

**公告本**

**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94100682

※ 申請日期：94.1.11

※IPC 分類：A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

激酶抑制劑

KINASE INHIBITORS

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國禮來大藥廠

ELI LILLY AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

彼得 G 史君格

STRINGER, PETER G.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIAN 46285 U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

### 三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅珊奈 邦喬里安  
BONJOUKLIAN, ROSANNE
2. 恰菲 漢道區 漢道區  
HAMDOUCHI, CHAFIQ HAMDOUCHI
3. 初安 新  
SHIH, CHUAN
4. 愛爾風梭 迪 帝歐司  
DE DIOS, ALFONSO
5. 米瑞安 菲拉德法 戴爾 普拉度  
DEL PRADO, MIRIAM FILADELFA
6. 卡羅司 賈拉米羅 亞谷度  
AGUADO, CARLOS JARAMILLO
7. 普拉米雅 寇堤顏  
KOTIYAN, PRAMILA
8. 瑪麗 瑪格利特 馬德  
MADER, MARY MARGARET
9. 旭拉 普雷特 賽家斯  
SELGAS, SHEILA PLEITE
10. 康塞普西 山格茲馬汀茲  
SANCHEZ-MARTINEZ, CONCEPCION

國 籍：(中文/英文)

- |                  |        |
|------------------|--------|
| 1.3.8.均美國        | U.S.A. |
| 2.4.-6.9.10 均西班牙 | SPAIN  |
| 7.印度             | INDIA  |

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 01 月 30 日；60/540,830

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種激酶抑制劑。

### 【先前技術】

p38激酶為絲分裂素-活化之蛋白質(MAP)，屬於絲胺酸/蘇胺酸激酶超族群。此激酶藉由細胞外應力如加熱、UV光及滲透應力所活化，以及藉由發炎刺激素如脂多糖活化。當活化時，p38激酶使調節發炎原之細胞素腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )生物合成之細胞內蛋白質受質磷醯化。該等細胞素與數種慢性發炎障礙(Lee等人，Ann. N.Y. Acad. Sci. 696, 149-170(1993)；Muller-Ladner, Curr. Opin. Rheumatol., 8, 210-220(1996))、與心臟血管及腦神經系統障礙(Salituro等人，Current Medicinal Chemistry, 6, 807-823(1999))及自動免疫障礙(Pargellis等人，Nature Structural Biology, 9(4), 268-272(2002))之病理學有關聯。

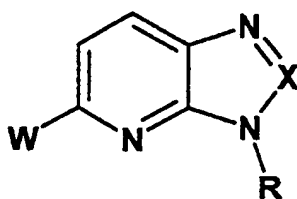
吡啶基咪唑內(WO 9621452、WO 9725045、US5656644、US5686455、US5717100、WO 9712876、WO 9821957、WO 9847892、WO 99903837、WO 9901449、WO 0061576、WO 0172737)及嘧啶基咪唑內(WO 9725048、WO 9901542、WO 9725046、WO 9932121、WO 9901131、WO 9901130、WO 9901136、WO 9807452、WO 9747618、WO 9856788、WO 9857996)結構平台之數種化合物已鑑定出為p38激酶之抑制劑或細胞素抑制劑。p38激酶之選擇性抑制劑已知可壓抑TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 表現(McKenna等人，J. Med. Chem., 45(11),

2173-2184(2002))。嘧啶基咪唑結構平台內之化合物之抗發炎活性已被報導 (Lantos 等人, J. Med. Chem., 27, 72-75(1984))且數種p38激酶之抑制劑已被主動研究可治療各種障礙(Boehm及Adams, Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1), 25-37(2000))。但在細胞素抑制藥物之化合物領域中,亦即可抑制p38激酶之化合物領域中,仍有治療上之需求。

### 【發明內容】

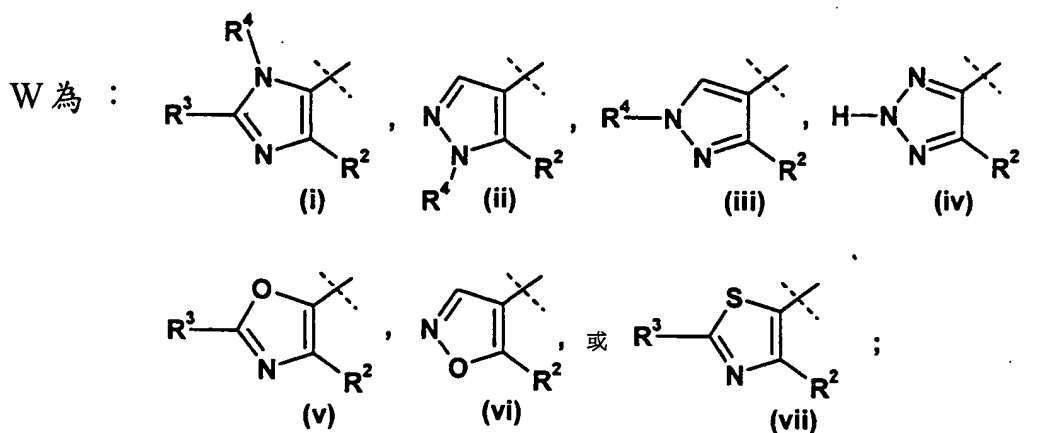
本發明提供可用於治療源自細胞素過度產生之病況之p38激酶之新穎抑制劑。

本發明提供式I之化合物：



I

其中：



X 為 N 或 C-R<sup>1</sup>；

R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>伸烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷

基)、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_7\text{烷基})$ 或 $-\text{SO}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$ ;

$\text{R}^1$ 為氫、胺基、甲基或 $-\text{N}=\text{CH}(\text{NMe})_2$ ;

$\text{R}^2$ 為視情況經一或兩個獨立選自鹵基之取代基取代之苯基;

$\text{R}^3$ 為氫、 $\text{C}_1-\text{C}_7$ 烷基、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 環烷基或視情況經一或兩個獨立選自鹵基及三氟甲基之取代基取代之苯基;

$\text{R}^4$ 為氫或 $\text{C}_1-\text{C}_7$ 烷基;

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 獨立選自 $\text{C}_1-\text{C}_7$ 烷基組成之組群; 或

其醫藥可接受性鹽。

本發明提供一種於哺乳類中抑制p-38激酶之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦提供一種抑制哺乳類中腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )產生之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦提供一種抑制哺乳類中介白素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )產生之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又提供一種治療哺乳類源自細胞素過度產生之病況之方法，包括對需此治療之哺乳類投予細胞素抑制量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又提供一種於哺乳類中治療易感性贅瘤之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又提供一種於哺乳類中抑制腫瘤遷移之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦提供一種於哺乳類中治療風濕性關節炎之方法，包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦提供一種醫藥組合物，包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同醫藥可接受性載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供抑制p38激酶之醫藥之用途。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中抑制p38激酶。再者，本發明提供適用於抑制p38激酶之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。本發明又提供式I化合物用於製造供治療可藉抑制p38激酶而改善或預防之疾病或病況之醫藥之用途。

本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供抑制腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )產生之醫藥之用途。此外，本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中抑制腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )產生。再者，本發明提供適用於抑制腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )產生之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。本發明又提供式I化合物用於製造供治療可藉抑制腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )產生而得以改

善或預防之疾病或病況之醫藥之用途。

本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供抑制介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )產生之醫藥之用途。此外，本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中抑制介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )產生。再者，本發明提供適用於抑制介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )產生之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。本發明又提供式I化合物用於製造供治療可藉抑制介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )產生而得以改善或預防之疾病或病況之醫藥之用途。

本發明又提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供治療源自細胞素過度產生之病況之醫藥之用途。此外，本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中治療源自細胞素過度產生之病況。再者，本發明提供適用於治療源自細胞素過度產生病況之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。本發明又提供式I化合物用於製造供治療可藉抑制細胞素過度產生而得以改善或預防之疾病或病況之醫藥之用途。

本發明又提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供治療易感性贅瘤之醫藥之用途。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中治療易感性贅瘤。再者，本發明提供適用於治療易感性贅瘤之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫



藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。

本發明又提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供治療腫瘤遷移之醫藥之用途。此外，本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中抑制腫瘤遷移。再者，本發明提供適用於抑制腫瘤遷移之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。

本發明又提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造供治療風濕性關節炎之醫藥之用途。此外，本發明亦提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於哺乳類中治療風濕性關節炎。再者，本發明提供適用於治療風濕性關節炎之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽連同一或多種其醫藥可接受性賦形劑、載劑或稀釋劑。

### 【實施方式】

上述式中所用之一般化學名詞具有其一般意義。例如，名詞" $C_1$ - $C_7$ 烷基"包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基及庚基。名詞" $C_1$ - $C_7$ 伸烷基"包含亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基、伸己基及伸庚基。名詞" $C_3$ - $C_7$ 環烷基"包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。名詞" $(C_1$ - $C_7$ 伸烷基)-( $C_3$ - $C_7$ 環烷基)"意指經由 $C_1$ - $C_7$ 伸烷基鍵聯基鍵結之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基。名詞"鹵基"包含氟、氯、溴及碘。

名詞"p-38激酶"意指p-38 $\alpha$ 及/或p-38 $\beta$ 激酶等形。

名詞"抑制TNF- $\alpha$ (IL-1 $\beta$ , 細胞素)產生"意指降低哺乳類中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或其他細胞素之活體內過度之量至正常或正常值以下。此可藉抑制所有細胞(包含巨噬菌)於活體內釋出TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或其他細胞素而達成；藉由使哺乳類中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或其他細胞素之過度活體內之量以遺傳基因程度向下調節至正常或低於正常值之量而達成；藉由抑制因轉譯後發生之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或其他細胞素合成而達成；或藉由使轉譯程度之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或其他細胞素向下調節而達成。

名詞"最小有效劑量(MED)"意指產生之效果實質上明顯不同於載體對照組所觀察到之效果之最小劑量。

名詞"臨界有效劑量(TED)"意指達到特定臨界活性所需之劑量。例如TED<sub>50</sub>為達到50%反應所需之劑量。

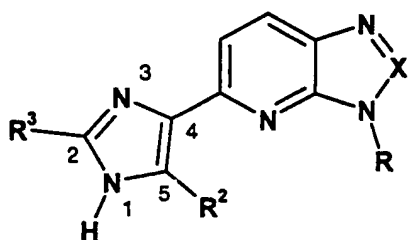
名詞"臨界最小有效劑量(TMED)"意指保證亦可達到特定臨界程度活性之實質明顯效果之最低量。例如，TMED<sub>50</sub>為達到50%反應之最小劑量且某種程度統計學上明顯不同於載體對照組。

名詞"有效量"意指達到所需藥理效果必須之式I化合物劑量。

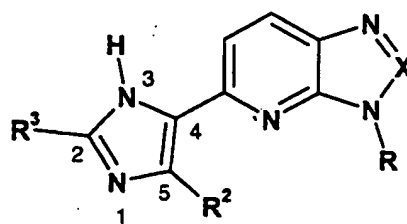
熟知本技藝者將了解某種式I化合物含有至少一個對掌中心。本發明包含所有個別對映異構物或非立體異構物以及該化合物之對映異構物及非立體異構物之混合物，包含消旋物。較好含至少一個對掌中心之式I化合物展現單一對映異構物或非立體異構物。該單一對映異構物或非立體異

構物可以對掌性試劑開始製備或藉立體選擇性或立體特異合成技術製備。或者，此單一對映異構物或非立體異構物可藉標準對掌性層析或結晶技術自混合物單離。

熟知本技藝者亦將了解當變數 "W" 為咪唑 (i) 時且  $R^4$  為氫時，該咪唑環展現下列兩種互變型態：



1H-咪唑  
互變體 I

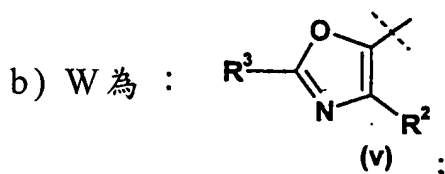
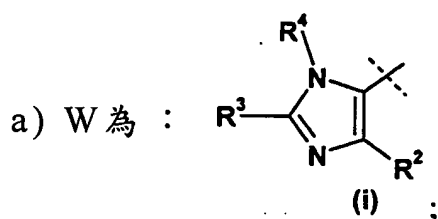


3H-咪唑  
互變體 II

雖然互變體 I 及 II 結構上不同，但熟知本技藝者將了解其以平衡態存在且在尋常條件下容易且快速相互轉換 (參見：March, 高等有機化學, 第3版, Wiley Interscience, 紐約, 紐約 (1985), 第66-70頁；及 Allinger, 有機化學, 第二版, Worth 出版社, 紐約, 紐約 (1976), 第173頁)。就此，其中變數 "W" 為咪唑 (i) 且  $R^4$  為氫之式 I 化合物於一互變型態之代表例欲包含咪唑環之兩種互變型態。類似地，其中變數 "W" 為咪唑 (i) 且  $R^4$  為氫之式 I 化合物命名為 1H-咪唑或 3H-咪唑欲包含咪唑環之兩種互變型態。特定言之，名稱 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基胺欲包含 1H-咪唑-4-基或 3H-咪唑-4-基型態之分子。類似地，當變數 "W" 為三唑 (iv) 時，該三唑基出現三種互變型態且一個互變型態之代表或命名欲包含所有三唑環之互變型態。

熟知本技藝者將了解本發明化合物可形成鹽。所有例中，所有化合物之醫藥可接受性鹽包含於該等名稱中。本發明化合物為胺類，據此與任何數種無機及有機酸反應形成醫藥可接受性酸加成鹽。較佳之醫藥可接受性鹽為與馬來酸、富馬酸、琥珀酸、鹽酸及甲烷磺酸形成之鹽。尤其更佳為式I化合物之二-甲烷磺酸鹽。

某種類別之式I化合物為p-38激酶之較佳抑制劑。下列段落描述此等較佳類別：



c) X 為 C-R<sup>1</sup> ;

d) X 為 C-NH<sub>2</sub> ;

e) R<sup>2</sup> 為 苯基、4-氟苯基或 2,4-二氟苯基 ;

f) R<sup>2</sup> 為 苯基 ;

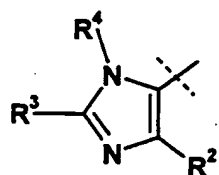
g) R<sup>2</sup> 為 4-氟苯基 ;

h) R<sup>2</sup> 為 2,4-二氟苯基 ;

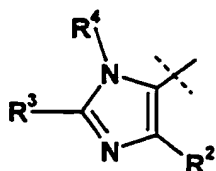
i) R<sup>4</sup> 為 氫 ;



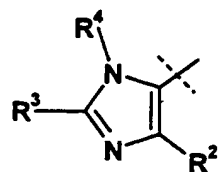
二氟苯基，且  $R^4$  為氫；



k) W 為 (i)，X 為 C-NH<sub>2</sub>， $R^2$  為苯基、4-氟苯基或 2,4-二氟苯基，且  $R^4$  為氫；



l) W 為 (i)，X 為 C-R<sup>1</sup>，R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基， $R^2$  為苯基、4-氟苯基或 2,4-二氟苯基， $R^3$  為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基或視情況經一或兩個獨立選自鹵基及三氟甲基之取代基取代之苯基，且  $R^4$  為氫；



m) W 為 (i)，X 為 C-NH<sub>2</sub>，R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基， $R^2$  為苯基、4-氟苯基或 2,4-二氟苯基， $R^3$  為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基或視情況經一或兩個獨立選自鹵基及三氟甲基之取代基取代之苯基，且  $R^4$  為氫；

n) 式 I 化合物為游離鹼；

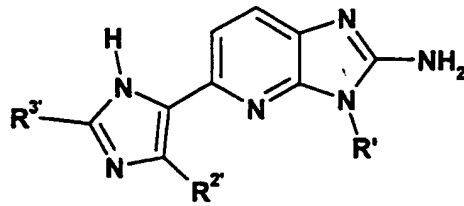
o) 式 I 化合物為鹽；

p) 式 I 化合物為甲烷磺酸鹽；

q) 式 I 化合物為二-甲烷磺酸鹽。

本發明較佳具體例包含段落 a)-q) 之所有組合。

式 I 化合物範圍內之化合物特佳次族群為式 I' 化合物：



I'

