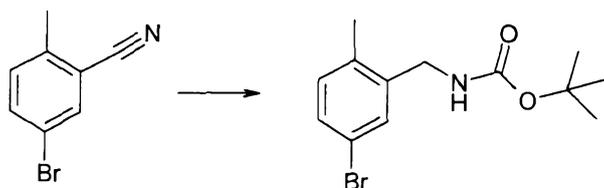
## 實例 22 5-溴-2-甲基苯甲腈



將水(13.5 毫升)、HBr (74%, 14.4 毫升)和溶解在水  
(24 毫升)中之 5-氨基-2-甲基苯甲腈(2.0 克, 15.1 毫莫耳)  
加至燒瓶且加熱至 50°C 經 20 分鐘。然後將混合物冷卻  
至 0~5°C, 和加入 NaNO<sub>2</sub>(1.2 克, 17.4 毫莫耳)在水中的  
溶液。將反應混合物在 0~5°C 下攪拌 10 分鐘, 然後加  
熱至 40°C。將 CuBr(6.5 克, 45.1 毫莫耳)在水(36 毫升)  
和 HBr (7.2 毫升)中的溶液加至混合物, 並回流 2 小時。  
用 AcOEt 萃混合物取, 及將有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶  
液和鹽水洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。以燒瓶層析(PE:  
EA=50:1)純化粗產物, 獲得 2.3 克之呈白色固體之 5-  
溴-2-甲基苯甲腈(產率: 77%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 7.72 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.0 Hz,  
1 H), 2.51 (s, 3 H)。

15

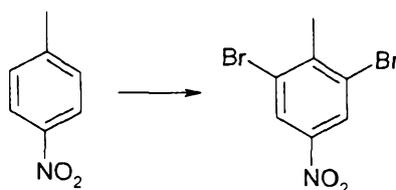
實例 23 [(5-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙  
酯



在 0.5 小時內在 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub> (2.4 克, 64.3 毫莫  
耳)小心地加 NiCl<sub>2</sub>(2.8 克, 21.6 毫莫耳)、Boc<sub>2</sub>O(9.6 克,  
44.0 毫莫耳)和 5-溴-2-甲基苯甲腈(4.2 克, 21.4 毫莫耳)  
在 EtOH(150 毫升)中的溶液, 然後攪拌 40 分鐘。反應

消退之後，使混合物在室溫下留置 0.5 小時。然後除去溶劑且將殘餘物溶解在 AcOEt 和 NaHCO<sub>3</sub> 之飽和溶液中，然後過濾和用 AcOEt 洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將粗產物以燒瓶層析(PE : EA=30 : 1)純化，獲得 2.7 克的產物，[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯，呈白色固體(產率：42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.01 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.26-4.30 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H)；<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9, 139.1, 132.2, 130.6, 127.7, 126.3, 119.9, 42.4, 20.6, 18.7；HPLC：滯留時間：4.671 分鐘；純度：97.2%。

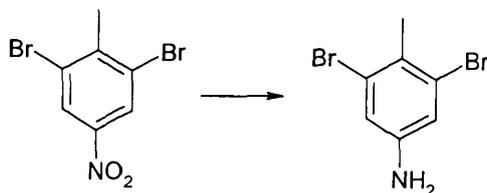
#### 實例 24 1,3-二溴-2-甲基-5-硝基苯



將鐵粉(3.6 克，64.5 毫莫耳)加至 1-甲基-4-硝基苯(30.0 克，218.8 毫莫耳)之 CHCl<sub>3</sub> 溶液(120 毫升)，並機械地攪拌。然後慢慢地加溴(124.8 克，40 毫升，780.9 毫莫耳)同時將溫度升高至 40°C。溴加入之後，將混合物加熱至回流經 48 小時。冷卻之後，將溶液用飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液、鹽水洗滌，並經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，從 MeOH 再結晶殘餘物，產生 26.5 克的呈黃色結晶之標題化合物。另外 12.3 克的標題化合物以矽石管柱層析獲得。總產率：

60%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.67 (s, 3 H), 8.38 (s, 2 H)。

實例 25 (3,5-二溴-4-甲基苯基)胺



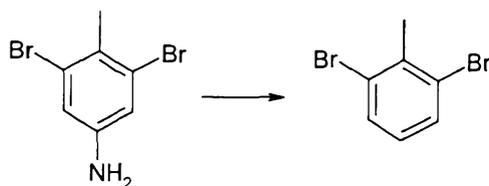
5

將 1,3-二溴-2-甲基-5-硝基苯(11.3 克, 38.3 毫莫耳)溶解在 THF/EtOH(100 毫升/100 毫升)中, 然後加入 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(43.2 克, 191.6 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。在除去溶劑之後, 加入 NaOH 溶液(25 克/200 毫升), 和將混合物攪拌 1.5 小時。將溶液用 EtOAc(200 毫升 x 2)萃取並經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。除去 EtOAc 之後, 加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 和然後加入濃 HCl(7 毫升)以形成鹽酸鹽, 其以過濾收集。將固體使用於隨後的反應而沒有進一步純化。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2.43 (s, 3 H), 3.61 (br, 2 H), 6.86 (s, 2 H)。

10

15

實例 26 1,3-二溴-2-甲基苯

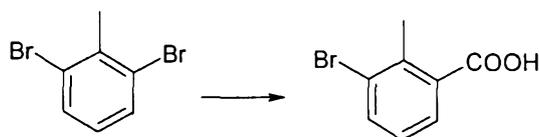


將(3,5-二溴-4-甲基苯基)胺溶解在水(80 毫升)和濃縮 HCl(7.5 毫升)中的溶液攪拌 20 分鐘, 然後將混合物冷卻至 0~5°C, 並加入 NaNO<sub>2</sub>的溶液(3.4 克/40 毫升 H<sub>2</sub>O)。將反應混合物在 0~5°C 下攪拌 2 小時, 然後將懸

20

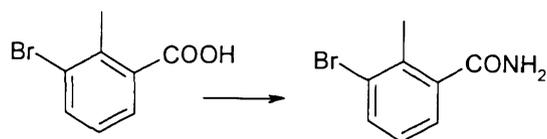
浮液加至次磷酸之溶液(50%，27.9 克)，並將混合物冷卻至 0°C。將混合物在室溫下攪拌過夜。然後其用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 毫升 x 2) 萃取。將有機層用鹽水(30 毫升)洗滌並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。矽石管柱層析之後，(用石油  
5 醚溶析)，獲得 3.57 克產物，呈無色液體。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (s, 3 H), 6.89 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2 H)。

### 實例 27 3-溴-2-甲基苯甲酸



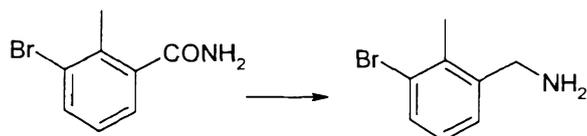
在 -80°C 下將 t-BuLi 溶液(1.5 M 在戊烷中，17 毫升)逐滴加至 1,3-二溴-2-甲基苯(6.57 克)在無水 THF(100 毫升)的溶液中。然後將反應混合物在 -76~-78°C 之間攪拌 2 小時。然後將混合物冷卻至 -80°C 以下且加入乾冰之後將混合物自然地加熱至室溫。除去溶劑，加入 5%NaOH  
15 溶液(40 毫升)和用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升 x 2) 洗滌水溶液。然後將水層用濃 HCl 酸化至 pH=1 且用 EtOAc(100 毫升 x 2) 萃取。將合併之有機萃取物經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，將殘餘物以矽石管柱層析純化，(用  
20 石油醚：EtOAc=8：1 至 1：1 溶析)，而獲得 3.58 克的產物。產率：63.4%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.73 (s, 3 H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 1 H)。

## 實例 28 3-溴-2-甲基苯甲醯胺



將 3-溴-2-甲基苯甲酸(3.7 克)懸浮在無水甲苯(50 毫升)中，加入亞硫醯氯(3.8 毫升)，及然後將混合物加熱至回流經 2 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶解在無水 THF(10 毫升)和甲苯(10 毫升)中，加至濃氨溶液(20 毫升)，並攪拌 1 小時。將混合物過濾且將所得白色固體用石油醚洗滌和在真空下乾燥而產生 1.2 克的產物。將混合物濃縮至一半體積且然後用 EtOAc 萃取，將其經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。除去溶劑之後，將白色固體與 20 毫升石油醚：2 毫升乙酸乙酯一起攪拌，過濾，和獲得另外 1.5 克產物。將產物使用於下一步驟而沒有進一步純化。產率：84%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (s, 3 H), 5.75 (br, 1 H), 5.94 (br, 1 H), 7.08 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=7.4 Hz, J=1.0 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=8.2 Hz, J=1.4 Hz, 1 H)。

## 實例 29 [(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺

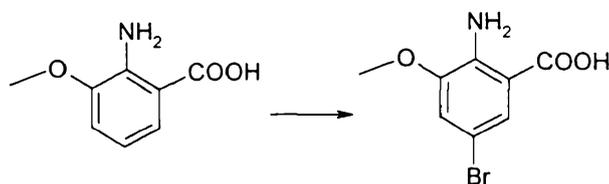


在氮氣下將 3-溴-2-甲基苯甲醯胺(1.4 克)溶解在無水 THF(15 毫升)中，然後慢慢地加入 Me<sub>2</sub>S·BH<sub>3</sub>(94%，1.34 毫升)。在室溫下攪拌 1 小時之後，將混合物加熱至 50°C 過夜。當 3-溴-2-甲基苯甲醯胺消失時，逐滴加

入甲醇直到氣泡不再形成。然後 10 分鐘後，逐滴加入 10%HCl，將混合物攪拌 1 小時，且然後除去溶劑。將白色殘餘物用 iPrOH 再結晶而獲得 1.1 克的產物。產率：35%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, 1 H), 8.49 (br, 3 H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 18.8, 19.0, 46.1, 125.2, 127.4, 127.5, 129.0, 129.1, 132.1, 132.5, 134.7, 135.9, 136.1, 136.5; HPLC：滯留時間：4.696 分鐘；純度：96.0%。

10

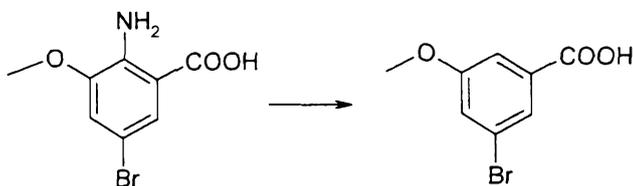
## 實例 30 2-胺基-5-溴-3-(甲氧基)苯甲酸



在 -5°C 下將 NBS(16.8 克，94.2 毫莫耳)加至 2-胺基-3-(甲氧基)苯甲酸(15.0 克，89.7 毫莫耳)在 MeOH(100 毫升)中的溶液。將反應保持在 0°C 下攪拌過夜，然後在攪拌情況下放在冰水中。沈澱物形成且使用矽土(Celite)過濾，和在真空中乾燥而提供 2-胺基-5-溴-3-(甲氧基)苯甲酸(22.0 克，99%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H)。

20

## 實例 31 3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸

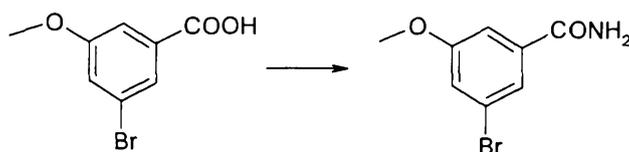


在 0°C 下將濃 HCl(30 毫升)和 THF(5 毫升)加至 2-氨基-5-溴-3-(甲氧基)苯甲酸(16.40 克, 66.65 毫莫耳)在 H<sub>2</sub>O(80 毫升)中的溶液。將反應混合物攪拌 30 分鐘, 和然後將 NaNO<sub>2</sub>(14.00 克, 202.91 毫莫耳)小心加至溶液。

5 將此溶液攪拌 2 小時, 和然後將 H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (22.00 克, 333.35 毫莫耳)小心加至溶液。將溶液保持在室溫下攪拌過夜 (以 TLC 監測), 然後過濾並用水(50 毫升 x 2) 清洗。將所得固體乾燥而提供 3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸(9.60 克, 62%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (t, J=1.6 Hz, 1 H), 7.31 (q, J=16.8 Hz, 1 H), 7.21 (t, J=16.8 Hz, 1 H), 3.84 (s, 1 H)。

10

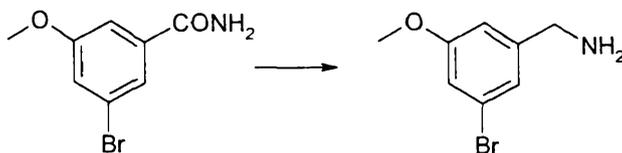
### 實例 32 3-溴-5-(甲氧基)苯甲醯胺



15 將亞硫醯氯(9.89 克, 83.1 毫莫耳)和 DMF(0.10 毫升)加至 3-溴-5-(甲氧基)苯甲酸(9.6 克, 41.6 毫莫耳)在甲苯(60 毫升)中的懸浮液且將混合物在 50°C 下攪拌 4 小時。使混合物冷卻至室溫, 和然後在真空中除去過量亞硫醯氯。將殘餘物溶解在甲苯(50 毫升)中, 並將混合物

20 物加至氨的溶液(25%, 50 毫升)。沈澱物形成且使用矽土(Celite)過濾, 及乾燥而提供 3-溴-5-(甲氧基)苯甲醯胺(8.70 克, 90%)。

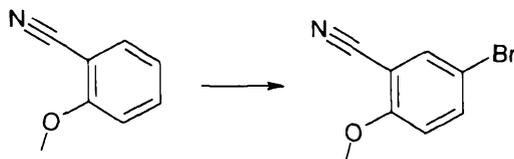
### 實例 33 {[3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基}胺



在 0°C 下將  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (2.64 克, 34.8 毫莫耳) 加至 3-  
 溴-5-(甲氧基)苯甲醯胺(4.00 克, 17.4 毫莫耳)在 THF(60  
 毫升)中的溶液。加入結束之後, 將混合物保持在回流  
 5 下過夜(TLC 追蹤)。然後將其冷卻至室溫和將 EtOH 小  
 心地加至反應混合物。當氣泡不再出現時, 將混合物用  
 1N HCl 酸化 pH=2。然後將混合物在 50°C 下攪拌過夜  
 及過濾反應混合物且用水(20 毫升 x 2)清洗固體。用  
 EtOAc(50 毫升 x 3)洗滌合併之濾液。加入 2N  
 10 NaOH(pH=10)之後, 用 EtOAc 萃取水層(100 毫升 x 3)。  
 將合併之萃取物用鹽水洗滌, 經過無水硫酸鈉乾燥, 和  
 濃縮以產生 2.7 克(72%) 產物。加入 MeOH(10 毫升)和  
 濃 HCl(10 毫升)並蒸發而提供呈白色固體之粗物質。從  
 MeOH-Et<sub>2</sub>O 再結晶產生產物(3.10 克, 71%), {[3-溴  
 15 -5-(甲氧基)苯基]甲基}胺, 呈無色細針。<sup>1</sup>H NMR(400  
 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.12-7.09 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 3.98 (s, 2  
 H), 3.69 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 160.2, 135.8,  
 124.2, 123.0, 117.8, 114.0, 55.8, 42.5; HPLC: 滯留時間:  
 5.452 分鐘。

20

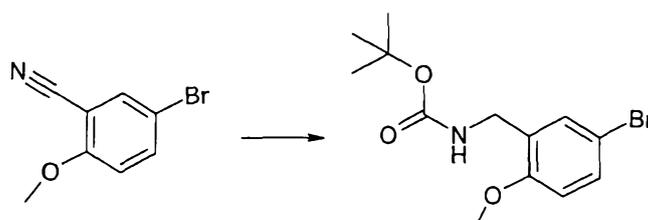
## 實例 34 5-溴-2-(甲氧基)苯甲腈



將在  $\text{CHCl}_3$  (20 毫升) 中之  $\text{Br}_2$  (13.7 克, 86.0 毫莫耳)

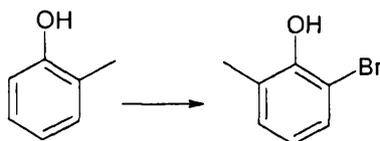
加至2-(甲氧基)苯甲腈(10.9克，81.9毫莫耳)在CHCl<sub>3</sub>(50毫升)中的溶液。將混合物回流29小時。使反應冷卻至室溫，和用飽和亞硫酸氫鈉(50毫升)和鹽水(50毫升)洗滌。將有機層經過無水硫酸鈉乾燥。溶劑之蒸發提供5-  
5 溴-2-(甲氧基)苯甲腈(12.4克，71%)。

實例 35 { [5-溴-2-(甲氧基)苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



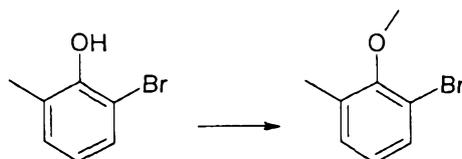
10 在0°C下將NaBH<sub>4</sub>(2.9克，75.5毫莫耳)以幾部分小心地加至NiCl<sub>2</sub>(2.6克，19.8毫莫耳)、Boc<sub>2</sub>O(8.2克，37.7毫莫耳)和5-溴-2-(甲氧基)苯甲腈(4.0克，18.9毫莫耳)在無水EtOH(70毫升)中的溶液。一旦反應消退，將混合物留置在室溫下攪拌3小時。在減壓下除去乙醇且將殘餘物溶解在EtOAc及NaHCO<sub>3</sub>之飽和溶液中，然後過濾且  
15 將水層用EtOAc重複洗滌。將合併之有機相乾燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。將粗產物以急驟管柱層析法純化而產生標題產物(1.5克產率：25%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.33 (m, 2 H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.97 (br, 1 H), 4.27(d, J=4.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H); <sup>13</sup>C  
20 NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 155.8, 131.7, 131.1, 129.3, 111.8, 79.5, 55.5, 39.9, 26.4。HPLC：滯留時間。

## 實例 36 2-溴-6-甲基酚



經 7 小時將 NBS(32.9 克, 0.19 莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500 毫升)中的溶液逐滴加至鄰-甲酚(20.0 克, 0.19 莫耳)和  
 5  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.63 毫升, 18.5 毫莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500 毫升)中的溶液且將混合物在室溫下攪拌過夜。用濃硫酸和水(400 毫升)將反應混合物酸化至  $\text{pH}=1$ 。將有機層分離, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 和在減壓下濃縮。獲得 34.6 克的粗產物(產率: 97%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30 (s, 3 H),  
 10 5.54 (s, 2 H), 6.71 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)。

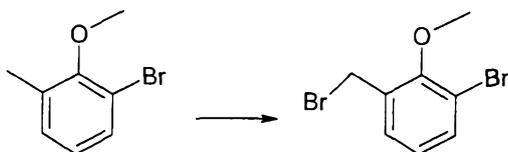
## 實例 37 1-溴-3-甲基-2-(甲氧基)苯



15 將  $\text{NaH}$ (9.6 克, 0.24 莫耳, 60%)以幾部分加至 2-溴-6-甲基酚 (34.6 克, 0.18 莫耳)在 THF(300 毫升)中的溶液。將混合物攪拌 1 小時之後, 逐滴加入  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ (28.0 克, 0.22 莫耳)。然後將混合物攪拌過夜。加水(50 毫升), 並在減壓下除去溶劑。然後將殘餘物溶解在  $\text{Et}_2\text{O}$ (250  
 20 毫升)中且將有機層用  $\text{NaOH}$ (5%, 100 毫升)、鹽水(100 毫升)洗滌, 和用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後, 獲得 35.3 克的粗產物(產率: 95%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.88 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.10

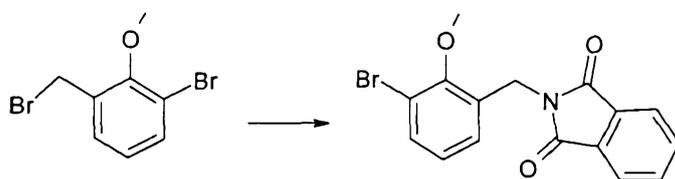
(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1 H)。

實例 38 1-溴-3-(溴甲基)-2-(甲氧基)苯



5 將 1-溴-3-甲基-2-(甲氧基)苯(30.3 克, 0.15 莫耳)、  
 NBS(28.2 克, 0.16 莫耳)、和 BPO(1.83 克, 7.55 毫莫耳)  
 懸浮在 300 毫升之  $\text{CCl}_4$  中, 和將混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$  過  
 夜。冷卻至室溫之後, 將溶液濾液且將固體用  $\text{CCl}_4$ (30  
 10 毫升 x 2)洗滌。將濾液用  $\text{NaHSO}_3$ (水溶液, 250 毫升 x  
 2)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (水溶液, 100 毫升 x 2)、鹽水(100 毫升)洗  
 滌並經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後, 獲得 41.4 克  
 的粗產物(產率: 97.9%)。

實例 39 2-{[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}-1H-異吲哚  
 15 -1,3(2H)-二酮

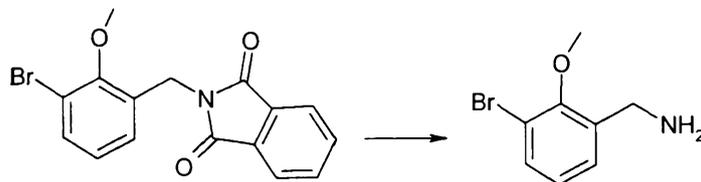


20 將 PhtK (28.8 克, 0.16 莫耳) 加至 1-溴-3-(溴甲  
 基)-2-(甲氧基)苯(41.4 克, 0.15 莫耳)在 DMF(350 毫升)  
 中的溶液。將混合物加熱至  $90^\circ\text{C}$  過夜。然後在減壓下除  
 去溶劑。將殘餘物溶解在  $\text{CHCl}_3$ (300 毫升)中, 和過濾。  
 將濾液用  $\text{H}_2\text{O}$ (100 毫升 x 2)、鹽水(100 毫升)洗滌, 並  
 經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後, 將殘餘物從

EtOH(200 毫升)再結晶，產生 26.7 克的呈白色固體之產物。(產率：52.1%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (s, 3 H), 4.95 (s, 2H), 6.93 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.72-7.87 (m, 4 H)。

5

## 實例 40 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺



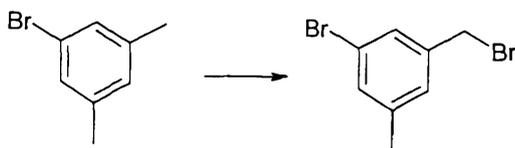
10

將胼水合物(7.8 克, 154 毫莫耳)加至 2-{[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(26.7 克, 77.2 毫莫耳)在 EtOH(300 毫升)中的懸浮液且將反應混合物加熱至 90°C 經 4 小時。冷卻至室溫之後，將混合物過濾且將固體用 EtOAc(300 毫升 x 2)洗滌。將濾液蒸發至約 50 毫升和再次過濾。在除去溶劑之後，將殘餘物溶解在 20 毫升之 MeOH 中，和然後加入 1N HCl 而獲得白色固體。然後從 MeOH-Et<sub>2</sub>O 結晶白色固體而獲得 9.0 克的產物(產率：46.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.79 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.02 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H)；<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 37.7, 60.2, 115.6, 125.3, 126.6, 128.8, 133.8, 153.7；MS：m/z 254.1 (M<sup>+</sup>)；HPLC：滯留時間：7.618 分鐘；純度：98.8%。

15

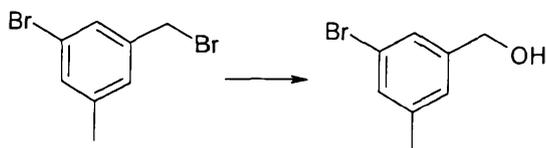
20

## 實例 41 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯



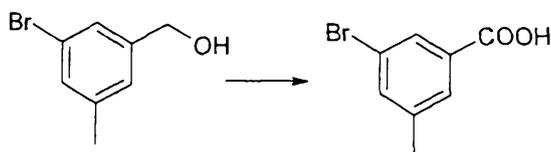
將1-溴-3,5-二甲基苯(25.0克，135毫莫耳)、NBS(24.0克，135毫莫耳)和BPO(1.30克)在 $\text{CCl}_4$ (250毫升)中的混合物回流6小時。冷卻至室溫之後，將混合物過濾，且濾液用飽和碳酸氫鈉(100毫升)、水(2 x 50毫升)和鹽水(2 x 50毫升)連續地洗滌。將合併之有機相乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )及在真空中濃縮而產生40.0克的粗產物1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯。

#### 實例 42 (3-溴-5-甲基苯基)甲醇



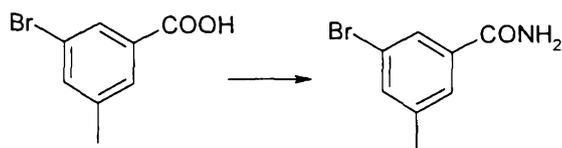
將1-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯(40.0克，151毫莫耳)、1,4-二噁烷(150毫升)、水(150毫升)和碳酸鈣(37.9克，379毫莫耳)的混合物在回流下加熱16小時。將混合物過濾且將濾液在真空濃縮中，然後用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150毫升)稀釋。將有機層用 $\text{HCl}$ (2N，50毫升)及飽和碳酸氫鈉的溶液(50毫升)洗滌，經過乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和在真空濃縮中而產生25.0克的粗產物(3-溴-5-甲基苯基)甲醇。

#### 實例 43 3-溴-5-甲基苯甲酸



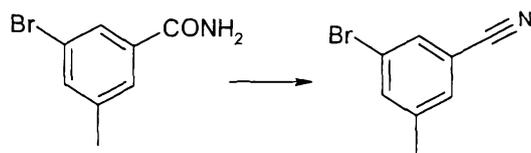
將KMnO<sub>4</sub>(39.3克，249毫莫耳)在(600毫升)水中的溶液慢慢地加至(3-溴-5-甲基苯基)甲醇(25.0克，124毫莫耳)在丙酮(500毫升)中的溶液。將混合物在回流下保持60分鐘。冷卻至室溫之後，將混合物用HCl(2N，100毫升)酸化。褐色沈澱物形成且以加入飽和碳酸氫鈉(100毫升)的溶液溶解；然後在真空中蒸發丙酮。加入氨(150毫升)。將混合物經過矽土(Celite)過濾和用濃HCl酸化濾液。用乙醚(3 x 150毫升)萃取產物。將合併之有機相乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和在真空中濃縮以獲得16.0克的酸，3-溴-5-甲基苯甲酸，白色結晶(產率：60%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1 H), 7.85-7.84 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。

#### 實例 44 3-溴-5-甲基苯甲醯胺



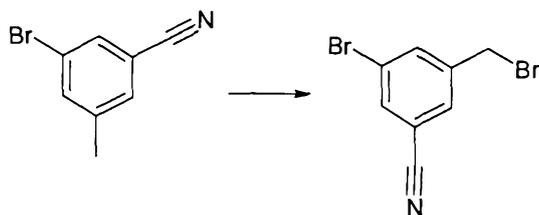
將CDI(42.2克，260.4毫莫耳)小心地加至3-溴-5-甲基苯甲酸(16.0克，74.4毫莫耳)在EA(300毫升)中的溶液，和然後將混合物在回流下保持3小時。冷卻至室溫之後，將NH<sub>3</sub>(g)通過混合物經1小時。將其過濾和將有機層用HCl(10%，100毫升)和水(100毫升)洗滌。將有機相經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥和在真空中濃縮以獲得15.0克的呈白色結晶之3-溴-5-甲基苯甲醯胺(產率：94%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73-7.72 (m, 1 H), 7.56-7.55 (m, 1 H), 7.50-7.49 (m 1 H), 2.39 (s, 3 H)。

## 實例 45 3-溴-5-甲基苯甲腈



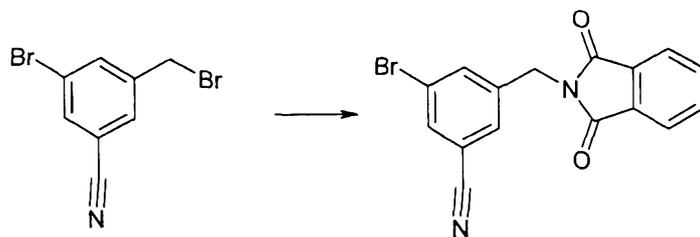
5 將五氧化二磷 (29.8克, 210.2毫莫耳)加至3-溴-5-  
 5 甲基苯甲醯胺(15.0克, 70.1毫莫耳)在CHCl<sub>3</sub>中的懸浮液  
 且將混合物保持回流2天(以TLC監測)。使反應冷卻至室  
 溫,和在攪拌情況下放進冰水中。將有機層分離且將水  
 層用二氯甲烷(150毫升x 2)萃取。合併之萃取物用鹽水  
 10 洗滌,經過NaSO<sub>4</sub>乾燥。將產物,3-溴-5-甲基苯甲腈(7.20  
 克, 52%),以急驟管柱層析純化。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.56 (m, 2 H), 7.40-7.39 (m, 1 H), 2.39 (s,  
 3 H)。

## 實例 46 3-溴-5-(溴甲基)苯甲腈



15 將3-溴-5-甲基苯甲腈(9.80克, 45.0毫莫耳)、  
 NBS(8.90克, 45.0毫莫耳)和BPO(0.40克)在CCl<sub>4</sub>(250毫  
 升)中的混合物在回流下加熱10小時。將反應混合物冷  
 卻至室溫和過濾,且將有機相用飽和碳酸氫鈉(100毫  
 20 升)、水(2 x 50毫升)和鹽水(2 x 50毫升)連續地洗滌。將  
 合併之有機相經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮而產生  
 12.5克的粗3-溴-5-(溴甲基)苯甲腈。

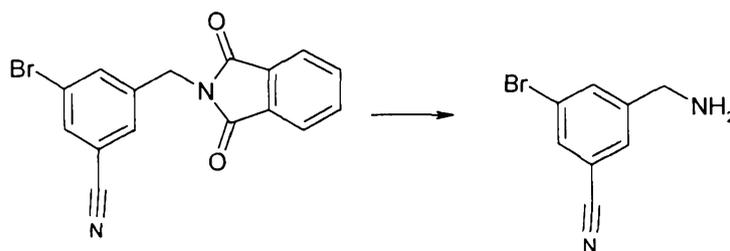
實例 47 3-溴-5-[(1,3-二側氧-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基] 苯甲腈



5 將3-溴-5-(溴甲基)苯甲腈(12.5克，45.5毫莫耳)、酞  
 酸鉀(7.16克，38.6毫莫耳)、且在DMF(100毫升)中之懸  
 浮液在回流下攪拌4小時。冷卻至室溫之後，在減壓下  
 除去溶劑且將殘餘物溶解在CHCl<sub>3</sub>(200毫升)中。將有機  
 10 層用水(50毫升x 2)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，及在真空中  
 濃縮以獲得15.2克的粗產物。將產物，3-溴-5-[(1,3-二側  
 氧-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]苯甲腈(3.50克，23%)  
 以急驟管柱層析純化。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 7.90-7.87 (m, 2 H), 7.81-7.80 (m, 1 H), 7.77-7.75 (m, 2  
 H), 7.71-7.70 (m, 1 H), 7.66-7.65 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H)。

15

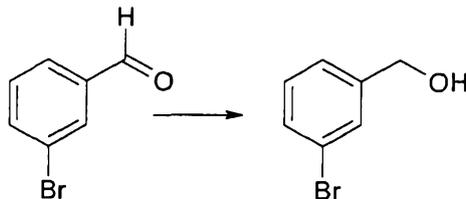
實例 48 3-(胺甲基)-5-溴苯甲腈



20 將胼水合物(85%，1.31克)加至 3-溴-5-[(1,3-二側氧  
 -1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]苯甲腈(3.50克，10.3  
 毫莫耳)在 EtOH(60 毫升)中的懸浮液。將混合物回流 3

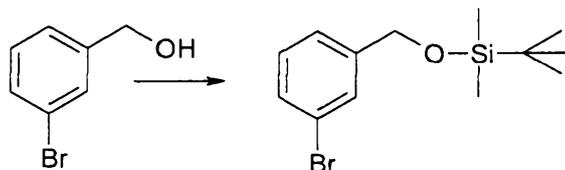
小時。然後，在室溫下，加入 2N HCl (20 毫升)(pH=3)，及將混合物過濾且用水(20 毫升 x 2) 清洗固體。將濾液蒸發至約 50 毫升且再次過濾。加入 NaHCO<sub>3</sub> 之後 (pH=9)，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升 x 3) 萃取濾液。將合併之萃  
 5 取物用鹽水洗滌，經過無水硫酸鈉乾燥，和濃縮以產生粗產物。將其從 MeOH-Et<sub>2</sub>O 再結晶，產生呈無色細針之產物(1.40 克，55%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.92 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 4.11 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 137.1, 135.9, 135.8, 131.7, 123.0,  
 10 117.7, 113.8, 42.0; MS: m/z 209.0 (M<sup>+</sup>-HCl); HPLC: 滯留時間: 9.313 分鐘; 純度: 98.4%。

#### 實例 49 (3-溴苯基) 甲醇



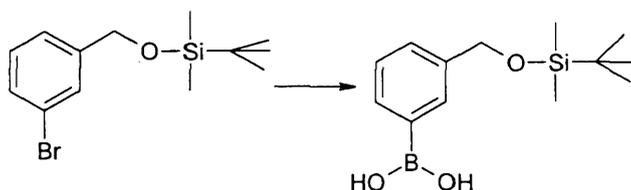
15 在 25°C 下將硼氫化鈉(7.1 克，186.1 毫莫耳)以幾部分加至 3-溴苯甲醛(114.8 克，620.4 毫莫耳)在 EtOH(650 毫升)中的溶液。然後將混合物在室溫下攪拌 1 小時。用水(200 毫升)將反應停止。除去 EtOH 之後，將殘餘物溶解在 AcOEt(500 毫升)中，並過濾。將濾液用水(150  
 20 毫升)、鹽水(150 毫升)洗滌，並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，獲得 115.8 克的標題化合物(產率: 99.8%)。