其中：

R' 為 2,2-二甲基丙基或 1,2,2-三甲基丙基；

R<sup>2'</sup> 為 苯基、4-氟苯基或 2,4-二氟苯基；

R<sup>3'</sup> 為 第三丁基、2-氟-6-氟苯基、2-氟-6-三氟甲基苯基、2,6-二氟苯基或 2,6-二氯苯基；或其醫藥可接受性鹽。

最佳之式 I' 化合物為下列化合物，其中：

1. R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2-氟-6-三氟甲基苯基；

2. R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2,6-二氯苯基；

3. R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 第三丁基；

4. R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2-氟-6-氟苯基；

5. R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 2,6-二氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 第三丁基；

6. R' 為 1,2,2-三甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 第三丁基；及

7. R' 為 1,2,2-三甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2,6-二氟苯基。

亦較好該等化合物各呈現為甲烷磺酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、二馬來酸鹽、二鹽酸鹽或二甲烷磺酸鹽。尤其較佳為該等化合物各呈現為二甲烷磺酸鹽。

式I化合物為p38激酶之抑制劑。因此，本發明又提供一種於哺乳類中抑制p38激酶之方法，其包括對需此治療之哺乳類投予有效量之式I化合物。較好欲藉投予式I化合物而治療之哺乳類為人類。

作為p38激酶之抑制劑，本發明化合物可用於抑制發炎原細胞素腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及介白素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )之產生，且因此可用於治療源自細胞素過度產生之障礙。因此式I化合物相信可用於治療發炎障礙，包含溼疹、特應性皮膚炎、風濕性關節炎、動脈硬化、發炎性腸疾病及毒素休克徵候群。本發明化合物亦相信可用於治療心臟血管障礙如急性心肌梗塞、慢性心臟衰竭、動脈硬化、病毒性心肌炎、心臟移植排斥及敗血性相關之心臟功能不全。再者，本發明化合物亦相信可用於治療中樞神經系統障礙如腦膜炎球菌性腦膜炎、阿茲海默氏疾病、帕金森氏疾病及多發性硬化。

大部分實心腫瘤透過惡性細胞及基質細胞包含內皮細胞之增生作用而增加質量。為了使腫瘤生長超過直徑2-3毫米，必須形成脈管，為一種稱為血管形成之過程。藉血管形成抑制劑及內皮形成抑制劑壓抑腫瘤誘發之血管形成已報導會導致抗腫瘤活性(O'Reilly等人，Cell, 88, 277-285 (1997))。該選擇性p38激酶抑制劑SB22025已顯示可抑制血管形成(J.R. Jackson等人，J. Pharmacol. Exp. Therapeutics,

284, 687(1998))。由於血管形成為大部分實心腫瘤質量擴展之重要成分，因此新的p38激酶抑制劑之發展用以抑制此過程代表抗腫瘤療法之保證處理方式。此抗腫瘤療法之處理方式可能缺乏習知化學療法之毒性副作用或藥物抗性誘發之性質 (Judah Folkman, 血管形成之內生性抑制劑 (Endogenous Inhibitors of Angiogenesis), The Harvey Lectures, 系列92, 第65-82頁, Wiley-Liss公司(1998))。

作為p38激酶之抑制劑，本發明化合物因此亦可用於抑制易感性贅瘤之生長。Schultz, R.M. p38 MAP激酶抑制劑用於治療癌症之潛力，於：E. Jucker(編輯)，藥物研究過程 (Progress in Drug Research), 60, 59-92(2003)。易感性贅瘤定義為其存活、生長或遷移隨p38激酶而定之贅瘤。易感性贅瘤包含腦、泌尿生殖道、淋巴系統、胃、喉及肺之腫瘤(美國專利號5,717,100)。較好，本申請案中所用之名詞"易感性贅瘤"包含人類癌症，包含非小細胞肺癌瘤(A. Greenberg等人, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26, 558 (2002))、乳房癌瘤(J. Chen等人J. Biol. Chem., 276, 47901 (2001); B. Salh等人, Int. J. Cancer, 98, 148(2002); 及S. Xiong等人, Cancer Res., 61, 1727(2001))、胃癌瘤(Y.D. Jung等人, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 43, 9(2002))、結直腸癌瘤(S. Xiong等人, Cancer Res., 61, 1727(2001))、前列腺癌瘤(J-I Park等人, Oncogene, 22, 4314-4332(2003); L. Chen等人, Cancer Lett., 215, 239-247(2004); 及A.R. Uzgara等人, Prostate, 55, 128-139(2003))、惡性黑色素瘤(C. Denkert等人, Clin. Exp.



Metastasis, 19, 79(2002))、及多發性肌瘤(Hideshima等人, Oncogene, 先進線上公佈, 1-11(2004年10月11日); 及 Hideshima等人, Blood, 101(2), 703(2003))。

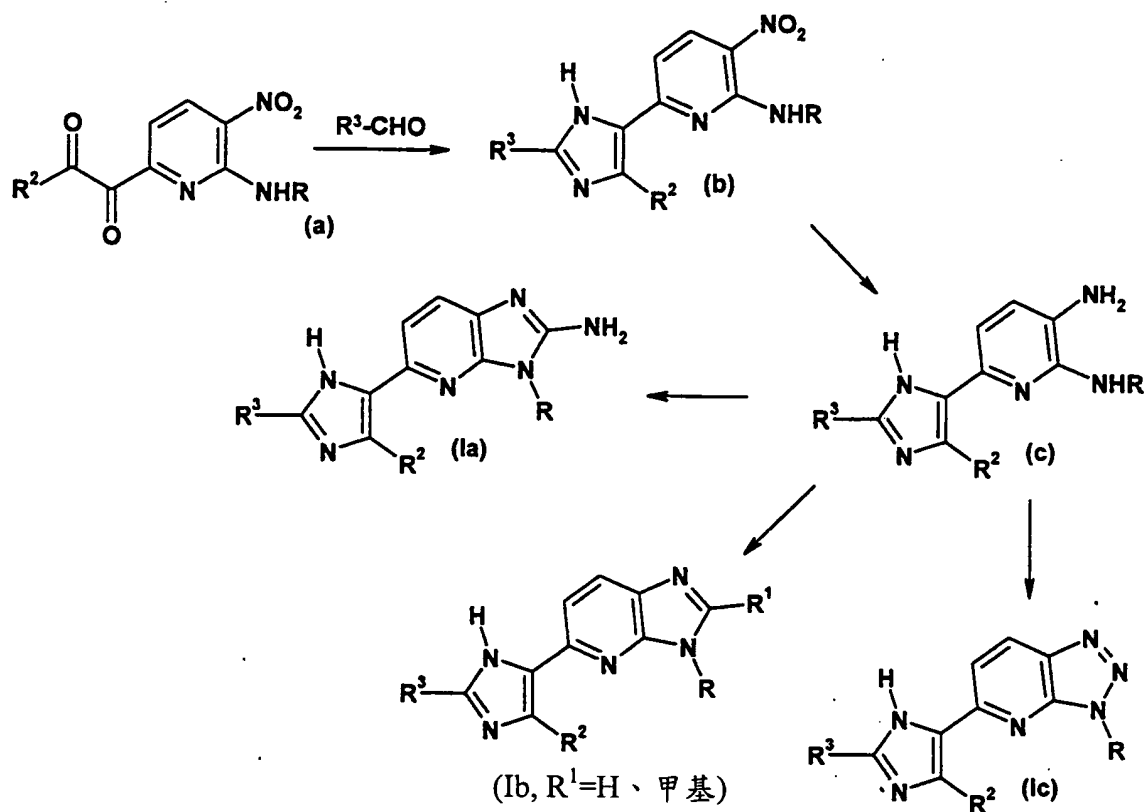
藉壓抑TNF- $\alpha$ 抑制血管形成亦已被教示可用於抑制或預防腫瘤遷移(美國專利號6,414,150; 美國專利號6,335,336)。再者, 壓抑TNF- $\alpha$ 顯示用於治療及預防惡質病, 為所有腫瘤病患之約二分之一所經歷之衰弱徵候群(T. Yoneda等人, J. Clin. Invest., 87, 977(1991))。

再者, 抑制p38激酶可有效治療某種病毒性病況如流行性感冒(K. Kujime等人, J. Immunology., 164, 3222-3228(2000))、鼻病毒(S. Griego等人, J. Immunology, 165, 5211-5220(2000))、及HIV(L. Shapiro等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7422-7426(1998))。

本發明化合物可藉各種製程製備, 其有些說明於下列反應圖。熟知本技藝者將了解下列反應途中個別步驟可改變以獲得式I化合物。製得式I化合物所需之特定步驟順序隨欲合成之特定化合物、起始化合物及經取代基團之相對反應性而定。有些取代基在下列反應圖中為了清楚起見已被消除且不以任何方式限制該等反應圖之教示。

其中W為咪唑(i)之式I化合物可如下列反應圖所說明般製備, 其中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如前述定義。

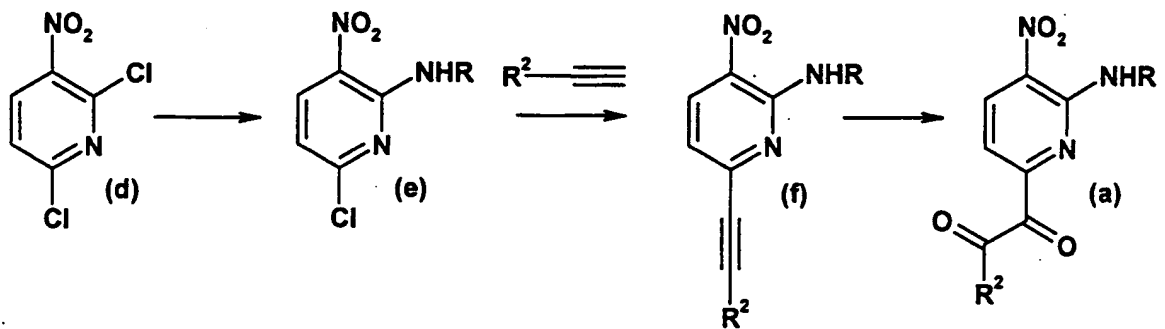
## 反應圖 I



二酮(a)與乙酸銨及適當醛在適當溶劑中，較好在乙酸中反應，獲得對應之硝基吡啶基咪唑(b)。硝基在標準氫化或化學條件下還原，獲得對應二胺(c)。此二胺接著與溴化氰反應獲得3-取代之-5-(咪唑-4-基)-2-胺基吡啶基咪唑(Ia)、與適當原甲酸酯反應獲得3-取代之-5-(咪唑-4-基)吡啶基咪唑(Ib)、或與適當亞硝酸鹽反應獲得3-取代之-5-(咪唑-4-基)吡啶基三唑(Ic)。

所需之二酮(a)可如下列反應圖所述般製備，其中R及R<sup>2</sup>如前述定義。

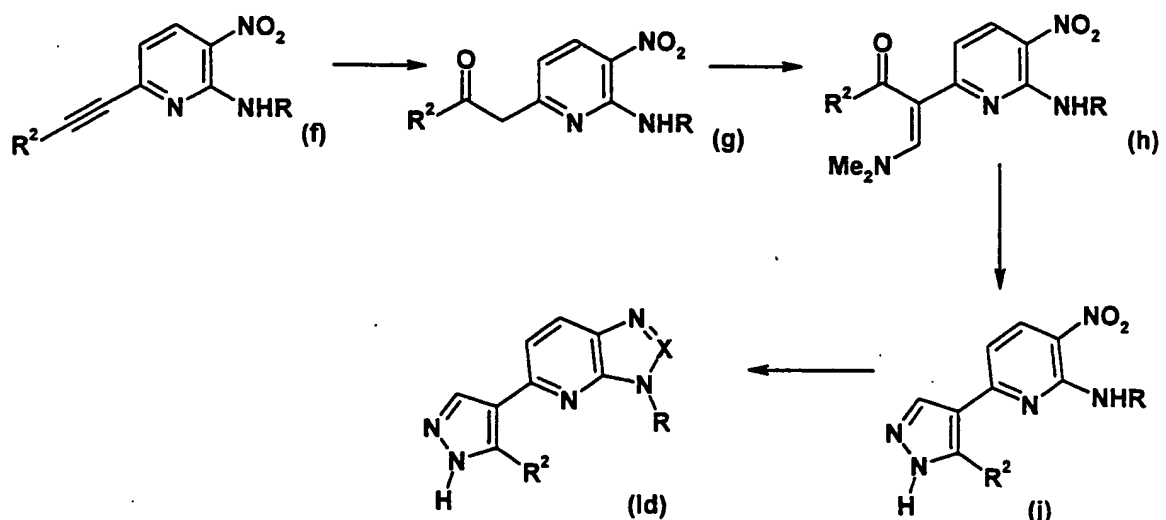
## 反應圖 II



2,6-二氯硝基吡啶(d)及適當胺或胺衍生物在適當溶劑中一起加熱獲得對應之2-胺基-6-氯-3-硝基吡啶(e)，其接著與適當取代之乙炔偶合獲得對應1,2-二取代之乙炔(f)。此乙炔經氧化獲得標的二酮(a)。

其中W為吡啶(ii)或(iii)之式I化合物係如下列反應圖所示般製備，其中X、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如前述定義。

## 反應圖 III

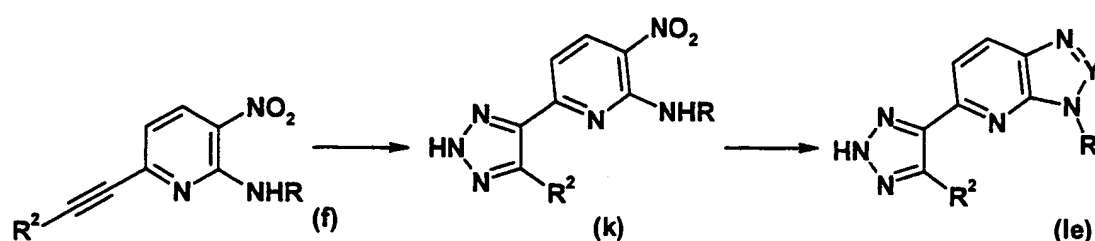


乙炔(f)以氧化汞在硫酸水溶液中處理，獲得酮(g)。此酮以二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛或參(二甲胺基)甲烷在適宜溶劑中，一般在二甲基甲醯胺中處理，獲得烯胺基酮(h)。

此烯胺基酮以聯胺在適宜溶劑中，一般在乙醇或甲醇中處理，獲得苯基吡唑(j)。此咪唑-或三唑吡啶基團如前述般製備，獲得式Id化合物。

其中W為[1,2,3]三唑(iv)之式I化合物可如下列反應圖所示般製備，其中變數Y、R及R<sup>2</sup>如前述定義。

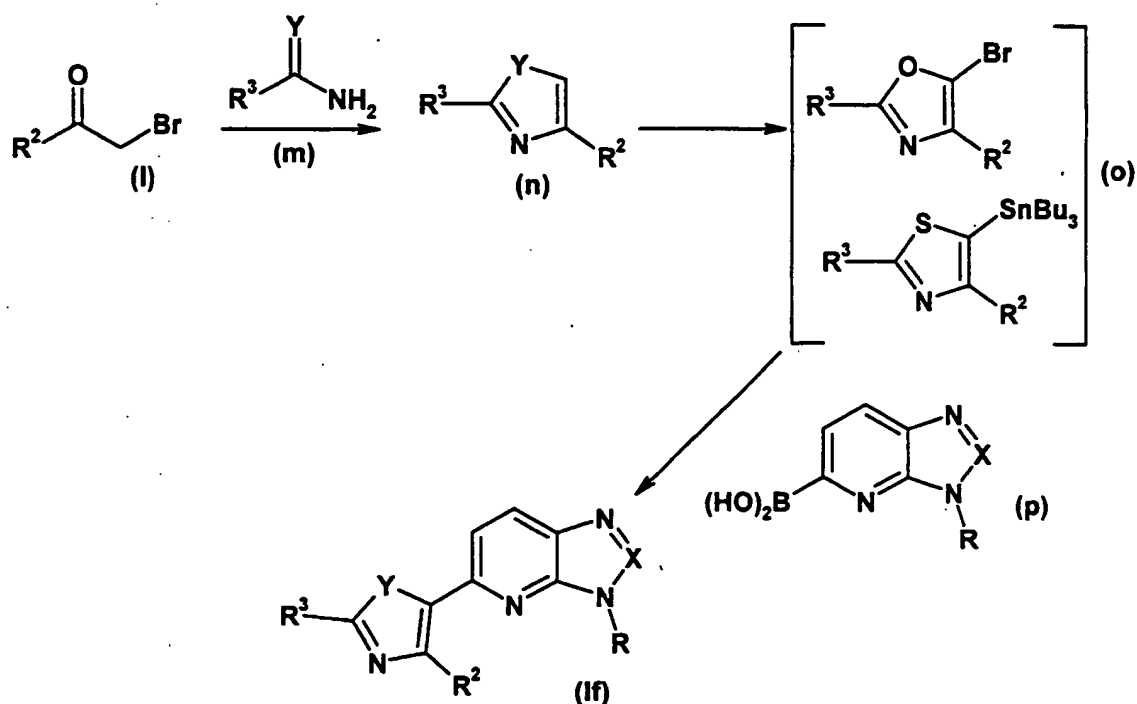
反應圖 IV



乙炔(f)與疊氮化物源，典型上為疊氮化鈉，在適宜溶劑中如在二甲氧基乙烷裝反應，獲得三唑(k)。此咪唑-或三唑吡啶基團如前述製備獲得式Ie化合物。

其中其中W為噻唑(v)或噁唑(vii)之式I化合物可如下列反應圖所示般製備，其中變數X、R、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如前述定義且Y為O或S。