實例 50 {[(3-溴苯基)甲基]氧基}(1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷



將 TBSCl(18.7 克，124.3 毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(14.08 克，  
 5 139.2 毫莫耳)和 DMAP (194.3 毫克，8.9 毫莫耳)溶解在  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 毫升)中且將溶液冷卻至 0-5°C。將(3-溴苯  
 基)甲醇(18.5 克，99.4 毫莫耳)逐滴加至溶液。加入(3-  
 溴苯基)甲醇之後，將混合物加溫至室溫並攪拌 2 小  
 時。將 5%HCl 加至反應混合物以調整 pH=4-5。然後將  
 10 有機相分離且將水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升 x 2)萃取。將合  
 併之有機相用水洗滌並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑  
 之後，獲得 28.5 克的{[(3-溴苯基)甲基]氧基}(1,1-二甲  
 基乙基)二甲基矽烷(產率：95.1%)。

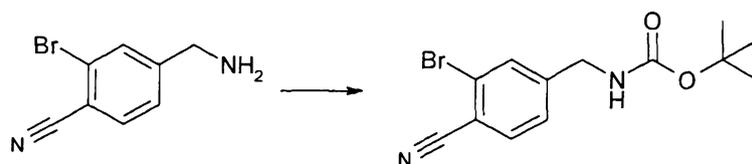
15 實例 51 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲  
 基)苯基]硼(boronic)



將{[(3-溴苯基)甲基]氧基}(二甲基)矽烷-2,2-二甲  
 基丙烷(1:1)(100.0 克，331.9 毫莫耳)在 THF(500 毫升)  
 20 中的溶液冷卻至 -78°C，和然後逐滴加入正-BuLi (132.7  
 毫升，331.9 毫莫耳)。將混合物於-78°C下攪拌 1 小時。  
 然後以整部分加入 B(OBu)<sub>3</sub> (107.5 毫升，398.2 毫莫

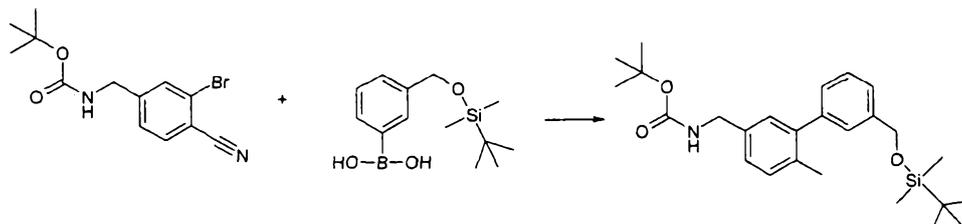
耳)。將反應混合物加溫至室溫，並攪拌過夜。冷卻至 0°C 之後，加入 5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 至 pH=4-5 及將混合物攪拌 0.5 小時且然後過濾。除去 THF 之後，將殘餘物用 Et<sub>2</sub>O (200 毫升 x 2) 萃取，且將有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，將殘餘物加至水中，和白色固體沈澱，其在真下乾燥而產生 65.7 克的 [3-({[(1,1-二甲基乙基)-(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸 (產率：74.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.14 (s, 6 H), 0.98 (s 9 H), 4.88 (s, 2 H), 7.49-7.59 (m, 2 H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H)。

實例 52 [(3-溴-4-氰基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



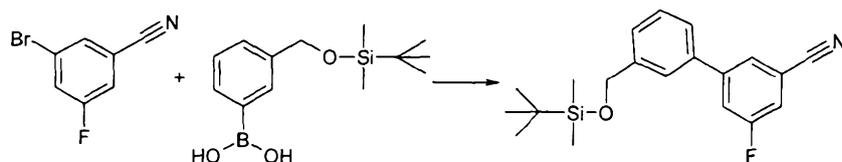
將 Boc<sub>2</sub>O (2.1 克，9.8 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中的溶液逐滴加至 4-(胺甲基)-2-溴苯甲腈 (2.2 克，8.9 毫莫耳) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4 克，21.4 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 毫升) 中的懸浮液。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾之後。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 毫升 x 2) 洗滌固體，和然後用水 (20 毫升 x 2)、鹽水 (20 毫升 x 2) 洗滌濾液並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，獲得 2.6 克的 [(3-溴-4-氰基苯基)甲基] 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯 (產率：94%)。

實例 53 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)-(甲基)矽基]氧基}甲基)-6-甲基-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



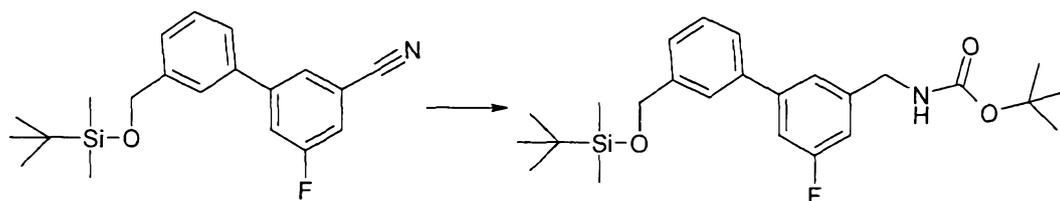
將 Pd(OAc)<sub>2</sub>(56.3 毫克, 0.25 毫莫耳)、PPh<sub>3</sub>(263.0  
 5 毫克, 1.0 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7 克, 12.5 毫莫耳)和 [(3-  
 溴-4-氰基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(2.6  
 克, 8.4 毫莫耳)懸浮在 1,4-二噁烷(30 毫升)中。將混  
 合物加熱至 80°C 經 15 分鐘之後, 加入 [3-(羥甲基)  
 苯基]硼酸-(1,1-二甲基乙基)(三甲基)矽烷(2.7 克,  
 10 10.0 毫莫耳)。然後將反應混合物在 100°C 下攪拌過  
 夜。冷卻至室溫之後, 在減壓下除去溶劑。將殘餘  
 物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)中, 用水(20 毫升)、鹽水  
 (20 毫升)洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之  
 後, 將粗產物在 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 管柱上層析, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶析  
 15 而純化以產生標題產物(2.6 克, 產率: 60%)。<sup>1</sup>H  
 NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (s, 6 H), 0.95 (s 9 H),  
 1.46 (s, 9 H), 4.41-4.42 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H),  
 7.37-7.47 (m, 6 H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C  
 NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.3, 18.4, 25.9, 28.3, 44.2,  
 20 64.7, 80.0, 109.9, 118.6, 126.1, 126.2, 126.4, 127.3,  
 128.6, 134.0, 137.9, 142.0, 144.5, 145.8, 155.8;  
 HPLC: 滯留時間: 9.500 分鐘; 純度: 95.2%(HPLC)。

實例 54 3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-氟-3-聯苯基甲腈



將 3-溴-5-氟苯甲腈(5.00 克, 25.0 毫莫耳)、  
 5 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.15 克)、PPh<sub>3</sub>(0.60 克)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.18 克, 37.5  
 毫莫耳)溶解在二噁烷(60 毫升)中。將混合物在 70°C 下  
 加熱 30 分鐘。然後加入[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)  
 矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(7.99 克, 30.0 毫莫耳)。將  
 混合物反應攪在回流下拌過夜。在減壓下除去溶劑, 然  
 10 後用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升)稀釋。用水(50 毫升)和鹽水(50  
 毫升)洗滌有機層。且將有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將產  
 物 3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-  
 氟-3-聯苯甲腈(5.10 克, 60%)以急驟管柱層析純化。<sup>1</sup>H  
 NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (t, J=5.2 Hz, 1 H),  
 15 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.81 (s, 2 H), 0.94 (s, 9 H), 0.13 (s, 6  
 H)。

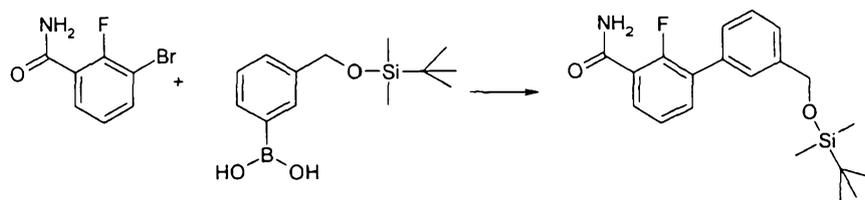
實例 55 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基甲  
 基}-5-氟-3-聯苯基}甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



20 於 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub>(3.57 克, 94.3 毫莫耳)小心地加到  
 NiCl<sub>2</sub>(1.83 克, 14.1 毫莫耳)、Boc<sub>2</sub>O(6.03 克, 27.6 毫莫耳)

和 3'-({[(1,1-二甲基乙基)-(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-  
 氟-3-聯苯甲腈(4.60克, 13.5毫莫耳)在絕對乙醇(70毫升)  
 中的溶液(激烈反應並形成黑色的沈澱物)。一旦反應已  
 消退, 將混合物於室溫下留置30分鐘。在減壓下除去乙  
 醇且將沈澱物溶解在 EtOAc 和 NaHCO<sub>3</sub> 中, 過濾和用  
 EtOAc 重複洗滌。將合併之有機相乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。將產  
 物以急驟管柱層析純化而產生 {3'-({[(1,1-二甲基乙  
 基)-(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-氟-3-聯苯基}胺  
 甲酸1,1-二甲基乙酯(1.90克, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.16 (m, 6 H), 6.97 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.91  
 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.38-4.37 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H),  
 0.96 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H); <sup>13</sup>C NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 156.0, 143.9, 142.3, 139.8, 129.0, 125.8, 124.9, 121.8,  
 113.1, 79.9, 65.0, 44.4, 28.5, 26.1, 18.6, -5.1; HPLC: 滯  
 留時間: 4.709分鐘; 純度: 97.9%(HPLC)。

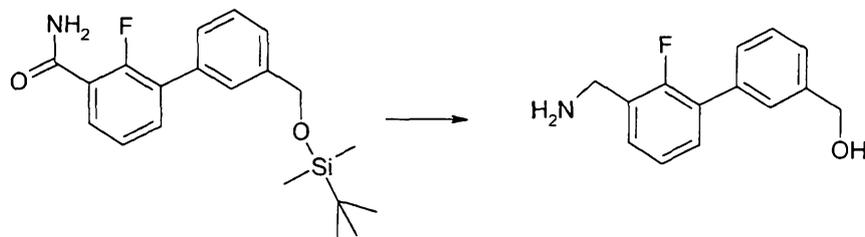
實例 56 3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲  
 基)-2-氟-3-聯苯甲醯胺



將 Pd(OAc)<sub>2</sub>(123.6 毫克, 0.55 毫莫耳)、PPh<sub>3</sub>(557.5  
 毫克, 2.2 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.8 克, 27.5 毫莫耳)和 3-  
 溴-2-氟苯甲醯胺(4.0 克, 18.4 毫莫耳)懸浮在 1,4-二噁  
 烷(30 毫升)中。混合物加熱至 80°C 經 15 分鐘之後, 加

入[3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(5.9 克, 22.0 毫莫耳)。然後將反應混合物在 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫之後, 在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)中, 然後用水(20 毫升), 鹽水(20 毫升)洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後, 將粗產物以 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 管柱層析方式, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(300:1)溶析而純化。獲得 3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-氟-3-聯苯甲醯胺(4.1 克, 產率: 63%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 4.81 (s, 2 H), 7.25-8.12 (m, 7 H)。

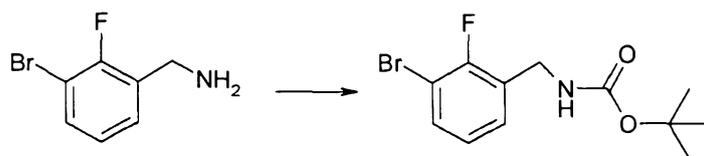
實例 57 [3'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲醇



將 3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-氟-3-聯苯甲醯胺(3.8 克, 10.6 毫莫耳)在 THF(40 毫升)中的溶液, 其冷卻至 0°C, 逐滴加入 BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S (14.0 毫升, 21.2 毫莫耳)。然後將反應在 50°C 下攪拌過夜。以加入 HCl(10 毫升, 3N)將反應混合物停止反應且真空下除去 THF 之前將所得混合物攪拌 2 小時。將水層用 AcOEt(30 毫升)萃取然後以加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 將 pH 調整至約 9.0。將水層用 AcOEt(50 毫升 x 2)萃取, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後, 將粗產物以 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 管柱層析方式, 用 H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EA(10:1)溶析而純化。獲得[3'-(胺甲基)-2'-

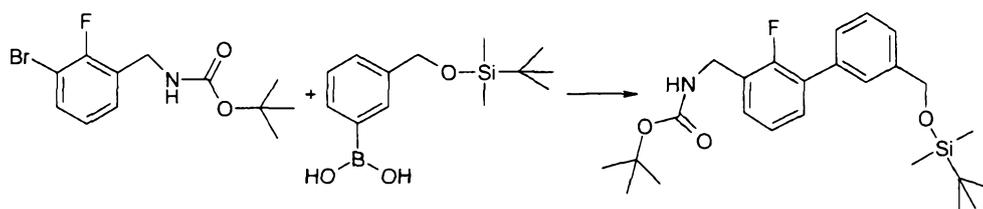
氟-3-聯苯基]甲醇(0.83 克，產率：33%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO)  $\delta$  3.80 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 7.23-7.51 (m, 7 H); <sup>13</sup>C NMR(400 MHz, DMSO)  $\delta$  62.8, 124.3, 125.8, 126.9, 127.2, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 131.6, 131.8, 135.6, 142.9, 155.6, 158.1; HPLC：滯留時間：4.053 分鐘；純度：98.6%(HPLC)。

實例 58 [(3-溴-2-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-乙酯



將 Boc<sub>2</sub>O(4.5 克，20.6 毫莫耳)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 毫升)中的溶液逐滴加至[(3-溴-2-氟苯基)甲基]胺(5.0 克，20.3 毫莫耳)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.5 克，51.9 毫莫耳)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升)中的懸浮液。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾之後，將固體用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升 x 2)洗滌，和然後將濾液用水(70 毫升 x 2)、鹽水(70 毫升 x 2)洗滌並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去溶劑之後，獲得 5.6 克的[(3-溴-2-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(產率：94%)。

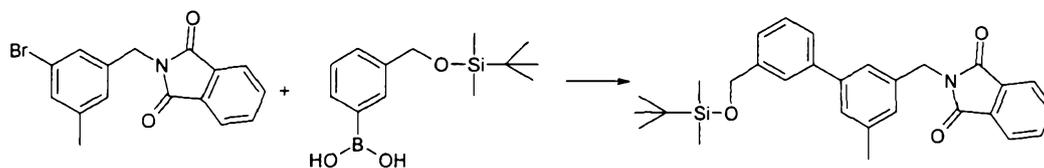
實例 59 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-氟-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 Pd(OAc)<sub>2</sub>(88.9 毫克，0.39 毫莫耳)、PPh<sub>3</sub>(415.0

毫克，1.6 毫莫耳)、 $K_2CO_3$ (2.7 克，19.8 毫莫耳)和[(3-  
 溴-2-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(4.0 克，13.2  
 毫莫耳)懸浮在 1,4-二噁烷(50 毫升)中。將混合物加熱至  
 80°C 經 15 分鐘之後，加入[3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲  
 5 基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(4.2 克，15.8 毫莫耳)。然  
 後將反應混合物在 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫之  
 後，在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶解在  $CH_2Cl_2$  (80  
 毫升)中，然後用水(30 毫升)、鹽水(30 毫升)洗滌，並  
 經過  $Na_2SO_4$  乾燥。在除去溶劑之後，將粗產物以  $Al_2O_3$   
 10 管柱層析方式，用 PE/EA(20:1)溶析而純化。獲得  
 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-氟  
 -3- 聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯，(1.98 克，產  
 率:34%)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.12 (s, 6 H), 0.95  
 (s, 9 H), 4.42-4.43 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.96 (s, 1 H),  
 15 7.17-7.48 (m, 7 H);  $^{13}C$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -5.3,  
 18.4, 25.9, 28.3, 38.9, 64.8, 124.2, 125.4, 126.7, 127.6,  
 128.3, 128.7, 129.7, 129.2, 129.7, 135.4, 141.6, 155.8;  
 HPLC: 滯留時間: 4.630 分鐘; 純度: 99.4%(HPLC)。

20 實例 60 2-{{3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧  
 基}甲基)-5-甲基-3-聯苯基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-  
 二酮



在氮氣下將  $Pd(OAc)_2$ (102.0 毫克，0.45 毫莫耳，0.03

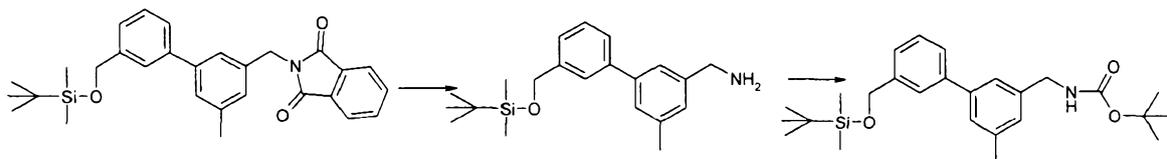
當量)、 $\text{PPh}_3$ (476.4 毫克, 1.82 毫莫耳, 0.12 當量)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3.14 克, 22.7 毫莫耳, 1.50 當量)和 2-[(3-溴-5-甲基苯基)甲基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(5.00 克, 13.1 毫莫耳, 1.00 當量)懸浮在無水 1,4-二噁烷(30 毫升)中。

5 將混合物加熱至  $60^\circ\text{C}$  經 10 分鐘之後, 加入[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(4.84 克, 18.2 毫莫耳, 1.20 當量)。然後將反應混合物在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌過夜。將其冷卻至室溫之後, 在減壓下除去溶劑。然後加水(25 毫升), 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70 毫升, 50 毫升)

10 萃取二次。將有機層用鹽水(20 毫升 x 2)洗滌, 經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後, 將粗產物以矽石管柱層析方式, 用 PE/EA (20:1 至 10:1) 溶析而純化, 產生 4.2 克的產物, 2-{[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-甲基-3-聯苯基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮, 呈無色液體(產率: 59%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.11 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 2.38 (s, 3 H), 4.79 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31-7.49 (m, 6 H), 7.70-7.72 (m, 2 H), 7.84-7.86 (m, 2 H)。

15

20 實例 61 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-甲基-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯

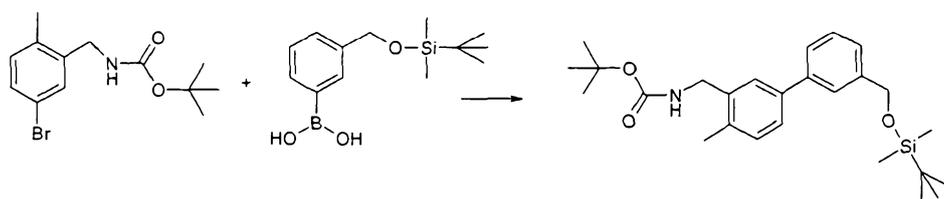


將 2-{[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-甲基-3-聯苯基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二

酮(4.15 克，8.8 毫莫耳，1.0 當量)溶解在乙醇(84 毫升)中。然後加入胼水合物(85%，1.1 克，2.0 當量)。將混合物加熱至回流經 5.5 小時。將其過濾以除去 2,3-二氫吡啶-1,4-二酮且將濾液濃縮。然後將殘餘物溶解在 THF(50 毫升)中和過濾。在除去溶劑之後，獲得 2.5 克的無色油。將油溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)和 THF(5 毫升)中，接著加入無水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4 克，13.2 毫莫耳)。攪拌 15 分鐘之後逐滴加入 Boc<sub>2</sub>O(2.1 克，9.6 毫莫耳)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液(20 毫升)。將該混合物攪拌 30 分鐘，過濾，和然後除去溶劑。將殘餘物以層析(石油醚：乙酸乙酯=30:1)在鹼性氧化鋁上純化而產生 1.7 克的上述命名之產物(得自二步驟之總產率為 43.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 2.40 (s, 3 H), 4.35 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 4.84 (br, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.29-7.52 (m, 6 H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.2, 18.4, 21.4, 25.9, 28.4, 64.9, 79.4, 123.4, 124.8, 125.0, 125.7, 127.0, 127.2, 128.6, 138.7, 139.2, 140.9, 141.6, 141.9, 155.9; HPLC: 滯留時間: 5.296 分鐘; 純度: 99.1%(HPLC)。

20

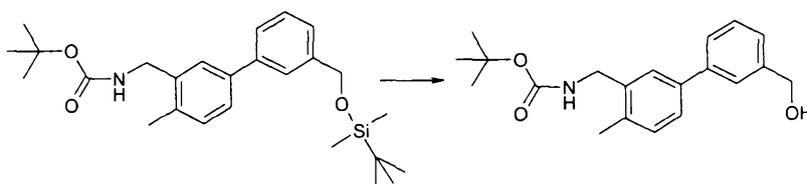
實例 62 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-甲基-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯

(2.7 克, 9.0 毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(81 毫克, 0.36 毫莫耳)、二環己基 [2'-(甲氧基)-1,1'-聯萘-2-基] 膦 (phosphane)(216 毫克, 0.45 毫莫耳) 和 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.5 克, 11.7 毫莫耳) 溶解在二噁烷(50 毫升) 中。將混合物在 80°C 下  
 5 加熱 30 分鐘, 和然後加入 [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基] 硼酸(3.1 克, 11.7 毫莫耳)。將混合物反應在回流下攪拌二天。將溶劑在減壓下除去, 然後用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升) 稀釋。將有機層用水(30 毫升)、鹽水(30 毫升) 洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在除去  
 10 溶劑之後, 獲得 3.6 克的粗產物 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-甲基-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(產率: 90%)。

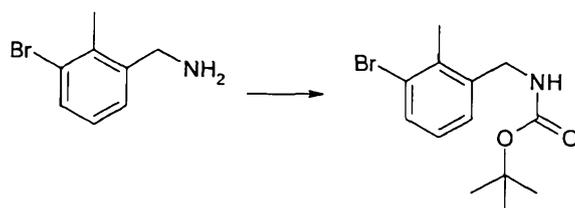
實例 63 { [3'-(羥甲基)-4-甲基-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸  
 15 1,1-二甲基乙酯



將正-Bu<sub>4</sub>NF(2.34 克, 9.0 毫莫耳) 在 THF(20 毫升) 中的溶液加至 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]-  
 20 氧基}甲基)-4-甲基-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(3.60 克, 8.2 毫莫耳) 在 THF(30 毫升) 中的溶液。將此混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下除去溶劑, 和將殘餘物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升) 稀釋, 用水(15 毫升 x 2)、鹽水(15 毫升 x 2) 洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將產物 { [3'-(羥甲基)-4-甲基-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基

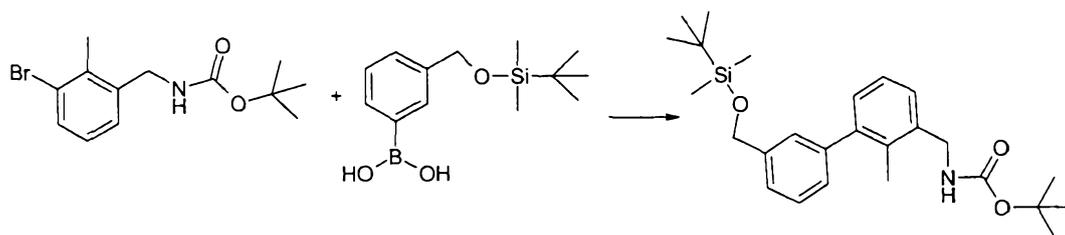
乙酯(1.5 克)以急驟管柱層析(PE:EA=4:1)純化(產率:53%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 9 H), 2.37 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 4.76 (m, 3 H), 7.23-7.58 (m, 7 H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.6, 28.4, 42.9, 65.3, 79.5, 125.6, 125.7, 126.2, 126.8, 129.0, 130.9, 135.5, 138.9, 141.2, 141.4, 155.8; HPLC: 滯留時間: 14.965 分鐘; 純度: 95.4%; MS m/z 327 (M<sup>+</sup>)。

實例 64 [(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



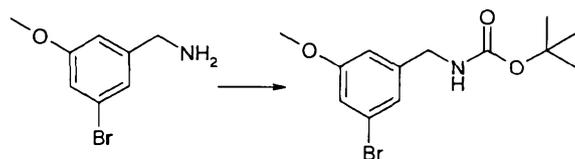
將[(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺(4.0 克, 17.0 毫莫耳)懸浮在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)中, 然後加入碳酸鈉(4.8 克, 45.3 毫莫耳)。攪拌 15 分鐘之後, 加入 Boc<sub>2</sub>O(4.0 克, 18.3 毫莫耳)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 毫升)中之溶液, 和然後將混合物攪拌過夜。在除去溶劑之後, 將殘餘物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 毫升)中。將溶液用水(15 毫升)、鹽水(15 毫升)洗滌並經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。矽石管柱層析之後, (用溶析石油醚: EtOAc=20:1 至 5:1), 獲得 1.3 克的產物, [(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯, (產率: 35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9 H), 2.40 (s, 3 H), 4.34 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.71 (br, 1 H), 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=7.8 Hz, J=0.6 Hz, 1 H)。

實例 65 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-甲基-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



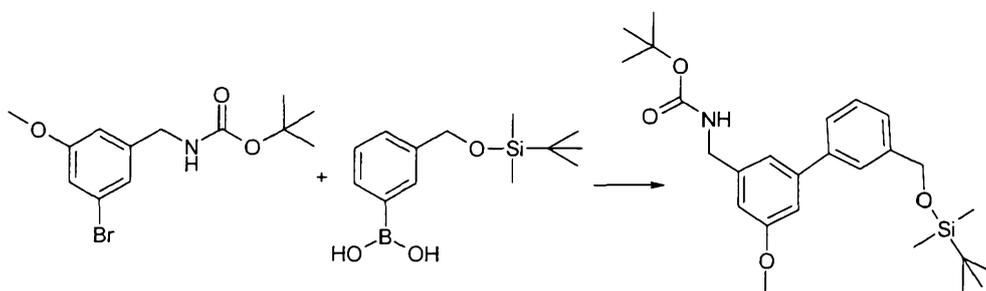
5           在氮氣下將 Pd(OAc)<sub>2</sub>(25.8 毫克, 0.115 毫莫耳)、  
 PPh<sub>3</sub>(120.6 毫克, 0.46 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(794.0 毫克, 5.75  
 毫莫耳)和[(3-溴-2-甲基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙  
 酯(1.15 克, 3.85 毫莫耳)懸浮在無水 1,4-二噁烷(20 毫升)  
 中。將混合物加熱至 60°C 經 30 分鐘之後, 加入 [3-({[(1,1-  
 10 二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(2.04  
 克, 4.62 毫莫耳)。然後將混合物在 100°C 下攪拌過夜。  
 冷卻至室溫之後, 在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶解在  
 EtOAc(20 毫升)中, 和然後將溶液用水(7 毫升)、鹽水(7  
 毫升)洗滌, 並經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。矽石管柱層析之  
 15 後, 用 PE:EA=30:1 溶析, 獲得 1.1 克的產物, 呈無  
 色液體(產率: 65%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.10 (s,  
 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 2.19 (s, 3 H), 4.38 (d,  
 J=5.2 Hz, 2 H), 4.76 (br, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 7.14-7.39 (m,  
 7 H)。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.2, 16.1, 18.4, 25.9,  
 20 28.4, 43.4, 64.9, 79.4, 124.6, 125.6, 127.0, 127.9, 129.3,  
 133.7, 136.9, 141.2, 141.9, 143.0, 155.7; HPLC: 滯留時  
 間: 4.987 分鐘; 純度: 98.9%(HPLC)。

實例 66 { [3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 NaOH(264.7 毫克，6.6 毫莫耳)在 H<sub>2</sub>O(6 毫升)中的溶液加至 { [3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基 } 胺(1.3 克，6.0 毫莫耳)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 毫升)中的溶液，接著加入 Boc<sub>2</sub>O(1.44 克，6.6 毫莫耳)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 毫升)中的溶液。將反應混合物攪拌過夜。將水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升)萃取，然後將合併之有機萃取物用鹽水(10 毫升 x 2)洗滌並經過乾燥 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。將產物 { [3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.4 克)以急驟管柱層析(PE : EA=10 : 1)純化 (產率 : 74%)。

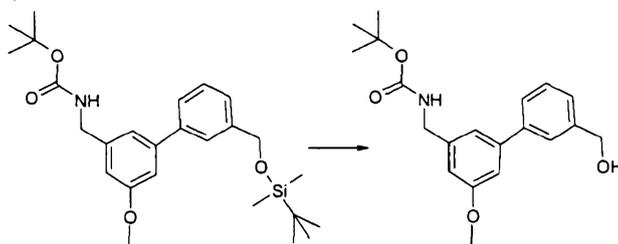
實例 67 { [3'-({ [(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基 } 甲基)-5-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 { [3-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.4 克，4.43 毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(70.0 毫克，0.14 毫莫耳)、二環己基[2'-(甲氧基)-1,1'-聯萘-2-基]膦(84.0 毫克，0.175 毫莫耳)和 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.2 克，5.31 毫莫耳)溶解在二噁烷(30 毫升)中。將混合物在 80°C 下加熱 30 分鐘，

和然後加入[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(1.5克, 5.76毫莫耳)。將混合物反應在回流下攪拌二天。在減壓下除去溶劑, 然後用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100毫升)稀釋殘餘物。將有機層用水(20毫升)、  
 5 鹽水(20毫升)洗滌, 並經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將產物[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}胺甲酸1,1-二甲基乙酯(1.5克)以急驟管柱層析(PE:EA=15:1)純化(產率:74%)。

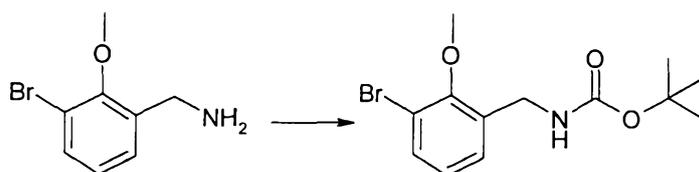
10 實例 68 { [3'-(羥甲基)-5-(甲氧基)-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 nBu<sub>4</sub>NF(0.94 克, 3.61 毫莫耳)在 THF(10 毫升)中的溶液加至 { [3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)-5-(甲氧基)-3-聯苯基] 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.5 克, 3.28 毫莫耳)在 THF(20 毫升)中的溶液。  
 15 將此混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下除去溶劑之後, 將殘餘物用 EtOAc(30 毫升)稀釋。將有機層用水(10 毫升 x 2)、鹽水(10 毫升 x 2)洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。  
 20 將產物, { [3'-(羥甲基)-5-(甲氧基)-3-聯苯基]- 甲基 } 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯, (0.9 克)以急驟管柱層析(PE:EA=3:1)純化。(產率:80%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 4.35 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2

H), 4.89 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.34-7.58 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.4, 44.7, 55.4, 65.2, 79.6, 111.9, 118.7, 125.8, 126.1, 126.4, 129.0, 140.9, 141.2, 141.5, 142.8, 156.0, 160.3. HPLC :  
 5 滯留時間：11.558 分鐘；純度：98.7%；MS：m/z 343 ( $\text{M}^+$ )。

實例 69 { [3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



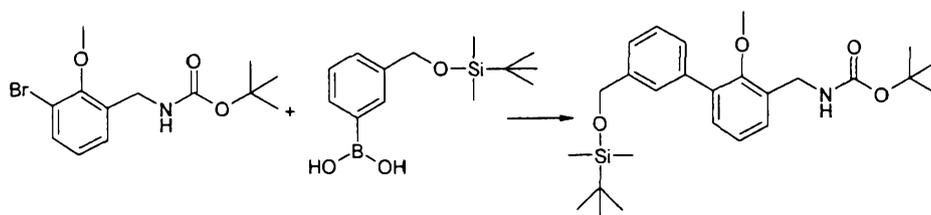
10

15

將  $\text{Boc}_2\text{O}$ (4.8 克，21.8 毫莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中的溶液逐滴加至 { [3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺(5.0 克，19.8 毫莫耳)和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (5.3 克，49.5 毫莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 毫升)中的懸浮液。然後將反應混合物在室  
 溫下攪拌過夜。過濾之後，將固體用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 毫升 x 2) 洗滌，和然後將濾液用水(70 毫升 x 2)、鹽水(70 毫升 x 2)洗滌且經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後，獲得 5.5 克的 { [3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(產率：87.8%)。

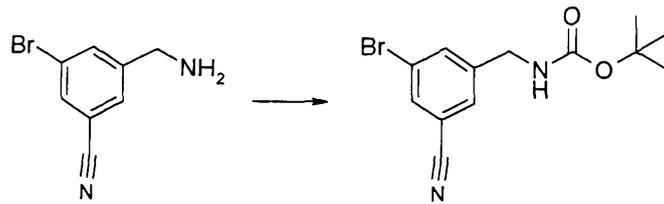
20

實例 70 { [3'-({ [(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基} 甲基)-2-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 {[3-溴-2-(甲氧基)苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基  
 乙酯(5.2 克, 16.4 毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(110.4 毫克, 0.49  
 毫莫耳)、二環己基 [2'-(甲氧基)-1,1'-聯萘-2-基]膦  
 5 (phosphane)(317.2 毫克, 0.66 毫莫耳)和 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.2 克,  
 19.7 毫莫耳)溶解在二噁烷(60 毫升)中。將混合物在 80°C  
 下加熱 30 分鐘, 和然後加入 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二  
 甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸(5.2 克, 19.7 毫莫耳)。  
 將混合物反應在回流下攪拌過夜。在減壓下除去溶劑,  
 10 然後將殘餘物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升)稀釋。將有機層用水  
 (30 毫升)、鹽水(30 毫升)洗滌, 並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。  
 將產物 {[3'-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲  
 基)-2-(甲氧基)-3-聯苯基]-甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙  
 酯(5.0 克)以急驟管柱層析(PE:EA=15:1)純化(產率:  
 15 72%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.11 (s, 6 H), 0.94 (s,  
 9 H), 1.46 (s, 9 H), 3.37 (s, 3 H), 4.40 (d, J=6 Hz, 2 H),  
 4.80 (s, 2 H), 5.04 (s, 1 H), 7.12-7.51 (m, 7 H); <sup>13</sup>C  
 NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.2, 18.4, 25.9, 28.4, 40.3,  
 60.4, 65.0, 124.2, 125.0, 126.6, 127.5, 128.3, 128.4, 130.6,  
 20 132.3, 134.8, 138.2, 141.5, 155.8; HPLC: 滯留時間:  
 4.348 分鐘; 純度: 99.9%; MS m/z 453 (M<sup>+</sup>), 344  
 (M<sup>+</sup>-TBS)。