## 反應圖 V



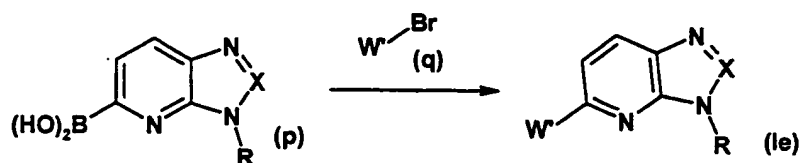
$\alpha$ -溴酮(I)與適當醯胺(m, Y=O)或硫醯胺(m, Y=S)在適當溶劑中反應，獲得對應的嘓唑或噻唑(n)。此嘓唑(n, Y=O)接著以溴於適當溶劑中處理，獲得對應之溴化雜環(o, Y=O)。此噻唑(n, Y=S)以正丁基鋰處理且所得陰離子與氯化三丁基錫反應，獲得對應之錫衍生物(o, Y=S)。適當取代之雜環(o)與適當硼酸(p)在如前述之適當觸媒存在下反應，獲得式If化合物。

所需之 $\alpha$ -溴酮為市售或可藉標準條件自對應羰基化合物製備，例如House所述(H.O. House, Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin公司, Menlo Park, 加州(1972), 第459-478頁)及Larock(R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH出版公司, 紐約, 紐約(1989), 第369-471頁, 755頁)。所需醯胺及硫醯胺為市售

或可藉本技藝悉知之標準方法製備。

其中W為咪唑(i)或異噁唑(vi)之額外式I化合物可在如下列反應圖所示之標準鈀偶合條件下製備，其中W'為咪唑(i)或異噁唑(vi)，且X及R如前述定義。

### 反應圖 VI



適當取代之鹵雜芳基(q)與適當取代之硼酸(p)在鈀觸媒典型上在雙(三苯基膦)氯化鈀(II)存在下，在適宜溶劑中偶合，獲得所需式Ie化合物。所需之起始物為市售或可藉本技藝所悉知方法製備。

許多本發明化合物不僅可用作為p38激酶之抑制劑，亦可作為製備本發明其他化合物之中間物。例如一級及二級胺可經醯化、烷化或與羧酸或胺基酸在標準肽偶合條件下偶合。再者，酯基團可在標準條件下還原成對應的醇類或轉化成醯胺類。醇類可經活化並被數種親和基置換獲得本發明其他化合物。此等離去基包含(但不限於)鹵化物、氧代翁離子、高氯酸烷酯、胺基烷磺酸酯、烷基氟磺酸酯、九氟丁烷磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯及磺酸酯，較好為甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯。導入該等基之技術亦為熟知本技藝者所悉知；例如參見March，高等有機化學，第5版，John Wiley and Sons，紐約，第445-449頁(2001)。此外，

苯并咪唑核之2-胺基可在標準條件下經重氮化並置換獲得本發明其他化合物。

熟知本技藝者亦將了解式I化合物中並非所有取代基均可耐用以合成該化合物之某些反應條件。該等基團可在合成之合宜點導入或視必要或若需要可經保護且接著去保護。熟知本技藝者將了解該等保護基可在合成本發明化合物之任何合宜點移除。導入及移除氮及氧保護基之方法微本技藝已知，例如參見Greene及Wuts，有機合成保護基，第3版，John Wiley and Sons，紐約，第7章(1999)。再者，熟知本技藝者將了解許多情況下，基團導入之順序並無限制。製造式I化合物所需之特定步驟順序隨欲合成之特定化合物、起始物及經取代基團之相對反應性而定。

實例及分析中所用之縮寫、符號及名詞具有下列意義：  
 AcOH=乙酸；DMF=N,N-二甲基甲醯胺；DMSO=二甲基亞砜；Et<sub>2</sub>O=二乙醚；EtOAc=乙酸乙酯；EtOH=乙醇；h=小時；  
 MeOH=甲醇；min=分鐘；MTBE=甲基第三丁基醚；  
 Pd(OAc)<sub>2</sub>=乙酸鈰；RT=室溫；THF=四氫呋喃；VO(acac)<sub>2</sub>=  
 釩基乙醯基丙酮酸鹽。

#### 製備例 1

[6-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基]-(2,2-二甲基丙基)胺  
 (6-氯-3-硝基吡啶-2-基)-(2,2-二甲基丙基)-胺

新戊基胺(18毫升，150毫莫耳)在RT下添加至2,6-二氯-3-硝基吡啶(20克，103毫莫耳)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.5克，175毫莫耳)

之EtOH(1.6毫升/毫莫耳)之懸浮液中並攪拌隔夜。濃縮並以水(100毫升)稀釋所得漿料並以濃HCl(約40毫升)中和至pH=7。使懸浮液在0°C冷卻1小時並藉真空過氣收集固體。以冰水(4×50毫升)洗滌該固體並以空氣乾燥隔夜。此物質自EtOAc及己烷再結晶獲得黃色固體之標題化合物(21.23克, 84%)。

MS(ES): m/z=244[M+H]

(2,2-二甲基丙基)-(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)胺

於烘箱乾燥之圓底瓶中, 使(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)-(2,2-二甲基丙基)胺(7.3克, 30.0毫莫耳)、苯基乙炔(5.0毫升, 45毫莫耳)及三苯膦(1.5毫莫耳, 0.39克)溶解於三乙胺(10毫升/克)中, 以氮氣沖洗並排空三次。添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.10克, 0.45毫莫耳)並重複氮氣沖洗/排空循環(3x)。在70-80°C在氮氣下攪拌加熱1-3小時接著在RT冷卻2小時。濃縮並分配於水(25毫升)及EtOAc(150毫升)之間。分離有機層並以水(4×25毫升)、飽和NaCl水溶液(25毫升)洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水, 過氣並濃縮。自EtOAc/己烷再結晶使粗製固體純化, 獲得亮橘色固體之標題產物(6.5克, 21.2毫莫耳, 71%)。

MS(ES): m/z=310[M+H]; mp 90-92°C。

1-[6-(2,2-二甲基丙胺基)-5-硝基吡啶-2-基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮

使(2,2-二甲基丙基)-(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)胺(3.11克, 10毫莫耳)、NaHCO<sub>3</sub>(0.420克, 5.0毫莫耳)、MgSO<sub>4</sub>(2.40克, 20毫莫耳)於丙酮(85毫升)及水(25毫升)之混合物



冷卻至0°C。添加KMnO<sub>4</sub>(3.16克，20.0毫莫耳)至冷卻之混合物中且反應混合物在0°C激烈攪拌約1-2小時。混合物以Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(5.67克，45毫莫耳)驟冷。移除冰浴且混合物在RT攪拌2小時。固體經過濾劑墊片過濾。以水(2×50毫升)及EtOAc(50毫升)洗滌。分離相且水相以EtOAc(3×50毫升)萃取。合併之有機相以飽和NaCl水溶液(25毫升)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮。純化粗產物(矽膠層析，以1:1己烷：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)，獲得標題化合物(1.586克，46%)。

MS(ES): m/z=342[M+H]; mp 88-90°C。

[6-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基]-(2,2-二甲基丙基)胺

使1-[6-(2,2-二甲基丙胺基)-5-硝基吡啶-2-基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮(1.0241克，3.0毫莫耳)、三甲基乙醛(0.66毫升，6.0毫莫耳)、乙酸銨(3.47克，45毫莫耳)於AcOH(5毫升/毫莫耳)中之混合物在80°C加熱，藉液體層析-質譜分光劑追蹤產物之出現。使反應混合物冷卻至0°C並以0.5N NaOH中和至pH 7。中和之水相以EtOAc(3×20毫升)萃取且合併之有機相以20毫升部分的飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌直至不再觀察到中和作用。有機相以MgSO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮。橘色粗製固體以EtOAc分散獲得標題化合物(0.7578克，62%)。

MS(ES): m/z=408[M+H]; mp 224-226°C。

類似製備例1所述般製備製備例2-21之化合物。

製備例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]
2	{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	464
3	{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	496
4	{6-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	480
5	(2,2-二甲基丙基)-{6-[5-(4-氟苯基)-2-異丙基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	412
6	環丙基甲基{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	448
7	環丙基甲基{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	480
8	環丙基甲基{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	466
9	環丙基甲基{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	498
10	環丙基甲基{6-[5-(4-氟苯基)-2-異丙基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	396
11	[6-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基]環丙基甲基胺	392
12	{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	482
13	{6-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}環丙基甲基胺	410
14	[6-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基]-(2,2-二甲基丙基)胺	392
15	(2,2-二甲基丙基)-{6-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	532
16	(2,2-二甲基丙基)-{6-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺	514
17	{6-[2-環丙基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	410
18	{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	514
19	{6-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	426
20	{6-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	444
21	{6-[5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺	500

## 製備例 22

6-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-N<sup>2</sup>-異丁基吡啶-2,3-二胺

連二亞硫酸鈉(2.58克, 14.82毫莫耳)添加至{6-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}異丁基胺(1.43克, 2.96毫莫耳)之50毫升1:1 THF:水混合物中, 接著添加32% NH<sub>4</sub>OH(9毫升)。混合物在RT攪拌2小時。以EtOAc稀釋。有機層以飽和NaCl水溶液洗滌且有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。濃縮獲得標題化合物(1.32克, 98%)。

## 製備例 23

2-異丁胺基-3-硝基-6-[3-(4-氟苯基)-1-嗎啉基乙基吡啶-4-基]吡啶

2-異丁胺基-3-硝基-6-(4-氟苯基乙酮)吡啶

添加含HgO(0.55克, 2.54毫莫耳)之100毫升4% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>之水性懸浮液至含2-異丁胺基-3-硝基-6-(4-氟苯基)乙基吡啶(3.99克, 12.7毫莫耳)之100毫升MeOH溶液中。在95°C攪拌17小時並冷卻至RT。混合物經過濾劑過濾並以EtOAc(3×100毫升)溶解沉澱物。濃縮且殘留物以10:2:1之己烷:二乙醚:MeOH(130毫升)洗滌, 獲得標題化合物(2.60克, 62%)。MS(ES):m/z=332[M+H]。

2-異丁胺基-3-硝基-6-[3-(4-氟苯基)吡啶-4-基]吡啶

二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(4.50毫升, 33.8毫莫耳)添加至2-異丁胺基-3-硝基-6-(4-氟苯基乙酮)吡啶(5.63克, 16.1毫莫耳)之15毫升無水DMF攪拌溶液中。混合物在80°C加熱

6小時，冷卻至RT並濃縮。溶解殘留物於100毫升EtOH中，添加8.30毫升聯胺(80%於H<sub>2</sub>O中)，攪拌2小時並濃縮。殘留物經純化(矽膠層析，以己烷：EtOAc 1:1溶離)，獲得標題化合物(4.51克，75%)。

MS(ES):m/z=356[M+H]。

2-異丁胺基-3-硝基-6-[3-(4-氟苯基)-1-嗎啉乙基吡啶-4-基]吡啶

使2-異丁胺基-3-硝基-6-[3-(4-氟苯基)吡啶-4-基]吡啶(1.25克，3.52毫莫耳)之無水DMF(15毫升)溶液與95%NaH(0.36克，14.3毫莫耳)在0°C處理15分鐘。添加嗎啉乙基氟鹽酸鹽(0.983克，5.28毫莫耳)並緩慢溫至RT。添加額外的NaH(0.36克，14.3毫莫耳)，1小時後攪拌反應混合物24小時。以MeOH(1毫升)驟冷並以水(30毫升)稀釋。以EtOAc(100毫升)萃取，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物經純化(矽膠層析，以己烷：EtOAc 1:2溶離)，獲得標題化合物(1.35克，81%)。

MS(ES):m/z=469[M+H]。

#### 製備例 24

(2,2-二甲基丙基)-[3-硝基-6-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基]胺

添加疊氮化鈉(0.065克)至2,2-二甲基丙基-(2-硝基-5-苯基乙炔基苯基)胺(0.153克)之DMSO(2.5毫升)溶液中。在80°C加熱2小時。冷卻至RT。添加10毫升1N HCl並以EtOAc(20毫升)萃取並以飽和NaCl水溶液(2×10毫升)洗滌。剩餘有機

相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。殘留物經純化(矽膠層析，以 EtOAc : 己烷 1:2 溶離)，獲得黃色固體之標題化合物(0.176 克，100%)。

MS(ES):  $m/z=353$  [M+H]。

#### 製備例 25

2-胺基-5-(2-氧代-2-苯基乙醯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺  
酸二甲基醯胺

N,N-二甲基-N'-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)磺酸

使 2,6-二氯-3-硝基吡啶(1 克，2.60 毫莫耳)及 N,N-二甲基磺醯胺(0.78 克，3.12 毫莫耳)於無水 DMF(5 毫升)之混合物攪拌。添加氫化鋰(0.11 克，6.76 毫莫耳)並在 RT 攪拌隔夜。添加 10 毫升水及 3N HCl 直至 pH=7。過濾該黃色固體，獲得標題化合物(85%)。

MS(ES):  $m/z=279$  [M+H]。

N,N-二甲基-N'-(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)磺酸

將氮氣泡通入 N,N-二甲基-N'-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)磺酸(3.86 克，13.7 毫莫耳)、苯基乙炔(2.3 毫升，20.67 毫莫耳)、三苯膦(0.09 克，0.68 毫莫耳)及碘化亞銅(I)(0.06 克，0.34 毫莫耳)之三乙胺(30 毫升)及 THF(60 毫升)之混合物中歷時 3 分鐘。添加氯化雙(三苯膦)鈣(II)(0.24 克，0.34 毫莫耳)至混合物中並在 110°C 加熱 4 小時。經過濾劑墊過濾並濃縮。殘留物經純化(矽膠層析，以 1:1 己烷 EtOAc 溶離)，獲得標題化合物(80%)。

MS(ES):  $m/z=346$  [M+H]。

### N,N-二甲基-N'-(3-氨基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)磺酸

使N,N-二甲基-N'-(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)磺酸(0.09克, 0.26毫莫耳)及氯化錫二水合物(0.35克, 1.56毫莫耳)於EtOAc(5毫升)及EtOH(2.5毫升)中之混合物在70°C攪拌2小時。濃縮且殘留物經純化(矽膠層析, 以1:1己烷:EtOAc溶離), 獲得標題化合物(65%)。

MS(ES): $m/z=317[M+H]$ 。

### 2-氨基-5-苯基乙炔基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺

使N,N-二甲基-N'-(3-氨基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)磺酸(0.20克, 0.63毫莫耳)、溴化氟(0.07克, 0.69毫莫耳)及甲氧化鋰(0.04克, 0.94毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(20毫升)之混合物在80°C攪拌隔夜。濃縮且殘留物經純化(矽膠層析, 以1:1己烷:EtOAc溶離), 獲得標題化合物(45%)。