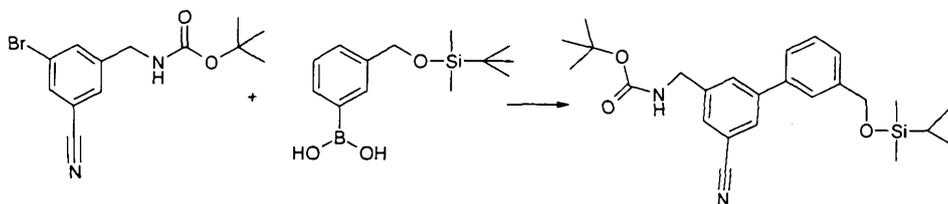
實例 71 [(3-溴-5-氰基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



5 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.6 克, 7.1 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中的溶液逐滴加至 3-(胺甲基)-5-溴苯甲腈 (1.6 克, 6.5 毫莫耳) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.7 克, 16.2 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 毫升) 中的懸浮液。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾之後, 將固體用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升  $\times$  2) 洗滌, 和然後將濾液用水 (20 毫升  $\times$  2)、鹽水 (20 毫升  $\times$  2) 洗滌並經過

10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在除去溶劑之後, 獲得 1.9 克的 [(3-溴-5-氰基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯 (產率: 94.5%)。

實例 72 {[5-氰基-3'-({[二甲基(1-甲基乙基)-矽基]氧基}甲基)-3-聯苯基]甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯-乙烷 (1:1)



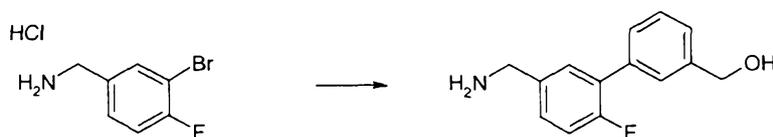
15 將 [(3-溴-5-氰基苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯 (1.90 克, 6.11 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (76 毫克)、 $\text{PPh}_3$  (228 毫克) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.27 克, 9.16 毫莫耳) 溶解在二噁烷 (50 毫升) 中。將混合物在  $70^\circ\text{C}$  下加熱 30 分鐘, 和然後加入 [3-({[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)矽基]氧基}甲基)苯基]硼酸 (2.11 克, 7.94 毫莫耳)。將混合物反應在回流下攪

20

拌過夜。在減壓下除去溶劑，然後將殘餘物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 稀釋。將有機層用水 (30 毫升) 和鹽水 (30 毫升) 洗滌，並經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將產物，{[5-氰基-3'-({[二甲基(1-甲基乙基)矽基]氧基}甲基)-3-聯苯基] 5  
 甲基}胺甲酸 1,1-二甲基乙酯-乙烷以急驟管柱層析純化 (2.0 克，產率：72%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.12 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 4.41 (d,  $J=6$  Hz, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 7.38-7.44 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 10  $\delta$  -5.2, 18.4, 25.9, 28.3, 43.4, 64.7, 80.1, 113.1, 118.7, 124.7, 125.6, 126.1, 129.0, 129.2, 129.6, 130.4, 133.4, 134.8, 138.6, 141.2, 142.5, 142.9, 155.9; HPLC: 滯留時間: 4.670 分鐘; 純度: 94.4%; MS  $m/z$  453 ( $\text{M}^+$ , 32), 339 ( $\text{M}^+$  - TBS, 100)。

15

## 實例 73 [5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基] 甲醇



將[(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺鹽酸鹽(0.795 克，3.29 毫莫耳)、[3-(羥甲基)苯基]硼酸(0.5 克，3.29 毫莫耳)、  
 20 碳酸鉀(2.275 克，16.5 毫莫耳)、和肆(三苯基膦)鈀(0)(0.114 克，0.1 毫莫耳)合併於二噁烷(10 毫升)和水(3 毫升)中。將混合物在  $150^\circ\text{C}$  下微波 30 分鐘。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解在 EtOAc 和  $\text{H}_2\text{O}$  中。用 EtOAc 萃取水相 2X。將合併之有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾

和蒸發。將殘餘物以 CombiFlash 在矽凝膠管柱上用 0-100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 20%MeOH : 1%NH<sub>4</sub>OH 溶析而純化以提供呈黏稠油的標題化合物。LC-MS m/z 231.8 (M+H)<sup>+</sup>, 1.03 分鐘(滯留時間)。

5

#### 實例 74 3-溴-4-甲基苯甲醯胺



10

將 3-溴-4-甲基苯甲酸(5 克, 23.25 毫莫耳)懸浮於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升)中且在氫氣下於室溫攪拌。加入草醯氯(5.9 克, 46.5 毫莫耳)接著 DMF(20 微升)。開始放出氣體, 及將混合物攪拌 2 天, 期間完全溶液發生。泵抽掉溶劑和加入甲苯並汽提以除去過量草醯氯。將殘餘物溶解在 EtOAc 中且加至濃氫氧化銨(20 毫升)。將此攪拌三十分鐘。將該等相分離且將有機相用鹽水洗滌 1X, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 和蒸發。將殘餘物從 EtOAc/己烷結晶和在真空下乾燥而提供白色結晶固體的標題化合物。LC-MS m/z 213.8 (M+H)<sup>+</sup>, 1.41 分鐘(滯留時間)。

15

20

#### 實例 75 [(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺

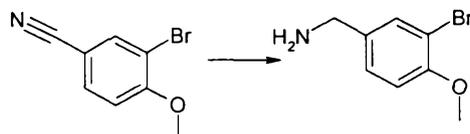


在 0°C 下將硼烷二甲亞碲錯合物(2 毫升, 20 毫莫耳)加至 3-溴-4-甲基苯甲醯胺(2.14 克, 10 毫莫耳)在 THF(10 毫升)中。然後將混合物加熱至 50°C 經 16 小時。加入另

外硼烷二甲亞碲錯合物(1 毫升, 10 毫莫耳)和繼續在 60 °C 下加熱另外 5 天。將反應混合物冷卻至室溫且小心地加入乙醇。當起泡停止時, 加入 1N HCl 直到 pH 為~2。將此混合物在 50°C 下攪拌 4 小時。將混合物分溶在 EtOAc 和水之間。將水溶液用 EtOAc 洗滌 3X。然後用 2N NaOH 將水溶液調整至 pH 10 和用 EtOAc 萃取 3X。將合併之有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 和蒸發而提供標題化合物。LC-MS m/z 199.8 (M+H)<sup>+</sup>, 1.01 分鐘(滯留時間)。

10

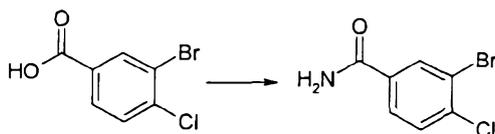
## 實例 76 {[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}胺



將 3-溴-4-(甲氧基)苯甲腈(2.12 克, 10 毫莫耳)、THF(30 毫升)、和 1.5 M 硼烷在 THF 中(30 毫升, 45 毫莫耳)合併和在氫氣下於回流攪拌。然後加入另在 THF(30 毫升, 45 毫莫耳)中的 1.5M 硼烷和繼續回流。再加入 THF(30 毫升), 和在 THF 中的 1.5M 硼烷(30 毫升, 45 毫莫耳)且將混合物回流總共十天以驅使反應至完成。反應以小心加入乙醇接著 1N HCl 直到 pH 為 2 處理。然後將混合物加熱至 50°C 經 4 小時。將溶劑泵抽掉且將殘餘物分溶在 EtOAc 和水之間。用 EtOAc 萃取水相 3X, 且以加入 2.5N NaOH 調整至 pH 10。用 EtOAc 萃取水相 3X。將合併之有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾和蒸發而產生標題化合物。

20

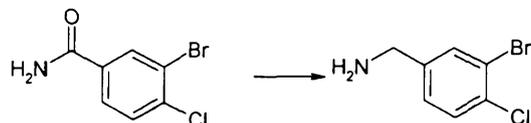
## 實例 77 3-溴-4-氯苯甲醯胺



將 3-溴-4-氯苯甲酸(2.35 克，10 毫莫耳)懸浮在  
 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)中且在氫氣下於室溫攪拌。加入草醯氯  
 (2.53 克，20 毫莫耳)接著 DMF(10 微升)。開始放出氣  
 體，和將混合物攪拌直到氣體放出停止。泵抽掉溶劑且  
 加入甲苯及汽提以除去過量草醯氯。將殘餘物溶解在  
 EtOAc 中並加至濃氫氧化銨 (10 毫升)。將此攪拌 30 分  
 10 鐘。將該等相分離和有機相用鹽水洗滌 1X。經過無水  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，和蒸發。將殘餘物從 EtOAc/己烷  
 結晶而產生白色結晶固體的標題化合物。LC-MS m/z  
 233.7 (M+H)<sup>+</sup>，1.54 分鐘(滯留時間)；mp 146-147 °C；  
 分析 HPLC 顯示 100%純度，(滯留時間： 11.835 分鐘)。

15

## 實例 78 [(3-溴-4-氯苯基)甲基]胺

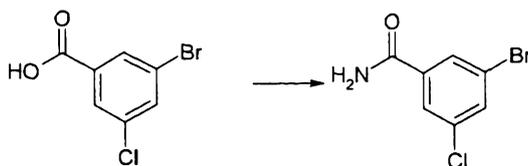


在室溫下將硼烷二甲亞碲錯合物(1.36 毫升，13.6  
 毫莫耳)加至在 THF(10 毫升)中之 3-溴-4-氯苯甲醯胺  
 20 (1.6 克，6.8 毫莫耳)。然後將混合物加熱至 60°C 經 8 天。  
 泵抽掉溶劑和將反應小心地以乙醇停止。當起泡停止  
 時，加入 1N HCl 直到 pH 為~2。將混合物在 50°C 下攪  
 拌 4 小時。將混合物分溶在 EtOAc 和水之間。將水相

用 EtOAc 洗滌 3X。然後將水相用 2N NaOH 調整至 pH 10 且用 EtOAc 萃取 3X。合將併之有相用鹽水洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，和蒸發而提供呈透明油的標題化合物。LC-MS  $m/z$  219.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>，1.41 分鐘(滯留時間)。

5

## 實例 79 3-溴-5-氯苯甲醯胺

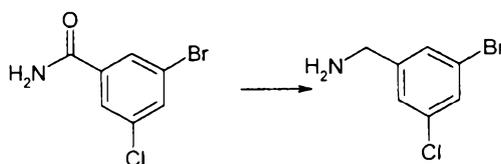


將 3-溴-5-氯苯甲酸(2.35 克，10 毫莫耳)懸浮在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 毫升)中且在氫氣下於室溫攪拌。加入草醯氯(2.53 克，20 毫莫耳)接著 DMF(10 微升)，並將混合物攪拌過夜。泵抽掉溶劑。將殘餘物溶解在 EtOAc 中並加至濃氫氧化銨(10 毫升)。將此攪拌三十分鐘。將該等相分離且將有機相用鹽水洗滌 1X，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，和蒸發。從 EtOAc/己烷再結晶殘餘物而產生白色結晶固體的標題化合物。LC-MS  $m/z$  233.7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>，1.57 分鐘(滯留時間)；分析 HPLC 顯示 96.5% 純度，(滯留時間：12.131 分鐘)。

10

15

## 實例 80 [(3-溴-5-氯苯基)甲基]胺

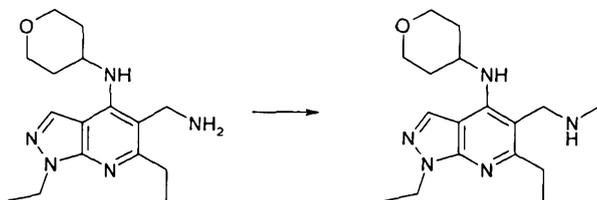


在室溫下將硼烷二甲亞碲錯合物(1.36 毫升，13.6 毫莫耳)加至在 THF(10 毫升)中之 3-溴-5-氯苯甲醯胺

20

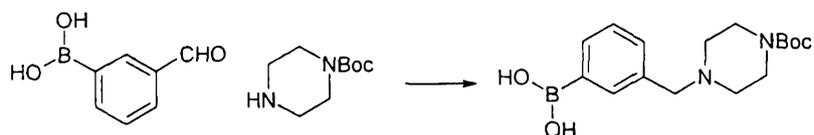
(1.6 克, 6.8 毫莫耳)。然後將混合物加熱至 60°C 經 7 天。泵抽掉溶劑和將反應小心地以乙醇停止。當起泡停止時, 加入 1N HCl 直到 pH 為~2。將混合物在 50°C 下攪拌 4 小時。將混合物分溶在 EtOAc 和水之間。用 EtOAc 洗滌水層 3X。然後用 2N NaOH 將水相調整至 pH 10 並用 EtOAc 萃取 3X。將合併之有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 和蒸發而產生呈透明油的標題化合物。LC-MS m/z 219.7 (M+H)<sup>+</sup>, 1.42 分鐘(滯留時間)。

10 實例 81 1,6-二乙基-5-[(甲胺基)甲基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



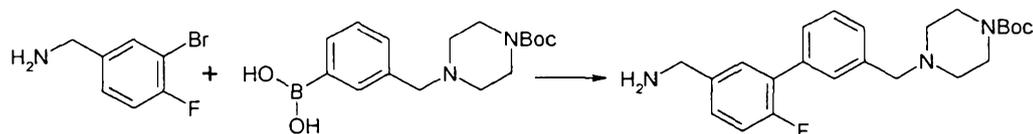
15 將 Boc<sub>2</sub>O(0.229 克, 1.05 毫莫耳)加至 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.303 克, 1.0 毫莫耳)在 THF(1 毫升)中的溶液。將此混合物在室溫下攪拌 30 分鐘和然後加入 LAH(5.0 毫升, 在 THF 中的 1.0M), 和將混合物用微波器在 100°C 下加熱 30 分鐘。然後用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(飽和水溶液)慢慢停止反應, 過濾, 經過乾燥 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 過濾, 和濃縮而提供 0.252 克(79%)之標題化合物。LC-MS m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>。

20 實例 82 {3-[(4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-哌啶基)甲基]苯基}硼酸



將 1-哌啉甲酸 1,1-二甲基乙酯(3.91 克, 21.0 毫莫耳)和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.36 克, 30.0 毫莫耳)加至(3-甲醯基苯基)硼酸(3.0 克, 20.0 毫莫耳)在 DCM(100 毫升)中的溶液, 且將混合物在室溫下攪拌 17 小時。將有機層用 EtOAc 稀釋(100 毫升), 用  $\text{H}_2\text{O}$ (30 毫升)洗滌, 經過乾燥  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 過濾和濃縮而提供 7.72 克(定量)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  321 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

實例 83 4-{[5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基}-1-哌啉甲酸 1,1-二甲基乙酯



將二個各包含 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺鹽酸鹽(0.601 克, 2.5 毫莫耳)在對-二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$ (15/5 毫升)中的溶液之小瓶各加入 {3-[(4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基)-1-哌啉基]甲基}苯基}硼酸(1.2 克, 3.75 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (145 毫克, 0.125 毫莫耳)、和  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.38 克, 10 毫莫耳)。將所得混合物在微波器中於約  $150^\circ\text{C}$  加熱約 15 分鐘。將二小瓶之有機層濃縮, 合併, 濃縮並以 CombiFlash 層析純化而提供 1.98 克(99%)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  400 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

實例 84 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



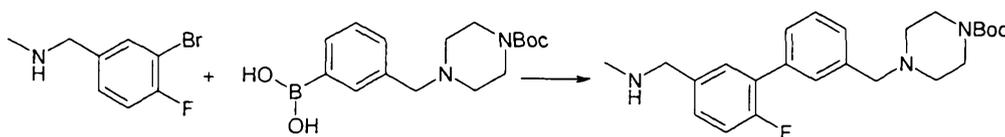
5 將 NaOH(2 毫升，1.0M，2.0 毫莫耳)加至[(3-溴-4-  
 氟苯基)甲基]胺鹽酸鹽(0.64 克，2.0 毫莫耳)在 THF(10  
 毫升)中的溶液。將此混合物攪拌 10 分鐘之後加入  
 Boc<sub>2</sub>O(0.523 克，2.4 毫莫耳)。然後將混合物攪拌另 2  
 小時。然後將有機層分離，乾燥，過濾，濃縮並以  
 CombiFlash 層析純化而提供 0.66 克(定量)之標題化合  
 物。LC-MS m/z 609 (2M+H)<sup>+</sup>。

10 實例 85 [(3-溴-4-氟苯基)甲基]甲基胺



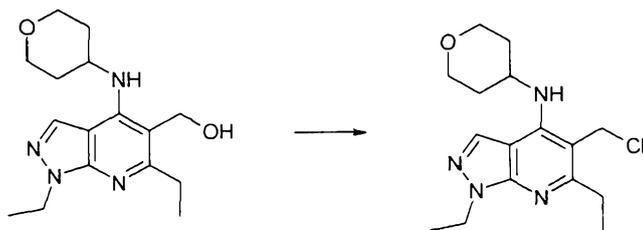
15 將 BH<sub>3</sub>•THF(12.5 毫升，1.0M 在中 THF)加至[(3-  
 溴-4-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.755 克，2.48  
 毫莫耳)在 THF(1 毫升)中的溶液。將混合物在微波器中  
 於約 80°C 加熱約 30 分鐘二次。然後用 HCl(10 毫升，  
 1N)慢慢地停止反應，在室溫下攪拌 2 小時，用 NaHCO<sub>3</sub>  
 鹼化至 pH ~9，及用 EtOAc(50 + 20 毫升)萃取。將有機  
 層用鹽水洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，濃縮而提供  
 0.52 克(96%)之標題化合物。LC-MS m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>。

20 實例 86 4-({2'-氟-5'-[(甲胺基)甲基]-3-聯苯基}甲  
 基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



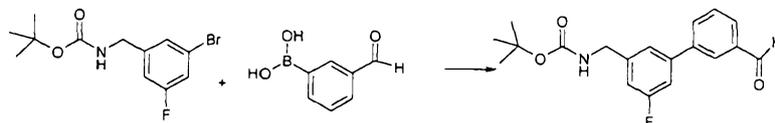
將 {3-[(4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-哌啶基)甲基]苯基} 硼酸(1.15 克, 3.60 毫莫耳)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(139 毫克, 0.12 毫莫耳)、和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.33 克, 9.6 毫莫耳)加至 [(3-溴-4-氟苯基)甲基] 甲基胺(0.52 克, 2.39 毫莫耳) 5 在對-二噁烷/H<sub>2</sub>O(15/5 毫升)中的溶液。將所得混合物在微波器中在 150°C 下加熱 15 分鐘。將有機層分離和濃縮。將殘餘物再溶解於在 EtOAc(~ 70 毫升)中, 用 H<sub>2</sub>O(20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 濃縮且以 CombiFlash 層析純化而提供 0.65 克(66%)之標 10 題化合物。LC-MS m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 87 5-(氯甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺



15 將 [1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基] 甲醇(0.609 克, 2.0 毫莫耳)慢慢地加至亞硫醯氯(1.46 毫升, 20.0 毫莫耳)的溶液。在混合物旋轉於蒸發器上在真空下濃縮之前將其在室溫下攪拌約 30 分鐘。將 DCM(5 毫升)加至殘餘物中且在旋轉 20 蒸發器上濃縮二次而提供 0.386 克(60%)之標題化合物。

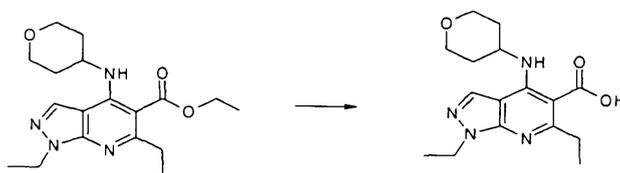
實例 88 [(5-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基] 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 [(3-溴-5-氟苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯 (300 毫克, 0.99 毫莫耳)、3-甲醯基苯基硼酸(194 毫克, 1.30 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (316 毫克, 2.98 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 毫克, 0.05 毫莫耳)、和水(2 毫升)在二噁烷(6 毫升)中的混合物除氣 5 分鐘, 且然後在微波爐中於約  $150^\circ\text{C}$  下加熱約 30 分鐘。將其用水停止反應及然後用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用水和鹽水洗滌。將有機層用針頭過濾器過濾以除去 Pd 和然後濃縮以產生粗殘餘物。然後以用在己烷中的 40% 乙酸乙酯溶析之 Combi Flash companion 將其純化。將產物部分合併且在真空下將混合物濃縮而產生呈油之 [(5-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯。LC-MS  $m/z$  330 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

15

實例 89 1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸

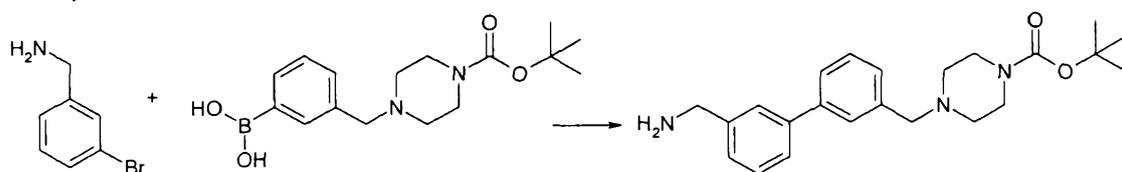


將 1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(2 克, 4.30 毫莫耳)、 $\text{LiOH}$ (901 毫克, 21.48 毫莫耳)、水(4 毫升)和甲醇(8 毫升)的混合物在微波爐中於約  $80^\circ\text{C}$  下加熱約 20 分鐘。將反應混合物用水稀釋且然後用乙酸乙酯洗滌以除去起始原料。然

20

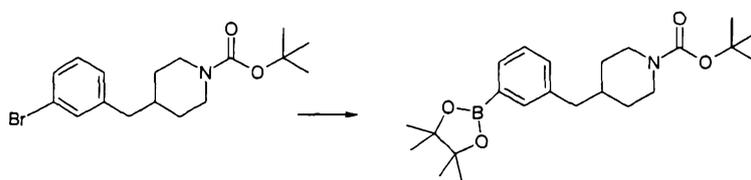
後用 2N HCl 酸化水層，用鹽水飽和並然後用 DCM 和 IPA 的混合物(3:1 比)萃取二次。將合併之有機層在真空下乾燥以產生粗產物。然後將其與乙醚一起研磨而產生呈黃色固體之純產物 1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(2.78 克，95%)。LC-MS m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 90 4-{{3'-(胺甲基)-3-聯苯基}甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



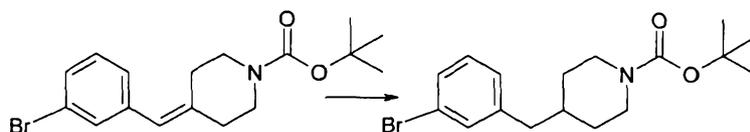
將{3-[(4-{{(1,1-二甲基乙基)-氧基}羰基}-1-哌啶基)甲基]苯基}硼酸(1.041 克，3.25 毫莫耳) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.144 克，0.125 毫莫耳)、和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.382 克，10 毫莫耳)加至[(3-溴苯基)甲基]胺鹽酸鹽(0.556 克，2.5 毫莫耳)在 1,4-二噁烷(15 毫升)和 H<sub>2</sub>O(5 毫升)中的溶液。將此混合物在微波爐中於約 150°C 下加熱約 15 分鐘。使用 Glas-Col 蒸發器(Sigma-Aldrich)將有機層分離，乾燥，且然後以 CombiFlash 層析純化而提供標題化合物 0.798 克(84%)。LC-MS m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 91 4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基}甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



5 將 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(15.78 毫克, 0.022 毫莫耳)、雙(頻納醇基(pinacolato))二硼(144 毫克, 0.566 毫莫耳)和乙酸鉀(106 毫克, 1.078 毫莫耳)加至 4-[(3-溴苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(191 毫克, 0.539 毫莫耳)在 DMF(1 毫升)中的溶液。將此混合物放置於微波爐中且在約 100°C 下加熱約 1 小時。將反應混合物用 EtOAc(10 毫升)稀釋, 用 H<sub>2</sub>O(3 x 3 毫升)、鹽水(3 毫升)洗滌並經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將混合物過濾, 濃縮和以 CombiFlash 層析純化而提供標題化合物 0.162 克(74%)。LC-MS m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>。

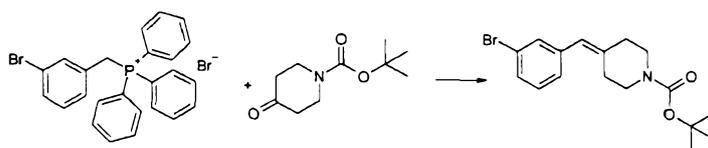
實例 92 4-[(3-溴苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



15 將 4-[(3-溴苯基)亞甲基]-1-哌啶-甲酸 1,1-二甲基乙酯(201 毫克, 0.571 毫莫耳)在 THF(1 毫升)中的溶液以 1 毫升/分鐘之流速和 1 大氣壓 H<sub>2</sub> 施用在 H-Cube 氫化裝置(H-Cube, LLC, 達拉斯, 德克薩斯, USA; <http://www.h-cubeinc.com/>)10%PD/C 上。將混合物濃縮而產生標題化合物 0.1909 克(94%)。LC-MS m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>。

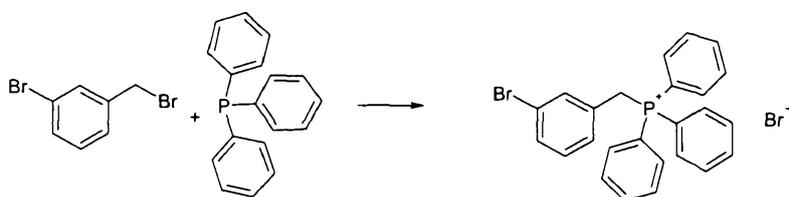
20

實例 93 4-[(3-溴苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



- 5 將 NaH(52.8 毫克, 2.2 毫莫耳)加至在 DMF(4 毫升)中之溴化[(3-溴苯基)甲基](三苯基)磷(1.13 毫克, 2.2 毫莫耳)。將此混合物在 RT 下攪拌 5 分鐘, 然後加入 4-側氧-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(400 毫克, 2.0 毫莫耳)且在 RT 下盆(pot)攪拌 1 小時。將所得混合物用 Et<sub>2</sub>O(25 毫升)稀釋, 用 H<sub>2</sub>O(12 + 2x8 毫升)、鹽水(8 毫升)洗滌, 經過 NaSO<sub>4</sub> 乾燥, 和過濾。將混合物濃縮且用 CombiFlash 層析純化而提供標題化合物(0.2014 克, 28%)。LC-MS m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>。

15 實例 94 溴化[(3-溴苯基)甲基](三苯基)磷



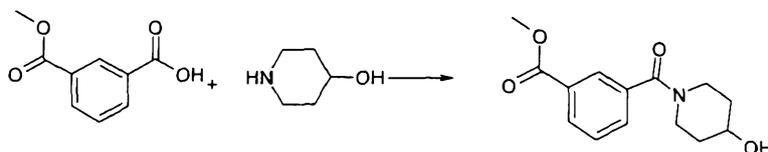
- 20 將三苯基磷(phosphane)(2.62 克, 10.0 毫莫耳)加至 1-溴-3-(溴甲基)苯(2.5 克, 10.0 毫莫耳)在甲苯中(15 毫升)且混合物在微波爐中於 100°C 下加熱約 1 小時。將混合物過濾而提供標題化合物(4.55 克, 89%)。LC-MS m/z 431 (陽離子部份)<sup>+</sup>。

## 實例 95 1-(3-溴苯基)-N-甲基甲胺



將 NaOH(4.20 毫升, 1N, 4.20 毫莫耳)加至在 THF(9 毫升)中之溴苯甲胺(0.890 克, 4 毫莫耳)及當加入 BOC<sub>2</sub>O(0.975 毫升, 4.20 毫莫耳)時, 將溶液在室溫下攪拌 5 分鐘。此將混合物攪拌另 30 分鐘。用 EtOAc(20 毫升)稀釋反應混合物。將有機層分離, 用鹽水(5 毫升)洗滌、經過乾燥 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 過濾和濃縮。將氫化鋰鋁(12.00 毫升, 12.00 毫莫耳)加至上述粗產物中並在微波爐中於 100°C 下加熱約 1 小時。將反應混合物用 Et<sub>2</sub>O(~50 毫升)稀釋且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(飽和)慢慢地停止反應。將有機層分離, 經過乾燥, 過濾, 和濃縮而提供標題化合物(0.472 克, 59%)。LC-MS m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>。

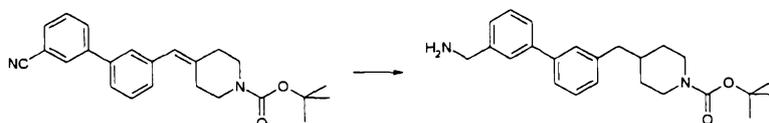
## 實例 96 3-[(4-羥基-1-哌啶基)羰基]苯甲酸甲酯



將 TEA(0.697 毫升, 5.00 毫莫耳)、EtOCOC(0.480 毫升, 5.0 毫莫耳)加至在 DCM(25 毫升)中之 3-[(甲氧基)羰基]苯甲酸(0.901 克, 5 毫莫耳)。將此混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘和然後加入 4-哌啶醇(0.506 克, 5.00 毫莫耳), 在室溫下繼續攪拌 16 小時。將反應混合物用 DCM(35 毫升)稀釋, 用 HOAc(20 毫升, 10%)、NaHCO<sub>3</sub>(20 毫升, 10%)、水(20 毫升)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,

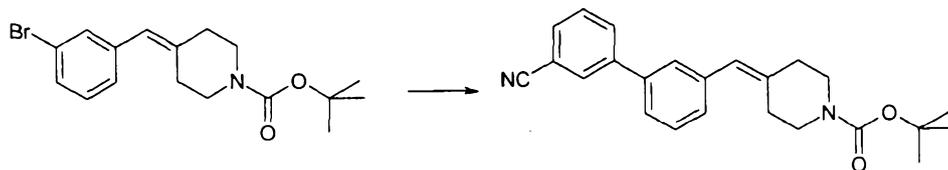
過濾和濃縮並以 CombiFlash 層析純化而提供標題化合物(0.696 克, 53%)。LC-MS m/z 264 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 97 4-{{3'-(胺甲基)聯苯基-3-基}甲基}哌啶-1-甲  
5 酸三級-丁酯



將在甲醇(138 毫升)中之 4-[(3'-氰基-3-聯苯基)亞  
甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.517 克, 1.381 毫莫  
耳)施用至 H-Cube 氫化裝置。此所得混合物用 Pd(OH)<sub>2</sub>  
10 筒以 1 毫升/分鐘, 用 1 大氣壓在 20°C 下進行操作。然  
後加入 HCl(1.38 毫升, 1N)。一部分用 Pd(OH)<sub>2</sub> 筒以 1  
毫升/分鐘, 1 大氣壓在 20°C 下進行操作一次。另一部  
用 Pd(OH)<sub>2</sub> 筒以 1 毫升/分鐘用 50 大氣壓和 20°C 進行操  
作一次。二部分合併用 Pd(OH)<sub>2</sub> 筒, 1 毫升/分鐘與 1 大  
15 氣壓在 20°C 下進行一次操作。將反應混合物濃縮而提  
供標題化合物(0.501 克, 87%)。LC-MS m/z 381  
(M+H)<sup>+</sup>。

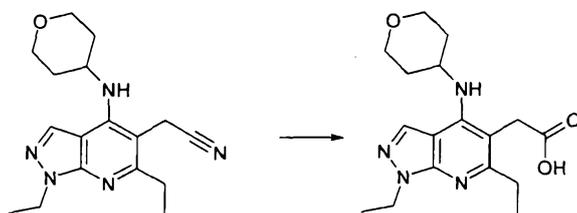
實例 98 4-[(3'-氰基-3-聯苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-  
20 二甲基乙酯



將間-NC(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)B(OH)<sub>2</sub>(1.056 克, 7.19 毫莫耳)、  
Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>0.277 克, 0.240 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.483 克,

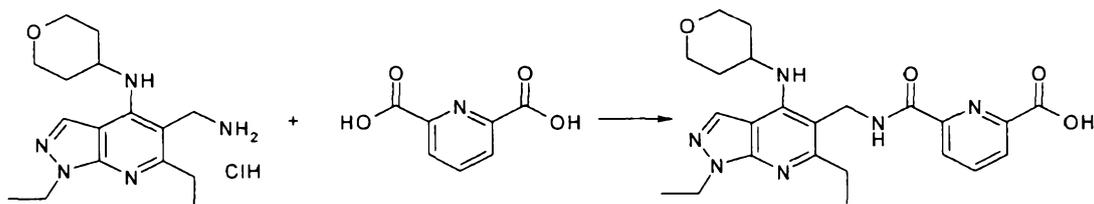
17.97 毫莫耳)加至在 1,4-二噁烷(30 毫升)和水(10.00 毫  
 升)中之 4-[(3-溴苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙  
 酯(2.11 克, 5.99 毫莫耳)。將所得混合物分成二等份並  
 將每份在微波爐中於 130°C 下加熱約 15 分鐘。使用  
 5 Glas-Col 蒸發器將反應混合物蒸發和用 CombiFlash 層  
 析純化而提供標題化合物(1.93 克, 86%)。LC-MS m/z  
 749 (2M+H)<sup>+</sup>。

10 實例 99 [1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-  
 吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]乙酸



15 將 KOH 40%(10 毫升, 2.128 毫莫耳)加至[1,6-二乙  
 基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶  
 -5-基]乙腈(0.667 克, 2.128 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)  
 中。將此混合物在微波爐中於 100°C 下加熱 1 小時, 然  
 後再次在微波爐中於 100°C 下加熱 10 小時。第三次將  
 混合物在微波爐中於約 120°C 下加熱 1 小時和第四次在  
 微波爐中於 120°C 下約 5 小時。然後在真空下除去 EtOH  
 並酸化至 pH~5, 用 DCM/i-PrOH(3/1, 2 x 30 毫升)萃  
 20 取, 濃縮, 和使用 Gilson HPLC(用 TFA)純化而提供標  
 題化合物(0.317 克, 45%)。LC-MS m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 100 6-[( {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸



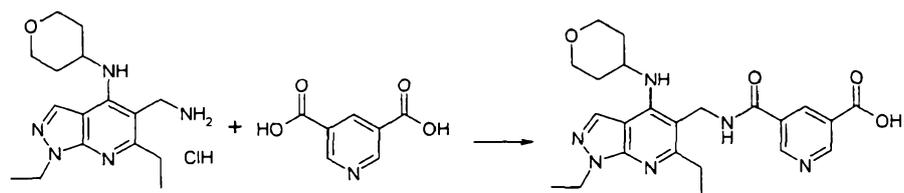
5 將 4-{{[3'-(胺甲基)-3-聯苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯鹽酸鹽(300 毫克, 0.88 毫莫耳)、2,6-吡啶二甲酸(177 毫克, 1.06 毫莫耳)、HBTU(402 毫克, 1.06 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.62 毫升, 4.41 毫莫耳)在 DCM(8 毫升)中的混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。反應溶液用飽和  
10 NaHCO<sub>3</sub> 停止並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用水洗滌接著鹽水洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮和使用以 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 在水中於 20 毫升/分鐘速溶析之 Gilson HPLC(用 0.1%TFA 條件)純化。用  
15 EZ GeneVac 乾燥適當部分而產生呈固體的 6-[( {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(167 毫克, 42%)。LC-MS m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 101 4-[( {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸和 2-[( {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-4-吡啶甲酸

20



基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-3-吡啶甲酸



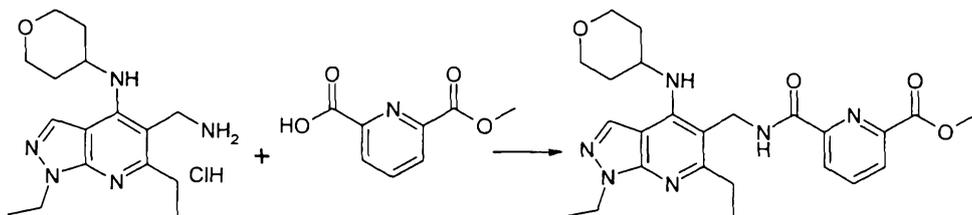
將 Et<sub>3</sub>N(0.615 毫升，4.41 毫莫耳)、5-(胺甲基)-1,6-  
 5 二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶  
 -4-胺鹽酸鹽(300 毫克，0.883 毫莫耳)接著 HBTU(鄰-苯  
 并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(402 毫  
 克，1.059 毫莫耳)加至 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫  
 10 -2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺鹽酸鹽(148  
 毫克，0.883 毫莫耳)在 DCM(5 毫升)中的溶液。將混合  
 物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後將其用 1N HCl 至 pH < 1  
 停止反應且然後用 1 : 3 比例之 IPA : DCM 萃取三次。  
 將合併之有機層在真空下濃縮以產生粗產物。然後將其  
 以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之  
 15 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。  
 使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物部分乾燥且然後合併  
 而產生呈固體的 5-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-  
 基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰  
 基]-3-吡啶甲酸(206, 51.6%)。LC-MS m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>，  
 20 0.57 分鐘(滯留時間)。

實例 103 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸



將 2,6-吡啶二甲酸二甲酯(11.7 克, 59.9 毫莫耳)溶解在甲醇(300 毫升)中。在氫氣下攪拌期間在冰浴中冷卻溶液, 一些起始原料從溶液沈澱出來。加入氫氧化鉀(3.52 克, 62.7 毫莫耳)粒且將混合物在冰浴中攪拌 2 小時。然後使混合物逐漸地加到室溫並攪拌 20 小時。在減壓下除去溶劑, 並淡粉紅色殘餘物懸浮在乙酸乙酯(250 毫升)中。將混合物攪拌 15 分鐘及然後以過濾收集鉀鹽且用 2 x 25 毫升之乙酸乙酯洗滌。將固體溶解在水(200 毫升)中。用濃鹽酸將溶液酸化至 pH-3 並用氯仿(4 x 80 毫升)萃取。將合併之有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 蒸發, 和乾燥在真空下而產生呈白色固體之 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸(6.71 克, 36.2 毫莫耳, 60.4%產率)。LC-MS m/z 182 (M+H)<sup>+</sup>, 0.75 分鐘(滯留時間)。

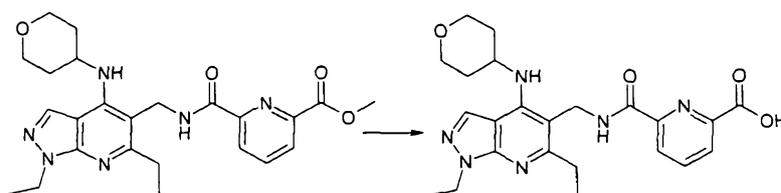
實例 104 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]胺基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯



將 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸(272 毫克, 1.500 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(50 毫升)中且在氫氣下於室溫攪拌。然後加入 HBTU(569 毫克, 1.500 毫莫耳)接著 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑

并[3,4-b]吡啶-4-胺鹽酸鹽(510 毫克, 1.5 毫莫耳)和然後  
 TEA (0.418 毫升, 3.00 毫莫耳)。將混合物在氫氣下攪  
 拌過夜。蒸發溶劑, 且分溶在 EtOAc(75 毫升)和水(25  
 毫升)之間。將有機相用水(3 x 25 毫升)、鹽水洗滌, 經  
 5 過無水硫酸鈉乾燥, 過濾和蒸發而產生粗殘餘物。將其  
 以 CombiFlash 在 12 克矽石管柱上用在己烷中之  
 60-100%EtOAc 溶析而純化。將呈白色固體之產物部分  
 合併和濃縮以產生 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃  
 -4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧  
 10 基]-2-吡啶甲酸甲酯(609 毫克, 1.305 毫莫耳, 87%產  
 率)。LC-MS m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>, 0.74 分鐘(滯留時間)。

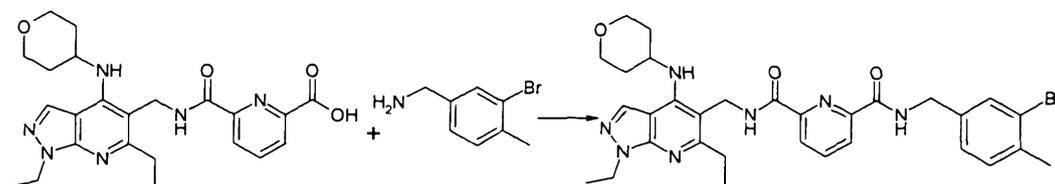
實例 105 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
 基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-2-吡  
 15 啶甲酸



將 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
 基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-2-吡  
 啶甲酸甲酯(580 毫克, 1.243 毫莫耳)溶解在四氫呋喃(15  
 20 毫升)中並加入水(5.00 毫升)。加入氫氧化鋰(78 毫克,  
 1.865 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌過夜。蒸發掉  
 THF 和用 1N HCl 將水性殘餘物調整至~6 之 pH。慢慢  
 形成白色固體。將白色固體過濾且用水(5 毫升)洗滌  
 2X。檢查濾液的 pH 且發現為 8。用 1N HCl 將 pH 逐漸

降低至 4。在此點沒有另外出現的固體形成。將固體過濾且用水(5 毫升)洗滌 2X。將合併之固體於 50°C 下在真空烤箱中乾燥 6 小時而產生呈白色固體之 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(533 毫克, 1.178 毫莫耳, 95%產率)。LC-MS m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>, 0.71 分鐘(滯留時間)。

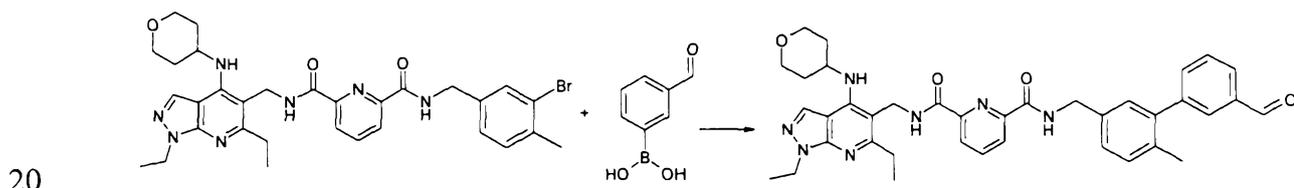
實例 106 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(2 克, 4.42 毫莫耳)部分溶解於在二氯甲烷(100 毫升)中, 且加入 HBTU(1.676 克, 4.42 毫莫耳)隨後接著[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺(0.884 克, 4.42 毫莫耳)和 TEA(1.232 毫升, 8.84 毫莫耳)。使混合物在氫氣下於室溫攪拌過夜。反應仍未完全所以加入 HBTU(0.167 克, 0.44 毫莫耳)和[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺(0.088 克, 0.44 毫莫耳)並再次將混合物攪拌過夜。反應仍未完全所以再次加入額外 HBTU(0.167 克, 0.44 毫莫耳)和[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]胺(0.088 克, 0.44 毫莫耳)且將混合物攪拌過夜。將反應混合物溶解在 EtOAc(100 毫升)中和用

水(50 毫升)洗滌 3X。回收固體和用水和乙酸乙酯洗滌。在真空下乾燥固體產生 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(1.97 5 克, 2.95 毫莫耳, 66.7%產率)。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾和蒸發而產生另一批次產物。將此批次產物溶解在二氯甲烷中且吸收在 Isolute<sup>®</sup> Sorbent(Biotage, Uppsala, 瑞典; <http://www.biotage.com/>)上並以 CombiFlash 在 80 克矽石管 10 柱上用 0-10%DCM/MeOH 溶析純化。將產物部分合併並蒸發而產生呈白色固體之 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(704 毫克, 0.987 毫莫耳, 22.34%產率)。LC-MS m/z 435 15 (M+H)<sup>+</sup>, 0.94 分鐘(滯留時間)。

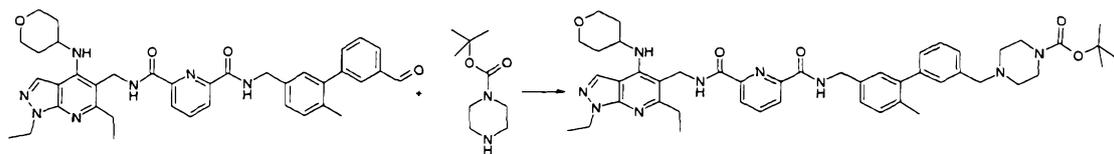
實例 107 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



在三個 10 - 20 毫升 Biotage 微波瓶中將 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(1.86 克, 2.93 毫莫耳)、(3-甲醯基苯基)硼酸(0.439

克，2.93 毫莫耳)、碳酸鉀(1.215 克，8.79 毫莫耳)、和 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.169 克，0.147 毫莫耳)合併於 1,4-二噁烷(27 毫升)和水(9 毫升)中。將該等瓶加蓋且將混合物在微波爐中在正常電力下於 100°C 加熱 15 分鐘。將粗產物分  
 5 溶在 EtOAc(200 毫升)和水(70 毫升)之間。將該等相分離，且將有機相用水(2x 50 毫升)、鹽水(50 毫升)洗滌、經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾和蒸發而產生粗殘餘物。將其溶解在 DCM 中並吸收在 Isolute<sup>®</sup> Sorbent 上且以 CombiFlash 在 120 克矽石管柱上用 0-10%MeOH/DCM  
 10 溶析而純化。將產物部分合併且在真空下濃縮而產生呈白色固體之(N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(1.85 克，2.72 毫莫耳，93%產率))。LC-MS m/z 660 (M+H)<sup>+</sup>，0.94 分鐘(滯留時間)。

實例 108 4-[(5'-{[(6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基 甲基]-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(1.85 克，2.80 毫莫

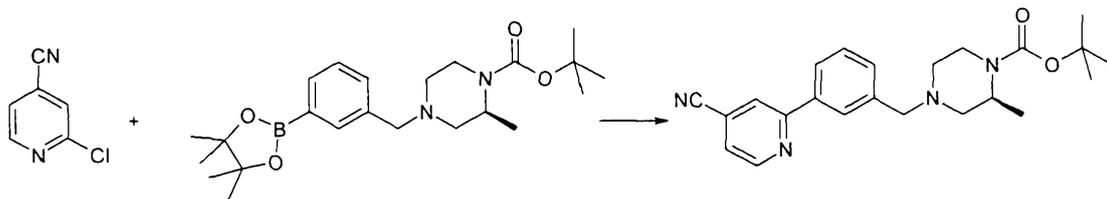
耳)和 1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.055 克, 5.61 毫莫耳)溶解在 1,2-二氯乙烷(30 毫升)中且加入乙酸(0.177 毫升, 3.08 毫莫耳)。將混合物攪拌 30 分鐘和然後加入 MP-三乙醯氧基硼氫化物(3.61 克, 8.41 毫莫耳)。攪拌

5 混合物過夜。然後將其用玻璃纖維濾紙過濾且用 20 毫升之 DCE 洗滌 2X。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解在二氯甲烷中並吸收在 Isolute<sup>®</sup> Sorbent 上及在 Combiflash 於 80 克砂石管柱上用 0-10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶析而純化。將產物部分合併且在真空下濃縮而產生呈白色固體之

10 4-[(5'-{[(6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.8g, 2.140 毫莫耳, 76%產率)。LC-MS m/z 830 (M+H)<sup>+</sup>, 0.86 分鐘(滯留時間)。

15

實例 109 (2S)-4-[[3-(4-氰基-2-吡啶基)苯基]甲基]-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

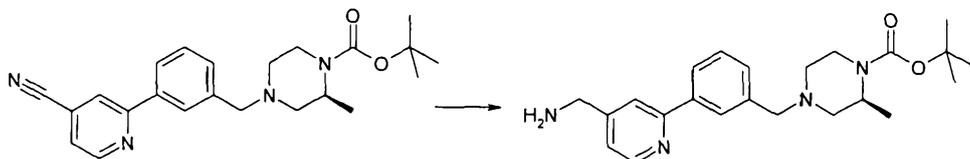


將(2S)-2-甲基-4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.499 克, 3.60 毫莫耳)接著在 1,4-二噁烷(15.00 毫升)和水(5.00 毫升)中之 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.244 克, 9.00 毫莫耳)和 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.139 克, 0.120 毫莫耳)加至 2-氯-4-吡啶甲腈(0.416 克, 3 毫莫耳)。將混合物在微波爐中於 140°C 下

20

加熱 30 分鐘。收集有機層和用 EtOAc(3 毫升)萃取水層一次。過濾有機層，在 Glas-Coll 上蒸發，再溶解於己烷/DCM 4 毫升(3/1)中，載裝在 Redisep 凝膠管柱(12 克)(Teledyne Isco Co. Lincoln, Nebraska, USA; <http://www.isco.com/combiflash/>)上並用 Combiflash 層析純化。收集部分和在減壓下除去溶劑而提供 1.10 克(94%)的標題化合物。LC-MS  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>。

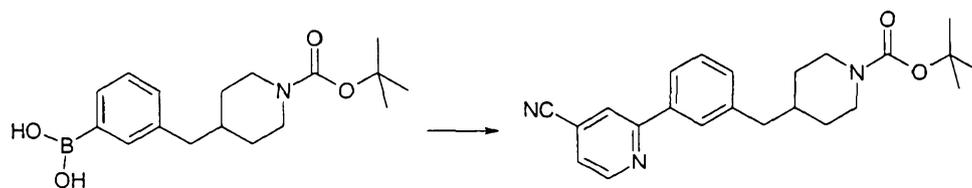
實例 110 (2S)-4-({3-[4-(胺甲基)-2-吡啶基]苯基}甲基)-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



將甲醇(306毫升)加至(2S)-4-{{3-[4-氰基-2-吡啶基]苯基}甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.20 克, 3.06毫莫耳)而產生0.01莫耳黃色溶液。然後將溶液施用至H-Cube 氫化裝置：第一個操作：10%Pd/C筒，H<sub>2</sub>(1大氣壓)，1毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第二個操作：10%Pd/C筒，H<sub>2</sub>(1大氣壓)，1毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第三個操作：10%Pd/C筒，H<sub>2</sub>(1大氣壓)，1毫升/分鐘，20°C(反應完全)。將混合物濃縮，再溶解於在己烷中之/DCM(3：1，5毫升)，裝載在Redisep矽凝膠管柱(40克)上且用Combiflash層析純化而提供937毫克(77%)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>。

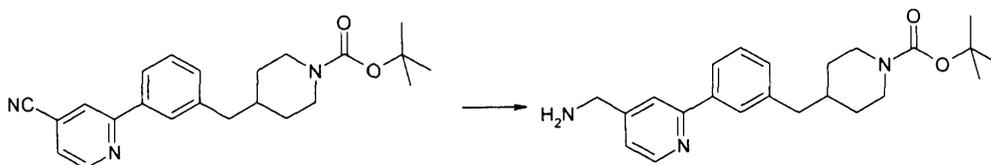
實例 111 4-{{3-[4-氰基-2-吡啶基]苯基}甲基}-1-哌啶

## 甲酸 1,1-二甲基乙酯



將 {3-[(1-[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-哌啶基)甲基]苯基} 硼酸 (958 毫克, 3.00 毫莫耳) 接著在 1,4-二噁  
 5 烷 (15 毫升) 和水 (5 毫升) 中之  $K_2CO_3$  (1,244 毫克, 9.00 毫莫耳) 和  $Pd(Ph_3P)_4$  (139 毫克, 0.120 毫莫耳) 加至 2-氯  
 -4-吡啶甲腈 (416 毫克, 3 毫莫耳)。將混合物在微波爐  
 中於  $140^\circ C$  下加熱 30 分鐘。收集有機層且將水層用  
 EtOAc (3 毫升) 萃取。過濾合併之有機層, 在 Glas-Coll  
 10 上蒸發, 再溶解於在己烷中之 /DCM 4 毫升 (3/1), 載裝  
 在 Redisep 凝膠管柱 (40 克) 上並用 Combiflash 層析純化  
 而提供 640 毫克 (57%) 之標題化合物。LC-MS  $m/z$  378  
 $(M+H)^+$ 。

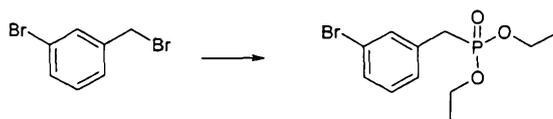
15 實例 112 4-({3-[4-(胺甲基)-2-吡啶基]苯基}甲基)-1-  
 哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



將甲醇 (1,695 微升) 加至 4-({3-[4-(4-氰基-2-吡啶基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯 (640 毫克, 1.695  
 20 毫莫耳) 而產生 0.01 莫耳的溶液。然後將溶液施用至  
 H-Cube 氫化裝置: 第一個操作: 20% Pd(OH) 筒,  $H_2$  (1  
 大氣壓), 1 毫升/分鐘,  $20^\circ C$  (反應不完全); 第二個操作:

20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第三個操作，20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第四個操作：20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第五個操作：20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第六個操作：20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應不完全)；第七個操作：20%Pd(OH)筒，H<sub>2</sub>(1 大氣壓)，1 毫升/分鐘，20°C(反應完全)。將混合物濃縮，再溶解於在己烷中之/DCM 5 毫升(3/1)，載裝在 Redisep gel 管柱(40 克)上並用 Combiflash 層析純化而提供 413 毫克(64%)之標題化合物。LC-MS m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>。

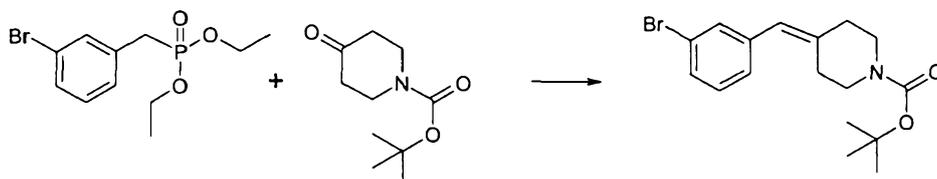
實例 113 [(3-溴苯基)甲基]磷酸二乙酯



將亞磷酸三乙酯(69.6 毫升，400 毫莫耳)加至在 500 毫升圓底燒瓶中在氮氣下之 1-溴-3-(溴甲基)苯(100 克，400 毫莫耳)且將溶液加熱至 130°C。安裝用於蒸餾之裝置備。當加熱區段到達 130°C，混合物開始回流且蒸餾掉大量無色液體。在 40 分鐘之後反應之 Lab HPLC 顯示一些起始原料所以加入另 0.5 當量之亞磷酸酯，且加熱與蒸餾繼續。然後在真空下加熱反應並在真空下蒸餾過量亞磷酸酯(130°C 加熱器和 15 毫巴，逐漸地降至 0.5 毫巴)。此產生 120.8 克(98%)之無色油，lab HPLC 顯示為 97%純度具有 2.20 分鐘滯留時間。LC-MS m/z

307, 309 (M+H)<sup>+</sup>, 1.01 分鐘(滯留時間)。

實例 114 4-[(3-溴苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



5

將四氫呋喃(THF)(700毫升)接著4-側氧-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙酯(71.4克, 358毫莫耳)和三級-丁醇鉀(38.4克, 342毫莫耳)逐部分加至在具有機械攪拌器之2升3-頸燒瓶中之[(3-溴苯基)甲基]磷酸二乙酯(100克, 326毫莫耳), 用冰浴冷卻以保持溫度在20°C和25°C之間。混合物變更橘且然後在氮氣下於室溫攪拌。一些物質出現呈懸浮液且其稍微地更黏。加入另3.8克(0.1當量)之三級-丁醇鉀。1.25小時之後混合物實際上已膠化並加入額外150毫升之THF。

10

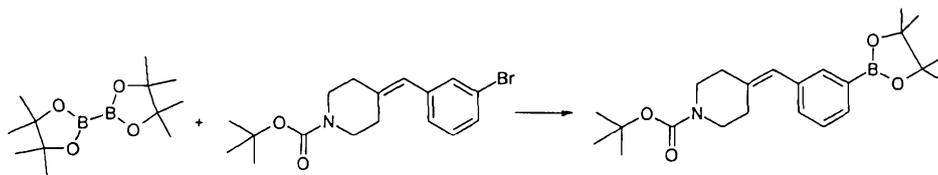
15

將混合物分溶在水和乙酸乙酯之間且水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾和蒸發而產生120.73的淡黃色油。將粗產物在750克Companion XL矽石筒上, 用在環己烷中之0-25%乙酸乙酯溶析通過8個管柱體積純化。此產生無色油, 其變成白色固體, 94.68克(83%), ab HPLC顯示為99.5%純度具有2.97分鐘滯留時間。LC-MS m/z 352, 354 (M+H)<sup>+</sup>, 3.96分鐘(滯留時間)。

20

實例 115 4-[(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷

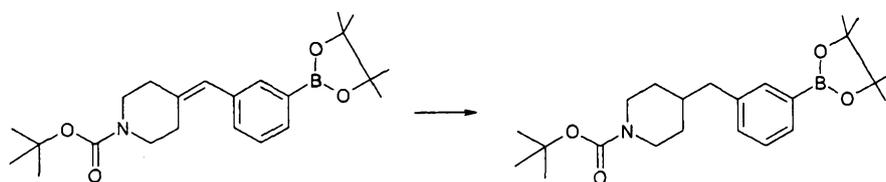
## -2-基)苯基]亞甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



將乙酸鉀(52.8 克, 538 毫莫耳)和雙(頻哪醇基)二硼  
 (bis(pinacolato)diboron)(82 克, 323 毫莫耳)加至 4-[(3-  
 5 溴苯基)亞甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(94.68 克,  
 269 毫莫耳)在氮氣吹洗之 DMF(700 毫升)中的溶液。所  
 得反應混合物用氮氣清除和然後放在真空下交替地五  
 次。然後加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-加合物(10.97 克, 13.44  
 毫莫耳)及將反應混合物加熱至 100°C 經 2 小時。然後將  
 10 反應混合物冷卻至室溫並經過矽藻土過濾, 用 DMF 充  
 份洗滌該墊。然後在真空下濃縮濾液且將所得殘餘物溶  
 解在水和乙酸乙酯中。將有機層分離, 經過矽藻土過  
 濾, 然後用鹽水洗滌, 經過矽藻土再過濾, 經過硫酸鎂  
 乾燥, 過濾, 然後在真空下濃縮。將所得殘餘物溶解在  
 15 100 毫升之 DCM 中, 載裝在 1,500 克 ISCO<sup>TM</sup> 矽石管柱  
 上且以在環己烷中之 0-25%EtOAc 梯度純化, 但由於使  
 用 DCM 該化合物在操作開始時就溶析。將適當部分合  
 併和濃縮以產生黏稠油, 其然後溶解在環己烷(100 毫升)  
 中並載裝在 1,500 克 ISCO<sup>TM</sup> 矽石管柱上並以  
 20 0-25%EtOAc 在環己烷中之梯度純化。此產生 92.48 克  
 (86%)之淡綠色固體。HPLC 顯示 14.74%之具有 2.33 分  
 鐘的滯留時間之硼酸(硼酸酯在 HPLC 管柱上部分水解)  
 和 82.71%的具有 3.12 分鐘之滯留時間的硼酸酯。  
 LC-MS m/z 343.95 (M+H)<sup>+</sup>, 1.59 分鐘(滯留時間)[減去

tBu 基的上述標題之產物]。

實施例 116 4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



10 將4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]亞甲基}-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙酯(92.48克，232毫莫耳)溶解在乙醇(1,500毫升)中且加至在5升氫化燒瓶中的N<sub>2</sub>吹洗之10%鈹碳(9克，4.25毫莫耳)。然後藉由交互地將N<sub>2</sub>和真空施用至容器而將所得混合物去氧化。然後將燒瓶放置在氫氛圍下並攪拌。1小時之後反應已吸收理論體積之氫和藉由交互真空和氫補給將在容器中之氫以氫取代。然後將混合物經過矽藻土過濾和用乙醇充份洗滌該墊。然後將濾液濃縮而產生87.6克(94%)之稻草色的膠。HPLC顯示14.74%之具有2.33分鐘的滯留時間之硼酸和82.71%的具有3.12分鐘之滯留時間的硼酸酯。HPLC顯示16.66%之具有2.33分鐘的滯留時間之硼酸(硼酸酯在HPLC管柱上部分水解)和87.76%的具有3.11分鐘之滯留時間的硼酸酯。LC-MS m/z 346 (M+H)<sup>+</sup>，1.58分鐘(滯留時間)[減去tBu基的上述標題之產物]。

15

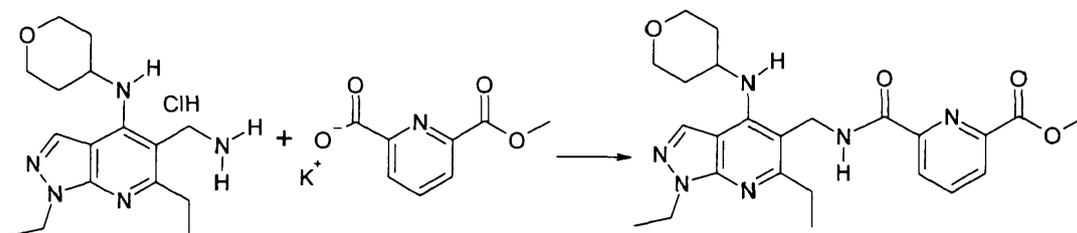
20

## 實例 117 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸鉀鹽



在 2 升圓底燒瓶中在氮氣下將氫氧化鉀粉(27.4 克, 488 毫莫耳)加至 2,6-吡啶二甲酸二甲酯(95.22 克, 488 毫莫耳)在甲醇(1,200 毫升~12.5 體積)中的懸浮液。攪拌混合物和 3 分鐘之後幾乎全部溶成溶液。20 分鐘之後 lab HPLC 顯示 33:62 比例之起始原料對產物。蒸發溶劑和所得固體與 1000 毫升乙酸乙酯一起充份攪拌, 然後在真空下過濾, 然後在高真空下於 40°C 乾燥而產生 84.5 克(79%)之白色固體, lab HPLC 顯示為 98.2% 純度(滯留時間 1.41 分鐘)。LC-MS  $m/z$  182 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.57 分鐘(滯留時間)。

實例 118 6-[( {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯

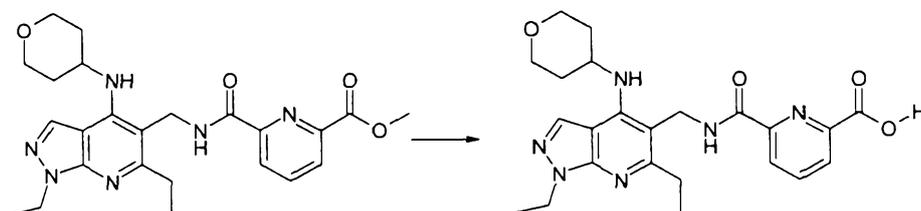


在 500 毫升 3-頸燒瓶中將 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1,700 毫升)接著 TBTU(60.4 克, 188 毫莫耳)加至 6-[(甲氧基)羰基]-2-吡啶甲酸鉀鹽(39.5 克, 180 毫莫耳)的懸浮液[仍為懸浮液]。2 分鐘之後加入呈固體的 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑

并[3,4-b]吡啶-4-胺(55.6 克, 164 毫莫耳)和 15 分鐘之後幾乎所有物質成為溶液。2.5 小時之後使用高真空蒸發微濁混合物以除去盡可很多的 DMF 且此產生米色油狀固體, 將其分溶在飽和碳酸氫鈉和乙酸乙酯之間。固體開始從有機物出現於溶液, 所以將其過濾, 在高真空下乾燥。此產生 29.56 克(39%)之呈白色固體之上述標題之化合物。此物質之 Lab HPLC 顯示 95.8%之所要產物(滯留時間 1.87 分鐘), 其被 3.4%之 HOBt 污染。(滯留時間 1.16 分鐘)。LC-MS  $m/z$  467 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.78 分鐘(滯留時間)。

將得自上述之濾液有機物用水、氫化鋰水溶液、鹽水洗滌, 乾燥( $MgSO_4$ )。過濾和蒸發。此產生 48.3 克(64%)之乳狀固體, 其與乙醚一起研磨, 然後過濾而產生 39.73 克(52%)之乳狀固體。Lab HPLC 顯示二個具 1.87 分鐘(84%)和 1.91 分鐘(15%)之滯留時間的峰。LC-MS  $m/z$  467 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.88 分鐘(滯留時間) [90%上述標題之化合物]和  $m/z$  467, 738 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.06 分鐘(滯留時間) [10%可能的二聚物醯胺]。

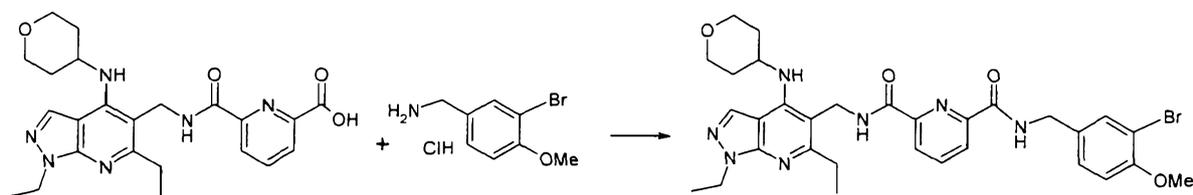
實例 119 6-[[{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸



將水(150毫升)、然後氫氧化鋰(2.464克, 103毫莫耳)加至在1升圓底燒瓶中於氮氣下之在四氫呋喃(THF)(600毫升)中的6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸甲酯(32克, 68.6毫莫耳)。22分鐘之後過濾些微混濁之混合物且蒸發掉THF而產生微懸浮液, 使混合物水溶液在冰浴中冷卻且使用2M鹽酸至pH 6, 在冰浴中將此混合物攪拌10分鐘, 再檢查pH但沒有很多的物質從溶液出現。所以將pH進一步減至pH 5及此似乎使更多物質從溶液出現。藉由真空過濾集固體, 用水洗滌然後在高真空下於40°C乾燥而產生19.2克(62%)之白色固體, Lab HPLC顯示為98.7%純度與1.76分鐘之滯留時間。LC-MS m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>, 0.72分鐘(滯留時間) [裂峰]。

15

實例 120 N-{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



20

將三乙胺(46.2毫升, 331毫莫耳)加至在1升圓底燒瓶內之6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(30克, 66.3毫莫耳)在二氯甲烷中(DCM)(300毫升)的懸浮液而產生一種溶液, 其中加入TBTU(31.9克, 99

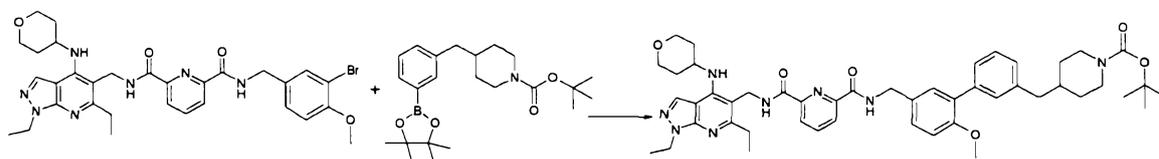
毫莫耳)。當加入1-[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲胺鹽酸鹽(18.42克, 72.9毫莫耳)時混合物變濁且然後在氮氣下於室溫攪拌5分鐘。1.5小時之後將反應進行最後處理。將混合物分溶在二氯甲烷和水之間且水層用二氯甲烷萃

5 取。將合併之有機物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌、乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾和蒸發而產生52.41克(121%)的金色泡沫。將粗產物在750克Companion XL矽石筒上, 用在二氯甲烷中的20-100%之{在EtOAc中的1%MeOH}通過12管柱體積溶析而純化。以HPLC檢查該等部分且將產物

10 部分合併和溶劑蒸發而產生30.15克(~65%)之乳狀泡沫, lab HPLC顯示為97.2%純度(滯留時間2.11分鐘)。LC-MS m/z 650, 652 (M+H)<sup>+</sup>, 1.03分鐘(滯留時間)。

實例 121 4-{{5'-{{(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

15



將4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(24.96克, 62.2毫莫耳)和1,4-二噁烷(700毫升)加至在2升3-頸瓶中之N-{{3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(40.46克, 62.2毫莫耳)。加入碳酸

20

鉀(25.8克, 187毫莫耳)和水(233毫升)接著肆(三苯基膦)鈹(0)(3.59克, 3.11毫莫耳)且然後將混合物在氮氣與習知加熱下於100°C攪拌。2小時之後將反應冷卻且將混合物分溶在乙酸乙酯和水之間及將水層用乙酸乙酯萃