MS(ES): $m/z=342[M+H]$ 。

### 2-氨基-5-(2-氧代-2-苯基乙醯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺

2-氨基-5-苯基乙炔基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺(0.10克, 0.31毫莫耳)於丙酮(4毫升)之溶液, 在0°C添加至NaHCO<sub>3</sub>(0.01克, 0.15毫莫耳)及MgSO<sub>4</sub>(0.07克, 0.62毫莫耳)之水(4毫升)機械攪拌溶液中。添加KMnO<sub>4</sub>(0.12克, 0.748毫莫耳)並在0°C攪拌隔夜。添加Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(0.13克)並攪拌1小時。添加EtOAc並以飽和NaCl水溶液洗滌並濃縮獲得橘色固體之標題化合物, 其未經進一步純化使用(產率68%)。

MS(ES): $m/z=372[M+H]$ 。

## 製備例 26

丙烷-2-磺酸{3-胺基-6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]吡啶-2-基}醯胺

丙烷-2-磺酸(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)醯胺

添加丙烷-2-磺酸(5-氯-2-硝基苯基)醯胺(10克, 35.7毫莫耳)、苯基乙炔(5.9毫升, 53.6毫莫耳)及三苯膦(0.46克, 1.78毫莫耳)至三乙胺(25毫升, 178.5毫莫耳)之無水THF(25毫升)溶液中並以氮氣沖洗系統。添加二氯化雙(三苯膦)鈹(II)(0.625克, 0.89毫莫耳)及碘化亞銅(I)(0.17克, 0.89毫莫耳)至此攪拌混合物中。使反應加熱回流4小時。冷卻至RT並濃縮成漿液。粗物質經矽膠柱過濾使用EtOAc作為溶離溶劑。濾液經濃縮並自EtOAc-己烷結晶出標題化合物(7.9克, 64%)。

MS(ES): $m/z=346$ [M+H]。

丙烷-2-磺酸[3-硝基-6-(2-氧代-2-苯基乙醯基)吡啶-2-基]醯胺

使丙烷-2-磺酸(3-硝基-6-苯基乙炔基吡啶-2-基)醯胺(1.8克, 5.26毫莫耳)及氯化鈹(II)(0.93克, 0.53毫莫耳)於無水DMSO(20毫升)之混合物在120°C及氮氣下加熱12小時。冷卻至RT, 濃縮成漿液並純化(矽膠層析, 以20:80 EtOAc:己烷至30:70 EtOAc:己烷梯度溶離), 獲得標題化合物(1.07克, 54%)。

MS(ES): $m/z=346$ [M+H]。

丙烷-2-磺酸{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}醯胺

使丙烷-2-磺酸[3-硝基-6-(2-氧代-2-苯基乙醯基)吡啶-2-基]醯胺(0.25克, 0.67毫莫耳)、2,6-二氟苯甲醛(0.146毫升, 1.35毫莫耳)及乙酸銨(0.78克, 10.05毫莫耳)於AcOH(5毫升)之混合物在110°C加熱2小時。冷卻至RT並濃縮。以EtOAc(30毫升)稀釋, 依序以飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl萃取。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 濃縮並純化(矽膠層析, 以30:70 EtOAc:己烷溶離), 獲得標題化合物(0.32克, 95%)。

MS(ES):m/z=500[M+H]。

● 丙烷-2-磺酸{3-胺基-6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}醯胺

添加10% Pd/C(0.033克)至含丙烷-2-磺酸{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}醯胺(0.33克, 0.66毫莫耳)於MeOH(10毫升)之攪拌溶液中。逐次添加硼氫化鈉(0.124克, 3.3毫莫耳)並在氮氣下攪拌15分鐘。過濾觸媒並濃縮。以EtOAc(20毫升)稀釋並依序以飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl萃取。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮, 獲得標題化合物(0.3克, 98%)。

MS(ES):m/z=470[M+H]。

#### 製備例27

丙烷-2-磺酸{3-胺基-6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-吡啶-2-基}醯胺

使丙烷-2-磺酸{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}醯胺(0.262克, 0.49毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(0.55克, 2.46毫莫耳)於EtOH(10毫升)之混合



物在100°C加熱1小時。冷卻至RT並濃縮成漿液。反應混合物倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>(20毫升)中並添加過濾劑。過濾並以EtOAc洗滌。分離諸層並依序以飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl萃取。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得標題化合物(0.21克，85%)。

MS(ES):m/z=504[M+H]。

### 製備例28

#### 1-苄基-2-甲基-4-溴-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑

#### 1-苄基-2-甲基-5-溴-1H-咪唑

添加N-溴琥珀醯亞胺(7.85克，44毫莫耳)至含1-苄基-2-甲基-1H-咪唑(8.0克，46毫莫耳)之氯仿(200毫升)中並攪拌6小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並經矽膠墊過濾。濃縮濾液並使殘留物懸浮於二乙醚(600毫升)中，加熱回流並熱過濾。濃縮乙醚濾液獲得褐色固體之標題化合物(9.3克)之所需化合物。

MS(ES):m/z=252[M+H]。

#### 1-苄基-2-甲基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑

使1-苄基-2-甲基-5-溴-1H-咪唑(4.71克，18.7毫莫耳)、2,4-二氟苯基硼酸(6.92克，43.8毫莫耳)、雙(乙醯基)雙(三苯膦)鈦(II)(1.4克，1.875毫莫耳)、2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(19毫升，38毫莫耳)、MeOH(19毫升)及1,2-二甲氧基乙烷(120毫升)之混合物加熱回流18小時。冷卻至RT。添加水及EtOAc並分離層。有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮。殘留物純化(矽膠層析，以EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合物溶離)，獲得所需化合物(3.59

克)。

MS(ES): $m/z$ =285[M+H]。

### 溴化

使1-苄基-2-甲基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑(3.58克, 12.6毫莫耳)及N-溴琥珀醯亞胺(2.24克, 12.6毫莫耳)之氯仿(100毫升)之混合物在RT攪拌18小時。反應混合物直接添加至矽膠上並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc混合物溶離, 獲得標題化合物(3.41克)。

MS(ES): $m/z$ =364[M+H]。

### 製備例 29

#### 2-第三丁基-4-(4-氟苯基)喹啉

使市售2-溴-4'-氟苯乙酮(100.00克, 460毫莫耳)、2,2-二甲基-丙醯胺(93.06克, 20毫莫耳)之1,4-二噁烷(600毫升)溶液回流2天。過濾沉澱物, 濃縮濾液並純化(矽膠層析, 以己烷:EtOAc 60:1溶離)獲得標題化合物(55克, 55%)。

MS(ES): $m/z$ =220[M+H]。

實質上如製備例29所述程序, 製備例30-31之化合物。

製備例	化合物	MS(ES): $m/z$ [M+H]。
30	2-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)喹啉	238
31	4-(4-氟苯基)-2-異丙基喹啉	206

### 製備例 32

#### 2-第三丁基-4-(4-氟苯基)-5-三甲基錫烷基喹啉

使2-第三丁基-4-(4-氟苯基)喹啉(0.61克, 2.77毫莫耳)溶於THF(15毫升)並在 $-78^\circ\text{C}$ 添加第三丁基鋰(3.3毫升, 1.7M)。混合物攪拌45分鐘。添加氯化三甲基錫(0.58克, 2.90

毫莫耳)並使溫度達RT。攪拌2小時並添加氯化銨溶液(200微毫升，以氫調至pH=8)並濃縮。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.24 (s, 9H)。

### 製備例 33

#### 4-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑

2-溴-4'-氟苯乙酮(10克，46毫莫耳)及硫代乙醯胺(6.9克，92毫莫耳)之1,4-二噁烷(60毫升)溶液回流3小時。過濾沉澱物並以EtOAc洗滌，獲得標題化合物(6.5克，73%)。

MS(ES): $m/z$ =194[M+H]。

基本上如製備例33所述般，獲得製備例34之化合物。

製備例	化合物	MS(ES): $m/z$ [M+H]。
34	2-甲基-4-苯基噁唑	176

### 製備例 35

#### 2-氨基-5-溴咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺

#### 2,6-二溴-3-硝基吡啶

2,6-二溴-3-硝基吡啶(9克)及氫溴酸(90毫升)於AcOH(30%)之混合物在50°C加熱隔夜。冷卻至RT並倒入水(600毫升)中。過濾固體獲得標題化合物(87%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J=8.14\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=8.14\text{Hz}$ , 1H)。

#### N,N-二甲基-N'-(6-溴-3-硝基吡啶-2-基)磺酸

使2,6-二溴-3-硝基吡啶(11.3克，39.25毫莫耳)及N,N-二甲基磺醯胺(0.006克，47.10毫莫耳)於DMF(40毫升)之混合物

攪拌。添加氫化鋰(0.81克, 102.05毫莫耳)並在RT攪拌隔夜。添加100毫升水及3N HCl直至pH=7。過濾黃色固體獲得標題化合物(93%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (br s, 1H), 8.41 (d,  $J=8.59\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.59\text{Hz}$ , 1H), 2.95 (s, 6H)

#### N,N-二甲基-N'-(3-胺基-6-溴-吡啶-2-基)磺酸

使N,N-二甲基-N'-(6-溴-3-硝基吡啶-2-基)磺酸(11.6克, 35.69毫莫耳)及氯化錫(40克, 178毫莫耳)於EtOAc: EtOH 500:250毫升之混合物加熱4小時。濃縮並純化殘留物(矽膠層析, 以1:1己烷: EtOAc)。以水分散獲得標題化合物(85%)。

MS(ES): $m/z=297$ [M+H]。

#### 2-胺基-5-溴咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺

使N,N-二甲基-N'-(3-胺基-6-溴-吡啶-2-基)磺酸(0.40克, 1.35毫莫耳)、溴化氫(0.08克, 1.48毫莫耳)及甲氧化鋰(0.08克, 2.02毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(400毫升)之混合物攪拌。在80°C攪拌2小時。濃縮及純化殘留物(矽膠層析, 以1:1己烷: EtOAc溶離), 獲得標題化合物(82%)。

MS(ES): $m/z=322$ [M+H]。

#### 製備例36

1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(2,4-二氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮  
5-(2,4-二氟-苯基乙炔基)-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

5-溴-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺 (30.00 克, 105.94 毫莫耳)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (60 毫升) 及  $\text{Pd}(\text{OAc})_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (3.97 克, 5.30 毫莫耳) 於甲苯(150 毫升) 中混合且所得混合物在氮氣下加熱至約  $65^\circ\text{C}$ 。於上述混合物中滴加 1-乙炔基-2,4-二氟-苯(21.95 克, 158.92 毫莫耳) 之甲苯(30 毫升), 且接著所得反應混合物在  $80^\circ\text{C}$  加熱 3 小時。反應冷卻至  $25^\circ\text{C}$  並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(300 毫升) 驟冷。所得反應混合物在室溫攪拌 20 分鐘, 接著過濾, 以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌固體並真空過濾乾燥 30 分鐘。使固體於 MTBE(200 毫升) 中漿料化, 接著過濾並以 MTBE(50 毫升) 清洗。回收之固體真空過濾乾燥, 獲得 14.47 克淺黃色固體之標題化合物。

MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z=341(\text{M}+1)$ 。

#### 氧化反應

5-(2,4-二氟-苯基乙炔基)-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(14.47 克, 42.51 毫莫耳) 之丙酮(350 毫升) 溶液以  $\text{MgSO}_4$ (10.23 克, 85.00 毫莫耳) 及  $\text{NaHCO}_3$ (1.79 克, 21.30 毫莫耳) 於水(200 毫升) 溶液處理。使所得反應混合物放入  $\text{H}_2\text{O}$  浴中。添加矽藻土(28.50 克), 接著以 10 分鐘添加  $\text{KMnO}_4$ (14.11 克, 89.28 毫莫耳), 反應放熱至約  $30^\circ\text{C}$ 。在室溫攪拌 3 小時, 接著以 10 wt%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液(150 毫升) 驟冷。攪拌 30 分鐘, 接著以矽藻土墊過濾, 以 10% MeOH/EtOAc(2x 各 700 毫升) 洗滌。分離濾液層並以 EtOAc(2x 各 500 毫升) 萃取水溶液。合併之有機層以  $\text{H}_2\text{O}$ (500 毫升) 及飽和氯化鈉水溶液(500 毫升) 洗滌, 接著以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水, 過濾且減

壓濃縮，獲得固體。矽藻土過濾墊以10% MeOH/EtOAc洗滌並減壓濃縮濾液，獲得額外固體。合併固體並藉矽膠層析純化，以2% 2N NH<sub>4</sub>Cl/MeOH之EtOAc溶離，接著以5% 2N NH<sub>4</sub>Cl/MeOH之EtOAc溶離，獲得13.08克(82%產率)橘棕色固體之標題化合物。

MS(ES<sup>+</sup>):m/z=373(M+1)。

### 製備例37

{6-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基-吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基-丙基)-胺

1-[6-(1(R),2,2-三甲基丙胺基)-5-硝基吡啶-2-基]-2-(4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮

使[6-(4-氟-苯基乙炔基)-3-硝基-吡啶-2-基]-(1(R),2,2-三甲基-丙基)-胺(2.73克，8.00毫莫耳)溶於丙酮(60毫升)中。添加水(20毫升)，接著添加NaHCO<sub>3</sub>(336毫升，4毫莫耳，0.5當量)及MgSO<sub>4</sub>(1.9克，16毫莫耳，2.0當量)並使反應冷凍至約3°C。激烈攪拌下逐次添加KMnO<sub>4</sub>(2.5克，16毫莫耳，2.0當量)同時溫度維持低於3°C。1-2小時後，藉添加水(20毫升)及Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(4.5克，36毫莫耳)使反應驟冷且混合物在周圍溫度攪拌1小時。懸浮液經矽藻土<sup>®</sup>藉助600毫升乙酸乙酯及約300毫升水過濾。分離層且有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌4次及以飽和NaCl水溶液洗滌2次。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，濾除固體且減壓濃縮上澄液。殘留物進行中壓矽膠層析，以50-70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>之己烷梯度溶離，獲得橘色油之標題化合物(1.82克，61%產率)。

MS(ESI): $m/z=374.1(M+H)^+$ 。

### 環形成反應

使 1-[6-(1(R),2,2-三甲基丙胺基)-5-硝基吡啶-2-基]-2-(4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮(747毫克, 2.0毫莫耳)溶於冰醋酸(10毫升)中, 添加乙酸銨(2.3克, 30毫莫耳, 15當量), 且接著添加三甲基乙醛(344毫克, 4.0毫莫耳, 2當量)。反應混合物加熱至 $100^{\circ}\text{C}$  歷時1小時且減壓濃縮。所得固體分配於乙酸乙酯及水之間。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗滌5次並以飽和 $\text{NaCl}$ 水溶液洗滌2次。有機層以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 過濾並減壓濃縮。殘留物進行中壓矽膠層析以等濃度之10%乙酸乙酯/己烷系統溶離, 獲得橘色固體之標題化合物(589毫克, 67%產率)。

MS(ESI): $m/z=440.2(M+H)^+$ 。

如製備例37所述般, 獲得製備例38-40之化合物。

製備例	化合物	MS(ESI): $m/z[M+H]^+$
38	{6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基丙基)胺	496.1
39	{6-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基丙基)胺	546.2
40	{6-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基丙基)胺	512.2

### 製備例41

{6-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺

使 1-(4-氟-苯基)-2-[5-硝基-6-(2,2-二甲基丙胺基)-吡啶

-2-基]-乙烷-1,2-二酮(1.08克, 3.0毫莫耳)溶於冰醋酸中, 添加乙酸銨(3.47克, 15當量)且接著添加三甲基乙醛(517毫克, 6.0毫莫耳, 2當量)。反應混合物加熱至100°C歷時1小時並減壓濃縮。所得固體分配於乙酸乙酯及水之間。添加NaHCO<sub>3</sub>直至氣泡停止逸出。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌5次並以飽和NaCl水溶液洗滌1次。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮, 獲得黃橘色固體之標題化合物(1.25克, 97%產率)。