5 取。將合併之有機物用水、鹽水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾和蒸發而產生59.49克(113%)之褐色泡沫。將粗產物在750克Companion XL砂石筒上, 用在二氯甲烷中的0-100%之{在乙酸乙酯中的1%MeOH}經過14個管柱體積溶析而純化。此產生25.38克(48%)之淺米色泡沫, lab

10 HPLC顯示為97.23%純度與2.60分鐘的滯留時間。LC-MS m/z 845 (M+H)<sup>+</sup>, 3.02分鐘(滯留時間)。

實例 122 1-(3-溴-4-甲基苯基)甲胺鹽酸鹽



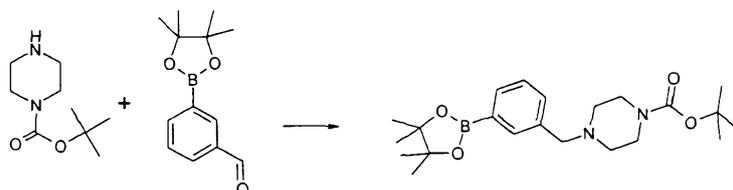
15 將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10.94毫升, 219毫莫耳)逐滴加至在2升3-頸燒瓶中並在氮氣下於-5°C下機械攪拌之LiAlH<sub>4</sub>(1M在乙醚中)(400毫升, 400毫莫耳)。觀察到氣體放出和溶液變混濁且泡沫混合物不易攪拌。溫度高至3°C。加入

20 花28分鐘。將此混合物攪拌60分鐘和然後經18分鐘加入在THF中(850毫升)之3-溴-4-甲基苯甲腈(37.3克, 190毫莫耳)(最大溫度=10°C)。將微粉紅色的混合物在冰浴中攪拌。30分鐘之後小心地加水(90毫升)而產生白色混合物, 接著加入2M氫氧化鈉。加入100毫升之後, 顯現可進行過濾之固體已形成。將此攪拌30分鐘。過濾微蠟狀

25 固體並將單相濾液用鹽水洗滌, 乾燥和蒸發。此產生微

濁淡黃色油，39.64克(>100%)，將其再解於乙醚(350毫升)中，過濾以除去一些固體，和將在乙醚中之1M鹽酸(1當量根據起始胺，190毫莫耳，190毫升)慢慢地加至該油且在氮氣下攪拌，此產生固體，其以真空過濾收集和抽乾，然後在高真空下乾燥而產生41.34克(92%)之白色固體，lab HPLC顯示為98.8%純度與1.56分鐘之滯留時間。LC-MS m/z 200, 202 (M+H)<sup>+</sup>，1.05分鐘(滯留時間)。

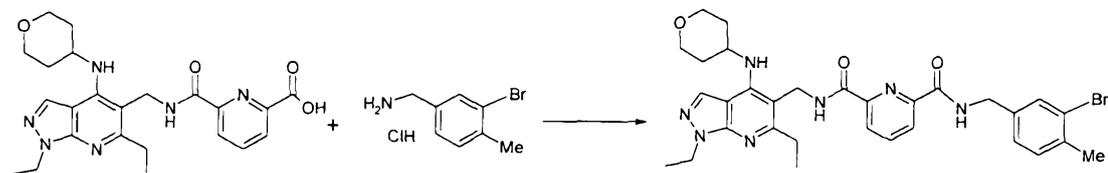
實例 123 4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基}甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



在2000毫升3-頸瓶中在氮氣下將苯甲醛-3-頻納醇硼酸酯(Fluorochem)(32克，138毫莫耳)在300毫升之無水DCM中攪拌。經6分鐘逐滴加入Boc-哌啶(38.5克，207毫莫耳)在350毫升之無水DCM中的溶液(可以忽略的放熱)。然後經6分鐘逐滴加入乙酸(8.82毫升，154毫莫耳)和用多一點無水DCM洗滌。在周圍溫度下將混合物攪拌約2.5小時。然後經10分鐘逐部分加入三乙醯氧基硼氫化鈉(58.7克，277毫莫耳)並在冰水浴中冷卻以將反應溫度保持於10-15°C。全部都已加入之後，將混合物在氮下於周圍溫度攪拌過夜。總計21小時之後將反應混合物慢慢地倒進800毫升水中並攪拌。觀察到氣體放出。在室溫下攪拌混合物直到氣體放出消失。將混合物分溶在二氯甲烷和水之間且水層用二氯甲烷萃取。將合併之有

機物用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾和然後放在高真空下蒸發而產生57.8克(104%)之黏白色泡沫。Lab HPLC顯示二個主要峰：滯留時間1.63分鐘(55%)和滯留時間2.15分鐘(39%)。LC-MS m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>，0.94-1.04分鐘(滯留時間-寬峰)[84%上述標題之產物]和m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>，0.65分鐘(滯留時間)[12%硼酸產物]。

實例 124 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



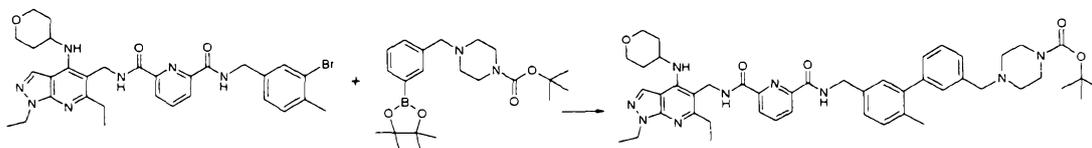
將二氯甲烷(DCM)(600毫升)接著DIPEA(98毫升，561毫莫耳)加至在2升3-頸燒瓶中之6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-2-吡啶甲酸(50.8克，112毫莫耳)的懸浮液，產生溶液。將TBTU(39.7克，123毫莫耳)加至其中且然後將混合物在室溫下攪拌2分鐘，在其上加入1-(3-溴-4-甲基苯基)甲胺鹽酸鹽(29.2克，123毫莫耳)。在氮氣下於室溫攪拌混合物。2.5小時之後將混合物分溶在二氯甲烷和水之間且水層用二氯甲烷萃取。將合併之有機物用水、飽和碳酸氫鈉，鹽水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾和蒸發而產生95.5克的淡金色泡沫，其在750克Companion XL矽石筒上，用0-100%乙酸乙酯在二氯甲烷中溶析超過8管柱體積純化。然而，經過裝載

一半，物質開始在管柱上結晶，阻斷載入所以如上溶析已在管柱上之此物質而產生30.01克，(26%)之白色固體(二製備的合併理論產率為116.6克)。lab HPLC顯示99.4%純度(滯留時間2.22分鐘)。LC-MS m/z 634, 636 (M+H)<sup>+</sup>，1.06分鐘(滯留時間)。

回收仍然不裝載在管柱上物質且加至仍在燒瓶中也已開始結晶者。將溶液蒸發至~150毫升，冷卻和加入~50毫升之乙醚。物質開始結晶出來。藉由真空過濾收集固體和用1:1乙醚:DCM洗滌並抽乾而產生35.65克(31%)之白色固體。lab HPLC顯示98.9%純度(滯留時間2.21分鐘)。LC-MS m/z 634, 636 (M+H)<sup>+</sup>，1.07分鐘(滯留時間)。

從此固體蒸發濾液而產生~36克的金色油，其在330克Companion XL矽石筒上，用在二氯甲烷中之0-100%乙酸乙酯溶析超過8管柱體積再層析。此產生13.34克(19%)之白色固體。lab HPLC顯示98%純度(滯留時間2.22分鐘)。

實例 125 4-[(5'-{[(6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



將4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)

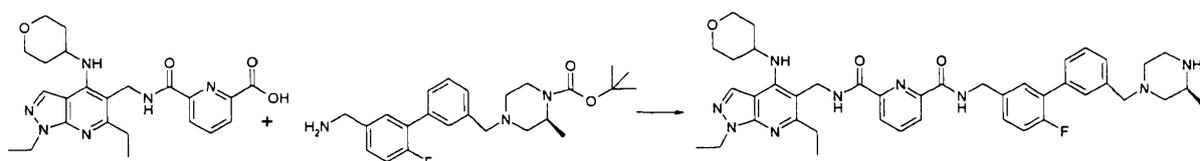
5 苯基]甲基}-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙酯(30.5克, 76毫莫耳)和1,4-二噁烷(900毫升)加至在2升3-頸燒瓶中之N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(48.03克, 76毫莫耳)。然後將碳酸鉀(31.4克, 227毫莫耳)和水(300毫升)接著肆(三苯基磷)鈹(0)(4.37克, 3.78毫莫耳)加至此白色懸浮液且然後將混合物在氮氣與習知加熱下於100°C攪拌。混合物變成黃色溶液和2.5小時之後將反應冷卻並將混合物分溶  
10 在乙酸乙酯和水之間且水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機物用水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 和蒸發黃色溶液而產生80克(127%)之黃色泡沫。一些來自相似反應的粗物質與此黃色泡沫合併且產生一些固體: 甚至用在DCM中之~5%EtOAc且加熱, 仍有一些固體, 因此將其過濾和丟棄。  
15 包含產物之粗濾液在750克Companion XL矽石筒上, 用10-100%之在二氯甲烷中的{3%MeOH在中EtOAc}溶析超過10管柱體積純化。二主要峰巔溶析而產生35.91克(35%根據二個反應)之淡乳色泡沫。Lab HPLC顯示99.77%純度(滯留時間2.06分鐘)。LC-MS m/z 830 (M+H)<sup>+</sup>, 2.09分鐘(滯留時間) 92.6%; m/z 830 (M+H)<sup>+</sup>, 2.16分鐘(滯留時間) 7.4%。

25 在750克Companion XL矽石筒上, 用0-100%之在二氯甲烷中的{1%MeOH在中EtOAc}溶析超過12管柱體積再層析較不純的部分而產生42.34克(41%根據2個反應)淡乳色泡沫。lab HPLC顯示99.18%純度(滯留時間2.07分鐘)。LC-MS m/z 830 (M+H)<sup>+</sup>, 2.25分鐘(滯留時

間)。

實例- 式(I)之化合物

實例 126 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺

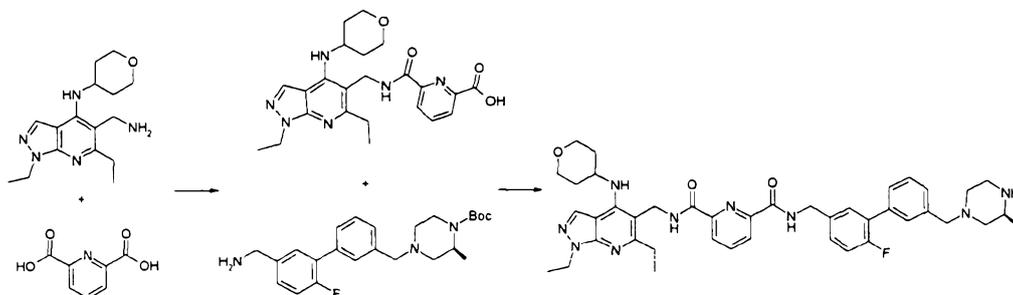


方法(A) 將 6-([1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)胺基)羧基]-2-吡啶甲酸(80毫克, 0.18毫莫耳)、(2S)-4-{[5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(76毫克, 0.18毫莫耳)、HBTU(80毫克, 0.21毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.12毫升, 0.88毫莫耳)在 DCM(3毫升)中的混合物在室溫下攪拌過夜。將反應用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止, 並用 DCM 萃取二次。然後將合併之有機層用水洗滌接著用鹽水洗滌。然後在真空下濃縮有機層而產生殘餘物: LC-MS m/z 848 (M+H)<sup>+</sup>。將粗殘餘物溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2毫升)且在 RT 下攪拌 2 小時。將其以 Gilson HPLC(使用 0.1%TFA 條件), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘之流速溶析而純化。將部分合併及然後用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 轉化成游離鹼。回收有機層並經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後濃縮以產生呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并

[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(51 毫克, 39%)。LC-MS m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>。

5 方法(B) 在製備上述標題化合物之替代方法中, 將  
N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并  
[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基)  
10 甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(50.0 毫克, 0.075 毫莫耳)稀釋  
於 DMSO(1.5 毫升)中且分配於安裝磁攪拌子、包含  
(2S)-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.226 毫莫耳)  
和乙酸(4.52 毫克, 0.075 毫莫耳)之 1 打蘭瓶中。將所  
得溶液在室溫下攪拌 4 小時。然後加入  
MP-B(OAc)<sub>3</sub>H(0.753 毫莫耳, 176 毫克)並將溶液攪拌另  
12 小時。過濾聚合物試劑且將 MeOH 與 1 滴濃 HCl 一  
起加至濾液。將溶液在 60°C 下攪拌 12 小時。經由 Gilson  
15 HPLC(鹼性條件)完成純化而提供 12.1 毫克(27.1%)之標  
題化合物。LC-MS m/z 749 (M+H)<sup>+</sup>, 1.309 分鐘(滯留時  
間)。

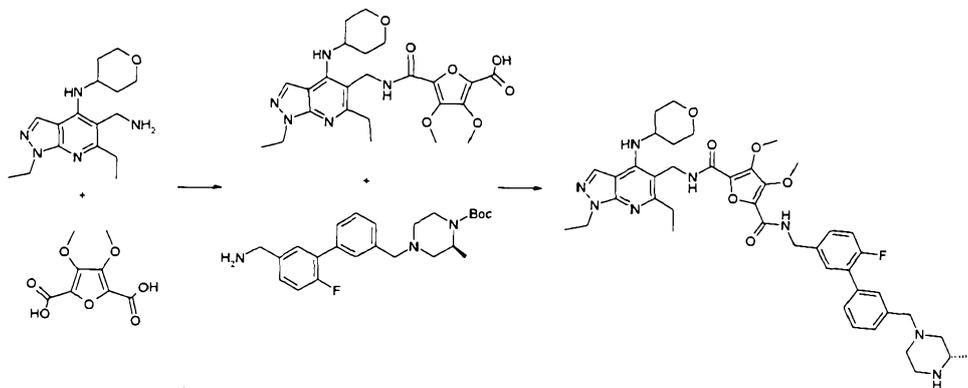
20 實例 127 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟  
-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-  
吡啶二甲醯胺



在製備上述標題之化合物的第二種替代方法中，將  
 5-(胺甲基)-1,6-二乙基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑  
 并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.1毫莫耳)和 2,6-吡啶二甲酸(0.1毫  
 5 莫耳)溶解在 DCM(3 毫升)中，及加入 HOBt(1.0 當量，  
 14.0 毫克)與 EDC(1.0 當量，19.0 毫克)一起。將所得溶  
 液攪拌過夜。將溶液以製備型 HPLC(Gilson)純化而產生  
 6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑  
 并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸。將此  
 10 化合物與(2S)-4-[[5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基]-2-  
 甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(41.3 毫克，0.1 毫莫耳)  
 溶解在 3 毫升之 DCM 中，接著加入 HOBt(1.0 當量，14.0  
 毫克)和 EDC(1.0 當量，19.0 毫克)。將所得溶液攪拌過  
 夜且將產物以製備型 HPLC(Gilson)純化而產生  
 15 (2S)-4-[(5'-{[(6-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基  
 胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-  
 吡啶基}羰基)胺基]甲基]-2'-氟-3-聯苯基)甲基]-2-甲基  
 -1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。然後將此化合物溶解在 2  
 毫升之二噁烷：MeOH(3：1)中。將三滴之 HCl(濃)加至  
 20 所得溶液且將其於 60°C 下加熱 1 小時。將溶液施用至  
 胺管柱，用 10 毫升之二噁烷：MeOH(3：1)沖洗而提供  
 2.2 毫克(2.9%)的上述標題之產物。LC-MS m/z 749

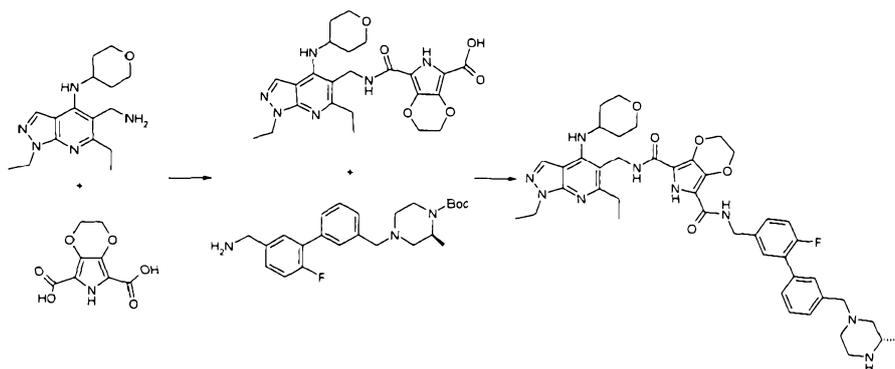
(M+H)<sup>+</sup>, 1.32 分鐘(滯留時間)。

實例 128 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,4-雙(甲氧基)-2,5-咪喃二甲醯胺



標題化合物係依照實例 127 之一般步驟藉由以 3,4-雙(甲氧基)-2,5-咪喃二甲酸(0.1 毫莫耳)取代 2,6-吡啶二甲酸製備而提供 13.0 毫克的標題化合物(16.3%)。LC-MS m/z 798 (M+H)<sup>+</sup>, 1.4 分鐘(滯留時間)。

實例 129 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二噁英並[2,3-c]吡咯-5,7-二甲醯胺

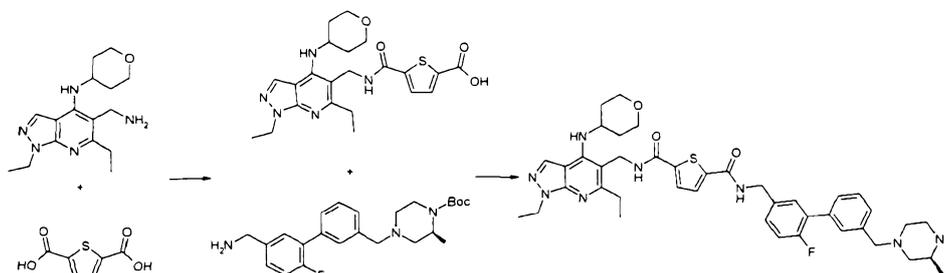


標題化合物係依照實例 127 之一般步驟藉由以 2,3-二氫-6H-[1,4]二噁英並[2,3-c]吡咯-5,7-二甲酸(0.1 毫莫耳)取代 2,6-吡啶二甲酸製備而提供 23.2 毫克的標題化合物(29.2%)。LC-MS  $m/z$  795 (M+H)<sup>+</sup>, 1.31 分鐘(滯留時間)。

5

實例 130 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,5-噁吩二甲醯胺

10

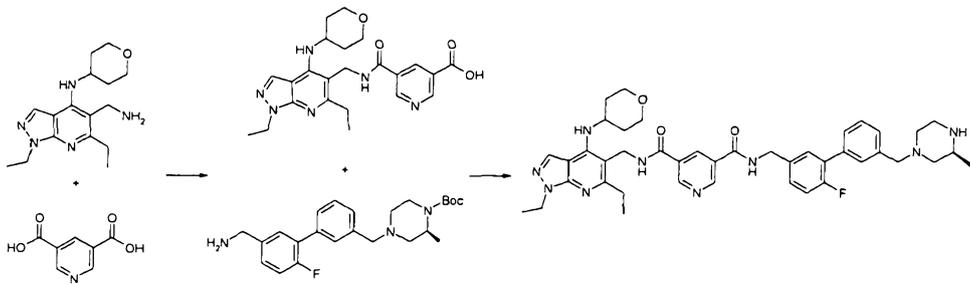


標題化合物係依照實例 127 之一般步驟藉由以 2,5-噁吩二甲酸(0.1 毫莫耳)取代 2,6-吡啶二甲酸製備而提供 29.0 毫克的標題化合物(38.5%)。LC-MS  $m/z$  754 (M+H)<sup>+</sup>, 1.33 分鐘(滯留時間)。

15

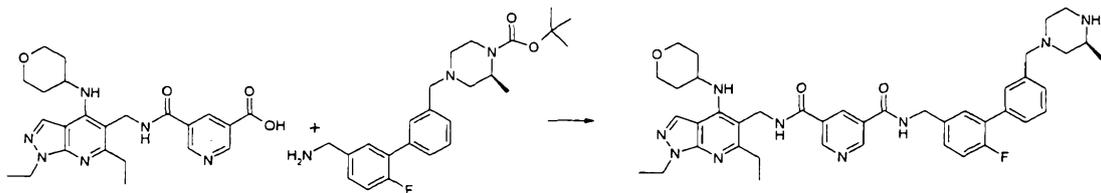
實例 131 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲醯胺

20



標題化合物係依照實例 127 之一般步驟藉由以 3,5-吡啶二甲酸(0.1 毫莫耳)取代 2,6-吡啶二甲酸製備而提供 24.2 毫克的標題化合物(32.4%)。LC-MS  $m/z$  749 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.24 分鐘(滯留時間)。

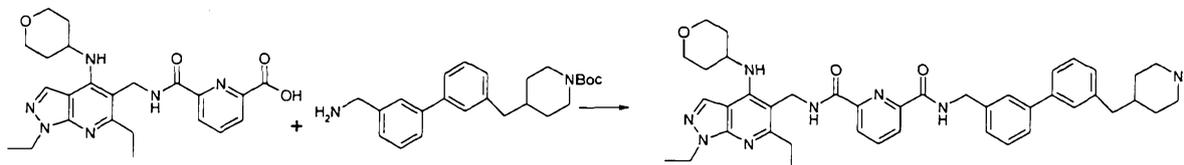
實例 132 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲醯胺



作為製備實例 131 之化合物的替代方法，將 5-[[{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-3-吡啶甲酸(50 毫克, 0.110 毫莫耳)、(2S)-4-{{[5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(45.7 毫克, 0.110 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(50.3 毫克, 0.133 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.046 毫升, 0.331 毫莫耳)在 DCM 中的混合物於室溫下攪拌過週末。將反應用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止，並用

DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。在 GeneVac 下乾燥產物部分及然後合併而產生中間物 (2S)-4-[(5'-{[(5-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-3-吡啶基}羰基)氨基]甲基}-2'-氟-3-聯苯基)甲基]-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。然後將此中間物溶解在 2 毫升之在 DCM 中的 25%TFA 和在室溫下攪拌 3 小時。將粗產物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和以加入 1N NaOH 獲得游離鹼，且將水層用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和在真空下濃縮至呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲醯胺 (10 毫克, 12.1%)。LC-MS m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>, 0.70 分鐘(滯留時間)。

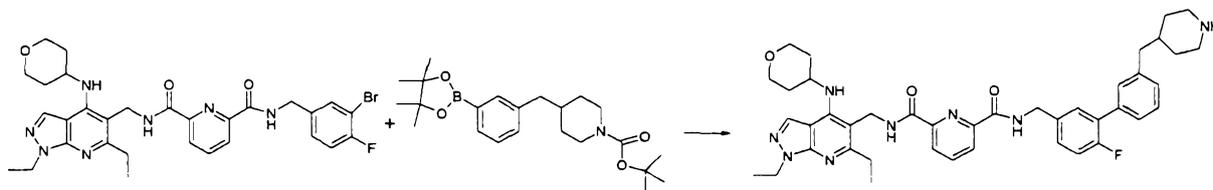
實例 133 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-2-吡啶甲酸(80 毫克, 0.177 毫莫耳)、4-[[3'-(胺甲基)-3-聯苯基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(74 毫克, 0.177 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(80 毫克, 0.212 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.12 毫升, 0.884 毫莫耳)在 DCM 中的混合物在室溫下攪拌過夜。反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止反應並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生殘餘物。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)並攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC (在溶劑中之用 1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併, 將產物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 轉化成游離鹼並用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(14 毫克, 11.1%)。LC-MS m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>, 1.58 分鐘(滯留時間)。

實例 134 N-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[[6-氟-3'-(4-

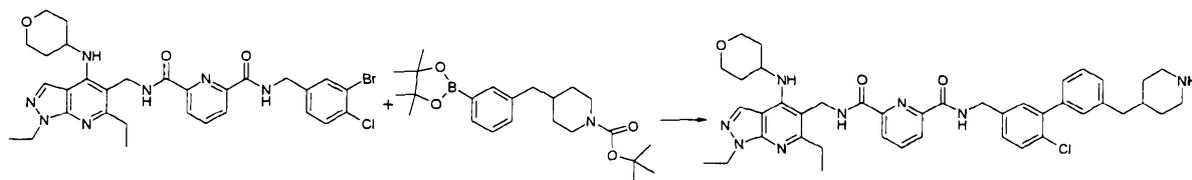
哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四  
 5 氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲  
 基}-2,6-吡啶二甲醯胺(370 毫克, 0.579 毫莫耳)、  
 4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲  
 基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(233 毫克, 0.579 毫莫  
 耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(184 毫克, 1.738 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(42.4  
 毫克, 0.058 毫莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage  
 10 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混  
 合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於  
 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分  
 鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙  
 酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘  
 15 物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用  
 在水中之 15 至 80%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析  
 而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物部分乾燥且然  
 後合併而產生呈固體的 4-[(5'-{[(6-[[[1,6-二乙基  
 20 基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-  
 氟-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶  
 解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)和在室溫下攪拌 2 小  
 時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson  
 HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 在水中之 10 至

60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼和用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(92 毫克，21.7%)。LC-MS m/z 733 (M+H)<sup>+</sup>，0.87 分鐘(滯留時間)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99 - 1.05 (m, 2 H) 1.20 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 5 H) 1.83 - 1.96 (m, 2 H) 2.32 - 2.36 (m, 2 H) 2.45 - 2.50 (m, 2 H) 2.82 - 2.89 (m, 2 H) 2.97 (q, J=7.28 Hz, 2 H) 3.50 - 3.58 (m, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 2 H) 4.06 - 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.59 - 4.65 (m, 4 H) 6.92 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.20 - 7.39 (m, 5 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.15 - 8.33 (m, 3 H) 9.50 (t, J=6.27 Hz, 1 H) 9.74 (t, J=6.27 Hz, 1 H)。

實例 135 N-{{6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-N'-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

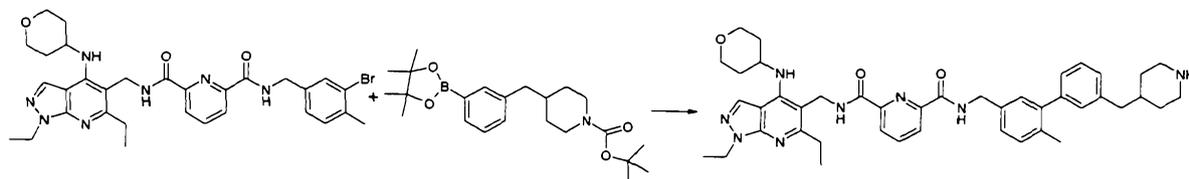


將 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲

基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.076 毫莫耳)、  
4-{{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲  
基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(24.07 毫克, 0.076 毫莫  
耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(24.27 毫克, 0.229 毫莫耳)和  
5 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(5.59 毫克, 7.63 微莫耳)的混合物稀釋於在  
2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和  
水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5  
分鐘且然後在 Biotage 微波爐中於標準吸收下在 100°C  
加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾  
10 且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而  
獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之  
0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分  
鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物  
部分乾燥且然後合併而產生 4-[(2'-氯-5'-{[(6-[[[1,6-  
15 二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡  
啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲  
基}-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其  
再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)和在室溫下攪拌  
2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson  
20 HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至  
60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物  
部分合併和用飽和 1N NaOH 轉化成游離鹼且將鹼化之  
溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗  
滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生  
25 呈固體的 N-{{[6-氯-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲  
基}-N'-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡

唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(13 毫克, 22.7%)。LC-MS  $m/z$  749  $M^+$ , 0.80 分鐘(滯留時間)。

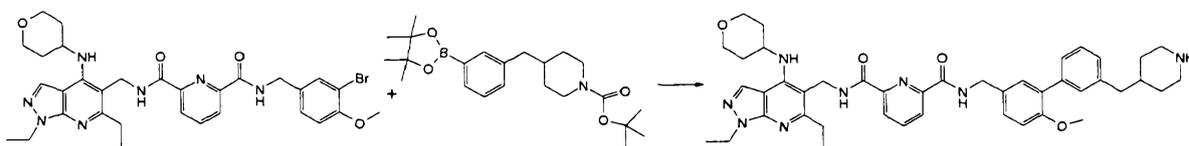
5 實例 136 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[6-甲基-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



10 將 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.079 毫莫耳)、  
4-{{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(24.8 毫克, 0.079 毫莫耳)、  
15  $Na_2CO_3$ (25.05 毫克, 0.236 毫莫耳)和  $PdCl_2(dppf)$ (5.77 毫克, 7.88 微莫耳)的混合物稀釋於在  
2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和  
水(1 毫升)中的混合物。以氫氣通過混合物而將其除氣 5  
分鐘且然後在 Biotage 微波爐中於標準吸收下在  $100^\circ C$   
加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾  
且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而  
20 獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之  
0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70% $CH_3CN$  以 20 毫升/分  
鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物  
部分乾燥且然後合併而產生 4-[(5'-{{[6-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-

基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲  
 基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再  
 溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)並室溫下攪拌 2 小  
 時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson  
 5 HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至  
 60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物  
 部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且將鹼化之溶  
 液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌,  
 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固  
 10 體的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[6-甲基-3'-(4-哌啶基  
 甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(10 毫克,  
 17.4%)。LC-MS m/z 729 (M+H)<sup>+</sup>, 0.79 分鐘(滯留時間)。

15 實例 137 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
 基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[6-(甲氧  
 基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯  
 胺



20 方法 (A). 將 N-{{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲  
 基}-N'-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫  
 克, 0.077 毫莫耳)、4-{{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧  
 戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

(24.23 毫克, 0.077 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (24.44 毫克, 0.236 毫莫耳)和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.62 毫克, 7.69 微莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後在 Biotage 微波爐中於標準吸收下在  $100^\circ\text{C}$  加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70% $\text{CH}_3\text{CN}$  以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物部分乾燥及然後合併而產生 4-{[5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基]羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)且在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 60% $\text{CH}_3\text{CN}$  以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併並用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 和鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(13 毫克, 22.7%)。LC-MS  $m/z$  745  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 0.76 分鐘(滯留時間);  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,

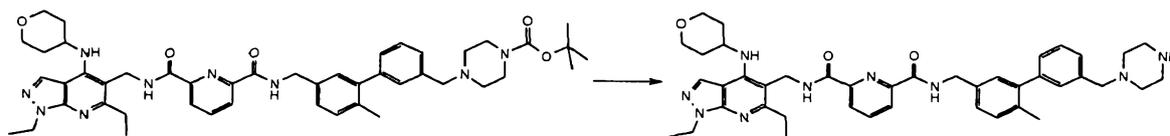
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.06 - 1.26 (m, 7 H) 1.32 (t, J=7.28 Hz, 3 H)  
1.54 - 1.60 (m, 5 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 2  
H) 2.94 - 3.02 (m, 4 H) 3.50 - 3.58 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H)  
3.82 - 3.88 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 4.32 (q, J=7.28  
5 Hz, 2 H) 4.55 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 4.62 (d, J=6.27 Hz, 2 H)  
6.91 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 7.17 - 7.34  
(m, 5 H) 8.01 (s, 1 H) 8.15 - 8.31 (m, 3 H) 9.50 (t, J=6.27  
Hz, 1 H) 9.68 (t, J=6.27 Hz, 1 H)。

方法(B) 在製備標題化合物之替代方法中，在 1  
10 升圓底燒瓶中於氮氣下將 TFA(25.4 毫升，329 毫莫耳)  
加至 4-{[5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基  
胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-  
吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-(甲氧基)-3-聯苯基]甲  
基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(13.92 克，16.47 毫莫耳)  
15 在二氯甲烷(DCM) (140 毫升)中，和在室溫下攪拌溶  
液。90 分鐘之後，蒸發揮發性溶劑且將剩餘的混合物  
分溶在二氯甲烷和 1M 氫氧化鈉之間。在進行分離該等  
層之前檢查 pH (pH=10)且用二氯甲烷萃取水層。合併之  
有機物用 1M 氫氧化鈉洗滌數次然後用鹽水洗滌，乾燥  
20 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾和蒸發而產生 12.67 克(104%)之米色泡  
沫。將粗產物在 330 克 Companion XL 矽石筒上，用  
0-100%之(3%Et<sub>3</sub>N 在甲醇中)在二氯甲烷中溶析超過 12  
管柱體積純化。分離之產物包含三乙胺，其需要除去。  
將產物溶解在 DCM 中和用 0.5M 氫氧化鈉、水、鹽水  
25 洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)和蒸發而產生 7.64 克(62%)之白色  
泡沫。並非嘗試除去所有的 DCM，將泡沫破碎且在乙

醚(50 毫升)中攪拌和然後過濾，用更多乙醚洗滌，抽乾然後放在高真空下於 40°C。此產生 6.91 克(56%)之白色粉狀固體，lab HPLC 顯示為 99.06%純度(滯留時間 1.94 分鐘)。LC-MS m/z 745 (M+H)<sup>+</sup>，2.07 分鐘(滯留時間)。

5

實例 138 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



10            方法(A) 將 4-[[5'-{{(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基)胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.8 克，2.169 毫莫耳)用在二氯甲烷(27 毫升)中之三氟乙酸(3 毫升，38.9 毫莫耳)處理且將混合物在室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑而產生呈 TFA 鹽之粗產物。將其再溶解於 DCM 中和然後用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 洗滌。將有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生白色固體的

15 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(1.6 克，66.1%)。LC-MS m/z 730 (M+H)<sup>+</sup>，0.78 分鐘(滯留時間)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.46 - 1.62 (m, 2 H) 1.83 - 1.94

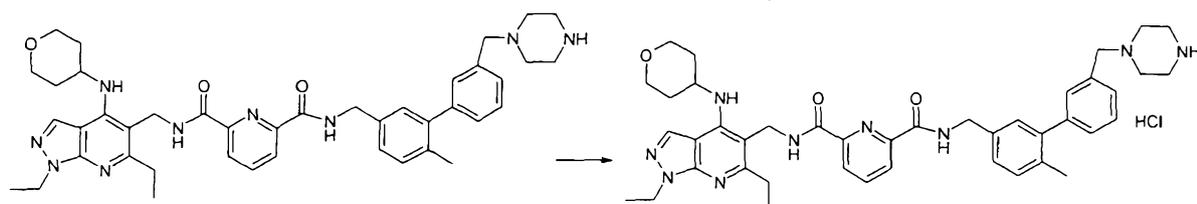
20

(m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.21 - 2.33 (m, 4 H) 2.62 (t, J=4.64 Hz, 4 H) 2.97 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.53 (td, J=11.36, 1.88 Hz, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 2 H) 4.06 - 4.17 (m, 1 H) 4.32 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 4.60 (dd, J=17.57, 6.27 Hz, 4 H) 6.91 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.11 - 7.29 (m, 6 H) 7.35 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.14 - 8.33 (m, 3 H) 9.50 (t, J=6.27 Hz, 1 H) 9.70 (t, J=6.27 Hz, 1 H)。

方法(B) 在製備標題化合物之替代方法中，將 TFA(15.09 毫升，196 毫莫耳)加至在 2 升圓底燒瓶中於氮氣下在二氯甲烷 (DCM)(100 毫升) 中的 4-[(5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(8.13 克，9.79 毫莫耳)且在室溫下攪拌溶液。1.75 小時之後蒸發揮發性溶劑並將所得混合物分溶在二氯甲烷和 2M 氫氧化鈉之間。在進行分離該等層之前檢查 pH (pH=10)且用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機物用 0.5M NaOH 然後水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾和蒸發。此產生~9 克的白色泡沫。此粗產物在 330 克 Companion XL 矽石筒上，用 0-50%of (3%Et<sub>3</sub>N 在甲醇中)在二氯甲烷中超過 8 管柱體積溶析而純化。部分以 HPLC 分析和將適當部分蒸發至 10.85 克的白色泡沫。將此物質再溶解於 DCM 中和用 0.5M 氫氧化鈉、水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)並蒸發而產生 10.35 克的白色泡沫。將此 10.35 克的產物溶解在 DCM(600 毫升)中和用水(2 x 300 毫升)、鹽水(2 x)洗

滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發溶劑。此產生白色泡沫，將其  
 放在高真空下。隔天早上將泡沫打碎及壓碎且放在旋轉  
 蒸發器上於 42°C 和在高真空下滾轉 ~8 小時，然後放在  
 高真空下過夜。此產生白色粉狀固體。進行  
 5 NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)以檢測 Et<sub>3</sub>N 和 DCM 含量：顯示沒有  
 Et<sub>3</sub>N 但仍有一些 DCM，計算為 1.51% 重量/重量。再次  
 將該物質壓碎且放在旋轉蒸發器上於 42°C 並再次在高  
 真空下滾轉~5 小時。進行其他 NMR(DMSO)以看見任  
 何進展：事實上顯示沒有變化。將此物質在乙醚(400  
 10 毫升中)攪拌 3.5 小時，然後過濾，用乙醚洗滌且抽乾  
 並放在蒸發器上於高真空下在 40°C 經 3 小時，然後在  
 真空萃取裝置上於室溫下過夜。此產生 62.27 克(82%)  
 之白色粉狀固體。lab HPLC 顯示 100% 之純度與 1.82  
 分鐘之滯留時間。LC-MS m/z 730 (M+H)<sup>+</sup>，1.91 分鐘(滯  
 15 留時間)。

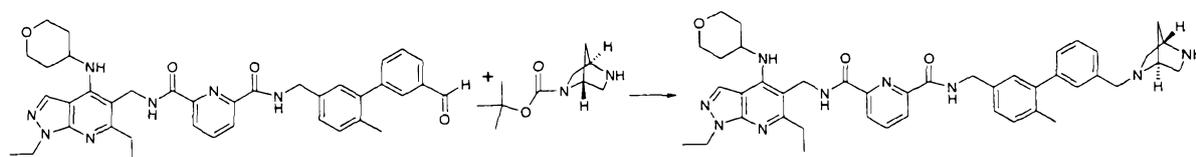
實例 139 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
 基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基  
 -3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺  
 20 鹽酸鹽



將 1N HCl(0.735 毫升, 0.735 毫莫耳) 加至 N-{[1,6-  
 二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡  
 啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]

5 甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(565 毫克, 0.774 毫莫耳)在乙  
 醇(1 毫升)中的溶液。在 RT 下攪拌混合物 2 小時。在真  
 空下將其濃縮。將殘餘物再溶解於乙醇中並汽提  
 (stripped down)(將此重複三次)。然後加入 DCM: 己烷  
 之 1:1 混合物(5 毫升)和濃縮(將此重複二次)。最後,  
 將所形成之白色固體在高真空下乾燥二天而產生呈固  
 體的 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-甲基-3'-(1-哌啶基  
 10 甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺鹽酸鹽(530 毫  
 克, 89%)。LC-MS m/z 730 (M+H)<sup>+</sup>, 0.79 分鐘(滯留時  
 間)。

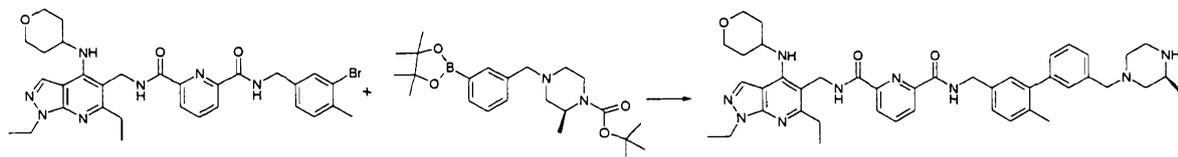
實例 140 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-  
 基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{{1,6-二乙基-4-(四  
 15 氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲  
 基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-  
 吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{3'-甲醯基-6-甲基  
 20 -3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(610 毫克, 0.925 毫  
 莫耳)、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-  
 二甲基乙酯(183 毫克, 0.925 毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫  
 化鈉(392 毫克, 1.849 毫莫耳)和乙酸(0.064 毫升, 1.109  
 毫莫耳)在 DCM(10 毫升)中的混合物在室溫下攪拌過

夜。反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  停止反應並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層在真空下濃縮而產粗殘餘物。其以 Companion 純化，用在己烷中之 0 至 100% 乙酸乙酯溶析以除去雜質和然後 10% 甲醇在 DCM 中以溶析產物。將產物部分合併且在真空下將混合物濃縮而產生呈固體的 (1S,4S)-5-[(5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25% TFA (2 毫升) 和在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC (用在溶劑中之 0.1% TFA)，用在水中之 10 至 70%  $\text{CH}_3\text{CN}$  以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼，且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 (431 毫克, 62.8%)。LC-MS  $m/z$  743 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1.18 分鐘(滯留時間)。

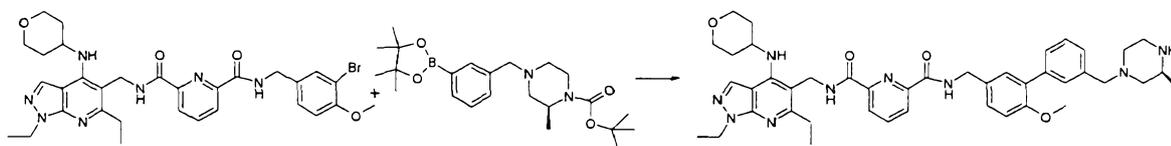
實例 141 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(100 毫克, 0.158 毫莫耳)、  
 (2S)-2-甲基-4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(65.6 毫  
 5 克, 0.158 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50.1 毫克, 0.473 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(11.53 毫克, 0.016 毫莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫  
 10 升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP  
 SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20  
 15 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物部分乾燥且然後合併而產生  
 (2S)-4-[(5'-{[(6-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-甲基-3-聯苯基)甲基]-2-甲  
 20 基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)且在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫

升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼，且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺 (10 毫克，8.53%)。LC-MS m/z 744 (M+H)<sup>+</sup>，1.33 分鐘(滯留時間)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.47 - 1.64 (m, 3 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.64 - 2.68 (m, 6 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.82 - 3.87 (m, 2 H) 4.08 - 4.14 (m, 1 H) 4.29 - 4.35 (m, 2 H) 4.56 - 4.59 (m, 4 H) 6.90 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.09 - 7.29 (m, 6 H) 7.35 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.13 - 8.33 (m, 3 H) 9.50 (t, J=6.27 Hz, 1 H) 9.70 (t, J=6.27 Hz, 1 H)。

實例 142 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺

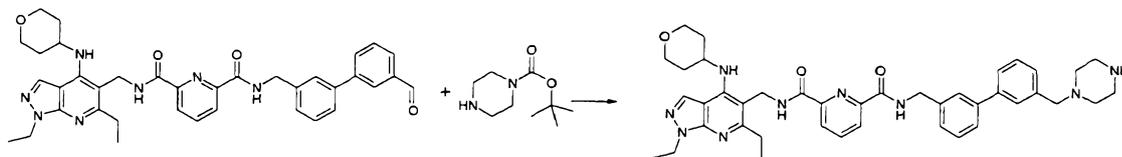


將 N-{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙

基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(260 毫克, 0.400 毫莫耳)、(2S)-2-甲基-4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(166 毫克, 0.400 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 毫克, 1.199 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(29.2 毫克, 0.040 毫莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產物部分乾燥且然後合併而產生 (2S)-4-{{5'-{{6-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)且在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺 (48 毫克, 15.8%)。LC-MS  $m/z$  760 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.80 分鐘(滯留時間)。

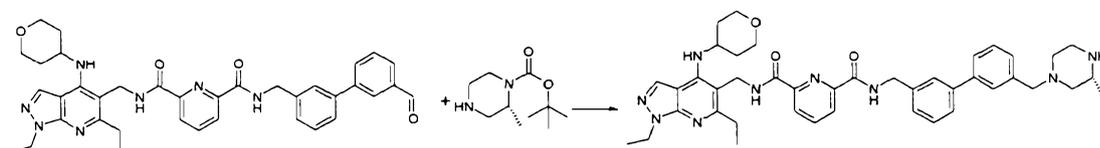
實例 143 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(40 毫克, 0.062 毫莫耳)、1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(115.37 毫克, 0.619 毫莫耳, 10 當量)和乙酸(3.55 微升, 0.062 毫莫耳, 1 當量)溶解在 DMSO(1.5 毫升)中。將混合物在 VX-2500 多管渦流器中於室溫下攪拌過夜。然後加入 MP-三乙醯氧基硼氫化物(195 毫克, 0.482 毫莫耳, 7.78 當量)和再次將混合物在 VX-2500 多管渦流器中於室溫下攪拌過夜。將反應混合物通過在 Bohdan Miniblock(Artisan Scientific, Champaign, 伊利諾州, USA, <http://www.artisan-scientific.com/51413.htm>)上於反應管內之聚丙烯筒(10 毫升管)過濾且在 Glas-Col 蒸發器中濃縮。然後加入甲醇(2 毫升)和鹽酸(5 微升)且關閉該包含

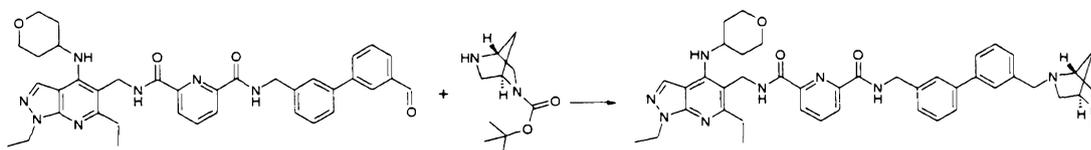
反應混合物之瓶及在 Glas-Col 蒸發器中於 60°C 下攪拌經過周末。然後反將應混合物以 Gilson HPLC 用具有 0.1%TFA 緩衝液之水-乙腈純化。將所要產物部分合併，通過在 Bohdan Miniblock 上之胺藥包(500 毫克)過濾且在 Glas-Col 蒸發器中濃縮，產生 16.4 毫克(41.1%)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  716 (M+H)<sup>+</sup>，1.25 分鐘(滯留時間)。

實例 144 N-([1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)-N'-[(3'-{[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



使用實例 143 中所述之步驟，但用(2R)-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯取代 1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯，產生上述標題化合物。LC-MS  $m/z$  730 (M+H)<sup>+</sup>，1.29 分鐘(滯留時間)。

實例 145 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

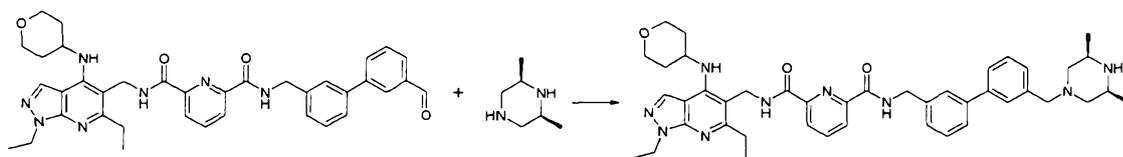


使用實例 143 中所述之步驟，但用 1,1-(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸二甲基乙酯取代 1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯，產生上述標題化合物。LC-MS  $m/z$  728 ( $M+H$ )<sup>+</sup>，1.32 分鐘(滯留時間)。

5

實例 146 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺

10



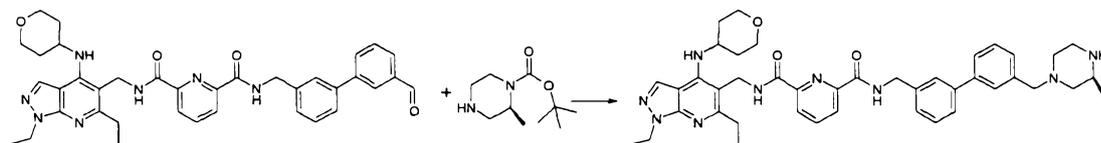
15

20

將N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(40毫克，0.062毫莫耳)、(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶(70.73毫克，0.619毫莫耳，10當量)和乙酸(3.55微升，0.062毫莫耳，1當量)溶解在DMSO(1.5毫升)中。將混合物在VX-2500多管渦流器中於室溫下攪拌過夜。然後加入MP-三乙醯氧基硼氫化物(195毫克，0.482毫莫耳，7.78當量)和再次將混合物在VX-2500多管渦流器中於室溫下攪拌過夜。將反應混合物通過在Bohdan Miniblock上於反應管內之聚丙烯筒(10毫升管)過濾且在Glas-Col蒸發器中濃縮。然後反將應混合物以Gilson HPLC用具有0.1%TFA緩衝液之水-乙腈純化。將所要產物部分合併，通過在Bohdan Miniblock上之胺藥包(500毫克)過濾且在Glas-Col蒸發器中濃

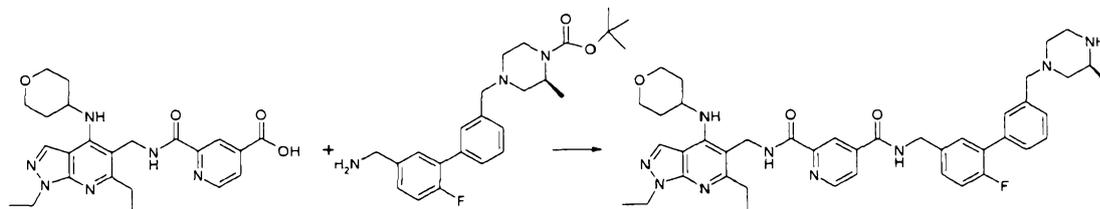
縮，產生11.3毫克(27.2%)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  744  $(M+H)^+$ ，1.41分鐘(滯留時間)。

5 實例 147 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



10 使用實例 143 中所述之步驟，但用(2S)-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯取代 1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯，產生上述標題化合物。LC-MS  $m/z$  730  $(M+H)^+$ ，1.30分鐘(滯留時間)。

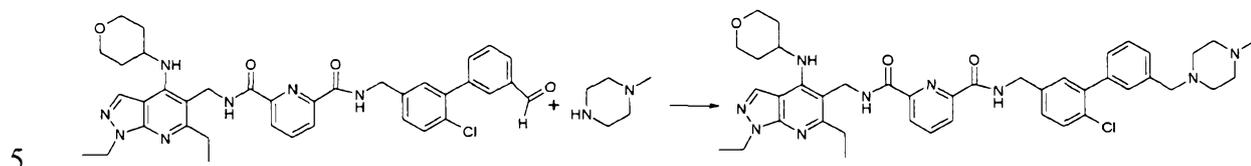
15 實例 148  $N^2$ -{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}- $N^4$ -[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺



20 將 4-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]胺基)羧基]-2-吡啶甲酸(50.0 毫克，0.110 毫莫耳)、(2S)-4-{[5'-(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲

基乙酯(45.7 毫克, 0.110 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(50.3 毫克, 0.133 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.046 毫升, 0.331 毫莫耳)在 DCM(3 毫升)中的混合物於室溫下攪拌過夜。將反應用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止並用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 GeneVac 將產物部分乾燥而產生 (2S)-4-[(5'-{[(2-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-4-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-2'-氟-3-聯苯基)甲基]-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM(2 毫升)之 25%TFA 中並在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併且用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 及將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N<sup>2</sup>-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N<sup>4</sup>-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺(30 毫克, 36.3%)。LC-MS m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>, 0.76 分鐘(滯留時間)。

實例 149 N-({6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



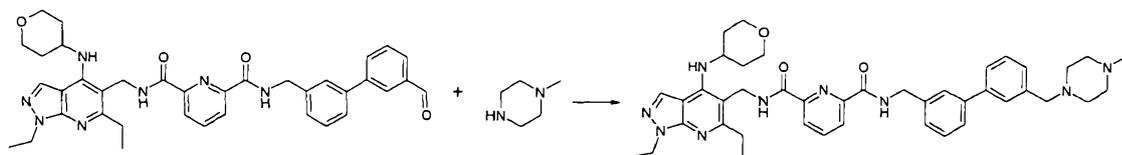
將 N-[(6-氯-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.074 毫莫耳)、1-甲基哌啶 (7.36 毫克, 0.074 毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(31.2 毫克, 0.147 毫莫耳)和乙酸(5.05 微升, 0.088 毫莫耳)在 DCM(1 毫升)中的混合物於室溫下攪拌過週末。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止反應, 且用 DCM 萃取二次。將合併之有機層在真空下濃縮而產生粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併, 用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 轉化成游離鹼且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-({6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(19 毫克, 33.8%)。LC-MS m/z 765 (M+H)<sup>+</sup>, 1.44 分鐘(滯留時間)。

10

15

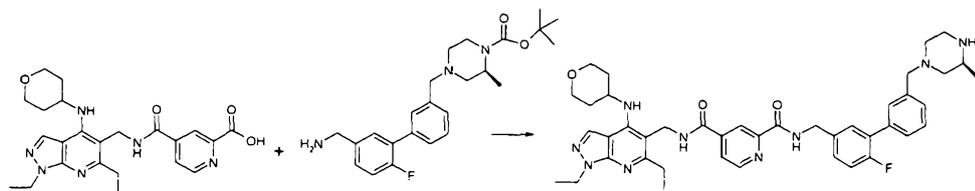
20

實例 150 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺



5 使用實例 146 中所述之步驟但使用 1-甲基哌啶取代 (2R,6S)-2,6-二甲基哌啶產生上述標題化合物。LC-MS  $m/z$  730 (M+H)<sup>+</sup>, 1.38 分鐘(滯留時間)。

實例 151 N<sup>4</sup>-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N<sup>2</sup>-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺



15 將 2-[[{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羧基]-4-吡啶甲酸(50 毫克, 0.110 毫莫耳)、(2S)-4-{{5'-[(胺甲基)-2'-氟-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(45.7 毫克, 0.110 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(50.3 毫克, 0.133  
20 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.046 毫升, 0.331 毫莫耳)在 DCM(3 毫升)中的混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止反應, 且用 DCM 萃取二次。將合併之

有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。然後將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。在 GeneVac 下乾燥產物部分而產生

5 生 (2S)-4-[(5'-{[(4-[(1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}氨基)羰基]-2-吡啶基}羰基) 氨基]甲基}-2'-氟-3-聯苯基) 甲基]-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2 毫升)中且在室溫下攪拌 2 小

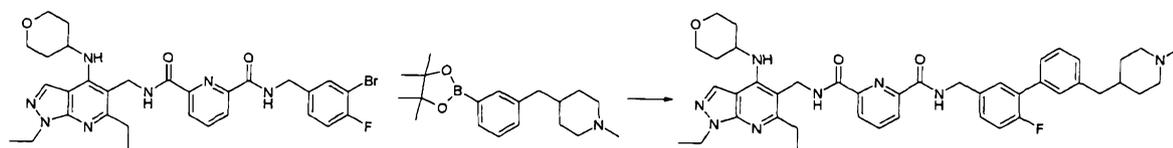
10 時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼，且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，

15 經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N<sup>4</sup>-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N<sup>2</sup>-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基) 甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺 (17 毫克, 20.1%)。LC-MS m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>, 0.77 分鐘(滯

20 留時間)。

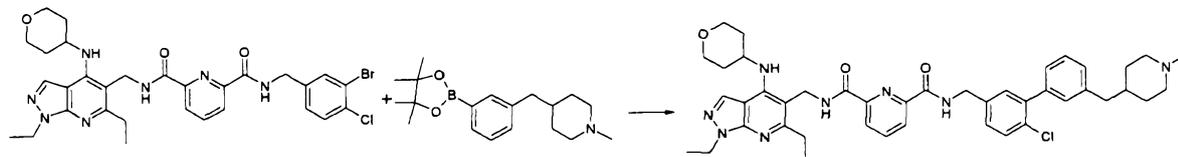
實例 152 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-氟-3'-[(1-甲基-4-哌啶基) 甲基]-3-聯苯基} 甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺

25



將 N-[(3-溴-4-氟苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四  
 氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲  
 基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.078 毫莫耳)、1-甲基  
 5 -4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]  
 甲基}哌啶(31.4 毫克, 0.078 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.90 毫  
 克, 0.235 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(5.73 毫克, 7.83 微莫  
 耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內  
 之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣  
 10 通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後在 Biotage 微波爐  
 中於標準吸收下在 100°C 加熱 10 分鐘。將粗混合物經  
 過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗  
 滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以  
 15 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10  
 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產  
 物部分合併並用飽和 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且將鹼  
 化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水  
 洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產  
 20 生呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺  
 基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-氟-3'-[(1-  
 甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯  
 胺(9 毫克, 15.4%)。LC-MS m/z 747 (M+H)<sup>+</sup>, 0.79 分鐘  
 (滯留時間)。

實例 153 N-({6-氯-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



5

10

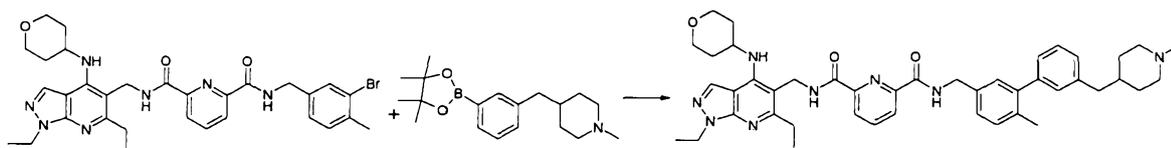
15

20

將 N-[(3-溴-4-氯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.076 毫莫耳)、1-甲基-4-{{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}哌啶(30.6 毫克, 0.076 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (24.27 毫克, 0.229 毫莫耳)和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.59 毫克, 7.63 微莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後在 Biotage 微波爐中於標準吸收下在  $100^\circ\text{C}$  加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70% $\text{CH}_3\text{CN}$  以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用飽和 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-({6-氯-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺

基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(10 毫克, 17.2%)。LC-MS  $m/z$  763  $M^+$ , 0.81 分鐘(滯留時間)。

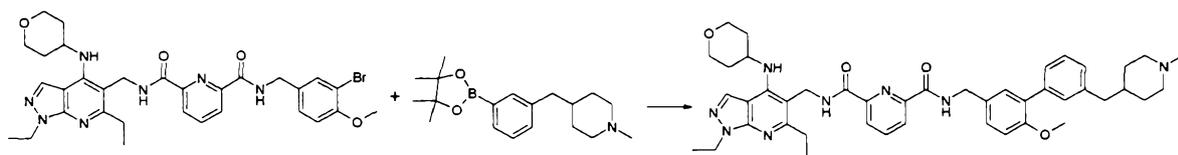
- 5 實例 154 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺



- 10 將 N-[(3-溴-4-甲基苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.079 毫莫耳)、1-甲基-4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基}甲基}哌啶(31.6 毫克, 0.079 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$
- 15 (25.05 毫克, 0.236 毫莫耳)和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.77 毫克, 7.88 微莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於  $100^\circ\text{C}$  下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗
- 20 混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70% $\text{CH}_3\text{CN}$  以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且

將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺(5 毫克, 8.54%)。LC-MS m/z 743 (M+H)<sup>+</sup>, 0.87 分鐘(滯留時間); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, °C D<sub>3</sub>OD) δ 1.24 - 1.30 (m, 5 H) 1.37 - 1.43 (m, 3 H) 1.54 - 1.78 (m, 5 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.98 - 2.08 (m, 2 H) 2.15 - 2.24 (m, 6 H) 2.53 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.76 - 2.82 (m, 2 H) 2.97 - 3.04 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.98 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 4.09 - 4.14 (m, 1 H) 4.41 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.96 - 7.34 (m, 7 H) 7.99 (s, 1 H) 8.15 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 8.25 - 8.31 (m, 1 H) 8.36 (dd, J=7.78, 1.00 Hz, 1 H)。

實例 155 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺

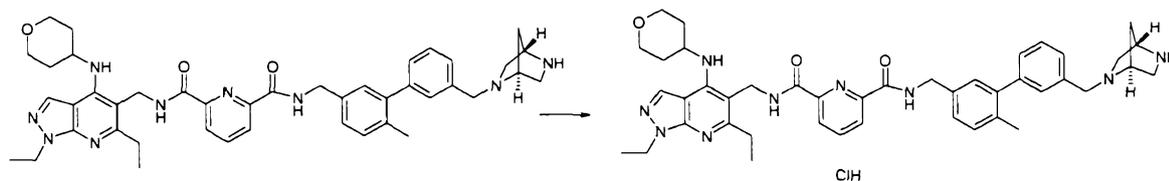


將 N-{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(50 毫克, 0.077 毫莫耳)、

1-甲基-4-{{3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基}甲基}哌啶(30.8 毫克, 0.077 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.44 毫克, 0.231 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(5.62 毫克, 7.69 微莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其除氣 5 分鐘且然後於 100°C 下在 Biotage 微波爐中於標準吸收將其加熱 10 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼, 且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺(7.5 毫克, 12.9%)。LC-MS m/z 759 (M+H)<sup>+</sup>, 0.77 分鐘(滯留時間); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, °CD<sub>3</sub>OD) δ 1.22 - 1.29 (m, 5 H) 1.39 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.49 - 1.76 (m, 5 H) 1.90 - 1.97 (m, 2 H) 1.99 - 2.05 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.51 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.78 - 2.84 (m, 2 H) 2.99 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 3.61 (td, J=11.42, 2.51 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.90 - 4.02 (m, 2 H) 4.12 - 4.19 (m, 1 H) 4.40 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 6.97 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.16 - 7.32 (m, 5 H) 7.98 (s,

1 H) 8.15 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=7.91, 1.13 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=7.78, 1.25 Hz, 1 H)。

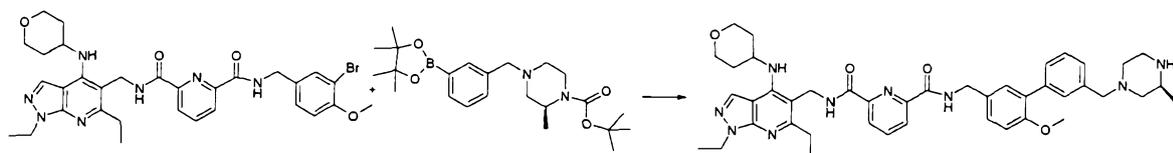
實例 156 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺鹽酸鹽



將 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(390 毫克, 0.526 毫莫耳)在乙醇(95 毫升)中的溶液加至 1N HCl(0.526 毫升, 0.526 毫莫耳)。將混合物在 RT 下攪拌 2 小時。在真空下將其濃縮, 將殘餘物再溶解於乙醇中並將其蒸發(將此重複三次)。然後加入 DCM: 己烷的 1:1 混合物(5 毫升)並濃縮(將此重複二次)。最後, 將固體(白色物質)在高真空下乾燥二天而產生呈固體的 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺鹽酸鹽(404 毫克, 99%)。LC-MS m/z 742 (M+H)<sup>+</sup>, 0.79 分鐘(滯留時間)。

實例 157 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺

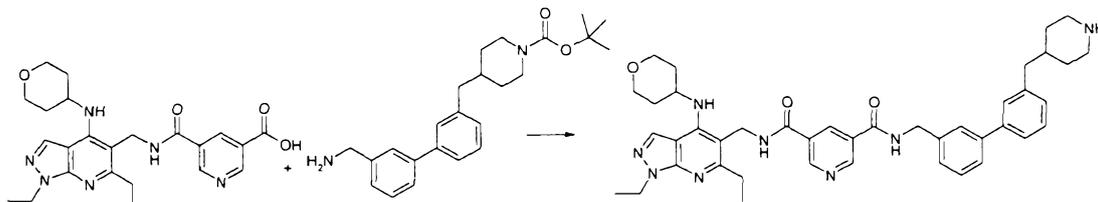
基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



- 5 將 N-{[3-溴-4-(甲氧基)苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(200 毫克, 0.307 毫莫耳)、(2S)-2-甲基-4-{[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(128
- 10 毫克, 0.307 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 毫克, 0.922 毫莫耳)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(22.49 毫克, 0.031 毫莫耳)的混合物稀釋於在 2-5 毫升 Biotage 微波反應管內之 1,4-二噁烷(3 毫升)和水(1 毫升)的混合物中。以氫氣通過混合物而將其
- 15 除氣 5 分鐘且然後在 Biotage 微波爐中於標準吸收下在 100°C 加熱 30 分鐘。將粗混合物經過 PL-Thiol MP SPE+ 過濾且然後用乙酸乙酯和水洗滌。將有機層在真空下濃縮而獲得粗殘餘物。將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 EZ2 GeneVac 蒸發器將產
- 20 物部分乾燥且然後合併而產生(2S)-4-{[5'-{[(6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]胺基)羰基]-2-吡啶基]羰基)胺基]甲基}-2'-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。將其再溶解於在 DCM 中之 25%TFA(2

毫升)並在室溫下攪拌 2 小時。在氮流下蒸發溶劑且然後將殘餘物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，  
 5 用在水中之 10 至 60%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼，且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和然後在真空下濃縮而產生呈固體的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(75 毫克，  
 10 32.1%)。LC-MS m/z 760 (M+H)<sup>+</sup>，0.80 分鐘(滯留時間)。

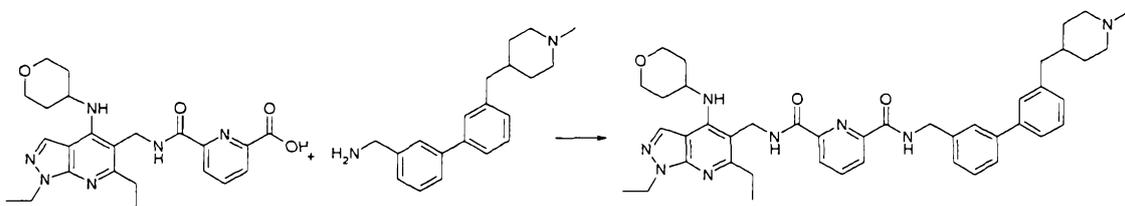
實例 158 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-3,5-吡啶二甲醯胺  
 15



將 5-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-3-吡啶甲酸(50 毫克，0.110 毫莫耳)、4-{{[3'-(胺甲基)-3-聯苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(42.0 毫克，0.110 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(50.3 毫克，0.133 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.046 毫升，0.331 毫莫耳)在 DCM 中的混合物於室溫下攪拌過週末。將反應用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止，並用 DCM 萃取

二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生殘餘物。然後將其以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。使用 GeneVac 將產物部分乾燥且然後合併而產生 4-[(3'-{[(5-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基)胺基]羰基]-3-吡啶基}羰基)胺基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯。然後將其溶解在 2 毫升之在 DCM 中的 25%TFA 中並在室溫下攪拌 3 小時。將粗產物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA)，用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併和用 1N NaOH 轉化成游離鹼，且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和在真空下濃縮至呈固體的 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-3,5-吡啶二甲醯胺(3.5 毫克，4.4%)。LC-MS m/z 715 (M+H)<sup>+</sup>，0.77 分鐘(滯留時間)。

實例 159 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺



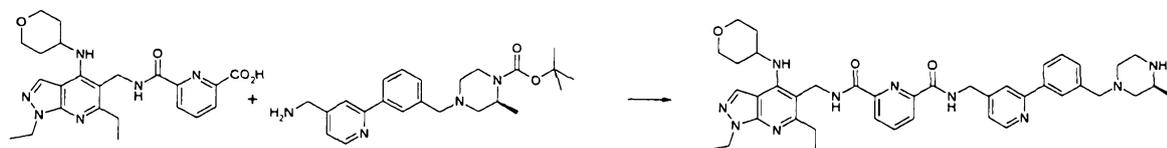
方法(A) 將 6-[[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-

基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(84 毫克, 0.186 毫莫耳)、4-{{3'-(胺甲基)-3-聯苯基]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(54.7 毫克, 0.186 毫莫耳)、HBTU(鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)(84 毫克, 0.223 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.129 毫升, 0.928 毫莫耳)在 DCM 中(3 毫升)的混合物在室溫下攪拌過夜。將粗混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 停止反應, 且用 DCM 萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌和然後在真空下濃縮而產生粗殘餘物。將粗產物以 Gilson HPLC(用在溶劑中之 0.1%TFA), 用在水中之 10 至 70%CH<sub>3</sub>CN 以 20 毫升/分鐘的流速溶析而純化。將產物部分合併, 用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 轉化成游離鹼且將鹼化之溶液用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和然後在真空下濃縮而產生呈白色固體的 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺(30 毫克, 22.2%)。LC-MS m/z 729 (M+H)<sup>+</sup>, 0.80 分鐘(滯留時間)。