確實MS: 計算值:  $m/z=426.230(M+H)^+$ ; 實測值:  $m/z=426.2313(M+H)^+$ 。

#### 實例 1

5-(2-第三丁基-5-苯基-1H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

使[6-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基]-(2,2-二甲基丙基)胺(0.20克, 0.5毫莫耳)及10%鈾/碳(0.025克)於EtOH(10毫升)之懸浮液在氫氣球下攪拌隔夜。懸浮液經過濾劑過濾並以EtOH(2×5毫升)洗滌。濾液濃縮至約5毫升並在RT以溴化氰(1.3毫莫耳)處理。以飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)驟冷並攪拌15-60分鐘。混合物以水(5毫升)稀釋並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10毫升)萃取。合併之有機相以飽和NaCl水溶液(5毫升)洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水, 過濾並純化(矽膠層析, 以自100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>起始至5:95之氯化MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>逐步梯度溶離), 獲得所需化合物。單離游離鹼且接著藉MeOH-水溶液以甲烷磺酸處理轉化成甲烷磺酸鹽, 接著凍



乾獲得標題化合物。

MS(ES): $m/z=402[M+H]$ 。

實例 2-14 之化合物可基本上如實例 1 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z[M+H]$ 。
2	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	459
3	5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-環丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	387
4	5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	387
5	3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	527
6	3-(2,2-二甲基丙基)-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	509
7	5-[2-環丙基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	405
8	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	477
9	5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	421
10	5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-環丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	405
11	5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	439
12	R-5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	435
13	R-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	491

14	R-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	541
----	---	-----

## 實例 15

3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

環丙基甲基{6-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}胺(0.250克, 0.5毫莫耳)之EtOH(10毫升)懸浮液以二氯化錫二水合物(0.5641克, 2.5毫莫耳)處理並在氮氣下回流加熱2.5小時。冷卻至RT且以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5毫升)及EtOAc(5毫升)緩慢驟冷。添加過濾劑至所得懸浮液中並進一步以各5毫升飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及EtOAc稀釋混合物。混合物經過濾劑墊過濾。固體以各10毫升NaHCO<sub>3</sub>水溶液及EtOAc洗滌。分離層且水層以EtOAc(10毫升)萃取。合併之有機相以飽和NaCl水溶液(5毫升)洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水, 過濾並濃縮。粗製苯二胺溶於EtOH(5毫升)中並以溴化氰(1.0毫莫耳)處理。以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2毫升)驟冷並攪拌15-60分鐘。混合物以水(5毫升)稀釋並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10毫升)萃取。合併之有機相以飽和NaCl水溶液(5毫升)洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水, 過濾, 濃縮且純化(矽膠層析, 以自100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>起始至5:95之含5%氬之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>逐步梯度溶離), 獲得所需化合物。單離游離鹼且接著藉MeOH-水溶液以甲烷磺酸處理轉化成甲烷磺酸鹽, 接著凍乾。

MS(ES):m/z=495.1[M+H]。

實例 16-35 之化合物可基本上如實例 15 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
16	3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	461
17	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	509
18	5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	475
19	3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	443
20	3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	476
21	5-[5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	495
22	5-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	365
23	5-[5-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	365
24	5-[3-(4-氟苯基)-1-嗎啉基乙基吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	464
25	5-[3-(4-氟苯基)-吡唑-4-基]-3H-3-異丙基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	351
26	3H-3-異丁基-5-(3-苯基-1-異丙基吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	375
27	3H-3-異丁基-5-(3-苯基-1-甲基吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	347
28	3H-3-異丁基-5-(3-苯基-吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	333
29	5-[3-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	369
30	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	445
31	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	491

32	5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	477
33	5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	495
34	5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	513
35	R-5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	507

## 實例 36

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽

如實例 1 所述般，使 {6-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺 (0.43 克，1.0 毫莫耳) 還原並單離。使粗製二胺與純的原乙酸三乙酯在 120°C 反應隔夜。濃縮並以 15 毫升 1N HCl 稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 中和並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。有機層以飽和 NaCl 洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，濃縮並純化 (矽膠層析，以 EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50 溶離)，獲得褐色固體之標題化合物 (0.11 克，53% 產率)。基本上如實例 1 所述般使游離鹼產物轉化成甲烷磺酸鹽。

MS(ES): m/z=420[M+H]。

實例 37-38 之化合物可基本上如實例 36 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
37	5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	402
38	5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	474

## 實例 39

5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽

基本上如實例 16 所述般，使 {6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺還原，且接著與二胺於原乙酸三甲指中如實例 36 所述般反應，獲得褐色固體之游離鹼 (0.11 克，49% 產率)。基本上如實例 1 所述般形成游離鹼之甲烷磺酸鹽。

MS(ES):  $m/z=458[M+H]$ 。

實例 40-45 之化合物可基本上如實例 39 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z[M+H]$ 。
40	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	476
41	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	508
42	3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	442
43	3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	474
44	5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	386
45	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	490

## 實例 46

5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽

基本上如實例15所述般，使{6-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)胺還原。與二胺於純的原甲酸三乙酯中回流反應24小時及在室溫又反應24小時。基本上如實例36所述般純化及單離游離鹼(0.11克，49%產率)。基本上如實例1所述般轉化成甲烷磺酸鹽。

MS(ES):  $m/z=460[M+H]$ 。

實例47-48之化合物可基本上如實例46所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z[M+H]$ 。
47	5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	372
48	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	430

#### 實例49

5-[3-(4-氟苯基)-1-異丙基吡啶-4-基]-3H-3-異丁基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽

亞硫酸氫鈉(2.55克，14.6毫莫耳)在 $NH_4OH$ (8.70毫升，32%於 $H_2O$ 中)存在下，添加至含2-異丁基胺基-3-硝基-6-[3-(4-氟苯基)-1-異丙基吡啶-4-基]吡啶(0.50克，1.27毫莫耳)之25毫升1:1 THF: $H_2O$ 之溶液中。2小時後以水(25毫升)稀釋。以EtOAc(100毫升)萃取，以 $MgSO_4$ 脫水並濃縮。使殘留物溶於1:1  $CH_2Cl_2$ :EtOH(25毫升)中，添加溴化氟(0.16克，1.51毫莫耳)並攪拌約48小時。濃縮並純化殘留物(矽膠層析，以EtOAc:MeOH 16:1溶離)。自二乙醚:己烷再結晶，獲得游離鹼(0.44克，88%)。基本上如實例1所述般轉化成甲烷磺酸鹽(58%產率)。

MS(ES):m/z=393[M+H]。

實例 50-62 之化合物可基本上如實例 49 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
50	5-[2-第三丁基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	389
51	5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	461
52	5-[2-環丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	373
53	5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	495
54	5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	479
55	5-[2-異丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	375
56	5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	531
57	5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	425
58	5-[2-異丙基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	411
59	5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	497
60	5-[2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	409
61	5-[2-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	391
62	5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	407

## 實例 63

N'-{5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒

基本上如實例1所述般製備之N'-{5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}胺(0.10克, 0.225毫莫耳)、N,N-二甲基甲脒胺二甲基乙縮醛(0.05毫升, 0.4毫莫耳)之甲苯(1.5毫升)中回流2小時。冷卻至RT並濃縮。純化(矽膠層析, 以1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:乙腈溶離)獲得標題化合物(0.11克)。

MS(ES):m/z=500[M+H]。

實例64之化合物可基本上如實例63所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
64	N'-{5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒	533

#### 實例65

N'-{5-[2-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒

如實例63所述般製備之N'-{5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒(0.10克, 0.188毫莫耳)、碘甲烷(0.040克, 0.282毫莫耳)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.90克, 0.28毫莫耳)於DMF(1.5毫升)中在RT攪拌約24小時。以EtOAc萃取並以水(3x)、飽和NaCl水溶液洗滌, 接著以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。過濾並濃縮獲得甲基異構物之混合物。純化(矽膠層析)以1:1:0.4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:乙腈:己烷溶離, 獲得標題化合物(0.02克)。



MS(ES):  $m/z=548$  [M+H]。

### 實例 66

5-[2-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異  
丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

使 N'-{5-[2-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒(0.02克, 0.04毫莫耳)於1:1冰醋酸:濃HCl(0.6毫升)中在100°C加熱30分鐘。冷卻至RT。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水,以5N NaOH快速攪拌中和至pH=7。水相以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次,合併有機層,以飽和NaCl水溶液洗滌並以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。過濾並濃縮獲得標題化合物(0.02克)。

MS(ES):  $m/z=459$  [M+H]。

實例 67之化合物可基本上如實例 66所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z$ [M+H]。
67	5-[2-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺	493

### 實例 68

3-(2,2-二甲基丙基)-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸鹽

使(2,2-二甲基丙基)-[3-硝基-6-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)吡啶-2-基]胺(0.180克, 0.51毫莫耳)及10% Pd/C(0.025克)懸浮於EtOH(10毫升)中並在含氫氣之汽球之下在RT攪拌5小時。使用過濾劑過濾反應混合物並使反應體積濃縮至約一半。未進一步單離或純化立即使用二胺(MS(ES):

m/z 323[M+H]。)，並以溴化氰(0.09克)於EtOH(5毫升)中處理。在氮氣下攪拌3.5小時，以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2.0毫升)驟冷，攪拌，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)及H<sub>2</sub>O(5毫升)稀釋並分離各層。水相以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×5毫升)萃取，合併之有機相以各5毫升之H<sub>2</sub>O及飽和NaCl水溶液洗滌，並以MgSO<sub>4</sub>脫水。過濾及濃縮。純化殘留物(矽膠層析，以4:96 2.0N氨之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)，獲得游離鹼。藉MeOH-水溶液以甲苯磺酸處理轉化成甲烷磺酸鹽，接著凍乾獲得標題化合物(0.07克，39%)。MS(ES):m/z=348[M+H]。

實例69-71之化合物可基本上如實例68所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
69	3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	364
70	3-環丙基甲基-5-[5-(4-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	350
71	3-環丙基甲基-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	332

#### 實例72

5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽

6-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-N<sup>2</sup>-異丁基吡啶-2,3-二胺(1.1克，2.52毫莫耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9毫升)及50% AcOH(9毫升)水溶液之溶液滴加至亞硝酸鈉之水溶液(0.1毫升)(0.184克，2.66毫莫耳)中。反應混合物攪拌15分鐘，添加額外之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>且有機層以飽和NaCl水溶液、NaHCO<sub>3</sub>

水溶液(5%)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。純化殘留物(矽膠層析，以4:1至1:2己烷:EtOAc溶離)，獲得游離鹼(70%)。MS(ES): m/z=447[M+H]。添加0.34毫升1M甲烷磺酸之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1溶液至該游離鹼(0.15克，0.336毫莫耳)之10毫升CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1溶液中。溶液攪拌5分鐘，濃縮且白色固體以二乙醚分散。過濾固體獲得標題化合物(71%)。MS(ES):m/z=447[M+H]。

實例73-75之化合物可基本上如實例72所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
73	5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	463
74	5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	499
75	5-[2-第三丁基-5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽	393

#### 實例76

2-胺基-5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺甲烷磺酸鹽

使2-胺基-5-(2-氧代-2-苯基乙醯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基甲醯胺(0.07克，0.20毫莫耳)、三甲基乙醛(65微升，0.6毫莫耳)及乙酸銨(0.23克，3毫莫耳)之AcOH(5毫升)之混合物在90°C加熱4小時。冷卻至RT。以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀釋並以EtOAc萃取。濃縮有機相並純化(矽膠層析，以15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH溶離)，獲得游離鹼(35%)。MS(ES): m/z=438[M+H]。添加5.4微升1M甲烷磺酸之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH

95:5 溶液至該游離鹼 (0.02 克, 0.054 毫莫耳) 之 5 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5 溶液中。溶液攪拌 5 分鐘, 濃縮且白色固體分散於二乙醚中。過濾固體獲得標題化合物 (71%)。

MS(ES): $m/z=440$ [M+H]。

實例 77-79 之化合物可基本上如實例 76 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z$ [M+H]。
77	2-胺基-5-[(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基甲醯胺甲烷磺酸鹽	512
78	2-胺基-5-[(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基甲醯胺甲烷磺酸鹽	528
79	2-胺基-5-(2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基甲醯胺甲烷磺酸鹽	476

#### 實例 80

5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

使丙烷-2-磺酸 {3-胺基-6-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]吡啶-2-基} 胺 (0.37 克, 0.79 毫莫耳)、溴化氟 (0.104 克, 0.99 毫莫耳) 及甲氧化鋰 (0.033 克, 0.87 毫莫耳) 於二氯甲烷 (10 毫升) 之混合物在 RT 攪拌 12 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 並攪拌 1 小時。分離諸層並以飽和  $\text{NaCl}$  水溶液萃取。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水, 濃縮並純化 (矽膠層析, 以 40:60 EtOAc:己烷至 80:20 EtOAc:己烷梯度溶離), 獲得游離鹼 (0.21 克, 54%)。MS(ES): $m/z=495$ [M+H]。添加甲烷磺酸至該游離鹼之 1 毫升 5:1 甲醇:二氯甲烷混合物之溶液中。濃縮該甲醇鹽溶液並藉以二乙醚分散使鹽結晶。過濾

固體並乾燥獲得標題化合物。

MS(ES): $m/z$ =495[M+H]。

實例 81-91 之化合物可基本上如實例 80 所述般製備。

實例	化合物	MS(ES): $m/z$ [M+H]。
81	3-丁基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	445
82	3-丁基-5-[2-(2-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽	427
83	3-丁基-5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	461
84	3-丁基-5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	389
85	3-丁基-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	495
86	2-胺基-5-(5-(苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺	385
87	5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	545
88	5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	439
89	5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	529
90	5-[2-(2-氟-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	511
91	3-丁基-5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	425

### 實例 92

5-[2-第三丁基-4-(4-氟苯基)噁唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

氮氣通入2-第三丁基-4-(4-氟苯基)呋唑(0.145克, 0.66毫莫耳)、5-溴-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(0.355克, 1.32毫莫耳)、碳酸鈉(6.06克, 18.6毫莫耳)、乙酸鈣(II)(0.201克, 10%)及三苯膦(0.14克, 0.07毫莫耳)之DMF(1.5毫升)懸浮液中。反應在100°C加熱隔夜, 冷卻至RT並分配於EtOAc飽和NaCl水溶液之間。有機層以飽和NaCl水溶液洗滌。以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾, 濃縮並純化(矽膠層析, 以2% 2M氨/MeOH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離), 獲得標題化合物(0.07克, 34%)。

MS(ES): m/z=408[M+H]。

實例93-96之化合物可基本上如實例92所述般製備, 但游離鹼以如實例1所述般轉化成甲烷磺酸鹽。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
93	5-[2-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)呋唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	426
94	5-[4-(4-氟苯基)-2-異丙基呋唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	394
95	3-第三丁基-5-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	364
96	5-[4-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽	382

### 實例97

2-胺基-5-(2-第三丁基-5-(4-氟苯基)呋唑-5-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺

使2-胺基-5-溴咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺(0.05克, 0.156毫莫耳)於密封管中溶解於甲苯(3毫升)中。添加2-第三丁基-4-(4-氟苯基)-5-三甲基錫烷基呋唑(0.07

克，0.17毫莫耳)及肆(三苯膦)鈦(0)(0.02克，0.015毫莫耳)。混合物在110°C加熱4小時。濃縮並純化(矽膠層析，以20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH溶離)，獲得標題化合物(14%)。

MS(ES):m/z=459[M+H]。

實例98之化合物可基本上如實例97所述般製備，但游離鹼以如實例1所述般轉化成甲烷磺酸鹽。

實例	化合物	MS(ES): m/z[M+H]。
98	2-胺基-5-(2-異丙基-5-(4-氟苯基)咪唑-5-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺甲烷磺酸鹽	445

#### 實例99

5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽  
使1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮(19.58克，55.24毫莫耳)、2,6-二氯-苯甲醛(15.47克，88.39毫莫耳)及NH<sub>4</sub>OAc(42.58克，552.41毫莫耳)於冰醋酸(200毫升)中混合並在85°C及氮氣下攪拌5小時。所得反應混合物減壓下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯(2,000毫升)且所得溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液(2×各1,000毫升)、水(1,000毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1,000毫升)洗滌。有機相以MgSO<sub>4</sub>脫水，過濾接著減壓濃縮。藉管柱層析純化，以乙酸乙酯-己烷(1:1)溶離，接著以乙酸乙酯:己烷(2:1)溶離，接著以乙酸乙酯溶離，又接著以5% 2N NH<sub>3</sub>/MeOH之乙酸乙酯溶離，獲得11.70克(41.5%產率)之灰白色固體之5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-

咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺。MS(ES<sup>+</sup>):m/z=509(M+1)。

使 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺 (11.20克, 21.99毫莫耳) 於甲醇中 (150毫升) 混合, 且接著滴加甲烷磺酸 (2.11克, 21.96毫莫耳) 之甲醇 (10毫升) 溶液。在室溫攪拌 20 分鐘且接著減壓濃縮。添加乙酸乙酯 (150毫升), 使所得漿料過濾並以二乙醚 (200毫升) 洗滌濾餅。所得固體於 80°C 之乾燥烘箱在內部真空下乾燥 2 小時, 獲得 12.765 克 (95% 產率) 淺紫色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.78-7.50 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)

TOF-MS[ES<sup>+</sup>, M+H] 實測值 m/z 509.1412, 計算值 m/z 509.1423。

#### 實例 100

3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺 甲烷

#### 磺酸鹽

使 1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮 (18.32克, 51.69毫莫耳) 及 2-氟-6-三氟甲基-苯甲醛 (15.00克, 78.08毫莫耳) 及 NH<sub>4</sub>OAc (39.84克, 516.90毫莫耳) 於冰醋酸 (200毫升) 中混合並在 85°C 及氮氣下攪拌 4 小時。所得反應混合物減壓下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯 (2,000 毫升) 且所得溶液以飽和



NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×各1,000毫升)、水(1,000毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1,000毫升)洗滌。有機相以MgSO<sub>4</sub>脫水，過濾接著減壓濃縮。藉管柱層析純化，以純乙酸乙酯，接著以2%之2N氨/MeOH之乙酸乙酯，又接著以5% 2N氨/MeOH之乙酸乙酯溶離，獲得7.38克灰白色固體之3-(2,2-二甲基丙基)5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺。不純物部分藉管柱層析純化，以純乙酸乙酯，接著以1%之2N氨/MeOH之乙酸乙酯，接著以2%之2N氨/MeOH之乙酸乙酯，又接著以3% 2N氨/MeOH之乙酸乙酯溶離，額外獲得4.68克所需化合物。MS(ES<sup>+</sup>):m/z=527(M+1)。

使3-(2,2-二甲基丙基)5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(11.56克，21.95毫莫耳)於甲醇(150毫升)中混合，且接著滴加甲烷磺酸(2.11克，21.96毫莫耳)之MeOH(10毫升)溶液。反應混合物在室溫攪拌20分鐘後，接著減壓濃縮。此殘留物於二乙醚中漿料化，並以新鮮二乙醚洗滌。所得固體於乾燥烘箱在室溫及內部真空下乾燥48小時，獲得12.015克(87.9%產率)淺紫色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.48-7.60 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)

TOF-MS[ES<sup>+</sup>, M+H] 實測值 m/z 527.1979, 計算值 m/z 527.1982。

#### 實例 101

5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

使 1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(2,4-二氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮(17.36克, 46.62毫莫耳)及三甲基乙醛(6.42克, 74.53毫莫耳)及NH<sub>4</sub>OAc(35.93克, 466.20毫莫耳)於冰醋酸(200毫升)中混合並在85°C及氮氣下攪拌4.5小時。冷卻至室溫隔夜。反應在85°C加熱5小時, 接著在100°C加熱3小時, 接著冷卻至室溫隔夜。所得反應混合物減壓濃縮。殘留物溶於EtOAc(2,000毫升)且所得溶液以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x各1,000毫升)、H<sub>2</sub>O(1,000毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1,000毫升)洗滌。有機相以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾接著減壓濃縮。藉管柱層析純化, 以純EtOAc, 接著以1%之2N氨/MeOH之EtOAc, 接著以2%之2N氨/MeOH之EtOAc, 又接著以3% 2N氨/MeOH之EtOAc溶離, 獲得10.28克灰白色固體之5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺。

MS(ES<sup>+</sup>):m/z=439(M+1)。

使 5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(11.55克, 26.33毫莫耳)於MeOH(150毫升)中混合, 且接著滴加甲烷磺酸(2.53克, 26.33毫莫耳)之MeOH(10毫升)溶液。反應混合物在室溫攪拌20分鐘後, 接著減壓濃縮。此殘留物於Et<sub>2</sub>O中漿料化, 並以新鮮Et<sub>2</sub>O洗滌。所得固體於

乾燥烘箱在室溫及內部真空下乾燥隔夜，接著在80°C乾燥1.5小時。此鹽溶於MeOH接著以NaHCO<sub>3</sub>處理直至成為鹼性。所得溶液以EtOAc萃取，合併之有機物以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾且接著減壓濃縮。藉管柱層析純化，以純EtOAc，接著以1%之2N氨/MeOH之EtOAc，接著以2%之2N氨/MeOH之EtOAc溶離，獲得9.38克5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺。使5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(9.38克，21.39毫莫耳)於無水MeOH(150毫升)中混合，且接著滴加甲烷磺酸(2.06克，21.43毫莫耳)之MeOH(10毫升)溶液。所得反應混合物在室溫攪拌30分鐘後，接著減壓濃縮。此殘留物於Et<sub>2</sub>O中漿料化，並以新鮮Et<sub>2</sub>O洗滌。所得固體於乾燥烘箱在室溫及內部真空下乾燥48小時，獲得10.695克(76%產率)褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.74-7.66 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 0.81 (s, 9H)

TOF-MS[ES<sup>+</sup>, M+H] 實測值 m/z 439.2398，計算值 m/z 439.2422。

#### 實例102

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

使{6-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基-

吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)-胺(426毫克, 1.0毫莫耳)及10%鈦/碳(85毫克)之懸浮液於100%乙醇中在氫汽球下攪拌隔夜。懸浮液經0.2微米針筒過濾器過濾並減壓濃縮。殘留物溶於10%乙醇水溶液中並在室溫以溴化氰(80毫克, 0.75毫莫耳, 1.5當量)處理。當反應完成時, 反應以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液驟冷。添加乙酸乙酯及水以溶解所有固體。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌一次, 以飽和NaCl水溶液洗滌一次, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮。使殘留物進行中壓矽膠層析, 以50%乙酸乙酯/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離, 接著以1.5-3.5%(2M氫之MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度溶離, 獲得棕色泡沫之5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(156毫克, 74%產率)。

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺於甲醇-水之溶液以甲烷磺酸處理接著凍乾, 獲得標題化合物。

確實 MS 計算值:  $m/z=421.2516(M+H)^+$ ; 實測值:  $m/z=421.2523(M+H)^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.85 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.62 (dd, 2H, J=8.8, 4.8Hz), 7.27 (t, 2H, J=8.8Hz), 3.90 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 0.89 (s, 9H)。

#### 實例 103

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺富馬酸鹽

使 126 毫克 (0.3 毫莫耳) 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺溶於 1.0 毫升 88% 丙酮\* 中。搖晃下添加漸增量之含 70 毫克富馬酸之溫熱 88% 丙酮\*。添加種晶並過濾所得沉澱。以空氣乾燥獲得 145 毫克 (74%) 淺紫色髮狀結晶。

\*(剩餘體積為水)

#### 實例 104

結晶 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽

使 126 毫克 (0.3 毫莫耳) 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺溶於 2.0 毫升丙酮中。漸增量添加 58 毫克甲烷磺酸。添加種晶並過濾所得沉澱，空氣乾燥後獲得 114 毫克 (62%) 灰白色不規則結晶。

m.p. > 250°C。

#### 實例 105

非晶形 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽

使 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽 (300 毫克) 溶於 5 毫升去離子水中。溶液經 0.45 微米過濾器過濾至預冷凍之 500 毫升三角瓶內。溶液在該瓶底部及側壁快速冷凍。冷凍乾燥 24 小時獲得非晶形 5-[2-第三丁基-5-(4-

氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并  
[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽。

#### 實例 106

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲  
基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺琥珀酸鹽

使 126 毫克 (0.3 毫莫耳) 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-  
咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-  
基胺溶於 2.0 毫升 88% 丙酮\* 中。漸增量添加含 71 毫克琥珀酸  
之 1 毫升溫熱 88% 丙酮\* 溶液。添加種晶並過濾所得沉澱，  
空氣乾燥後獲得 123 毫克 (63%) 極亮紫色結晶。

\*(剩餘體積為水)

#### 實例 107

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲  
基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二富馬酸鹽

使 126 毫克 (0.3 毫莫耳) 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-  
咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-  
基胺溶於 1.0 毫升異丙醇中。漸增量添加含 69.6 毫克富馬酸  
之 1 毫升溫熱異丙醇溶液。添加種晶並過濾所得沉澱。空氣  
乾燥獲得 120 毫克 (63%) 極亮紫色結晶。

#### 實例 108

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲  
基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二鹽酸鹽

使 126 毫克 (0.3 毫莫耳) 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-  
咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-

基胺溶於2.0毫升丙酮中。漸增量添加120微升5N鹽酸。過濾所得沉澱，空氣乾燥後獲得140毫克(93%)極亮紫色結晶。

#### 實例 109

5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽

使{6-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-硝基-吡啶-2-基}-(2,2-二甲基丙基)-胺(240毫克，0.50毫莫耳)溶解於100%乙醇(10毫升)中並添加二氯化錫(II)二水合物(564毫克，2.50毫莫耳，5.0當量)。使反應混合物加熱至起始物消耗。冷卻反應溶液至室溫，以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液緩慢驟冷。添加矽藻土<sup>®</sup>至驟冷之反應中並在矽藻土<sup>®</sup>墊上過濾懸浮液並以水及乙酸乙酯洗滌。分離層且有機層以飽和NaCl水溶液洗滌。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並減壓濃縮。添加10%乙醇水溶液及溴化氯(106毫克，1.00毫莫耳，2.0當量)至所得固體中並攪拌隔夜。反應以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20毫升)驟冷。添加乙酸乙酯及水以溶解所有固體。有機層以飽和NaCl水溶液洗滌3次，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並減壓濃縮。殘留物進行中壓矽膠層析以1.5-3%(2M氯之MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度溶離，獲得黃綠色固體之5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(196毫克，60%產率)。

5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺之甲醇-水溶液以甲烷磺酸處理接著凍乾，獲得標題化合物。

MS(ESI): $m/z=475.2(M+H)^+$ 。

### 實例 110

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽  
使 {6-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基-吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基丙基)-胺(558毫克, 1.27毫莫耳) 溶解於100%乙醇(15毫升)中並添加二氯化錫(II)二水合物(1.4克, 6.3毫莫耳, 5當量)。使反應混合物加熱至起始物消耗。冷卻反應溶液至室溫, 以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液緩慢驟冷。添加矽藻土<sup>®</sup>並在矽藻土<sup>®</sup>墊上過濾懸浮液, 並以水及乙酸乙酯洗滌。分離層且有機層以飽和NaCl水溶液洗滌。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮。添加10%乙醇水溶液(13毫升)及溴化氟(202毫克, 1.99毫莫耳, 1.5當量)至所得固體中並攪拌隔夜。又添加1.5當量溴化氟, 攪拌3小時並以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20毫升)驟冷。添加乙酸乙酯及水以溶解所有固體。有機層以飽和NaCl水溶液洗滌3次, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮。殘留物進行中壓矽膠層析以1.5-4%(2M氨之MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度溶離, 獲得褐色玻璃狀之5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(158毫克, 29%產率)。

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺之甲醇-水溶液以甲烷磺酸處理接著凍乾, 獲得標題化合物。



MS(ESI): $m/z=435.2(M+H)^+$ 。

實例 111

5-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺  
 甲烷磺酸鹽

使 {6-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-硝基-吡啶-2-基}-(1(R),2,2-三甲基丙基)-胺(673毫克, 1.4毫莫耳)溶解於100%乙醇(15毫升)中並添加二氯化錫(II)二水合物(1.5克, 6.8毫莫耳, 5當量)。使反應混合物加熱至起始物消耗。冷卻反應溶液至室溫, 以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液緩慢驟冷。添加矽藻土<sup>®</sup>至驟冷的反應中並在矽藻土<sup>®</sup>墊上過濾懸浮液, 以水及乙酸乙酯洗滌。分離層且有機層以飽和NaCl水溶液洗滌。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮。添加10%乙醇水溶液(14毫升)及溴化氟(216毫克, 2.04毫莫耳, 1.5當量)至殘留物中並攪拌隔夜。以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20毫升)驟冷。添加乙酸乙酯及水以溶解所有固體。有機層以飽和NaCl水溶液洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並減壓濃縮。殘留物進行中壓矽膠層析以1.5-3%(2M氯之MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度溶離, 獲得褐色玻璃狀之5-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(289毫克, 43%產率)。

5-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺之甲醇-水溶液以甲烷磺酸處理接著凍乾, 獲得標題化合

物。

MS(ESI): $m/z=491.2(M+H)^+$ 。

### 實例 112

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽  
5-溴-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-溴化銨

使次磷酸 50 wt% 水溶液 (0.555 克) 及 5% Pt/C (2.5 克) 於  $H_2O$  (20 毫升, 0.4 體積) 之混合物攪拌 10 分鐘。添加固體  $VO(acac)_2$  (0.420 克, 1.20 毫莫耳) 並使暗色漿料又攪拌 5 分鐘。將此漿料在周圍溫度饋入於 1 升高壓瓶內之 2-(2,2-二甲基丙胺基)-3-硝基-6-溴吡啶 (50.00 克, 173.61 毫莫耳) 之甲苯 (500.00 毫升) 混合物中。此高壓瓶在 35 psi 氫氣 (2.38 大氣壓) 存在下加熱至  $75^\circ C$  並在 100 rpm 攪拌。3 小時後, 以 Hyflo Super Cel® 墊過濾反應混合物並減壓濃縮濾液至溶液總質量 (273.0 克) 之一半。攪拌溶液並添加溴化氯 (18.4 克, 173.70 毫莫耳) 接著添加 MeOH (250 毫升)。18 小時後, 加熱至  $40^\circ C$  並減壓濃縮直至經短路徑蒸餾器收集到 350 毫升溶劑。所得漿料以 MTBE (350 毫升, 7.0 體積) 稀釋, 冷卻至  $0^\circ C$  並攪拌 1 小時。濾除固體, 以 MTBE (75 毫升, 1.5 體積) 洗滌並在  $40^\circ C$  減壓乾燥 24 小時, 獲得 48.06 克 (76%) 白色固體之所需化合物。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0.96 (9H, s), 3.91 (2H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 8.73 (2H, bs)。

MS(ES<sup>-</sup>):m/z=435.2(M-1)<sup>-</sup>。

### 3-(2,2-二甲基-丙基)-5-(4-氟-苯基乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

添加三乙胺(27.10克, 267.80毫莫耳)至5-溴-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-溴化銨(25.00克, 68.67毫莫耳)之乙醇(25毫升)及甲苯(75毫升)混合物中。加熱至70-75°C且接著添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.15克, 0.69毫莫耳)、三苯膦(0.72克, 2.75毫莫耳)及碘化亞銅(I)(0.13克, 0.69毫莫耳)。以15分鐘添加2/3之4-氟苯基乙炔(12.37克, 103.00毫莫耳)之甲苯(50毫升, 2.0體積)。1小時後, 添加剩餘的4-氟苯基乙炔溶液。3小時後, 添加額外的4-氟苯基乙炔(1.5克, 12.86毫莫耳)。又1小時後, 蒸餾移除EtOH。反應混合物冷卻至<40°C並添加水(25毫升)。冷卻至室溫。懸浮液經過過濾並以水(25毫升)及2×25毫升甲苯洗滌。在45-50°C減壓乾燥獲得19.3克(87%)所需化合物。

#### 純化步驟

添加甲醇(1,200毫升)至合併批次之3-(2,2-二甲基-丙基)-5-(4-氟-苯基乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(37.30克)中並加熱回流。添加活性碳(3.73克, 10 wt%)並回流1小時。熱過濾白色漿料, 接著添加水(375毫升)至濾液中同時在室溫攪拌。濾除固體, 以2×100毫升水洗滌並在45-50°C減壓乾燥, 獲得30.0克(80%)所需化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.99 (9H, s), 3.91 (2H, s), 6.98 (2H, s), 7.25-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz),

7.62-7.67 (2H, m)