20            方法(B) 在標題化合物的替代製備中, 將 1-{{3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲胺(28 毫克, 0.095 毫莫耳)、HBTU(42 毫克, 0.11 毫莫耳)和 Et<sub>3</sub>N(0.021 毫升, 0.15 毫莫耳)在 DCM 中(3 毫升)加至 6-{{([1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(45 毫克, 0.1 毫莫耳)在 DMSO(1 毫升)中的溶液。所得混合物

在室溫下攪拌18小時。將反應用H<sub>2</sub>O(2滴)停止，以Gilson HPLC(用0.1%TFA)純化，濃縮，再溶解於EtOAc中，用NaOH(1N)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮和用高真空油泵乾燥而提供呈白色固體之標題化合物38.5毫克(53%)。LC-MS m/z 729 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 160 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{2-(3-{{(3S)-3-甲基-1-哌啶基}甲基}苯基)-4-吡啶基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺

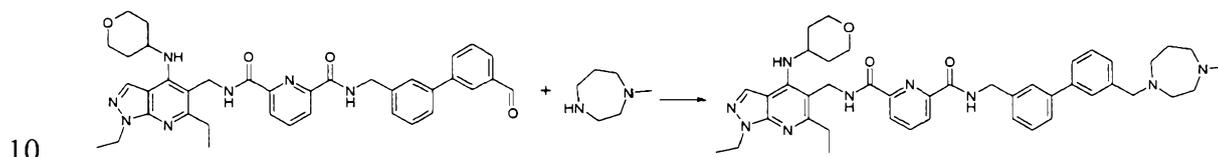


將(2S)-4-({3-[4-(胺甲基)-2-吡啶基]苯基}甲基)-2-甲基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(26.3 毫克，0.066 毫莫耳)、接著在二氯甲烷(DCM)中(663 微升)之 HBTU(30.2 毫克，0.080 毫莫耳)和 TEA(18.48 微升，0.133 毫莫耳)加至 6-[[{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}胺基]羰基]-2-吡啶甲酸(30 毫克，0.066 毫莫耳)而產生反應混合物，其在室溫下攪拌過夜。然後反應用 H<sub>2</sub>O(1 滴) 停止且使用 Glas-Col 除去溶劑。將粗產物再溶解於 MeOH/DMSO(1/1)中並以 Gilson HPLC(酸性條件)純化。產物部分以 GeneVac EZ-2 蒸發器蒸發。將在二氯甲烷(0.2 毫升)中之 TFA(0.102 毫升，1.33 毫莫耳)加至此物質並將其放置在 Glas-Col 蒸發器過夜。將其再溶解

於 MeOH/DMSO 中且使用 Gilson HPLC(酸性條件)純化。將產物部分以 GeneVac EZ-2 蒸發器蒸發，以胺筒鹼化而提供 19.1 毫克(37%)之標題化合物。LC-MS  $m/z$  731 (M+H)<sup>+</sup>。

5

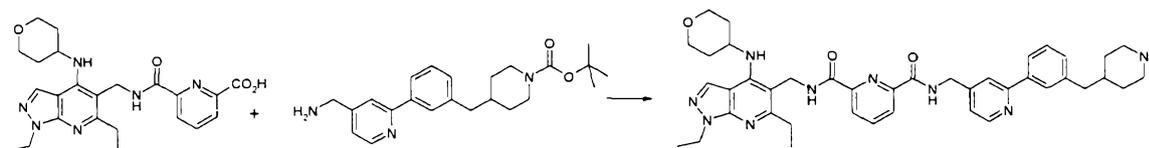
實例 161 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基六氫-1H-1,4-二氮吡-1-基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺



使用實例 146 中所述之步驟，但用 1-甲基六氫-1H-1,4-二氮吡取代 (2R,6S)-2,6-二甲基哌啶，產生上述標題化合物。LC-MS  $m/z$  744 (M+H)<sup>+</sup>，1.28 分鐘(滯留時間)。

15

實例 162 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({2-[3-(4-哌啶基甲基)苯基]-4-吡啶基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺



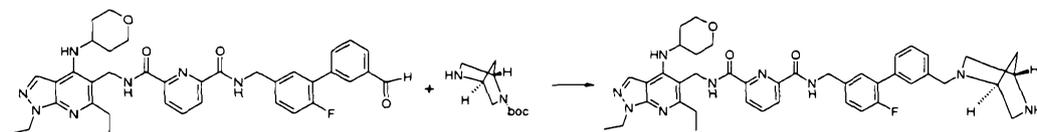
將 4-({3-[4-(胺甲基)-2-吡啶基]苯基}甲基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(42.2 毫克，0.110 毫莫耳)接著在二氯甲烷(DCM)(1105 微升)中之 HBTU(50.3 毫克，0.133 毫莫耳)和 TEA(30.8 微升，0.221 毫莫耳)加至 6-[[[1,6-

二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)羰基]-2-吡啶甲酸(50 毫克, 0.110 毫莫耳)而產生反應混合物。此混合物在室溫下攪拌過夜。然後反應用 H<sub>2</sub>O(1 滴)停止和以 Glas-Col 除去溶劑。

5 將粗產物再溶解於 MeOH/DMSO(1/1)中且使用 Gilson HPLC(酸性條件)純化。將含產物部分合併且以 GeneVac EZ-2 蒸發器蒸發。將在二氯甲烷(0.2 毫升)中之 TFA(0.170 毫升, 2.21 毫莫耳)加至此殘餘物並將混合物放置在 Glas-Col 蒸發器中過夜。然後將其再溶解於

10 MeOH/DMSO 中且使用 Gilson HPLC(酸性條件)純化。將含產物部分合併且以 GeneVac EZ-2 蒸發器蒸發, 以胺筒鹼化而提供 25.4 毫克(31%)的標題化合物。LC-MS m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>。

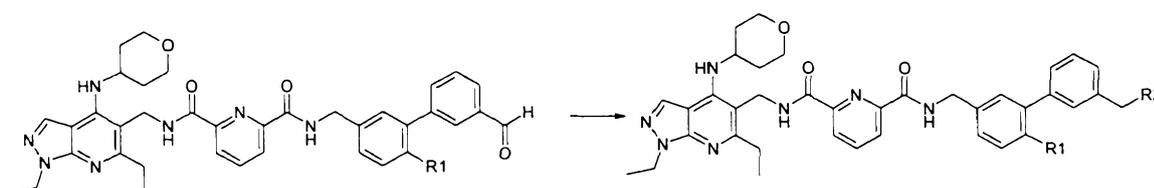
15 實例 163 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-氟-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



20 將 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-甲醯基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(50.0 毫克, 0.075 毫莫耳)稀釋於 DMSO(1.5 毫升)中並分配於包含 (1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸 1,1-二甲基

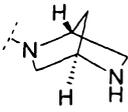
乙酯(0.226 毫莫耳)和乙酸(4.52 毫克, 0.075 毫莫耳)且  
 安裝磁攪拌子之 1 打蘭瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌  
 4 小時。加入 MP-B(OAc)<sub>3</sub>H(0.753 毫莫耳, 176 毫克)  
 且將溶液攪拌另 12 小時。過濾掉聚合物試劑且將  
 5 MeOH(2.0 毫升)和 1 滴濃 HCl 加至濾液。此溶液在 60C°  
 下加熱 12 小時。經由 Gilson HPLC(鹼性條件)完成純化  
 而提供 10.26 毫克(18.4%)之標題化合物。LC-MS m/z  
 746 (M+H)<sup>+</sup>, 0.69 分鐘(滯留時間)。

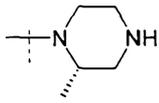
10 實施例 164-171。

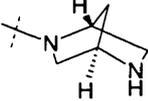


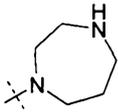
使用大批 (array) 化學, 依照如上述在  
 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-  
 15 氟-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃  
 -4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶  
 二甲醯胺(實例 163)製備中的步驟, 使一種適當醛與一  
 種適當胺反應而產生列於表 1 中之實施例 164-171。

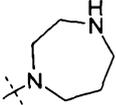
表 1. 實施例 164-171。

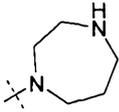
實施例	R1	R2	名稱	LC-MS	
				m/z (M +H) +	RT (分 鐘)
164	OMe		N- {[3'-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環 [2.2.1] 庚 -2-基 甲基]-6-(甲氧基)-3-聯苯基] 甲基 }-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-5-基] 甲基 }-2,6-吡啶二甲醯胺	758	1.34

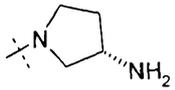
165	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-[(6-(甲 氧 基)-3'-{[(2S)-2 -甲基-1-哌啶 基]甲基}-3-聯 苯基) 甲 基]-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	760	1.36
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

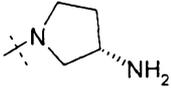
166	Me		<p>N-({3'-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環 [2.2.1]庚 -2-基 甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啉-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺</p>	742	1.37
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

167	F		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[6- 氟 -3'-( 六 氫 -1H-1,4-二氮吡 -1-基 甲 基 )-3- 聯 苯 基 ] 甲 基 }-2,6-吡啶二 甲 醯 胺</p>	748	0.7
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----

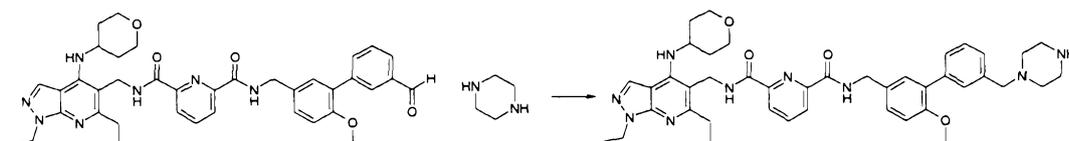
168	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[3'-( 六氫-1H-1,4-二 氮 呼 -1- 基 甲 基 )-6-( 甲 氧 基 )-3-聯 苯 基 ] 甲基}-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	760	1.32
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

169	Me		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[3'-( 六氫-1H-1,4-二 氮 呷 -1- 基 甲 基 )-6- 甲基 -3- 聯 苯 基 ] 甲 基 }-2,6-吡啶二 甲 醯 胺</p>	744	1.36
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

170	OMe		<p>N-{{3'-{{(3S)-3- -胺基-1-吡咯啉 基}甲基}}-6-(甲 氧基)-3-聯苯 基 ] 甲 基 }-N'-{{1,6- 二乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡唑 并[3,4-b]吡啶 -5-基 ] 甲 基 }-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	746	1.3
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----

171	Me		N-[(3'-{[(3S)-3- -胺基-1-吡咯啉 基]甲基}-6-甲 基-3-聯苯基)甲 基]-N'-{[1,6- 二乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡唑 并[3,4-b]吡啶 -5-基]甲 基}-2,6-吡啶二 甲醯胺	730	1.35
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

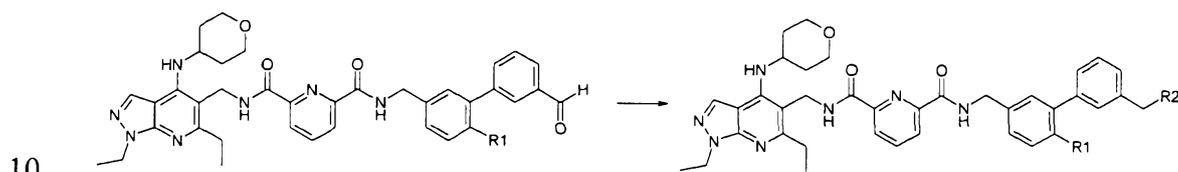
實例 172 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-甲醯基-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(40.0 毫克, 0.059 毫莫耳) 稀釋於 DMSO(1.5 毫升)且分配於包含哌

5 吡啶(0.178 毫莫耳)和乙酸(0.059 毫莫耳, 3.55 毫克)並安裝磁攪拌子之 1 打蘭瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 小時。加入 MP-B(OAc)<sub>3</sub>H(0.592 毫莫耳, 138 毫克)且將溶液攪拌另 12 小時。過濾掉聚合物試劑和經由 Gilson HPLC(鹼性條件)完成純化而提供 8.32 毫克的標題化合物(18.9%)。LC-MS m/z 746 (M+H)<sup>+</sup>, 1.27 分鐘(滯留時間)。

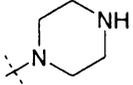
實施例 173-188。

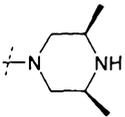


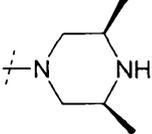
15 使用大批(array)化學, 依照如上述用於製備 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺(實例 172)的步驟, 使一種適當醛與一種適當胺反應而產生列於表 2 中之實施例 173-188。

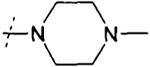
表 2. 實施例 173-188。

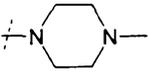
實施例	R1	R2	名稱	LC-MS	
				m/z (M+ H) <sup>+</sup>	RT ( 分 鐘)

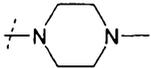
173	Me		<p>N-{{[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-{{[6- 甲 基 -3'-(1- 哌 啶 基 甲基)-3-聯苯 基 ] 甲基 }-2,6- 吡啶二甲醯胺</p>	730	1.29
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

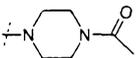
174	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[3'-{[( 3R,5S)-3,5- 二 甲基-1-哌啶基] 甲基 }-6-(甲氧 基)-3-聯苯基] 甲基 }-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	774	1.34
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

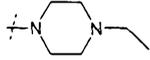
175	Me		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-[(3'-{[( 3R,5S)-3,5- 二 甲基-1-哌啶基] 甲基 }-6- 甲基 -3- 聯 苯 基 ) 甲 基]-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	758	1.36
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

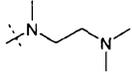
176	F		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-({6- 氟 -3'-[(4- 甲基 -1- 哌 啶 基 ) 甲 基]-3- 聯 苯 基 } 甲基)-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	748	0.74
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

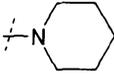
177	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-({6-(甲 氧基)-3'-[(4-甲 基-1-哌啶基)甲 基]-3-聯苯基} 甲基)-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	760	1.30
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

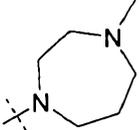
178	Me		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-({6- 甲 基 -3'-[(4- 甲基 -1- 哌 啶 基 ) 甲 基 ]-3- 聯 苯 基 } 甲基)-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	744	1.41
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

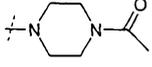
179	F		<p>N-({3'-[(4- 乙            醯基-1-哌啶基)            甲基]-6-氟-3-            聯苯基}甲            基)-N'-{[1,6-            二乙基-4-(四氫            -2H-吡喃-4-基            胺基)-1H-吡啶            并[3,4-b]吡啶            -5-基]甲            基}-2,6-吡啶二            甲醯胺</p>	776	0.73
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

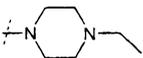
180	F		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基}-N'-({3'-[(4 -乙基-1-哌啶 基)甲基]-6-氟 -3-聯苯基}甲 基)-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	762	0.73
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

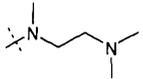
181	F		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-[(3'-{[[ 2-(二甲胺基)乙 基](甲基)胺基] 甲基 }-6-氟-3- 聯 苯 基 ) 甲 基]-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	750	0.7
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----

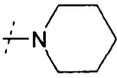
182	F		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 ] 甲 基 }-N'-{{6- 氟 -3'-(1- 哌 啶 基 甲 基 )-3- 聯 苯 基 ] 甲 基 }-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	733	0.76
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

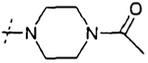
183	OMe		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 } 甲 基 }-N'-{{3'-[(4 - 甲 基 六 氫 -1H-1,4-二氮吡 -1- 基 ) 甲 基 ]-6-( 甲 氧 基)-3-聯苯基] 甲基 }-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	774	1.27
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

184	OMe		<p>N-{{3'-[(4- 乙 醯基-1-哌啶基) 甲基]-6-(甲氧 基)-3-聯苯基] 甲 基 }}-N'-{[1,6- 二乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ] 甲 基}-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	788	1.32
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

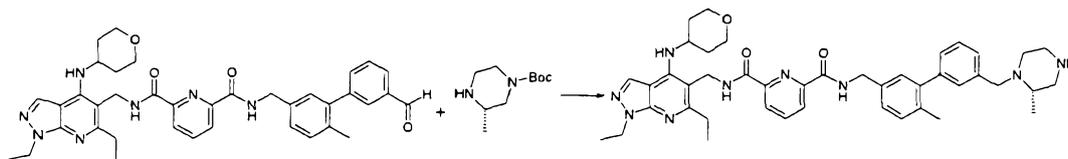
185	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[3'-[(4 -乙基 -1-哌啶 基)甲基]-6-(甲 氧基)-3-聯苯 基]甲基 }-2,6- 吡啶二甲醯胺</p>	774	1.31
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

186	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[3'-{[[ 2-(二甲胺基)乙 基](甲基)胺基] 甲基 }-6-(甲氧 基)-3-聯苯基] 甲基 }-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	762	1.24
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

187	OMe		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基 } 甲 基 }-N'-{{6-(甲 氧基)-3'-(1-哌 啶基甲基)-3-聯 苯 基 } 甲 基 }-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	745	1.46
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

188	Me		<p>N-({3'-[(4-乙          醯基-1-哌啶基)          甲基]-6-甲基          -3-聯苯基}甲          基)-N'-{[1,6-          二乙基-4-(四氫          -2H-吡喃-4-基          胺基)-1H-吡唑          并[3,4-b]吡啶          -5-基]甲          基}-2,6-吡啶二          甲醯胺</p>	772	1.41
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

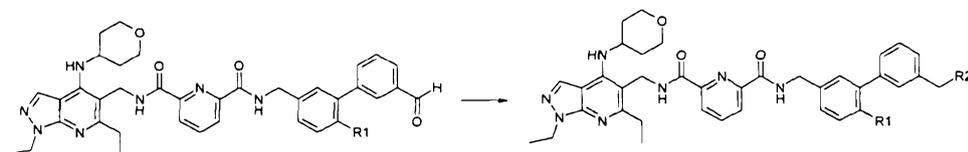
實例 189 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺



將 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-甲醯基-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(39.0 毫克, 0.059 毫莫耳)稀釋於 DMSO(1.5 毫升)中且分配於包含(3S)-3-甲

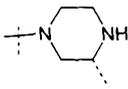
基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.177 毫莫耳，3.0 當量)和乙酸(3.55 毫克，0.059 毫莫耳)並安裝磁攪拌子之 1 打蘭瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 小時。加入 MP-B(OAc)<sub>3</sub>H(0.591 毫莫耳，138 毫克，10.0 當量)和將溶液攪拌另 12 小時。過濾掉聚合物試劑且將 MeOH(2.0 毫升)和 1 滴濃 HCl 加至該溶液。將溶液在 60°C 下加熱 12 小時。經由 Gilson HPLC(酸性條件)完成純化。將產物溶解在 3 毫升之 MeOH 中並通過 0.5 克胺管柱(用 8 毫升 MeOH 洗滌)而提供 14.5 毫克(33.03%)之標題化合物。LC-MS m/z 744 (M+H)<sup>+</sup>，1.43 分鐘(滯留時間)。

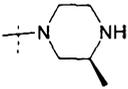
實施例 190-210。

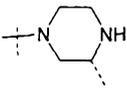


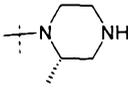
使用大批(array)化學，依照如上述在 N-[[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(實例 189)的製備中之步驟，使一種適當醛與一種適當胺反應而產生列於表 3 中之實施例 190-210。

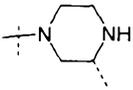
表 3. 實施例 190-210。

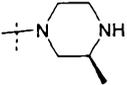
實施例	R1	R2	名稱	LC-MS	
				m/z (M+ H) <sup>+</sup>	RT (分 鐘)
190	Me		N- {[1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-[(6- 甲 基 -3'-{[(3R)-3- 甲 基 -1- 哌 啶 基 ] 甲 基 }-3- 聯 苯 基 ) 甲 基 ]-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺	745	0.82

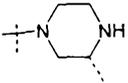
191	Me		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基] 甲 基 }-N'-[(6-甲基 -3'-{[(3S)-3-甲 基-1-哌啶基]甲 基}-3-聯苯基)甲 基]-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	745	0.83
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

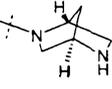
192	F		<p>N- {[1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-[(6- 氟 -3'-{[(3R)-3- 甲 基 -1- 哌 啶 基 ] 甲 基 }-3- 聯 苯 基 ) 甲 基 ]-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	749	1.32
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

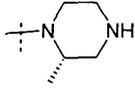
193	F		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺 基)}-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基]甲 基}-N'-[(6-氟 -3'-{[(2S)-2-甲 基-1-哌啶基]甲 基}-3-聯苯基)甲 基]-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	749	1.25
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

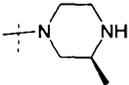
194	OMe		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基} 甲 基}-N'-[(6-(甲 氧 基)-3'-{[(3R)-3- 甲基-1-哌啶基] 甲基}-3-聯苯基) 甲基]-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	761	1.22
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

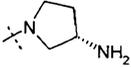
195	OMe		<p>N- {[1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺 基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-5- 基] 甲 基 }-N'-[(6-(甲 氧 基)-3'-{[(3S)-3- 甲基-1-哌啶基] 甲基}-3-聯苯基) 甲基]-2,6-吡啶 二甲醯胺</p>	761	1.37
-----	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

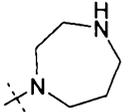
196	Cl		<p>N-[(6- 氯 -3'-{[(3R)-3- 甲 基-1-哌啶基]甲 基}-3-聯苯基)甲 基]-N'-{[1,6- 二 乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-5- 基]甲基}-2,6-吡 啶二甲醯胺</p>	764	1.31
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

197	Cl		<p>N-(6-氯 -3'-[(1R,4S)-2,5- 二氮雜雙環 [2.2.1]庚-2-基甲 基]-3-聯苯基}甲 基)-N'-{[1,6-二 乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-5- 基]甲基}-2,6-吡 啶二甲醯胺</p>	762	1.22
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

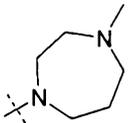
198	Cl		<p>N-[(6- 氯 -3'-{[(2S)-2- 甲 基-1-哌啶基]甲 基}-3-聯苯基)甲 基]-N'-{[1,6-二 乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-5- 基]甲基}-2,6-吡 啶二甲醯胺</p>	764	1.31
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

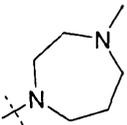
199	Cl		<p>N-[(6- 氯 -3'-{[(3S)-3- 甲 基-1-哌啶基]甲 基}-3-聯苯基)甲 基]-N'-{[1,6- 二 乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-5- 基]甲基}-2,6-吡 啶二甲醯胺</p>	764	1.31
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

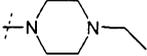
200	F		<p>N-[(3'-{[(3S)-3-            胺基-1-吡咯啉            基]甲基}-6-氟            -3-联苯基)甲            基]-N'-{[1,6-二            乙基-4-(四氢            -2H-吡喃-4-基            胺基)-1H-吡唑            并[3,4-b]吡啶-5-            基]甲基}-2,6-吡            啶二甲醯胺</p>	735	1.26
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

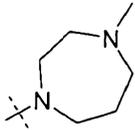
201	Cl		<p>N-{{6-氯-3'-(六          氢-1H-1,4-二氢          吡-1-基甲基)-3-          联苯基]甲          基}-N'-{{1,6-二          乙基-4-(四氢          -2H-吡喃-4-基          胺基)-1H-吡啶          并[3,4-b]吡啶-5-          基]甲基}-2,6-吡          啶二甲酰胺</p>	764	1.25
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

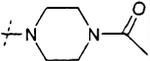
202	Cl		<p>N-[(3'-{[(3S)-3-            胺基-1-吡咯啉            基]甲基}-6-氯            -3-聯苯基)甲            基]-N'-{[1,6-二            乙基-4-(四氫            -2H-吡喃-4-基            胺基)-1H-吡啶            并[3,4-b]吡啶-5-            基]甲基}-2,6-吡            啶二甲醯胺</p>	750	1.37
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

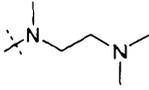
203	F		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺 基)}-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5- 基] 甲 基}-N'-({6-氟 -3'-[(4-甲基六 氫-1H-1,4-二氮 吡-1-基) 甲 基]-3-聯苯基}甲 基)-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	763	1.22
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

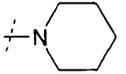
204	Me		<p>N-{{1,6-二乙基 -4-(四氢-2H-吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-({6-甲基 -3'-[(4-甲基六 氢 -1H-1,4-二氮 呼 -1- 基 ) 甲 基]-3-联苯基}甲 基)-2,6-吡啶二 甲酰胺</p>	759	1.25
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

205	Me		<p>N- {[1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-({3'-[(4- 乙 基 -1- 哌 啶 基) 甲 基]-6- 甲 基 -3- 聯 苯 基 } 甲 基 )-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	759	1.38
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

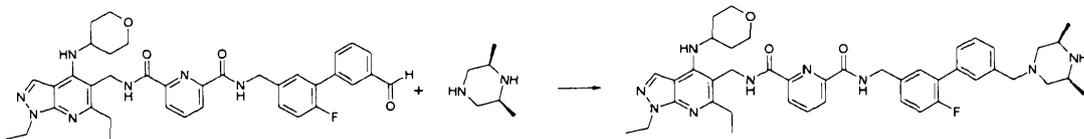
206	Cl		<p>N-({6-氯-3'-[(4-甲基六氢-1H-1,4-二氮吡-1-基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺</p>	778	1.32
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

207	Cl		<p>N-({3'-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-6-氯-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺</p>	792	1.41
208	Cl		<p>N-({6-氯-3'-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-3-联苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲酰胺</p>	778	1.36

209	Cl		<p>N-[(6- 氯 -3'-{[[2-(二甲胺 基)乙基](甲基) 胺基]甲基}-3-聯 苯 基 ) 甲 基]-N'-{[1,6-二 乙基-4-(四氫 -2H-吡喃-4-基 胺基)-1H-吡啶 并[3,4-b]吡啶-5- 基]甲基}-2,6-吡 啶二甲醯胺</p>	766	1.27
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

210	Cl		N-{{6- 氯 -3'- (1- 哌啶基 甲基)-3- 聯 苯 基 } 甲 基 }-N'-{{1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 } 甲 基 }-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺	749	1.48
-----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

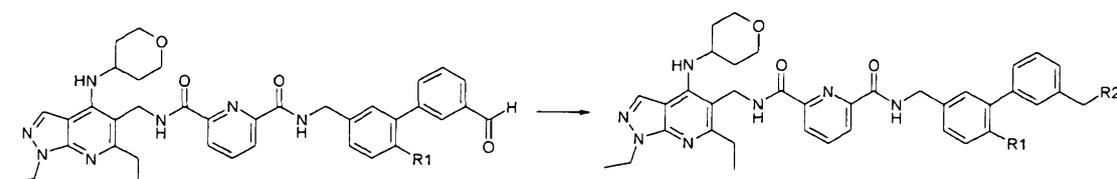
實例 211 N-{{1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 } 甲 基 }-N'-{{3'-{{(3R,5S)-3,5- 二 甲 基 -1- 哌 啶 基 } 甲 基 }-6- 氯 -3- 聯 苯 基 } 甲 基 }-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺



將 N-{{1,6- 二 乙 基 -4-( 四 氫 -2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 } 甲 基 }-N'-{{(6- 氯 -3'- 甲 醯 基 -3- 聯 苯 基 ) 甲 基 }-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺 (0.059 毫 莫 耳) 稀 釋 於 DMSO (1.5 毫 升) 中 且 分 配 於 包 含 (2R,6S)-2,6- 二 甲 基 哌 啶 (0.177 毫 莫 耳, 3.0 當 量) 和 乙 酸 (3.55 毫 克, 0.059 毫

莫耳)並安裝磁攪拌子之 1 打蘭瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 小時。加入 MP-B(OAc)<sub>3</sub>H(0.591 毫莫耳, 138 毫克, 10.0 當量)和將溶液攪拌另 12 小時。過濾聚合物試劑。經由 Gilson HPLC(酸性條件)完成純化。將產物溶解在 3 毫升之 MeOH 中並通過 0.5 克胺管柱(用 8 毫升之 MeOH 洗滌)而提供 29.9 毫克的標題化合物(66.5%)。LC-MS m/z 763 (M+H)<sup>+</sup>, 1.31 分鐘(滯留時間)。

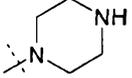
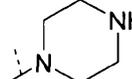
### 實施例 212-217

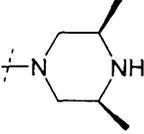


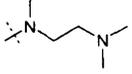
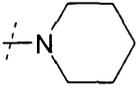
使用大批(array)化學，依照如上用於製備 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-[[3'-{{(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基}甲基}-6-氟-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺(實例 211)的步驟，使一種適當醛與一種適當胺反應而產生列於表 4 中之實施例 212-217。

表 4. 實施例 212-217。

實施例	R1	R2	名稱	LC-MS	
				m/z (M+H) <sup>+</sup>	RT (分鐘)

212	F		<p>N- {[1,6- 二 乙 基 -4-(四 氫-2H-吡 喃 -4-基 胺 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{[6- 氟 -3'-(1- 哌 啶 基 甲 基)-3- 聯 苯 基] 甲 基 }-2,6-吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	735	1.26
213	Cl		<p>N- {[6- 氟 -3'-(1- 哌 啶 基 甲 基)-3- 聯 苯 基 ] 甲 基 }-N'-{[1,6- 二 乙 基 -4-(四 氫-2H- 吡 喃 -4- 基 胺 基 )-1H- 吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5-基] 甲 基 }-2,6-吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	751	1.28

214	Cl		<p>N-[(6- 氯 -3'-{[(3R,5S)-3,5- 二甲基-1-哌啶基] 甲基}-3-聯苯基) 甲基]-N'-{[1,6-二 乙基-4-(四氫-2H- 吡喃-4-基胺 基)-1H-吡啶并 [3,4-b]吡啶-5-基] 甲基}-2,6-吡啶二 甲醯胺</p>	778	1.35
215	Cl		<p>N-({6- 氯 -3'-[(4- 甲基-1-哌啶基)甲 基]-3-聯苯基}甲 基)-N'-{[1,6-二乙 基-4-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺基)-1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基}-2,6-吡啶二甲 醯胺</p>	764	1.38

216	Me		<p>N-{{1,6- 二 乙 基 -4-(四 氫-2H-吡 喃 -4-基 胺 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-[[3'-{{[2-( 二 甲 胺 基 ) 乙 基 ](甲 基)胺 基]甲 基 }-6- 甲 基 -3- 聯 苯 基 ) 甲 基 ]-2,6- 吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	749	1.30
217	Me		<p>N-{{1,6- 二 乙 基 -4-(四 氫-2H-吡 喃 -4-基 胺 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-b] 吡 啶 -5- 基 ] 甲 基 }-N'-{{[6- 甲 基 -3'-(1- 哌 啶 基 甲 基 )-3- 聯 苯 基 ] 甲 基 }-2,6-吡 啶 二 甲 醯 胺</p>	729	1.50

全部出版品，包括但不限於此專利說明書中所引用的專利及專利申請案，以引方式合併於本文中，如同各獨立的出版品是明確地且獨立地指出而以完整說明引方式合併於本文中。

5            上列說明完全揭示本發明包括其較佳具體實例，本文中明確揭示的具體實例之修正及改良在下列申請專利範圍內。無須進一步費心，咸信熟諳此藝者使用上述說明可利用本發明至其最完整的程度。因此，本文中的實施例僅是用於說明且不能以任何方式限制本發明之  
10           範圍。本發明之其中主張獨特性質或優點的具體實例係定義如下。

**【圖式簡單說明】**

無

15           **【主要元件符號說明】**

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98103478

Co7D 471/04

(2006.01)

※申請日：98.2.9

※IPC 分類：

A61K31/519 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

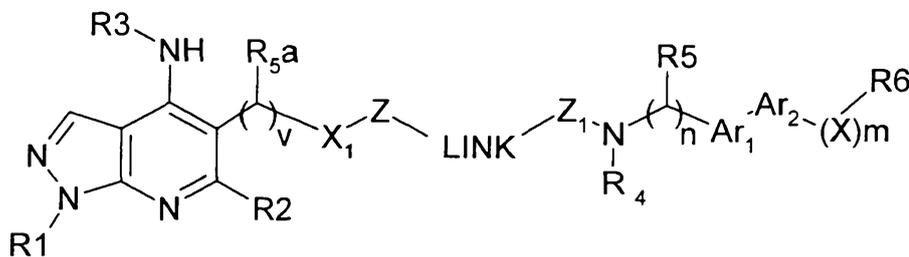
一、發明名稱：(中文/英文)

雙重藥效團 - PDE4-蕁毒鹼拮抗劑(一) A61P11/06 (2006.01)

DUAL PHARMACOPHORES - PDE4-MUSCARINIC  
ANTAGONISTICS

二、中文發明摘要：

本發明係有關新穎式(I)之化合物和其醫藥上可接受的鹽、

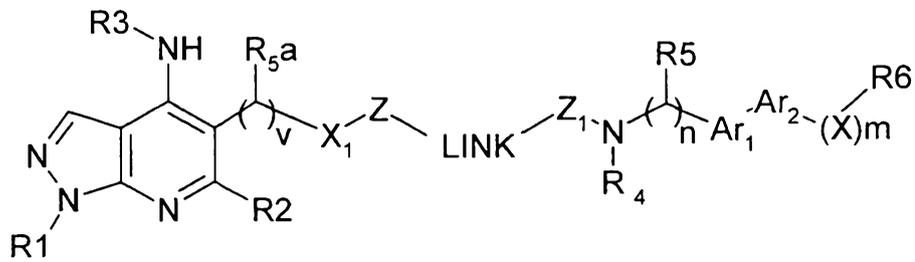


醫藥組成物及彼等作為具有抵抗 PDE4 和蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)之抑制活性的雙重藥效團且因此可用於治療呼吸道疾病之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to novel compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof,