1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮

以5分鐘將MgSO<sub>4</sub>(82.7克, 687.05毫莫耳)及NaHCO<sub>3</sub>(14.4克, 171.41毫莫耳)於去離子水(1524毫升)添加至3-(2,2-二甲基-丙基)-5-(4-氟-苯基乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(110.76克, 343.57毫莫耳)之丙酮(3665毫升)攪拌溶液中。添加Hyflo Super Cel<sup>®</sup>(171.1克)接著添加KMnO<sub>4</sub>(108.6克, 687.21毫莫耳)。在40-45°C加熱3小時且接著冷卻至室溫。添加飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(1,800毫升)接著添加EtOAc(3,500毫升)及水(3,500毫升)。經Hyflo Super Cel<sup>®</sup>床過濾,以9% MeOH/EtOAc混合物(2,860毫升)洗滌。使濾液分層,水層以2×2,750毫升 EtOAc反萃取。合併有機萃取液,以2×2,380毫升飽和氯化鈉水溶液(4760毫升)洗滌並以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水,過濾接著減壓濃縮,獲得暗紅棕色固體(185克)。添加丙酮(650毫升),過濾懸浮液,以3×167毫升MTBE(501毫升)洗滌所收集之固體,並在45°C減壓乾燥獲得106.79克(88%)淺黃色固體之所需化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.72 (9H, s), 3.71 (2H, s), 7.47 (2H, dd, J<sub>1</sub>=7.5Hz, J<sub>2</sub>=8.5Hz), 7.56 (2H, bs), 7.65 (1H, d, 8.0Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8.0Hz)

MS(ES<sup>+</sup>):m/z=355.4(M+1)<sup>+</sup>。

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

使 1-[2-胺基-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙烷-1,2-二酮(25.33克, 71.48毫莫耳)、NH<sub>4</sub>OAc(82.3克, 1.04莫耳)及三甲基乙醛(13.0毫升, 116毫莫耳)於MeOH(650毫升)之混合物在氮氣下加熱至回流20小時。減壓濃縮。殘留物溶於EtOAc(2,000毫升)、去離子水(500毫升)及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1000毫升)。分層且有機層以1升飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1000毫升)、去離子水(500毫升)及飽和氯化鈉水溶液(500毫升)洗滌, 接著以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。過濾並減壓濃縮, 獲得20.08克暗色固體/泡沫。添加MTBE(60毫升)並加熱回流。以5分鐘內添加己烷(290毫升)接著使漿料冷卻至室溫。攪拌1.25小時, 過濾, 以己烷(80毫升)洗滌所收集之固體並在45°C減壓乾燥隔夜, 獲得17.31克(58%)淺褐色固體之所需化合物。

#### 純化步驟

使組合批次之5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(55.9克)於MTBE(165毫升)之混合物加熱回流。添加己烷(800毫升)並使漿料冷卻至室溫。過濾固體, 以己烷(200毫升)洗滌, 並在45°C減壓乾燥獲得54.35克(97%)淺褐色固體之所需化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.87 (9H, s), 1.45 (9H, s), 3.79 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J<sub>1</sub>=8.7Hz, J<sub>2</sub>=9.0Hz), 7.30 (1H, bs), 7.40-7.50 (3H, m)。

MS(ES<sup>+</sup>): m/z=421.4(M+1)<sup>+</sup>。

5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽

使5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(10.0853克, 23.98毫莫耳)於MeOH(24毫升)之溶液加熱至40°C。移除熱源並以3.5分鐘滴加甲磺酸(3.14毫升, 47.91毫莫耳)之EtOAc(10毫升)。攪拌1小時同時冷卻至室溫。添加EtOAc(20毫升)並攪拌5分鐘。過濾, 固體以2×50毫升EtOAc洗滌, 並在45-50°C減壓乾燥2.5小時獲得12.62克(86%)白色粉末固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.94 (9H, s), 1.65 (9H, s), 2.73 (6H, s), 3.91 (2H, s), 7.31-7.35 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z=421.5(\text{M}+1)^+$ 。

### 實例 113

#### 製備種晶之一般程序

以250微升含本化合物之游離鹼之甲醇(0.1M)添加於96洞格式盤所有洞中製備母盤。酸陣列以一及兩莫耳當量懸浮於各洞中。使用Genevac系列II蒸發器自所有96洞蒸除溶劑, 於母盤中留下固體殘留物。溶劑陣列經由蓋墊懸浮於該等洞之各一洞中且接著加熱至55°C並攪拌並使其在約55°C平衡60-90分鐘。各樣品接著熱過濾並轉移至在蒸發板、沉澱板及冷卻板上之對應洞中。蒸發板係使用55°C加熱針筒將200微升濾液自母盤移至開放洞之滴定盤上而製備並

使其在室溫及周圍溼度下隔夜蒸發至乾。沉澱盤係使用55°C加熱針筒將100微升濾液自母盤添加至加蓋的96洞滴定盤上而製備，在該處各洞含有200微升庚烷或2-丙醇之相對溶劑。在室溫平衡9小時後，使用預切割的Whatman濾紙吸除過量溶液。冷卻盤係使用55°C加熱針筒將200微升濾液自母盤移至加蓋滴定盤之個別洞中而製備，並以8小時自約55°C冷卻至10°C。使用Zeiss Axiovert 200M逆傾斜光線之顯微鏡以接物鏡2.5倍之倍率對96洞盤之各洞底部物質收集光顯微圖譜。若該物質為結晶，其展現顯示為白色相對於暗色背景之雙折射性。非晶形固體出現暗色或霧濁滴狀物或環。

### p38激酶之抑制作用

#### 標準溶液製備

使2.5毫升1M Tris-HCl(pH 7.5)、0.1毫升1M二硫蘇糖醇、1.0毫升1M氯化鎂及300微升1% Triton X-100混合並以水稀釋至100毫升而製備激酶緩衝溶液。84毫升此激酶緩衝溶液與16毫升DMSO組合而製備16% DMSO溶液。

藉添加102.6微升之10 mM ATP水溶液、25微升<sup>33</sup>P-ATP及163.5微升4 mM之表皮生長因子肽661-681(Biomol, 批次編號P-121)於5毫升激酶緩衝溶液中，製備200 μM之ATP溶液。

藉溶解9.5微升濃縮酵素溶液(250奈克p38酵素/微升激酶緩衝溶液)於1536微升之激酶緩衝溶液中，製備p38激酶酵素溶液。

#### 樣品製備

藉由溶解2微升含個別化合物於二甲基亞砷之10 mM原料溶液至在Coster 96-洞微滴定盤內之248微升之16% DMSO溶液中，而製備各試驗化合物及對照化合物之80  $\mu$ M溶液。將該盤放置於Tecan Genesis自動化液體處理液上供1:3連續稀釋。

### 分析

10微升連續稀釋之化合物與Beckman Multimek 96-洞自動化液體處理液置入該分析盤內。20微升200  $\mu$ M之ATP溶液添加有Titertek Multidrop 8-通道液體處理液。將10微升p38激酶酵素溶液使用Multimek移至該分析盤中。使混合物在30°C反應40分鐘且接著藉添加60微升以Multidrop新鮮製備的5%冰醋酸而停止反應。80微升此溶液使用Multimek移至"MAPH"盤中。使該盤在RT放置30分鐘且接著在Titertek MAP反應器上以新鮮製備的0.5%冰醋酸(1 $\times$ 300微升、2 $\times$ 200微升)洗滌/吸出。該等洞經墨點並以Multidrop添加100微升之MicroScint-20閃爍流體(Packard Bioscience)。使諸盤放置30分鐘並在PE/Wallac Microbeta Trilux閃爍計數器上計數<sup>33</sup>P-同位素。

所有例舉之化合物最初試驗10種濃度(20  $\mu$ M至1 nM使用1:3連續稀釋)。具有IC<sub>50</sub>值小於25 nM之化合物以起始濃度2  $\mu$ M至0.1 nM(1:3連續稀釋)再度試驗。使用非線性回歸法計算各化合物之IC<sub>50</sub>值(IDBS ActivityBase軟體)。所有例舉之化合物基本上如上述試驗並發現以IC<sub>50</sub>  $\leq$  5  $\mu$ M可抑制p38激酶酵素。特定言之，基本上如上述試驗下列化合物並發



現可抑制 p38 激酶酵素，如下表所列。

實例	IC <sub>50</sub> ( nM)
6	7.2
9	4.6
11	2.3
12	3.6
13	3.3
18	3.6
19	3.2

### 體外之 TNF- $\alpha$ 之抑制作用

#### 小鼠腹膜巨噬菌

1 毫升硫代乙醇酸酯湯汁 (5.0 克酵素萃取液、15.0 克胰化酪蛋白、5.0 克右旋葡萄糖、2.5 克氯化鈉、0.75 克 L-光胺酸、0.5 克硫代乙醇酸鈉、1.0 毫克刃天青 (resazurin) 及 0.75 克瓊膠於 1.0 升蒸餾水中) 注射至 Balb/C 雌性小鼠腹膜腔內。注射後第 4 或 5 天，殺死小鼠接著經 i.p. 注射 4 毫升 RPMI-1640 培養基 (Bio Whittaker) 且藉針筒抽取腹膜巨噬菌。

#### 細胞素產生

以血球計計數小鼠腹膜內巨噬菌並於 96-洞盤中以含 10% 胎牛血清之 RPMI-1640 調整至  $5 \times 10^5$  個細胞/洞。以 20 微升/洞鋪在 96-洞盤中並使細胞沉降並黏附至洞底部至少 3 小時。使用 8 種濃度系列在 37°C 預處理試驗化合物或標準 p38 激酶抑制劑 (20 微升/洞) 處理 1 小時。細胞以 50 奈克/毫升脂多糖 (LPS) 及 10 U/毫升干擾素- $\gamma$  之混合物在 37°C 處理 18 小時 (20 微升/洞)。收取經調整的培養基並使用 Luminex 程序分析 TNF- $\alpha$  產生。

**TNF- $\alpha$ /Luminex偵測分析(Bio-Rad Bio-Plex套組-批次編號171-G12221)**

經凍乾之預混合TNF- $\alpha$ 標準物(1標準試管/兩個96-洞盤)以50微升殺菌水復原(500,000 pg/毫升)。樣品渦流攪動5秒鐘，在冰上培育30分鐘並在使用前渦流攪動5秒鐘。一組12根1.5毫升的試管標記為#1至#12且接著於適當試管中添加下列所示之量的細胞培養基(標準濃度如下：50,000；25,000；12,500；6,250；3,125；1,562.5；781.3；390.6；195.3；97.7；48.8；及24.4 pg/毫升)。預混合的抗-細胞素共軛珠粒經渦流激烈攪動(25X)30秒。該抗-細胞素共軛珠粒使用1X Bio-Plex分析緩衝液稀釋至1X濃度。對每一盤而言，將240微升預混合的珠粒添加至5760微升Bio-Plex分析緩衝液中。Millipore 96-洞過濾盤以100微升/洞阻斷緩衝液予以阻斷。該阻斷緩衝液使用Millipore過濾系統過濾接著以毛巾擦拭乾。在過濾盤上以100微升/洞之Bio-Plex分析緩衝液進行2次洗滌並以毛巾擦拭乾。該1X抗-細胞素共軛珠粒經渦流攪動15秒並添加50微升至各洞中。此經過濾並以毛巾擦拭乾。在盤上以100微升/洞之Bio-Plex洗滌緩衝液進行2次洗滌。再度過濾並以毛巾擦拭乾。於各樣品洞中添加50微升樣品或標準品。在RT於避光之搖晃器上以設定(setting)6培育60秒接著以設定3培育30分鐘且接著放入冷凍櫃中隔夜。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。對每一盤製備細胞素偵測抗體(約使用前10分鐘)及於5940微升之Bio-Plex偵測抗體稀釋液中添加60微

升該預混合之細胞素偵測抗體原料液。添加50微升細胞素偵測抗體並在RT於避光之搖晃器上以設定6培育60秒接著以設定3培育30分鐘。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。對每一盤製備Strept-PE(約使用前10分鐘)及添加60微升至5940微升之Bio-Plex分析緩衝液。於各洞中添加50微升鏈球抗生素蛋白(Streptavidin)-PE並在RT於避光之搖晃器上以設定6培育60秒接著以設定3培育10分鐘。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。該等珠粒再懸浮於100微升/洞之Bio-Plex分析緩衝液中。在Luminex儀器上讀取標準品及樣品。接著依據使用四-參數邏輯回歸法(Bio-Plex Manager 2.0, Bio-Rad)以兩倍分產生的12-點標準曲線，將該等強度讀數轉換成皮克(pg)/毫升單位並計算IC<sub>50</sub>。

基本上如上述試驗代表性組員之例舉化合物並以IC<sub>50</sub><100 nM於體外抑制TNF- $\alpha$ 。特定言之，基本上如上述試驗下列化合物並發現可於體外抑制TNF- $\alpha$ ，如下表所列。

實例	IC <sub>50</sub> (nM)
6	<9.1
9	1.2
11	2.4
13	<9.1
18	<9.1
19	<9.1
104	6.3

#### 體內之TNF- $\alpha$ 抑制作用

化合物以p.o.(100、30、10及3毫克/公斤)對雌性Balb/c小

鼠投予(5隻小鼠/劑)。2小時後，於各小鼠尾靜脈經i.v.投予脂多糖(LPS，大腸桿菌血清型0111:B4，5毫克/公斤)。LPS投予後1小時，小鼠藉吸入CO<sub>2</sub>而窒息並經心臟刺穿而放血。TNF- $\alpha$ /Luminex偵測分析(Bio-Rad Bio-Plex套組-批次編號171-G12221)

經凍乾之預混合TNF- $\alpha$ 標準物(1標準試管/兩個96-洞盤)以50微升殺菌水復原(500,000 pg/毫升)。溫和以渦流攪動5秒鐘，在冰上培育30分鐘並在使用前渦流攪動5秒鐘。一組12根1.5毫升的試管標記為#1至#12且接著於適當試管中添加下列所示之量的細胞培養基(標準濃度如下：50,000；25,000；12,500；6,250；3,125；1,562.5；781.3；390.6；195.3；97.7；48.8；及24.4 pg/毫升)。預混合的抗-細胞素共軛珠粒經渦流激烈攪動(25X)30秒。該抗-細胞素共軛珠粒使用1X Bio-Plex分析緩衝液稀釋至1X濃度。對每一盤而言，將240微升預混合的珠粒添加至5760微升Bio-Plex分析緩衝液中。Millipore 96-洞過濾盤以100微升/洞阻斷緩衝液予以阻斷。該阻斷緩衝液使用Millipore過濾系統過濾。以毛巾擦拭乾。在過濾盤上以100微升/洞之Bio-Plex分析緩衝液進行2次洗滌並以毛巾擦拭乾。該1X抗-細胞素共軛珠粒經渦流攪動15秒並添加50微升至各洞中。此經過濾並以毛巾擦拭乾。在盤上以100微升/洞之Bio-Plex洗滌緩衝液進行2次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。於各樣品洞中添加25微升血清樣品及25微升稀釋液(Bio-Rad)或50微升標準品。在RT於避光之搖晃器上以設定6培育60秒接著以設定3培育30分

鐘且接著放入冷凍櫃中隔夜。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。對每一盤製備細胞素偵測抗體(約使用前10分鐘)及於5940微升之Bio-Plex偵測抗體稀釋液中添加60微升該預混合之細胞素偵測抗體原料液。添加50微升細胞素偵測抗體並在RT於避光之搖晃器上以設定6培育60秒接著以設定3培育30分鐘。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾並以毛巾擦拭乾。對每一盤製備Strept-PE(約使用前10分鐘)及添加60微升至5940微升之Bio-Plex分析緩衝液。於各洞中添加50微升鏈球抗生素蛋白(Streptavidin)-PE並在RT於避光之搖晃器上以設定6培育60秒接著以設定3培育30分鐘。以Bio-Plex洗滌緩衝液進行3次洗滌。過濾。該等珠粒再懸浮於100微升/洞之Bio-Plex分析緩衝液中。在Luminex儀器上讀取標準品及樣品。接著依據使用四-參數邏輯回歸法(Bio-Plex Manager 2.0, Bio-Rad)以兩倍分產生的12-點標準曲線，將該等強度讀數轉換成皮克(pg)/毫升單位並計算 $IC_{50}$ 。