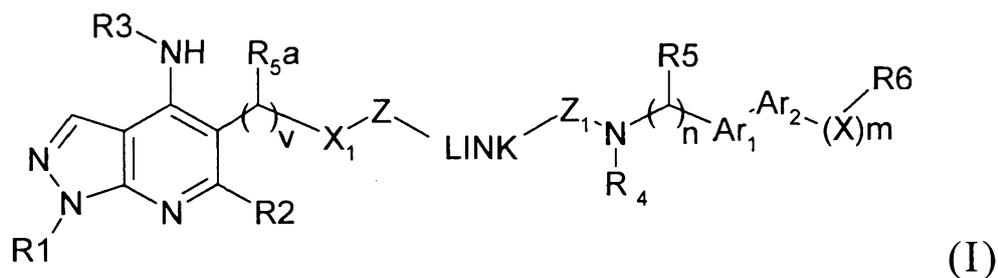
201000476



pharmaceutical compositions and their use as dual chromophores having inhibitory activity 抵抗 PDE4 and muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs), and thus being useful for treating respiratory diseases.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



其中

5 LINK 為

$$((\text{CReRe})_{s3}-(\text{CRf}=\text{CRf})_{v1}-(\text{CRgRg}))_{s4}-\text{X}_3-((\text{CReRe})_{t2}-(\text{CRf}=\text{CRf})_{v2}-(\text{CRgRg}))_{t3}$$
X<sub>1</sub> 為氧或 N(R<sub>4a</sub>)；X<sub>3</sub> 為視需要經取代之雜芳基環；10 R<sub>4a</sub> 為氫、甲基或乙基；R<sub>5a</sub> 為氫、甲基或乙基；Z 係選自由 C(O)、S(O)<sub>q</sub>、C(O)NH、及 C(O)O 所組成之群組；15 Z<sub>1</sub> 係選自由 C(O)、S(O)<sub>q</sub>、HNC(O)、及 OC(O) 所組成之群組；

n 為具有 1、2 或 3 之值的整數；

m 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

q 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

v 為具有 1 至 5 之值的整數；

20 v<sub>1</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數；v<sub>2</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數；s<sub>3</sub> 為 0 或整數 1 至 5；s<sub>4</sub> 為 0 或 1 至 5 之整數；

$t_2$  為 0 或 1 至 5 之整數；

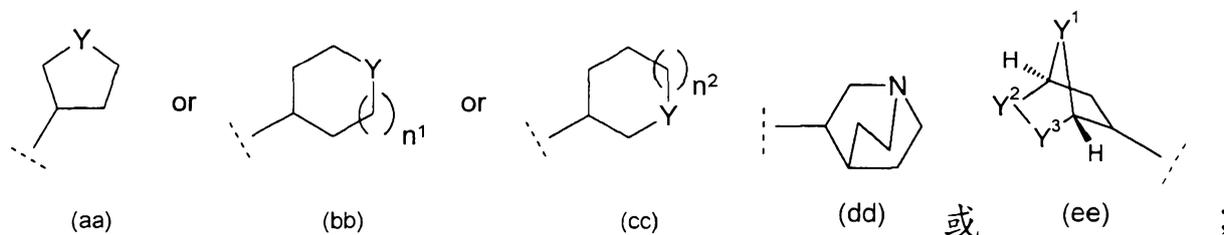
$t_3$  為 0 或 1 至 5 之整數；

Re、Rf、和 Rg 在每次出現時係獨立選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

5 R<sup>1</sup> 係選自由 C<sub>1-3</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub> 氟烷基、及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 所組成之群組；

R<sup>2</sup> 係選自由氫原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 氟烷基、環丙基、環丁基、及(環丙基)甲基-所組成之群組；

10 R<sup>3</sup> 係選自由視需要經取代之 C<sub>4-7</sub> 環烷基、視需要經取代之單-不飽和-C<sub>5-7</sub> 環烯基、視需要經取代之亞式 (aa)、(bb)或(cc)之雜環基，和亞式(dd)、和(ee)之雙環基所組成之群組；



$n^1$  為具有 1 或 2 之值的整數；

15  $n^2$  為具有 1 或 2 之值的整數；

Y 為 O、S、SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>10a</sup>；

R<sup>10a</sup> 為氫原子(H)、甲基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)-甲基或 C(O)-C<sub>1</sub> 氟烷基；

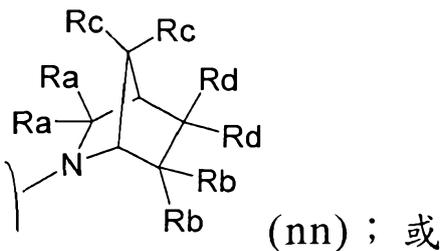
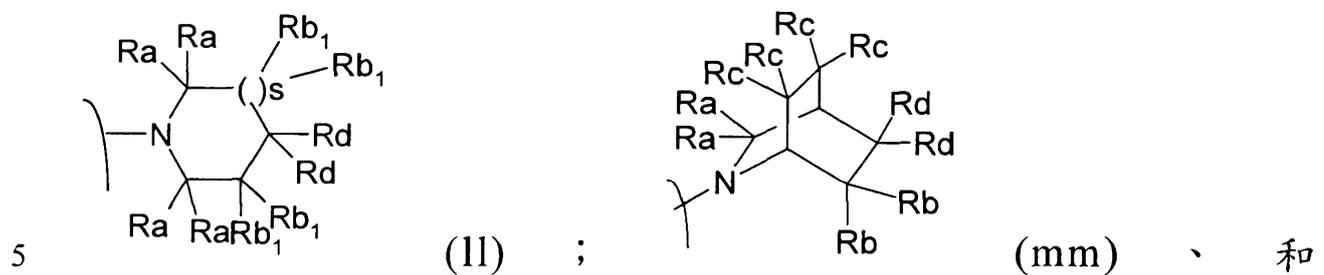
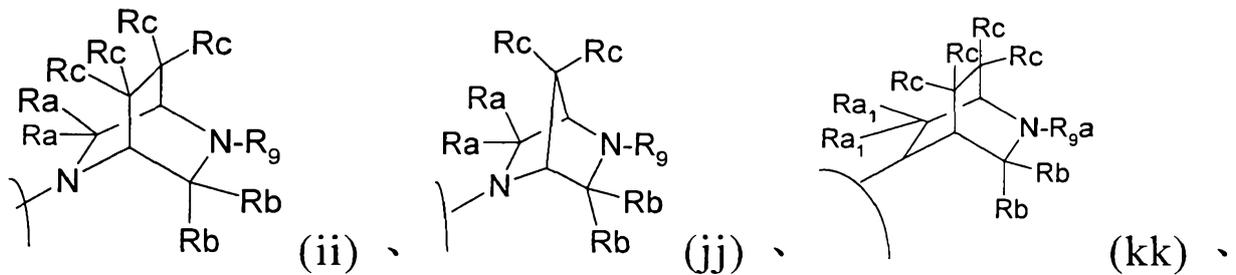
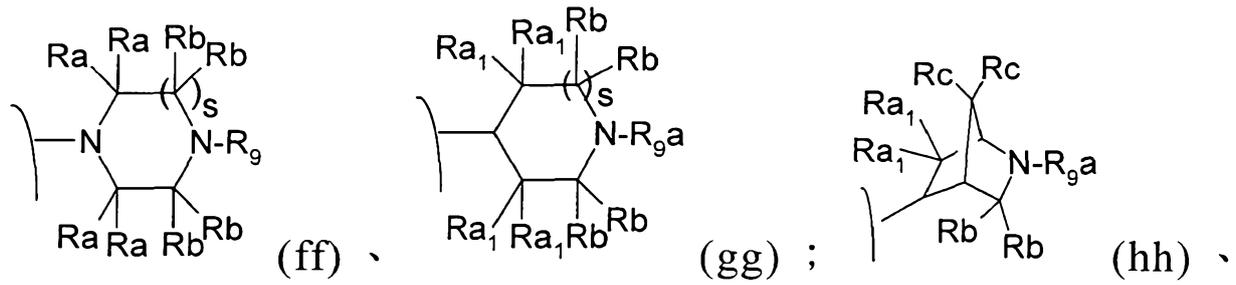
20 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 獨立地為 CH<sub>2</sub> 或氧，其限制條件為不超過一個 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 為氧；

及其中當 R<sup>3</sup> 為 C<sub>4-7</sub> 環烷基時，其在環碳上視需要經一或二個獨立地選自側氧(=O)；OH；甲氧基；C<sub>1</sub> 氟烷氧基；NH<sub>2</sub>；C<sub>1-2</sub> 烷基；C<sub>1</sub> 氟烷基；-CH<sub>2</sub>OH；-CH(Me)OH；

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-C(O)OH；-C(O)NHR<sup>24</sup>，  
 其中 R<sup>24</sup> 為 H 或甲基；-C(O)甲基；氟；羥亞胺基  
 (=N-OH)；或(C<sub>1-2</sub> 烷氧基)亞胺基(=N-OR<sup>26</sup>，其中 R<sup>26</sup>  
 為 C<sub>1-2</sub> 烷基)之取代基取代；

- 5 及其中任何 OH、甲氧基、氟烷氧基或 NH<sub>2</sub> 取代基不鍵  
 結至該鍵結至式(I)之-NH-基的 R<sup>3</sup> 環碳；和 C<sub>4-7</sub> 環烷  
 基之環碳上的任何 OH、甲氧基、氟烷氧基  
 -CH<sub>2</sub>OH-CH(Me)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或  
 -C(O)OH 取代基係在 R<sup>3</sup> 環丁基環之 3-位置；或在 R<sup>3</sup>  
 10 環戊基環之 3-或 4-位置；或在 R<sup>3</sup> 環己基環之 3-、4-或  
 5-位置；或在 R<sup>3</sup> 環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置；  
 及如果 C<sub>4-7</sub> 環烷基在環碳上經-C(O)NHR<sup>24</sup> 或-C(O)甲  
 基取代基取代，則其係在 R<sup>3</sup> 環丁基環之 3-位置；或在  
 R<sup>3</sup> 環戊基環之 3-或 4-位置；或在 R<sup>3</sup> 環己基環之 4-位  
 15 置；或在 R<sup>3</sup> 環庚基環之 3-、4-、5-或 6-位置(其中，就  
 此而言，R<sup>3</sup> 環烷基環之 1-位置被認是至式(I)中-NH-之  
 連接點，也就是連接至式(I)中之-NH-的環原子)；  
 及其中，當 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)  
 之雜環基時，則 R<sup>3</sup> 為在環碳上視需要經一個或二個側  
 20 氧(=O)取代基取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基；  
 及其中，當 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之單-不飽和-C<sub>5-7</sub> 環烯  
 基時，則環烯基在環碳上視需要經一個為氟或甲基之取  
 代基取代，和鍵結至式(I)之-NH-基的 R<sup>3</sup> 環碳不參與環  
 烯基雙鍵中；  
 25 Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 係獨立地選自由視需要經取代之苯基和視需  
 要經取代之單環雜芳基所組成之群組；

R<sub>6</sub> 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>，或為亞式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 之雜環基：



R<sub>6</sub> 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 員環或對應包含一或二個氮的雙環；

10 R<sub>9</sub> 係選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1</sub>-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1</sub>-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C<sub>1</sub>-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1</sub>-2 烷基、及 C(O)C<sub>1</sub>-2 烷基所組成之群組；

R<sub>9a</sub> 係選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1</sub>-6 烷基、視需要

經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、及 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；

5 Rd 在每次出現時係獨立選自由氫、羥基、視需要經取代之 C1-6 烷基、胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、=O、C(O)C1-2 烷基、  
10 OC(O)R<sub>17</sub>、及 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> 所組成之群組；

R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R<sub>17</sub> 在每次出現時係獨立選自由視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C3-7 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、雜環、視需要經取代之雜環、視  
15 需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>a</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、  
20 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要  
25 經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>a1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取

代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>b</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>b1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取代之 C1-4 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C1-4 烷基、S(O)<sub>q</sub>C1-4 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C1-4 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基所組成之群組；

R<sub>c</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R10 在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；

R13a 係選自氫或 C1-2 烷基；

R13 係獨立地選自由氫、C1-2 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、  
-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OH、及=O 組成之群組；

5 X 為 (C(R13))<sub>p</sub> 或 (CR<sub>e</sub>R<sub>e</sub>)<sub>s1</sub>-X<sub>2</sub>-(CR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>)<sub>s2</sub>；

X<sub>2</sub> 為 NR13a、O、S(O)<sub>m</sub> 或 C(O)；

s 為 0 或為具有 1 或 2 之值的整數；

s1 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數；

10 s2 為 0 或具有 1 至 2 之值的整數，其限制條件為當 R6  
為亞式 (ff)、(ii)、(jj) 和 (ll) 之雜環基、及 X<sub>2</sub> 為 NR13a、  
O 或 S(O)<sub>m</sub> 和 m 為 0 或 1 時，則 s2 為 1 或 2 或 X 為  
(CH(R13))<sub>p</sub>；

p 為具有 1 或 2 之值的整數；

t 為具有 1 至 4 之值的整數；

15 t1 為 0 或具有 1 至 4 之值的整數；

R11 和 R12 係獨立地選自氫或 C1-4 烷基；

20 R4 和 R5 係各自獨立地選自由氫、視需要經取代之 C1-4  
烷基、視需要經取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、視需要經取代之  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需  
要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之烯基、視  
需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、  
視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4  
烷基所組成之群組；

R7 係選自氫或視需要經取代之 C1-4 烷基；

25 R8 為 (CR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>)<sub>t</sub> - NR11R12 或 (CR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>)<sub>t1</sub> - R<sub>14</sub>；

Rd1 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之

C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜環所組成之群組；及

R<sub>14</sub> 係選自由 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、視需要經取代之雜環、及視需要經取代之雜芳基部分所組成之群組；  
5 或其醫藥上可接受的鹽。

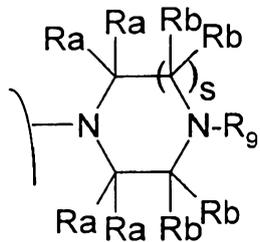
2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>，和 R<sub>8</sub> 為 (CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 或 (CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t1</sub>-R<sub>14</sub>。

10 3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R<sub>14</sub> 為乙基、環丙基、環戊基、環己基、視需要經取代之哌啶基、視需要經取代之側氧六氫-1H-氮呋、視需要經取代之 3'-[(1-氮雜雙環-[2.2.2]辛-3-基)、視需要經取代之吡啶基或視需要經取代之嘧啶基。

15 4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 為亞式(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)或(nn)之雜環基。

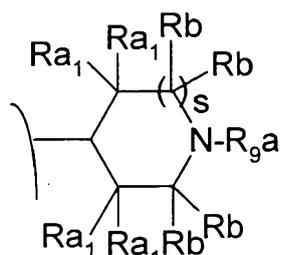
20 5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C<sub>5-7</sub> 員環或包含一或二個氮的對應雙環。

25 6. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 為亞式



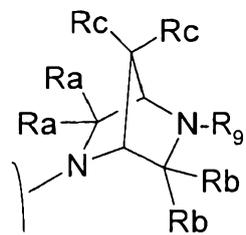
之雜環基，及 Ra 為氫、s 為 1 或 2，  
Rb 為氫或甲基和 R9 為氫或甲基。

5 7. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R6  
為亞式



之雜環基；Ra1 為氫，s 為 1，Rb 為  
氫，及 R9a 為氫或甲基。

10 8. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R6  
為亞式



之雜環基；Ra 為氫、s 為 1，Rb 為氫、  
Rc 為氫，及 R9 為氫或甲基。

15 9. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其  
中 R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-3</sub> 烷基。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R<sup>1</sup>

為乙基。

11. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基。

5

12. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R<sup>2</sup> 為乙基。

10

13. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之亞式(aa)、(bb)或(cc)之雜環基或亞式(dd)或(ee)之雙環基。

14. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R<sup>3</sup> 為嗎福啉基。

15

15. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 獨立地為視需要經取代之苯基。

20

16. 根據申請專利範圍第 15 項之化合物，其中 Ar<sub>2</sub> 為苯基和 Ar<sub>1</sub> 為苯基或經鹵素、烷基、烷氧基或氰基取代之苯基。

17. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Z 和 Z<sub>1</sub> 皆為 C(O)。

25

18. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其

中  $X_3$  為選自由吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩基、吡咯、1,4-二噁英並(dioxino)[2,3-c]吡咯、及苯并咪唑所組成之群組的視需要經取代之雜芳基。

5            19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中  $X_3$  為視需要經取代之 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

10            20. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中  $X_3$  為視需要經取代之呋喃、噻吩基、嘧啶、吡咯環、1,4-二噁英並[2,3-c]吡咯或苯并咪唑。

21. 根據申請專利範圍第 18 至 20 項之化合物，其中  $s_2$ 、 $v_1$ 、 $s_4$ 、 $t_2$ 、 $v_2$  和  $t_3$  全部為零。

15            25. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中  $X_1$  為  $N(R_{4a})$ 。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中  $R_{4a}$  為氫或甲基。

20            24. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中  $v$  為 1。

25. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為：

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,4-雙(甲氧基)-2,5-咪喃二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,3-二氫-6H-[1,4]二噁英並[2,3-c]吡咯-5,7-二甲醯胺；

15 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,5-噻吩二甲醯胺；

20 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-3,5-吡啶二甲醯胺；

25 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-{{6-氟-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-N'-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{6-甲基-3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{(3S)-3-甲基-1-哌啶基}甲基)-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{(3S)-3-甲基-1-哌啶基}甲基)-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-{{3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基}甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-{{1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲基}-N'-[(3'-{(3R)-3-甲基-1-哌啶基}甲基)-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N<sup>2</sup>-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N<sup>4</sup>-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺；

15 N-({6-氟-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N<sup>4</sup>-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N<sup>2</sup>-[(6-氟-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,4-吡啶二甲醯胺；

25 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-氟-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-({6-氟-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲

基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-甲基-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-(甲氧基)-3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺鹽酸鹽；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-(4-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-3,5-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[2-(3-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}苯基)-4-吡啶基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-甲基六氫-1H-1,4-二氫吡-1-基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({2-[3-(4-哌啶基甲基)苯基]-4-吡啶基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-({3'-[(1S,4S)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-氟-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-({3'-[(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-(甲氧基)-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-({3'-[(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[6-甲基-3'-(1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[3'-{{(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{[3'-{{(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{6-氟-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{6-(甲氧基)-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{6-甲基-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{{3'-[(4-乙醯基-1-哌啶基)甲基]-6-氟-3-聯苯基}甲基)-N'-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-{{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{{3'-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-6-氟-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[(3'-{[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-6-氟-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺} ;

5 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-氟-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

10 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-[(4-甲基六氫-1H-1,4-二氮呋-1-基)甲基]-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

15 N- {[3'-[(4-乙醯基-1-哌啶基)甲基]-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

20 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-{[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-6-(甲氧基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

25 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺 ;

N-({3'-[(4-乙醯基-1-哌啶基)甲基]-6-甲基-3-聯苯

基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-甲基-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-氟-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-[(6-(甲氧基)-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-[(6-氯-3'-{[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-({6-氯-3'-[(1R,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-[(6-氯-3'-{[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-[(6-氯-3'-{[(3S)-3-甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-[(3'-{[(3S)-3-胺基-1-吡咯啶基]甲基}-6-氯-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[6-氯-3'-(六氫-1H-1,4-二氮呋-1-基甲基)-3-聯苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-[(3'-{[(3S)-3-胺基-1-吡咯啶基]甲基}-6-氯-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺

基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-氟-3'-[(4-甲基六氫  
 -1H-1,4-二氮呷-1-基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二  
 甲醯胺；

10 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({6-甲基-3'-[(4-甲基六  
 氫-1H-1,4-二氮呷-1-基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶  
 二甲醯胺；

N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-({3'-[(4-乙基-1-哌啶基)  
 甲基]-6-甲基-3-聯苯基}甲基)-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-({6-氟-3'-[(4-甲基六氫-1H-1,4-二氮呷-1-基)甲  
 基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃  
 -4-基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶  
 二甲醯胺；

20 N-({3'-[(4-乙醯基-1-哌啶基)甲基]-6-氟-3-聯苯基}  
 甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-  
 吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-({3'-[(4-乙醯基-1-哌啶基)甲基]-6-氟-3-聯苯基}  
 甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-  
 吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-({6-氟-3'-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲  
 基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡  
 唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-[(6-氯-3'-{[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N-{[6-氯-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

10 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-6-氯-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-氯-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

15 N-{[6-氯-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

20 N-[(6-氯-3'-{[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啶基]甲基}-3-聯苯基)甲基]-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

N-({6-氯-3'-[(4-甲基-1-哌啶基)甲基]-3-聯苯基}甲基)-N'-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

25 N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[3'-{[2-(二甲胺基)乙

基](甲基)胺基]甲基}-6-甲基-3-聯苯基)甲基]-2,6-吡啶二甲醯胺；

5 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

26. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為  
10 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺，或其鹽。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其為  
15 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺。

28. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其為  
20 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

29. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其為  
25 N- {[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-甲基-3'-(1-哌啶基甲

基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺鹽酸鹽。

5 30. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為  
N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并  
[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲  
基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺或其鹽。

10 31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其為  
N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并  
[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲  
基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺。

15 32. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其為  
N-{[1,6-二乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-1H-吡啶并  
[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-N'-{[6-(甲氧基)-3'-(4-哌啶基甲  
基)-3-聯苯基]甲基}-2,6-吡啶二甲醯胺或其醫藥上可接  
受的鹽。

20 33. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第  
1-32 項中任一項之化合物及醫藥上可接受的載劑或稀  
釋劑。

25 34. 一種根據申請專利範圍第 1-32 項中任一項之化  
合物之用途，其用於製造供治療需要其之病患的呼吸道  
疾病之藥劑。

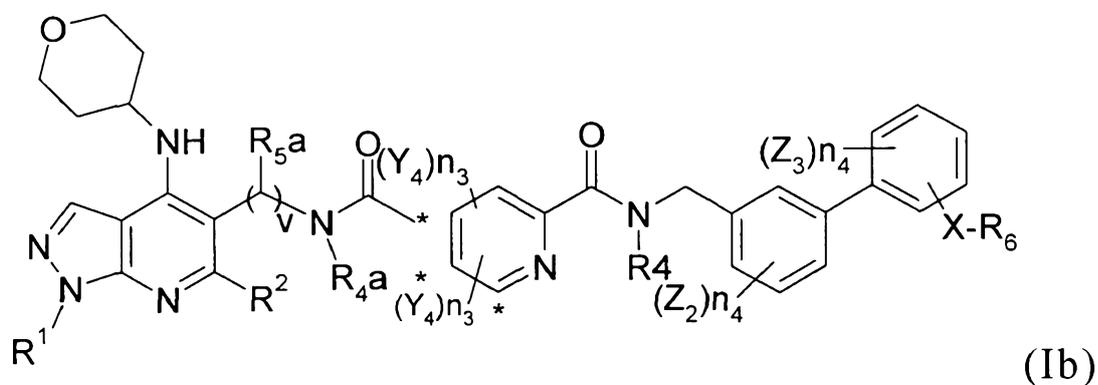
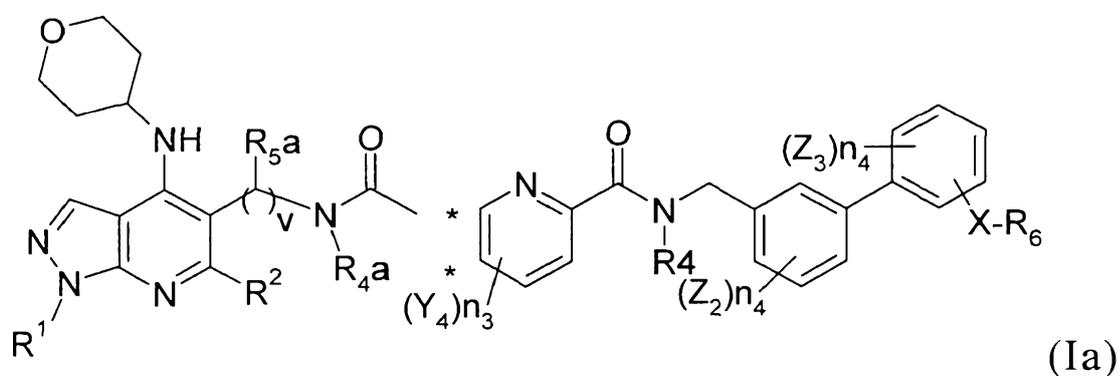
35. 根據申請專利範圍第 34 項之用途，其中呼吸道疾病為氣喘、慢性阻塞性肺病或鼻炎。

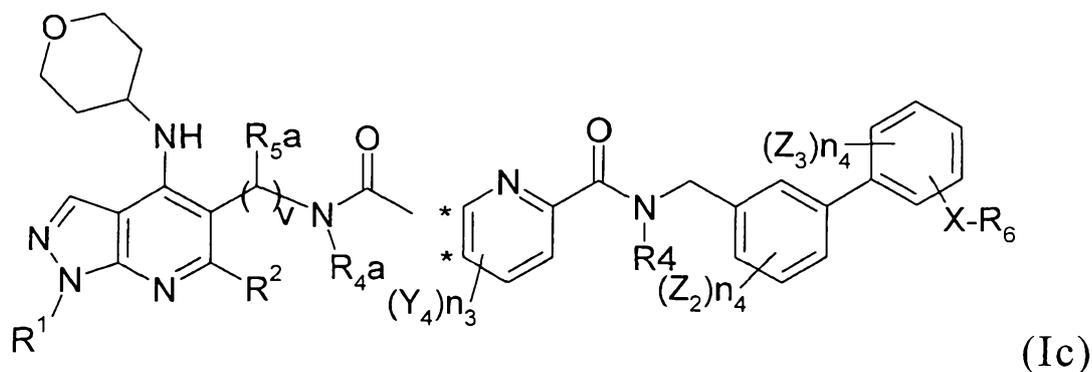
36. 根據申請專利範圍第 34 項之用途，其中化合物係以嘴或鼻子經由吸入投藥至病患。

37. 根據申請專利範圍第 34 項之用途，其中第二種治療劑係投藥至病患且為皮質類固醇或長效  $\beta$  促效劑。

10

38. 一種式(Ia)之化合物，





其中，

R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基；

5 R<sub>4a</sub> 係選自氫、甲基或乙基；

R<sub>5a</sub> 係選自氫、甲基或乙基；

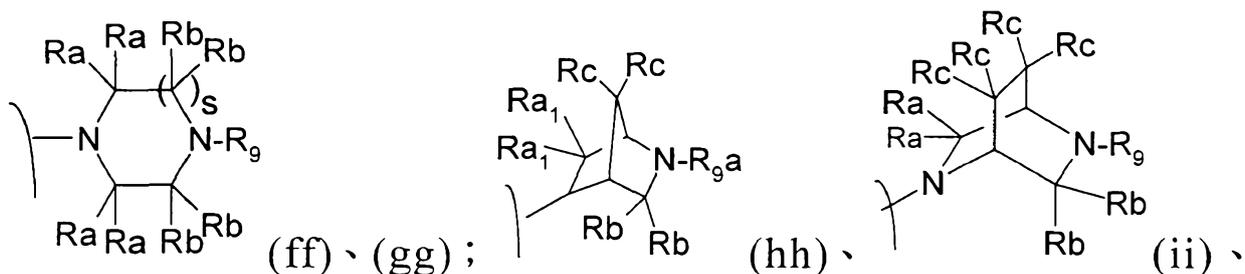
Z<sub>2</sub> 和 Z<sub>3</sub> 在每次出現時係獨立地選自由氫、鹵素、氰基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基所組成之群組；

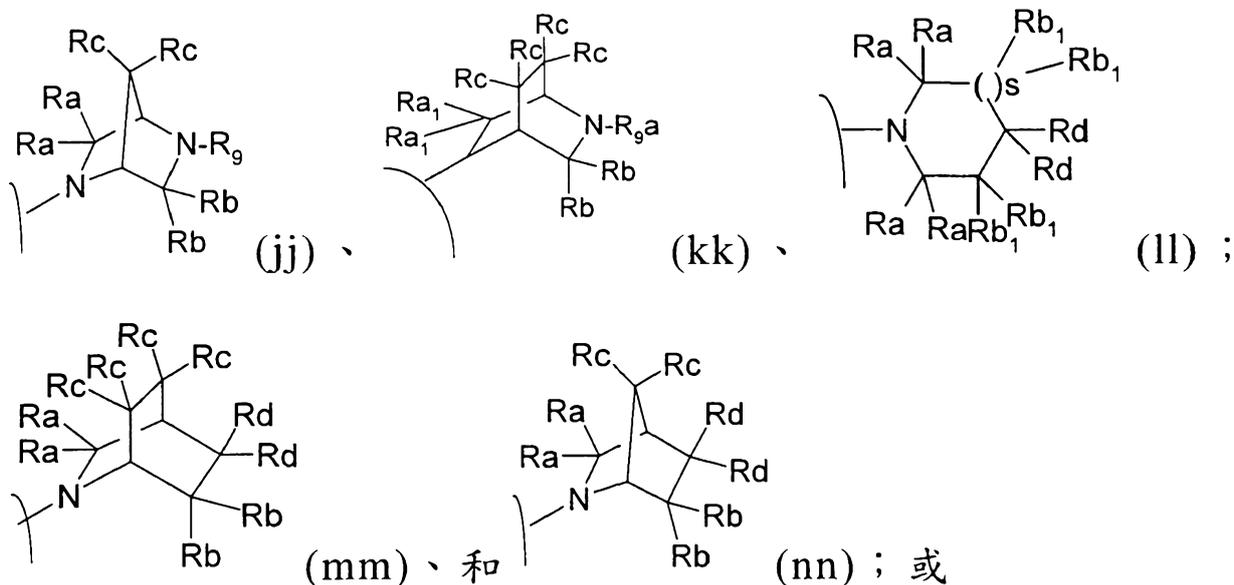
n<sub>3</sub> 為具有 1 至 4 之值的整數；

10 n<sub>4</sub> 在每次出現時係獨立選自 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

Y<sub>4</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基所組成之群組；及二個之 Y<sub>4</sub> 部分與它們所連接之碳一起形成 5-6 員飽和、部分飽和或完全不飽和 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 環；

15 R<sub>6</sub> 為 NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> 或為亞式 (ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm) 或 (nn) 之雜環基：





R6 為視需要經取代之包含一或二個氮的 C5-C7 員環或對應包含一或二個氮的雙環；

- 5 R9 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、及 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；
- 10 R9a 係選自由氫、視需要經取代之 C1-6 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、及 C(O)C1-2 烷基所組成之群組；
- 15 Rd 在每次出現時係獨立選自由氫、羥基、視需要經取代之 C1-6 烷基、胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-2 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-2 烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基 C1-2 烷基、=O、C(O)C1-2 烷基、

OC(O)R<sub>17</sub>、及 C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> 所組成之群組；

R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 在每次出現時係獨立選自氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>17</sub> 在每次出現時係獨立選自由視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、雜環、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組；

R<sub>a</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組；

R<sub>a1</sub> 在每次出現時係獨立選自由氫、鹵素、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、視需要經取代之 C<sub>3-7</sub> 環烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、S(O)<sub>q</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基、=O、-CH(O)、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基、OC(O)R<sub>17</sub>、C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成之群組；

R<sub>b</sub> 在每次出現時係獨立選自氫、視需要經取代之 C<sub>1-4</sub>

- 烷基、視需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷基、視需要經取代之  
 $C_{3-7}$  環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、 $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$  烷基、  
 $S(O)_qC_{1-4}$  烷基、 $=O$ 、 $-CH(O)$ 、 $C(O)_2C_{1-4}$  烷基、  
 5 芳基 C1-4 烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之  
 之雜環 C1-4 烷基、視需要經取代之雜芳基、及視需要  
 經取代之雜芳基 C1-4 烷基；  
 $R_{b1}$  在每次出現時係獨立選自氫、鹵素、視需要經取代之  
 C1-4 烷基、視需要經取代之  $C_{3-7}$  環烷基、視需要經  
 10 取代之  $C_{3-7}$  環烷基 C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、 $NR_{15}R_{16}$ 、  
 $NR_{15}R_{16}C_{1-4}$  烷基、 $S(O)_qC_{1-4}$  烷基、羥基、 $=O$ 、 $-CH(O)$ 、  
 $C(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $OC(O)R_{17}$ 、 $C(O)N(R_{10})_2$ 、視需要經取  
 代之芳基、視需要經取代之芳基 C1-4 烷基、視需要經  
 取代之雜環、視需要經取代之雜環 C1-4 烷基、視需要  
 15 經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基 C1-4 烷基；  
 $R_c$  在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；  
 $R_{10}$  在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；  
 $R_{13a}$  係選自氫、C1-2 烷基；  
 $R_{13}$  係獨立地選自由氫、C1-2 烷基、 $-CH_2OH$ 、  
 20  $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $OH$ 、及  $=O$ ；  
 $X$  為  $(C(R_{13}))_p$  或  $(CR_eR_e)_{s1}-X_2-(CR_fR_f)_{s2}$  所組成之群組；  
 $X_2$  為  $NR_{13a}$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$  或  $C(O)$ ；  
 $R_e$ ，和  $R_f$  在每次出現時係獨立選自氫或 C1-4 烷基；  
 $s$  為 0 或為具有 1 或 2 之值的整數；  
 25  $s1$  為 0 或具有 1 至 2 之值的整數；  
 $s2$  為 0 或具有 1 至 2 之值的整數，其限制條件為當  $R_6$

為亞式(ff)、(ii)、(jj)和(II)之雜環基，和  $X_2$  為  $NR_{13a}$ 、 $O$  或  $S(O)_m$  和  $m$  為 0 或 1 時，則  $s_2$  為 1 或 2 或  $X$  為  $(CH(R_{13}))_p$ ；

$p$  為具有 1 或 2 之值的整數；

5  $q$  為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；

$R_4$  係選自由氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之  $C_3-C_7$  環烷基、視需要經取代之  $C_3-C_7$  環烷基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之雜環  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基 視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜芳基  $C_{1-4}$  烷基所組成之群組；

$R_7$  係選自由氫或視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$  為  $(CR_{d1}R_{d1})_t - NR_{11}R_{12}$  或  $(CR_{d1}R_{d1})_{t1} - R_{14}$ ；

15  $R_{d1}$  在每次出現時係獨立選自由氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、及視需要經取代之雜環所組成之群組；

$R_{14}$  係選自由  $C_{1-4}$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、視需要經取代之雜環、及視需要經取代之雜芳基部分所組成之群組；

20  $t$  為具有 1 至 4 之值的整數；

$t_1$  為 0 或具有 1 至 4 之值的整數；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  係獨立地選自由氫或  $C_{1-4}$  烷基；及

星號表示至吡啶環之連接點；

或其醫藥上可接受的鹽。

## 四、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

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