基本上如上述試驗代表性組員之例舉化合物並以 $IC_{50} < 100$ 毫克/公斤於體內抑制TNF- $\alpha$ 。基本上如上述實例104試驗下列化合物並展現 $IC_{50} < 1$ 毫克/公斤。

#### 對關節內LPS誘發之TNF- $\alpha$ 之效果

於大鼠膝關節經關節內注射LPS誘發TNF- $\alpha$ 合成，其可於軟骨滑膜液中測得。於2小時內可測得高程度的TNF- $\alpha$ 。由關節為發展關節炎的部位，因此此模型可快速決定口服投予化合物對此軟骨中發炎反應是否有效。

將6隻雌性路易士大鼠(150-200克)放入各治療組中。該等動物經口投予載體(1%羧甲基纖維素鈉-0.25% Tween 80)或試驗化合物(1毫克/公斤、3毫克/公斤、10毫克/公斤及30毫克/公斤)。1小時後，於各大鼠右膝關節內投予10微升LPS(10微克)，同時右膝接受10微升食鹽水。2小時後，各膝蓋以100微升食鹽水灌洗。收集灌洗液並儲存在-80℃。

組別1：載體(1% NaCMC-0.25% Tween 80，1毫升，PO)

組別2：試驗化合物(1毫克/公斤，1毫升，PO)

組別3：試驗化合物(3毫克/公斤，1毫升，PO)

組別4：試驗化合物(10毫克/公斤，1毫升，PO)

組別5：試驗化合物(30毫克/公斤，1毫升，PO)

TNF- $\alpha$  以市售ELISA套組(R&D, RAT00)測量。以實例104之化合物處理以0.54毫克/公斤之TMED<sub>50</sub>產生TNF- $\alpha$ 之劑量依存性抑制作用。

#### **B16F10黑色素瘤標的(MAPKAP-K2磷醯化作用)**

自美國菌種中心(Rockville, MD)獲得B16F10黑色素瘤細胞株。該細胞於補充有10%胎牛血清之RPMI-1640培養基中培養。藉溫和胰蛋白酶化之其指數生長期期間收取體外生長之細胞，於培養基中洗滌，並再懸浮於無血清的RPMI-1640培養基中。使用血球計測定存活細胞數並調整至 $1 \times 10^7$ /毫升。腫瘤細胞經皮下注射於正常C57B16小鼠中。每小鼠的接種體積為0.2毫升(2,000,000個細胞)。當腫瘤達300-500毫克時，小鼠使用於在p.o.化合物處理後之固定時間之標的抑制作用研究或p.o.化合物處理後之多次時間點(如3、6、

9、12、15及18小時)收集腫瘤之藥物動力學研究中。

### 蛋白質萃取及免疫墨點分析

如上述收集的腫瘤於液態氮中立即急速冷凍並儲存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 。使用Daunce均質機在冰上於萃取緩衝液(含下列蛋白酶抑制劑之25 mM Tris pH 7.5: 10微克/毫升之亮肽素、10微克/毫升大豆胰凝乳蛋白酶抑制劑、10微克/毫升N-甲苯磺醯基-L-苯基丙胺酸氣甲基酮、10微克/毫升抑肽酶、Na-p-甲苯磺醯基-L-精胺酸甲基酯、7 mM苄脛、0.3 mM苯基甲基磺醯氣及兩錠Roche完全蛋白酶抑制劑混合液; 下列磷酸酶抑制劑: 60 mM  $\beta$ -甘油基磷酸酯、1 mM鈣酸鈉、10 mM氟化鈉、20 mM p-硝基苯基磷酸酯、1  $\mu\text{M}$ 崗田酸(okadaic acid)、1  $\mu\text{M}$ 微囊藻毒素、2.5 mM焦磷酸鈉; 及1 mM二硫蘇糖醇、15 mM EDTA、5 mM EGTA、1% Triton X100及150 mM NaCl)中均質化。組織溶胞物藉於冷凍微離心管中以14,000 rpm及在 $1^{\circ}\text{C}$ 離心20分鐘而澄清化。上澄液移至在冰上預冷凍之新的微離心管中並於液態氮或乾冰中再度急速冷凍。於微溫水中快速解凍至80%完全後, 樣品置於冰上完全解凍。樣品於14,000 rpm及在 $1^{\circ}\text{C}$ 再度離心15分鐘。上澄液移至在冰上預冷凍之新的微離心管中, 並使用Bio-Rad蛋白質分析試劑使用牛血清白蛋白作為蛋白質標準, 測量蛋白質濃度。

蛋白質萃取物以萃取緩衝液平衡。於該蛋白質萃取物中添加等體積之2X SDS樣品緩衝液並於水浴中煮沸5分鐘。對在4-20%梯度SDS-PAGE凝膠上電泳使用每樣品100微克蛋

白質萃取液並移至硝基纖維素(NC)膜上。NC膜於5% BSA 於TBST(20 mM Tris pH=7.5, 500 mM NaCl、0.05% Tween 20 及0.02%疊氮化鈉)中阻斷至少1小時。該等膜接著於一級抗體中以1:1,000以5% BSA之TBST在80 rpm於4°C培育隔夜。膜以TBST洗滌4次各次10分鐘。該等膜接著以二級抗體HRP(馬辣根過氧化酶)共軛物以1:10,000稀釋度於3%脫脂牛奶之TBST中培育40分鐘並以TBST再度洗滌4次各次10分鐘。接著藉增強的化學發光(ECL, Amersham)如製造商所附之指示視覺觀察該免疫墨點。所有一級抗體購自Cell Signaling及二級抗體HRP共軛物係獲自Amersham。電泳所用的凝膠、膜及裝置以及西方墨點係購自Invitrogen。相關的蛋白質區帶使用柯達照相站1000自膠卷定量。

實例104之化合物基本上如上述試驗並展現 $TMED_{50}=3.59$ 毫克/公斤。

#### 大鼠膠原誘發之關節炎效果模式

雌性路易士大鼠(約190克, 查理士河實驗室)以經等體積佐劑(氫氧化鋁)乳化之牛II型膠原(2毫克/毫升)免疫。該等大鼠於靠近尾部基部背側上以約0.3毫克該乳液經皮內予以免疫。所有動物在7天後依據相同方案再度免疫。該等大鼠第一次免疫後12至14天開始發展關節炎(特徵為一或兩個膝蓋紅腫)。該等大鼠在第一次關節炎病徵均等分配成5個處理組且各大鼠以劑量醫囑開始處理14天。

處理組：

組別1 載體(1%羧甲基纖維素鈉+0.25% Tween 80) 1毫



- 升，PO，醫囑×14天
- 組別 2 試驗化合物，5毫克/公斤，1毫升，PO，醫囑×14
- 組別 3 試驗化合物，15毫克/公斤，1毫升，PO，醫囑×14
- 組別 4 試驗化合物，30毫克/公斤，1毫升，PO，醫囑×14
- 組別 5 潑尼松(prednisolone)，10毫克/公斤，1毫升，PO，  
qd×14

以側徑儀一週5天測量膝蓋直徑並記錄。數據表示為在自混合發炎分數及所進行的統計學分析所產生的曲線下方面積(AUC)。實例104之化合物基本上如上述試驗並展現 $TMED_{50}=1.5$ 毫克/公斤(b.i.d.)。

本發明化合物較好以口服投藥。然而，口服投藥並非唯一途徑亦非為唯一較佳途徑。例如，經皮投藥可能對會忘記服藥或對口服投藥易產生暴躁感的病患極為有利，且以便利性或避免與口服投藥之相關潛在併發症而言，靜脈內投藥可能較佳。於特定狀況下，式I化合物亦可藉經皮、肌肉內、鼻內或直腸內路徑投藥。投藥路徑可以任何方式改變，受限於藥物之物理性質、病患及看護者方便性、及其他相關狀況(雷明氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Science)，第18版，Mack出版公司(1990))。

該醫藥組合物可依據醫藥領域熟知的方式製備。該載劑或賦形劑可為固體、半固體或液體物質，其可作為活性成份的載體或介質。適宜載劑或賦形劑為本技藝已知。該醫藥組合物可適用於口服、吸入、非經腸道或局部使用且可以錠劑、膠囊、氣溶膠、吸入劑、栓劑、溶液、懸浮液等

劑型對病患投藥。

本發明化合物可以例如惰性稀釋劑或膠囊或壓縮成錠劑經口投藥。就經口治療投藥之目的而言，化合物可併入賦形劑並以錠劑、扁藥劑、膠糖、甘草劑、懸浮液、糖漿、晶片、口香糖等形式使用。該等製劑應含有至少4%之本發明化合物，但該活性成分可隨特定劑型而異且宜在單位之4重量%至約70重量%之間。組合物中存在的化合物量為可獲得適宜劑量。本發明之較佳組合物及製劑可藉熟知本技藝者悉知之方法決定。

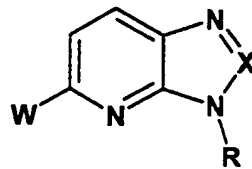
該等錠劑、丸劑、膠囊、扁藥劑等亦可含一或多種下列佐劑：黏合劑如聚乙炔比咯烷酮(povidone)、羥丙基纖維素、微晶纖維素或明膠；賦型劑或稀釋劑如：澱粉、乳糖、微晶纖維素或磷酸二鈣；崩解劑如：交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙炔比咯烷酮(crospovidone)、澱粉乙醇酸鈉、玉米澱粉等；潤滑劑如：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石或氫化植物油；滑澤劑如膠體二氧化矽；濕潤劑如：月桂基硫酸鈉及聚山梨糖醇酯80；及甜味劑如：蔗糖、阿斯巴甜或糖精可予以添加，或矯味劑如：薄荷、水楊酸甲酯或橘子矯味劑。當單位劑型為膠囊時，其除了上述種類的材料以外，可含液體載劑如聚乙二醇或脂肪油。其他單位劑型可含其他各種可修飾單位劑量物理型態之各種物質，如包衣劑。因此，錠劑或丸劑可以糖衣、羥丙基甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯或其他包衣劑包衣。糖漿除了本發明化合物以外，可含有蔗糖作為甜味劑及某種保存劑、染料及著色劑及矯味

劑。製備該等各種組合物所用的材料在所用量下，應為醫藥上純的且非毒性。

式I化合物一般在廣劑量範圍內有效。例如每天劑量落於約0.0001至約30毫克/公斤體重之範圍。有些例中，低於上述範圍的下限之劑量可能更適宜，而其他例中又可能利用較大劑量而不引起任何有害副作用，且因此上述劑量範圍不欲以任何方式限制本發明範圍。應了解確實投藥之化合物量將由醫師視相關環境決定，包含欲處理之病況、選擇的投藥路徑、確實投予的化合物或諸化合物、各病患年齡、體重及反應、及病患病徵之嚴重性。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供式I之激酶抑制劑：



I

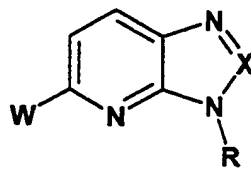
## 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

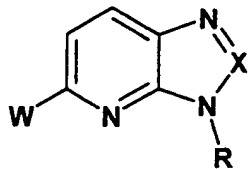


I

### 十、申請專利範圍：

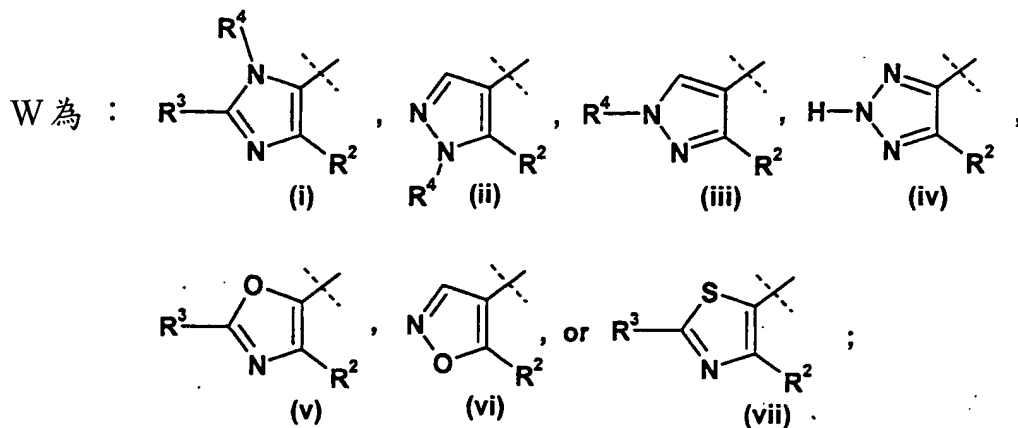
99年8月17日修正本

1. 一種式I之化合物，



I

其中：



X 為 N 或 C-R<sup>1</sup>；

R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>伸烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基)或-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup> 為 氫、胺基、甲基或 -N=CH(NMe)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 為視情況經一或兩個獨立選自鹵基之取代基取代之苯基；

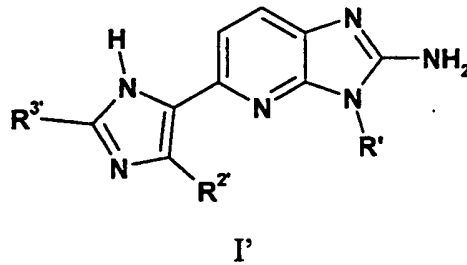
R<sup>3</sup> 為 氫、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基或視情況經一或兩個獨立選自鹵基及三氟甲基之取代基取代之苯基；

R<sup>4</sup> 為 氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基；

R<sup>5</sup>及 R<sup>6</sup>獨立選自 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基組成之組群；或

其醫藥可接受性鹽。

2. 一種式 I' 之化合物，



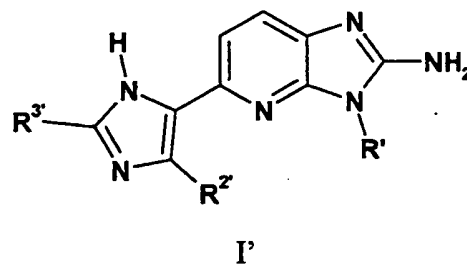
其中：

R' 為 2,2-二甲基丙基 或 1,2,2-三甲基丙基；

R<sup>2'</sup> 為 苯基、4-氟苯基 或 2,4-二氟苯基；

R<sup>3'</sup> 為 第三丁基、2-氟-6-氟苯基、2-氟-6-三氟甲基苯基、  
2,6-二氟苯基 或 2,6-二氯苯基；或其醫藥可接受性鹽。

3. 一種式 I' 之化合物，



其中：

a) R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2-氟-6-三氟甲基苯基；

b) R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 2,6-二氯苯基；

c) R' 為 2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup> 為 4-氟苯基，及 R<sup>3'</sup> 為 第三丁

基；

d) R'為2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup>為苯基，及R<sup>3'</sup>為2-氟-6-氟苯基；

e) R'為2,2-二甲基丙基，R<sup>2'</sup>為2,4-二氟苯基，及R<sup>3'</sup>為第三丁基；

f) R'為1,2,2-三甲基丙基，R<sup>2'</sup>為4-氟苯基，及R<sup>3'</sup>為第三丁基；或

g) R'為1,2,2-三甲基丙基，R<sup>2'</sup>為4-氟苯基，及R<sup>3'</sup>為2,6-二氟苯基；或其醫藥可接受性鹽。

4. 一種化合物，其係為5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺或其醫藥可接受性鹽。
5. 一種化合物，其係為5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺或其富馬酸鹽、二甲烷磺酸鹽、琥珀酸鹽、二馬來酸鹽或二鹽酸鹽。
6. 一種化合物，其係為5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽。
7. 一種醫藥調配物，其包括如請求項1-6中任一項之化合物組合有醫藥可接受性載劑、稀釋劑或賦形劑。
8. 一種如請求項1-6中任一項之化合物之用途，係用於製造供治療可藉抑制p-38激酶而改善或預防之疾病或病況之醫藥。



9. 一種如請求項1-6中任一項之化合物之用途，係用於製造供治療易感性贅瘤之醫藥。
10. 如請求項9之用途，其中該易感性贅瘤為乳癌。
11. 如請求項9之用途，其中該易感性贅瘤為前列腺癌。